

Simposio Internacional

# Transporte de protones y su inhibición (ITP) en la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento del cáncer

*International Symposium*

*Proton transport and its inhibition (PTI) in the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of cancer*

Madrid, 28 y 29 de abril, 2009

*April 28-29, 2009*



# INTRODUCCIÓN

Este Simposio Internacional explorará los principales aspectos del cambio revolucionario que se está produciendo en el entendimiento de la etiología, etiopatogenia y tratamiento de las enfermedades malignas. Cada día es más evidente que la destrucción crónica de la homeostasis celular representada por una alcalinización intracelular específica para las células cancerosas, así como sus consecuencias a múltiples niveles, es uno de los factores principales, e incluso el más significativo, tanto en la causa del cáncer como, por sus consecuencias, en la invasión y progresión local y en la activación del proceso metastático. Este cambio de paradigma hacia una visión fisiopatológica más integral se ve reflejado en un número rápidamente creciente de publicaciones en este campo: el de la dinámica del ion hidrógeno, o  $[H^+]$ .

A pesar de la enorme cantidad de datos en esta relativamente nueva área de la investigación y el tratamiento anticanceroso, hasta ahora no se ha celebrado ningún Simposio o Conferencia Internacional abierta que trate de los numerosos aspectos del pH y/o de la dinámica del ion de hidrógeno en el cáncer, lo que subraya la importancia y conveniencia de la organización de este Simposio en el momento actual.

Se apela tanto a los investigadores básicos como clínicos a participar en este encuentro donde se espera crear un ambiente ideal para discutir todos los aspectos de estos

nuevos enfoques con el objetivo de dar paso a colaboraciones que conduzcan al desarrollo de nuevas dianas terapéuticas a la vez que a tratamientos más selectivos y específicos así como menos tóxicos que los actuales, basados en el conocimiento más reciente sobre el papel del transporte de protones en la biología y patología tumoral.

Las principales aspiraciones de este Simposio Internacional son: a) dirigirse hacia una comprensión unificada e integrada de papel esencial de la dinámica del  $[H^+]$  en prácticamente todas las principales áreas de la investigación actual sobre el cáncer; b) dar lugar a discusiones científicas sobre la información más reciente sobre las anormalidades del pH extra e intracelular en la aparición del cáncer, así como en su progresión local y metastática, prestando atención principalmente a los mecanismos moleculares que gobiernan las alteraciones del pH en los diferentes tipos de cáncer y tejidos tumorales; c) indicar y determinar las nuevas dianas potenciales para lograr la inducción de una apoptosis selectiva, así como otras intervenciones terapéuticas, en tumores malignos y leucemias resistentes a los tratamientos tradicionales.

Los principales temas a ser tratados en esta reunión, serán:

Desde el punto de vista etiológico, analizar el papel de la alcalinización intracelular y de los diferentes factores mediadores en su inducción, como una causa específica de transformación celular en el cáncer.

Desde el punto de vista etiopatogénico, analizar el papel de las diferentes bombas y transportadores de protones de la membranas celulares en: a) la inducción primaria de una alcalinización intracelular; b) la inducción de una acidificación extracelular/intersticial/intratumoral secundaria a la alcalinización intracelular (“inversión del gradiente de  $H^+$ ”); c) el papel de una acidificación extracelular/intratumoral en la migración celular maligna, la invasión local, la MDR

(resistencia múltiple a fármacos antineoplásicos) y la progresión del proceso metastático; d) el papel de una inversión en los gradientes de pH (alcalino dentro/ácido fuera de la célula), en la progresión y diseminación así como en la MDR; e) definir el papel del metabolismo tumoral en exacerbar las alteradas dinámicas del pH así como los efectos recíprocos de la alcalinización intracelular y la acidificación extracelular sobre el metabolismo tumoral.

Desde el punto de vista terapéutico, se estudiará el papel de los diferentes inhibidores del transporte de protones en contrarrestar su extrusión celular y por lo tanto en inducir selectivamente acidificación intracelular como tratamiento potencial y específico de las enfermedades malignas, tanto como en la MDR y en la quimioterapia del cáncer.

