



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TERAPIA EPIGENÉTICA EN EL CÁNCER

Autor: SARA SANZ SANZ

Fecha: Junio 2019

Tutor: MERCEDES VILLACAMPA SANZ

Índice

1. Resumen	3
2. Introducción y antecedentes	4
2.1 ¿Qué es la epigenética?	5
2.2 Epigenética y cáncer	5
3. Objetivos	6
4. Metodología	6
5. Resultados y discusión	6
5.1 Principales dianas terapéuticas	6
5.1.1 ADN metiltransferasas	6
5.1.2 Inhibidores de ADN-metiltransferasas	7
5.1.3 Histona desacetilasas	10
5.1.4 Inhibidores de histona desacetilasas	11
5.2 Otras dianas en investigación	13
5.2.1 Bromodominios	13
5.2.2 Histona metiltransferasas	14
5.2.3 Lisina desmetilasas	15
6. Conclusiones	18
7. Bibliografía	19

1. Resumen

En las células el ADN se encuentra empaquetado en el núcleo celular enrollado sobre un octámero de proteínas llamadas histonas, formando la cromatina.

Las modificaciones covalentes específicas de los componentes de la cromatina, entre los que se incluyen el ADN, RNA y proteínas (entre otras las histonas), constituyen el epigenoma. Esto supone la herencia somática de estados diferenciados. La regulación epigenética de la expresión de genes es un proceso dinámico y reversible que origina fenotipos celulares normales pero también puede participar en el desarrollo de algunas enfermedades humanas, como el cáncer.

Todas las células del organismo heredan el mismo material genético. La diferencia está en los distintos grados de empaquetamiento heredables del ADN y la cromatina que permiten a las células mantener funciones biológicas de tejidos específicos y órganos, y tener características físicas únicas. Distintos programas de expresión genética celular son dictados por estas diferencias, pero no suponen cambios en la secuencia subyacente de ADN del organismo (las bases que lo forman no cambian).

El grado de empaquetamiento de la cromatina está regulado por diferentes enzimas, entre ellas destacan las ADN metiltransferasas y las histona desacetilasas. Se ha visto que modificaciones en su funcionamiento suponen una desregulación de los mecanismos epigenéticos, influenciando su actividad en el desarrollo de la carcinogénesis. También existen otras enzimas epigenéticas como las histona metiltransferasas y las lisina desmetilasas, además de los bromodominios presentes en muchas proteínas, implicadas en los mecanismos epigenéticos, cuya alteración se ve relacionada con la proliferación descontrolada de células en el cáncer.

En la actualidad existen fármacos para las principales dianas epigenéticas, ADN metiltransferasas e histona desacetilasas. Actuar sobre ellas ayuda a frenar el desarrollo de la carcinogénesis y otros desórdenes en los que están implicadas. A su vez, están abiertas nuevas líneas de investigación para actuar sobre estas dianas y sobre las nuevas dianas señaladas con anterioridad.

Palabras clave: Epigenética, ADN, cromatina, histonas, ADN metiltransferasa, histona desacetilasas.

2. Introducción y antecedentes

El ADN de la célula se organiza en cromosomas. El cromosoma o juego de cromosomas que contiene todo el ADN de un organismo se denomina genoma. En procariotas el genoma es usualmente un cromosoma circular único, mientras que en eucariotas el genoma es un juego haploide completo de cromosomas contenidos en el núcleo celular.¹

El ADN dentro de los cromosomas está compactado, enrollado, dando lugar a distintos niveles de empaquetamiento.

El primer paso consiste en el enrollamiento de la doble cadena de ADN sobre un octámero de proteínas denominadas histonas. Este empaquetamiento da lugar a los nucleosomas. El conjunto de nucleosomas tiene aspecto de collar de perlas; son a su vez la unidad fundamental de la cromatina. El complejo formado por la combinación de proteínas y ADN constituye la fibra de cromatina, la cual sigue enrollándose hasta alcanzar su máximo grado de condensación. En este punto, el empaquetamiento es de hasta 10.000 veces la hebra de ADN constituyendo el cuarto nivel de empaquetamiento, los cromosomas. Un cromosoma contiene una única molécula de ADN. Los seres humanos poseen 23 pares de cromosomas.

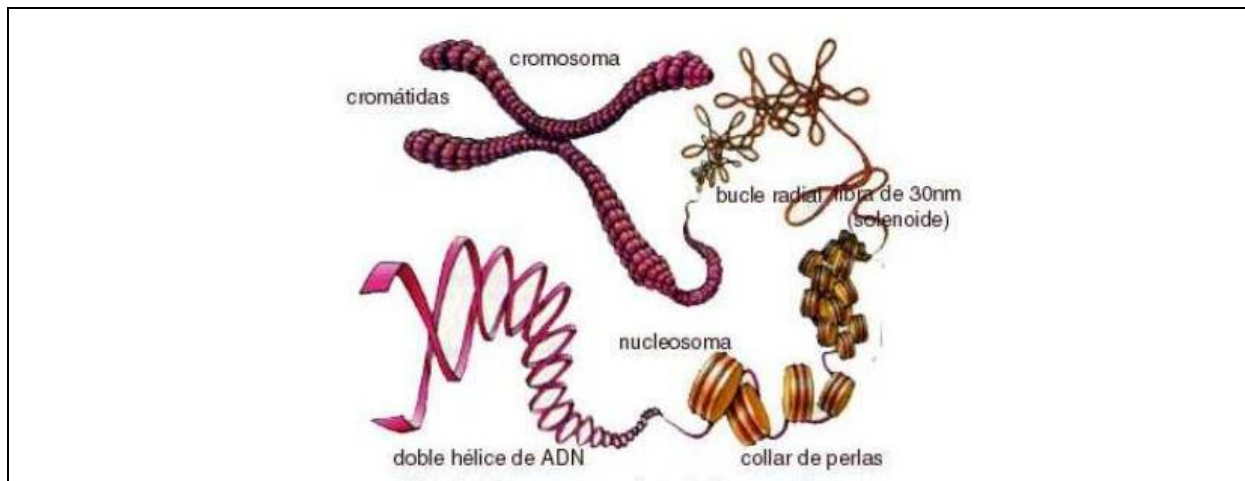


Figura 1. Niveles de empaquetamiento de la cromatina en el cromosoma metacéntrico²

La cromatina presenta dos estados en función de su grado de compactación:

- Heterocromatina: alto grado de compactación. No se da la transcripción porque no tiene acceso la maquinaria encargada de este proceso. Esto se traduce en un silenciamiento de genes.
- Eucromatina: menor grado de compactación. Se activa el proceso transcripcional por acceso de la maquinaria encargada.³

2.1. ¿Qué es la epigenética?

El término epigenética hace referencia a los fenotipos heredables, resultado de los cambios en los cromosomas sin alteraciones en la secuencia primaria del ADN.

Epigenética significa literalmente "sobre genes". El estado epigenético de una célula es maleable, evoluciona de manera ordenada durante la diferenciación celular y el desarrollo de un organismo. Los cambios epigenéticos son responsables de la plasticidad celular que activa la reprogramación celular y la respuesta al medio ambiente.

