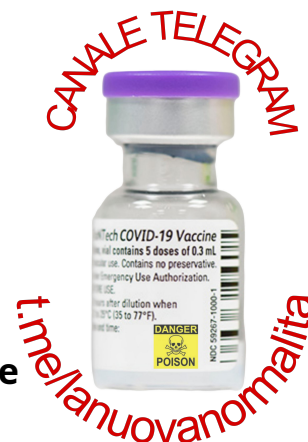




L'ivermectina combinata con la metioninasi ricombinante (rMETase) eradica sinergicamente le cellule del cancro al pancreas MiaPaCa-2

SEI MORINAGA^{1,2,3}, QINGHONG HAN¹, KOHEI MIZUTA^{1,2}, BYUNG MO KANG^{1,2}, MICHAEL BOUVET², NORIO YAMAMOTO³, KATSUHIRO HAYASHI³, HIROAKI KIMURA³, SHINJI MIWA³, KENTARO IGARASHI³, TAKASHI HIGUCHI³, HIROYUKI TSUCHIYA³, SATORU DEMURA³ e ROBERT M. HOFFMAN^{1,2}

¹AntiCancer Inc., San Diego, CA, Stati Uniti;

²Dipartimento di Chirurgia, Università della California, San Diego, CA, USA;

³Dipartimento di Chirurgia Ortopedica, Scuola di Specializzazione in Scienze Mediche, Università di Kanazawa, Kanazawa, Giappone

Astratto. *Contesto/Obiettivo:* L'ivermectina è stata inizialmente utilizzata come farmaco veterinario, dimostrando efficacia contro diversi parassiti. Il cancro al pancreas è attualmente una delle malattie più recalcitranti. Lo scopo del presente studio era dimostrare la sinergia della combinazione di metioninasi ricombinante (rMETase) e ivermectina per eradicare le cellule tumorali pancreatiche umane in vitro. *Materiali e metodi:* Le cellule tumorali pancreatiche umane MiaPaCa-2 sono state coltivate in terreno di coltura di Eagle modificato di Dulbecco (DMEM) con l'aggiunta del 10% di siero bovino fetale e 1 UI/ml di penicillina/streptomycin. La riduzione della vitalità cellulare da parte di rMETase da sola e ivermectina da sola e la loro combinazione sulle cellule MiaPaCa-2 è stata determinata con il reagente WST. Quattro gruppi sperimentali sono stati esaminati in vitro: gruppo di controllo senza trattamento; ivermectina da sola; rMETase da sola; ivermectina in combinazione con rMETase. *Risultati:* L'IC₅₀ di ivermectina per le cellule MiaPaCa-2 era di 5,9 µM. L'IC₅₀ di rMETasi sulle cellule MiaPaCa-2 era di 2,93 U/ml. L'ivermectina (5,9 µM) più rMETasi (2,93 U/ml) hanno ridotto sinergicamente la vitalità delle cellule MiaPaCa-2,

rispetto alla sola ivermectina (riduzione dell'80% vs. riduzione del 45%, rispettivamente $p < 0,05$). *Conclusione:* la combinazione di ivermectina e rMETase ha eradicato efficacemente le cellule tumorali pancreatiche MiaPaCa-2. I risultati attuali indicano il potenziale clinico futuro della combinazione di rMETase, attualmente somministrata per via orale ai pazienti come integratore alimentare, e ivermectina orale nel carcinoma pancreatico.

L'ivermectina è stata inizialmente utilizzata come farmaco veterinario e si è dimostrata altamente efficace contro diversi parassiti, tra cui ascaridi gastrointestinali, vermi polmonari e acari (1). Il premio Nobel è stato assegnato a Satoshi Omura e William C. Campbell nel 2015 per l'ivermectina come nuova terapia contro i parassiti degli ascaridi (1). L'ivermectina induce l'arresto del ciclo cellulare e l'apoptosi nelle cellule HeLa attraverso una via mitocondriale (2). L'ivermectina ha inoltre dimostrato efficacia antitumorale contro il cancro del colon, il cancro al seno, il cancro ovarico, il melanoma e la leucemia in studi preclinici (3).

La dipendenza da metionina nel cancro, nota anche come effetto Hoffman, è un segno distintivo fondamentale e generale del cancro (4). Numerosi studi hanno dimostrato che la metioninasi ricombinante (rMETasi), il terreno privo di metionina o una dieta a basso contenuto di metionina sono sinergici con la chemioterapia per tutti i principali tipi di cancro, sia in studi preclinici che in clinica (5-24). Recentemente abbiamo dimostrato che la combinazione di rMETasi con farmaci chemioterapici può invertire sinergicamente la resistenza delle cellule tumorali a farmaci come eribulina, trabectedina, docetaxel e doxorubicina (5, 12-13, 15, 16).

Il cancro al pancreas è uno dei tumori più difficili da trattare al mondo, altamente aggressivo e con una prognosi infausta. Terapie mirate, come gli inibitori di KRAS, sono state valutate in modelli preclinici e studi clinici di fase iniziale per il cancro al pancreas (25). Gli inibitori dei checkpoint immunitari e le terapie con cellule CAR-T sono stati testati su cellule tumorali del pancreas (26).

Corrispondenza a: Dott. Robert M. Hoffman, AntiCancer Inc, 7917 Ostrow St, Suite B, San Diego, CA, 92111, USA Tel: +1 6198852284, e-mail: all@anticancer.com

Parole chiave: Ivermectina, metioninasi ricombinante, sinergia, cancro al pancreas, dipendenza da metionina, effetto Hoffman.

©2025 L'autore/gli autori. Pubblicato dall'Istituto Internazionale per la Ricerca Antitumorale.



