

La epigenética, por fin a escena como diana molecular

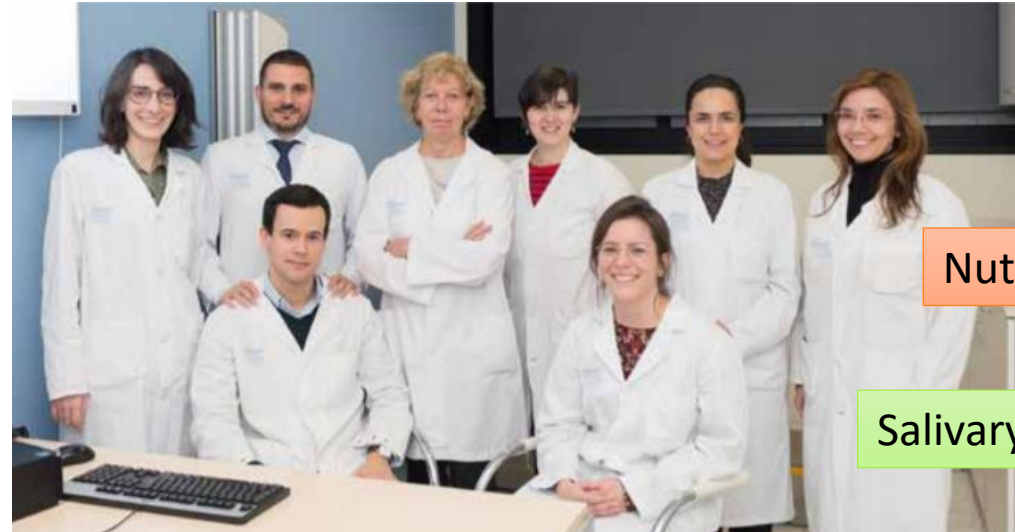
Irene Braña, MD, PhD

Hospital Universitario Vall d'Hebron

Unidad de Investigación en Terapia Molecular del Cáncer /

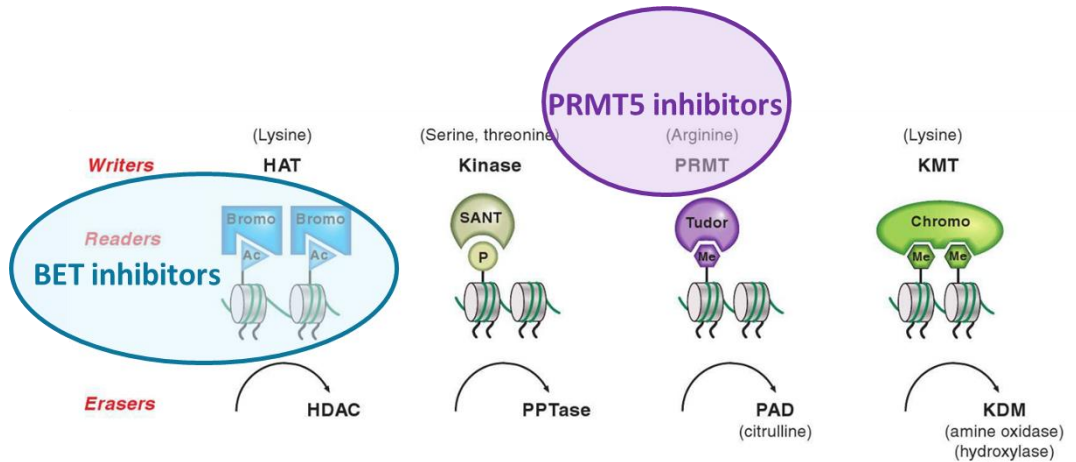
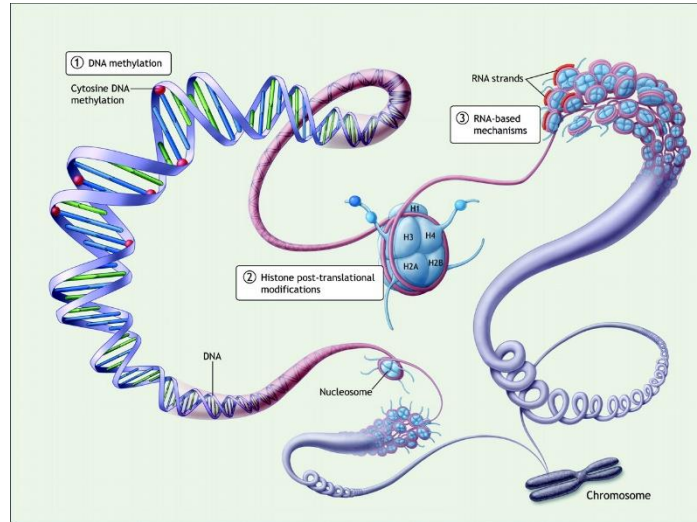
Unidad tumores cabeza y cuello.

ibrana@vhio.net



Nut Carcinoma

Salivary Gland Cancer



Epigenética: Conceptos básicos



Epigenoma

- Conjunto de:
 - modificaciones **post-traslacionales** del **DNA**.
 - modificaciones de las **histonas**.
 - y de las **proteínas** que interaccionan con DNA e histonas.
- Que **empaquetan** el **genoma**
- Y ayudan a definir el **programa transcripcional** de una célula.

Genética

palabras

la

diría

palabras

si

la

tienen

leerse

genética

epigenética

cómo

las

que

le

fueran

Epigenética

- Si la genética fueran palabras, la epigenética le diría cómo tienen que leerse las palabras.

¿Por qué necesitamos modificaciones epigenéticas?

Longitud del ADN humano: 2 metros

1 metro
 10^0 metros



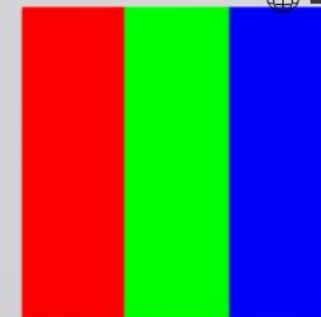
Created by Cary Huang - youtube.com/carykh
Ported to PixiJS by Matthew Martori



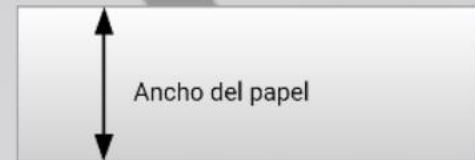
1 mm

Back

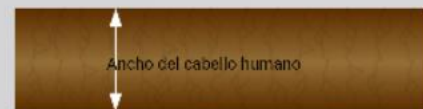
HQ



Píxel de LCD



Ancho del papel



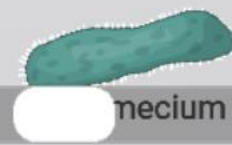
Ancho del cabello humano



Ovulo (huevo humano)



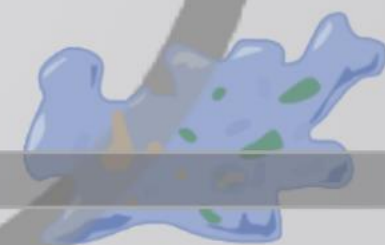
Objeto más pequeño visible a simple vista



Bacterium



Ácaro del polvo



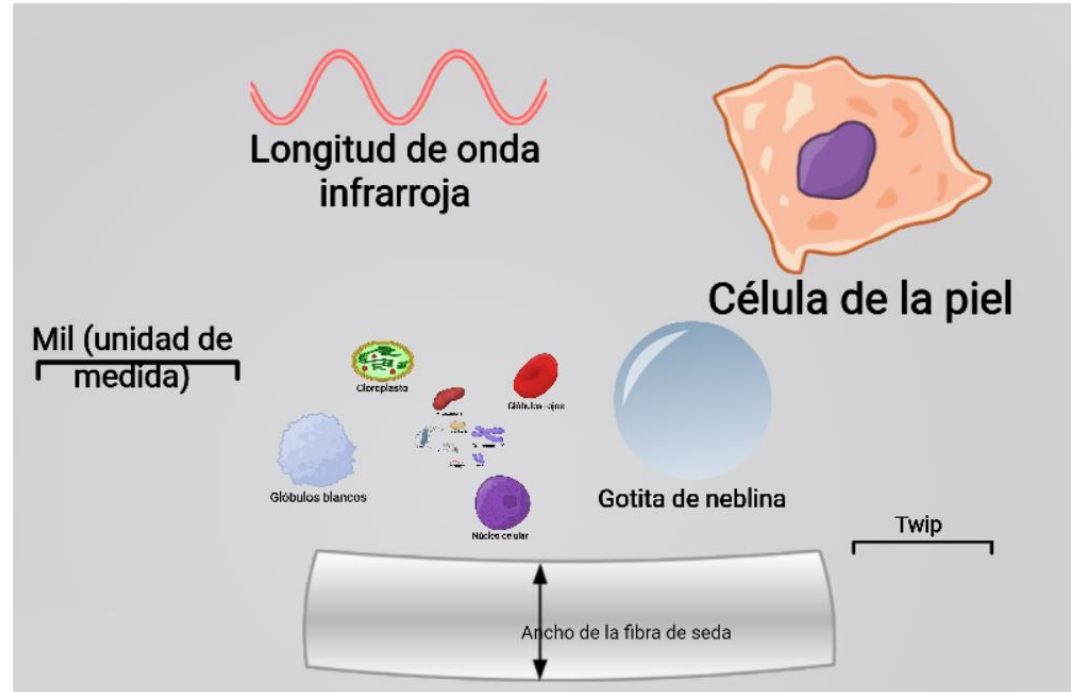
Ameba



10^{-3.3}

Created by Cary Huang - youtube.com/carykh
Ported to PixiJS by Matthew Martori

Diámetro núcleo célula eucariótica: 6×10^{-6} m.



