

---

Milan Petakov<sup>1</sup>

## GOJAZNOST I KANCER

**Sažetak:** Gojaznost i maligniteti, tj. kancer, predstavljaju dva multifaktorijska oboljenja sa progresivno rastućom epidemijskom prevalencijom poslednjih nekoliko decenija. Očekuje se da će kancer, moguće, prevazići kardiovaskularne bolesti kao vodeći uzrok smrti u budućnosti, sa povećanjem prevalencije za skoro 50% sledećih 15 godina. Brojne eksperimentalne i epidemiološke studije su ustanovile blisku vezu ove dve bolesti, ali je prava priroda ove veze ostala i dalje nedovoljno razjašnjena. Poznato je da je gojaznost glavni faktor rizika za nastanak nekoliko tipova kancera i da je udružena sa lošijim terapijskim ishodom i povećanim mortalitetom u malignim bolestima.

Opservacione studije su pokazale da smanjivanje težine kod ljudi, kao i kalorijska restrikcija kod eksperimentalnih životinja, smanjuje promovišući uticaj gojaznosti na nastanak i razvoj nekoliko tipova kancera, pre svega kancera dojke i prostate.

Brojni podaci pokazuju da je metabolički milje, koji postoji kod gojaznih osoba, idealan za nastanak i razvoj kancera. Gojaznost karakterišu insulinska rezistencija, aberantni metabolizam glikoze, hronična inflamacija i povećana produkcija ostalih metaboličkih hormona kao što su: IGF-1, leptin i adiponektin, što sve zajedno može učestvovati u modulaciji kancerskog rizika.

Bez obzira što su delimično razjašnjeni neki delovi veze gojaznosti i kancera, ostaje na budućim ispitivanjima da omoguće sklapanje celokupnog mozaika onkogeneze u gojaznosti.

**Ključne reči:** gojaznost, kancer, insulinski receptor

Gojaznost i malignitet, tj. kancer, predstavljaju dva multifaktorska oboljenja, čija je prevalencija progresivno rasla poslednjih decenija do pandemijskih razmera. Brojne epidemiološke studije su ustanovile blisku povezanost obe dve bolesti, ali je prava priroda ove veze ostala nedovoljno razjašnjena (1, 2). Poznato je da je gojaznost glavni faktor rizika za nastanak nekoliko tipova kancera, da je udružena sa lošijim terapijskim ishodom i povećanim mortalitetom u malignim bolestima, i postala je „surogat“ za druge kancerske faktore rizika kao što su: visokokalorijska ishrana bogata prevashodno mastima, nedovoljna fizička aktivnost, mali unos vlaknaste hrane

---

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, i-mejl: mpetakov@eunet.rs

i hronično supkliničko inflamatorno stanje (2, 3). Otprilike oko 14% svih smrti od malignih bolesti kod muškaraca i 20% kod žena pripisuje se prekomernoj telesnoj težini i gojaznosti (1, 4, 5).

Veza između prekomerne težine/gojaznosti i kancera nije uvek čvrsta i pravolinijska. Na primer, postojanje gojaznosti pre menopauze smanjuje rizik od premenopauznog kancera dojke, i postojanje gojaznosti u periodu života između 18–30 godine smanjuje rizik od pre- i postmenopauznog kancera dojke (6). Dalje, sve je više dokaza da stanje prekomerne uhranjenosti može da poveća ukupno preživljavanje posle hirurškog i neoadjuvantnog lečenja kod karcinoma jednjaka, posle imunoterapije kod kancera bubrega, ali i kod kancera kolona. Ovaj paradoks je zato nazvan paradoks gojaznosti i upravo ukazuje da je veza gojaznosti i kancera mnogo kompleksnija i daleko prevazilazi primenu samo indeksa telesne mase u proceni stepena gojaznosti, i zahteva uključivanje i starosti osobe, inflamatornog statusa, hormonskog profila, ali i kvaliteta i distribucije masnog tkiva (6).

Brojne epidemiološke studije su pokazale da su gojaznost, kao i šećerna bolest bitni faktori rizika za različite malignitete i da bi insulinska rezistencija sa hiperinsulinemijom mogla da bude glavni činilac, tj. mehanizam u osnovi uticaja gojaznosti na povećani kancerski rizik (7). Stoga se insulinska-IGF (insulinima slični faktori rasta) hipoteza (7, 8) izdvojila kao centralni molekularni mehanizam. Insulinska rezistencija je normalno ograničena na metabolička dejstva insulina, tj. metabolički deo signalnog puta, dok je mitogeni deo insulinskog signalnog puta očuvan, čak i pojačan, što za posledicu ima insulinsku stimulaciju rasta i proliferacije kancerskih ćelija. Mehanizam koji dovodi do selektivne rezistencije metaboličkog kraka insulinskog signalnog puta ostaje nedovoljno razjašnjen, a mogao bi da uključuje dejstvo neesterifikovanih masnih kiselina i inflamatornih citokina. Dakle, insulinska rezistencija dovodi do poremećaja glikozne homeostaze u insulinskim ciljnim tkivima, dok stimuliše ćelijsku proliferaciju u drugim tkivima (8).

