

ADMINISTRACIÓN DE ANTIMALÁRICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

TRABAJO FIN DE GRADO

Curso 2018/2019

Esther Quintana Pérez
Tutora: M^a Isabel Soriano Torres

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
FÁRMACOS ANTIPALÚDICOS	3
OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA	6
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
MECANISMOS DE ACCIÓN ANTINEOPLÁSICO DE ALGUNOS ANTIMALÁRICOS	7
ANTIPALÚDICOS CON POSIBLE ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA	8
CONCLUSIONES	11
BIBLIOGRAFÍA	12

RESUMEN

En los últimos años, la terapia antineoplásica se ha intentado ampliar con la investigación de sustancias ya conocidas que actualmente tienen otra indicación terapéutica. Es el caso de los antipalúdicos, utilizados desde hace varias décadas en el tratamiento de la malaria.

El objetivo de este trabajo ha sido presentar la información actual de los últimos estudios realizados sobre el uso de antimaláricos como tratamiento antineoplásico. Para ello, se realizó una búsqueda de estudios que relacionaran los antipalúdicos con su posible efecto anticanceroso en los últimos 5 años.

Según diversos estudios, se puede relacionar a los antimaláricos con mecanismos de acción que podrían tener relación con el efecto anticanceroso. Los mecanismos que parecen tener más importancia son la inhibición de la autofagia, producido posiblemente por la cloroquina o la quinacrina, la inducción de la apoptosis, causado por la quinacrina, la artemisina, la primaquina, la mefloquina o la atovacuona, o la inhibición de la síntesis de ácido fólico, originado por la pirimetamina.

A pesar de que todavía están en fase de investigación, en base a la información recopilada de los diferentes estudios, la terapia antineoplásica con fármacos antipalúdicos parece presentar gran potencial, ya sea como monoterapia o como coadyuvante del tratamiento actual.

ABSTRACT

Over the past years, attempts have been made to extend the antineoplastic therapy with the investigation of already known substances that are currently being used for another therapeutic application. This is the case of antimalarials, which have been used for several decades in the treatment of malaria.

The goal of this project has been to present the information shown on the latest studies about the use of antimalarials as antineoplastic treatment. For this matter, a research about studies that relate antimalarials to their possible anticancer effect in the last 5 years was made.

According to multiple studies, antimalarials can be connected to some action mechanisms that could be related to the anticancer effect. Among these processes, those that seem to be more important are the inhibition of autophagy, produced by chloroquine or quinacrine, the induction of apoptosis, caused by quinacrine, artemisin, primaquine, mefloquine or atovaquone, or the inhibition of folic acid synthesis, generated by pyrimethamine.

Despite being still in the research stage, based on the information collected from the different studies, the use of antimalarial drugs as antineoplastic therapy seems to have great potential, either as monotherapy or as an adjuvant of current therapies.

INTRODUCCIÓN

La malaria ha sido y es una de las enfermedades infecciosas más importantes del mundo. Tan solo en 2017 se han dado más de 200 millones de casos y más de 400.000 fallecimientos según datos de la OMS (1). Esto, unido a la diversidad de dianas por la complejidad del ciclo parasitario y a la resistencia farmacológica mostrada por el plasmodio en ciertas áreas demográficas, ha provocado que a lo largo del siglo pasado la terapia antipalúdica se haya desarrollado ampliamente.

Por otro lado, la situación actual de la terapia antineoplásica, por desgracia no es la óptima. Pese al gran avance desarrollado en el tratamiento antitumoral a finales del siglo pasado y principios del actual, no se han cumplido las expectativas en los últimos años. A la variabilidad de respuestas, efectos adversos y el difícil ajuste de la posología, tanto por el individuo como por el tipo de neoplasia, se une el hallazgo de la resistencia de ciertos tipos de cáncer para la oferta terapéutica actual (2). Todo esto le ha dado una mayor relevancia si cabe a la investigación de nuevos compuestos que posean actividad antineoplásica. La vía más sencilla y económica para conseguirlo es el estudio de fármacos ya existentes con indicaciones para otras patologías. Mediante este método, se están obteniendo resultados muy prometedores siendo un claro ejemplo el uso de algunos antimaláricos para ciertos tipos de cáncer (3).