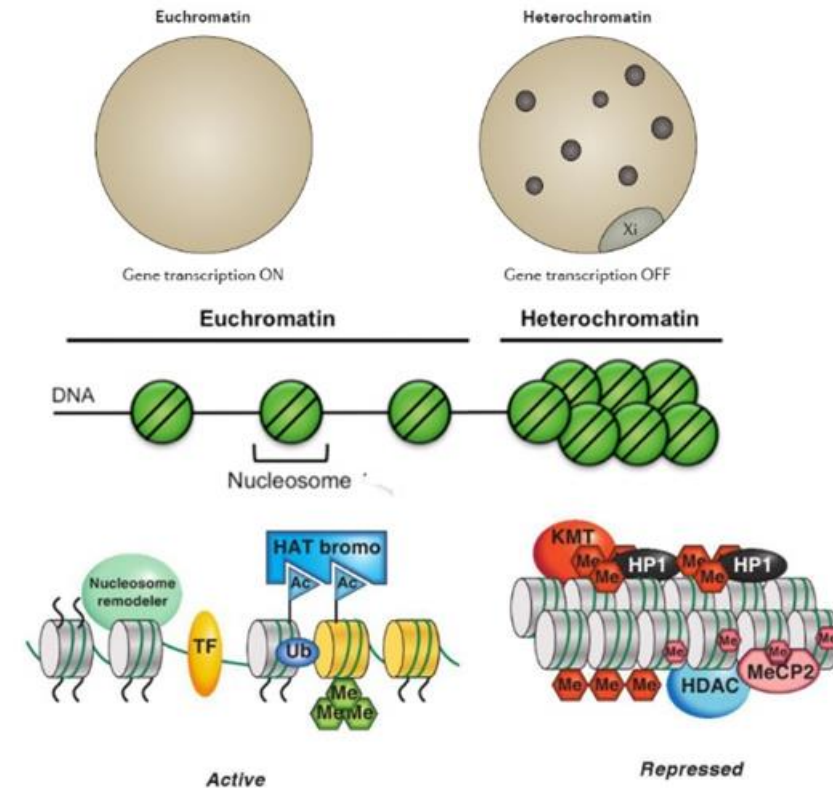
Heterocromatina vs Eucromatina

Heterocromatina

- Forma del ADN muy empaquetada asociada a genes reprimidos o silenciados transcripcionalmente.

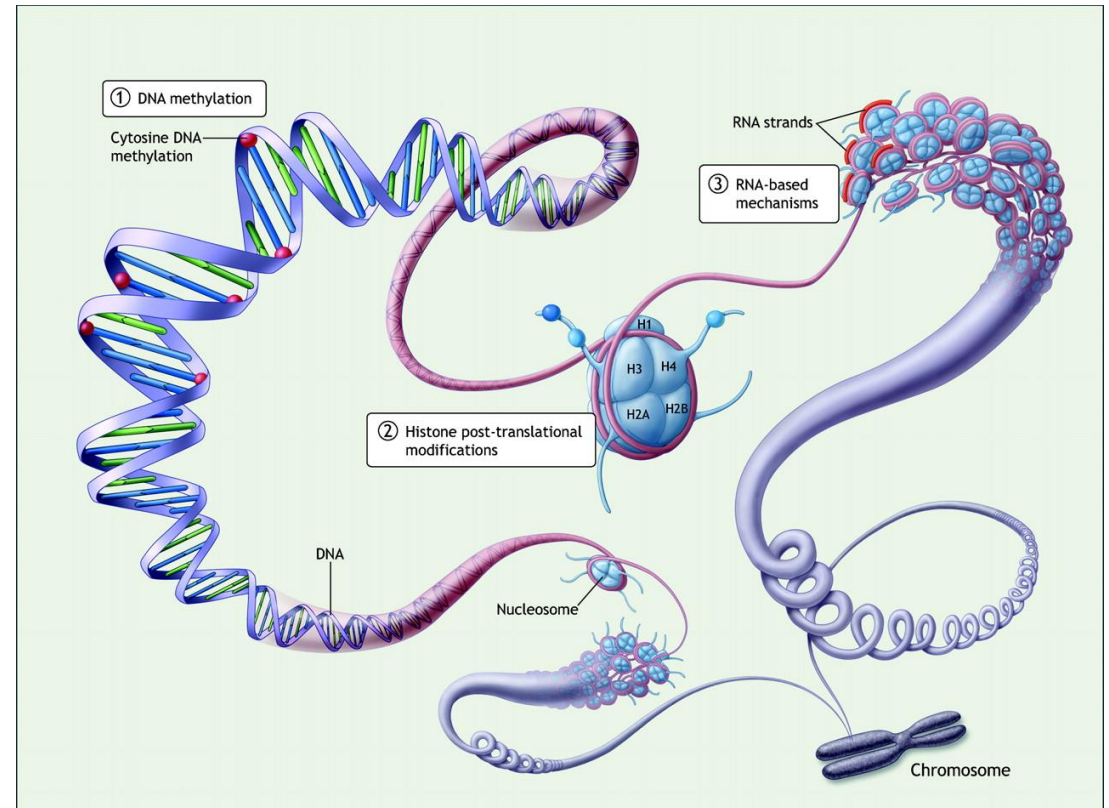
Eucromatina

- Forma de ADN menos empaquetada que se asocia a genes transcripcionalmente activos.



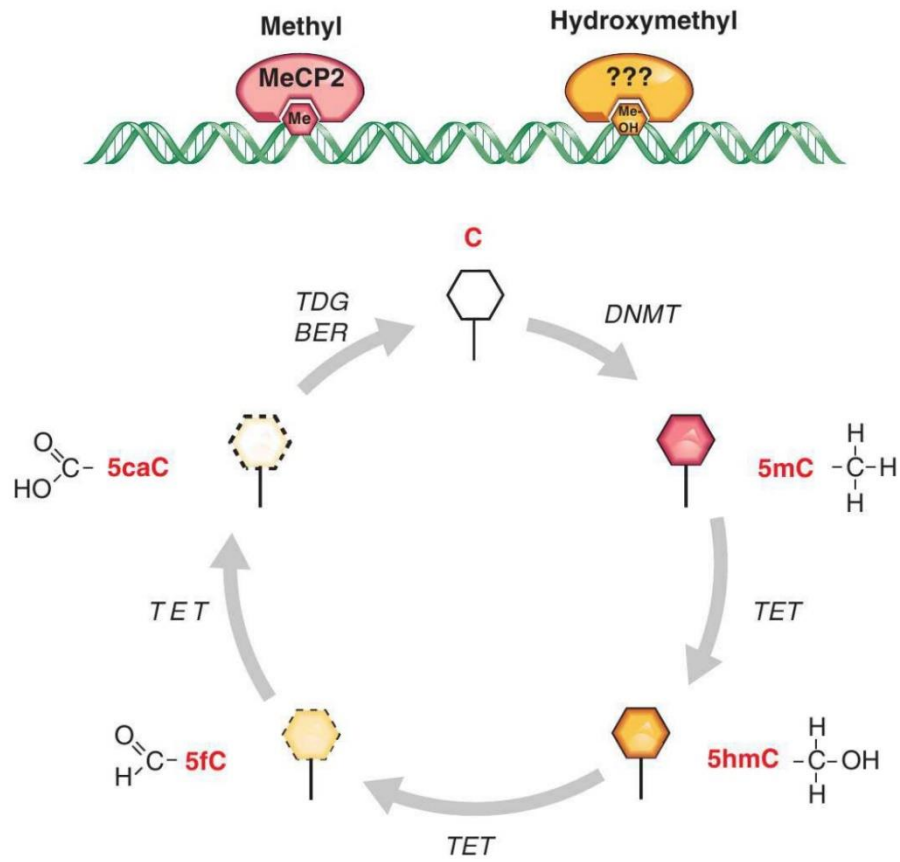
Principales modificadores epigenéticos.

1. Metilación de DNA (citosina).
2. Modificaciones covalentes de histonas.
3. ARN no codificante.
4. Remodelación cromatina por enzimas que utilizan ATP.
5. Remodelación del nucleosome (histonas infrecuentes).

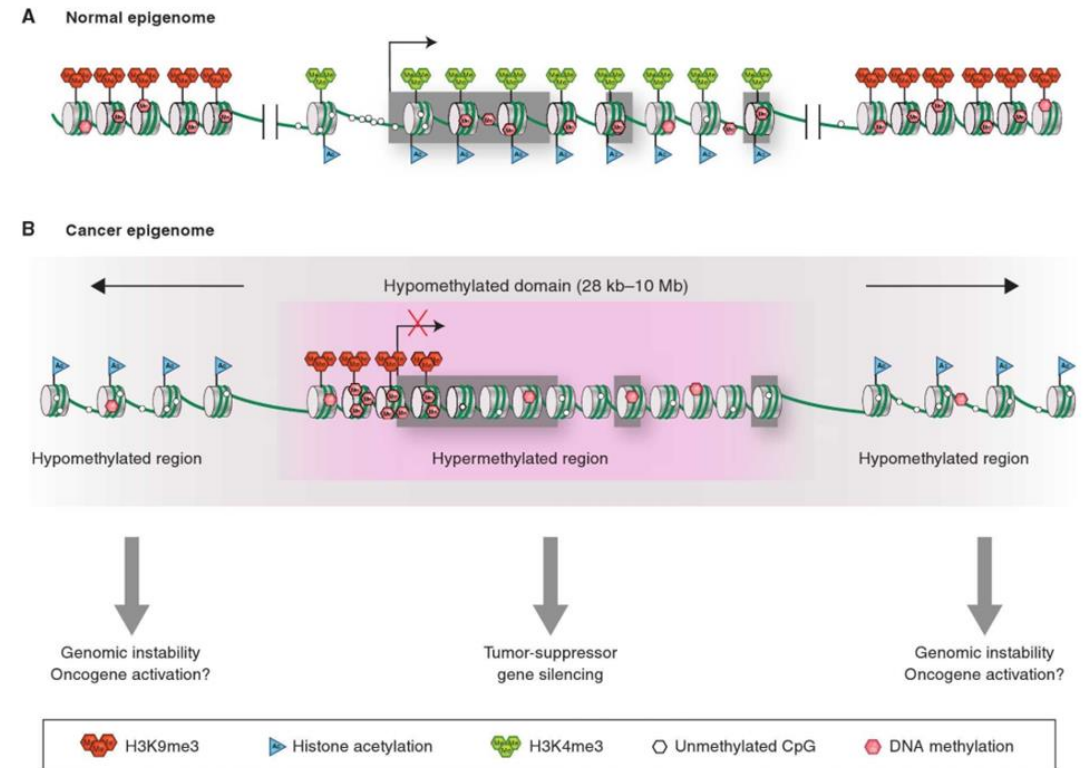


Arrowsmith CH et al, Nat Rev Drug Discov 2012; 11(5):384-400
Allis D. Epigenetics (2nd Ed), Cold Spring Harbor Laboratory Press 2015
Circulation Research 2008 vol. 102 no. 8 873-887

