

QUIMIORRESISTENCIA TUMORAL: estrategias para desarticular los mecanismos de supervivencia celular

Palabras clave: quimioterapia, resistencia a fármacos, dianas terapéuticas, descubrimiento de fármacos.

Key words: chemotherapy, drug resistance, therapeutic targets, drug discovery.

Resumen: La quimioterapia ha sido durante décadas el pilar fundamental en la lucha contra el cáncer, salvando innumerables vidas. Sin embargo, uno de los mayores desafíos de la oncología actual es la resistencia a los fármacos desarrollada por las células tumorales, las cuales generan mecanismos para eludir los tratamientos convencionales. Para superar este obstáculo, la ciencia moderna se ha centrado en la medicina de precisión y en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas basadas en las vulnerabilidades del metabolismo tumoral.

Un ejemplo clave es la enzima acil-CoA sintetasa 4 (ACSL4) en el metabolismo lipídico, del que dependen los tumores para obtener energía y proliferar. Para ser metabolizados, los ácidos grasos se activan uniéndose a la coenzima A y generando el acil-CoA. Esta esterificación constituye un punto de control crítico mediado por estas enzimas. Al ser esencial para la supervivencia y adaptación celular, la investigación actual convirtió a ACSL4 en un objetivo estratégico para bloquear su actividad y revertir la resistencia.

Este artículo explica cómo el diseño de nuevos medicamentos ya no depende del azar, sino de la identificación de estas dianas terapéuticas. Al apuntar a objetivos específicos como ACSL4, no solo se abren las puertas a tratamientos capaces de volver a vulnerar las células tumorales, sino también a terapias más selectivas y menos tóxicas para los pacientes. La constante búsqueda de puntos vulnerables de la biología tumoral nos acerca cada día más a redefinir el futuro de la oncología

**Paula Mariana Maloberti^{1,2*},
Ana Fernanda Castillo^{1,2},
Ulises Daniel Orlando^{1,2} y
Ernesto Jorge Podesta^{1,2}**

¹ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Departamento de Bioquímica Humana, Buenos Aires, Argentina

² CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED), Buenos Aires, Argentina

* E-mail: pmaloberti@fmed.uba.ar

Tumor chemoresistance: strategies for disrupting cell survival mechanisms

Abstract: For decades, chemotherapy has been the cornerstone of the fight against cancer, saving countless lives. However, one of the greatest challenges in oncology today is the drug resistance that tumor cells develop, generating mechanisms to evade conventional treatments. To overcome this obstacle, modern science has turned to precision medicine, searching for new therapeutic targets based on tumor metabolic vulnerabilities.

One key example is the enzyme acyl-CoA synthetase 4 (ACSL4), which plays a crucial role in lipid metabolism and is heavily relied upon by tumors to obtain energy and proliferate. Fatty acids must be activated by binding to coenzyme A to be metabolized, generating acyl-CoA. This esterification process is a critical control point that is mediated by enzymes. Since ACSL4 is essential for cell survival and adaptation, researchers have turned it into a strategic target in an attempt to block its activity and reverse resistance.

This article explains how drug design no longer relies on chance but rather on identifying these therapeutic targets. By targeting specific objectives, such as ACSL4, we can develop treatments that make tumor cells vulnerable again and create more selective, less toxic therapies for patients. The constant search for vulnerable points in tumor biology brings us closer every day to redefining the future of oncology.

■ ¿QUÉ ES LA QUIMIOTERAPIA?

La quimioterapia se define como el uso de fármacos que actúan sobre las células en diferentes etapas de su ciclo de vida, impidiendo su división, crecimiento y provocando

la muerte celular. Es una terapia ampliamente difundida y conocida por ser uno de los tratamientos contra el cáncer.

El término quimioterapia surgió asociado a la idea de un tratamiento

anticancerígeno basado en moléculas de estructura conocida capaces de destruir las células cancerosas y respetar las sanas. El término fue utilizado por primera vez por el médico, farmacólogo y serólogo Paul Ehrlich, nacido en Brandeburgo

(Lagow) en el año 1854. Ehrlich fue galardonado en el año 1908 con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por su trabajo, que compartió con el inmunólogo ruso Élie Metchnikoff.

Ehrlich sentó las bases para el desarrollo de la inmunología y la quimioterapia. Su trabajo con la droga arsenobenzol y el desarrollo del Salvarsan establecieron los fundamentos para el tratamiento de nuevas formas de enfermedades infecciosas. Uno de los resultados principales de su investigación fue establecer la distinción entre la quimioterapia y la farmacología, identificando y caracterizando tres terapias: la organoterapia (utilización de hormonas), la bacterioterapia (utilización de elementos inmunológicos) y la quimioterapia experimental, esta última basada en el concepto de afinidad selectiva.

La mostaza nitrogenada fue el primer fármaco que mostró regresiones tumorales en pacientes con linfoma de Hodgkin y el primer quimioterápico aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para uso humano. Sin embargo, este compuesto no se concibió inicialmente con fines médicos, sino como un arma militar letal.

La historia indica que corría el año de 1943, en medio de una Europa en ruinas a causa de la Segunda Guerra Mundial. En el puerto italiano de Bari, a causa del estruendo de las bombas, ocurrió un hecho que cambiaría la historia de la medicina. Diecisiete barcos estadounidenses que transportaban toneladas de gas mostaza, entre ellos el SS John Harvey, fueron atacados y hundidos por bombarderos alemanes. La población local, sin saberlo, quedó expuesta a este agente químico. El gas

mostaza, con su nube amarillenta, causó la muerte, así como quemaduras, náuseas e irritaciones en la piel y en los ojos de los sobrevivientes. Sin embargo, de entre las ruinas y el sufrimiento surgió una chispa de esperanza. El médico militar estadounidense Stewart F. Alexander fue enviado a Bari para investigar los efectos del desastre y descubrió algo inusual en los sobrevivientes y en las autopsias: las víctimas registraron un recuento muy bajo de glóbulos blancos, células fundamentales del sistema inmunológico. Sus hallazgos llegaron a oídos de la pareja de farmacólogos Alfred Gilman y Louis Goodman, de la Universidad de Yale, quienes ya investigaban en secreto los efectos del gas mostaza por encargo del gobierno estadounidense. Esta confluencia de observaciones los llevó a una idea: si el gas mostaza detenía la reproducción de los glóbulos blancos, ¿podría ocurrir lo mismo con las células cancerosas? Así nació la quimioterapia para el tratamiento del cáncer, una guerra química cuyo campo de batalla es el cuerpo humano. Este episodio es relatado por el oncólogo estadounidense Siddhartha Mukherjee en el libro *El emperador de todos los males. Una biografía del cáncer*.

La quimioterapia funciona deteniendo o ralentizando el crecimiento de las células cancerosas, que se dividen y multiplican con rapidez. Con el paso del tiempo, su aplicación ha tenido mucho éxito, y para algunos pacientes se ha convertido en la única terapia. Sin embargo, con mayor frecuencia se opta por combinarla o sustituirla por diferentes enfoques terapéuticos según el tipo específico de patología oncológica.

La célula, al igual que cualquier organismo vivo, tiene como objetivo principal sobrevivir. Un claro ejemplo de ello es la capacidad de la cé-

lula cancerosa para activar procesos que intentan eliminar los efectos de la quimioterapia, conocidos como mecanismos de quimiorresistencia. Por ello, este fenómeno es una de las principales causas del fracaso en el tratamiento del cáncer, lo que supone un problema muy grave, ya que provoca la recurrencia de la enfermedad o incluso la muerte.

En términos biológicos, este tipo de quimiorresistencia no es más que una manifestación de la capacidad general que pueden llegar a desarrollar los organismos patógenos frente a determinados fármacos o compuestos químicos que suelen ser letales para su especie.