Fármacos antipalúdicos

Aproximadamente, el 50% de los fármacos antipalúdicos actuales son de origen natural o sus derivados. No obstante, pese a que la mayoría de ellos se utilizan desde hace varias décadas como terapia convencional antimalárica, el mecanismo de acción para esta patología de la mayoría de ellos no se conoce con exactitud. Estos son algunos de los fármacos antimaláricos más utilizados en la actualidad.

Cloroquina

Fármaco de elección para el tratamiento en fase aguda y profilaxis de la Malaria, aunque debido al desarrollo de resistencias por parte de *P. falciparum*, ha disminuido su eficacia (4).

Se trata de una 4-aminoquinolina que suele ser bien tolerada, aunque a dosis máximas puede causar trastornos gastrointestinales (GI), cefalea o alteraciones de la visión, y en tratamientos inyectados puede producir hipotensión. No se recomienda su administración con insuficiencia hepática, trastornos GI, neurológicos o sanguíneos (5).

Amodiaquina

Es un análogo de la cloroquina, que posee mayor eficacia antipalúdica (4).

Quinina

La quinina es un alcaloide que se extrae del árbol de la Cincona. Contiene un grupo quinolina, a partir del cual se han podido obtener derivados con actividad similar, como la Quinidina, más potente como antipalúdico, pero también posee mayor toxicidad (5,6).

Un efecto adverso característico de la quinina es el síndrome de cinchonismo, que cursa con síntomas como náuseas, vértigo, dolor de cabeza y visión borrosa, entre otros (4).

Mefloquina

La mefloquina es un derivado 4-amino-metanol, cuya acción se asemeja bastante a la de la quinina (4). En general se trata de un fármaco bien tolerado, aunque suele producir mareos, náuseas, vómitos y cefaleas (6).

Artemisina y derivados

Se extrae de *Artemisia annua* L. Realmente se trata de un profármaco que se transforma en el derivado dihidroartemisina. Generalmente, estos fármacos son bien tolerados y las principales reacciones adversas que presentan son trastornos gastrointestinales (4,5).

Pirimetamina

Pertenece al grupo de las diaminopirimidinas. Es un fármaco que posee escasa afinidad por las células humanas, aunque podría afectar a la médula ósea produciendo alteraciones hematológicas (6).

Proguanil

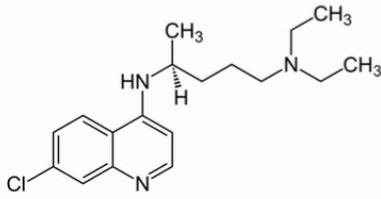
Fue el primer antifolato usado en la profilaxis y tratamiento del paludismo. Es un profármaco derivado de la biguanida bien tolerado por lo general, que a dosis altas puede producir náuseas y vómitos (6).

Primaquina

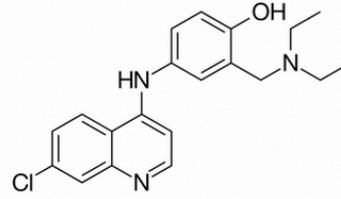
Se trata de una 8-quinolina principalmente usado en la cura radical de la malaria por formas exoeritrocíticas (4). Las reacciones adversas que produce son escasas y se limitan a molestias gastrointestinales, si bien provocan hipotensión grave por vía parenteral (6).

Atovacuona

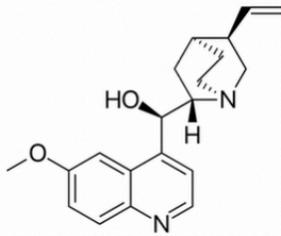
Es una hidroxinaftoquinona que se utiliza en combinación con el proguanilo. En general, los efectos adversos de la combinación son bien tolerados y los más frecuentes son trastornos GI, cefalea y exantema (5).



