

TÍTULO:	IMPLICACIÓN DE LA REGULACIÓN EPIGENÉTICA Y DISEÑO Y VALIDACIÓN DE FÁRMACOS EPIGENÉTICOS, PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA
AUTOR:	BARRIUSO PORRAS, RODRIGO
PROGRAMA DE DOCTORADO:	AVANCES EN CIENCIA Y BIOTECNOLOGÍA ALIMENTARIAS
ACTO Y FECHA DE LECTURA:	EL ACTO PÚBLICO DE DEFENSA DE TESIS SE DESARROLLARÁ EL DÍA 27 DE MAYO DE 2021, A LAS 12:00 HORAS, DE MANERA TELEMÁTICA A TRAVÉS DE ZOOM.
DIRECTOR:	D. MANUEL PÉREZ MATEOS
TRIBUNAL:	D. ENRIQUE SALDAÑA FERNÁNDEZ DÑA. SONIA RAMOS GÓMEZ DÑA. SILVIA ALBILLOS GARCÍA D. JAVIER DE LAS RIVAS D. ANDONI GARITANO TROJAOLA
RESUMEN:	<p>La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una neoplasia hematológica, que afecta a los procesos de linfopoyesis de linfocitos T (LLA-T) o linfocitos B (LLA-B). Estas patologías se caracterizan por presentar una proliferación excesiva de linfoblastos inmaduros y no funcionales, provocando complicaciones anatómicas y fisiológicas, y requiriendo tratamiento oncológico a distintos niveles.</p> <p>Muchos de los casos diagnosticados de LLA presentan múltiples tipos de mutaciones génicas, siendo frecuentes las poliploidías y traslocaciones. Sin embargo, cerca del 40% de los casos diagnosticados de LLA presenta alteraciones única y exclusivamente epigenéticas.</p> <p>La epigenética es el conjunto de mecanismos que se encargan de regular la expresión normal de los genes. Se trata de un sistema perfectamente coordinado y equilibrado que mantiene una correcta expresión génica en las células de nuestro organismo.</p> <p>Fundamentalmente son cuatro mecanismos los que lo conforman: metilación de DNA, modificación covalente de histonas, remodelado de nucleosomas y los RNA largos no codificantes (lnc-RNA). En este trabajo nos hemos centrado principalmente en el estudio de los niveles de metilación de las 5 lisinas clave de la H3 de los nucleosomas. Según nuestros resultados, hay enzimas metilasas como G9a/EHMT2 y EZH2 que pueden candidatos a diana con interés farmacológico. También hemos confirmado que en LLA hay una pérdida global de la marca represiva 3mK27H3, que parece deberse a un desajuste multifactorial de varios reguladores. La restauración de esta marca podría ser clave en la reversión de las células leucémicas a células normales.</p> <p>Se han descrito alteraciones del sistema epigenético en muchos tipos de cáncer, y según las conclusiones de trabajos previos, es posible que estos desajustes sean clave en el proceso del inicio y desarrollo de la LLA.</p> <p>Los mecanismos epigenéticos tienen una ventaja esencial respecto a las mutaciones, y es su reversibilidad. Este hecho les permite postularse como dianas terapéuticas interesantes, para el desarrollo de nuevos fármacos y tratamientos.</p> <p>Los fármacos clásicos para la LLA presentan elevada toxicidad, y en algunos casos, sus mecanismos de acción son limitados. Es imprescindible buscar nuevas dianas terapéuticas e inhibidores específicos, para el diseño de nuevos tratamientos eficaces y personalizados.</p> <p>Un mayor conocimiento de las enzimas epigenéticas y de los mecanismos que regulan en la LLA, nos ayudará a comprender mejor los factores implicados en el desarrollo de esta enfermedad, y a orientar el desarrollo de nuevas terapias encaminadas a mejorar considerablemente la calidad de vida de estos pacientes.</p>
	PALABRAS CLAVE: EPIGENÉTICA – NEOPLASIA HEMATOLÓGICA – DIANA – ENZIMA – TRATAMIENTO
	KEYWORDS: EPIGENETICS – BLOOD CANCER - TARGET – ENZYME – TREATMENT