

ESTUDIO DEL EFECTO DE METFORMINA SOBRE LA REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO DEL TEJIDO ENDOMETRIAL EN MODELOS DE ENDOMETRIOSIS *IN VITRO* 2D Y 3D

REGULATION OF ENDOMETRIAL GROWTH IN 2D AND 3D IN-VITRO MODELS OF ENDOMETRIOSIS

Investigadores USAL:

Meresman, Gabriela (gabriela.meresman@usal.edu.ar); Del Valle, Sofia; Ricci, Analía Gabriela

Alumno USAL:

Caillava, Juan Gabriel

Palabras clave: endometriosis, endometrio, metformina

Keywords: *endometriosis, endometrium, metformin*

Resumen

La endometriosis (EDT) es una de las enfermedades ginecológicas más frecuentes en mujeres de edad reproductiva. La fisiopatología de la EDT es compleja e involucra distintas vías moleculares que estimulan el crecimiento y supervivencia de las lesiones endometriósicas en el sitio ectópico. La terapéutica actual solo atenúa los síntomas, provoca efectos secundarios no deseados y no evita las habituales recidivas. El endometrio sufre continuamente ciclos de proliferación, diferenciación y desprendimiento. Este fenómeno de renovación tisular rememora los procesos de embriogénesis e involucra muchos de sus mecanismos de transducción de señales. Una de estas vías de señalización es la canónica de Wnt/beta-catenina, elemento clave en la homeostasis de tejidos que se regeneran en forma cíclica. La metformina es un medicamento indicado para la diabetes mellitus tipo II y síndrome de ovario poliquístico. Asimismo, evidencias recientes proponen nuevos usos para esta vieja y amable droga. Numerosas investigaciones epidemiológicas básicas y ensayos clínicos demuestran su acción antitumoral y proponen a la metformina como potencial adyuvante para el tratamiento de distintos tipos de cáncer. Los mecanismos de su acción citostática continúan siendo foco de investigación. En la terapéutica de EDT, los estudios con metformina son muy preliminares. Sobre la base de estos antecedentes, proponemos estudiar el efecto del tratamiento con metformina sobre procesos claves implicados en el desarrollo de la EDT: apoptosis, angiogénesis, proliferación, migración e invasión celular, y el papel de la vía de señalización Wnt/beta-catenina, en distintos modelos de EDT experimental *in vitro*. La implementación de modelos experimentales es indispensable para el estudio de la EDT, que es básicamente una enfermedad humana. Atendiendo a la necesidad de estudiar la compleja asociación entre los distintos tipos celulares endometriales y la matriz, planteamos también la generación y puesta a punto de cultivos endometriósicos tridimensionales que permitan mimetizar la arquitectura tisular de la lesión, utilizando herramientas de bioingeniería y bioimpresiones. La utilización de la combinación de varios modelos experimentales permitirá el abordaje de los objetivos desde distintos puntos de vista, dando lugar a una

comprensión más integradora. Este plan se encuadra dentro de uno de nuestros ejes de trabajo enfocado en hallar terapéuticas más eficientes, inocuas y económicas para tratar la EDT.

Abstract

Endometriosis (EDT) is one of the most common gynecological diseases in women of reproductive age. The pathophysiology of EDT is complex and involves different molecular pathways that stimulate the growth and survival of endometriotic lesions at the ectopic site. Current therapies only attenuate symptoms, cause unwanted side effects, and do not prevent the recurrence of the disease. The endometrium continually undergoes cycles of proliferation, differentiation, and shedding. This tissue renewal phenomenon recalls the processes of embryogenesis and involves many of its signal transduction mechanisms. One of these signaling pathways is the canonical Wnt/beta-catenin pathway, a key element in the homeostasis of tissues that regenerate cyclically. Metformin is a drug indicated for type II diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. Also, recent evidence suggests new uses for metformin. Numerous epidemiological, basic investigations and clinical trials demonstrate its anti-tumor action and propose metformin as a potential adjuvant for the treatment of different types of cancer. The mechanisms of its cytostatic action continue to be the focus of research. In EDT therapeutics, studies with metformin are very preliminary. Based on this background, we propose to study the effect of metformin treatment on key processes involved in the development of EDT: apoptosis, angiogenesis, cell proliferation, migration and invasion, and the role of the Wnt/beta-catenin signaling pathway in different models of experimental in-vitro EDT. The implementation of experimental models is indispensable for the study of EDT, which is basically a human disease. Given the need to study the complex association between the different endometrial cell types and the matrix, we also propose the generation and development of three-dimensional endometriotic cultures that allow to mimic the tissue architecture of the lesion, using bioengineering tools and bioimpressions. The use of the combination of several experimental models will allow the objectives to be approached from different points of view, resulting in a more integrative understanding. This plan is part of one of our lines of work focused on finding more efficient, safe, and economical therapies to treat EDT.