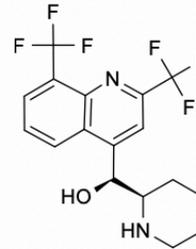
CLOROQUINA



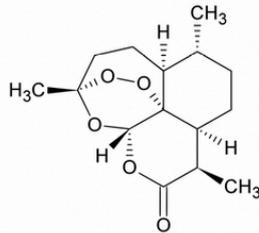
AMODIAQUINA



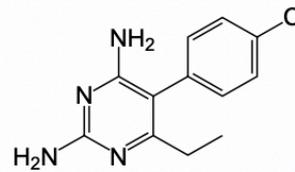
QUININA



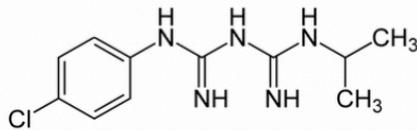
MEFLOQUINA



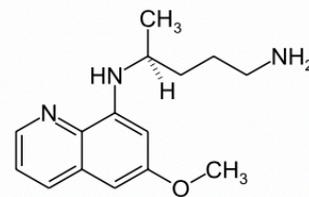
ARTEMISINA



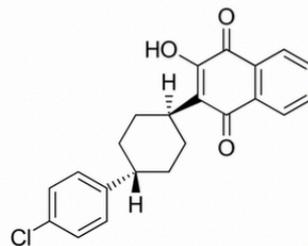
PIRIMETAMINA



PROGUANIL



PRIMAQUINA



ATOVACUONA

Imagen 1. Estructura química de los principales antimaláricos.

OBJETIVOS

Presentar la situación actual, a través de los últimos estudios publicados, del potencial, base bioquímica, nivel de desarrollo y perspectiva de futuro del uso de antimaláricos y sus derivados en la terapia antitumoral de diferentes tipos de neoplasias.

METODOLOGÍA

El proceso de búsqueda de información consistió en la consulta de la parte de antipalúdicos en diversos libros de farmacología, para recopilar la información general presentada en la introducción sobre dichos fármacos. Algunos de estos libros consultados fueron Farmacología Humana, de Jesús Flórez(3), Velázquez-Farmacología Básica y Clínica (1), y Farmacología Básica y clínica (2).

La información presentada en los resultados y discusión fue recopilada de diferentes artículos de los últimos cinco años, obtenidos de dos bases de datos: el Punto Q y Pubmed. Para ello, primero se realizó una búsqueda general de artículos que relacionaran los antipalúdicos con su uso en las neoplasias, usando siempre las palabras clave en inglés para conseguir mayores resultados, como “antimalarial cancer”, consiguiendo 10.686 resultados, o “antimalarial tumor”, con 7.211 resultados. A continuación, se realizó la búsqueda de los distintos antimaláricos reflejados en la introducción junto con la palabra cancer para comprobar si existían estudios sobre el uso de los mismos como anticancerosos. De esta manera, para “Chloroquine cancer” se obtuvieron 12.038 resultados, para “Quinacrine cancer”, 1.683 resultados, para “Artemisinin cancer”, 112 resultados, para “Primaquine cancer”, 927 resultados, “Mefloquine cancer”, 1.175 resultados, “Atovaquone cancer”, 904 resultados, “Pyrimethamine cancer”, 1.596 resultados. Mientras que para “Amodiaquine cancer” y “Proguanil cancer” no se encontraron estudios relacionados con las neoplasias.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Son varios los antipalúdicos sobre los que se ha investigado la posible actividad antitumoral, y al igual que no todos ellos comparten la misma diana antimalárica, los estudios demuestran que tampoco lo hacen con su posible mecanismos de acción antineoplásico. De forma general, podríamos clasificar dichos mecanismos en tres: inhibición de la autofagia, inducción de la apoptosis y la inhibición de la síntesis de ácido fólico.

MECANISMOS DE ACCIÓN ANTINEOPLÁSICO DE ALGUNOS ANTIMALÁRICOS

Inhibición de la autofagia

La autofagia es una vía homeostática intracelular en la que los lisosomas degradan y reciclan las proteínas u orgánulos anormales o dañados, para obtener así energía y metabolitos (7,8). En muchos estudios ha quedado demostrado que la desregulación de la autofagia esta relacionada con el desarrollo de algunas enfermedades como el cáncer (9).

El mecanismo de la autofagia en células cancerosas favorece el mantenimiento del tumor por el reciclaje de los nutrientes derivados de las estructuras celulares dañadas o más antiguas. Los diferentes estudios demuestran que por el alto estrés metabólico que sufren las células cancerosas debido a una alta velocidad de proliferación y a las condiciones de hipoxia a las que están sometidas por una baja vascularización, la inhibición de la autofagia en las mismas disminuiría su crecimiento (7).

