

## Nuevas evidencias del uso de la metformina en el tratamiento del cáncer

New evidence of the use of metformin in the treatment of cancer

Carlos Agustín Villegas Valverde, Maydelín Frontela Noda, Isabel García Figueredo

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

---

### RESUMEN

La metformina es una biguanida ampliamente usada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Evidencias recientes proponen nuevos usos para esta vieja droga. El cáncer, que constituye un problema de salud mundial, se desarrolla con más frecuencia y peor pronóstico en los pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, se ha comprobado que cuando estos son tratados con metformina presentan menor incidencia, complicaciones y mortalidad por cáncer. Por tal motivo, durante casi una década, se llevaron a cabo numerosas investigaciones epidemiológicas, básicas, preclínicas y ensayos clínicos, para fundamentar las evidencias del efecto protector y antitumoral de este medicamento. En tal sentido, se encontró que posee efectos antineoplásicos, por mecanismos sensibilizadores de la insulina, y otros, como que son pro-apoptóticos, que alteran el desarrollo de la célula madre cancerosa e interfieren con la carcinogénesis. Esto ha abierto una amplia gama de aplicaciones de la metformina en la terapéutica del cáncer, que abarcan desde los efectos preventivos, hasta las coadyuvantes de los tratamientos estándares.

**Palabras clave:** metformina; mecanismos de acción; cáncer.

## ABSTRACT

Metformin is a widely used biguanide in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Recent evidence indicates new uses for this old drug. Cancer is a worldwide health problem that develops more frequently in type 2 diabetic people with worse prognosis. However, it has been demonstrated that when they are treated with metformin, the incidence, complications and mortality rates are lower. For these reasons, a number of epidemiological, basic, preclinical research studies as well as clinical assays have been conducted for almost a decade in order to substantiate evidence from the protective and antitumor effect of this drug. It was found that it has some antineoplastic effects due to insulin sensitizing mechanisms and other pro-apoptotic ones that impair the cancer stem cell development and interfere in carcinogenesis. This has shown a wide range of applications of metformin in the treatment of cancer including the preventive and coadjuvant effects of the conventional treatments.

**Keywords:** metformin; mechanisms of action; cancer.

---

## INTRODUCCIÓN

El cáncer continúa siendo un grave problema de salud, que afecta a millones de personas a nivel mundial. Aunque se conoce desde hace cientos de años, todavía no se ha podido determinar su causa con certeza, por lo que no existe un tratamiento etiológico o curativo. La incidencia de esta enfermedad continúa en ascenso, en el 2012 se diagnosticaron 14 millones de nuevos casos, acompañados de 8,2 millones de muertes por esta causa.<sup>1</sup> En Cuba, constituye, desde 2012, la primera causa de muerte y de la pérdida de años potenciales de vida.<sup>2</sup> El cáncer no solo provoca una alta mortalidad, sino que también conlleva a una disminución de la calidad de vida, genera discapacidad, secuelas y enfermedades asociadas.

El aumento sostenido de la incidencia del cáncer es el resultado del incremento de los factores de riesgo asociados a este. Por solo mencionar algunos, se pueden destacar el envejecimiento poblacional, el hábito de fumar, el alcoholismo, la obesidad, el sedentarismo, los malos hábitos nutricionales y las enfermedades crónicas no transmisibles; como por ejemplo, las enfermedades autoinmunes, el síndrome de la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Esta última merece especial atención, porque con ella coexisten, en muchos de los casos, la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, la obesidad e inflamación crónica, lo que potencia el riesgo de carcinogénesis en estos pacientes. Se ha comprobado que no solo existe un riesgo incrementado de cáncer en las personas con DM 2, sino que en ellos la mortalidad por cáncer es más elevada.<sup>3-6</sup>

La DM 2 es considerada una enfermedad endocrinometabólica de una alta prevalencia e incidencia a nivel mundial. En un estudio realizado en 2004, que se basó en las estadísticas mundiales del año 2000, se reportó una incidencia de 2,8 % y una prevalencia de 171 millones de casos. Además, se estimó que para el año 2030 habría una incidencia del 4,4 % y una prevalencia de 366 millones de personas diabéticas.<sup>4</sup> Contra este pronóstico, ya en el año 2014, la *International Diabetes Federation* registró 387 millones de personas con diabetes en todo el mundo y, de estos, el 90 % tenían DM 2.<sup>5</sup> En Cuba, constituye la octava causa de muerte, y en el 2012 tenía una prevalencia del 50,7 por cada mil habitantes, por lo

que se ubica como la tercera enfermedad crónica no transmisible después de la hipertensión arterial y el asma bronquial.<sup>2</sup>

