Carolina Gómez Aguilar, Ingrid Lara Espinosa, Ana Cecilia Sánchez Trujillo y Ángel Zarain Herzberg

Epigenética del cáncer

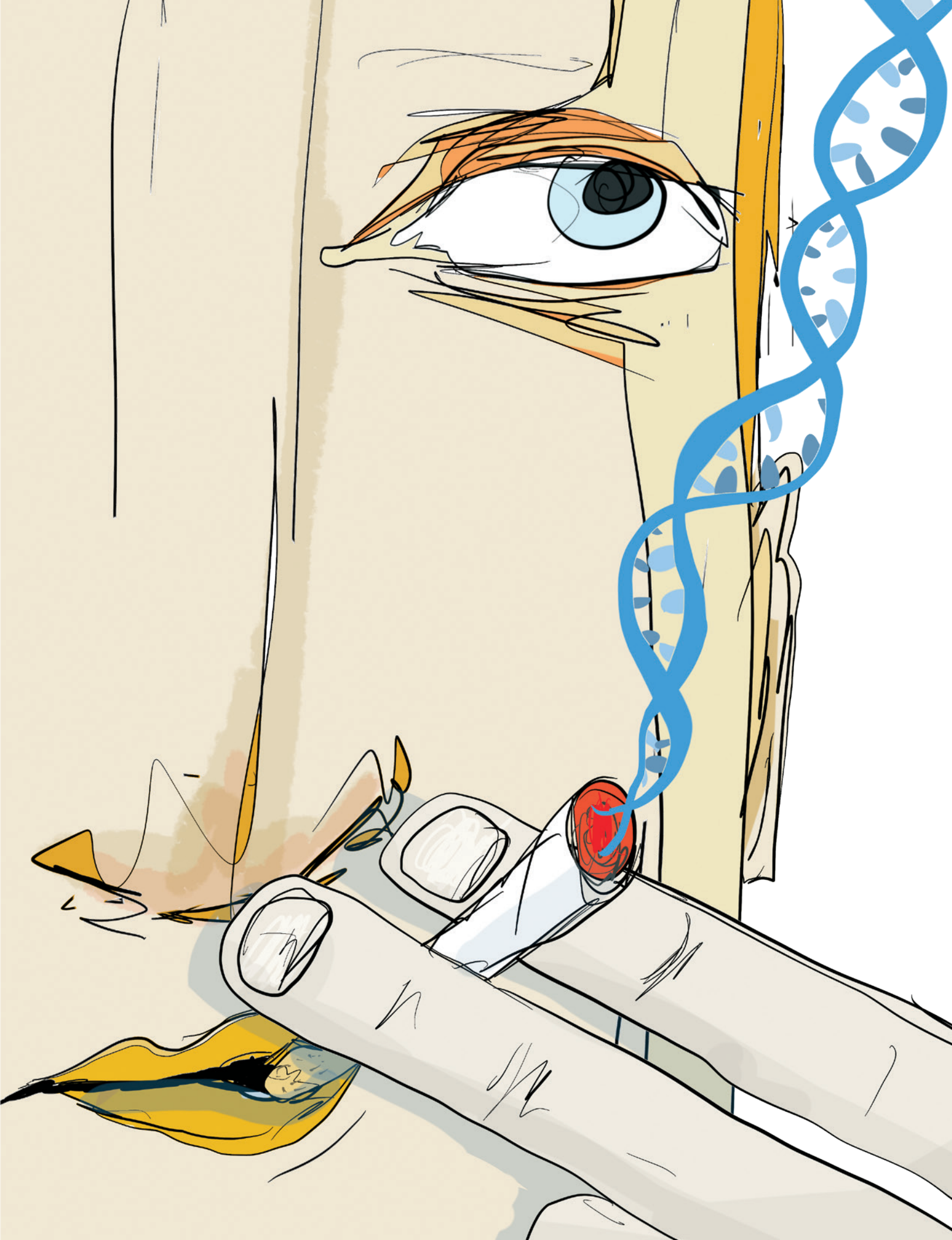
Las alteraciones epigenéticas pueden llevar a la expresión anormal de genes y promover la tumorigénesis. Éstas son influenciadas por factores intrínsecos y extrínsecos, los cuales afectan nuestro epigenoma. Sin embargo, estas modificaciones se caracterizan por una gran plasticidad, por lo que el uso de epifármacos se ha convertido en una estrategia prometedora en terapias contra el cáncer.