Inducción de la apoptosis

La apoptosis es un proceso celular muy complejo, que consiste básicamente en la muerte celular programada. El mecanismo de la apoptosis se puede llevar a cabo por dos vías principales: la vía extrínseca y la vía intrínseca. Además, existe una tercera vía que involucra los linfocitos T-citotóxicos.

La vía extrínseca se inicia por los receptores de muerte transmembrana al entrar en contacto con sus ligandos pertenecientes al grupo de las proteínas de TNF (factor de necrosis tumoral), lo cual activa la cascada de las caspasas-8.

La vía intrínseca tiene lugar cuando se produce un cambio en la permeabilidad de la membrana mitocondrial debido a una serie de estímulos internos. Esto produce un cambio en el potencial de membrana, lo que a su vez provoca la salida hacia el citoplasma de unas proteínas proapoptóticas que de forma normal están secuestradas en el interior de la mitocondria (10,11).

La tercera vía, la más inusual, esta mediada por los linfocitos T-citotóxicos, y es llamada la vía perforina/granzima. La activación de esta vía puede ser por la granzima B, que está también relacionada con la activación de la vía de las caspasas, concretamente la caspasa-10; o la granzima A, que provoca directamente el daño en el ADN (11).

Tanto el final de la vía extrínseca (caspasas-8), el final de la vía intrínseca (caspasas-9) y el final de la vía de la granzima B (caspasas-10), dan lugar a la activación de la vía de las caspasas-3, que es el último paso de la apoptosis y es llamada vía de ejecución. Se degradan tanto el material nuclear por medio de las endonucleasas, como las proteínas del citoesqueleto de la célula por la acción de las proteasas. De esta manera, se produce la desintegración de la célula en cuerpos apoptóticos (11).

