

# La autofagia regula el metabolismo y la supervivencia de las células tumorales tiroideas que expresan <sup>V600E</sup>BRAF.

Sergio Díaz Gago<sup>a</sup>, Javier Vicente Gutiérrez, Antonio Chiloeches Gálvez, Pablo Baquero Valls

Universidad de Alcalá. Departamento de Biología de Sistemas. Alcalá de Henares, 28871, Madrid, España.

a. sergio.diazgago@edu.uah.es

VI Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2021.

29 de marzo a 30 de abril, 2021. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

**Keywords:** Autofagia; Metabolismo; ULK1; ATG7; V600EBRAF; Cáncer de tiroides

## Abstract

El cáncer de tiroides es la malignidad más común del sistema endocrino. En un porcentaje significativo de este tipo de carcinomas, la proteína quinasa BRAF se encuentra mutada, dando lugar a proteínas oncogénicas que favorecen la progresión tumoral. Entre ellas, <sup>V600E</sup>BRAF está presente en el 60% de carcinomas y se ha relacionado con tumores muy agresivos. A pesar de que en los últimos años se han desarrollado inhibidores selectivos de <sup>V600E</sup>BRAF, en algunos casos, aparecen resistencias que resultan en una baja respuesta terapéutica por parte de estos compuestos. Por su parte, la autofagia es un proceso catabólico en el que las células reciclan componentes citoplasmáticos a través de la formación de vesículas de doble membrana llamadas autofagosomas. Además de su papel en el mantenimiento de la homeostasis celular, la autofagia se induce en respuesta a determinadas condiciones de estrés, permitiendo a la célula adaptarse y sobrevivir ante situaciones desfavorables. Asimismo, en los últimos años, se ha demostrado que la autofagia contribuye al control del metabolismo de las células tumorales, favoreciendo así, tanto el desarrollo tumoral, como la supervivencia tras el tratamiento con agentes anticancerígenos. Por tanto, en este trabajo nos proponemos estudiar el papel de la autofagia en el metabolismo de las células tumorales tiroideas y su contribución a la resistencia a inhibidores de <sup>V600E</sup>BRAF. Para ello, mediante la técnica CRISPR/Cas9, generamos nuevas líneas tumorales tiroideas *knockout* para los genes ULK1 y ATG7 (KO-ULK1 y KO-ATG7), ambos fundamentales para el funcionamiento de la autofagia. En primer lugar, comprobamos que nuestras células KO-ULK1 y KO-ATG7 poseían un flujo de autofagia disminuido, ya que los niveles del marcador de autofagosomas, LC3II, estaban significativamente reducidos comparados con los niveles correspondientes en las células control. Además, la acumulación de la proteína p62, que normalmente se degrada a través de la autofagia, confirmó la ausencia de este proceso en nuestras células KO. En cuanto al metabolismo celular, las células KO-ULK1 y KO-ATG7 mostraron una mayor producción de lactato que las células control indicando un aumento de la glucólisis provocado por la falta de autofagia. Adicionalmente, las células deficientes en autofagia presentaron un descenso de la tasa de consumo de oxígeno (OCR) y una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), sugiriendo un incremento en el número de mitocondrias defectuosas responsables de la producción de ROS. Estos resultados se complementaron con los obtenidos en los nuestros siguientes experimentos, en los cuales observamos que las células deficientes en autofagia eran más sensibles al inhibidor de la glucólisis 2-DG, demostrando que la supervivencia de las células tumorales tiroideas en ausencia de autofagia dependen del metabolismo glucolítico. Por último, las células KO-ATG7 resultaron ser más sensibles al inhibidor de <sup>V600E</sup>BRAF, vemurafenib, que las células control, sugiriendo que la autofagia constituye un mecanismo de resistencia a la inhibición del oncogén para las células tumorales tiroideas. En conjunto, estos resultados demuestran que la autofagia es fundamental para el metabolismo oxidativo en las células tumorales tiroideas y que la combinación de inhibidores de autofagia con la inhibición de <sup>V600E</sup>BRAF podría ser una alternativa efectiva para el tratamiento de los carcinomas tiroideos.

**Citation:** Díaz Gago, Sergio; Vicente Gutiérrez, Javier; Chiloeches Gálvez, Antonio; Baquero Valls, Pablo (2021) La autofagia regula el metabolismo y la supervivencia de las células tumorales tiroideas que expresan <sup>V600E</sup>BRAF. Proceedings of the VI Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2021. 29 de marzo a 30 de abril, 2021. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *dianas* 10 (1): e202103a12. ISSN 1886-8746 (electronic) [journal.dianas.e202103a12](http://www3.uah.es/dianas?e202103a12) <http://www3.uah.es/dianas?e202103a12>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © Díaz-Gago S, Vicente-Gutiérrez J, Chiloeches-Gálvez A, Baquero-Valls P. Some rights reserved. This is an open-access work licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>