



# Terapia epigenética en el cáncer

Trabajo Fin de Grado

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. Junio 2019.

Sara Sanz Sanz

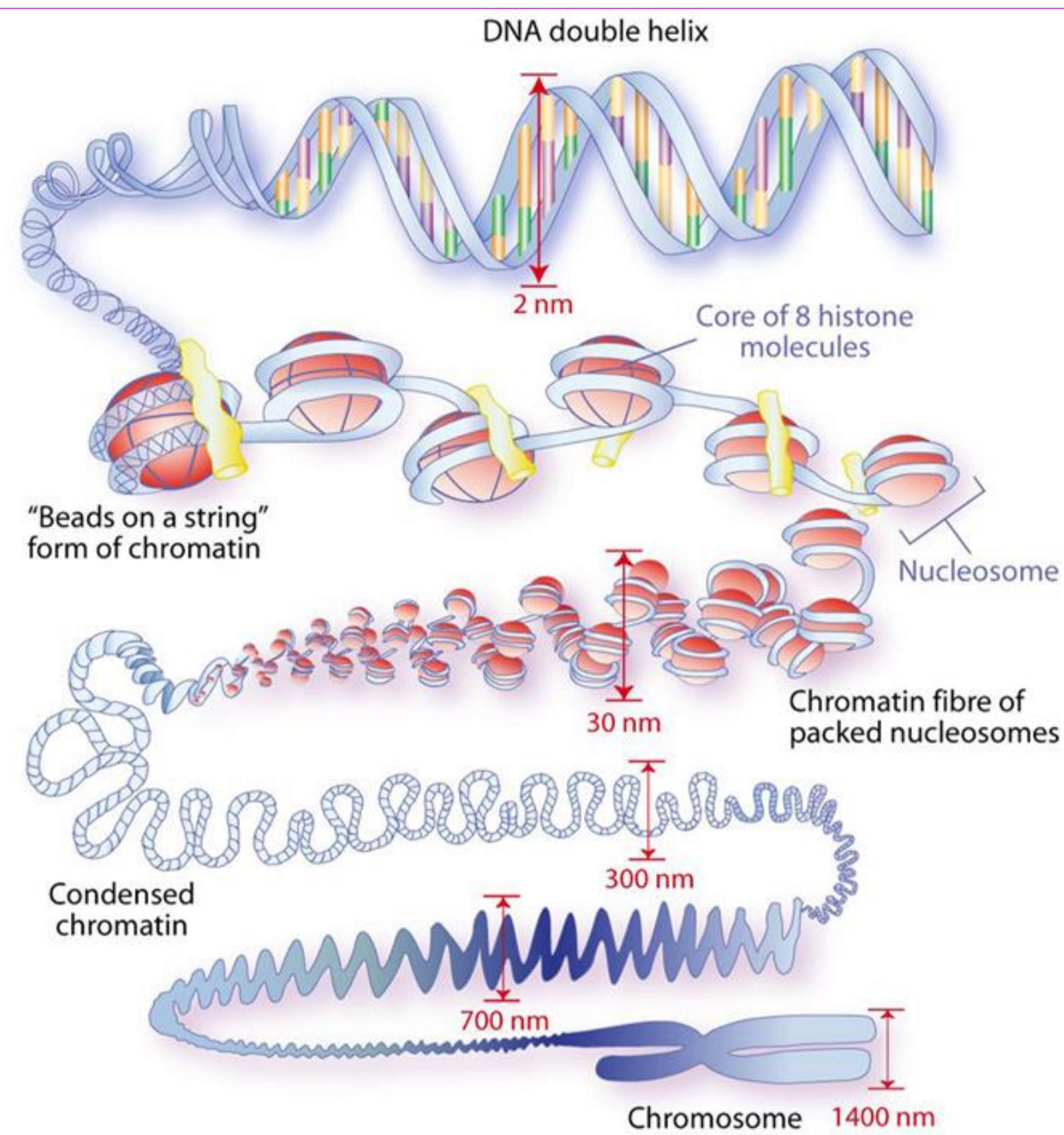
## INTRODUCCIÓN

El término epigenética hace referencia a los fenotipos heredables, resultado de los cambios en los cromosomas sin alteraciones en la secuencia primaria del ADN. A nivel molecular la regulación epigenética supone una modificación 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, detectadas o eliminadas por diferentes enzimas (*writers*, *readers* o *erasers* respectivamente).