La mayoría de los pacientes con tumores que responden inicialmente a la quimioterapia presentan recaídas en su evolución, ya que desarrollan resistencia a múltiples fármacos antineoplásicos (MDR, por sus siglas en inglés: *multidrug resistance*). La investigación en genética bacteriana, sobre los mecanismos de resistencia bacteriana y en técnicas de ADN recombinante ha desempeñado un papel importante en el conocimiento de los mecanismos de resistencia implicados en las células tumorales.

Uno de los mecanismos principales para lograr este objetivo es regular unas moléculas proteicas denominadas transportadores de membrana, cuya función es expulsar las drogas de la célula, aprovechando que el paso selectivo de sustancias es una de las funciones más importantes de la membrana plasmática (Fletcher et al., 2016). Entre los mecanismos de transporte involucrados en este proceso, se encuentra el transporte activo, que requiere de la participación de algunas proteínas transmembrana. Estas moléculas determinan el paso de las sustancias en contra de un gradiente de concen-

tración o de un potencial electroquímico, por lo que necesitan consumir energía en forma de ATP para su funcionamiento.

Así es como las células tumorales insensibles a las drogas antineoplásicas poseen un fenotipo de resistencia a múltiples fármacos. Las proteínas que pueden estar involucradas en esta resistencia están asociadas al transporte, como son la P-glicoproteína, la proteína 1 de resistencia a multidroga, la proteína de resistencia en cáncer de mama y la proteína relacionada con la resistencia en pulmón (LRP). Además, la célula cancerosa utiliza los mismos fármacos quimioterapéuticos para activar mecanismos de regulación de la expresión de estas moléculas. Varios mecanismos pueden contribuir a dicha quimiorresistencia, como la amplificación o el aumento de la expresión de la familia de transportadores de membrana de la P-glicoproteína (por ej: MDR1, MRP y LRP), que eliminan la acumulación intracelular de las drogas utilizadas en quimioterapia, la activación de oncogenes y los cambios en el ADN por mutaciones en genes regulatorios. En este contexto, varios estudios clínico-patológicos han demostrado que la expresión de estas proteínas es un factor pronóstico independiente de una peor respuesta a la quimioterapia, así como de una menor supervivencia global y libre de enfermedad.

El término quimioterapia también se puede utilizar para referirse al tratamiento de otras patologías, como por ejemplo los fármacos empleados para tratar la tuberculosis o algunas enfermedades autoinmunes. Sin embargo, lo más habitual es que el término quimioterapia se reserve a los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función impedir la reproducción de las células cancerosas.

Durante las décadas de 1960 y 1970, se tendía a identificar todo tratamiento médico del cáncer con quimioterapia. El tratamiento hormonal, también conocido como hormonoterapia, aunque tiene una historia mucho más larga, solo se limitaba a algunos tipos de cánceres con células sensibles a las hormonas, como el cáncer de mama y el de próstata. Este tipo de tratamiento todavía es útil en algunos casos.

La inmunoterapia también ocupaba un lugar propio en las clasificaciones de los fármacos antineoplásicos, y aunque los resultados iniciales fueron desalentadores, en la actualidad aún constituye una base fundamental en el tratamiento del cáncer. A partir de la década de los noventa, el desarrollo de los fármacos diseñados contra dianas moleculares específicas (*targeted therapy*), anticuerpos monoclonales específicos y pequeñas moléculas con acción intracelular, modificó el concepto del tratamiento del cáncer hasta lo que es en la actualidad. Estos fármacos actúan bloqueando los genes o las proteínas presentes en las células cancerosas, y que suelen dañar menos las células sanas, lo que indica que el desarrollo del tratamiento antitumoral actual va mucho más allá de la quimioterapia.

La combinación de diferentes modalidades terapéuticas citorreductoras aumentan las probabilidades de curación más que su uso aislado, especialmente si se combina cirugía y/o radioterapia para erradicar el tumor primario, combinado con quimioterapia para tratar de erradicar las micrometástasis. Estos principios siguen vigentes en gran medida pese al tiempo transcurrido desde que se postularon. Por ejemplo, hoy en día no tenemos dudas de que la quimioterapia adyuvante (administrada después de la cirugía para tratar una enfermedad localiza-

da que se ha extirpado por completo) puede curar a algunos pacientes.

En todo el mundo, existen numerosos grupos de investigación tratando de estudiar los diferentes mecanismos que permiten a la célula cancerígena desarrollar resistencia a los tratamientos, ya sea con fármacos (quimioterapia) o con terapia hormonal. Esta última se utiliza en los tumores hormonodependientes, como los de mama y de próstata, y puede combinarse o no con quimioterapia.

Estos estudios se llevan a cabo principalmente para encontrar uno o más blancos terapéuticos capaces de inhibir los mecanismos que les otorgan resistencia a las células cancerígenas. Estas investigaciones requieren años de trabajo para poder dilucidar dichos procesos y descubrir una diana molecular efectiva.

Una vez identificados los blancos terapéuticos, recién comienza el camino, ya que se deben estudiar y encontrar los potenciales agentes terapéuticos adecuados. Todos estos estudios se realizan en etapas experimentales denominadas *in vitro*, es decir, con moléculas utilizando células tumorales. Estos enfoques están muy desarrollados en la actualidad y permiten obtener resultados muy prometedores cada año.

La segunda fase es un poco más complicada, ya que, una vez identificados los posibles agentes terapéuticos en ensayos con células tumorales, deben evaluarse en animales de experimentación (ensayos *in vivo*). Si los resultados son positivos, en esta fase se deben proteger enviando solicitudes de patentes locales y mundiales para salvaguardar los compuestos como potenciales agentes terapéuticos y su futura utilización en humanos para diferentes patologías.

En lo que respecta a los desarrollos en Argentina, si bien se puede resguardar la invención a nivel local, como el país todavía no ha firmado los tratados internacionales, esta protección no tiene reconocimiento internacional. Por tanto, es necesario obtener la protección internacional mediante la solicitud denominada PCT, que se realiza en las oficinas del *International Bureau of the World Intellectual Property Organization*. Tras obtener resultados prometedores en la evaluación, se deben enviar las solicitudes de a nivel nacional, por ejemplo, a Estados Unidos y la Unión Europea (Podesta et al., 2020).

Finalmente, se llega a la tercera y última etapa, que consiste en el desarrollo de los estudios preclínicos de seguridad para poder comenzar con los estudios clínicos. Esta etapa es la que se considera como la transferencia a la sociedad de los progresos realizados en investigación. Esta transferencia sin duda muy importante; sin embargo, también hay que señalar que no es la única forma en la que la sociedad se beneficia con los desarrollos en investigación. Este punto es fundamental, ya que no siempre se tiene en cuenta: la transferencia a través de la capacitación de recursos humanos.

En la fase de investigación no clínica o preclínica de un medicamento potencial, se somete exhaustivamente a ensayo el compuesto seleccionado para evaluar la seguridad de su administración a humanos y su actividad farmacológica. La fase preclínica incluye: ensayos con células o tejidos (*in vitro*), modelos computacionales (*in silico*), pruebas físico-químicas (*in chemico*) y/o con organismos vivos (*in vivo*), con la finalidad de conocer la actividad farmacológica y la toxicología del medicamento seleccionado. Los ensayos que estudian la seguridad

del medicamento a nivel preclínico deberán realizarse cumpliendo las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

La actividad farmacológica consiste en estudiar la farmacocinética del compuesto y su biodisponibilidad. La farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia la evolución temporal de las concentraciones de los fármacos en el organismo. Este proceso abarca varias fases, desde que el fármaco ingresa al cuerpo hasta que es completamente eliminado. Las fases principales son la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción del fármaco. La farmacocinética es fundamental para comprender cómo interactúan los medicamentos con el organismo y para predecir su acción terapéutica o tóxica.

