

## Efecto de metformina sobre la proliferación y liberación de vesículas extracelulares en células estromales de pacientes con hiperplasia prostática benigna



<sup>1</sup>Romero Humacata JF, <sup>1</sup>Roldán Gallardo FF, <sup>1</sup>Díaz AE, <sup>2</sup>López Seoane M, <sup>1</sup>Maldonado CA, <sup>1</sup>Quintar AA  
<sup>1</sup>Centro de Microscopía Electrónica – INICSA - CONICET - FCM - UNC; <sup>2</sup>Sanatorio Allende

**Persona que presenta:** Romero Humacata JF, jose.romero@mi.unc.edu.ar **Área:** Básica **Disciplina:** Otra **Resumen:** La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una patología multifactorial en la que las alteraciones metabólicas, como el síndrome metabólico (SM) y las dislipidemias, cumplen un rol central. A nivel celular, se caracteriza por un desbalance en la comunicación entre los compartimientos epitelial y estromal, la cual podría estar regulada por vesículas extracelulares (EVs), encargadas del transporte de biomoléculas. Metformina (M), prescrita para tratar un componente principal del SM, podría ejercer un efecto secundario positivo en la HPB en entornos dislipidémicos. En este sentido, evaluamos el efecto de M en un contexto dislipidémico simulado por LDL-oxidada (OxLDL) en células estromales prostáticas humanas (CEPH) y el rol de EVs en la proliferación celular.

Se establecieron cultivos primarios de CEPH provenientes de muestras de pacientes con HPB (n=4); los ensayos se realizaron por triplicado y se aplicó ANOVA con posterior test de Tukey para el análisis estadístico. Las CEPH fueron expuestas durante 24h a OxLDL [20µg/mL] o al co-estímulo de OxLDL+M en dosis baja y alta [2 y 10mM, respectivamente]. Mediante inmunocitoquímica de Ki-67 se observó que M atenuó el efecto proliferativo ejercido por OxLDL en CEPH (\*\*p<0.01). Adicionalmente, se aislaron EVs mediante ultracentrifugación diferencial (pellet 150K) provenientes de CEPH expuestas a OxLDL y los co-estímulos de OxLDL+M.

La confirmación de identidad de EVs por inmunomarcación de CD63 y la contabilización por microscopía electrónica de transmisión, determinaron que OxLDL+M [2Mm] disminuyó la liberación de EVs vs. OxLDL (\*\*p<0.001) en el rango de 15-60nm, mientras que OxLDL+M [10Mm] aumentó la liberación de las mismas en el rango 30-150nm (\*\*p<0.01). Finalmente, se analizó mediante Ki-67 la participación de las EVs obtenidas de CEPH en la proliferación inducida sobre CEPH y células epiteliales (PC3), observándose que las EVs provenientes de CEPH co-estimuladas con M atenuaron la proliferación celular en CEPH (\*\*p<0.01).

En resumen, metformina en un contexto dislipidémico podría regular la liberación de EVs y atenuar la proliferación de CEPH, sugiriendo una acción secundaria para este fármaco como una posible terapia alternativa para el tratamiento de la HPB.

**Palabras Clave:** Hiperplasia Prostática Benigna, células estromales, metformina, vesículas extracelulares  [Versión para impresión](#) |  [PDF](#)

### Abstract #1762

## Effect of metformin on the proliferation and release of extracellular vesicles in stromal cells of patients with benign prostatic hyperplasia

<sup>1</sup>Romero Humacata JF, <sup>1</sup>Roldán Gallardo FF, <sup>1</sup>Díaz AE, <sup>2</sup>López Seoane M, <sup>1</sup>Maldonado CA, <sup>1</sup>Quintar AA  
<sup>1</sup>Centro de Microscopía Electrónica – INICSA - CONICET - FCM - UNC; <sup>2</sup>Sanatorio Allende

**Persona que presenta:** Romero Humacata JF, jose.romero@mi.unc.edu.ar **Abstract:** Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a multifactorial pathology in which metabolic alterations, such as metabolic syndrome (MetS) and dyslipidemia, play a central role. At the cellular level, it is characterized by an imbalance in the communication between the epithelial and stromal compartments, which could be regulated by extracellular vesicles (EVs), responsible for the transport of biomolecules. Metformin (M), prescribed to treat a major component of MetS, could exert a positive side effect on BPH in dyslipidemic settings. In this sense, we evaluated the effect of M in a dyslipidemic context simulated by oxidized LDL (OxLDL) in Human prostatic stromal cells (HPSC) and the role of EVs in cell proliferation.

Primary cultures of HPSC were established from samples of patients with BPH (n=4); The tests were performed in triplicate and ANOVA with subsequent Tukey test was applied for statistical analysis. HPSC were exposed for 24h to OxLDL [20µg/mL] or to the co-stimulus of OxLDL+M at low and high doses [2 and 10mM, respectively]. It was observed by Ki-67 immunocytochemistry that M attenuated the proliferative effect exerted by OxLDL in HPSC (\*\*p<0.01). Additionally, EVs were isolated by differential ultracentrifugation (150K pellet) from HPSC exposed to OxLDL and the OxLDL+M co-stimuli.

Confirmation of EV identity by CD63 immunostaining and counting by transmission electron microscopy determined that OxLDL+M [2Mm] decreased EV release vs. OxLDL (\*\*p<0.001) in the range of 15- 60nm, while OxLDL+M [10Mm] increased their release in the range 30-150nm (\*\*p<0.01). Finally, the participation of EVs obtained from HPSC in the proliferation induced on HPSC and epithelial cells (PC3) was analyzed using Ki-67, observing that EVs from HPSC co-stimulated with M attenuated cell proliferation in HPSC (\*\*p <0.01).

In summary, metformin in a dyslipidemic context could regulate the release of EVs and attenuate the proliferation of HPSC, suggesting a secondary action for this drug as a possible alternative therapy for the treatment of BPH.

**Keywords:** Benign prostatic hyperplasia, Stromal cells, metformin, extracellular vesicles