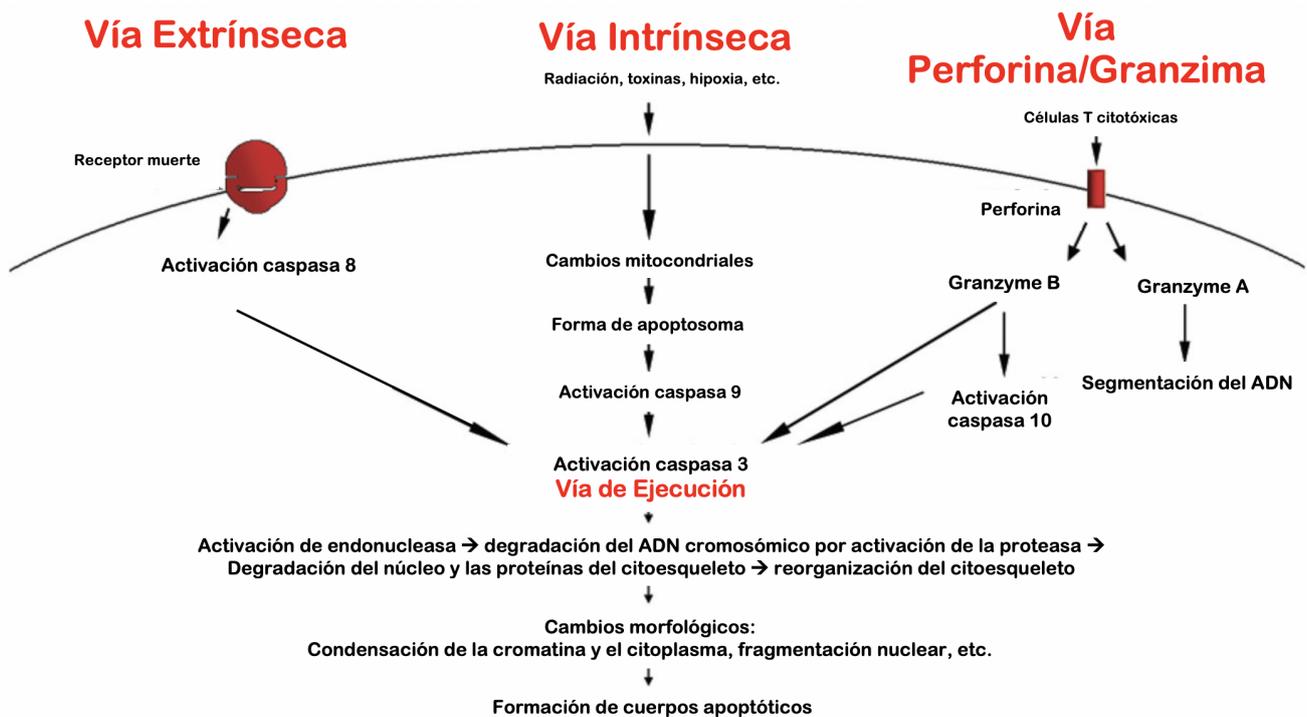


Imagen 2. Vías de activación de la apoptosis. (Adaptación de Elmore S., 2007) (11).

Inhibición de la síntesis de ácido fólico

El ácido fólico es un elemento imprescindible en la síntesis de novo de purinas. La transformación a su forma activa es producida por la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR). Los antifolatos, al tener una estructura química similar al ácido fólico, son capaces de inhibir la enzima DHFR. Al interferir en este paso, se disminuye la formación de la purinas, necesarias sobre todo en aquellas células que tengan un alto nivel de multiplicación, como es el caso de las células cancerosas, y de esta manera se reduce la velocidad de crecimiento del tumor (12).

ANTIPALÚDICOS CON POSIBLE ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA

Los ensayos basados en los fármacos antipalúdicos para su uso como antineoplásicos, han planteado diferentes pautas de administración. Una de ellas es su uso en solitario, es decir, que el mecanismo de acción del antimalárico impida el desarrollo de tumor, y otra posibilidad es su utilización en combinación con un fármaco de la terapia antineoplásica actual. En este último caso, el antipalúdico podría usarse por su efecto antitumoral o como sensibilizador de la célula a la acción del anticanceroso.

De los diversos estudios realizados, algunos sólo se han investigado *in vitro* en algunas líneas celulares tumorales, o *in vivo* en modelos animales, mientras que otros, como la

cloroquina, además de los estudios en el laboratorio, se están realizando ensayos clínicos. Los antimaláricos que más se están investigado actualmente son los siguientes:

COLORQUINA

La cloroquina es uno de los fármacos que más estudios tiene de su uso como antineoplásico. A pesar de que su mecanismo de acción no está del todo dilucidado, hay bastantes ensayos realizados que han mostrado que podría inhibir la fase tardía del proceso de la autofagia de las células cancerosas por bloquear la unión del autofagosoma con el lisosoma (7-9).

Los últimos estudios demuestran que la inhibición de la PPT1 (proteína palmitoil toesterasa 1, una enzima relacionada con la degradación de los lisosomas) por parte de la cloroquina y sus derivados, es el mecanismo responsable de su efecto inhibitorio de la autofagia (13). Teniendo en cuenta que la PPT1 esta más expresada en las células cancerosas que en las sanas, se trata de una diana terapéutica adecuada.

A parte de su uso como anticanceroso, este principio activo podría actuar también como sensibilizador de la célula a la acción de los fármacos antineoplásicos actuales, como por ejemplo el 5-fluorouracilo (5-fu). Al administrar la cloroquina previamente al antitumoral, se observa el incremento en el efecto inhibitorio del mismo sobre la proliferación de las células cancerosas (9).

El nivel de desarrollo de los estudios sobre la cloroquina está muy avanzado, y actualmente es el único fármaco con actividad inhibitoria de la autofagia, junto con su derivado la hidroxicloroquina, que se encuentra en fase 1 o 2 de ensayos clínicos. Incluso, actualmente se están llevando a cabo numerosos ensayos con otros derivados de la cloroquina, en los que algunos han mostrado más actividad in vitro que el principio activo original.

QUINACRINA

La quinacrina, al igual que la cloroquina, ha demostrado su capacidad de inhibición de la fase tardía de la autofagia. Sin embargo, la quinacrina posee mayor efecto inductor de la apoptosis. Esto lo puede realizar mediante dos mecanismos: produciendo daño en la membrana de la mitocondria, lo que aumenta las especies oxígeno reactivas, induciendo así la vía intrínseca de la apoptosis (14,15); y por otro lado, inhibiendo la rama oxidativa de la vía de las pentosas fosfato, lo que se traduce en una disminución del poder reductor (no se eliminan los radicales libres del citoplasma) lo que a su vez implica un aumento del estrés oxidativo, que como ya se comentó antes, inicia la vía intrínseca de la apoptosis (16).

