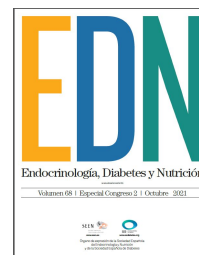




Endocrinología, Diabetes y Nutrición



1 - METFORMINA Y SIMVASTATINA EN COMBINACIÓN: UNA NUEVA APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA CONTRA EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN GLIOBLASTOMA

A.C. Fuentes-Fayos^{1,2,4}, M.E. García-García^{1,2,4}, J.M. Pérez-Gómez^{1,2,4}, J. Martín-Colom^{1,3}, C. Doval-Rosa^{1,3}, C. Blanco-Acevedo^{1,3}, M.D. Gahete^{1,2,4}, J.P. Castaño^{1,2,4}, J. Solivera^{1,3} y R.M. Luque^{1,2,4}

¹OncObesidad y metabolismo GC27. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica Córdoba/Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. ³Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁴Obesidad y nutrición. CIBER Fisiopatología de la obesidad y la nutrición (CIBERObn).

Resumen

Introducción: Los glioblastomas (GBM) son los tumores cerebrales humanos con peor pronóstico y más letales (~14 meses de supervivencia). Actualmente, las estrategias terapéuticas disponibles no son eficaces, por lo que es necesaria la identificación de nuevas herramientas terapéuticas. En este sentido, muchos fármacos utilizados para mejorar las desregulaciones metabólicas como la metformina (MF) y simvastatina (SVT) han surgido como potenciales agentes antitumorales en diversas patologías tumorales de carácter endocrino.

Objetivos: Evaluar: 1) la asociación entre el tratamiento de MF y/o SVT con parámetros clínicos clave en pacientes con GBM; 2) los efectos directos de MF, SVT y su combinación, sobre parámetros funcionales clave y mecanismos de señal en células de GBM humanas.

Métodos: Analizamos una cohorte retrospectiva de 61 pacientes con GBM. Se usaron diferentes modelos de células de GBM humanas (líneas celulares/cultivos primarios) para ensayos *in vitro*.

Resultados: Pacientes con GBM tratados con MF y/o SVT poseen mayor supervivencia. El tratamiento con MF, SVT, y especialmente su combinación, ejerce claras acciones antitumorales (reducción de proliferación, migración, formación de tumorosferas, secreción-VEGF y aumento de apoptosis). Las acciones MF+SVT fueron mediadas a través de la modulación de vías de señal oncogénicas (AKT/JAK-STAT/NFκB/TGFβ). Es más, la activación de TGFβ junto a la inactivación de AKT tras el tratamiento combinado podrían estar relacionadas con una transición al estado de senescencia junto con la inducción del fenotipo secretor senescente, hipótesis que fue corroborada mediante análisis moleculares y funcionales.

Conclusiones: La seguridad clínica demostrada de MF y SVT, junto a sus efectos antitumorales observados en este estudio en GBM, sugieren un papel terapéutico de estos fármacos, especialmente su combinación, en GBM.

Financiación: MICIU (PID2019-105564RB-I00), MINECO (FPU16-05059), Junta de Andalucía

(P20_00442, BIO-0139) y CIBERobn.