



TERAPIA EPIGENÉTICA DEL CÁNCER

María Eugenia Gil Nogales

TFG junio 2018. Facultad de Farmacia UCM.

INTRODUCCIÓN

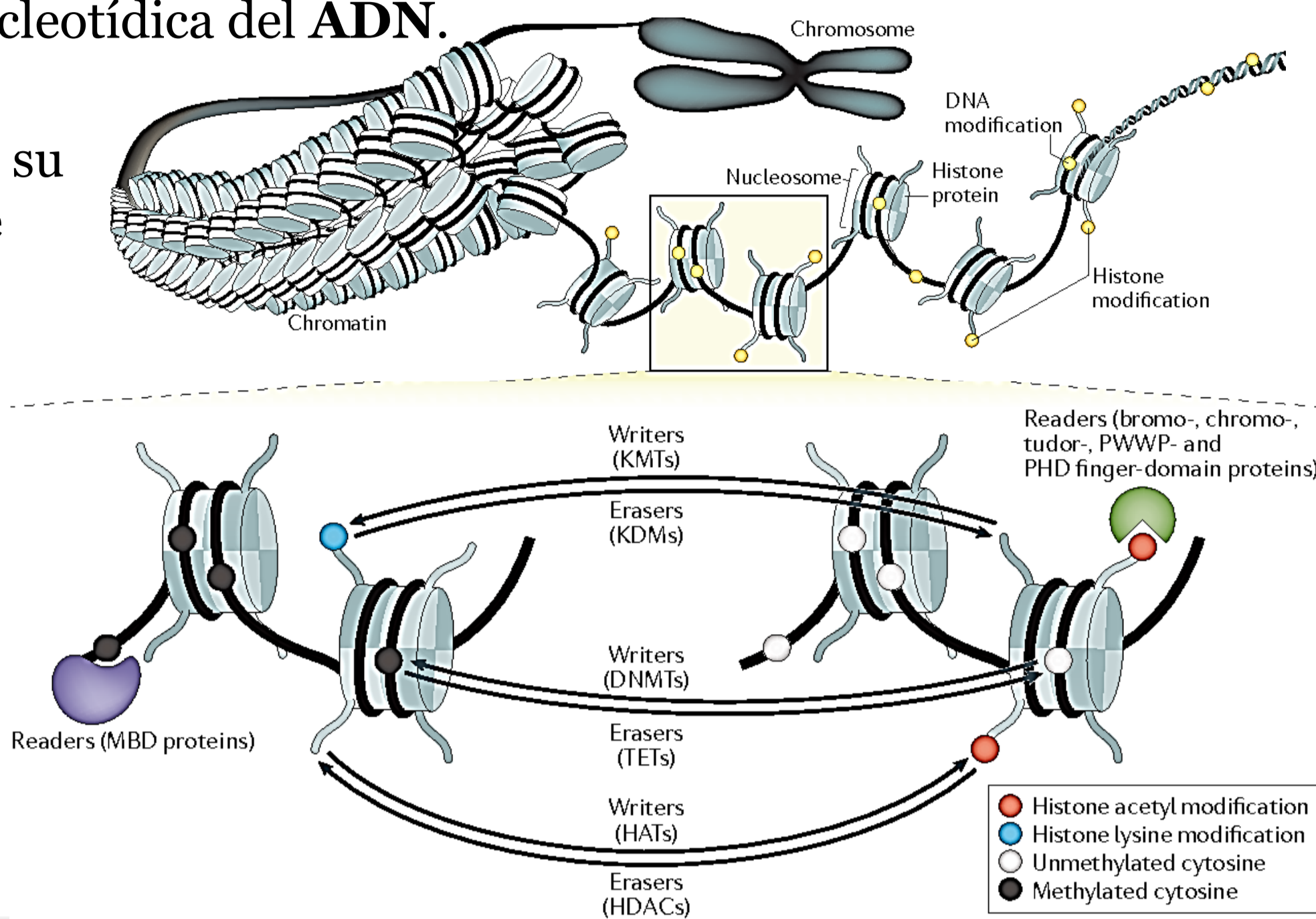
La estructura de la cromatina se considera hoy en día un aspecto crítico de la regulación de la **expresión génica**. Los procesos implicados en su organización y disposición se denominan **mecanismos epigenéticos**, los cuales determinan el acceso al material genético **sin implicar alteraciones** a nivel de la secuencia nucleotídica del ADN.

