

Tratamiento del cáncer basado en la epigenética

Cancer treatment based on epigenetics

Yarimi Rodríguez Moldón ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7221-1734>

Alexander Expósito Lara ¹ <https://orcid.org/0000-0001-7724-3236>

José Antonio Hernández Cárdenas ² <https://orcid.org/0000-0002-9655-5398>

Regla Cristina Valdés Cabodevilla ¹ <https://orcid.org/0000-0002-2513-8861>

¹ Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

² Policlínico José Martí Pérez. Gibara. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: yari7706@gmail.com

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad multifactorial que involucra a factores genéticos, epigenéticos y ambientales en una compleja y no bien comprendida interrelación. La epigenética, que no afecta la secuencia de bases nitrogenadas del ADN, es un campo promisorio para el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer. Se realizó una revisión bibliográfica en *PubMed/Medline* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), *SciELO* regional (<https://scielo.org/es>) y *Cochrane Library* (<https://www.cochranelibrary.com>). Se escogieron trabajos preferentemente publicados en los últimos 5 años que fueran artículos originales, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos. Dentro de los inhibidores de la metilación del ADN empleados están azacitidina, decitabina, enasidenib e ivosidenib. Los inhibidores de histona desacetilasa aprobados son panobinostat, bortezomib, belinostat, romidepsina y vorinostat y los inhibidores de la metilación/demetilación de histonas más frecuentes son tazemetost, EPZ00477 y pinometostat. También se emplean terapias basadas en ARN no codificantes.

Palabras clave: epigenética, cáncer, tratamiento.

ABSTRACT

Cancer is a multifactorial disease that involves genetic, epigenetic and environmental factors in a complex and not well understood interrelationship. Epigenetics, which does not affect the sequence of nitrogenous bases in DNA, is a promising field for the development of new therapies against cancer. A literature review was conducted in PubMed/Medline (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), regional SciELO (<https://scielo.org/es>) and Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com>). Original articles, literature reviews, systematic reviews, meta-analyses and clinical trials, published preferably in the last 5 years, were the ones chosen. Some of the DNA methylation inhibitors used are azacitidine, decitabine, enasidenib and ivosidenib. The approved histone deacetylase inhibitors are panobinostat, bortezomib, belinostat, romidepsin and vorinostat; the most common histone methylation/demethylation inhibitors are tazemetost, EPZ00477 and pinometostat. Non-coding RNA-based therapies are also used.

Keywords: epigenetics, cancer, treatment.

Recibido: 02/03/2021.

Aprobado: 28/07/2021.

Introducción

El cáncer es la segunda causa global de muerte. En Estados Unidos murieron por cáncer 9,6 millones de personas en 2018. ⁽¹⁾ En Cuba, fue la primera causa de muerte entre hombres durante el 2017, y la segunda entre mujeres. ⁽²⁾ En general en Latinoamérica, las tasas de prevalencia y mortalidad del cáncer son elevadas.

Los cambios en el material genético juegan un papel crítico en el inicio y progresión del cáncer. ^(3,4) Tradicionalmente, la investigación se ha focalizado en la activación de oncogenes y en la inactivación de genes supresores tumorales, pero a partir de 1990 también se enfoca en las alteraciones epigenéticas. ^(1,3) Por tanto, es crucial comprender estos mecanismos para entender la carcinogénesis.

En 1942, Waddington acuñó el término epigenética para describir los cambios heredados del fenotipo sin modificaciones genotípicas, aunque en la actualidad su significado se asocia a un fenotipo heredado por cambios cromosómicos sin alteraciones en la secuencia de ADN.⁽⁵⁾

Los principales eventos epigenéticos son metilación del ADN, modificaciones de histonas, modificación de cromatina ATP-dependiente y los ARN no codificantes (ncARN).⁽⁶⁾ El descontrol epigenético es común en células cancerosas, por lo que estos cambios sirven como marcadores de diagnóstico y pronóstico de diversos cánceres, aunque aquí nos referiremos al valor terapéutico.^(7,8,9)

Los cambios epigenéticos también se alteran en otras enfermedades como diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, pseudohipoparatiroidismo, alteraciones psicológicas, esclerosis múltiple, colitis ulcerativa, cirrosis biliar primaria, psoriasis, obesidad, aterosclerosis e hipertensión arterial.⁽¹⁰⁾

Los mecanismos de regulación epigenética que pueden intervenir en la progresión del cáncer son: metilación del ADN, modificación covalente de histonas y la presencia de ncARN.^(11,12) A diferencia de los cambios genéticos que son difíciles de revertir, las aberraciones epigenéticas son frecuentemente reversibles y susceptibles de intervención farmacológica.⁽¹³⁾

La terapia medicamentosa epigenética puede detener o prevenir la oncogénesis de dos maneras: represión de oncogenes y activación de genes supresores tumorales y con la prevención de quimiorresistencia.^(14,15) Esto ha permitido el diseño de nuevos fármacos cuya diana son esos cambios; en este trabajo se tratarán los utilizados en el tratamiento del cáncer.

Desarrollo

Con los descriptores *epigenetics*, *cancer* y *treatment* en *PubMed/Medline* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), *SciELO* regional (<https://scielo.org/es>) y *Cochrane Library* (<https://www.cochranelibrary.com>) se escogieron artículos preferentemente publicados en los últimos 5 años que fueran artículos originales, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos.

ADN

El ácido desoxirribonucleico (ADN) está empaquetado como cromatina, una estructura dinámica compuesta por nucleosomas.^(13,14) Los nucleosomas presentan un octámero de cuatro proteínas histonas (H3, H4, H2A, H2B), rodeado por un segmento de unos 147 pares de bases del ADN. Cada histona posee colas con muchos residuos de lisina y arginina. Estas colas sufren modificaciones que alteran la densidad de cargas, lo que impacta en la organización de la cromatina y en los procesos transcripcionales.^(14,16)

La cromatina altamente condensada se denomina heterocromatina y la mayoría de sus genes están inactivos, mientras, la eucromatina tiene una estructura más abierta y sus genes son activos.⁽¹⁷⁾ Estos conocimientos son básicos para la medicina personalizada o de precisión, basada en el perfil genético y epigenético de las personas, lo que optimiza el tratamiento farmacológico con menos efectos secundarios.⁽¹⁸⁾