Questo articolo è un articolo open access distribuito secondo i termini e le condizioni della licenza internazionale Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

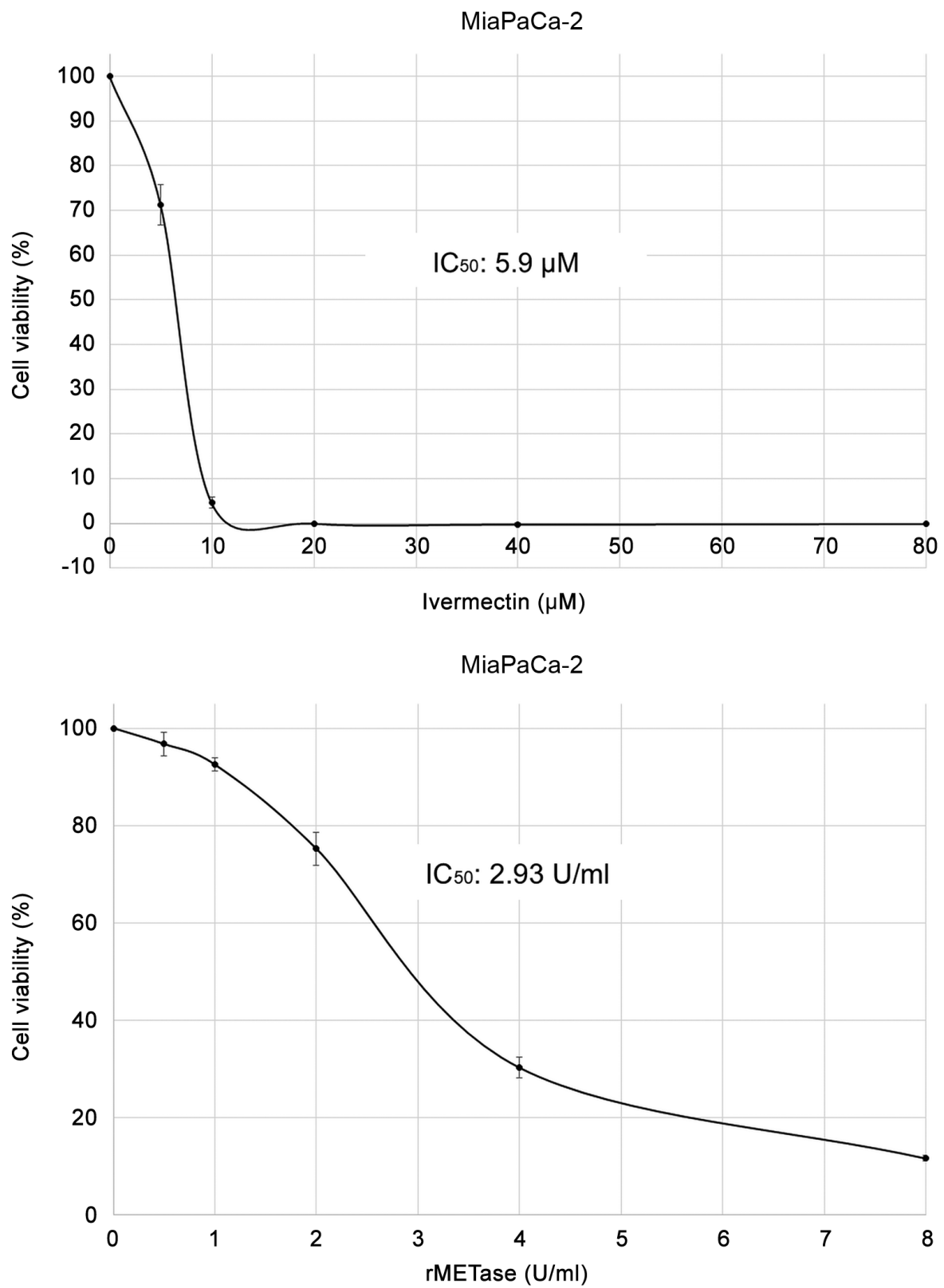


Figura 1. CIRCUITO INTEGRATO di determinazione di ivermectina e metioninasi ricombinante (rMETase) su cellule di cancro pancreatico MiaPaCa-2. (A) IC₅₀ di ivermectina sulle cellule MiaPaCa-2. (B) IC₅₀ di rMETasi sulle cellule MiaPaCa-2.

Tuttavia, il cancro al pancreas rimane recalcitrante, con un alto tasso di mortalità e opzioni limitate, in particolare per gli stadi avanzati (27). Un recente studio clinico sul cancro al pancreas metastatico ha dimostrato che FOLFOX-6 (oxaliplatino, leucovorina e 5-fluorouracile), aggiunto alla terapia standard di nab-paclitaxel più gemcitabina, ha aumentato la sopravvivenza globale mediana a 13,2 mesi rispetto ai 9,7 mesi con la terapia standard. Tuttavia, la tossicità del trattamento è stata maggiore con il nuovo regime (28). Pertanto, vi è un bisogno critico per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche che offrano maggiore efficacia e sicurezza, poiché la maggior parte dei trattamenti attuali è associata a significativi effetti avversi e risultati a lungo termine limitati.

Lo scopo del presente studio era dimostrare la sinergia della combinazione di rMETase e ivermectina sulle cellule tumorali pancreatiche umane, *in vitro*, come nuovo paradigma per il trattamento del cancro al pancreas.

Materiali e metodi

Cultura cellulare. Le cellule tumorali pancreatiche MiaPaCa-2 sono state ottenute dall'American Type Culture Collection (ATCC) (Manassas, VA, USA). Le cellule MiaPaCa-2 sono state coltivate in terreno di coltura Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) con l'aggiunta di siero bovino fetale (FBS) al 10% e 1 UI/ml di penicillina/streptomycin (10-013-CV; Corning, Corning, NY, USA).

