

Potensi Metformin sebagai Agen Anti-Kanker

Ni Made Dewi Puspita Sari¹, Susianti Darmawan²

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Metformin merupakan salah satu obat anti diabetes oral yang sering diresepkan. Selain efek sebagai anti diabetes, metformin juga berpotensi sebagai agen anti-kanker. Mekanisme metformin sebagai anti-kanker melalui efek langsung maupun tidak langsung. Mekanisme tidak langsung dengan menurunkan kadar glukosa, efek hiperinsulinemia, kadar *Insulin Growth Factor-1* (IGF-1), serta respon imun pada sel kanker. Efek langsung pada stimulasi aktivasi AMPK yang bekerja secara molekular pada sel kanker. Hal ini dijadikan landasan bahwa metformin berpotensi sebagai agen anti-kanker sendiri maupun dikombinasikan dengan agen kemoterapi atau radiasi lainnya.

Kata kunci: Anti-diabetes, anti-kanker, mekanisme, metformin,

The Potential of Metfomin as Anti-Cancer Agent

Abstract

Metformin is one of the often prescribed anti-diabetic drugs. As an anti-diabetes effect, metformin also becomes anti-cancer. The mechanism of metformin as an anti-cancer through direct and indirect effects. Indirect sugar with loss of glucose levels, effects of hyperinsulinemia, levels of Insulin Growth Factor-1 (IGF-1), and immune responses to cancer cells. A direct effect on AMPK activation stimulation which works molecularly on cancer cells. This makes the metformation is potential as an anti-cancer agent alone or in combination with other chemotherapy agents or radiation.

Keywords: Anti-cancer, anti-diabetic, mechanism, metformin

Korespondensi: Ni Made Dewi Puspita Sari, alamat Jl. Nunyai Gang Moh. Ilyas 1 No. 24, Rajabasa, Bandar Lampung, Hp 082176650975, E-mail madeduspita414@gmail.com

Pendahuluan

Metformin adalah obat yang paling sering diresepkan untuk diabetes tipe 2 (T2DM) yang termasuk golongan biguanide. Pada awal 1900-an, guanidine diidentifikasi sebagai komponen antidiabetik aktif, dan ini menyebabkan perkembangan biguanide pada 1920-an. Namun, penemuan insulin pada 1921 menghambat minat pada senyawa ini. Tiga puluh tahun kemudian, dua biguanides utama, metformin dan phenformin, disintesis. Phenformin telah disetujui di Amerika Serikat pada tahun 1957 untuk mengobati T2DM, tetapi telah dihapus dari penggunaan klinis pada akhir tahun 1970-an karena kejadian yang tidak dapat diterima yaitu asidosis laktik berat. Studi retrospektif menunjukkan bahwa metformin dikaitkan dengan penurunan risiko kanker, menunjukkan peran potensial sebagai agen antikanker.¹

Pada T2DM, resistensi insulin dan hiperinsulinemia (baik endogen karena resistensi insulin atau diinduksi oleh pemberian formulasi insulin eksogen)

dianggap sebagai faktor risiko independen untuk perkembangan kanker. Selain itu, stres oksidatif yang berhubungan dengan hiperglikemia, akumulasi kemajuan produk akhir glikasi dan peradangan tingkat rendah juga dapat meningkatkan risiko transformasi maligna. Selain itu pola perkembangan kanker serupa dengan faktor risiko terjadinya diabetes mellitus tipe 2.² Hal ini mendasari penulis untuk mengetahui lebih lanjut mekanisme potensi metformin sebagai anti-kanker.

Isi

Mekanisme Kerja Metformin

Mekanisme kerja metformin yang diterima secara luas adalah stimulasi dari *adenosine monophosphate* (AMP) - *activated protein kinase* (AMPK). AMPK diaktifkan oleh peningkatan rasio AMP: ATP dalam kondisi stres metabolik termasuk hipoksia dan defisiensi glukosa. Dengan demikian, AMPK dapat bertindak sebagai indikator tingkat energi dalam sel. Dalam hepatosit, metformin terakumulasi

dalam matriks mitokondria dan menargetkan kompleks I dari rantai respirasi mitokondria. Setelah kompleks I dihambat, mekanisme ini menghasilkan pengurangan produksi ATP dan peningkatan tingkat ADP dan AMP, yang mengarah ke aktivasi AMPK. AMPK menghambat transkripsi gen glukoneogenik. Selain itu, AMPK juga menghambat lipogenesis, yang meningkatkan sensitivitas insulin.