Metilación del ácido desoxirribonucleico

La metilación del ADN es una de las modificaciones epigenéticas más ubicuas que regulan la expresión genética.^(16,19,20) Esto es crucial en el desarrollo embriológico, inactivación del cromosoma X e impronta genómica, que requieren un preciso balance entre genes activos y silenciados.⁽²⁰⁾ La metilación del ADN consiste en la adición de grupos metilo (CH₃) a citosinas presentes en secuencias CpG, mediante una reacción que transfiere un grupo metilo desde el donador S-adenosil-l-metionina a la posición 5' del anillo de citosina, generando 5-metilcitosina.^(11,16)

Las secuencias con alto contenido de dinucleótidos CpG denominadas islas o islotes CpG, son regiones donde existe una gran concentración de pares de citosina (C) y guanina (G) (200-2000 nucleótidos).⁽¹¹⁾ La p en CpG representa que están enlazados por fosfato. Aunque estas secuencias se encuentran en el 1% del genoma, se presenta en el 50-70% de los promotores y generalmente no están metiladas.^(16,21)

La metilación es catalizada por enzimas ADN metil-transferasas (DNMT) que comprende dos familias: las ADN metil-transferasas de mantenimiento (DNMT1) y las ADN metil-transferasas de novo (DNMT3A, DNMT3B, DNMT3L).^(6,11)

La DNMT1 mantiene el patrón de metilación del ADN en la replicación. ⁽²²⁾ La DNMT3A y DNMT3B catalizan la metilación durante la gametogénesis, desarrollo embrionario y diferenciación celular. ⁽⁶⁾ En la mayoría de los casos, la metilación del ADN es un marcador de silenciamiento de genes a largo plazo. Por otra parte, la hipometilación puede llevar a la expresión de oncogenes normalmente silenciados. ⁽²³⁾

La metilación del ADN en promotores se relaciona con represión de la expresión génica y en el resto del gen se vincula a incremento de la expresión genética. ^(24,25)

Modificación de histonas

Las modificaciones de histonas remodelan la cromatina por dos mecanismos. Primero, la acetilación o fosforilación neutralizan la carga positiva de lisinas, debilitando las interacciones entre los nucleosomas y entre el ADN y las histonas. ⁽¹⁷⁾ Segundo, estas modificaciones sirven de puntos de acoplamiento para enzimas modificadoras de histonas o factores específicos que regulan la arquitectura de la cromatina y la expresión de genes. El patrón de estos marcadores sobre las colas de histonas se refiere como código de histonas. ⁽²⁴⁾

Las modificaciones de histonas más frecuentes son metilación, acetilación, fosforilación, ADP-ribosilación, desaminación, formilación, propionilación, butirización e isomerización de prolina. ⁽¹⁴⁾ A diferencia de la metilación del ADN, las modificaciones en histonas son más dinámicas. Las enzimas que regulan las modificaciones de histonas se categorizan como escritores, borradores, lectores o promotores como una forma de clasificar las múltiples proteínas que regulan la cromatina. ⁽²⁶⁾ Los escritores añaden modificaciones e incluyen DNMT, histona lisina metil-transferasas (KMT), e histona acetil-transferasas (HAT), mientras que los borradores, incluidas las demetilinas de lisina de histona (KDM) y las desacetilasas de histona (HDAC), eliminan modificaciones post-traducción.

La familia de HDAC comprende 11 HDACs agrupados en cuatro clases o familias de enzimas: I, IIa, IIb y IV, cada una de ellas inhibida de forma variable por los inhibidores de HDAC disponibles. ⁽²⁶⁾ Las clases I, II y IV son Zn^{2+} dependientes, mientras la clase III/sirtuinas son NAD-dependientes. ^(23,27) Una nomenclatura describe estas modificaciones. ⁽²⁶⁾

Por ejemplo, H3K9ac indica que el grupo acetilo (ac) se adicionó al aminoácido lisina (K), situado en el 9 residuo de la histona H3. H3K9me3 indica que 3 grupos metilos (me3) se adicionaron al mismo aminoácido.

La acetilación lleva a un estado de cromatina activa porque neutraliza las cargas positivas de lisinas, mientras la metilación es más compleja y tiene diferentes efectos en dependencia del residuo modificado.⁽⁸⁾ En sitios como H3K9 la metilación se relaciona la cromatina reprimida; en otros, como H3K4, con la transcripción. La acetilación de histonas ocurre principalmente en residuos de lisina e involucra la transferencia de un grupo acetilo desde acetil-CoA catalizada por dos enzimas: HAT, que transfiere el grupo acetilo y HDAC que los elimina.^(6,24)

En mamíferos la acetilación es catalizada por tres familias de HAT o lisina-K-acetil-transferasas (KAT), denominadas GNAT (del inglés, *Gcn5-related N-acetyltransferase*), MYST (MOZ, Ybf2, Sas2, TIP60) y CBP/p30021.⁽⁶⁾ Esta modificación activa la expresión genética porque impide que la cromatina esté compactada. Las acetilaciones de histonas frecuentes aparecen en los residuos de lisina 9 (K9), K14, K18 y K56 en H3, y K5, K8, K13 y K16 en H4.⁽¹⁴⁾ Por lo menos 4 clases de HDAC I, II, III y IV catalizan las reacción inversa de las HAT.⁽⁶⁾

Esta actividad enzimática se vincula con el silenciamiento genético, ciclo celular, diferenciación y respuesta al daño del ADN. Las KAT o HAT también acetilan proteínas no histonas como p53, Rb y MYC.⁽¹⁴⁾

La metilación de histonas juega también un papel importante en la regulación de la expresión genética.⁽¹⁷⁾ Ciertos residuos de lisina en H3 y H4 se modifican adicionalmente por metilaciones.⁽⁶⁾ Las dos principales familias de histona metil-transferasas (HMT) son lisina metil-transferasas (KMT) y proteína arginina metil-transferasas (PRMT).⁽¹⁷⁾

Contrario a la metilación del ADN, el efecto de esta modificación depende del residuo específico donde ocurre. Además, un mismo residuo puede ser mono, di o trimetilado y el grado de metilación puede reprimir o activar el gen.⁽¹⁷⁾

La H3 metilada en los residuos de K4, K9, K27, K36 y K79, se asocia a activación genética, mientras la represión se relaciona con el marcaje de H3K9, H3K27.^(17,21) Las metilaciones de histonas son eliminadas por histona demetiladas (HDM).⁽⁶⁾

