

O POTENCIAL USO DO RILUZOLE NO TRATAMENTO DO CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA

THE POTENTIAL USE OF RILUZOLE IN CÂNCER TREATMENT: SYSTEMATIC REVIEW

Camila Valero¹
Patricia Melo Bezerra²
Matheus Moreira Perez³
David Feder⁴

RESUMO

O riluzole tem sido usado para o tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Estudos experimentais têm mostrado inibição do crescimento tumoral com riluzole. O objetivo desta revisão sistemática foi analisar as potencialidades do tratamento de cânceres com uso de riluzole. Foram investigadas publicações científicas nas bases Web of Science, Scopus e Pubmed de 2007 a 2021 com os termos câncer e riluzole. A discussão mostra a relação do glutamato com o câncer e como o riluzole atua como um importante inibidor da sinalização deste componente relacionado com a taxa de crescimento e invasibilidade de tipos específicos de câncer. A maioria dos diferentes estudos *in vitro*, *in vivo* ou em humanos relata que o riluzole tem se apresentado como uma droga promissora no tratamento de tipos específicos de câncer. No entanto, mais pesquisas tornam-se necessárias antes de conclusões definitivas sobre o uso de riluzole para diversos tipos de câncer.

Palavras-chave: Neoplasias; Riluzole.

ABSTRACT

Riluzole is a medication that has been used in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Experimental studies have shown inhibitory effects on tumor growth with its administration. The aim of this systematic review was to analyze the potential

¹Mestre em Ciências da Saúde. Departamento de Pós-graduação. Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC. Santo André. São Paulo. Brasil. E-mail: cmf_fisio@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9446-1654>.

²Doutora em Ciências da Saúde. Departamento de Pós-graduação Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, São Paulo. Brasil. E-mail: patriciamelobe@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3667-5504>.

³Mestre em Ciências da Saúde. Doutorando em Ciências da Saúde. Laboratório de Biologia Molecular. Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC. Santo André. São Paulo. Brasil. E-mail: matheusmpontoperez@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0066-6422>.

⁴Doutor em Ciências da Saúde. Professor Titular. Departamento de Farmacologia. Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC. Santo André. São Paulo. Brasil. E-mail: feder2005@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2366-5019>.

of the treatment of cancers with the use of riluzole. The databases Web of Science, Scopus and PubMed were screened for published studies between 2007 and 2021 using the keywords cancer and riluzole. In the discussion section not only the relation between glutamate and cancer is examined but also how riluzole acts as an important signaling inhibitor of this component in regard to the growth rate and invasiveness of specific types of cancer. Most of the studies in vitro, in vivo and in humans report that riluzole has presented itself as a promising medication in the treatment of specific types of cancer. However, further researches are made necessary before making definite conclusions on the use of this drug in such cases.

Keywords: Neoplasms; Riluzole.

Artigo recebido em: 08/06/2022

Artigo aprovado em: 27/02/2023

Artigo publicado em: 23/03/2023

INTRODUÇÃO

Segundo a série World Health Statistics, em 2016 o câncer está entre as dez maiores causas de óbito com 9 milhões de mortes¹. No mesmo ano, os cânceres de traqueia, pulmão e brônquios causaram 1,7 milhões de óbitos. Em 2018, as maiores taxas de incidência de cânceres foram de mama, próstata e pulmão. Os cânceres de mama, pulmão e colorretal apresentaram as maiores taxas de mortalidade².

As transições epidemiológicas e demográficas globais contínuas e os comportamentos de risco, como a ingestão de tabaco e o sedentarismo, proporcionarão uma incidência de câncer cada vez maior nas próximas décadas, particularmente em países de baixa e média renda³. É esperado um aumento de 63% de novos casos nos próximos 20 anos² e é necessário planejamento a longo prazo para reduzir os prejuízos causados pela doença com a utilização de intervenções adequadas aos recursos⁴.

O riluzole (6-(trifluoromethoxy)-1,3-benzothiazol-2-amine; C₈H₅F₃N₂OS) está entre as novas drogas estudadas para o tratamento de alguns tipos de câncer, sendo classificado como uma droga antiexcitatória neuroprotetora que bloqueia a liberação de glutamato e os efeitos glutamatérgicos nos neurônios do Sistema Nervoso Central (SNC)⁵⁻⁷.

O glutamato é o neurotransmissor excitatório mais importante no SNC, desempenhando funções no processo de aprendizagem e memória, homeostase celular e vias metabólicas em outros tecidos⁸. Ele atua em diversos receptores pós-sinápticos, responsáveis por sinapses excitatórias no SNC, dentre eles os receptores ionotrópicos alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e NMDAR, e receptores metabotrópicos glutamatérgicos (mGluR). O mecanismo do bloqueio do

efeito glutamatérgico pelo riluzole é realizado por diferentes vias, como pela inibição e estabilização de canais de Na^+ dependentes de voltagem, prevenção da mobilização do Ca^{2+} e liberação de glutamato pelo mecanismo da proteína $\text{G}^{9,10}$, pelo bloqueio da via glutamatérgica por inibição não competitiva dos receptores N-methyl-D-aspartate (NMDAR) nos terminais dos neurônios glutamatérgicos^{11,12} e antagonismo por modulação alostérica do receptor metabotrópico de glutamato tipo 1 (mGluR1)¹³.

Um estudo pioneiro sobre o riluzole comprovou a sua utilização como uma droga de ação anticonvulsivante aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), uma doença neurodegenerativa fatal caracterizada pela fraqueza e atrofia muscular resultando em paralisia¹⁴. Outra pesquisa contendo amostragens *in vitro*, *in vivo* mostrou a capacidade neuroprotetora do riluzole bloqueando a via glutamatérgica com poucos efeitos colaterais, prevendo sua utilidade em comorbidades do SNC¹⁵. Tardamente, o efeito neuroprotetor do riluzole se estendeu para o tratamento da doença do neurônio motor inibindo os canais de Na^+ e de Ca^{2+} em parte e na diminuição da transmissão glutamatérgica inibindo o regulador dos receptores NMDAR¹⁶.

Estas evidências demonstram que o riluzole reduz a liberação de glutamato dos terminais nervosos glutamatérgicos, sendo que sua aplicação prolongada no núcleo caudado em SNC aumenta o tamanho da quantidade de glutamato liberado sob a despolarização de potássio através de um processo cálcio dependente, diminuindo a ativação de receptores AMPAR que desencadeiam um dano neuronal excitotóxico e, conseqüentemente, o câncer.^{5-7,9-11,14}

Há vários estudos sobre câncer utilizando linhagens celulares, humanas e modelos animais, demonstrando o efeito antitumoral diverso do riluzole^{13,17,18}. Contudo, os resultados destas pesquisas estão dispersos em inúmeras publicações dificultando uma identificação completa e abrangente dos avanços do tratamento com riluzole nos inúmeros tipos de cânceres. A junção destes avanços de pesquisa facilita a identificação de lacunas para novos estudos científicos, além de contribuir para a tomada de decisão sobre as terapias para cânceres. O objetivo desta pesquisa foi realizar uma revisão sistemática com a finalidade de investigar o uso do riluzole no tratamento de cânceres.

MÉTODOS

Esta pesquisa é uma revisão sistemática da literatura em bases de dados e seguiu os seguintes passos: a) Definição da pergunta; b) Definição da hipótese; c) Identificação e inclusão de estudos relevantes; d) Apresentação dos métodos, fontes de maneira completa; e) Verificação da relevância¹⁹.

A pesquisa foi conduzida identificando artigos na língua inglesa no período de 2007 a dezembro de 2021, nas bases de dados eletrônicas: Pubmed, Web of Science e Scopus, utilizando as palavras-chave para uma busca avançada: “riluzole” e “cancer”. A busca foi realizada com as palavras “riluzole” e “cancer”, pois, quando

utilizados termos semelhantes, *neoplasms* e *tumors*, foram encontradas as mesmas referências. As buscas foram realizadas por dois pesquisadores independentes com uma concordância de Cohen Rappa igual a 1.

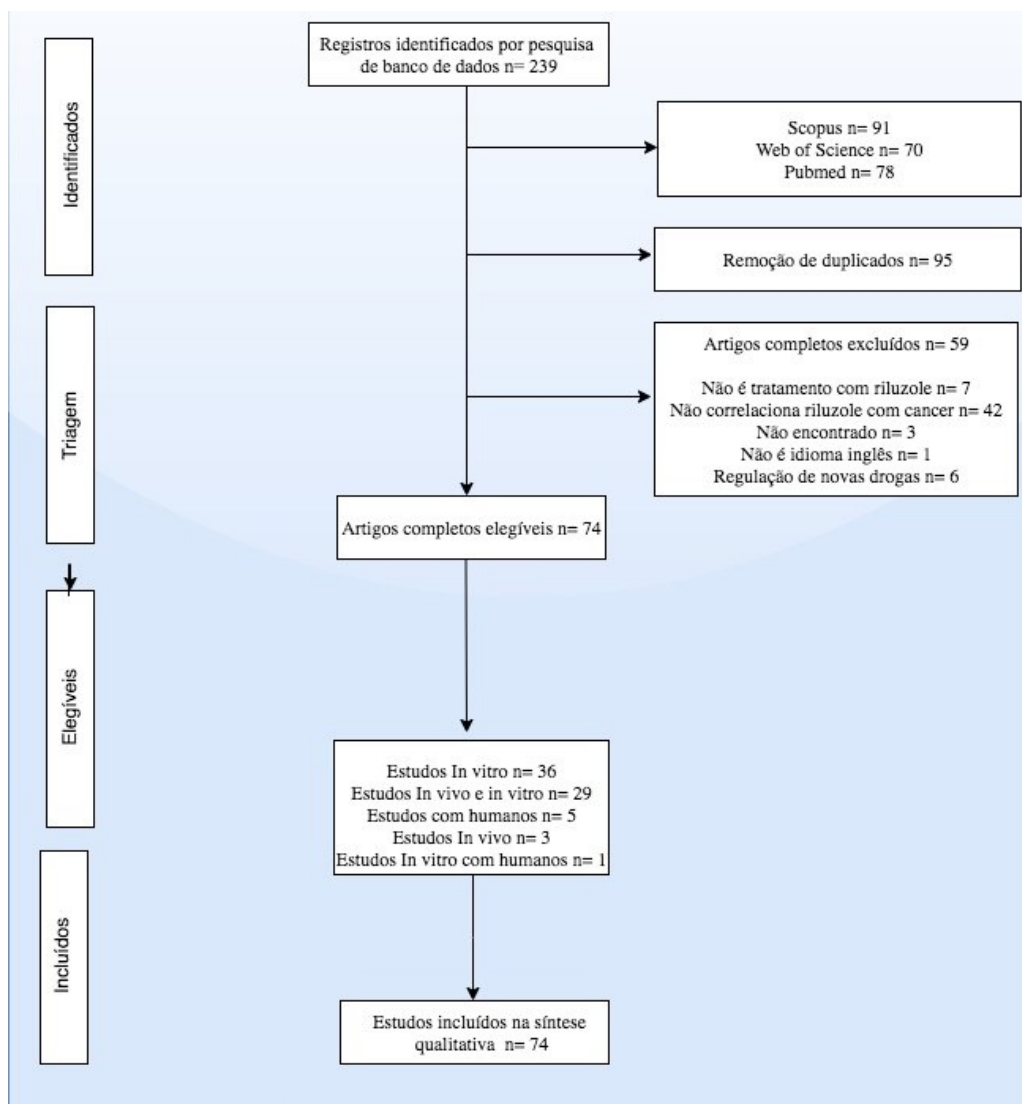
Os critérios de inclusão foram estudos de câncer com abordagem epidemiológica entre humanos, *in vitro* e *in vivo*. Estudos randomizados e não randomizados e estudos com e sem grupo controle foram incluídos. Os critérios de exclusão foram os estudos duplicados, os não encontrados na íntegra no idioma inglês, aqueles que não relacionaram o tratamento do câncer com riluzole, artigos que tratavam de regulação de novas drogas e estudos de revisão e revisão sistemática. Artigos científicos publicados nestas bases foram encontrados a partir de 1997 na Web of Science e na Pubmed e, em 1998, na Scopus. O riluzole começou a ser utilizado para o tratamento da ELA a partir de 1997^{15,20}.