## DESARROLLO

Las primeras aproximaciones al vínculo entre la diabetes y el cáncer datan de 1934, en los estudios realizados por *Marble*, los cuales abrieron paso a una serie de investigaciones básicas y epidemiológicas que han fundamentado esta relación.<sup>4</sup> Desde el punto de vista epidemiológico, existen evidencias de que en los pacientes con DM 2 la incidencia del cáncer es más frecuente que en la población general. La fuerza de asociación es de 1,2 a 4 veces, aunque existen algunas localizaciones con mayor incidencia como: el pulmón, el páncreas, la mama, la vejiga, el hígado, el riñón, el endometrio, el colon y el recto.<sup>3-10</sup>

También se han realizado estudios básicos en animales de experimentación, en los que se ha explicado patogénicamente su relación causal. De esta forma, se ha transitado de la Epidemiología a la Biología Celular en la explicación de esta relación de causalidad.<sup>7-9</sup> La DM 2 es la que mayormente se ha asociado al desarrollo del cáncer, ya que es la que suele cursar con hiperinsulinemia compensatoria, resistencia a la insulina, inflamación crónica, obesidad y la propia hiperglucemias. Además, se ha tratado con hipoglucemiantes como sulfonilureas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, entre otros fármacos diferentes de las biguanidas, pero el más utilizado es la insulinoterapia sustitutiva.<sup>8-10</sup>

La insulina no solo posee efectos hipoglucemiantes, además, es considerada un mitógeno -o factor de crecimiento- que puede favorecer la aparición del cáncer. Esta promueve la liberación del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) que posee efectos antiapoptóticos e inductores de la carcinogénesis muy potentes, lo que ha sido ampliamente demostrado en modelos animales. También se han realizado estudios para evaluar la insulinoterapia en los pacientes con DM 2. Se ha encontrado que la insulina administrada facilita la iniciación y promoción del proceso de transformación maligna, y este efecto se incrementa significativamente cuando el tiempo de exposición a la terapia es mayor que 18 meses.<sup>8</sup> La hiperinsulinemia endógena está presente por largos períodos, incluso, antes de declararse la diabetes francamente. Los mismos factores involucrados en el riesgo de desarrollo de cáncer también están relacionados con el mal pronóstico, el incremento de la mortalidad y la pobre respuesta al tratamiento, lo que se observa en personas con DM 2 con cáncer.<sup>3-8</sup>

Un aspecto interesante que comenzó a evaluarse con sistematicidad fue el tipo de tratamiento, y se observó que personas con DM 2 tratados con hipoglucemiantes orales, específicamente la metformina, mostraban un riesgo menor de desarrollar cáncer, que el existente en las personas con DM 2 con otros tratamientos.<sup>10-12</sup> Los primeros estudios que relacionaron el efecto protector de la metformina contra el cáncer fueron aportados en el 2005 por *Andrew Morris* y otros, en la Universidad de Dundee, del Reino Unido.<sup>13</sup> De esta forma se acumularon datos estadísticos y epidemiológicos, científicamente fundamentados, que demostraban el efecto beneficioso que se observaba específicamente con el uso de la metformina. Estos estudios se diversificaron, incluidos los ensayos clínicos, lo que demostró la protección en pacientes, con o sin diabetes, y según el tipo de cáncer. Se observaron resultados positivos con efectos en la prevención del cáncer, la reducción de su progresión en personas con DM 2 y portadores de tumores malignos, el aumento considerable de la sensibilidad a la quimio y radioterapia, y la disminución de la mortalidad asociada al cáncer en personas con DM 2.<sup>10-14</sup> Inclusive, existen evidencias de otros fármacos sensibilizadores a la insulina con efectos anticancerosos, tal es el caso del rosiglitazona, el cual tiene en común con

la metformina actuar sobre el complejo mTOR/AKT (la AKT también recibe el nombre de proteína quinasa B [PKB]),<sup>8,15</sup> pero este tema trasciende el objetivo de esta revisión.

