

## ¿QUÉ ES LA EPIGENÉTICA?

La epigenética es el estudio de los cambios en la expresión genética que no se deben a alteraciones en la secuencia de nucleótidos sino a **modificaciones en la estructura del DNA** que provocan el silenciamiento o activación de genes por factores externos.

## OBJETIVO

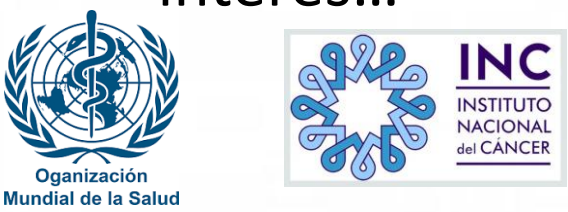
Estudio bibliográfico de las terapias antitumorales que tienen como diana las alteraciones epigenéticas involucradas en el inicio y desarrollo del cáncer.

## METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de artículos de actualidad consultados en:

PubMed ScienceDirect NCBI JOC

Otros organismos de interés...

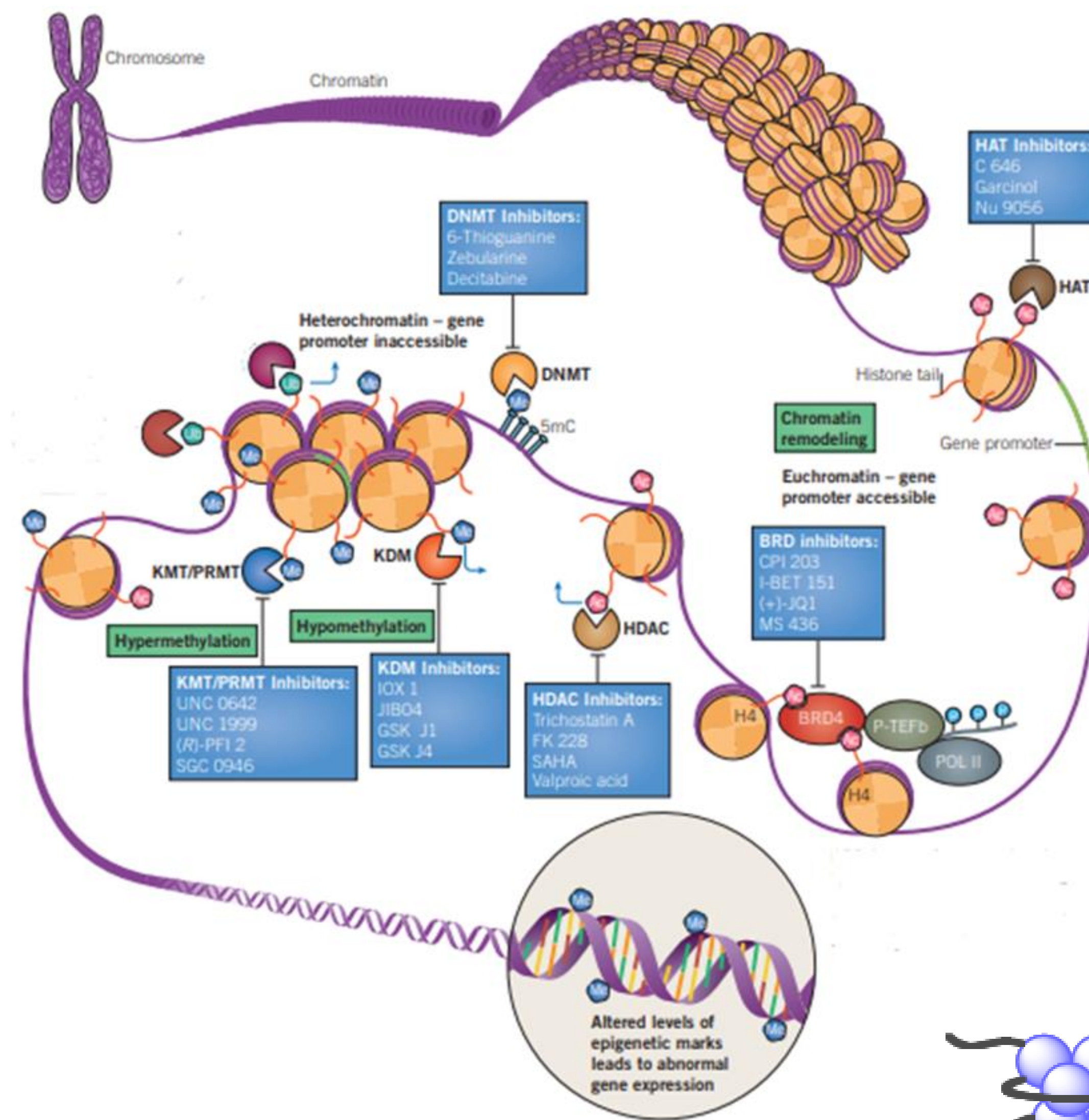


## INTRODUCCIÓN

La **patología del cáncer** se desarrolla por **mecanismos**

**GENÉTICOS** = Mutaciones en el DNA → **IRREVERSIBLE**

**EPIGENÉTICOS** = Alteraciones en la estructura del DNA → **REVERSIBLE**



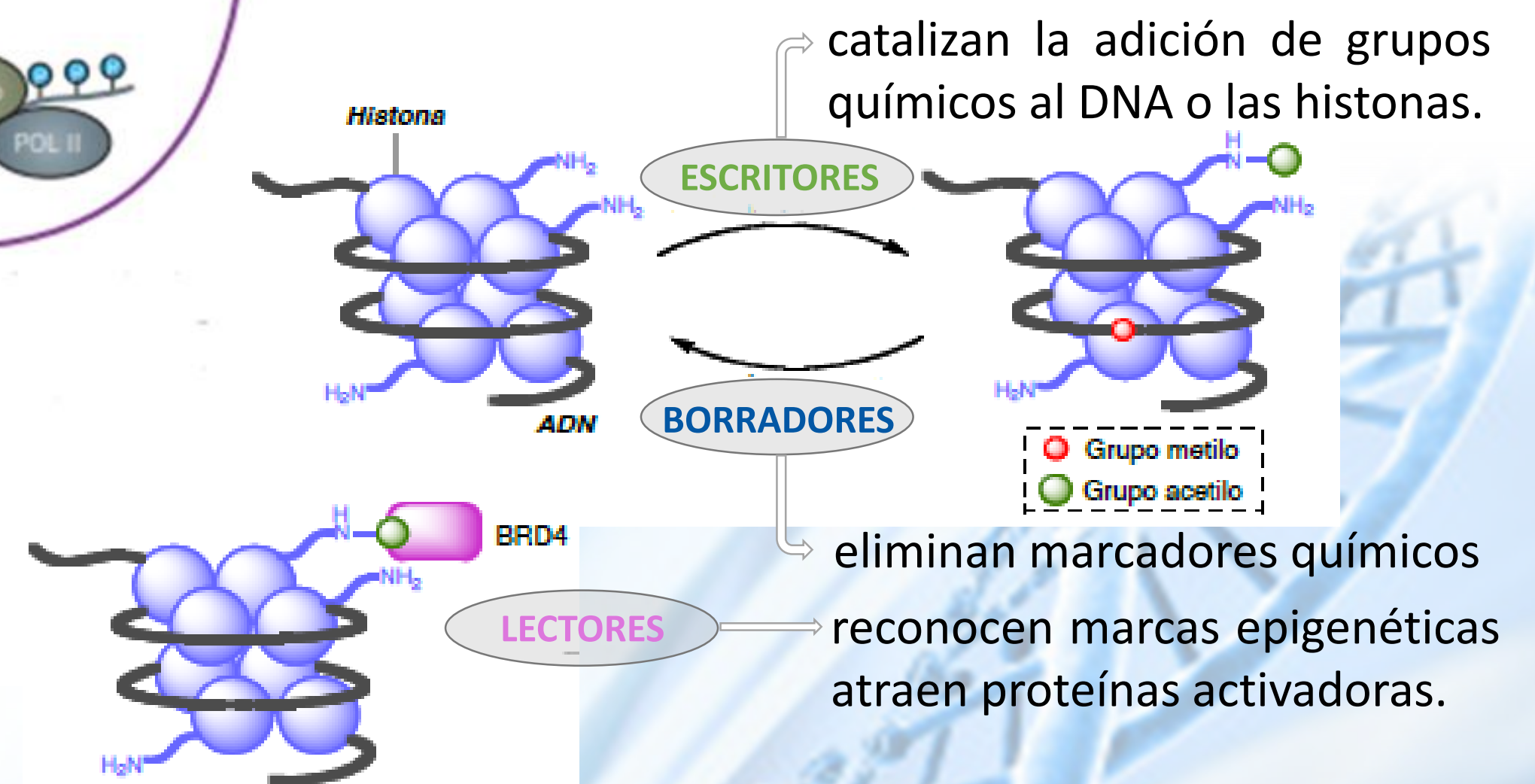
### ¿Dónde se pueden producir estas alteraciones?