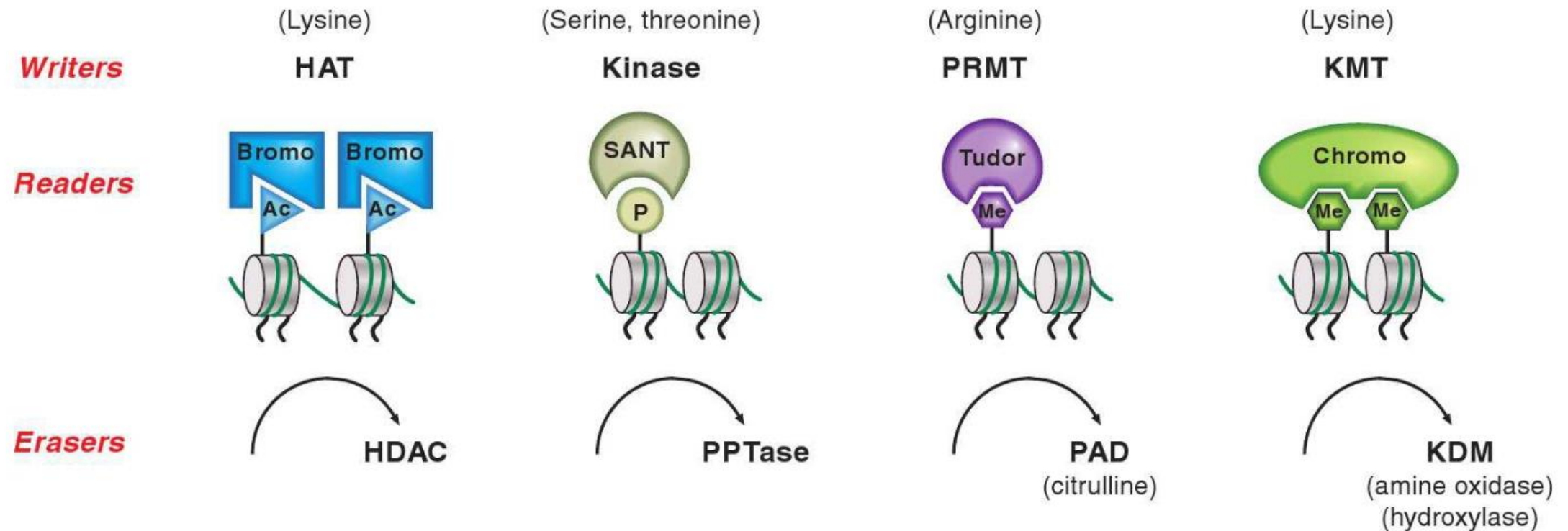
Metilación del ADN



5hmC 5-hydroxymethylcytosine; 5fC: 5 formylcytosine, 5caC: t carboxylcytosine

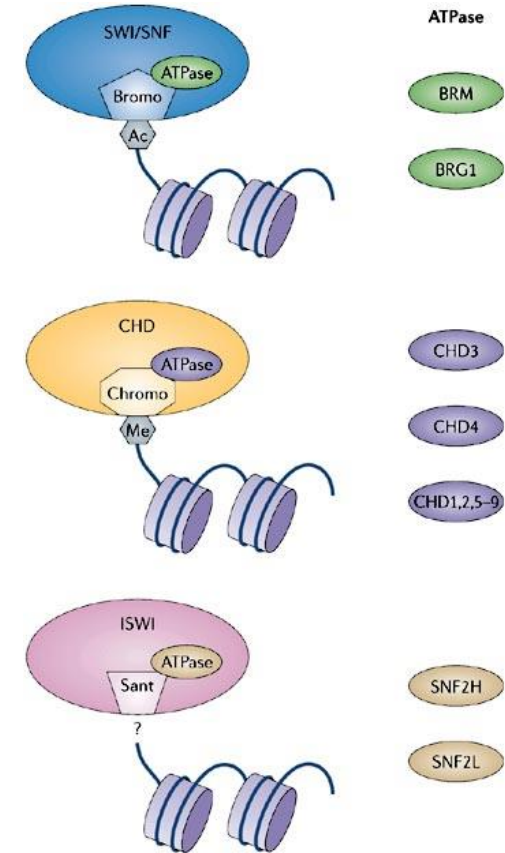


Modificaciones covalentes de las histonas – Enzimas modificadoras de las histonas.

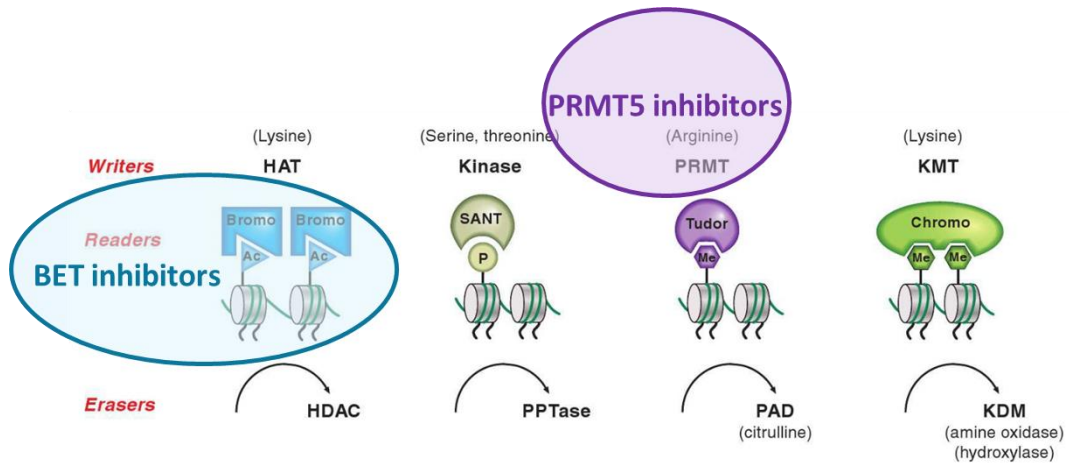
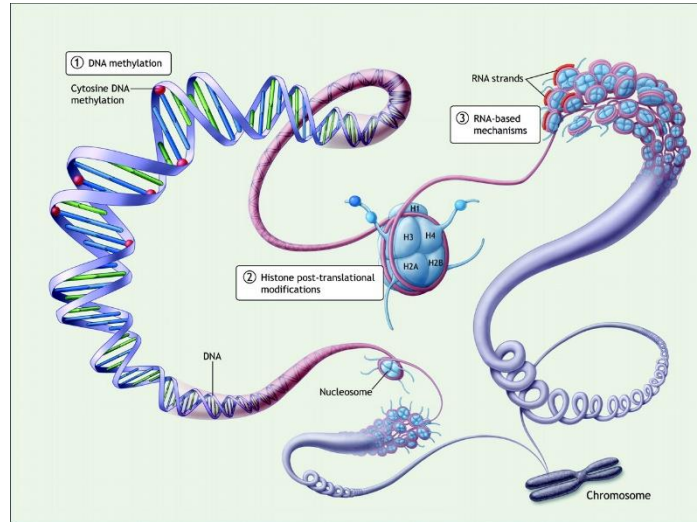


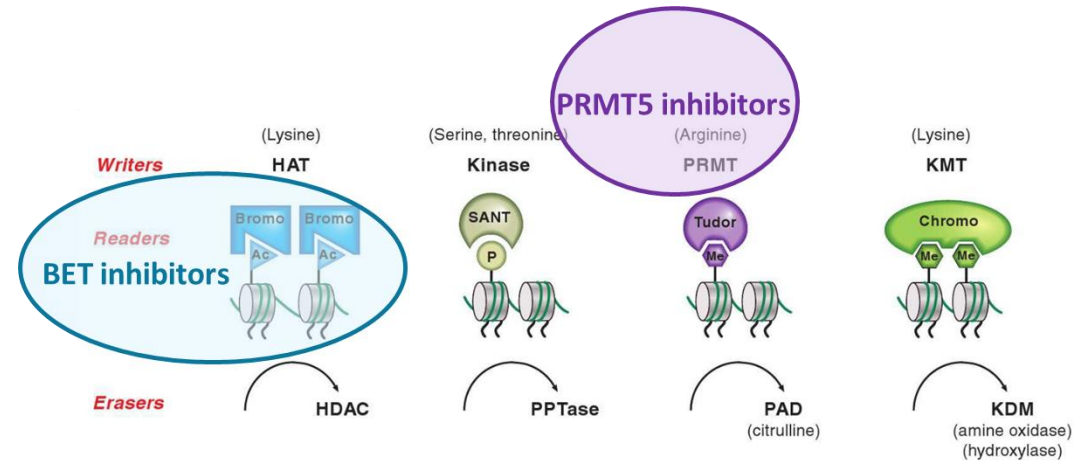
Chromatin remodeling via ATP-dependent processes

- Use ATP hydrolysis to alter histone–DNA contacts
- All have a helicase-like ATPase domain
- Three families:
 - SWI/SNF family:
 - Bromodomain – Acetylated histones
 - Chromodomain and helicase-like domain(CHD)
 - Chromodomain – Methylated histones
 - ISWI (imitation SWI) family
 - Sant domain - phosphorylated



