



**Universidad Autónoma del
Estado de Morelos**
Facultad de Farmacia



**“Mecanismos de acción de fármacos dirigidos contra
alteraciones epigenéticas en modelos de cáncer”**

TESIS

Para obtener el grado de
Licenciada en Farmacia

Presenta

C. Miriam Guzmán Vergara

Directores de tesis

Dra. Leticia González Maya

Dr. Erick Ayala Calvillo

Cuernavaca, Morelos

mayo 2024

Tabla de contenido

1.ABSTRACT/RESUMEN	4-5
2.MARCO TEÓRICO	6
2.1 Epigenética	6
2.1.1 Metilación del ADN	7
2.1.2 Modificación de histonas.....	9
2.2 Cáncer	11
2.2.1 Epidemiología del cáncer.....	12
2.2.2 Características del cáncer	14
2.2.3 Biología molecular del cáncer.....	15
2.2.3.1 Alteraciones genéticas:	15
2.2.3.2 Alteraciones epigenéticas:.....	17
2.2.4 Interacción de mecanismos epigenéticos alterados en cáncer.....	19
2.2.5 Tratamientos en cáncer	20
2.2.5.1 Tratamientos clásicos.....	20
2.2.5.2 Tratamientos modernos:.....	22
2.2.5.3 Tratamientos recientes: ¿fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas?	24
3.JUSTIFICACIÓN	25
4.HIPOTESIS	26
5.OBJETIVO GENERAL	26
5.1 OBJETIVOS PARTICULARES	26
6. METODOLOGÍA	26
7. RESULTADOS	27
8. DISCUSIÓN	47
9. CONCLUSIONES	50
10. REFERENCIAS	52

Índice de tablas

Tabla 1. Estudios seleccionados para el análisis descriptivo en la investigación bibliográfica.	29
Tabla 2. Fármacos que actúan por medio de la metilación del ADN que se encuentran en estudios clínicos y estudios preclínicos.	35
Tabla 3. Fármacos que actúan por medio de acetilación de histonas que se encuentran en estudios clínicos y estudios preclínicos.	39
Tabla 4. Asociación de los mecanismos de acción con las características estructurales de los fármacos inhibidores de DNMT dirigidos a alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer.	42
Tabla 5a. Asociación de los mecanismos de acción con las características estructurales de los fármacos inhibidores de HDAC dirigidos a alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer.	45
Tabla 5b. Asociación de los mecanismos de acción con las características estructurales de los fármacos inhibidores de HDAC dirigidos a alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer.	46

Índice de figuras

Figura 1. Mecanismos epigenéticos que contribuyen a la regulación génica	6
Figura 2. Mecanismo de metilación de DNMT sobre citosina.....	7
Figura 3. Estructura de las isoformas de DNMT.....	8
Figura 4. Residuos de aminoácidos de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 que son sujetos a modificaciones covalentes: acetilación y metilación.....	10
Figura 5. Cinco principales tipos de cáncer diagnosticados en 2020.	13
Figura 6. Datos mundiales de incidencia y mortalidad	13
Figura 7. Características (Hallmarks; “sellos de identidad”) del cáncer.....	15
Figura 8. Alteraciones epigenéticas en cáncer.....	19
Figura 9. Metodología a seguir para la realización del presente proyecto	28
Figura 10. Línea del tiempo desde el descubrimiento y evaluación preclínica hasta la aprobación y/o comercialización de fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas.....	31
Figura 11. Una ilustración simplista de las diversas funciones de HDAC y HDACi que regulan diferentes etapas del cáncer	32
Figura 12. Mecanismo de acción de los distintos tipos de inhibidores de las DNMT’s (análogos de nucleósidos y no análogos)	34
Figura 13. Una ilustración de las diversas funciones de HDAC y HDACi que regulan diferentes etapas del cáncer a través de múltiples mecanismos diferentes y cambian diferentes procesos biológicos.....	36
Figura 14. Mecanismo de acción de los distintos tipos de inhibidores de las HDAC (distintos grupos estructurales)	37
Figura 15. Estructura de fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas (epifármacos) aprobados por la FDA para el tratamiento del cáncer.....	40

1. ABSTRACT/RESUMEN

Epigenetic processes don't modify the sequence of genes, but control their protein expression for multiple molecular and cellular processes, under normal and pathological conditions. In the particular case of cancer, although genetic mutations are widely associated with its development, there is increasing evidence that epigenetic alterations can also influence carcinogenesis. Due to the above, in recent years the interest of academic laboratories, research centers and pharmaceutical companies in the design and development of so-called epigenetic enzyme modulators has increased, drugs targeting epigenetic alterations or "epidrugs" for cancer treatment.

The objective of this study is to study the mechanisms of action associated with the structural characteristics of different drugs aimed at epigenetic alterations in the treatment of cancer.

We carried out a systematic bibliographic review of the existing scientific literature on the structural characteristics and mechanism of action of drugs with epigenetic effect, as well as a complementary search in cheminformatics databases ("Drugbank" and "PubChem").

Among the most important results, we found that there is a large number of potential epidrugs, in preclinical and clinical studies, but only 6 have been approved by the FDA for the treatment of cancer (Azacitidine, Vidaza®; decitabine, Dacogen®; Vorinostat, Zolinza®; Romidepsin, Istodax®; Belinostat, Beleodaq®; Panobinostat, Farydak®). It should be noted that, despite their structural differences, all potential epidrugs and approved epidrugs can be classified by their mechanism of action as DNMT inhibitors (nucleoside analogues and covalent non-nucleosides) and HDAC inhibitors (hydroxamic acids, hydroxamin acids modified with acid derivatives with thiol or sulfur group).

Therefore, drugs aimed at epigenetic alterations in cancer treatment have different mechanisms of action associated with specific structural characteristics that allow the classification of various groups and sub groups (covalent DNA methyltransferase inhibitors of the nucleoside analogues, decitabine and azacitidine; histone deacetylase inhibitors of the hydroxamic and derivatives, Vorinostat, Belinostat y Panobinostat; histone deacetylase inhibitors of the cyclic peptide type, romidepsine). Finally, it is important to continue researching the properties and pharmacological characteristics of epidrugs so that health professionals have clear information that allows their comprehensive management.

RESUMEN

Los complejos procesos epigenéticos no modifican la secuencia de los genes, pero controlan su expresión proteica para múltiples procesos moleculares y celulares, en condiciones normales y patológicas. En el caso particular del cáncer, aunque las mutaciones genéticas están ampliamente asociadas con su desarrollo, cada vez hay más evidencias de que las alteraciones epigenéticas también pueden incidir en la carcinogénesis. Por lo anterior, en los últimos años ha aumentado el interés de laboratorios académicos, centros de investigación y empresas farmacéuticas por el diseño y desarrollo de los denominados moduladores de enzimas epigenéticas, fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas o “epifármacos” para el tratamiento del cáncer.

El presente estudio tiene como objetivo estudiar los mecanismos de acción asociados a las características estructurales de los distintos fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer.

Nosotros realizamos una revisión bibliográfica tipo sistemática de la literatura científica existente sobre las características estructurales y el mecanismo de acción de fármacos con efecto epigenético, así como una búsqueda complementaria en bases de datos quimioinformáticas (“Drugbank” y “PubChem”)

Entre los resultados más importantes, encontramos que existe un gran número de potenciales “epifármacos”, en estudios preclínicos y/o clínicos, pero solamente 6 han sido aprobados por la FDA en el tratamiento del cáncer (Azacitidina, Vidaza®; decitabina, Dacogen®; Vorinostat, Zolinza®; Romidepsina, Istodax®; Belinostat, Beleodaq®; Panobinostat, Farydak®). Cabe destacar que, pese a sus diferencias estructurales todos los potenciales epifármacos y epifármacos aprobados, se pueden clasificar por su mecanismo de acción en inhibidores de las DNMT’s (los análogos de nucleósidos y los no nucleósídicos covalentes) e inhibidores de las HDAC (ácidos hidroxámicos, ácidos hidroxámicos modificados con derivados del ácido y los derivados con grupo tiol o sulfuro).

Por lo anterior, los fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer presentan distintos mecanismos de acción asociados a características estructurales específicas que permiten la clasificación de varios grupos y/o subgrupos (inhibidores covalentes de metiltransferasa de ADN del tipo análogos de nucleósidos, Decitabina y Azacitidina; inhibidores de desacetilasas de histonas del tipo ácidos hidroxámicos y derivados, Vorinostat, Belinostat y Panobinostat; inhibidores de desacetilasas de histonas del tipo péptidos cíclicos, Romidepsina). Finalmente, es importante continuar investigando sobre las propiedades y características farmacológicas de los epifármacos para que los profesionales de la salud dispongan de información clara que permita su manejo de forma integral.

2.MARCO TEÓRICO

2.1 Epigenética

La regulación epigenética es una propiedad fundamental de los genomas eucariotas, que permite el desarrollo de organismos multicelulares al controlar el crecimiento, diferenciación, quimiotaxis y muerte celular a partir de una secuencia de ADN idéntica. En 1942, Conrad Waddington acuñó el término “epigenética” para describir cambios hereditarios en el fenotipo sin cambios en el genotipo [Waddington CH, 2012]. En el punto de vista actual, el significado de epigenética se ha vuelto más completo, a menudo especificando un “fenotipo establemente hereditario resultante de cambios en la estructura de la cromatina sin alteraciones en la secuencia de ADN” (reunión de 2008 sobre epigenética de Cold Spring Harbor) (Berger S, et al., 2009).

En la regulación epigenética participa un gran número de complejos proteicos y diversos elementos que establecen que la expresión génica tenga un vínculo muy estrecho con la estructura de la cromatina. Entre estos podemos mencionar: 1) metilación del ADN, 2) las modificaciones postraduccionales de las histonas, 3) ARN no codificantes (ncRNA) [**Figura 1**]; los cuales mantienen una estrecha interacción durante el proceso de regulación (Yuan G. C, 2012).

El campo de la epigenética en su máxima expresión es relativamente nuevo y muy dinámico, dado que es un área interdisciplinaria donde intervienen análisis de tipo estructural, molecular, celular, de biología del desarrollo, imagenología, genómica, proteómica, bioinformática y de matemáticas aplicadas. Entender la información que alberga el ADN de los organismos y su regulación, tanto genética como epigenética, requiere grandes esfuerzos humanos y económicos. Por ello, en 2004 se formó el consorcio denominado Red Epigenómica de Excelencia (NoE, por sus siglas en inglés, Network of Excellence), cuyos objetivos en un futuro tendrán impacto en el conocimiento de los mecanismos epigenéticos básicos que subyacen la biología humana, y las enfermedades asociadas a ellos (Ho DH, *et al.*, 2010).

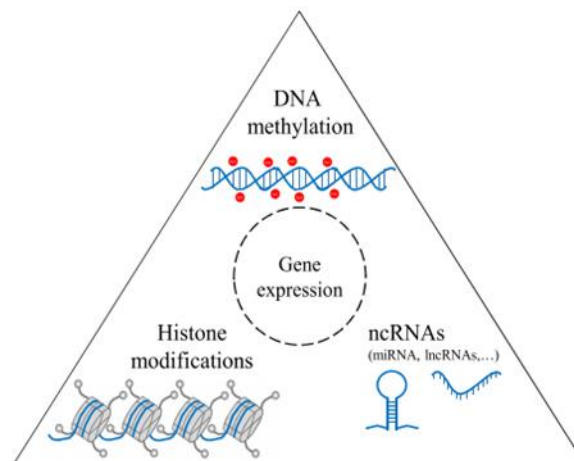


Figura 1. Mecanismos epigenéticos que contribuyen a la regulación génica. Metilación de ADN, modificación de histonas y ARN no codificantes (ncRNA) (Roberti A, *et al.*, 2019).

2.1.1 Metilación del ADN

La metilación del ADN es el mecanismo epigenético más estudiado, que consiste en la incorporación de un grupo metilo (-CH₃) en el carbono 5 de la citosina, siempre y cuando se encuentre en el contexto del dinucleótido CpG; mediada por enzimas denominadas ADN metil-transferasas (DNMTs, por sus siglas en inglés) que utilizan la S-adenosilmetionina (SAM o AdoMet) como cofactor y donador del grupo metilo. El mecanismo de metilación de CpG (**Figura 2**) sucede a través de un ataque nucleofílico de un grupo tiol del residuo cisteína de la región Prolina-Cisteína-Glutamina (PCQ) del sitio catalítico de la enzima hacia el carbono en posición 6 de la citosina, formando una enamina. Favorecido por la protonación del anillo de citosina, específicamente por el N en posición 3. Esta protonación es estabilizada por un residuo de glutamina. Esta pérdida de densidad electrónica en el anillo de pirimidina genera la activación de C5, el cual puede ser estabilizado por resonancia o por un residuo de arginina. El C5 acepta al grupo metilo de la SAM por medio de un ataque electrofílico y forma un aducto covalente entre la enzima y el ADN liberando una S-adenosil homocisteína (SAH). Después de la adición del grupo metilo, un residuo básico del sitio catalítico de DNMT atrae un protón de la posición 5 permitiendo la liberación de la enzima por β-eliminación (Robertson, 2005, Cedar & Bergman, 2012).

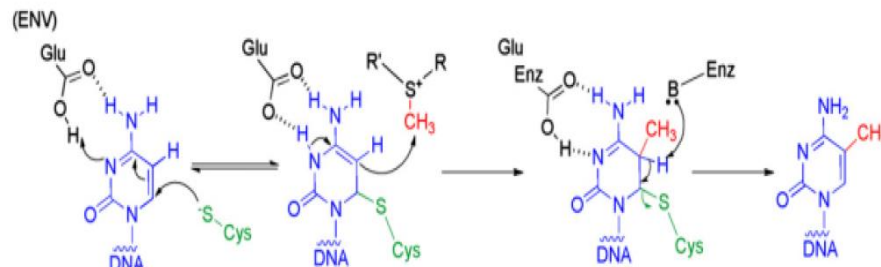


Figura 2. Mecanismo de metilación de DNMT sobre citosina (Gros *et al.*, 2012). Dentro del genoma humano se encuentran diversos sitios del ADN con dinucleótidos CpGs localizados en segmentos grandes llamados secuencias repetitivas y transposones y en segmentos cortos denominados "islas CpGs" (ricos en C-G; mayor al 60%), que se encuentra preferentemente en la región promotora de los genes. Estos sitios adquieren de manera dinámica procesos de metilación por las DNMTs, que participan de manera normal en la inactivación (transposones, secuencias repetitivas y cromosoma X) y silenciamiento (genes de expresión tejido específico y genes improntados) mediante la formación de una cromatina compacta o heterocromatina; resultando en una estabilidad genómica y en una inaccesibilidad de la maquinaria transcripcional a regiones promotoras, respectivamente (Jones P, 1999; Schübeler D, 2015).

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS DNMT:

En el ser humano, la familia de enzimas DNMT comprende cuatro miembros activos (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B y DNMT3L), y una quinta isoforma (DNMT2 también

llamada DNMT1) que carece de sitio catalítico y tiene una función más bien reguladora. En conjunto estas enzimas tienen un importante papel en el establecimiento y mantenimiento de patrones de metilación durante diferentes etapas como gametogénesis, embriogénesis y desarrollo de diversos tejidos. La estructura general de las DNMT comprende un dominio catalítico C-terminal y un dominio regulatorio N-terminal (**Figura 3**). El dominio C-terminal está constituido por diez aminoácidos que conforman el sitio de unión al cofactor SAM y al sustrato. Las unidades I y X son los sitios que participan en la unión al cofactor mientras que las unidades IV, VI y VIII son los sitios de unión específicos al sustrato. La unidad IV contiene un dipéptido Prolina-Cisteína donde se ubica el grupo tiol que participa en el ataque nucleofílico al C6 de la citosina. En el sitio VI se ubica el residuo de glutamina que promueve la protonación en la posición 3 de la citosina. Por su parte el sitio IX corresponde al dominio de reconocimiento del blanco o TRD por sus siglas en inglés (Target Recognition Domain). Dentro del dominio regulatorio N-terminal se encuentran numerosos sitios de reconocimiento para proteínas que dirigen la ubicación de la DNMT (Cheng X, *et al.*, 2008; Jurkowska RZ *et al.*, 2011).

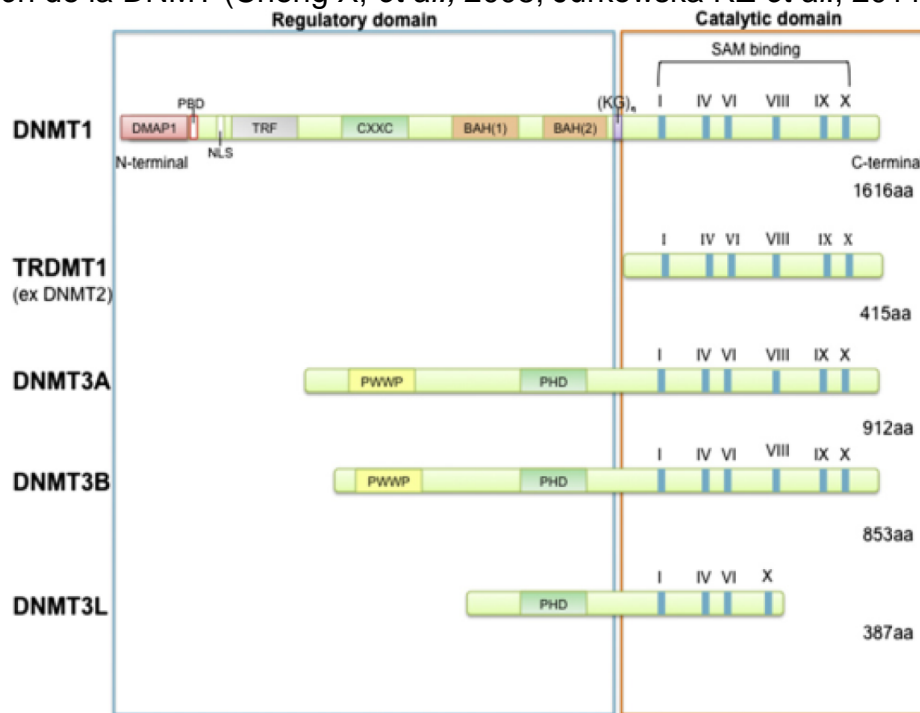


Figura 3. Estructura de las isoformas de DNMT. Se muestran cada uno de los dominios. (Tomado de Gros *et al.*, 2012).

La isoforma DNMT1 formada por 1616 aa, se le conoce como de mantenimiento ya que se encarga de conservar el patrón de metilación durante la replicación. Las isoformas 3A y 3B son menos abundantes en células somáticas, su función es establecer el patrón de metilación durante la embriogénesis por lo que se denominan de *novo*. Estas isoformas contienen en su estructura una secuencia Prolina-Triptófano-Triptófano-Prolina (PWWP) que facilita la unión directa al ADN (Zhang, *et al.*, 2015). Si bien la isoforma DNMT1 se denomina de mantenimiento mientras que las isoformas 3A y 3B son las denominadas de *novo*, existe evidencia

de que tanto la isoforma 1 puede actuar también durante la metilación de *novio*; como de que las isoformas 3A y 3B cooperan en el mantenimiento de la metilación, por lo que algunos autores están reconsiderando esta clasificación estricta en los papeles de ambas isoformas (Subramanian, et al., 2014). DNMT3L carece de sitio catalítico por lo que carece de actividad por sí misma, no obstante, se ha encontrado que actúa como cofactor de la isoforma 3A favoreciendo la interacción con el grupo metilo donado por la SAM. La isoforma DNMT2 también llamada TRDMT1 es la más pequeña, carece del dominio N-terminal regulatorio. Se ha comprobado que la ausencia de esta enzima no conlleva cambios fenotípicos por lo que se cree que no tiene un papel fundamental durante la embriogénesis si no durante el desarrollo del organismo reconociendo daños al ADN. (Jia D, et al., 2007).