Se descubrió también que este antimalárico posee la capacidad de recuperar la función de la proteína p-53 (una proteína supresora de tumores, que regula la apoptosis y la reparación de ADN dañado), en células tumorales que poseen el p-53 mutado (17,18). También es capaz de inhibir la actividad del factor NF-κB, un complejo proteico que controla la transcripción del ADN,

y que en células tumorales se encuentra sobreactivado. Su inactivación limita la proliferación de las células cancerosas (18).

Se ha estudiado también la posibilidad de que posea capacidad sensibilizadora de las células cancerosas a otros fármacos antineoplásicos. Por ejemplo, se ha observado que su administración con paclitaxel o carboplatin, ha mejorado significativamente la actividad de estos dos compuestos. La quinacrina, tanto en solitario, en combinación con ambos o terapia de mantenimiento ha mostrado buenos resultados (18).

ARTEMISINA

El efecto antiproliferativo de la artemisina (ART) está relacionado con su efecto antimalárico, y es debido a la presencia de altas concentraciones de hierro en las células. Su acción se basa en la presencia de un puente endoperóxido en la estructura de la molécula que, al reaccionar con el hierro libre (relativamente alto en las células cancerosas), produce la rotura del puente y da lugar a la formación de radicales libres en el citoplasma. Esto lleva a la activación de la vía intrínseca de la apoptosis (19,20).

Además, se ha demostrado la eficacia de la administración conjunta con el ácido aminolevulínico (ALA), un precursor del grupo hemo, como potenciador de los efectos anticancerosos de la artemisina, tanto en líneas celulares tumorales como en modelos animales (20).

Los estudios sobre los efectos anticancerosos también se están enfocando en el principal derivado de la artemisina, la dihidroartemisina. Esta actúa sobre la regulación de la “red de trabajo” de los microARN-mARN, de manera que se impide la traducción de ciertas proteínas, inhibiendo la angiogénesis y aumentando el estrés oxidativo en el citosol, lo que activa la vía intrínseca de la apoptosis (21).

PRIMAQUINA Y MEFLOQUINA

El mecanismo de acción de estos antimaláricos no está del todo determinado, pero se piensa que está relacionado con el proceso de la apoptosis. En ensayos basados en células de cáncer de mama se observa un incremento de caspasa-3, al tratarlos con primaquina. Esto puede estar relacionado con la generación de especies oxígeno reactivas, por lo que estaría involucrada la vía intrínseca de la apoptosis (22). En el caso de la mefloquina, se ha descubierto que inhibe la transaminación mediada por el factor NF- κ B, y que induce la activación de la caspasa-3, al igual que la primaquina, lo cual sugiere que provoca la inducción de la apoptosis (23).

La primaquina y la mefloquina pueden usarse combinados con fármacos antimetabólicos, ya que aumentan la inhibición de la glucoproteína-P, potenciando de esta manera el efecto sobre la división celular. En combinación con la vinblastina, aumentan el efecto apoptótico, y sensibilizan a la célula cancerosa a la acción del fármaco (24).

ATOVACUONA

La reducción de la masa mitocondrial y de potencial de membrana, y el aumento de la producción de especies oxígeno reactivas, se traduce en un aumento del proceso de la apoptosis mediado por la atovacuona. El tratamiento no tuvo prácticamente ningún efecto sobre los fibroblastos normales, pero sí produjo la disminución de la proliferación de las células cancerosas prostáticas (25).

PIRIMETAMINA

La pirimetamina es un antimalárico con una estructura similar al folato. Es por esto que su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) del plasmodio (pDHFR), e impide la proliferación celular. Su actividad en células cancerosas humanas puede ser debida a la similitud entre la pDHFR y la hDHFR (la enzima humana) (12).

Puede inducir también la apoptosis a través de diferentes mecanismos, entre los que se encuentran la activación de la cascada de las caspasas-8, como de la vía de la catepsina B, una enzima con capacidad proteolítica, que puede activar la vía de las caspasa-9 (12, 26).