RESULTADOS

SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A pesquisa recuperou 239 artigos. Foram encontrados 70 na base de dados Web of Science, 91 na Scopus e 78 artigos na Pubmed. Após a seleção inicial, 95 artigos duplicados foram removidos. Foram eleitos 74 para leitura inicial dos resumos e para análise na íntegra (Figura 1). A razão mais comum para a exclusão dos artigos foi a ausência da relação terapêutica entre riluzole e câncer.

Figura 1 – Diagrama de fluxo de PRISMA da revisão sistemática da literatura de 2007 a 2021 sobre o uso de riluzole para tratamento de cânceres



Informações como tipo de câncer, amostra, desenho do estudo, localização e resultados/conclusão foram coletadas. Em virtude da variabilidade das populações, desenhos e resultados dos estudos, uma análise por tipo de pesquisa foi realizada.

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS E POPULAÇÕES INCLUÍDAS

As características dos estudos reportados nos 74 artigos selecionados estão sumarizadas no quadro 1 por ordem cronológica. A maior parte das pesquisas realizadas foi *in vitro* (n=36), seguidas por estudos tanto *in vitro* como *in vivo* (n=29), por estudo em humanos (n=5), por estudo *in vivo* (n=3) e estudos *in vitro* e humanos (n=1).

Quadro 1 – Caracterização dos artigos pesquisados nas bases de dados Pubmed, Web of Science e Scopus de 2007 a 2021 sobre o uso de riluzole para tratamento de câncer.

Referências	Tipo de câncer / Tumor	Amostragem	Desenho	País	Resultados / Conclusão
Kok et al. (2008) ²¹	Linha celular de hepatoma, do linfoma de Burkitt (células B) e leucemia mielógena crônica (CML)	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	China	Ambas as vias dependentes e independentes de caspase estão envolvidas na apoptose induzida por ftalimida contendo benzotiazol em células cancerígenas
Ohtani et al. (2008) ²²	Melanoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	Japão	A expressão ectópica da expressão de mGluR1 é necessária não somente para o desenvolvimento do melanoma como também para o seu crescimento <i>in vivo</i> . Portanto, tal crescimento pode ser inibido <i>in vivo</i> ao eliminarmos apenas uma das múltiplas anomalias genéticas envolvidas na tumorigênese.
Kim et al. (2008) ⁵	Neuroblastoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	República da Coreia	O riluzole inibe diretamente as correntes iônicas induzidas do receptor 5-HT ₃ ao desacelerar o canal de ativação em células de neuroblastoma NCB-20.
Akamatsu et al. (2009) ²³	Câncer de próstata	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	Japão	O riluzole induz a inibição da síntese de DNA e a morte celular apoptótica através do estresse do retículo endoplasmático (RE) nas linhagens celulares de câncer de próstata LNCaP e C4-2.
Milane et al. (2009) ²⁴	Câncer de mama	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	França	O riluzole é transportado através da proteína resistente ao câncer de mama (BCRP) ao nível da barreira hematoencefálica (BHE) e pode reforçar a sua função.
Wu et al. (2009) ²⁵	Neuroblastoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	Taiwan	Diferentemente do ranolazina ou do riluzole, a oxaliplatina (OXAL) não apresentou nenhum efeito na amplitude de pico da voltagem da corrente Na(+) para I(Na) provocado por um pulso de rampa longo. Os efeitos do OXAL nas correntes iônicas aqui apresentadas podem contribuir para suas ações neurotóxicas <i>in vivo</i> .

Yip et al. (2009) ²⁶	Melanoma	Humana	Experimental não randomizado	EUA	O bloqueio do receptor de glutamato pelo riluzole pode inibir a sinalização através da proteína quinase ativada por mitógeno e da enzima fostatidilinositol 3-quinase/vias AKT e suprimir a atividade metabólica do melanoma.
Arun et al. (2010) ²⁷	Neuroblastoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	O tratamento com riluzole, que causa a diminuição da excitação neuronal glutamatérgica, reduz a síntese e os níveis dos ácidos N-acetil aspártico (NAA) e N-acetil-aspartil-glutamato (NAAG) em células de neuroblastoma SH-SY5Y de maneira dependente da dose e do tempo.
Le et al. (2010) ²⁸	Melanoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	Este estudo mostra que um antagonista específico de GRM1 (BAY36-7620) ou um inibidor da liberação de glutamato (riluzole) pode não somente suprimir a migração, invasão e formação de colônia do melanoma significativamente como também inibir a proliferação de novas células de melanoma.
Lee et al. (2011) ²⁹	Melanoma	<i>In vitro</i> e <i>in vivo</i>	Experimental não randomizado	República da Coreia	A combinação de riluzole com sorafenibe figura como um potencial supressor da proliferação do tumor <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> na expressão de GRM1 em células de melanoma independentemente do genótipo B-RAF. Tal associação apresenta-se como uma possível via de tratamento clínico.
Khan et al. (2011) ³⁰	Melanoma	<i>In vitro</i> e <i>in vivo</i>	Experimental não randomizado	EUA	A combinação do riluzole com radiação ionizante gera uma maior citotoxicidade. Estes resultados têm implicações clínicas para pacientes com metástase cerebral em tratamento com radioterapia cerebral total.
McArt et al. (2011) ³¹	Leucemia mieloide aguda; câncer cervical e de mama	<i>In vitro</i>	Controle de caso	Reino Unido	A abordagem "perturbação na assinatura gênica" acrescentou valores reais à conectividade como um todo no processo de mapeamento, abrindo espaço para o aumento de especificidade na identificação de possíveis candidatos terapêuticos.
Koochekpour et al. (2012) ⁹	Câncer de próstata ou câncer de próstata metastático resistente à castração	Humana e <i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	A expressão de glutamato está associada ao câncer de próstata e pode indicar um biomarcador de agressividade nos casos primários.

Wangari-Talbot et al. (2012) ³²	Melanoma	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	EUA	A supressão da expressão do receptor metabotrópico de glutamato 1 (GRM1) em várias linhagens celulares de melanoma humano resultou na redução do número de células viáveis e na diminuição do MAPK ativado e da via PI3K/AKT, além de suprimir a progressão do tumor <i>in vivo</i> . O GRM1 exerce um papel importante na manutenção de fenótipos transformados em células humanas de melanoma <i>in vitro e in vivo</i> , um fato que pode gerar um potencial alvo terapêutico no tratamento do melanoma.
Speyer et al. (2012) ³³	Câncer de mama	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	EUA	De acordo com o que foi observado, o mGluR1 e a sinalização do glutamato são novos potenciais alvos moleculares para o tratamento do câncer de mama. O riluzole apresenta-se como uma promissora abordagem no tratamento do câncer de mama triplo negativo.
Tseng et al. (2012) ³⁴	Câncer de cólon	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	Taiwan	A viabilidade da utilização do banco de dados cMAP na combinação de perfis de expressão gênica por técnica de microarranjo pode auxiliar na identificação de uma droga potencial que, possivelmente, irá reverter o efeito da resistência induzida ao 5-fluorouracil.
Abushahba et al. (2012) ³⁵	Melanoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	O aumento não canônico da fosforilação dos ligantes de Smad induzida pelo riluzole pode contribuir com a modulação das funções pró-oncogênicas de Smads nos estágios mais avançados de melanoma.
McDonnell et al. (2012) ³⁶	Melanoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	A presença do riluzole foi confirmada na análise de plasma humano, indicando que a pró-droga é de fato clivada durante a sua administração. Uma avaliação adicional para metabolismo em ensaio microsossomal com níveis altos e baixos de atividade de CYP1A2 indicou que o (S)-O-Benzyl serine derivative 9 não foi um substrato de CYP1A2 mais provável.
Key et al. (2013) ³⁷	Câncer de mama	Humana	Relato de caso	EUA	O tratamento com riluzole 50 mg BID foi acrescentado 3 meses após cirurgia sem melhora dos sintomas após 6 meses de uso, sendo assim suspenso.
Martino et al. (2013) ³⁸	Carcinoma de células renais	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	EUA	O GRM1 pode atuar como um oncogene em células epiteliais. Além disso, a expressão do GRM1/mGluR1 em várias amostras de biópsias tumorais de carcinoma

					de células renais (CCR) e linhagens celulares sugere a sua relevância no que concerne ao desenvolvimento do tipo de CCR e os efeitos da modulação de GRM1 na tumorigenicidade. Ademais, as linhagens de células RCC mostraram níveis elevados de glutamato extracelular, e algumas linhas responderam a drogas que modulam o sistema glutamatérgico.
Cui et al. (2013) ³⁹	Melanoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	A colagenase revestida, droga (curcumina e riluzol) repleta de nanopartículas, induziu significativamente uma taxa mais alta de morte celular em modelo de tumor 3D que as não modificadas nanopartículas de albumina conjugadas (ANP). A cinética de citotoxicidade foi posteriormente influenciada pelo tamanho das ANP.
Yelskaya et al. (2013) ⁴⁰	Glioblastoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	Os resultados demonstram que o bloqueio da liberação de glutamato pelo riluzole inibe a proliferação celular. Além disso, a terapia combinatória com Iressa e LY341495 é mais eficaz devido aos efeitos sinérgicos dessas drogas para a inibição do crescimento do glioblastoma.
Wen et al. (2014) ¹³	Melanoma	<i>In vitro in vivo</i>	Experimental não randomizado	EUA	Células de melanoma com aumento da expressão de GRM1 geraram maiores tumores <i>in vivo</i> marcados por uma quantidade abundante de vasos sanguíneos. Os meios condicionados por células <i>in vitro</i> continham concentrações relativamente maiores de interleucina-8 e VEGF devido à ativação da via AKT-mTOR-HIF1 mediada por GRM1. Tais resultados demonstram que a ativação do GRM1 desencadeia uma ação pró-angiogênica no melanoma, oferecendo assim um mecanismo para o desenvolvimento de estratégias de tratamento com o mais adequado uso combinatorial de inibidores de GRM1 nos pacientes.
Yohay et al. (2014) ⁴¹	Glioma	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	EUA	O riluzole e a memantina podem ser administrados via intracranial na forma de polímeros de uma maneira eficaz e segura em modelo experimental de glioma em ratos. Ambas as drogas mostram eficácia no combate ao gliossarcoma 9L e ao glioma F98 <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .

					Apesar de o uso sistêmico do riluzole ter se mostrado ineficaz com relação ao aumento da expectativa de vida, o agente agiu sinergisticamente com a radiação e aumentou essa expectativa quando comparado à utilização da radioterapia e do riluzole isoladamente.
Wall et al. (2014) ⁴²	Melanoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	O riluzole induz o dano ao DNA em células humanas de melanoma; o dano ao DNA induzido pelo riluzole é dependente da expressão de GRM1.
Speyer et al. (2014) ⁴³	Câncer de mama	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	O papel do mGluR1 no câncer de mama como um fator pró-angiogênico, um mediador da progressão do tumor e um novo e potencial alvo molecular na terapia antiangiogênica para o câncer de mama.
Pragyan et al. (2014) ⁴⁴	Câncer	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	Índia	Este estudo propõe a dureza química como um descritor químico quântico útil para o prognóstico de impressões metabolicamente vulneráveis do citocromo P450, família 1, subfamília A, polipeptídeo 1 (CYP1A1); citocromo P450, família 1, subfamília A, polipeptídeo 2 (CYP1A2); e citocromo P450, família 1, subfamília B, polipeptídeo 1 (CYP1B1).
Bortz et al. (2015) ⁴⁵	Linfoma de Burkitt	Humana	Relato de caso	Austrália	Quimioterapia de alta intensidade, com os conhecidos agentes neurotóxicos minimizados, foi administrada com segurança e eficácia em um paciente com LB (linfoma de Burkitt) e DNM (Doença do Neurônio Motor) pré-existente.
Zhang et al. (2015) ¹⁷	Glioma	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	China	A notável eficácia da inibição do receptor metabotrópico de glutamato 1 (mGluR1) para induzir a morte celular em células U87 pode ser um caminho para a aplicação terapêutica no tratamento de pacientes com glioma.
Wall et al. (2015) ⁴⁶	Melanoma	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	EUA	Resultados pré-clínicos sugerem que o riluzol pode gerar radiosensibilidade que oferece uma maior eficácia a uma parcela de pacientes com melanoma submetidos à radioterapia para o tratamento de metástase cerebral.

Rosenberg et al. (2015) ⁴⁷	Melanoma	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental randomizado	EUA	A combinação riluzole com inibidores mTOR (mammalian target of rapamycin) é mais eficaz na interrupção do crescimento independente de ancoragem de melanoma e progressão tumoral de xenoinxertos que cada agente isoladamente. Tal associação é eficaz na interrupção da progressão tumoral celular independente do status mutacional BRAF, tornando essa terapia combinatória uma alternativa potencialmente viável para o tratamento de melanoma metastático em pacientes com tumores BRAF WT, que são ineficazes para o tratamento com vemurafenib.
Teh et al. (2015) ⁷	Câncer de mama	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	EUA	Elevados níveis do glutamato extracelular foram observados na expressão de mGluR1 em linhagens de células cancerígenas mamárias. O concomitante tratamento de xenoinxertos MCF7 com o inibidor do glutamato riluzole e um inibidor AKT levaram à supressão da progressão do tumor.
Tong et al. (2015) ⁴⁸	Glioblastoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	China	Este estudo proporciona uma evidência preliminar da <i>downregulation</i> da expressão da membrana do gene SLC1A3 e sua forma palmitoilada em gliomas, como também SLC1A2 em glio-sinaptossomas.
Kamal et al. (2015) ⁴⁹	Leucemia	<i>In vitro</i>	Experimental randomizado	Nova Zelândia	Inibidores NMDAR neutralizam estes efeitos, sugerindo uma inovadora oportunidade para modular o crescimento de megacarioblastos leucêmicos.
Ratajewski et al. (2015) ⁵⁰	Câncer hepatocelular	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	Polônia	A interação de alguns compostos, tais como o ácido micofenólico, a leflunomida e a trifluridina, com o receptor pregnano X (PXR) ocorreu em concentrações clinicamente significantes, fato que poderia fornecer potenciais explicações mecanísticas para as observadas interações droga a droga e a toxicidade induzida por drogas.

Seol et al. (2016) ⁵¹	Carcinoma hepatocelular	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	República da Coréia	As células tratadas com riluzole tiveram o nível de glutamato celular aumentado, o qual diminui o nível de glutathiona (GSH) e aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Confirmado tal achado <i>in vivo</i> ao mostrar o GSH induzido por riluzol e as modificações ROS em um modelo de tumor de xenoenxerto Huh7.
Speyer et al. (2016) ⁵²	Câncer de mama	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	Um mecanismo independente de GRM1 através do qual o riluzole media seus efeitos em células cancerígenas da mama.
Rampersaud et al. (20 ⁵³	Osteossarcoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	A citotoxicidade do riluzole contra células cancerígenas metastáticas foi 3 vezes mais fortalecida com o formato "cage" (IO-Ncage). O formato das nanopartículas (ou nanocages) afetaram o ponto de liberação da droga e a internalização celular, que, por sua vez, influenciou na eficácia da droga.
Liao et al. (2017) ⁵⁴	Osteossarcoma	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	EUA	O riluzole é uma droga eficaz na inibição da proliferação e sobrevivência de células de osteossarcoma com potencial terapêutico para o tratamento desse cancer, exibindo sinalização de glutamato autócrina.
Fortunato (2017) ⁵⁵	Câncer colorretal	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	Itália, EUA	Dados indicam que o hERG1 (ether-a-go-go-related 1) exerce uma função no estado mesenquimal (EMT) das células tumorais colorretais, e que seu <i>knockdown</i> reduz a capacidade proliferativa e tumorigênica dessas células. Além disso, podemos concluir que o riluzole pode ser usado em combinação com a cisplatina para reduzir a quimiorresistência em células tumorais colorretais.
Speyer et al. (2017) ⁵⁶	Câncer de mama	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	EUA	Todas as células TNBC (câncer de mama triplo negativo) testadas responderam sinergicamente ao riluzole e ao paclitaxel, uma forte indicação da relevância desta estratégia de tratamento combinatório em pacientes com TNBC, principalmente para aqueles cujo tumor é relativamente resistente ao paclitaxel.

Sperling et al. (2017) ⁵⁷	Glioblastoma	<i>In vitro</i> e <i>in vivo</i>	Experimental não randomizado	Alemanha	O tratamento com riluzole inibiu o crescimento de células-tronco tumorais cerebrais em culturas enriquecidas isoladas de dois glioblastomas humanos. Duas características de células cancerígenas - proliferação e morte celular - foram positivamente afetadas no tratamento com riluzole. O agente reduziu o crescimento tumoral em ensaio da membrana corioalantóide (CAM) <i>in vivo</i> , sugerindo que o riluzole seja um possível medicamento sinérgico para o tratamento de glioblastomas.
Xi et al. (2017) ⁵⁸	Câncer de fígado	<i>In vitro</i> e <i>in vivo</i>	Experimental não randomizado	China	O uso de riluzole eliminou o aumento da liberação de glutamato induzido por 6-OHDA em células MN9D e agravou o efeito supressivo em células Hepa 1-6. Além disso, o aumento do câncer de fígado implantado foi inibido em modelo experimental da doença de Parkinson induzida via 6-OHDA em ratos, fato esse associado ao aumento da liberação de glutamato no soro e à <i>downregulation</i> de mGluR5 no tecido tumoral. Coletivamente, tais resultados indicam que o antagonismo seletivo de glutamato e mGluR5 exerce um grande efeito benéfico em casos de câncer de fígado e doença de Parkinson.
Wangpaichitr et al. (2017) ⁵⁹	Câncer de pulmão	<i>In vitro</i> e <i>in vivo</i>	Experimental não randomizado	EUA	O reposicionamento do riluzole deve ser considerado para futuros tratamentos de pacientes de câncer de pulmão que apresentam resistência à cisplatina.
Taguchi et al. (2017) ⁶⁰	Câncer hepatocelular e pancreático	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	Taiwan	Para estabelecer biomarcadores que diferenciem pacientes ELA dos pacientes saudáveis controle. O método PCAUFE é utilizado para identificar biomarcadores genéticos de ELA baseados em dados de microarranjos na análise de expressão gênica. Com base nesse método, um total de 101 sondas foram selecionadas como biomarcadores para ELA com intervalo de confiança de 95% na diferenciação dos pacientes ELA dos pacientes controle.

Dolfi et al. (2017) ⁶¹	Câncer de mama	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	A ação do riluzole pode ser independente do receptor metabotrópico de glutamato 1. Riluzole induziu parada mitótica independente de estresse oxidativo, enquanto o inibidor específico de mGlu-1, BAY 36-7620, não apresentou efeito mensurável na mitose. Riluzole alterou o metabolismo celular conforme demonstrado pelas mudanças na fosforilação oxidativa e níveis de metabólitos celulares.
Mancini et al. (2017) ⁶²	Neuroblastoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	Itália	A liberação de glutamato em uma concentração de 0,1 mM (5c) provou ser eficaz na inibição dos canais neuronais voltagem dependente de Na ⁺ e Ca ²⁺ , demonstrando assim um perfil comparável com o do riluzole.
Mehnert et al. (2018) ⁶³	Melanoma	Humana	Experimental não randomizado	EUA	A <i>downregulation</i> do MAPK e da via PI3K/AKT foi observada em 33% das análises de biópsias guiadas. Estudos correlativos de geração de hipóteses sugeriram que a <i>downregulation</i> de marcadores angiogênicos e o aumento do número de leucócitos na borda ativa do tumor correspondem a um benefício clínico.
Shin et al. (2018) ⁶⁴	Melanoma	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	EUA, República da Coreia	Os achados demonstraram que o riluzole, um inibidor da sinalização glutamatérgica, reduziu a proliferação de células de melanoma <i>in vitro</i> e a progressão tumoral <i>in vivo</i> . Os mecanismos subjacentes do riluzole são ainda amplamente desconhecidos.
Poupon et al. (2018) ⁶⁵	Câncer colorretal	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	França	O riluzole previne os déficits sensoriais e motores induzidos pela oxaliplatina e também o fenótipo tipo depressivo causado pelo acúmulo das drogas quimioterápicas. Todos os efeitos benéficos são gerados pela ação do riluzole no canal de potássio TREK-1, o qual exerce um papel central em sua ação terapêutica. Riluzole não apresentou efeitos negativos na capacidade proliferativa da oxaliplatina em células cancerígenas colorretais humanas ou em seu efeito anticancerígeno em modelo de câncer colorretal em camundongos. Além disso, o riluzole diminuiu a viabilidade da linhagem de células cancerígenas