2.1.2 Modificación de histonas

El genoma humano se envuelve alrededor de un núcleo de histonas (denominado nucleosoma). Las histonas son proteínas importantes responsables de mantener la estructura de la cromatina y juegan un papel en la regulación dinámica y a largo plazo de los genes. La subunidad de histona en el nucleosoma posee una cola característica que contiene residuos de aminoácidos específicos para PTM covalentes, tales como: acetilación y metilación, entre otras. La presencia de estas modificaciones regula positiva o negativamente la compactación de la estructura de la cromatina, ya que permite llevar a cabo el reacomodo estructural a heterocromatina y/o eucromatina (Ray-Gallet D & Almouzni G., 2010).

Es importante recordar que, en la cromatina, el ADN se empaqueta en una estructura muy compacta envuelta con octámero de histonas, formando así nucleosomas y la estructura denominada "perlas en una cuerda", que facilitan el control de la accesibilidad de la secuencia de ADN. Cada octámero de histona está compuesto por un tetrámero de dos copias de histona 2A (H2A) y dos copias de histona 2B (H2B), flanqueadas por dímeros de histona 3 (H3) e histona 4 (H4). Estas proteínas histonas contienen un dominio globular C-terminal y una cola N-terminal extendida, que están sujetas a varias PTM, que incluyen metilación, acetilación, ubiquitinación, fosforilación, ribosilación de ADP, citrulinación y biotilación en residuos específicos de aminoácidos (Berger S, 2007).

ACETILACIÓN Y DESACETILACIÓN DE HISTONAS:

La acetilación es una de las principales modificaciones PTM, que está relacionada con la regulación de la transcripción genética. Esta relación se corroboró al observar que los complejos activadores de la transcripción poseen funciones de acetiltransferasas de histonas -HAT- (Kuo M-H, et al., 1998). Por otro lado, los complejos co-represores poseen actividad de desacetilasas de histonas -HDAC- y confieren represión transcripcional (Wong J, et al., 1998).

De esta manera, el proceso de acetilación de histonas es dinámico, es decir, los residuos de lisinas modificados hacia el extremo amino-terminal, son hiperacetilados, con vida media de pocos minutos, en zonas de cromatina

transcripcionalmente activa. Por ejemplo, en la histona H4 los residuos lisina en los sitios 5, 8, 12 y 16 pueden acetilarse. La histona H3 tiene 4 residuos potenciales de modificación: éstos son el 14, 18, 23 y 27 (**Figura 4**). Finalmente, para las H2A y H2B los sitios de acetilación son los residuos 5; así como el 5, 12, 15 y 20, respectivamente (Davie JR, *et al.*, 1999). De los 28 residuos de lisina potenciales de sufrir acetilación en las distintas histonas, los 12 mencionados anteriormente, facilitan la unión de los factores de transcripción a las secuencias de ADN en las zonas promotoras de los genes, fomentando una estructura abierta de la cromatina (Lefebvre D, *et al.*, 1998).

El estado dinámico de acetilación de histonas, se mantiene por la función de las enzimas HAT y HDAC. Las enzimas HAT catalizan la transferencia de un grupo acetilo a los residuos de lisina de las distintas histonas, mientras que las HDAC lo eliminan (Bolden JE, *et al.*, 2006). Por lo que, la función de las enzimas desacetilasas de histonas impacta en diversos procesos moleculares, por ejemplo, a nivel transcripcional inicio de la transcripción, maduración del pre-RNA o “splicing”, transporte e integridad del ARNm; a nivel traduccional, la actividad, localización, estabilidad e interacción proteica (Spange S, *et al.*, 2009).

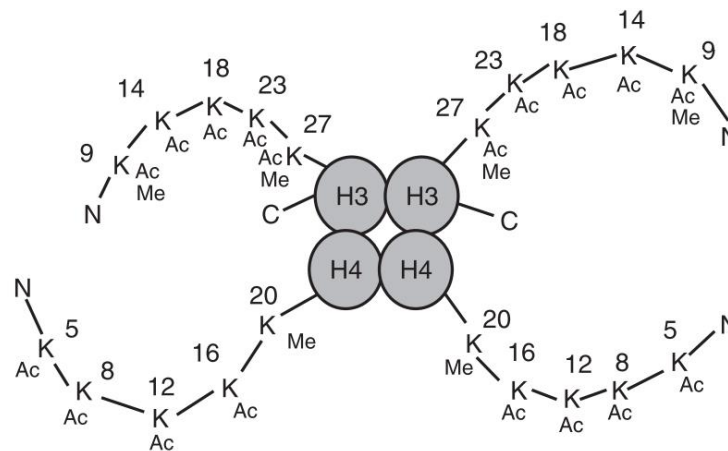


Figura 4 Residuos de aminoácidos de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 que son sujetos a modificaciones covalentes: acetilación y metilación. Los números indican los residuos a modificar. K, lisina. Ac, acetilación. Me, metilación. Ub, ubiquitinación. Los círculos en la figura indican la parte hidrofóbica de las histonas. (Arenas F, *et al.*, 2002).

OTROS ELEMENTOS DE REGULACIÓN EPIGENÉTICA:

Cabe destacar que las modificaciones de las histonas tienen una interacción dinámica con la metilación del ADN. Generalmente regiones silenciadas y/o inactivadas por la metilación de CpG's, en el ADN están hipoacetiladas e hipermetiladas en residuos específicos de lisina, por ejemplo, lisina 9 y/o 27 en la histona H3. Además, ambos mecanismos epigenéticos sirven como marcas que son reconocidas por complejos proteicos que tienen una función co-represora; la familia

de proteínas con capacidad de unirse al ADN metilado conocidas como MBD's o MeCP's (del inglés: "Methyl-Binding Proteins" o "Methyl-CpG-binding Proteins", respectivamente), proteínas del grupo Polycomb (PcG) y proteínas del grupo SWI/SNF-ATPasas que reconocen modificaciones específicas en las histonas, son quienes inician actividades de remodelaje de la cromatina que inducen a la formación de una heterocromatina. Por otra parte, regiones promotoras de genes activamente transcritos muestran CpG's de ADN libres de metilación, así como hiperacetilación en residuos de lisina de las histonas H3 y H4, y metilación de la lisina 4 de la histona H3 (H3K4) (Masliah P, *et al.*, 2015).

Por último, un mecanismo de regulación epigenético recientemente descrito es mediado por moléculas de ARNs pequeños no codificantes, denominados microARNs (por sus siglas en inglés, miRNAs). Estos miRNAs modulan la expresión genética a través del complejo RISC (del inglés RNA induced silencing complex) bloqueando la expresión de genes específicos. En el complejo RISC la secuencia del miRNA interacciona con la secuencia UTR 3' (UTR; región no traducida) del RNA mensajero (RNAm) correspondiente a un gen específico, por lo que, este mecanismo de regulación es desarrollado postranscripcionalmente. Los RNAm en el complejo con miRISC se dirigen a un lugar de almacenamiento citoplasmático, y tras ciertos estímulos posteriores se degrada o bien se regresa al citoplasma para traducirse (Avraham R, *et al.*, 2012).

Los ARN no codificantes (ncRNA) ocupan más del 70% del genoma humano y tienen efectos reguladores (Djebali S, *et al.*, 2012). Se clasifican principalmente en ncRNA pequeños (sncRNA, <200 nucleótidos) y ncRNA largos (lncRNA, > 200 nucleótidos) según el tamaño. El sncRNA más caracterizado es el miRNA, un RNA monocatenario altamente conservado con ~ 21 nucleótidos, en células de humano. Estos fueron considerados como "transcripciones basura" tras su descubrimiento; sin embargo, son mediadores críticos en la robustez biológica al amortiguar las pequeñas perturbaciones, asegurando así la homeostasis de los organismos. Casi el 60% de los genes que codifican proteínas están sujetos a la regulación de miARN en humanos (Friedman, *et al.*, 2009).

2.2 Cáncer

Durante el día mundial contra el cáncer, celebrado el 4 de febrero del 2019, la Organización Mundial de Salud (OMS) reportó que el cáncer se ha convertido en un problema de salud pública en todo el mundo, no solo por sus graves manifestaciones clínicas y su alta letalidad, sino también por la gran variedad de factores de riesgo individuales y ambientales con los que se asocia. La OMS recalca que el cáncer no era considerado como una enfermedad común a mediados del siglo pasado. Hoy en día, sin embargo, a pesar de conocer un poco más sobre la forma de prevenir y tratar el cáncer, cada año aumenta el número de personas que lo padecen (OMS, 2018). Se calcula que el 12.5% del total de causas de muerte a nivel mundial se atribuye al cáncer, porcentaje que supera al total de muertes debidas al SIDA, la tuberculosis y la malaria consideradas conjuntamente (OMS,2002; Parkin D.M, 2002). Asimismo, el Instituto Nacional de Cancerología

(INCan-SSA) reportó que, en México, el cáncer ha aumentado su nivel de prioridad, al pasar de ser la sexta causa de mortalidad hace cuarenta años, a la segunda causa (sólo después de enfermedades cardiovasculares) (SSA-México, 2018).

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por la desregulación de vías importantes que controlan los procesos celulares involucrados en la reparación del ADN, la supervivencia celular, la proliferación y la mortalidad (Burstein HJ *et al.*, 2017). Las únicas características generales en común de los diferentes tipos de cáncer son: la formación de una masa tumoral, la desregulación de los procesos celulares y el hecho de ser, generalmente, un desorden que lleve a la muerte (OMS,2018). Esto se debe a que cada tipo de cáncer tiene su particular agente etiológico y mecanismo de desarrollo, por lo que el cáncer es una enfermedad compleja y a pesar de que es una de las más estudiadas, también es una de las menos comprendidas (Siegel R, *et al.*, 2013).

Por esta razón, existe un particular interés en el estudio de las causas y factores que provocan estas patologías, sobre todo a nivel molecular. En ese sentido, el presente estudio constituye un esfuerzo pertinente en el ámbito nacional, dado que pretende identificar moléculas blanco que puedan ser aplicadas en el diagnóstico o pronóstico de la patología, o incluso ser utilizadas con fines terapéuticos.

2.2.1 Epidemiología del cáncer

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo, aproximadamente una de cada seis defunciones se debe a esta enfermedad. (OMS, 2022). De acuerdo a la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), uno de cada cuatro hombres y uno de cada cinco mujeres desarrollan cáncer durante su vida y uno de cada ocho hombres y uno de cada once mujeres mueren en todo el mundo de cáncer (GLOBOCAN, 2020).

En la figura 5, se muestran los principales tipos de cáncer a nivel mundial en 2020. Para ambos sexos los cinco tipos de cáncer más diagnosticados son: el cáncer de mama, pulmón, colorrectal, próstata y estómago, siendo el cáncer de pulmón y mama los que predominan en hombre y mujer con 1.4 millones de casos nuevos y 2.2 millones de casos nuevos respectivamente.



Figura 5. Cinco principales tipos de cáncer diagnosticados en 2020. Datos de número de casos nuevos para ambos sexos, hombre y mujer respectivamente (GLOBOCAN, 2020).

En 2020 el continente americano se ubicó en el tercer lugar en cuanto a incidencia y mortalidad a nivel mundial considerando todos los tipos de cáncer y ambos sexos, solo después de Asia y Europa respectivamente (**Figura 6**).

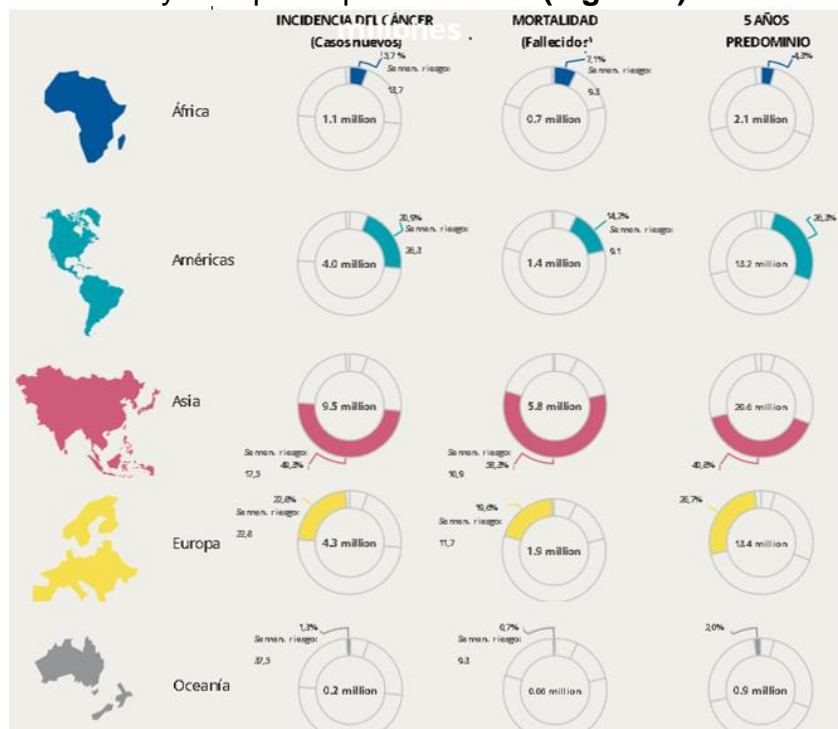


Figura 6. Datos mundiales de incidencia y mortalidad (GLOBOCAN, 2020).

En México se diagnostican 191,000 casos de cáncer al año, de los cuales 84,000 fallecen. Estas cifras lo ubican como la tercera causa de mortalidad en el país, sólo por debajo de las enfermedades del corazón y la diabetes; y la segunda en Latinoamérica (Infobae, 2020). De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en México, entre enero y agosto de 2020 se registraron 683 823 defunciones, de las cuales 9% se deben a tumores malignos (60 421). Un año antes, en 2019, se registraron 747 784 defunciones, de las cuales 12% se deben a tumores malignos (88 683). La distribución porcentual por sexo indica que hay más fallecimientos en mujeres (51%) que en los hombres (49%) por esta causa (INEGI, 2021).

El cáncer más frecuente en el país es el de mama, con 27,500 casos por año; seguido del de próstata con 25,000; colon 15,000; tiroides 12,000; cervicouterino 7,870 y de pulmón con 7,810. A su vez, el cáncer de mama ocasiona 7,000 defunciones al año, el de próstata 6,900; colon, 7,000; tiroides, 900; cervicouterino, 4,000, y pulmón, 6,700 (Asociación Mexicana de Lucha Contra el Cáncer A.C., 2020).

De acuerdo con el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) el tabaquismo, el alcohol, el sedentarismo, el consumo de alimentos calóricos, las bebidas azucaradas y la falta de ejercicio son algunos factores que están relacionados con al menos el 30% de los distintos tipos de cáncer (Infobae, 2020). Mientras, el Instituto Nacional de Salud Pública advierte que el conocimiento profundo y preciso de la epidemiología del cáncer en México permitirá establecer intervenciones de atención de salud oportunas y adecuadas destinadas a desarrollar políticas eficientes de prevención, detección y diagnóstico.

2.2.2 Características del cáncer

A principios de la década pasada se postularon bases sólidas para comprender la extraordinaria diversidad biológica de las enfermedades neoplásicas; Hanahan D y Weinberg R (2000) discuten las posibles características más comunes (Hallmarks; “sellos de identidad”) que determinan la transformación de células normales a cancerígenas, en los distintos tipos de cáncer.

1. Estimular su propio crecimiento.
2. Evadir señales inhibitorias de crecimiento.
3. Evadir su propia muerte celular programada; apoptosis.
4. Estimular el crecimiento de los vasos sanguíneos para el suministro de nutrientes en el tumor.
5. Dividirse de manera descontrolada y consecutiva.
6. Invadir y diseminarse a tejidos adyacentes y distantes.

Durante el transcurso de la década pasada, el notable progreso en la elucidación del origen del cáncer, permitió a Hanahan D y Weinberg R (2011) aclarar y modificar el original postulado de las posibles características del cáncer (**Figura 7**). Se proponen 4 nuevas características:

1. Activación de vías metabólicas alternas.
2. Evadir el sistema inmunológico.
3. Inflamación.
4. Notabilia genómica y mutabilidad.

De las nuevas características mencionadas (Hallmarks; “sellos de identidad”), las tres primeras tienen un papel fundamental en la transformación de células normales a cancerosas, y por tanto se podrían añadir a la lista de las características básicas (primeras Hallmarks). La primera consiste en una importante reprogramación del metabolismo energético con el fin de apoyar el crecimiento celular y promover de manera continua la proliferación, reemplazando el programa metabólico que opera en la mayoría de los tejidos normales y la distribución fisiológica de nutrientes en células y tejidos cancerosos. La segunda, se refiere a la evasión activa de las células del sistema inmune que atacan y eliminan células cancerosas. La tercera implica un estado inflamatorio desde lesiones pre malignas impulsado por las células del sistema inmune, que sirve para promover la progresión y transformación de células cancerosas.

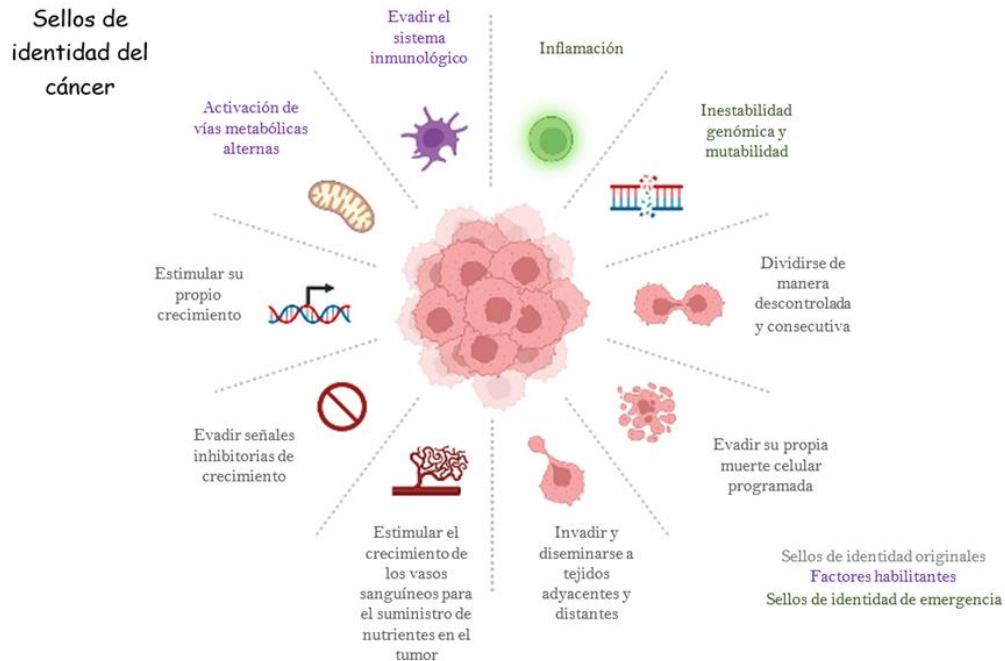


Figura 7. Características (Hallmarks; “sellos de identidad”) del cáncer. Esta ilustración abarca las seis características básicas (2000) y las más recientes por Hanahan D y Weinberg A (2011).

