

Ciencia Nicolaita 89

ISSN: 2007-7068



Universidad
Michoacana
de San Nicolás
de Hidalgo

La epigenética y el cáncer: Terapia epigenética, una alternativa terapéutica

Epigenetics and cancer: Epigenetic therapy, a therapeutic alternative

Scarlett Ivonne Ortiz Zamora, Renato Nieto Aguilar, Alfonso Characu Rueda Rocha,
Cecilia Manuel Jacobo, Juana Araceli Sánchez Moreno y Asdrúbal Aguilera Méndez *

Para citar este artículo: Ortiz Zamora Scarlett Ivonne, Nieto Aguilar Renato, Rueda Rocha Alfonso Characu, Manuel Jacobo Cecilia, Sánchez Moreno Juana Araceli, Aguilera Méndez Asdrúbal, 2023. La epigenética y el cáncer: Terapia epigenética, una alternativa terapéutica. Ciencia Nicolaita no. 89, 21-32. DOI: <https://doi.org/10.35830/cn.vi89.716>

Historial del artículo:



Recibido: 21 de abril de 2023

Aceptado: 3 de julio de 2023

Publicado en línea: diciembre de 2023



Ver material suplementario



Correspondencia de autor: amendez@umich.mx



Términos y condiciones de uso: <https://www.cic.cn.umich.mx/cn/about/privacy>



Envíe su manuscrito a esta revista: <https://www.cic.cn.umich.mx/cn/about/submissions>

La epigenética y el cáncer: Terapia epigenética, una alternativa terapéutica

Epigenetics and cancer: Epigenetic therapy, a therapeutic alternative

Scarlett Ivonne Ortiz Zamora¹, Renato Nieto Aguilar², Alfonso Characu Rueda Rocha¹, Cecilia Manuel Jacobo³, Juana Araceli Sánchez Moreno⁴ y Asdrúbal Aguilera Méndez^{1*}

¹Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas.

²Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Posgrado de Odontología.

³Instituto Tecnológico de Monterrey, Campus Morelia

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital Regional 1, Morelia.

Resumen

La epigenética estudia los cambios en la expresión de los genes sin que ocurran modificaciones en las secuencias del ADN. Por lo tanto, relaciona las influencias ambientales y genéticas con un fenotipo determinado, el cual podría estar relacionado con la aparición de enfermedades. El cáncer es una enfermedad asociada con el descontrol en la división celular y está determinada por factores genéticos y ambientales. La terapia epigenética puede modificar las alteraciones que sufre el ADN y reducir o interrumpir el desarrollo del cáncer. En esta revisión se discuten los conceptos de epigenética y cáncer, así como su relación y las terapias epigenéticas que actualmente están en estudio como posibles tratamientos terapéuticos, siendo una alternativa promisoría en un futuro cercano.

Palabras clave: epigenética, cáncer, terapia epigenética.

Abstract

Epigenetics studies changes in gene expression without affecting DNA sequences. Therefore, it relates environmental and genetic influences to a certain phenotype, which could be related to the appearance of diseases. Cancer is a disease associated with the lack of control in cell division and is determined by genetic and environmental factors. Epigenetic therapy can modify DNA alterations and reduce or interrupt cancer development. This review discusses the concepts of epigenetics and cancer, as well as their relationship and the epigenetic therapies that are currently under study as possible therapeutic treatments, being a promising alternative in the near future.

Keywords: epigenetics, cancer, epigenetic therapies.

Autor de correspondencia: amendez@umich.mx
Copyright © Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Introducción

El estudio de la epigenética se enfoca en los factores hereditarios cuyas alteraciones en la expresión genética no afectan a la secuencia de nucleótidos del ADN (Aguilera, 2020), por lo que las alteraciones en la expresión genética pueden dar lugar al desarrollo de enfermedades como el cáncer; caracterizada por un crecimiento celular descontrolado que daña los órganos y tejidos (Lee y Kim, 2022; Henikoff, 2023). No obstante, los cambios epigenéticos en contraste con los cambios genéticos pueden revertirse, ayudar al desarrollo del diagnóstico de la enfermedad y determinar las diversas vías moleculares involucradas en la susceptibilidad a fármacos (Bennett *et al.*, 2018), por lo que actualmente la terapia epigenética para el tratamiento del cáncer es una gran opción terapéutica.

La epigenética

La epigenética se refiere al estudio de los cambios heredables en la expresión genes que suceden sin modificaciones en la secuencia del ADN y que generan un fenotipo específico (Aguilera, 2020; Henikoff, 2023). Dichos cambios pueden ocurrir durante la diferenciación y la determinación del destino celular, antes, durante y después de la división celular, e influyen sobre

la morfología y funciones de las células (Fardi *et al.*, 2018; Lee y Kim, 2021). Existen cuatro mecanismos epigenéticos que trabajan coordinadamente: a) La metilación del ADN, b) La modificación de histonas, c) La regulación de ARN no codificante o dependiente de micro ARNs y d) La remodelación de la cromatina (Cao y Yan, 2020).

Para comprender con mayor facilidad los mecanismos epigenéticos, podemos utilizar como analogía un libro, en el cual existen cuatro componentes: 1) “Escritores”, encargados de agregar las marcas epigenéticas; 2) “Borradores”, funcionan como una goma y se encargan de eliminar dichas marcas epigenéticas; 3) “Lectores”, reconocen a estas marcas y se unen a los cambios, con la finalidad de mediar efectos que puedan surgir posteriormente y 4) “Motor/remodelador”, encargado de modular la cromatina y posicionar a los nucleosomas en el genoma (**Fig. 1**) (Guo *et al.*, 2019; Cao y Yan, 2020).

