

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA



Universidad
de La Laguna

FACULTAD DE FARMACIA

ÁREA DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Trabajo Fin de Grado:

ATP-Citrato Liasa: una Enzima Estratégica

Presentado por **Moisés Martín Quevedo**
para optar al grado en Farmacia
por la Universidad de La Laguna



Autor:

Moisés Martín Quevedo

Tutora:

Marisol Guerra Marichal

Universidad de La Laguna
Curso 2018-2019

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRAC	4
1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	7
4. RESULTADOS	8
4.1 Distribución tisular y localización subcelular de la ACL	8
4.2 Estructura, función y mecanismo catalítico de ACL	8
4.3 Conversión de la glucosa en Acetil-CoA citosólico	11
4.4. Estructura cristalina de la ACL en relación a sus inhibidores	14
4.5. ACL y las dislipidemias.....	15
4.6. Inhibidores de la ACL para el tratamiento de las hiperlipidemias.....	16
Ácido Hidroxicítrico	16
Ácido Bempedoico	18
ETC-1002 y las Estatinas	22
4.7 ACL y el Cáncer	25
4.8 Inhibidores antineoplásicos de la ACL.....	31
Compuesto 23.....	31
Compuesto 24 a-b.....	33
Compuesto 25.....	34
Inhibidor NDI-091143.....	35
5.CONCLUSIONES	39
Expresión de gratitud	41
Referencias Bibliográficas.....	42

RESUMEN

La ATP-citrato liasa (ACL) es una enzima citosólica dependiente de ATP, que convierte el citrato procedente de la mitocondria en oxalacetato y acetil CoA. Este último, es un precursor para las vías de síntesis de los ácidos grasos y el mevalonato, convirtiendo la ACL en una enzima estratégica que enlaza el metabolismo glicolítico y lipídico.

Se ha observado un incremento de la actividad ACL en las células cancerosas, mientras que su inhibición suprime la proliferación en ciertos tipos de células tumorales. Un número creciente de evidencias, resaltan el papel central de ACL por su gran potencial como diana clave para el tratamiento del cáncer. Asimismo, los estudios mecanísticos iniciales, revelaron que los inhibidores de ACL suprimen la síntesis de los ácidos grasos y el colesterol y disminuyen los lípidos del plasma; así, ACL ha reaparecido como una diana farmacológica para la disminución del colesterol LDL (LDL-C). Los inhibidores de ACL desarrollados en un principio para los desórdenes metabólicos, hoy en día se vislumbran también como prometedores agentes anticancerosos.

PALABRAS CLAVE:

Citrato, ATP-Citrato liasa, síntesis de ácidos grasos, lanzadera citrato, ácido bempedoico, hidroxicitrico, acetil-CoA, dislipidemias, cáncer.

ABSTRAC

ATP-citrate lyase (ACL) is an ATP-dependent cytosolic enzyme that converts citrate from the mitochondria to oxalacetate and acetyl CoA. The latter is a precursor for the pathways of synthesis of fatty acids and mevalonate, converting the ACL into a strategic enzyme that links glycolytic and lipid metabolism.

An increase in ACL activity in cancer cells has been observed, whereas its inhibition suppresses proliferation in certain types of tumor cells. A growing number of evidences highlight the central role of ACL because of its great potential as a key target for the treatment of cancer. Likewise, initial mechanistic studies revealed that ACL inhibitors suppress the synthesis of fatty acids and cholesterol and decrease plasma lipids; thus, ACL has reappeared as a pharmacological target for the decrease of LDL cholesterol (LDL-C). ACL inhibitors originally developed for metabolic disorders, nowadays are also seen as promising anticancer agents.

KEYWORDS:

Citrate, ATP-Citrate lyase, synthesis of fatty acids, citrate shuttle, bempedoic acid, hydroxycitric acid, acetyl-CoA, dyslipidemias, cancer.

ABREVIATURAS:

ACL	ATP citrato liasa	ATP citrate lyase (ACLY)
CCL	Citril-CoA liasa C-terminales	C-terminal Citril-CoA lyase
ACSVL1	Acil-CoA sintetasa-1 hepática	Acyl-CoA synthetase-1 hepatic
LDLR	Receptor de LDL	LDL receptor
FASN	Ácido graso sintasa	Fatty acid synthase
ACAC	Acetil-CoA carboxilasa	Acetyl-CoA carboxylase(ACC)
LDH	Lactato deshidrogenasa	Lactate dehydrogenase
MAGL	Monoacilglicerol lipasa	Monoacylglycerol lipase
HMG-CoA reductasa	3-Hidroxi-3-metilglutaril coenzima-A reductasa	3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase
Mg²⁺	Magnesio	Magnesium
PI3K	Fosfatidilinositol-3-quinasa	Phosphatidylinositol-3-kinase
Akt	Proteína quinasa-B	Protein kinase-B
ACSS2	Acil-CoA sintasa 2	Acil-CoA synthase 2
GLUT-1	Transportador glucosa-1	Glucose transporter-1
ATP	Adenosina trifosfato	Adenosine triphosphate

1. INTRODUCCIÓN

La ATP-citrato liasa (ACL) es una enzima citosólica dependiente de Mg^{2+} -ATP que cataliza la conversión de citrato (procedente de la mitocondria) y coenzima A (CoA), en oxalacetato y acetil-CoA a nivel del citoplasma [1] [2]. El producto acetil-CoA es crucial para el metabolismo de los ácidos grasos [3], [4], la biosíntesis del colesterol [5], y la acetilación y prenilación de proteínas [6], [7]. ACL se manifiesta como una diana importante para los fármacos anticancerígenos, ya que muchas células cancerosas dependen de su actividad para la proliferación [8], [9]. ACL es también una diana contra las dislipidemias y la esteatosis hepática, con un compuesto (ácido bempedoico), actualmente en pruebas clínicas en fase 3 [10]. Se han descrito muchos inhibidores de la ACL, pero la mayoría de ellos presentan una baja actividad [8]. Muy recientemente, se ha descrito el inhibidor NDI-091143 [11] que actúa a concentraciones nanomolares como inhibidor efectivo de la ACL humana, y ha propiciado la determinación de la estructura completa de la ACL humana.

2. OBJETIVOS

El presente trabajo consiste en una revisión general de las principales características de la ACL: su distribución tisular, localización subcelular, estructura, mecanismo catalítico y función. Además, enumera algunos de los principales inhibidores naturales o sintéticos descritos para la enzima, haciendo hincapié en los más recientes y eficaces como potenciales agentes anticancerígenos. Por otra parte, revisa el papel de ACL como diana farmacológica en las dislipidemias.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Las fuentes de principales de información utilizadas en la elaboración del presente trabajo han sido fuentes primarias es decir, trabajos originales de investigación. Así mismo, se han usado buscadores científicos y/o páginas webs como fuentes secundarias, tales como: [NCBI](#), [Uniprot](#) y [PubMed](#). Este documento ha sido redactado acorde a las [Normas APA](#) a 2019.

4. RESULTADOS

4.1 Distribución tisular y localización subcelular de la ACL

La **ATP-citrato liasa** (ACL) es una enzima citosólica ampliamente expresada en tejidos lipogénicos como el **hígado** y el **tejido adiposo** [12],[13] y presenta bajos niveles de expresión en corazón, intestino delgado, cerebro y músculo esquelético [14]. También se expresa y presenta actividad en células **β-pancreáticas** [15]. Su sobreexpresión se asocia con diversas condiciones patológicas. La ACL es principalmente una enzima citosólica que se une al retículo endoplasmático en células de mamífero[16] aunque también en estos, se ha detectado en el núcleo de diferentes células [17], así como en el núcleo y citoplasma de células de glioblastoma humano, fibroblastos embrionarios de ratón y células de **carcinoma de colon** humano. El **Citrato** puede difundir libremente a través del complejo del poro nuclear dado que se trata de una molécula pequeña y por tanto, la síntesis de acetil-CoA mediada por ACL, puede ocurrir en el citoplasma y en el núcleo en células de mamífero [17].

4.2 Estructura, función y mecanismo catalítico de ACL

La proteína ACL humana es una enzima **homotetramérica** con cuatro subunidades idénticas. Cada cadena polipeptídica contiene 1101 residuos de aminoácidos [18], [19] y presenta un alto nivel de homología con la isoforma de rata (aproximadamente un 98% de identidad). ACL cataliza la síntesis dependiente de Mg-ATP de **Oxalacetato** y **Acetil-CoA** a partir de Citrato y Coenzima A (fig. 1):

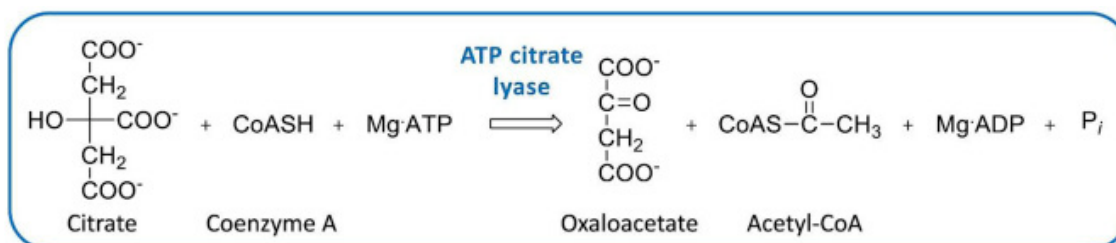


Fig. 1.- Reacción catalizada por la ATP citrato liasa

Tomada de Granchi C. (2018) European Journal of Medicinal Chemistry, 157 [104]

El **mecanismo catalítico** de esta enzima se basa en tres pasos diferentes (**fig. 2**):

- 1) Unión inicial de **Mg²⁺-ATP** a la enzima libre ACL que cataliza la fosforilación de un residuo de histidina conservado (la **His-760** es el aceptor de fosfato en la isoforma humana), y la posterior liberación de Mg-ADP;
- 2) La **fosfoenzima** recién formada cataliza la síntesis de un **Citril-fosfato** unido a la enzima de forma no covalente, que sufre un ataque nucleofílico por el grupo tiol del coenzima A, lo que resulta en la formación de un **enlace tioéster** entre el citrato y el coenzima A y la descarga de fosfato inorgánico (**Pi**);
- 3) En este punto, el intermedio unido a la enzima, **Citril-CoA**, es escindido mediante una reacción de **Claisen inversa**, favorecida por el ataque de un residuo básico en el sitio activo, que conduce a la formación de acetil-CoA y oxalacetato, que se liberan del sitio activo del enzima [20], [21].

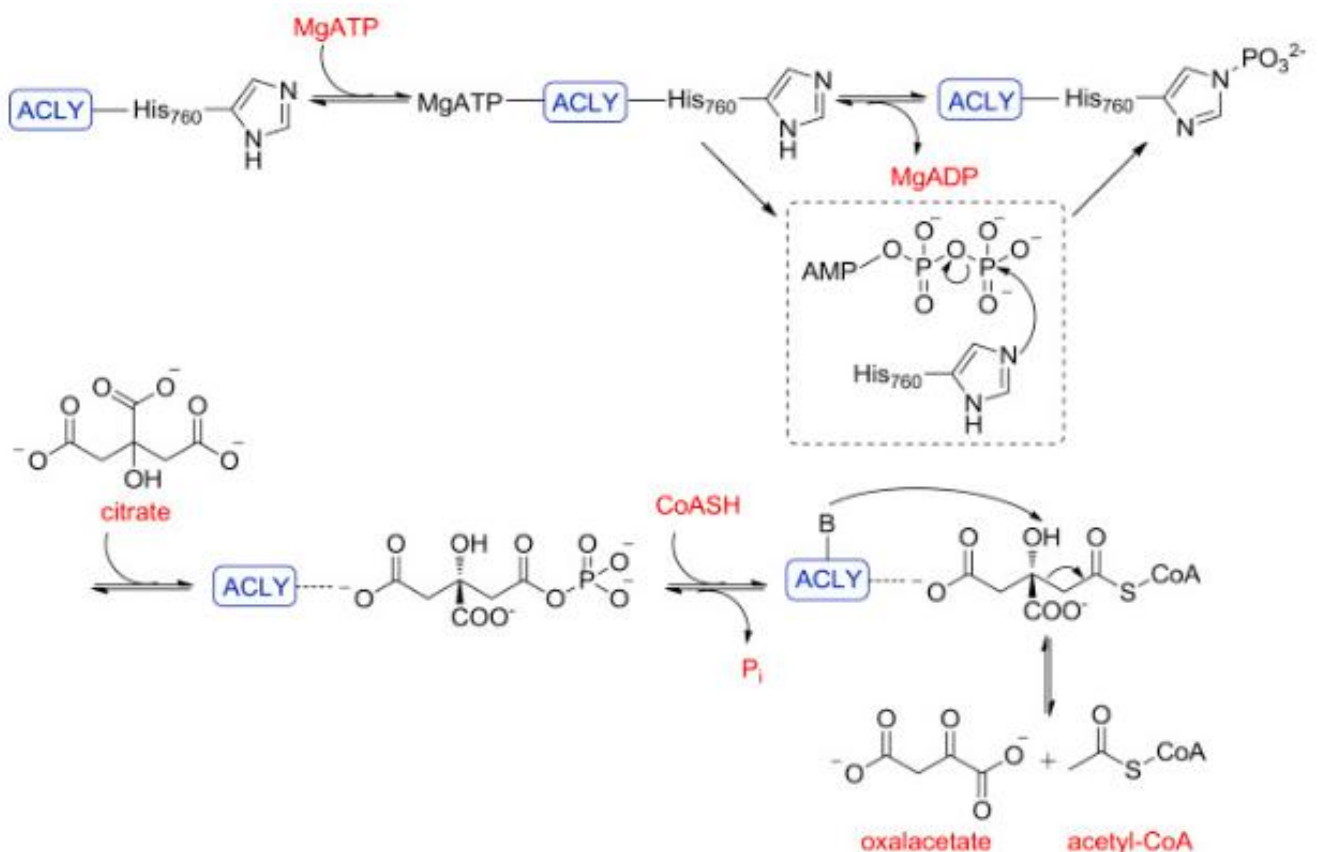


Fig. 2. Mecanismo de reacción de la ACL. La línea continua entre la His760 y ACL indica que His760 pertenece a la secuencia de aminoácidos de ACL. La línea discontinua indica unión no covalente entre el Citril-fosfato a la enzima. Tomada de

Granchi C. (2018) [105]

La ACL posee **seis dominios**: comenzando desde el extremo amino terminal, los dominios 3 y 4 alojan al ATP (pliegue de sujeción del ATP), el dominio 5 contiene el sitio de unión del citrato, el **dominio 1** el sitio de unión del CoA, en el dominio 2 se sitúa el residuo de histidina fosforilado que es necesario para el mecanismo catalítico (His760) seguido finalmente, por el dominio citril-CoA liasa C-terminal (CCL) [22]. El primer intento de obtener una estructura cristalina resultó en una forma truncada de la ACL [22], donde se identificó un lazo formado por los residuos Ser343-Thr348, que se definió como el sitio de **unión del citrato**. El citrato contiene tres grupos carboxílicos, un grupo hidroxilo y para distinguir entre los dos grupos carboxílicos terminales, se les asigna como **pro-R** y **pro-S**, ya que el citrato tiene un centro quiral (**Fig. 3**). Existe un **punto salino** fuerte entre el COOH pro-R y la Arg-379, el grupo COOH central establece **enlaces de hidrógeno** con la cadena lateral de la Thr-348 y el nitrógeno del grupo alfa amino de la Asn-346 y la Thr-348, el **grupo hidroxilo** interactúa con la cadena lateral de la Thr-348 y el nitrógeno del grupo alfa amino de la Gly-309 (Fig. 3). El grupo carboxílico **pro-S** queda libre para interactuar con CoA y no está implicado en ninguna interacción con la proteína [22].

