

MECANISMO MOLECULÁRES DA METFORMINA COMO AGENTE TERAPÊUTICO NO TRATAMENTO DE OSTEOSARCOMA RESISTENTE AOS QUIMIOTERAPÊUTICOS

Antonio Carlos Silva do Nascimento Filho¹; Armandina da Cunha Soares Livramento¹; Hellen Karen Almeida Pereira¹; Samuel Átila Rodrigues Nogueira¹; Roberto Flávio Fontenelle Pinheiro Junior²; Sally Lacerda Pinheiro².

Introdução: Osteossarcoma é um tumor ósseo maligno corriqueiro no estirão puberal, pois há intensa divisão dos osteoblastos. É pouco prevalente, agressivo, com grande mortalidade em pacientes metastáticos e resistentes a ação dos quimioterápicos. Segundo estudos, sua malignidade se deve às CSC (células tronco de câncer), que são refratárias aos tratamentos e responsável pela reincidência agressiva da doença. Consequentemente, cerca de 35-45% dos pacientes desenvolve resistência ao tratamento. Atualmente, estudos mostram que a Metformina, fármaco usado no tratamento de diabetes mellitus tipo 2, pode prevenir e tratar o osteossarcoma apresentando ações deletérias nas CSC. **Objetivo:** Enumerar as ações moleculares e celulares da metformina na inibição das CSC e sua ação preventiva no osteossarcoma. **Metodologia:** Realizou-se revisão sistemática da literatura do período de 1 de janeiro de 2008 até 7 de janeiro de 2018 na base de dados MEDLINE. Os descritores (MeSH) utilizados foram metformin e osteossarcoma. Encontrou-se 13 artigos dos quais 7 foram incluídos por correlacionar-se com o tema. **Resultados:** A metformina mostrou ser promissora combinada a outros fármacos para uma ação antineoplásica. Metformina associada com dexorubicina, droga que inibe a topoisomerase aumentando radicais livres, intensifica a ação citotóxica deste fármaco e apoptose celular. Combinada com cisplatina, fármaco que se liga ao DNA e promovendo sua deformação pela formação de ligações intracadeias, a metformina desregula o balanço energético da CSC, causando apoptose por ativação de caspase 3 e 9. Já com tricostatina A, antifúngico, bloqueia o ciclo celular das CSC na fase G2, induzindo a apoptose. Além desses efeitos combinados, a metformina ativa AMPK (proteína quinase), pois bloqueia o complexo I da fosforilação oxidativa mitocondrial, desregulando a concentração intracelular de AMP/ATP que ativa a enzima. Também promove inativação do mTOR (alvo de mamífero da rapamicina), que inibirá o RNAm, a síntese proteica e a proliferação celular. Por fim, também foi possível observar que a metformina causa apoptose das células porque modula concentrações de bcl-2 e bax, liberação de citocromo C e ativação de caspase-3. **Conclusão:** Artigos demonstram efeitos antineoplásicos da metformina, porém é necessário comprovar sua eficácia e dose terapêutica relevante. Além disso, é preciso observar os efeitos da metformina com outros quimioterápicos, pois o tratamento do câncer é feito com fármacos conjuntamente.

Palavras-chave: Metformina. osteossarcoma

¹ Graduando do curso de medicina da Universidade Federal do Cariri- UFCA, Barbalha- CE;

² Docente do curso de medicina da Universidade Federal do Cariri –UFCA, Barbalha- CE.

Autor Correspondente: armandinalivramento@gmail.com.