Para finalizar, la última nueva característica o (Hallmarks) propuesta, la inestabilidad genómica y mutabilidad (Genomic instability and thus mutability), es posiblemente la que permite adquirir todas las anteriores, y sea el origen de los distintos mecanismos y procesos durante el desarrollo del cáncer; (Negrini S *et al.*, 2010). En los últimos años, ha quedado más claro que el origen molecular del cáncer está relacionado con alteraciones genéticas y epigenéticas en genes fundamentales para la homeostasis celular (discutidas anteriormente), que determinan cada una de las características del cáncer.

2.2.3 Biología molecular del cáncer

El origen de cada tipo de cáncer está relacionado con un agente etiológico, en la mayoría de los casos, sin embargo, el proceso de carcinogénesis en los distintos tipos de cáncer consta de múltiples fases que conllevan la alteración de procesos celulares/moleculares, tales como el crecimiento y proliferación celular, la quimiotaxis, la diferenciación, la supervivencia y la muerte, controlados por la acción concertada de un conjunto de genes. En ciertas condiciones, las alteraciones genéticas y/o epigenéticas de este conjunto de genes, denominados oncogenes y genes supresores de tumores, resulta en dicho proceso patológico (Podlaha O, *et al.*, 2012; Timp W, *et al.*, 2013; Vogelstein B, *et al.*, 2013).

2.2.3.1 Alteraciones genéticas:

Las alteraciones genéticas en cáncer históricamente han sido las más estudiadas; desde hace décadas fue establecida la asociación entre el desarrollo y/o presencia de alteraciones genéticas y el cáncer (FISHER J, 1958).

Una célula cancerosa a menudo puede albergar decenas, cientos o miles de las alteraciones genéticas, por lo que, su clasificación resulta de vital importancia. Lengauer C y colaboradores (1998) postularon una de las clasificaciones más actualmente aceptadas, basándose en alteraciones del material genético a nivel molecular y clasificándolas en cuatro categorías. Cabe resaltar, que cualquiera sea el tipo de alteración, existe siempre un cambio en la secuencia del ADN de algún gen (como unidad funcional); dando como resultado un producto de transcripción y/o traducción defectuosa.

- Alteración en el número de cromosomas

La pérdida del cromosoma 10, particularmente la región donde se localiza el gen supresor tumoral PTEN, se relaciona con el desarrollo del glioblastoma (Wang S, *et al.*, 1997). Además, ganancia del cromosoma 7 resultando en una duplicación del oncogén MET, se asocia con carcinoma renal (Zhuang Z, *et al.*, 1998).

- Translocación de cromosomas

Posterior a una delección del cromosoma 9 (en la región del locus del gen C-abl), éste se une al cromosoma 22 en el locus del gen BCR, generando la translocación que es la causa del desarrollo de la leucemia mieloide (Nowell P, *et al.*, 1997).

- Amplificación génica

Un aumento en el número de copias del gen N-myc en la misma región cromosómica (amplificación genética), ha sido encontrada en el 30% de los casos de neuroblastoma (Seeger RC, *et al.*, 1985).

- Cambio en la secuencia del ADN

La mutación en el gen K-ras provoca un cambio de lectura (G12V), lo cual se encuentra en el 80% de los casos de cáncer pancreático, siendo ésta la alteración más común en este tipo de cáncer (Almoguera C, *et al.*, 1988).

Un mejor entendimiento respecto a la susceptibilidad y/o predisposición de dichas alteraciones continúa siendo un foco de investigación en todo el mundo y permitirá conocer el origen del cáncer. Hasta el momento, sabemos que el principal factor para desarrollar algún tipo de alteración genética (mutación) es la exposición al medio ambiente/estilo de vida, teniendo como resultado un cáncer somático (espontáneo); alrededor del 90 – 95% de los distintos tipos de cáncer se atribuyen a genotóxicos exógenos (tabaco, cáncer de pulmón; rayos UV, cáncer de piel; etc.), infecciones (HPV's, cáncer de cérvix; HBV y HCV, cáncer hepático; etc.), y otros (hormonas; estrógenos y cáncer de mama; etc.) (Stratton M, *et al.*, 2009). Mientras, 5 -10 % de las alteraciones genéticas se presentan de forma hereditaria (mutación germinal) con alto riesgo de desarrollo de cáncer familiar por parte de los parientes o descendencia; ejemplo, cambio en la secuencia del gen BRCA1/BRCA2 (75%;

cáncer de mama/ ovario) y McSH2 (60%; cáncer de colon no-polyposis; Lynch) (Fletcher O, *et al.*, 2010).

Cabe destacar que, desde hace 40 años, las observaciones hechas por Ashley D. (1969), Hethcote H y Knudson A. G (2005) postularon que los cánceres heredables autosómicos dominantes (FAP y Retinoblastoma, respectivamente) desarrollan mutaciones somáticas por la presencia de mutaciones germinales. La validación de la hipótesis del “doble-golpe” de Knudson ha sido uno de los principales logros de la investigación en cáncer, y ha establecido una interacción entre mutaciones somáticas/germinales causadas por múltiples factores (exposición al medio ambiente/estilo de vida y herencia) en los distintos tipos de cáncer.

Hasta el momento se han observado mutaciones somáticas en aproximadamente 500 genes, con una vinculación clara en la iniciación, progresión y desarrollo de los distintos tipos de cáncer (Forbes S, *et al.*, 2008; Lawrence, *et al.*, 2014). Sin embargo, el surgimiento de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva (next-generation sequencing technologies) que permiten estudios de asociación del genoma completo (genome-wide association studies; GWAS) han estimulado una rápida re-categorización de las alteraciones genéticas somáticas y/o hereditarias dentro de posibles genomas del cáncer. Actualmente, los estudios GWAS han identificado alrededor de 200 asociaciones entre riesgo/tipo de cáncer y variantes en alelos genéticos/genómicos específicos, tales como polimorfismos de un solo nucleótido, haplotipos y variantes raras, que proporcionan pistas más claras sobre la dinámica de los genomas del cáncer (Chang CQ, *et al.*, 2014).

Finalmente, estas nuevas tecnologías resultan fundamentales para el inicio y desarrollo de proyectos multigénicos de la genómica del cáncer, tales como “The Cancer Genome Atlas” (Cancer Genome Atlas Research Network) e “International Cancer Genome Consortium” (International Cancer Genome Consortium Research Network). Estos proyectos analizan las posibles alteraciones genéticas, epigenéticas, transcriptómicas y proteómicas en cientos o incluso miles de muestras de distintos tipos de cáncer. Su objetivo general es proporcionar conjuntos de datos oncogenómicos disponibles públicamente para comprender mejor los mecanismos moleculares que subyacen al cáncer y para evaluar la influencia de alteraciones genéticas específicas en cada tipo de cáncer.

2.2.3.2 Alteraciones epigenéticas:

Durante las últimas dos décadas, las alteraciones epigenéticas han sido reconocidas como un factor clave en el desarrollo de enfermedades, especialmente en cáncer (Berdasco M & Estellar M, 2019). Cada vez, se postula más que la consecuencia del cáncer son “mutaciones genéticas acumuladas (en genes supresores de tumor y oncogenes) factores ambientales (químicos, físicos y biológicos) y alteraciones epigenéticas (modificación de la expresión génica) (Takehima H, *et al.*, 2019).

Las alteraciones epigenéticas más asociadas al desarrollo del cáncer son el cambio en el estado de metilación en el ADN (Jones P, *et al.*, 2007; Sandoval J & Esteller M, 2012; Chakravarthi B, *et al.*, 2016). Las células neoplásicas se han caracterizado por presentar un estado de metilación de CpGs del ADN aberrante, particularmente

una hipermetilación en los promotores de genes supresores de tumores (GST). Los estudios de la hipermetilación aberrante en “islas CpG’s” ubicadas en promotores han permitido una asociación clara con el silenciamiento transcripcional y/o pérdida de función de genes supresores de tumores, y contribuido a obtener una larga lista de genes blancos con posible utilidad en el diagnóstico y pronóstico de los distintos tipos de cáncer (Esteller M, 2007). Además, es cada vez más fuertemente postulada la existencia de un “fenotipo metilador de islas CpGs en cáncer” que es definido como grupo de genes que tienen este tipo de alteración epigenética en un cáncer particular. En el caso de cáncer de colon esporádico el “set” de genes propuestos son *MINT1*, *MINT2*, *MINT31*, *CDKN2A* y *MLH1* (Issa J, 2004). Sumado a lo anterior, Irizarry R y colaboradores (2009) demuestra una metilación anormal mayor del ADN dentro de regiones no promotoras (definidas como proximales), localizadas hasta 2 Kb del sitio de inicio de la transcripción y con una densidad relativamente baja de CpGs, en cáncer de colon.

Por otra parte, las células cancerosas también se caracterizan por presentar una pérdida global de metilación. La hipometilación del ADN resulta en la expresión de genes normalmente silenciados, por ejemplo, genes improntados, como IGF2 asociado con un incremento del riesgo a desarrollar distintos tipos de cáncer (Lim DH & Maher E, 2010). Sin embargo, la principal consecuencia de la pérdida de metilación es probablemente la movilización de transposones y secuencias repetitivas que tienen la capacidad de crear una inestabilidad genómica. Con este tipo de alteración se puede facilitar una anormal recombinación genética que conduce a roturas cromosómicas, translocaciones y/o pérdidas alélicas (Hoffmann M *et al.*, 2005; Barchitta M, *et al.*, 2014).

En la mayoría de los casos, se ha establecido la asociación entre promotores con CpG’s hipermetilados y modificaciones en las histonas (hipoacetilación de residuos de lisina en histonas H3 y H4 y la hipermetilación de residuos de lisina 9 y 27 en histonas H3 -- H3K9 y H3K27--) que ocasionan el silenciamiento de genes supresores de tumor por la formación de heterocromatina (Chrun E, *et al.*, 2017). Cabe señalar, que los casos son pocos y no quedaba clara la directa contribución de alguna alteración específica de las histonas (libres de hipermetilación del ADN) en la región promotora, que tuviera como resultado el silenciamiento del gen. Un posible parteaguas en cuanto a la directa contribución, es la postulación del silenciamiento de los genes *RARB*, *GAS2* y *PIK3C* por metilación en la lisina 27 de la histona H3 (H3K27) dentro de la región promotora independientemente de la hipermetilación del ADN (Kondo Y, *et al.*, 2008). Además, encontrar el amplio perfil y la localización de estas anormales modificaciones dentro del genoma en los distintos tipos de cáncer, es una tarea que realizan distintos grupos de investigación. Fraga y colaboradores (2005) muestran el perfil de acetilaciones en la histona H4 a lo largo del genoma completo de células de tejido normal, células de biopsias y líneas celulares de cáncer, por lo que, la hipoacetilación de histonas global es la modificación anormal de histonas mejor entendida y la más aceptada en cáncer.

2.2.4 Interacción de mecanismos epigenéticos alterados en cáncer

La maquinaria epigenética actúa en conjunto para asegurar la conformación de una cromatina correcta y los niveles de accesibilidad, asegurando una estabilidad genómica y niveles normales de expresión génica, respectivamente. Sin embargo, alteraciones intrínsecamente relacionadas de la maquinaria epigenética pueden darse en el origen y desarrollo del cáncer (Biswass S, *et al.*, 2017). Por ejemplo, el silenciamiento transcripcional de genes supresores de tumor por una hipermetilación de “islas CpGs” localizadas en sus regiones promotoras, se asocia con una particular combinación de marcas de histonas; desacetilación de las histonas H3 y H4 (desAc-H3 y desAc-H4), pérdida de trimetilación en la lisina 4 de la histona 3 (trimethyl-H3K4), ganancia de metilación en la lisina 9 de la histona 3 (methyl-H3K9) y ganancia de trimetilación en la lisina 27 de la histona 3 (trimethyl-H3K27) (**Figura 8**).

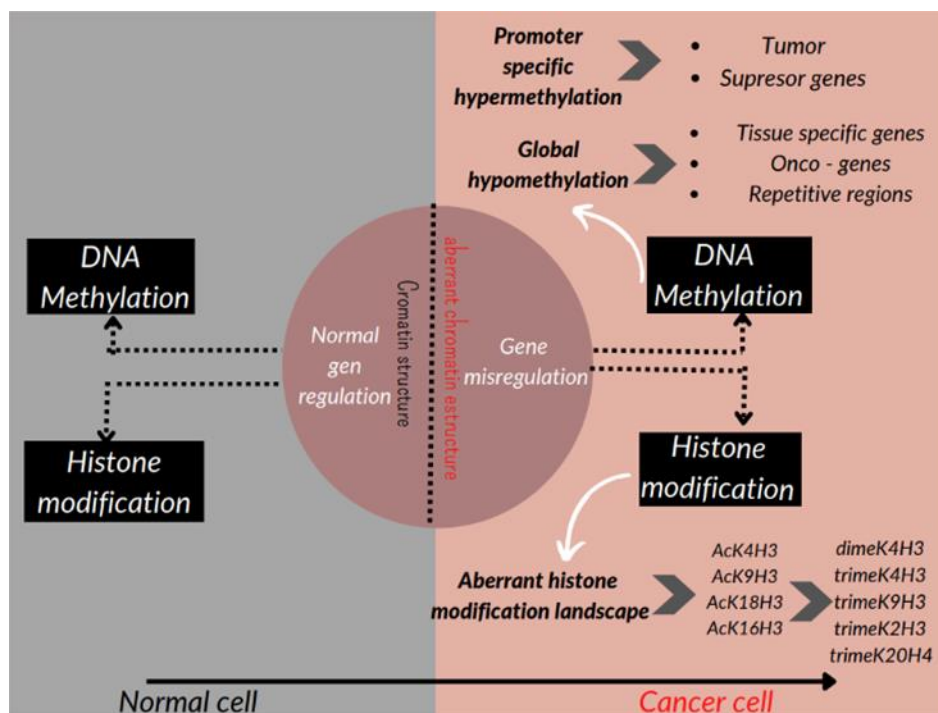


Figura 8. Alteraciones epigenéticas en cáncer. En conjunción con la acumulación de alteraciones genéticas, existen alteraciones en los diferentes componentes de la maquinaria epigenética; modificación en los perfiles de metilación del ADN (CpG's), modificaciones de las histonas y miRNAs. En las células normales, la interacción entre los componentes epigenéticos y la estructura de la cromatina resulta en una regulada expresión génica y estabilidad genómica. Sin embargo, los promotores de genes supresores de tumor de células cancerosas presentan una hipermetilación de CpG's con un patrón global alterado en las modificaciones de las histonas que resulta en el silenciamiento transcripcional. Por otra parte, la hipometilación global conduce a una inestabilidad y fragilidad cromosómica. (Modificada de Sandoval J & Esteller M, 2012).

Curiosamente, componentes de maquinaria epigenética, como las enzimas DNMTs, enzimas HDACs y genes del complejo remodelador Polycomb, pueden ser objeto de regulación por miARNs y viceversa. Saito y colaboradores (2009) demostraron

que el miR-127 es suprimido por hipermetilación de CpGs asociada a una disminución en la acetilación de la histona 3 (Ac-H3) y en la metilación de la lisina 4 de la histona 3 (methyl-K4H3). Mientras que diversos estudios de análisis del genoma completo (WGS) en diferentes tipos de cáncer, han demostrado la influencia de la metilación de CpGs del ADN y las modificaciones postraduccionales de histonas en la regulación global de miRNAs (Kozaki K, *et al.*, 2008; Pavicic W, *et al.*, 2011; Liz J, *et al.*, 2016).

2.2.5 Tratamientos en cáncer

El tratamiento de los tumores malignos se basa en el empleo aislado o en combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia; y en algunos tumores concretos, de tratamientos hormonales e inmunológicos. En general, el primer tratamiento que se lleva a cabo en un paciente con cáncer es el que tiene un mayor impacto sobre la historia natural de la enfermedad y por tanto sobre su supervivencia y calidad de vida. De todos modos, teniendo en cuenta los efectos secundarios que pueden derivarse de estos tratamientos, cualquier decisión terapéutica que se tome en el transcurso de la enfermedad de estos pacientes puede repercutir significativamente.

2.2.5.1 Tratamientos clásicos

A) Cirugía:

La cirugía constituye el tratamiento más antiguo del cáncer. Su principal utilización es como método curativo en tumores sólidos confinados a la zona anatómica de origen (tumor localizado). La cirugía puede ser también utilizada como método de diagnóstico (ejemplo: obtención de muestras tisulares para el análisis histológico), método preventivo por extirpación de lesiones premalignas (ejemplo: colectomía en la poliposis familiar) y terapéutico. El papel terapéutico de la cirugía se puede separar en seis áreas (pudiendo en cada una de ellas ser necesaria la interacción con otras modalidades de tratamiento) (Rosenberg SA, *et al.*, 2000).

- Tratamiento quirúrgico definitivo para el cáncer primario, selección de una terapia local apropiada e integración de la cirugía con otras modalidades de tratamiento adyuvante.
- Cirugía de reducción de masa en enfermedad residual (ejemplos: linfoma de Burkitt, cáncer de ovario).
- Resección quirúrgica de la enfermedad metastásica con intención curativa (ejemplos: metástasis pulmonares en pacientes con sarcoma, hepáticas en el cáncer colorrectal, cerebrales en el melanoma maligno).
- Cirugía para el tratamiento de urgencias oncológicas (ejemplo: descompresión del cáncer que invade el sistema nervioso central).
- Cirugía paliativa, para aliviar los síntomas (ejemplo: desobstrucción intestinal). – Cirugía reconstructiva y rehabilitadora (ejemplos: reconstrucción mamaria, colostomía, urostomía).

B) Radioterapia:

La radioterapia se fundamenta en el efecto biológico producido por las radiaciones ionizantes. Dependiendo de la localización de la fuente radioactiva respecto al paciente, la técnica radioterápica puede ser radioterapia externa o teleterapia (la fuente radioactiva, bien sea mediante unidades de telecobaltoterapia o mediante aceleradores lineales, está alejada del paciente), braquiterapia (el isótopo radioactivo se ubica en contacto directo con el tejido a tratar –braquiterapia intersticial–, o dentro de una cavidad orgánica –braquiterapia endocavitaria–) y metabólica (el isótopo radioactivo se administra por vía intravenosa u oral, y tras distribuirse por el organismo es captado preferentemente por órganos con tropismo por el mismo). La radioterapia se utiliza como tratamiento exclusivo en aproximadamente el 30% de los cánceres, siendo mayoritariamente aplicada en asociación a otras terapias en alguna de las fases de la enfermedad (Alberro JA, *et al.*, 1997).

Según su finalidad la radioterapia puede ser curativa, complementaria o paliativa. La radiocurabilidad depende del tamaño y localización del tumor, del tipo de tumor y de la radiosensibilidad del mismo. Al igual que la cirugía, la radioterapia curativa se limita generalmente a tumores localizados sin diseminación. La radioterapia complementaria se administra asociada a cirugía y/o quimioterapia. La radioterapia paliativa no pretende curar sino mejorar puntualmente alguna situación en la que está comprometida la calidad de vida del paciente (ejemplo: alivio del dolor causado por metástasis óseas, tratamiento de la compresión medular o del síndrome de vena cava superior).

C) Quimioterapia:

La quimioterapia tiene un papel limitado en el tratamiento primario del cáncer localizado, siendo la base del tratamiento de los tumores diseminados, en los cuales la cirugía y la radioterapia tienen escaso valor. El tratamiento del cáncer diseminado incluye varias situaciones clínicas:

- Cánceres que, por su naturaleza, se consideran de amplia diseminación en el momento del diagnóstico. Aquí se incluyen la mayoría de neoplasias hematológicas, como leucemias, y algunos linfomas. En estos casos la quimioterapia se utiliza como tratamiento primario y con intención curativa o de prolongar la supervivencia.
- Cánceres con diseminación metastásica clínicamente evidente. La quimioterapia es sólo muy raramente curativa en el tratamiento de tumores sólidos metastásicos. Se administra con el objetivo de prolongar la vida o de paliar síntomas.
- Cánceres que, si bien parecen localizados, pueden haber desarrollado micrometástasis clínicamente indetectables. En ellos la terapia sistémica se da en un intento de erradicar estas micrometástasis e incrementar el porcentaje de curación tras la cirugía o la radioterapia.