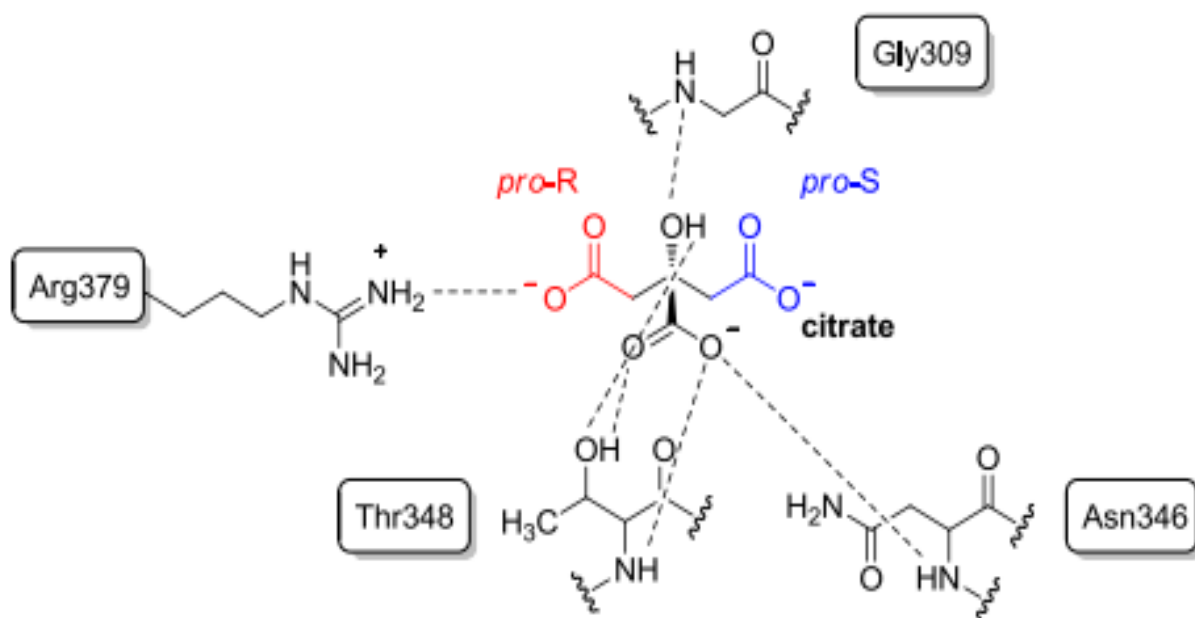


Fig. 3. - Principales interacciones del citrato con los residuos que le rodean en el sitio de unión del citrato. Carboxilatos; **pro-R** (puente salino con Arg379), y **pro-S** (libre para interacción CoA). Tomada de Granchi C. (2018) [106]

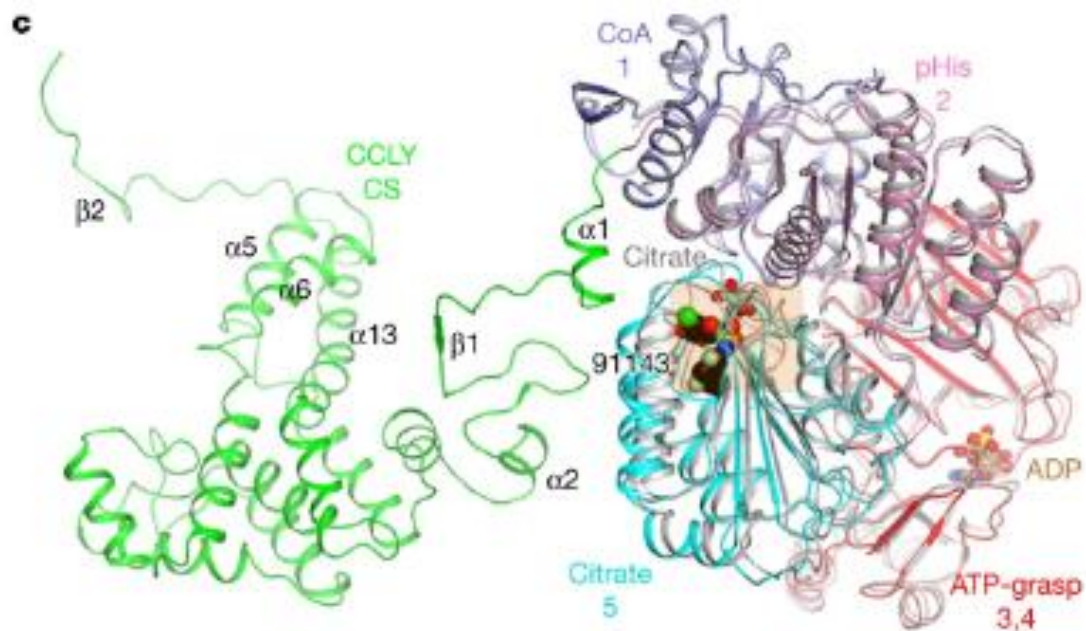


Fig.4.- (c) Superposición de la estructura del complejo ternario del protómero de **ACL** de longitud completa (en color) con la del segmento N-terminal en complejo con **citrato** (gris). Tomada de Wei J et al. (2019) [108] Las figuras de la estructura fueron producidas con [PyMOL](#)

4.3 Conversión de la glucosa en Acetil-CoA citosólico

La vía de síntesis del **acetil-CoA citosólico** [23] a partir de la glucosa, comienza con la glicolisis que convierte glucosa en piruvato en el citosol. El **piruvato** entra a la **mitocondria** donde se convierte el acetil-CoA por la piruvato deshidrogenasa y a oxalacetato por la piruvato carboxilasa.

La vía que sigue el piruvato la dictan los niveles de acetil-CoA en la mitocondria. Cuando los niveles de acetil-CoA son altos, se inhibe la piruvato deshidrogenasa y la actividad de la piruvato carboxilasa se estimula. Como los niveles de oxalacetato incrementan por la actividad favorecida de la piruvato carboxilasa, el oxalacetato se condensa con el acetil-CoA para formar **Citrato** [24]. Cuando las necesidades de síntesis de ATP son bajas, así que la oxidación del acetil-CoA vía ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa es mínima, este acetil-CoA mitocondrial puede ser almacenado

para su uso futuro en forma de grasa. La biosíntesis de **ácidos grasos** ocurre en el citosol pero la membrana mitocondrial es esencialmente impermeable al acetyl-CoA. El acetyl-CoA sale de la mitocondria al citosol en forma de citrato mediante el **sistema de transporte** del tricarboxilato (lanzadera de citrato). La ACL citosólica, cataliza entonces la reacción:



La ACL cataliza una reacción en la que 2 carbonos de citrato se transfieren a CoA, con el consumo de 1 molécula de ATP y la generación de acetyl CoA y oxalacetato. La ACL es, por lo tanto, un importante contribuyente citosólico de acetyl-CoA, el componente fundamental para la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol. Los valores de K_m aparente para los sustratos citrato y ATP son 0.58 y 0.172 mM a un pH óptimo de 8.4 y requiere la presencia iones de Mg^{2+} [25]. La fosforilación de ACL se ve incrementada por el glucagón, la insulina, la vasopresina y el factor de crecimiento transformante β_1 [26].

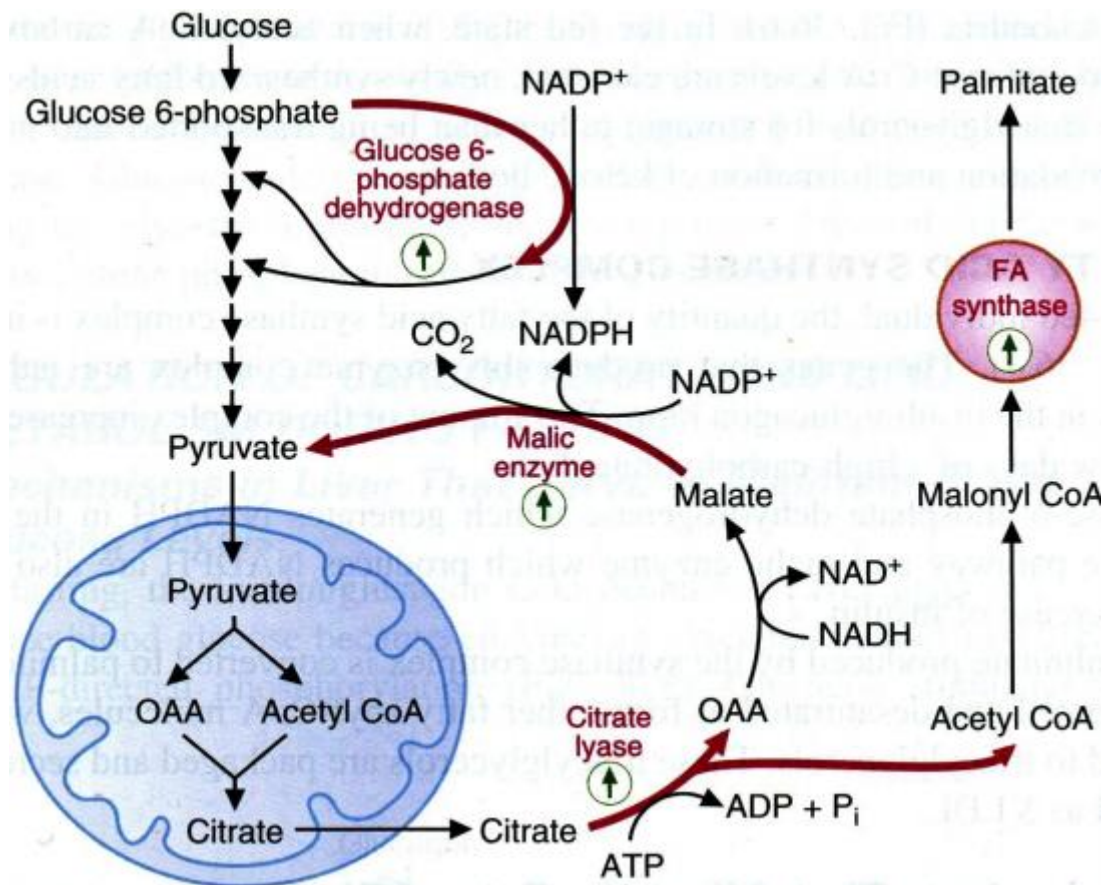


Fig. 5. En el citosol, el citrato es escindido por la **ACL**, un enzima inducible, para formar oxalacetato y acetil CoA. El acetil CoA se usa para la biosíntesis de los ácidos grasos y para la biosíntesis del colesterol, vías que son activadas por **Insulina**. El oxalacetato es reciclado a piruvato vía malato deshidrogenasa citosólica y la enzima málica que es inducible. La enzima málica genera **NADPH** para las reacciones del complejo de la ácido graso sintasa. El NADPH también puede producirse por las dos enzimas de la vía de las pentosas fosfato: glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (inducible por insulina) y 6-fosfo gluconato deshidrogenasa. El acetil CoA se convierte en malonil-CoA, que proporciona las unidades de dos carbonos para la elongación de la cadena de ácido graso en crecimiento sobre el complejo de la ácido graso sintasa (FA sintasa). La acetil-CoA carboxilasa es el enzima que cataliza la conversión de acetil CoA en malonil-CoA. Tomada de Marks, A.D. & Lieberman, M. (2013) [24]

4.4. Estructura cristalina de la ACL en relación a sus inhibidores

Mediante algunos estudios de la enzima cristalizada, se han identificado los sitios de unión del citrato y del ATP en la ACL, así como dos tercios de la estructura tridimensional completa de la enzima [27]. La porción amino-terminal de la enzima que contiene 1-817 residuos de aminoácidos, se cristalizó en presencia de tartrato, ATP e iones de magnesio. Los cristales difractaron a 2,3 Å de resolución. La estructura muestra ADP-Mg²⁺ unido al dominio que posee el pliegue de unión del ATP [28]. En estas estructuras cristalinas, no existe información sobre algunas regiones de la enzima, tal como el bucle que contiene la His760 (bucle de la fosfohistidina), y los residuos 426-486 (denominados el conector), que sufre fosforilación en la regulación de la ACL por quinasas.

Hasta el momento, la estructura completa de la enzima nunca había sido elucidada, por lo que los avances en este sentido, se hacían indispensables para el diseño de inhibidores potentes de ACL. En este sentido, el trabajo de Wei y colaboradores [11], publicado en este mismo año es muy relevante. Los autores han podido generar la **estructura completa** del homotetrámero ACL humana, en complejo ternario con el inhibidor NDI-091143 y ADP (con una resolución de 3.67 Å), mediante la técnica de microscopía crio-electrónica.

La **estructura cristalina** tiene forma de doble flecha, con los dominios Citril-CoA liasa C-terminales (CCL), de cada protómero formando el núcleo central, mientras las porciones N-terminales están localizada en las extremidades. Interesantemente, los autores encontraron que el sitio de **fijación del CoA** sólo existe cuando el tetrámero está ensamblado durante el proceso catalítico, cuando el CoA se une al sustrato citrato para formar el intermedio “Citril-CoA”, que está unido a la enzima vía su dominio N-terminal. Luego, el “Citril-CoA” cambia de la región N-terminal de la enzima al dominio CCL y es escindido para generar los productos finales, acetil-CoA y oxalacetato[11].

4.5. ACL y las dislipidemias

Al considerar el papel de ACL en la lipogénesis, podemos decir que esta enzima interviene de forma previa en la síntesis de ácidos grasos, a través de la **producción estratégica** de Acetil-CoA. Históricamente esta enzima se ha considerado **una diana farmacológica** para el tratamiento de las hiperlipidemias e hipercolesterolemia. Aún hoy en día, ACL es una diana válida en este sentido, ya que los inhibidores de ACL han reportado resultados positivos en ensayos clínicos en humanos, como fármacos que disminuyen el colesterol [25], [29].

La **enfermedad cardiovascular** (ECV) abarca una amplia gama de enfermedades, incluida la enfermedad coronaria (infarto de miocardio, angina de pecho), la enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico), presión arterial elevada, hipertensión, enfermedad cardíaca reumática e insuficiencia cardíaca. Las principales causas de ECV son las dietas poco saludables, el consumo de tabaco y la inactividad física. Las personas con riesgo de ECV pueden demostrar presión arterial, glucosa y lípidos elevados, así como sobrepeso y obesidad.

La enfermedad de las arterias coronarias es la principal causa de muerte en los países desarrollados, pues dichas arterias se estrechan por la formación de placas ateroscleróticas constituidas por colesterol, proteínas fibrosas, plaquetas de la sangre, restos celulares y depósitos de calcio. Esta afección puede desencadenar una oclusión de la arteria; **Aterosclerosis**, donde los niveles de lípidos en sangre, en especial LDL-Colesterol está directamente relacionado con la incidencia de la enfermedad. Entre las diferentes fracciones de lipoproteínas, el control estricto de los niveles de **colesterol** y la lipoproteína de baja densidad (**LDL**) en plasma tiene el mayor impacto en la prevención cardiovascular (CV) primaria y secundaria [30].

El 85% de todas las muertes por ECV se debe a ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Un 17.9 millones de personas mueren cada año a causa de enfermedades cardiovasculares, aproximadamente el 31% de todas las muertes en todo el mundo [31].

El Programa de la OMS [31] sobre enfermedades cardiovasculares tiene por objetivo desarrollar estrategias globales para reducir la incidencia, la morbilidad y la mortalidad de las ECV mediante:

- Reducción de los factores de riesgo de ECV
- Innovaciones rentables y equitativas para la gestión de ECV

En este sentido se hace relevante la regulación de la síntesis de ácidos grasos, en especial el **bloqueo enzimático** de ACL para su empleo como tratamiento en hiperlipidemias.

4.6. Inhibidores de la ACL para el tratamiento de las hiperlipidemias

Esta revisión se centra en dos inhibidores de la ACL con respecto al tratamiento de las hiperlipidemias; el ácido hidroxicítrico (HCA) y el ácido bempedoico (ETC-1002).

Ácido Hidroxicítrico

El ácido hidroxicítrico (HCA) es un inhibidor natural de la ACL extraído de la *Garcinia cambogia* que bloquea a la enzima ACL inhibiendo la síntesis de nuevos ácidos grasos y colesterol, por lo que se ha utilizado como una sustancia dietética empleada para combatir la obesidad en dietas adelgazantes [32].

Tabla 1. Características descriptivas del HCA¹

Fuente botánica	<i>Garcinia cambogia</i>
Familia botánica	Guttiferae
Nomenclatura química	ácido 1,2-dihidroxiopropano-1,2,3-tricarboxílico
Estado físico	Polvo no fibroso
Parafarmacia	Producto dietético
Forma administración	Sal de calcio o potasio
Vía administración	Oral
Dosis diaria	250-1500mg

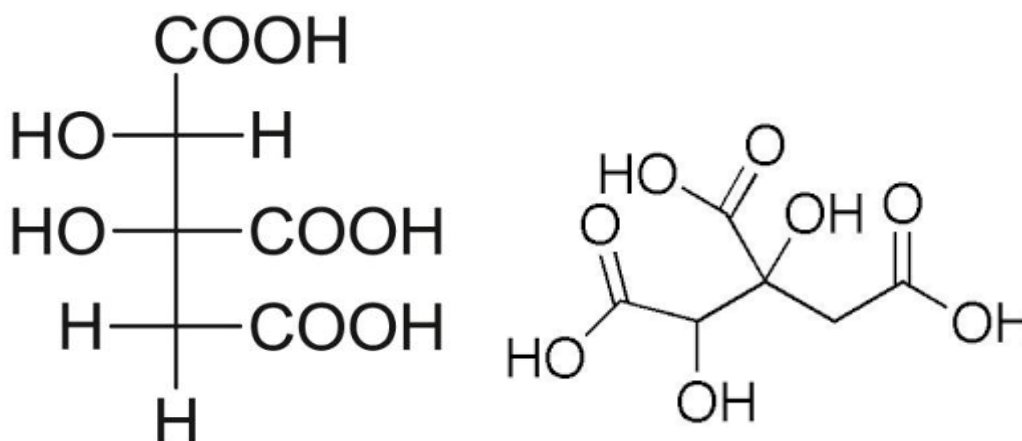


Fig. 6 – Ácido hidroxicítrico HCA (ácido 1,2-dihidroxiopropano-1,2,3-tricarboxílico).

Tomada de Granchi C.(2018) [8]

El HCA se comporta como un **inhibidor competitivo** de la ACL provocando una acumulación de citrato extra-mitocondrial. El efecto en reducción de peso del HCA se debe a la supresión de la síntesis de ácidos grasos y colesterol. Además, el HCA suprime la ingesta de alimento a través de pérdida del apetito por estimulación de la gluconeogénesis hepática [33].

El empleo de HCA no solo tiene efectos físicos sobre la reducción de la grasa acumulada y disminución del peso, sino que la reducción LDL-colesterol en sangre equivale a reducir la presión arterial y disminuir los niveles de hiperinsulinemia, ideal en pacientes con problemas de obesidad asociada a **hipertensión** e inicio de **diabetes mellitus** tipo 2. Sería un tratamiento recomendable y más seguro que dietas estrictas nutricionalmente deficientes, peligrosas para la salud y que presentan baja adherencia por parte del paciente [34].

El HCA como extracto del fruto de la Garcinia es generalmente bien tolerada en adultos, y se manifiestan **molestias gastrointestinales** ocasionales. Debido a que no hay experiencia publicada con Garcinia o ácido hidroxicítrico durante la lactancia, estos productos deben evitarse, especialmente durante la lactancia de un recién nacido o un bebé prematuro [35].