Una mutación en los genes que codifican enzimas que participan en los mecanismos epigenéticos puede conllevar a una alteración de la expresión génica, lo que se traduce en la aparición de enfermedades en humanos (Fardi *et al.*, 2018; Lee y Kim, 2021). Esto está relacionado a su vez con los hábitos alimenticios, en los cuales se ha visto que las dietas hipercalóricas

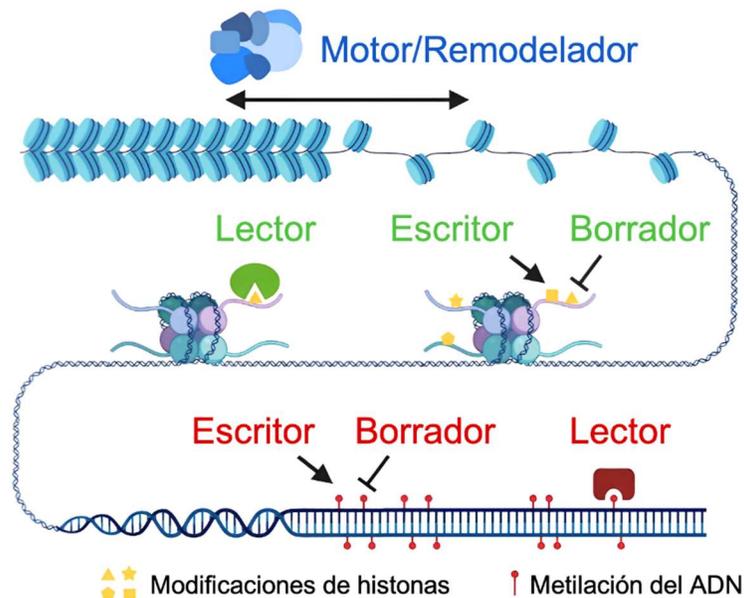


Figura 1. Mecanismos de regulación epigenética. El ADN se envuelve con histonas formando nucleosomas, con ayuda del “remodelador”. Los “escritores” establecen modificaciones en las histonas o el ADN. Los “borradores” eliminan estas modificaciones. A través de cada modificación y con la finalidad de facilitar los cambios epigenéticos, se unen las proteínas de unión conocidas como “lectores”. Modificada de Cao y Yan (2020).

ricas en carbohidratos y ácidos grasos saturados pueden producir cambios epigenéticos no favorables, en cambio dietas ricas en frutas y vegetales ricos en compuestos bioactivos (antioxidantes, vitaminas, etc.) producen cambios epigenéticos favorables que previenen la aparición de cáncer y otras enfermedades crónicas degenerativas (Gómez de Cedrón *et al.*, 2023).

Metilación de ADN

Las metilaciones se producen por la adición enzimática de un grupo metilo (CH₃) al quinto carbono de la citosina y se presentan en los dinucleótidos 5'-CpG-3, aunque también pueden ser metiladas secuencias no CpG (Rodríguez, 2004). Aproximadamente del 60 al 90% de todas las secuencias CpG en el genoma están metiladas, pero existen otras localizadas en la mayoría de los genes de mantenimiento que no lo están, conocidas como "islas CpG" y cuando se encuentran hipermetiladas resulta en la represión en la expresión de estos genes (Rodríguez, 2004). La metilación es una de las modificaciones epigenéticas más comunes en las células eucariotas, es crucial para mantener un genoma estable, regula el proceso de transcripción y la interacción de proteínas con el ADN, lo cual modula la expresión de los genes, e inclusive influye sobre la latencia de virus celulares (Biswas y Rao, 2017; Li y Li, 2019).

La metilación se realiza por enzimas conocidas como ADN metiltransferasas DNMTs (por sus siglas en inglés, *DNA methyltransferases*) (Tabla 1), las cuales ayudan a movilizar a un grupo metilo (CH₃) de la S-adenosil metionina (SAM) al carbono 5 de la citosina (Biswas y Rao, 2017).

La hipermetilación de las islas CpG se ha documentado en genes codificadores de proteínas como TSPY L5 en el cáncer gástrico, o la metilación fenotípica de las islas CpG en el cáncer de colon (López *et al.*, 2021).

Adicionalmente, la investigación realizada por Carrera (2022) mostró la correlación clínico-patológica de la metilación de ADN en tumores en el cáncer de mama.

Modificación de histonas

Entre las modificaciones que pueden ocurrir en las histonas se encuentran la acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación, ADP-ribosilación, sumoilaición, y biotinilación (Villanueva *et al.*, 2020; Aguilera *et al.*, 2022). No obstante, las más frecuentes son:

a) *Acetilación*: Está controlada por histonas acetil transferasas (HAT), que agregan grupos acetilo en lisinas, relajando así la interacción entre el ADN y las histonas, lo que aumenta la expresión de genes. Por otra parte, las histonas desacetilasas (HDAC) eliminan las marcas anteriores (grupos acetilo), favoreciendo la condensación de la cromatina y la represión de la expresión génica.

b) *Fosforilación*: Toma lugar en residuos de treonina, tirosina y serina por medio de las cinasas y fosfatasa, que se encargan de agregar y quitar grupos fosfato, respectivamente. El grupo fosfato en las histonas provoca una conformación más accesible para la transcripción y expresión genética.

c) *Metilación*: Por medio de las histonas metiltransferasas (HMT), las enzimas prolina arginina metil transferasas (PRMT) y lisina metil transferasas (KMT), adicionan grupos metilo en las histonas en residuos de arginina y lisina, mientras que las histonas desmetilasas (HDM) los eliminan. Esta modificación, a diferencia de las anteriores, no altera a la carga de las histonas, en cambio afecta a los factores transcripcionales y su afinidad por los promotores (Shanmugam *et al.*, 2018; Fardi *et al.*, 2018; Villanueva *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2021).

Tabla 1

Funciones de las enzimas DNA metiltransferasas. Modificado de Cui y Xu (2018) y López-Estupiñán *et al.* (2021).

Tipo de enzima	Tipo de metilación	Función en la metilación del ADN
DNMT1	Metiltransferasa de <i>novo</i> y de mantenimiento	Ayuda a su mantenimiento en la replicación al conservar los patrones preexistentes, asegurando que queden en las mismas posiciones.
DNMT3a y DNMT3b	Metiltransferasa de <i>novo</i>	Propician la metilación de <i>novo</i> , estableciendo patrones nuevos de metilación al catalizar aquellos elementos no metilados durante la gestación.
DNMT3L	Metiltransferasa de <i>novo</i>	<i>In vitro</i> mejora directamente la actividad de DNMT3a y DNMT3b. <i>In vivo</i> interactúa con DNMT3a, induciendo la metilación en células madre embrionarias.