# INTRODUCTION

*This International Symposium will explore the main aspects of the revolutionary change that is taking place in the understanding of cancer etiology, etiopathogenesis and treatment of all malignant diseases. It is becoming increasingly evident that a chronic destruction of cellular homeostasis as represented by a cancer-specific intracellular alkalinisation, as well as its consequences at multiple levels, is one of the main factors, or even the most significant one, in both the initial cause of cancer and its in local progression and invasion as well as in the activation and progress of the metastatic process. This paradigm shift towards a more integral physiopathological perspective is reflected in the rapidly increasing number of recent publications in the field of the dynamics of the hydrogen ion, or  $[H^+]$ , in cancer.*

*In spite of the large body of data in this relatively new area of anticancer research and treatment, there has never been an open International Symposium dedicated to the numerous aspects of pH and/or the dynamics of the hydrogen ion in cancer, a feature that underlines the importance and timely organization of this International Symposium.*

*Both basic researchers and clinical oncologists are called to participate in this meeting where we hope to create an ideal environment to discuss all the aspects of these new approaches to cancer research and treatment in order to organize collaborations with the aim of developing new treatment targets and more specific, as well as much less toxic, therapeutic strategies based upon the most recent knowledge on the role of proton transport in tumor biology and behaviour.*

*The main goals of this International Symposium, are: a) to lead towards a unified and integrated understanding of the main role of  $H^+$  dynamics in practically all the most important areas of modern cancer research; b) to discuss the more recent scientific information on intra and extracellular pH abnormalities in the onset of cancer as well as in its local and metastatic progression, focussing mainly on the molecular mechanisms driving the alterations of pH in various tumor types and tissues; c) to shed light on new potential targets aimed to induce selective apoptosis and other therapeutic interventions in malignant tumors and leukaemias resistant to traditional treatments.*

*The main subjects and problems to be addressed in this meeting will be:*

*From the etiological point of view, to analyze the role of intracellular alkalinisation, and of the different etiopathogenic factors that mediate its induction, as a specific cause for cell transformation in cancer.*

*From the etiopathogenic point of view, to analyze the role of the different membrane-bound proton pumps and transporters in: a) the primary induction of intracellular alkalinisation; b) the induction of an extracellular/interstitial/intratumoral acidification secondary to intracellular alkalinisation (" $H^+$ -reversal"); c) the role of extracellular/intratumoral acidification in malignant cell migration, local invasion, MDR (multiple drug resistance) and the progression of the metastatic process; d) the increase of reversed pH gradients (alkaline inside-acid outside), and the role of this pHi-pHe reversal in cancer progression and spread as well as in multiple drug resistance (MDR); e) the role of tumor metabolism in exacerbating altered pH dynamics as well as the reciprocal effects of intracellular alkalinisation and extracellular acidification on tumor metabolism.*

*From the therapeutic point of view, to study the role of the different proton transport inhibitors in counteracting proton extrusion and in inducing selective intracellular acidification and/or low pH-mediated selective cancer cell apoptosis as a potentially specific c) treatment in malignant diseases, as well as in MDR and cancer chemotherapy.*

# PROGRAMA CIENTÍFICO

## SCIENTIFIC PROGRAM

### SEDE / PLACE

Salón de Actos  
Fundación Ramón Areces  
Vitruvio, 5. 28006 Madrid.

### COORDINADOR / COORDINATOR

#### Salvador Sánchez-Harguindey

Instituto de Biología Clínica y Metabolismo. Vitoria.

### Martes / Tuesday, 28

**09.00 h** **Bienvenida, objetivos del Simposio y presentación** / *Welcome, objectives of the Symposium and opening remarks*

Raimundo Pérez-Hernández y Torra  
Director de la Fundación Ramón Areces.

Julio R. Villanueva  
Vicepresidente del Consejo Científico.  
Fundación Ramón Areces.

Salvador Sánchez-Harguindey  
Coordinador del Simposio.

### PRIMERA SESIÓN / FIRST SESSION

**Moderadora / Chair:**

Miriam L. Wahl  
Duke University Medical Center. Durham.  
EE.UU.

**09.30 h**      **Fisiología y patofisiología del NHE1 en la regulación de la muerte/supervivencia celular**

*Physiology and pathophysiology of NHE1 in the regulation of cell death/survival balance*

Stine Falsig Pedersen  
University of Copenhagen. Dinamarca.

**10.00 h**      **Papel esencial del sistema pH intracelular (pHi)/ Antiportador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> en la transformación celular maligna y en el proceso metastático**

*Key role of the intracellular pH (pHi)/Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> system in malignant cell transformation and the metastatic process*

Stephan J. Reshkin  
Università di Bari. Italia.

**10.45 h**      **Actividad del antiportador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> en la angiogénesis y la antiangiogénesis. Correlaciones clínicas y terapéuticas**

*Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter activity in angiogenesis and antiangiogenesis. Clinical and therapeutic correlations.*

Gorka Orive  
Universidad del País Vasco. Vitoria.