### 1. Aproximación al uso de la metformina como antineoplásico

La metformina es una biguanida sintética que fue descubierta en la década de 1920 como un subproducto de la síntesis de N-dimethylguanidina.<sup>16</sup> Este fármaco es uno de los hipoglucemiantes orales más recetados del mundo, con más de 120 millones de prescripciones anuales.<sup>13,17</sup> En 1950 se le adjudicaron efectos antivirales y antimaláricos.<sup>16</sup> En la década de 1970, *Vladimir Dilman* y *Anisimov* propusieron la hipótesis de que las biguanidas poseían efectos protectores antienvejecimiento y anticancerosos mediante una “rehabilitación metabólica”, y posteriormente sugirieron que también tenían actividad quimiopreventiva y sinérgica, con quimioterapéuticos como la ciclofosfamida.<sup>16</sup>

En la primera década del siglo XXI *Anisimov* demuestra los efectos antineoplásicos de la metformina en animales de laboratorio, en modelos de ratones transgénicos de Her2/neu, al evidenciar la reducción de la incidencia y del tamaño del adenocarcinoma mamario en estos.<sup>16</sup> Sucesivamente se desarrollaron nuevos experimentos *in vitro* y en animales de experimentación, que ampliaron el sustento teórico de los efectos de la metformina en el cáncer, seguidos de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos, que en su mayoría, apoyaron las tesis de los anteriores.<sup>16</sup>

En 2006, *Zakikhani* y otros demostraron, mediante experimentos *in vitro*, que la metformina detenía el crecimiento de tumores de mama a través de la activación de la quinasa de hígado B1 (LKB1, por sus siglas en inglés) y su proteína diana, la quinasa dependiente de adenosín monofosfato cíclico (AMPK, por sus siglas en inglés). Este mecanismo forma parte de los implicados en la reducción de la glucemia. Posteriormente, en 2007 se reportó que inducía detención del ciclo celular, aun sin requerir de mecanismos intactos de la p53. De hecho, reduce la acumulación de p53 existente en algunos estados, como la obesidad y la esteatosis hepática, al disminuir la señalización de factores de crecimiento, e inhibir la fosforilación oxidativa en las mitocondrias. Este último efecto se alcanza al bloquear el complejo I de la cadena transportadora de electrones, que conduce a la apoptosis. Esto se ha comprobado, por ejemplo, en células de glioma, donde se observó que ambos eventos estaban relacionados, en parte, por la señalización AMPK.<sup>14,15,17</sup> En un editorial de la revista *Journal of Clinical Oncology*, publicado por *Pamela Goodwin* en 2009, se propuso el uso de la metformina como tratamiento adyuvante en el cáncer de mama.<sup>14-16</sup>

Desde la década del 50 del siglo pasado se le adjudicaron efectos inmunomoduladores a la metformina por el médico filipino *Eusebio García*. En años recientes se han comprobado los mecanismos por los que la metformina potencia la acción del sistema inmune,<sup>16</sup> y de esta forma contribuye, por otra vía, a ejercer efectos antitumorales.<sup>16</sup>

Los nuevos usos para viejas drogas son descubiertos, en parte, por estudios observacionales y ensayos clínicos, que evidencian su efectividad y seguridad en la nueva enfermedad en que se pretende emplear. La metformina, cuando se usa en monoterapia y a dosis terapéuticas, no reduce los niveles de glucosa por debajo de los límites fisiológicos, por lo que se puede usar en pacientes no diabéticos. De hecho, se emplea en personas con alteración de la tolerancia a la glucosa, síndrome de ovario poliquístico, síndrome de resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia. Este fármaco es bien tolerado y la acidosis láctica (<1:10 000) se observa solo si se

administra una sobredosis, o si existe insuficiencia cardíaca congestiva, y en los pacientes con la función renal comprometida.<sup>18-20</sup>

## 2. Mecanismos de acción antineoplásicos de la metformina

### *Efecto reductor de la hiperglucemia de la metformina*

La metformina es un medicamento antihiperglucémico, pues no produce hipoglucemia. Su farmacodinamia está relacionada con el aumento de la afinidad del receptor de la insulina por esta, lo que favorece la captación de la glucosa por músculos, adipocitos y disminución de la absorción de la glucosa en el intestino. Además, por otros mecanismos conduce a una disminución de la producción de glucosa por el hígado, mediante la inhibición de la gluconeogénesis. Estos mecanismos no solo llevan a la disminución de la glucemia, sino que reducen la insulinemia endógena, tanto en personas con DM 2 como en las que no la padecen. Por tal motivo, disminuye la resistencia a la insulina, los efectos mitogénicos y procáncerogenéticos de la insulina.<sup>17,21</sup>