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.

Existe una importante relación entre la desregulación de estos mecanismos epigenéticos y el desarrollo de muchos tipos de cáncer.



Algunas de las principales enzimas implicadas en la regulación del epigenoma son las siguientes:

- ADN-metiltransferasas
- Histona desacetilasas
- Bromodominios
- Histona metiltransferasas
- Lisina desmetilasas

Constituyen importantes dianas terapéuticas en el tratamiento del cáncer

## OBJETIVOS

Revisión bibliográfica:

- qué son los mecanismos epigenéticos
- su relación con el cáncer
- dianas y terapias epigenéticas actuales y en investigación

## METODOLOGÍA

Se consultaron varias bases de datos entre las que destacan PubMed, ScienceDirect y NCBI. También se obtuvo información de las páginas web del Instituto Nacional del Cáncer y la OMS.

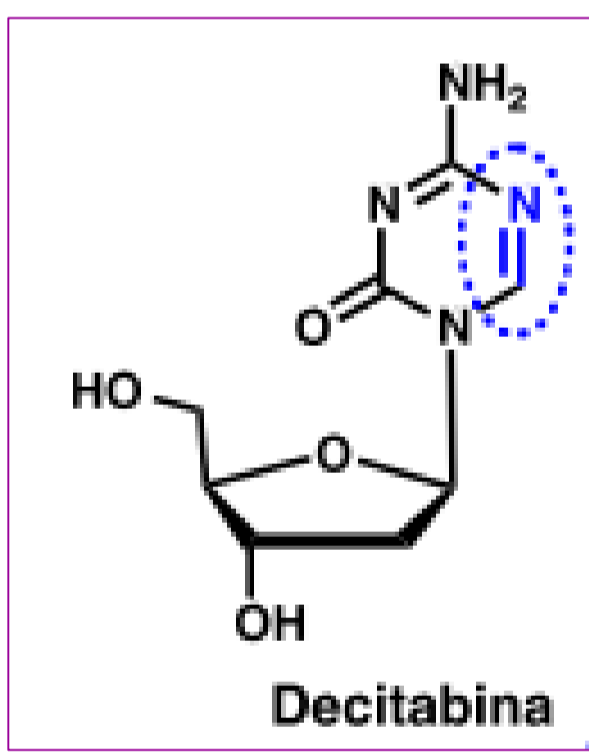
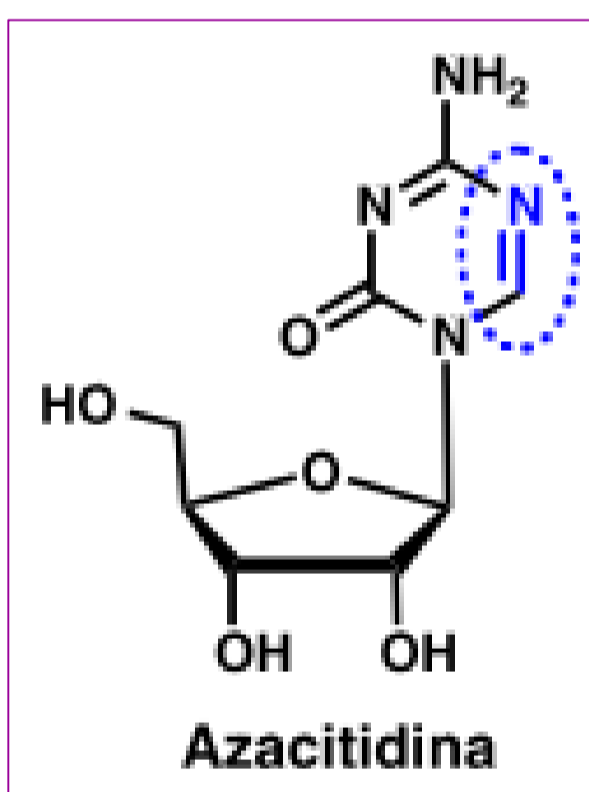
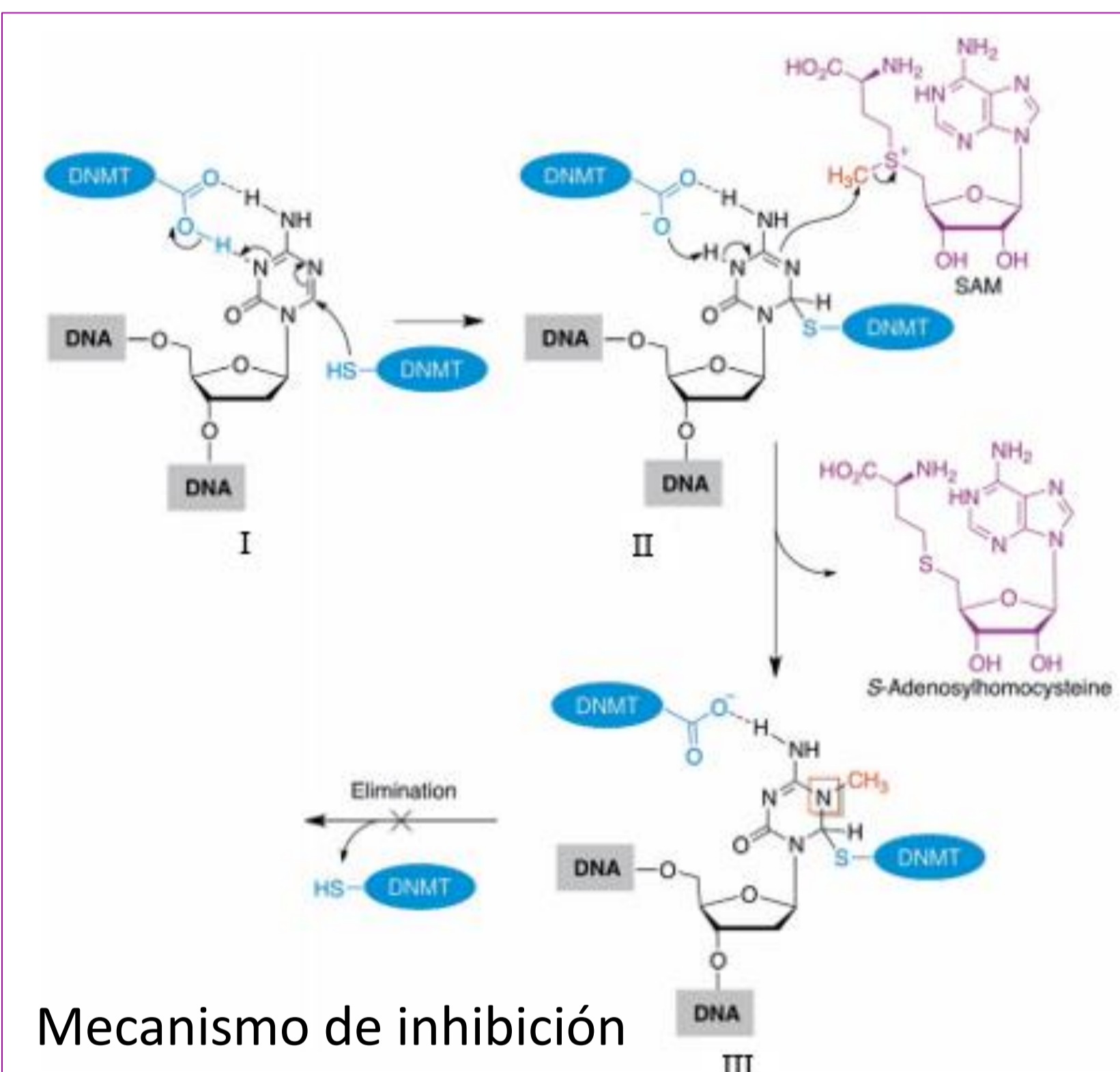


## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Principales dianas terapéuticas y sus inhibidores