**11.15 h**      **Descanso / Break**

## **SEGUNDA SESIÓN / SECOND SESSION**

**Moderador / Chairman:**

Stephan J. Reshkin

**11.30 h**      **Expresión de MCT4 e invasión tumoral**  
*MCT4 expression and tumor invasion*

Kimitoshi Kohno  
University of Occupational and Environmental Health.  
Fukuoka. Japón.



**12.00 h**    **Mecanismo molecular de la regulación de la transcripción del gen de la bomba de protones**  
*Molecular mechanism of the transcriptional regulation of the proton pump gene*

H. Izumi  
University of Occupational and Environmental Health.  
Fukuoka. Japón.

**12.30 h**    **Señalización por Hypoxia y Metabolismo del Cáncer: apuntando a los sistemas de regulación del pH**  
*Hypoxia signalling and Cancer Metabolism: targeting pH-regulating systems*

Jacques Pouysségur  
Instituto de Señalización, Biología del Desarrollo e Investigación de Cáncer. Niza.  
Francia.

**13.15 h**    **Descanso / Break**

### **TERCERA SESIÓN / THIRD SESSION**

**Moderador / Chairman:**  
Jacques Pouysségur

**16.00 h**    **La selección natural y el pH en el desarrollo del cáncer**  
*Natural selection and pH in the development of cancer*

Enrique Meléndez Hevia  
Instituto para el Metabolismo Celular.  
Tenerife.

- 16.45 h**    **Utilización de las anomalías en la homeostasis del pH de las células cancerosas para inducir la muerte celular por apoptosis: un nuevo reto para la terapéutica anticancerosa**  
*Taking advantage of changes in pH homeostasis of cancer cells to induce apoptotic cell death: A new challenge for anti-cancer therapeutics*
- Dominique Lagadic-Gossmann  
Université de Rennes. Francia.
- 17.30 h**    **Descanso / Break**
- 17.45 h**    **Inhibición de la extrusión de ácido de la célula como diana en el tratamiento del cáncer**  
*Targeting cellular acid export in cancer treatment*
- Miriam L. Wahl
- 18.30 h**    **Cómo el nanoambiente en la superficie celular tumoral contribuye a la malignidad del melanoma y posibles aplicaciones clínicas**  
*How the pH nanoenvironment at the tumor cell surface contributes to melanoma malignancy and possible clinical applications*
- Christian-Martin Stock  
Universität Münster. Alemania.
- 19.00 h**    **Comentarios y preguntas /**  
*Comments and questions*

**Miércoles** / Wednesday, 29

## **CUARTA SESIÓN / FOURTH SESSION**

**Moderador / Chairman:**  
Salvador Sánchez-Harguindey

- 09.30 h**    **Papel central del pH y de las alteraciones de la membrana celular de las células cancerosas en la MDR: teoría y aplicaciones desde el punto de vista de la física**  
*Central role of cellular pH and cancer cell membrane disturbances in MDR: theory and applications from the perspective of physics*  
Cyril Rauch  
University of Nottingham. Inglaterra.
- 10.00 h**    **Acidosis microambiental en la carcinogénesis y en la invasión tumoral: oportunidades de nuevas estrategias terapéuticas**  
*Microenvironmental acidosis in carcinogenesis and tumor invasion: opportunities for new treatment strategies*  
Robert A. Gatenby  
H. Lee Moffitt Cancer Center. Tampa. EE.UU.
- 10.45 h**    **Datos preclínicos sobre la utilización de inhibidores de bombas de protones como quimiosensibilizadores y agentes antineoplásicos**  
*Preclinical data on the utilization of proton pump inhibitors as both chemosensitizers and antineoplastic agents*  
Stefano Fais  
Istituto Superiore di Sanità. Roma. Italia.
- 11.30 h**    **Descanso / Break**

## QUINTA SESIÓN / FIFTH SESSION

*Moderadora / Chair:*

Dominique Lagadic-Gossmann

**11.45 h El camino (traslacional) inverso: desde la situación clínica a la investigación básica. Enfoque integral de la homeostasis del pH y el transporte de protones en la etiopatogenia y tratamiento del cáncer**

*All the (translational) way around: from the clinical situation to basic research. An integral approach to pH homeostasis and proton transport in the etiopathogenesis and treatment of cancer*

Salvador Sánchez-Harguindey

**12.30 h Cáncer y enfermedades neurodegenerativas (ENDs) como opuestos metabólicos ácido-básicos. Enfoque genético y factores de crecimiento en etiopatogenia y tratamiento**

*Cancer and human neurodegenerative diseases (HNDDs) as acid-base metabolic opposites. Genetic approach and growth factors in etiopathogenesis and treatment*

Ramón Cacabelos

Centro de Investigaciones Biomédicas en Enfermedades Neurodegenerativas  
EuroEspes. La Coruña.