Insulin i faktori rasta slični insulinu (IGF) su sestrinski molekuli sa visokim stepenom homologije, koji imaju zajedničkog pretka, a odvojili su se tokom evolucije sa svojim receptorima da bi zadovoljili različite metaboličke ili trofičke funkcije. Oni čine veoma fleksibilnu i kompleksnu signalnu mrežu molekula, jer u određenim okolnostima insulinski receptor može da prenosi mitogeni signal svojstven IGF, a receptor za IGF da prenosi metabolički signal. Kada ćelija podleže malignoj transformaciji, ona ponovo stiče signalne kapacitete koji su svojstveni samo ćelijama u ranim stadijumima razvoja, tj. embriogeneze (9, 10). To podrazumeva ekspresiju varijante insulinskog receptora, koja je poznata kao A forma receptora, koja je obilno ekspimirana u fetalnim, ali i kancerskim tkivima, a koja je osetljiva i na IGF i insulin (8, 11). Kancerske ćelije, pored preterane ekspresije insulinskih receptora i receptora za IGF, takođe ekspimiraju i hibridne receptore nastale rekombinovanjem receptornih proteina (pola receptora ima strukturu receptora za IGF, a druga polovina za insulin) (8). Dakle, tumorske ćelije stiču aberantne signalne kapacitete i tako,

dejavstvom insulina i IGF preko svih ovih receptora, podstiču i ubrzavaju sopstveni rast, proliferaciju i stiču rezistenciju na programiranu smrt, tj. apoptozu. Jedan od mehanizama kojima se telo štiti od kancera je da se početne kancerske ćelije nateraju (indukuju) da izvrše samoubistvo, i to različitim mehanizmima (12, 13). Jedan od tih mehanizama je apoptoza, a insulin i IGF-1 blokiraju apoptozu, tj. štite tumorsku ćeliju od apoptoze.

Inflamacija je dodatni mehanizam koji povezuje gojaznost i kancer (14), jer adipociti proizvode i oslobađaju širok spektar citona (adipokina), uključujući: IL-6 (interleukin 6), TNF-alfa (alfa faktor tumorske nekroze), PAI-1 (inhibitor aktivatora plazminogena 1) i leptin. Svi oni mogu uticati na preživljavanje i rast kancerskih ćelija.

Centralna i najvažnija stvar za lekara-kliničara je briga za pacijenta sa gojaznošću, kod koga bi propisana terapija moguće mogla da modifikuje, tj. poveća rizik od nastanka kancera (3). Na primer, kod gojazne osobe sa šećernom bolešću terapija zasnovana na insulinima mogla bi da promoviše kancer, a primena metformina bi mogla da pruži neku protekciju. No, u svetlu trenutnih dokaza i stečenog znanja svakako da kancerski rizik ne treba da bude glavni činilac u izboru modaliteta lečenja komorbiditeta gojaznosti, uključujući i šećernu bolest kod prosečnog pacijenta. Ali bi se ovo pitanje moglo postaviti kod pacijenta sa visokim rizikom za pojavu ili recidiviranje brojnih kancera.

## ***KANCERSKI ENERGETSKI METABOLIZAM***

Različiti podaci pokazuju da kanceri „vole“ metabolički milje koji postoji kod gojaznih osoba, dakle, sredinu veoma sličnu tumorskoj mikrosredini koja je veoma kompleksna i koja, pored samih kancerskih ćelija, sadrži i čitav repertoar regrutovanih prividno „normalnih“ ćelija, a koje takođe učestvuju u stvaranju uslova za progresivni proces sekvencijalnog sticanja bioloških svojstava malignih ćelija (15).

Dakle, da bi kancerske ćelije mogle nekontrolisano da rastu i umnožavaju se neophodno je da prvo sebi obezbede dovoljno energije putem metaboličkog reprogramiranja, dakle, ključan je energetski metabolizam. Jer kancerski metabolizam je dugo smatran primitivnim i neefikasnim, i izjednačavan je sa aerobnom glikolizom, tj. tzv. Varburgovim efektom. Kod normalnih ćelija glikoza se pretvara u piruvat i potom dalje sagoreva u prisustvu kiseonika u mitohondrijama, pri čemu nastaje približno 36 mol ATP (adenozin-trifosfat) po molu glikoze. Kancerske ćelije dramatično menjaju metabolizam u onkogenezi u pravcu krajnje neefikasnog konvertovanja piruvata u laktat u citoplazmi kancerskih ćelija, kao što to čine bakterije u anaerobnim uslovima, iako to kancerske ćelije čine i u prisustvu kiseonika, zbog čega ovaj mehanizam nosi naziv aerobna glikoliza (15, 16). Pri tome od 1 mola glikoze ne nastaje kao kod normalnih ćelija 36 mola ATP već samo 4 mola ATP. I kako ovaj deficit u generisanju