ARN no codificantes

Los ARN no codificantes (ARNnc) (non-coding RNA) participan en la regulación epigenética de la expresión de genes y representan más del 90% del ARN. Los principales ARNnc reguladores son: los “largos” (long non-coding RNA, lncRNA), pequeños ARN interferentes (small interfering, siRNA) y los micro ARN (small interfering, miRNA) (Krause *et al.*, 2016; Villanueva *et al.*, 2020). Los miARNs en humanos también pueden inducir la remodelación de la cromatina, lo que sugiere que la metilación del ADN, la modificación de las histonas y los miARN pueden actuar conjuntamente para regular la expresión génica (Lillycrop y Burdge, 2012). Los miARN que desempeñan un papel oncológico se conocen como onco-miR o miARN promotores de tumores. El miR-21 es uno de los más conocidos, ya que tiene una actividad supresora de la secuencia de genes *bona fide TS* como la tropomiosina 1 (TPM1), la proteína de muerte celular programada 4 (PDCD4), el homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), entre otros, expresándose comúnmente en cáncer de ovario, mama, próstata, páncreas, estómago y pulmón. Esta expresión elevada se ve correlacionada con la quimiorresistencia, una reducción en la supervivencia general del paciente y una mayor metástasis en ganglios linfáticos (Tse *et al.*, 2022).

Remodelación de cromatina

La cromatina puede ser modificada estructuralmente por medio de complejos proteínicos denominados factores de remodelación, que inducen modificaciones covalentes con gasto de ATP (Lillycrop *et al.*, 2012; Sasaki y Ogiwara, 2020). Existen dos grupos de factores que regulan la estructura de la cromatina: 1) *complejos de remodelación de cromatina*, encargados de aprovechar la energía resultante de la hidrólisis de ATP para modificar la interacción histona-ADN, al preservar la estructura de la cromatina, abrirla o cerrarla por medio de la expulsión, inserción, reposición o deslizamiento de nucleosomas; 2) *factores reguladores de histonas*, que conservan las interacciones ADN-histona por medio de los factores reguladores de la cromatina, produciendo uniones covalentes de moléculas a las histonas como acetilación, ubiquitinación y metilación (Sasaki y Ogiwara, 2020).

En células cancerosas puede producirse inhibición de la apoptosis y de los genes supresores de tumores,

así como inestabilidad genética y cromosómica. Ejemplo de esto es el gen ARID1A, que codifica para una de las subunidades del complejo de remodelación de cromatina y se encuentra frecuentemente mutado en pacientes con cáncer gástrico (Rabanal, 2020).

Cáncer y carcinogénesis

El cáncer se caracteriza por un crecimiento celular descontrolado en alguna parte del cuerpo. Además, estas células pueden migrar e invadir tejidos u órganos lejanos (Herms y Jones, 2023). Es una enfermedad multifactorial, debido a que su origen puede partir de antecedentes genéticos y de factores relacionados con el estilo de vida y la nutrición (Martínez *et al.*, 2021). En la mayoría de los casos esto se debe a mutaciones en las células somáticas, pero también puede deberse a mutaciones en la línea germinal que se transmiten de padres a hijos, las cuales explican los síndromes de cáncer hereditario (Nenclares y Harrington, 2020).

Los tipos de cáncer pueden clasificarse acorde al grado de anormalidad morfológica y de diferenciación de las células: *Grado 1*: células con una anormalidad leve o muy sutil, pero que se encuentran bien diferenciadas. *Grado 2*: células más anormales que las anteriores y se encuentran moderadamente diferenciadas. *Grado 3*: células muy anormales y mal diferenciadas. *Grado 4*: células muy indiferenciadas, inmaduras y primitivas (Abbas y Rehman, 2018).

La carcinogénesis, también llamada oncogénesis o tumorogénesis es el proceso por el cual se produce el cáncer y es la formación de un tumor maligno en el que las células se transforman en células cancerosas (Herms y Jones, 2023). Los tumores se nombran acorde al tipo de célula de la cual se originan: 1) Sarcomas: surgen de las alteraciones anormales en tejido conectivo, hueso, músculos y grasa. 2) Carcinomas: a partir de células epiteliales anormales, este tipo constituye la mayoría de los cánceres. 3) Linfomas: se forman del sistema linfático. 4) Leucemias: derivada de la médula ósea, principalmente en los glóbulos blancos. 5) Mielomas: se originan de células plasmáticas anormales (Abbas y Rehman, 2018).

Los genes que se asocian con el cáncer se dividen en dos grupos: los oncogenes y los genes supresores de tumores TSG (*tumor suppressor gene*). Los TSGs ex-

plican los síndromes de cáncer hereditario, son fenotípicamente recesivos e inhiben la proliferación celular, controlan el ciclo celular y la apoptosis. Los oncogenes están relacionados con las mutaciones en las células somáticas que generan cáncer, son fenotípicamente dominantes y controlan la proliferación celular, su motilidad y supervivencia. Asimismo, los oncogenes pueden verse activados por una de tres vías: 1) A partir de mutaciones genéticas. 2) Amplificando genes. 3) Por translocación de genes (Fig. 2, Nenclares y Harrington, 2020).

El cáncer presenta comportamientos característicos, como resistencia a la muerte celular, capacidad replicativa ilimitada, angiogénesis, metástasis, invasión, evasión a los supresores del crecimiento e independencia de la señalización proliferativa o de crecimiento, de los cuales los últimos dos son las características principales del cáncer (Hanahan, 2022). Posteriormente, se agregaron dos características funcionales, la capacidad de evadir la respuesta inmunitaria del organismo y la desregulación de la energía metabólica celular (activación de la glucólisis); además de dos características habilitadoras o favorables de tumores: la inflamación y las alteraciones genómicas (Wu *et al.*, 2019).

Genética inestable

La clase de modificaciones genéticas que dan origen al cáncer, se pueden clasificar en cuatro tipos: *a) Cambios en la secuencia de un gen:* deleciones e inserciones de nucleótidos en las secuencias genéticas, *b) Translocación de cromosomas:* fusiones a diversos cromosomas o segmentos diferentes de un sólo cromosoma, *c) Modificaciones en la cantidad de cromosomas:* Aumento o disminución en el número de cromosomas, *d) Amplificaciones genéticas:* son duplicados de un “amplicón” (fragmento de ADN que da lugar a diferentes copias de este) que contenga un gen promotor del crecimiento (Pérez *et al.*, 2018).