Si bien la ventaja principal de la quimioterapia respecto la cirugía y la radioterapia es su capacidad de llegar a la mayoría de células corporales, en algunas ocasiones se administra en regiones corporales concretas para tratar la enfermedad localizada o en los denominados santuarios (áreas corporales como el sistema nervioso central

o los testículos, en donde la mayoría de antineoplásicos no penetran bien, pudiendo en ellas hallarse protegidas las células tumorales de los efectos de los quimioterápicos sistémicos).

Existen tres formas de empleo de la quimioterapia (DeVita VT, *et al.*, 2000):

- Quimioterapia de inducción: es la utilizada como tratamiento primario a pacientes que presentan enfermedad avanzada y para los cuales no hay tratamiento alternativo.
- Quimioterapia adyuvante: administración de un tratamiento sistémico (con agentes antineoplásicos, hormonales o biológicos) después de que el tumor primario ha sido tratado mediante un método local, bien cirugía o radioterapia. También puede administrarse cuando el tumor primario se ha eliminado mediante antineoplásicos, como ocurre en el tratamiento de las leucemias agudas: en esta patología una vez se ha eliminado la evidencia clínica de la enfermedad con un tratamiento antineoplásico agresivo (inducción), la terapia postremisión incluye las terapias de consolidación y mantenimiento.
- Quimioterapia neoadyuvante o primaria: indica el uso de quimioterapia como tratamiento inicial de pacientes que presentan un tumor localizado para el cual existe la alternativa de un tratamiento local, pero que no es totalmente efectivo.

2.2.5.2 Tratamientos modernos:

A) Hormonoterapia:

La introducción de la hormonoterapia en el tratamiento del cáncer se basa en la observación clínica de que determinados tumores presentan un crecimiento hormonodependiente y de que su desarrollo puede ser frenado mediante manipulaciones hormonales (Hwu P, *et al.*, 2000). El creciente interés en la misma se basa en que:

- Constituye una modalidad de tratamiento sistémico con menor toxicidad que la quimioterapia.
- Es posible determinar receptores hormonales en tejido tumoral, y por tanto seleccionar los pacientes candidatos a esta modalidad de tratamiento.
- En los últimos años se han desarrollado nuevos compuestos hormonales más activos y con un perfil de toxicidad más favorable que los anteriores.
- Los pacientes que responden a un tipo de tratamiento hormonal, probablemente responderán a sucesivas maniobras hormonales secuenciales. Este hecho ha sido comprobado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama.

Las principales limitaciones de la hormonoterapia son:

- Constituye una modalidad de tratamiento paliativa. Incluso los tumores sensibles poseen células refractarias por lo que no es posible alcanzar la curación completa.
- La respuesta al tratamiento suele ser tardía y frecuentemente va precedida por una fase de exacerbación.

Ambos aspectos deben ser considerados a la hora de valorar la respuesta, y constituyen un serio inconveniente en aquellos pacientes en los que la situación

clínica demanda una acción rápida. En función del mecanismo de acción se pueden diferenciar las siguientes modalidades:

- Hormonoterapia supresiva o ablativa. Consiste en la extirpación quirúrgica de los órganos productores de hormonas o la anulación de su función con radioterapia. En la actualidad solamente la castración tiene alguna utilidad en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y en el cáncer de próstata.
- Hormonoterapia inhibitoria. Consiste en la administración de fármacos que bloquean la producción hormonal. Constituyen una modalidad de castración química alternativa a la ablativa.
- Hormonoterapia competitiva. Consiste en la administración de fármacos que compiten con la hormona natural en la unión a los receptores celulares.
- Hormonoterapia aditiva. La administración de estrógenos ha dejado de utilizarse debido a que se dispone de fármacos pertenecientes a los grupos anteriores, que son, al menos tan activos como los estrógenos, pero mucho menos tóxicos. Dentro de este grupo sólo mantienen su interés los corticoides, que juegan un papel en el tratamiento de los linfomas en asociación con la quimioterapia, y especialmente los progestágenos.

B) Nuevas terapias:

Terapia biológica, bioterapia, modificación de la respuesta biológica o inmunoterapia son distintos términos utilizados para denominar las próximas estrategias terapéuticas anticancerosas que pretenden modificar o potenciar las defensas naturales y respuesta inmune del paciente frente al tumor. La terapia biológica ha surgido como cuarta modalidad terapéutica del cáncer impulsada gracias al conocimiento de la biología tumoral y de las diferencias en el control de proliferación y diferenciación de las células neoplásicas y las células normales. El desarrollo de la biotecnología y de la terapia génica, que han originado moléculas o mecanismos activos en procesos biológicos, ha contribuido al avance de esta nueva estrategia terapéutica (Ronchera CL, *et al.*, 2001).

- Citoquinas: Las citoquinas son proteínas solubles producidas por células mononucleares del sistema inmune (habitualmente los linfocitos o los monocitos) con acciones reguladoras sobre otras células del sistema inmune o células diana implicadas en reacciones inmunes. Se conocen actualmente más de 20 citoquinas, algunas de las cuales han sido disponibles gracias a la tecnología del ADN recombinante y han tenido aplicación clínica en el tratamiento del cáncer, como los interferones (IFN-a, IFN-b, IFN-g), las interleucinas (IL-2), el factor de necrosis tumoral y los factores estimuladores de colonias.
- Anticuerpos monoclonales: La terapia con anticuerpo antitumoral hacia antígenos presentes específicamente en las células tumorales, evitando así la exposición de las células no tumorales al agente citotóxico y no presentan por tanto la toxicidad y el estrecho margen terapéutico de la mayoría de los fármacos quimioterápicos convencionales. Los anticuerpos monoclonales pueden utilizarse como agentes terapéuticos únicos o asociados a otros agentes antitumorales para aumentar la eficacia antitumoral y minimizar la toxicidad a nivel de las células no neoplásicas.

Existen actualmente dos anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento del cáncer, rituximab y Trastuzumab, y otros muchos están en fase de investigación clínica (cetuximab en cáncer de cabeza y cuello, bevacizumab en carcinoma renal, cáncer colorrectal y cáncer de mama, 3F8 en neuroblastoma de alto riesgo, HuG1-M195 en leucemia mieloide aguda, Alemtuzumab –Campath-1H– en leucemia linfocítica crónica). Debido a su especificidad antigénica, pueden utilizarse con tres finalidades terapéuticas:

- a) Estimulación de la respuesta inmune del huésped frente a las células tumorales. – interferencia del crecimiento y diferenciación de las células tumorales mediante bloqueo de factores de crecimiento y sus receptores.
- b) Formación de inmunoconjugados con mayor actividad antitumoral mediante la unión a agentes citotóxicos, radioisótopos o toxinas; esta estrategia se discute en el siguiente apartado.

2.2.5.3 Tratamientos recientes: ¿fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas?

Durante las últimas dos décadas, la desregulación epigenética ha sido reconocida como un factor clave que contribuye a los trastornos humanos. Esto está impulsando un número creciente de estudios en el campo del descubrimiento de fármacos epigenéticos (Berdasco & Esteller, 2019). Los fármacos epigenéticos, definidos como inhibidores de moléculas pequeñas que se dirigen al epigenoma o enzimas con actividad epigenética, se han desarrollado principalmente para inhibir las enzimas claves de elementos de regulación epigenética (Ganesan A, *et al.*, 2019).

Los inhibidores de las DNMT's (ADN metiltransferasas) son los inhibidores epigenéticos más estudiados, destacando que la FDA (Food and Drug Administration) aprobó en los últimos años al menos 2 inhibidores de la metilación del ADN o inhibidores de las DNMT's: 5-azacytidine y 5-aza-20 -deoxycytidine (para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos). Estos fármacos fueron clasificados inicialmente como antimetabolitos, pero se descubrió posteriormente que se incorporan al ADN e inhibe la metilación del ADN (Sato T, 2017).

3.JUSTIFICACIÓN

Los complejos procesos epigenéticos no modifican la secuencia de los genes, pero controlan su expresión proteica para múltiples procesos moleculares y celulares, en condiciones normales y patológicas. Por lo que, los elementos responsables de dichos procesos son potenciales blancos farmacológicos para el tratamiento de distintas enfermedades.

En el caso particular del cáncer, aunque las mutaciones genéticas están ampliamente asociadas con su desarrollo, cada vez hay más evidencias de que las alteraciones epigenéticas también pueden incidir en la carcinogénesis. En especial, se han identificado alteraciones en los procesos y enzimas que permiten la hipermetilación de nucleótidos CpG's en el ADN, así como la desacetilación de histonas en la región promotora de genes supresores de tumor, eventos asociados con su inactivación o silenciamiento genético.

Por lo anterior, en los últimos años ha aumentado el interés de laboratorios académicos, centros de investigación y empresas farmacéuticas por el diseño y desarrollo de los denominados moduladores de enzimas epigenéticas, fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas o "epifármacos", principalmente evaluando parámetros farmacológicos y toxicológicos mediante estudios preclínicos, clínicos, incluso recientemente han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del cáncer.

En ese sentido, el presente proyecto pretende analizar la literatura científica publicada para estudiar los mecanismos de acción asociados a las características estructurales de los distintos epifármacos en el tratamiento del cáncer.

4.HIPOTESIS

Existe una asociación entre los mecanismos de acción y las características estructurales de los fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer.

5.OBJETIVO GENERAL

- Estudiar los mecanismos de acción asociados a las características estructurales de los distintos fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer.

5.1 OBJETIVOS PARTICULARES

1.- Analizar la literatura publicada sobre fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer.

2.- Identificar el mecanismo de acción y las características estructurales de los distintos fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer.

3.- Determinar la posible asociación teórica entre el mecanismo de acción y las características estructurales de los epi-fármacos aprobados en el tratamiento del cáncer.

6. METODOLOGÍA

Para la elaboración de este trabajo, primero se realizó una revisión bibliográfica tipo sistemática de la literatura científica existente sobre las características estructurales y el mecanismo de acción de fármacos con efecto epigenético, en distintas bases de datos, entre ellas, PubMed, Scielo y Elsevier; entre los años 2015 – 2021.

Dada la amplitud del tema elegido, para la búsqueda se usaron palabras claves como: “cáncer”, “epigenética”, “epifármacos”, “fármacos oncológicos”, “alteraciones epigenéticas”, entre otras. Siguiendo la metodología de la revisión sistemática, se aplicaron unos criterios de selección específicos.

❖ Criterios de inclusión:

- Artículos científicos publicados entre 2015 – 2021.
- Artículos científicos con estructura descrita completa.
- Artículos científicos de revisión y estudios clínicos controlados.
- Artículos científicos en inglés

❖ Criterios de exclusión:

- Sin acceso completo.

- No comprende uno de los tipos de investigación anteriormente mencionados.
- Idioma de publicación no dominado por la autoría de este trabajo.

A continuación, la selección de artículos se realizó mediante la evaluación del título, resumen y contenido relacionado con estructura química y mecanismo de acción de los distintos epifármacos para el tratamiento del cáncer. Cabe destacar, que la selección final de los artículos fue realizada mediante la identificación de los siguientes temas:

1.- Estructuras químicas de fármacos dirigidos contra alteraciones epigenéticas.

2.- Mecanismo de acción de fármacos dirigidos contra alteraciones epigenéticas.

Finalmente, realizamos una asociación teórica entre los mecanismos de acción y estructura química de los distintos epifármacos utilizados en el tratamiento del cáncer, mediante el análisis de la información obtenida en la revisión sistemática de la literatura científica y una búsqueda complementaria (identificación y clasificación de las características estructurales) en bases de datos específicas, como “Drugbank” y “PubChem”.

7. RESULTADOS

7.1 Análisis bibliográfico de fármacos dirigidos contra alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer.

Del total de artículos encontrados, se seleccionaron 85 de acuerdo con los criterios de búsqueda mencionados en el apartado de metodología. Concretamente la **Figura 9** muestra los criterios de exclusión e inclusión utilizados. A continuación, se realizó el análisis descriptivo de 13 publicaciones, atendiendo las exclusiones que se consideraron pertinentes.

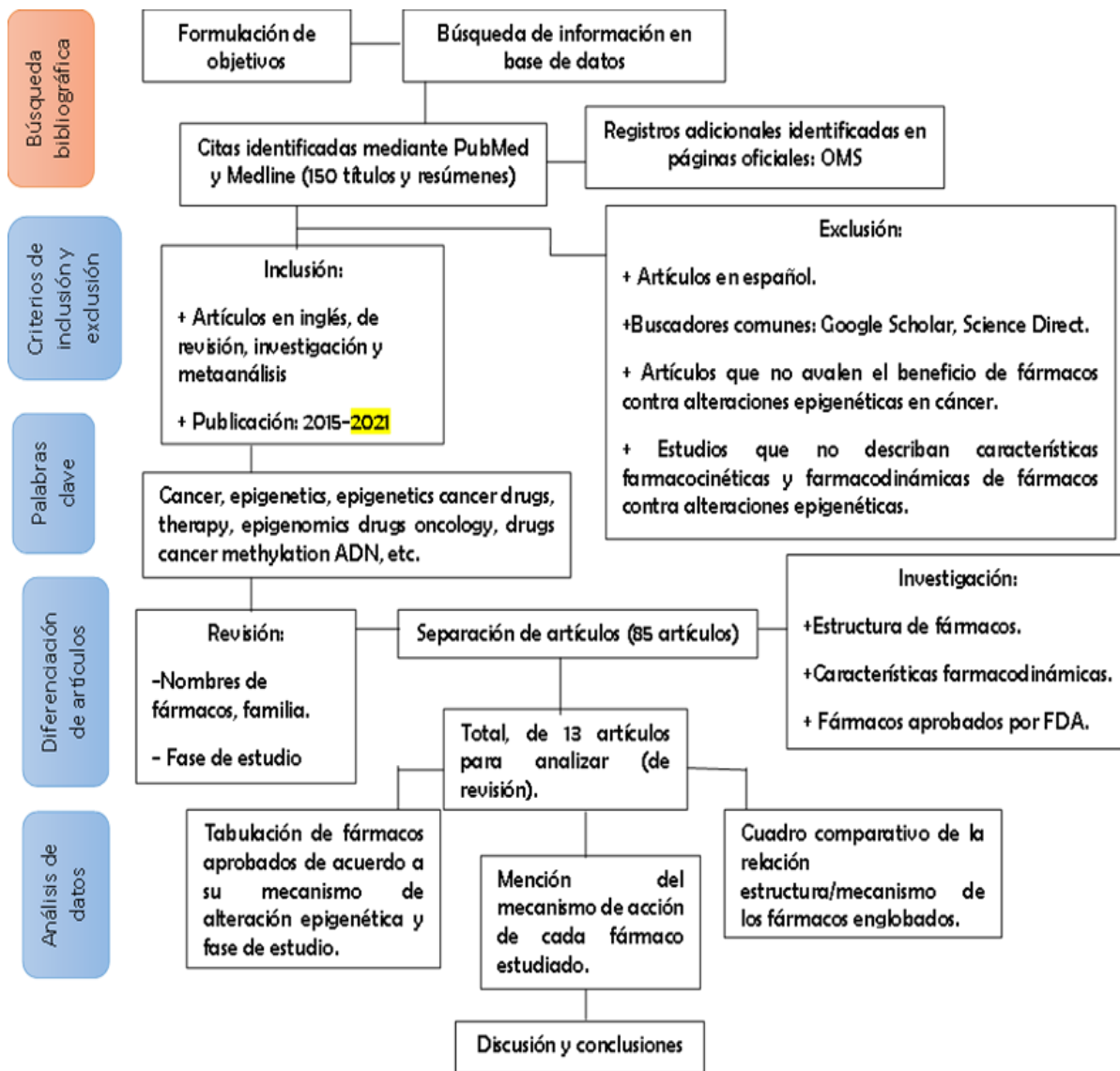


Figura 9. Metodología por seguir para la realización del presente proyecto.

Todas las publicaciones incluidas fueron estudios de revisión, que son de carácter retrospectivo, en los que se evalúa, clasifica y sintetiza información científica (**Tabla 1**). Se destacan 8 estudios que son revisiones generales sobre fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas, donde se abordan las características estructurales y mecanismos de acción de distintos fármacos en estudios preclínicos y clínicos, 3 estudios son revisiones específicas sobre fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas del tipo hipermetilación del ADN (mediante DNMT's; enzimas ADN metiltransferasas) y 2 son revisiones sobre fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas del tipo desacetilación de histonas (mediante HDAC; enzimas desacetilasas de histonas).

Tabla 1. Estudios seleccionados para el análisis descriptivo: cada artículo está marcado con un color específico de acuerdo al contenido de la información (**azul** para epifármacos en general, **verde** para epifármacos de DNMTs, **café** de HDACs).