Remodelación epigenética en el desarrollo del cáncer

El término *cáncer* es muy amplio, pero en palabras básicas se define como el crecimiento descontrolado de células anormales capaces de invadir y destruir tejidos sanos. No obstante, esta enfermedad no es sencilla, por el contrario, hay más de cien diferentes tipos de cáncer, cada uno con respuestas, evoluciones, fenotipos, comportamientos y tratamientos distintos; pero, sobre todo, con orígenes diferentes. El cáncer es una enfermedad multifactorial y diversa, entre cuyas causas se encuentra la acumulación de mutaciones en genes relevantes para el crecimiento, movimiento y muerte celular. Muchas de estas mutaciones son influenciadas por el factor ambiental, por lo que la exposición a diferentes carcinógenos a lo largo de nuestra vida cotidiana aumenta el riesgo de desarrollar cáncer.

Hay que considerar un factor esencial en el cáncer: el impacto de las alteraciones epigenéticas. A diferencia de las mutaciones, las modificaciones epigenéticas no implican cambios en la secuencia del ADN, pero sí cambios en la función de los genes. Dos tipos de modificaciones epigenéticas, la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, actúan en conjunto con las alteraciones genéticas en la iniciación y desarrollo del cáncer y confieren a los tumores rasgos heterogéneos y plasticidad ante el medio.

Las alteraciones genéticas y epigenéticas llevan a la activación de genes involucrados en procesos que promueven la división celular y evitan la muerte celular programada (apoptosis), llamados oncogenes. Por el contrario, se dejan de expresar los genes conocidos como supresores de tumores que evitan el descontrol y desregulación de estos procesos. La interacción entre estos dos tipos de genes resulta en la aparición y progresión del cáncer.



Las alteraciones epigenéticas influyen en el estado del epigenoma mediante la regulación de la estructura de la cromatina a partir de diferentes mecanismos, como la metilación del ADN, las modificaciones de histonas, las enzimas que catalizan estos cambios y la regulación por los ARN no codificantes (véase la Figura 1). El escenario epigenómico en las células sanas sufre grandes cambios y alteraciones, pues las modificaciones epigenéticas tienen un efecto en la estructura y dinamismo a nivel local de la cromatina que afecta su accesibilidad y compactación.

Metilación del ADN en cáncer

La primera alteración epigenética identificada en cáncer fue la metilación del ADN, caracterizada por el silenciamiento de genes mediante la metilación de las citocinas que preceden a guaninas (CpG), por medio de ADN metiltransferasas (DNMT). El epigenoma del cáncer tiene un patrón paradójico caracterizado por hipometilación en el genoma a nivel global, mientras que existe hipermetilación en promotores de genes específicos. Los niveles de hipometilación tienen un rol vital en la tumorigénesis: causan la expresión de genes que normalmente no se expresan (protooncogenes), secuencias de ADN que se mueven en los cromosomas (transposones), secuencias repetidas e intrones, lo que lleva a la inestabilidad genómica. Por otro lado, la hipermetilación puede producir el silenciamiento de genes supresores de tumores y de genes involucrados en la regulación de procesos celulares importantes para la progresión del cáncer, como reparación del ADN, ciclo celular, adhesión celular, proliferación o apoptosis (véase la Figura 1). Algu-