Todas las células presentan la misma información genética. Las diferencias en su expresión se deben al **epigenoma**. Este es característico de cada célula.

Las modificaciones epigenéticas son parte del proceso celular normal. Alteraciones en estos mecanismos se correlacionan con la **aparición y progresión** de muchos tipos de **cáncer**.

Características de las modificaciones epigenéticas

Heredables
Reversibles
Equilibrio



OBJETIVO

- Hacer una revisión bibliográfica sobre el concepto de epigenética, sus bases biológicas y su relación con el cáncer.
- Indagar acerca de las terapias epigenéticas existentes, así como de las que están en fases de desarrollo clínico.

METODOLOGÍA

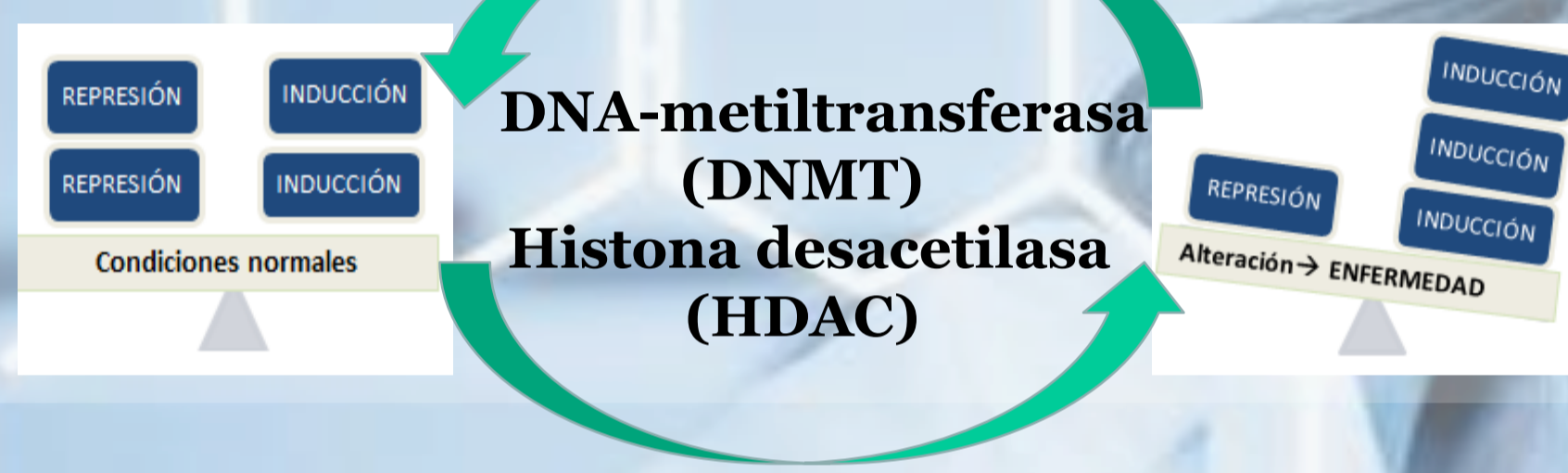
Recopilación de la información por medio de la búsqueda en distintas bases de datos: informatizadas, libros, revistas y artículos científicos.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El desarrollo del cáncer es consecuencia de la interacción entre factores exógenos con **endógenos** → Genético-Irreversible Epigenético -**Reversible**