La biodisponibilidad es un concepto esencial en farmacología que se refiere a la fracción y velocidad con que un fármaco administrado alcanza la circulación sistémica en su forma activa, lo que le permite ejercer su efecto terapéutico. Este término es fundamental para comprender la eficacia de los medicamentos y optimizar su uso en el tratamiento de enfermedades.

No es necesario que los desarrollos lleguen con éxito a su etapa final para que la sociedad se beneficie de los estudios y las etapas de la investigación básica y/o experimental, aunque sí sería lo más deseable. La formación de recursos humanos en investigación, mediante la dirección de tesis doctorales, es la manera más importante de poder tener una estructura de desarrollo científico sólida. La segunda transferencia es la formación de profesionales a cargo de los docentes investigadores en todas las disciplinas, que imparten su experiencia y aportan su perspectiva basada en los desarrollos como

investigadores a cada tema de la enseñanza.

Nuestro grupo de trabajo, formado por investigadores y docentes, tuvo la oportunidad de llevar a cabo un desarrollo dentro de la disciplina oncológica para obtener un blanco molecular junto a un potencial agente terapéutico destinados al tratamiento del cáncer de mama y próstata, el cual pasaremos a ilustrar como un ejemplo concreto de los conceptos señalados anteriormente.

■ DESCIFRANDO EL METABOLISMO TUMORAL: HACIA LA DESCRIPCIÓN DE UN NUEVO BLANCO TERAPÉUTICO

El tratamiento del cáncer ha experimentado una transformación radical desde las observaciones fortuitas tras el desastre de Bari hasta la aparición de las terapias dirigidas. Sin embargo, el obstáculo sigue siendo el mismo: la asombrosa capacidad de la célula tumoral para priorizar su supervivencia y desarrollar mecanismos de quimiorresistencia.

Es aquí donde cobra relevancia el metabolismo de los lípidos, entendido como el procesamiento de los lípidos para la obtención de energía, su almacenamiento, la producción de componentes estructurales y la utilización de las grasas procedentes de la dieta o de las reservas del cuerpo. En este metabolismo, la enzima Acil-CoA sintetasa 4 (ACSL4) emerge como protagonista central asociado a patologías oncológicas, como se ampliará a continuación.

En el complejo entramado metabólico de la célula, los lípidos han trascendido su función clásica como reservas energéticas o componentes estructurales de las membranas, y se ha descubierto que actúan como potentes moléculas de transducción de señales. Para que un ácido gra-

so libre pueda incorporarse a estas complejas vías metabólicas, primero debe activarse bioquímicamente. Este paso limitante es catalizado por la familia de las enzimas Acil-CoA sintetasas llamadas "de cadena larga" (ACSL). Dentro de esta familia, la enzima ACSL4 exhibe una característica bioquímica que la distingue del resto de la familia: posee una marcada preferencia de sustrato por los llamados ácidos grasos poliinsaturados, conocidos por la sigla (PUFAs), y de manera muy específica, por el ácido araquidónico (AA) (Kuwata & Hara, 2019). La función principal de la enzima ACSL4 es convertir el ácido araquidónico en un producto esterificado; es decir, formar un éster con la coenzima A (CoA) mediante el consumo de ATP para producir araquidonoil-CoA. Los esteroides son compuestos químicos de gran importancia que se utilizan en diversas industrias como plastificantes, aromas artificiales, aditivos alimentarios y en la fabricación de plásticos. Además, son esenciales en la formulación de medicamentos y en la industria alimentaria para mejorar la textura y el sabor de los productos. Sin embargo, también pueden causar contaminación y enfermedades debido a su uso en compuestos sintéticos poco degradables. En nuestro caso la industria de producción es la célula humana.

La esterificación con CoA constituye la activación del ácido graso y un punto de control crítico. Una vez convertido el ácido araquidónico en araquidonoil-CoA, queda "atrapado" en un compartimento intracelular y entre otras vías puede ser canalizado hacia la síntesis de mediadores lipídicos bioactivos, conocidos como eicosanoides (tales como las prostaglandinas y los leucotrienos).

Estas moléculas actúan a nivel autocrino y paracrino, y modulan procesos fisiológicos vitales como

la respuesta inflamatoria y la síntesis de hormonas esenciales para la vida (como la testosterona, el estradiol y el cortisol), y también pueden activar la muerte celular regulada, un proceso necesario para el equilibrio de las células.

En condiciones fisiológicas normales, la expresión (es decir, la aparición o presencia de la enzima) y la actividad de la ACSL4 están finamente reguladas para mantener la homeostasis lipídica del tejido, es decir, la capacidad de los organismos para mantener una condición interna estable, compensando los cambios en su entorno. Sin embargo, cuando estos mecanismos de control se alteran, se producen fallos críticos para la célula que derivan en diferentes patologías cuyas consecuencias son graves.

En el contexto de la oncogénesis, el proceso mediante el cual las células normales se transforman en células cancerosas impulsado por mutaciones genéticas y un crecimiento celular desregulado, diversos subtipos de tumores (como los carcinomas agresivos de mama y próstata) exhiben una marcada sobreexpresión de ACSL4 (Castillo et al., 2021). Esta hiperactividad enzimática provoca una desregulación del flujo de ácido araquidónico que, por un lado, genera una sobreproducción sostenida de eicosanoides protumorales y, por otro, altera las vías metabólicas. En consecuencia, la ACSL4 deja de ser un simple catalizador metabólico para convertirse en un promotor activo de la proliferación celular, la invasión tisular y la resistencia a los agentes quimioterapéuticos.

Gracias a las investigaciones llevadas a cabo por nuestro grupo, la enzima ACSL4 ha pasado de ser una pieza más del rompecabezas del metabolismo lipídico a consolidarse

como un posible objetivo terapéutico para el tratamiento de tumores altamente agresivos. Inicialmente, nos centramos en el papel de la ACSL4 en las glándulas y tejidos productores de esteroides, donde demostramos que esta enzima es esencial para generar el ácido araquidónico intramitocondrial necesario para la síntesis de hormonas esteroideas (Castillo et al., 2006; Maloberti et al., 2005). Dado que los desequilibrios en el metabolismo lipídico son un sello distintivo del cáncer, decidimos investigar su papel en oncología.

Tras varios experimentos, descubrimos un patrón claro en el cual la expresión de ACSL4 está directamente correlacionada con la agresividad tumoral. En modelos de cáncer de mama para estudios *in vitro*, las líneas celulares con baja agresividad (referida a su tasa de crecimiento y diferenciación) y dependientes de hormonas (como MCF-7) presentan niveles bajos de la enzima, mientras que las líneas celulares de cáncer de mama triple negativo (TNBC), que se denominan así por carecer de receptores hormonales y son altamente invasivas (como MDA-MB-231), muestran una marcada sobreexpresión de ACSL4 (Maloberti et al., 2010). Esta misma sobreexpresión se ha corroborado en muestras clínicas de pacientes y en otros tumores como el de próstata, por otros grupos internacionales de investigación (Monaco et al., 2023; Monaco et al., 2010).