**13.15 h Descanso / Break**

## SEXTA SESIÓN / SIXTH SESSION

**Moderador / Chairman:**

Robert A. Gatenby

**16.00 h**    **Nuevas sondas para la medición de pHe y pO<sub>2</sub> en tumores malignos por <sup>1</sup>H MRSI**

*Novel probes for pHe and pO<sub>2</sub> measurements in malignant tumors by <sup>1</sup>H MRSI*

Paloma Ballesteros

Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid.

**16.30 h**    **Imagen molecular del pH extracelular y de la tensión de oxígeno en tumores malignos**

*Molecular imaging of the extracellular pH and O<sub>2</sub> tension in malignant tumors*

Sebastian Cerdán

Instituto de Investigación Biomédica "Alberto Sols", CSIC/UAM. Madrid.

**17.15 h**    **Descanso / Break**

**17.30 h**    **Mesa Redonda de conferenciantes (abierta): ¿A dónde dirigirse desde aquí? Hacia ensayos preclínicos y clínicos de inhibición concertada del transporte de protones (ITP) en las enfermedades malignas**

*Round session (open): Where to go from here? Towards preclinical and clinical trials for concerted proton transport inhibition (PTI) in malignant diseases*

**18.00 h**    **Mesa de trabajo / Working roundtable**  
**Primer Encuentro de “La Red Europea**  
**sobre la Acidez y los Tumores:**  
**acciones en FP7”**

*First Meeting on “The European  
Network on Acidity and Tumours:  
actions in FP7”*

**Presentadores / Chairman:**

Antonio Chiesi

Stefano Fais

Istituto Superiore di Sanità. Roma. Italia.

**19.30 h**    **Conclusiones y clausura /**  
*Conference closing*

**Todas las conferencias serán en inglés con inter-**  
**pretación simultánea inglés – español**

*All conferences will be in English*

Simposio Internacional

International Symposium

**Transporte de protones y su inhibición (ITP) en la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento del cáncer**  
Madrid, 28 y 29 de abril, 2009

**Proton transport and its inhibition (PTI) in the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of cancer**  
April 28-29, 2009

**HOJA DE INSCRIPCIÓN / REGISTRATION FORM**

**Datos Personales / Personal Data**

Apellidos / Last name

Nombre / Name

Lugar y Fecha de Nacimiento / Place and Date of Birth

DNI / ID No.

Domicilio / Address, Calle/Street

Ciudad/City

C.Postal/Zip

Tel/Phone

Fax

email

**Datos Académicos / Academic Data**

Licenciado (a) en / Last name

Fecha / Date

Universidad / University

Doctor (a) en / Doctorate

Fecha Lectura Tesis / Tesis Date

Universidad / University

./...

**Para inscribirse en esta Reunión, por favor, rellene y envíe esta hoja de inscripción antes del 24 de abril de 2009 a:**

*All those wishing to attend this Meeting should fill out this registration form before April 24, 2009 and send it to:*

Simposio Internacional

Transporte de protones y su inhibición (ITP) en la etiopatogenia,  
diagnóstico y tratamiento del cáncer

**Fundación Ramón Areces**

Vitruvio, 5. 28006 MADRID

[www.fundacionareces.es](http://www.fundacionareces.es)

Aviso legal: Los datos personales que nos ha facilitado serán incorporados a un fichero automatizado inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos por la Fundación Ramón Areces. Ud. presta su consentimiento para que sus datos personales sean tratados con la finalidad de gestionar la inscripción del simposio solicitado y para enviarle comunicaciones informativas, incluso por vía electrónica, acerca de futuras actividades de la Fundación. Podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, de conformidad con la legislación vigente, en Fundación Ramón Areces, calle Vitruvio nº5 de Madrid 28006.

*The personal data you may provide will be included in an automated file registered at the Spanish Data Protection Agency by Fundación Ramón Areces. You hereby consent to the processing of your personal data for the purpose of handling the registration of the requested symposium and to send you informative communications about future activities of the Fundación. You may exercise your rights of access, rectification, cancellation and objection, in accordance with current law, at Fundación Ramón Areces, calle Vitruvio nº 5. 28006 Madrid, España*

Si no desea recibir comunicaciones informativas de la Fundación Ramón Areces marque aquí.

*I don't want to receive informative communications of the Fundación Ramón Areces.*



[www.fundacionareces.es](http://www.fundacionareces.es)

Vitruvio, 5  
28006 Madrid  
Tel. 91 515 89 80