Reagenti. L'ivermectina è stata ottenuta da MedChemExpress (Monmouth Junction, NJ, USA). La metioninasi ricombinante (rMETase) è stata prodotta da AntiCancer Inc. come precedentemente descritto (29).

Test di sensibilità al farmaco 1: Determinazione della IC₅₀ di ivermectina e rMETasi sul pancreas MiaPaCa-2-cellule cancerose in vitro. La vitalità cellulare è stata determinata con il reagente WST-8 (Dojindo Laboratory, Kumamoto, Giappone). Le cellule MiaPaCa-2 sono state coltivate in piastre da 96 pozzetti, con 3×10³ cellule per pozzetto, in DMEM (100 µl per pozzetto). rMETasi (da 0,5 U/ml a 8 U/ml) o ivermectina (da 5 µM a 80 µM) sono state aggiunte alle cellule per 72 ore. Al termine del periodo di coltura, 10 µl della soluzione WST-8 sono stati aggiunti a ciascun pozzetto. Successivamente, la piastra è stata incubata per 1 ora a 37°C. L'assorbimento è stato misurato a 450 nm con un lettore di micropiastre (SUNRISE: TECAN, Mannedorf, Svizzera), che indica il numero di cellule vitali. Microsoft Excel per Mac 2016 versione 15.52 (Microsoft, Redmond, WA, USA) è stato utilizzato per generare le curve di sensibilità al farmaco. ImageJ versione 1.53k (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) è stato utilizzato per determinare le concentrazioni inibitorie semi-massimali (IC₅₀). Ogni esperimento è stato condotto due volte in triplicato.

Test di sensibilità al farmaco 2: determinazione della sinergia di ivermectina e rMETasi sulle cellule di cancro al pancreas MiaPaCa-2. Le cellule MiaPaCa-2 sono state seminate in piastre da 96 pozzetti a una densità di 3×10³ cellule per pozzetto. Le cellule sono state trattate come segue 24 ore dopo: Controllo (DMEM); ivermectina da sola (5,9 µM [IC₅₀]); rMETasi da sola (2,93 U/ml [IC₅₀]); ivermectina (5,9 µM [IC₅₀]) più rMETase (2,93 U/ml [IC₅₀]). La vitalità delle cellule è stata valutata 72 ore dopo, come descritto sopra.

Analisi statistica Il software EZR (Jichi Medical University, Saitama, Giappone) è stato utilizzato per le analisi statistiche (30). Un'analisi Tukey-Kramer è stata utilizzata per analizzare la relazione tra variabili e *P*-i valori ≤0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.

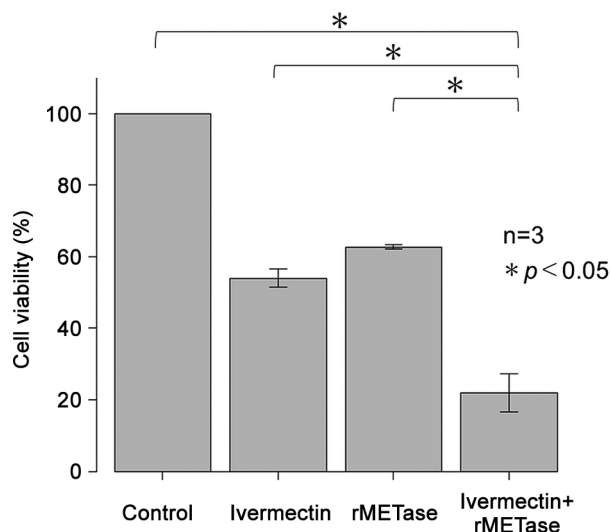


Figura 2. Efficacia della combinazione di ivermectina e metioninasi ricombinante (rMETase) su cellule di carcinoma pancreatico MiaPaCa-2. Controllo (DMEM); ivermectina (5,9 µM [IC₅₀ per le cellule MiaPaCa-2]); rMETasi (2,93 U/ml [IC₅₀ per le cellule MiaPaCa-2]); ivermectina (5,9 µM [IC₅₀ per le cellule MiaPaCa-2]) più rMETase (2,93 U/ml [IC₅₀ per le cellule MiaPaCa-2]).

Risultati

CIRCUITO INTEGRATO di ivermectina da sola e rMETase da sola sulle cellule del cancro pancreatico MiaPaCa-2. Il CI₅₀ il valore di ivermectina da sola sulle cellule MiaPaCa-2 era di 5,9 µM. L'IC₅₀ per la sola rMETase sulle cellule MiaPaCa-2 era pari a 2,93 U/ml (Figura 1).

Sinergia di rMETase più ivermectina sulle cellule tumorali del pancreas MiaPaCa-2. Rispetto alle cellule di controllo, il trattamento con sola ivermectina ha ridotto la vitalità delle cellule MiaPaCa-2 di circa il 54%, la sola rMETase ha ridotto la vitalità delle cellule MiaPaCa-2 del 37% e la combinazione di ivermectina (5,9 µM [IC₅₀]) più rMETase (2,93 U/ml [IC₅₀]) ha causato una riduzione significativamente maggiore della vitalità delle cellule MiaPaCa-2, circa l'80% rispetto alla sola ivermectina o alla sola rMETase, *P*<0,05 (Figura 2).

Discussione

Il cancro al pancreas è la quarta causa più frequente di mortalità per cancro a livello globale ed è uno dei tumori più resistenti. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è di circa il 10% a causa della diagnosi tardiva, delle metastasi ricorrenti e delle limitate alternative terapeutiche (31-34). Di conseguenza, è essenziale identificare nuovi agenti chemioterapici e progettare strategie terapeutiche efficaci.

