

PAPER DE LA REGULACIÓ EPIGENÈTICA DE LA CROMATINA AL CÀNCER DE PRÒSTATA

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Gabriel Tamayo Ballesteros

Grau de bioquímica

Introducció

El càncer de pròstata és el tumor maligne no cutani més freqüent i una de les principals causes de mort per càncer a la població masculina.

Estudis han demostrat que molts d'aquests càncers estan relacionats amb les modificacions epigenètiques.

L'epigenètica és l'estudi dels processos químics que regulen la cromatina sense afectar a la seqüència d'ADN.

Modificacions epigenètiques

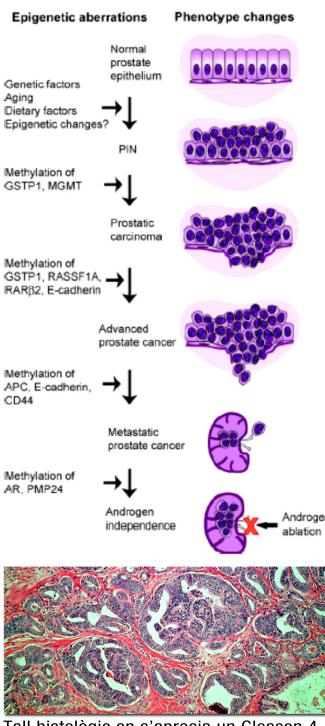
METILACIONS DE L'ADN:

Hipermetilació de les illes CpG dels promotores de gens: relacionat amb el silenciament gènic.

Hipometilació dels promotores dels gens: relacionat amb l'activació d'oncògens i la inestabilitat genòmica

Gens hipermetilats/hipometilats involucrats al càncer de pròstata:

Funció cel·lular	Gen	Nom	Posició del gen al cromosoma	Tipus de metilació
Gens de reparació de l'ADN	GSTP1	Glutathione S-transferase P1	11q13	Hipermetilat
	GSTM	Glutathione S-transferase M1	11p13.3	Hipermetilat
	MGMT	O-6-methylguanine-DNA methyltransferase	10q26	Hipermetilat
Gens supressors de tumors	GPX3	Glutathion peroxidase 3	Xq26	Hipermetilat
	APC	Familial adenomatous polyposis	5q21-q22	Hipermetilat
	RAR β	Retinoic acid receptor, beta	3p24	Hipermetilat
Gens receptors d'hormones	RASSF1	Ras association (RaIGDS/AF-6) domain family member 1	3p21.3	Hipermetilat
	CAV	Caveolin 1	7q31	Hipermetilat
	AR	Androgen receptor	Xq12	Hipermetilat
Gens d'adhesió cel·lular	ESR1,2	Estrogen receptor 1	6q24-q27	Hipermetilat
	CDH1	E-cadherin (epithelial)	16q22.1	Hipermetilat
	CDH13	H-cadherin o cadherin 13	16q23.3	Hipermetilat
Gens del control del cicle cel·lular	CD44		11p13	Hipermetilat
	CCND2	Cyclin D2	12p13	Hipermetilat
	CDKN1B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27,Kip1)	12p13.1-p12	Hipermetilat
Gens apoptòtiques	SFN	Stratin or 14-3-3 o	1p36.11	Hipermetilat
	RPRM	TP53 dependent G2 arrest mediator candidate	2q24.1	Hipermetilat
	GADD45 α	Growth arrest and DNA-damage-inducible, α	1p31.2	Hipermetilat
Oncògens	PYCARD or ASC	PYD and CARD domain containing	16p11.2	Hipermetilat
	GLIPR1	GLI pathogenesis-related 1	12q14.1	Hipermetilat
	BCL2	B-cell CLL/Lymphoma2	18q21.3	Hipermetilat
Oncògens	C-Myc		8q24	Hipometilat
	H-Ras		11p15.5	Hipometilat



MODIFICACIONS D'HISTONES

Tipus de modificació	Residus modificats	Funció regulades
Acetilació	K-ac	Transcripció, reparació, replicació i condensació
Metilació de lisines (K)	K-me1, K-me2 i K-me3	Transcripció i reparació
Metilació d'arginines (R)	R-me1, R-me2 i R-me3	Transcripció
Fosforilació	S-ph i T-ph	Transcripció, reparació i condensació
Ubiquitinació	K-ub	Transcripció i reparació
Sumoilació	K-su	Transcripció
ADP-ribosilació	E-ar	Transcripció
Deiminació	R > Citrulina	Transcripció