- En el **DNA**: por mecanismos de metilación de residuos de citosina.
- En las **HISTONAS**: por procesos de acetilación y metilación de aminoácidos.
- Otras

### ¿Cómo se producen estas alteraciones?

Distintos mecanismos celulares pueden sufrir un cambio en la actividad de sus enzimas, repercutiendo en la transcripción del DNA y provocando activación descontrolada de determinados genes y/o silenciamiento de genes supresores tumorales

### Y... ¿qué enzimas se alteran?



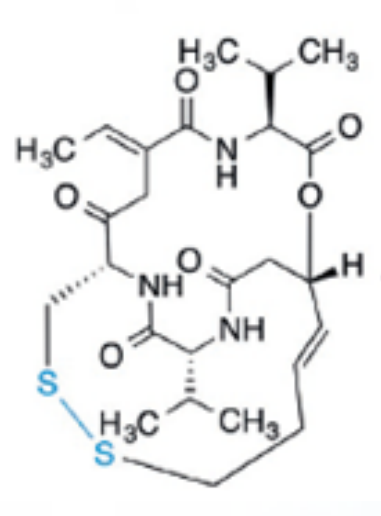
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### TERAPIA EPIGENÉTICA

Fármacos dirigidos a restablecer el funcionamiento normal de los mecanismos epigenéticos que se encuentran alterados interviniendo la actividad de las enzimas.

- **Tetrapéptidos cíclicos** :

**Uso terapéutico:**  
Leucemia linfocítica y leucemia mieloide aguda.



ROMIDEPSINA (Istodax®)

①

El empaquetamiento de la cromatina está determinado por las histonas.

**Histona acetilada** → cromatina poco compacta → **transcripción activa**  
**Histona desacetilada** → cromatina compacta → **transcripción reprimida**

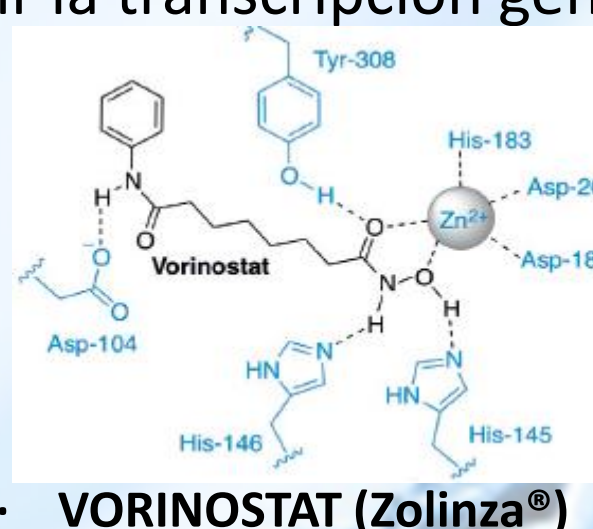
### iHDAC INHIBIDORES DE HISTONA DESACETILASAS

**Función** : inhiben las HDAC para permitir la transcripción génica.

Existen distintos grupos de inhibidores con un **mecanismo** específico:

- **Ácidos hidroxámicos** :

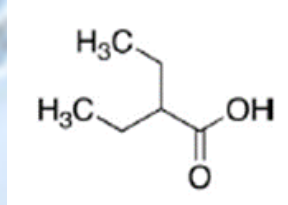
**Uso terapéutico** : linfoma cutáneo y mieloma múltiple.



