

Metabolismo no microambiente e o papel das trocas metabólicas na progressão tumoral

Para sustentar a alta taxa proliferativa, células tumorais apresentam demanda aumentada por precursores biossintéticos usados na síntese de macromoléculas que irão compor as células filhas. Para tanto, tumores consomem uma grande quantidade de glicose e glutamina, principalmente. A alteração na metabolização de nutrientes tem sido relacionada com filimentação de enzimas, um processo conservado de leveduras a células de mamíferos, mas ainda pouco compreendido do ponto de vista da transformação tumoral. Além disto, evidências recentes sugerem que a desregulação do metabolismo tumoral desempenha um papel crucial na inibição da resposta imune antitumoral e, assim, na progressão e metástase. Sabe-se que em um microambiente imunossupressor, linfócitos e macrófagos operam com uma desvantagem metabólica, uma vez que são submetidos a escassez de fontes de carbono cruciais (glicose e glutamina) e aumento de sinais inibitórios. **O tema desta proposta** é o estudo dos mecanismos moleculares por detrás da desregulação do metabolismo de nutrientes e o seu papel na relação de células tumorais de mama com as células do sistema imune infiltradas no microambiente e a progressão tumoral dependente desta interação. Em específico, nós estipulamos **duas HIPÓTESES**, associadas às quais temos **dois OBJETIVOS**: **HIPÓTESE 1**: GLS e GLS2, isoenzimas codificadas por genes distintos, estão relacionados com a presença de perfil de infiltrados imunes distintos em câncer de mama; estes perfis ditam diferentes respostas imunes ao tumor. **OBJETIVO 1**: **Estudar se há sinergia entre a inibição de GLS (ou sua manipulação gênica) e imunoterapia com anticorpo anti-Programmed cell death protein 1 (PD-1) sobre tumores de mama triplo negativo (sem expressão de receptores hormonais) e confirmar se alta expressão/atividade de GLS corresponde ao perfil imune do tipo HOT (inflamado) predito *in silico*; Estudar se alta expressão/atividade de GLS2 em tumores ER+ se relacionam com tumores do tipo COLD (imunossuprimido) e se a expressão de GLS2 se relaciona com resistência a terapias hormonais.** **2. HIPÓTESE 2**: GLS e outras enzimas metabólicas filimentam em células, em um processo dirigido por estresse nutricional e sob o controle de lesões genéticas tumorais. **OBJETIVO 2**: **Verificar o impacto da filimentação de GLS para mitofagia celular sob privação de glutamina e buscar, em um grupo de 14 enzimas metabólicas, outras que também filimentam sob estresse nutricional (glicose ou glutamina); verificar as vias de sinalização oncogênicas que impactam estes fenômenos e sua importância em massas tumorais. Unindo estas duas áreas de atuação, vamos indagar o impacto da filimentação de GLS e outras enzimas caracterizadas por nós no perfil de metabólitos e células imunes infiltradas nas massas tumorais.** Uma vez que a filimentação aparenta obedecer a processos de estresse nutricional e estes fenômenos afetam o perfil e atividade das células imunes, preconizamos que possa haver relação direta entre eles. Assim, vamos avançar em duas áreas recentes e inovadoras de pesquisa: 1. o estudo da filimentação enzimática, com técnicas modernas de determinação estrutural como microscopia de partículas únicas em condições criogênicas e *in situ* de lamelas celulares avaliadas por tomografia eletrônica; 2. interface entre o metabolismo de glutamina no microambiente tumoral e o fenótipo e atividade de células do sistema imune infiltradas, estudo este que irá se beneficiar do uso de modelos tumorais fisiologicamente relevantes tais como tumores de paciente implantados em camundongos e organóides tumorais. Uma compreensão aprofundada dos desafios metabólicos tanto em nível molecular quanto no microambiente tumoral, e seus impactos sobre a aptidão metabólica das células de câncer e células imune, pode

contribuir para a descoberta de novas abordagens combinando fragilidades metabólicas e imunoterapia.