Stres mitokondria juga dapat mempengaruhi metabolisme jaringan secara independen dari stimulasi AMPK. Selain aktivasi AMPK, ditemukan hal lain yang dapat menjelaskan sifat positif tambahan dari metformin. Penurunan tingkat energi seluler dapat secara langsung menghambat proses glukoneogenik. Selain itu, peningkatan AMP menyebabkan penghambatan adenilat siklase, sehingga menurunkan produksi cAMP. Akibatnya aktivitas PKA (protein kinase A) dan targetnya, seperti CREB (pengikatan elemen respons AMP siklik), dihambat. Metformin juga menghentikan aktivitas mGPD (gliserol-3-fosfat dehidrogenase). Pada gilirannya mencegah penggunaan gliserol dalam glukoneogenesis. Keadaan redoks sitosol meningkat, yang mengurangi penggunaan laktat sebagai substrat glukoneogenik.³

Metformin sebagai Anti Kanker

Meskipun diabetes mellitus dan kanker rumit, diabetes dan kanker memiliki banyak faktor risiko klinis seperti usia, jenis kelamin, obesitas, diet, dan merokok. Diabetes dan kanker juga memiliki hubungan biologis yang penting, terutama jalur pensinyalan insulin / *insulin-like growth factor* (IGF). Selain mengatur penyerapan glukosa, insulin dan IGF dapat merangsang proliferasi sel kanker dan metastasis. Peningkatan kadar insulin yang bersirkulasi/IGFs dan peningkatan regulasi insulin dan/atau reseptor IGF *tyrosine kinase signaling* terlibat dalam

karsinogenesis kolorektal, prostat, dan tiroid. Kesamaan lain antara diabetes dan kanker adalah identifikasi terbaru dari varian risiko umum di lokus genetik yang ditemukan dari studi asosiasi *genome-wide*. Diabetes dan kanker keduanya ditentukan oleh perubahan metabolik yang signifikan. Keterkaitan mekanistik mutakhir aktivasi onkogen dan metabolisme sel yang tidak teratur menyoroti pentingnya metabolisme tumor, sehingga metabolisme tumor sekarang dianggap sebagai 'ciri khas kanker'. Karena metformin mengurangi tingkat insulin, menekan sinyal faktor pertumbuhan, dan mengubah metabolisme, proses ini memiliki fitur yang diinginkan dalam obat antikanker.^{2,4}

Hal ini diyakini bahwa efek sistemik dari metformin dimanifestasikan oleh pengurangan tingkat sirkulasi insulin dan *insulin growth factor-1* (IGF-1) terkait dengan aksi kerja antikanker. Insulin/IGF-1 terlibat tidak hanya dalam regulasi ambilan glukosa tetapi juga dalam karsinogenesis melalui peningkatan regulasi jalur reseptor insulin/IGF. Konsumsi makanan yang berlebihan (insulin) menyebabkan peningkatan produksi IGF-1 hati yang berikatan dengan reseptor IGF-1 dan reseptor insulin. Kemudian, melalui substrat reseptor insulin (IRS), sinyal ditransmisikan ke phosphoinositide 3-kinase (PI3K), dan Akt/protein kinase B (PKB) yang secara tidak langsung mengaktifkan (bukan memfosforilasi) gen mTORC1. Selain itu, reseptor insulin melalui protein reseptor-terikat faktor pertumbuhan 2 (GRB2) menyebarkan sinyal ke jalur Ras/Raf/ERK yang mendorong pertumbuhan sel. Bukti menunjukkan bahwa jalur ini memainkan peran penting dalam perubahan metabolisme sel yang merupakan ciri khas sel tumor. Peningkatan kadar insulin yang bersirkulasi/IGF1 dan peningkatan regulasi jalur sinyal reseptor insulin/IGF didemonstrasikan terlibat dalam pembentukan banyak jenis kanker.

