

## Metabolismo lipídico en células tumorales: rol de FABP5

Garcia Karina, Corsico Betina, Scaglia Natalia

Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata (INIBIOLP), UNLP/CONICET

**Introducción:** En las células tumorales se observa una reprogramación del metabolismo hacia la síntesis de macromoléculas necesarias para la duplicación celular. Entre las vías exacerbadas en cáncer se encuentra la síntesis *de novo* de ácidos grasos. Las proteínas que unen ácidos grasos (FABPs) son proteínas de 14-15kDa, citosólicas que unen ácidos grasos (FA) de cadena larga con alta afinidad. Se ha propuesto que las FABPs podrían transportar FA a diferentes compartimentos celulares dirigiéndolos así hacia su oxidación, utilización en síntesis de lípidos complejos y regulación de factores transcripcionales. FABP5, a diferencia de otras isoformas, ha sido asociada positivamente con la progresión y el desarrollo de ciertos cánceres. Su función en el metabolismo tumoral es, sin embargo, desconocida.

**Objetivos:** El objetivo final de este trabajo es contribuir al conocimiento e importancia del metabolismo lipídico en cáncer, así como aportar a la elucidación las funciones de las FABPs. Estos estudios podrían tener implicancias en el tratamiento o diagnóstico del cáncer.

**Métodos:** Las células A549 (provenientes de cáncer de pulmón) se cultivaron en medio DMEM suplementado con 10% suero fetal bovino, penicilina/ estreptomycin a 37°C, 5% CO<sub>2</sub> y 100% humedad. El recuento y la viabilidad celular se evaluaron en hemocitómetro con azul de tripán. Los niveles de expresión de distintas proteínas fueron determinados mediante Western Blot. Las células A549 fueron transfectadas con siRNAs contra FABP5 o un pool de siRNAs control por 48h, para el modelo knockdown, o incubadas por 24h con 100uM del inhibidor de FABPs pan-específico HTS01037. El modelo de sobre expresión estable de FABP5 se generó mediante la transfección de células A549 con el plásmido pcDNA3.1-hFABP5, que contiene el cDNA de la FABP5 humana, o pcDNA3.1 vacío como control. En los ensayos de incorporación, las células se incubaron con [1-14C] 16:0, 0.5% BSA libre de FA o con [1-14C] acetato por 4 hs. La incorporación se estimó por conteo de centelleo líquido en lípidos totales extraídos por el método de Bligh & Dyer y los lípidos se separaron por TLC. Los ensayos de migración celular se realizaron por 12 hs por el método de herida y los de adhesión mediante tinción con violeta cristal luego de 2 hs de sembrado.

**Resultados:** Seleccionamos las células A549 como modelo de estudio ya que en esta línea celular sólo se observó la presencia de la isoforma 5 de las FABPs por Western Blot. El knockdown o la inhibición de FABP5 redujo la incorporación de [14C] ácidos grasos exógenos en lípidos complejos y lo opuesto fue observado en el modelo de sobre expresión. Notablemente, la síntesis *de novo* de FA, evaluada mediante la incorporación de acetato radioactivo, se vio afectada directamente por los niveles de FABP5. Sin embargo, no se alteró la distribución porcentual de FA marcado en las distintas clases de lípidos lo cual sugiere que FABP5 no direcciona diferencialmente FA endógenos u exógenos hacia alguna vía lipogénica particular. Se ha reportado que FABP5 interacciona con PPAR  $\beta/\delta$  regulando la expresión génica. Los niveles de ILK, gen target de PPAR $\beta/\delta$ , se redujeron en el modelo de sobre expresión de FABP5 y lo contrario se observó con el inhibidor HTS01037. Los niveles de expresión de enzimas relacionadas con la síntesis *de novo* de FA como FASN (Ácido Graso Sintasa) y SCD-1 (Estearoil-CoA Desaturasa 1) se modificaron en los modelos estudiados mostrando una relación directa con los niveles de FABP5. Más aún la inhibición de FASN redujo los niveles de FABP5. Los cambios observados en el metabolismo de lípidos y en la regulación de la expresión génica se tradujeron en un fenotipo celular alterado, con cambios en la proliferación, adhesión y migración celular.

**Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que FABP5 regula no sólo la incorporación de los FA exógenos sino también la síntesis endógena de los mismos. Asimismo, FABP5 es capaz de modificar los niveles de proteínas target de PPAR y de proteínas involucradas en el metabolismo de lípidos. Más aún, FABP5 es necesaria para mantener el fenotipo transformado en células de adenocarcinoma de pulmón.

Sesión:

Metabolismo lipídico