Ciclo celular

El ciclo celular es esencial para la reproducción y el crecimiento y participan proteínas reguladoras (ciclinas), cinasas dependientes de ciclinas (CDKs), genes supresores de tumores, oncogenes y proteínas de control mitótico, que permiten o inhiben la progresión del ciclo celular (Ligasová *et al.*, 2023). Sin embargo, las mutaciones y alteraciones en la regulación del ciclo celular pueden dar origen a células cancerosas, cuya habilidad de supervivencia se debe a su capacidad de

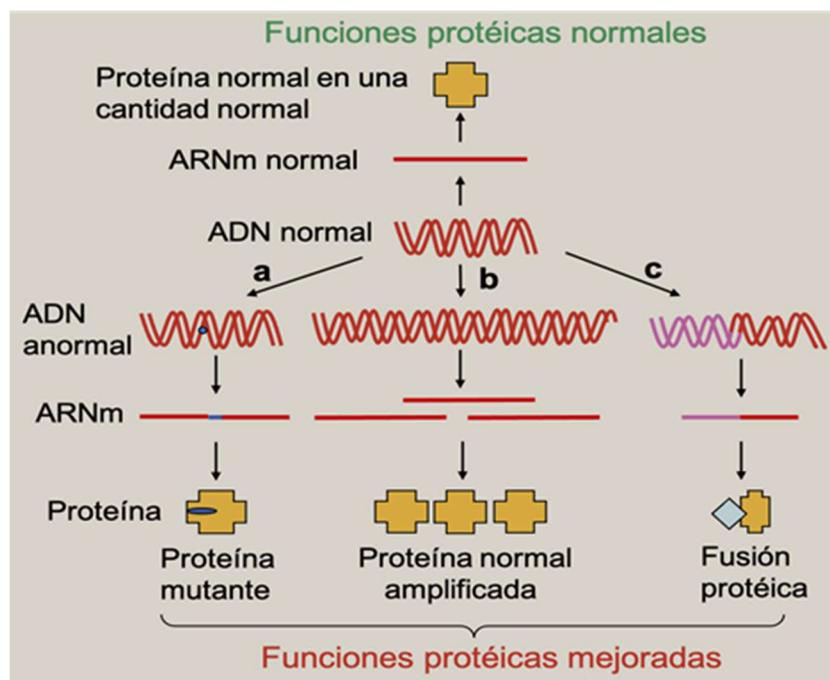


Figura 2. Vías de activación de los oncogenes. (a) Existen mutaciones en el ADN que producen alteraciones en las proteínas, (b) La amplificación de los genes resulta en cantidades incrementadas de proteínas normales. (c) La translocación del ADN desde la ubicación de un cromosoma hacia otro puede producir una fusión proteica con actividad biológica mejorada. Modificada de Nenclares y Harrington (2020).

resistencia y evasión a la muerte celular programada o apoptosis (Matthews *et al.*, 2022).

Angiogénesis y metástasis

La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de capilares preexistentes, cuya función es eliminar desechos y brindar un suministro de nutrientes y oxígeno para el desarrollo y crecimiento de los tejidos. La angiogénesis patológica es importante para el crecimiento y la propagación del cáncer, ya que suministra nutrientes y constituye un conducto para la metástasis (Hisano y Hla, 2019; Fu *et al.*, 2020). Las células cancerosas pueden estimular a la angiogénesis a través de diversas moléculas de señalización, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), la interleucina 8 (IL-8) y el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), así como el microambiente hipóxico, que promueven la angiogénesis regulando la expresión y/o la actividad de varios genes relacionados (Hisano y Hla, 2019).

La metástasis es el proceso de separación, movilización y propagación de células cancerosas que se separan del cáncer primario (lugar en el que se formaron originalmente) y que viajan a través del sistema linfático o el torrente sanguíneo, gracias a la ayuda de la angiogénesis, para formar tumores metastásicos (tumores nuevos) en otras partes del organismo (National Cancer Institute, 2018). La gran mayoría de los carcinomas pueden formar tumores sólidos, a excepción de las leucemias y neoplasias malignas. Gracias a esta capacidad de movilidad, la metástasis es la principal causa del fracaso de tratamientos contra el cáncer, ocasionando el 90% de las muertes en los distintos tipos de cáncer (Fares *et al.*, 2020).

Terapias para el cáncer

Existen diversos métodos utilizados para el tratamiento del cáncer, estos dependerán del tamaño, lugar, profundidad, fase en la que este y el grado de proliferación; así como de la edad, género, grado de nutrición, estado de salud y genética de la persona (Amjad *et al.*, 2023).

Terapia biológica: Es el uso de microorganismos (virus y bacterias) que presentan replicación selectiva en las células tumorales, destruyéndolas o tienen la capacidad de sintetizar y liberar compuestos específicos contra células cancerosas. Sin embargo, el uso de

virus se ve obstaculizado por los anticuerpos generados contra ellos (Hernández *et al.*, 2020; Patyar *et al.*, 2010). Es importante mencionar que este tipo de terapia se encuentra aún en fase experimental.

Quimioterapia: Uso de fármacos que afecta la síntesis de ARN, ADN o proteínas de células tumorales y de células en crecimiento o en estado proliferativo (Amjad *et al.*, 2023). Es poco específica, al inhibir también el crecimiento de células normales con tasas de crecimiento altas, como las células madre de la médula ósea, folículos pilosos y epitelio digestivo. Esto da lugar a una gran variedad de efectos secundarios (Behranvand *et al.*, 2021; Olsen, 2019).

Radioterapia: Utiliza partículas como iones, protones, fotones y electrones para irradiar de forma heterogénea el tejido canceroso, dañando el ADN y provocando su muerte. No obstante, no todos los tumores pueden ser tratados por este método, por ejemplo, el cáncer de mama y pulmón son medianamente radiosensibles y los osteosarcomas son poco sensibles (Hosseinzadeh *et al.*, 2017; Riaz *et al.*, 2023).