Metformin ditemukan untuk mengurangi tingkat insulin, menghambat jalur sinyal insulin/IGF, dan memodifikasi metabolisme sel dalam sel normal dan kanker.²

Ada sejumlah besar bukti epidemiologis yang berkaitan dengan temuan molekuler baru pada peran metabolisme dalam perkembangan kanker. Sel-sel kanker, pada kenyataannya, memanfaatkan glukosa untuk pembentukan ATP glikolitik dan sintesis makromolekul, sementara aktivitas metformin melewati modulasi langsung dari penjaga homeostasis metabolik, seperti AMPK. Kondisi ini merusak glikolisis dan ambilan glukosa, meniru kelaparan sel, sehingga mempromosikan apoptosis dalam sel tumor.⁴

Efek antikanker metformin terkait dengan tindakan langsung (insulin-independen) dan tidak langsung (tergantung pada insulin) dari obat. Efek tidak langsung insulin-dependen dari metformin dimediasi oleh kemampuan AMPK untuk menghambat transkripsi gen kunci glukoneogenesis di hati dan menstimulasi ambilan glukosa di otot, sehingga mengurangi glukosa darah puasa dan insulin. Efek insulin-independen langsung dari metformin dapat memainkan peran utama dalam aktivitas antikanker sejak insulin memiliki efek mitogenik dan prosurvival dan sel-sel tumor sering mengekspresikan tingkat tinggi reseptor insulin, menunjukkan sensitivitas potensial terhadap pertumbuhan efek mempromosikan hormon. Efek insulin-independen langsung dari metformin berasal dari aktivasi AMPK yang dimediasi LKB1 dan pengurangan pensinyalan mTOR dan sintesis protein dalam sel kanker.⁵

Metformin memiliki fungsi antikanker melalui efek sistemik tetapi tidak langsung, yang dimediasi oleh peningkatan hiperglikemia dan hiperinsulinemia. Metformin juga langsung bertindak pada sel kanker dengan menghambat faktor peningkatan

pertumbuhan seperti mTOR, SREBP-1, dan FASN atau mengaktifkan beberapa penekan tumor. Efek langsung ini terjadi melalui mekanisme yang bergantung pada AMPK dan independen.⁶ Beberapa mekanisme tindakan telah diusulkan untuk menjelaskan efek antitumor metformin, meskipun pada tingkat molekuler, efek utamanya adalah aktivasi AMPK. AMPK bertindak sebagai sensor seluler metabolisme dan tekanan, seperti hipoksia, stres oksidatif, iskemia, dan lain-lain, yang mengarah pada peningkatan rasio AMP:ATP dan peningkatan konsekuensi dalam aktivasi AMPK. Aktivasi AMPK juga penting untuk induksi katabolisme oksidatif glukosa dan asam lemak serta untuk pengaturan mitokondria biogenesis. Selanjutnya, aktivasi AMPK juga menghasilkan penghambatan sintesis protein dengan memblokir jalur mTOR.⁷

Metformin berdifusi ke dalam sel melalui transporter kation organik (OCT). Pada studi menggunakan tikus, pada OCT1 menunjukkan penurunan serapan metformin hati, yang merupakan target utama obat ini. Setelah di sitosol, metformin menginduksi peningkatan rasio AMP:ATP seluler menghambat kompleks I rantai pernapasan mitokondria. Akibatnya, berkurangnya ATP diperiksa oleh subunit AMPK yang mengikat khusus untuk AMP. Hal ini menyebabkan perubahan konformasi yang mengaktifkan allosterik enzim dan menghambat deposforilasi pada Thr-172 dalam loop aktivasi dari subunit α katalitik. Fosforilasi berikutnya dari subunit α katalitik pada residu thr-172 diperlukan untuk mengaktifkan AMPK.^{7,8}