Ácidos ribonucleicos no codificantes

Los ncARN son ARN transcritos que no codifican para proteínas, representan más de 95% de los ARN y participan en la regulación de la expresión genética por mecanismos epigenéticos. ^(10,11,24) Los principales ncARN son: ncARN largos (lncARN), ARN pequeños interferentes (siARN) y los micro ARN (miARN). ⁽¹⁰⁾ Los lncARN regulan la expresión de un gen complementario específico. ⁽²⁴⁾ Los miARN son transcritos por la ARN-polimerasa tipo II. ^(16,24) La complementariedad completa entre el miARN y el ARN mensajero conduce a la degradación del ARN mensajero, mientras que la parcial reprime la traducción proteica. Un único miARN puede regular la expresión de múltiples ARN mensajeros y varios miARN pueden confluir en la regulación de un ARN mensajero, constituyendo un mecanismo complejo de regulación de la expresión génica.

La hipermetilación y la hipometilación del ADN también pueden alterar la expresión de miARN. ⁽¹⁶⁾ Los miARN participan en la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células; además, pueden actuar como oncogenes o genes supresores tumorales.

Un subgrupo de miARN, epi-miARN, se relacionan con factores epigenéticos como HDAC o DNMT, lo que sugiere que pueden afectar la maquinaria epigenética. ⁽²²⁾

Para ampliar sobre los principios de los mecanismos epigenéticos se recomienda a Bermúdez Garcell *et al.* ⁽¹⁰⁾

Metilación aberrante del ADN en cáncer

Los patrones aberrantes de metilación: pérdida de metilación en secuencias normalmente metiladas (hipometilación) y metilación de secuencias usualmente no metiladas (hipermetilación) se produce en cánceres de próstata, mama, gástrico, hígado, pulmón, glioblastoma y leucemia. ^(11,27) La hipermetilación es habitual en promotores de islas CpG. ^(20,28) La hipermetilación de promotores de genes supresores tumorales provoca el silenciamiento genético y la inactivación de la reparación del ADN en cánceres con hipermetilación de MLH1. ⁽²³⁾ Sin embargo, la hipometilación puede expresar oncogenes normalmente silenciados. ^(9,21,23)

Por ejemplo, el supresor tumoral Rb se silencia por hipermetilación en retinoblastoma, el inhibidor del ciclo celular CDKN2A (p16^{INK4a}) con frecuencia es hipermetilado en cáncer colorectal, de pulmón y mama y el promotor BRCA1 se encuentra hipermetilado en cánceres de mama y ovario. ⁽¹⁷⁾ Otros promotores hipermetilados de genes supresores en cáncer colorectal son CDKN2A (p16^{INK4a}), MLH1 y APC. ⁽¹⁶⁾ La hipermetilación de regiones promotoras también se observa en cánceres de cabeza y cuello como CDKN2A (p16^{INK4a}), PTEN, DAPK, MGMT, ECAD y RASSF1. ⁽²²⁾

En los condrosarcomas, el promotor del CDKN2A (p16^{INK4a}) se hipermetila. ⁽²⁹⁾ De manera similar, la hipermetilación de la región promotora del supresor RUNX3 reduce la expresión genética, incrementa la proliferación y disminuye la apoptosis en estas células. ⁽²⁹⁾

En el cáncer mamario, semejante a otros cánceres, la hipermetilación predomina en regiones promotoras, mientras la hipometilación se localiza dentro de otras regiones de los genes. ⁽³⁰⁾

La metilación del promotor CpG se correlaciona negativamente con la expresión genética, pero cuando se localiza en otra región del gen, esta metilación provoca activación transcripcional. ⁽³⁰⁾

El promotor RASSF1A es uno de los genes más frecuentemente hipermetilados en tumores neuroendocrinos pancreáticos; con incrementos en casos de metástasis y una correlación inversa entre el grado de metilación y la expresión del transcrito RASSF1A. ⁽²⁵⁾ Otros genes hipermetilados en este cáncer se describen en Mafficini y Scarpa. ⁽²⁵⁾ En el cáncer ovárico se produce hipermetilación de promotores de supresores como BRCA1 y RASSF1A. ^(20,31) El silenciamiento por metilación de otros genes involucrados en la reparación del ADN como RAD51C también se observa en estos tumores. ⁽³¹⁾

En el cáncer pulmonar se encuentran hipermetilados los genes RASSF1A, MGMT, CDKN2A/p16, DAPK, P14, OTUD4, CDH1/E-cadherin, RAR β , RUNX3 y APC. ⁽³²⁾

La demetilación del ADN contribuye a la inestabilidad del genoma. ⁽⁹⁾ Además, la delección o reducción de DNMT1 incrementa la tasa de mutaciones y aneuploidias, una indicación de que la hipometilación del ADN juega un papel en el incremento de la fragilidad cromosómica. ⁽⁹⁾

En el hepatocarcinoma se identificaron promotores hipometilados en ADNARF1, CASD1, MAP3K4, MMP14 y RALA.⁽³³⁾ A diferencia de estos genes hipometilados, los genes supresores tumorales están hipermetilados como HIC1, GSTP1, SOCS1, RASSF1, CDKN2A, APC, RUNX3 y PRDM2.⁽³³⁾ Otro ejemplo es el de las mutaciones en las enzimas del ciclo del ácido tricarbóxico, que conducen a la hipermetilación del ADN y las histonas.