Cirugía: Procedimiento llevado a cabo para diagnosticar, reducir o extirpar un tumor o un tejido dañado cercano (Standford Medicine Healthcare, 2022). Sin embargo, no es una alternativa para todos los tipos de cáncer, ya que sólo puede aplicarse en cánceres sólidos, por ende, no es una opción para linfomas ni leucemias (Cancer Research UK, 2022).

Inmunoterapia: Terapia que mejora la respuesta inmunitaria adaptativa al utilizar agentes naturales o externos, con la finalidad de que potencien la acción del sistema inmunitario para que eliminen a las células cancerosas. Algunas de las complicaciones es que en ocasiones pueden presentarse casos de autoinmunidad e inflamación (Riley *et al.*, 2019; Emens y Loi, 2023).

Terapias epigenéticas

La epigenética forma parte fundamental del desarrollo de estrategias terapéuticas o epifármacos para tratar el cáncer, ya que las alteraciones epigenéticas se ven directamente relacionadas con la promoción de tumores y la expresión de oncogenes. También forman parte de una alternativa importante gracias a la plasticidad epigenética y capacidad de reversión (Gómez, 2022; Castro-Muñoz *et al.*, 2023). La plasticidad epigenética es la capacidad de revertir los cambios

epigenéticos en el ADN y las histonas, en respuesta a factores tanto internos como externos. Los cambios epigenéticos también pueden ayudar al diagnóstico del riesgo, la predicción clínica y el estudio de las vías moleculares para la valoración de susceptibilidad a fármacos, ya que, al combinarlas con algunas de las terapias tradicionales del cáncer, podría evitar una resistencia tumoral producida al usar una sola terapia (Fardi *et al.*, 2018; Morel *et al.*, 2020). Existen diferentes terapias y epifármacos que pueden ser clasificados en distintos grupos, los cuales dependen de la modificación epigenética al que van dirigidos (Gómez, 2022; Castro-Muñoz *et al.*, 2023).

Terapias de metilación de ADN

Los antimetabolitos inhibidores de la actividad de DNMT más estudiados actualmente son la Decitabina y la Azacitidina, los cuales tienen la capacidad de unirse a DNMTs a través de uniones covalentes, inhibiendo así su función y provocando su degradación (Toh *et al.*, 2017; Bates, 2020). Ambos cuentan con la aprobación regulatoria de la FDA (“Food and Drug Administration”) de Estados Unidos, para el tratamiento del síndrome mielodisplásico (el cual puede evolucionar a leucemia aguda en pacientes con cuenta elevada de blastos en médula ósea) y para la leucemia mielomonocítica crónica CMML (“Chronic myelomonocytic leukemia”), mientras que en la Unión Europea se aprobó para tratar a pacientes con CMML recién diagnosticada o secundaria que no posean los requisitos necesarios para recibir un trasplante (Bates, 2020; National Cancer Institute, 2022).

Terapias de modificación y regulación de histonas

Los inhibidores de las HDAC reactivan genes silenciados supresores de tumores, al aumentar la acetilación de las histonas. No obstante, también actúan sobre proteínas no histonas nucleares implicadas en la transcripción (por ejemplo, p53) para regular la acción y estabilidad del ADN, actuando en el ciclo celular, diferenciación e induciendo la apoptosis de las células tumorales (Morel *et al.*, 2020). Existen cinco agentes aprobados a partir del 2020 por la FDA: 1) Vorinostat, para el tratamiento de linfoma cutáneo CTCL (“Cutaneous T-cell lymphoma”), 2) Belinostat, para el linfoma periférico PTCL (“Peripheral T-cell lymphoma”), 3) Romidepsin, para CTCL y PTCL y 4) Panobinostat,

para el tratamiento del mieloma múltiple y Tucidinosat para PTCL (Bondarev *et al.*, 2021).

Otra opción son los inhibidores de KMT y HMT, ya que la subunidad EZH2 de las transferasas HMT es de gran interés farmacológico, debido a que se encuentra mutada en varios tipos de cáncer (Italiano *et al.*, 2018), además de que potencia su expansión y crecimiento (Samaržija *et al.*, 2022). En 2020, la FDA otorgó la aprobación al Tazemetostat (inhibidor de EZH2) para pacientes adultos con tumores positivos para mutaciones EZH2, con linfomas foliculares recidivante sin alternativas de tratamiento satisfactorias con por lo menos dos terapias sistémicas previas (FDA, 2020; Italiano *et al.*, 2018).

Los inhibidores de proteínas con bromo dominio y motivo extra-terminal BET (“bromodomain and extra-terminal domain”) son otra alternativa. Para que surja la interacción histona-BET, los inhibidores se deben unir a las proteínas BET. Estas se encargan de bloquear selectivamente la unión de las histonas acetiladas y de BRD2 (proteína bromodominio 2), BRD3 y BRD4, reduciendo la sobreexpresión del gen *c-Myc* en cánceres (Gómez *et al.*, 2022). La regulación de este gen se ve afectado en más del 70% de los cánceres humanos (Madden *et al.*, 2021), como en los cánceres de mama, de colon, carcinoma de cuello uterino, osteosarcomas, melanomas, glioblastomas y leucemias mieloides (Pelengaris *et al.*, 2002).

Otra estrategia es utilizar inhibidores epigenéticos como inmunomoduladores. Las modificaciones epigenéticas de histonas y la metilación de ADN pueden ayudar a mejorar la función inmunológica contra varios tipos de cáncer que evaden al sistema inmunológico, aumentando la respuesta a las inmunoterapias y sus respuestas clínicas (Pfister y Ashworth, 2017). Además, los inhibidores de DNMT y HDAC tienen la capacidad de regular la inmunidad antitumoral de manera positiva a partir de la capacidad que tienen de modular la transcripción génica de las células inmunes y tumorales. Los inhibidores de DNMT Azacitidina y Decitabina ayudan al incremento en la expresión de genes del MHC1 (Complejo Mayor de Histocompatibilidad Clase 1), en células neoplásicas. La Decitabina ha demostrado un efecto de sensibilidad al interferón tipo 1 en células tumorales, siendo utilizada en inmunoterapias contra el carcinoma pulmonar no microcítico. También se ha visto que en bajas concentracio-



nes induce una respuesta en los receptores de linfocitos NK (*Natural Killer*), actuando en la destrucción de células de CMML (Ahuja *et al.*, 2016; Pfister y Ashworth, 2017).