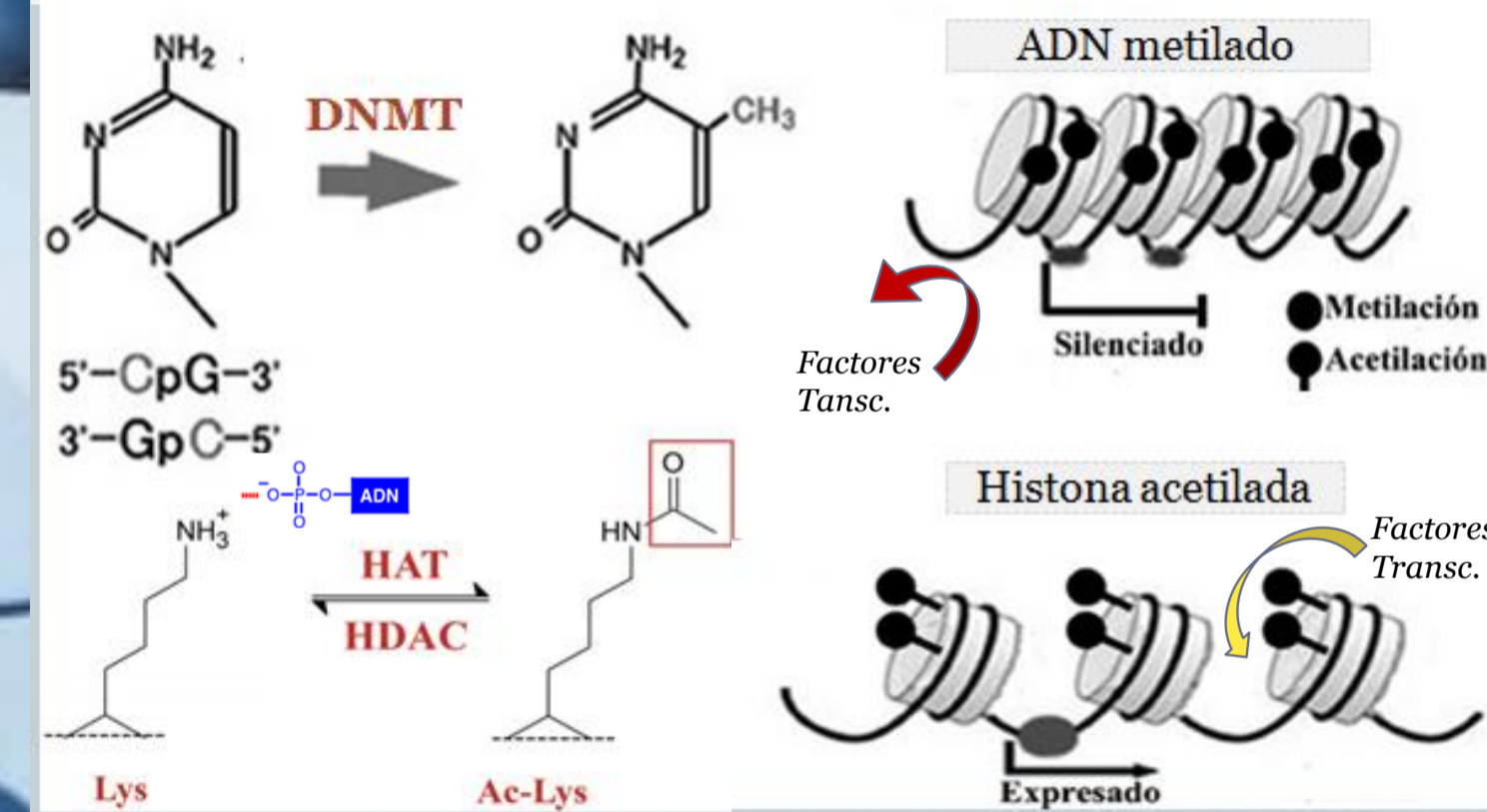
Las **epidrogas** son agentes citotóxicos que aprovechan la **reversibilidad** de las epimutaciones.



