



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 20, No. 3 • Julio-Septiembre 2012 • pp 131-133

Club bibliográfico

La metformina inhibe el crecimiento de células de carcinoma de tiroides, suprime la autorrenovación de las células madre del cáncer y potencia el efecto de los agentes quimioterapéuticos

Dulce Cynthia Fraire González*

Chen G, Xu S, Renko K, Derwahl M. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E510-E520.

Antecedentes y objetivo: La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son factores de riesgo para una alta prevalencia de cáncer en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. La metformina ejerce un efecto inhibitor del crecimiento mediante la reducción de la hiperinsulinemia y una acción celular directa. El objetivo del estudio fue investigar los efectos de la metformina sobre el crecimiento de células con cáncer diferenciado de tiroides de humanos, células de carcinoma anaplásico de tiroides, células de carcinoma de tiroides doxorrubicina-resistentes. **Diseño y métodos:** Se estudió el efecto antimitogénico de la metformina en células con carcinoma de tiroides por medio del análisis del crecimiento celular, la progresión del ciclo celular y apop-

tosis. Por otra parte, se investigó la influencia del pretratamiento con insulina o con agentes quimioterapéuticos sobre la inhibición del crecimiento inducida por la metformina en células con carcinoma de tiroides, en carcinoma de tiroides resistente a doxorrubicina y en las células madre derivadas de carcinoma.

Resultados: La metformina mostró un efecto antimitogénico por la inhibición de la progresión del ciclo celular y la inducción de la apoptosis. Además, la metformina antagoniza el efecto estimulador del crecimiento de la insulina, inhibe el crecimiento celular clonal y potenció el efecto antimitogénico de agentes quimioterapéuticos tales como doxorrubicina y cisplatino en células de carcinoma indiferenciado de tiroides. Cabe destacar que el efecto

* Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recibido: 01-Mayo-2013 Aceptado: 05-Mayo-2013

antiproliferativo de la metformina se detectó incluso en una línea celular de carcinoma de tiroides doxorubicina-resistente. El efecto inhibidor del crecimiento de la metformina no se limita a las células tiroideas diferenciadas y células de carcinoma indiferenciado de tiroides, ya que también se demostró en células madre del cáncer de tiroides. **Conclusiones:**

La metformina disminuye notablemente la estimulación del crecimiento secundario a insulina y mostró un efecto antimitogénico aditivo a los agentes quimioterapéuticos. Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que este fármaco como tratamiento adyuvante para el cáncer de tiroides en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Comentario

Existe evidencia de que la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad aumenta el riesgo de desarrollar cáncer y que la mortalidad por éste se incrementa al estar asociado entonces a la presencia de hiperglucemia e hiperinsulinismo. Se han demostrado múltiples y complejos mecanismos potencialmente responsables de los efectos mitogénicos de insulina, como es la presencia y aumento de receptores tipo insulina a nivel de células cancerosas. Una vez que los niveles de insulina aumentan (durante el postprandial en sujetos resistentes a la insulina), la insulina tiene la facilidad de unirse al receptor de insulina (IR) como a receptor relacionado a factor de crecimiento tipo insulina tipo 1 (IGF-1) con el que comparte homología en el 80% y el cual presenta un alta actividad mitógena. Además, a nivel celular a través de mecanismo postreceptor, existe aumento de la actividad de la proteinquinasa por monofosfato de adenosina (por sus siglas en inglés, AMP) (AMPK) y de receptor diana para la rapamicina en los mamíferos (mTOR), favoreciendo a mayor proliferación de células malignas en respuesta a la hiperinsulinemia.¹

En relación a cáncer de tiroides, Rezzónico JN y colaboradores han reportado la presencia de resistencia a insulina como un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer diferenciado de tiroides, ya que se detectó en el 56% de los pacientes con cáncer papilar de tiroides y en el 25% de la variedad folicular.²

Debido a la actividad mitógena demostrado en la diabetes y obesidad se han utilizado diferentes fármacos para disminuir el riesgo o la mortalidad por cáncer; uno de ellos es metformina, la cual ha demostrado ser potencialmente beneficiosa en pacientes con tipos específicos de cáncer. Existe evidencia sobre los efectos de metformina y riesgo de cáncer como lo reporta

un estudio retrospectivo de 62,809 personas con diagnóstico de diabetes mellitus después de los 40 años en una población de pacientes de atención primaria, se observó que la metformina en monoterapia se asoció con menor riesgo de cáncer en comparación con el tratamiento con derivados de sulfonilureas (SU), una combinación de SU con metformina y grupo con insulina.³ Los efectos beneficiosos también se han valorado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y diagnóstico establecido de cáncer como fue el estudio ZODIAC con 1,353 pacientes encontrando un RR ajustado de muerte por cáncer en los paciente tratados con metformina de 0.43 (IC de 95% = 0.23-0.80), en comparación con pacientes que no lo tomaron.⁴

La metformina reduce la resistencia a insulina principalmente por la disminución de la gluconeogénesis en el hígado. A nivel celular ejerce un efecto antimitogénico por la inhibición de la vía MAPK, inhibición mTOR, la cual regula el crecimiento celular y son blancos en la terapia habitual oncológica. Este modo de acción dual es la razón para considerar la metformina como un fármaco potencial para la terapia adyuvante contra el cáncer.⁵

En el presente trabajo, se demostró que la metformina ejerce efecto inhibidor sobre el crecimiento y proliferación de las células tiroideas tanto en humanos como en ratas, lo cual es dependiente de dosis y tiempo de exposición a metformina; dicha actividad fue más pronunciada en células con carcinoma indiferenciado de tiroides. Se observó bloqueo en la progresión del ciclo celular a nivel de fase G1 en los cultivos de proliferación. Las concentraciones de metformina en este estudio son 1,000 veces mayores que los niveles de metformina sérica en pacientes diabéticos bajo tratamiento con metformina.

Se observó efecto antimitogénico aditivo de metformina cuando las células de carcinoma de

tiroides fueron tratados con doxorubicina o cisplatino. Esto apunta a un importante efecto de soporte de metformina para ofrecer una opción en el tratamiento adyuvante del cáncer de tiroides indiferenciado, así como para nuevas terapias emergentes. Además, las células resistentes a la doxorubicina fueron tratadas con metformina, demostrando así una mayor sensibilidad a la doxorubicina posterior a su uso.

Las interrogantes a tratar que surjan de esta revisión serán si el uso de metformina *in vivo* tenga la misma respuesta y qué dosis será la conveniente, ya que en este estudio se reporta uso de metformina *in vitro* hasta 1,000 veces mayor que los niveles de metformina sérica en pacientes diabéticos. Siendo la metformina un medicamento de libre acceso y bajo costo, aunado a sus escasos efectos adversos, vale la pena continuar con este tipo de estudio, ya que el costo-beneficio a futuro puede ser favorable para el tratamiento de cáncer.

Bibliografía

1. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009; 16: 1103-1123.
2. Rezzónico JN, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009; 7: 375-380.
3. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52: 1766-1777.
4. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, GansRO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care*. 2010; 33: 322-326.
5. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006; 29: 254-258.

Correspondencia:

Dulce Cynthia Fraire González
Centro Médico Nacional Siglo XXI
E-mail: sucari56@hotmail.com