



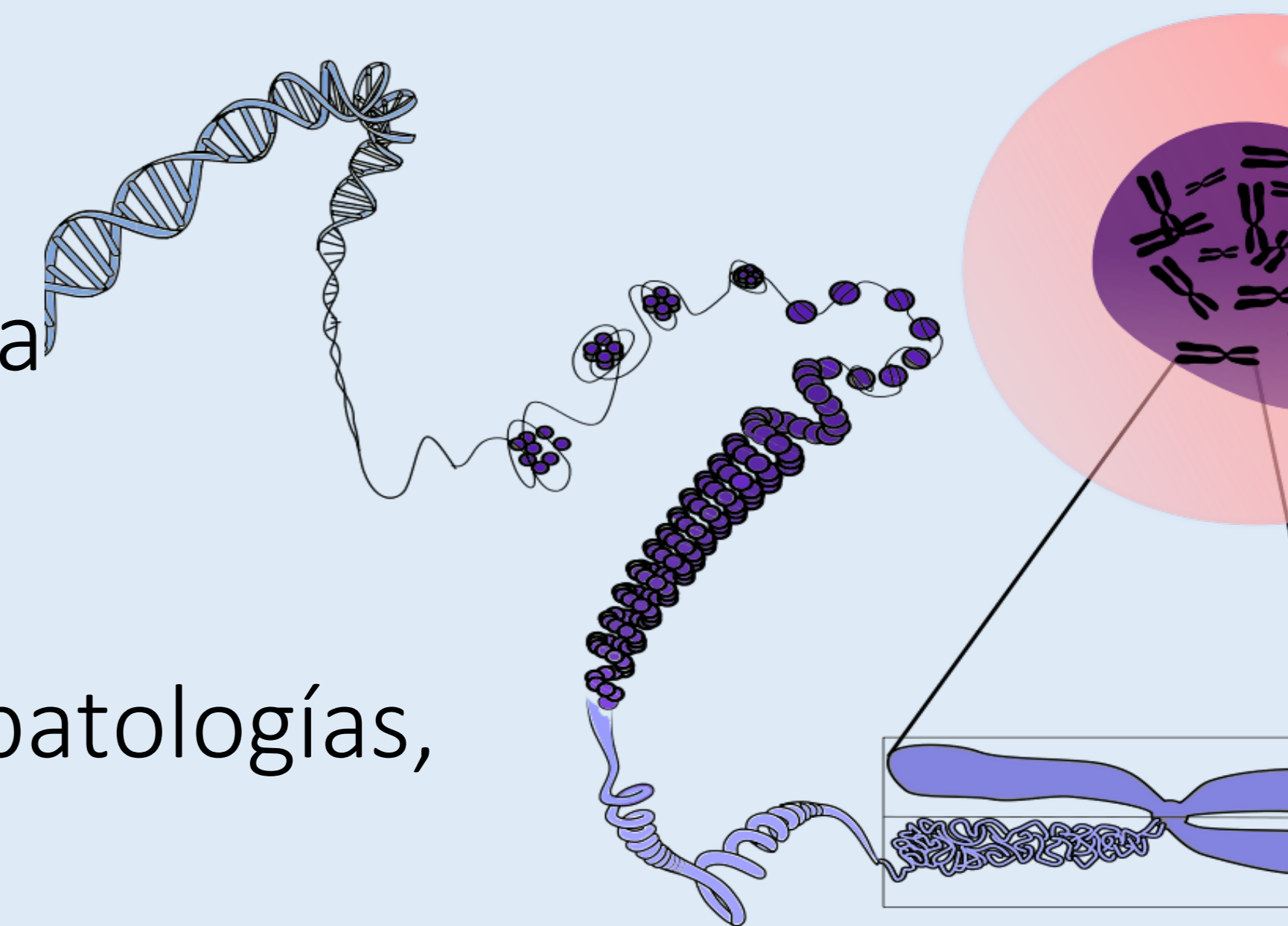
Terapia epigenética en el cáncer

Universidad Complutense de Madrid

María Ortiz de Zárate Cuerva

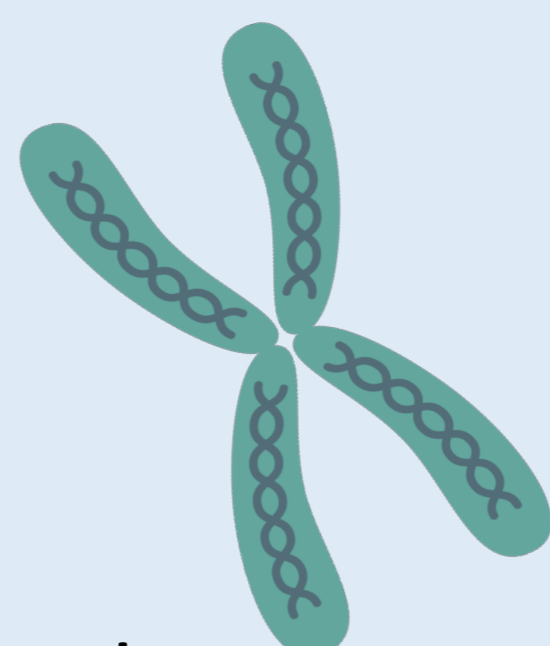
INTRODUCCIÓN

Actualmente se estima que más del 50% de los procesos tumorales tienen un origen epigenético, de ahí la importancia de la investigación en estas terapias. La epigenética es la disciplina que estudia las modificaciones que afectan al empaquetamiento del material genético, sin alterar la secuencia del DNA y que dan lugar a la desregulación en la expresión génica, pudiendo resultar en el desarrollo de diversas patologías, entre ellas el cáncer.



OBJETIVOS

- Revisión bibliográfica sobre las distintas dianas epigenéticas