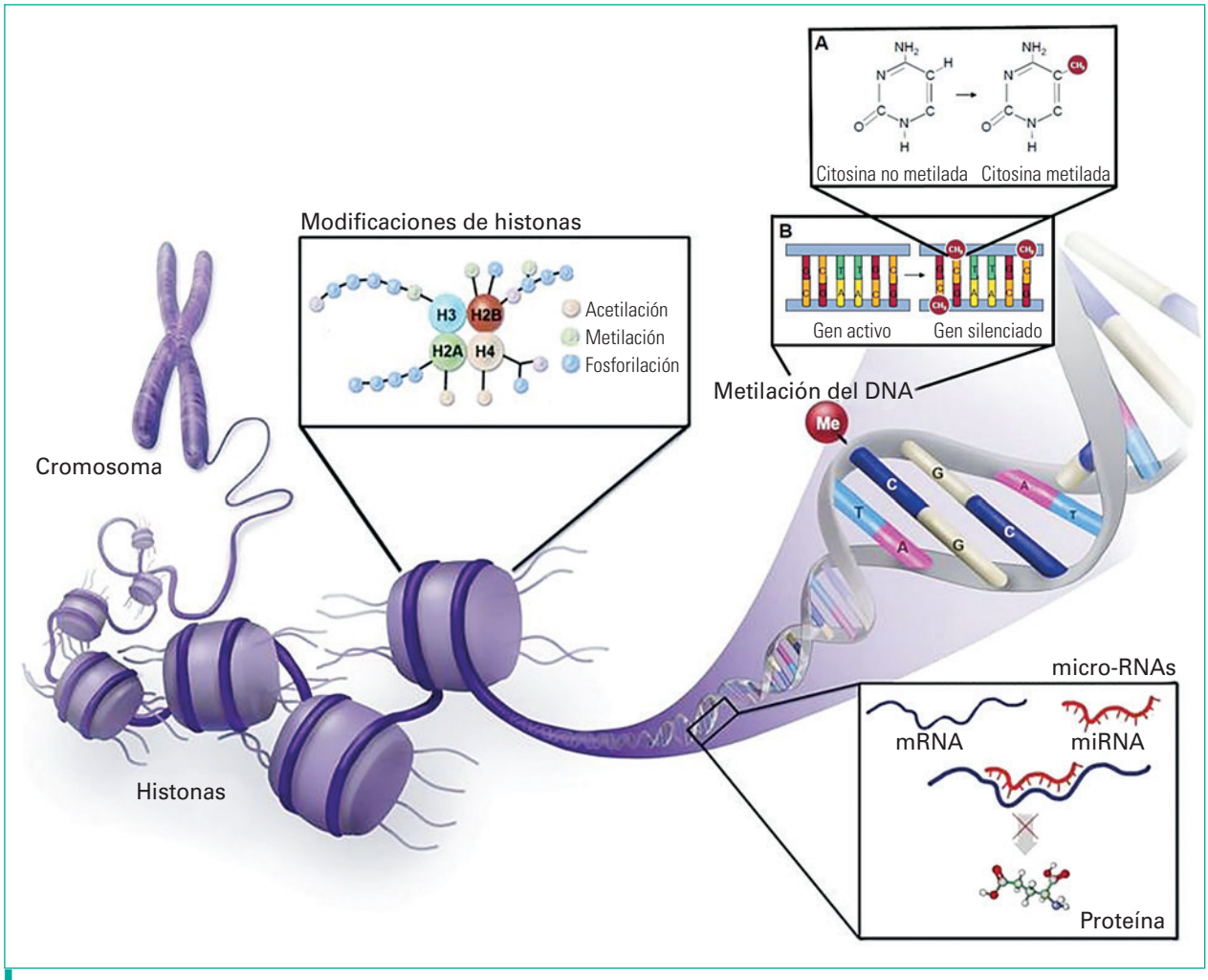


Figura 1. Mecanismos de regulación epigenética en el ADN y la cromatina. Creado con BioRender.

nos de los genes supresores de tumores silenciados por este patrón de metilación son *p16*, *MLH1* y *BRCA1*. Además, se ha observado que tres enzimas ADN metiltransferasas se encuentran comúnmente sobreexpresadas en tumores humanos. Se estima que estos cambios ocurren en etapas tempranas en el desarrollo del cáncer y podrían contribuir a su iniciación.