La hiperglucemia mantenida, por sí sola, se ha asociado al riesgo de desarrollo de cáncer, ya que promueve el daño al ADN mediante la intensificación del estrés oxidativo por glucólisis mitocondrial. La glucosilación avanzada de proteínas es otro factor relacionado con el riesgo de desarrollar tumores. Por ejemplo, la hemoglobina glucosilada A1c ≥ 6,5 % se asocia con una mayor probabilidad (1,43 veces) de aparición del cáncer en cualquier localización.<sup>22</sup>

### *Efecto de la metformina en el eje adenosín trifosfato (ATP)/LKB1/AMPK*

La proteína quinasa activada por AMPK, es el principal sensor energético de la célula. La activación de esta enzima requiere de la actividad quinasa de otras, dentro de las que se encuentra la proteína LKB1, que es considerada un supresor de tumores. Este es uno de los genes que con mayor frecuencia se encuentra mutado en el cáncer de pulmón, páncreas y melanomas, lo que se asocia a un mal pronóstico de la enfermedad. Es importante señalar que parte de la acción de la metformina requiere de una expresión LKB1 adecuada, por lo que el polimorfismo del gen *LKB1* pudiera ser un predictor de respuesta a la metformina.<sup>17,21</sup> Sin embargo, se han acumulado evidencias de que la metformina puede suprimir, de forma efectiva, el crecimiento tumoral por mecanismos independiente de la LKB1, lo cual se abordará más adelante en este texto.

El hecho de activar la AMPK conduce a varias acciones:

- Induce apoptosis, dependiendo de la línea tumoral será:<sup>17,21,23</sup>
  - Por detención del ciclo celular en G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> vía caspasa y regulación negativa de la ciclina D1.
  - O por autofagia.
- Inhibe el blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés).<sup>17,21,23-26</sup>
- Interfiere con la mitosis al reprimir varios genes involucrados, como los de tubulinas, quininas, histonas, etc. Además se ha evidenciado su localización en los centriolos durante esta fase.<sup>21</sup>
- Conduce a la activación de la p53 por fosforilación, y detiene la senescencia celular al interferir con la reprogramación metabólica llevada a cabo por la célula neoplásica para su supervivencia.<sup>21,22</sup>

- Disminuye el factor regulador de la transcripción Bmi-1, proteína de la familia de factores antiapoptóticas, el cual promueve la progresión tumoral induciendo autorrenovación celular y transición epitelio-mesénquima. Además, en estudios *in vitro* se encontró que este factor producía aumento de la viabilidad celular, formación de colonias e inducción de migración de células malignas.<sup>24</sup>
- Contribuye a mantener la polarización y adhesión celular, propiedades que se pierden en la transformación neoplásica. Curiosamente la polarización de la célula depende de energía, y esta enzima aumenta el índice adenosín monofosfato (AMP)/ATP, por lo que cabría preguntarse: ¿cómo es posible que esta enzima promueva propiedades consumidoras de energía en presencia de la poca disponibilidad del elemento energético por excelencia de la célula? Desde que se conoce el rol ancestral de la AMPK como sensor de las concentraciones de glucosa celular, se ha comprobado que puede dirigir las prioridades del consumo energético hacia el mantenimiento de la polaridad de la célula como proceso esencial, y además activa mecanismos para su conservación.
- Induce biogénesis mitocondrial.

La metformina, mediante la activación de la AMPK, promueve todas las acciones anticancerígenas de esta, y revierte los mecanismos que la célula cancerosa implementa para bloquear la actividad AMPK.

#### *Efecto de la metformina en el grupo mTOR*

La mTOR es una subunidad común a dos complejos multiproteicos, el mTORC1 y mTORC2. La activación de la AMPK constituye una vía de inhibición del grupo mTORC1, fundamentalmente, a través de la fosforilación y estabilización del complejo 2 de la esclerosis tuberosa (TCS2), el cual es un supresor de tumores. Normalmente, mTOR es un controlador central del metabolismo y de las señales de crecimiento celular. Despliega una cascada de señalización que induce anabolismo, síntesis proteica, crecimiento, supervivencia, proliferación celular e inhibición de la autofagia. En este sentido, la metformina bloquea dicha actividad y provoca que mTOR no responda a las señales provenientes de los factores de crecimiento y de los nutrientes. Esto tiene un efecto en la reducción tumoral y de la vasculatura, así como en la prevención de la malignización.<sup>11,21,24-27</sup>

