

Metilación y cáncer

SUSANA BENLLOCH CARRIÓN

Hospital General Universitario de Alicante. Unidad de Investigación. Alicante. España.

Puntos clave

● El cáncer es una enfermedad genética y epigenética.

● La metilación del ADN es un proceso epigenético que participa en la regulación de la expresión génica de 2 maneras: a) directamente, al impedir la unión de factores de transcripción, y b) indirectamente propiciando la estructura "cerrada" de la cromatina.

● Las enzimas ADN metiltransferasas (DNMT), durante la replicación del ADN, metilan el carbono 5' de las citosinas de la cadena recién sintetizada, y así mantienen la memoria del estado metilado en la molécula hija de ADN.

● Los 2 niveles de metilación pueden presentarse en forma individual o simultánea. En general, la hipermetilación está involucrada con el silenciamiento de genes, y la hipometilación con la sobreexpresión de ciertas proteínas involucradas en los procesos de invasión y metástasis.

● El tratamiento con inhibidores de DNMT, las histonas deacetilasas e histonametiltransferasas abren una posible y nueva vía en el tratamiento del cáncer.



Roger Ballabre

Tradicionalmente, el cáncer se ha definido como un grupo de enfermedades que resultan de la acumulación progresiva de diversas anomalías genéticas, entre las que se incluyen mutaciones en genes supresores de tumores, oncogenes y aberraciones cromosómicas. Desde hace unos años, se asume además que en el desarrollo del cáncer también participan de forma decisiva los cambios o las alteraciones epigenéticas. La epigenética (del griego *epi*, 'en' o 'sobre') se refiere a los cambios reversibles en el ADN, que en última instancia regulan la expresión/no expresión de un gen atendiendo a las condiciones exteriores. El epigenoma es, por tanto, la información epigenética global de un organismo.

Cambios epigenéticos

Cualquier modificación del ADN que altere la estructura de un gen sin modificar su secuencia básica puede ser un cambio epigenético¹. Los 2 más frecuentes son la metilación y la modificación de las histonas por acetilación².

La metilación es un proceso químico que induce la inhibición de la expresión de un gen en el ámbito de la transcripción. En el desarrollo tumoral, esto ocurre en múltiples genes supresores de tumores que, en condiciones normales, actúan como freno del proceso carcinogénico y evitan que las células se dividan descontroladamente, pero que en presencia de esta alteración química se inactivan³.

La herencia epigenética resulta de la transmisión de secuencias de información, que no se localiza en la secuencia nucleotídica que conforma el ADN de cualquier célula, a sus descendientes durante la división celular, en la etapa de meiosis o mitosis. Así, la información epigenética modula la expresión de los genes, sin alterar la secuencia de ADN^{4,5}. Las alteraciones epigenéticas se producen dentro de un contexto amplio de alteraciones que se extienden a la cromatina en las células neoplásicas, en comparación con las células normales de las cuales han derivado⁶. Esto incluye tanto ganancias como pérdidas de metilación de ADN, como también patrones alterados de modificación de histonas⁷. El silenciamiento debido a episodios epigenéticos afecta a genes que se encuentran en todas las rutas celulares. El hecho más estudiado es la represión transcripcional de genes supresores de tumores. En la actualidad hay una larga lista de genes supresores silenciados por metilación aberrante, y ésta se incrementa a una gran velocidad debido a los múltiples grupos de investigación involucrados en el estudio de la epigenética del cáncer⁸. Esta supresión de la expresión génica se asocia con una metilación anormal o aberrante en ciertas islas de dinucleótidos CpG localizadas mayoritariamente en las zonas promotoras de los genes. Una isla CpG es una región de ADN de alrededor de 500 pares de bases con alto contenido en dinucleótidos CG (citosina-guanina) y donde el ratio de los dinucleótidos CpG esperado y observado es mayor de 0,6. Además, se localizan cerca del promotor del gen, el cual no está metilado en la línea germinal⁷.

Por medio de este mecanismo de silenciamiento, se reduce o elimina la expresión de los genes supresores de tumores en la célula cancerígena, de modo que no pueden desarrollar su función represora de ciclo celular. La identificación de genes

que están hipermetilados (dando lugar a un silenciamiento de genes)⁸ o hipometilados (dando lugar a un nivel de transcripción elevado y que suelen afectar a algunos oncogenes) nos puede conducir al descubrimiento de nuevos factores que podrían ser importantes para la iniciación del tumor y su progresión⁹. Cabe resaltar que el silenciamiento de genes supresores de tumores facilita la progresión del tumor y, a su vez, la acumulación de múltiples aberraciones genéticas (mutaciones, pérdida de heterocigosidad, etc.) y/o epigenéticas⁷.

El ADN se metila en la posición 5' (C5) del anillo de la citosina, casi exclusivamente en el contexto de los dinucleótidos CpG, los cuales están muy poco representados en el genoma debido a la deaminación espontánea de la 5-metilcitosina para convertirse en timina, por medio de unas enzimas llamadas ADN metiltransferasas (DNMT)^{10,11}. Una vez que las citosinas se han metilado, una familia de proteínas, las MBD (del inglés *methyl-CpG binding domain proteins* [proteínas ligadoras de metil-CpG]) se unen a los dinucleótidos CpG metilados, y seleccionan otros factores para formar un complejo que altera la conformación del ADN y de la cromatina hacia una configuración más estable y silente¹². Mientras que la metilación de dinucleótidos CpG es en sí mutagénica (la deaminación de la metilcitosina puede provocar transiciones de los nucleótidos de C a T, si no se corrigen), se cree que el silenciamiento de los genes supresores de tumores y de la reparación del ADN mediante la hipermetilación del promotor puede ser el mecanismo predominante que promueve la carcinogénesis^{5,9}.