- Profundizar en el conocimiento sobre el aspecto químico y mecanismo de acción de las moléculas utilizadas en las terapias epigenéticas.



METODOLOGÍA

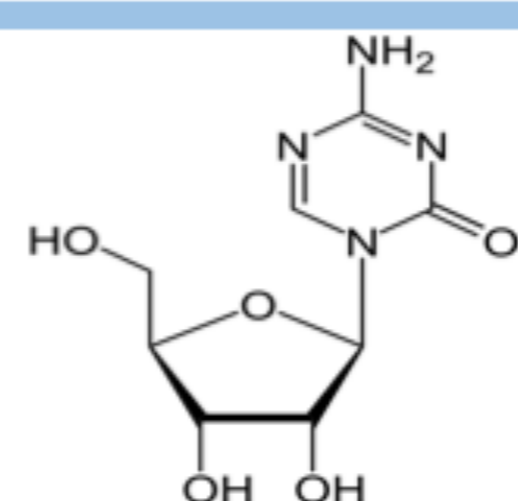
- Revisión bibliográfica empleando la base de datos PubMed, ScienceDirect y Google Académico.
- La búsqueda se llevó a cabo utilizando los descriptores “epigenética”, “metilación”, “histonas” y “cáncer” entre otros.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

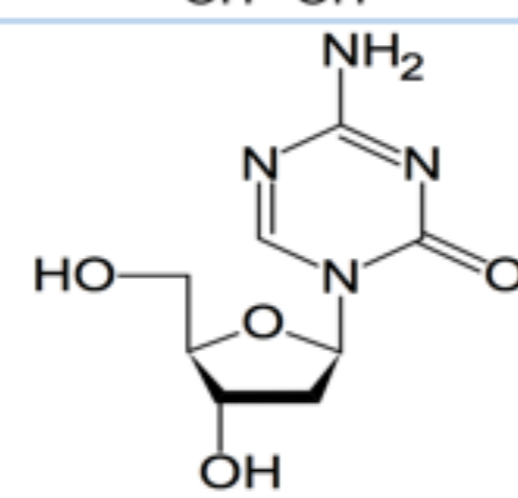
Inhibidores de ADN-metiltransferasas (iADNMT)

Azacitidina

Antimetabolitos análogos de la citosina que actúan a través de una inhibición irreversible