Gens codificant proteïnes que modifiquen histones relacionades amb el càncer de pròstata:

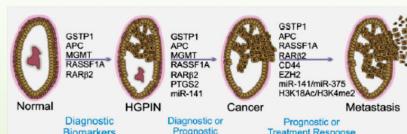
Funció cel·lular	Gen	Nom	Posició del gen al cromosoma
Modificadors d'histones	HAT	Histone acetyltransferases	2q31.2-q33.1
	HDAC1	Histone deacetylases	1p34
	DNMT	DNA (cytosin-5-)methyltransferase	19q13.2
	*EZH2	Enhancer of zeste homolog 2	7q35-q36

*és una subunitat del complex de represió Polycomb

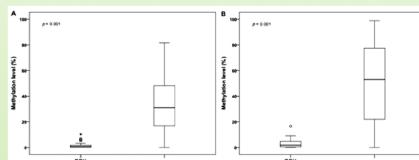
Les modificacions d'histones provoquen interrupció dels contactes amb la cromatina afectant la interacció de diverses proteïnes i la regulació transcripcional. L'acetilació de les hitones H3 i H4 es relacioina amb l'activitat transcripcional mentre que la metilació de lisines està associat amb l'activació o repressió transcripcional: H3K4, H3K36 i H3K79 s'associen amb la transcripció activa i H3K9, H3K27 i H4K20 s'associen amb la repressió transcripcional.

Biomarcadors per diagnòstic

Biomarcadors que es poden fer servir en diferents estadis del càncer de pròstata:



La tècnica de piroseqüènciació permet detectar els gens GSTP1 i APC hipermetilats.



La immunohistoquímica permet identificar modificacions d'histones encara que no és una tècnica tan sensible com la piroseqüènciació.

Els miRNAs es podrien fer servir com a biomarcadors essent bons per diagnòstic i pronòstic del càncer. A més es poden detectar als fluids corporals, són molt estables i es creu que són específics de cada teixit.

Recerca de quimioteràpics

En contrast amb les mutacions genètiques, els canvis epigenètics són reversibles, això fa que siguin unes bones dianes terapèutiques.

La reexpressió de gens silenciat s'ha realitzat in vitro a través de l'ús d'inhibidores de les DNMTs i HDACs.

Els inhibidors de les DNMTs es poden dividir en 2 categories:

-Nucleòsids, poden donar efectes secundaris per citotoxicitat

-Anàlegs no nucleòsids, podrien ser l'alternativa terapèutica més segura

Els inhibidors de les HDACs actuen ocupant el domini catalític d'aquestes proteïnes bloquejant el lloc de reconeixement del substrat. A més, sensibilitzen les cèl·lules tumorals a la quimioteràpia i inhibeix l'angiogènesi.

Perspectives de futur

L'epigenètica és important en la carcinogènesis de pròstata així com en la seva progrésio.

Un camp d'investigació amb futur és la recerca de les modificacions a nivell de remodelació de la cromatina i el paper de molts miRNA implicats en aquest càncer.

La recerca de biomarcadors epigenètics específics ajudaran a diferenciar entre un pacient que inicia un càncer d'un que té una hipoplàsia benigna de pròstata.

Una altre línia d'investigació ha de ser la recerca d'un quimioteràpic i la seva via d'administració. Així es podrà evitar la castatció de la glàndula i els efectes secundaris provocats pels fàrmacs genèrics que s'administren avui dia i la via d'administració que es fa servir.

Referències

- [1] Albany C, Alva A, Aparicio A, Singal R, Yellaspragada S, Sonpavde G, et al. Epigenetics in prostate cancer. *Prostate Cancer* 2011;2011:580318-580318.
- [2] Yoon H, Kim S, Kim Y, Kang H, Lee S, Ryu K, et al. Combined hypermethylation of APC and GSTP1 as a molecular marker for cancer: quantitative pyrosequencing analysis. *Journal of biomolecular screening* 2012;17(7):987-992.
- [3] Chin S, Dickinson J, Holloway A. Epigenetic regulation of prostate cancer. *Clinical epigenetics* 2011;2(2):151-169.
- [4] Chiam K, Ricciardelli C, Bianco Miotti T. Epigenetic biomarkers in prostate cancer: Current and future uses. *Cancer Lett* 2012.