

Small EVs de células tumorales pancreáticas ayunadas inducen autofagia por activación de la vía FOXO3a

Grasso, Daniel(1,2,3); Diaz, Maximiliano A.(1,2); Sobrado, Laura(1,2); Narváez, Giuliana(1,2); Yzetta, Valentín(1,2); Papademetrio, Daniela L.(2,4); Alvarez, Elida(1); Garcia, Maria Noé(1,2)

(1) Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU), CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. (2) Centro Franco-argentino para la Investigación en Cáncer de Páncreas. (3) Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. (4) Unidad de Conocimiento Traslacional, Hospital del Bicentenario Esteban Echeverría, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Contacto: mnoegarcia@gmail.com

El adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) es un cáncer agresivo con escasa esperanza de vida. Los tumores pancreáticos suelen encontrarse en un microambiente desmoplásico e hipovascularizado. Es importante comprender la capacidad de las células de PDAC para resistir la habitual limitación de oxígeno y nutrientes. La autofagia es una importante respuesta celular para hacer frente a estas condiciones adversas. Las vesículas extracelulares (EVs) están ganando relevancia exponencial en las comunicaciones intercelulares y en el comportamiento coordinado de las poblaciones celulares. Con el objetivo de mejorar el conocimiento sobre la respuesta de las células de PDAC a una configuración deficiente de nutrientes, sometimos a ayuno cultivos de células Panc-1. Observamos que, en caso de ayuno, las tetraspaninas asociadas a las EVs, CD9, CD63 y CD81, se movilizan hacia estructuras similares a dominios en la membrana plasmática de las células de PDAC. Asimismo, se observa un aumento específico de small EVs (sEVs) en las células ayunadas. Curiosamente, las sEVs de las células ayunadas, pero no los de las células en condiciones basales, inducen fuertemente el flujo autofágico incluso en cultivos con medios nutricionales óptimos. Además, esta capacidad de inducir autofagia es específica de las sEVs CD63/CD81 doble positivas y es eficaz incluso en la línea celular pancreática no tumoral hTER-HPNE. Esta autofagia mediada por sEVs está intermediada, al menos en parte, por la vía de FOXO3a. Interesantemente, aunque la liberación de EVs vuelve al nivel basal después de 1 h de recuperación del ayuno, esas EVs aún poseen una capacidad efectora residual de inducción de autofagia, lo que sugiere un desacoplamiento cuanti/cualitativo de las EVs secretadas. Nuestros resultados sugieren que las células de PDAC en entornos nutricionales deficientes liberan sEVs específicos que a su vez activan la vía FOXO3a y el flujo de autofagia en las células receptoras.