Con el fin de confirmar que ACSL4 era la causa directa de la agresividad, desarrollamos un modelo celular (MCF-7 Tet-Off/ACSL4) que nos permitió "encender" y "apagar" la expresión de la enzima mediante el tratamiento con doxiciclina, un fármaco ampliamente conocido que, en este caso, utilizamos como herramienta para regular la

expresión de la enzima en nuestro modelo. Para demostrar de manera concluyente que la sobreexpresión de ACSL4 por sí sola es suficiente para impulsar la tumorigénesis, evaluamos el impacto de esta enzima en modelos *in vivo* (Orlando et al., 2012). Para ello, utilizamos el modelo de xenoinjerto, que consiste en inyectar células tumorales derivadas de pacientes con cáncer en ratones inmunodeficientes. Estos modelos se han convertido en un enfoque fundamental en la investigación traslacional, particularmente en el avance de la medicina de precisión. En nuestro estudio, el uso de líneas

celulares modificadas genéticamente para aumentar específicamente la expresión de ACSL4 confirmó que la presencia elevada de la enzima provoca, por sí sola, un desarrollo tumoral acelerado y sostenido en los animales de experimentación.

El análisis histopatológico de estas masas tumorales reveló características intrínsecas de alta agresividad biológica impulsadas exclusivamente por la actividad de la enzima, evidenciada por un marcado polimorfismo nuclear y el elevado índice mitótico (ambos marcadores reconocidos de agresividad celular).

Asimismo, de forma concordante con lo observado a nivel celular, estos tumores *in vivo* exhibieron una baja expresión de los receptores hormonales, lo que ratifica que la disregulación aislada de ACSL4 no solo promueve el crecimiento tumoral, sino que reprograma a un fenotipo refractario al tratamiento hormonal (Orlando et al., 2012).

Analizamos qué mecanismos moleculares implicados en la agresividad y el crecimiento tumoral eran regulados por la enzima. Los resultados revelaron que el impacto de la sobreexpresión de ACSL4 se ma-

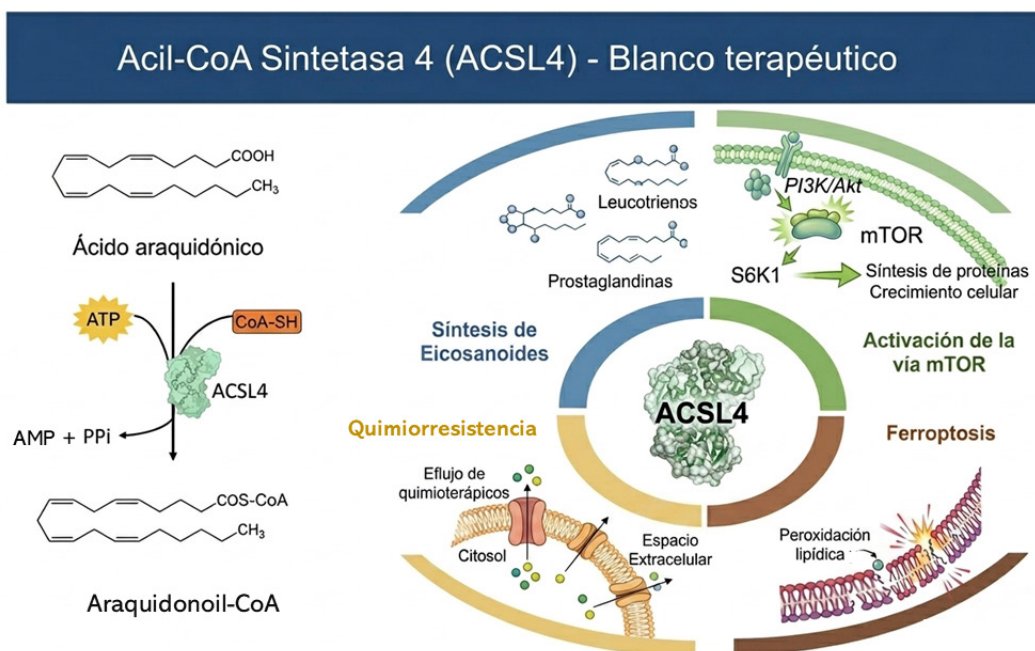


Figura 1. La Acil-CoA Sintetasa 4 (ACSL4) como blanco terapéutico y sus principales vías efectoras celulares. (Izquierda) Esquema de la reacción enzimática catalizada por ACSL4, la cual media la conversión del ácido araquidónico en araquidonoil-CoA mediante un proceso dependiente de ATP y CoA-SH, con la consecuente liberación de pirofosfato inorgánico (PPi) y AMP. (Derecha) Representación de los cuatro procesos fisiopatológicos claves regulados por la actividad de ACSL4 en el entorno celular. La enzima modula la síntesis de eicosanoides a través de la producción de mediadores lipídicos proinflamatorios como leucotrienos y prostaglandinas. Asimismo, promueve la activación de la vía mTOR mediante el eje de señalización transmembrana PI3K/Akt y la activación de S6K1, estimulando la síntesis proteica y el crecimiento celular. En el contexto oncológico, ACSL4 contribuye a la quimiorresistencia favoreciendo el eflujo activo de agentes quimioterápicos desde el citosol hacia el espacio extracelular mediante transportadores de membrana. Finalmente, la enzima participa críticamente en la inducción de la ferroptosis, un mecanismo de muerte celular programada dependiente de hierro caracterizado por la peroxidación lipídica y el daño estructural de la bicapa fosfolipídica celular. Abreviaturas: ACSL4, acil-CoA sintetasa de cadena larga 4; ATP, adenosín trifosfato; CoA-SH, coenzima A libre; mTOR, diana de la rapamicina en células de mamífero; PPi, pirofosfato inorgánico

nifestaba a través de una compleja red de mecanismos interconectados. En primer lugar, el aumento de la expresión de esta enzima incrementa la producción de mediadores lipídicos, como las prostaglandinas y los leucotrienos, y que activa una importante vía de señalización reguladora de procesos intracelulares denominada mTOR, que impulsa de manera contundente la proliferación, migración e invasión de las células tumorales (Orlando et al., 2015). A este elevado potencial metastásico, inducido por la sobreexpresión de ACSL4, se suma una profunda alteración de la biología del tumor, ya que descubrimos que ACSL4 regula negativamente la expresión del receptor de estrógeno alfa (RE α). La expresión de la enzima disminuye la presencia de estos receptores, lo que provoca la pérdida de la dependencia hormonal, e insensibilidad a las terapias hormonales tradicionales. Finalmente, uno de nuestros hallazgos más reveladores fue que la enzima le confiere a la célula tumoral capacidad de quimiorresistencia o MDR.

Hemos observado que la sobreexpresión de ACSL4 aumenta directamente la expresión de las proteínas transportadoras de la familia ABC (tales como ABCC8, ABCC4 y ABCG2). Estas proteínas funcionan como bombas de eflujo que expulsan de manera activa los agentes quimioterapéuticos del interior de la célula, lo que le confiere al tumor una gran resistencia a fármacos de primera línea, como el cisplatino, la doxorubicina y el paclitaxel (Orlando et al., 2019).

■ DEL BLANCO BIOLÓGICO AL DISEÑO RACIONAL DEL INHIBIDOR DE LA ENZIMA ACSL4 (PRGL493)

Tras validar que la inhibición de la expresión de ACSL4 reducía el crecimiento tumoral y revertía la

resistencia celular a los fármacos, el siguiente paso lógico de nuestro grupo fue crear una droga específica que inhibiera su actividad. Los inhibidores existentes (como la rosiglitazona o la triacsina C) no eran lo suficientemente específicos y presentaban toxicidad limitante.