Decitabina

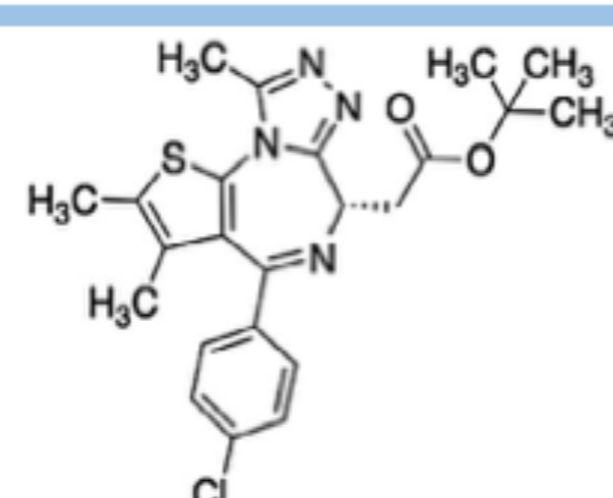


Inhibidores de bromodominios

iBET

(+)-JQ1

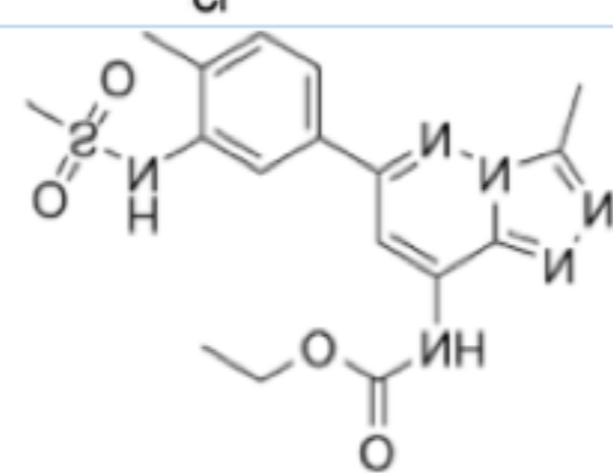
Inhibición competitiva que bloquea el bromodominio



Inh. No BET

Bromosporina

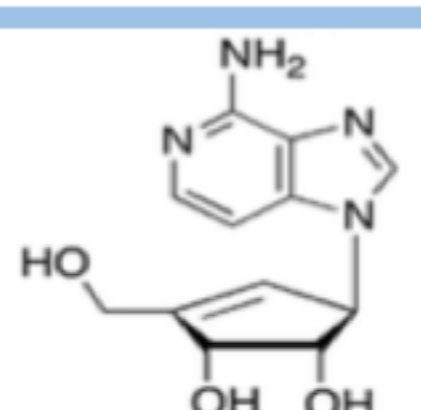
Inhibidor de amplio espectro



Inhibidores de histona metiltransferasas

3-Deazaplanocina A (DZNep)

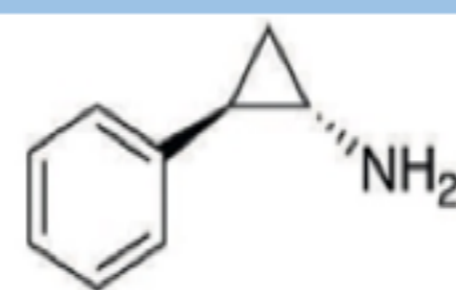
Inhibe a EZH2



Inhibidores de desmetilasas específicas de lisina

Trianilcipromina (tPCPA)

Inhibe a LSD1

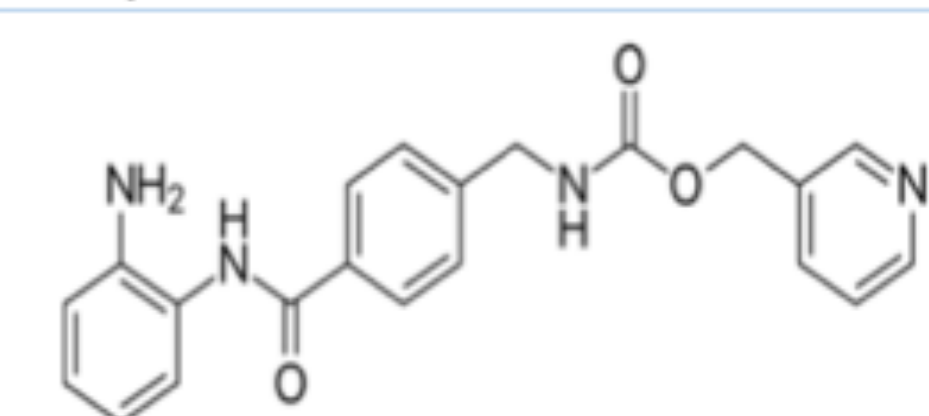
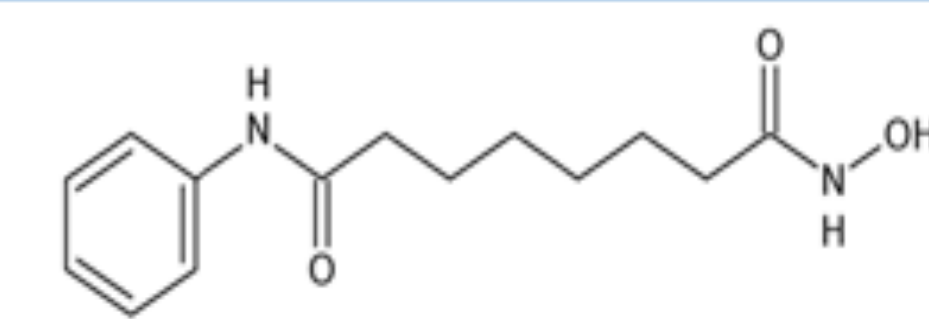