Tratamiento epigenético del cáncer

La inactivación de las DNMT es la forma más efectiva de inhibir la metilación del ADN y reestablecer los patrones normales. Sin embargo, actuar específicamente sobre estas enzimas supone un problema de falta de especificidad y conduce, en paralelo, a la hipometilación del genoma. Por lo tanto, con la inhibición de las DNMT no esperaríamos la reactivación directa de un conjunto específico de genes, sino una disminución general del grado de metilación con la consecuente reactivación de algunos genes al azar. En células neoplásicas, aunque se observa de forma específica la hipermetilación de las zonas promotoras de muchos genes supresores de tumores, coexiste de forma global una hipometilación del resto del genoma⁹. El uso de agentes demetilantes pueden agravar la situación, e incluso dar lugar a un grado más bajo de metilación global y, por tanto, de activación de genes que deben estar silenciados, como los oncogenes. Así, el uso de muchos de estos agentes demetilantes no está bien definido desde un punto de vista de aplicación clínica, por lo que actualmente se están llevando a cabo diversos ensayos clínicos con el fin de evaluar su beneficio en pacientes con cáncer¹³. Los inhibidores de histonas acetilasa inducen la hiperacetilación de histonas que modulan la estructura de la cromatina y la expresión génica. Estos inhibidores también inducen la detención en el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis de las células tumorales¹⁴.

Conclusiones

El hecho de que los cambios epigenéticos sean tan prevalentes en cáncer y desempeñen un papel decisivo en su biología ha dado lugar a una aproximación terapéutica novedosa, en la que el objetivo es revertir el silenciamiento de los genes. Los inhibidores de las DNMT y de las histonas deacetilasas están en fase de desarrollo y se estudia su tratamiento como agente único o en combinación con otras modalidades terapéuticas, como la quimioterapia, la inmunoterapia o la radioterapia.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell*. 2007;128:683-92.
- Jones PA, Laird PW. Cancer epigenetics comes of age. *Nat Genet*. 1999;21:163-7.
- Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA, Michels R, Saccomanno G, Gabrielson E, et al. Aberrant methylation of p16(INK4a) is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:11891-6.
- Bachman KE, Park BH, Rhee I, Rajagopalan H, Herman JG, Baylin SB, et al. Histone modifications and silencing prior to DNA methylation of a tumor suppressor gene. *Cancer Cell*. 2003;3:89-95.
- Baylin SB. DNA methylation and gene silencing in cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;2 Suppl 1:S4-S11.
- Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet*. 2007;8:286-98.
- Robertson KD. DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet*. 2005;6:597-610.
- Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*. 2003;349:2042-54.
- Eckhardt F, Beck S, Gut IG, Berlin K. Future potential of the Human Epigenome Project. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004;4:609-18.
- Baylin SB, Herman JG. DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. *Trends Genet*. 2000;16:168-74.
- Majumder S, Ghoshal K, Datta J, Smith DS, Bai S, Jacob ST. Role of DNA methyltransferases in regulation of human ribosomal RNA gene transcription. *J Biol Chem*. 2006;281:22062-72.
- Ghoshal K, Majumder S, Datta J, Motiwala T, Bai S, Sharma SM. Role of human ribosomal RNA (rRNA) promoter methylation and of methyl-CpG-binding protein MBD2 in the suppression of rRNA gene expression. *J Biol Chem*. 2004;279:6783-93.
- Brown R, Strathdee G. Epigenomics and epigenetic therapy of cancer. *Trends Mol Med*. 2002;8:S43-8.
- Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nature Reviews*. 2006;5:37-50.

Bibliografía recomendada

Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell*. 2007;128:683-92.

Es una revisión muy actualizada por parte de 2 de los autores más comprometidos en el estudio de la epigenética, donde revisan los avances más recientes en el entendimiento de cómo las alteraciones epigenéticas participan en los estadios más tempranos de la neoplasia, y discuten las implicaciones de estos avances en las estrategias para controlar el cáncer.

Ballestar E, Esteller M. The impact of chromatin in human cancer: linking DNA methylation to gene silencing. *Carcinogenesis*. 2002;23:1103-9.

Durante mucho tiempo, se ha considerado a la cromatina como una estructura inerte cuyo único papel era mantener el ácido desoxirribonucleico compactado y confinado dentro del núcleo eucariótico. Los autores, a partir de sus estudios y los de otros autores, revisan el papel de la cromatina en el control de la actividad de los genes.

Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nature Reviews*. 2006;5:37-50.

El tratamiento epigenético del cáncer se basa en la premisa de que las aberraciones epigenéticas son potencialmente reversibles, y permiten a las células malignas revertir a un estado normal. Los autores revisan los fármacos que se encuentran en fase de experimentación, cuya diana son las enzimas involucradas en la regulación epigenética del cáncer.

Robertson KD. DNA methylation and human disease. *Nature Reviews*. 2005;6:597-610.

La metilación del ácido desoxirribonucleico es una modificación epigenética crucial del genoma que está involucrada en regular muchos procesos celulares. Éstos incluyen el desarrollo embriogénico, la transcripción, la estructura de la cromatina, la inactivación del cromosoma X, la impronta génica y la estabilidad cromosómica. Consistentemente con estos papeles tan importantes que se le han atribuido, se han visto asociadas un gran número de enfermedades, tal como argumenta el autor en esta revisión.