Para diseñar un fármaco capaz de inhibir a la enzima, recurrimos a la bioinformática y al modelado tridimensional *in silico*. Gracias a estas herramientas informáticas de vanguardia, logramos mapear la estructura de la enzima y seleccionar el dominio denominado GATE, un estrecho túnel hidrofóbico que funciona como la puerta de acceso exclusiva para el ácido araquidónico. Este dominio, considerado como la unidad estructural y funcional tridimensional de la proteína, se utilizó para llevar a cabo un exhaustivo cribado virtual. Este procedimiento bioinformático consistió en evaluar una biblioteca de 400.000 compuestos químicos en busca de moléculas capaces de bloquear ese túnel al interactuar de manera específica con un aminoácido clave en su interior. Se detectó un número reducido de moléculas que cumplían con esta capacidad y una de ellas se optimizó químicamente para asegurar que este candidato terapéutico pudiera actuar con la máxima eficacia en el entorno biológico. Mediante una reacción de acetilación, mejoramos su solubilidad y su capacidad para ingresar en las células (biodisponibilidad). Como resultado de este riguroso proceso de diseño racional, se desarrolló nuestro inhibidor específico, el compuesto denominado PRGL493 (Castillo et al., 2021).

■ VALIDACIÓN PRECLÍNICA: REVERSIÓN DE LA RESISTENCIA

La eficacia del PRGL493 como inhibidor de la enzima ACSL4 se confirmó mediante ensayos *in vitro* e

in vivo de xenoinjertos en ratones. Estos resultados confirmaron nuestra hipótesis terapéutica: la premisa de que bloquear específicamente la actividad de la enzima ACSL4 reduce los mecanismos de resistencia del cáncer.

Durante estos ensayos, el inhibidor frenó significativamente el crecimiento tumoral en modelos de cáncer de mama triple negativos (TNBC) y de próstata resistente a la castración (CRPC), demostrando así su alta eficacia sin que presentaran signos de toxicidad sistémica los animales de experimentación. A nivel metabólico, se observó que el fármaco logró bloquear la esteroidogénesis *de novo* en los tumores de próstata (línea PC-3), inhibiendo la síntesis local de esteroides, que es un mecanismo de supervivencia clave que utilizan estos tumores cuando son sometidos a terapias de deprivación de andrógenos sistémicos.

Aún más sorprendente fue el efecto de reprogramación celular: al inhibir la actividad de ACSL4, los tumores revirtieron su fenotipo y volvieron a expresar sus receptores hormonales (como el receptor de estrógenos en las células TNBC y el de andrógenos en las CRPC), mientras que disminuyó drásticamente la presencia de los transportadores implicados en la quimiorresistencia (como la proteína ABCG2). Este último hallazgo sugiere que, al inhibir a la enzima ACSL4 y disminuir la presencia de las bombas transportadoras (proteínas ABC) en la membrana celular, los fármacos quimioterapéuticos ya no podrían ser expulsados y quedarían atrapados dentro del tumor, aumentando así su eficacia.

Para comprobar esta hipótesis, diseñamos ensayos *in vitro* con células humanas de cáncer de mama (línea MDA-MB-231) y de próstata (línea PC-3) altamente agresivas. En

el laboratorio, expusimos estas células a dosis subóptimas (dosis mínimamente efectivas) de quimioterapia; es decir, concentraciones tan bajas que, administradas de forma aislada, resultaban completamente inocuas para el tumor. Sin embargo, la coadministración de estas dosis mínimas junto con el inhibidor PRGL493 generó un bloqueo efectivo de las bombas de expulsión y un profundo efecto sinérgico sobre la proliferación celular. En el modelo de mama, demostramos que se potenciaba drásticamente la letalidad del cisplatino, la doxorubicina y el paclitaxel, mientras que en el de próstata observamos la misma si-

nergia al combinar el inhibidor con docetaxel. Estos resultados validan la estrategia clínica: desarticular la maquinaria de eflujo del tumor permite alcanzar una eficacia terapéutica letal utilizando apenas una fracción de los agentes tóxicos convencionales.

Nuestro trabajo demostró que la ACSL4 funciona como un nodo metabólico crítico del que dependen los tumores agresivos para su crecimiento y resistencia a los tratamientos. Al diseñar PRGL493, no solo hemos desarrollado un nuevo agente antitumoral, sino también una herramienta capaz de “resensibili-

zar” al tumor, lo que abre la puerta a futuras estrategias clínicas en las que terapias combinadas con dosis más bajas de quimioterapia estándar puedan volver a ser letales para las células cancerígenas (Castillo et al., 2021).

Sin embargo, el impacto de la inhibición de la enzima ACSL4, trasciende ampliamente el ámbito de la oncología. Al descubrirse que esta proteína actúa como un mediador esencial en los procesos de ferropotosis (un tipo de muerte celular regulada dependiente del hierro y caracterizada por la peroxidación masiva de lípidos de las membranas celular-

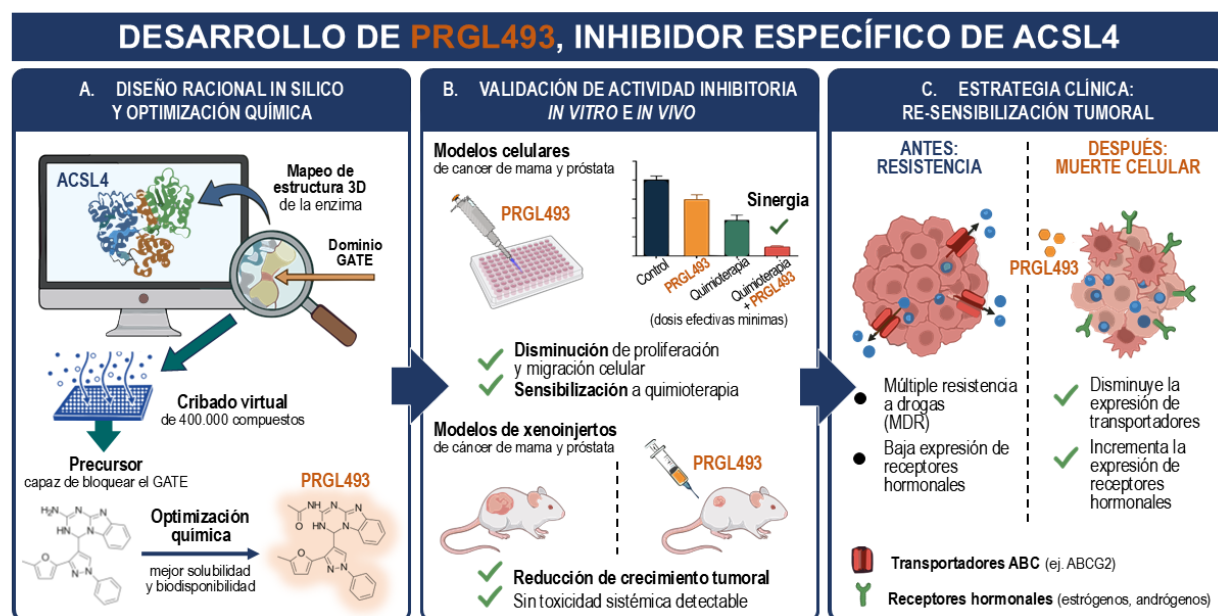


Figura 2. Esquema general del desarrollo, validación y estrategia clínica de PRGL493 como un inhibidor específico de ACSL4. (A) Diseño racional in silico y optimización química: Modelado tridimensional de la enzima ACSL4 enfocado en el dominio GATE, seguido de un cribado virtual. El proceso de optimización química del precursor seleccionado dio lugar a PRGL493. (B) Validación de la actividad inhibitoria in vitro e in vivo: En modelos celulares de cáncer de mama y próstata, la combinación de PRGL493 con quimioterapia estándar a dosis efectivas mínimas demuestra un efecto sinérgico, reduciendo la proliferación y migración celular, y aumentando la sensibilización al tratamiento. En modelos de xenoinjertos in vivo, la administración de PRGL493 induce una notable reducción del crecimiento tumoral sin evidenciar toxicidad sistémica detectable. (C) Mecanismo propuesto para la estrategia clínica de re-sensibilización tumoral: El fenotipo tumoral resistente (Antes) se caracteriza por una baja expresión de receptores hormonales y resistencia múltiple a drogas (MDR) mediada por la alta expresión de transportadores ABC (ej., ABCG2), los cuales realizan el eflujo de los agentes quimioterapéuticos (esferas azules). El tratamiento con PRGL493 (Después) revierte este mecanismo al disminuir la expresión de los transportadores ABC, permitiendo la acumulación intracelular del quimioterápico, e incrementar la expresión de receptores hormonales (estrógenos y andrógenos), conduciendo finalmente a la muerte celular tumoral.