L'ivermectina è un farmaco antiparassitario approvato dall'Food and Drug Administration (FDA) statunitense per uso umano

ed è ampiamente utilizzato negli animali (35). L'ivermectina ha dimostrato efficacia contro il cancro al seno, il cancro gastrointestinale, il cancro urologico, le neoplasie ematologiche, il cancro dell'apparato riproduttivo, il glioma, il cancro polmonare e il melanoma, nonché contro le cellule HeLa, in studi di laboratorio (36). L'ivermectina inverte la resistenza multifarmaco, sopprime l'angiogenesi e riduce la biogenesi mitocondriale (37).

La restrizione della metionina (MR) da parte della rMETasi provoca l'arresto reversibile delle cellule tumorali nella fase tardiva S/G2fase del ciclo cellulare in cui si verifica il danno al DNA (38). L'ivermectina induce G1Arresto del ciclo di fase /S nelle cellule tumorali, che può anche causare danni al DNA (2, 39). Nel presente studio, la combinazione di rMETasi e ivermectina ha mostrato un'efficacia sinergica contro le cellule tumorali pancreatiche MiaPaCa-2.

La principale limitazione dello studio attuale è che è stato eseguito *in vitro*, utilizzando una singola linea cellulare. Sebbene questa linea cellulare sia comunemente utilizzata nella ricerca sul cancro al pancreas, basarsi su un singolo modello limita la generalizzabilità dei nostri risultati, poiché i risultati potrebbero variare tra diverse linee cellulari tumorali. Inoltre, i meccanismi molecolari alla base dell'efficacia sinergica osservata non sono stati esplorati nel presente studio, lasciando irrisolti interrogativi sui percorsi e le interazioni specifici responsabili dell'efficacia del trattamento. Studi futuri dovrebbero includere una gamma più ampia di linee cellulari, indagare i meccanismi molecolari coinvolti e includere valutazioni della tossicità per fornire una valutazione più completa del potenziale terapeutico e della sicurezza del presente approccio.

Tuttavia i risultati attuali dimostrano il potenziale terapeutico dell'ivermectina più rMETase, come trattamento combinato per i pazienti affetti da cancro al pancreas.

rMETase è efficace perché agisce sul segno distintivo fondamentale del cancro, la dipendenza da metionina (4, 38, 40-66).

Conflitti di interessi

Gli autori hanno dichiarato che non vi sono conflitti di interesse in relazione a questo studio.

Contributi degli autori

SM, RMH e QH hanno progettato lo studio. QH ha fornito rMETase. SM ha eseguito gli esperimenti. SM ha contribuito in modo significativo alla stesura dell'articolo, che è stato poi revisionato da RMH. KM, BMK, MB, NY, KH, HK, SM, KI, TH, HT, QH e SD hanno letto criticamente il manoscritto.

Ringraziamenti

Questo articolo è dedicato alla memoria di AR Moossa, MD, Sun Lee, MD, Professor Gordon H. Sato, Professor Li Jiaxi, Masaki Kitajima, MD, Joseph R. Bertino, MD, Shigeo Yagi, MDD, JAR Mead, Ph.D., Eugene P. Frenkel, MD, Professor Lev Bergelson, Professor Sheldon Penman, Professor John R. Raper, Joseph Leighton, MD e John Mendelsohn, MD.

Riferimenti

- Campbell WC: Ivermectina: una riflessione sulla semplicità (Lezione Nobel). *Angew Chem Int Ed Engl* 55(35): 10184-10189, 2016. DOI: 10.1002/anie.201601492
- Zhang P, Zhang Y, Liu K, Liu B, Xu W, Gao J, Ding L, Tao L: L'ivermectina induce l'arresto del ciclo cellulare e l'apoptosi delle cellule HeLa *tramite* via mitocondriale. *Cell Prolif* 52(2): e12543, 2019. DOI: 10.1111/cpr.12543
- Wang K, Gao W, Dou Q, Chen H, Li Q, Nice EC, Huang C: L'ivermectina induce l'autofagia citostatica mediata da PAK1 nel cancro al seno. *Autophagy* 12(12): 2498-2499, 2016. DOI: 10.1080/15548627.2016.1231494
- Hoffman RM, Erbe RW: Elevati tassi in vivo di biosintesi della metionina in cellule umane e maligne di ratto trasformate, auxotrofiche per la metionina. *Proc Natl Acad Sci USA* 73(5): 1523-1527, 1976. DOI: 10.1073/pnas.73.5.1523
- Morinaga S, Han Q, Mizuta K, Kang BM, Bouvet M, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Higuchi T, Tsuchiya H, Demura S, Hoffman RM: Sinergia selettiva di metioninasi ricombinante più docetaxel contro cellule di fibrosarcoma resistenti e sensibili al docetaxel rispetto ai fibroblasti normali. *Anticancer Res* 44(12): 5207-5213, 2024. DOI: 10.21873/anticancer.17347
- Choobin BB, Kubota Y, Han Q, Ardjmand D, Morinaga S, Mizuta K, Bouvet M, Tsunoda T, Hoffman RM: La metioninasi ricombinante riduce la dose efficace di regorafenib contro le cellule tumorali del colon: una strategia per l'uso clinico diffuso di un farmaco tossico. *Cancer Diagn Progn* 3(6): 655-659, 2023. DOI: 10.21873/cdp.10268
- Morinaga S, Han Q, Kubota Y, Mizuta K, Kang BM, Sato M, Bouvet M, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Higuchi T, Tsuchiya H, Hoffman RM: Ampia sinergia tra metioninasi ricombinante ed eribulina contro le cellule del fibrosarcoma ma non contro i fibroblasti normali. *Anticancer Res* 44(3): 921-928, 2024. DOI: 10.21873/anticancer.16886
- Ardjmand D, Kubota Y, Sato M, Han Q, Mizuta K, Morinaga S, Hoffman RM: Sinergia selettiva della rapamicina combinata con metioninasi sulle cellule tumorali rispetto alle cellule normali. *Anticancer Res* 44(3): 929-933, 2024. DOI: 10.21873/anticancer.16887
- Kubota Y, Han Q, Morinaga S, Tsunoda T, Hoffman RM: Rapida riduzione del CEA e metastasi stabili in un paziente con cancro del retto NRAS-mutante trattato con FOLFIRI e bevacizumab in associazione con metioninasi ricombinante orale e dieta a basso contenuto di metionina in caso di recidiva metastatica dopo trattamento con FOLFIRI e bevacizumab da soli. *In Vivo* 37(5): 2134-2138, 2023. DOI: 10.21873/invivo.13310
- Sato M, Han Q, Kubota Y, Baranov A, Ardjmand D, Mizuta K, Morinaga S, Kang BM, Kobayashi N, Bouvet M, Ichikawa Y, Nakajima A, Hoffman RM: La metioninasi ricombinante ha ridotto di 15 volte la dose efficace di irinotecan contro le cellule tumorali del colon: una strategia per un trattamento efficace e a bassa tossicità del cancro del colon. *Anticancer Res* 44(1): 31-35, 2024. DOI: 10.21873/anticancer.16785
- Kubota Y, Aoki Y, Masaki N, Obara K, Hamada K, Han Q, Bouvet M, Tsunoda T, Hoffman RM: La restrizione della metionina nel glioma non induce MGMT e migliora notevolmente l'efficacia del temozolomide in un modello ortotopico di topo nudo: un potenziale approccio curabile a una malattia clinicamente incurabile.