A nivel molecular la regulación epigenética supone una modificación jerárquica covalente del ADN y de las proteínas que lo empaquetan, como las histonas.

La estructura y función del epigenoma está controlada por estas modificaciones covalentes, las cuales son aplicadas por enzimas *writers* sobre las 147 pares de bases del ADN y las 8 histonas que componen un nucleosoma. Estas señales enseñan a las proteínas que las reconocen, *readers*, a identificar y remodelar regiones genómicas particulares para modular la expresión de ciertos genes. Las funciones de estas señales dependen del contexto en que se den, pudiendo llegar a cumplir papeles diferentes en función de éste. La plasticidad mencionada anteriormente, está relacionada con la existencia de *erasers*, que son aquellas enzimas encargadas de quitar señales activadoras y represoras.⁴

Alterar la estructura y modificar el estado de la cromatina suponen un poderoso mecanismo regulador de la expresión de genes y de la estabilidad del genoma.

La desregulación de estos mecanismos epigenéticos está estrechamente relacionado con enfermedades como el cáncer, la inflamación, las enfermedades metabólicas y los desórdenes neuropsiquiátricos. Por otro lado, la investigación y búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas suponen un importante avance en medicina regenerativa.

2.2 Epigenética y cáncer

La mayor parte de cánceres humanos albergan anormalidades tanto genéticas como epigenéticas, existiendo una interposición entre ambas. Mutaciones en los *writers*, *readers* y *erasers* son frecuentes en cáncer, como consecuencia se produce una desregulación de los mecanismos epigenéticos.

Las células somáticas heredan los cambios epigenéticos. Estos pueden ser heredados/heredables por factores intrínsecos o extrínsecos como las mutaciones o la edad.

La hipermetilación del ADN y la desacetilación de histonas están estrechamente relacionadas con la diferenciación descontrolada de las células, puesto que inhiben al p53, gen encargado de controlar tanto la división como la apoptosis de las células.

3. Objetivos

Con este trabajo se pretende hacer una revisión bibliográfica sobre qué son los mecanismos epigenéticos y cómo influyen estos en el desarrollo de ciertas patologías, más concretamente en el inicio y progresión del cáncer.

Además se revisarán las dianas y terapias epigenéticas actuales así como las dianas en investigación.

4. Metodología

La recopilación de la información se ha llevado a cabo consultando varias bases de datos, entre las que destacan PubMed, ScienceDirect y NCBI. También se ha obtenido la información a través de la consulta en diversos organismos como son la OMS y el Instituto Nacional del Cáncer. Se han buscado datos en diversos libros y artículos encontrados y relacionados con el tema tratado en el trabajo.

5. Resultados y Discusión:

La metilación del ADN y la desacetilación de histonas son dos potentes mecanismos epigenéticos reguladores de la expresión de genes. Actuar sobre las enzimas encargadas de ellos supone tener un control importante en las anomalías asociadas a los mismos. Se estudian a continuación junto con nuevas y prometedoras dianas en investigación.

5.1. Principales dianas terapéuticas:

5.1.1. ADN-metiltransferasas (DNMTs):

Las ADN-metiltransferasas se encuentran dentro del grupo de enzimas *writers*, puesto que añaden una modificación epigenética al ADN. Esta modificación consiste en la adición de un grupo metilo en el carbono 5 (C-5) de nucleótidos de citosina, cuando éstos preceden a nucleótidos de guanina (CpG dinucleótidos). Los CpG dinucleótidos se encuentran en unas regiones denominadas “islas CpG”. En ellas se sitúan la mayoría de genes promotores, entre ellos los supresores de tumores como el p53 (importante en la regulación de la división celular y por tanto en el cáncer).

La metilación conlleva una serie de cambios en el ADN, los cuales bloquean la unión de factores de transcripción, y reclutan a su vez represores de la transcripción conocidos como *methyl-binding-proteins* (MBDs) que en consecuencia atraen a otras enzimas como son las histona desacetilasas (HDACs) e histona metiltransferasas (HMTs), las cuales también contribuyen a la inhibición de la transcripción y por tanto al silenciamiento de genes.⁵