					colorretais humanas <i>in vitro</i> e inibiu o desenvolvimento de pólipos <i>in vivo</i> .
Pillozzi et al. (2018) ⁶⁶	Câncer colorretal	<i>In vitro</i> e <i>in vivo</i>	Experimental não randomizado	Itália	Como o riluzole, um ativador da expressão funcional de Ca ²⁺ ativado (KCa3.1) e inibidor de canais de voltagem-dependente (Kv11.1), está em uso clínico, sua aplicação pode ser útil para melhoria da eficácia e superação da resistência à cisplatina nos casos de câncer colorretal.
Pelletier et al. (2018) ⁶⁷	Melanoma	<i>In vivo</i>	Experimental não randomizado	EUA	O FC-3423 (6), análogo do riluzol t-Bu-Gly-Sar, é bem absorvido e converte-se em riluzole em modelos de ratos e camundongos de uma forma regular e bem definida. O FC-3423 fortemente suprimiu o crescimento de células cancerígenas de melanoma em modelos de xenoenxerto em camundongos em dose molar 10 vezes menor que o próprio riluzol.
Stires et al. (2018) ⁶⁸	Câncer de mama	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	O tamoxifeno (TAM) apresenta efeitos diversos no transcriptoma de células LCCTam. Este modelo celular resistente adquire alterações do número de cópias e mutações que impingem no MAPK e GRM/mGluR redes de sinalização. A inibição farmacológica de um dos dois melhora ou restaura as ações inibidoras de crescimento na terapia endócrina.
Lemieszek et al. (2018) ⁶⁹	Glioma, neuroblastoma, rabdomiossarcoma & meduloblastoma, astrocitoma, câncer de pulmão, de mama, de tireoide e de próstata, adenocarcinoma de cólon, leucemia células T, mieloma múltiplo, melanoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	Polônia	O potencial uso do riluzole no tratamento de diferentes tipos de câncer.
Kerckhove et al. (2019) ⁷⁰	Câncer coloretal	Humana	Experimental randomizado	França	Estudo ainda não finalizado.

Shah et al. (2019) ⁷¹	Melanoma	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	EUA, Alemanha	Os achados demonstram que focar na biodisponibilidade do glutamato glutaminolítico é uma estratégia terapêutica eficaz nos casos de tumores ativado por GRM1.
Khan et al. (2019) ¹⁰	Glioma	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental randomizado	EUA	O pré-tratamento com riluzole como inibidor da liberação do glutamato sensibiliza as células glioma à radiação, gerando uma maior citotoxicidade. Tais resultados apresentam implicações clínicas aos pacientes com glioblastoma.
Sachkova et al. (2019) ⁷²	Glioblastoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	Alemanha	As combinações de drogas podem melhorar a eficácia do tratamento de glioblastomas.
Wadosky et al. (2019) ⁷³	Câncer de próstata	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	Para uma melhor elucidação sobre os mecanismos chave pelos quais o riluzole exerce seus efeitos antitumorogênicos e induz a degradação do receptor de andrógeno (RA) através das vias de estresse do retículo endoplasmático. Os achados reforçam a potencial utilização do riluzole no tratamento do câncer de próstata.
Xu et al. (2020) ⁷⁴	Câncer de mama, próstata, adenocarcinoma, neuroblastoma e leucemia	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	China, EUA	<i>In vitro</i> , o riluzole mostrou melhor atividade antiproliferativa contra todas as linhagens celulares tumorais, sólidas e hematológicas, que o vorinostat. Na avaliação de estabilidade metabólica <i>in vitro</i> , o riluzole, quando comparado ao vorinostat, revelou uma melhor estabilidade do plasma humano e similar estabilidade microsossomal hepática. Além disso, o riluzole mostrou <i>in vivo</i> uma maior significância na atividade antitumoral em um modelo de xenoinxerto de MDA-MB-231 que o vorinostat, o que pode ser atribuído à sua superior atividade antiproliferativa e estabilidade metabólica <i>in vitro</i> .
Sun et al. (2020) ⁷⁵	Câncer nasofaríngeo	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental randomizado	China	A via ataxia telangiectasia mutada (ATM)/P53 ativada por riluzole está diretamente ligada à apoptose de células NPC induzida por radiação. Devido ao aceitável nível desse efeito colateral, o uso do riluzole combinado à radioterapia figura como uma promessa no tratamento de casos de câncer nasofaríngeo.

Benavides-Serrato et al. (2020) ⁷⁶	Glioblastoma	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental randomizado	EUA	O reposicionamento do riluzole, em conjunto com os inibidores mTOR, pode ser uma opção eficaz no tratamento de glioblastoma.
Raghubir et al. (2020) ⁷⁷	Osteossarcoma	<i>In vivo</i>	Experimental randomizado	EUA	Riluzole é uma droga eficaz na redução de tamanho do tumor nos casos de osteossarcoma. Essa eficácia como uma droga apoptótica capaz de reduzir o tamanho do tumor é reforçada quando administrada via cápsulas nanoscópicas.
Meng et al. (2020) ⁷⁸	Linfoma (células B)	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	China	Ensaio de resgate confirmaram que RNAs longos não codificantes (LNC RNAs) OR3A4 superexpressos ou o tratamento com riluzole podem parcialmente contrabalançar o efeito inibidor de FOXM1, bloqueando a progressão do linfoma difuso de grandes células B (DLBCL).
Rizaner et al. (2020) ⁷⁹	Câncer de próstata	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	Reino Unido/Turquia	O riluzole e a ranolazina puderam, em última instância, ser redirecionados como fármacos antimetastáticos em linhagem de células Mat-LyLu de modelos rato com câncer de próstata.
Cerchio et al. (2020) ⁸⁰	Melanoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	EUA	A recombinação homóloga e a união de extremidade não-homóloga (NHEJ) parecem ser as vias de reparo preferencial do DNA para a restauração das quebras de DNA de cadeia dupla induzidas pelo riluzole na expressão de mGluR1 em células de melanoma.
Hu et al. (2020) ⁸¹	Câncer de pulmão	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	China/EUA	O uso do pemetrexede tendo como alvo o gen ATIC (5-Aminoimidazole-4-Carboxamide Ribonucleotide Formyltransferase/IMP Cyclohydrolase) foi recentemente aprovado, em combinação com os inibidores do anti-PD1, como medicamento de primeira linha no tratamento do câncer de pulmão independentemente da baixa expressão de PD-L1.
Wu et al. (2020) ⁸²	Câncer de mama, de fígado, cervical e mieloma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	China	Os derivados de alquila do riluzol (4a) mostraram efeitos benéficos nos casos de câncer cervical, induzindo células HeLa à apoptose.
Sun et al. (2021) ⁸³	Câncer pancreático	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	China	O riluzole mostrou ser capaz de induzir a citotoxicidade, bloquear o ciclo celular e inibir a formação de clones, a apoptose e a migração em células pancreáticas.

					cancerígenas. Além disso, demonstramos que o fármaco foi capaz de suprimir a autofagia.
Dučić et al. (2021) ⁸⁴	Glioblastoma	<i>In vitro</i>	Experimental não randomizado	Alemanha	O tratamento de todas as linhagens celulares de glioblastoma multiforme com riluzole afetou principalmente o metabolismo de carboidratos e a estrutura do DNA. As estruturas lipídicas e a conformação proteica secundária também sofreram influência do tratamento com o fármaco: proteínas celulares assumiram conformação em folha beta cruzada, ao passo que a conformação em folha beta paralela foi menos representativa para todas as células de glioblastoma.
Khedr et al. (2021) ⁸⁵	Câncer de mama, pulmão e próstata	<i>In vitro</i>	Experimental randomizado	Egito	O composto 7b (em substituição ao ácido tioacético etil 2) mostrou uma ação mais rápida ao atingir o ponto de equilíbrio e a estabilidade que o riluzole. Portanto, tal composto figura como um promissor arcabouço inibidor de mGluR com atividade anti-cancerígena.
Raghubir et al. (2021) ⁸⁶	Osteossarcoma	<i>In vitro</i>	Experimental randomizado	EUA	A função do riluzole em células de osteossarcoma é privar as células de glutamato, de tal forma que a sinalização de crescimento seja inibida, e induzir a apoptose ao ativar a tirosina quinase c-Abl para a fosforilação YAP no anticorpo Y357 para a regulação da transcrição gênica pró-apoptótica. Este estudo demonstra um mecanismo de ação do riluzole na indução da apoptose em células de osteossarcoma.
Fraser et al. (2021) ⁸⁷	Câncer de mama e cólon	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental não randomizado	Reino Unido	O câncer relacionado ao canal nNaV1.5 (uma variante de splicing neonatal do NaV1.5) pode ser distinguido do aNaV1.5 (seu contraponto adulto). Dessa forma, é possível desenhar pequenas moléculas como drogas anti-metastáticas, tal qual o riluzole, para terapias não tóxicas de carcinomas que expressam nNaV1.5.
Yamada et al. (2021) ⁸⁸	Glioblastoma	<i>In vitro e in vivo</i>	Experimental randomizado	Japão	A combinação TMZ (temozolomida)/riluzole é uma potencial terapia para um tratamento eficaz de pacientes com MGMT positivo (T98G e GL261) nos casos de glioblastoma.

A maioria dos estudos foi experimental não randomizado (n=61), sendo encontrados 10 estudos experimentais randomizados, 2 relatos de caso, 1 caso controle.

Os desenhos de estudos entre os humanos foram: relatos de caso (n=2), experimentais não randomizados (n=2) e experimental randomizado (n=1). Entre as pesquisas *in vitro* e *in vivo*, os estudos experimentais não randomizados (n=24) sobrepõem-se aos randomizados (n=5). Os estudos *in vitro* tiveram 1 pesquisa do tipo caso controle, 32 estudos não randomizados e 3 randomizados. O principal país a publicar pesquisas *in vitro* e *in vivo* sobre riluzole e câncer foram os Estados Unidos, bem como os estudos *in vitro* (n=16).

Na espécie humana, as mulheres foram o alvo principal de estudos experimentais não randomizados, onde se observou hegemonia de portadoras de melanoma, incluindo células cancerígenas mamárias e/ou linfoma de Burkitt^{37,45}. A única pesquisa em humanos e *in vitro* abordou o câncer de próstata⁹.

Nos estudos *in vitro* e *in vivo* houve a predominância de melanomas (n=8), sendo que, nos dois últimos anos, foi observada a presença de glioblastoma (n=2) e câncer de mama (n=2).

As pesquisas *in vitro* sobre o tratamento de câncer com riluzole foram mais frequentes entre células cancerígenas humanas, em especial: neuroblastoma^{5,25,27,62}, melanoma^{28,35,39,42,80} e células cancerígenas mamárias^{7,33,43,52,61,82,85}.