Modificaciones postraduccionales de histonas y cáncer

A diferencia de la metilación del ADN, las modificaciones químicas de las histonas pueden llevar tanto a la activación como a la represión génica. Existe una variedad de modificaciones que las histonas pueden tener en sus aminoácidos, que involucran la adición y remoción de diferentes grupos químicos (metilos, acetilos y fosfatos, entre otros), además de tener diferentes grados de metilación (mono-, di- y trimetilación). Por lo general se asocia la acetilación de histonas con la activación de la expresión de genes; el efecto de la metilación depende del aminoácido que se modifica, el grado de metilación y su posición en la histona (véase la Figura 1).

En cáncer, estas modificaciones se encuentran alteradas en conjunto con la metilación anormal del ADN o la desregulación de los ARN que no codifican para proteínas. Estos cambios tienden a ocurrir de manera temprana y acumulativa en el desarrollo de tumores e incluso son marcadores de alto riesgo de recurrencia. De igual forma, hay patrones distintivos de expresión en las enzimas que modifican a las histonas. En algunos tipos de cáncer, como leucemias y sarcomas, se observan translocaciones cromosomales que involucran acetiltransferasas (HAT) y metiltransferasas (HMT) de histonas, lo que culmina en la formación de proteínas fusionadas; estas proteínas fusionadas contribuyen a alteraciones en los patrones de acetilación en cáncer en todo el epigenoma.

Los ARN no codificantes

Los genes para los ARN no codificantes constituyen 70% del genoma humano e incluyen los genes para los ARN de transferencia (tARN) y los ARN ribosomales (rARN) que tienen funciones estructurales, pero también los genes para los ARN con funciones reguladoras como los micro ARN (miR) y los ARN largos no codificantes (lncARN) (véase la Figura 2). De éstos, los miR de una sola hebra y ~20 nucleótidos son críticos reguladores de procesos celulares, como la transcripción génica, proliferación y apoptosis, entre otros procesos implicados en la tumorigénesis.

Existen oncomiR (miR-21, miR-155, miR-210, etc.) que normalmente se encuentran sobreexpresados en cáncer y confieren ventajas adaptativas a las

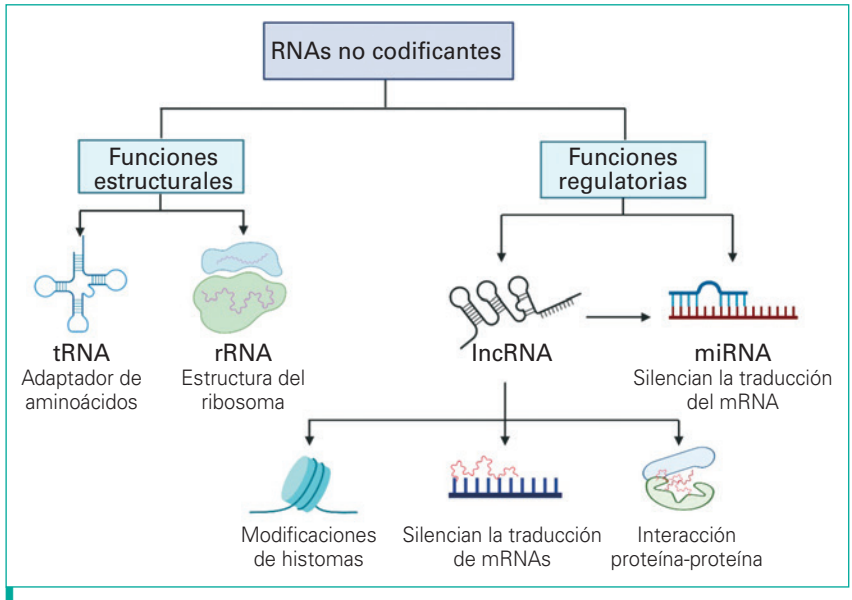


Figura 2. Clasificación de los diferentes tipos de ARN no codificantes. Creado con BioRender.

células cancerosas por su efecto en los genes supresores de tumores. Por otro lado, los miR con actividad supresora de tumores (por ejemplo, miR-34 y miR-200) confieren el efecto contrario. Algunos miR tienen roles paradójicos que actúan como oncomiR y como supresores de tumores.