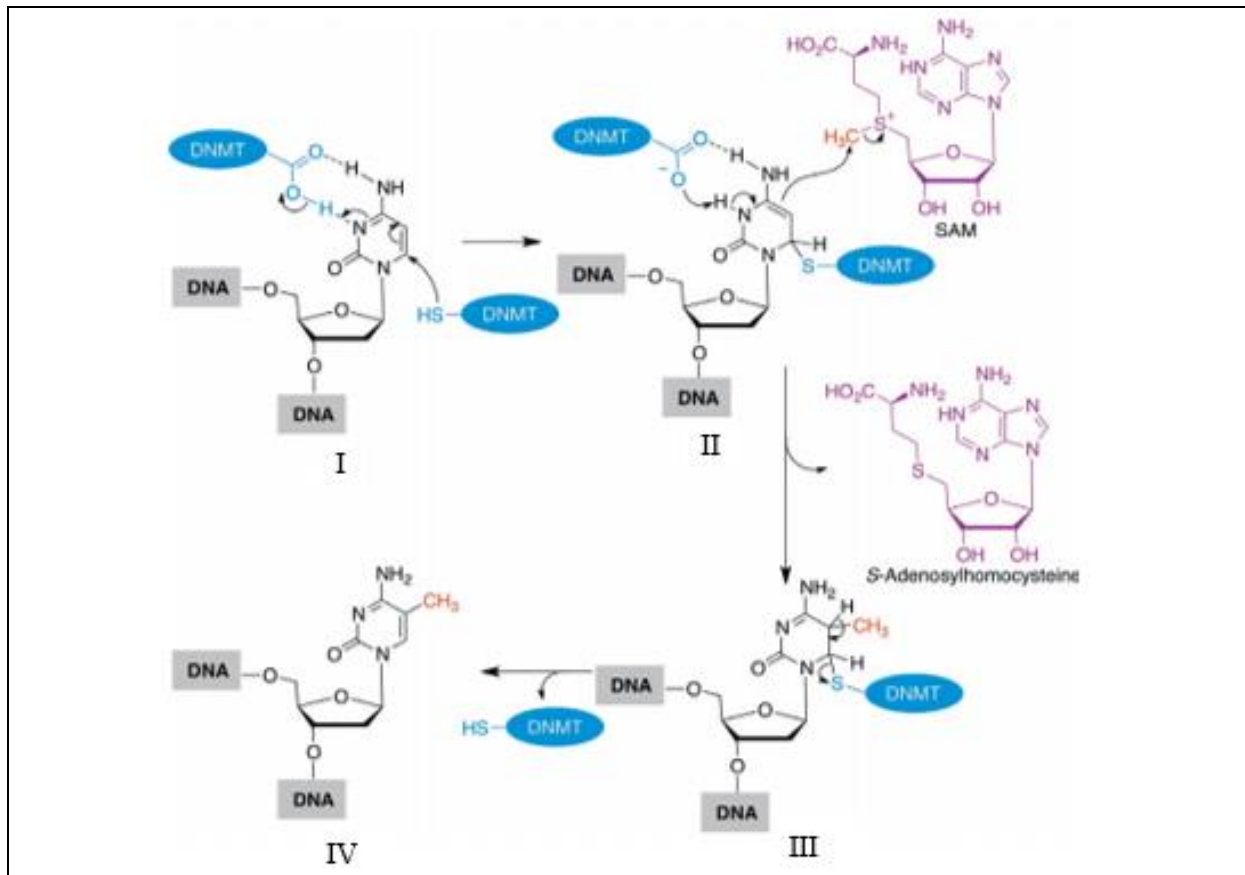


Figura 2. Mecanismos de acción de la ADN-metiltransferasa⁵

En el primer paso de la reacción observamos como el N de la posición 3 del nucleótido de citosina se protona con el hidrógeno cedido por el ácido glutámico de la enzima, esto permite la deslocalización de electrones del sistema, se favorece entonces el ataque del grupo mercapto (SH) de la enzima a la posición 6 dando lugar a un metabolito intermedio (figura II). Entonces se desprotona el N anteriormente protonado permitiendo un movimiento electrónico que concentra la carga en el carbono 5, pudiendo entonces actuar como nucleófilo y atraer hacia sí al grupo metilo del cofactor de la reacción (SAM) (figura III). Para finalizar, tiene lugar una reacción de eliminación (E2), mediante la cual se desprende la enzima al quedar un H en el carbono 5 del nucleótido de citosina, generándose la insaturación del anillo aromático.

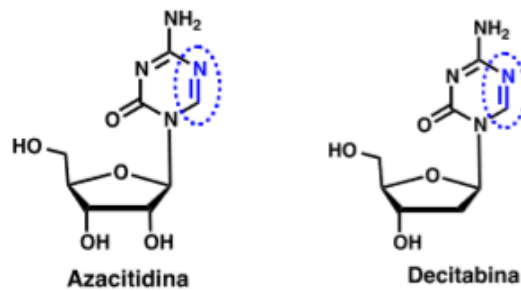
5.1.2. Inhibidores de ADN-metiltransferasas (iDNMTs):

En el cáncer esta enzima suele estar alterada, incrementando su acción, lo que dará lugar a una hipermetilación del ADN que traerá consigo el silenciamiento de la expresión de los genes situados en estas regiones.

Por lo tanto, la hipermetilación del ADN es una de las etapas iniciales del desarrollo de muchos tumores. Al producirse el silenciamiento genético no se expresa el gen supresor de tumores p53, lo que conlleva una división celular descontrolada que dará lugar a una proliferación de células erróneas que contribuyen al desarrollo del cáncer.

Si inhibimos la ADN-metiltransferasa, se evitará el silenciamiento de genes promotores y en consecuencia la progresión de la carcinogénesis.

En la actualidad hay dos fármacos comercializados para actuar contra esta enzima, decitabina y azacitidina, el resto están en distintas fases de ensayos clínicos. Se trata de dos azaanálogos nucleosídicos cuya ribosa o desoxirribosa está ligeramente modificada. Tanto la decitabina como la azacitidina tienen baja absorción oral, por lo que han de ser administrados por inyección y de manera continua, ya que la enzima tiene que estar constantemente expuesta a la acción del fármaco para que éste sea efectivo.



Tanto la 5-azacitidina como la decitabina son profármacos, tienen que ser convertidos por quinasas y ribonucleótidorreductas (solo actúa sobre la decitabina) en desoxinucleótidos para poder ser incorporados al ADN.

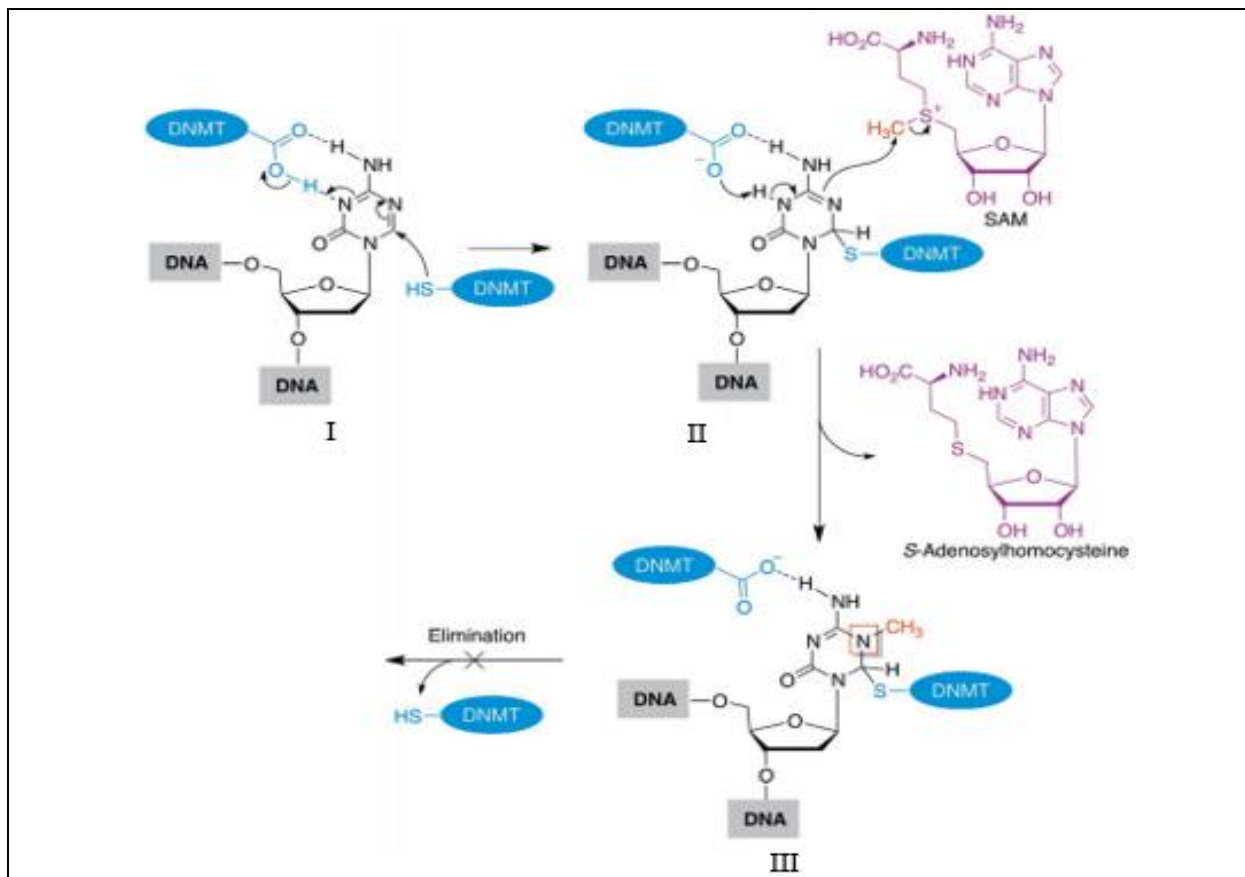
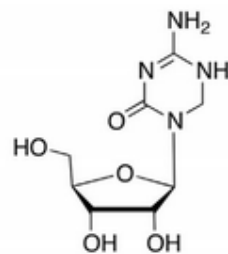


Figura 3. Inhibición de la ADN-metiltransferasa⁵

Los dos primeros pasos de la reacción suceden igual cuando se incorpora la citosina que cuando se incorpora el inhibidor, la enzima lo reconoce como sustrato y empieza su mecanismo de acción. Se diferencia del anterior mecanismo en el proceso de eliminación. Cuando la enzima se une al inhibidor no puede desprenderse de éste, la eliminación no tiene lugar. Esto es así porque en la posición 5 del anillo aromático ya no tenemos un carbono, sino que en su lugar hay un nitrógeno, por lo tanto no queda ningún hidrógeno libre tras unirse el grupo metilo que presenta el cofactor, y en consecuencia no se genera la insaturación que permite que la enzima sea expulsada, formándose entonces un complejo covalente ternario ADN-enzima-sustrato que inactiva a la enzima.