Las mutaciones en isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) e isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2) dan lugar a la síntesis preferente del oncometabolito 2-hidroxiglutarato en vez de alfa-cetoglutarato.⁽²⁶⁾ La inhibición enzimática de la TET por el 2-hidroxiglutarato, al igual que las mutaciones de pérdida de función de TET, origina hipermetilación del ADN; simultáneamente, la inhibición de la desmetilación de la lisina por el 2-hidroxiglutarato aumenta la metilación de histonas.⁽⁹⁾

La hidroximetilación del ADN se implica en el desarrollo del cáncer.⁽¹⁵⁾ La 5-metilcitosina se oxida a 5-hidroximetilcitosina catalizado por metilcitosina oxigenasa con la participación de TET, en un proceso de demetilación activa del ADN.⁽¹⁵⁾ También la metilación aberrante de ncARN permite la progresión tumoral.⁽¹¹⁾

Terapias para la metilación aberrante de ADN

La terapia epigenética se puede clasificar en tres categorías: escritores (*writers*), enzimas que establecen marcadores epigenéticos como la metilación del ADN, lectores (*readers*), proteínas que reconocen las modificaciones de histonas o la metilación de ADN y son reclutados hacia esos marcadores y los borradores (*erasers*), enzimas que eliminan estos marcadores.⁽²⁸⁾

Los inhibidores de la metilación del ADN fueron los primeros fármacos epigenéticos aprobados contra el cáncer.⁽²¹⁾ Los inhibidores de DNMT azacitidina y decitabina se aprobaron para cánceres hematológicos; ambos agentes son antimetabolitos análogos de citosina que inhiben la actividad enzimática e inducen la hipometilación cuando se incorporan al ADN; la azacitidina también se incorpora al ARN.⁽²¹⁾

En la Unión Europea, estos agentes están aprobados para pacientes con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada o secundaria que no reúnen condiciones para trasplante.⁽²⁶⁾

Aunque las mutaciones TET2, IDH1 e IDH2 provocan la hipermetilación del ADN, la actividad de los inhibidores de DNMT no es tan llamativa como cabría esperar de un tratamiento dirigido y no está claro que la hipometilación medie las respuestas.

La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó dos fármacos contra mutaciones de genes IDH: enasidenib, dirigido al IDH2 e ivosidenib dirigido al IDH1, aprobados en 2017 y 2018, respectivamente. ^(34,35) Administrados por vía oral ambos fármacos reducen los niveles de 2-HG en sangre en pacientes con leucemia mieloide aguda. Un resumen de fármacos inhibidores de la metilación del ADN aparece en tabla I.

Modificación aberrante de histonas

La metilación de histonas regula funciones cruciales para la diferenciación normal de las células y desempeña un papel central en la carcinogénesis y la progresión tumoral. ⁽¹⁶⁾

La metilación de histonas, como la metilación aberrante del ADN, conduce al silenciamiento de genes y se relaciona con el cáncer. Varios escritores del KMT han estado implicados en la oncogénesis, incluyendo EZH2, NSD2, SETD2 y DOT1L. ⁽²²⁾

Se producen mutaciones de ganancia de función en EZH2, particularmente en el linfoma folicular. ⁽²⁶⁾ Aunque las mutaciones de Y641 reducen la actividad de la metiltransferasa en el H3K27 no metilado, aumentan la actividad de la metiltransferasa en el H3K27me2, lo que da lugar a la represión del H3K27me3 trimetilado y al silenciamiento del gen.

Mutaciones adicionales de ganancia de función (A677G y A687V) y de pérdida de función también son oncogénicas, pero muchas mutaciones de EZH2 siguen sin estar caracterizadas.

⁽²⁶⁾ Las mutaciones de pérdida de función en las MDK también pueden alterar la metilación de histonas.

Tabla I. Inhibidores de la metilación del ADN empleados en el cáncer aprobados por FDA

Medicamento	Diana molecular	Tratamiento
Azacitidina + decitabina o bajas dosis de citarabina (Venclexta,2018)	DNMT1, 3A, 3B	Leucemia mieloide aguda
SGI-110 o guadecitabina (metabolito activo de decitabina)	DNMT1	Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, cáncer ovárico y carcinoma hepatocelular
5 Azacitidina (Vidaza, 2009)	DNMT1	Leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico
Enasidenib o AG-221 (2017)	Isocitrato deshidrogenasa 2 mutante	Leucemia mieloide aguda
Ivosidenib o AG-120 (2018)	Isocitrato deshidrogenasa 1 mutante	Leucemia mieloide aguda
Decitabina	DNMT1	Leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico

La inhibición de la EZH2 que adiciona metilos a H3 (H3K27me3) silencia la expresión genética, lo que causa regresión de tumores con mutaciones de ARID1A en modelos animales de cáncer ovárico. ⁽²⁰⁾ El gen EZH2 se sobre-expresa en el cáncer de cabeza y cuello y se correlaciona negativamente con la diferenciación. ⁽²²⁾

A diferencia de la acetilación de histonas, la metilación de estas proteínas cambia la compactación del ADN y crea sitios de acoplamiento en la cromatina reconocidos por proteínas, como complejos de transcripción. ⁽¹⁶⁾ Los grupos metilos específicos añadidos a las colas de histonas activan o reprimen la expresión génica en función del residuo introducido.

Altas concentraciones de la metiltransferasa de H3K9, G9a, que adiciona grupos metilos a histonas H3 en lisina 9, promueve una cromatina compacta y el silenciamiento de genes, lo que se correlaciona con estadios avanzados y menor tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer ovárico. ⁽²⁰⁾ G9a se encuentra desregulada en otros cánceres como leucemia, pulmón y mama. ⁽³⁶⁾

Las modificaciones aberrantes de histonas tienen impacto en el pronóstico e invasión cancerosas. Los bajos niveles de acetilación de lisina (H3K9ac, H3K18ac, H4K12ac) y de metilación de lisina (H3K4me2, H4K20me3) y de metilación de arginina (H4R3me2) son marcadores de mal pronóstico en el cáncer mamario. ⁽¹⁵⁾

Una disminución de H3K4me2 también se vincula a supervivencia menor, mientras un nivel reducido de H3K4me3 presenta mejor pronóstico. ⁽¹⁵⁾

Los grupos metilos de histonas son eliminados por enzimas histona demetilinasas (HDM) o lisina demetilinasas (KDM). Algunas de estas enzimas parecen tener un importante papel en la quimiorresistencia a los fármacos en pacientes con cáncer, en especial la familia de KDM5. ⁽³⁷⁾

Inhibidores de lisina metil-transferasas (KMT)

El interés en EZH2 (metila H3K27) como blanco de medicamentos ha permitido el desarrollo de estrategias terapéuticas. El tazemetostat es actualmente el inhibidor de EZH2 más avanzado, con otros en ensayos como CPI-1205 y CPI-0209. ⁽⁵⁾

En un ensayo de fase 2, se observaron respuestas con tazemetostat en pacientes con recaída o un linfoma no Hodgkin resistente al tratamiento, entre ellos el 35% y el 69% de los pacientes con linfomas foliculares que albergaban EZH2 de tipo salvaje y mutante, respectivamente, con las correspondientes duraciones de respuesta de 13 y 11 meses; los resultados de este ensayo apoyaron su aprobación por la FDA en junio de 2020. ⁽²⁶⁾

