

Patricio Aller Tresguerres

Profesor de Investigación
aller@cib.csic.es



PhD, 1979
Universidad Complutense de Madrid

Postdoctoral, 1983-1985
Department of Pathology, Temple University
(Philadelphia, USA)

Profesor Titular, 1985
Universidad de Córdoba

Científico Titular, 1986
Investigador Científico, 2002
Profesor de Investigación, 2009
CIB, CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Eva Calviño Venegas
M^a Cristina Estañ Omaña
Elena de Blas Brotons

<http://www.cib.csic.es/es/php?idgrupo=13>

Mecanismos de Acción de Drogas Antitumorales

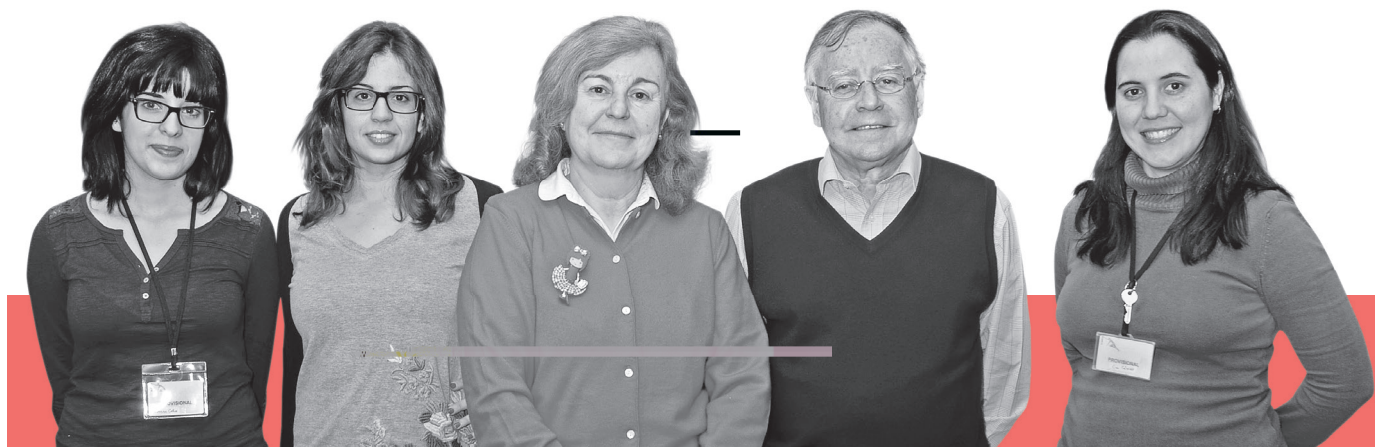
Hemos demostrado la capacidad del inhibidor glucolítico 3-bromopiruvato y el inhibidor de β -oxidación de ácidos grasos etomoxir para provocar apoptosis y/o necrosis y potenciar la acción de drogas anti-tumorales específicas en modelos de células leucémicas, analizando parámetros de metabolismo energético, estrés oxidativo, y actividades proteínas quinasas como mecanismos reguladores.

Basándonos en peculiaridades metabólicas frecuentes de las células tumorales, hemos venido estudiando la capacidad de inhibidores del metabolismo energético para causar cito-reducción o sensibilizar a la acción de agentes anti-tumorales convencionales, especialmente el agente anti-leucémico trióxido de arsénico (ATO, Trisenox), en modelos de células leucémicas humanas. En este bienio hemos demostrado que: (a) El agente alquilante 3-bromopiruvato (BrP) causa de modo dosis-dependiente muerte apoptótica y/o necrótica. (b) Ello se asocia a depleción energética debida a inhibición de glucólisis y a respiración mitocondrial, y generación de estrés oxidativo (producción de ROS, deple-

ción de GSH). (c) El BrP activa las vías quinasas defensivas MEK/ERK y Akt/mTOR, lo que atenúa su acción cito-reductora, mientras causa inhibición mediada por Akt de LKB-1/AMPK. (d) El BrP coopera levemente con ATO para producir apoptosis, explicable por la supresión por ATO de la activación de ERK y Akt. (e) Por su parte, el inhibidor de β -oxidación de ácidos grasos etomoxir es poco tóxico por sí mismo, pero coopera fuertemente con ATO para producir apoptosis. (f) Provoca inhibición de respiración mitocondrial pero aumento de glucólisis, con escaso efecto sobre niveles de ATP. (g) Provoca sobre-producción de ROS y activación de LKB-1/AMPK, lo que puede explicar su acción quimio-sensibilizadora. (h) El

etomoxir coopera eficazmente con inhibidores glucolíticos (2-desoxi-D-glucosa, Ionidamina) para provocar apoptosis, efecto asociado a su complementariedad inhibitoria sobre vías energéticas, pero la eficacia es muy dependiente de las características metabólicas del modelo celular. En suma, los inhibidores de metabolismo energético se muestran como agentes de potencial interés clínico, especialmente en combinación con algunas drogas antitumorales convencionales. Parte de este trabajo se efectuó en colaboración con el Dr.

parámetros energéticos.



Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Calviño E, Estañ MC, Sánchez-Martín C, Brea R, de Blas E, Boyano-Adán MC, Rial E, Aller P. [2014] *Regulation of death induction and chemosensitizing action of 3-bromopyruvate in myeloid leukemia cells. Energy depletion, oxidative stress, and protein kinase activity modulation.* **J Pharmacol Exp Ther** 348:324-335.
- Estañ MC, Calviño E, Calvo S, Guillén-Guío B, Boyano-Adán MC, de Blas E, Rial E, Aller P. [2014] *Apoptotic efficacy of etomoxir in human acute myeloid leukemia cells. Cooperation with arsenic trioxide and glycolytic inhibitors, and regulation by oxidative stress and protein kinase activities.* **PLoS ONE** 9(12):e115250.doi:10.1371/journal.pone.0115250.
- Gañán-Gómez I, Estañ-Omaña MC, Sancho P, Aller P, Boyano-Adán MC. *Mechanisms of resistance to apoptosis in the human acute promyelocytic leukemia cell line NB4.* **Annals of Hematology** (en prensa). DOI 10.1007/s00277-014-2237-3.

Mechanisms of Action of Antitumour Drugs



We have demonstrated the capacity of the glycolytic inhibitor 3-bromopyruvate and the fatty acid β -oxidation inhibitor etomoxir to cause apoptosis/and or necrosis and potentiate the action of specific anti-tumour agents in leukemia cell models, analyzing some parameters of energy metabolism, oxidative stress and protein kinase activities as possible regulatory mechanisms.

On the ground of frequent metabolic peculiarities of tumour cells, we are currently investigating the capacity of inhibitors of energy metabolism to cause cyto-reduction per se and/or sensitize to the action of conventional anti-tumour drugs, especially the anti-leukemic agent arsenic trioxide (ATO, Trisenox), in human leukemia cell models. During the past two-years we were able to demonstrate that: (a) The alkylating agent 3-bromopyruvate (BrP) dose-dependently causes apoptotic and/or necrotic cell death. (b) This is associated to strong energy depletion due to inhibition of both glycolysis and mitochondrial respiration activities, and generation of oxidative stress (ROS

production, GSH depletion). (c) BrP activates the defensive protein kinase pathways MEK/ERK and Akt/mTOR, causing at the same time Akt-mediated LKB-1/AMPK inhibition. (d) BrP slightly cooperates with ATO to cause apoptosis or necrosis, which may be explained by the capacity of ATO to prevent ERK and Akt activation. (e) On the other hand, the fatty acid β -oxidation inhibitor etomoxir is little toxic per se, but strongly cooperates with ATO to cause apoptosis. (f) It causes mitochondrial respiration inhibition compensated by glycolysis increase, with the result of negligible change in ATP levels. (g) It causes ROS over-production and LKB-1/AMPK activation, which may explain

the sensitizing action in combination with ATO. (h) Finally, etomoxir cooperates with glycolytic inhibitors (2-deoxy-D-glucose, lonidamine) to cause apoptosis, which is associated to complementarity of effects on energy pathways, but the efficacy of cooperation is much dependent on the metabolic characteristics of the tumour cell models. In summary, energy metabolism inhibitors appear as potentially clinical useful agents, especially in combination with some conventional anti-tumour drugs. Part of this work was carried out in cooperation with Dr. Eduardo Rial, especially to determine energy parameters.

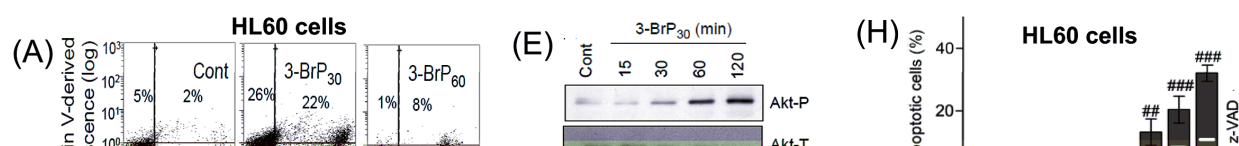


Figura 1 | Figure 1

El 3-bromopiruvato (3-BrP) provoca apoptosis y/o necrosis (A), inhibición de glucólisis (ECAR) y respiración (OCR) (B), y depleción de ATP (C) y GSH (D). Activa las quinasas defensivas (Akt, ERK), inhibiendo AMPK (E,F). El etomoxir (Eto), poco tóxico en sí, potencia la acción apoptótica del ATO (H). Inhibe la respiración pero estimula la glucólisis (I), producción de ROS (J), y activa LKB-1/AMPK (K).

3-Bromopyruvate (3-BrP) causes apoptosis and/or necrosis (A), glycolysis (ECAR) and respiration (OCR) inhibition (B), and ATP (C) and GSH (D) depletion. It activates defensive kinases (Akt, ERK), but inhibits AMPK (E,F). Etomoxir (Eto), little toxic in itself, potentiates ATO-provoked apoptosis (H). It inhibits respiration but stimulates glycolysis (I), ROS generation (J) and LKB-1/AMPK (K).

Financiación | Funding

• SAF2010-20256 (MINECO)