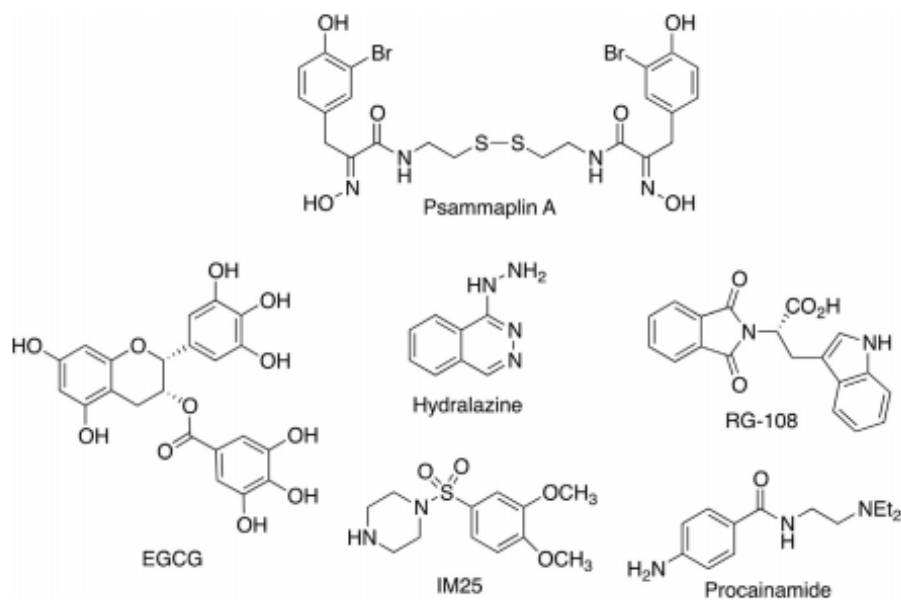
Ambos fármacos están aprobados por la FDA y la AEMPS, siendo la 5-azacitidina eficaz para el síndrome mielodisplásico, y la decitabina en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA). Además están en distintas fases de estudio frente a otros tipos de cánceres.⁵

Otro inhibidor nucleosídico en investigación es el 5,6-dihidro-5-azacitidina asociado con tetrahidouridina (un inhibidor de citosina desaminasa), para alargar su vida media. Se encuentra en fase II de estudio para el tratamiento de cáncer de ovario y linfoma.



5,6-Dihydro-5-azacytidine (DHAC)

Además, están en estudio inhibidores de esta enzima con estructura no nucleosídica. Presentan la ventaja de unirse directamente a la región catalítica de la enzima sin necesidad de incorporarse primero al ADN.



5.1.3 Histona desacetilasas (HDACs):

Las histonas son proteínas que forman la cromatina. Permiten compactar el ADN para que pueda acomodarse en el núcleo. Su modificación afecta a la manera en que el ADN las rodea, influenciando en la expresión de genes.

El grupo amino terminal de las proteínas histónicas sobresale del nucleosoma y está sujeto a transformaciones epigenéticas, como son:

- Metilación/acetilación de residuos de lisina y arginina
- Ubiquitinación de restos de lisina
- Fosforilación de residuos de serina y treonina.⁵

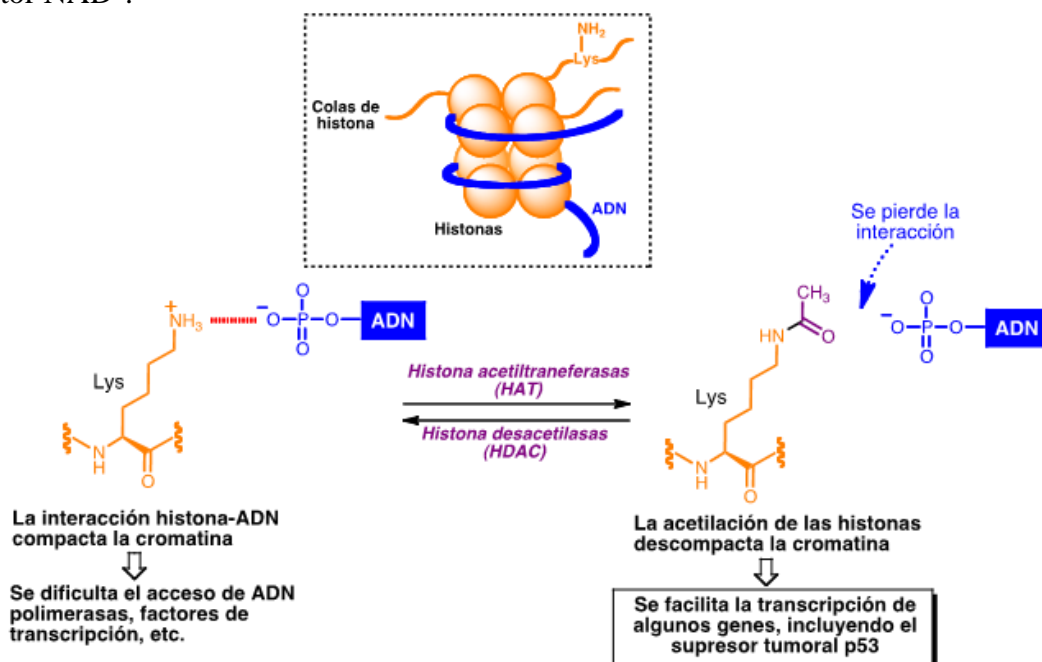
En este apartado nos centraremos en la acetilación de los residuos de lisina, mediante la cual se controla la estructura de la cromatina y por tanto la expresión génica.

En condiciones fisiológicas los grupos básicos de las unidades de lisina están protonados, lo que permite la interacción electrostática con la carga negativa de los fosfatos presentes en las cadenas de ADN.

Estos residuos de lisina pueden ser acetilados por acción de enzimas histona acetiltransferasas (HATs). Los restos de lisina acetilados ya no pueden establecer la interacción iónica con los grupos fosfato del ADN, la cromatina es menos compacta y se favorece así la incorporación de factores de transcripción y de las polimerasas implicadas en ésta. Tiene lugar la transcripción.