Efek tidak langsung metformin terjadi di hati, dimana metformin menghambat glukoneogenesis hati dengan menginduksi aktivasi AMPK, diikuti oleh penurunan kadar glukosa dan insulin yang bersirkulasi. Metformin membutuhkan liver kinase B1 (LKB1), gen penekan tumor, untuk memfosforilasi subunit α dari AMPK pada Thr-172 dan untuk mengaktifkan

enzim. Ini berkontribusi untuk mempertahankan glukosa plasma dan homeostasis insulin. Setelah diaktifkan, AMPK tidak hanya mengatur kolom substrat yang mewakili enzim kunci dalam jalur katabolik dan menghambat ATP-mengonsumsi jalur anabolik, tetapi juga enzim yang terlibat dalam siklus sel dan metabolisme protein. AMPK aktif merusak FAS dan 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktase, sehingga mengurangi konsumsi ATP. Akibatnya, makromolekul teroksidasi untuk menghasilkan molekul ATP baru, untuk mengembalikan tingkat ATP dikurangi dengan aksi metformin.⁸

Aktivasi AMPK menginduksi penghambatan proses anabolik, akibatnya mengaktifkan juga proses katabolik untuk mengembalikan homeostasis energi. Tidak hanya sintesis lipid tetapi juga sintesis kolesterol memainkan peran penting dalam metabolisme sel kanker. Berdasarkan kumpulan bukti ini, metformin menginduksi perubahan dalam metabolisme lipid dan kolesterol yang dapat menghilangkan sel-sel pra-ganas dan ganas dari beberapa substrat yang penting untuk pertumbuhan dan proliferasinya. Selain itu, aktivasi AMPK merangsang penangkapan siklus sel melalui sumbu p53/p21. AMPK memfosforilasi p53 pada serin 15 fosforilasi ini tidak cukup untuk aktivasi p53. Namun mutasi p53 pada serin-18 mengganggu kemampuan AMPK untuk menginduksi *arrest* pada siklus sel.⁴

Penghambatan mTOR (target mamalia yaitu rapamycin) dalam sel tumor adalah salah satu mekanisme kunci potensial yang memfasilitasi aktivitas anti kanker metformin. Penggunaan metformin dalam sel kanker payudara MCF-7 menunjukkan penurunan fosforilasi S6 kinase, protein ribosomal S6 dan protein pengikat eIF4E, bersama dengan penghambatan mTOR dan inisiasi terjemahan berkurang karena aktivasi AMPK. Penghambatan *insulin i growth*

factor-1 (IGF-1) dan mTOR, bersama dengan peningkatan AMPK terfosforilasi dan kompleks *tuberous sclerosis* (TSC1, TSC2). AMPK yang dimediasi fosforilasi TSC2 telah diamati untuk meningkatkan aktivitas TSC2, menyebabkan inaktivasi mTOR. AMPK secara langsung menghambat mTORC1 melalui fosforilasi raptor yang juga mengikat mTOR. Membandingkan efek metformin dengan rapamycin, inhibitor mTOR langsung, metformin menurunkan aktivasi AKT di samping penghambatan mTOR yang tergantung AMPK. Dengan demikian, metformin memberikan respon anti-tumor yang lebih baik daripada rapamycin dalam sel kanker payudara. Metformin telah ditemukan untuk menurunkan ekspresi HER2 dalam sel kanker payudara manusia dengan secara langsung menghambat p70S6K1, yang merupakan efektor hilir dari mTOR. Aktivasi metformin jalur LKB1/AMPK/TSC, yang menyebabkan penghambatan mTOR dan akibatnya penekanan terjemahan mRNA.⁸

Tumor diketahui menunjukkan efek Warburg, di mana sel-sel tumor menghasilkan ATP dari glikolisis, bukan fosforilasi oksidatif sekunder untuk suplai nutrisi rendah dan hipoksia. Adaptasi metabolik sangat penting dalam mempertahankan kelangsungan hidup sel kanker yang sering berada di bawah berbagai rangsangan stres, seperti hipoksia dan kekurangan nutrisi. Agar berhasil memenuhi permintaan metabolik mereka yang tinggi, sangat penting bahwa sel-sel kanker melibatkan respon adaptif yang tepat untuk menyediakan pasokan ATP yang cukup dan mendukung kelangsungan hidup. Sebuah penelitian telah mengungkapkan bahwa aktivasi AMPK mempromosikan kelangsungan hidup sel-sel yang terganggu secara metabolik oleh pembatasan glukosa sebagian melalui aktivasi p53. Demikian pula, sel-sel defisien LKB1 lebih sensitif terhadap stres energi yang diinduksi metformin ketika berbudaya

pada konsentrasi glukosa rendah dan tidak mampu mengkompensasi penurunan konsentrasi ATP seluler yang menyebabkan kematian sel. Sebuah penelitian baru-baru ini telah menunjukkan bahwa kombinasi metformin dan 2-deoxyglucose menghambat respirasi mitokondria dan glikolisis pada sel kanker prostat, yang menyebabkan penipisan ATP besar dan mempengaruhi viabilitas sel dengan menginduksi apoptosis.^{7,9}