- Biochem Biophys Res Commun 695: 149418, 2024. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.149418
- 12 Morinaga S, Han Q, Kubota Y, Mizuta K, Kang BM, Sato M, Bouvet M, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Higuchi T, Tsuchiya H, Demura S, Hoffman RM: L'agente legante il DNA trabectedina, in combinazione con la metioninasi ricombinante, è sinergico nel ridurre la vitalità delle cellule di fibrosarcoma e indurre la frammentazione nucleare, ma non sui fibroblasti normali. Anticancer Res 44(6): 2359-2367, 2024. DOI: 10.21873/anticancerres.17043
- 13 Morinaga S, Han Q, Mizuta K, Kang BM, Sato M, Bouvet M, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Higuchi T, Tsuchiya H, Demura S, Hoffman RM: La metioninasi ricombinante è selettivamente sinergica con la doxorubicina contro le cellule di fibrosarcoma wild-type rispetto alle cellule normali e supera il fibrosarcoma altamente resistente alla doxorubicina. Anticancer Res 44(8): 3261-3268, 2024. DOI: 10.21873/anticancerres.17144
- 14 Kubota Y, Han Q, Aoki Y, Masaki N, Obara K, Hamada K, Hozumi C, Wong ACW, Bouvet M, Tsunoda T, Hoffman RM: Sinergia tra restrizione della metionina e chemioterapia: la nuova generazione rivoluzionaria di trattamenti contro il cancro. Cancer Diagn Progn 3(3): 272-281, 2023. DOI: 10.21873/cdp.10212
- 15 Morinaga S, Han Q, Mizuta K, Kang BM, Sato M, Bouvet M, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Higuchi T, Tsuchiya H, Demura S, Hoffman RM: Superare l'elevata resistenza alla trabectedina del sarcoma dei tessuti molli con la metioninasi ricombinante: una potenziale soluzione a un problema clinico recalcitrante. Anticancer Res 44(9): 3785-3791, 2024. DOI: 10.21873/anticancerres.17203
- 16 Morinaga S, Han Q, Mizuta K, Kang BM, Sato M, Bouvet M, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Higuchi T, Tsuchiya H, Demura S, Hoffman RM: La metioninasi ricombinante aumenta l'efficacia dell'eribulina di 16 volte nelle cellule di fibrosarcoma HT1080 altamente resistenti all'eribulina, dimostrando il potenziale per superare la sfida clinica del sarcoma dei tessuti molli farmaco-resistente. Anticancer Res 44(9): 3777-3783, 2024. DOI: 10.21873/anticancerres.17202
- 17 Sato M, Han Q, Mori R, Mizuta K, Kang BM, Morinaga S, Kobayashi N, Ichikawa Y, Nakajima A, Hoffman RM: Riduzione dei biomarcatori tumorali da molto alti a normali e da lesioni metastatiche estese a non rilevabilità in una paziente con carcinoma mammario HER2-positivo in stadio IV trattata con trastuzumab deruxtecan a basso dosaggio in combinazione con metioninasi ricombinante orale e dieta a basso contenuto di metionina. Anticancer Res 44(4): 1499-1504, 2024. DOI: 10.21873/anticancerres.16946
- 18 Kubota Y, Sato T, Hozumi C, Han Q, Aoki Y, Masaki N, Obara K, Tsunoda T, Hoffman RM: Superiorità della [(11)C]metionina rispetto al [(18)F]deossiglucosio per l'imaging PET di diversi tipi di cancro a causa della dipendenza da metionina da parte del cancro. Int J Mol Sci 24(3): 1935, 2023. DOI: 10.3390/ijms24031935
- 19 Kubota Y, Han Q, Masaki N, Hozumi C, Hamada K, Aoki Y, Obara K, Tsunoda T, Hoffman RM: Eliminazione delle metastasi linfonodali ascellari in una paziente con carcinoma mammario lobulare invasivo trattata con chemioterapia neoadiuvante di prima linea associata a restrizione della metionina. Anticancer Res 42(12): 5819-5823, 2022. DOI: 10.21873/anticancerres.16089
- 20 Kubota Y, Han Q, Hamada K, Aoki Y, Masaki N, Obara K, Tsunoda T, Hoffman RM: Malattia stabile a lungo termine in un paziente con cancro del retto trattato con restrizione di metionina con somministrazione orale metioninasi ricombinante e una dieta a basso contenuto di metionina. Anticancer Res 42(8): 3857-3861, 2022. DOI: 10.21873/anticancerres.15877
- 21 Kubota Y, Han Q, Hozumi C, Masaki N, Yamamoto J, Aoki Y, Tsunoda T, Hoffman RM: Paziente con cancro al pancreas in stadio IV trattato con FOLFIRINOX in combinazione con metioninasi orale: un caso estremamente raro con malattia stabile a lungo termine. Anticancer Res 42(5): 2567-2572, 2022. DOI: 10.21873/anticancerres.15734
- 22 Han Q, Tan Y, Hoffman RM: Somministrazione orale di La metioninasi è associata a una riduzione del 70% del PSA in un paziente con carcinoma prostatico metastatico osseo e del 50% della metionina circolante in un paziente con carcinoma ovarico in stadio avanzato. Anticancer Res 40(5): 2813-2819, 2020. DOI: 10.21873/anticancerres.14254
- 23 Sato M, Han Q, Mizuta K, Mori R, Kang BM, Morinaga S, Kobayashi N, Ichikawa Y, Nakajima A, Hoffman RM: Estesa riduzione di volume e malattia stabile a lungo termine in una paziente adolescente con glioma di alto grado trattata con temozolomide e radioterapia in combinazione con metioninasi ricombinante orale e dieta a basso contenuto di metionina. In Vivo 38(3): 1459-1464, 2024. DOI: 10.21873/invivo.13591
- 24 Sato M, Han Q, Hozumi C, Kujiraoka H, Mizuta K, Morinaga S, Kang BM, Kobayashi N, Ichikawa Y, Nakajima A, Hoffman RM: La chemioterapia di prima linea in combinazione con metioninasi ricombinante orale e una dieta a basso contenuto di metionina per un paziente con cancro al pancreas inoperabile allo stadio IV ha portato a una riduzione del tumore del 40% e a una diminuzione dell'86% del biomarcatore CA19-9. Anticancer Res 44(9): 3885-3889, 2024. DOI: 10.21873/anticancerres.17215
- 25 Linehan A, O'Reilly M, McDermott R, O'Kane GM: Targeting Mutazioni di KRAS nel cancro del pancreas: opportunità per strategie future. Front Med (Losanna) 11: 1369136, 2024. DOI: 10.3389/fmed.2024.1369136
- 26 Cutmore LC, Brown NF, Raj D, Chaudhuri S, Wang P, Maher J, Wang Y, Lemoine NR, Marshall JF: Pancreatic Cancer UK Grand Challenge: sviluppi e sfide per una terapia efficace con cellule CAR-T per l'adenocarcinoma duttale pancreatico. Pancreatolgy 20(3): 394-408, 2020. DOI: 10.1016/j.pan.2020.02.006
- 27 Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A: Statistiche sul cancro, 2023. CA Cancer J Clin 73(1): 17-48, 2023. DOI: 10.3322/caac.21763
- 28 Carrato A, Pazo-Cid R, Macarulla T, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Rivera F, Cano MT, Rodríguez-Garrote M, Pericay C, Alés I, Layos L, Graña B, Iranzo V, Gallego I, García-Carbonero R, de Mena IR, Guillén-Ponce C, Aranda E: Nab-paclitaxel plus gemcitabine and FOLFOX in metastatic pancreatic cancer. NEJM Evid 3(2): EVIDoa2300144, 2024. DOI: 10.1056/EVIDoa2300144
- 29 Tan Y, Xu M, Tan X, Wang X, Saikawa Y, Nagahama T, Sun X, Lenz M, Hoffman RM: Sovraespressione e produzione su larga scala di L-metionina-alfa-deamino-gammamercaptometanolasi ricombinante per una nuova terapia antitumorale. Protein Expr Purif 9(2): 233-245, 1997. DOI: 10.1006/prep.1996.0700
- 30 Kanda Y: Studio del software di facile utilizzo e disponibile gratuitamente software 'EZR' per statistiche mediche. Trapianto di midollo osseo 48(3): 452-458, 2013. DOI: 10.1038/bmt.2012.244
- 31 Jia Y, Gu D, Wan J, Yu B, Zhang X, Chiorean EG, Wang Y, Xie J: Il ruolo dell'asse di segnalazione GLI-SOX2 nella resistenza alla gemcitabina nel cancro al pancreas. Oncogene 38(10): 1764-1777, 2019. DOI: 10.1038/s41388-018-0553-0
- 32 Hyatt HW, Powers SK: La disfunzione mitocondriale è una condizione comune Denominatore che collega l'atrofia muscolare scheletrica dovuta a malattie, invecchiamento e inattività prolungata. Antiossidanti (Basilea) 10(4): 588, 2021. DOI: 10.3390/antiox10040588