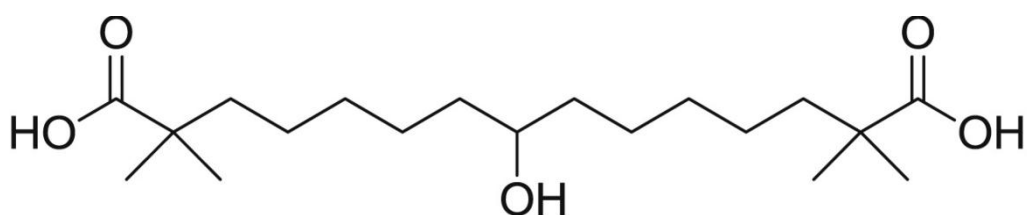
El uso HCA tiene relevancia desde su empleo en **parafarmacia** [36] como producto dietético en pacientes que presentan dislipidemias, pero que se encuentran en un estadio previo de iniciar un tratamiento farmacológico.

Ácido Bempedoico

El **ácido bempedoico** (ETC-1002), un nuevo fármaco que da un nuevo enfoque terapéutico para la reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). El ETC-1002, un inhibidor sintético de la ACL ha demostrado una eficacia y seguridad positivas en **estudios clínicos** de fase I y II en humanos con reducciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad similares a las que se obtienen con las dosis habituales de muchas estatinas y sin efectos secundarios aparentes importantes. Estos resultados dan a conocer una nueva familia de medicamentos destinados al tratamiento de la hipercolesterolemia [37].

La **dosis** más baja de ETC-1002 con un efecto reductor significativo de LDL-C ha sido de **60mg /día**, y la dosis máxima probada hasta ahora para la eficacia clínica es de **240mg /día**, durante 14 días fue seguro, bien tolerado y redujo significativamente el LDL-C en los estudios de Fase 1 [38]. La vida media del fármaco osciló entre 16 y 33 horas en todo el intervalo de dosificación. ETC-1002 a 60-240 mg/día ha reducido el LDL-C en plasma hasta un 32%. ETC-1002 reduce efectivamente las lipoproteínas que contienen LDL-C y apolipoproteína (apo) B reduciendo efectivamente el colesterol de lipoproteínas de baja densidad e induciendo algunos otros cambios metabólicos positivos.

ETC-1002 es un **profármaco** [39] que necesita activación por Acil-CoA sintetasa-1 hepática (ACSVL1) para convertirse en su metabolito activo (ETC-1002-CoA). La ACSVL1 se expresa principalmente en el **hígado** centrando la acción de ETC-1002 únicamente a este órgano. Esta diferencia con respecto a la terapia con las estatinas, disminuye el potencial de efectos adversos en los músculos, ausencia de mialgia típica de la administración de estatinas ya que ACSVL1 está ausente en el músculo esquelético y la activación consiguiente de ETC-1002 no tiene lugar, evitando así la miotoxicidad [40].



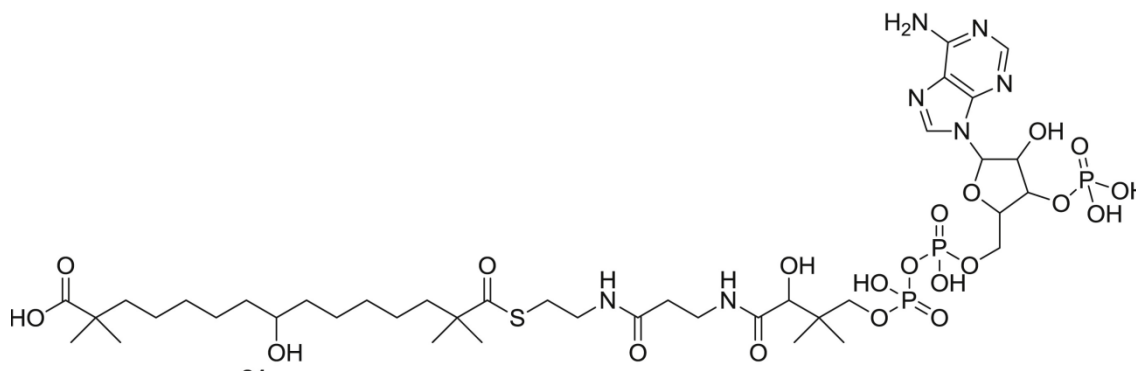


Fig. 7 – Ácido bempedoico (ETC-1002) y ETC-1002-CoA metabolito activo. Tomada de Granchi C. (2018) [8]

Tabla 2. Características descriptivas del ETC-1002

Nombre	Ácido <i>bempedoico</i>
Abreviación	ETC-1002
Nomenclatura química	ácido 8-hidroxi-2,2,14,14-tetrametilpentadecanedioico
Vida media	16-33h
Vía administración	Oral
Dosis diaria	60-240mg
Objetivo farmacológico	Reducción hipercolesterolemia, como alternativa o asociado a estatinas

ETC-1002 ha demostrado previamente que inhibe la síntesis de novo de esteroides y ácidos grasos en hepatocitos primarios de rata *in vitro* e *in vivo*, reduce las concentraciones de colesterol LDL y VLDL proaterogénicas circulantes, y reduce la producción de glucosa en hepatocitos [41].

La compañía **Esperion Therapeutics, Inc.** [114] desarrolló el compuesto ETC-1002, y la ha estudió en más de 10 ensayos clínicos en diferentes poblaciones de pacientes humanos en **estudios Fase 1**, evaluaron la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de ETC-1002, y asimismo en **Fase 2** obteniendo resultados positivos, y su entrada en los ensayos de **Fase 3** [41].

ETC-1002-014 en un **estudio Fase 2**, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de grupos paralelos que evaluó la seguridad y eficacia de ETC-1002 versus placebo en 143 pacientes. A 180 mg/día de ETC-1002 el LDL-C se redujo un 21% a las 6 semanas. A pesar de la reducción efectiva de LDL-C con ETC-1002, los niveles de **HDL-C y triglicéridos** no variaron en ninguno de los grupos a estudio. No se observaron eventos adversos graves en los pacientes tratados con ETC-1002. ETC-1002 fue seguro y bien tolerado [42].

Estudios in vivo en ratones con dieta rica en grasas y colesterol confirman el potencial terapéutico de ETC- 1002 pues mejoró la dislipidemia, hiperinsulinemia y la obesidad. El ácido bempedoico previene eficazmente las elevaciones de lípidos en plasma y tejidos y atenúa el inicio de la inflamación, lo que lleva a la prevención del desarrollo de lesiones **ateroscleróticas**. Estas observaciones también sugieren que la capacidad de ETC-1002 para disminuir los lípidos plasmáticos y la proteína C-reactiva de alta sensibilidad en humanos también puede traducirse en la supresión de la aterosclerosis [43].

En un estudio reciente, el ácido bempedoico se ha manifestado como un potente inhibidor de la ACL, y por consiguiente reductor del colesterol-LDL (LDL-C) ya que en un modelo animal deficiencia en el receptor de LDL (LDLR) y con aterosclerosis, el tratamiento a largo plazo con ETC-1002 redujo el LDL-C y atenuó el desarrollo de aterosclerosis aórtica y coronaria [44].

ETC-1002 es actualmente el inhibidor de la ACL cuyo programa de desarrollo clínico es el más avanzado. También es un activador de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) que reduciría la inflamación sistémica. La AMPK interviene en la oxidación de los ácidos grasos, la lipólisis, la lipogénesis y la captación de glucosa puede llevar a una acción sinérgica beneficiosa con un inhibidor de la ACL. El tratamiento con ETC-1002 no ha aumentado los niveles plasmáticos de transaminasas hepáticas, creatina quinasa, bilirrubina o creatinina, pudiendo usarse para **reemplazar las estatinas** en pacientes intolerantes o para complementar su efecto cuando no se alcanzan los objetivos del tratamiento [45].

Sin embargo, aun se requieren nuevos estudios para evaluar los beneficios y riesgos del uso de ETC-1002 a largo plazo y caracterizar completamente la farmacocinética e interacción farmacológica, lo que demostraría que ETC-1002 es una alternativa menos tóxica a las estatinas.

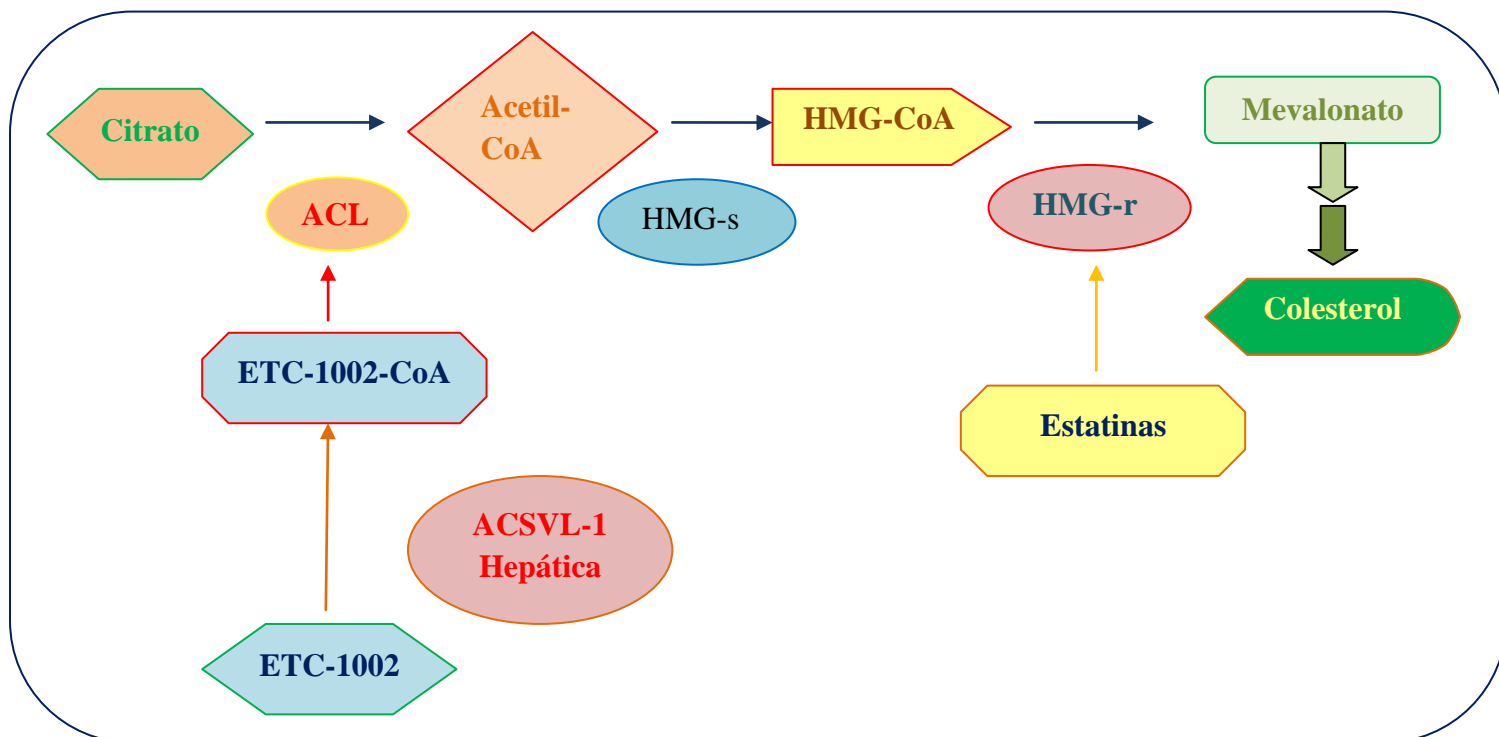


Fig. 8 - Principales vías metabólicas afectadas por el **ácido bempedoico** (ETC-1002) en humanos, como lo demuestran los datos de ensayos clínicos de Bilén, O. & Ballantyne, CM (2016) [107]. **ETC-1002**; ácido bempedoico como profármaco inactivo. **ETC-1002-CoA**; metabolito activo. **HMG-s**; 3-hidroxi-3-metilglutaril sintasa. **HMG-CoA**; 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A. **HMG-r**; 3-hidroxi-3-metilglutaril reductasa. **ACSVL-1**; Acil-CoA sintetasa-1 hepática. Obsérvese como ETC-1002 es un profármaco que por acción ACSVL-1, a nivel hepático, pasa a metabolito activo como ETC-1002-CoA. La inhibición HMG reductasa por las Estatinas ocurre a nivel hepático y músculo esquelético que se traduce en miotoxicidad. Figura realizada por el autor del TFG.

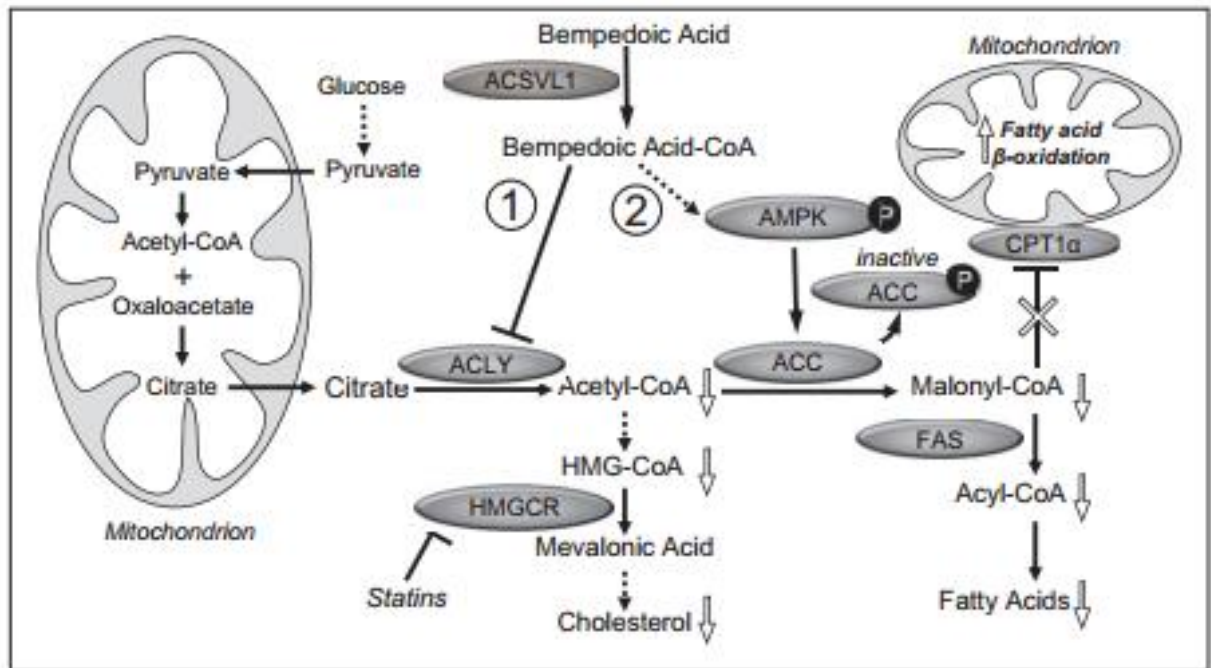


Fig. 9 - ATP citrato liasa (ACL), ácido bempedoico (ETC-1002), HMG-CoA reductasa diana de estatinas. Tomada de Burke, A.C. & Huff, M.W. (2017) [46]

ETC-1002 y las Estatinas

Hemos visto la ETC-1002 eficacia demostrada de la ETC-1002 para reducir el LDL-C y su uso como un nuevo fármaco pero ¿qué relevancia posee con respecto al tratamiento común de las dislipidemias? El tratamiento actual de referencia para las dislipidemias son las estatinas.

Las **estatinas** son una familia de medicamentos que funcionan como inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG) coenzima A (CoA) reductasa; HMG-CoA reductasa, enzima limitante de la velocidad en la vía de biosíntesis del colesterol. Las estatinas son el pilar del tratamiento de la hipercolesterolemia en la actualidad y su uso ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular (CV) [47]. Las estatinas se han estudiado ampliamente en una gran variedad de poblaciones de pacientes, incluida la **prevención primaria y secundaria** de la enfermedad cardiovascular (ECV), pero presentan efectos adversos. Los efectos no deseados más comunes de las estatinas están relacionados con los músculos, y son: la miopatía manifiesta y/o mialgia, y los aumentos asintomáticos en las transaminasas hepáticas [48]. En algunos pacientes

pueden dar rhabdomiólisis potencialmente fatal, pero suelen ser poco comunes en casos raros aunque mortal [49].

La **cerivastatina** se retiró del mercado en 2001 debido a 52 muertes atribuidas a la rhabdomiólisis relacionada con el fármaco que conduce a insuficiencia renal. Se encontró que el riesgo era mayor entre los pacientes que recibieron la dosis completa (0,8 mg / día) y los que recibieron gemfibrozilo concomitantemente. La rhabdomiólisis fue 10 veces más común con cerivastatina que con las otras cinco estatinas aprobadas [50].

También se encontró que los tratamientos con estatinas (**Rosuvastatina, 2010**) aumentan el riesgo de desarrollar diabetes, aunque concluyeron que el riesgo era bajo, tanto en términos absolutos como en comparación con la reducción de los eventos coronarios [51].

En el caso de la terapia con estatinas, los beneficios superan los riesgos y la relación beneficio/riesgo es abrumadoramente positiva. Aunque los efectos secundarios reducen la adherencia del paciente a la medicación.