Metformin juga dapat mempengaruhi proses inflamasi yang dilaporkan memainkan peran penting dalam perkembangan tumor. Pemblokiran faktor transkripsi aktivitas faktor- κ B (NF- κ B) yang diperantarai oleh hasil metformin dalam mengurangi sekresi sitokin pro-inflamasi. Selain itu, metformin telah dilaporkan untuk mengaktifkan respon imun terhadap sel kanker. Metformin menghambat kelelahan kekebalan dari CD8+ *tumor induced lymphocytes* (TIL), sehingga meningkatkan respon imun sel T mediated ke jaringan tumor. Ini mengurangi apoptosis CD8+ *tumor infiltrating lymphocytes* (TILs), dan juga menggeser fenotipe CD8+ TILs yang mengekspresikan penanda kelelahan (terutama PD1 negatif Tim3 positif) dari sel T memori sentral (TCM, tidak aktif melawan sel tumor) untuk sel T efektor memori (TEM, aktif melawan sel tumor). Peningkatan populasi sel TEM telah ditemukan berkorelasi dengan regresi sel tumor. Dalam sebuah penelitian yang mengevaluasi vaksin kanker eksperimental, pemberian metformin setelah vaksinasi pada model hewan menunjukkan peningkatan sel T memori CD8+ yang memberikan kekebalan protektif terhadap tantangan tumor berikutnya.^{3,8,9}

Metformin ditemukan untuk mengurangi respons inflamasi kronis dengan menghambat produksi *tumor necrosis factor* alpha (TNF α) pada monosit manusia. Selain itu, itu menunjukkan bahwa metformin memblokir produksi

spesies oksigen reaktif endogen (ROS) dengan mengganggu aktivitas kompleks I mitokondria. Metformin memodulasi aktivitas checkpoint homolog kinase 2 (CHK2) yang menghasilkan peningkatan sensitivitas sel kanker terhadap kerusakan DNA. Baru-baru ini, Do dan rekan mengusulkan sumbu Raf-ERK-Nrf2 dan pengaturan down heme oxygenase-1 berikutnya untuk menjelaskan mekanisme aksi antikanker metformin metformin AMPK yang baru.⁴

Studi terbaru menunjukkan bahwa aktivitas anti kanker yang dimediasi metformin melibatkan penargetan spesifik cancer stem cell (CSC). Metformin secara signifikan menghambat kemampuan *sphere-forming* pada subpopulasi di payudara, pankreas, glioblastoma, CRC, dan model kanker ovarium.^{10,11}

Kemampuan metformin untuk menargetkan kemoterapi dan radiasi-tahan CSC dalam kombinasi dengan obat lain ditunjukkan dalam berbagai sel kanker dan model xenograft. Kemoterapi dan terapi radiasi adalah pendekatan konvensional yang digunakan untuk pengobatan kanker; Namun, penolakan terhadap strategi-strategi ini masih menjadi tantangan utama. Metformin mensensitisasi sel kanker untuk radioterapi dengan aktivasi AMPK dan jalur perbaikan DNA.¹⁰

Demikian pula, metformin dalam kombinasi dengan obat kemoterapi telah menunjukkan penurunan yang signifikan dalam CSC dan remisi tumor berkepanjangan. Dalam sel kanker payudara resisten trastuzumab dan model xenograft, kombinasi pengobatan metformin dan trastuzumab secara signifikan menghambat subpopulasi CSC CD44⁺ CD24⁻ bersama dengan pengurangan signifikan dalam volume tumor, sehingga menunjukkan potensi translasi dari strategi pengobatan kombinasi ini. Metformin dalam kombinasi dengan doxorubicin, paclitaxel, atau carboplatin menunjukkan hasil yang serupa