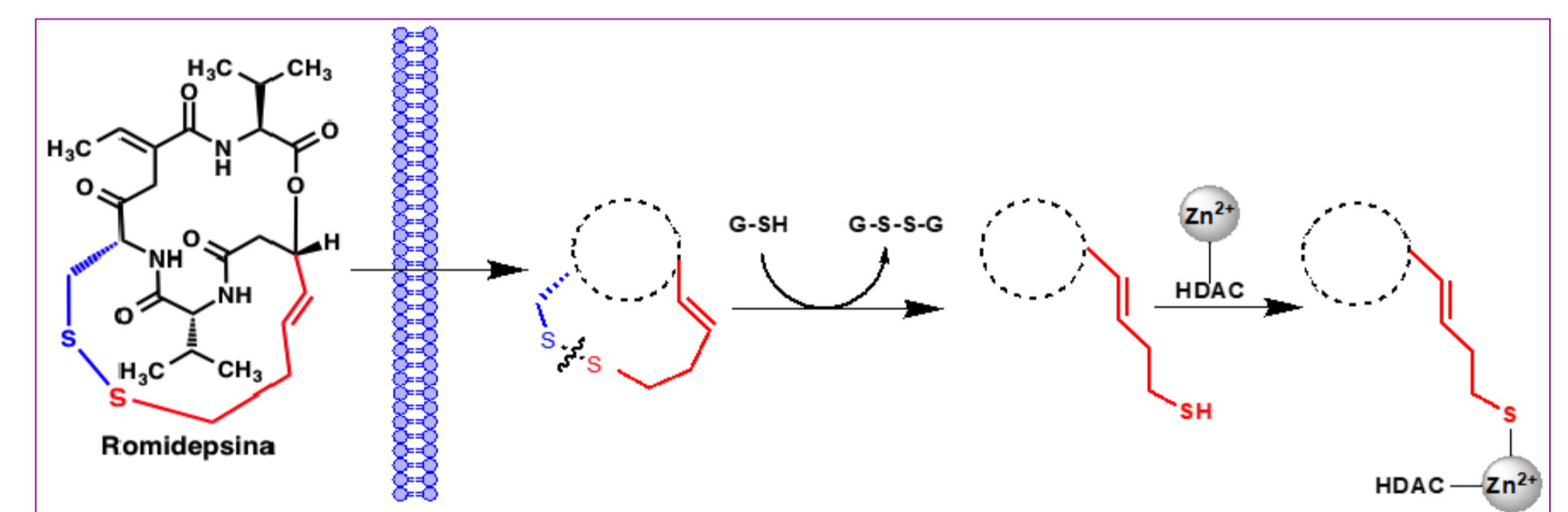
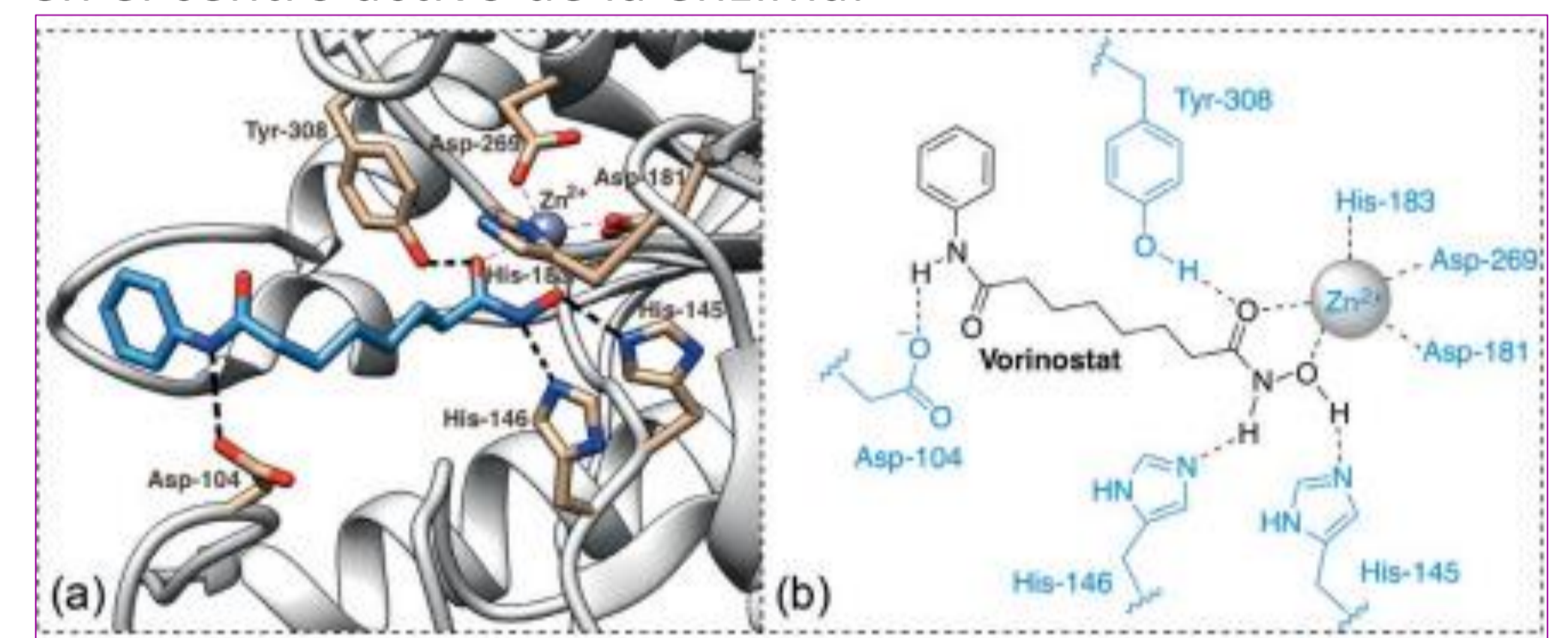
#### 1. ADN-metiltransferasas