Terapias para ARN no codificante

La inhibición de miARN oncogénicos para su restauración como supresores tumorales se lleva a cabo por dos vías: 1) por oligonucleótidos sintéticos análogos, que mimetizan a los miARN para restaurar la actividad supresora y 2) por oligonucleótidos sintéticos antagonistas, que actúan como oponentes de los miARN frente a la diana oncogénica de estos, inhibiendo su función. En la actualidad se siguen probando las terapias basadas en miARN en ensayos clínicos, como MRX34 para tumores sólidos, MesomiR-1 en cáncer pulmonar y en mesotelioma pleural maligno (Moldón *et al.*, 2021; Castro-Muñoz *et al.*, 2023).

Conclusiones

La epigenética y el cáncer se relacionan en términos de la regulación morfológica y funcional de las células, así como en la influencia ambiental y genética que determina un fenotipo determinado, lo cual está relacionado con la aparición de enfermedades. Las modificaciones en los patrones epigenéticos se producen en todas las etapas del cáncer, por lo que pueden ser detectados desde estadios muy tempranos, proporcionando una detección oportuna, lo que asegura una mayor probabilidad de supervivencia. Además, se puede diseñar un tratamiento terapéutico específico, acorde a las modificaciones específicas de cada paciente.

Actualmente los tratamientos epigenéticos son utilizados en combinación con otros tipos de terapias para su efecto más eficaz y mejorar su potencial de acción, disminuyendo los efectos secundarios no deseados que presentan la mayoría de los tratamientos clásicos. Por lo tanto, entender la relación entre la epigenética y el cáncer es crucial para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas y son una oportunidad para mejorar el diagnóstico y en un futuro no muy lejano poder ofrecer un tipo de medicina personalizada y más eficaz.

Referencias

- Abbas, Z., Rehman, S., 2018, "An overview of cancer treatment modalities", *Neoplasms*, London, Britain, IntechOpen, 2018, 139-157. ISBN: 978-1-78923-777-1 (print) 978-1-78923-778-8 (web).
- Aguilera-Méndez, A., 2020, La nutrición materna y la programación metabólica: el origen fetal de las enfermedades crónicas degenerativas en los adultos, *CIENCIA ergo-sum, Revista Científica Multidisciplinaria de Prospectiva*, 27(3), 1-10. ISSN: 2395-8782. DOI: 10.30878/ces.v27n3a7.
- Aguilera-Méndez, A., Boone-Villa, D., Nieto-Aguilar, R., Villafaña-Rauda, S., Molina, A. S., Sobrevilla, J.V., 2022, Role of vitamins in the metabolic syndrome and cardiovascular disease, *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 474(1), 117–140. ISSN: 0031-6768 (print) 1432-2013 (web). DOI: 10.1007/s00424-021-02619-x.
- Ahuja, N., Sharma, A.R., Baylin, S. B., 2016, Epigenetic therapeutics: a new weapon in the war against cancer, *Annual Review of Medicine*, 67,73-89. ISSN: 0066-4219 (print) 1545-326X (web). DOI: 10.1146/annurev-med-111314-035900.
- Amjad, M.T., Chidharla, A., Kasi, A., 2023, Cancer chemotherapy, *In StatPearls [Internet]*. 5-17. PMID: 33232037. Bookshelf ID: NBK564367.
- Bates, S.E., 2020, Epigenetic therapies for cancer, *New England Journal of Medicine*, 383(7), 650-663. ISSN: 0028-4793 (print) 1533-4406 (web). DOI: 10.1056/NEJMra1805035.
- Behranvand, N., Nasri, F., Zolfaghari Emameh, R., Khani, P., Hosseini, A., Garssen, J., Falak, R., 2021, Chemotherapy: a double-edged sword in cancer treatment, *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 71, 507–526. ISSN: 0340-7004 (print) 1432-0851 (web). DOI: 10.1007/s00262-021-03013-3.
- Bennett, R.L., Licht, J.D., 2018, Targeting epigenetics in cancer, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 58, 187-207. ISSN: 0362-1642 (print) 1545-4304 (web). DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-105106.
- Biswas, S., Rao, M., 2017, Epigenetics in cancer: fundamentals and beyond, *Pharmacology & Therapeutics*, 173, 118-134. ISSN: 0163-7258. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.011.
- Bondarev, A.D., Attwood, M. M., Jonsson, J., Chubarev, V.N., Tarasov, V.V., Schiöth, H.B., 2021, Recent developments of HDAC inhibitors: Emerging indications and