Inhibidores de histona desacetilasas (iHDAC)

1. Ácidos hidroxámicos. Vorinostat

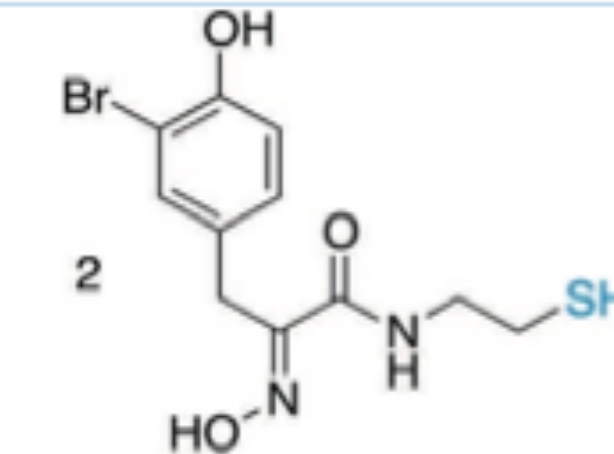
2. Benzamidas. Entinostat

Agentes quelantes de Zn^{2+}



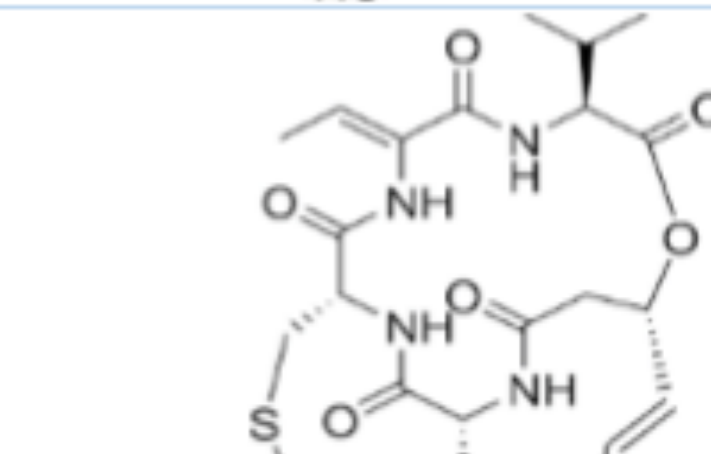
3. Tioles. Psammaplina A

Profármaco que debe reducirse para obtener la función sulfhidrido



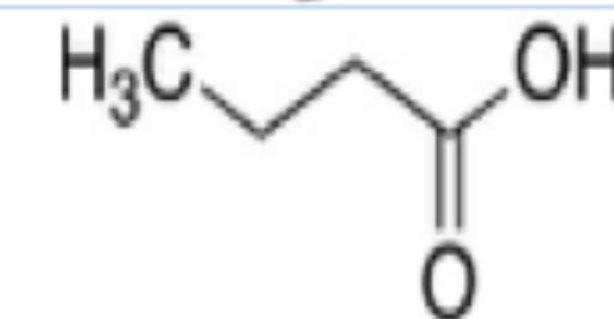
4. Tetrapéptidos cíclicos. Romidepsina

Compuesto natural de gran potencia.

