



Reprogramação metabólica em Gliomas: O papel da V-ATPase e do potencial redox do microambiente tumoral

Gabriel Cardoso Machado, Gildeíde Aparecida Costa, Arícia Leone Evangelista Monteiro de Assis, Matheus de Freitas Moura, Anna Okorokova Façanha, Arnoldo Rocha Façanha

Gliomas são tumores cerebrais primários do sistema nervoso central, que tradicionalmente são analisados pela histopatologia e classificados em diferentes graus (I-IV), estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para indicar a malignidade tumoral. O Glioblastoma Multiforme (GBM), também conhecido como Astrocitoma de grau IV, representa o subtipo mais agressivo de tumor cerebral maligno e o de pior prognóstico, com opções terapêuticas limitadas. O tratamento padrão inclui a ressecção máxima do tumor, quando anatomicamente possível, seguido por radioterapia e quimioterapia adjuvante com agentes alquilantes, normalmente a Temozolomida. As ATPases vacuolares (V-ATPases) são translocadoras de prótons acionadas por ATP que atuam em processos fisiológicos e patológicos. Em muitos tipos de tumores, a holoenzima se expressa em diferentes composições de isoformas tumor-específicas, promovendo alterações que favorecem a cascata metastática. A reprogramação metabólica das principais vias bioenergéticas é fundamental para sustentar as novas demandas tumorais de crescimento, proliferação e modulações do microambiente tumoral, e a desregulação desta translocadora de H^+ parece se correlacionar com mudanças no potencial redox que direcionam a reprogramação das células tumorais. Monoterpenos que compõe óleos essenciais vegetais têm sido estudados quanto seus efeitos antioxidantes, quimioterápicos e quimiopreventivos em diferentes modelos de câncer. Neste estudo, buscamos identificar assinaturas moleculares de isoformas específicas da V-ATPase nos gliomas malignos para verificar suas possíveis interações com outros componentes de vias metabólica e de sinalização reprogramadas, além disso, testaremos o potencial antitumoral dos agentes oxirredutores em modelos celulares. A expressão diferencial de genes da V-ATPase foi analisada no banco de dado público do TCGA, e as interações com diferentes proteínas na plataforma STRING. Dados da literatura apontam as isoformas V0E1, V1G1, V0B e V0D2 como diferencialmente expressas no glioblastoma. Análises na plataforma STRING mostraram as interações dessas isoformas com a proteína LAMTOR1, que compõe o complexo *Regulator*. Este complexo, assim como a V-ATPase, está presente na membrana do lisossomo e, de maneira coordenada, ambos estão envolvidos na ativação de mTORC1. A via mTOR é comumente reprogramada positivamente nos tumores por atuar na proliferação, autofagia e síntese de proteínas. Os dados obtidos sugerem um eixo de regulação V-ATPase/*Regulator* – mTOR que integra a reprogramação bioenergética não só inerente a gliomas, mas também provavelmente conservado em processos tumorigênicos em geral.

*Instituição do Programa de IC, IT ou PG: UENF
Fomento da bolsa (quando aplicável):*