

La pérdida de DNA mitocondrial en células de cáncer hepático desequilibra la autofagia inducida por hipoxia química mediante la desregulación de la vía de señalización AMPK-ULK1 independientemente de HIF-1 α

Elisa Lozano^{1,3}, Maitane Asensio¹, Silvia Di Giacomo², Annelies Noorlander¹, Silvia Jiménez^{1,3}, Felipe Jiménez^{1,3}, Elisa Herráez^{1,3}, José Juan García Marín^{1,3}, María José Pérez García^{1,3}.

(¹) Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, Universidad de Salamanca.

(²) Dept. Physiology and Pharmacology "Vittorio Erspamer", Sapienza University of Rome, Italy.

(³) Centro de Investigación Biomédica En Red para el estudio de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd)

Antecedentes: La activación de la autofagia por factores exógenos del microambiente tumoral, como la hipoxia, o endógenos como alteraciones en el DNA mitocondrial (DNAm_t) es frecuente en células tumorales. **Objetivo:** Estudiar el efecto de la pérdida del genoma mitocondrial sobre la autofagia inducida por hipoxia en células SK-Hep-1 de cáncer hepático. **Métodos:** La hipoxia se simuló químicamente añadiendo cloruro de cobalto (CoCl₂) o deferoxamina (DFO) al medio de cultivo. **Resultados:** En las células silvestres (WT) y deficientes en DNAm_t (Rho), éstos agentes aumentaron la liberación de lactato deshidrogenasa y la expresión de HIF-1 α y p21, e indujeron la parada del ciclo celular. La hipoxia química activó la autofagia en las células WT pero no en las Rho. Se reprimió la expresión de inhibidores de autofagia dependientes de HIF-1 α , como Bcl-2 y mTOR, en ambos tipos de células mientras que, solo en las células WT, la hipoxia química activó la ruta pro-autofágica mediada por AMPK/ULK1. La generación de especies reactivas de oxígeno constitutiva e inducida por hipoxia química fue menor en las células Rho. En las células WT, el antioxidante N-acetilcisteína bloqueó la activación de AMPK inducida por CoCl₂ y DFO, pero no el estrés del retículo endoplásmico inducido por CoCl₂. Estos compuestos aumentaron la tasa de muerte en las células WT y en menor medida en las Rho. Al bloquear la activación de la autofagia con 3-metiladenina, la muerte celular inducida por DFO se redujo parcialmente, mientras que la inducida por CoCl₂ aumentó en las células WT, pero no en las Rho. **Conclusión:** La disfunción mitocondrial debida a la pérdida de DNAm_t interfiere con las rutas de señalización que desencadenan la autofagia en células tumorales hepáticas, lo que puede favorecer la carcinogénesis.