- 33 Lee KH, Chie EK, Im SA, Kim JH, Kwon J, Han SW, Oh DY, Jang JY, Kim JS, Kim TY, Bang YJ, Kim SW, Ha SW: Studio di fase II sulla chemioterapia adiuvante postoperatoria con gemcitabina e cisplatino seguita da chemioradioterapia con gemcitabina in pazienti con carcinoma pancreatico resecato. *Cancer Res Treat* 53(4): 1096-1103, 2021. DOI: 10.4143/crt.2020.928
- 34 Liang C, Shi S, Meng Q, Liang D, Ji S, Zhang B, Qin Y, Xu J, Ni Q, Yu X: Ruoli complessi dello stroma nella resistenza intrinseca alla gemcitabina nel cancro del pancreas: dove siamo e dove stiamo andando. *Exp Mol Med* 49(12): e406, 2017. DOI: 10.1038/emmm.2017.255
- 35 Zhang J, Yan YJ, An J, Huang SX, Wang XJ, Xiang WS: Biosintesi progettata di 25-metil e 25-etil ivermectina con attività insetticida potenziata mediante scambio di dominio dell'ivermectina polichetide sintasi. *Microb Cell Fact* 14: 152, 2015. DOI: 10.1186/s12934-015-0337-y
- 36 Tang M, Hu X, Wang Y, Yao X, Zhang W, Yu C, Cheng F, Li J, Fang Q: Ivermectina, un potenziale farmaco antitumorale derivato da un farmaco antiparassitario. *Pharmacol Res* 163: 105207, 2021. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105207
- 37 Juarez M, Schcolnik-Cabrera A, Dueñas-Gonzalez A: Il Il farmaco multitarget ivermectina: da agente antiparassitario a farmaco antitumorale riposizionato. *Am J Cancer Res* 8(2): 317-331, 2018. 38 Hoffman RM, Jacobsen SJ: Arresto reversibile della crescita nelle scimmie Fibroblasti umani trasformati dal virus 40. *Proc Natl Acad Sci USA* 77(12): 7306-7310, 1980. DOI: 10.1073/pnas.77.12.7306
- 39 Zhou S, Wu H, Ning W, Wu X, Xu X, Ma Y, Li X, Hu J, Wang C, Wang J: L'ivermectina ha una nuova applicazione nell'inibizione della crescita delle cellule del cancro del colon-retto. *Front Pharmacol* 12: 717529, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.717529
- 40 Wang Z, Yip LY, Lee JHJ, Wu Z, Chew HY, Chong PKW, Teo CC, Ang HY, Peh KLE, Yuan J, Ma S, Choo LSK, Basri N, Jiang X, Yu Q, Hillmer AM, Lim WT, Lim TKH, Takano A, Tan EH, Tan DSW, Ho YS, Lim B, Tam WL: La metionina è una dipendenza metabolica delle cellule che danno origine al tumore. *Nat Med* 25(5): 825-837, 2019. DOI: 10.1038/s41591-019-0423-5
- 41 Kaiser P: Dipendenza da metionina del cancro. *Biomolecole* 10(4): 568, 2020. DOI: 10.3390/biom10040568
- 42 Coalson DW, Mecham JO, Stern PH, Hoffman RM: Ridotto Disponibilità di metionina sintetizzata endogenamente per la formazione di sadenosilmetionina nelle cellule tumorali metionina-dipendenti. *Proc Natl Acad Sci USA* 79(14): 4248-4251, 1982. DOI: 10.1073/pnas.79.14.4248
- 43 Stern PH, Mecham JO, Wallace CD, Hoffman RM: Ingresso gratuito ridotto metionina nei fibroblasti umani trasformati da SV40 metionina-dipendenti che sintetizzano quantità apparentemente normali di metionina. *J Cell Physiol* 117(1): 9-14, 1983. DOI: 10.1002/jcp.1041170103
- 44 Stern PH, Hoffman RM: Elevati tassi complessivi di transmetilazione in linee cellulari di diversi tumori umani. *In Vitro* 20(8): 663-670, 1984. DOI: 10.1007/BF02619617
- 45 Aoki Y, Han Q, Tome Y, Yamamoto J, Kubota Y, Masaki N, Obara K, Hamada K, Wang JD, Inubushi S, Bouvet M, Clarke SG, Nishida K, Hoffman RM: La reversione della dipendenza da metionina delle cellule di osteosarcoma verso l'indipendenza dalla metionina si traduce in perdita di malignità, modulazione del fenotipo epitelio-mesenchimale e alterazione della metilazione della lisina dell'istone H3. *Front Oncol* 12: 1009548, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.1009548
- 46 Yamamoto J, Inubushi S, Han Q, Tashiro Y, Sugisawa N, Hamada K, Aoki Y, Miyake K, Matsuyama R, Bouvet M, Clarke SG, Endo I, Hoffman RM: Collegamento tra dipendenza da metionina, ipermetilazione dell'istone lisina e malignità. *iScience* 25(4): 104162, 2022. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104162