También se ha evidenciado que la metformina inhibe la actividad mTOR por vías independientes del AMPK mediante inhibición de IGF-1, el receptor de la insulina y la AKT (o PKB). Por esta vía la biguanida también reduce la insulina y el IGF-1, y refuerza el efecto antitumoral.<sup>21</sup>

#### *Efectos de la metformina en el metabolismo de la célula cancerosa*

Las células neoplásicas llevan a cabo lo que se ha dado a conocer como reprogramación metabólica. El resultado es un conjunto de cambios metabólicos destinados, fundamentalmente, a incrementar la captación e incorporación de nutrientes (nucleótidos, aminoácidos y lípidos) a la biomasa tumoral, para garantizar la proliferación celular. En este sentido, la prioridad de incorporación de nutrientes para la proliferación y crecimiento del tejido canceroso, implica cambios de las vías de obtención del ATP, al cambiar de la fosforilación oxidativa a la glucolisis aeróbica (efecto Warburg). Este cambio presupone una baja eficiencia en el proceso de producción de ATP, ya que de las 36 moléculas provenientes de la fosforilación oxidativa, solo se obtienen 2 de la transformación de la glucosa a lactato. Sin embargo, esta reprogramación es requerida si la prioridad es proliferar. Así, alrededor del 10 % de la glucosa celular, es utilizada en vías biosintéticas.<sup>27-31</sup>

La célula maligna utiliza los metabolitos provenientes de la glucolisis para sintetizar intermediarios no esenciales de aminoácidos, nucleótidos y ácidos grasos, que sí son básicos para la multiplicación celular. Por lo tanto, no es absurdo que la célula cancerosa active vías poco productoras de ATP en presencia de oxígeno y se torne "adicta" a la glucosa, siempre y cuando le proporcione ventajas reproductivas. Esta producción de lactato garantiza los productos necesarios para esa proliferación exacerbada. Las células embrionarias utilizan procesos similares para su proliferación, y la célula neoplásica exhibe rasgos fenotípicos de células primordiales. Por ejemplo, las células neoplásicas muestran una isoforma embrionaria de la piruvato quinasa que posee una actividad potente en desviar los metabolitos de la glucosa hacia procesos anabólicos y de proliferación.<sup>27-31</sup>

Como se puede apreciar estos cambios metabólicos pueden ser un blanco terapéutico atractivo para evitar o revertir la carcinogénesis. Existen puntos de control en los que se garantizan estos cambios metabólicos. Por ejemplo, algunas enzimas son críticas para generar el efecto Warburg, como hexoquinasa 2, piruvato quinasa M2 y piruvato deshidrogenasa. Se ha visto que la metformina actúa sobre estas enzimas y revierte este efecto. De esta forma se interfiere con la carcinogénesis a nivel metabólico, esto se ha llamado "Warburg en reversa".<sup>27-31</sup>

Sin embargo, recientemente se ha observado que no todos los tumores ni todas las células de un mismo cáncer, adoptan una reprogramación metabólica clásica según el efecto Warburg. En su lugar, se caracterizan por presentar un fenotipo opuesto de tipo respiratorio mitocondrial, con un incremento en la fosforilación oxidativa a este nivel. En este caso, el efecto inhibitorio de la metformina en el complejo I resulta beneficioso, ya que interfiere con el metabolismo de la célula cancerosa. Además, en algunos tumores existe lo que se ha denominado sinergismo o acoplamiento metabólico entre las células estromales normales y las tumorales. Una vez más se demuestra que el microambiente tumoral es clave para la progresión del cáncer. En este sentido, los fibroblastos asociados al tumor son glucolíticos por diversos mecanismos, y proporcionan lactato, aminoácidos como glutamina y cuerpos cetónicos a las células tumorales oxidativas. Estas son capaces de utilizar dichos nutrientes como fuente de energía gracias a su elevado metabolismo mitocondrial, o pueden incorporarlos como precursores metabólicos, necesarios para el desarrollo tumoral. Esta comunicación metabólica intercelular se ha vinculado directamente con la agresividad del cáncer. En este caso, la metformina cumple un rol dual, ya que desacopla la fosforilación oxidativa mediante el bloqueo del complejo I, e inhibe a la hexoquinasa 2, reguladora crítica de la vía glucolítica. Todo esto reduce la proliferación en la célula cancerosa y puede conducirla a la apoptosis.<sup>27-31</sup>