Uma grande parte das pesquisas *in vivo* abordou o tratamento de melanócitos em ratos^{22,67}.

A maioria dos resultados das pesquisas *in vitro*, realizadas com células cancerígenas mamárias com expressão para genes de receptor glutamatérgico, mostrou que os efeitos do riluzole foram significativos no tratamento destes tumores^{52,61}. Outro estudo com melanoma demonstrou que o riluzole induz o aumento da fosforilação de ligação *smad*, do lançamento de inibição do glutamato desencadeando seu acúmulo intracelular e inibindo o crescimento das células do tumor no espaço intersticial³⁵. Em 2021, pesquisas apontam que o riluzole foi escolhido como potencial alvo terapêutico principalmente no controle imunológico contra câncer de mama e glioblastoma^{84,85,87,88}.

Os estudos *in vitro* e *in vivo* com predomínio em melanomas observaram um aumento do nível de inibição do crescimento dos tumores, especialmente quando o uso de riluzole é combinado com outras drogas e/ou tratamentos, sendo que o principal efeito observado neste e em outros tipos de câncer é a indução da morte de células cancerígenas^{29,30,47}. Os experimentos apoiados pelo riluzole têm efeitos antitumorais e habitam a migração e invasão em linhas de células de carcinoma nasofaríngeo, o que pode melhorar o prognóstico dos pacientes⁷⁵.

Uma das investigações *in vivo* concluiu que o crescimento do melanoma pode ser inibido por eliminação somente de uma das múltiplas anormalidades genéticas envolvidas na tumorigênese²². Nas pesquisas em humanos, o resultado relevante engloba o tratamento de melanomas com o bloqueio de glutamato através do riluzole,

que mostrou ser um caminho efetivo de terapia²⁶. A única pesquisa randomizada *in* humanos foi publicada em 2019 e aborda a terapia de câncer de colorretal com riluzole e está em andamento⁷⁰.

DISCUSSÃO

Nesta revisão foi constatado que o riluzole está sendo especialmente utilizado para tratamentos de melanomas^{17,25,32,52,59}, gliomas^{13,16,84}, neuroblastomas^{5,18,27}, tumores de mama^{7,31,33,43,61} e próstata^{26,89,90}, inibindo o crescimento de células cancerígenas e induzindo a apoptose. As pesquisas acompanharam o perfil epidemiológico mundial da incidência e mortalidade por câncer, exceto os cânceres de pulmão. Elas destacam os estudos em melanomas e câncer de mama⁴.

Muitos estudos têm evidenciado uma relação do glutamato com diversos processos fisiológicos e patológicos não apenas no SNC. Alguns tipos de câncer apresentam aumento na taxa de crescimento com a sinalização glutamatérgica aumentando a expressão de receptores glutamatérgicos, sugerindo que a inibição da sinalização pelo bloqueio destes receptores possa se tornar uma estratégia terapêutica em potencial para o tratamento do câncer^{69,91,92}. Algumas linhagens celulares de câncer de mama humano, como MDA-MB-231, e de melanoma murino, como B16F1, liberam altos níveis de glutamato em seu meio extracelular e expressam altos níveis de NMDAR⁹⁰.

Estudos com humanos indicam que a expressão do glutamato está mecanicamente associada e pode fornecer um biomarcador de agressividade do câncer de próstata⁹, além de demonstrar que a expressão ectópica dos mGluR pode ser importante na patogênese do melanoma humano²⁶. O melanoma, glioma, câncer de próstata e mama são exemplos de cânceres que liberam glutamato e expressam receptores glutamatérgicos^{9,13,17,22,29,30,32,42,90,93}. A ativação de mGluR1 na tumorigênese induz a proteína quinase C, a fosfolipase C e a liberação de CA^{2+} intracelular, levando à ativação das vias de sinalização MAPK e proteína quinase B (AKT) ativada por mitógenos, estimulando a proliferação celular. Foi demonstrado que o riluzole regula negativamente estas vias, inibindo a invasibilidade e o crescimento tumoral⁶¹.

O riluzole tem sido muito utilizado no tratamento do câncer como antagonista independente de mGluR1, com poucos efeitos colaterais se comparado com outros antagonistas de atividade glutamatérgica^{15,94}. Este receptor foi identificado como importante agente tumorigênico quando, em uma pesquisa, acidentalmente, camundongos transgênicos jovens que receberam inserções do gene GRM1 (responsável pela transcrição da proteína mGluR1) em *tandem* começaram a apresentar a formação de melanoma altamente invasivo⁹⁵. Outro estudo mostrou que a expressão ectópica de mGluR1 em células epiteliais renais de camundongos resultou em transformação celular, desregulando o crescimento celular e ativando vias de sinalização MAPK e AKT, levando à tumorigênese. O riluzole inibiu o crescimento destas células, afetando a progressão do ciclo celular³⁸.

Um estudo com diversas linhagens celulares de câncer tratadas com riluzole constatou que todas as células tumorais apresentaram uma diminuição nas taxas de proliferação, dependendo da dose administrada. O riluzole afetou a progressão do ciclo celular (mantendo as células na fase G2-M), resultando na inibição da motilidade e indução da maioria das linhagens celulares à apoptose. As linhagens humanas utilizadas foram de câncer pulmonar (A549), leucemia mieloide (HEL 92.1.7), astrocitoma (MOGGCCM), carcinoma de tireoide (FTC238), mieloma múltiplo (RPMI 8226), adenocarcinoma de colón (HT-29), neuroblastoma (SK-N-AS), leucemia de células T (Jurkat E6.1) e rabiomiossarcoma/meduloblastoma (TE671), além da linhagem de glioma de rato (C6)⁶⁹. Em outro estudo com as linhagens HeLa (câncer cervical humano), HepG2 (câncer hepático humano), SP2/0 (mieloma de camundongo) e MCF7 (câncer de mama humano), foram testados o riluzole e nove diferentes derivados com um grupamento alquila deste composto. Estes derivados foram sintetizados no objetivo de avaliar se possuem propriedades antitumorais como o riluzole. Como resultado, observou-se que as diferentes moléculas derivadas do fármaco possuíam diferentes propriedades. Por exemplo, uma delas possuía maior atividade antitumoral nas linhagens HeLa e MCF7, enquanto outra obteve os melhores resultados na linhagem HepG2. O riluzole também apresentou propriedades antitumorais em todas as linhagens analisadas, porém alguns destes derivados apresentaram IC₅₀ inferior em algumas linhagens, ou seja, mostraram-se mais potentes. Alguns destes derivados não apenas tiveram maior atividade citotóxica em células cancerígenas, mas também apresentaram menor toxicidade em células de fígado humano saudáveis (LO2), apresentando maior especificidade anticâncer⁸².

Mais de 60% dos melanomas humanos expressam mGluR1⁹⁶. Estudos pré-clínicos mostraram que a expressão ectópica deste receptor em melanócitos resulta em transformação celular, e sua inibição *in vitro* e *in vivo* resulta em parada do ciclo celular e consequente apoptose⁹⁷. Da mesma forma, foi demonstrado que a inibição da liberação de glutamato em linhagens celulares de melanoma resulta em um aumento de estresse oxidativo e consequente dano ao DNA, causando morte nestas células⁴². Um ensaio fase 0 tratou com riluzole pacientes com melanoma em estágio III e IV. A administração do composto resultou em supressão das vias PI3K/AKT e MAPK e involução tumoral em 34% dos pacientes em um período de tratamento curto, de duas semanas²⁶. Outros estudos endossam o efeito do riluzole de supressão tumoral, migração e formação de colônia, inibindo a proliferação celular *in vitro* e a tumorigênese *in vivo*, sozinho e em combinação com outras drogas^{28,29}.

O riluzole também atua na tumorigênese do melanoma por uma via independente de mGluR1. Ele inibe a fosforilação da enzima mediada por AKT glicogênio sintase quinase 3 (GSK3; responsável pela fosforilação de proteínas de diferentes vias) nas linhagens celulares neoplásicas, resultando no aumento da fosforilação das proteínas Smad2 e Smad3. Estas proteínas são efetoras *downstream* alvo de Transforming growth factor beta-2 (TGF- β) (regulador de transformação e proliferação celular, e supressor tumoral em estágios iniciais e pró-oncogene em estágios avançados de câncer). Estes resultados podem ajudar a prever a resposta terapêutica mediada pelo fármaco³⁵. Em 2018 foi realizado um ensaio clínico fase II, tratando com riluzole 13 pacientes com melanoma mGluR1 positivos. O melhor resultado observado foi a estabilização por um curto período da doença em seis casos (46%), e o ensaio foi concluído⁶³.

Em um modelo *in vitro*, utilizando uma linhagem celular de neuroblastoma humano, o riluzole atuou diminuindo a ação glutamatérgica e conseqüentemente a excitotoxicidade neural, inibindo a liberação de glutamato e aumentando sua recaptação no neurônio pré-sináptico⁵. Foi demonstrado que o glioma secreta níveis excitotóxicos de glutamato que atua matando as células nervosas ao seu redor, promovendo seu crescimento, motilidade e invasibilidade^{10,17}. Nestes estudos, o riluzole reduziu taxas de viabilidade, invasão e migração de células U87, uma linhagem celular de glioma humano, pela via de sinalização AKT-mTOR, que regula o ciclo celular e está associada à proliferação e longevidade de células cancerígenas, inibindo a apoptose¹⁷, além de aumentar as taxas de apoptose e induzir dano ao DNA pelo aumento na sensibilização destas células às espécies reativas de oxigênio. O riluzole afetou principalmente o metabolismo de carboidratos e a estrutura do DNA. As estruturas lipídicas e a conformação secundária da proteína também são afetadas pelo tratamento com riluzole: as proteínas celulares assumiram a conformação em folha β cruzada enquanto a conformação em folha β paralela foi menos representada para todas as células glioblastomas⁸⁴. Em outra pesquisa, o riluzole apresentou efeitos inibidores de crescimento dependentes do tempo e da dose significativos em todas as linhas de células glioblastomas avaliadas independentemente. O tratamento combinatório com temozolomide/riluzol suprimiu significativamente o crescimento tumoral no modelo GBM intracraniano positivo para metiltransferase ($p < 0,05$). Portanto, o tratamento combinatório com temozolomide/riluzol é um novo regime terapêutico potencialmente promissor para glioblastomas positivos para metiltransferase⁸⁸.

O fármaco também atuou aumentando a citotoxicidade *in vitro* induzida por radiação ionizante, apresentando-se como um sensibilizador de radiação no tratamento do gliomas de alto grau¹⁰. Da mesma forma, outro estudo demonstrou correlação positiva entre a combinação de tratamento com riluzole e radioterapia e taxas de apoptose, proliferação, migração e invasão *in vitro* de linhagens celulares de carcinoma nasofaríngeo. Também foi demonstrado que o fármaco pode alterar a expressão de proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular, fazendo com que as células tratadas acumulassem na fase G2/M, fase anterior ao início da mitose, em que erros no DNA são reparados. Evidências mostram que o aprisionamento do ciclo celular torna as células mais sensíveis à radiação ionizante, tornando-se suscetíveis ao dano no DNA, levando-as à catástrofe mitótica e subsequente morte celular⁷⁵.