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Genetics



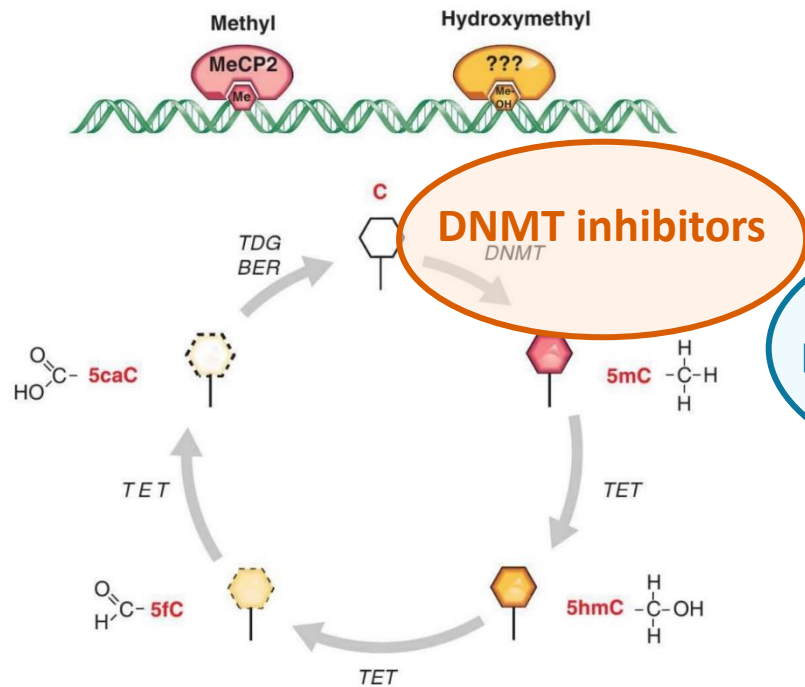


Fármacos epigenéticos en tumores sólidos

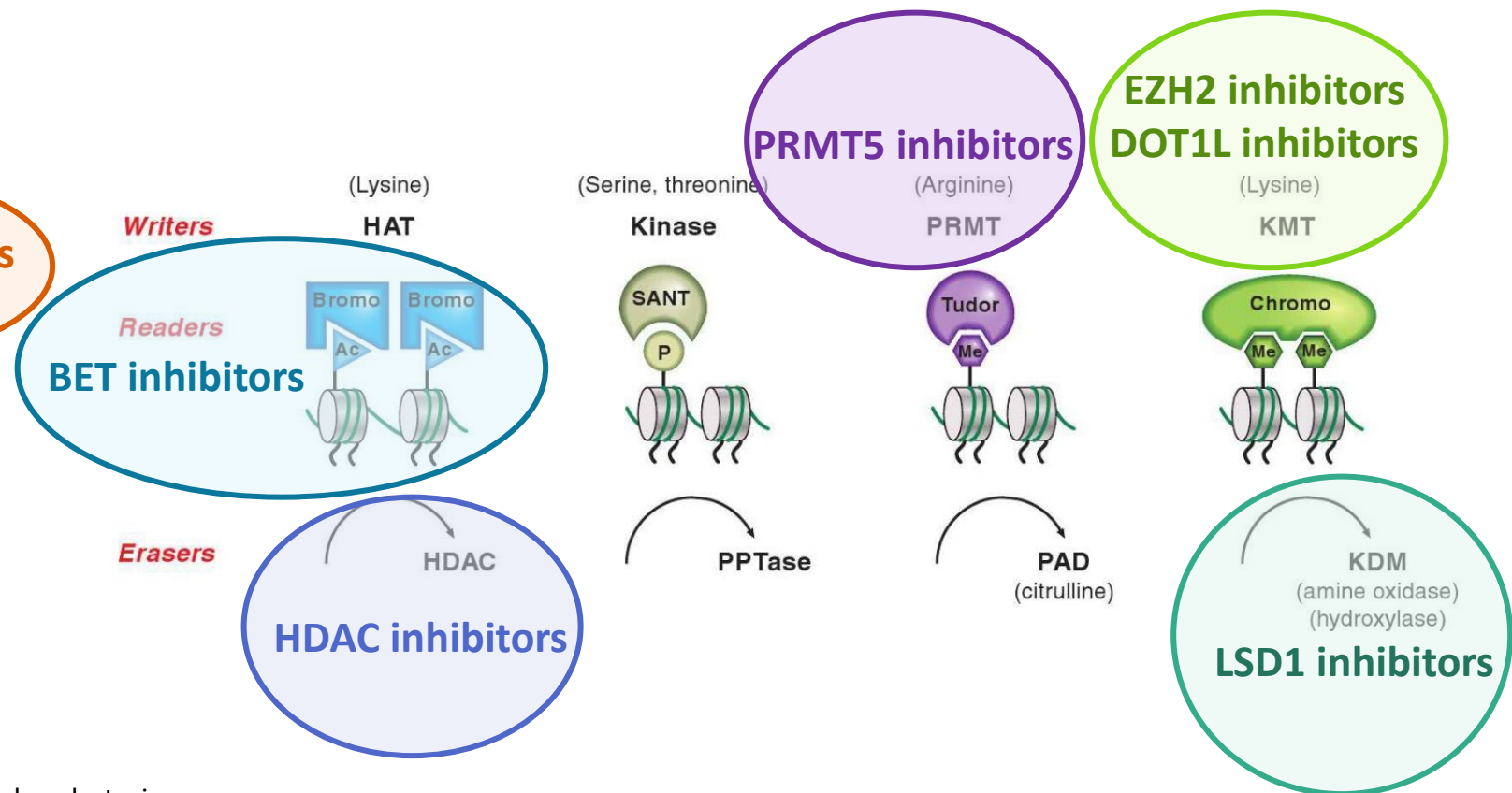
Lecciones aprendidas

Modificadores epigenéticos

DNA-Methyltransferase (DNMT) Inhibitors



Drugs Targeting Histone Modifier Enzymes

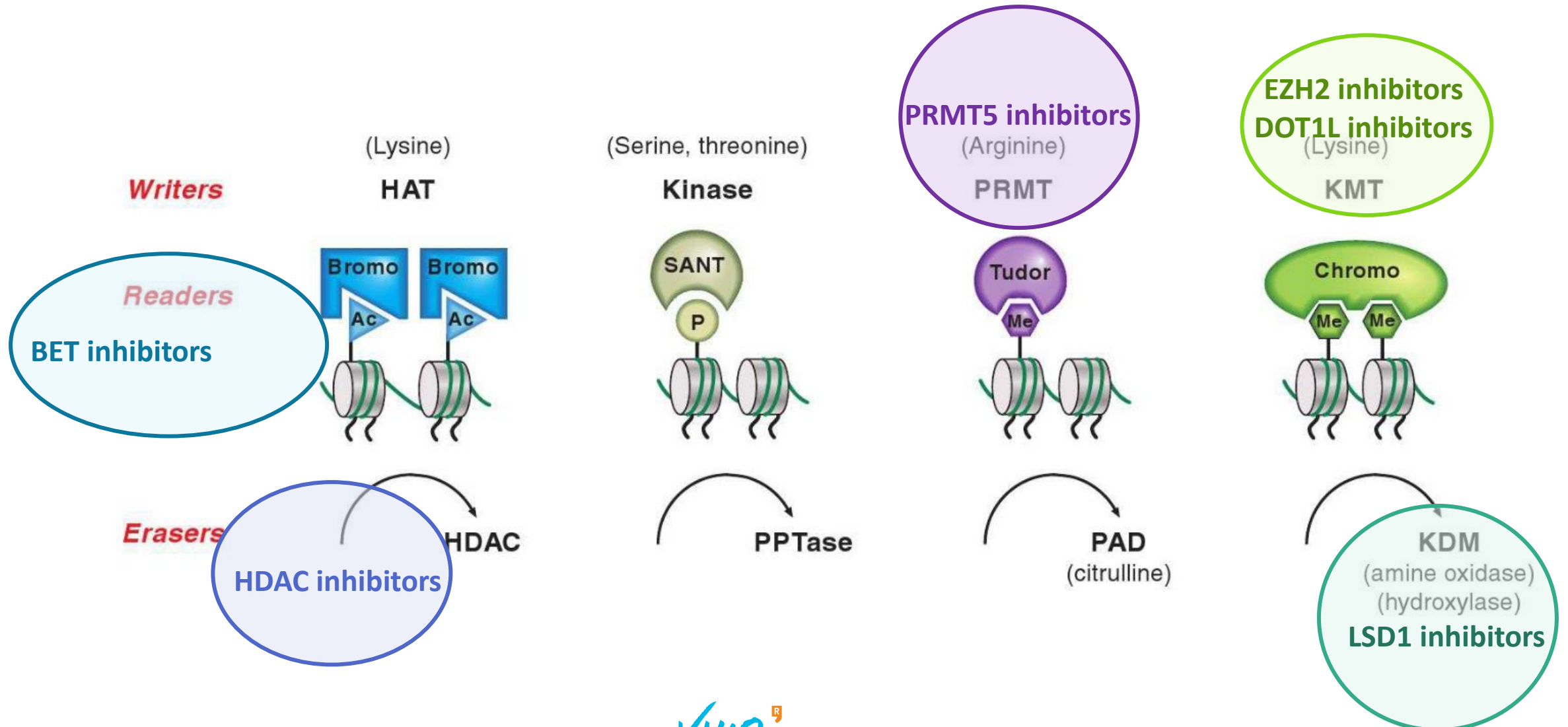


5hmC 5-hydroxymethylcytosine; 5fC: 5 formylcytosine, 5caC: 5-carboxylcytosine

Modificadores epigenéticos

Drug	Target	Cancer Type	Approval or trial status
DNA-Methyltransferase (DNMT) inhibitors			
Azacitidine	Pan-DNMT	MDS	EMA and FDA
Decitabine	Pan-DNMT	AML MDS	EMA (AML) FDA (MDS)
Guadecitabine	Pan-DNMT	AML	Phase III
Histone Deacetylases (Erasers)			
Vorinostat	HDAC class I, II and IV	Cutaneous T cell lymphoma	FDA
Panobinostat	HDAC class I, II, and IV	Multiple myeloma	FDA
Belinostat	HDAC I -II	Peripheral T cell lymphoma	FDA
Romidepsin	HDAC I	Cutaneous T cell lymphoma	FDA