ATP-a maligne ćelije nadoknađuju, tj. kompenzuju? Tako što enormno povećavaju ulazak, tj. „priliv“ glikoze u kancersku ćeliju. Dakle, mora da postoji endokrini milje koji obezbeđuje kancerske ćelije. Tako se stiže do prvog mosta koji jasno povezuje kancer i gojaznost, a to je sistem insulin-IGF, tj. insulinsko-kancerska hipoteza (15). Već pedesetak godina se zna da insulin deluje kao promotor rasta i proliferacije i zdravih i malignih tkiva. Postoji ćelijska linija naročito agresivnog karcinoma dojke, koja je izrazito senzitivna na insulin, a potom ćelije karcinoma dojke ispoljavaju insulinske receptore iako ih ne poseduju normalne ćelije dojke od kojih ovi tumori nastaju. Brojni su karcinomi koji se karakterišu ogromnom ekspresijom insulinskih receptora, kao što su karcinomi prostate, kolone i dojke.

I ovi receptori se tu nalaze očigledno sa određenim razlogom, i to da obezbede značajno veće preuzimanje glikoze putem povećane aktivnosti insulinskog signalnog puta. Sada tumorske ćelije aktivacijom sopstvenih insulinskih receptora povećavaju metabolizam glikoze 10–20 puta, što za posledicu ima i povećano generisanje reaktivnih kiseoničnih radikala koji mogu da indukuju mutacije u genomu (15). Time nastaje „začarani krug“ u kome brže sagorevanje glikoze dovodi do stvaranja veće količine slobodnih radikala koji mogu da oštete genom. I time se dobija maksimalno ubrzanje, tj. progresija kancera. A koja je uloga IGF-1 u celoj priči? Većina gojaznih osoba ima povećane koncentracije ne samo insulina u plazmi već i IGF (insulinu slični faktori rasta). IGF se mogu vezati i aktivirati ne samo insulinske receptore, već i himerične receptore sa istom kaskadom uticaja na metabolizam glikoze.

Ključno pitanje je zašto kancerske ćelije uvode neefikasan način proizvodnje energije oličen u Vartburgovoj aerobnoj glikolizi? Šta time dobijaju? Zašto jednostavno ne zadrže oksidativnu fosforilaciju? Smatra se da je to zato što se aerobnom glikolizom sačuva ugljenično jezgro glikoze koje se preusmerava u pravcu akumuliranja masnih kiselina, tj. triglicerida koji su kancerskoj ćeliji potrebni za pravljenje novih ćelijskih membrana ćelija ćerki, ali i za pravljenje novih molekula DNK i proteina prilikom procesa kancerske replikacije. Dakle, maligne ćelije preuzimaju neefikasan način proizvodnje energije jer njime obezbeđuju građivni materijal za dobijanje novih kancerskih ćelija. I ovu razmenu mogu da priušte jer se deficit u proizvodnji energije nadoknađuje enormnim povećanjem preuzimanja („priliva“) glikoze od strane tumorskih ćelija (15, 16, 17).

Kako se ova hipoteza može primeniti kod kancera koji ne ekspresuju insulinske receptore? Ovde transdukcija insulinskog signala ne počinje od membranskog receptora na membranama kancerskih ćelija, već je posledica određenih mutacija u samom insulinskom signalnom putu. Pre svega mutacija PI-3K (fosfatidil-inozitol-3 kinaza), ili mutacije koje dovode do konstitutivne aktivacije ovog signalnog puta, dovode do toga da kancerska ćelija više ne zavisi od insulina u njenoj mikrosredini jer on postaje nepotreban. Dakle, insulinska signalizacija je konstitutivno uključena i bez prisustva insulina. Signalni put PI-3K je mesto gde se susreću signalni putevi

određenih faktora rasta sa insulinskim putem, i na nivou PI-3K ispoljava dejstvo i bitan tumor-supresorski gen koji se naziva PTEN (fosfataza i tenzin homolog) (16). Ovaj gen najčešće trpi delecije kod velikog broja različitih uznapredovalih humanih karcinoma. Ako nema mutacije koje pojačavaju aktivnost signalnog puta PI-3K onda će kancer biti zavisian od insulina i IGF u cirkulaciji. Ako postoji mutacija PI-3K onda kancersku ćeliju ne zanima insulinski milje oko tumorskih ćelija.