#### *Efectos sobre las células madre cancerosas*

Las células madre cancerosas o células iniciadoras del tumor poseen marcadores como CD44<sup>+</sup>, CD133<sup>+</sup>, CD117<sup>+</sup> y aldehído deshidrogenasa tipo 1, los cuales tienen doble función en el desarrollo del tumor. Por un lado, muestran autorrenovación para garantizar su mantenimiento y, por otro lado, dan origen a subpoblaciones con diversos fenotipos y grados de diferenciación, que le imprimen al tumor esa heterogeneidad celular que lo caracteriza. Estas células son quimio y radio resistentes, a ellas se les atribuye el fenómeno de la recidiva tumoral posterapéutica. Las evidencias científicas exponen diversos mecanismos por los cuales la metformina afecta a estas células, incluso a bajas dosis. Entre ellos, se encuentran la regulación AMPK/mTOR, transcripción de reguladores de la proliferación y diferenciación, e inhibición de la síntesis de marcadores CD44 y CD133. También pueden ser inhibidas enzimas, como la aldehído deshidrogenasa tipo 1 y la óxido nítrico sintetasa inducible. Esta última es crítica para proteger estas células de las especies reactivas del oxígeno.<sup>21,32-34</sup>

---

*La metformina como inmunomodulador*

La inflamación crónica y la evasión del sistema inmune son dos de los rasgos distintivos del cáncer; por lo que todo medicamento que induzca inmunoestimulación, puede ser protector y combatir las células tumorales, sobre todo, si son inmunoestimuladores específicos. En este sentido la metformina ha mostrado efectos inmunomoduladores con impacto en la eliminación del tumor.<sup>35-39</sup>

- Efectos antiinflamatorios: por disminución de la liberación de mediadores proinflamatorios provenientes de los macrófagos, e interrupción de la diferenciación de monocitos a macrófagos. Estos efectos son dependientes de la activación AMPK, que conduce a una reducción del factor transcripcional STAT-3, lo que conlleva a una menor liberación de TNF- $\alpha$  y detiene la diferenciación. Además, por mecanismos no aclarados todavía, la metformina favorece la aparición de fenotipos de macrófagos M2, que son antiinflamatorios y reparadores de los tejidos.
- Aumento de la expresión de moléculas del sistema principal de histocompatibilidad I (MHC-I) en células tumorales. Estas moléculas son requeridas para que los linfocitos T citolíticos puedan reconocer antígenos tumorales, y en las células cancerosas están disminuidas como mecanismo de escape.
- Expansión de clones de linfocitos T citotóxicos de memoria específicos del tumor. La metformina ha mostrado efectos inductores de linfocitos TCD8 $^{+}$  de memoria efectora infiltrantes de tumor (TIL, por sus siglas en inglés). Existen dos tipos de linfocitos de memoria: los centrales (TMC) y efectores (TME). Los primeros no son activos en la defensa antitumoral, y viven por varios años; mientras que los de memoria efectora viven menos, pero tienen una actividad secretora importante de INF- $\gamma$ , IL-2 y TNF- $\alpha$ , con efecto antitumoral directo en el microambiente del tumor. La metformina facilita, mediante activación de la AMPK, la supervivencia de los TME, e invierte el índice TMC/TME inducido por el tumor.
- Induce la activación de linfocitos TCD8 $^{+}$  específicos contra el tumor, debido a la regulación del estrés energético de los linfocitos mediante la activación de AMPK.
- Evita la aparición de fenotipos exhaustos de linfocitos T antitumorales. En el cáncer, debido a que los antígenos tumorales se incrementan conforme crece el tumor, se produce una estimulación mantenida de clones de linfocitos. Este tipo de estimulación los lleva a la anergia o a la apoptosis, lo que constituye un mecanismo de escape tumoral. Estos linfocitos exhaustos no funcionan adecuadamente, y poseen marcadores como el receptor de muerte celular programada-1 (PD-1) y Tim-3, que son inhibidores de la actividad efectora. De hecho, el tumor secreta los ligandos para PD-1 (PDL-1 y PDL-2) y para Tim-3 (Galectina-9), y de esta forma escapa del ataque de estas células. En este sentido, la metformina suprime la expresión del fenotipo exhausto de los linfocitos T, y permite que actúen adecuadamente frente al tumor.