En general, las estatinas son bien toleradas y seguras. La terapia con estatinas disminuyó de manera importante el **riesgo de mortalidad** por todas las causas. Además las estatinas son fármacos con amplia distribución y las estatinas de bajo coste son ideales para la prevención primaria y su relación beneficio/coste es alta. Por lo tanto su uso como fármaco principal para tratamiento de dislipidemias va a continuar siendo un referente[52]. Sin embargo, en los casos donde los efectos adversos disminuyen la adherencia al tratamiento o la indicación del mismo está **contraindicada** (hepatopatía) [53] es cuando una alternativa a las estatinas cobra relevancia.

Es aquí donde el ETC-1002 como nuevo tipo de fármaco adquiere importancia. Se ha pensado **asociar ETC-1002 a estatinas** para dislipidemias graves o resistentes pero el efecto reductor de LDL-C de ETC-1002 combinado con estatinas parece ser menos pronunciado en comparación con la monoterapia con ETC-1002. Esto se debe probablemente a la superposición del mecanismo de acción de ambos fármacos pues ETC-1002, los receptores celulares a través de los cuales la molécula ingresa al hígado son diferentes de los transportadores de estatinas, por lo que no hay una captación hepática competitiva con las estatinas [54].

Tabla 3. Comparativa Estatinas y ETC-1002

	Estatinas	ETC-1002
Enzima inhibición	HMG-CoA reductasa	ATP-Citrato Liasa
Lugar Acción	Hígado, músculos	Hígado
Efectos adversos	Elevación transaminasas, mialgia, rabdomiólisis	No consta, mas ensayos clínicos
Seguridad	Alto	A estudio fase 3
Coste/Eficacia	Alto	A estudio fase 3

El uso de ETC-1002 y **Ezetimiba** en combinación parecen ser un régimen seguro y eficaz en pacientes con intolerancia a las estatinas. Se necesitan estudios a largo plazo para evaluar el efecto de esta combinación en los resultados cardiovasculares [55]. Los **ensayos clínicos** de fase 2 y 3 revelaron que el ácido bempedoico reduce efectivamente el LDL-C como monoterapia, combinado con ezetimiba, agregado al tratamiento con estatinas y en pacientes hipercolesterolémicos intolerantes a las estatinas. El tratamiento no afecta las concentraciones plasmáticas de triglicéridos u otras lipoproteínas [56].

Los resultados positivos sobre **ETC-1002** en eficacia y tolerabilidad han llevado al diseño de un gran programa de **Fase 3** [57] para obtener más información sobre eficacia y seguridad en combinación con estatinas y también cuando se agrega a ezetimiba en pacientes con intolerancia a las estatinas. Representando ETC-1002 una nueva línea de fármacos que darán un nuevo enfoque a la **farmacología** en el tratamiento de las dislipidemias.

4.7 ACL y el Cáncer

Muchos tumores agresivos presentan un **metabolismo desregulado**. El metabolismo glicolítico alterado es una marca distintiva de las células cancerosas: se basa en una dependencia de la glicolisis para producir energía, con respecto a la fosforilación oxidativa “**efecto Warburg**” [58]. La baja eficiencia en la producción de ATP, se contrarresta mediante una aceleración del proceso glicolítico, dado que las células cancerosas necesitan de un aporte rápido y continuo de nutrientes. Así, muchas células tumorales se caracterizan por un incremento en la captación de glucosa lo que resulta en una mayor producción de lactato, tras la conversión del piruvato, producto final de la vía glicolítica, mediante la lactato deshidrogenasa (LDH) [59]. Esto proporciona suficiente energía a las células altamente proliferativas y la acidificación del medio extracelular debida al lactato, que favorece la **formación de metástasis**.

Los nódulos tumorales pequeños (<1mm diámetro), así como las microrregiones de tumores más grandes, a menudo tienen **nichos microecológicos** que muestran gradientes significativos de metabolitos críticos como oxígeno, glucosa y otros nutrientes o factores de crecimiento [83]. Por lo tanto, la **reprogramación metabólica** de las células cancerosas plantea una nueva ventana terapéutica en el tratamiento del cáncer donde las células cancerosas sean dependientes de su metabolismo y siendo especialmente susceptibles a su alteración [82].

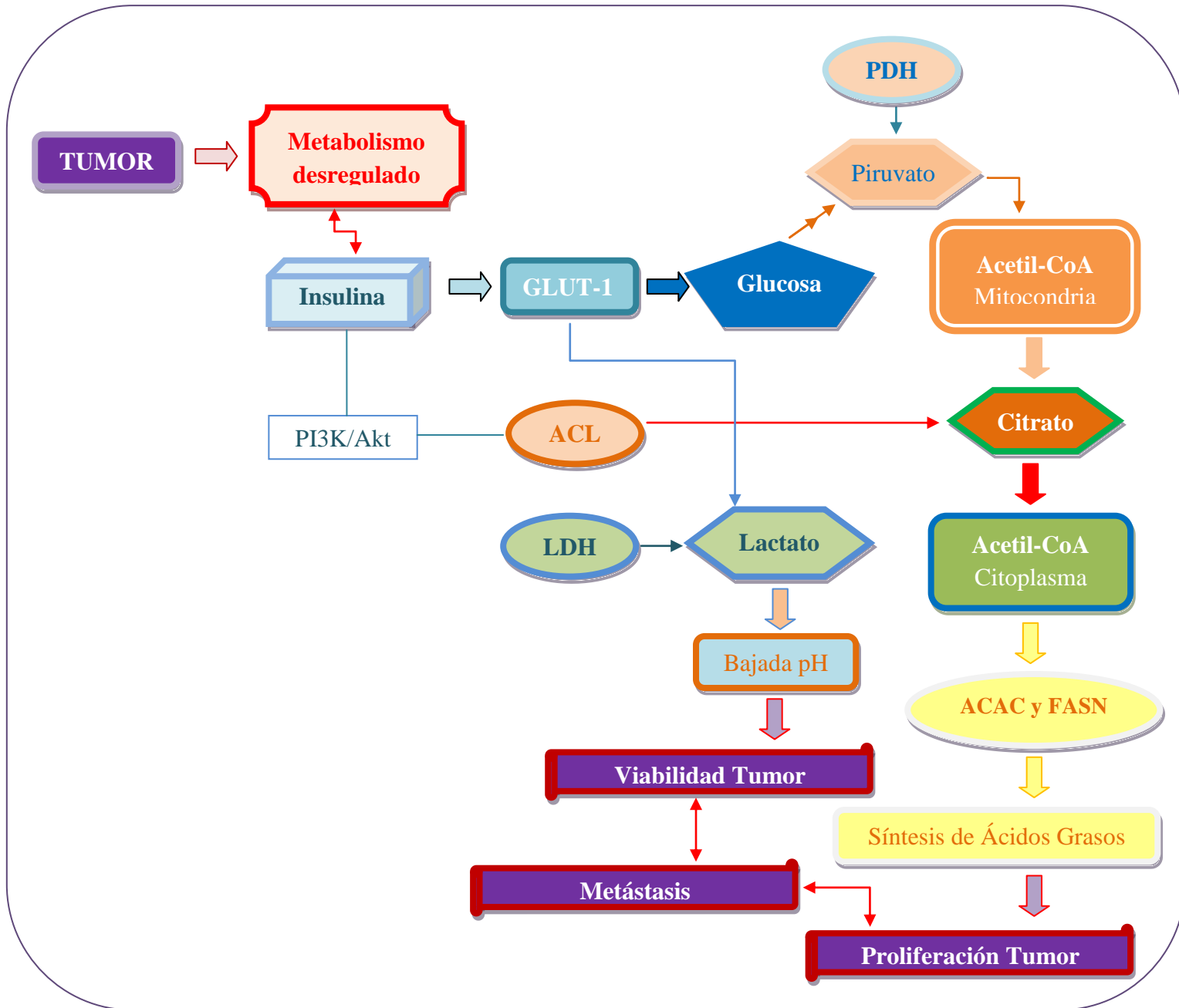
Muchos tipos de tumores muestran una adicción mayor a los lípidos que a los azúcares [60],[61] así en éstos, para satisfacer la demanda de energía de las células en crecimiento aberrante y donde el suministro vascular de nutrientes es limitado, se usa principalmente la síntesis de novo de ácidos grasos [51]. En la célula tumoral están involucrados una sobreexpresión de la **ácido graso sintasa** (FASN) y la **acetil-CoA carboxilasa** (ACAC), dos enzimas claves implicadas en la síntesis de novo de los ácidos grasos [51].

En este contexto, ACL se presenta como la “interconexión” entre las dos alteraciones metabólicas principales de las células tumorales: el metabolismo **glucolítico y lipogénico descontrolados**. ACL es la enzima final de la cascada glicolítica y a la vez el comienzo de la síntesis lipídica. Se ha observado sobreexpresión o activación de ACL

en varios tejidos tumorales de vejiga urinaria [66], mama [67], hígado [68], estómago [69], colon y próstata [70]. Con relevancia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, epitelio ovárico [71] [72].

La **insulina** transcripcionalmente induce y activa la ACL a través de la **ruta PI3K/Akt** (fosfatidilinositol-3-quinasa/ proteína quinasa-B) en tejidos sensibles a la insulina. Así mismo los **factores de crecimiento** específicos del tejido que activan la ruta PI3K/Akt parecen jugar un papel similar en otros tejidos [64]. Por lo tanto, la **fosforilación de ACL** está directamente regulada por la vía PI3K-Akt. La vía PI3K/Akt está regulada por incremento de manera autónoma en muchas **células cancerosas** y estimula el metabolismo de la glucosa por encima de la demanda bioenergética [116].

Sin embargo, también se ha demostrado que el tratamiento con **inhibidores de PI3K** [117] no tiene un efecto dramático en la desfosforilación e inactivación de ACL en células de cáncer de pulmón. Por ello, se ha sugerido que la actividad de ACL también está regulada por algunas otras vías [65].



Esquema 1 – Relación entre el metabolismo desregulado a causa de un tumor y los procesos metabólicos que favorecen y sustentan la viabilidad de dichas células cancerosas, así como las enzimas que catalizan dichos procesos. **PI3K/Akt**; vía de regulación de fosfatidilinositol-3-quinasa/quinasa-B. **GLUT-1**; transportador de glucosa. **LDH**; lactato deshidrogenasa. **PDH**; piruvato deshidrogenasa. **ACAC**; acetil CoA carboxilasa. **FASN**; ácido graso sintetasa. **ACL**; ATP citrato liasa. Obsérvese como la sobreexpresión enzimática de ACL, ACAC y FASN, y la activación de la vía PI3K/Akt son indicadores de presencia de cáncer. Esquema realizado por el autor del TFG.

Desde el 2005, ACL ha surgido como una diana **terapéutica con potencial anticancerígena**, la inhibición genética o farmacológica de ACL redujo el nivel de acetil-CoA total, así como la lipogénesis dependiente de glucosa y consecuentemente condujo a una reducción de la proliferación de las células cancerosas y a la disminución de la supervivencia tumoral.

Se observó una **sensibilidad diferenciada** [9] a la inhibición de ACL en las distintas células cancerosas: la sensibilidad variaba con la cantidad de glucosa utilizada y la consecuente producción de lactato, así las células altamente glicolíticas son más dependientes de la actividad ACL para su supervivencia. Esta adicción preferencial del metabolismo glucosa-a-lípido hace a ACL una **diana segura**, ya que las células con una tasa de crecimiento normal, serán significativamente menos influenciadas por su inhibición.

El **cáncer de pulmón** de células no pequeñas (cáncer de pulmón no microcítico) es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo y es un tumor típico que muestra una alta tasa de glucólisis y síntesis de ácidos grasos. Por lo tanto, centrarse en su metabolismo desregulado puede ser una estrategia atractiva para un posible tratamiento [75].

En concreto, el bloqueo de ACL en cáncer de pulmón de células no pequeñas **A549**, condujo a apoptosis celular, diferenciación e inhibición del crecimiento tumoral in vivo. La inhibición de la vía de **señalización PI3K/AKT** y la vía proteína quinasa activada por mitógeno (**MAPK**), estaban implicadas en el efecto anticancerígeno ejercido por el bloqueo de ACL junto a la administración de estatinas. Las células con ACL inhibida mostraron una disminución de la fosforilación de Akt y se manifestó que ACL era una diana de Akt, fosforilándose por esta en la **Ser-454** [76] [77]. El estudio en pacientes de cáncer de pulmón de células no pequeñas del transportador de glucosa 1 (**GLUT-1**) y la **expresión de ACL** reveló que, la alta expresión de estas **dos proteínas pronóstico** implicaba una baja supervivencia total. La explicación a este hecho se debe a la alta conexión de estas dos proteínas en la reprogramación de la célula tumoral: cuando hay una gran **disponibilidad de glucosa**, la actividad de ACL se incrementa para facilitar la síntesis de lípidos a partir de glucosa, y por ende una ventaja al crecimiento del tumor [78]. La reducción de ACL afecta significativamente la tumorigénesis mediada por Akt

in vivo [79], siendo estas células cancerosas dependientes Akt más sensibles a la muerte celular inducida por la extracción de glucosa.

Zaidi et. al (2012) [80] proponen una vía metabólica alternativa para producir acetil-CoA citosólico como recurso posible a la inactivación de ACL: enzima que también produce acetil-CoA utilizando **acetato** como sustrato (en vez de citrato como ACL) por el miembro 2º de la familia de enzimas **acil-CoA sintetasa 2** de cadena corta (**ACSS2**), cuya expresión se incrementa en células con **ACL inactiva**. El cambio glucosa-acetato seguido a la inactivación de ACL permite a las **células sobrevivir**, aunque mostraban una desequilibrada proliferación y un bajo nivel de acetilación de las histonas, por lo que se debe enfatizar que a pesar de este posible mecanismo compensatorio, ACL es necesaria para la proliferación celular [81].

Estudios clínicos demostraron como la inhibición selectiva de la ACL dio como resultado la inhibición del crecimiento [84] y la inducción a la apoptosis [85] de las células tumorales in vitro e in vivo [103]. La enzima ACL es el regulador del paso clave que puede convertir el flujo glicolítico alto en un aumento de la síntesis de lípidos, siendo la ACL un **objetivo molecular** con potencial oncogénico para la terapia del cáncer. El desarrollo de los inhibidores de la ACL como **agentes antineoplásicos** contra tumores humanos que han sufrido una conversión glucolítica plantea una nueva vía terapéutica contra el cáncer[86].