- novel molecules, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(12), 4577-4597. ISSN: 0306-5251. DOI: 10.1111/bcp.14889.
- Cancer Research UK, "What is cancer surgery?", Cancer research UK, <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/surgery/about>, [consultado el 15 de septiembre de 2022].
- Cao, J., Yan, Q., 2020, Cancer epigenetics, tumor immunity, and immunotherapy, *Trends in Cancer*, 6(7), 580-592. ISSN: 2405-8033. DOI: 10.1016/j.tre-can.2020.02.003.
- Carrera-Tupiza, D.G., 2022, Determinación del aporte de los biomarcadores de metilación del ADN en el cáncer de mama: Tesis de licenciatura, *Universidad Central de Ecuador*, p. 92.
- Castro-Muñoz, L. J., Ulloa, E. V., Sahlgren, C., Lizano, M., De La Cruz-Hernández, E., Contreras-Paredes, A, 2023, Modulating epigenetic modifications for cancer therapy (Review), *Oncology Reports*, 49(3), 59. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8496>.
- Cui, D., Xu, X., 2018, DNA Methyltransferases, DNA Methylation, and Age-Associated Cognitive Function, *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5), 1315. ISSN: 1422-0067. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.011.
- Emens, L. A., Loi, S., 2023, Immunotherapy Approaches for Breast Cancer Patients in 2023, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 13(4), a041332. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041332>.
- Fardi, M., Solali, S., Hagh, M. F., 2018, Epigenetic mechanisms as a new approach in cancer treatment: An updated review, *Genes and Diseases*, 5(4), 304-311. ISSN: 2352-3042. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.06.003.
- Fares, J., Fares, M.Y., Khachfe, H.H., Salhab, H.A., Fares, Y., 2020, Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 1-17. ISSN 2059-3635. DOI: 10.1038/s41392-020-0134-x.
- Food & Drug Administration U.S. (FDA), "FDA granted accelerated approval totazemetostat for follicular lymphoma", <https://www.fda.gov/drugs/fda-granted-accelerated-approval-tazemetostat-follicular-lymphoma#:~:text=On%20June%2018%2C%202020%2C%20the,approved%20test%20and%20who%20have> [consultado 27 de octubre de 2022].
- Fu, L.Q., Du, W.L., Cai, M.H., Yao, J.Y., Zhao, Y.Y., Mou, X.Z., 2020, The roles of tumor-associated macrophages in tumor angiogenesis and metastasis, *Cellular Immunology*, 2-7. ISSN: 1090-2163 (print) 0008-8749 (web). DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104119.
- Gómez-Aguilar, C., Lara-Espinosa, I., Sánchez-Trujillo, A.C., Zarain-Herzberg, A., 2022, Epigenética del cáncer, *Ciencia: Academia Mexicana de Ciencias*, 73 (4), 34-42. ISSN: 1405-6550.
- Gómez de Cedrón, M., Moreno-Palomares, R., Ramírez de Molina, A., 2023, Metabolo-epigenetic interplay provides targeted nutritional interventions in chronic diseases and ageing, *Frontiers in Oncology*, 13,1169168. doi: 10.3389/fonc.2023.1169168.
- Guo, M., Peng, Y., Gao, A., Du, C., Herman, J. G., 2019, Epigenetic heterogeneity in cancer. *Biomarker Research*, 7(1), 1-19. ISSN: 2050-7771. DOI: 10.1186/s40364-019-0174-y.
- Hanahan D., 2022, Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
- Henikoff, S., 2023, The epigenetic landscape: An evolving concept, *Frontiers in Epigenomics and Epigenetics*, 1, 1176449. doi: 10.3389/freae.2023.1176449.
- Hermes, A., Jones, P.H., 2023, Somatic Mutations in Normal Tissues: New Perspectives on Early Carcinogenesis, *Annual Review Cancer Biology*, 7:189–205. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-061421-012447>.
- Hernández-Padilla, L., Reyes, H. Campos García J, 2020, Antiproliferative effect of bacterial cyclodipeptides in the HeLa line of human cervical cancer reveals multiple protein kinase targeting, including mTORC1/C2 complex inhibition in a TSC1/2-dependent manner, *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death*, 25(9-10), 632–647. <https://doi.org/10.1007/s10495-020-01619-z>.
- Hisano, Y., Hla, T., 2019, Bioactive lysolipids in cancer and angiogenesis, *Pharmacology and Therapeutics*, 193, 91–98. ISSN: 0163-7258. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.07.006.
- Hosseinzadeh, E., Banaee, N., Ali Nedaie, H., 2017, Cancer and treatment modalities, *Current Cancer Therapy Reviews*, 13(1), 17-27. ISSN: 1573-3947 (print) 1875-6301 (web). DOI: 10.2174/1573394713666170531081818.
- Italiano, A., Soria, J.C., Toulmonde, M., et al. 2018, Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, phase 1 study. *The*