Em um estudo com as linhagens celulares de câncer de pâncreas humano, PANC1, ASPC1, SW1990 e BXPC3, foi demonstrado que o riluzole inibiu a progressão tumoral pela via das Caspases. Esta classe de proteínas, incluindo a caspase3, está envolvida em vias apoptóticas interagindo com kinases que afetam a sobrevivência celular. Os resultados sugerem que os efeitos de antiproliferativos do riluzole estão associados com a ativação da caspase3, contribuindo com a citotoxicidade do câncer de pâncreas, promovendo apoptose e inibindo a migração e bloqueio do ciclo celular. Além disso, foi demonstrado que o riluzole inibiu o processo de autofagia nas células PANC1 e ASPC, acarretando em um processo de supressão tumoral e promovendo a morte destas células. A autofagia, processo de morte celular não apoptótico, possui funções distintas na progressão tumoral, podendo inibir a tumorigênese em diversos tipos de câncer. No câncer de pâncreas, no entanto, este processo está associado à promoção da sobrevivência celular⁸³.

No tecido ósseo, o glutamato possui um importante papel na sobrevivência e diferenciação celular óssea de osteoblastos e osteoclastos^{98,99}, mas também parece desempenhar funções importantes na patogênese do osteossarcoma¹⁰⁰. Na linhagem LM7, célula humana de osteossarcoma metastático, o tratamento com riluzole demonstrou bloqueio de proliferação, prevenção de migração celular e indução à apoptose, através do bloqueio de mGluR⁵⁴. O riluzole promoveu a interação entre YAP e p73, enquanto os inibidores da c-Abl quinase aboliram a interação nesta linhagem. Além disso, ativou c-Abl quinase para regular a atividade pró-apoptótica de YAP em osteossarcoma, demonstrando que o riluzol aumentou a atividade do promotor Bax em um ensaio repórter de luciferase e aumentou a ligação YAP/p73, entretanto falhou em induzir apoptose em células de osteossarcoma deficientes em YAP⁸⁶.

A forma de distribuição do fármaco também parece influenciar em sua eficácia. Em um estudo utilizando a linhagem LM7 em camundongos, foram testadas diferentes estratégias de distribuição do riluzole. Além de sua forma livre, foram testadas a distribuição com nanopartículas, sendo elas nanogaiolas de óxido de ferro e nanoesferas de óxido de ferro, ambas com mesmo tamanho e com capacidade de carregar o mesmo número de moléculas de riluzole. A fármaco distribuída pelas nanogaiolas foram mais eficazes na diminuição tumoral e indução de apoptose, comparadas com sua forma livre e com as nanoesferas. Concluiu-se que a maior efetividade com a nanogaiola de óxido de ferro foi devido à internalização mais lenta da nanopartícula. Isto faz com que o riluzole seja liberado mais próximo aos canais de ion que alteram os potenciais de membrana, inibindo a liberação de glutamato e a subsequente sinalização glutamatérgica autócrina. Os autores sugerem que este modelo seja testado em outros tipos de cânceres⁷⁷.

A presença de mGluR1 foi descrita em linhagens celulares de câncer de mama, desempenhando um papel importante no crescimento celular. Foi demonstrado que a expressão ectópica de GRM1 em células epiteliais mamárias desorganiza a orientação morfogênica polarizada das estruturas acinares e aumenta a liberação de glutamato extracelular, promovendo transformação celular e tumorigênese⁷. Em diversas linhagens, a ação antagonista não-competitiva do riluzole diminuiu as taxas de angiogênese, proliferação celular e crescimento tumoral, induzindo a apoptose nas células malignas^{33,43}. Foi demonstrado, também, que o riluzole altera a expressão de oncogenes e genes relacionados ao ciclo celular, mantendo as células aprisionadas na fase G2-M do ciclo celular⁶¹.

O tratamento do câncer de mama triplo-negativo, caracterizado pela ausência de receptores de estrógeno (ER), progesterona (PR) e HER2, compõe um desafio, visto que os quimioterápicos mais utilizados possuem estes marcadores como alvo, e os medicamentos disponíveis para este tipo agressivo de câncer falham ao erradicar as células tumorais, frequentemente resultando em recorrência. Foi demonstrado que o riluzole possui a capacidade de aumentar o efeito antitumoral do Paclitaxel, quimioterápico utilizado no tratamento do câncer de mama triplo-negativo, aumentando as taxas de indução à apoptose e inibição da proliferação celular⁵⁶. Entretanto, um estudo de caso no pós-operatório de câncer de mama não demonstrou melhora nos sintomas ao longo de seis meses de uso contínuo do medicamento³⁷. A ação *in vitro* e *in vivo* do riluzole também foi testada em linhagens de câncer de mama positivas para ER (ER+). Este tipo de câncer é o mais comumente diagnosticado em

mulheres nos Estados Unidos por apresentar, com frequência, resistência a terapias endócrinas. Alguns subtipos histológicos de câncer de mama predominantemente ER+, como o câncer de mama lobular invasivo, trazem um grande risco de recorrência tardia e são menos responsivos a terapias como o modulador seletivo de receptor de estrógeno Tamoxifeno. Isso pode ser devido à supra-regulação de diversos mGluRs. Nestes modelos, a ação *in vitro* do riluzole sem tratamento associado induziu à apoptose e reduziu a forforilização de várias moléculas sinalizadoras pró-oncogênicas. Em combinação com Fulvestrant ou 4-hidroxitamoxifeno, o riluzole sinergicamente inibiu a proliferação celular de tumor de mama primário *in vitro* e inibiu o crescimento xenográfico *in vivo* em camundongos da linhagem HCL-013EI em menor tempo, comparado com a ação do Fulvestrant sozinho¹⁰¹. O ensaio de glutamato e o estudo de encaixe revelaram capacidades inibitórias de glutamato. A antiproliferação foi realizada utilizando linhas celulares MCF-7, A-549, PC-3 e WI-38. A dinâmica molecular confirmou a estabilidade do composto 7b com maior atividade. O composto 7b é um andaime de chumbo mGluR-1 promissor na terapia do câncer de mama⁸⁵.

O câncer de próstata possui níveis elevados de glutamato em relação a tecidos de hiperplasia prostática benigna. A linhagem de câncer de próstata PC-3 expressa o oncogene c-Myc, que eleva a expressão de glutaminase mitocondrial, levando ao aumento da atividade glutaminolítica (conversão de glutamina para glutamato). O nível de glutamato sérico está positivamente correlacionado à agressividade e ao escore de Gleason, representando um potencial biomarcador de agressividade de câncer de próstata. Assim como o nível de glutamato, a expressão de GRM1 é maior em linhagens celulares metastáticas ou independente de andrógeno. O bloqueio da ação glutamatérgica pela ação antagonista de mGluR1 do riluzole diminui o crescimento, migração e invasão das células tumorais, levando-as à apoptose⁹.

Em uma pesquisa com linhagens celulares de câncer de próstata dependentes de andrógeno e resistentes à castração foi demonstrado outro mecanismo de efeito antitumoral do riluzole, associado à inibição dos efeitos transcricionais de receptores de andrógeno (AR). Mostrou-se que o riluzole, além de diminuir a expressão de AR e sua variante AR-V7, tem a capacidade de degradar AR selvagem, bem como seus transcritos alternativos associados ao câncer de próstata resistente à castração, por meio da ativação do estresse do retículo endoplasmático (ERE) via ATF6 α e IRE1 α , proteínas responsáveis pela regulação celular em resposta ao estresse oxidativo gerado nesse processo. O ERE resulta em resposta a proteínas mal enoveladas e à consequente degradação destas proteínas por meio de autofagia pelo receptor p62⁷³. Em outro estudo com a linhagem altamente metastática de câncer de próstata de rato, Mat-LyLu, foi demonstrado que o riluzole, em doses clínicas, pode inibir a invasibilidade tumoral sem afetar a atividade proliferativa ou viabilidade celular em condições normóxicas. Em doses maiores, apresentou efeitos antiproliferativos. Em condições hipóxicas, o fármaco também diminuiu significativamente a expressão gênica de Nav1.7, o subtipo de canal de Na⁺ dependente de voltagem predominante no câncer de próstata de rato e humano. Nestas condições, o riluzole possui a capacidade de se ligar ao receptor e estabilizar o canal em seu estado inativado. Esse tipo de receptor foi primeiramente descrito em câncer de próstata de rato e sua atividade promove comportamentos metastáticos e progressão do câncer de próstata⁷⁹. Contudo, em estudo *in vitro* mais recente com uso de células cancerígenas

de mama e de coloretal, o riluzole não conseguiu distinguir entre canais de sódio dependentes de voltagem (nNaV1.5) ou canais de sódio dependentes de voltagem - homólogo adulto (aNaV1.5)

CONCLUSÃO

A maioria dos estudos relata que o riluzole tem se apresentado como uma droga promissora no tratamento de tipos específicos de câncer. Os diferentes tipos de pesquisas demonstram os avanços compatíveis com o perfil epidemiológico e o interesse nos tratamentos de cânceres com riluzole. O riluzole está sendo especialmente utilizado para tratamentos de melanomas, gliomas, neuroblastomas, tumores de mama e próstata, reduzindo o crescimento em células cancerígenas e induzindo a apoptose. Esta pesquisa buscou os avanços dos tratamentos de cânceres com riluzole e indica lacunas de estudos *in vitro*, *in vivo* e em humanos. Contudo, mais pesquisas tornam-se necessárias antes que conclusões definitivas sejam alcançadas.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Number of deaths (World) by cause. Geneva: World Health Organization; 2018. (WHO Publication; 18108) [cited 2019 Oct 31]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1&ua=1>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
3. Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. Disease control priorities Vol. 3, Cancer. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2015.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
5. Kim KJ, Cho HS, Choi SJ, Jeun SH, Kim SY, Sung K-W. Direct effects of riluzole on 5 - hydroxytryptamine (5-HT)₃ receptor-activated ion current in NCB-20 neuroblastoma cells. *J Pharmacol Sci*. 2008;107(1):57-65.
6. Mehnert JM, Wen Y, Lee JH, Dudek L, Pruski-Clark L, Shih W, et al. A phase II trial riluzole, an antagonist of metabotropic glutamate receptor (GRM1) signaling, in advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(15 Suppl):8557.