dengan eliminasi tumor hampir lengkap bersama remisi berkepanjangan pada model tumor payudara xenograft. Perawatan kombinasi metformin dan doxorubicin juga menekan tumorigenesis pada model tumor prostat dan paru-paru xenograft. Khususnya, metformin mengurangi dosis doxorubicin yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan tumor sebanyak 4 kali lipat. Doxorubicin atau cisplatin dikombinasikan dengan metformin juga telah menunjukkan kemampuan dalam memberantas CSC OCT4⁺ pada model kanker tiroid yang resisten doxorubicin, dan ALDH⁺ dan CSC CD44⁺ CD117⁺ pada model kanker ovarium resisten doxorubicin. Metformin bersama 5-FU juga secara signifikan mengurangi CSC CD133⁺ dalam sel CRC dalam pertumbuhan tumor xenograft esofagus dan vitro, dibandingkan dengan pengobatan 5-FU saja.^{8,11}

Pemberian metformin secara simultan dalam kombinasi dengan beberapa obat kemoterapi mengurangi pertumbuhan tumor dan mencegah kekambuhan pada beberapa model sel kanker, mungkin dengan menghambat sel-sel mirip CSC yang sangat tumorigenik. Selain itu, interaksi sinergis metformin dengan obat kemoterapi juga telah dikonfirmasi. Menariknya, perawatan kombinatorial dengan metformin dan obat kemoterapi telah dilakukan dalam penelitian lain, di mana administrasi kombinasi metformin dan paclitaxel berkumpul pada aktivasi AMPK untuk mengurangi pertumbuhan sel. Baru-baru ini, metformin telah ditunjukkan untuk meningkatkan kepekaan sel kanker terhadap radioterapi dan untuk memberikan sitotoksitas pada CSC, mengatasi radioresistance mereka melalui aktivasi AMPK dan penekanan mTOR.^{7,11}

Simpulan

Metformin berpotensi sebagai agen anti-kanker melalui mekanisme langsung

atau tidak langsung. Metformin juga bersifat sinergis pada kemoterapi dan radiasi dalam menghambat perkembangan kanker sehingga dapat mengurangi dosis agen kemoterapi.

Daftar Pustaka

1. Quinn, B. J., Kitagawa, H., Memmott, R. M., Gills, J. J., & Dennis, P. A. Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2013 ;24(9): 469–480.
2. Kasznicki, J., Sliwinska, A., & Drzewoski, J. Metformin in cancer prevention and therapy. *Ann Transl Med*. 2014; 2(6): 1–11.
3. Podhorecka, M., Ibanez, B., & Dmoszyńska, A. Metformin – its potential anti-cancer and anti-aging effects. *Postepy Hig Med Dosw*. 2017; (71): 170–175.
4. Pulito, C., Donzelli, S., Muti, P., Puzzo, L., Strano, S., & Blandino, G. MicroRNAs and cancer metabolism reprogramming: the paradigm of metformin. *Annals of Translational Medicine*. 2014; 2(7): 1–13.
5. Dowling, R. J. O., Goodwin, P. J., & Stambolic, V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Medicine*. 2011; 9(33): 1–6.
6. He, H., Ke, R., Lin, H., Ying, Y., Liu, D., & Luo, Z. Metformin, an Old Drug, Brings a New Era to Cancer Therapy. *Cancer J*. 2017; 21(2): 70–74.
7. Leone, A., Gennaro, E. Di, Bruzzese, F., Avallone, A., & Budillon, A. New Perspective for an Old Antidiabetic Drug: Metformin as Anticancer Agent. *Cancer Treatment and Research*. 2014; 159: 355–376.
8. Chae, Y. K., Arya, A., Malecek, M., & Shin, D. S. Repurposing metformin for cancer treatment: Current clinical studies Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical

- studies. *Oncotarget*. 2016; (April): 1–14.
9. Viollet, B., Guigas, B., Garcia, N. S., Leclerc, J., Foretz, M., & Andreelli, F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science*. 2012; 270(122): 253–270.
 10. Li, M., Li, X., Zhang, H., Lu, Y., & Università, S. Molecular Mechanisms of Metformin for Diabetes and Cancer Treatment. *Frontiers in Physiology*. 2018; 9(1039): 1–7.
 11. Saini, N., & Yang, X. Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2018; 1–11.