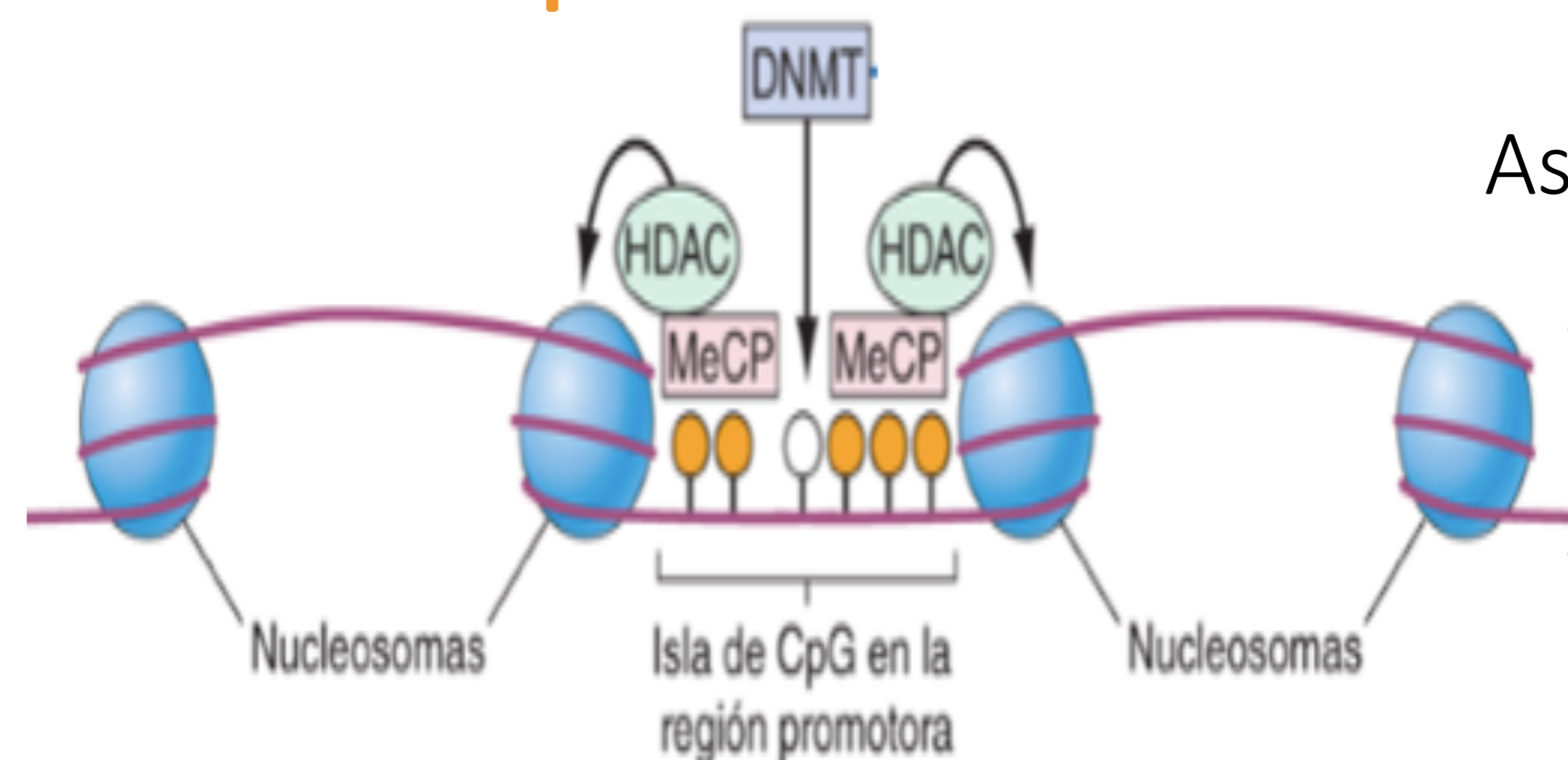


5. Ácidos grasos de cadena corta. Butirato

Presentan buen perfil farmacocinético



Terapia combinada: iDNMT + iHDAC



Asociar ambos mecanismos:

- Aumento en la expresión de genes silenciados.
- Mayor respuesta al tratamiento.

CONCLUSIONES

- La terapia epigenética ha supuesto una nueva línea de tratamiento de elevada eficacia que se extiende a múltiples cánceres.
- La asociación entre epigenética y cáncer se establece gracias al conocimiento de la gran cantidad de procesos bioquímicos que son regulados mediante mecanismos epigenéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Dorantes Mauricio, Téllez Ascencio Nelly, Cerbón Marco A., López Marisol, Cervantes Alicia. *Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica*. Rev. invest. clín. 2004; 56: 56-71.
2. IECS Azacitidina y decitabina en síndromes mielodisplásicos. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 159. 2008.
3. Peter A. Jones, Jean-Pierre J. Issa and Stephen Baylin. *Targeting the cancer epigenome for therapy*. Nat Rev Genet. 2016;17:630-641.