

Póster

Reprogramación Metabólica en Cáncer: Caracterización de un modelo celular knock out para genoma mitocondrial como fenotipo metabólico extremo

Altea Manzano, P.¹ y Martín Hernández, M.^{2*}¹ UPO (Sevilla) - GENyO Centro Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica. Avda. de la Ilustración 114 • 18016 Granada. Spain.² UGR (Granada) - GENyO Centro Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica. Avda. de la Ilustración 114 • 18016 Granada. Spain**Palabras clave:** metabolismo tumoral; reprogramación metabólica; metabolómica y RMN.

RESUMEN

Durante la agresiva fase proliferativa en tumores primarios, las células tumorales deben adaptarse y evolucionar frente a unas condiciones extremas, en un nicho celular hipóxico y con una disponibilidad mínima de nutrientes (1). Incluso en estas condiciones, las células son capaces de evolucionar y sobrevivir gracias a un proceso extremadamente eficiente de reprogramación metabólica (2), manteniendo una elevada tasa anabólica-proliferativa (3). Para comprobar el nivel de eficiencia de la reprogramación metabólica, generamos una línea celular de osteosarcoma knockout para el genoma mitocondrial ($\rho 0$), como modelo de fenotipo metabólico extremo al carecer de fosforilación oxidativa mitocondrial. En primer lugar, se comprobó que la línea $\rho 0$ mantiene la viabilidad celular y una capacidad proliferativa similar a la línea parental 143B. Para caracterizar la reprogramación metabólica que permite a las células $\rho 0$ mantener la homeostasis y capacidad proliferativa, se realizó un estudio metabolómico comparativo con la línea parental 143B. Mediante análisis isotopomérico de flujo metabólico con ^{13}C -glucosa y utilizando cultivos selectivos para glucosa, glutamina y piruvato, descubrimos que las células $\rho 0$ no presentan un ciclo de ácidos tricarbónicos (TCA) activo. Sin embargo, este déficit en TCA se compensa mediante una fuerte dependencia metabólica de piruvato hacia la vía de transaminación, lo cual les permite obtener aminoácidos no esenciales, y compensar los niveles de NAD/NADH⁺ que no pueden obtener por la ausencia de metabolismo oxidativo mitocondrial. Del mismo modo, se observó que la glutamina puede jugar un papel importante en la supervivencia de $\rho 0$, mediante su reprogramación hacia síntesis de nucleótidos, aminoácidos y lípidos. Por el contrario, la línea 143B presentó un metabolismo autosuficiente mediante la ruta glucolítica y el aporte de intermediarios del TCA, que le permite adaptarse a medios sin glutamina o piruvato. En conclusión, la línea celular $\rho 0$ representa un fenotipo metabólico extremo. Mediante una eficiente reprogramación metabólica consiguen adaptarse y superar la presión selectiva que supone la ausencia de genoma mitocondrial, y por tanto de metabolismo oxidativo mitocondrial. El fenotipo $\rho 0$ es por tanto un modelo experimental con gran potencial para el estudio de la reprogramación metabólica tumoral.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Kroemer, G., and Pouyssegur, J. (2008) Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell* 13, 472-482.
- (2) Vander Heiden, M.G., et al. (2009). Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 324, 1029-1033.
- (3) Shaw RJ, Cantley LC. (2012). Decoding key nodes in the metabolism of cancer cells: sugar and spice and all things nice. *F1000 Biol Rep.* 2012;4:2