Fármacos modificadores de histonas



Toxicidad: el target se expresa también en tejidos sanos

Treatment related AEs Birabresib (OTX015) – BET inhibitor

Limita la dosis que se puede dar

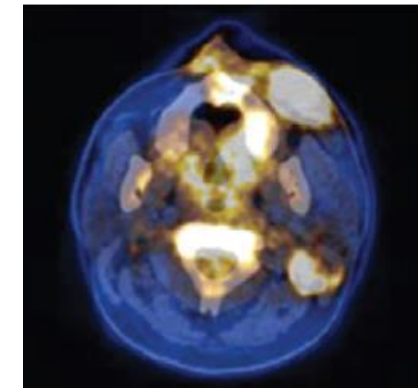
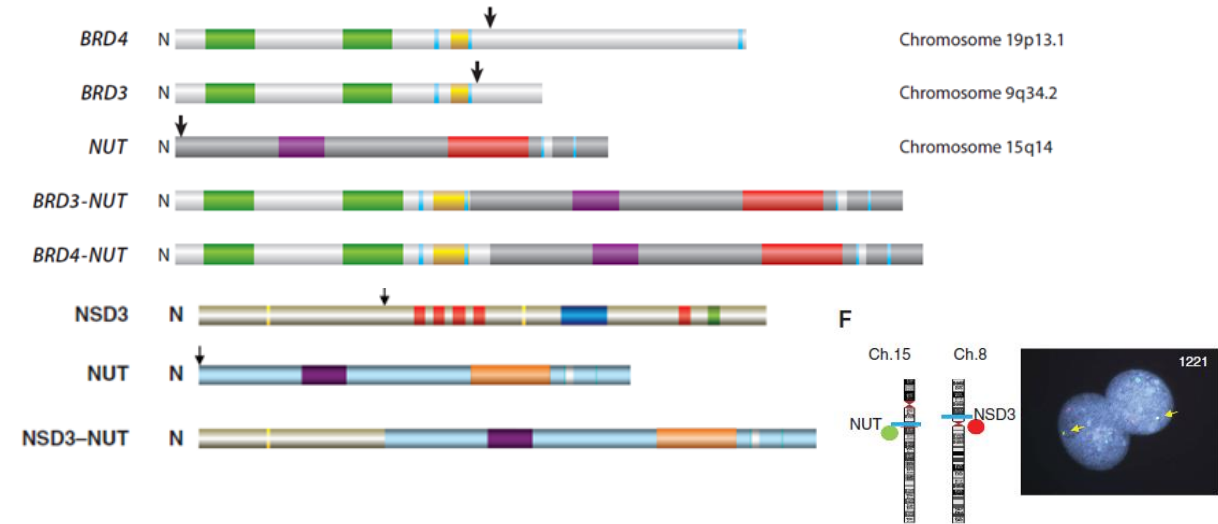
Table 3. Treatment-Related AEs

AE	Cohort A (continuous), No. (%)				Cohort B (discontinuous), No. (%)						All, No. (%)	
	80 mg		100 mg		100 mg		120 mg		160 mg			
No. of patients	20		4		13		3		6		46	
Any event	15 (75)		4 (100)		10 (77)		3 (100)		6 (100)		38 (83)	
G3-4	10 (50)		3 (75)		1 (8)		0 (0)		2 (33)		16 (35)	
SAE	7 (35)		3 (75)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		10 (22)	
Led to discontinuation	2 (10)		2 (50)		0 (0)		0 (0)		1 (17)		5 (11)	
Led to death	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Patients with one or more AEs	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4
	5 (25)	10 (50)	1 (25)	3 (75)	9 (69)	1 (8)	3 (100)	0 (0)	4 (67)	2 (33)	22 (48)	16 (35)
GI												
Diarrhea	2 (10)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	5 (39)	0 (0)	2 (67)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	17 (37)	0 (0)
Nausea	5 (25)	1 (5)	1 (25)	0 (0)	3 (23)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	5 (83)	0 (0)	17 (37)	1 (2)
Vomiting	4 (20)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	3 (23)	0 (0)	2 (67)	0 (0)	2 (33)	1 (17)	12 (26)	1 (2)
Decreased appetite	4 (20)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	2 (15)	0 (0)	2 (67)	0 (0)	5 (83)	0 (0)	14 (30)	0 (0)
Dysgeusia	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	6 (13)	0 (0)
Constitutional												
Asthenia	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (23)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)	1 (17)	8 (17)	1 (2)
Fatigue	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	5 (11)	0 (0)
Hematologic												
Anemia	1 (5)	4 (20)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	3 (7)	5 (11)
Thrombocytopenia*	1 (5)	6 (30)	0 (0)	3 (75)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	9 (20)
Laboratory												
Factor VII deficiency	4 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (9)	0 (0)
Bilirubin	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
ALT	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)
Other												
Headache	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	3 (7)	0 (0)
Acute kidney injury	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)

Abbreviations: AE, adverse event; G, grade; SAE, serious adverse event.
*Includes Common Terminology Criteria Adverse Events term platelet counts decreased and thrombocytopenia.

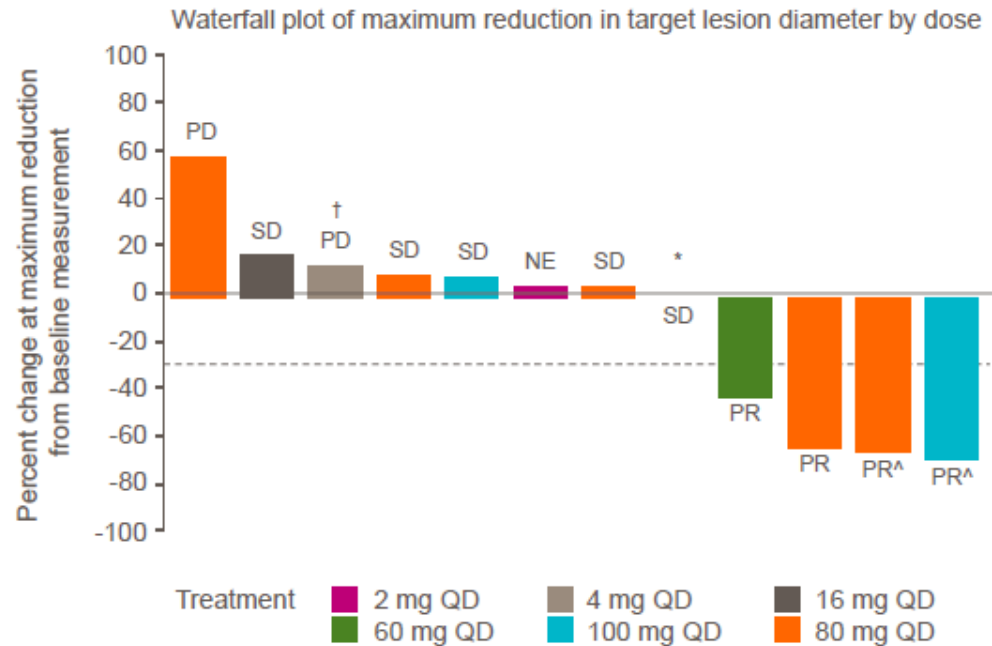
NUT Carcinomas – paradigma medicina precisión en epigenetica

- Tumor **indiferenciado** de estirpe escamosa
- Localización: pulmón, cabeza y cuello
- Alteración **oncogénica**:
 - Translocación NUT-BRD4
 - Translocación NUT-BRD3
 - Translocación NUT-NSD3
 - Otras
- Mediana edad: **25 años**
- Mediana supervivencia **6.7 meses**



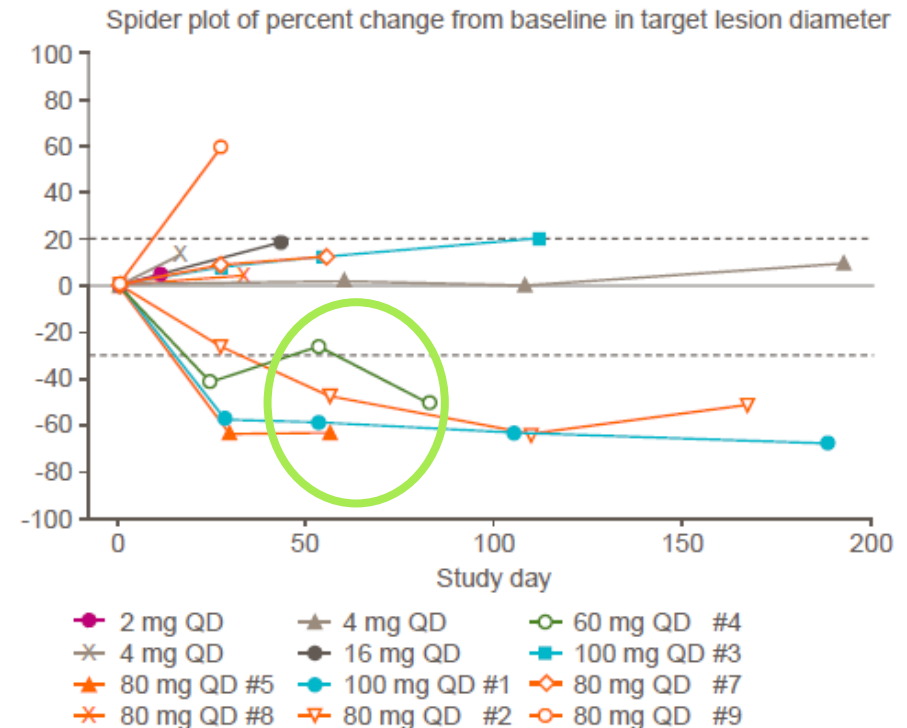
Actividad de Molibresib en NUT Carcinomas