7. Teh JLF, Shah R, La Cava S, Dolfi SC, Mehta MS, Kongara S, et al. Metabotropic glutamate receptor 1 disrupts mammary acinar architecture and initiates malignant transformation of mammary epithelial cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;151(1):57
8. Nedergaard M, Takano T, Hansen AJ. Beyond the role of glutamate as a neurotransmitter. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(9):748-55.
9. Koochekpour S, Majumdar S, Azabdaftari G, Attwood K, Scioneaux R, Subramani D, et al. Serum glutamate levels correlate with Gleason score and glutamate blockade decreases proliferation, migration, and invasion induces apoptosis in prostate cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2012;18(21):5888-901.
10. Khan AJ, LaCava S, Mehta M, Schiff D, Thandoni A, Jhawar S, et al. The glutamate release inhibitor riluzole increases DNA damage and enhances cytotoxicity in human glioma cells, in vitro and in vivo. *Oncotarget.* 2019;10(29):2824-34.
11. Chéramy A, Barbeito L, Godeheu G, Glowinski J. Riluzole inhibits the release of glutamate in the caudate nucleus of the cat in vivo. *Neurosci Lett.* 1992;147(2):209-12.
12. Sámano C, Nistri A. Mechanism of neuroprotection against experimental spinal cord injury by riluzole or methylprednisolone. *Neurochem Res.* 2019;44(1):200-13.
13. Wen Y, Li J, Koo J, Shin SS, Lin Y, Jeong BS, et al. Activation of glutamate receptor grm1 enhances angiogenic signaling to drive melanoma progression. *Cancer Res.* 2014;74(9):2499-509.
14. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int.* 2015;6:171.
15. Doble A. The pharmacology and mechanism of action of riluzole. *Neurology.* 1996;47(6 Suppl 4):S233-41.
16. Lamanauskas N, Nistri A. Riluzole blocks persistent Na⁺ and Ca²⁺ currents and modulates release of glutamate via presynaptic NMDA receptors on neonatal rat hypoglossal motoneurons in vitro. *Eur J Neurosci.* 2008;27(10):2501-14.
17. Zhang C, Yuan XR, Li HY, Zhao ZJ, Liao YW, Wang XY, et al. Anti-cancer effect of metabotropic glutamate receptor 1 inhibition in human glioma U87 cells: involvement of PI3K/Akt/mTOR pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2015;35(2): 419-32.
18. Abdul M, Hoosein N. Voltage-gated sodium ion channels in prostate cancer: expression and activity. *Anticancer Res.* 2002;22(3):1727-30.

19. Tacconelli E. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(4):226.
20. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet.* 1996;347(9013):1425-31.
21. Kok SHL, Gambari R, Chui CH, Yuen MCW, Lin E, Wong RSM, et al. Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines. *Bioorg Med Chem.* 2008;16(7):3626-31.
22. Ohtani Y, Harada T, Funasaka Y, Nakao K, Takahara C, Abdel-Daim M, et al. Metabotropic glutamate receptor subtype-1 is essential for in vivo growth of melanoma. *Oncogene.* 2008;27(57):7162-70.
23. Akamatsu K, Shibata MA, Ito Y, Sohma Y, Azuma H, Otsuki Y. Riluzole induces apoptotic cell death in human prostate cancer cells via endoplasmic reticulum stress. *Anticancer Res.* 2009;29(6):2195-204.
24. Milane A, Vautier S, Chacun H, Meininger V, Bensimon G, Farinotti R, et al. Interactions between riluzole and ABCG2/BCRP transporter. *Neurosci Lett.* 2009;452(1):12-6.
25. Wu SN, Chen BS, Wu YH, Peng H, Chen LT. The mechanism of the actions of oxaliplatin on ion currents and action potentials in differentiated NG108-15 neuronal cells. *Neurotoxicology.* 2009;30(4):677-85.
26. Yip D, Le MN, Chan JLK, Lee JH, Mehnert JA, Yudd A, et al. A phase 0 trial of riluzole in patients with resectable stage III and IV melanoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(11):3896-902.
27. Arun P, Moffett JR, Namboodiri AMA. Riluzole decreases synthesis of N-acetylaspartate and N-acetylaspartylglutamate in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Brain Res.* 2010;1334:25-30.
28. Le MN, Chan JLK, Rosenberg SA, Nabatian AS, Merrigan KT, Cohen-Solal KA, et al. The glutamate release inhibitor riluzole decreases migration, invasion and proliferation of melanoma cells. *J Invest Dermatol.* 2010;130(9):2240-9.
29. Lee HJ, Wall BA, Wangari-Talbot J, Shin SS, Rosenberg S, Chan JLK, et al. Glutamatergic pathway targeting in melanoma: single-agent and combinatorial therapies. *Clin Cancer Res.* 2011;17(22):7080-92.
30. Khan AJ, Wall B, Ahlawat S, Green C, Schiff D, Mehnert JM, et al. Riluzole enhances ionizing radiation-induced cytotoxicity in human melanoma cells that ectopically express metabotropic glutamate receptor 1 in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res.* 2011;17(7):1807-14.

31. McArt D.G. & Zhang S.D. (2011). Identification of candidate small-molecule therapeutics to cancer by gene-signature perturbation in connectivity mapping. *PLoS One*, 6 (1), e16382.
32. Wangari-Talbot J, Wall BA, Goydos JS, Chen S. Functional effects of GRM suppression in human melanoma cells. *Mol Cancer Res*. 2012;10(11):1440-50.
33. Speyer CL, Smith JS, Banda M, DeVries JA, Mekani T, Gorski DH. Metabotropic glutamate receptor-1: a potential therapeutic target for the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(2):565-73.
34. Tseng AH, Chung FH, Lee HC., Wu LC, Chen CH, Su LJ. Microarray analysis and establishment of drug screening platform using 5-fluorouracil resistance HCT116 colon cancer cells. *Genom Med Biomark Health Sci*. 2012;4(1-2):21-7.
35. Abushahba W, Olabisi OO, Jeong BS, Boregowda RK, Wen Y, Liu F, et al. Non-canonical smads phosphorylation induced by the glutamate release inhibitor, riluzole, through GSK3 activation in melanoma. *PLoS One*. 2012;7(10):e47312.
36. McDonnell ME, Vera MD, Blass BE, Pelletier JC, King RC, Fernandez-Metzler C, et al. Riluzole prodrugs for melanoma and ALS: design, synthesis, and in vitro metabolic profiling. *Bioorg Med Chem*. 2012;20(18):5642-8.
37. Key RG, Root JC. Anti-Yo mediated paraneoplastic cerebellar degeneration in the context of breast cancer: a case report and literature review. *Psychooncology*. 2013;22(9):2152-5.
38. Martino JJ, Wall BA, Mastrantoni E, Wilimczyk BJ, La Cava SN, Degenhardt K, et al. Metabotropic glutamate receptor 1 (*Grm1*) is an oncogene in epithelial cells. *Oncogene*. 2013;32(37):4366-76.
39. Cui M, Naczynski DJ, Zevon M, Griffith CK, Sheihet L, Poventud-Fuentes I, et al. Multifunctional albumin nanoparticles as combination drug carriers for intra-tumoral chemotherapy. *Adv Healthc Mater*. 2013;2(9):1236-45.
40. Yelskaya Z, Carrillo V, Dubisz E, Gulzar H, Morgan D, Mahajan SS. Synergistic inhibition of survival, proliferation, and migration of U87 cells with a combination of LY341495 and Iressa. *PLoS One*. 2013;8(5):e64588.
41. Yohay K, Tyler B, Weaver KD, Pardo AC, Gincel D, Blakeley J, et al. Efficacy of local polymer-based and systemic delivery of the anti-glutamatergic agents riluzole and memantine in rat glioma models. *J Neurosurg*. 2014;120(4):854-63.
42. Wall BA, Wangari-Talbot J, Shin SS, Schiff D, Sierra J, Yu LJ, et al. Disruption of GRM1-mediated signalling using riluzole results in DNA damage in melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(2):263-74.
43. Speyer CL, Hachem AH, Assi AA, Johnson JS, DeVries JA, Gorski DH. Metabotropic glutamate receptor-1 as a novel target for the antiangiogenic treatment of breast cancer. *PLoS One*. 2014;9(3):e88830.

44. Pragyam P, Kesharwani SS, Nandekar PP, Rathod V, Sangamwar AT. Predicting drug metabolism by CYP1A1, CYP1A2, and CYP1B1: insights from MetaSite, molecular docking and quantum chemical calculations. *Mol Divers*. 2014;18(4):865-78.
45. Bortz H, Coutsouvelis J, Corallo CE, Spencer A, Patil S. Modifying chemotherapeutic management of a patient with Burkitt's lymphoma and pre-existing motor neurone disease. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(4):483-5.
46. Wall BA, Yu LJ, Khan A, Haffty B, Goydos JS, Chen S. Riluzole is a radiosensitizing agent in an in vivo model of brain metastasis derived from GRM1 expressing human melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(1):105-9.
47. Rosenberg SA, Niglio SA, Salehomoum N, Chan JLK, Jeong BS, Wen W, et al. Targeting glutamatergic signaling and the PI3 kinase pathway to halt melanoma progression. *Transl Oncol*. 2015;8(1):1-9.
48. Tong H, Yu X, Lu X, Wang P. Downregulation of solute carriers of glutamate in gliosomes and synaptosomes may explain local brain metastasis in anaplastic glioblastoma. *IUBMB Life*. 2015;67(4):306-11.
49. Kamal T, Green TN, Morel-Kopp MC, Ward CM, McGregor AL, McGlashan SR, et al. Inhibition of glutamate regulated calcium entry into leukemic megakaryoblasts reduces cell proliferation and supports differentiation. *Cell Signal*. 2015;27(9):1860-72.
50. Ratajewski M, Grzelak I, Wiśniewska K, Ryba K, Gorzkiewicz M, Walczak-Drzewiecka A, et al. Screening of a chemical library reveals novel PXR-activating pharmacologic compounds. *Toxicol Lett*. 2015;232(1):193-202.
51. Seol HS, Lee SE, Song JS, Lee HY, Park S, Kim I, et al. Glutamate release inhibitor, Riluzole, inhibited proliferation of human hepatocellular carcinoma cells by elevated ROS production. *Cancer Lett*. 2016;382(2):157-65.
52. Speyer CL, Nassar MA, Hachem AH, Bukhsh MA, Jafry WS, Khansa RM, et al. Riluzole mediates anti-tumor properties in breast cancer cells independent of metabotropic glutamate receptor-1. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(2):217-28.
53. Rampersaud S, Fang J, Wei Z, Fabijanac K, Silver S, Jaikaran T, et al. The effect of cage shape on nanoparticle-based drug carriers: anticancer drug release and efficacy via receptor blockade using dextran-coated iron oxide nanocages. *Nano Lett*. 2016;16(12):7357-63.
54. Liao S, Ruiz Y, Gulzar H, Yelskaya Z, Taouit LA, Houssou M, et al. Osteosarcoma cell proliferation and survival requires mGluR5 receptor activity and is blocked by Riluzole. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171256.

