

Estudio del metabolismo lipídico y mitocondrial en células tumorales tiroideas deficientes en autofagia.

Sergio Díaz Gago^a, Javier Vicente Gutiérrez, Antonio Chiloeches Gálvez, Pablo Baquero Valls

Departamento de Biología Sistemas. Universidad de Alcalá.

a. sergio.diazgago@edu.uah.es

VII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022.

14 a 18 de marzo, 2022. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Palabras clave: Autofagia; ULK1; ATG7; Metabolismo; Cáncer de tiroides

Resumen

Resultados previos de nuestro laboratorio indican que la degradación de ácidos grasos es fundamental para la proliferación de las células tumorales tiroideas. Sin embargo, el tratamiento con inhibidores del catabolismo lipídico no disminuye significativamente la supervivencia con respecto a las células control. Por ello, en este trabajo, nos planteamos estudiar los mecanismos moleculares implicados en la reprogramación metabólica de células tumorales tiroideas. Dado que uno de los procesos intracelulares más importantes para el control del metabolismo es la autofagia, inicialmente, nos propusimos estudiar el efecto de la misma sobre el metabolismo de nuestras células. Para ello, generamos líneas celulares *knockout* para los genes ULK1 y ATG7 (ULK1-KO y ATG7-KO), ambos fundamentales para el correcto desarrollo y mantenimiento de la autofagia. Los resultados muestran que las células ULK1-KO y ATG7-KO presentan un descenso en la tasa de consumo de oxígeno (OCR) comparado con las células control, acompañado de una disminución en los niveles de las proteínas NDUFB8, SDHB, UQCRC2 y MTCO1, constituyentes de los complejos de la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Además, la deficiencia en autofagia provoca un aumento en la producción de lactato, indicativo de un aumento de la glucólisis. Consecuentemente, el tratamiento con el inhibidor de la glucólisis, 2-desoxiglucosa, provoca una mayor muerte celular en las células ULK1-KO y ATG7-KO que en las células control, demostrando que, la supervivencia de las células deficientes en autofagia, depende de la glucólisis. Por su parte, el inhibidor de la degradación de ácidos grasos, etomoxir, reduce considerablemente la OCR en las células control; mientras que no provoca el mismo efecto sobre las células ULK1-KO y ATG7-KO, sugiriendo que, la autofagia, está relacionada con la utilización de ácidos grasos para realizar la respiración mitocondrial. Curiosamente, los efectos del etomoxir, comparados con los de la falta de autofagia, sobre la acumulación de gotas lipídicas, son contrarios ya que; mientras que el etomoxir produce un esperado aumento de gotas lipídicas intracelulares, las células ULK1-KO y ATG7-KO presentan una disminución de las mismas frente a sus células control. Esta disminución de gotas lipídicas se explica por los resultados derivados del análisis de la lipólisis, en los que mostramos cómo, tanto la inhibición genética de la autofagia, como la inhibición farmacológica con el inhibidor lisosomal, bafilomicina A1, activan la lipasa sensible a hormonas (HSL). En conjunto, estos resultados muestran una clara relación entre la autofagia y la reprogramación metabólica de las células tumorales tiroideas.

Cita: Díaz Gago, Sergio; Vicente Gutiérrez, Javier; Chiloeches Gálvez, Antonio; Baquero Valls, Pablo (2022) Estudio del metabolismo lipídico y mitocondrial en células tumorales tiroideas deficientes en autofagia. Actas del VII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022. 14 a 18 de marzo, 2022. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *dianas* 11 (1): e202203a03. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e202203a03 <http://www3.uah.es/dianas?e202203a03>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © Díaz-Gago S, Vicente-Gutiérrez J, Chiloeches-Gálvez A, Baquero-Valls P. Algunos derechos reservados. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>