## **ZAKLJUČAK**

Maligne bolesti su među glavnim komplikacijama gojaznosti i tipa 2 šećerne bolesti (18). Potraga za malignim bolestima treba da bude deo kliničkog ispitivanja kod gojaznih pacijenata. Svakako da je potrebno definisati tipove kancera na koje treba sprovesti skrining.

Što je duže trajanje stanja prekomerne telesne težine i gojaznosti veći je rizik od nastanka različitih tipova kancera. I stepen gojaznosti u odraslom životnom dobu izgleda da ima važnu ulogu u riziku od nastanka kancera. Smanjenje dužine trajanja gojaznosti u odraslom dobu izgleda da redukuje kancerski rizik (19, 20). Otuda prevenciju gojaznosti treba sprovesti u što ranijem životnom dobu.

I gojaznost i tip 2 šećerne bolesti se karakterišu postojanjem stanja insulinske rezistencije. Smatra se da insulinska rezistencija predstavlja faktor rizika za brojne kancere (12, 13). Pretpostavljena insulin-kancerska hipoteza stoji na stanovištu da hiperinsulinemija i povećan nivo IGF-1, adipokina i drugih faktora rasta kod insulinske rezistencije povećavaju rizik onkogeneze. Malo je verovatno da insulinska rezistencija ima bitnu ulogu u inicijaciji kancera, tj. ranim stadijumima nastanka kancera jer je indukcija kancerske ćelije veoma komplikovan proces. Bez obzira što se naziru delovi veze gojaznosti i kancera, mnogi komadići ove velike zagonetke i dalje ostaju nerazjašnjeni i na budućim je ispitivanjima da omoguće sklapanje celokupnog mozaika onkogeneze u gojaznosti.

## **LITERATURA**

1. Harris HLB, Macaulay MV, David A. Harris AD at al. Obesity: a perfect storm for carcinogenesis. *Cancer and Metastasis Reviews* (2022)41: 491–515.
2. Cozzo JA, Fuller MA, Makowski L. Contribution of Adipose Tissue to Development of Cancer. *Compr Physiol* 2018, 8(1): 237–282.
3. Ford AN, Lashinger ML, Allott HE, Hursting DS. Mechanistic targets and phytochemical strategies for breaking the obesity – cancer link. *Front Oncol* 2013(3): 1–6.
4. Trevellin E, Bettini S, Pilatone A at al. Obesity, the Adipose Organ and Cancer in Humans: Association or Causation? *Biomedicines* 2023(11): 1–25.

5. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579–91.
6. Devericks NE, Carson SM, McCullough EL at al. The obesitybreast cancer link: a multidisciplinary perspective. *Cancer and Metastasis Reviews* (2022)41: 607–625.
7. Belfiore A, Malaguarnera R. Insulin receptor and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011, 18: 125–147.
8. Befiore A, Frasca F, Pandini G I sar. Insulin receptor isosofrms and insulin receptor/insulin growth factors receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev* 2009, 30(6): 586–623.
9. Lashinger ML, Ford AN, Hursting DS. Interacting inflammatory and growth factor signals underlie the obesity-cancer link. *J Nutrit* 2013: 109–113.
10. Gallagher JE, LeRoith D. Minireview:IGF, insulin and cancer. *Endocrinology* 2011, 152(7): 2546–51.
11. Renehan GA, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 2006, 17(8): 328–336.
12. Allott HE, Hursting DS. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocr Related Cancer* 2015: 365–386.
13. Ye J, Kraegen T. Insulin resistance: central and peropheral mechanisms. The 2007 Sock Conference Report. *Obesity Reviews* 2007, 9: 30–34.
14. Kolb R, Sutterwala SF, Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Current Opinion in Pharmacology* 2016, 29: 77–89.
15. Taubes G. Unraveling the obesity-cancer connection. *Science* 2012, 335: 28–32.
16. Smith U. PTEN-linking metabolism, cell growth and cancer. *J Engl J Med* 2012, 13: 1061–3.
17. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even Warburg did not atncipate. *Csncer Cell* 2012, 21(3): 297–308.
18. Fagundes Assumpção JA, Pasquarellido Nascimento G, Saldanha Viegas Duarte M at al. The ambiguous role of obesity in oncology by promoting cancer but boosting antitumor immunotherapy. *Journal of Biomedical Science* (2022), 29: 12.
19. Arnold M, Jiang L, Stefanick LM i sar. Duration of adulthood overweight, obesity, and cancer risk in the Women's Health initiative: SA longitudinal study from the United States. *PLOS Medicine* 2016: 1–16.
20. Gallagher EJ, LeRoith D. Insulin, insulin resistance, obesity and cancer. *Curtr Diab Rep* 2010, 10: 93–100.