Algunos inhibidores de DOT1L (H3K79 metil-transferasa): EPZ004777 y EPZ-5676 (pinometostat) se encuentran en ensayos clínicos. ⁽³⁶⁾

Acetilación aberrante de histonas en cáncer

La sobreexpresión de HDAC reduce la acetilación de histonas y la expresión genética. Con frecuencia la desregulación de genes silenciados en el cáncer se asocia con desacetilación aberrante de histonas. ⁽²¹⁾ Son raras las mutaciones de HDAC, pero la sobreexpresión de HDAC es frecuente en el cáncer, sobre todo en cánceres neuroendocrinos. ⁽¹⁴⁾

La clase I de HDAC se sobre-expresa en cánceres de mama, gastrointestinal, páncreas y pulmones. ⁽⁸⁾ HDAC1, 2, y 3 se encuentran frecuentemente en cáncer renal y linfoma de Hodgkin. ⁽⁸⁾ Las HDAC se sobre-expresan como HDAC1, HDAC2 y HDCA3 en cáncer prostático avanzado resistente a la castración. ⁽³⁸⁾

Por el contrario, las mutaciones HAT son comunes en diversos cánceres. ⁽¹⁴⁾ Las mutaciones en EP300 y CREBBP son a menudo de pérdida de función, reducen la acetilación de histonas y perjudican la interacción con sus factores de transcripción. ⁽²⁶⁾

La hiperacetilación de histonas de proto-oncogenes activa la expresión genética, mientras la hipoacetilación asociada con genes supresores tumorales, frecuentemente localizadas en regiones promotoras, silencia los respectivos genes, lo que recalca el importante papel dual de la acetilación de histonas en el origen y progresión del cáncer.^(14,15)

Peralta-Arrieta *et al.*⁽³⁹⁾ describen diferentes alteraciones epigenéticas en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas.

Inhibidores de HDAC

Los inhibidores de HDAC son citostáticos que por acetilación de histonas y proteínas no histonas alteran la replicación y reparación del ADN.⁽⁸⁾ Estos inhibidores interfieren la proliferación de células cancerosas al actuar en el ciclo celular, diferenciación y apoptosis. Por ejemplo, el butirato de sodio y tricostatina A paran el ciclo celular y la apoptosis en células de carcinoma del colon.⁽⁸⁾

Cuatro inhibidores de la HDAC - vorinostat, romidepsin, belinostat y panobinostat - han obtenido la aprobación de la FDA, y un quinto, la chidamida, ha recibido la aprobación reglamentaria en China.⁽⁸⁾ La acetilación global (por ejemplo, H3K9ac, H3K18ac, H3K23ac, H3K56ac, H4K5ac, H4K8ac y H4K16ac) resulta de la inhibición de la HDAC.

Al unir directamente a las HDAC, los inhibidores previenen la desacetilación de lisina, permitiendo una actividad HAT sin restricciones y la hiperacetilación.⁽²⁶⁾

Se desconoce el efecto de la alteración de la acetilación de proteínas citoplasmáticas, en comparación con la acetilación de histonas. El vorinostat y la romidepsina están aprobados por la FDA para el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T, la romidepsina y el belinostat están aprobados para el tratamiento de los linfomas periféricos de células T, y el panobinostat está aprobado en combinación con la dexametasona para el mieloma múltiple.⁽⁸⁾

La actividad de inhibidores de HDAC y la alta prevalencia de mutaciones en DNMT3A, TET2 e IDH2 de linfomas de células T, apoyan un origen epigenético de algunos de estos linfomas.⁽²⁶⁾

Sin embargo, las mutaciones recurrentes en genes de metilación del ADN del linfoma periférico de células T no se observaron en linfoma cutáneo de células T. Tabla II

Tabla II. Inhibidores de histona desacetilasa empleados en el cáncer

Medicamento	Diana molecular	Tratamiento
Panobinostat+ Bortezomib+ Dexametasona (Farydak, 2015)*	HDAC, clase I, II, IV	Mieloma múltiple
Belinostat (Belodaq, 2014)*	HDAC, clase I, II, IV	Linfoma periférico de células T
Romidepsina (Ixodax, 2009)*	HDAC1, 2	Linfoma cutáneo de células T, linfoma periférico de células T
Vorinostat (SAHA) (Zolinza, 2006)*	HDAC, clase I, II, IV	Linfoma cutáneo de células T
CG200745**	HDAC, clase I, II, IV	Tumores sólidos
CHR-3996**	HDAC, clase I	Tumores sólidos
CUDC-101**	HDAC, clase I, II	Carcinoma de células escamosas
CUDC-907**	HDAC, clase I, II	Mieloma múltiple, linfoma, tumores sólidos
Givinostat**	HDAC, clase I, II	Leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma Hodgkin
MPT0E028**	HDAC1, 2, 6	Tumores sólidos
Pracinostat**	HDAC, clase I, II, IV	Leucemia mielógena aguda, próstata
Quisinostat**	HDAC, clase I, II	Tumores sólidos, linfoma, linfoma cutáneo de células T
Resminostat**	HDAC, clase I, II	Colo-rectal, carcinomahepatocelular, linfoma Hodgkin
Chidamida**	HDAC1, 2, 3, 10	Mama, cáncer pulmonar de células no pequeñas
Entinostat**	HDAC1, 2, 3	Cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores sólidos
Mocetinostat**	HDAC, clase I, IV	Tumores sólidos y hematológicos
Ricolinostat**	HDAC6	Mieloma múltiple, linfoma
Tacedinalina**	HDAC, clase I	Pulmón, páncreas, mieloma múltiple
AR-42**	HDAC, clase I, II	Leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple
Fenilbutirato**	HDAC, clase I, II	Tumores sólidos y hematológicos
Pivanex**	HDAC, clase I, II	Cáncer de pulmón de células no pequeñas, mieloma, leucemia linfocítica crónica
Ácido valproico**	HDAC, clase I, II	Tumores sólidos y hematológicos
HDAC: histona deacetilasa (del inglés, <i>histone deacetylases</i>)		
* Aprobado por U.S. Food and Drug Administration-FDA (nombre comercial, año de aprobación)		
** En fase de ensayos clínicos		

Desregulación de ARN no codificantes en cáncer

La desregulación de miARN durante el cáncer puede deberse a un descontrol genético o epigenético de sus genes, trastornos del control transcripcional de miARN y la síntesis aberrante de miARN. ⁽³⁰⁾ La inestabilidad genómica del cáncer con frecuencia varía el número de copias de miARN debido a la amplificación o deleción de genes. ⁽³⁰⁾ La hipermetilación de islas CpG cerca de los genes de miARN induce represión transcripcional.