- 47 Aoki Y, Tome Y, Han Q, Yamamoto J, Hamada K, Masaki N, Kubota Y, Bouvet M, Nishida K, Hoffman RM: La delezione di MTAP sensibilizza fortemente le cellule di osteosarcoma alla restrizione della metionina con metioninasi ricombinante. *Cancer Genomics Proteomics* 19(3): 299-304, 2022. DOI: 10.21873/cgp.20321
- 48 Aoki Y, Tome Y, Han Q, Yamamoto J, Hamada K, Masaki N, Bouvet M, Nishida K, Hoffman RM: I marcatori di lisinatrimerizzazione dell'istone H3 diminuiscono con la metioninasi ricombinante e aumentano con il metotrexato a concentrazioni che inibiscono la proliferazione cellulare dell'osteosarcoma dipendente dalla metionina. *Biochem Biophys Res* 28: 101177, 2021. DOI: 10.1016/j.bbrep.2021.101177
- 49 Aoki Y, Yamamoto J, Tome Y, Hamada K, Masaki N, Inubushi S, Tashiro Y, Bouvet M, Endo I, Nishida K, Hoffman RM: L'ipermetilazione delle lisine dell'istone H3 è un'alterazione molecolare comune tra i tre principali tipi di sarcoma dei tessuti molli nei modelli murini di xenotrapianto derivato dal paziente (PDX). *Cancer Genomics Proteomics* 18(6): 715-721, 2021. DOI: 10.21873/cgp.20292
- 50 Hoffman RM, Jacobsen SJ, Erbe RW: Reversione alla metionina L'indipendenza nei fibroblasti umani e di ratto maligni trasformati dal virus simian 40 è associata a ploidia alterata e proprietà di trasformazione alterate. *Proc Natl Acad Sci* 76(3): 1313-1317, 1979. DOI: 10.1073/pnas.76.3.1313
- 51 Hoffman RM, Jacobsen SJ, Erbe RW: Reversione alla metionina indipendenza da fibroblasti umani trasformati con SV40 e ratti maligni. *Biochem Biophys Res Commun* 82(1): 228-234, 1978. DOI: 10.1016/0006-291x(78)90600-9
- 52 Yamamoto J, Aoki Y, Han Q, Sugisawa N, Sun YU, Hamada K, Nishino H, Inubushi S, Miyake K, Matsuyama R, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM: La reversione dalla dipendenza alla indipendenza dalla metionina determina la perdita del potenziale tumorigenico delle cellule tumorali polmonari altamente maligne. *Anticancer Res* 41(2): 641-643, 2021. DOI: 10.21873/anticancer.14815
- 53 Yamamoto J, Han Q, Inubushi S, Sugisawa N, Hamada K, Nishino H, Miyake K, Kumamoto T, Matsuyama R, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM: Lo stato di metilazione degli istoni H3K4me3 e H3K9me3 sotto restrizione di metionina è instabile nelle cellule tumorali dipendenti da metionina, ma stabile nelle cellule normali. *Biochem Biophys Res Commun* 533: 1034-1038, 2020. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.09.108
- 54 Yano S, Li S, Han Q, Tan Y, Bouvet M, Fujiwara T, Hoffman RM: La trappola selettiva indotta dalla metioninasi delle cellule tumorali in fase S/G2, visualizzata mediante imaging FUCCI, conferisce chemiosensibilità. *Oncotarget* 5(18): 8729-8736, 2014. DOI: 10.18632/oncotarget.2369
- 55 Abo Qoura L, Balakin KV, Hoffman RM, Pokrovsky VS: Il Potenziale della metioninasi per il trattamento del cancro. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 1879(4): 189122, 2024. DOI: 10.1016/j.bbcan.2024.189122
- 56 Hoffman RM: Metabolismo alterato della metionina, metilazione del DNA e l'espressione degli oncogeni nella carcinogenesi. Una revisione e sintesi. *Biochim Biophys Acta* 738: 49-87, 1984. DOI: 10.1016/0304-419x(84)90019-2
- 57 Ghergurovich JM, Xu X, Wang JZ, Yang L, Ryseck RP, Wang L, Rabinowitz JD: La metionina sintasi supporta i pool di tetraidrofolato tumorali. *Nat Metab* 3(11): 1512-1520, 2021. DOI: 10.1038/s42255-021-00465-w
- 58 Sullivan MR, Darnell AM, Reilly MF, Kunchok T, Joesch-Cohen L, Rosenberg D, Ali A, Rees MG, Roth JA, Lewis CA, Vander