Más de la mitad de los genes que codifican para miR se encuentran en regiones abundantes en CpG, por lo que son propensos a modificaciones epigenéticas. Estas interacciones entre diferentes mecanismos epigenéticos pueden actuar en conjunto o antagonizar la expresión génica en cáncer.

El entorno y su relación con la epigenética en cáncer

El bienestar y salud de los seres vivos no sólo están marcados por su genética, sino que otros factores influyen de manera notable, como la exposición a carcinógenos físicos y químicos, agentes infecciosos y un estilo de vida poco saludable. El medioambiente y el comportamiento humano tienen efectos en el fenotipo de las personas y son los principales causantes de modificaciones epigenéticas anormales. Los mecanismos epigenéticos funcionan como un registro de todos los factores a los que los seres vivos han estado expuestos, como los rayos UV, el estrés, los fármacos, las drogas, el alcohol y el tabaco. Asimismo, tienen un efecto generacional importante, ya que en la desendencia incrementan patologías como el cáncer (véase la Figura 3).

El consumo de tabaco es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer, no sólo para la persona que fuma, sino también para las que están alrededor del humo de tabaco. Con más de 60 carcinógenos, su principal mecanismo es la formación de enlaces covalentes entre los diferentes carcinógenos y el ADN, el desarrollo de aductos de ADN y la alteración de la metilación. Dejar de fumar revierte ciertas marcas epigenéticas adquiridas a lo largo de los años de exposición y cuando se tiene un diagnóstico de cáncer reduce el riesgo de muerte.

Asimismo, el consumo excesivo de alcohol también está relacionado con efectos graves para la salud y el desarrollo de cáncer. A largo plazo provoca cambios epigenéticos asociados al cáncer por la hipometilación del ADN.

Por supuesto, es posible evitar algunas de estas exposiciones, pero otras son difíciles de eludir, sobre todo si se trata de los alimentos que comemos, el agua que bebemos o el aire que respiramos. Un ejemplo de esto es el arsénico, un tóxico ambiental al que los humanos pueden estar expuestos en diversos grados por medio del agua, aire, suelo y alimentos contaminados. Esta exposición se relaciona con un mayor riesgo de cáncer de vejiga, piel, pulmón, hígado y riñón. La alteración de la expresión génica provocada por la exposición al arsénico da lugar a una hipometilación del ADN que se puede explicar porque tanto la metilación del arsénico como la metilación del ADN usan el mismo donador del grupo metilo: SAM (S-adenosil metionina) y, por lo tanto, una prolongada exposición al arsénico podría conducir a una insuficiencia de SAM y a una hipometilación del ADN.

El estilo de vida se entrelaza con los antecedentes genéticos y los factores ambientales; en este sentido,

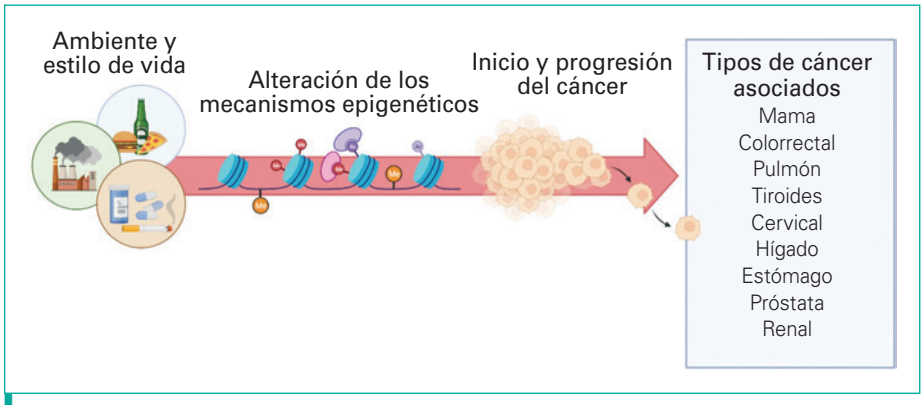


Figura 3. Factores ambientales que afectan la epigenética en cáncer. Creado con BioRender.

cabe resaltar la importancia de tener una buena alimentación. Varios fitoquímicos dietéticos naturales tienen objetivos epigenéticos en las células cancerosas. Por ejemplo, nutrientes como el ácido fólico, las vitaminas B y SAM son componentes clave de la vía del metabolismo de metilo; una dieta rica en este tipo de nutrientes puede alterar la expresión génica y afectar la disponibilidad de donantes de metilo, como el folato, la colina y la metionina.