Uno de los más conocidos miARN oncogénicos es miR-21, que tiene como genes diana los supresores PTEN, TPM1, TIMP3, y PDCD4, lo que sugiere un papel en la invasión y metástasis.⁽²²⁾

En el origen y progresión del cáncer de células escamosas de la cavidad bucal participan miR21, miR24, miR221, miR375, miR335, miR-296, miR-206, miR-23c, miR-1277 y miR181d, mientras que miR-31 y miR-130b inhiben la metástasis.⁽⁴⁰⁾

En el cáncer del pulmón se presentan frecuentemente lncARN asociados al tumor como HOTAIR, H19, MALAT1, ANRIL, y GAS5, aunque se detectan más miARN (miR-21, miR-495, miR-661, miR-3607-3p y miR-181b).⁽³²⁾

Terapias basadas en ARN no codificantes

En las células normales, la expresión de miARN se regula por factores de transcripción como p53, c-Myc, E2F, Twist y STAT3.⁽³⁰⁾ Durante la carcinogénesis, la anormal expresión y funcionamiento de estos factores altera la expresión de miARN involucrados en el crecimiento celular, diferenciación, apoptosis, metástasis y angiogénesis.⁽³⁰⁾

El tratamiento basado en estos ARN se fundamenta en la inhibición de miARN oncogénicos o en la restauración de los miARN supresores tumorales.⁽³⁰⁾ Los miARN miméticos son oligonucleótidos sintéticos análogos al miARN que restauran la actividad supresora tumoral de estos ARN.

Los antagonistas miARN son oligonucleótidos sintéticos sin sentido que antagonizan la diana oncogénica de miARN al unirse a estos ARN mediante complementariedad de bases, lo que inhibe la funcionalidad de la diana de microARN.

Las esponjas de miARN son nucleótidos sintéticos que engañan a los miARN oncogénicos para reducir la abundancia funcional de miARN.⁽³⁰⁾ Las esponjas compiten con el ARN mensajero para unirse al miARN objetivo. Una vez atrapados por las esponjas, los miARN objetivos no interactúan con los ARN mensajeros. Estas esponjas son funcionalmente similares a los antagonistas de miARN, excepto por la diferencia de tamaño y normalmente, albergan múltiples sitios en tándem para el miARN objetivo.⁽³⁰⁾

Las terapéuticas basadas en miARN se están probando en ensayos clínicos. Por ejemplo, MRX34 (miR-34a mimético) en tumores sólidos y mesomiR-1 (miR-16 mimético) en el mesotelioma pleural maligno y el cáncer pulmonar de células no pequeñas. ⁽³²⁾

La melatonina induce la expresión de miARN y sus genes relacionados en el cáncer mamario, lo que indica un efecto antioncogénico. ⁽⁴¹⁾ Además, el tratamiento con este compuesto influye sobre los patrones de metilación del ADN al regular en baja genes oncogénicos (EGR3 y POU4F2/Brn-3b) y en alta el gen supresor GPC3. ⁽⁴¹⁾

Terapias epigenéticas combinadas contra el cáncer

La terapéutica epigenética se ha combinado con las quimioterapias clásicas, las terapias dirigidas, otros agentes epigenéticos e inhibidores de los puntos de controles inmunológicos para ampliar las tasas de respuesta entre los pacientes con cánceres hematológicos y tumores sólidos. ⁽²⁶⁾

Sin embargo, los resultados clínicos han sido a menudo decepcionantes. Hasta la fecha, sólo la combinación de panobinostato, bortezomib y dexametasona ha recibido la aprobación de la FDA. ⁽²⁶⁾ Las combinaciones de inhibidores DNMT-HDAC se identificaron como sinérgicas en 1983, pero no hay pruebas consistentes de sus beneficios en la leucemia mieloide aguda.

El ácido valproico, un inhibidor de HDAC se encuentra en ensayos clínicos. ⁽⁸⁾ Parece eficaz combinado con otros agentes anticancerosos en el tratamiento de leucemia linfocítica, leucemia mieloide aguda, melanoma, infecciones por VIH y síndrome linfoproliferativo autoinmune. ⁽⁸⁾ El entinostat, derivado sintético que inhibe la clase I y II de las HDAC, es inductor selectivo de la autofagia desarrollado por Syndax Pharmaceuticals con exemestane para el cáncer mamario avanzado. Se aprobó por FDA combinado con otros compuestos.

Los flavonoides y polifenoles dietéticos se recomiendan conjuntamente con medicamentos anticancerosos por su papel en la modulación de cambios epigenéticos en cánceres como mamario. ^(1,42) El fenil-butilato es un inhibidor de HDAC que favorece la eficacia de medicamentos citotóxicos (paclitaxel y doxorubicin) en combinación con ácido 13-cis-retinoico. ⁽¹⁶⁾

Panobinostat y decitabina se han combinado con la tradicional quimioterapia, temozolomida para el tratamiento del melanoma resistente, con mejores resultados en la estabilización y remisión de la enfermedad. ⁽¹⁵⁾ Un estudio con vorinostat y el anticuerpo bevacizumab mostró mayor tolerancia y eficacia en el tratamiento del carcinoma renal cuando se comparó con la terapia simple. Sin embargo, el tratamiento por separado con azacitidina, ácido valproico y carboplatina, redujo el tamaño tumoral, pero al combinarse produjo efectos adversos como fatiga, neutropenia y alteraciones mentales. ⁽¹⁵⁾ Un resumen de fármacos epigenéticos aparecen en la tabla III.