res)(Doll et al., 2017), el espectro de aplicación del PRGL493 se extiende a nuevos campos en medicina (Ding et al., 2023). En diversas patologías en las que el objetivo clínico no es inducir la muerte celular, sino prevenir el daño tisular irreversible, el bloqueo de ACSL4 surge como una estrategia protectora de vanguardia. En este sentido, la capacidad del inhibidor para frenar la cascada ferroptótica abre vías de tratamiento para enfermedades neurodegenerativas, lesiones graves por isquemia-reperusión (como las observadas en infartos o trasplantes de órganos) y trastornos inflamatorios agudos (Cui et al., 2021; Jia et al., 2023; Li et al., 2019; Liu & Kang, 2022). Al evitar la toxicidad producida por la peroxidación lipídica, la molécula se posiciona como un potencial tratamiento capaz de preservar la viabilidad de los tejidos sanos frente al estrés oxidativo letal.

Hoy sabemos que bloquear la ferroptosis abre un extraordinario panorama clínico en múltiples disciplinas médicas, y que investigaciones de grupos internacionales han propuesto a la inhibición de ACSL4 como un blanco terapéutico estratégico en áreas fundamentales.

De acuerdo con este gran potencial, diversos grupos internacionales de investigación han comenzado a adoptar y validar nuestra molécula, y la literatura científica mundial ya refleja estudios preclínicos para diversas aplicaciones terapéuticas. Por ejemplo, investigaciones recientes han demostrado la notable eficacia del compuesto PRGL493 en el tratamiento de la endometriosis, una enfermedad ginecológica crónica y debilitante. En modelos preclínicos, el tratamiento con PRGL493 consiguió reducir significativamente el volumen de las lesiones, frenar el daño celular mediado por lípidos tóxicos y, lo que es más importante, restaurar los marcadores de recep-

tividad endometrial, lo que supone una nueva vía terapéutica para abordar la infertilidad asociada a esta enfermedad (Xu et al., 2025).

Por otro lado, en estudios independientes se ha evaluado y propuesto el PRGL493 como un potente agente protector del tejido cardiovascular frente a la hipertrofia cardíaca (engrosamiento y agrandamiento anormal del músculo del corazón, generalmente del ventrículo izquierdo). Los resultados demostraron que la inhibición de ACSL4 con nuestra molécula funciona como un escudo protector, ya que reduce drásticamente la muerte celular por ferroptosis, inhibe el crecimiento celular excesivo de los miocitos ventriculares y mejora la función cardíaca (Bi et al., 2024).

Al mismo tiempo, equipos internacionales de primer nivel han aportado validación externa sólida a nuestra estrategia oncológica. Publicaciones recientes en revistas de alto impacto han confirmado que la administración conjunta de PRGL493 y la quimioterapia tradicional, logra suprimir el metabolismo y el crecimiento tumoral, y que la inhibición de ACSL4 reduce el desarrollo de metástasis *in vivo* (Sinha et al., 2024).

Estos trabajos internacionales demuestran de manera contundente el alcance de nuestra tecnología en numerosas patologías, más allá del área de la oncología. Este respaldo mundial tan sólido aumenta considerablemente el valor del proyecto y subraya la urgencia médica de avanzar en nuestra actual fase de traslación: el escalado de producción conforme a las normativas internacionales de buenas prácticas de manufactura (GMP) y la realización de los estudios preclínicos toxicológicos regulatorios. Estos son los pasos definitivos y necesarios para que el PRGL493 pueda cruzar finalmente

la barrera del laboratorio y llegar a la clínica.

No cabe duda de que la investigación científica es el motor del progreso de la medicina. Gracias a ella se descubren nuevas formas de diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades, lo que mejora la salud pública. Se podría concluir que la investigación es un imperativo moral para la comunidad de profesionales de la salud. Este artículo ofrece una visión integral de los avances en investigación y pretende abrir el camino para examinar las tendencias emergentes, identificar las mejores prácticas y ofrecer perspectivas críticas sobre el futuro de la investigación en el área de las ciencias médicas. Constituye una lectura relevante para educadores, investigadores, responsables de políticas educativas y todos aquellos interesados en impulsar la transformación positiva de la investigación traslacional. Con un enfoque en la colaboración, la creatividad y la excelencia académica, a través de la investigación y la innovación tecnológica y educativa, podemos aprovechar todo el potencial de la tecnología para preparar a las generaciones futuras para los desafíos y oportunidades de un mundo cada vez más digitalizado y globalizado.

■ GLOSARIO

Ácido araquidónico (AA): Un tipo ácido graso presente en nuestras células. Es la molécula sobre la que actúa principalmente la enzima ACSL4 y a partir de la cual la célula fabrica mensajeros químicos vinculados a la inflamación.

Ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs): Un grupo de lípidos que forman parte de las membranas celulares y que por su estructura se oxidan con facilidad, algo que resulta clave en la ferroptosis.

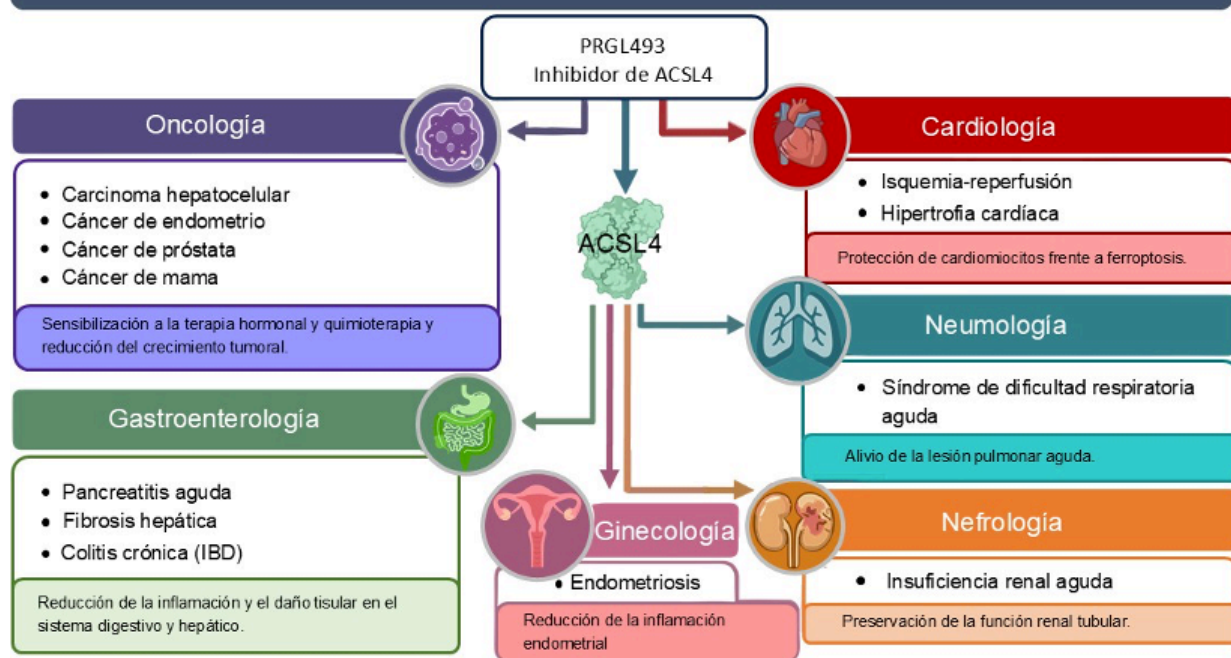
PRGL493: MECANISMOS DE ACCIÓN Y AMPLIO POTENCIAL TERAPÉUTICO EN MÚLTIPLES PATOLOGÍAS