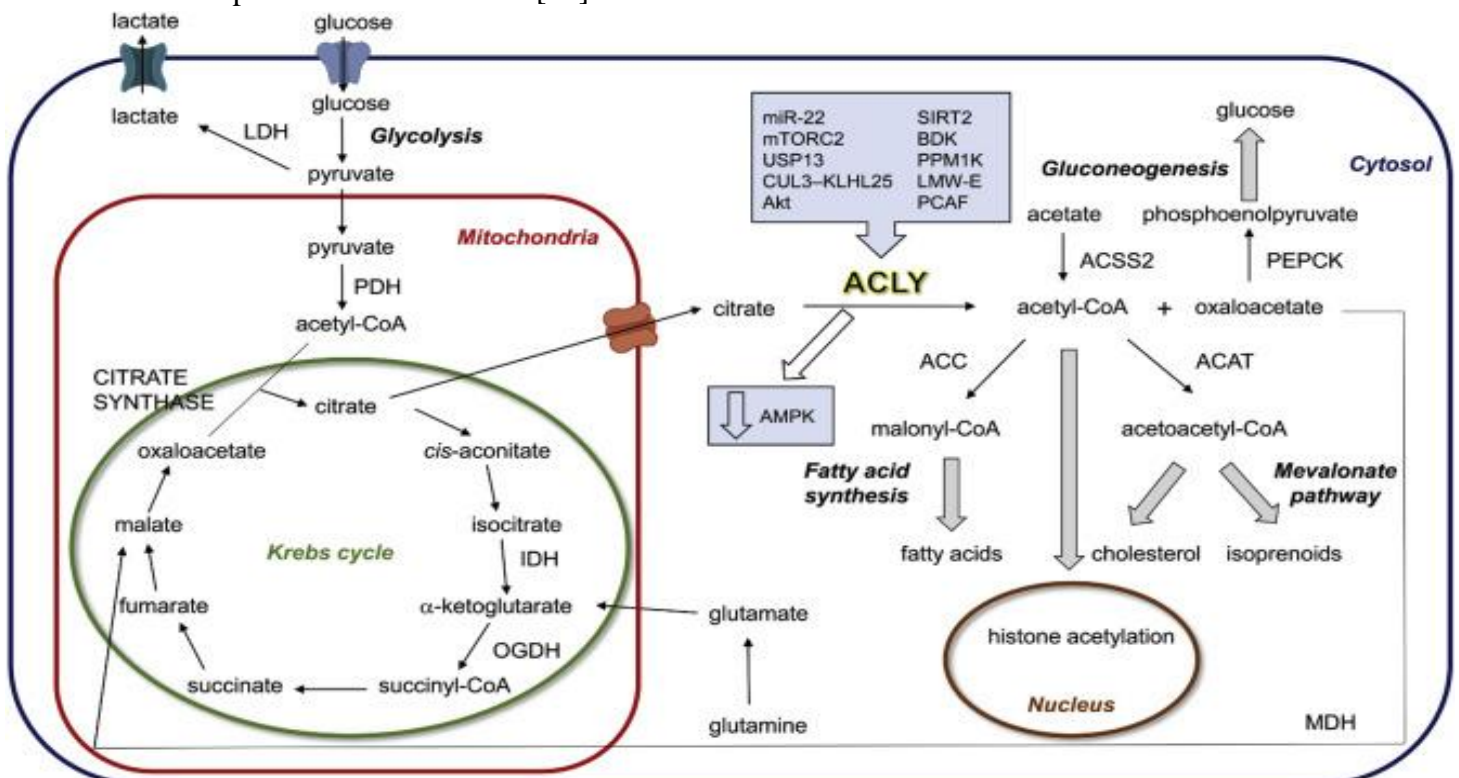
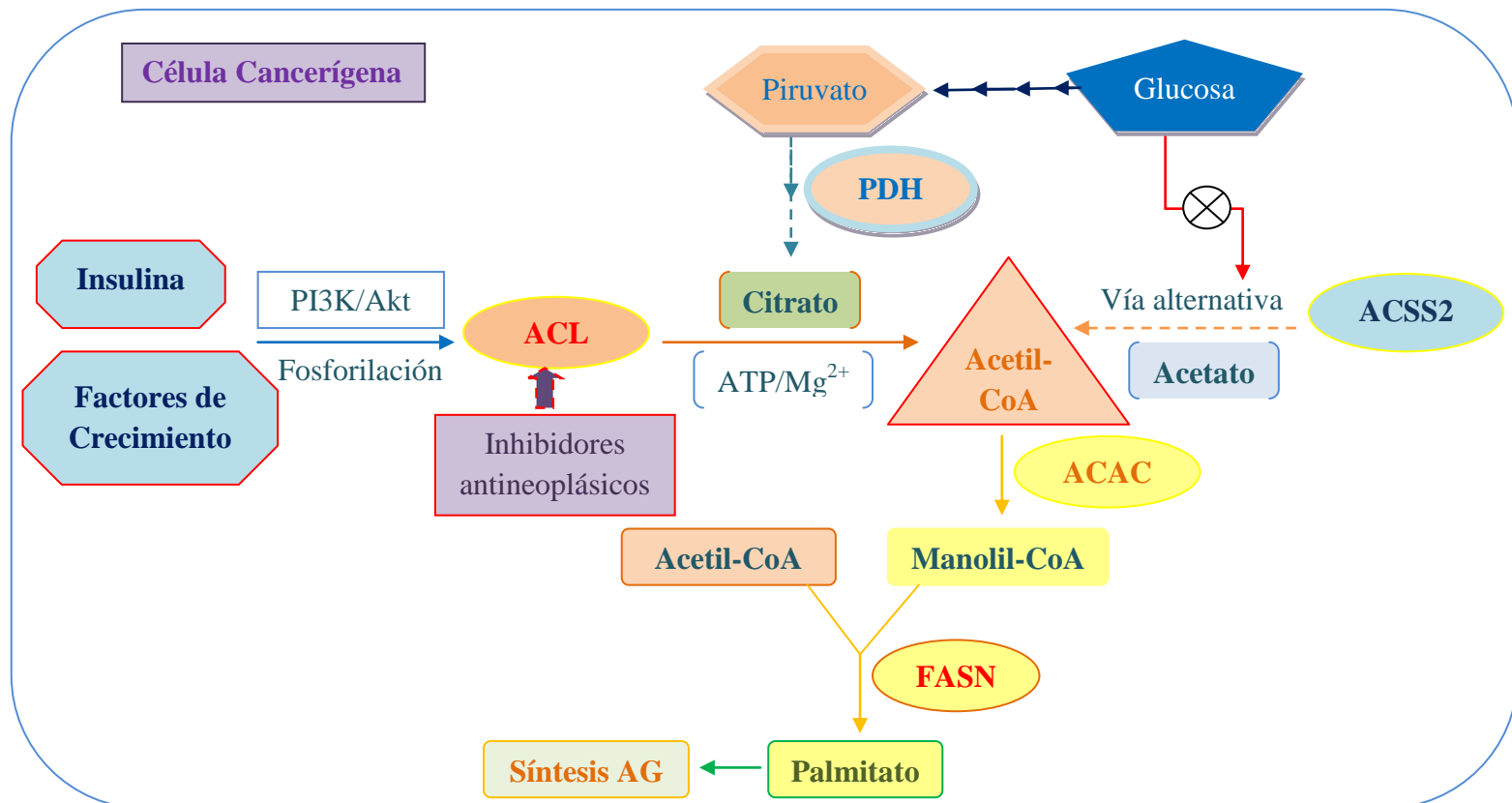


Fig. 10- Esquema general del mecanismo de acción de ACL, las casillas azules muestran factores que influyen o que están influenciados por ACL. Posible mecanismo compensatorio de ACSS2 tras la inactivación de ACL. Tomada de Granchi, C. (2018)

[87]



Esquema 2- Síntesis de ácidos grasos en la célula cancerosa. **PI3K/Akt**; vía de regulación en tumorigénesis de fosfatidilinositol-3-quinasa/quinasa-B. **ACAC**; acetil-CoA carboxilasa. **FASN**: ácido graso sintetasa. **ACL**; ATP citrato liasa como diana terapéutica para inhibidores antineoplásicos. **PDH**; piruvato deshidrogenasa. **ACSS-2**; Acil-CoA sintetasa-2. Obsérvese que en condiciones de baja captación celular de glucosa se genera una vía alternativa para generar Acetil-CoA citosólica a partir de Acetato por acción de ACSS-2. Por otro lado, la acetil-CoA como la malonil-CoA se usan en una reacción de condensación catalizada por FASN, para producir ácidos grasos de cadena larga. Esquema realizado por el autor del TFG

4.8 Inhibidores antineoplásicos de la ACL

Existe una gran variedad de compuestos inhibidores con diferentes actividades que actúan sobre la enzima ACL [88], pero nos centraremos en los compuestos más relevantes como posibles agentes anticancerígenos para el tratamiento del cáncer. La información específica de cada uno de ellos es aún limitada pero, sin embargo, conjugan un futuro prometedor para la terapia antineoplásica [89].

Compuesto 23

El compuesto 23 es un derivado sintético del inhibidor natural de la molécula Antrona, que está relacionado estructuralmente con la **Emodina** aislada de la planta herbal china *Rheum palmatum L.* [90] que presenta efectos anticancerosos en varios cánceres humanos.

Debido a su **estructura de quinona**, la Emodina puede interferir con el proceso de transporte de electrones y alterar el estado redox celular. Lo que puede explicar sus propiedades citotóxicas en diferentes sistemas [91].

El compuesto 23 se evaluó en estudios antiproliferativos en la línea celular de cáncer de pulmón de células no pequeñas A549: se alcanzó una **inhibición del crecimiento** a la concentración de 10 μ M. Además, el compuesto 23 redujo el tamaño de esferoides de las células madre cancerosas, reduciendo significativamente la potencia del cáncer. Siendo el compuesto 23 (Emodina bis-bromada [1d]) el inhibidor más potente de los estudios hasta 2018, con IC₅₀ de 2.9 μ M, lo que indica su fuerte función inhibitoria para la enfermedad del cáncer [92].

El Compuesto 23 tiene un amplio espectro de propiedades biológicas al atacar proteínas diferentes de ACL, puede contribuir al efecto anticancerígeno ejercido in vitro.

Compuesto 23	
Nombre común	Emodina bis-bromada
Nomenclatura sistémica	1,3,8-trihidroxi-2,4-dibromo-6-metil-antraquinona
Concentración media máxima inhibitoria	IC 50 = 2,9µM
Actividad	Antiproliferativa en células cancerosas
Ensayo	In vivo en ratones

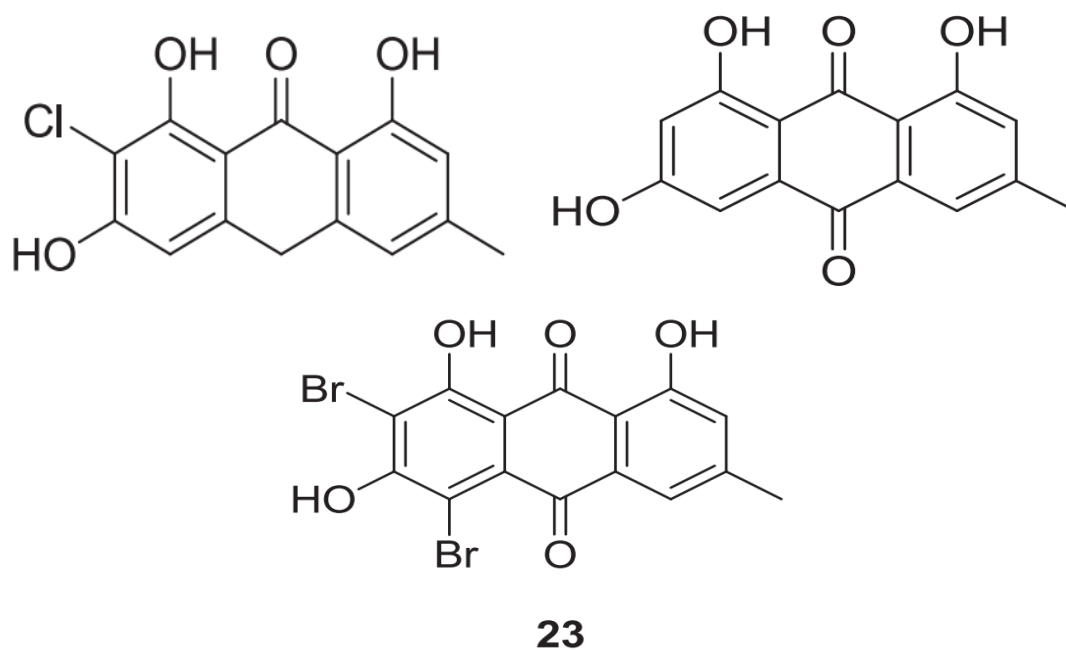
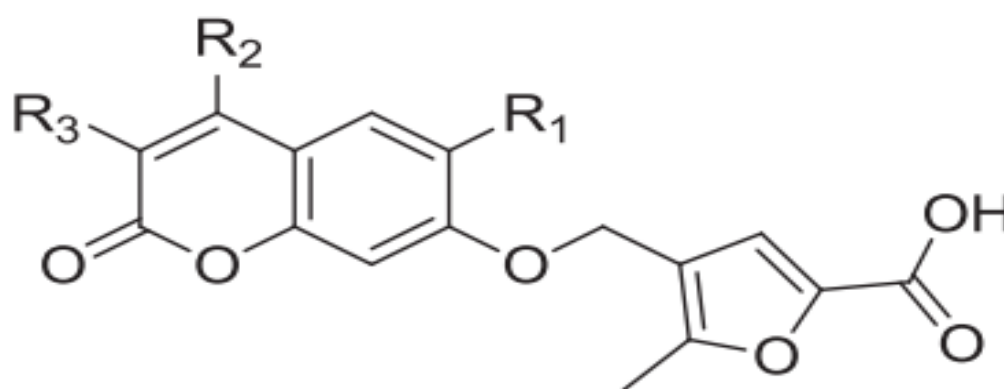


Fig. 11 – inhibidor natural **Antrona** (2-cloro-1,3,8-trihidroxi-6-metil-10H-antracen-9-ona), a la derecha la **Emodina** y el inhibidor sintético **Compuesto 23**. Tomada de Granchi C. (2018) [8]

Compuesto 24 a-b

El Compuesto 24 a-b es un inhibidor sintético derivado del **ácido furoico** [93] que posee actividad hipolemiante al inhibir a ACL. Los compuestos 24a y 24b alcanzaron aproximadamente una inhibición total en 100 μ M, resultando en valores IC₅₀ de 4.1-13.8 μ M. El 24a es un inhibidor activo con una inhibición del 88% a 100 μ M. Los compuestos 24a y 25 sugirieron que se unían principalmente en el dominio de unión a citrato, parcialmente superpuesto con el dominio **alostérico hidrofóbico** [94].



24a-b

a: R₁ = *n*-Pr, R₂ = Ph, R₃ = H;
b: R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = Bn.

Fig. 12 – Estructura química del Compuesto 24. Tomada de Granchi C. (2018) [8]

Compuesto 24 a-b	
Nombre común	Derivado sintético furoico
Nomenclatura sistémica	ácidos 2-furoicos-4-sustituidos
Concentración media máxima inhibitoria	IC 50 = 4.1 μ M (24a) y 13.8 μ M (24b)
Actividad	Reducción de enfermedad cáncer
Ensayo	Ensayos enzimáticos in vitro

Compuesto 25

El tratamiento con el compuesto 25 [95] a 10-25 μ M durante 48h determinó una disminución dependiente de la dosis de las células madre del cáncer y un aumento en la población de células no madre del cáncer, lo que respalda el importante papel de ACL en las células no madre cancerosas.

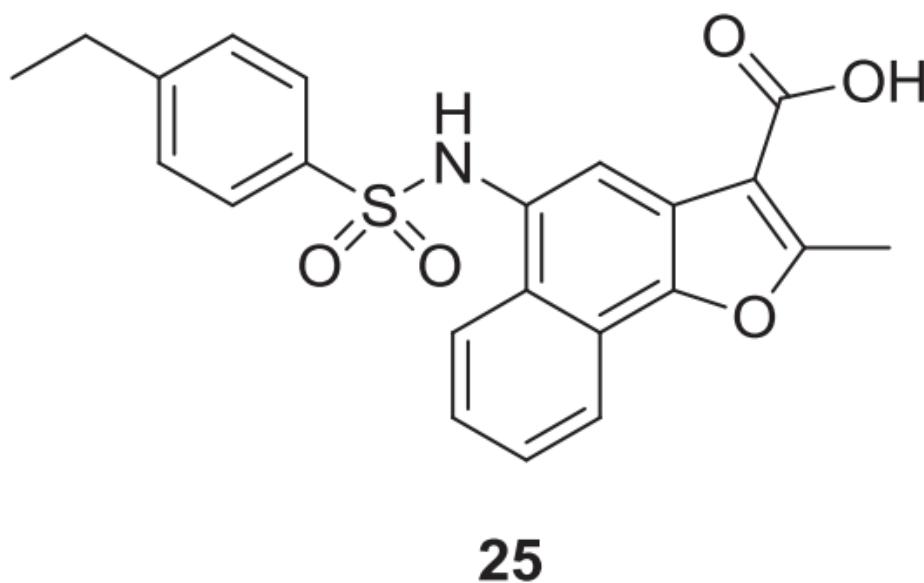


Fig. 13 – Estructura química del Compuesto 25. Tomada de Granchi C. (2018) [96]

Compuesto 25	
Nombre común	Derivado sintético
Nomenclatura sistémica	ácido 5-sulfonamido-naftofuran-3-carboxílico
Concentración media máxima inhibitoria	IC 50 = 13.8 μ M
Actividad	Reducción de enfermedad cáncer
Ensayo	Estudios in vitro

Inhibidor NDI-091143

El compuesto **NDI-091143** es un nuevo inhibidor de ACL sintetizado por Wei J. et al (2019) [11], cuyos efectos se manifiestan desde el rango **nanomolar**, con valores de IC₅₀ de 2.1-4.8nM) y demostró ser un inhibidor competitivo frente al sustrato citrato (valor de Ki de 7.0nM) [112].

NDI-091143	
Nombre común	Derivado sintético
Nomenclatura sistémica	2-hidroxi-N-arilbensulfonamidas
Concentración media máxima inhibitoria	IC ₅₀ = 2,1-4,8 nM
Actividad	Reducción de enfermedad cáncer
Ensayo	Estudios en células e in vivo [111]

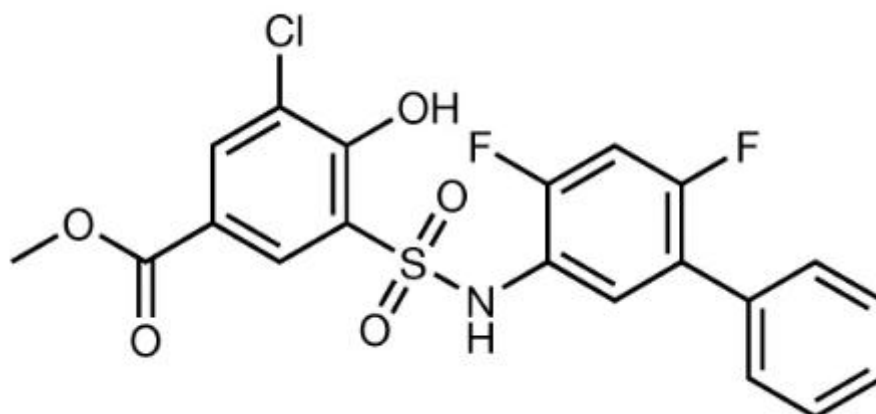


Fig.14- Estructura química de NDI-091143 tomada de Wei J. et al. (2019) [109]

Wei J. et al. (2019) identificó que la unión del inhibidor de ACL, NDI-091143 se sitúa en el **dominio del citrato**, en concreto en pero una región hidrófoba del dominio que es diferente del sitio que normalmente alberga el sustrato polar citrato. Se observó que NDI-091143 requería un **cambio conformacional** en la región C-terminal de ACL. Los residuos **Ile-344** y **Arg-379** son los causantes de este cambio, en donde Ile344 se mueve hacia el sitio de unión del citrato y la cadena lateral Arg-379 (que normalmente establece una interacción iónica con el citrato) se desplaza, permitiendo la unión del inhibidor.