La desacetilación es llevada a cabo por la enzima HDAC, perteneciente al grupo de enzimas *erasers*, puesto que elimina una modificación adicionada al ADN o las histonas. Si quitamos los grupos acetilos de los residuos de lisina se vuelven a dar las interacciones fuertes entre el ADN y las histonas, lo que conlleva un estado más compacto de la cromatina que imposibilita el acceso a la maquinaria transcripcional. En este caso se favorece la represión de la transcripción, lo que está asociado con el silenciamiento de genes.⁵

Existen 5 clases filogenéticas de esta enzima: I, II, Iib, III, IV. Las clases I, II y IV son dependientes del catión Zn^{2+} para llevar a cabo su acción. La clase III es dependiente del cofactor NAD^+ .



5.1.4 Inhibidores de histona desacetilasas (iHDACs):

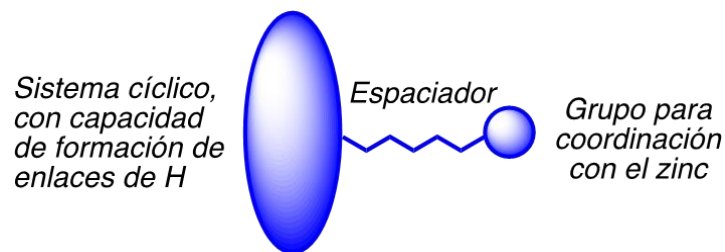
En el cáncer la acción de la HDAC está aumentada, lo que favorece un estado compacto de la cromatina que imposibilita el acceso a la maquinaria de transcripción, lo que se traduce en un aumento de genes silenciados. Uno de estos genes es el gen supresor de tumores p53, favoreciéndose así el proceso de carcinogénesis.

Por tanto, encontrar fármacos que actúen contra esta enzima es una medida terapéutica en el tratamiento del cáncer.

Los inhibidores de HDAC inducen la expresión del gen p21 WAF1/CIP1, el cual induce la inhibición de la formación del complejo D-CDK4, deteniéndose así el ciclo celular y la diferenciación. Además dirigen la apoptosis y los efectos anti-angiogénicos.⁵

Los iHDAC más estudiados contienen grupos capaces de coordinarse con el catión Zn^{2+} .

Estos inhibidores suelen responder al siguiente esquema:



Existen varios fármacos comercializados que actúan sobre esta diana terapéutica:

- *Vorinostat (Zalinsa)*: Presenta como grupo funcional el ácido hidroxámico. Dicho grupo quela el catión Zn^{2+} en la parte de atrás de la cavidad, mientras que el grupo fenilo se encuentra situado en la cara hidrofóbica de la enzima. Fue el primer fármaco de este tipo que entró en el mercado. Está aprobado por la FDA para el linfoma de células T cutáneo y para el mieloma múltiple.

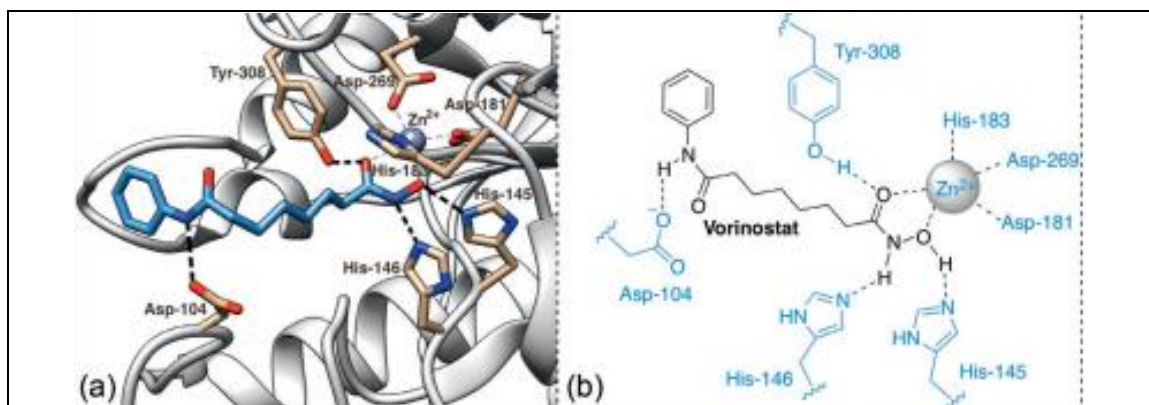


Figura 4. Interacción del vorinostat con el centro activo de la HDAC ⁵

- *Belinostat* y *panobinostat* son derivados del ácido cinámico, se emplean respectivamente para el tratamiento del linfoma de células T periférico y el mieloma múltiple (en pacientes que ya han recibido 2 tratamientos previos sin resultado).

Panobinostat en combinación con bortezomib está indicado para el mieloma múltiple en pacientes que no responden a otros tratamientos previos. Actúan inhibiendo el proteosoma.⁴

- *Romidepsina*: profármaco perteneciente a la familia de tetrapéptidos cíclicos. Aprobado por la FDA para el tratamiento de linfoma de células T. Es un profármaco que se activa dentro de las células por glutatión.

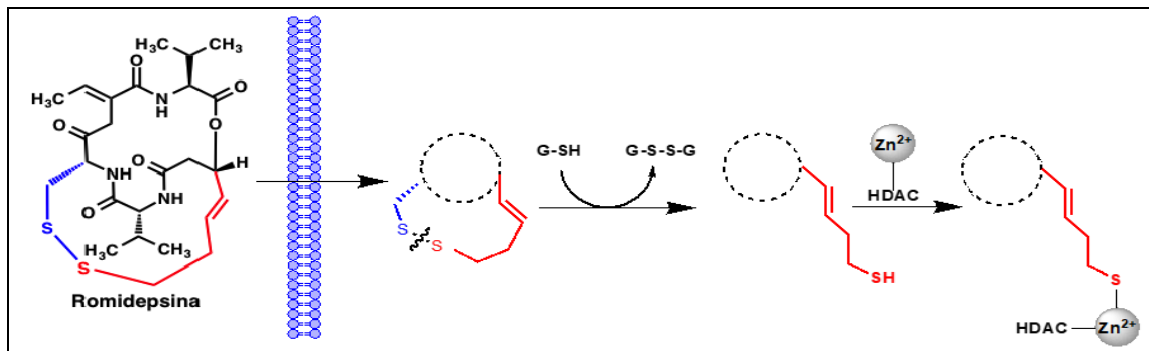
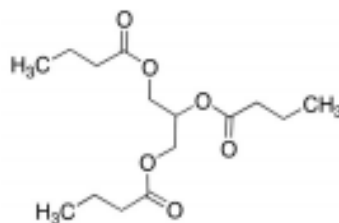


Figura 5. Bioactivación de la romidepsina⁵

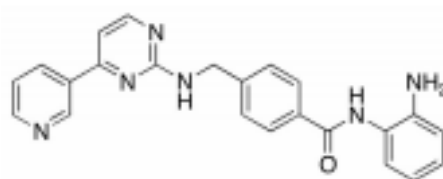
Contiene un puente disulfuro que, una vez en el interior de la célula, se reduce a un ditiol capaz de coordinarse con el catión Zn^{2+} .

Para finalizar con la HDAC como diana terapéutica, se nombran diferentes tipos de inhibidores en función de la familia a la que pertenecen.