MECANISMOS EPIGENÉTICOS

- a) Metilación del ADN
 - b) Modificación pos-traduccional de histonas
 - Metilación → Arg
 - Metilación y acetilación → Lys
 - Fosforilación → Ser, Thr y Tyr
- Condiciones fisiológicas → **Equilibrio**

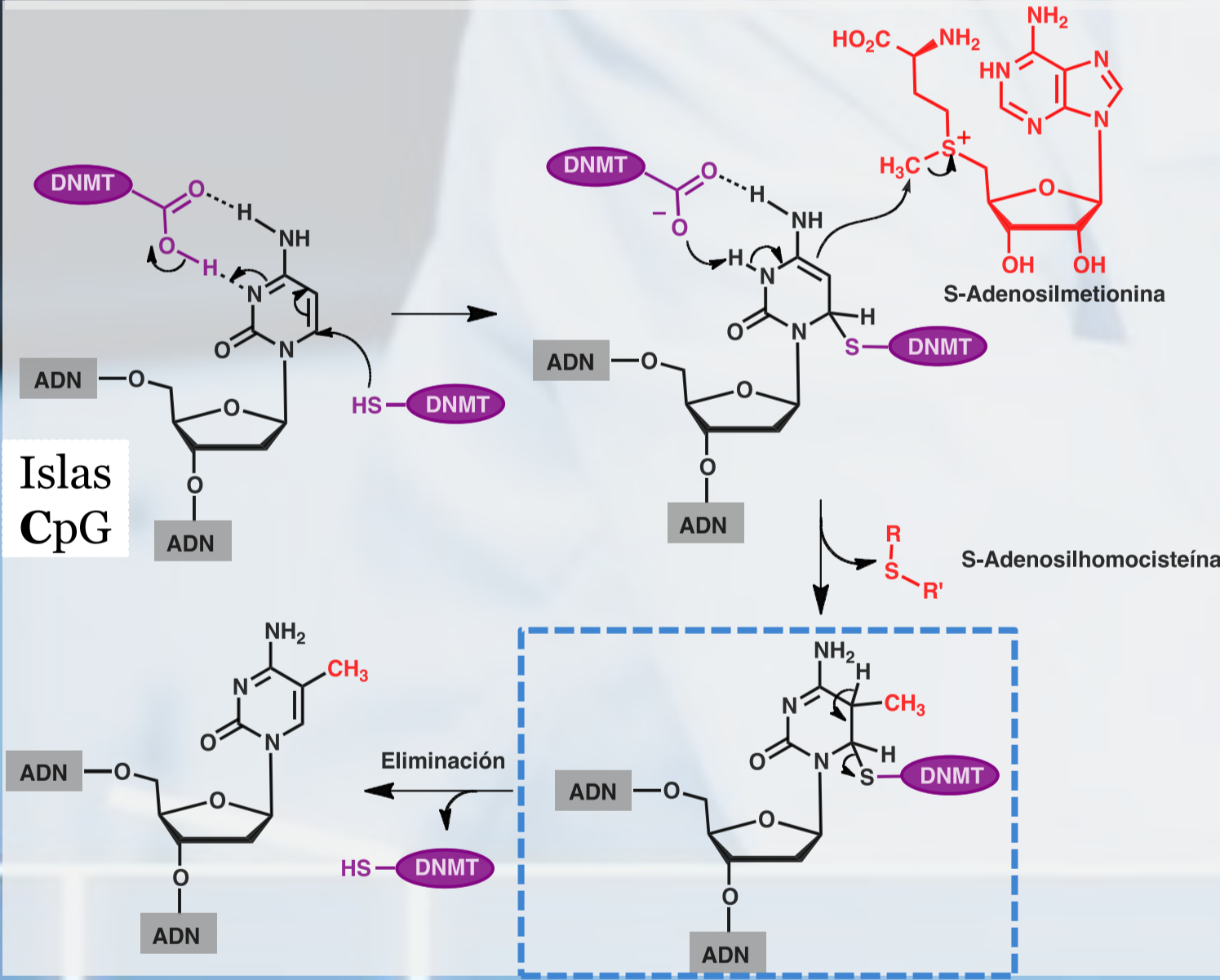
Las modificaciones epigenéticas son de gran utilidad como **biomarcadores** en la **TERAPIA EPIGENÉTICA DEL CÁNCER**.