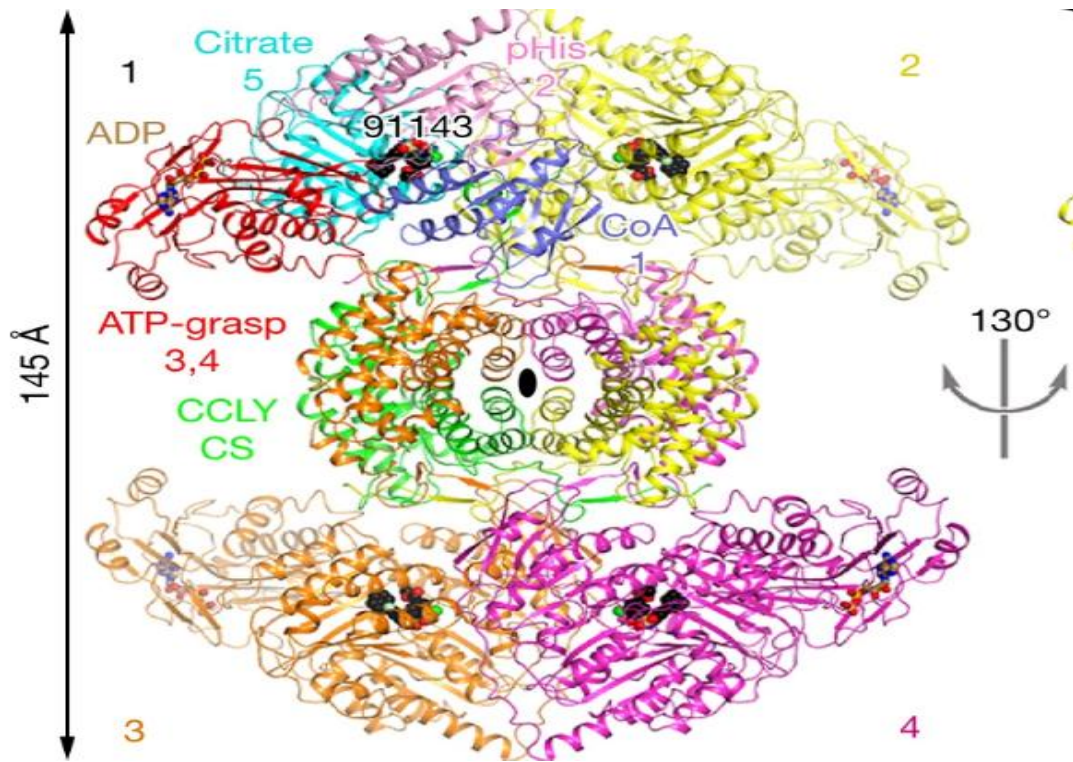


Fig.15- Estructura general del tetrámero ACL humano en complejo con NDI-091143 y ADP. Tomada de Wei J. et al. (2019) [113]

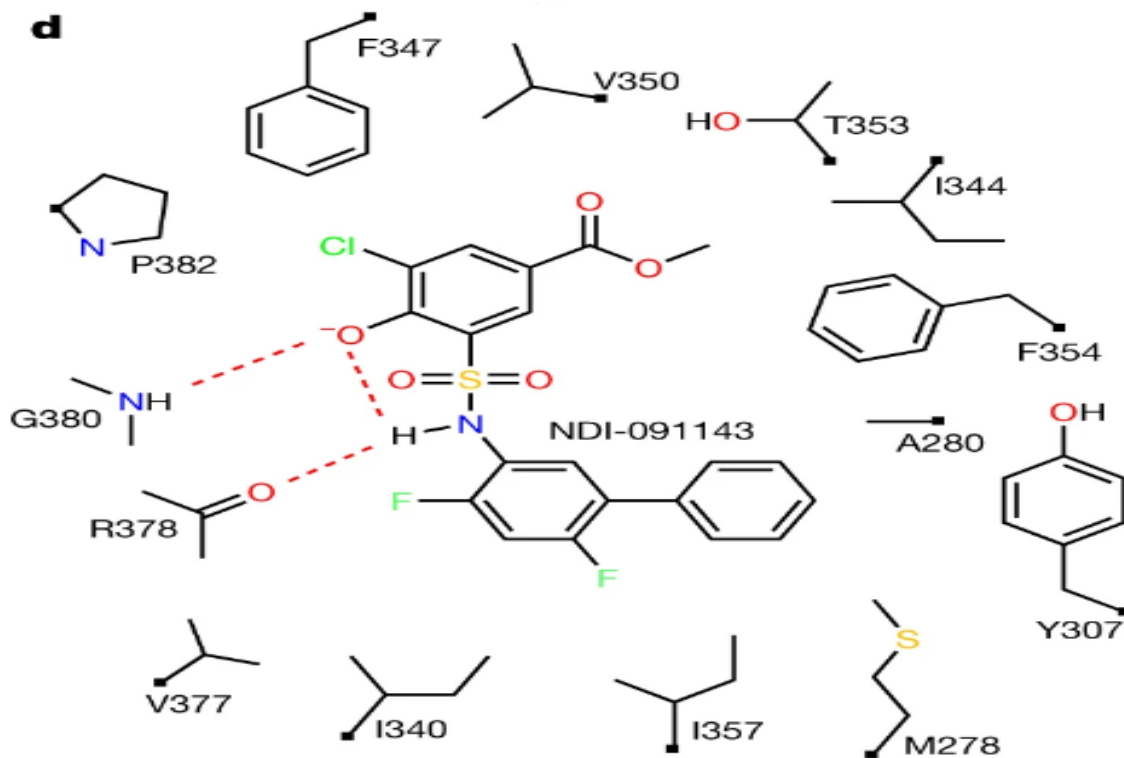


Fig.16- (d) Dibujo esquemático de las interacciones entre NDI-091143 y el dominio citrato de ACL. Tomada de Wei J. et al. (2019) [110]

Inhibidor alostérico NDI-091143, fácilmente sintetizable, abre el camino a una nueva y prometedora estrategia para atacar a ACL. Pues el modo de unión explica la relación estructura-actividad de este compuesto, el sitio alostérico refuerza a ACL como una atractiva **diana terapéutica** para el desarrollo de nuevos inhibidores anticancerígenos.

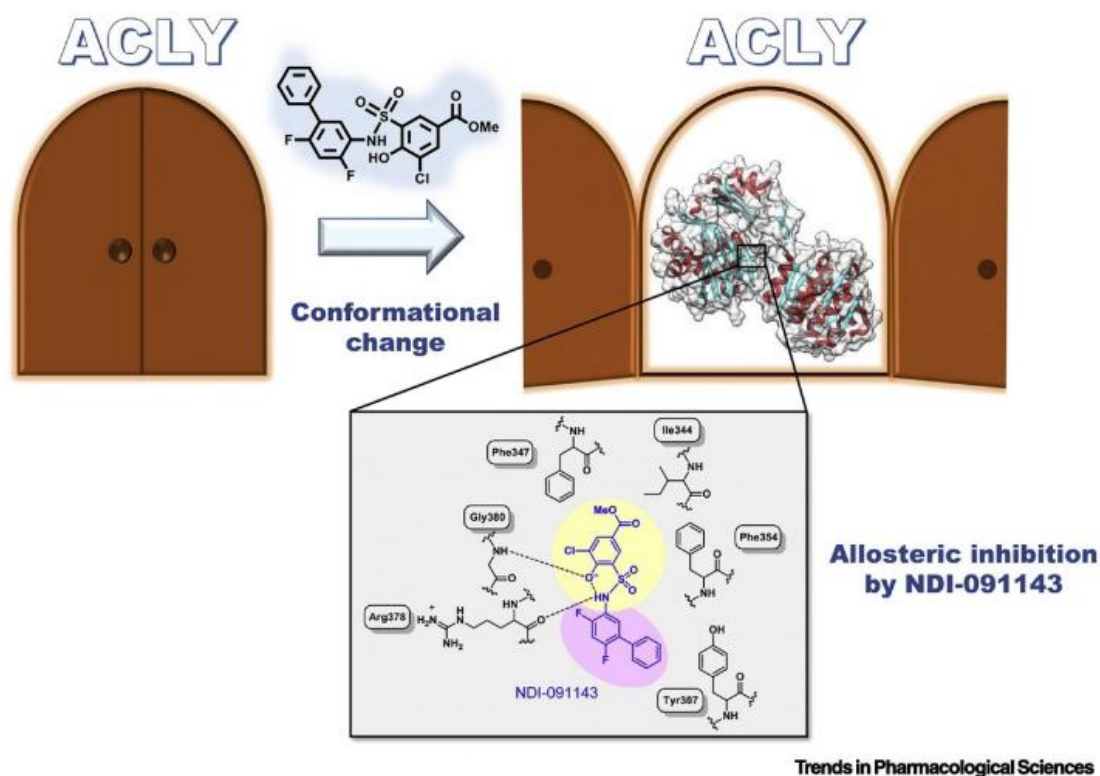


Fig. 17 - Cambios estructurales de ACL relacionados con la inhibición alostérica de **NDI-091143**. Los cambios conformacionales en la ACL humana, se representan como una ventana abriéndose que permite entrar al inhibidor NDI-091143 en lugar de al sustrato citrato. Wei, J. et al. (2019) [97], muestran que el inhibidor NDI-091143, forma **enlaces de hidrógeno** con Arg-378 y Gly-380 en un sitio de unión alostérico hidrofóbico, en el interior de ACL. Los círculos amarillo y rosa resaltan el anillo fenólico polar y la porción hidrofóbica 2,4-difluoro-bifenil del NDI-091143, respectivamente. Tomada de Granchi C. (2019) [98]

En resumen, la actual terapia contra el cáncer, la **quimioterapia** [99] con radiofármacos implica graves efectos adversos asociados a su tratamiento debido a su alta toxicidad. El objetivo actual es reducir la quimioterapia al asociarla a fármacos

antineoplásicos o medicamentos estándar que potencien a los radiofármacos o contrarresten sus efectos indeseados, reduciendo la toxicidad y así mejorar la eficacia del tratamiento y la calidad de vida del paciente[100].

Los inhibidores de ACL descritos hasta ahora, son bastante específicos para esta enzima y no así, para otras enzimas que utilizan citrato. La inhibición de la ACL al disminuir el crecimiento de los tumores, inducir la **apoptosis** de las células cancerígenas y regular la aparición de metástasis, lo convierten en un prometedor tratamiento que evitaría los numerosos efectos adversos presentes en la terapia antineoplásica actual.

Se ha de destacar, que la inhibición ACL tiene especial relevancia en los cánceres con alta lipogénesis dependiente de la glucosa, como el caso del **cáncer pulmonar** de células no pequeñas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo[101] y el tabaquismo es el principal factor de riesgo (el 22% de las muertes por cáncer). El cáncer pulmonar es el tipo de cáncer más frecuente en el mundo y según la OMS, ocasionó 1.69 millones de defunciones. En España, según la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) se detecta 28.645 nuevos casos de cáncer de pulmón cada año[102]. La OMS tiene como objetivo según el “*Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020*”, reducir en un 25% la mortalidad prematura causada por el cáncer. La **orientación terapéutica de ACL**, por si sola, no es suficiente para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, los enfoques combinatorios dirigidos a varias enzimas metabólicas resulta la elección más eficaz y beneficiosos en una terapia anticancerosa [115], lo que presupone que la nueva terapia de inhibición ACL dotará de una posible nueva línea de fármacos antineoplásicos.

CONCLUSIONES

1.- La posición estratégica de la enzima ATP citrato liasa, queda corroborado con la observación de que aparece en la encrucijada entre el metabolismo glicolítico y lipogénico. Este enzima cataliza la conversión del citrato procedente de la mitocondria y el coenzima A en oxalacetato y acetil-CoA citosólicos. Éste último, es el precursor de los ácidos grasos y el colesterol, por lo que esta enzima se ha convertido en el objetivo de nuevos tratamientos dietéticos en dislipidemias y terapias anticancerígenas.

2.- La inhibición de la ACL desde el punto de vista dietético para el tratamiento de trastornos metabólicos como la obesidad y sus patologías concomitantes (hipertensión, diabetes, etc.) a través de su inhibidor natural, ácido hidroxícítrico, lo han convertido en un excelente producto dietético en la sección de parafarmacia.

3.- Desde el punto de vista farmacológico, en el tratamiento de dislipidemias, la inhibición de ACL por inhibidores sintéticos, como el ácido bempedoico, supone una alternativa en la intolerancia a la estatinas y una nueva ventana farmacológica en dislipidemias resistentes, en asociación a Ezetimiba.

4.- Los tumores agresivos presentan un metabolismo desregulado que compromete a la vía glicolítica y la síntesis de ácidos grasos. Es en este contexto, donde la ACL representa la interconexión entre las dos principales alteraciones metabólicas típicas de los tumores: el metabolismo aberrante de la glucosa y los lípidos.

5.- La ACL es la enzima final de la cascada glicolítica y a la vez el comienzo de la síntesis lipídica. La inhibición de ACL conduce a detener producción acetil-CoA en un punto superior para la síntesis de lípidos, siendo un abordaje del metabolismo de la glucosa en células cancerosas en crecimiento aberrante (tumor) viable.

6.- La expresión incrementada de ACL en muchos tipos de tumores y la actividad antiproliferativa in vivo e in vitro, evidencian la implicación de esta enzima como una diana terapéutica para el tratamiento del cáncer, en concreto para aquéllos dependientes de la vía glicolítica para su síntesis lipídica de novo.

7.- Varios inhibidores naturales y sintéticos de ACL se han desarrollado con actividad antineoplásica, pero la mayoría de ellos presenta una baja actividad. La muy

reciente aparición del inhibidor alostérico NDI-091143, revela un sitio de unión hidrofóbico diferente del sitio de fijación del sustrato citrato. Este encuentro favorece el desarrollo de nuevos inhibidores alostéricos como fármacos potenciales anticancerígenos.

8.- En el cáncer pulmonar de células no pequeñas, caracterizado por su dependencia del metabolismo lipídico dependiente de glucosa, la inhibición de ACL condujo a la apoptosis y la diferenciación celular, con la inhibición resultante del crecimiento tumoral.

9.- La inhibición de la ACL supondrán un punto estratégico de los estudios encaminados a la optimización de inhibidores anticancerígenos con menor toxicidad que los empleados en las terapias antineoplásicas existentes.

En conclusión, la regulación de la enzima ACL representa una nueva ventana terapéutica para el tratamiento de las dislipidemias y una posible estrategia anticancerígena en las células cancerosas dependientes de su vía metabólica, son estos dos aspectos los que determinan a la ACL como una enzima estratégica para el futuro de la Salud Humana y la Farmacología.

Expresión de gratitud

Quisiera dar mis más sinceras gracias a mis padres ya que sin su apoyo incondicional no me habría planteado iniciar un grado universitario. A la Universidad de la Laguna la cual ha sido la responsable de formarme como el profesional que soy hoy, a la Facultad de Farmacia por brindarme unos duros pero agradables años de estudio, en especial a sus bibliotecas donde he pasado tantas horas. Y en especial a mi profesora Marisol Guerra Marichal por otorgarme el respaldo y la información sin la cual no habría podido realizar este trabajo de fin de grado.

Referencias Bibliográficas

- [1]. Chypre M., Zaidi N., Smans K. (2012) *ATP-citrato liasa: una mini-revisión*. BBRC. 422, 1, pp.1-4 (fecha consulta 06/04/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X12008339?via%3Dihub#b0055>
- [2]. Zaidi N., Swinnen J.V. y Smans K. (2012) *ATP-Citrate Lyase: un jugador clave en el metabolismo del cáncer*. Cáncer Research, 72 (15); pp.3709–3714 (fecha consulta 11/04/2019) <http://cancerres.aacrjournals.org/content/72/15/3709>
- [3]. Wakil, SJ, Stoops, JK & Joshi, VC (1983) *Síntesis de ácidos grasos y su regulación*. Annu. Rev. Biochem. 52, 537–579 (fecha consulta 20/06/2019)
<https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.bi.52.070183.002541>
- [4]. Tong L. (2013) *Estructura y función de las carboxilasas dependientes de la biotina*. Cell. Mol. Life Sci. 70, 863–891 (fecha consulta 11/06/2019)
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00018-012-1096-0>
- [5]. Goldstein, JL & Brown, MS (1990) *La regulación de la vía del mevalonato*. Nature 343, 425–430 fecha consulta 11/06/2019
<https://www.nature.com/articles/343425a0>
- [6]. Wellen K.E., Hatzivassiliou G., Sachdeva U.M., Bui T.V., Justin R.C., Thompson B.C (2009) *ATP-citrato liasa vincula el metabolismo celular con la acetilación de histonas*. Science 324, 1076–1080 fecha consulta 12/06/2019
<https://science.sciencemag.org/content/324/5930/1076>
- [7]. McTaggart, S.J. (2006) *Proteínas isopreniladas*. Cell. Mol. Life Sci. 63, 255–267 (fecha consulta 20/06/2019)
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00018-005-5298-6>
- [8]. Granchi, C. (2018) *Inhibidores de la ATP citrato liasa (ACLY): una estrategia contra el cáncer en la encrucijada del metabolismo de la glucosa y los lípidos*.