Título del artículo	Autor (es)	Año de publicación	Revista	Nombre de fármaco(s) descritos en el estudio
DNA Hypomethylating Drugs in Cancer Therapy	Sato T., et al.	2021	Cold Spring Harbor Laboratory Press	5-azacitidina, 5-Aza-2'-desoxicitidina, SGI-110 (guadecitabina), 5-fluoro-22'-deoxicitidina (FdCyd), Zebularina, CP, 4200, RG108, Nanaomicina A
Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy	Lu Y., et al.	2020	Molecular cáncer	Ácido valproico (VPA), Entinostat, Tacedinalina, Romidepsina, Vorinostat (SAHA)
Understanding the Mechanisms by Which Epigenetic Modifiers Avert Therapy Resistance in Cancer	Quagliano A., et al.	2020	Frontiers in oncology	Azacitidina, Decitabina, Guadecitabina Procaína, Zebularina, Ácido 4-fenilbutírico, Belinostat, Panobinostat Ácido valproico, Dacinostat Entinostat, Givinostat, Mocetinostat Tricostatina A, Vorinostat Curcumina, Quercetina, HCl-2509, Laddademstat, Pargilina, S2101, JIB-04, Metilstat, SGC-0946
Histone Deacetylases and Their Inhibitors in Cancer Epigenetics	Hassell K., et al.	2019	Diseases	Tricostatina A (TSA), Ácido hidroxámico, SAHA, Panobinostat, Belinostat, Entinostat, Apicidina Romidepsina, Cambiol
Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials	Cheng Y., et al.	2019	Signal Transduction and Targeted Therapy	5-Azacitidina, 5-aza-2'-desoxicitidina, Ácido hiroxámico suberoilánilida, SAHA), Romidepsina, Belinostat, Panobinostat, Chidamida
Targeting Chromatin Remodeling for Cancer Therapy	Kaur J., et al.	2019	Current Molecular Pharmacology	5-azacitiina, 5-Aza-2'-esoxicitidina, SGI-110, 5-fluoro-2'-desoxicitidina, Zebularina, CP-4200, RG108, Nanaomicina, Procainaamidda, Hidralazina, Ácido valproico
The timeline of epigenetic drug discovery: from reality to dreams	Ganesan A., et al.	2019	Clinical Epigenetics	Tricostatina A, Trapoxina A, SAHA, Romidepsina, 5-azacitidina, Decitabina Zebularina, CP-4200, Guadecitabina, Belinostat, Dacinostat, Panobinostat CUDC-101, Quinostat, Tefinostat, Tacedinalina, Entinostat

				Mocetinostat, Chidamida, Ácido butírico Pivanex, Ácido fenilbutírico, Ácido valproico
Nucleosidic DNA demethylating epigenetic drugs – A comprehensive review from discovery to clinic	Agrawal K., et al.	2018	Pharmacology & Therapeutics	5-Azacitidina, 5-aza-2'-desoxicitidina, Decitabina, Vorinostat, Romidepsina, 6-tioguanina, 5-fluoro-2'-desoxicitidina, Pseudoisocitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina, Fazarabina, Zebularina 2'-desoxi-5,6-dihidro-5-azacitidina, 4'-tio-2'-desoxicitidina, 5-aza-4'-tio-2-desoxicitidina, RX-3117, SGI-110, NPEOC-DAC, CPP-4200, 2'3'5'-triacetil-5-azacitidina
Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Drugs	Eckschlager T., et al.	2017	International Journal of Molecular Sciences	Tricostatina A, SAHA, Belinostato, Panobinostat, Givinostat, Resminostat, Abexinostat, Quisinostat, Rocilinostat, Practicanostat, CHR-3996, Ácido valproico, Ácido butírico, Ácido fenilbutírico, Entinostat, Taceddinalina, 4SC202, Mocetinostat, Romidepsina, Nicotinamida, Sirtinol, Cambiol, EX-527
Computer-Aided Drug Design in Epigenetics	Lu W., et al.	2018	Frontiers in chemistry	Nanaomicina A
Predictive biomarkers and potential drug combinations of epi-drugs in cancer therapy	Yang T., et al.	2021	Clinical Epigenetics	Vorinostat, Abexinostat, Panobinostat, 5-azacitidina, Decitabina
Molecular modeling and Chemoinformatics to Advance the Development of Modulators of Epigenetic Targets: A Focus on DNA Methyltransferases	Prieto-Martinez., et al.	2016	Advances in Protein Chemistry and Structural Biology	5-azacitidina Decitabina
Chemical Control System of Epigenetics	Vaijayanthi T., et al.	2018	Chemical record (New York, N.Y.)	5-azacitidina, 5-aza-2'-desoxicitidina, Ácido hioxámico suberoilánilida, (SAHA), Tricostatina A (TSA), Ácido valproico, Entinostat, Bortezomib

Por otro lado, cada uno de los estudios de revisión analizados por el presente estudio, muestran información recopilada sobre distintos aspectos desde propiedades farmacológicas hasta el desarrollo y evaluación preclínica y clínica de fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas. Por ejemplo, uno de los estudios describe una línea de tiempo desde descubrimiento de potenciales fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas en estudios preclínicos “*in-vitro*” a los estudios clínicos para su posterior aprobación y/o comercialización (**Figura 10**) (Lu Y, *et al.*, 2020).

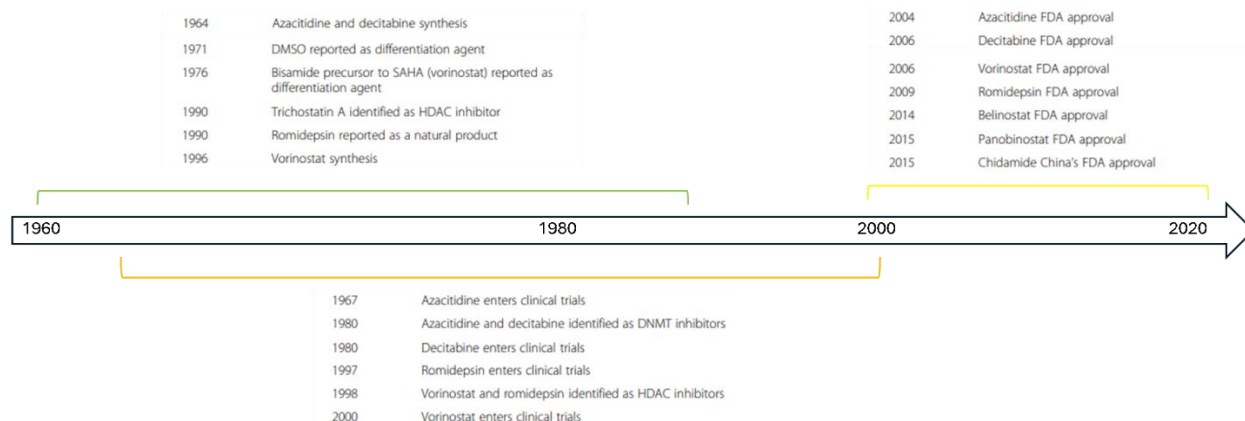


Figura 10. Línea del tiempo desde el descubrimiento y evaluación preclínica hasta la aprobación y/o comercialización de fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas: cada segmento o espacio de tiempo está marcado con un color específico (**verde** para estudios preclínicos, **anaranjado** para estudios clínicos, **amarillo** para aprobación y/o comercialización) (modificado de Lu Y, *et al.*, 2020).

Finalmente, todos los estudios de revisión sobre fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas proponen que la principal forma de clasificación es mediante su mecanismo de acción como *inhibidores de metiltransferasa de ADN* (iDNMTs) e *inhibidores de desacetilasas de histonas* (iHDACs). Así mismo, cada estudio describe aspectos de su actividad antitumoral, el perfil de citotoxicidad, la estabilidad, la biodisponibilidad de estos fármacos y el desarrollo de potenciales nuevos epi-fármacos. (Hassell K, *et al.*, 2019).

7.2 Identificar los mecanismos de acción y las características estructurales de los distintos fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer.

1.- Epifármacos que inhiben la metilación del ADN (iDNMTs)

Por el momento se han identificado dos grupos de iDNMTs: los análogos de nucleósidos y los inhibidores no covalentes. Los inhibidores no covalentes continúan siendo objeto de diversos estudios; entre ellos destacan la procaïnámica y la hidralazina (ninguno aprobado por la FDA). El problema de estos compuestos es que requieren altas concentraciones para producir un efecto terapéuticamente útil, lo que ha dado lugar a problemas de toxicidad (Sato T, *et al.*, 2017).

Por otro lado, en el caso de los análogos de nucleósidos, el detallado conocimiento del mecanismo de metilación catalizado por DNMT1, y el gran desarrollo alcanzado en química médica en nucleósidos modificados hace que estos hayan llegado mucho más lejos en sus aplicaciones terapéuticas: azacitidina (Vidaza®) como decitabina (Dacogen®) aprobados por FDA presentan bases de tipo 1,3,5-triazina en lugar de pirimidina, estando el tercer átomo de nitrógeno heterocíclico precisamente en el lugar de metilación de los residuos de citosina, lo que conduce a un bloqueo irreversible de DNMT1 (Agrawal K, *et al.*, 2018).

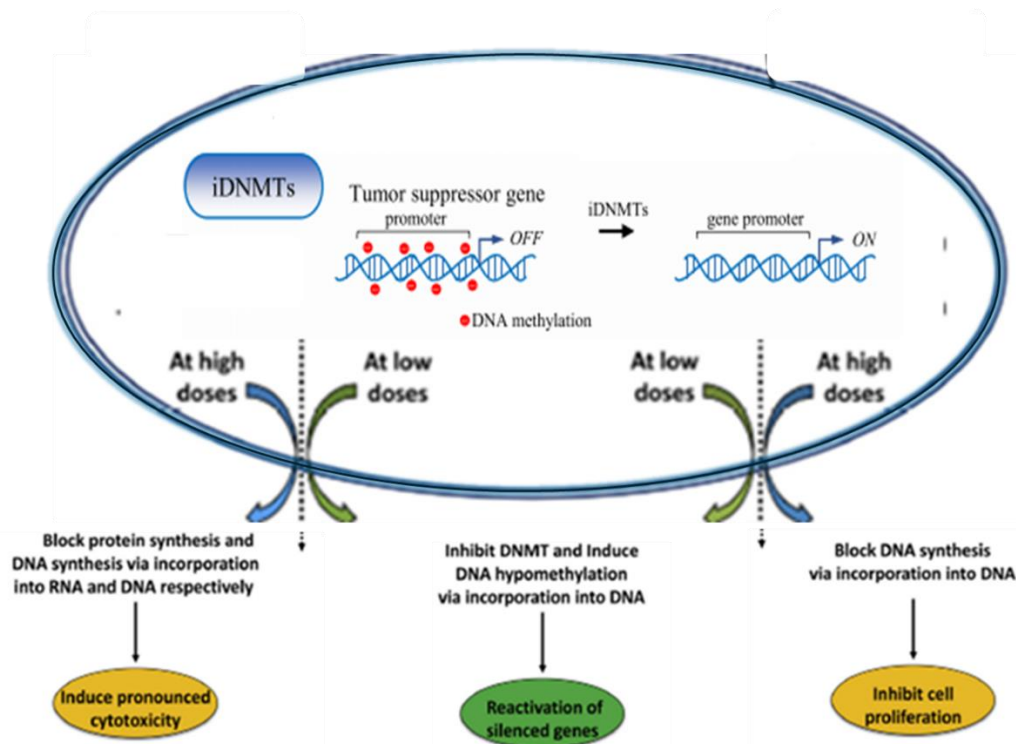


Figura 11. Una ilustración simplista de las diversas funciones de los inhibidores de la DNMTs que regulan diferentes etapas del cáncer a través de múltiples mecanismos diferentes y cambian diferentes procesos biológicos (Agrawal K, *et al.*, 2018).

Finalmente, es importante destacar que ambos grupos de iDNMTs (los análogos de nucleósidos y los inhibidores no covalentes) tendrán un efecto indirecto similar sobre procesos moleculares y celulares de la carcinogénesis: efecto citotóxico, reactivar la expresión de genes supresores de tumor, inhibir la proliferación (**Figura 11**).

A) Inhibidores de DNMT no análogos de nucleósidos:

A diferencia de los análogos de nucleósidos, los inhibidores no análogos poseen un mecanismo de acción distinto ya que estos no se incorporan al ADN (**Figura 12**). Además, este grupo está constituido en su mayoría por moléculas que ya se ha demostrado tienen alguna actividad terapéutica y con blancos moleculares distintos. Este grupo está compuesto por moléculas que provienen de fuentes muy diversas

como son productos naturales, productos de síntesis, fármacos ya aprobados, entre otros; Por lo que, difieren estructuralmente (Issa JP, *et al.*, 2009).

Cabe destacar, que existe una gran cantidad de inhibidores de DNMT no análogo de nucleósido en estudios clínicos y preclínicos siendo el caso más exitoso el de la hidralazina, fármaco aprobado para tratamiento de hipertensión, el cual ha alcanzado estudios de fase I, II y III en pacientes con tumores sólidos (Dueñas-González, *et al.*, 2014). Los resultados de estos estudios demostraron que la hidralazina logra restablecer la metilación normal en genes supresores de tumores también en estudios de fase II en combinación con valproato para el tratamiento de MDS. Procaína, un anestésico y su análogo procainamida, un antiarrítmico, también se han reportado como potenciales inhibidores de DNMT ya que en estudios *in vitro* la tasa de 5-metil citosina disminuyó en células Jurkat tratadas con el compuesto. Diversos productos naturales como psamplina A, aislada de esponjas marinas; nanaomicina A, un antibiótico tipo quinona aislado de *Streptomyces*, RG-108, un derivado de triptófano, entre otros son considerados potenciales iDNMT al mostrar actividad en estudios *in vitro*, *in vivo* o *in silico*, pese a esto aún no hay datos concluyentes sobre la eficacia real de dichos compuestos por lo que ninguno ha sido aprobado (Medina-Franco & Caulfield, 2011).

B) Inhibidores de DNMT análogos de nucleósidos y su mecanismo:

Las moléculas con actividad inhibitoria sobre DNMT son muy diversas estructuralmente, sin embargo, análogos de nucleósidos presentan una similitud estructural como la que existe entre Azacitidina y Decitabina. El mecanismo de acción de azacitidina y decitabina ocurre a través del transporte de estas moléculas por el transportador de nucleósidos hacia las células, posteriormente el fármaco es fosforilado por enzimas cinasas, la forma trifosfatada que ya es activa se incorpora a la hebra recién sintetizada de ADN o ARN. La azacitidina (5-azacitidina o 5-azaC) se incorpora al RNA debido a que es un ribonucleósido y en menor medida es incorporado al ADN mientras que decitabina (5-aza-2'-desoxicitidina o 5-aza-dC) es incorporada únicamente al ADN. La integración del fármaco en ADN o ARN impide la unión de la enzima DNMT, específicamente por la sustitución del carbono en posición 5 por un átomo de N, esta modificación estructural genera la formación de un complejo irreversible entre la enzima y el ADN inhibiendo la DNMT. Después de la replicación, las células hijas perderán paulatinamente la metilación en C5 de la citosina conduciendo así a un restablecimiento progresivo del estado de metilación normal de las células (**Figura 12**) (Pechalrieu, *et al.*, 2017).

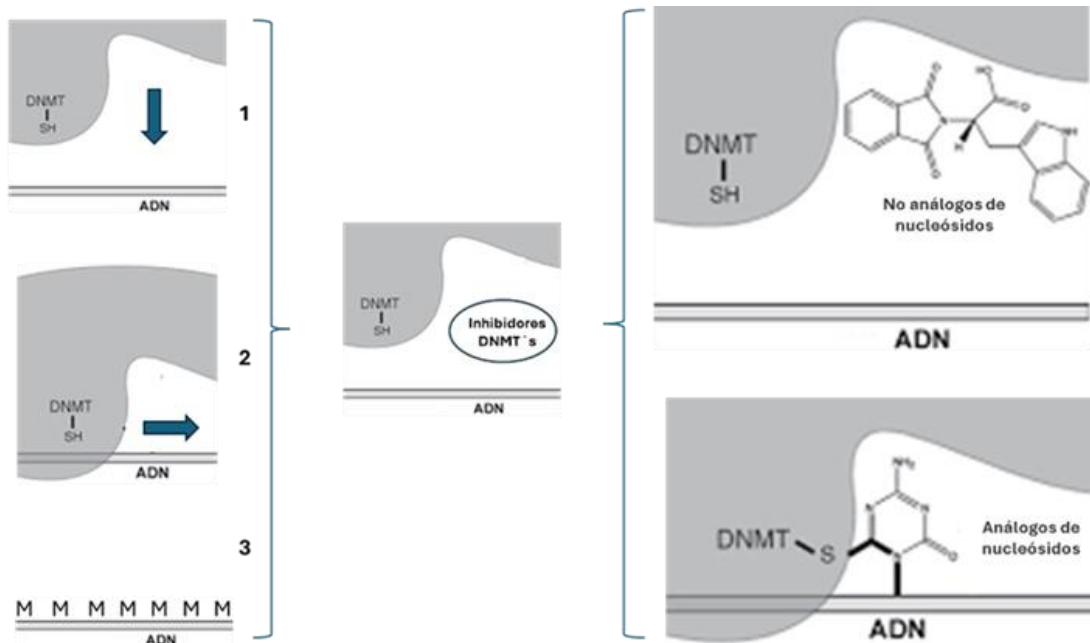


Figura 12. Mecanismo de acción de los distintos tipos de inhibidores de las DNMT's (análogos de nucleósidos y no análogos). Las enzimas DNMT's reconocen sitios denominados islas CpG's del ADN que logran modificar con grupos metilos (hipermetilación asociada al silenciamiento de genes supresores de tumor); paso 1, reconocimiento; paso 2, metilación; paso 3, ADN hipermetilado (*Lado izquierdo de la figura*). El mecanismo de acción de los inhibidores de DNMT's se podría diferenciar por el bloqueo que ejercen los no análogos de nucleósidos sobre la enzima que resulta en impedir el reconocimiento de la enzima con el ADN, mientras que los análogos de nucleósidos inactivan a la enzima durante su reconocimiento con el ADN resultando en disminuir los niveles de metilación (*Lado derecho de la figura*) (modificado de Issa JP, *et al.*, 2009; Agrawal K, *et al.*, 2018; Pechalrieu, *et al.*, 2017).

Desafortunadamente tanto azacitidina como decitabina son moléculas química y metabólicamente inestables con tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de 41 y 25 minutos respectivamente; asimismo, como la mayoría de los fármacos oncológicos, estas moléculas no son selectivas y muestran una elevada toxicidad, por lo que, se han desarrollado otros análogos de nucleósidos en estudios preclínicos y clínicos tratando de aminorar estos inconvenientes (**Tabla 2**) (Agrawal K, *et al.*, 2018). Entre los análogos de nucleósidos en estudios preclínicos y clínicos destaca la Zebularina, que ha mostrado ser más estable y menos tóxico. Esta molécula fue sintetizada originalmente como un inhibidor de citidina desaminasa (CDA), su mecanismo de inhibición de DNMT es ligeramente distinto a azacitidina y decitabina ya que zebularina carece del grupo amino en posición 6 del anillo de pirimidina, teniendo un C en dicha posición, este hecho evita la activación del C5 de la citosina impidiendo así la adición del grupo metilo; además dado su diseño original como inhibidor de DCA, zebularina tiene un mecanismo de acción dual como inhibidor de DNMT y como CDA. Si bien zebularina parecía mejor candidato como epifármaco inhibidor de DNMT, también presenta el inconveniente de ser menos potente, por lo que requiere concentraciones elevadas (del orden milimolar) para su eficacia, lo cual ha frenado su aprobación ya que en la clínica se requerirían dosis altas y

repetidas, así como tratamientos prolongados para alcanzar su efecto (Champion, *et al.*, 2010).

Tabla 2. Fármacos que actúan por medio de la metilación del ADN que se encuentran en estudios clínicos y estudios preclínicos.

Nombre químico	Sinónimo	Nombre Genérico	Estado del Fármaco	Tratamiento
SGI-110	Guadecitabina	Guadecitabina	Ensayo clínico	MDS, AML
5-Fluro-2'-desoxicitidina	FdCyd	FdCyd	Ensayo clínico de fase II	Tumores refractarios
Anrabinósido de citosina	Citarabina	Citarabina	Ensayo clínico de fase III	AML
Hidralazina	-----	-----	Ensayo clínico de fase II	Tumor sólido refractario
Disulfiram	-----	-----	Ensayo clínico de fase II	Melanoma
Zebularina	-----	-----	Fase preclínica	Osteosarcoma humano
CP- 4200	-----	-----	Fase preclínica	-----
RG108	-----	-----	Fase preclínica	Cáncer de esófago
Nanaomicina A	-----	-----	Fase preclínica	-----

(MDS; Síndrome mielodisplásico; AML, leucemia mieloide aguda. Por sus siglas en inglés).

Finalmente, dados estos inconvenientes se han desarrollado otras moléculas análogas como SGI-110, un derivado de azacitidina diseñado para mejorar el perfil farmacocinético, el cual en estudios *in vivo* mostró mayor estabilidad y menor toxicidad por lo que entró a estudios clínicos de fase II para el tratamiento de leucemia. Otra molécula afín es 4'-thio-2'-desoxicitidina (TdCyd) diseñado para el tratamiento de tumores sólidos que se encuentra en estudios clínicos. El análogo 5-6-dihidro-5-azacitidina o DHAC alcanzó estudios de fase II para el tratamiento de melanoma. CP 4200 es otra molécula análoga de azacitidina que actúa como profármaco. Estudios *in vivo* demostraron una mayor actividad antitumoral en comparación con azacitidina (Castillo-Aguilera, *et al.*, 2017).