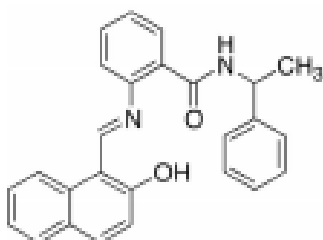
- *Tributirin*: profármaco del ácido butírico. Perteneciente a la familia de inhibidores cuya estructura se basa en ácidos grasos de cadena corta. Se encuentra en fase I de estudio frente a tumores localizados.



- *Mocetinostat*. Perteneciente a la familia de las benzamidas. Aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento del linfoma de Hodgkin y la LMA.



- *Sirtinol*: Inhibidor de la familia de las sirtuinas (son un tipo de HDAC III). Se encarga de acetilar el gen p53 mejorando la expresión de éste. Diversos estudios hablan de su eficacia como posible terapia frente a distintos tipos de cáncer, pero de momento solo se encuentra en fases preclínicas de ensayo.



5.2. Otras dianas en investigación

5.2.1. Bromodominios

Los bromodominios son unidades contenidas en proteínas epigenéticas. Se encargan de reconocer grupos acetilados en histonas, jugando un papel fundamental en la transcripción de genes por funcionar como *readers* de señales epigenéticas.

Estas estructuras pueden encontrarse dentro de la proteína o en los extremos de esta, conociéndose entonces como BET (Bromodominio Extra Terminal). La mayoría de los bromodominios son ricos en proteína 4 (BrD4), la cual constituye una nueva y prometedora clase de diana epigenética.

La proteína 4 (BrD4) puede influenciar en la expresión de genes y está directamente implicada en la activación de genes como *MYC*, quien pertenece a una familia de protooncogenes formada por varios miembros, situados en las células normales codificando proteínas del núcleo celular que se unen al ADN facilitando así su transcripción. Por tanto su función se centra en regular la actividad de otros genes. El problema surge cuando se activa y pasa a ser un oncogen, perdiendo entonces el control sobre la proliferación celular y contribuyendo a la evasión del sistema inmunitario por parte de las células cancerosas.⁶

Al inhibir BET se está demostrando que disminuyen los niveles de *MYC*, dirigiéndose así la muerte de células cancerosas.

Para explicar cómo actúan los inhibidores de estas regiones se expone un ejemplo de un tipo de cáncer en el que se está estudiando su acción.

El NMC (carcinoma de línea media NUT, de sus siglas en inglés: NUT midline carcinoma) es un tipo de cáncer muy poco frecuente que se forma en las vías respiratorias y otros lugares de la línea media del cuerpo, desde la cabeza hasta el abdomen. Está causado por la fusión de dos genes, el gen *NUT* (en condiciones normales codifica una proteína que se encuentra en las células germinativas de los ovarios y testículos) y el gen que codifica la proteína lectora BrD4, esto sucede cuando una parte del cromosoma que codifica para el gen *NUT* se desprende y fusiona con otro cromosoma. Dicha fusión da lugar a la proteína mutada NUT-

BrD4, la cual puede actuar como un lector estimulando la expresión de genes erróneos y forzando a las células a perder su actividad convirtiéndose en cancerosas.⁶

El compuesto TEN-010 se encuentra en fase I de estudio para pacientes con NMC. Es un inhibidor potente de los BET, ocupa el bromodominio de BrD4 y evita la unión del gen *MYC*. Así no se consigue activar la expresión de este gen, disminuyéndose la proliferación cancerígena, consiguiéndose a su vez la muerte de las células tumorales.⁵

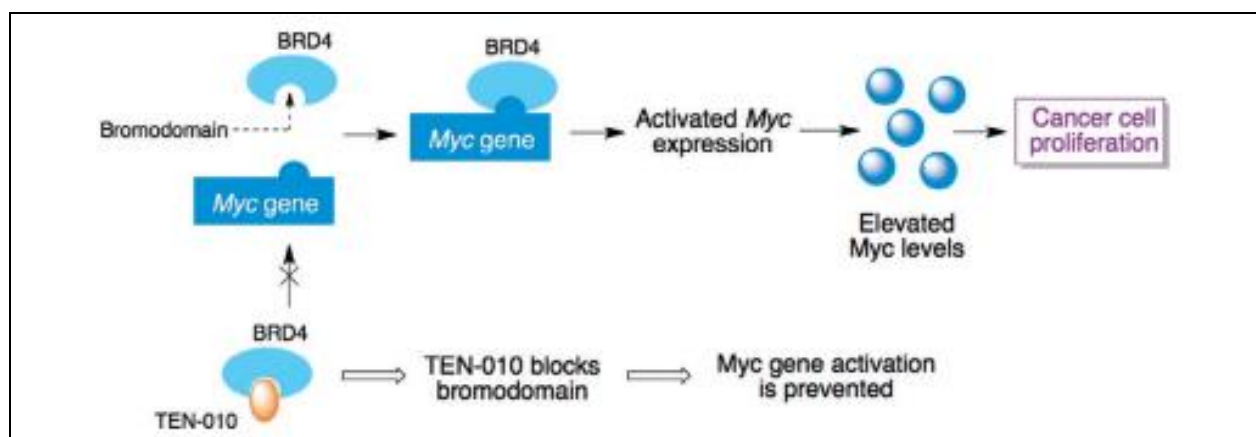
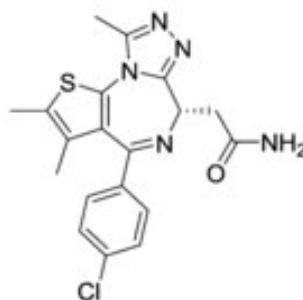


Figura 6. Mecanismo de acción del gen MYC; mecanismo de inhibición del fármaco en estudio ⁵

TEN-010



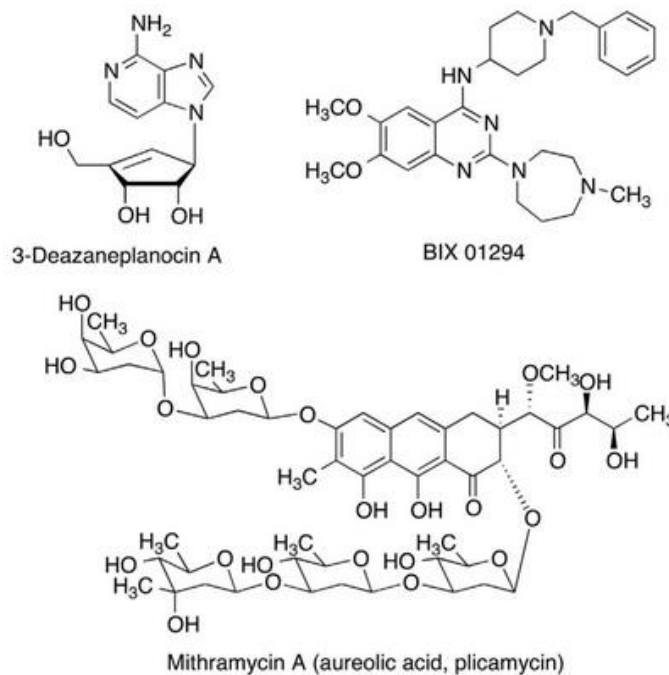
5.2.2. Histona metiltransferasas (HMTs)