Tabla III. Inhibidores de la metilación y demetilación de histonas empleados en el cáncer

Medicamento	Diana molecular	Tratamiento
Tazemetostat (EPZ-6438, 2020)*	EZH2 (enhancer of Zeste 2)	Tumores sólidos, linfoma de célula B grande difuso, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mesotelioma maligno
EPZ00477**	DOT1L (lisina metiltransferasa)	Leucemia
Pinometostat (EPZ-5676)**	DOT1L (lisina metiltransferasa)	Cáncer hematológico
DZNep**	EZH2 (<i>enhancer of Zeste 2</i>)	Mama, colon, próstata
GSK126**	EZH2 (<i>enhancer of Zeste 2</i>)	Linfoma de célula B grande difuso
GSK343**	EZH2 (<i>enhancer of Zeste 2</i>)	Cáncer ovárico
EPZ005687**	EZH2 (<i>enhancer of Zeste 2</i>)	EZH2 mutant non-HL
E11**	EZH2 (<i>enhancer of Zeste 2</i>)	Linfoma de célula B grande difuso
UNC1999**	EZH2 (<i>enhancer of Zeste 2</i>)	Linfoma de célula B grande difuso
BIX-01294**	G9A (lisina metil-transferasa específica de H3K9)	Leucemia, vejiga
UNC0638**	G9A (lisina metil-transferasa específica de H3K9)	Leucemia mielógena aguda, mama
Chaetocin**	SUV39H1 (histona metil-transferasa)	Linfoma
GSK3326595**	PRMT5 (metilarginina)	Tumores sólidos, linfoma Hodgkin
AMI-408**	PRMT1(metilarginina)	Leucemia mielógena aguda
ORY-1001**	LSD1 (lisina específica-demetilasa 1)	Leucemia mielógena aguda
GSK2879552**	LSD1 (lisina específica-demetilasa 1)	Leucemia mielógena aguda, carcinoma pulmonar de células pequeñas refractario
GSK354, GSK690**	LSD1 (lisina específica-demetilasa 1)	Leucemia mielógena aguda
NCD25, NCD38**	LSD1 (lisina específica-demetilasa 1)	Síndrome mielodisplásico

	1)	
Tranylcypromine**	LSD1 (lisina específica-demetilasa 1)	Leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico
4SC-202**	HDAC-LSD1	Cáncer hematológico
EPT-103182**	KDM5B (lisina demetilasa)	Cánceres sólidos y hematológicos
CPI-1205**	EZH2 (<i>enhancer of Zeste 2</i>)	Leucemia de células B, tumores sólidos y cáncer prostático resistente a castración
CPI-0209**	EZH2 (<i>enhancer of Zeste 2</i>)	Tumores sólidos
DS-32018	EZH2 (<i>enhancer of Zeste 2</i>)	Leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, cáncer pulmonar de células pequeñas, leucemia de células B
* Aprobado por U.S. Food and Drug Administration-FDA (nombre comercial, año de aprobación)		
** En fase de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos		

Conclusiones

Las alteraciones epigenéticas, como los defectos de metilación del ADN y las modificaciones aberrantes de las histonas, se producen en todos los cánceres y aparecen a lo largo de la historia natural de carcinogénesis, detectándose los cambios en el inicio temprano, la progresión y, en última instancia, la recurrencia y la metástasis.

La determinación de estos marcadores tiene importancia clínica para identificar las poblaciones de pacientes de riesgo, perfeccionar los criterios de diagnóstico y proporcionar factores de pronóstico y predicción para orientar las decisiones de tratamiento.

La naturaleza reversible de las modificaciones epigenéticas ofrece una oportunidad para el tratamiento y aun la prevención del cáncer con fármacos específicos, allanando el camino para una medicina personalizada.

Referencias Bibliográficas

1. Arora I, Sharma M, Tollefsbol TO. Combinatorial Epigenetics Impact of Polyphenols and Phytochemicals in Cancer Prevention and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019[citado 24/12/2020];20(18):4567. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769666>

2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico. La Habana: MINSAP; 2018.

3. Bermúdez Garcell A, Serrano Gámez NB, Teruel Ginés R, Leyva Montero MD, Naranjo Coronel AA. Biología del cáncer. CCM. 2019 [citado 24/12/2020]; 23(4). Disponible en: <http://www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3350>

4. Zhao R, Choi BY, Lee MH, Bode AM, Dong Z. Implications of Genetic and Epigenetic Alterations of CDKN2A (p16^{INK4a}) in Cancer. EBioMedicine.2016[citado 24/12/2020];8:30-39. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396416301529?via%3Dihub>

5. Nebbioso A, Tambaro FP, Dell'Aversana C, Altucci L. Cancer epigenetics: Moving forward. PLoS Genet. 2018[citado 24/12/2020];14(6):1007362. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1007362>

6. Krause BJ, Castro Rodríguez JA, Uauy R, Casanello P. Conceptos generales de epigenética: proyecciones en pediatría. Rev Chil Pediatr. 2016[citado 12/09/2020]; 87(1):4-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.12.002>

7. Werner RJ, Kelly AD, Issa JP. Epigenetics and Precision Oncology. Cancer J. 2017[citado 24/12/2020];23(5):262-269. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708865>

8. Hassell KN. Histone Deacetylases and their Inhibitors in Cancer Epigenetics. Diseases. 2019[citado 24/12/2020];7(4):57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6955926>

9. Baylin SB, Jones PA. Epigenetic Determinants of Cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016[citado 24/12/2020];8(9):a019505. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5008069>

10. Bermúdez Garcell A, Serrano Gámez NB, Teruel Ginés R, Sánchez Sánchez R, Sigcho Romero CR. Mecanismos básicos de la epigenética. CCM. 2020 [citado 07/09/2020]; 24(1). Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3448>

11. Rojas Moreno AP, Bruges RE, Cañas Arboleda A, Jaramillo García LF. Regulación epigenética en cáncer de pulmón: implicaciones para el clínico. Univ Méd. 2016[citado 24/12/2020];57(3):332-347. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.umed57-3.recp>

12. Feinberg AP. The Key Role of Epigenetics in Human Disease Prevention and Mitigation. N Engl J Med. 2018[citado 24/12/2020]; 378(14):1323-1334. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1402513>

13. Fernández Barrena MG, Arechederra M, Colyn L, Berasain C, Avila MA. Epigenetics in hepatocellular carcinoma development and therapy: The tip of the iceberg. JHEP Rep. 2020[citado 24/02/2021];2(6):100167. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7585149/#!po=17.5676>