- European Journal of Medicinal Chemistry 157; pp. 1276-1291 (fecha consulta 11/03/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523418307736?via%3Dihub#bib11>
- [9]. Hatzivassiliou, G., Zhao F, Bauer D.E, Andreadis C., Shaw A. N., Dashyant Dhanak D., Sunil R. Hingorani S.R., Tuveson D.A., Thompson C.B. (2005) *La inhibición de la ATP citrato liasa puede suprimir el crecimiento de células*. Cancer Cell 8, 311–321 (fecha consulta 03/04/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610805003016?via%3Dihub>
- [10]. Burke, A.C. & Huff, M.W. (2017) *ATP-citrato liasa: genética, biología molecular y objetivo terapéutico para la dislipidemia*. Curr. Op in Lipidol. 28, 193–200 (fecha consulta 20/06/2019)
<https://insights.ovid.com/crossref?an=00041433-201704000-00015>
- [11]. Wei J., Leit S , Kuai J , Therrien E, Rafi S, Harwood H. J. Jr , DeLaBarre B. & Tong L. (2019) *Un mecanismo alostérico para la potente inhibición de la ATP-citrato liasa humana*. Nature; 568: 566-570 (fecha consulta 20/06/2019)
<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1094-6>
- [12]. Lemus H.N., Mendivil C.O. MD, PhD (2015) *Adenosina trifosfato citrato liasa: objetivo emergente en el tratamiento de la Dislipidemia*. Diario de Lipidología Clínica 9, 3; pp. 384-389
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933287415000380?via%3Dihub#bib13> (fecha consulta 11/03/2019)
- [13]. Wang Q, Li S, Jiang L, Zhou Y , Li Z , Shao M , Li W , Liu Y (2010) *La deficiencia en la ATP-citrato liasa hepática afecta la movilización de triglicéridos VLDL y la composición de ácidos grasos del hígado en ratones*. J Lipid Res. 51:2516–2526 (fecha consulta 12/03/2019)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488800>

- [14]. Fukuda H, Katsurada A, Iritani N (1992) *Efectos de los nutrientes y las hormonas en la expresión génica de ATP citrato-liasa en el hígado de rata*. Eur. J. Biochem. 209; pp. 217–222 (fecha consulta 20/06/2019)
<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1432-1033.1992.tb17279.x>
- [15]. Chu K.Y, Lin Y, Hendel A, Kulpa J.E, Brownsey R.W., Johnson J.D. (2010) *ATP-citrate lyase reduction mediates palmitate-induced apoptosis in pancreatic beta cells*, J. Biol. Chem. 285; pp. 32606–32615 (fecha consulta 20/06/2019)
<https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-77957795415&origin=inward&txGid=e20c3e54b6446d9c1e60581bc28ec731>
- [16]. Linn T.C., Srere P.A. (1984) *Unión de citrato liasa de ATP a la fracción microsomal del hígado de rata*. J. Biol. Chem. 259 13379–13384 (fecha consulta 20/06/2019) <http://www.jbc.org/content/259/21/13379.short>
- [17]. Wellen K.E., Hatzivassiliou G., Sachdeva U.M., Bui T.V., Justin R.C., Thompson B.C (2009) *ATP-citrato liasa vincula el metabolismo celular con la acetilación de histonas*. Science 324, 1076–1080 (fecha consulta 12/06/2019)
<https://science.sciencemag.org/content/324/5930/1076>
- [18]. Chypre M., Zaidi N., Smans K. (2012) *ATP-citrato liasa: una mini-revisión*. BBRC. 422, 1, pp.1-4 (fecha consulta 06/04/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X12008339?via%3Dihub#b0055>
- [19]. Fukuda H., Katsurada A., Iritani N. (1992) *Efectos de los nutrientes y las hormonas en la expresión génica de ATP citrato-liasa en el hígado de rata*. 209, 1; pp. 217–222 (fecha consulta 11/06/2019)
<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1432-1033.1992.tb17279.x>
- [20]. Plowman D.M., Cleland W.W. (1967) *Purificación y estudios cinéticos de la enzima de escisión de citrato*, J. Biol. Chem. 242, pp. 4366-4374 (fecha consulta 20/06/2019) <http://www.jbc.org/content/242/18/4239.short>

- [21]. Fan F., Williams H.J., Boyer J.G., Graham T.L., Zhao H., Lehr R., H. Qi, B. Schwartz, F.M. Raushel, T.D. Meek, (2012) *En el mecanismo catalítico de la ATP citrato liasa humana*. *Biochemistry* 51, pp. 5198-5211
<https://doi.org/10.1021/bi300611s> (fecha consulta 10/04/2019)
- [22]. Sun T., Hayakawa K., Bateman KS, Fraser ME (2010) *Identificación del sitio de unión al citrato de la ATP-citrato liasa humana mediante cristalografía de rayos-X*. *J. Biol. Chem.* 285: pp. 27418-27428 (fecha consulta 06/04/2019)
<http://www.jbc.org/content/285/35/27418.short>
- [23]. Nelson, D. y Cox, M. (2009) “*Biosíntesis de Lípidos; El acetato sale de la mitocondria en forma de citrato*” En: CUCHILLO, C. (Coord.), *Lehninger Principios de Bioquímica 5ª ed.* Barcelona: Eds. Omega. Pp. 813-814
- [24]. Marks A.D., Lieberman M. (2013) *Basic Medical Biochemistry, a clinical approach*. 4ª ed., Wolters Kluwer. Pp.681
- [25]. Lemus H.N., C. O. Mendivil MD, PhD (2015) *Adenosina trifosfato citrato liasa: objetivo emergente en el tratamiento de la Dislipidemia*. *Diario de Lipidología Clínica* 9, 3; pp. 384-389 (Fecha consulta 11/03/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933287415000380?via%3Dihub#bib13>
- [26]. Fukuda H., Katsurada A, Iritani N. (1992) *Efectos de los nutrientes y las hormonas en la expresión génica de ATP citrato-liasa en el hígado de rata*. 209, 1; pp. 217–222 (fecha consulta 06/04/2019)
<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1432-1033.1992.tb17279.x>
- [27]. Sun T., Hayakawa K., Bateman KS, Fraser ME (2010) *Identificación del sitio de unión al citrato de la ATP-citrato liasa humana mediante cristalografía de rayos-X* (fecha consulta 06/04/2019)
<http://www.jbc.org/content/285/35/27418.short>

- [28]. Sun T., Hayakawa K., Fraser ME (2011) *ADP-Mg²⁺ + unido al dominio ATP-agarre de la ATP-citrato liasa*. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun, 67, pp. 1168 – 1172 (fecha consulta 03/04/2019)
<https://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?tt5024>
- [29]. Shi L, Tu B.P, (2015) *Acetil-CoA y la regulación del metabolismo: mecanismos y consecuencias*. Curr. Opin. Cell Biol. 33, pp. 125-131,
<https://doi.org/10.1016/j.ceb.2015.02.003> fecha consulta 10/04/2019
- [30]. Cholesterol Treatment Trialists (CTT), B. Mihaylova, J. Emberson , L. Blackwell, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gris A, Collins R, Baigent C (2012) *Los efectos de reducir el colesterol LDL con el tratamiento con estatinas en personas con bajo riesgo de enfermedad vascular: metanálisis de datos individuales de 27 ensayos aleatorizados*. Lancet; 380, pp. 581–590
fecha consulta 09/04/2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22607822>
- [31]. WHO; Organización Mundial de la Salud. *Enfermedad Cardiovascular*
https://www.who.int/cardiovascular_diseases/priorities/en/
fecha consulta 08/04/2019
- [32]. Soni M.G., Bardana G.A, Preuss H.G., S.J. Stohs, S.E. Ohia, D. Bagchi, *Evaluación de la seguridad de (-)-ácido hidroxycítrico y Super CitriMax®, una nueva sal de calcio/potasio*. Toxicología alimentaria y química 42, 9, 1513-1523 (fecha consulta 6/03/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869150400153X?via%3Dihub>
- [33]. TOXNET: Ácido Hidroxycítrico, N° CAS: 6205-14-7
<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~yfMJOd:5> (06/03/2019)
- [34]. Jakopin Z (2019) *Riesgos asociados a los quemadores de grasa: una perspectiva toxicológica*. Toxicología alimentaria y química 123; pp. 205-224 (fecha consulta 14/04/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691518307907>

- [35]. TOXNET: Garcinia, N° CASRN: 9000-25-3 (fecha consulta 06/03/2019)
<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~AhyIYo:4>
- [36]. Karri S, Sharma S, Hatware K, Patil K (2019) *Los agentes naturales contra la obesidad y su papel terapéutico en el tratamiento de la obesidad: una perspectiva de tendencia futura*. Biomedicina y Farmacoterapia; 110 pp. 224-238. (fecha consulta 14/04/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218345554>
- [37]. Lemus H N., Mendivil C O. MD, PhD (2015) *Adenosina trifosfato citrato liasa: objetivo emergente en el tratamiento de la Dislipidemia*. Diario de Lipidología Clínica 9, 3; pp. 384-389
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933287415000380?via%3Dihub#bib2> fecha consulta 06/03/2019
- [38]. Diane MacDougall , James Vanderlugt , Noah Rosenberg , Lorenzo DiCarlo , Marcos Milad , Janice Margulies y Roger Newton (2013) *ETC-1002, un modulador de la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina y adenosina trifosfato-citrato liasa, fue seguro y redujo la lipoproteína-colesterol de baja densidad en voluntarios*, 61 (Suppl1), pp. E1463
http://www.onlinejacc.org/content/61/10_Supplement/E1463
- [39]. Pinkosky SL, Newton R S., Día E.A, Ford R J., Lhotak S, Austin R C., Abedul C M., Smith B K., Filippov S, Groot P. HE, Gregory R. Steinberg Y, Lalwani N D (2016) *La inhibición de la ATP-citrato liasa específica del hígado por el ácido bempedoico disminuye la LDL-C y atenúa la aterosclerosis* Nat. Comun., 7, pp. 13457 (fecha consulta 10/04/2019)
<https://www.nature.com/articles/ncomms13457>
- [40]. Bilen O. & Ballantyne CM. (2016) *Ácido bempedoico (ETC-1002): un inhibidor en investigación de la ATP citrato liasa*. Curr. Atherosclerosis Rep. , 18, p.61 fecha consulta 05/04/2019
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5035316/>

- [41]. Pinkosky SL, Filippov S., Srivastava RAK, Hanselman JC, Bradshaw CD, Hurley TR, Cramer CT, Spahr MA, Brant AF, JL Houghton , C. Baker , M. Naples , K. Adeli , RS Newton (2013) *La proteína quinasa activada por AMP y la ATP-citrato liasa son dos dianas moleculares distintas para ETC-1002, un nuevo regulador de molécula pequeña del metabolismo de los lípidos y los carbohidratos.* J Lipid Res. 54, 1: pp. 134-151
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3520520/>
fecha consulta 09/04/2019
- [42]. ClinicalTrials.gov id: NCT 02178098 (2014) *Evaluación de ETC-1002 en pacientes con hipercolesterolemia e hipertensión* fecha consulta 09/04/2019
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098>
- [43]. Samsoundar JP., Burke AC., Sutherland BG., Telford DE, Sawyez CG., Edwards JY, Pinkosky SL, NMurray RS, HuffDel W (2017) *Prevención de la desregulación metabólica inducida por la dieta, la inflamación y la aterosclerosis en ratones Ldlr -/- mediante el tratamiento con el ácido bempedoico inhibidor de la ATP-citrato liasa.* ATVB 37 (4)
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.116.308963>
fecha consulta 10/04/2019
- [44]. Burke AC, Telford DE, Sutherland BG, Edwards JY, Sawyez CG, Hugh P, Barrett R, RS. Newton, J. Geoffrey Pickeringy Murray W. HuffDel (2018) *El ácido bempedoico disminuye el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y atenúa la aterosclerosis en el deficiente del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR+/- y LDLR-/-).* Arteriosclerosis, trombosis y biología vascular. 38: 1178–1190 fecha consulta 09/04/2019
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.117.310676>
- [45]. Ford J., Round P. & Kastelein J. (2018) *Composición farmacéutica y combinación terapéutica que comprende un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol y un inhibidor de la ATP citrato liasa-ATP.* WO2017023165 <https://patents.google.com/patent/US20180000818A1/en>
fecha consulta 08/04/2019

- [46]. Burke A.C., & Huff M.W. (2017) ATP-citrate lyase: genetics, molecular biology and therapeutic target for dyslipidemia. *Curr Opin: Genetics and molecular biology*, 28 (2) (fecha consulta 12/04/2019)
- [47]. Taylor F., Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Smith GD, Ward K & Ebrahim S (2013) *Estatinas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular*. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, pág.CD004816 (fecha consulta 13/04/2019)
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004816.pub5/full> [En este caso se debe copiar la URL directamente]
- [48]. M. Alberton, P. Wu, E. Druyts, M. Briel, EJ Mills (2012) *Eventos adversos asociados con los tratamientos con estatinas individuales para la enfermedad cardiovascular: un metanálisis de comparación indirecta*. *International Journal of Medicine*, Volumen 105, Número 2, páginas 145–157 (fecha consulta 09/04/2019)
<https://academic.oup.com/qjmed/article/105/2/145/1573120#87440983>
- [49]. Harper CR & Jacobson TA (2007) *El amplio espectro de la miopatía de estatinas: de la mialgia a la rabdomiólisis*. *Curr Opin Lipidol* 18 (4): 401-8
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620856/> fecha consulta 10/04/2019
- [50]. Furberg CD & Pitt B. (2001) *Withdrawal of cerivastatin from the world market*, *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, 2 (5): 205-207 fecha consulta 09/04/2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC59524/>
- [51]. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, et al. (2010) *Las estatinas y el riesgo de diabetes incidente: un metanálisis de colaboración de los ensayos aleatorizados de estatinas*. *Lancet* 375 (9716): 735-42 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20167359> fecha consulta 11/04/2019
- [52]. Alberton M, Wu P, Druyts E, Briel M, Mills EJ (2012) *Los eventos adversos asociados con los tratamientos con estatinas individuales para la enfermedad cardiovascular: un metanálisis de comparación indirecta*. *QJM: An*

- Internacional Journal of Medicine* 105 (2); 145-157 Fecha consulta 09/04/2019
<https://academic.oup.com/qjmed/article/105/2/145/1573120>
- [53]. Virani S.S. MD, Woodard LD, JM Akeroyd, DJ Ramsey, CM Ballantyne, LA Petersen, MPH (2014) *¿El tratamiento con estatinas de alta intensidad se asocia con una adherencia a las estatinas más baja en comparación con el tratamiento con estatinas de intensidad baja a moderada?* American College of Cardiology/American Heart Association 37 (11) (fecha consulta 09/04/2019)
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/clc.22343>
- [54]. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, MacDougall DE, McBride SJ, Margulies JR, Newton RS (2015) *Uso de ETC-1002 para tratar la hipercolesterolemia en pacientes con intolerancia a las estatinas*. J Clin Lipidol. 9 (3): 295-304 (fecha consulta 10/03/2019) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26073387>
- [55]. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, McKenney JM, Ballantyne CM (2016) *El tratamiento con ETC-1002 solo y en combinación con ezetimiba reduce el colesterol LDL en pacientes hipercolesterolémicos con o sin intolerancia a las estatinas*. J Clin Lipidol. 10 (3): 556-67 (fecha consulta 12/03/2019)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27206943>
- [56]. Burke A.C, Telford D.E, Huff M.W. (2019) *Ácido bempedoico: Efectos sobre el metabolismo de las lipoproteínas y la aterosclerosis*. Curr Opin Lipidol; 30 (1): 1-9 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30586346> (fecha consulta 10/03/2019)
- [57]. M. Ruscica, M. Banach, A. Sahebkar, A. Corsini y CR Sirtori (2019) *ETC-1002 (ácido bempedoico) para el tratamiento de la hiperlipidemia: de estudios preclínicos a ensayos de fase 3. Opinión de expertos sobre farmacoterapia* 20, 7; pp. 791-803 (fecha consulta 14/04/2019)
<https://www.tandfonline.com/doi/figure/10.1080/14656566.2019.1583209?scroll=top&needAccess=true>
- [58]. Warburg O. (1956) *On the origin of cancer cells*, Science 123, pp. 309-314,
<https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309> (fecha consulta 14/04/2019)

- [59]. Granchi C., Fancelli D. & Minutolo F. (2014) *Una actualización sobre las oportunidades terapéuticas que ofrece el metabolismo glucolítico del cáncer*. Bioorg. Med. Chem. Lett 24, pp. 4915-4925, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.09.041> (fecha consulta 14/04/2019)
- [60]. Biswas S., Lunec J. & K. Bartlett (2012) *Non-glucose metabolism in cancer cells-is it all in the fat?* Canc. Metastasis Rev. 31; 689-698 (fecha consulta 20/06/2019) <https://doi.org/10.1007/s10555-012-9384-6>
- [61]. Cheng C., Geng F., Cheng X., Guo D., (2018) *Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer*, Canc. Commun. 38; 49-54 (fecha consulta 20/06/2019) <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0301-4>
- [62]. Nomura D.K., Long J.Z., Niessen S., Hoover H.S., S.W. Ng, B.F. Cravatt (2010) *Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis*, Cell 140; pp. 49-61, (fecha consulta 20/06/2019) <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.027>
- [63]. Mashima T., Seimiya H., y Tsuruo T. (2009) *Síntesis de novo de ácidos grasos y vías relacionadas como dianas moleculares para la terapia del cáncer*. Br J Cáncer. 100 (9): 1369-1372. (fecha consulta 11/04/2019) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2694429/>
- [64]. Towle HC, Kaytor EN, Shih HM (1997) *Regulación de la expresión de genes de enzimas lipogénicas por hidratos de carbono*. J. Biol. Chem. 17; 405-433 (fecha consulta 11/04/2019) <https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.nutr.17.1.405>
- [65]. Migita T., Narita T, Nomura K, Miyagi E, Inazuka F, Matsuura M, Ushijima M, Mashima T, Seimiya H, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K & Ishikawa Y (2008) *ATP-citrato liasa: activación e implicaciones terapéuticas en el cáncer de pulmón de células no pequeñas*. Cáncer Res. 68, pp. 8547-8554 (fecha consulta 11/04/2019) <http://cancerres.aacrjournals.org/content/68/20/8547.short>
- [66]. Turyn J, Schlichtholz B, Dettlaff-Pokora A, Presler M, Goyke E, Matuszewski M, Kmiec Z, Krajka K, Swierczynski J (2003) *Aumento de la*