FÁRMACOS APROBADOS

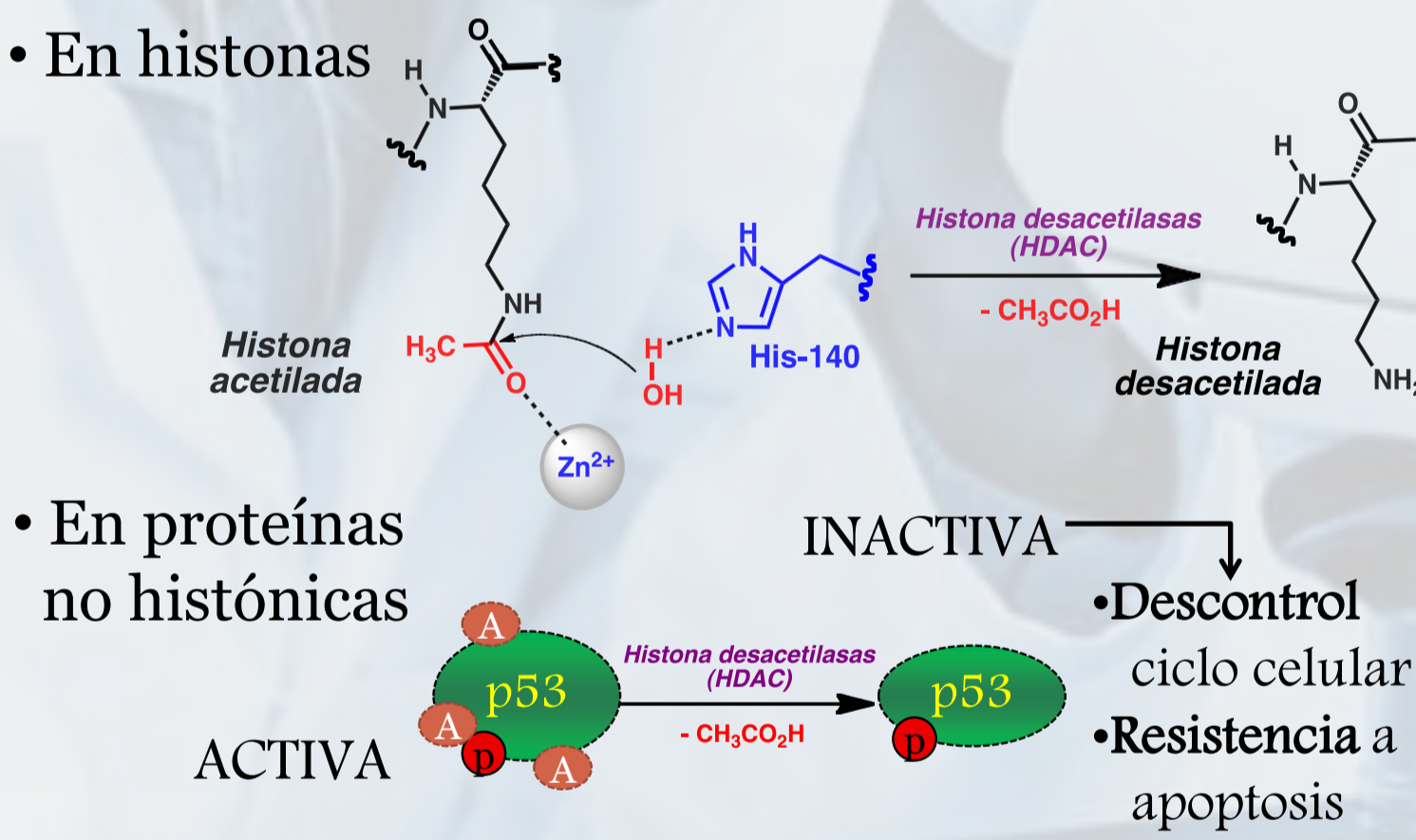
INHIBIDORES DNMT (DNMTi)

DNMT mecanismo de acción

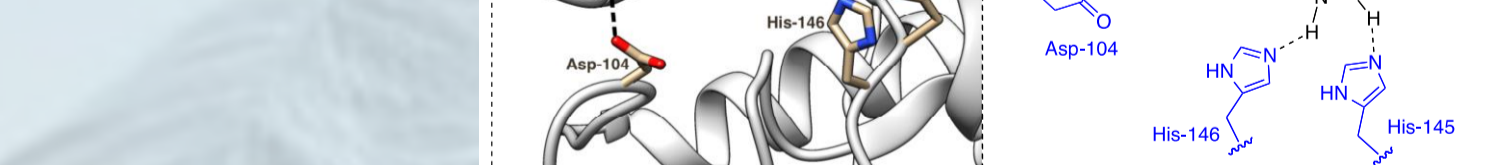


INHIBIDORES HDAC (HDACi)