Por otro lado, las dietas ricas en frutas y verduras contienen muchos antioxidantes naturales y pueden brindar protección contra el cáncer. Por ejemplo, entre los polifenoles más comunes se encuentran la epigalocatequina-3-galato (EGCG, presente en el té verde), la curcumina (en el curry) y el resveratrol (en las uvas), los cuales desempeñan un papel importante en la prevención del cáncer gracias a su capacidad de inhibir las DNMT y actuar como modificadores de histonas. También las isoflavonas como la genisteína (en las habas y soya) han demostrado propiedades anticancerígenas que en parte implican la metilación del ADN. El consumo de vegetales como coliflor, repollo, brócoli y col se asocia con un menor riesgo de desarrollar cáncer debido a los fitoquímicos que reducen la actividad de las histona desacetilasas (HDAC) y aumentan la proteína supresora de tumores P21.

Tratamiento epigenético en cáncer

La epigenética ha desempeñado un papel central en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el cáncer, debido a la plasticidad y capacidad de reversión. Los fármacos usados en los tratamientos epigenéticos reciben el nombre de epifármacos y se pueden clasificar en cuatro grupos dependiendo del evento epigenético al que van dirigidos:

- iDNMT (inhibidores de las ADN metiltransferasas): causan la pérdida de las marcas metiladas en el ADN durante el proceso de duplicación y, por lo tanto, la reactivación de genes supresores de tumores que estaban silenciados. Esto afecta las vías de señalización celular como la apoptosis, el ciclo celular y la regulación del sistema inmunológico. El compuesto 5´-azacitidina (Vidaza), por

ejemplo, es un fármaco inhibidor de la metilación aprobado para el tratamiento contra la leucemia por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos de América.

- iHDAC (inhibidores de desacetilasas de histonas): remueven las marcas de acetilación en los extremos de las histonas; esto tiene como consecuencia la represión de oncogenes y la reactivación de genes supresores de tumores que fueron silenciados anormalmente. El Vorinostat y la Romidepsina son iHDAC aprobados por la FDA para el tratamiento en pacientes con linfoma cutáneo de células T y periféricos.
- iBET (inhibidores de proteínas con bromo dominio y motivo extraterminal): las proteínas BET son proteínas lectoras que reconocen al aminoácido lisina acetilado. La unión de las proteínas BET es muy importante durante la división celular para copiar con alta fidelidad las marcas de histonas durante la duplicación del ADN. Los inhibidores de las proteínas BET se unen reversiblemente a estas proteínas y afectan la interacción histona-BET. El iBET más estudiado es JQ1, cuyo mecanismo de acción radica en bloquear de forma selectiva la unión entre las histonas acetiladas y las proteínas BRD2, 3 y 4; de esta manera, disminuye la expresión del gen *c-Myc*, el cual se encuentra sobreexpresado en diferentes tipos de cáncer.
- ncARN (ARN no codificantes): distintos tipos de ncARN se usan como biomarcadores para varios tipos de cáncer debido al cambio anormal de sus niveles basales. Los micro ARN (miR), ARN de interferencia (siARN) y los ARN largos no codificantes (lncARN) son algunos ejemplos que tienen una expresión aberrante en células cancerosas, por lo que son excelentes marcadores epigenéticos y posibles blancos terapéuticos. Una estrategia en investigación es el uso de miARN-34, iden-

Tabla 1. Ejemplos de reposicionamiento de fármacos con posible actividad como tratamiento complementario para el cáncer.