Se ha estudiado también su uso en combinación con temozolamida, y se comprobó que la administración conjunta produjo una mayor inhibición del crecimiento tumoral en células del adenocarcinoma pituitario (27).

El STAT3 es un traductor y activador de la señal de transcripción que está presente en el citoplasma de las células en condiciones basales, pero en las células cancerosas puede estar sobreactivado. La pirimetamina es capaz de inhibir la función de transcripción del STAT3 a dosis no tóxicas para el ser humano. Esto se tradujo en una disminución del crecimiento tumoral tanto in vitro como in vivo (modelos de cáncer de mama en ratones) (28).

CONCLUSIONES

En la última década, diferentes grupos de investigación de distintos países han considerado relevante e interesante este campo de investigación. Tanto por unos que han investigado específicamente la actividad de estos principios activos, no sobre los parásitos sino sobre las células humanas y tumorales, como por otros que han estudiado los mecanismos celulares relacionados con la aparición y mantenimiento de las distintas neoplasias, está bastante claro la relación, como mínimo teórica, entre ellas. El hecho de que algunos ya hayan pasado con éxito del estudio en líneas celulares a modelos animales, e incluso, los más prometedores, a ensayos clínicos en humanos, demuestra que los antimaláricos se postulan como una alternativa con posibilidades reales en la terapia anticancerosa.

Dada la complejidad biomolecular de la formación y mantenimiento de las neoplasias, dilucidar el mecanismo de acción de los fármacos que muestran actividad frente a ellas, es más complejo que en el caso de otras patologías.

No es la primera vez que estos fármacos demuestran tener actividad más allá de su acción antipalúdica. Durante el siglo pasado se descubrió y confirmó la gran utilidad de ciertos antimaláricos para enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico, enfermedades a priori nada relacionadas con la malaria, como tampoco lo está el cáncer.

A la vista de los resultados expuestos en este trabajo, la cloroquina se posiciona como el compuesto con mayores posibilidades de aplicación en un futuro próximo. Aunque seguramente no todos lleguen finalmente a ser incorporados a la terapia, los resultados presentados de otros principios activos sirven como base para dar un paso más allá en la investigación, siendo los ensayos clínicos una opción cada vez más factible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud [Sede Web]. 2018 [Consultado 20 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int>
2. Ramos P, Bentires-Alj M. Mechanism-based cancer therapy: Resistance to therapy, therapy for resistance. *Oncogene*. 2015;34(28):3617–3626.
3. Pérez BC, Fernandes I, Mateus N, Teixeira C, Gomes P. Recycling antimalarial leads for cancer: Antiproliferative properties of N-cinnamoyl chloroquine analogues. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2013;23:6769–6772.
4. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A, editores. *Velazquez-Farmacología básica y clínica*. 18ª ed. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamérica; 2008.
5. Katzung BG, Masters AB, Trevor AJ, editores. *Farmacología básica y clínica*. 12ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2013
6. Flórez J, Antonio Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología humana*. 6ª ed. Barcelona: Masson; 2014.
7. Fardet L, Nazareth I, Petersen I. Effects of chronic exposure of hydroxychloroquine/chloroquine on the risk of cancer, metastasis, and death: A population-based cohort study on patients with connective tissue diseases. *Clin Epidemiol*. 2017;9:545–554.
8. Xu R, Ji Z, Xu C, Zhu J. The clinical value of using chloroquine or hydroxychloroquine as autophagy inhibitors in the treatment of cancers A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(1-8).
9. Sasaki K, Tsuno NH, Sunami E, Tsurita G, Kawai K, Okaji Y, et al. Chloroquine potentiates the anti-cancer effect of 5-fluorouracil on colon cancer cells. *BMC Cancer*. 2010;10(1):370(1-11)

10. Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, Alessia Garufi, D’Orazi G. Apoptosis as anticancer mechanism: Function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging*. 2016;8(4):603–619.
11. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4):495–516.
12. Liu H, Qin Y, Zhai D, Zhang Q, Gu J, Tang Y, et al. Antimalarial drug pyrimethamine plays a dual role in antitumor proliferation and metastasis through targeting DHFR and TP. *Mol Cancer Ther*. 2019;18:541–55.
13. Rebecca VW, Nicastrì MC, Fennelly C, Chude CI, Barber-Rotenberg JS, Ronghe A, et al. PPT1 promotes tumor growth and is the molecular target of chloroquine derivatives in cancer. *Cancer Discov*. 2019;9:220–9.
14. Das S, Tripathi N, Preet R, Siddharth S, Nayak A, Bharatam P V., et al. Quinacrine induces apoptosis in cancer cells by forming a functional bridge between TRAIL-DR5 complex and modulating the mitochondrial intrinsic cascade. *Oncotarget*. 2017;8(1):248–267.
15. Huang CH, Lee YC, Chen YJ, Wang LJ, Shi YJ, Chang L Sen. Quinacrine induces the apoptosis of human leukemia U937 cells through FOXP3/miR-183/ β -TrCP/SP1 axis-mediated BAX upregulation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;334:35–46.
16. Wroblewska L, Kitada T, Endo K, Siciliano V, Stillo B, Saito H, et al. Oxidative pentose phosphate pathway inhibition is a key determinant of antimalarial induced cancer cell death. *Oncogene*. 2016;35(22):1–18.
17. Zhu S, Chen Z, Wang L, Peng D, Belkhiri A, Craig Lockhart A, et al. A combination of SAHA and quinacrine is effective in inducing cancer cell death in upper gastrointestinal cancers. *Clin Cancer Res*. 2018;24(8):1905–1916.
18. Kalogera E, Roy D, Khurana A, Mondal S, Weaver AL, He X, et al. Quinacrine in endometrial cancer: Repurposing an old antimalarial drug. *Gynecol Oncol*. 2017;146:187–195.
19. Waseem Y, Hasan CA, Ahmed F. Artemisinin: A Promising Adjunct for Cancer Therapy. *Cureus*. 2018;10(11):1–2.
20. Wang J, Zhang J, Shi Y, Xu C, Zhang C, Wong YK, et al. Mechanistic Investigation of the Specific Anticancer Property of Artemisinin and Its Combination with Aminolevulinic Acid for Enhanced Anticancer Activity. *ACS Cent Sci*. 2017;3:743–750.
21. Li Y, Wang Y, Kong R, Xue D, Pan S, Chen H, et al. Dihydroartemisinin suppresses pancreatic cancer cells via a microRNA-mRNA regulatory network. *Oncotarget*. 2016;7(38):62460–73.
22. Fernandes I, Vale N, de Freitas V, Moreira R, Mateus N, Gomes P. Anti-tumoral activity of imidazoquinones, a new class of antimalarials derived from primaquine. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2009;19(24):6914–6917.
23. Xu X, Wang J, Han K, Li S, Xu F, Yang Y. Antimalarial drug mefloquine inhibits nuclear factor kappa B signaling and induces apoptosis in colorectal cancer cells. *Cancer Sci*. 2018;109(4):1220–1229.
24. Kim JH, Choi AR, Kim YK, Yoon S. Co-treatment with the anti-malarial drugs mefloquine and primaquine highly sensitizes drug-resistant cancer cells by increasing P-gp inhibition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;441:655–660.
25. Fiorillo M, Lamb R, Tanowitz HB, Mutti L, Krstic-Demonacos M, Cappello AR, et al. Repurposing atovaquone: Targeting mitochondrial complex III and OXPHOS to eradicate cancer stem cells. *Oncotarget*. 2016;7(23):34084–34099.

26. Giammarioli AM, Maselli A, Casagrande A, Gambardella L, Gallina A, Spada M, et al. Pyrimethamine induces apoptosis of melanoma cells via a caspase and cathepsin double-edged mechanism. *Cancer Res.* 2008;68(13):5291–5300.
27. Dai C, Zhang B, Liu X, Guo K, Ma S, Cai F, et al. Pyrimethamine sensitizes pituitary adenomas cells to temozolomide through cathepsin B-dependent and caspase-dependent apoptotic pathways. *Int J Cancer.* 2013;133:1982–1993.
28. Khan MW, Saadalla A, Ewida AH, Al-Katranji K, Al-Saoudi G, Giaccone ZT, et al. The STAT3 inhibitor pyrimethamine displays anti-cancer and immune stimulatory effects in murine models of breast cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67:13–23.