Sus inhibidores son azaanálogos de citosina, llevando a cabo una acción irreversible cuando se unen a la enzima.



#### 2. Histona desacetilasas

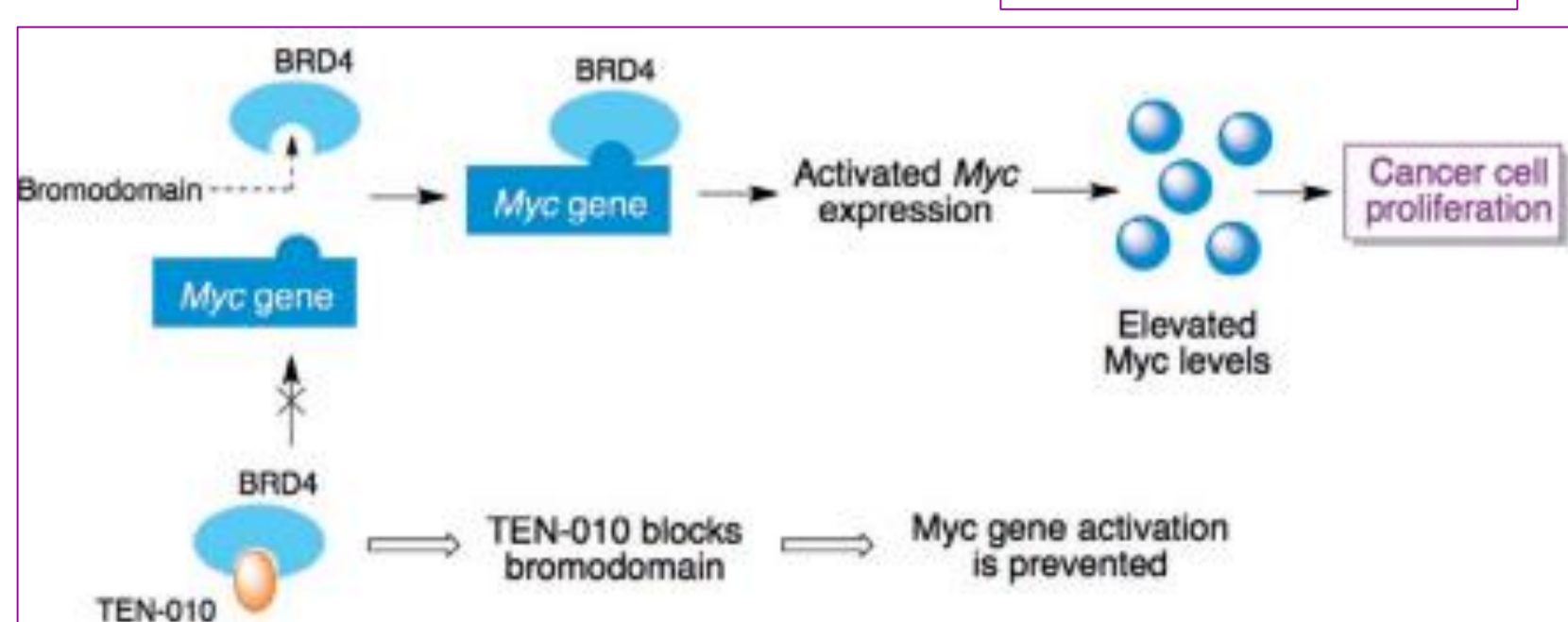
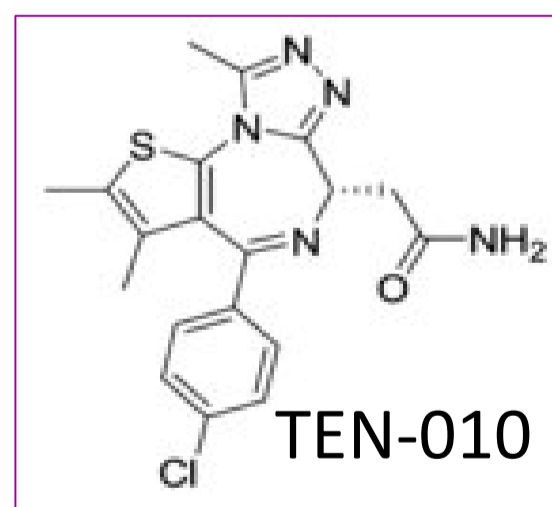
Sus inhibidores actúan quelando el catión  $Zn^{2+}$  presente en el centro activo de la enzima.