VORINOSTAT (Zolinza®)

- **Ácidos grasos de cadena corta** :

**Uso terapéutico** : cáncer de cérvix y ovario.



ÁCIDO VALPROICO (Depakote®)

②

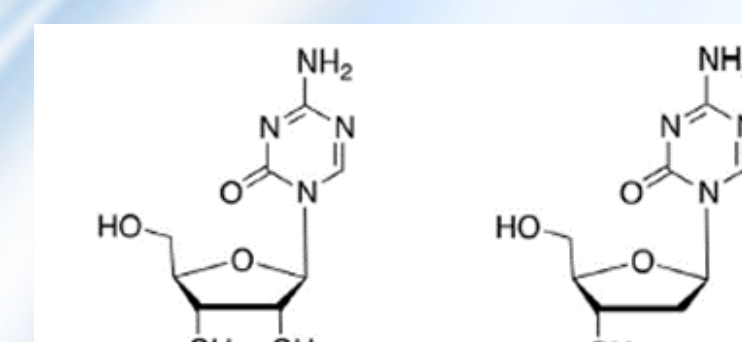
La **hipermetilación** de genes supresores de tumores provoca su silenciamiento ↔ **CÁNCER**

### iDNMT INHIBIDORES DE DNA METILTRANSFERASAS

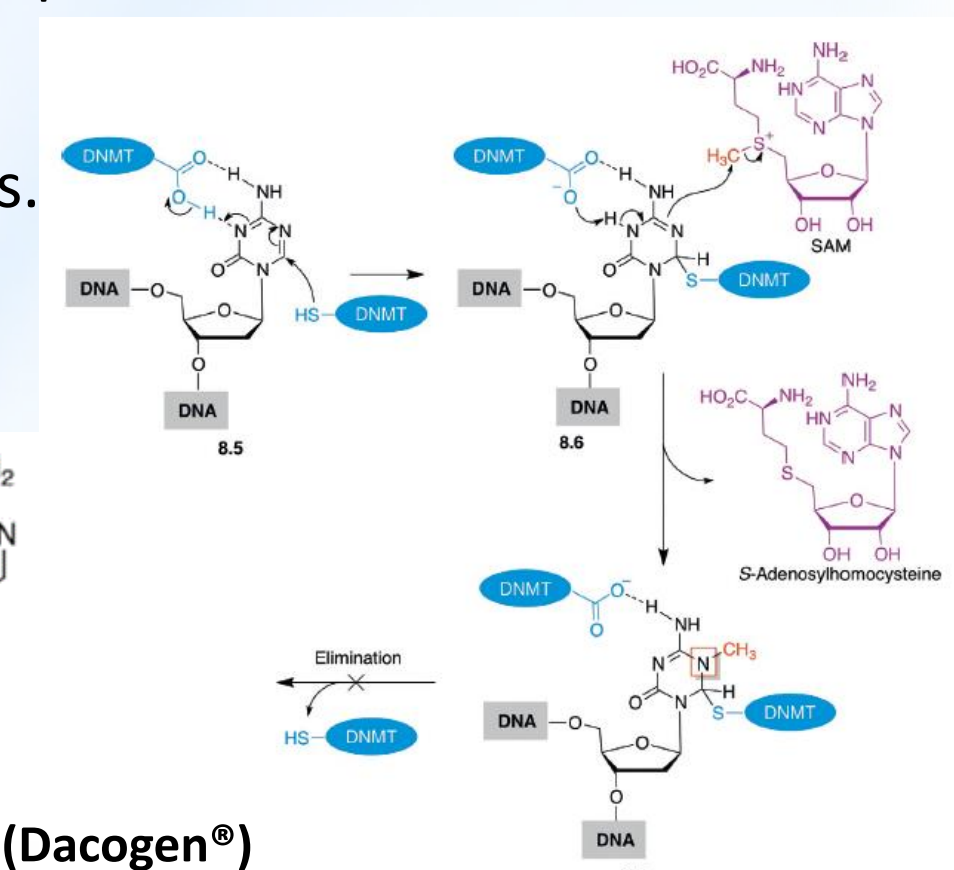
**Función** : inhiben las DNMT para reactivar los genes.