No todos los pacientes responden

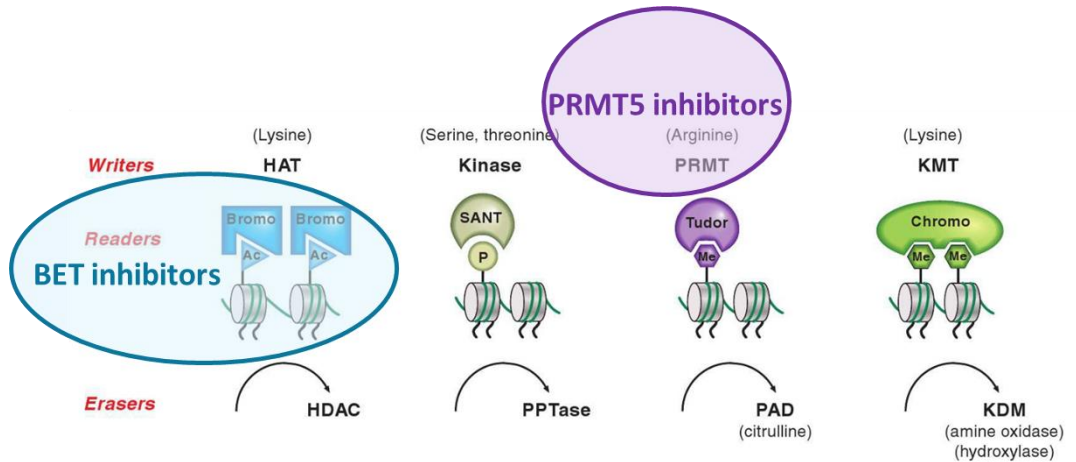
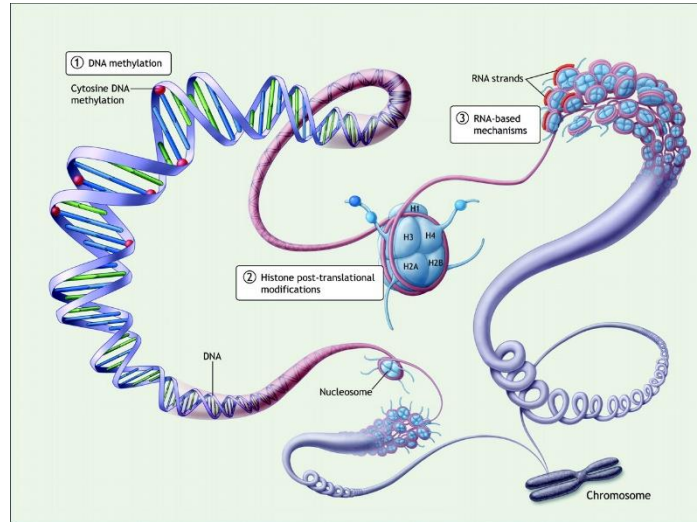


- 12 / 17 patients with NMC presented, as 5 either had non-evaluable disease at study start or had failed to complete a first on-treatment assessment

Aparición de algunas resistencias tempranas



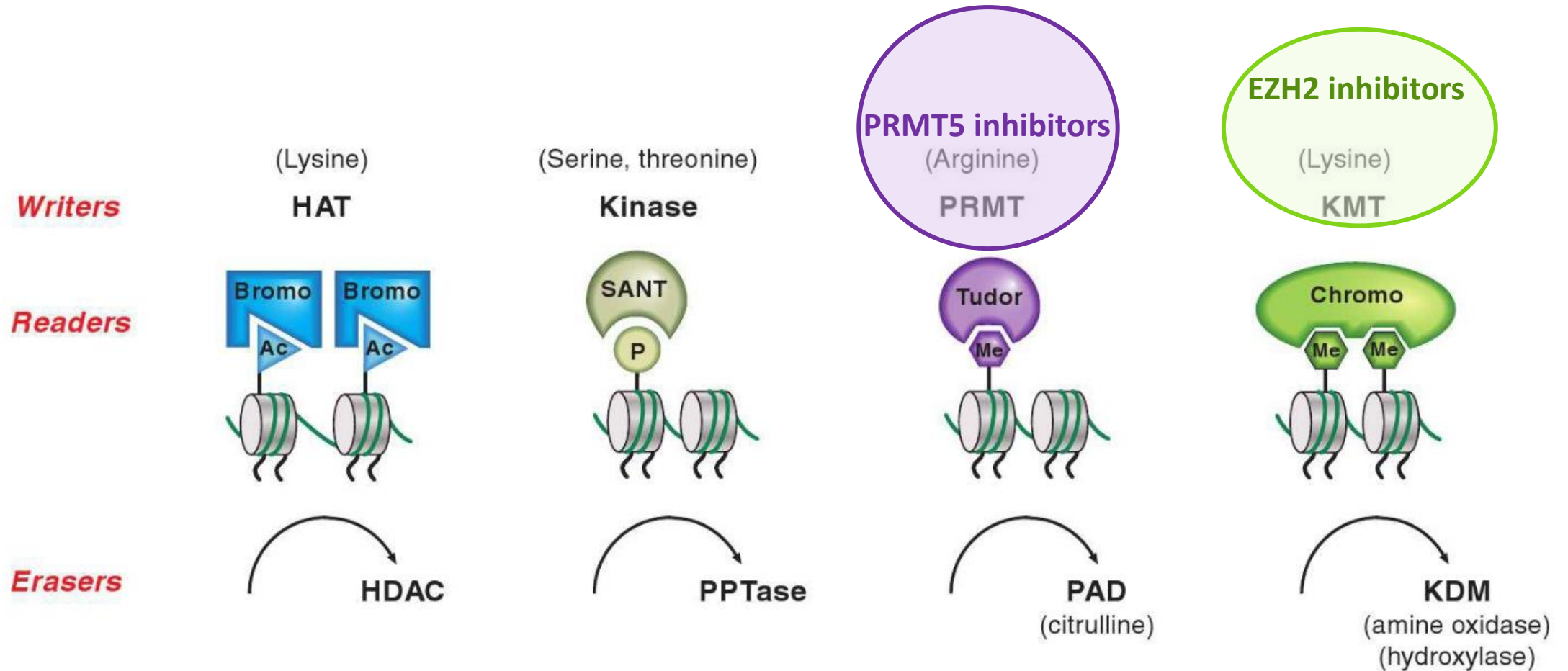
O'Dwyer P et al AACR Annual Meeting 2016. Abstract
Cousin et al. Int J Cancer. 2021 Nov 1 (online)



Farmacos epigenéticos e tumores huérfanos e infr

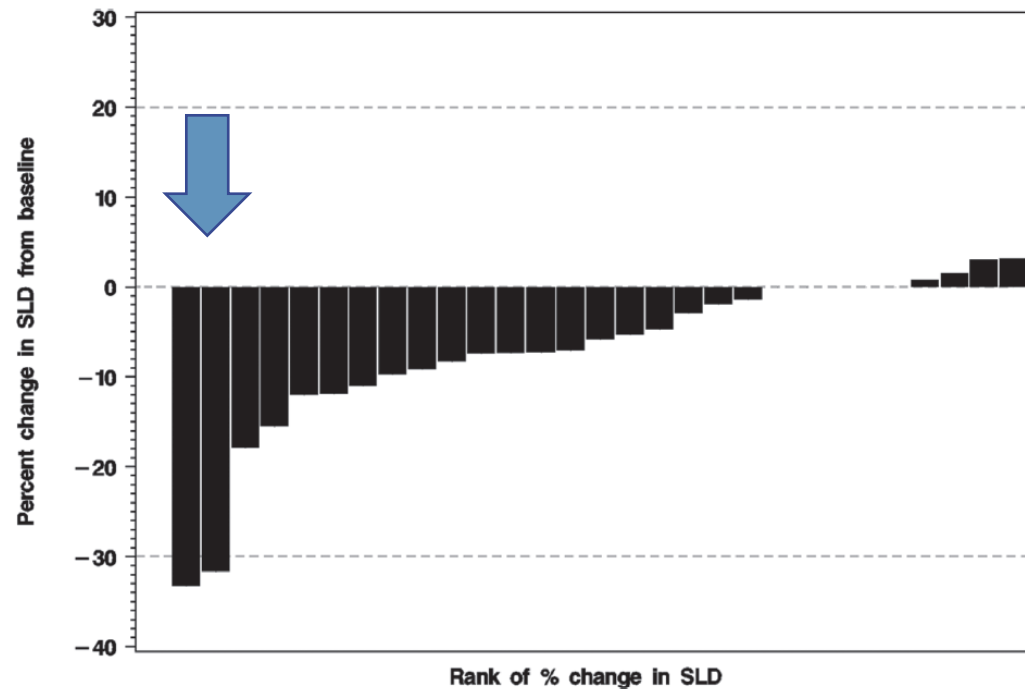


Fármacos modificadores de histonas



Carcinoma Adenoide Quistico (tumor maligno glándula salival) Vorinostat (inh HDAC) es activo en algunos pacientes