14. Audia JE, Campbell RM. Histone Modifications and Cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016[citado 24/12/2020];8(4):019521. Disponible en: <https://cshperspectives.cshlp.org/content/8/4/a019521.full.pdf>

15. Miranda Furtado CL, Dos Santos Luciano MC, Da Silva Santos R, Pessoa Furtado G, Odorico Moraes M, Pessoa C. Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. Epigenetics. 2019[citado 24/12/2020];14(12):1164-1176. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6791710>

16. Jung G, Hernández Illán E, Moreira L, Balaguer F, Goel A. Epigenetics of colorectal cancer: biomarker and therapeutic potential. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020[citado 24/12/2020];17(2):111-130. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228650>

17. Bennett RL, Licht JD. Targeting Epigenetics in Cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2018[citado 24/12/2020];58:187-207. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5800772>
18. Rodríguez Duque R, Miguel Soca PE. Farmacogenómica: principios y aplicaciones en la práctica médica. *Rev Haban Cienc Méd.* 2020 [citado 24/12/2020];19(6). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3128>
19. Dunn J, Rao S. Epigenetics and immunotherapy: The current state of play. *Mol Immunol.* 2017[citado 24/12/2020];87:227-239. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.04.012>
20. Moufarrij S, Dandapani M, Arthofer E, Gomez S, Srivastava A, Lopez Acevedo M, *et al* . Epigenetic therapy for ovarian cancer: promise and progress. *Clin Epigenetics.* 2019[citado 24/12/2020];11:7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334391>
21. Boon Toh T, Jieh Lim J, Kai-Hua Chow E. Epigenetics in cancer stem cells. *Mol Cancer.* 2017[citado 24/12/2020];16:29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5286794>
22. Gaździcka J, Gołąbek K, Strzelczyk JK, Ostrowska Z. Epigenetic Modifications in Head and Neck Cancer. *Biochem Genet.* 2020[citado 24/12/2020];58(2):213-244. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113219>
23. Natanzon Y, Goode EL, Cunningham JM. Epigenetics in ovarian cancer. *Semin Cancer Biol.* 2018[citado 24/12/2020];51:160-169. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5976557>
24. Tiffon C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2018[citado 24/12/2020];19(11):3425. Disponible en: <https://www.mdpi.com/resolver?pii=ijms19113425>

25. Mafficini A, Scarpa A. Genetics and Epigenetics of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev.* 2019[citado 24/12/2020];40(2):506-536. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6534496>
26. Bates SE. Epigenetic Therapies for Cancer. *N Engl J Med.* 2020[citado 07/09/2020]; 383:650-63. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1805035>
27. Park JW, Han JW. Targeting epigenetics for cancer therapy. *Arch Pharm Res.* 2019[citado 24/12/2020];42(2):159-170. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6399185>
28. Chiappinelli KB, Zahnow CA, Ahuja N, Baylin SB. Combining Epigenetic and Immunotherapy to Combat Cancer. *Cancer Res.* 2016[citado 24/12/2020];76(7):1683-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873370>
29. Chow WA. Chondrosarcoma: biology, genetics, and epigenetics. *F1000Res.* 2018[citado 24/12/2020];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6248264>
30. Rahman MM, Brane AC, Tollefsbol TO. Micro RNAs and Epigenetics Strategies to Reverse Breast Cancer. *Cells.* 2019[citado 24/12/2020];8(10):1214. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829616>
31. Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2016[citado 24/12/2020];27(8):1449-1455. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419347179?via%3Dihub>
32. Shi YX, Sheng DQ, Cheng L, Song XY. Current Landscape of Epigenetics in Lung Cancer: Focus on the Mechanism and Application. *J Oncol.* 2019[citado 24/12/2020];2019: 8107318. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6930737>

33. Wilson CL, Mann DA, Borthwick LA. Epigenetic reprogramming in liver fibrosis and cancer. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017[citado 24/12/2020];121: 124-132. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X17302351>
34. Dutta R, Zhang TY, Köhnke T, Thomas D, Linde M, Gars E, *et al.* Enasidenib drives human erythroid differentiation independently of isocitrate dehydrogenase 2. *J Clin Invest.* 2020[citado 24/12/2020]; 130(4): 1843–1849. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108889/?report=reader>
35. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Mims AS, Prince GT, *et al.* Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood.* 2020[citado 24/12/2020]; 135(7): 463–471. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019193/?report=reader>
36. Rugo HS, Jacobs I, Sharma S, Scappaticci F, Paul TA, Jensen-Pergakes K, *et al.* The Promise for Histone Methyltransferase Inhibitors for Epigenetic Therapy in Clinical Oncology: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020[citado 24/12/2020]; 37(7): 3059–3082. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7467409/?report=reader>
37. Plch J, Hrabeta J, Eckschlager T. KDM5 demethylases and their role in cancer cell chemoresistance. *Int J Cancer.* 2019[citado 24/12/2020];144(2):221-231. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.31881>
38. Moreira-Silva F, Camilo V, Gaspar V, Mano JF, Henrique R, Jerónimo C. Repurposing Old Drugs into New Epigenetic Inhibitors: Promising Candidates for Cancer Treatment? *Pharmaceutics.* 2020[citado 24/12/2020]; 12(5): 410. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284583/?report=reader>
39. Peralta Arrieta I, Armas López L, Zúñiga J, Ávila Moreno F. Epigenetics in non-small cell lung carcinomas. *Salud Pública Méx.* 2020[citado 24/12/2020];61(3): 318-328. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/10089>

40. Cuétara Lugo EB, Reyes Reyes E, Correa Aguila R. Rol de la epigenética en la fisiopatología del cáncer bucal. Rev Cub Oncol. 2020[citado 24/12/2020];18(1). Disponible en: <http://www.revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/3>

41. Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X, Zhang JJ, Xu DP, Li HB. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. Oncotarget. 2017[citado 24/12/2020];8(24):39896-39921. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5503661>

42. Selvakumar P, Badgeley A, Murphy P, Anwar H, Sharma U, Lawrence K, *et al.* Flavonoids and Other Polyphenols Act as Epigenetic Modifiers in Breast Cancer. Nutrients. 2020[citado 24/12/2020]; 12(3): 761. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/761>

Financiamiento

Autofinanciado.

Conflicto de intereses

Los autores no refieren conflicto de intereses.



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)