**Mecanismo** : inhibición competitiva irreversible.

**Uso terapéutico** : síndromes mielodisplásicos.



AZACITIDINA (Vidaza®) DECITABINA (Dacogen®)



③

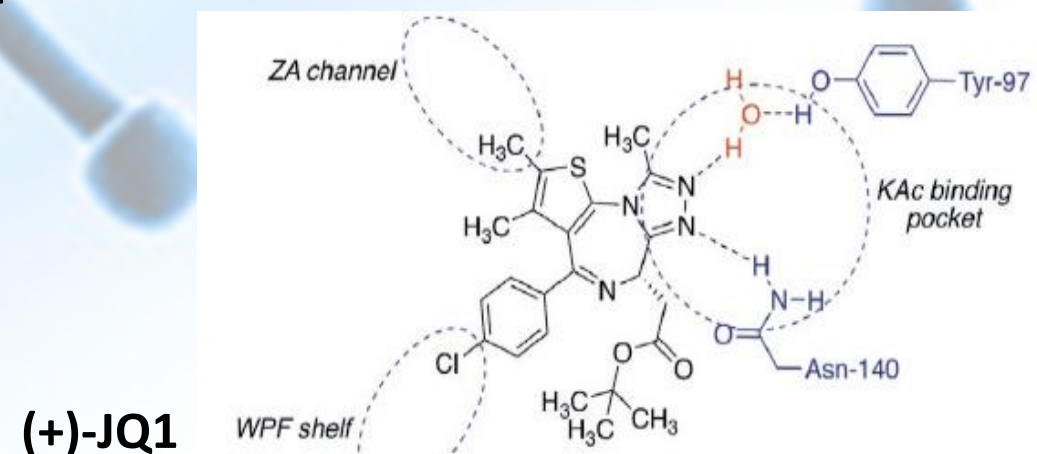
Los **bromodominios** (BRD) son proteínas que reconocen residuos acetilados de lisina en las colas de las histonas y atraen proteínas activadoras de oncogenes.

### iBET INHIBIDORES DE BROMODOMINIOS

**Función** : desplazan los BRD de las regiones potenciadoras.

**Mecanismo** : inhibición competitiva del BRD.

**Uso terapéutico** : leucemia mieloide aguda.



(+)-JQ1

④

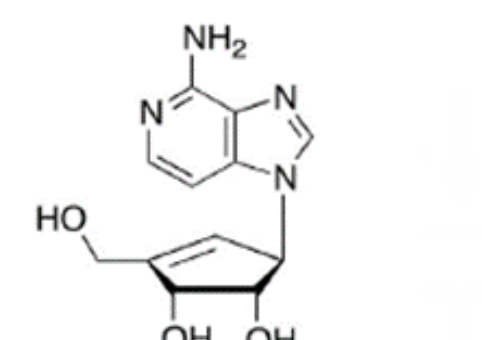
En múltiples tipos de cáncer, las **lisinas** de las colas de las histonas se encuentran **hipermetiladas**.

### iHMT INHIBIDORES DE HISTONAS METILTRANSFERASAS

**Función** : inhiben las HMT para recuperar la estructura de las histonas.

**Mecanismo** : inhibición competitiva por el sustrato.

**Uso terapéutico** : aún se encuentran en estudios clínicos.



3-DEAZANEPLANOCINA A

### TERAPIAS COMBINADAS

iDNMT + iHDAC

TERAPIA EPIGENÉTICA + INMUNOTERAPIA

TERAPIA EPIGENÉTICA + QUIMIOTERAPIA

## CONCLUSIONES

El conocimiento más profundo de las alteraciones del epigenoma en cada tipo de cáncer, permitirá diseñar fármacos más específicos para cada diana.

**El GRAN RETO** es curar el cáncer estableciendo un tratamiento más individualizado con menos efectos tóxicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Avedaño, C., Menéndez, J.C., (2015). Epigenetic Therapy of Cancer. *Medicinal Chemistry of anticancer drugs* (2 ed.), Elsevier, 325-356.
2. Biswas, S., & Rao, C. M. (2017). Epigenetics in cancer: Fundamentals and Beyond. *Pharmacology and Therapeutics*, 173, 118-134.
3. Ramadoss, M., & Mahadevan, V. (2018). Targeting the cancer epigenome: synergistic therapy with bromodomain inhibitors. *Drug Discovery Today*, 23(1), 76-89.
4. Valdespino-Gómez, V. M., & Valdespino-Castillo, V. E. (2012). Terapia epigenética en el cáncer. Logros y perspectivas. *Cirugía y Cirujanos*, 80(5), 470-480.

