

LA COMBINACIÓN DE SIMVASTATINA Y METFORMINA INHIBE LA PROLIFERACIÓN CELULAR REDUCIENDO MTOR, TCTP, Y AUMENTANDO PTEN.

Marta García-Valdecasas¹, Antonio Gil-Gómez¹, Ángela Rojas¹, Javier Ampuero¹, Rocío Gallego-Durán¹, Lourdes Rojas¹, Blanca Fombuena Rubio¹, Jordi Mountané², Francisco Javier Padillo², Manuel Romero-Gómez¹, Jose A. Del Campo¹.

¹ UG Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas & CIBERehd. Hospital Universitario de Valme, Universidad de Sevilla. España
² Departamento de Cirugía General, IBIS, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:

Las estatinas y la metformina retrasan y mejoran el pronóstico del desarrollo de carcinoma hepatocelular (HCC) (Chen HP. y cols; Gut 2013, El-Serag HB y cols; Gastroenterology, 2009). La vía PI3K/AKT/mTOR está frecuentemente desregulada en cáncer, representando una buena diana contra el HCC (Porta C y cols; Front Oncol, 2014).

OBJETIVO: Evaluar el efecto de simvastatina y metformina en un modelo *in vitro* de carcinoma hepatocelular.

MATERIAL Y MÉTODO:

La línea Huh7.5 se cultivó en medio DMEN a 37°C-5%CO₂. Los hepatocitos humanos se aislaron con dos tratamientos seguidos de colagenasa, a partir de biopsias hepáticas obtenidas de pacientes con una resección quirúrgica. La metformina (2mM) y/o simvastatina (2 uM) se añadieron 3H después del sembrado; a las 72H se extrajo el ARN total y las proteínas. La cuantificación celular se realizó por cámara Neubauer. La expresión génica se cuantificó por qRT-PCR y las proteínas por Western-blot.

RESULTADOS:

La simvastatina y la metformina inhibieron la proliferación celular un 58±8.6% y 38±2.2%, respectivamente de manera dosis-dependiente después de 72H de tratamiento a dosis máxima (Fig. 1). En las células tratadas con metformina, incrementó la expresión génica de TCTP (Fig.2) y redujo la expresión proteica de mTOR, PTP1B y TCTP (Fig.3). La simvastatina aumentó la expresión génica de mTOR, PTP1B y AKT (Fig.2), y disminuyó la expresión proteica de mTOR, y aumentando la cantidad de p53, PTEN y TCTP (Fig.3). La unión de ambas aumentó la expresión génica y proteica del supresor de tumores PTEN, mientras que disminuyó la expresión proteica de los oncogenes MTOR y TCTP (Fig. 2 y 3). En hepatocitos primarios, metformina redujo los niveles proteicos de PTP1B, TCTP y PTEN, y aumentó la caspasa 3 (2,02 veces) (Fig. 4).

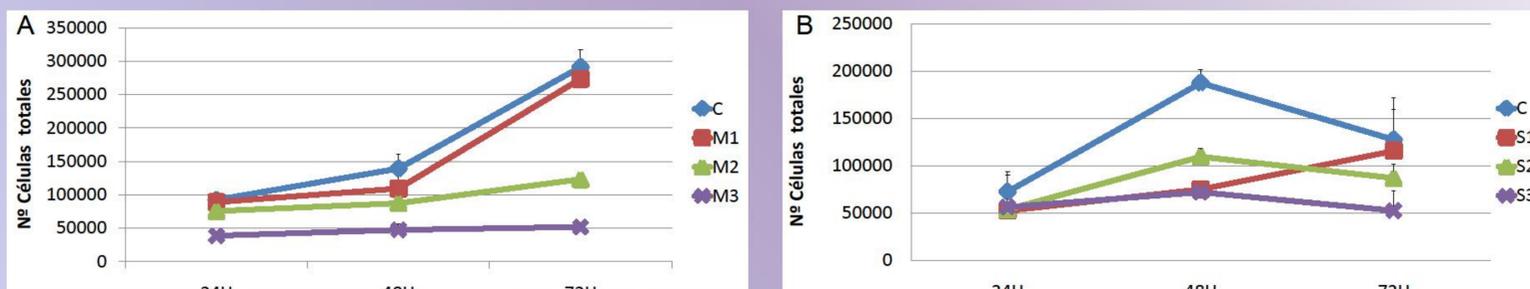


Figura 1. Curva de crecimiento celular de la línea Huh7.5 tratadas con a) metformina (M) o con b) simvastatina (S) en diferentes concentraciones (M1:0.5mM, M2:2mM, M3:10mM. S1: 1µM, S2:2µM, S3:4 µM)

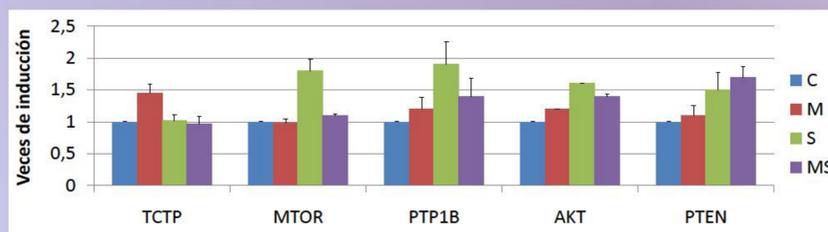


Figura 2. Expresión génica de la vía mTOR en células Huh7.5 tratadas con metformina (M), simvastatina (S) o su combinación (SM).

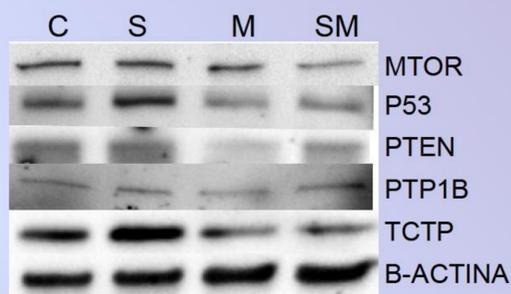


Figura 3. Expresión proteica de la vía mTOR en células Huh7.5 con metformina (M), simvastatina (S) o su combinación (SM).

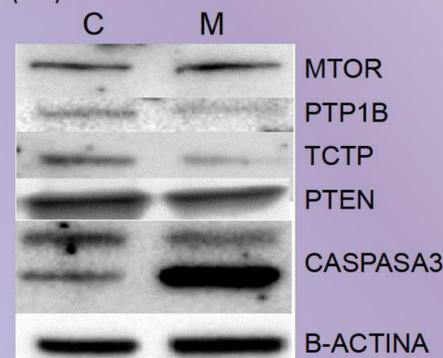


Figura 4. Efecto de la metformina (M) en la expresión proteica de hepatocitos primarios.

CONCLUSIONES:

La combinación de simvastatina y metformina inhibe la proliferación celular, disminuyendo la expresión de los oncogenes mTOR y TCTP, y aumentando la expresión del gen supresor de tumores PTEN. Ambos fármacos podrían contribuir en la prevención y terapia contra el hepatocarcinoma celular.

mgarciavaldecasas@hotmail.com