Las histona metiltransferasas son enzimas que presentan la capacidad de transferir de uno a tres grupos metilo desde el cofactor S-adenosil metionina a los residuos de lisina y arginina de las histonas, generando así residuos de mono-, di- o trimetil-lisina, o bien residuos de mono- o dimetil-arginina. Pertenecen por tanto al grupo de enzimas *writers*.⁷

Esta familia de enzimas juega un importante papel en la regulación epigenética de genes, puesto que la metilación de histonas puede tanto activar como inhibir la transcripción dependiendo del lugar que sea metilado por la enzima. Por ejemplo, la metilación del residuo lisina 9 de la histona H3 (H3K9me3) en la región promotora de genes previene la excesiva expresión de estos genes y además, reduce la proliferación celular. Por el contrario, la metilación de los residuos H3K4, H3K36 Y H3K79, está asociada con activación de la transcripción. Con la metilación de los residuos de arginina sucede lo mismo, hay histonas cuya metilación es considerada una señal de activación de la transcripción, y en otras la misma acción indica represión.⁸

En ciertos cánceres humanos, como el colorrectal, el de ovario y el de pulmón, se ha observado un descenso en la actividad de la histona metiltransferasa encargada de metilar el residuo lisina 9 de la histona H3 (H3K9me3). Esto ha supuesto un aumento de la expresión de los genes promotores que se sitúan en esta región contribuyendo a la proliferación incontrolada de las células y por tanto, al desarrollo de cáncer.

Se presentan las estructuras de varios inhibidores en estudio, cuya acción inhibitoria sobre la enzima supondrá un aumento o descenso de la transcripción, en función del residuo de lisina o arginina sobre el que actúe ésta.



5.2.3. Lisina desmetilasas (LSDs)

Las lisina desmetilasas son un grupo de proteínas *erasers* implicadas en el control epigenético de la diferenciación celular y en el desarrollo y mantenimiento del cáncer. Se encargan de eliminar los grupos metilo de la histona H3K4 mono y dimetilada. Se ha observado que participa activamente en el desarrollo y mantenimiento de la leucemia mieloide aguda.

Las lisina desmetilasas presentan un dominio amino oxidasa (AOL) al cual se une el cofactor FAD y el sustrato, constituyendo su interconexión el centro catalítico de la enzima. También tienen un cofactor cromatínico asociado denominado SWIRM que participa en las interacciones proteína-proteína y proteína-ADN, explicando así la habilidad de la enzima para reconocer diferentes sustratos.⁵

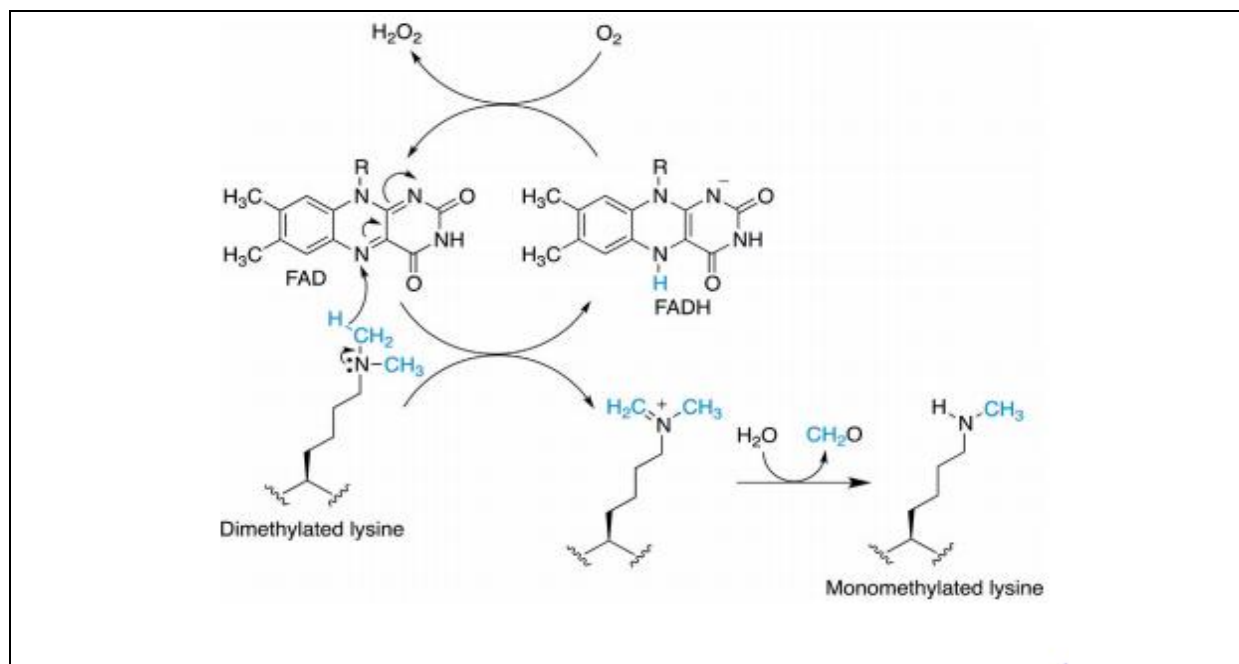
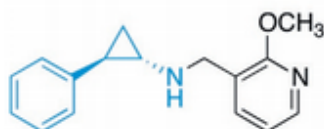
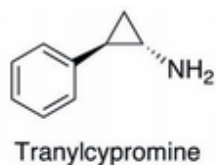


Figura 7. Mecanismo de acción de la lisina desmetilasa empleando el cofactor FAD.⁵

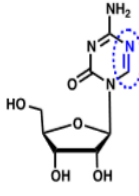
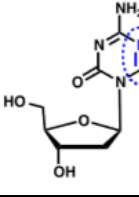
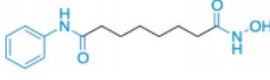
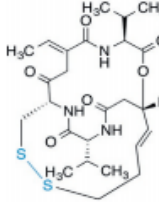
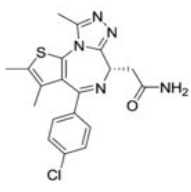
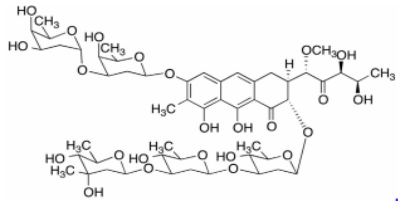
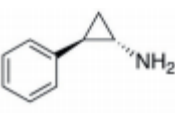
Los dominios catalíticos de las lisina desmetilasas comparten secuencias homólogas con las monoaminoxidasas MAO-A y MAO-B, las cuales son responsables de la desaminación oxidativa de dopamina y serotonina, respectivamente. Por tanto, inhibidores de estas enzimas, como la tranilcipromina, cuyo mecanismo de acción está basado en la formación de un aducto covalente con el cofactor FAD en el dominio AOL, también inhibirá la lisina desmetilasa 1 (LSD1) por el mismo mecanismo de acción.⁵

La tranilcipromina presenta diversos efectos adversos por no ser selectiva pudiendo actuar sobre diversas enzimas. Modificando sus grupos amino y fenilo se obtienen distintos derivados que presentan selectividad por la enzima lisina desmetilasa, evitándose así los efectos adversos mencionados anteriormente.