### Otras dianas en investigación y sus inhibidores

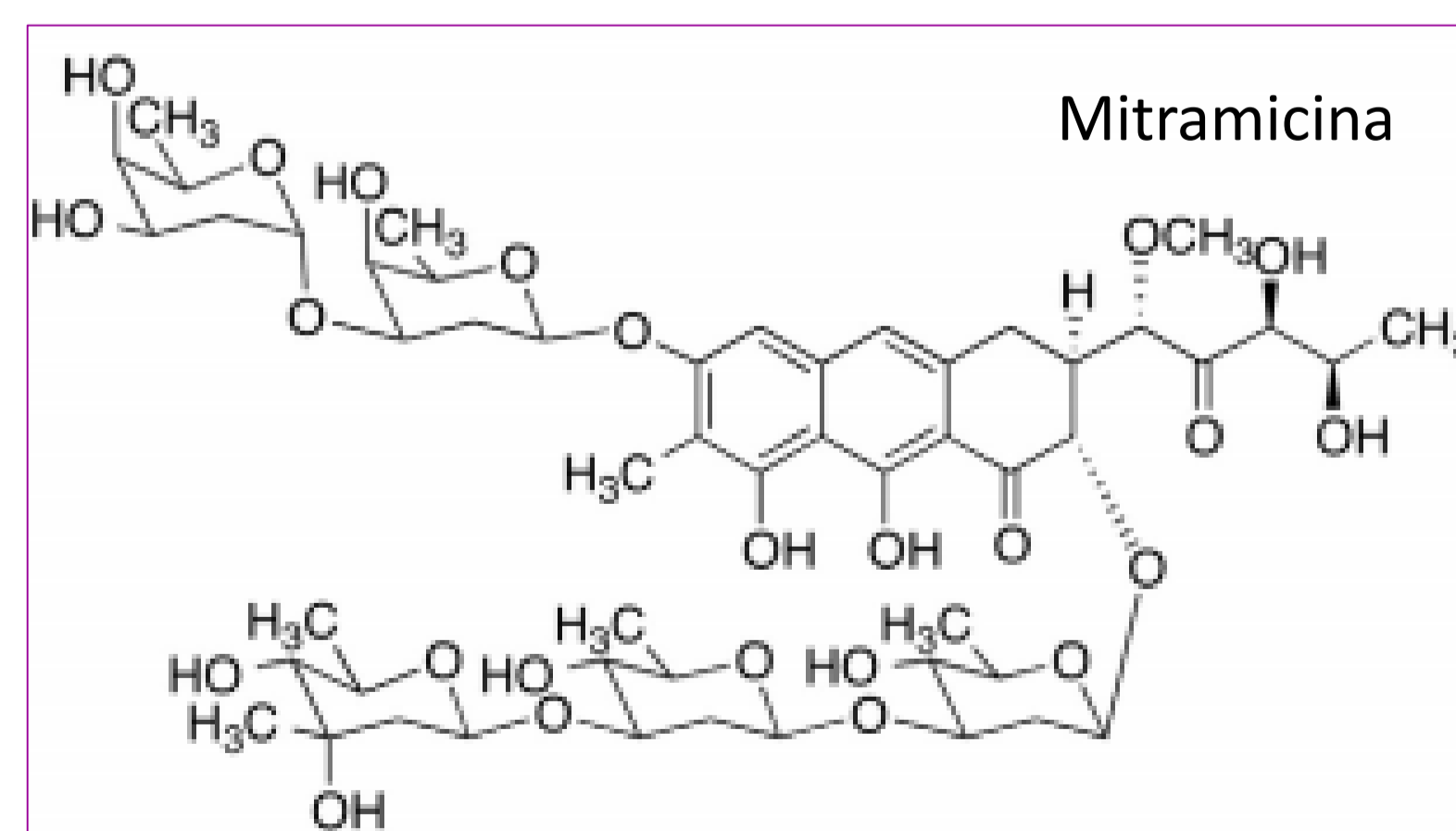
#### 3. Bromodominios

Son unidades contenidas en proteínas epigenéticas. Reconocen lisinas acetiladas de otras proteínas. Sus inhibidores disminuyen los niveles de genes *MYC*, implicados en la proliferación de células cancerosas.



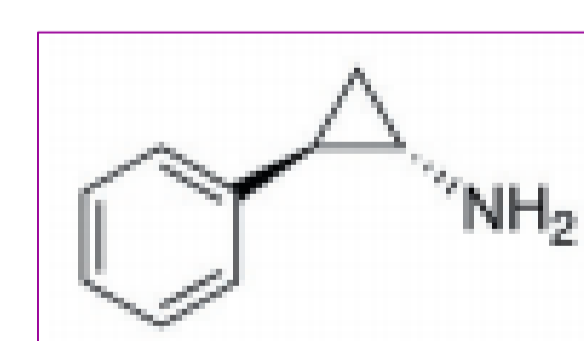
#### 4. Histona metiltransferasas

Transfieren grupos metilos desde un cofactor a los residuos de lisina y arginina de las histonas. Sus inhibidores aumentan o reprimen la transcripción, en función del residuo de lisina o arginina sobre el que actúe la enzima.

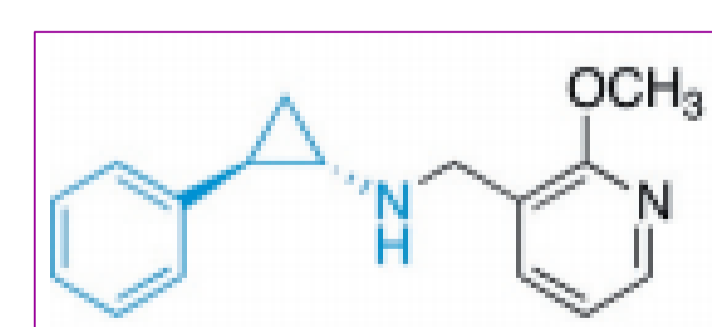


#### 5. Lisina desmetilasas

Eliminan los grupos metilo de la histona H3K4 mono y dimetilada. Se ha observado que participan en el desarrollo y mantenimiento de la leucemia mieloide aguda, por eso resulta tan interesante el uso de inhibidores.



Análogo más selectivo



## CONCLUSIONES

Las terapias epigenéticas son una estrategia creciente frente a diversas enfermedades, especialmente en el cáncer. Las alteraciones epigenéticas pueden ser revertidas mediante la inhibición de las enzimas encargadas de llevar a cabo estos cambios en el ADN y las proteínas asociadas a él. Existen diversos fármacos comercializados frente a las principales dianas terapéuticas, así como muchos otros en diferentes fases de estudio frente a las nuevas dianas. Aunque queda mucho por investigar, este es un campo prometedor en la terapia y prevención de este tipo de enfermedades.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Jones, P. A., Issa, J. P. J., Baylin, S. Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nat. Rev. Genet.* **2016**, *17*, 630-641.
3. Avendaño, C., Menéndez, J. C. Epigenetic therapy of cancer. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, 2ª ed. *Elsevier Science*, **2015**. p 325-358.