Los pacientes **respondedores** tenían mutaciones en reguladores epigeneticos



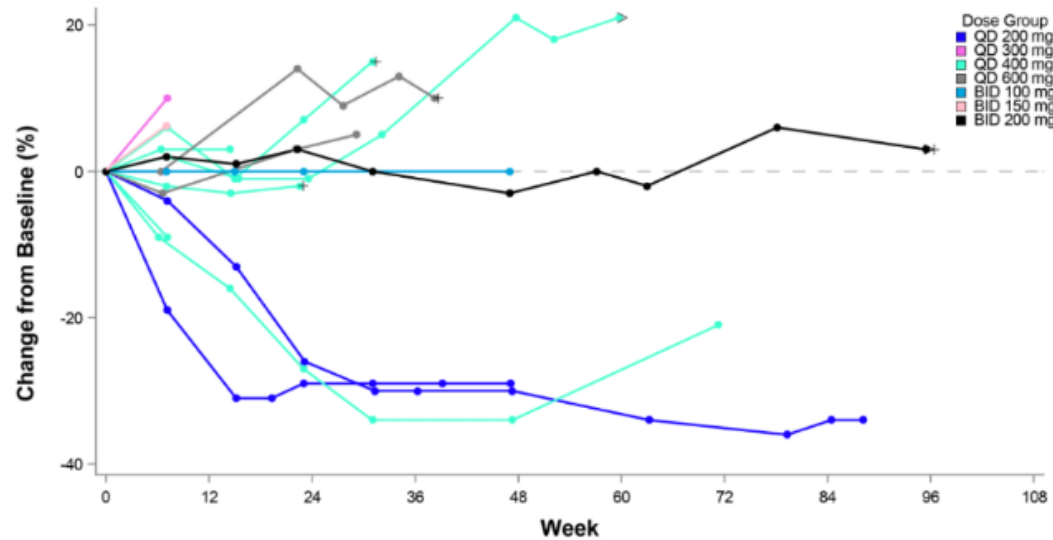
	001-002**	001-004**	001-006**	003-014**	003-015*	003-018*	004-023*	003-027**
Clinical Response/ Number of Cycles Received								
Decrease in neurological pain - 44 cycles								
Partial response by RECIST- 66 cycles								
Decrease in ascites and abdominal girth -19 cycles								
Prolonged stable disease -57 cycles								
Prolonged stable disease -51 cycles								
Progressed on study after 2 cycles								
Prolonged stable disease -22 cycles								
Progressed on study after 3 cycles								
ARID3A								
ARID4B								
BRD1								
BRD3								
KDM4D								
KDM6A								
KMT2A								
KMT2E								
FAM129B								
PHF1								
PHF2								
PRDM1								
PRDM16								
SMARCA2								
CDK2								
DLL1								
ESR1								
FAT3								
FZD10								
JAG1								
MAP3K1								
MTOR								
NOTCH1								
OGT								
PIK3CA								
RASA3								
RHBDP1								
SMAD3								
CDC25C								
ERCC2								
FANCC								
MLF1								
N4BP2								
PLK4								
POLE								
RAD52								
SH2D4A								

Los pacientes **resistentes** tenían mutaciones de **NOTCH**

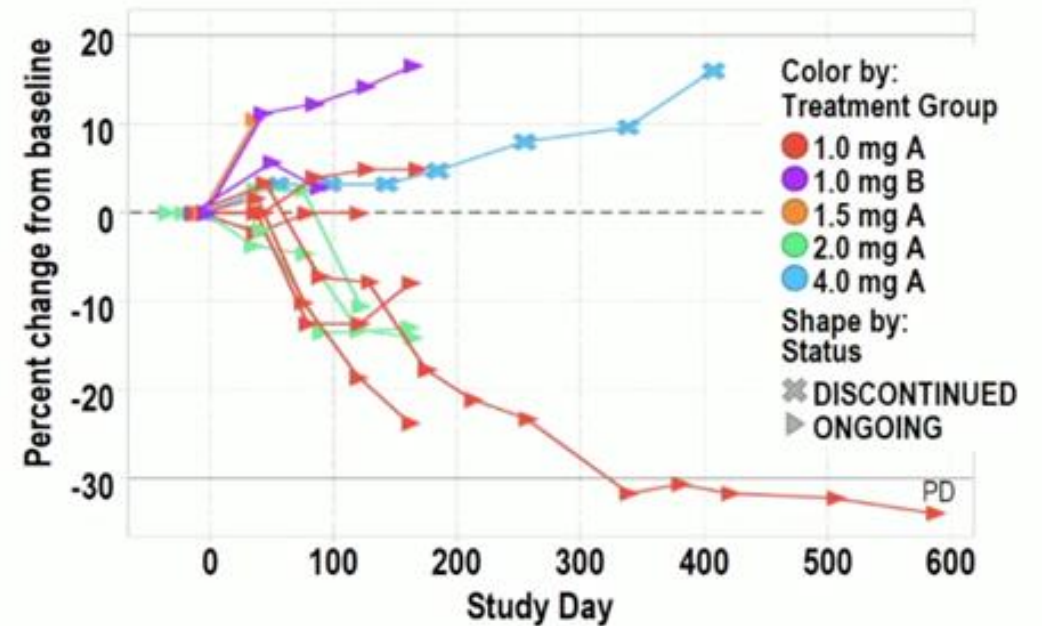
RECIST- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; Yellow- Nonsense, Red- Missense, Blue- Frame shift indel; Green- Essential splice, *- Exome, *- 10-gene panel.

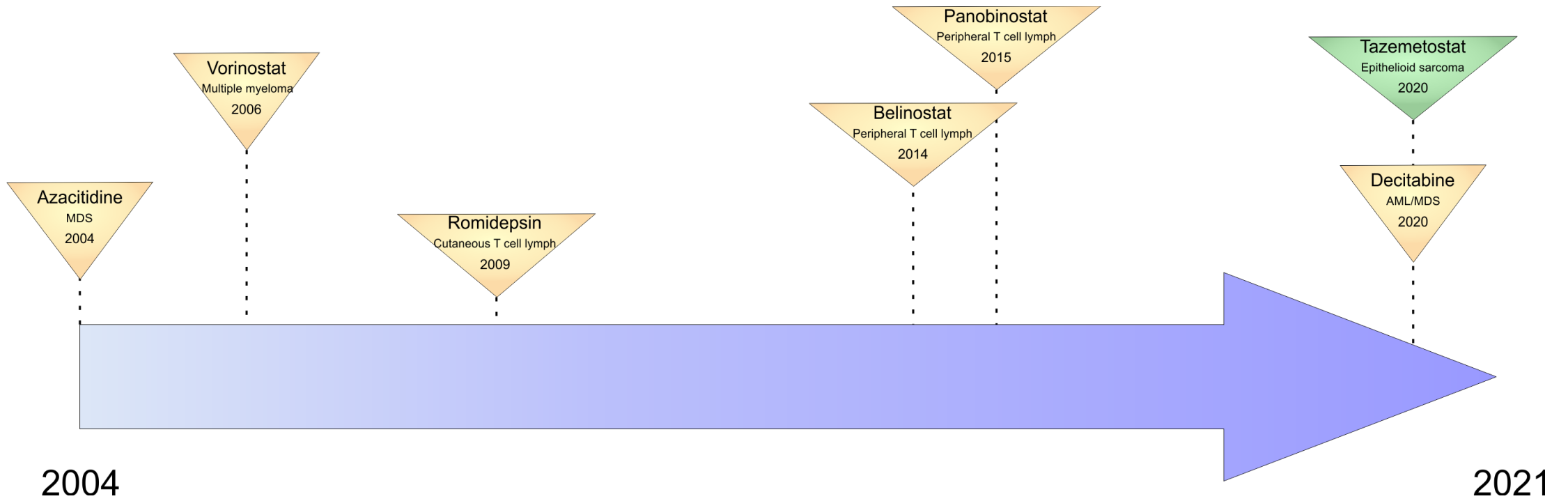
Inhibidores de PRMT5 muestran actividad en tumores adenoide quistico