Se adjuntan las estructuras de tranilcipromina y un análogo de ésta.



Para finalizar se presenta una tabla resumen con las distintas dianas mencionadas a lo largo de todo el trabajo y los principales fármacos descritos:

Diana	Fármacos	Estructuras	Aplicación
ADN-metiltransferasa	Azacitidina		Síndrome mielodisplásico
	Decitabina		Leucemia mieloide aguda
Histona desacetilasa	Vorinostat		Linfoma de células T
	Romidepsina		
Bromodominios	TEN-010		Carcinoma de línea media NUT
Histona metiltransferasa	Mitramicina A		Sarcoma de Ewing
Lisina desmetilasa	Tranilcipromina		Leucemia mieloide aguda

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

6. Conclusiones

Las terapias epigenéticas son una estrategia creciente frente a diversos desórdenes, entre ellos destacamos el cáncer, por ser el objeto de estudio de este trabajo. Esto es así, debido a que las mutaciones epigenéticas pueden ser revertidas por la inhibición de las enzimas (ADN-metiltransferasas e histona desacetilasas principalmente; e histona metiltransferasas, lisina desmetilasas y bromodominios) encargadas de llevar a cabo estos cambios en el ADN y las proteínas asociadas a él en el núcleo celular. Por esta razón hay tantos fármacos en distintas fases de estudio, para lograr conocer mejor cómo es su mecanismo de acción frente a la actividad descontrolada de estas enzimas en el cáncer. Queda mucho camino por recorrer, pero es un camino prometedor en terapia y prevención de este tipo de enfermedades.

7. Bibliografía

- 1 Raya, J. C. La estructura de la Cromatina y la Regulación de la Transcripción. *Acta Universitaria*. **2004**, 14, 59-65. Disponible en:
<http://www.actauniversitaria.ugto.mx/index.php/acta/article/view/240/218>
- 2 Empaquetamiento del ADN: consultado el 15/05/19
<https://stemcellizpisua.blogspot.com/2009/01/os-dejo-un-video-sobre-los-niveles-de.html>
- 3 Arrowsmith, C. H., Bountra, C., Fish, P. V., Lee K., Schapira, M. Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery. *Nat. Rev. Genet.* **2012**, 11, 384-400.
- 4 Jones, P. A., Issa, J. P. J., Baylin, S. Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nat. Rev. Genet.* **2016**, 17, 630-641.
- 5 Avendaño, C, Menéndez, J. Epigenetic therapy of cancer. Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs, 2ª ed. *Elsevier Science*, **2015**. p 325-358.
- 6 Instituto Nacional del Cáncer: consultado el 16/04/19
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/nmc>
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/791168>
- 7 Lacost, N., Utley, R. T., Hunter, J. M., Poirier, G. G., Côte, J. Disruptor of telomeric silencing-1 is a chromatin-specific histone H3 methyltransferase. *J. Biol Chem.* **2002**, 277, 30421-30424.
- 8 Histona metiltransferasas: consultado el 16/04/19
https://en.wikipedia.org/wiki/Histone_methyltransferase#Role_in_gene_regulation

Fuentes adicionales consultadas:

- Soto, D., Song C., McLaughlin-Drubin M. E. Epigenetic Alterations in Human Papillomavirus-Associated Cancers. *Viruses Rev.* **2017**, 9, n 248: 1-18.
- French, C. A. NUT Midline Carcinoma. *Cancer Genetics.* **2010**, 203, n.1: 16-20.
- ABC: consultado el 16/04/19
https://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-ayuda-celulas-cancer-evadirse-sistema-inmune-201603102216_noticia.html
- Sociedad española de bioquímica y biología molecular: Consultado el 16/04/19
<https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=154&url=farmacos-epigeneticos>
- Wang, J., Hyung, T., Young, M., Lee, J., Jung, J. H., Soo, W., Mu, B., Sil, K., Yoon, S., Kim, H. Sirtinol, a class III HDAC inhibitor, induces apoptotic and autophagic cell death in MCF-7 human breast cancer cells. *International Journal of Oncology.* **2012**, 41, n.3: 1101-1109.
- Lovrečić, L., Maver, A., Zadel, M., Peterlin, B.). The Role of Epigenetics in Neurodegenerative Diseases. Neurodegenerative Diseases. Uday Kishore, IntechOpen, **2013**. Disponible en:
<https://www.intechopen.com/books/neurodegenerative-diseases/the-role-of-epigenetics-in-neurodegenerative-diseases>.
- Furumai, R., Komatsu, Y., Nishino, N., Khochbin, S., Yoshida, M., Horinouchi, S. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2001**, 98, 87.

- Bjornsson, H. T., Benjamin, J. S., Zhang, L., Weissman, J., Gerber, E. E., Chen, Y-C., et al. *Sci Transl Med.* **2014**, 6, 135-256.
- Kikuchi, J., Takashina, T., Kinoshita, I., Kikuchi, E., Shimizu, Y., Sakakibara-Konishi, J., et al. *Lung Cancer.* **2012**, 78, 138.
- Baud, M. G., Leiser, T., Haus, P., Samlal, S., Wong, A. C., Wood, R. J., et al. *J Med Chem.* **2012**, 55, 1731.
- Bamborough, P. et al. Fragment-based Discovery of bromodomain inhibitors part 2: optimization of phenylisoxazole sulfonamides. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 587–596.
- Herold, J. M. et al. Small-molecule ligands of methyl-lysine binding proteins. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2504–2511.
- Ruthenburg, A. J., Li, H., Patel, D. J. & Allis, C. D. Multivalent engagement of chromatin modifications by linked binding modules. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **2007**, 8, 983–994
- Wisastra, R. et al. Isothiazolones; thiol-reactive inhibitors of cysteine protease cathepsin B and histone acetyltransferase PCAF. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1817–1822.
- Heninger, E., Krueger, T. E. & Lang, J. M. Augmenting antitumor immune responses with epigenetic modifying agents. *Front. Immunol.* **2015**, 6, 29.
- Cai, Y. et al. The NuRD complex cooperates with DNMTs to maintain silencing of key colorectal tumor suppressor genes. *Oncogene.* **2014**, 33, 2157–2168.
- Peng, D. et al. Epigenetic silencing of TH1-type chemokines shapes tumour immunity and immunotherapy. *Nature.* **2015**, 527, 249–253.
- Sharma, P. & Allison, J. P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell.* **2015**, 161, 205–214.
- Chiappinelli, K. B., Zahnow, C. A., Ahuja, N. & Baylin, S. B. Combining epigenetic and immunotherapy to combat cancer. *Cancer Res.* **2016**, 76, 1683–1689.
- Dear, A. E. Epigenetic modulators and the new immunotherapies. *N. Engl. J. Med.* **2016**, 374, 684–686.
- Prebet, T. et al. Azacitidine with or without Entinostat for the treatment of therapy-related myeloid neoplasm: further results of the E1905 North American Leukemia Intergroup study. *Br. J. Haematol.* **2015**, 172, 384–391.