Fármaco	Tratamiento original aprobado	Blanco epigenético	Uso potencial en cáncer
Mitramicina A	Antibiótico tipo quinona.	iDNMT1	Líneas celulares de cáncer de pulmón.
Procainamida	Arritmia cardiaca.	iDNMT1	Cáncer de próstata, vejiga y mama.
Procaína	Anestésico local.	iDNMT1 y iDNMT3	Cáncer de mama, gástrico, pulmón y carcinoma hepatocelular.
Artemisina	Contra la enfermedad malaria. Es extraída de la planta *Artemisia annua.*	iHDAC1, 2 y 6	Cáncer de mama.
Carbamazepina	Fármaco anticonvulsivo, para el control de crisis epilépticas. También es usado como antidepresivo y para el trastorno bipolar.	iHDAC 3, 6 y 7	Cáncer de mama y de hígado.
Butirato de sodio	Es una cadena corta de ácidos grasos con propiedades antiinflamatorias.	iHDAC1	Tumores sólidos de cáncer de mama, cáncer gástrico y de próstata.
Tricostatina A (TSA)	Antibiótico, antifúngico.	iHDAC1	Células de cáncer de mama, colon y próstata.
Resveratrol	Es un fitoestrógeno producido por las plantas en respuesta a estrés. Muy abundante en uvas y moras.	Se ha propuesto que inhibe la actividad de las HDAC y DNMT.	Células de cáncer de mama triple negativo y de tiroides.
Ivermectina	Antiparasitario.	Bloquea la interacción proteica PAH2-SID que forma parte del complejo regulador de la transcripción SIN3A, el cual se encuentra desregulado en cáncer de mama.	Células de cáncer de mama.

tificado como un supresor tumoral en cáncer de próstata, cáncer de pulmón y leucemia linfoide aguda. En ciertos tumores, algunos lncARN disminuyen en su expresión; por ejemplo, los niveles de lncARN-PCA3 en la orina se correlacionan con el grado de severidad del cáncer de próstata.

Otra estrategia de tratamiento epigenético para el cáncer es el reposicionamiento terapéutico de fármacos. Esto se refiere al uso de fármacos existentes para combatir padecimientos diferentes para los cuales fueron creados. Existen varios ejemplos de reposicionamiento de fármacos en cáncer (véase la Tabla 1). El uso de epifármacos solos o en combinación con quimioterapia o inmunoterapia ha mostrado resultados benéficos al potenciar el aumento de los efectos antitumorales; sin embargo, muchos de estos tratamientos aún no están aprobados para consumo humano y se encuentran en fases de estudio.

Carolina Gómez Aguilar
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
carolinaaguilar5@hotmail.com

Ingrid Lara Espinosa
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
ilelaresp24@gmail.com

Ana Cecilia Sánchez Trujillo
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
ana.190298@gmail.com

Ángel Zarain Herzberg
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
zarain@unam.mx

Referencias específicas

Lu, Y. *et al.* (2020), "Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy", *Mol Cancer,* 19(79):6-16.

Moreira-Silva, F. *et al.* (2020), "Repurposing Old Drugs into New Epigenetic Inhibitors: Promising Candidates for Cancer Treatment?", *Pharmaceutics*, 12(5): 410-426.

Pérez, R. F. *et al.* (2019), "Epigenetics and Lifestyle: The Impact of Stress, Diet and Social Habits on Tissue Homeostasis", *Epigenetics and Regeneration*, 11:461-489.

Prospero-García Ó. E. *et al.* (2021), "Fragility of reward vs antifragility of defense brain systems in drug dependence", *Soc Neurosci*, 16(2):145-152.

Shankar, E. *et al.* (2016), "Dietary phytochemicals as epigenetic modifiers in cancer: Promise and challenges", *Seminars in Cancer Biology*, 40-41:82-99.

Sharma, S. *et al.* (2010), "Epigenetics in cancer", *Carcinogenesis*, 31(1):27-36.

Tiffon, C. (2018), "El impacto de la nutrición y la epigenética ambiental en la salud y las enfermedades humanas", *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 19(11):3425.