2.- Epifármacos que inhiben la desacetilación de histonas (iHDACs)

Como se ha indicado, las HDAC son por el momento, la diana epigenética más avanzada en cuanto al desarrollo de potenciales epifármacos. Los HDACi son agentes citotóxicos que modulan la expresión génica a través de la inducción indirecta de la acetilación de histonas en regiones reguladoras y/o promotoras de la expresión de genes. Sin embargo, se han propuesto mecanismos anticancerígenos como, alteración de la proliferación *in vivo* e *in vitro*; inhibidores del ciclo celular;

alterando la diferenciación e inhibiendo la apoptosis (**Figura 13**) (Di Pompo, *et al.*, 2015). Por ejemplo, tricostatina-A (TSA) es inhibidor de la actividad de HDAC, que permite el arresto del ciclo celular en fase G0-G1 y apoptosis en la línea celular de carcinoma de colon SW620 (Janssens N, *et al.*, 2006).

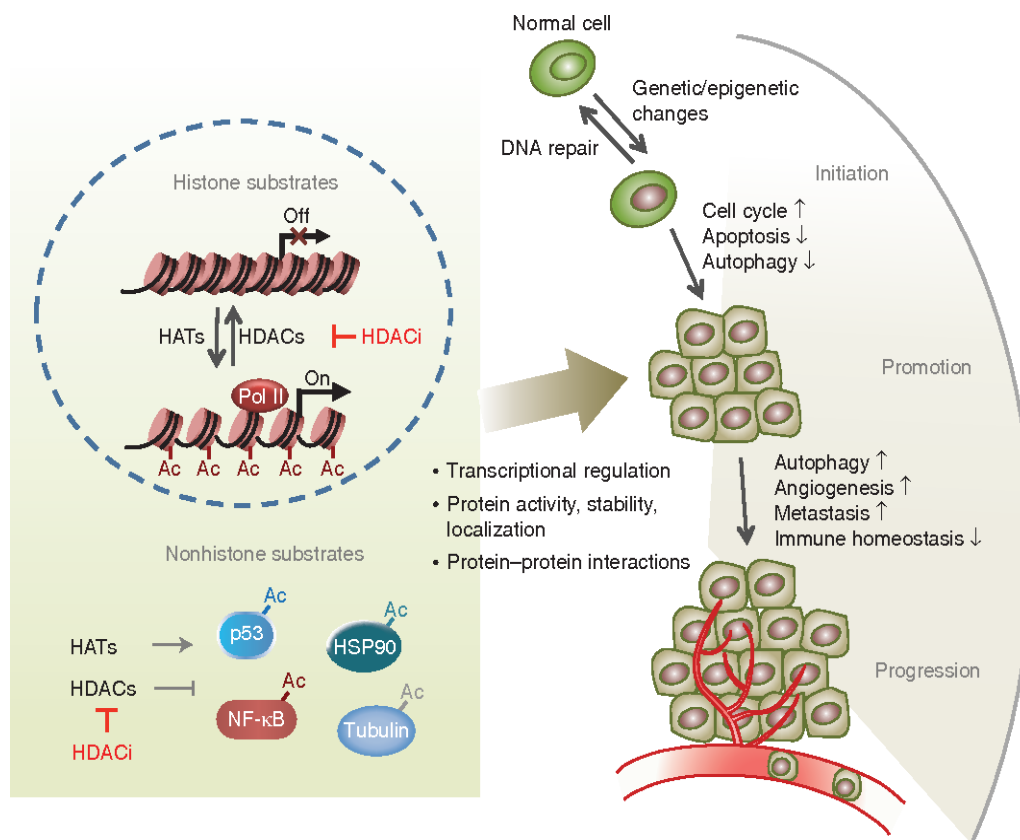


Figura 13. Una ilustración simplista de las diversas funciones de HDAC y HDACi que regulan diferentes etapas del cáncer a través de múltiples mecanismos diferentes y cambian diferentes procesos biológicos. En el extremo derecho, la flecha hacia arriba indica promoción o regulación al alza, la flecha hacia abajo indica represión o regulación a la baja. (Li Y & Seto E, 2016).

En cuanto a los HDACi se han desarrollado diversas familias de moléculas que principalmente son inhibidores selectivos frente a diferentes clases e isoformas (Eckschlager T, *et al.*, 2017). Dado que las principales isoformas de HDAC (clases I, II y IV) presentan un canal para acomodar los residuos de lisina N-acetilados y un catión Zn^{2+} en el centro activo para promover la reacción de hidrólisis, estos inhibidores se caracterizan por poseer en un extremo una parte cíclica que habitualmente es un heterociclo o un depsipéptido (estos sistemas cíclicos son responsables, en su caso, de la selectividad), unida a un brazo lineal (alifático, insaturado o aromático) que a su vez incorpora en el otro extremo un grupo funcional capaz de interactuar con el catión metálico. Es decir, la estructura de los inhibidores se incluye un grupo funcional (ácido hidroxámico, tiol, cetona, anilino-benzamida) capaz de interactuar con el ion Zn^{2+} en el bolsillo catalítico de la enzima, además de una región de reconocimiento de la entrada al canal

reactivo, y un conector de longitud variable que simula el tamaño y forma del sustrato nativo de lisina acetilada (Bolden JE, *et al.*, 2006) (Figura 14).

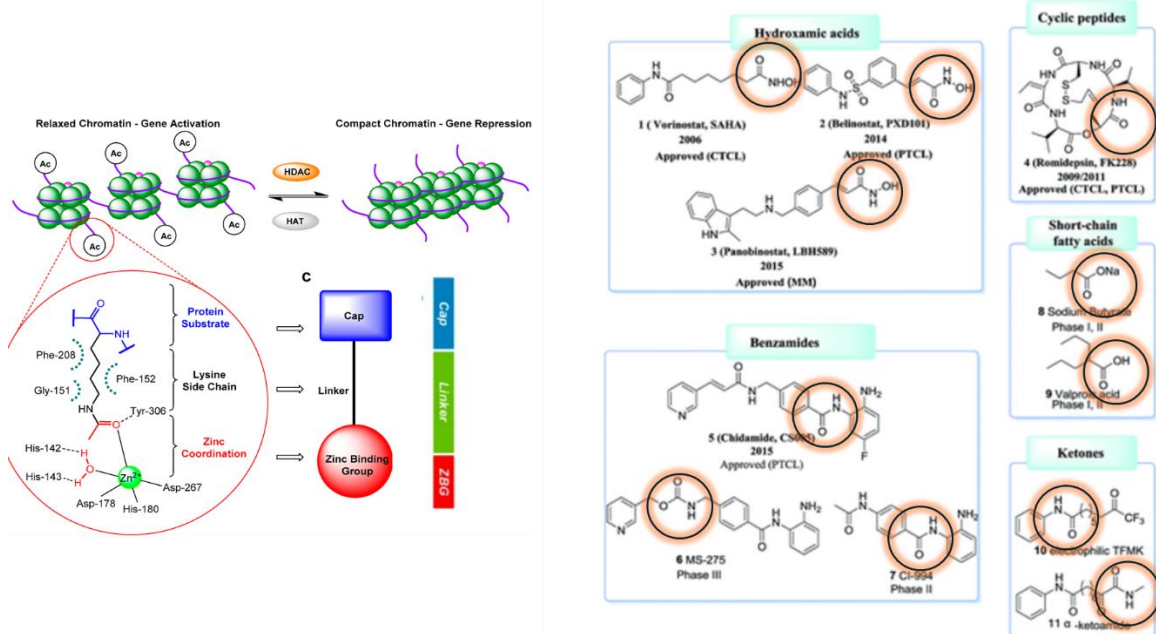


Figura 14. Mecanismo de acción de los distintos tipos de inhibidores de las HDAC (distintos grupos estructurales). Las enzimas HDAC's reconocen aminoácidos de lisina que pueden desacetilar en las proteínas histonas (asociado al silenciamiento de genes supresores de tumor); paso 1, reconocimiento de lisinas acetilada; paso 2, interacción con zinc en el sitio activo, paso 3 desacetilación de la lisina (*Lado izquierdo de la figura*). El mecanismo de acción de los inhibidores de HDAC's se debe al efecto antagónico de la estructura de los inhibidores (grupos funcionales: ácido hidroxámico, tiol, cetona, anilino-benzamida) que es capaz de interactuar con el ion Zn^{2+} en el bolsillo catalítico de la enzima, además de una región de reconocimiento de la entrada al canal reactivo, y un conector de longitud variable que simula el tamaño y forma del sustrato nativo de lisina acetilada (*Lado derecho de la figura*) (modificado de (Bolden JE, *et al.*, 2006).

En el grupo de los ácidos carboxílicos y sus sales se encuentran inhibidores relativamente primitivos como los ácidos valproico y γ -fenilbutírico. También se incluye aquí el pivanex, que es un anhídrido mixto precursor del ácido butírico. Todos ellos se encuentran en fases 1 y 2, en muchos casos en terapias combinadas con inhibidores de DNMT tales como azacitidina (Aztopal N, *et al.*, 2018).

En el apartado de los ácidos hidroxámicos se encuentra el vorinostat (SAHA), que fue aprobado por la FDA en 2006 para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTCL, de Cutaneous T-Cell Lymphoma). Desde entonces, este fármaco está en fases 1 y 2 (tanto en monoterapia como en terapia combinada, en particular con gemcitabina y el inhibidor proteosómico bortezomib) en múltiples tipos de cáncer, que abarcan el tratamiento de muchos tipos de tumores líquidos y sólidos. Un análogo quiral de SAHA como es el tefinostat (CHR-3996) está asimismo en fase 1 para el tratamiento de enfermedades hematológicas (Grant S, *et al.*, 2007).

Dentro de los ácidos hidroxámicos se pueden distinguir distintos grupos separadores entre el grupo quelante y el grupo exterior. Así, podemos destacar derivados del ácido benzoico como son givinostat (ITF2357), mocetinoestat (MGCD0103) y entinostat (MS-275); derivados del ácido cinámico como panobinostat (LBH589), belinostat (PXD101) y pracinostat (SB939) y, por último, dos derivados del ácido pirimidín-5-carboxílico: el CHR-3996 y el quisinostat (SB939). Todos estos inhibidores están en fases 1 y 2 para el tratamiento de linfomas, diversos tipos de leucemias y tumores sólidos (Wieduwilt M.J, *et al.*, 2019).

En el campo de las benzamidas, dos HDACi se encuentran en fases 1 y 2 para el tratamiento de melanoma, mieloma, leucemias, linfomas de tipo Hodgkin y no-Hodgkin, intestino delgado y cáncer colorrectal, entre otros. Estos inhibidores son mocetinoestat (MGCD01013) y entinostat (MS-275), ambos derivados del ácido benzoico en lo que al grupo separador se refiere (Connolly R.M, *et al.*, 2017).

Si se considera el grupo tiol o sulfuro como grupo de unión al catión Zn^{2+} del centro activo de las HDAC de tipo I, II y IV, hay por el momento un solo representante, un depsipéptido bicíclico que se administra por vía intravenosa como disulfuro, que es reducido *in vivo* a dos grupos tiol o sulfuro. Este inhibidor es romidepsín, también conocido como isotodax o FK228. Hay que destacar que romidepsín fue aprobado por la FDA en 2009 para el tratamiento de CTCL (el mismo tipo de tumor cutáneo para el que fue probado vorinostat tres años antes). Asimismo, está en fases clínicas 1 y 2 como monoterapia o en terapia combinada para el tratamiento de los tipos de cáncer estudiados con los otros inhibidores, a los que hay que añadir otros órganos como páncreas, peritoneo, vejiga, riñón y esófago, entre otros (Barbarotta L, *et al.*, 2015).

En cuanto a inhibidores (o activadores) de sirtuinas, los estudios preclínicos y clínicos han sido objeto de controversia debido a efectos indirectos y dificultades con los ensayos *in vitro* e *in vivo*. Así, polifenoles que actúan como activadores de SIRT1 tales como la quercetina, y moléculas sintéticas como SRT1720, SRT2183 o SRT1460 generaron muchas expectativas que fueron posteriormente cuestionadas. No obstante, en la actualidad prosiguen los ensayos en quimioprevención y en oncología con el resveratrol, otra fitoalexina natural de naturaleza polifenólica capaz de activar SirT1 (Mahajan S.S, *et al.*, 2014).

Por lo anterior, los fármacos epigenéticos que actúan como HDACi han sido más aprobados por la FDA para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (mieloma múltiple, linfoma cutáneo de células T, etcétera); no obstante, varios potenciales fármacos se encuentran en estudios preclínicos y clínicos (**Tabla 3**). Sin olvidar, que se postula sean administrados en combinación con otros agentes terapéuticos a fin de potenciar el efecto terapéutico y de reducir los efectos adversos.

Tabla 3. Fármacos que actúan por medio de acetilación de histonas que se encuentran en estudios clínicos y estudios preclínicos.

Nombre químico	Sinónimo	Nombre Genérico	Estado del fármaco	Condición/tratamiento
Kevetrin	-----	-----	Ensayo clínico de fase II	Cáncer de ovarios y metástasis del bazo
KA2507	-----	-----	Ensayo clínico de fase I	Tumores sólidos
ACY-1215	-----	-----	Ensayo clínico de fase II	Enfermedades malignas linfoides
Entinostat	-----	-----	Ensayo clínico de fase I	Tumores sólidos recientes o refractarios
Resminostat	4SG-201/ RAS 2410	-----	Ensayo clínico de fase II	Carcinoma hepatocelular
Givinostat	ITF2357	-----	Ensayo clínico de fase II	Linfoma de Hodking, leucemias, mielomas
Pracinostat	-----	-----	Ensayo clínico de fase II	AML/MDS
Abexinostat	-----	-----	Ensayo clínico de fase II	-----
Quisinostat	-----	-----	Ensayo clínico de fase II	Carcinoma hepatocelular
MS-275	Entinostat	-----	Ensayo clínico de fase II	Neoplasias linfoides y tumores sólidos
CI-994	Tacedinalina	-----	Ensayo clínico de fase III	Tumores sólidos
PRI-724	-----	-----	Ensayo clínico de fase I	Tumores sólidos
Dacinostat	LAQ824	-----	Ensayo clínico de fase II	Tumores sólidos
Molibresib	GSK525762	-----	Ensayo clínico de fase I	Tumores sólidos
RO6870810	-----	-----	Ensayo clínico de fase I	Carcinoma
Mocetinostat	MGCD0103	-----	Fase preclínica II	AML, linfoma molecular, linfoma de Hodking
Tricostatina A	TSA	-----	Fase preclínica (Desde mayo del 2013 no se ha probado en ensayos clínicos)	-----

AML, leucemia mieloide aguda; MDS, síndrome mielodisplásico (por sus siglas en inglés).

7.3 Determinar la posible asociación teórica entre el mecanismo de acción y las características estructurales de los epi-fármacos aprobados en el tratamiento del cáncer.

Existe un gran número de potenciales moduladores de enzimas epigenéticas, fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas o “epifármacos”, en estudios preclínicos y/o clínicos, pero solamente 6 han sido aprobados por la FDA en el tratamiento del cáncer. En la **Figura 15**, es posible identificar a Decitabina (Dacogen®) y Azacitidina (Vidaza®) los cuales son inhibidores de las DNMTs y se utilizan como medicamentos desde los años 2004 y 2006, respectivamente, para el tratamiento del síndrome mielodisplásico. Vorinostat (Zolinza®) y romidepsina (Istodax®) son utilizados en clínica desde 2006 y 2009, respectivamente, para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTCL). Belinostat (Beleodaq®) aprobado por la FDA en 2014 para el tratamiento del linfoma de células T periféricas (PTCL). Panobinostat (Farydak®), aprobado recientemente (2015) para el tratamiento de pacientes con mieloma.

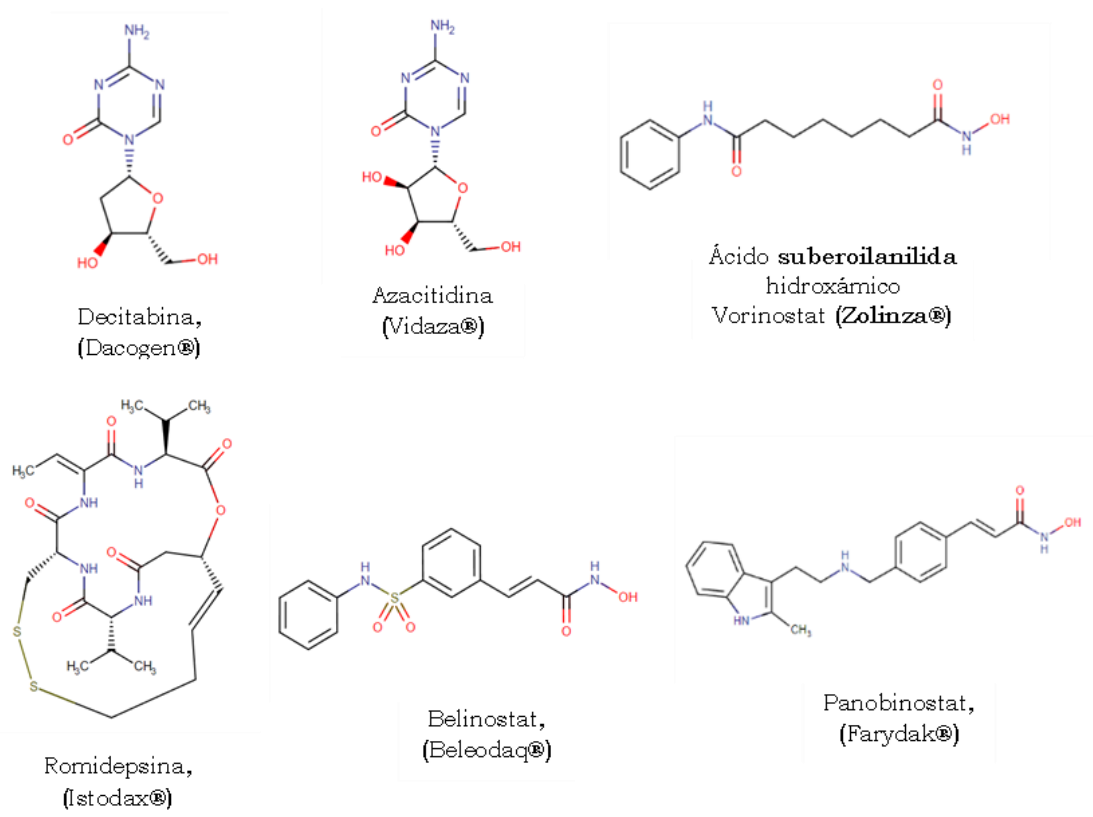


Figura 15. Estructura de fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas (epifármacos) aprobados por la FDA para el tratamiento del cáncer (Modificado de Nepali K, 2021).

1.- *Inhibidores covalentes de metiltransferasa de ADN (iDNMTs) del tipo análogos de nucleósidos (pirimidinas: timina, citocina y uracilo): **Decitabina y Azacitidina (Tabla 4).***

A) Decitabina (Dacogen®)

La decitabina es un quimioterapéutico análogo de nucleósido de pirimidina, fue obtenido mediante síntesis química en 1964, evaluado en estudios clínicos en 1980 y aprobado por la FDA en 2006 (Cayman Chemical, 2021; FDA Approved Drug Pro, 2006).

Sinónimos: 5-aza-2'-desoxicitidina, 5-aza-dC

Catalogado clínicamente: Agente antineoplásico del tipo antimetabolito, de la clase análogos de pirimidina.

Por otra parte, en las bases de datos “Drugbank” y “PubChem” se muestran características estructurales y fisicoquímicas complementarias; DrugBank Accession Number DB01262, PubChem CID 451668, respectivamente.

Taxonomía química: Este compuesto pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como triazinonas. Estos son compuestos que contienen un anillo de triazina que lleva un grupo cetona y un átomo de carbono.