- actividad de la glicerol 3-fosfato deshidrogenasa y otras enzimas lipogénicas en el cáncer de vejiga humana.* Horm Metab Res. 35, 10: 565-9 (fecha consulta 12/04/2019) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14605988?dopt=Abstract>
- [67]. Szutowicz A, Kwiatkowski J & Angielski S (1979) *Actividad de las enzimas lipogénicas y glucolíticas en el carcinoma y enfermedades no malignas de la mama humana.* Br J Cancer; 39 (6): 681-7. (fecha consulta 12/04/2019) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/444407?dopt=Abstract>
- [68]. Yahagi N, Shimano H, Hasegawa K, Ohashi K, Matsuzaka T, Najima Y et al. (2005) *Coordinación de la activación de enzimas lipogénicas en el carcinoma hepatocelular.* Eur J Cáncer 41 (9): pp. 1316-1322 (fecha consulta 12/04/2019) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15869874?dopt=Abstract>
- [69]. Varis A, Wolf M, Monni O, Vakkari ML, Kokkola A, Moskaluk C et al. (2002) *Objetivos de amplificación génica y sobreexpresión en 17q en cáncer gástrico.* Cáncer Reseach 62 (9)(fecha consulta 12/04/2019) <http://cancerres.aacrjournals.org/content/62/9/2625.short>
- [70]. Halliday KR, Fenoglio-Preiser C & Sillerud (1988) *Diferenciación de tumores humanos de tejido no maligno mediante espectroscopia de RMN 13C de abundancia natural.* Magnon Reson Med; 7 (4): 384-411. (fecha consulta 12/04/2019) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2459580?dopt=Abstract>
- [71]. Csanadi A., Kayser C., Donauer M, Gumpp V, Aumann K, Rawluk J, Prasse A, Hausen AZ, Wiesemann S, M. Werner, G. Kayser (2015) *Valor pronóstico de la enzima málica y la ATP-citrato liasa en el cáncer de pulmón de células no pequeñas de los jóvenes y los ancianos.* PLoS One 10, (fecha consulta 12/04/2019) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126357>
- [72]. Yahagi N., Shimano H., Hasegawa K., Ohashi K., Matsuzaka T., Najima Y., Sekiya M., Tomita S., Okazaki H., Tamura Y., Iizuka Y., K. Ohashi, R. Nagai, S. Ishibashi, T. Kadowaki, M. Makuuchi, S. Ohnishi, J.I. Osuga, N. Yamada, (2005) *Coordinate activation of lipogenic enzymes in hepatocellular carcinoma,* Eur. J. Canc. 41 1316-1322, (fecha consulta 12/04/2019)

<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.12.037>

- [73]. Johnson DR & Hisama FM (2007) *La genética como herramienta en neurología*. Neurología Molecular pp. 1-7 (fecha consulta 12/04/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123695093500032>
- [74]. Reece LM., Sankaranarayanan K, Kathirvelu P, Cooper C, R Sundararajan, Leary JF. (2014) *Suministro dirigido de RNAs y otras moléculas difíciles de transfectar usando electroporación: estado actual y alcance futuro*. Terapias basadas en la electroporación para el cáncer pp. 245-258 (fecha consulta 12/04/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978190756815250011X>
- [75]. Migita T, Nomura K, Miyagi E, Inazuka F, Matsuura M, Ushijima M, Mashima T, Seimiya H, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K & Ishikawa Y (2008) *ATP citrato liasa: activación e implicaciones terapéuticas en el cáncer de pulmón de células no pequeñas*. Cáncer Research 68 (20) (fecha consulta 11/04/2019)
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/68/20/8547#xref-ref-21-1>
- [76]. Hanai J.I-I, Doro N, Sasaki AT, Kobayashi S, Cantley LC, P. Seth, V. Sukhatme (2012) *Inhibición del crecimiento del cáncer de pulmón: la eliminación de la ATP citrato liasa y el tratamiento con estatinas conduce a un bloqueo doble de las proteínas activadas por el mitógeno quinasa (MAPK) y la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) / AKT vías*. J. Cell. Physiol. 227: 709-1720, (fecha de consulta 20/06/2019)
<https://doi.org/10.1002/jcp.22895>
- [77]. Berwick D.C., Hers I., Heesom K.J., S.K Moule, J.M. Tavare (2002) *La identificación de la ATP-citrato liasa como un sustrato de proteína quinasa B (Akt) en los adipocitos primarios*. J. Biol. Chem. 277 33895-33900 (fecha consulta 20/06/2019) <https://doi.org/10.1074/jbc.M204681200>

- [78]. Osugi J., Yamaura T, Muto S, Okabe N, Matsumura Y, Hoshino M, M. Higuchi, H. Suzuki, M. Gotoh (2015) *Prognostic impact of the combination of glucose transporter 1 and ATP citrate lyase in node-negative patients with non-small lung cancer*, Lung Canc. 88 310-318 (fecha consulta 20/06/2019)
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.03.004>
- [79]. Daniel C. Berwick, Ingeborg Hers, Kate J. Heesom, S. Kelly Moule y Jeremy M. Tavaré (2002) *La identificación de la ATP-citrato liasa como un sustrato de proteína quinasa B (Akt) en los adipocitos primarios*. JBC. 277; 33895-33900
<http://www.jbc.org/content/277/37/33895> (fecha consulta 12/04/2019)
- [80]. Zaidi N., Royaux I., Swinnen J.V., Smans K. (2012) *ATP citrate lyase knockdown induces growth arrest and apoptosis through different cell- and environment-dependent mechanisms*, Mol. Canc. Therapeut. 11, pp. 1925-1935,
<https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0095> (fecha consulta 20/06/2019)
- [81]. Zhao S., Torres A.M., Henry R.A., Trefely S., Wallace M., Lee J.V., Carrer A., Sengupta A., S.L. Campbell, Y.M. Kuo, A.J. Frey, N. Meurs, J.M. Viola, I.A. Blair, A.M. Weljie, C.M. Metallo, N.W. Snyder, A.J. Andrews, K.E. Wellen, (2016) *ATP-Citrato Liasa controla un interruptor metabólico de glucosa a acetato*. Cell Rep. 17 1037-1052, (fecha consulta 12/06/2019)
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.09.069>
- [82]. Bauer DE, Hatzivassiliou G, Zhao F, Andreadis C, Thompson (2005) *La ATP citrato liasa es un componente importante del crecimiento y transformación celular*. Oncogene 24, pp. 6314 - 6322 (fecha consulta 10/04/2019)
<https://www.nature.com/articles/1208773>
- [83]. Dang CV & Gregg L (1999) *Alteraciones oncogénicas del metabolismo*. Semenza Trends Biochem Sci, 24: 68-72 (fecha consulta 12/04/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968000498013449?via%3Dihub>

- [84]. Zaidi N, Swinnen J V. y Smans K (2012) *ATP-Citrate Lyase: un jugador clave en el metabolismo del cáncer*. *Cáncer Research*, 72 (15)
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/72/15/3709> (fecha consulta 11/04/2019)
- [85]. Mullen AR, Wheaton WW., Jin ES, Chen P., Sullivan LB, Cheng T, Yang Y, Linehan W.M, NS. Chandel y RJ. DeBerardinis (2011) *Los efectos antiproliferativos de la supresión de ACLY están mediados por la detención del ciclo celular y la inducción de apoptosis*. *Nature* 481 (7381) 385-388
(fecha consulta 11/04/2019)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3262117/>
- [86]. Hatzivassiliou G, Zhao F, Bauer DE., Andreadis C, Shaw AN., Dhanak, SR. Hingorani, DA. Tuveson, CB. Thompson (2005) *La inhibición de la ATP citrato liasa puede suprimir el crecimiento de células tumorales*. *Cáncer Cell*. 8 (4); 311-321 (fecha consulta 11/04/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610805003016?via%3DiHub>
- [87]. Granchi C. (2018) *Inhibidores de la ATP citrato liasa (ACLY): una estrategia contra el cáncer en la encrucijada del metabolismo de la glucosa y los lípidos*. Fig. 4. *Revista Europea de Química Médica* 157, pp. 1276-1291 https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0223523418307736-gr4_lrg.jpg
- [88]. Granchi C. (2018) *Inhibidores de la ATP citrato liasa (ACLY): una estrategia contra el cáncer en la encrucijada del metabolismo de la glucosa y los lípidos*. *European Journal of Medicinal Chemistry* 157; pp. 1276-1291 (fecha consulta 11/03/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523418307736?via%3DiHub#bib11>
- [89]. Chypre M, Zaidi N, Smans K (2012) *ATP-citrato liasa: una mini-revisión*; *Comunicaciones de investigación bioquímica y biofísica* 422, (1), Pp. 1-4 (fecha consulta 11/03/2019)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X12008339?via%3Dihub>

[Dihub](#)

- [90]. Liu A., Chen H., Wei W., Ye S., W. Liao , J. Gong , Z. Jiang , L. Wang , S. Lin. (2011) *Efectos antiproliferativos y antimetastáticos de la emodina en el cáncer pancreático humano*. *Oncol. Rep.*, 26, pp. 81-89 (fecha consulta 22/04/2019) <https://www.spandidos-publications.com/or/26/1/81>
- [91]. Srinivas G, Babykutty S, Sathiadevan PP & Srinivas P (2006) *Mecanismo molecular de la acción de la emodina: transición del ingrediente laxante a un agente antitumoral*. *Revisiones de investigación médica* 27, (5) (fecha consulta 12/04/2019) <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/med.20095>
- [92]. Koerner SK, Hanai J-I, Bai S, Jernigan FE, Oki M, Komaba C, Shuto E., Sukhatme VP, Sun L (2017) *Diseño y síntesis de derivados de emodina como nuevos inhibidores de la ATP-citrato liasa*. *Revista Europea de química médica*; 126, pp. 920-928 (fecha consulta 12/04/2019) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523416310248?via%3Dihub>
- [93]. Hall IH, WilliaJr WL, Rhyne KA, Knowles M. (1985) *La actividad hipolipidémica del ácido furoico y los derivados del ácido furylacrylic en roedores*. *Farmacéutico Res. Un Off. Mermelada. Asoc. Farmacéutico Sci.*, 2, pp. 233-238 (fecha consulta 12/04/2019) <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1016368912659>
- [94]. Jernigan F.E., Hanai J., Sukhatme V.P., Sun L. (2017) *Descubrimiento de derivados de carboxilato de furano como nuevos inhibidores de la ATP-citrato liasa a través de un cribado virtual de alto rendimiento*. “Compuesto-C”. *Bioorg. Med. Chem. Lett* 27,4; 929-935 (fecha consulta 12/04/2019) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X1730001X?via%3Dihub>

Dihub

[95]. Jernigan F.E., Hanai J., Sukhatme V.P., Sun L., (2017) *Descubrimiento de derivados de carboxilato de furano como nuevos inhibidores de la ATP-citrato liasa a través de un cribado virtual de alto rendimiento*. “Compuesto-C”. Bioorg. Med. Chem. Lett 27,4; 929-935 (fecha consulta 12/04/2019)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X1730001X?via%3>

Dihub

[96]. Granchi C. (2018) *Inhibidores de la ATP citrato liasa (ACLY): una estrategia contra el cáncer en la encrucijada del metabolismo de la glucosa y los lípidos*. Fig. 7- Compuesto 25. European Journal of Medicinal Chemistry 157; pp. 1276-1291 (fecha consulta 12/04/2019)

<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0223523418307736-gr7.jpg>

[97]. Wei J., Leit S , Kuai J , Therrien E, Rafi S, Harwood H. J. Jr , DeLaBarre B. & Tong L. (2019) *Un mecanismo alostérico para la potente inhibición de la ATP-citrato liasa humana*. Nature; 568: 566-570 (fecha consulta 20/06/2019)

<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1094-6>

[98]. Granchi C. (2019) *Descubrimiento de la inhibición alostérica de la ATP-citrato liasa humana*. Trends in Pharmacological Sciences 40 (6), pp. 364-366 (fecha consulta 15/06/2019)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614719300859>

[99]. J Kim, MP. Manspeaker, SN. Thomas (2019) *Aumentar las sinergias de quimioterapia e inmunoterapia a través de la administración de fármacos*. Acta Biomaterialia 88 p. 1-14 (fecha consulta 23/04/2019)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706119301163>

[100]. Khwairakpam D, Shyamananda M., Sailo B., Rathnakaram S, G. Padmavathi, J. Kotoky, A. Kunnumakkara (2015) *ATP citrate lyase (ACLY): un objetivo prometedor para la prevención y el tratamiento del cáncer*. Curr. Drug Drives,

- 16, pp. 156-163 (fecha consulta 23/04/2019)
<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdt/2015/00000016/00000002/art00009>
- [101]. AECC: Asociación española contra el cáncer - Cáncer Pulmón (fecha consulta 23/04/2019) <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon>
- [102]. OMS Organización mundial de la salud – Cáncer Pulmón (fecha consulta 23/04/2019) <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cancer>
- [103]. Fu Y, Lu R, Cui J, Sun H, Yang H, Meng Q, Wu S, Aschner M, Li X, Chen R (2019) *La inhibición de la ATP citrato liasa (ACLY) protege los epitelios de las vías respiratorias de la transición epitelial-mesenquimal inducida por PM 2.5*. *Ecotoxicología y seguridad alimentaria*, 167, pp. 309-316. (fecha consulta 14/04/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651318310480>
- [104]. Granchi C. (2018) *Inhibidores de la ATP citrato liasa (ACLY): una estrategia contra el cáncer en la encrucijada del metabolismo de la glucosa y los lípidos*. Fig.1. *European Journal of Medicinal Chemistry* 157; pp. 1276-1291 (fecha consulta 11/03/2019)
<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0223523418307736-gr1.jpg>
- [105]. Granchi C. (2018) *Inhibidores de la ATP citrato liasa (ACLY): una estrategia contra el cáncer en la encrucijada del metabolismo de la glucosa y los lípidos*. Fig.2. *European Journal of Medicinal Chemistry* 157; pp. 1276-1291 fecha consulta 11/03/2019
<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0223523418307736-gr2.jpg>
- [106]. Granchi C. (2018) *Inhibidores de la ATP citrato liasa (ACLY): una estrategia contra el cáncer en la encrucijada del metabolismo de la glucosa y los lípidos*.

- Fig.3. European Journal of Medicinal Chemistry 157; pp. 1276-1291 (fecha consulta 11/03/2019)
<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0223523418307736-gr3.jpg>
- [107]. Bilen O. & Ballantyne CM. (2016) *Ácido bempedoico (ETC-1002): un inhibidor en investigación de la ATP citrato liasa*. Fig. 1. Curr. Atherosclerosis Rep. , 18, p.61 (fecha consulta 05/04/2019)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5035316/>
- [108]. Wei J., Leit S, Kuai J , Therrien E, Rafi S, Harwood H. J. Jr , DeLaBarre B. & Tong L. (2019) *Un mecanismo alostérico para la potente inhibición de la ATP-citrato liasa humana*. Nature; 568: 566-570 (fecha consulta 20/06/2019)
<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1094-6/figures/2>
- [109]. Wei J., Leit S , Kuai J , Therrien E, Rafi S, Harwood H. J. Jr , DeLaBarre B. & Tong L. (2019) *Un mecanismo alostérico para la potente inhibición de la ATP-citrato liasa humana*. Nature; 568: 566-570 (fecha consulta 20/06/2019)
<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1094-6/figures/1>
- [110]. Wei J., Leit S , Kuai J , Therrien E, Rafi S, Harwood H. J. Jr , DeLaBarre B. & Tong L. (2019) *Un mecanismo alostérico para la potente inhibición de la ATP-citrato liasa humana*. Nature; 568: 566-570 (fecha consulta 20/06/2019)
<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1094-6/figures/4>
- [111]. Li, J.J et al. (2007) *2-Hidroxi- N- arilbencenosulfonamidas como inhibidores de la ATP-citrato liasa*. Bioorg. Medicina. Chem. Letón. 17, pp. 3208–3211 (fecha consulta 20/06/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X07003071>
- [112]. Granchi C. (2019) *Descubrimiento de la inhibición alostérica de la ATP-citrato liasa humana*. Trends in Pharmacological Sciences 40 (6), pp. 364-366 (fecha consulta 15/06/2019)

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614719300859>
- [113]. Wei J., Leit S , Kuai J , Therrien E, Rafi S, Harwood H. J. Jr , DeLaBarre B. & Tong L. (2019) *Un mecanismo alostérico para la potente inhibición de la ATP-citrato liasa humana*. Nature; 568: 566-570 (fecha consulta 20/06/2019)
<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1094-6/figures/2>
- [114]. Nikolic D, Mikhailidis DP, Davidson MH, Rizzo M & Banach M (2014) *ETC-1002: ¿Una opción futura para los trastornos lipídicos? Aterosclerosis* 237, (2); pp.705-710 (fecha consulta 20/06/2019)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915014015548#!>
- [115]. Zaidi N., Royaux I., Swinnen J.V., Smans K. (2012) *ATP Citrate Lyase Knockdown induce la detención del crecimiento y la apoptosis a través de diferentes mecanismos dependientes de las células y el medio ambiente*. Mol. Canc. Therapeut. 11, pp. 1925-1935, (fecha consulta 20/06/2019)
<https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0095>
- [116]. Pinzón CE, Serrano ML y Sanabria MC (2009) “*Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos*” Rev. Cienc. Salud. 7 (2) (fecha consulta 26/06/2019)
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732009000200007
- [117]. Mayer IA & Arteaga CL (2016) “*La vía PI3K/AKT como objetivo para el tratamiento del cáncer*” Rev. Anual Medicina. 67; pp. 11-28 (fecha consulta 26/06/2019) <https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-med-062913-051343>