

**P 2030****Efeito da modulação da taxa respiratória sobre a sensibilidade frente a inibidores metabólicos no fenótipo neuronal e tumoral**

Giovanna Trevisan Couto; Ivi Juliana Bristot; Daiani Vargas; Patrícia Schonhofen; Marco Antônio De Bastiani; Fábio Klamt - UFRGS

Efeito da modulação da taxa respiratória sobre a sensibilidade frente a inibidores metabólicos no fenótipo neuronal e tumoral. Introdução: Apesar dos avanços na pesquisa sobre o câncer, o prognóstico do paciente permanece baixo. Muitos tipos diferentes de células tumorais apresentam metabolismo energético aberrante que é caracterizado por elevada absorção de glicose e liberação de lactato, mesmo em condições aeróbicas, o assim chamado efeito de Warburg. Compreender as diferenças metabólicas entre células normais e tumorais é essencial para o desenvolvimento de tratamentos eficazes anti-tumoral na linhagem de neuroblastoma humano SH-SY5Y. Objetivo: Avaliar o efeito da modulação da taxa respiratória sobre a sensibilidade frente a inibidores metabólicos no fenótipo neuronal e tumoral. Métodos: Nesse estudo, avaliou-se primeiramente as diferenças entre os fenótipos proliferativo (tumoral) e o fenótipo diferenciado em neurônio por ácido retinóico (AR) da linhagem de neuroblastoma humano SH-SY5Y nos parâmetros de morfologia celular, expressão de genes relacionados às vias da glicólise, ciclo das pentoses fosfato, metabolismo do piruvato, ciclo do ácido cítrico, fosforilação oxidativa e isoformas Warburg. A taxa de consumo basal de oxigênio mitocondrial (OCR) foi determinada utilizando OROBOROS Oxygraph-2K. A modulação da respiração foi realizada pela titulação de cianeto de potássio (KCN) e cianeto-4- (trifluorometoxi) fenil-hidrazona carbonilo (FCCP). As concentrações de FCCP e KCN associados com o aumento (FCCP) e inibição (KCN) em 50% de OCR foram utilizados em co-tratamentos com 2 desoxiglicose (2-DG) / 3-bromopiruvato de (3-BP) (inibidores de glicólise) e rotenona (ROT) / antimicina A (AA) (inibidores mitocondriais). Resultados: O fenótipo neuronal apresentou baixa taxa proliferativa, uma morfologia neuronal acentuada, alta expressão de genes relacionados ao ciclo de sinapse vesicular e de marcadores dopaminérgicos. Em contraste, as células com fenótipo tumoral mostraram um aumento na taxa metabólica. Surpreendentemente, apenas a modulações da respiração mitocondrial foi suficiente para induzir a morte celular no fenótipo tumoral. Além disso, a modulação da respiração mitocondrial frente a inibidores metabólicos glicolíticos sensibilizou as células do fenótipo tumoral. Conclusão: Modulação das taxas de respiração mitocondrial em combinação com drogas anti-metabólica poderia ter um novo espaço terapêutico para a gestão de tumores cerebrais humanos. Unitermos: Neuroblastoma SH-SY5Y; Metabólitos; Fenótipo neuronal e tumoral