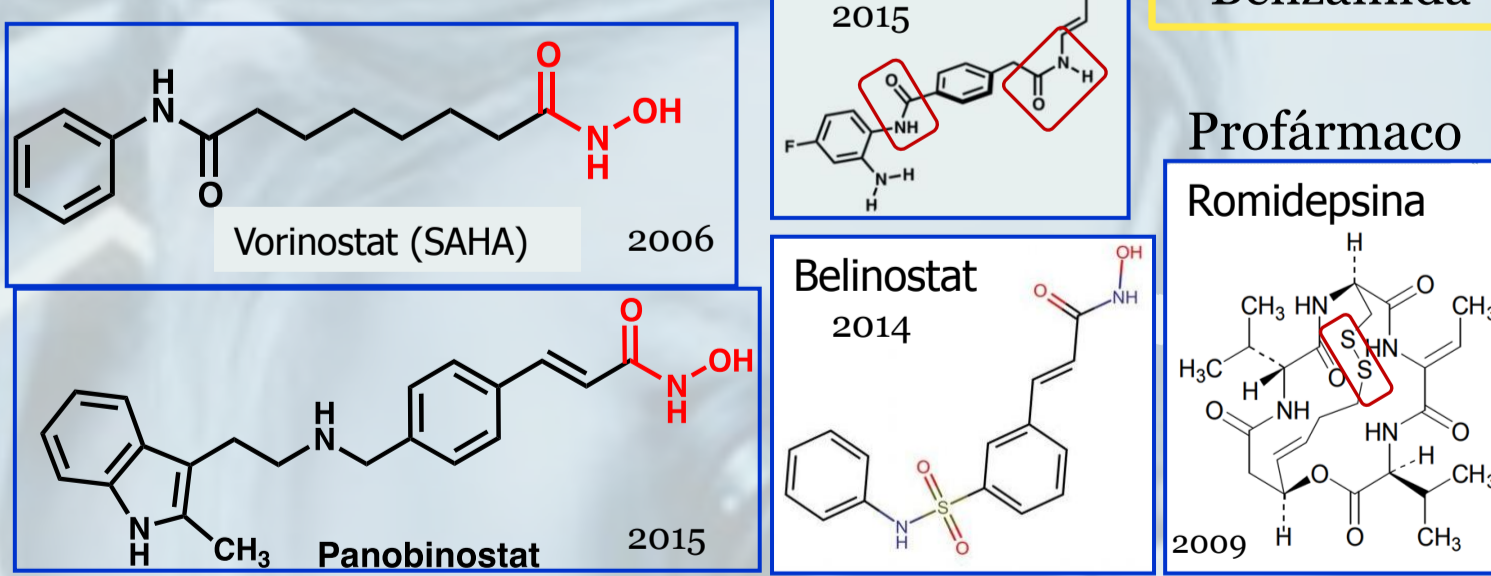
HDAC mecanismo de acción



Mecanismo de inhibición



✓ **HDACi:** ✓ Ácido hidroxilámico
✓ Tíol



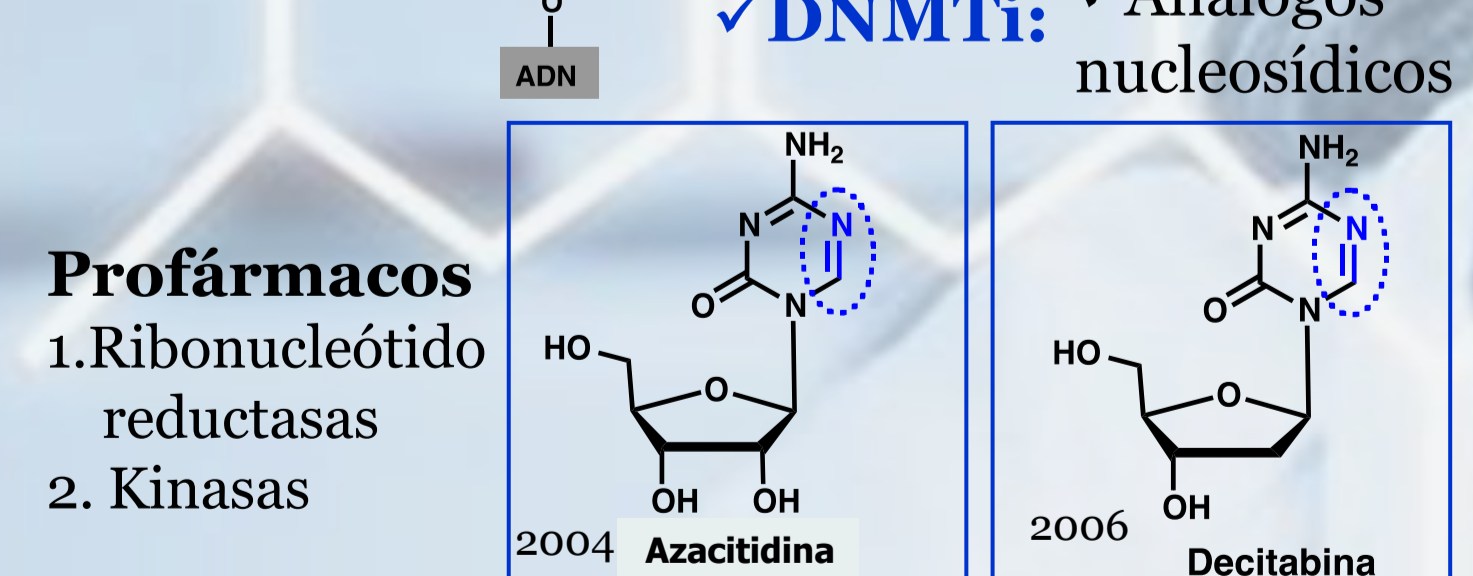
FÁRMACOS EN ENSAYOS

FÁRMACO	DIANA	INDICACIÓN	ESTRUCTURA	EMPRESA
DZNep	EZH2 SAH-h	Cáncer colorrectal		Merck & Co.
ORY-1001 (RG-6016)	LSD1	Leucemia mielóide aguda (LMA)		Incyte corporation
JQ1	BET	Carcinomas de proteína nuclear en testículos (NUT)		Dana-Farber Cancer Institute

* En ensayos HDACi	* En ensayos DNMTi
* Carboxilato * Benzamida	* Análogos no nucleosídicos

Mecanismo de inhibición

✓ **DNMTi:** ✓ Análogos nucleosídicos



Profármacos
1. Ribonucleótido reductasas
2. Kinasas

CONCLUSIONES

Los nuevos descubrimientos en el campo de la oncología han permitido conocer el alcance de las alteraciones epigenéticas en el cáncer. Ello ha impulsado el desarrollo de nuevas dianas farmacológicas. Los fármacos que se encuentran en el mercado se dirigen exclusivamente a dos de las dianas descubiertas (DNMT e HDAC). Los nuevos inhibidores se encuentran en fases de desarrollo. Por ello, siguen siendo necesarios muchos años de estudio e investigación para optimizar la quimioterapia existente y desarrollar nuevos fármacos, con el fin de obtener una mayor eficacia y menores efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

- Skinner, M. K. Un nuevo tipo de herencia. *Investigación y Ciencia*. **2014**, n.457: 25-31.
- Valdespino-Gómez, M., Edmundo Valdespino-Castillo, V. Terapia epigenética en el cáncer. Logros y perspectivas. *Cir Cir*. **2012**, 80, n.5: 470-480.
- Fernando P. Cossío. Fármacos epigenéticos. *Revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM)*. **2014**, n.179.
- Avedaño, C., Menéndez, J.C. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs* (2nd Ed.), Elsevier. **2015**, 325-358.
- Seto, E., Yoshida, M. Erasers of Histone Acetylation: The Histone Deacetylase Enzymes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. **2014**, 6, n. 4:a018713.