Figura 3. Visión integral de los mecanismos de acción y amplio potencial terapéutico de PRGL493 en múltiples patologías. Representación esquemática de los potenciales efectos terapéuticos mediados por PRGL493 al actuar como inhibidor específico de la enzima ACSL4, en patologías donde la enzima ha sido descrita como un blanco terapéutico. En el bloque de Oncología, se detallan sus potenciales aplicaciones en cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de endometrio y carcinoma hepatocelular, donde induce la sensibilización a la terapia hormonal y a la quimioterapia, además de la reducción del crecimiento tumoral. En Cardiología, el compuesto ejerce una función protectora frente a la muerte celular por ferroptosis en contextos de hipertrofia cardíaca. En el ámbito de la Neumología, su uso en el síndrome de dificultad respiratoria aguda podría favorecer el alivio de la lesión pulmonar aguda y la preservación de la función renal tubular durante la insuficiencia renal aguda en Nefrología. Por su parte, la intervención en Ginecología enfocada en la endometriosis demuestra una notable reducción de la inflamación endometrial y de la proliferación de lesiones ectópicas. Finalmente, en Gastroenterología, se aborda el tratamiento de la pancreatitis aguda, la fibrosis hepática y la colitis crónica a través de la reducción de la inflamación y el daño tisular en los sistemas digestivo y hepático.

ACSL4 (acil-CoA sintetasa 4): Enzima del metabolismo de lípidos que se encarga de activar los ácidos grasos poliinsaturados para que puedan ser metabolizados. Su sobreexpresión se asocia con la agresividad tumoral, la resistencia a los fármacos y la regulación de la ferroptosis, lo que la convierte en un blanco terapéutico de interés.

Apoptosis: Forma de muerte celular programada y ordenada mediante la cual el organismo elimina células

dañadas o innecesarias. Se diferencia de la ferroptosis en su mecanismo y su morfología.

ATP (adenosina trifosfato): Principal molécula que la célula utiliza para almacenar y aportar la energía que necesitan sus procesos. Algunos mecanismos de resistencia, como las bombas que expulsan los fármacos, consumen ATP.

Biodisponibilidad: Fracción y velocidad con que un fármaco adminis-

trado alcanza la circulación sistémica en su forma activa, quedando disponible para ejercer su efecto terapéutico.

Cáncer de mama triple negativo (TNBC): Subtipo clínico de cáncer de mama caracterizado por su alta agresividad y definido por la falta de expresión de receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR) y la falta de amplificación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC): Etapa del cáncer de próstata en la que el tumor sigue creciendo, aunque se hayan reducido al mínimo los niveles de testosterona, la hormona de la que normalmente depende.

Coenzima A (CoA): Molécula que transporta y activa grupos químicos, entre ellos los ácidos grasos, en numerosas reacciones del metabolismo celular.

Cribado virtual: Una búsqueda hecha por computadora: se prueban virtualmente cientos de miles de moléculas para encontrar las pocas que podrían servir como medicamento, antes de fabricarlas y ensayarlas en el laboratorio.

Diana o blanco terapéutico: Molécula, habitualmente una proteína, clave en el desarrollo de una enfermedad, sobre la cual se diseña un fármaco para bloquear o modificar su función.

Diseño racional de fármacos: Estrategia que crea medicamentos a partir del conocimiento de la estructura tridimensional de su blanco molecular, en contraposición al hallazgo por azar.

DNA (deoxyribonucleic acid): El ácido desoxirribonucleico (denominado ADN en castellano) es la molécula que contiene, codificada, la información genética que rige el funcionamiento de la célula. Las alteraciones o mutaciones en el DNA pueden originar un cáncer.

Eicosanoides: Familia de mediadores lipídicos bioactivos derivados del ácido araquidónico, como las prostaglandinas y los leucotrienos, que regulan procesos como la inflamación y la respuesta inmunitaria.

Ensayos in vitro, in vivo e in silico: Tres maneras de poner a prueba una idea científica: in vitro, con células en el laboratorio; in vivo, en organismos vivos (por ejemplo, animales); e in silico, mediante simulaciones por computadora.

Esterificación: Reacción química que une un ácido con otra molécula formando un éster; en este contexto, la unión del ácido araquidónico con la coenzima A que activa al ácido graso para su metabolismo.

Esteroidogénesis: Proceso de síntesis de hormonas esteroideas, como la testosterona, el estradiol y el cortisol, a partir del colesterol.

Estudios preclínicos: Etapa de evaluación de un fármaco candidato en modelos celulares, computacionales y animales, previa a su prueba en seres humanos, destinada a establecer su seguridad y su actividad farmacológica.

Farmacocinética: Rama de la farmacología que estudia la evolución temporal de un fármaco en el organismo a través de su absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Fenotipo: Conjunto de características observables de una célula o un organismo, resultado de la interacción entre su información genética y el entorno.

Ferroptosis: Forma de muerte celular programada, no apoptótica y dependiente de hierro, caracterizada por la acumulación letal de peróxidos lipídicos en las membranas celulares.

Línea celular: Población de células de un mismo origen que se cultiva y se mantiene en el laboratorio como modelo de estudio (por ejemplo, MCF-7, MDA-MB-231 o PC-3).

Medicina de precisión: Enfoque terapéutico que adapta el tratamiento a las características moleculares específicas de la enfermedad de cada paciente.

Metabolismo lipídico: Conjunto de procesos mediante los cuales la célula sintetiza, degrada y utiliza los lípidos para obtener energía, formar membranas y generar moléculas de señalización.

Metástasis: Diseminación de células tumorales desde el tumor original hacia otros órganos o tejidos, donde originan nuevos focos de enfermedad.

Peroxidación lipídica: Daño oxidativo de los lípidos de las membranas celulares que altera su estructura y su función; es el evento central de la ferroptosis.

PRGL493: Inhibidor específico de la enzima ACSL4 desarrollado mediante diseño racional, capaz de frenar el crecimiento tumoral y de revertir la quimiorresistencia en modelos experimentales.

Quimiorresistencia: Capacidad que adquieren las células tumorales para sobrevivir y eludir el efecto de los fármacos quimioterapéuticos; es una de las principales causas de fracaso del tratamiento del cáncer.

Receptores hormonales: Proteínas celulares, como el receptor de estrógeno o el de andrógenos, que captan hormonas y desencadenan respuestas; su presencia o ausencia condiciona la respuesta a las terapias hormonales.

Remodelado lipídico: Alteración dinámica en la composición de los lípidos de las membranas celulares, un proceso bioquímico frecuente.

mente utilizado por las células tumorales para adaptarse al microambiente, evadir la muerte celular y promover la proliferación.

Resistencia a múltiples fármacos (MDR): Fenotipo por el cual una célula tumoral se vuelve simultáneamente resistente a fármacos de estructura y mecanismo de acción diferentes.

Sobreexpresión: Aumento anómalo de la cantidad de una proteína, o de la actividad de su gen, respecto de los niveles normales de la célula.

