



28 - EFECTO ANTITUMORAL DE BIGUANIDAS Y ESTATINAS EN TUMORES NEUROENDOCRINOS

A.D. Herrera-Martínez^a, S. Pedraza-Arévalo^c, F.L. López^c, M.D. Gahete^c, J.P. Castaño^c, M.A. Gálvez-Moreno^b y R.M. Luque^c

^aInstituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba. España. ^bUGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España. ^cDepartamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. España.

Resumen

Introducción y objetivo: El desarrollo tumoral está influenciado por la obesidad y la diabetes, y se ha comprobado que el tratamiento con biguanidas y estatinas parecen ejercer importantes efectos antitumorales. Por tanto, el objetivo de este estudio fue analizar la relación entre el uso de biguanidas y/o estatinas y la evolución de pacientes con tumores neuroendocrinos (TNEs), así como investigar el efecto *in vitro* de estos fármacos.

Métodos: Estudio trasversal en 181 pacientes con TNEs gastroenteropancreáticos (GEP) o carcinoides pulmonares (CPs) donde se evaluaron variables epidemiológicas, antropométricas, clínicas e histológicas, que se complementó con un estudio experimental en líneas celulares de TNEs (BON1/QGP1) donde se evaluaron diferentes parámetros funcionales en respuesta a biguanidas (metformina, phenformina, buformina) y estatinas (simvastatina, atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina).

Resultados: En el caso de TNEs-GEP, los pacientes con diabetes presentaron menor tasa de resección tumoral completa y mayor tamaño tumoral, pero el uso de estatinas/metformina se asoció con ausencia de segunda neoplasia. En CPs, el tratamiento para la diabetes se relacionó con menor mortalidad e invasión pleural. *In vitro*, las biguanidas disminuyeron la proliferación de BON1 y QGP1 y las estatinas redujeron la proliferación en QGP1, mientras que simvastatina y atorvastatina disminuyeron la proliferación en BON1. Metformina y simvastatina disminuyeron la migración celular en BON1 y aumentaron la apoptosis; mientras metformina y fenformina redujeron la secreción de serotonina. Estos efectos se asociaron a modificaciones en la expresión de genes relacionados con agresividad tumoral (Ki-67, PTTG, p53) y rutas de señalización celular.

Conclusiones: El tratamiento con biguanidas y estatinas en pacientes con TNEs se asocia con mejor evolución. Además, estas moléculas ejercen un efecto inhibidor directo sobre la agresividad celular en TNEs.

Financiación: ISCIII (PI16/00264), MINECO (BFU2013-43282-R, BFU2016-80360-R), Junta de Andalucía (BIO-0139, CTS-1406), Beca GETNE y CIBERobn.