Estos efectos de la metformina sobre el sistema inmune pueden tener otras aplicaciones clínicas como la coadyuvancia de vacunas terapéuticas contra el cáncer. Debido a que aumenta la expresión de moléculas presentadoras de antígenos en las células cancerosas, favorece la función efectora de los linfocitos infiltrantes de tumor, y expande el compartimiento de células T de memoria efectora.

Se concluye que existen evidencias científicamente fundamentadas del valor multifacético, pleiotrópico y redundante de la metformina como antineoplásico, tanto en personas con DM 2 como en las que no la padecen. El efecto protector de

este fármaco está involucrado en la prevención del proceso tumoral y en la eliminación de células cancerosas por diferentes mecanismos directos e indirectos, celulares e inmunológicos. La metformina ha demostrado un impacto positivo en la clínica del cáncer, ya que contribuye a la sensibilización de las quimio y radioterapias, la reversión del progreso del tumor, la disminución de la aparición de metástasis y la reducción de la mortalidad por cáncer.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. GLOBOCAN; 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [homepage en Internet]; actualizado 2012 [citado 3 de enero de 2016]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/summary\\_table\\_site\\_sel.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx)
2. Cuba. Minsap. Anuario estadístico de salud. 2012 [homepage en Internet]; La Habana, 2013 [citado 3 de enero de 2016]. Disponible en: [www.sld.cu/sitios/dne](http://www.sld.cu/sitios/dne)
3. Inoue M, Tsugane S. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(5):1-8.
4. Zhang PH, Chen ZW, Lv D, Xu YY, Gu WL, Zhang XH, et al. Increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study in China. *BMC Public Health.* 2012;12:567-80.
5. Wang M, Hu RY, Wu HB, Pan J, Gong WW, Guo LH, et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based prospective study in China. *Sci Rep.* 2015;5:11503.
6. Luo J, Beresford S, Chen C, Chlebowski R, Garcia L, Kuller L, et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2014;111:1432-9.
7. Turati F, Polesel J, Di Maso M, Montella M, Libra M, Grimaldi M, et al. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: an Italian case-control study. *Br J Cancer.* 2015;113:127-30.
8. Holden SE. Diabetes and Cancer. *Endocr Dev.* 2016;31:135-45.
9. Yang X, Heung M, Lee JC, Chan N. Drug–subphenotype interactions for cancer in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocr.* 2015;11:372-9.
10. Xu HL, Fang H, Xu WH, Qin GY, Yan YJ, Yao BD, et al. Cancer incidence in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Shanghai. *BMC Cancer.* 2015;15:852.
11. Hart T, Dider S, Han W, Xu H, Zhao Z, Xie L. Toward Repurposing Metformin as a Precision Anti-Cancer Therapy Using Structural Systems Pharmacology. *Sci Rep.* 2016;6:1-13.
12. Landman GW, Kleefstra N, Van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. La metformina se asoció a una menor mortalidad por cáncer en la diabetes tipo 2: ZODIAC-16. *Diabetes Care.* 2010;33:322-6.