Reino: Compuestos orgánicos

Súper clase: Compuestos organoheterocíclicos

Clase: Triazinas

Subclase: triazinonas

Sustituyentes: 1,3,5-triazina / Alcohol / Amina / Amino-1,3,5-triazina / Aminotriazina / Compuesto heteromonocíclico aromático / Azaciclo / Compuesto heteroaromático / Derivado de hidrocarburo / Compuesto de nitrógeno orgánico / Óxido orgánico / Compuesto orgánico de oxígeno / Compuesto organonitrógeno / Compuesto organoxígeno / Compuesto organopnictógeno / Oxaciclo / Alcohol primario / Amina primaria / Alcohol secundario / Tetrahidrofurano / Triazinona

B) Azacitidina (Vidaza®)

La azacitidina es un análogo nucleósido de la pirimidina, fue obtenido mediante síntesis química en 1964, evaluado en estudios clínicos en 1967 y aprobado por la FDA en 2004 (FDA Approved Drug Products, 2004; Celgene, 2017).

Sinónimos: Azacitidina, 5-Azacitidina, 5-azaC

Catalogado clínicamente: Agente antineoplásico del tipo antimetabolito, clase, análogos de pirimidina.

Por otra parte, en las bases de datos “Drugbank” y “PubChem” se muestran características estructurales y fisicoquímicas complementarias; DrugBank Accession Number DB00928, PubChem CID 9444, respectivamente.

Taxonomía química: Este compuesto pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como glicosilaminas. Estos son compuestos que consisten en una amina con un enlace beta-N-glucosídico a un carbohidrato, formando así un enlace éter hemiaminal cíclico (éter alfa-amino).

Reino: Compuestos orgánicos

Súper clase: Compuestos orgánicos de oxígeno

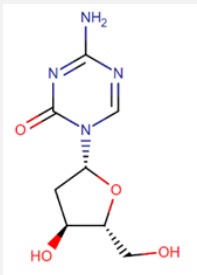
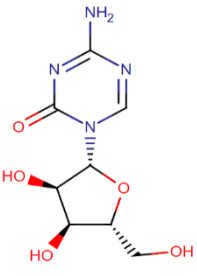
Clase: compuestos organooxigenados

Subclase: Carbohidratos y conjugados de carbohidratos

Sustituyentes: 1,3,5-triazina / Alcohol / Amina / Amino-1,3,5-triazina / Aminotriazina / Compuesto heteromonocíclico aromático / Azaciclo / Compuesto heteroaromático / Derivado de hidrocarburo / Monosacárido/ Compuesto de N-glicosilo / Compuesto de nitrógeno orgánico / Óxido orgánico / Compuesto organoheterocíclico / Compuesto de organonitrógeno / Compuesto de organopnictógeno / Oxaciclo / Monosacárido de pentosa / Alcohol primario / Amina primaria/ Alcohol secundario/ Tetrahidrofurano/ Triazina/ Triazinona

Descriptor externos: análogo de nucleósido, N-glicosil-1,3,5- triazina (CHEBI:2038).

Tabla 4. Asociación teórica de los mecanismos de acción con las características estructurales de los fármacos inhibidores de DNMT del tipo análogos de nucleósidos (pirimidinas: timina, citocina y uracilo): dirigidos a alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer.

Fármaco	Características químicas del fármaco
<p>DECITABINA</p> 	<p>Sinónimo: 2-azadeoxicitidina Nombre comercial: Dacogen® Familia: Fármacos inhibidores de la ADN metiltransferasa. Clasificación estructural: Análogos de nucleósidos. Descripción química: Este compuesto pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como triazinonas. Estos son compuestos que contienen un anillo de triazina que lleva un grupo cetona un átomo de carbono. Nombre IUPAC: 4-amino-1-[(2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-(hidroximetil) oxolan-2-il]-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-ona.</p>
<p>AZACITIDINA</p> 	<p>Sinónimo: Azacitidina Nombre comercial: Vidaza® Familia.: Fármacos inhibidores de la ADN metiltransferasa. Clasificación estructural: Análogos de nucleósidos. Descripción química: Este compuesto pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como glicosilaminas. Estos son compuestos que consisten en una amina con un enlace beta-N-glucosídico a un carbohidrato, formando así un enlace éter hemiaminal cíclico (éter alfa-amino). Nombre IUPAC: 4-amino-1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil) oxalan-2-il]-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-ona</p>

II.- *Inhibidores de desacetilasas de histonas (iHDACs) del tipo ácidos hidroxámicos y derivados: Vorinostat, Belinostat y Panobinostat (Tabla 5a).*

C) Vorinostat (Zolinza®)

Vorinostat es una amina inhibidora de enzimas, fue obtenido mediante síntesis química en 1996, evaluado en estudios clínicos en el 2000 y aprobado por la FDA en 2006 (FDA Approved Drug Products, 2018).

Sinónimos: Fenilamida de hidroxiamida del ácido octanodioico, SAHA, ácido suberanolhidroxámico, Suberoylanilide ácido hidroxámico, Vorinostat

Catalogado clínicamente: Agente antineoplásico del tipo amina, clase de los ácidos hidroxámicos.

Por otra parte, en las bases de datos “Drugbank” y “PubChem” se muestran características estructurales y fisicoquímicas complementarias; DrugBank Accession Number DB02546, PubChem CID 5311, respectivamente.

Taxonomía química: Este compuesto pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como benceno y derivados sustituidos. Estos son compuestos aromáticos que contienen un sistema de anillo monocíclico que consiste en benceno.

Reino: Compuestos orgánicos

Súper clase: bencenoides

Clase: Benceno y derivados sustitutos

Subclase: No disponible

Sustituyentes: Compuesto homomonocíclico aromático / Ácido carboximídico / Derivado del ácido carboximídico / Derivado de hidrocarburo / Resto de benceno monocíclico / Compuesto orgánico 1,3-dipolar / Compuesto orgánico de nitrógeno / Compuesto orgánico de oxígeno / Compuesto organonitrógeno / Compuesto organooxígeno.

Descriptor externos: diamida del ácido dicarboxílico, ácido hidroxámico (CHEBI:45716).

D) Belinostat (Beleodaq®)

Belinostat es un agente antineoplásico del tipo amina, clase de los ácidos hidroxámicos, aprobado por la FDA en 2014 (FDA Approved Drug Products, 2014).

Sinónimos: Belinostat

Catalogado clínicamente: Agente antineoplásico del tipo aminas, clase ácidos hidroxámicos.

Por otra parte, en las bases de datos “Drugbank” y “PubChem” se muestran características estructurales y fisicoquímicas complementarias; DrugBank Accession Number DB05015, PubChem CID 6918638, respectivamente.

Taxonomía química: Este compuesto pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como ácidos cinámicos y derivados. Estos son compuestos orgánicos aromáticos que contienen un benceno y un grupo ácido carboxílico (o un derivado del mismo) que forman ácido-3-fenilprop-2-enoico.

Reino: Compuestos orgánicos

Superclase: Fenipropanoides y policétidos

Clase: Ácidos cinámicos y derivados

Subclase: No disponible

Sustituyentes: Compuesto aminosulfonilo / Compuesto homomonocíclico aromático / Bencenosulfonamida / Grupo bencenosulfonilo / Bencenoide / Grupo carbonilo / Derivado de ácido carboxílico / Ácido cinámico o derivados / Derivado de hidrocarburo / Ácido hidroxámico/ Resto de benceno monocíclico / Compuesto de nitrógeno orgánico / Óxido orgánico / Compuesto de oxígeno orgánico / Ácido sulfónico orgánico o derivados / Compuesto de organonitrógeno / Compuesto de organooxígeno / Compuesto de organopnictógeno / Amida de ácido organosulfónico / Ácido organosulfónico o derivados / Compuesto de organosulfuro/ Estireno/ sulfanilida/ Sulfonilo

Descriptor externos: sulfonamida, ácido hidroxámico, compuesto olefínico (CHEBI:61076)

E) Panobinostat (Farydak®)

Panobinostat es un agente antineoplásico del tipo amina, clase de los ácidos hidroxámicos, fue aprobado por la FDA en 2015 (Cayman Chemical, 2012; FDA Approved Drug Pro, 2015).

Sinónimos: Panobinostat

Catalogado clínicamente: Agente antineoplásico, del tipo aminas, clase ácidos hidroxámicos.

Por otra parte, en las bases de datos “Drugbank” y “PubChem” se muestran características estructurales y fisicoquímicas complementarias; DrugBank Accession Number DB06603, PubChem CID 6918837, respectivamente.

Taxonomía química: Este compuesto pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como triptaminas y derivados. Estos son compuestos que contiene el esqueleto de triptamina que se caracteriza estructuralmente por un anillo de indol sustituido en la posición 3 por una etanamina.

Reino: Compuestos orgánicos

Súper clase: Compuestos organoheterocíclicos

Clase: Indoles y derivados

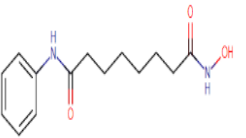
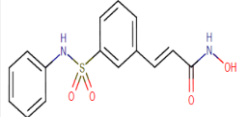
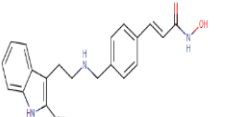
Subclase: Triptaminas y derivados

Sustituyentes: 3-alkilindol / Amina / Aminoácido o derivados / Aralkilamina / Compuesto heteropolicíclico aromático / Azaciclo / Bencenoide / Bencilamina / Grupo carbonilo / Derivado de ácido carboxílico/ Ácido cinámico o derivados / Compuesto heteroaromático / Derivado de hidrocarburo / Ácido hidroxámico / Indol / Resto

de benceno monocíclico / Compuesto de nitrógeno orgánico / Óxido orgánico / Compuesto de oxígeno orgánico / Compuesto de organonitrógeno / Compuesto de organooxígeno / Compuesto de organopnictógeno// Fenilmetilamina/Pirrol/ Amina alifática secundaria / Secundario amina/ estireno/ pirrol sustituido/ Triptamina

Descriptor externos: compuesto amino secundario, ácido hidroxámico, cinnamidas, metilindol (CHEBI:85990).

Tabla 5a. Asociación de los mecanismos de acción con las características estructurales de los fármacos inhibidores de HDAC (*del tipo* ácidos hidroxámicos y derivados) dirigidos a alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer.

<p>VORINOSTAT</p> 	<p>Sinónimo: Fenilamida de hidroxiamida del ácido octanodioico, SAHA, ácido suberanilohidroxámico, Suberoylanilide ácido hidroxámico, vorinostat Nombre comercial: Zolinza® Familia: Fármacos inhibidores de las histonas desacetilasas. Clasificación estructural: Ácidos hidroxámicos Descripción química: Este compuesto pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como benceno y derivados sustituidos. Estos son compuestos aromáticos que contienen un sistema de anillo monocíclico que consiste en benceno. Nombre IUPAC: N-hidroxi-N'-feniloctanodiamida</p>
<p>BELINOSTAT</p> 	<p>Sinónimo: Belinostat Nombre comercial: Beleodaq® Familia: Fármacos inhibidores de las histonas desacetilasas. Clasificación estructural: Ácidos hidroxámicos, derivados del ácido cinámico. Descripción química: Este compuesto pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como ácidos cinámicos y derivados. Estos son compuestos orgánicos aromáticos que contienen un benceno y un grupo ácido carboxílico (o un derivado del mismo) que forman ácido 3-fenilprop-2-enoico. Nombre IUPAC: (2E)-N-hidroxi-3-[3-(fenilsulfamoil)fenil]prop-2-enamida</p>
<p>PANOBINOSTAT</p> 	<p>Sinónimo: Panobinostat Nombre comercial: Farydak® Familia: Fármacos inhibidores de las histonas desacetilasas. Clasificación estructural: Ácidos hidroxámicos, derivados del ácido cinámico. Descripción química: Este compuesto pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como triptaminas y derivados. Estos son compuestos que contienen el esqueleto de triptamina, que se caracteriza estructuralmente por un anillo de indol sustituido en la posición 3 por una etanamina. Nombre IUPAC: (2E)-N-hidroxi-3-[4-([2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino)metil]fenil]prop-2-enamida</p>

III.- Inhibidores de desacetilasas de histonas (iHDACs) del tipo péptidos cíclicos:
Romidepsina (Tabla 5b).

F) Romidepsina (Istodax®)

Romidepsina es un depsipéptido bicíclico, inhibidor selectivo de la histona desacetilasa, fue reportado como producto natural en 1990, evaluado en estudios clínicos en 1997 y aprobado por la FDA en 2009 (FDA Approved Drug Products, 2021).

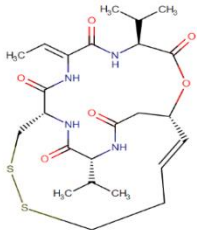
Sinónimos: Romidepsina

Catalogado clínicamente: Agente antineoplásico del tipo Péptidos cíclicos.

Clave de entrada: OHRURASPPZQGQM-GCCNXGTGSA

Por otra parte, en las bases de datos “Drugbank” y “PubChem” se muestran características estructurales y fisicoquímicas complementarias; DrugBank Accession Number DB06176, PubChem CID 5352062, respectivamente.

Tabla 5b. Asociación de los mecanismos de acción con las características estructurales de los fármacos inhibidores de HDAC (*del tipo ácidos hidroxámicos y derivados*) dirigidos a alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer.

<p>ROMIDEPSINA</p> 	<p>Sinónimo: Romidepsina Nombre comercial: Istodax® Familia: Fármacos inhibidores de las histonas desacetilasas. Clasificación estructural: Tiol o sulfuro. Nombre IUPAC: (1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-etilideno-4,21-bis(propan-2-il)-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraazabicyclo [8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone</p>
--	--

8. DISCUSIÓN

En el caso particular del cáncer, aunque las mutaciones genéticas están ampliamente asociadas con su desarrollo, cada vez hay más pruebas que indican que, las alteraciones epigenéticas también pueden incidir en la carcinogénesis. En especial, alteraciones epigenéticas relacionadas con enzimas que permiten la hipermetilación de nucleótidos CpG's en el ADN y desacetilación de histonas en la región promotora de genes para múltiples procesos moleculares y celulares (Lu Y, 2020; Moreira-Silva F, 2020; Quagliano A, 2020; Cossio F, 2020; Abdelkad JK, 2018; Cheg Y, 2019; Ganesan A, 2019). Por lo anterior, en los últimos años ha aumentado el interés de laboratorios académicos, centros de investigación y empresas farmacéuticas por el diseño y desarrollo de los denominados moduladores de enzimas epigenéticas o "epifármacos".

En esta revisión bibliográfica, primero evaluamos la literatura científica existente sobre las estructuras y mecanismo de acción de fármacos con efecto epigenético en cáncer. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio de revisión más sistemático, narrativo y descriptivo sobre el mecanismo de acción asociado a la estructura de epifármacos aprobados por la FDA, así como epifármacos en estudios de investigación clínica y preclínica. Entre nuestros resultados, cabe destacar que los únicos 6 epi-fármacos aprobados y/o comercializados para uso terapéutico en oncología, se pueden clasificar por su mecanismo de acción como inhibidores de metiltransferasa de ADN (iDNMTs) e inhibidores de desacetilasas de histonas (iHDACs), así como subclasificar por sus características estructurales en distintas familias.

Los agentes inhibidores de enzimas con actividad epigenética, específicamente inhibidores de la metilación del ADN han sido ampliamente utilizados en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia mieloide aguda (SMD, LMMC y AML por sus siglas en inglés, respectivamente). Nuestros resultados muestran que los inhibidores de DNMTs se pueden subclasificar por su estructura química en análogos de nucleósidos e inhibidores no covalentes. Interesantemente, los 2 únicos epifármacos aprobados como iDNMTs pertenecen a la familia de análogos nucleósidos que se unen covalentemente e inactivan a las enzimas DNMTs (disminuyendo la metilación del ADN): Azacitidina (Vidaza®), Decitabina (Dacogen®). Estudios previos sugieren que la caracterización de las estructuras químicas de cada uno de los epifármacos, permite el análisis de diferencias entre ellos, más que a nivel de mecanismo de acción, para determinar diferencias farmacocinéticas, toxicológicas y/o seguridad de los distintos iDNMTs (Rugo H, *et al.*, 2020; Agrawal K, *et al.*, 2018; Sato T, *et al.*, 2017).

Azacitidina (5-aza-C) contiene una ribosa en su estructura que puede incorporarse al ARN y al ADN (Ganesan A, *et al.*, 2019). Hay dos principales mecanismos de acción de 5-aza-C. El primer mecanismo de efectos epigenéticos se atribuye a su incorporación en el ADN, donde induce la hipometilación del ADN después de varias rondas de replicación y daño en el ADN debido a la formación de aductos; por lo

tanto, se ha planteado la hipótesis de que el 5-aza-C conduce a la activación de genes supresores de tumores reprimidos (Duchmann M, Itzykson R., 2019). Por otro lado, la mayor parte del 5-aza-C (80-90%) se incorpora al ARN (Duchmann M & Itzykson R, 2019), que pueden modificar la síntesis de ciertas proteínas alterando la actividad de los mecanismos postranscripcionales e induciendo la apoptosis (Schaefer M, *et al.*, 2019; Hollenbach PW, *et al.*, 2010; Venturelli S, *et al.*, 2013). Su mecanismo de acción es dependiente de la concentración, con altas concentraciones que regulan la transcripción de genes, mientras que las dosis más bajas inducen hipometilación e inhiben las DNMT (Schaefer M, *et al.*, 2019). Aunque el principal mecanismo asociado con la respuesta clínica observada en pacientes tratados con 5-aza-C sigue siendo controversial, el fundamento de la terapia de dosis baja actualmente aprobada para SMD se basa en la teoría de que la inducción de hipometilación con la subsiguiente reexpresión de genes metilados modificará los patrones de expresión génica y conducirá a la diferenciación celular, la apoptosis o la senescencia del clon maligno (Venturelli S, *et al.*, 2013).

La Decitabina (5-aza-dC) es un potente DNMTi incluido en el grupo de los análogos del nucleósido. Debido a que contiene una desoxirribosa, se puede incorporar al ADN, a diferencia del 5-aza-C, que predominantemente se incorpora al ARN. El 5-aza-dC se une covalentemente al ADN durante la fase S del ciclo celular, lo que provoca una pérdida rápida de citosina metilada (Carbajo MC, *et al.*, 2021). El 5-aza-dC tiene efectos directos e indirectos sobre la expresión génica. El efecto es directo cuando su incorporación al ADN altera su metilación (Mabaera R, *et al.*, 2008). Esto es más evidente a bajas concentraciones, en las que la formación de complejos 5-aza-dC/DNMT es limitada y no impide la síntesis de ADN (Ganesan A, *et al.*, 2019). Las altas concentraciones de 5-aza-dC provocan la detención del crecimiento y la muerte celular a través de una mayor formación de aductos y una alteración de la función de la ADN polimerasa (Susanto JM, *et al.*, 2015). Los efectos indirectos sobre la expresión génica están mediados principalmente por modificaciones de histonas, como la acetilación y la metilación (Evans IC, *et al.*, 2016; Allis CD & Jenuwein T, 2016; Meng CF, *et al.*, 2009). Además 5-aza-dC eliminó el silenciamiento del factor de transcripción RUNX3 a través de la disminución de la metilación de H3K9, lo que favoreció la expresión génica, independientemente de los cambios en la metilación del promotor (Lee SH, *et al.*, 2009). Se han informado efectos similares de 5-aza-dC en el locus p14/p16 en células de cáncer gástrico y de vejiga (Meng CF, *et al.*, 2009; Nguyen CT, *et al.*, 2002).