- Heiden MG: La metionina sintasi è essenziale per la proliferazione delle cellule tumorali in ambienti fisiologici di folato. *Nat Metab* 3(11): 1500-1511, 2021. DOI: 10.1038/s42255-021-00486-5 59
- Mecham JO, Rowitch D, Wallace C, Stern PH, Hoffman RM: The difetto metabolico della dipendenza da metionina si verifica frequentemente nelle linee cellulari tumorali umane. *Biochem Biophys Res Commun* 117(2): 429-434, 1983. DOI: 10.1016/0006-291x(83)91218-4
- 60 Tan Y, Xu M, Hoffman RM: Ampia efficacia selettiva di metioninasi ricombinante e metioninasi ricombinante modificata con polietilenglicole su cellule tumorali in vitro. *Anticancer Res* 30(4): 1041-6, 2010
- 61 Stern PH, Wallace CD, Hoffman RM: Metionina alterata Il metabolismo si verifica in tutti i membri di un insieme di diverse linee cellulari tumorali umane. *J Cell Physiol* 119(1): 29-34, 1984. DOI: 10.1002/jcp.1041190106
- 62 Hoffman RM, Coalson DW, Jacobsen SJ, Erbe RW: Folato Accumulo di poliglutammato e monoglutammato in fibroblasti umani normali e trasformati con SV40. *J Cell Physiol* 109(3): 497-505, 1981. DOI: 10.1002/jcp.1041090316
- 63 Oden KL, Carson K, Mecham JO, Hoffman RM, Clarke S: S-Adenosilmetionina sintetasi in cellule umane e di ratto normali e trasformate oncogenicamente in coltura. *Biochim Biophys Acta* 760(2): 270-277, 1983. DOI: 10.1016/0304-4165(83)90173-3
- 64 Rubnitz JE, Jacobsen SJ, Hoffman RM: Comportamento costitutivo di Confronto tra la metionil-tRNA sintetasi e il comportamento reprimibile della metionina adenosiltransferasi nelle cellule di mammifero. *Biochim Biophys Acta* 677(2): 269-273, 1981. DOI: 10.1016/0304-4165(81)90095-7
- 65 Hoffman RM: Sviluppo della metioninasi ricombinante per Affrontare il difetto metabolico generale, specifico del cancro, della dipendenza da metionina: un'odissea lunga 40 anni. *Expert Opin Biol Ther* 15(1): 21-31, 2015. DOI: 10.1517/14712598.20
- 66 Jacobsen SJ, Hoffman RM, Erbe RW: Regolazione della metionina adenosiltransferasi nei fibroblasti umani diploidi normali e trasformati dal virus delle scimmie 40. *J Natl Cancer Inst* 65(6): 1237-1244, 1980. PMID: 6253712.

Ricevuto il 13 ottobre 2024

Revisionato il 10 novembre 2024

Accettato il 15 novembre 2024