55. Fortunato A. The role of hERG1 ion channels in epithelial-mesenchymal transition and the capacity of riluzole to reduce cisplatin resistance in colorectal cancer cells. *Cell Oncol.* 2017;40(4):367-78.
56. Speyer CL, Bukhsh MA, Jafry WS, Sexton RE, Bandyopadhyay S, Gorski DH. Riluzole synergizes with paclitaxel to inhibit cell growth and induce apoptosis in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(2):407-19.
57. Sperling S, Aung T, Martin S, Rohde V, Ninkovic M. Riluzole: a potential therapeutic intervention in human brain tumor stem-like cells. *Oncotarget.* 2017;8(57):96697-709.
58. Xi SS, Bai XX, Gu L, Bao LH, Yang HM, An W, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 mediates the suppressive effect of 6-OHDA-induced model of Parkinson's disease on liver cancer. *Pharmacol Res* 2017;121:145-57.
59. Wangpaichitr M, Wu C, Li YY, Nguyen DJM, Kandemir H, Shah S, et al. Exploiting ROS and metabolic differences to kill cisplatin resistant lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(30):49275-92.
60. Taguchi YH, Wang H. Genetic association between amyotrophic lateral sclerosis and cancer. *Genes.* 2017;8(10):243.
61. Dolfi SC, Medina DJ, Kareddula A, Paratala B, Rose A, Dhimi J, et al. Riluzole exerts distinct antitumor effects from a metabotropic glutamate receptor 1-specific inhibitor on breast cancer cells. *Oncotarget.* 2017;8(27):44639-53.
62. Mancini A, Chelini A, Di Capua A, Castelli L, Brogi S, Paolino M, et al. Synthesis and biological evaluation of a new class of benzothiazines as neuroprotective agents. *Eur J Med Chem.* 2017;126:614-30.
63. Mehnert JM, Silk AW, Lee JH, Dudek L, Jeong BS, Li J, et al. A phase II trial of riluzole, an antagonist of metabotropic glutamate receptor 1 (GRM1) signaling, in patients with advanced melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018;31(4):534-40.
64. Shin SS, Jeong BS, Wall BA, Li J, Shan NL, Wen Y, et al. Participation of xCT in melanoma cell proliferation in vitro and tumorigenesis in vivo. *Oncogenesis.* 2018;7(11):86.
65. Poupon L, Lamoine S, Pereira V, Barriere DA, Lolignier S, Giraudet F, et al. Targeting the TREK-1 potassium channel via riluzole to eliminate the neuropathic and depressive-like effects of oxaliplatin. *Neuropharmacology.* 2018;140:43-61.
66. Pillozzi S, D'Amico M, Bartoli G, Gasparoli L, Petroni G, Crociani O, et al. The combined activation of K(Ca)3.1 and inhibition of K(v)11.1/hERG1 currents contribute to overcome Cisplatin resistance in colorectal cancer cells. *Br J Cancer.* 2018;118(2):200-12.

67. Pelletier JC, Chen S, Bian H, Shah R, Smith GR, Wrobel JE, et al. Dipeptide prodrugs of the glutamate modulator riluzole. *ACS Med Chem Lett.* 2018;9(7):752-6.
68. Stires H, Heckler MM, Fu X, Li Z, Grasso CS, Quist MJ, et al. Integrated molecular analysis of Tamoxifen-resistant invasive lobular breast cancer cells identifies MAPK and GRM/mGluR signaling as therapeutic vulnerabilities. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;471:105-17.
69. Lemieszek MK, Stepulak A, Sawa-Wejksza K, Czerwonka A, Ikonomidou C, Rzeski W. Riluzole inhibits proliferation, migration and cell cycle progression and induces apoptosis in tumor cells of various origins. *Anticancer Agents Med Chem.* 2018;18(4):565-72.
70. Kerckhove N, Busserolles J, Stanbury T, Pereira B, Plence V, Bonnetain F, et al. Effectiveness assessment of riluzole in the prevention of oxaliplatin –induced peripheral neuropathy: RILUZOX -01: protocol of a randomised, parallel, controlled, double-blind and multicentre study by the UNICANCER-AFSOS Supportive Care Intergroup. *BMJ Open.* 2019;9(6):e027770.
71. Shah R, Singh SJ, Eddy K, Phillip FV, Chen S. Concurrent targeting of glutaminolysis and metabotropic glutamate receptor 1 (GRM1) reduces glutamate bioavailability in GRM1(+) melanoma. *Cancer Res.* 2019;79(8):1799-809.
72. Sachkova A, Sperling S, Mielke D, Schatlo B, Rohde V, Ninkovic M. Combined applications of repurposed drugs and their detrimental effects on glioblastoma cells. *Anticancer Res.* 2019;39(1):207-14.
73. Wadosky KM, Shourideh M, Goodrich DW, Koochekpour S. Riluzole induces AR degradation via endoplasmic reticulum stress pathway in androgen-dependent and castration-resistant prostate cancer cells. *Prostate.* 2019;79(2):140-50.
74. Xu Q, Liu C, Zang J, Gao S, Chou CJ, Zhang Y. Discovery of a novel hybrid of vorinostat and riluzole as a potent antitumor agent. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:454.
75. Sun L, Wu C, Ming J, Nie X, Guo E, Zhang W, et al. Riluzole enhances the response of human nasopharyngeal carcinoma cells to ionizing radiation via ATM/P53 signalling pathway. *J Cancer.* 2020;11(11):3089-98.
76. Benavides-Serrato A, Saunders JT, Holmes B, Nishimura RN, Lichtenstein A, Gera J. Repurposing potential of riluzole as an ITAF inhibitor in mTOR therapy resistant glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1):344.
77. Raghubir M, Rahman CN, Fang J, Matsui H, Mahajan SS. Osteosarcoma growth suppression by riluzole delivery via iron oxide nanocage in nude mice. *Oncol Rep.* 2020;43(1):169-76.

78. Meng H, Zhao B, Wang Y. FOXM1-induced upregulation of lncRNA OR3A4 promotes the progression of diffuse large B-cell lymphoma via Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Exp Mol Pathol.* 2020;115:104451.
79. Rizaner N, Uzun S, Fraser SP, Djamgoz MBA, Altun S. Riluzole: anti-invasive effects on rat prostate cancer cells under normoxic and hypoxic conditions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020;127(4):254-64.
80. Cerchio Jr R, Marinaro C, Foo TK, Xia B, Chen S. Nonhomologous end-joining repair is likely involved in the repair of double-stranded DNA breaks induced by riluzole in melanoma cells. *Melanoma Res.* 2020;30(3):303-8.
81. Hu W, Wang G, Yarmus LB, Wan Y. Combined methylome and transcriptome analyses reveals potential therapeutic targets for EGFR wild type lung cancers with low PD-L1 expression. *Cancer.* 2020;12(9):2496.
82. Wu X, Liu L, Wang Q, Wang H, Zhao X, Lin X, et al. Antitumor activity and mechanism study of riluzole and its derivatives. *Iran J Pharm Res.* 2020;19(3):217-30.
83. Sun R, He X, Jiang X, Tao H. The new role of riluzole in the treatment of pancreatic cancer through the apoptosis and autophagy pathways. *J Cell Biochem.* 2021;122(9):934-44.
84. Ducic T, Ninkovic M, Martínez-Rovira I, Sperling S, Rohde V, Dimitrijevic D, et al. Live-cell synchrotron-based FTIR evaluation of metabolic compounds in brain glioblastoma cell lines after riluzole treatment. *Anal Chem.* 2022;94(4):1932-40.
85. Khedr MA, Abu-Zied KM, Zaghary WA, Aly AS, Shouman DN, Hafez H. Novel thienopyrimidine analogues as potential metabotropic glutamate receptors inhibitors and anticancer activity: synthesis, in-vitro, in-silico, and SAR approaches. *Bioorg Chem.* 2021;109:104729.
86. Raghubir M, Azeem SM, Hasnat R, Rahman CN, Wong L, Yan S, et al. Riluzole-induced apoptosis in osteosarcoma is mediated through Yes-associated protein upon phosphorylation by c-Abl Kinase. *Sci Rep.* 2021;11:20974.
87. Fraser SP, Onkal R, Theys M, Bosmans F, Djamgoz MBA. Neonatal Nav 1.5 channels: pharmacological distinctiveness of a cancer-related voltage-gated sodium channel splice variant. *Br J Pharmacol.* 2022;179(3):473-86.
88. Yamada T, Tsuji S, Nakamura S, Egashira Y, Shimazawa M, Nakayama N, et al. Riluzole enhances the antitumor effects of temozolomide via suppression of MGMT expression in glioblastoma. *J Neurosurg.* 2021;134(3):701-10.
89. Meininger V, Dib M, Aubin F, Jourdain G, Zeisser P. The riluzole early access programme: descriptive analysis of 844 patients in France. ALS/Riluzole Study Group III. *J Neurol.* 1997;244 Suppl 2:S22-5.

90. Seidlitz EP, Sharma MK, Saikali Z, Ghert M, Singh G. Cancer cell lines release glutamate into the extracellular environment. *Clin Exp Metastasis*. 2009;26(7):781-7.
91. Willard SS, Koochekpour S. Glutamate signaling in benign and malignant disorders: current status, future perspectives, and therapeutic implications. *Int J Biol Sci*. 2013;9(7):728-42.
92. Yu LJ, Wall BA, Wangari-Talbot J, Chen S. Metabotropic glutamate receptors in cancer. *Neuropharmacology*. 2017;115:193-202.
93. Koochekpour S. Glutamate, a metabolic biomarker of aggressiveness and a potential therapeutic target for prostate cancer. *Asian J Androl*. 2013;15(2):212-3.
94. Cavaleiro EA, Olney JW. Glutamate antagonists: deadly liaisons with cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(11):5947-8.
95. Pollock PM, Cohen-Solal K, Sood R, Namkoong J, Martino JJ, Koganti A, et al. Melanoma mouse model implicates metabotropic glutamate signaling in melanocytic neoplasia. *Nat Genet*. 2003;34(1):108-12.
96. Marín YE, Namkoong J, Cohen-Solal K, Shin SS, Martino JJ, Oka M, et al. Stimulation of oncogenic metabotropic glutamate receptor 1 in melanoma cells activates ERK1/2 via PKCepsilon. *Cell Signal*. 2006;18(8):1279-86.
97. Namkoong J, Shin SS, Lee HJ, Marín YE, Wall BA, Goydos JS, et al. Metabotropic glutamate receptor 1 and glutamate signaling in human melanoma. *Cancer Res*. 67(5):2298-305.
98. Hinoi E, Fujimori S, Yoneda Y. Modulation of cellular differentiation by N- methyl-D- aspartate receptors in osteoblasts. *FASEB J*. 2003;17(11):1532-4.
99. Merle B, Itzstein C, Delmas PD, Chenu C. NMDA glutamate receptors are expressed by osteoclast precursors and involved in the regulation of osteoclastogenesis. *J Cell Biochem*. 2003;90(2):424-36.
100. Cowan RW, Seidlitz EP, Singh G. Glutamate signaling in healthy and diseased bone. *Front Endocrinol*. 2012;3:89.
101. Stires H, Olukoya AO, Ma S, Persaud S, Guerra Y, Cruz MI, et al. Riluzole suppresses growth and enhances response to endocrine therapy in ER+ breast cancer. *BioRxiv*. 2020:227561.