13. Taubes G. Cancer Prevention with a Diabetes Pill? *Science*. 2012;335(6064):29.
  14. Mao Y, Tao M, Jia X, Xu H, Chen K, Tang H, et al. Effect of Diabetes Mellitus on Survival in Patients with Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:17102.
  15. Shaw RJ, Cantley LC. Ancient Sensor for Ancient Drug. *Science*. 2012;336:813-4.
  16. Martin Castillo B, Vazquez Martin A, Oliveras Ferraros C, Menendez JA. Metformin and cancer: doses, mechanisms and the dandelion and hormetic phenomena. *Cel Cycle*. 2010;9(6):1057-64.
  17. Bost F, Decoux Poullot AG, Tanti JF, Clavel S. Energy disruptors: rising stars in anticancer therapy? *Oncogenesis*. 2016;5:188.
  18. Feng W, Jia YY, Zhang DY, Shi HR. Management of polycystic ovarian syndrome with Diane-35 or Diane-35 plus metformin. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):147-50.
  19. Rajabi S, Mazloom Z, Zamani A, Tabatabaei HR. Effect of Low Glycemic Index Diet versus Metformin on Metabolic Syndrome. *Int J Endocrinol Metab*. 2015;13(4):e23091.
  20. De Fronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20-9.
  21. Del Barco S, Vazquez Martin A, Cufí S, Oliveras Ferraros C, Bosch Barrera J, Joven J, et al. Metformin: Multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget*. 2011;2(12):896-917.
  22. Goto A, Noda M, Sawada N, Kato M, Hidaka A, Mizoue T, et al. High hemoglobin A1c levels within the non-diabetic range are associated with the risk of all cancers. *Int J Cancer*. 2016;138(7):1741-53.
  23. Guo Q, Liu Z, Jiang L, Liu M, Ma J, Yang C, et al. Metformin inhibits growth of human non-small cell lung cancer cells via liver kinase B-1-independent activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Mol Med Rep*. 2016;13(3):2590-6.
  24. Huang D, He X, Zou J, Guo P, Jiang S, Lv N, et al. Negative regulation of Bmi-1 by AMPK and implication in cancer progression. *Oncotarget*. 2015;7(5):6188-200.
  25. Han D, Li SJ, Zhu YT, Liu L, Li MX. LKB1/AMPK/mTOR signaling pathway in non-small-cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(7):4033-9.
  26. Bo S, Benso A, Durazzo M, Ghigo E. Does use of metformin protect against cancer in Type 2 diabetes mellitus? *J Endocrinol Invest*. 2012;35(2):231-5.
  27. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*. 2010;324(5930):1029-33.
  28. Martinez Outschoorn U, Sotgia F, Lisanti MP. Tumor microenvironment and metabolic synergy in breast cancers: critical importance of mitochondrial fuels and function. *Semin Oncol*. 2014;41:195-216.
-

29. Marini C, Bianchi G, Buschiazzo A, Ravera S, Martella R, Bottoni G, et al. Divergent targets of glycolysis and oxidative phosphorylation result in additive effects of metformin and starvation in colon and breast cancer. *Sci Rep.* 2016;6:19569.
30. Yanglei J, Zengyi M, Xiaofei L, Wenjing Z, Shan H, Xia X, et al. Metformin prevents DMH-induced colorectal cancer in diabetic rats by reversing the warburg effect in rats by reversing the Warburg effect. *Cancer Med.* 2015 Nov;4(11):1730-41.
31. Salani B, Del Rio A, Marini C, Sambuceti G, Cordera R, Maggi D. Metformin, cancer and glucose metabolism. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21:461-71.
32. De Souza A, Khawaja K, Masud F, Wasif M. Metformin and pancreatic cancer: Is there a role? *Cancer Chem Pharm.* 2016;77(2):235-42.
33. Zhang R, Zhang P, Wang H, Hou D, Li W, Xiao G, et al. Inhibitory effects of metformin at low concentration on epithelial-mesenchymal transition of CD44<sup>+</sup> CD117<sup>+</sup> ovarian cancer stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:262.
34. Di Francesco AM, Toesca A, Cenciarelli C, Giordano A, Gasbarrini A, Puglisi MA. Metabolic Modification in Gastrointestinal Cancer Stem Cells: Characteristics and Therapeutic Approaches. *J Cell Physiol.* 2016;21:21-9.
35. Hattori Y, Hattori K, Hayashi T. Pleiotropic Benefits of Metformin: Macrophage Targeting Its Anti-inflammatory Mechanisms. *Diabetes.* 2015;64(6):1907-9.
36. Oliveras Ferraros C, Cufí S, Vazquez Martin A, Menendez OJ, Bosch Barrera J, Martin Castillo M, et al. Metformin rescues cell surface major histocompatibility complex class I (MHC-I) deficiency caused by oncogenic transformation. *Landes Biosci.* 2012;11(5):865-70.
37. Prlic M, Bevan MJ. Immunology: A metabolic switch to memory. *Nature.* 2009;460(7251):41-2.
38. Zarrouk M, Finlay DK, Foretz M, Viollet B, Cantrell DA. Adenosine-monophosphate-activated protein kinase-independent effects of metformin in T cells. *PLoS One.* 2014;9(9):e106710.
39. Eikawa S, Nishida M, Mizukami S, Yamazaki C, Nakayama E, Udon H. Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(6):1809-14.

Recibido: 28 de enero de 2016.

Aprobado: 27 de abril de 2016.

*Carlos Agustín Villegas Valverde. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). Calle 29 y F, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [carlosvillega@infomed.sld.cu](mailto:carlosvillega@infomed.sld.cu)*