GSK3326595

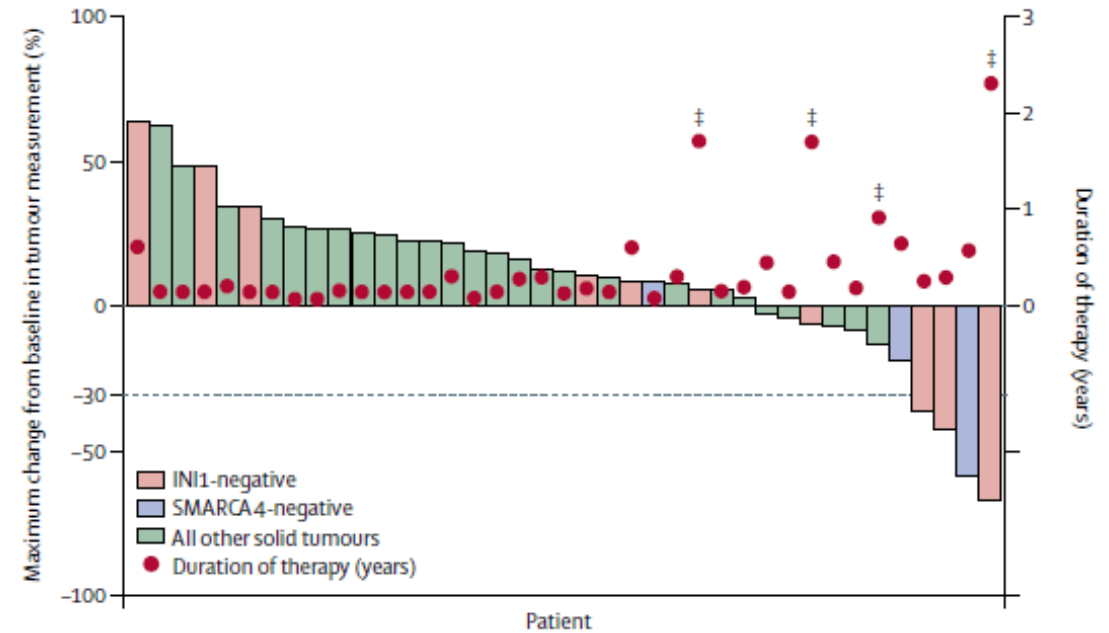
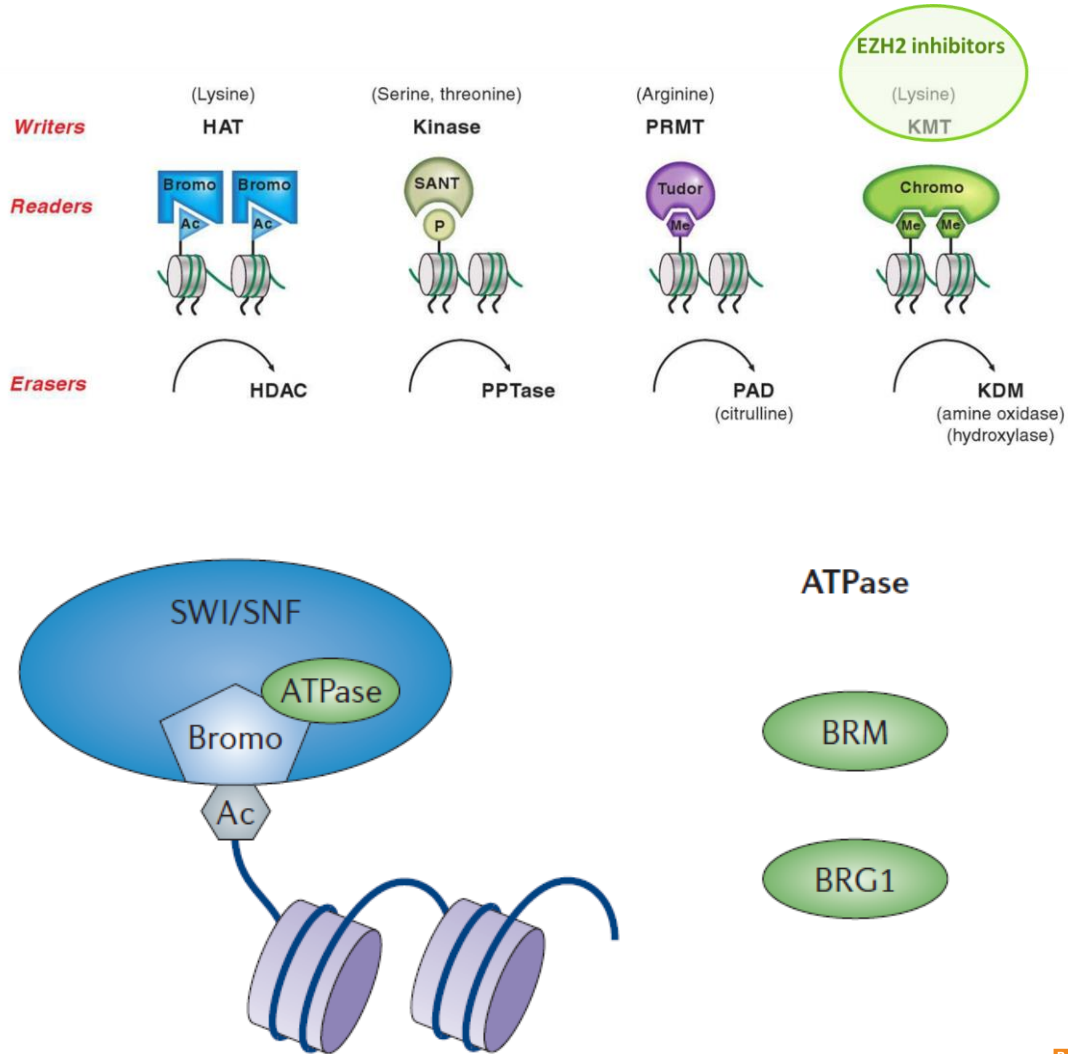


JNJ64619178





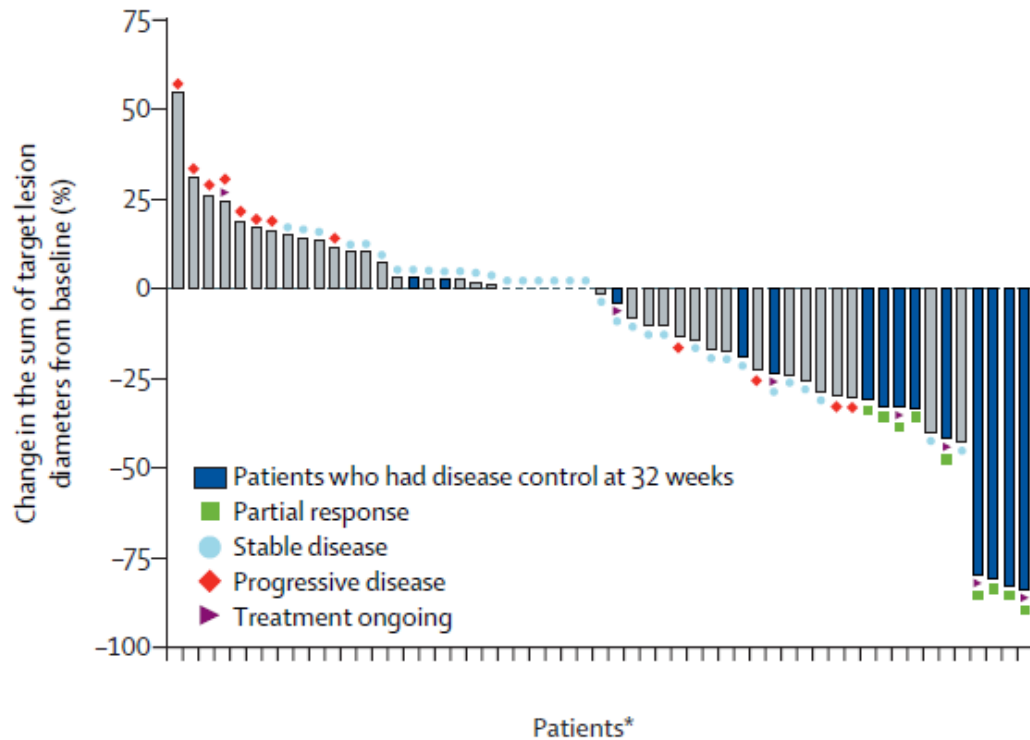
Tazemetostat en tumores con deficiencia en complejo SWI/SNF



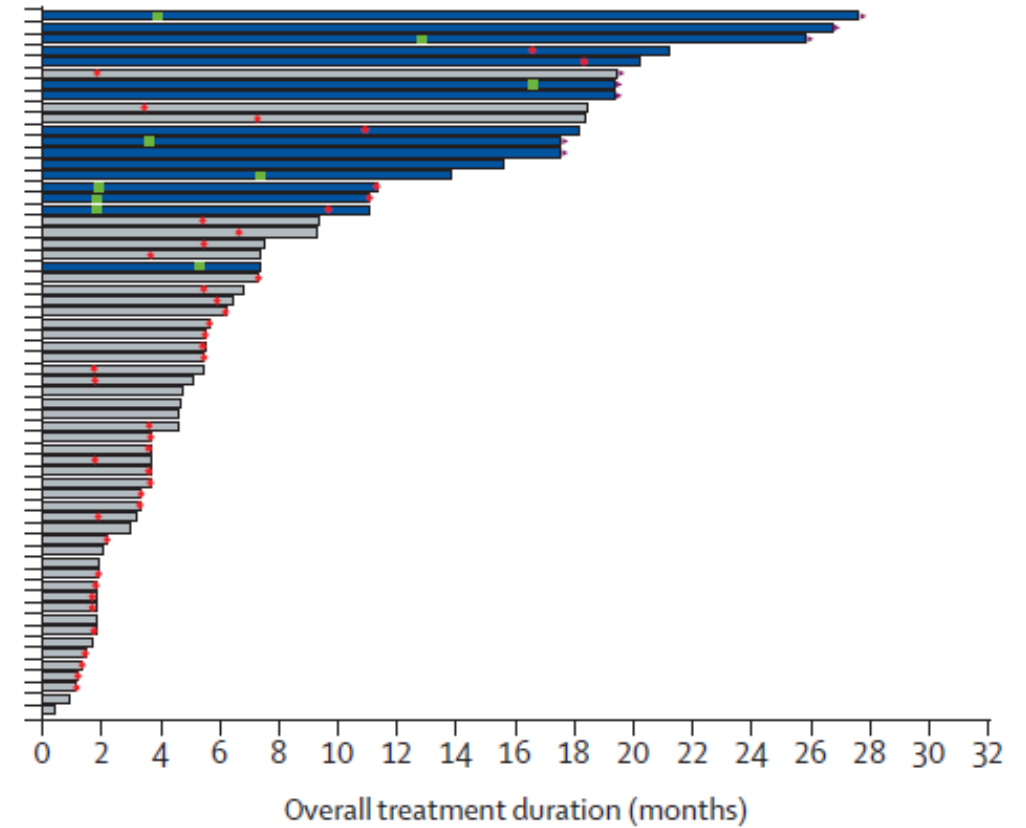
Allis D. Epigenetics (2nd Ed), Cold Spring Harbor Laboratory Press 2015
 De la Serna et al Nature Revi Genetics 2006, 7, 461-473
 Italiano A et al Lancet Oncology 2018.

Tazemetostat tiene actividad en sarcoma epitelioido con perdida de *INI1/SMARCB1*

Tasa de respuesta: 15%



Tasa control enfermedad a 32 semanas: 26 %



Gounder M et al. Lancet Oncol 2020.

¿Cuál puede ser el próximo tumor infrecuente que se beneficie de terapia epigenética?

Conclusiones

- Existe disregulación epigenética en cáncer.
- Hay **nuevos moduladores epigenéticos** desarrollándose en la clínica.
- Su toxicidad ha requerido optimización de dosis y esquema.
- Se ha visto **actividad en tumores infrecuentes**:
 - Tumores de **glándula salival** – inhibidores de **PRMT5**.
 - **Sarcoma epitelioides** INI-1/SMARCB1 loss – **Tazemetostat**.
 - Primer modificador epigenético aprobado en tumores sólidos.
- Existen posibilidades para la **medicina personalizada**.
- Necesitamos **unir esfuerzos**.