



## 6 - CARACTERIZACIÓN DEL EFECTO ANTITUMORAL ADITIVO DE LA COMBINACIÓN DE BIGUANIDAS Y ESTATINAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

A.J. Montero Hidalgo<sup>1,2,3</sup>, J.M. Jiménez Vacas<sup>1,2,3</sup>, V. Herrero Aguayo<sup>1,2,3</sup>, P. Sáez Martínez<sup>1,2,3</sup>, E. Gómez Gómez<sup>1,3,4</sup>, A.J. León González<sup>1,2,3</sup>, M.J. Requena Tapia<sup>1,3,4</sup>, J.P. Castaño Fuentes<sup>1,2,3</sup>, M.D. Gahete Ortiz<sup>1,2,3</sup> y R.M. Luque Huertas<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. (CIBERObn). <sup>4</sup>Servicio de Urología. HURS/IMIBIC. Córdoba.

### Resumen

**Introducción:** El cáncer de próstata (CaP) es una de las patologías tumorales con mayor mortalidad en hombres a nivel mundial. Desafortunadamente, las terapias actuales son ineficientes en un elevado número de pacientes. En este sentido, las biguanidas y estatinas han irrumpido como fármacos antitumorales útiles para el tratamiento de tumores endocrinos. Así, el objetivo de este estudio fue determinar el efecto de biguanidas, estatinas y su combinación sobre parámetros funcionales y moleculares clave en la agresividad del CaP.

**Métodos:** Se analizó el uso de metformina y estatinas y las características clínicas de una cohorte de n = 75 pacientes con CaP. Se realizaron ensayos funcionales (proliferación/migración/formación de colonias/tumorosferas) y mecanísticos (qPCR/Western Blot) en respuesta a diferentes biguanidas (metformina/buformina/fenformina), estatinas (atorvastatina/simvastatina/lovastatina) y su combinación en líneas de próstata tumoral (LNCaP/22Rv1/PC-3/DU145) y normal (RWPE-1), y en cultivos de próstata no tumoral.

**Resultados:** Pacientes de CaP tratados con metformina + estatinas mostraron una menor agresividad tumoral (i.e. grado Gleason y recidiva bioquímica). El tratamiento con biguanidas y estatinas ejerció un potente efecto antitumoral en células de CaP, siendo aditivo al combinarse. Asimismo, esta combinación alteró sinérgicamente la actividad de rutas de señalización (AR/mTOR/AMPK/AKT/ERK) y la expresión de elementos moleculares (MKI67/AR/MYC/CDKNs) clave en la agresividad del CaP.

**Conclusiones:** El tratamiento con biguanidas y estatinas ejerce un efecto antitumoral en CaP, siendo aditivo cuando se combinan, lo que sugiere un potencial papel terapéutico de estos compuestos como terapia individual y, especialmente, en combinación, para el tratamiento del CaP.

Agradecimientos: ISCIII/UE (PI16-00264/PI17-02287/CD16/00092), MINECO/MECD (FPU18-02485/FPU16-06190/PU17-00263/BFU2016-80360-R/PID2019-105564RB-I00), JdA (BIO-0139), y CIBERObn.