- Lancet Oncology*, 19(5), 649-659. ISSN: 1470-2045. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30145-1.
- Krause, B. J., Castro-Rodríguez, J. A., Uauy, R., Casanello, P., 2016, General concepts of epigenetics: Projections in paediatrics, *Revista Chilena de Pediatría*, 87(1), 4–10. ISSN: 0370-4106. DOI: 10.1016/j.rchipe.2015.12.002.
- Lee, J.E., Kim, M.Y., 2021, Cancer epigenetics: Past, present and future, *Seminars in Cancer Biology*, (83) 4-14. ISSN: 1044-579X. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.03.025.
- Li Y., Li J., 2019, Technical advances contribute to the study of genomic imprinting, *PLoS Genetics*, 15(6), 1-15. ISSN: 1553-7404. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008151.
- Ligasová, A., Frydrych, I., Koberna, K., 2023, Basic Methods of Cell Cycle Analysis, *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3674. <https://doi.org/10.3390/ijms24043674>.
- Lillycrop, K. A., Burdge, G. C., 2012, Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health, *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(5), 667–676. ISSN: 1521-690X. DOI: 10.1016/j.beem.2012.03.009.
- López-Estupiñán, A.D., Mondragon-Chávez, F., Giraldo-Velásquez, A.F., Olave-Medina, J.D., Lodoño-Velasco, E., 2021, Descripción de las principales alteraciones epigenéticas asociadas con el desarrollo de cáncer colorrectal, próstata, mama y gástrico: Revisión de tema, *Salutem Scientia Spiritus*, 36-51. ISSN: 2463-1426 (web).
- Madden, S.K., de Araujo, A.D., Gerhardt, M., Fairlie, D.P., Mason, J.M., 2021, Taking the Myc out of cancer: toward therapeutic strategies to directly inhibit c-Myc, *Molecular Cancer*, 20(1), 1-18. ISSN: 1476-4598. DOI: 10.1186/s12943-020-01291-6.
- Martínez, A.M., Marcos, M.L.T., López, P.J.T., 2021, Análisis de la relación entre aspectos de la nutrición y el cancer, *Journal of Negative and No Positive Results: JONNPR*, 6(2), 321-357. ISSN: 2529-850X. DOI: 10.19230/jonnpr.3809.
- Matthews, H. K., Bertoli, C., de Bruin, R. A., 2022, Cell cycle control in cancer, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23(1), 74-88. ISSN: 1471-0072 (print) 1471-0080 (web). DOI: 10.1038/s41580-021-00404-3.
- Moldón, Y.R., Lara, A.E., Cárdenas, J.A.H., Cabodevilla, R.C.V., 2021, Tratamiento del cáncer basado en la epigenética, *Correo Científico Médico de Holguín*, 25(3), 1-25. ISSN 2708-5481.
- Morel, D., Jeffery, D., Aspeslagh, S., Almouzni, G., Postel-Vinay, S., 2020, Combining epigenetic drugs with other therapies for solid tumours-past lessons and future promise, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17(2), 91-107. ISSN: 1759-4774 (print) 1759-4782 (web). DOI: 10.1038/s41571-019-0267-4.
- National Cancer Institute, “Metastasis”, <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/metastasis> [consultado el 13 de septiembre del 2022].
- National Cancer Institute, 2018, “Myelodysplastic Syndromes Treatment (PDQ)-Patient Version”, <https://www.cancer.gov/types/myeloproliferative/patient/myelodysplastic-treatment-pdq> [consultado el 20 de octubre del 2022].
- Nenclares, P., Harrington, K.J., 2020, The biology of cancer, *Medicine*, 48(2), 67-72. ISSN: 1357-3039. DOI: 10.1016/j.mpmed.2019.11.001.
- Olsen M.M., 2019, “Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and recommendations for practice”, LeFebvre, K.B., Brassil, K.J., *Oncology Nursing Society*, 61-88, ISBN: 9781635930207.
- Patyar, S., Joshi, R., Byrav, D.S.P., Prakash, A., Medhi, B., Das, B.K., 2010, Bacteria incancer therapy: A novel experimental strategy, *Journal of Biomedical Science*, 17(1), 21. DOI: 10.1186/1423-0127-17-21.
- Pelengaris, S., Khan, M., Evan, G., 2002, c-MYC: more than just a matter of life and death, *Nature Reviews Cancer*, 2(10), 764-776. ISSN: 1474-175X (print) 1474-1768 (web). DOI: 10.1038/nrc904.
- Pérez-Cabeza de Vaca, R.P.C., Cárdenas-Cárdenas, E., Mondragón-Terán, P., Solís, A.A.E.V., 2018, Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología, *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 22(4), 171-181. ISSN: 1665-7330 (print) 2696-1563 (web).
- Pfister, S.X., Ashworth, A., 2017, Marked for death: targeting epigenetic changes in cancer, *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(4), 241-263. ISSN: 1474-1776 (print) 1474-1784 (web). DOI: 10.1038/nrd.2016.256.
- Rabanal-Sanchez, J., 2020, *Helicobacter pylori* y la expresión de genes en pacientes con adenocarcinoma gástrico, *Revista de la Facultad de Ciencias*, 9(2), 56-65. ISSN: 2357-5549 (web). DOI: 10.15446/rev.fac.cienc.v9n2.81923.
- Riaz, N., Jeen, T., Whelan, T. J., Nielsen, T. O., 2023, Recent Advances in Optimizing Radiation Therapy Decisions in

- Early Invasive Breast Cancer, *Cancers*, 15(4), 1260. <https://doi.org/10.3390/cancers15041260>.
- Riley, R.S., June, C.H., Langer, R., Mitchell, M.J., 2019, Delivery technologies for cancer immunotherapy, *Nature Reviews Drug Discovery* 18, 175–196. ISSN: 1474-1776 (print) 1474-1784 (web). DOI: 10.1038/s41573-018-0006-z.
- Rodríguez-Dorantes, M., Téllez-Ascencio, N., Cerbón A, M., López, M., Cervantes, A., 2004, Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica, *Revista de Investigación Clínica*. 56(1), 56-71. ISSN: 0034-8376 (print) 2564-8896 (web).
- Samaržija, I., Tomljanović, M., Novak Kujundžić, R., Trošelj, K.G., 2022, EZH2 Inhibition and Cisplatin as a Combination Anticancer Therapy: An Overview of Preclinical Studies, *Cancers*, 14(19), 2-25. ISSN: 2072-6694. DOI: 10.3390/cancers14194761.
- Sasaki, M., Ogiwara, H., 2020, Synthetic lethal therapy based on targeting the vulnerability of SWI/SNF chromatin remodeling complex-deficient cancers, *Cancer Science*, 111(3), 774-782. ISSN:1349-7006. DOI: 10.1111/cas.14311.
- Shanmugam, M.K., Arfuso, F., Arumugam, S., Chinnathambi, A., Jinsong, B., Warriar, S., Wang, L.Z., Kumar, A. P., Ahn, K.S., Sethi, G., Lakshmanan, M., 2018, Role of novel histone modifications in cancer, *Oncotarget*, 9(13), 11414–11426. ISSN: 1949-2553 (web). DOI: 10.18632/oncotarget.23356.
- Standford Medicine Healthcare, “Types of Surgery for Cancer Treatment”, <https://stanfordhealthcare.org/medical-treatments/c/cancer-surgery/types.html>, [consultado el 15 de septiembre de 2022].
- Toh, T. B., Lim, J. J., Chow, E.K., 2017, Epigenetics in cancer stem cells, *Molecular Cancer*, 16(1), 1-20. ISSN: 1476-4598. DOI: 10.1186/s12943-017-0596-9.
- Tse, J., Pierce, T., Carli, A.L., Alorro, M.G., Thiem, S., Marcussou, E.G., Ernst, M., Buchert, M., 2022, Onco-miR-21 Promotes Stat3-Dependent Gastric Cancer Progression, *Cancers*, 14(2), 1-22. ISSN: 2072-6694. DOI: 10.3390/cancers14020264.
- Villanueva, L., Álvarez-Errico, D., Esteller, M., 2020, The contribution of epigenetics to cancer immunotherapy, *Trends in Immunology*, 41(8), 676-691. ISSN: 1471-4906. DOI: 10.1016/j.it.2020.06.002.
- Wu, K.L., Tsai, Y.M., Lien, C.T., Kuo, P.L., Hung, J.Y., 2019, The roles of MicroRNA in lung cancer, *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1611. ISSN: 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms20071611.
- Zhang, Y., Sun, Z., Jia, J., Du, T., Zhang, N., Tang, Y., Fang, Y., Fang, D., 2021, “Overview of histone modification”, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1283, 1-16. ISBN: 978-981-15-8103-8 (print) 978-981-15-8104-5 (web). DOI: 10.1007/978-981-15-8104-5_1.