

RESUMO

A metformina reduz a fragmentação do DNA e a condensação imatura da cromatina em espermatozoides humanos *in vitro*

A metformina é um antidiabético oral da classe das biguanidas largamente prescrito para o tratamento da Diabetes *mellitus* tipo 2. A metformina tem sido utilizada em diversas patologias reprodutivas nomeadamente nas associadas com a resistência à insulina (1). Vários estudos avaliaram o efeito deste fármaco no sistema reprodutor masculino ao nível dos testículos (2), células de Sertoli (3) e a sua capacidade antioxidante em espermatozoides de ratinho após criopreservação (4). Contudo, pouco se sabe acerca do seu efeito no aparelho reprodutor masculino adulto humano, particularmente em espermatozoides. O presente trabalho teve, portanto, como objetivo estudar este efeito *in vitro*.

As amostras de sémen foram usadas após consentimento e os espermatozoides incubados na ausência e na presença de metformina (0, 5, 50 e 500 μ M). A análise do sémen foi realizada de acordo com as diretrizes da Organização Mundial para a Saúde. A incidência de espermatozoides morfolologicamente normais com fragmentação de DNA e condensação imatura da cromatina foi avaliada pelo ensaio TUNEL e pela técnica do azul de anilina, respetivamente.

Após incubação com 50 μ M de metformina verificou-se uma redução na percentagem de espermatozoides móveis. Doses mais baixas de metformina aumentaram a fragmentação do DNA e a condensação imatura da cromatina, ao passo que a concentração de 500 μ M restaurou estes parâmetros para valores similares aos do grupo contro-

Carolina Ferreira^{1,2}

Ana Rabaça^{1,3}

Ana Gonçalves⁴

Alberto Barros^{4,5}

Pedro F Oliveira^{1,6}

Mário Sousa^{1,4}

Marco G Alves⁶

Rosália Sá^{1•}

¹Departamento de Microscopia, Laboratório de Biologia Celular, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS), Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Universidade do Porto (UP).

²Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro (UTAD).

³Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP).

⁴Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros (CGR-ABarros), Porto, Portugal

⁵Departamento de Genética, FMUP.

⁶Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS), Universidade da Beira Interior (UBI).

lo. Perante estes resultados, a metformina apresenta efeitos benéficos importantes para os espermatozoides humanos durante a incubação, o que parece ser dependente da dose utilizada. Enquanto concentrações mais elevadas de metformina preservam a integridade do DNA, concentrações mais baixas são capazes de prevenir a redução da motilidade. Deste modo, a par das novas aplicações clínicas que têm sido atribuídas à metformina, propomos a sua utilização como aditivo ao meio de incubação dos espermatozoides, de forma a prevenir a degeneração e fragmentação do seu DNA.



PALAVRAS-CHAVE: metformina, sistema reprodutor masculino, espermatozoides, preservação de espermatozoides, fertilidade masculina

agradecimentos • Este trabalho foi apoiado pela "Fundação para a Ciência e a Tecnologia" – FCT: MG Alves (SFRH/BPD/80451/2011); PF Oliveira (Programa Ciência 2008; PTDC/QUI-BIQ/121446/2010); CICS-UBI (Pest-C/SAU/UI0709/2014) e UMIB (Pest-OE/SAU/UI0215/2014) co-financiado pelo Fundo de Desenvolvimento Regional EUROPEU - FEDER através do Programa Operacional Fatores de Competitividade - COMPETE / QREN & FSE e fundos POPH

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN (2010). Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 162:193-212.
2. Tartarin P, Moison D, Guibert E, Dupont J, Habert R, Rouiller-Fabre V, Frydman N, Pozzi S, Frydman R, Lecureuil C, Froment P (2012). Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells. *Human Reproduction*, 27:3304-3314.
3. Alves MG, Martins AD, Vaz CV, Correia S, Moreira PI, Oliveira PF, Socorro S (2014). Metformin and male reproduction: effects on Sertoli cell metabolism. *British Journal of Pharmacology*, 171:1033-1042
4. Bertoldo MJ, Guibert E, Tartarin P, Guillory V, Froment P (2014). Effect of metformin on the fertilizing ability of mouse spermatozoa. *Cryobiology*, 68:262-268.