

Efeito do tratamento com baixa dose de metformina na proliferação de células de câncer de endométrio quando expostas a diferentes níveis de glicose

Vitória Machado Krüger, Helena Von Eye Corleta



1) Laboratório de Biologia Molecular Endócrina e Tumoral, Departamento de Fisiologia, UFRGS, 2) Laboratório de Ginecologia e Obstetria Molecular, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 3) Serviço de Urologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

INTRODUÇÃO

O endométrio é a membrana mucosa que reveste o útero internamente. Este tecido é estimulado de forma cíclica pelos hormônios ovarianos estrogênio e progesterona, que controlam a proliferação e diferenciação das células endometriais. Uma das patologias endometriais importantes é o câncer de endométrio (CE), que têm como fatores de risco a hiperglicemia e hiperinsulinemia. A insulina, responsável pelo controle da glicemia, é também um promotor de proliferação celular e um antiapoptótico. Estudos mostraram uma associação entre hiperinsulinemia e diversos tipos de câncer, incluindo o CE. Obesidade, diabetes mellitus tipo II e síndrome dos ovários policísticos (SOP) estão associadas à resistência à insulina e, também, ao desenvolvimento e progressão do CE. Baseado nisto, agentes insulino-sensibilizantes, como a metformina, vem sendo estudados na prevenção e no tratamento do câncer.

OBJETIVOS

- Avaliar o potencial da metformina em baixa dose (0,1 mM) na redução da proliferação de células de adenocarcinoma tipo I de endométrio em ambiente hiperinsulinêmico.

- Avaliar o efeito de doses crescentes de metformina na proliferação celular em ambiente com 5 e 17mM de glicose.

MATERIAIS E MÉTODOS

As culturas da linhagem de células Ishikawa (adenocarcinoma tipo I do endométrio) foram expostas a meios suplementados com estradiol e com concentração normal (5 mM) ou alta (17 mM) de glicose.

As células foram divididas em grupo controle e tratadas por 72 horas com insulina (200ng/mL), metformina (0,1mM) e insulina (200ng/mL) + metformina (0,1mM). Para avaliar somente o efeito da metformina na proliferação celular, doses crescentes da droga (0,1 mM, 1 mM e 5 mM) foram adicionadas ao meio por 72h.

Após os tratamentos, a proliferação celular foi avaliada pelo ensaio CellTitle Glo.

Para analisar o efeito dos diferentes tratamentos, foi calculada a média de 3 experimentos independentes em comparação ao grupo controle.

ANOVA foi utilizada para as análises de proliferação celular relativa nos diferentes grupos e o teste *t-Student* para avaliar a sensibilidade das células ao tratamento com doses crescentes de metformina.

RESULTADOS

O tratamento com insulina aumentou a proliferação na linhagem de células de CE. A adição de 0,1 mM de metformina não reduziu a proliferação celular isoladamente e nem em associação com a insulina (fig. 1). Por outro lado, houve redução dose-dependente na proliferação celular com concentrações de metformina entre 1 e 5 mM, independentemente da concentração de glicose presente (fig.2).

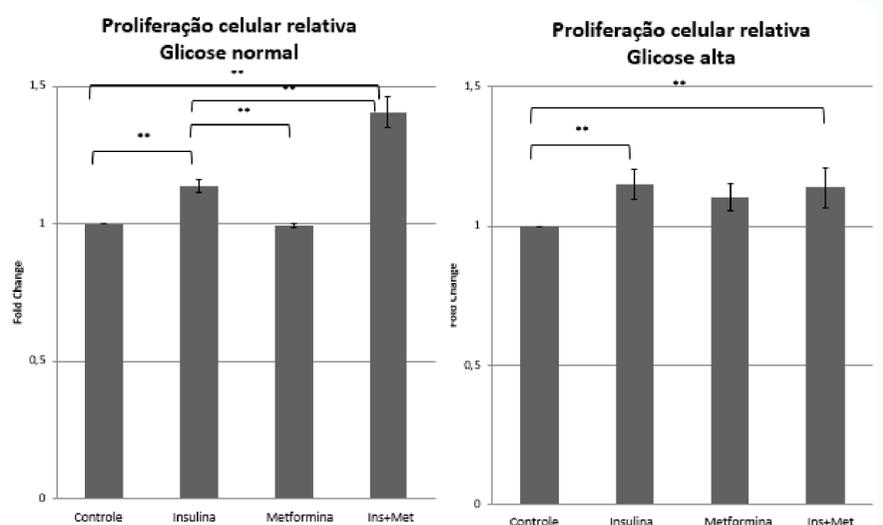


Figura 1: Proliferação celular relativa das células Ishikawa nos diferentes tratamentos, em nível alto e normal de glicose.

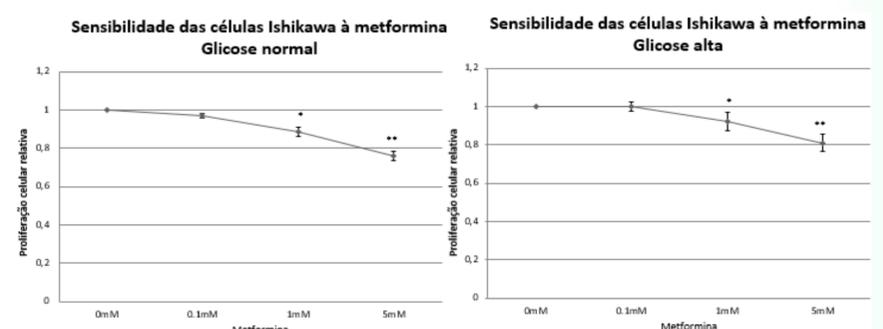


Figura 2: Proliferação das células Ishikawa submetidas a doses crescentes de metformina em concentrações com nível normal (5mM) e alto (17mM) de glicose.

CONCLUSÃO

- A concentração de 0,1 mM de metformina não foi suficiente para reduzir a proliferação de células de CE e nem para inibir a ação da insulina durante 72h de tratamento.

- O tratamento com doses crescentes de metformina reduziu significativamente e, de forma dose-dependente, a proliferação de células de CE em ambiente com nível normal e alto de glicose.

AGRADECIMENTOS