Transportadores ABC (bombas de eflujo): Proteínas de membrana que, consumiendo energía en forma de ATP, expulsan fármacos y otras sustancias fuera de la célula; su sobreexpresión contribuye a la quimiorresistencia.

Vía mTOR: Vía de señalización intracelular que regula el crecimiento, la proliferación y el metabolismo de la célula, y que se encuentra activada en numerosos tumores.

Xenoinjerto: Modelo experimental que consiste en implantar células o tejidos tumorales humanos en animales inmunodeficientes para estudiar la biología del tumor y la eficacia de los tratamientos.

■ BIBLIOGRAFÍA

Castillo, A. F., Maciel, F. C., Castilla, R., Duarte, A., Maloberti, P., Paz, C., & Podesta, E. J. (2006). cAMP increases mitochondrial cholesterol transport through the induction of arachidonic acid release inside this organelle in Leydig cells. *FEBS J*, 273(22), 5011–5021. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05496.x>

Castillo, A. F., Orlando, U. D., Maloberti, P. M., Prada, J. G., Dattilo, M. A., Solano, A. R., Bigi, M. M.,

Medrano, M. A. R., Torres, M. T., Indo, S., Caroca, G., Contreras, H. R., Marelli, B. E., Salinas, F. J., Salvetti, N. R., Ortega, H. H., Menna, P. L., Szajnman, S., Gomez, D. E., ... Podesta, E. J. (2021). New inhibitor targeting Acyl-CoA synthetase 4 reduces breast and prostate tumor growth, therapeutic resistance and steroidogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS*, 78(6), 2893–2910. <https://doi.org/10.1007/S00018-020-03679-5>

Cui, Y., Zhang, Y., Zhao, X., Shao, L., Liu, G., Sun, C., Xu, R., & Zhang, Z. (2021). ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 93, 312–321. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.003>

Ding, K., Liu, C., Li, L., Yang, M., Jiang, N., Luo, S., & Sun, L. (2023). Acyl-CoA synthase ACSL4: an essential target in ferroptosis and fatty acid metabolism. *Chinese Medical Journal*, 136(21), 2521–2537. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002533>

Jia, B., Li, J., Song, Y., & Luo, C. (2023). ACSL4-Mediated Ferroptosis and Its Potential Role in Central Nervous System Diseases and Injuries. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12), 10021. <https://doi.org/10.3390/IJMS241210021>

Kuwata, H., & Hara, S. (2019). Role of acyl-CoA synthetase ACSL4 in arachidonic acid metabolism. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 144. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106363>

Li, Y., Feng, D., Wang, Z., Zhao, Y., Sun, R., Tian, D., Liu, D., Zhang, F., Ning, S., Yao, J., & Tian, X.

(2019). Ischemia-induced ACSL4 activation contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion. *Cell Death and Differentiation*, 26(11), 2284–2299. <https://doi.org/10.1038/S41418-019-0299-4>

Liu, L., & Kang, X. xiao. (2022). ACSL4 is overexpressed in psoriasis and enhances inflammatory responses by activating ferroptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 623, 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2022.07.041>

Maloberti, P., Castilla, R., Castillo, F., Maciel, F. C., Mendez, C. F., Paz, C., & Podesta, E. J. (2005). Silencing the expression of mitochondrial acyl-CoA thioesterase I and acyl-CoA synthetase 4 inhibits hormone-induced steroidogenesis. *FEBS Journal*, 272(7). <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04616.x>

Maloberti, P. M., Duarte, A. B., Orlando, U. D., Pasqualini, M. E., Solano, A. R., Lopez-Otín, C., & Podesta, E. J. (2010). Functional interaction between acyl-coa synthetase 4, lipooxygenases and cyclooxygenase-2 in the aggressive phenotype of breast cancer cells. *PLoS ONE*, 5(11), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015540>

Monaco, M. E. (2023). ACSL4: biomarker, mediator and target in quadruple negative breast cancer. *Oncotarget*, 14, 563–575. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.28453>,

Monaco, M. E., Creighton, C. J., Lee, P., Zou, X., Topham, M. K., & Stafforini, D. M. (2010). Expression of long-chain fatty Acyl-CoA synthetase 4 in breast and prostate cancers is associated with

- sex steroid hormone receptor negativity. *Transl Oncol*, 3(2), 91–98. <https://doi.org/10.1593/tlo.09202>
- Orlando, U. D., Castillo, A. F., Dattilo, M. A., Solano, A. R., Maloberti, P. M., & Podesta, E. J. (2015). Acyl-CoA synthetase-4, a new regulator of mTOR and a potential therapeutic target for enhanced estrogen receptor function in receptor-positive and -negative breast cancer. *Oncotarget*, 6(40), 42632–42650. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5822>
- Orlando, U. D., Castillo, A. F., Medrano, M. A. R., Solano, A. R., Maloberti, P. M., & Podesta, E. J. (2019). Acyl-CoA synthetase-4 is implicated in drug resistance in breast cancer cell lines involving the regulation of energy-dependent transporter expression. *Biochemical Pharmacology*, 159, 52–63. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.11.005>
- Orlando, U. D., Garona, J., Ripoll, G. V., Maloberti, P. M., Solano, Á. R., Avagnina, A., Gomez, D. E., Alonso, D. F., & Podestá, E. J. (2012). The functional interaction between acyl-coa synthetase 4, 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 controls tumor growth: A novel therapeutic target. *PLoS ONE*, 7(7), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040794>
- Bi, X., Wu, X., Chen, J., Li, X., Lin, Y., Yu, Y., Fang, X., Cheng, X., Cai, Z., Jin, T., Han, S., Wang, M., Han, P., Min, J., Fu, G., & Wang, F. (2024). Characterization of ferroptosis-triggered pyroptotic signaling in heart failure. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2024 9:1, 9(1), 257-. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01962-6>
- Podesta, E., Orlando, U., Gomez, D., Prada, J., Lorenzano Mena, P., Rodríguez, J., Maloberti, P., Solano, A., Szajnman, S., & Castillo, A. (2020). Patente de Invencción: Acyl-CoA synthetase 4 (ACSL4) inhibitory compound.. <https://patentscope.wipo.int/search/en/WO2020170192>
- Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y. Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., Irmeler, M., Beckers, J., Aichler, M., Walch, A., Prokisch, H., Trümbach, D., Mao, G., Qu, F., Bayir, H., Füllekrug, J., Scheel, C. H., Wurst, W., Schick, J. A., ... Conrad, M. (2017). ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nature Chemical Biology*, 13(1), 91–98. <https://doi.org/10.1038/NCHEMBIO.2239>
- Fletcher, J. I., Williams, R. T., Henderson, M. J., Norris, M. D., & Haber, M. (2016). ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology. *Drug Resistance Updates*, 26, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.DRUP.2016.03.001>
- Sinha, A., Saini, K. K., Chandramouli, A., Tripathi, K., Khan, M. A., Satrusal, S. R., Verma, A., Mandal, B., Rai, P., Meena, S., Nengroo, M. A., Singh, M. P., Bhushan, N. S., Vasudevan, M., Singhai, A., Singh, K., Mishra, A. K., Kamat, S. S., & Datta, D. (2024). ACSL4-mediated H3K9 and H3K27 hyperacetylation upregulates SNAIL to drive TNBC metastasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 121(52). <https://doi.org/10.1073/PNAS.2408049121/-/DC-SUPPLEMENTAL>
- Xu, L., Wei, H., Shang, Y. H., & Yang, Q. (2025). Association of elevated ACSL4 expression with impaired endometrial receptivity in endometriosis and restoration by ACSL4 inhibitor PRGL493. *Journal of Reproductive Immunology*, 171, 104630. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2025.104630>