Por otra parte, en cuanto a los epifármacos aprobados por la FDA denominados inhibidores de HDAC, existe una diversidad de familias por su estructura molecular. En nuestro trabajo, mostramos una clasificación de estos inhibidores de desacetilación de histonas; ácidos hidroxámicos (vorinostat, para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T), ácidos hidroxámicos modificados con derivados del ácido cinámico (panobinostat y belinostat, para el tratamiento de mieloma múltiple y linfoma de células T periféricas, respectivamente) y los derivados con grupo tiol o sulfuro (romidepsina, tratamiento del linfoma cutáneo de células T). Distintos estudios, proponen que independientemente de su estructura todos presentan el

mismo mecanismo de acción sobre las enzimas HDAC, antagonista del sitio catalítico y el catión Zn^{+2} en los residuos de aminoácidos lisina en proteínas histonas (Bolden JE, *et al.*, 2006). Sin olvidar, que el conocimiento de la estructura química podría ser utilizado en el descubrimiento y desarrollo de potenciales epifármacos mediante el “docking molecular”. (Prado-Romero, *et al.*, 2021; Prachayasittikul V, *et al.*, 2017; Altucci L, *et al.*, 2016).

El vorinostat (también conocido como ácido hidroxámico de suberoilánilida) es un HDACi de clase I y clase II que pertenece estructuralmente al grupo hidroxamato; no inhibe las HDAC de clase III (Bubna AK, 2015). Vorinostat se une al zinc en el sitio catalítico de HDAC, lo que bloquea el acceso de las proteínas diana e inhibe su actividad HDAC (Bubna AK, 2015). Por tanto, este HDACi puede modificar la expresión de proteínas a través de cambios estructurales en la cromatina, pero también modificando la actividad de proteínas no histonas (p53, EKLF, E2F1, HIF-1 y GATA) (Bubna AK, 2015; Richon VM, 2006). Los estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con vorinostat reduce los tumores sólidos cuando se administra solo o en combinación con agentes alquilantes, inhibidores del proteasoma, antraciclina y agentes antiangiogénicos y/o antimetabolitos (Bubna AK, 2015; Bolden JE, *et al.*, 2006; Siegel D, *et al.*, 2009). Belinostat se ha utilizado como monoterapia para tratar el PTCL en recaída o refractario (O’ Connor OA, *et al.*, 2015). Belinostat es un inhibidor de tipo hidroxamato de las HDAC de clase I, II y IV; sin embargo, su mecanismo de acción aún no ha sido dilucidado (Poole RM, 2014). Sin embargo, los estudios clínicos han utilizado belinostat para tratar tumores sólidos, incluidos el cáncer de colon, mama, páncreas, próstata y vejiga (Nguyen CT, *et al.*, 2002). Además, se ha informado que belinostat actúa sinérgicamente con el inhibidor del proteasoma bortezomib y con los agentes alquilantes cisplatino y carboplatino contra tumores sólidos *in vitro* (Autin P, *et al.*, 2019; Spratlin JL, *et al.*, 2011). Panobinostat es un pan-HDACi que pertenece a la familia de los hidroxamatos. Algunos estudios clínicos han probado su uso solo o en combinación con otros medicamentos para tratar particularmente tumores sólidos, como sarcoma, cáncer de mama, pulmón, riñón, próstata, páncreas, tiroides y cerebro maligno, incluidos tipos de cáncer hematológico como el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; sin embargo, el mecanismo de acción no está perfectamente caracterizado (Lee MJ, *et al.*, 2008).

La romidepsina es un péptido bicíclico derivado de *Chromobacterium violaceum* y es un HDACi de clase I (particularmente frente a HDAC1, HDAC2, HDAC3 y HDAC8) con actividad débil frente a HDAC de clase II (Nakajima H, *et al.*, 1998). Su mecanismo de acción se basa en la unión al zinc en el dominio de bolsillo de las HDAC, lo que inhibe la interacción con las proteínas diana (VanderMolen KM, *et al.*, 2011). El tratamiento con romidepsina muestra efectos prometedores en tumores hematológicos, como el linfoma cutáneo de células T y otros linfomas de células T periféricos (PTCL), con estudios clínicos que demuestran una reducción en tumores sólidos, incluidos el cáncer de colon, sarcoma, mama y riñón (Marshall KL, *et al.*, 2002).

9. CONCLUSIONES

Los fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas en el tratamiento del cáncer presentan distintos mecanismos de acción asociados a características estructurales específicas que permiten la clasificación de varios grupos y/o subgrupos.

- Existe un gran número de potenciales “epifármacos”, en estudios preclínicos y/o clínicos, pero solamente 6 han sido aprobados para su producción y comercialización en el tratamiento del cáncer por instancias reguladoras a nivel internacional (FDA) y/o nacional (COFEPRIS): Azacitidina, Vidaza®; decitabina, Dacogen®; Vorinostat, Zolinza®; Romidepsina, Istodax®; Belinostat, Beleodaq®; Panobinostat, Farydak®).
- Los diferentes estudios sobre fármacos dirigidos a alteraciones epigenéticas muestran que la principal forma de clasificación es mediante su mecanismo de acción como inhibidores de metiltransferasa de ADN (iDNMTs) e inhibidores de desacetilasas de histonas (iHDACs). Resultando en una actividad antineoplásica asociada a la citotoxicidad, inhibición de la proliferación o inhibición a la angiogénesis por el aumento en la expresión de genes supresores de tumores.
- Los epi-fármacos denominados inhibidores de DNMTs se subclasifican en análogos de nucleósidos y análogos: Los análogos de nucleósidos se incorporan al DNA y provocan un bloqueo por la unión covalente con la enzima DNMTs, mientras los no análogos de nucleósidos se unen al sitio activo de las enzimas DNMT (sin interacción con el ADN). Es decir, ambos son antagonistas e inhiben la acción de las enzimas DNMTs, pero los análogos de nucleósidos actúan durante la actividad enzimática mediante una inactivación, mientras los no análogos de nucleósidos actúan previo a la actividad enzimática mediante un bloqueo.
- Los epi-fármacos denominados inhibidores de inhibidores de las HDAC se subclasifican por sus grupos funcionales en ácidos hidroxámicos (vorinostat), ácidos hidroxámicos modificados con derivados del ácido cinámico (panobinostat y belinostat) y los derivados con grupo tiol o sulfuro (romidepsina), entre otros. Cabe resaltar, que independientemente de su distinta estructura por el grupo funcionahibidores de HDAC muestran su mecanismo de acción por efecto antagonista sobre del sitio catalítico por interacción con Zn^{+2} en los residuos de aminoácidos lisina en proteínas histonas.
- En el caso específico de los 6 epifármacos recientemente aprobados para su producción y comercialización:
 - A) Se podrían agrupar por sus mecanismos de acción asociado a sus características estructurales en 3 grupos:

-- Inhibidores covalentes de metiltransferasa de ADN (iDNMTs) del tipo análogos de nucleósidos (pirimidinas: timina, citocina y uracilo): Decitabina y Azacitidina.

-- II.- Inhibidores de desacetilasas de histonas (iHDACs) del tipo ácidos hidroxámicos y derivados: Vorinostat, Belinostat y Panobinostat.

-- III.- Inhibidores de desacetilasas de histonas (iHDACs) del tipo péptidos cíclicos: Romidepsina.

B) Están indicados para el tratamiento de cáncer tipo hematológicos y no solidos: Síndrome mielodisplástico, Linfoma cutáneo de células T, Linfoma de células T periféricas y Mieloma múltiple.

Finalmente, el desarrollo, producción y comercialización de epi-fármacos en el tratamiento del cáncer aún está en constante crecimiento, pero es importante continuar investigando su eficacia y seguridad para que los profesionales de la salud dispongan de información clara sobre las propiedades y características farmacológicas de los epi-fármacos, que permitirán su manejo de forma integral; especialmente a nivel de mecanismo de acción asociado a las características estructurales, para determinar diferencias farmacocinéticas, toxicológicas y/o seguridad de los distintos epifármacos.

No olvidemos la necesidad de evaluar la eficacia y seguridad de estos epi-fármacos en un tratamiento combinado entre ellos y combinación con otros tratamientos (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, etc). Mientras tanto, las opciones de tratamiento optimizadas, incluida una variedad de combinaciones, aún quedan por descubrir.

10. REFERENCIAS

- Agrawal, K., Das, V., Vyas, P., & Hajdúch, M. (2018). Nucleosidic DNA demethylating epigenetic drugs – A comprehensive review from discovery to clinic. *Pharmacology & therapeutics*, 188, 45-79. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.02.006>
- Alberro JA, Rosa J. Técnicas no farmacológicas en el tratamiento del cáncer: cirugía y radioterapia. En: Cajaraville G, Napal V, Sevilla E, Valverde E. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, editores. El paciente oncohematológico y su tratamiento. Módulos de actualización multidisciplinar. Madrid: Editores Médicos, SA; 1997. Módulo 8, p. 1-40
- Allis, C. D., & Jenuwein, T. (2016). The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nature reviews. Genetics*, 17(8), 487–500. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.59>
- Almasri J, Alkhateeb HB, Firwana B, Sonbol MB, Damlaj M, Wang Z, Murad MH, Alkali A. A systematic review and network meta-analysis comparing azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Syst Rev.* (2018), 7(1):144
- Almoguera C. et al. (1988). Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell*, 53; 549-554. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90571-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90571-5)
- Arenas, F., Recillas, F. (2002). Modificaciones epigenéticas de la cromatina en la generación del cáncer. *Gac Méd Méx* Vol. 138 No. 6, 2002; 549.
- Ashley D. J. (1969). Colonic cancer arising in polyposis coli. *Journal of medical genetics*, 6(4), 376–378. <https://doi.org/10.1136/jmg.6.4.376>
- Altucci L, Rots MG (2016) Epigenetic drugs: from chemistry via biology to medicine and back. *Clin Epigenetics* 8: 56 <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0222-5>
- Autin, P., Blanquart, C., & Fradin, D. (2019). Epigenetic Drugs for Cancer and microRNAs: A Focus on Histone Deacetylase Inhibitors. *Cancers*, 11(10), 1530. <https://doi.org/10.3390/cancers11101530>
- Avraham, R., & Yarden, Y. (2012). Regulation of signalling by microRNAs. *Biochemical Society transactions*, 40(1), 26–30. <https://doi.org/10.1042/BST20110623>
- Aztopal, N., Erkisa, M., Erturk, E., Ulukaya, E., Tokullugil, A. H., & Ari, F. (2018). Valproic acid, a histone deacetylase inhibitor, induces apoptosis in breast cancer stem cells. *Chemico-biological interactions*, 280, 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.12.003>
- Barbarotta, L., & Hurley, K. (2015). Romidepsin for the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. *Journal of the advanced practitioner in oncology*, 6(1), 22–36.
- Barchitta, M., Quattrocchi, A., Maugeri, A., Vinciguerra, M., & Agodi, A. (2014). LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 9(10), e109478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109478>
- Berdasco, M., & Esteller, M. (2019). Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. *Nature reviews. Genetics*, 20(2), 109–127. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0074-2>

- Berger S.L. (2007). The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature*, 447: 407–412. <https://doi.org/10.1038/nature05915>
- Berger, S. L., Kouzarides, T., Shiekhattar, R., & Shilatifard, A. (2009). An operational definition of epigenetics. *Genes & development*, 23(7), 781–783. <https://doi.org/10.1101/gad.1787609>
- Biswas, S., & Rao, C. M. (2017). Epigenetics in cancer: Fundamentals and Beyond. *Pharmacology & therapeutics*, 173, 118–134. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.011>
- Bolden, J. E., Peart, M. J., & Johnstone, R. W. (2006). Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nature reviews. Drug discovery*, 5(9), 769–784. <https://doi.org/10.1038/nrd2133>
- Bubna A. K. (2015). Vorinostat-An Overview. *Indian journal of dermatology*, 60(4), 419. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.160511>
- Burstein, H. J., Krilov, L., Aragon-Ching, J. B., Baxter, N. N., Chiorean, E. G., Chow, W. A., De Groot, J. F., Devine, S. M., DuBois, S. G., El-Deiry, W. S., Epstein, A. S., Heymach, J., Jones, J. A., Mayer, D. K., Miksad, R. A., Pennell, N. A., Sabel, M. S., Schilsky, R. L., Schuchter, L. M., Tung, N., ... Dizon, D. S. (2017). Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(12), 1341–1367. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5292>
- Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., Jr, & Kinzler, K. W. (2013). Cancer genome landscapes. *Science (New York, N.Y.)*, 339(6127), 1546–1558. <https://doi.org/10.1126/science.1235122>
- Castillo-Aguilera, O., Depreux, P., Halby, L., Arimondo, P. B., & Goossens, L. (2017). DNA Methylation Targeting: The DNMT/HMT Crosstalk Challenge. *Biomolecules*, 7(1), 3. <https://doi.org/10.3390/biom7010003>
- Cayman Chemical (2021): decitabine MSDS: <https://cdn.caymanchem.com/cdn/msds/11166m.pdf>
- Cayman Chemical, 2012: Panobinostat MSDS: <https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/msds/DB06603.pdf?1426025819>
- Carbajo-García, M. C., Corachán, A., Segura-Benitez, M., Monleón, J., Escrig, J., Faus, A., Pellicer, A., Cervelló, I., & Ferrero, H. (2021). 5-aza-2'-deoxycytidine inhibits cell proliferation, extracellular matrix formation and Wnt/ β -catenin pathway in human uterine leiomyomas. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 19(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00790-5>
- Cedar, H., & Bergman, Y. (2012). Programming of DNA methylation patterns. *Annual review of biochemistry*, 81, 97–117. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-052610-091920>.
- Celgene: Azacitidine SDS (2017): https://packageinserts.bms.com/sds/sds_vidaza.pdf
- Champion, C., Guianvarc'h, D., Sénamaud-Beaufort, C., Jurkowska, R. Z., Jeltsch, A., Ponger, L., Arimondo, P. B., & Guieysse-Peugeot, A. L. (2010). Mechanistic insights on the inhibition of c5 DNA methyltransferases by zebularine. *PLoS one*, 5(8), e12388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012388>
- Chang, C. Q., Yesupriya, A., Rowell, J. L., Pimentel, C. B., Clyne, M., Gwinn, M., Khoury, M. J., Wulf, A., & Schully, S. D. (2014). A systematic review of cancer GWAS

and candidate gene meta-analyses reveals limited overlap but similar effect sizes. *European journal of human genetics: EJHG*, 22(3), 402–408. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.161>

- Chakravarthi, B. V., Nepal, S., & Varambally, S. (2016). Genomic and Epigenomic Alterations in Cancer. *The American journal of pathology*, 186(7), 1724–1735. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.02.023>
- Cheng, X., & Blumenthal, R. M. (2008). Mammalian DNA methyltransferases: a structural perspective. *Structure (London, England: 1993)*, 16(3), 341–350. <https://doi.org/10.1016/j.str.2008.01.004>
- Cheng, Y., He, C., Wang, M., Ma, X., Mo, F., Yang, S., Han, J., & Wei, X. (2019). Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials. *Signal transduction and targeted therapy*, 4, 62. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0095-0>
- Cossío, F. P., Esteller, M., & Berdasco, M. (2020). Towards a more precise therapy in cancer: Exploring epigenetic complexity. *Current opinion in chemical biology*, 57, 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2020.04.008>
- Connolly, R. M., Rudek, M. A., & Piekarz, R. (2017). Entinostat: a promising treatment option for patients with advanced breast cancer. *Future oncology (London, England)*, 13(13), 1137–1148. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0526>
- Davie, J. R., & Spencer, V. A. (1999). Control of histone modifications. *Journal of cellular biochemistry, Suppl 32-33*, 141–148. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4644\(1999\)75:32+<141::aid-jcb17>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4644(1999)75:32+<141::aid-jcb17>3.0.co;2-a)
- DeVita VT. (2000). Principios del tratamiento del cáncer: quimioterapia. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cáncer. Principios y Práctica de Oncología*. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Pan americana, SA y Arán Ediciones, SA; p. 333-47
- Día Mundial contra el Cáncer 2020: aumentó 20% mortandad en México desde el año 2000. (2020). *Infoabe*
- Di Pompo, G., Salerno, M., Rotili, D., Valente, S., Zwergel, C., Avnet, S., Lattanzi, G., Baldini, N., & Mai, A. (2015). Novel histone deacetylase inhibitors induce growth arrest, apoptosis, and differentiation in sarcoma cancer stem cells. *Journal of medicinal chemistry*, 58(9), 4073–4079. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00126>
- Duchmann, M., & Itzykson, R. (2019). Clinical update on hypomethylating agents. *International journal of hematology*, 110(2), 161–169. <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02651-9>
- Dueñas-Gonzalez, A., Coronel, J., Cetina, L., González-Fierro, A., Chavez-Blanco, A., & Taja-Chayeb, L. (2014). Hydralazine-valproate: a repositioned drug combination for the epigenetic therapy of cancer. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 10(10), 1433–1444. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.947263>
- Djebali, S., Davis, C. A., Merkel, A., Dobin, A., Lassmann, T., Mortazavi, A., Tanzer, A., Lagarde, J., Lin, W., Schlesinger, F., Xue, C., Marinov, G. K., Khatun, J., Williams, B. A., Zaleski, C., Rozowsky, J., Röder, M., Kokocinski, F., Abdelhamid, R. F., Alioto, T., ... Gingeras, T. R. (2012). Landscape of transcription in human cells. *Nature*, 489(7414), 101–108. <https://doi.org/10.1038/nature11233>
- Eckschlager, T., Plch, J., Stiborova, M., & Hrabeta, J. (2017). Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Drugs. *International journal of molecular sciences*, 18(7), 1414. <https://doi.org/10.3390/ijms18071414>

- Esteller M. (2007). Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nature reviews. Genetics*, 8(4), 286–298. <https://doi.org/10.1038/nrg2005>
- Evans, I. C., Barnes, J. L., Garner, I. M., Pearce, D. R., Maher, T. M., Shiwen, X., Renzoni, E. A., Wells, A. U., Denton, C. P., Laurent, G. J., Abraham, D. J., & McAnulty, R. J. (2016). Epigenetic regulation of cyclooxygenase-2 by methylation of c8orf4 in pulmonary fibrosis. *Clinical science (London, England: 1979)*, 130(8), 575–586. <https://doi.org/10.1042/CS20150697>
- FDA Approved Drug Products 2014: BELEODAQ (belinostat) injection: https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/fda_labels/DB05015.pdf?1494603684
- FDA Approved Drug Products 2006: decitabine for injection: (2014). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205582s000lbl.pdf
- FDA Approved Drug Products. 2015: FARYDAK (panobinostat) injection: https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/fda_labels/DB06603.pdf?1452544287
- FDA Approved Drug Products. 2021: ISTODAX (romidepsin) injection: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022393s017lbl.pdf
- FDA Approved Drug Products 2004: VIDAZA (azacitidine) injection, subcutaneous or intravenous use (2022): https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/050974s034lbl.pdf
- FDA Approved Drug Products (2018): vorinostat: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021991s009lbl.pdf
- Felsenfeld, G., & Groudine, M. (2003). Controlling the double helix. *Nature*, 421(6921), 448–453. <https://doi.org/10.1038/nature01411>
- FISHER J. C. (1958). Multiple-mutation theory of carcinogenesis. *Nature*, 181(4609), 651–652. <https://doi.org/10.1038/181651b0>
- Fletcher, O., & Houlston, R. S. (2010). Architecture of inherited susceptibility to common cancer. *Nature reviews. Cancer*, 10(5), 353–361. <https://doi.org/10.1038/nrc2840>
- Forbes, S. A., Bhamra, G., Bamford, S., Dawson, E., Kok, C., Clements, J., Menzies, A., Teague, J. W., Futreal, P. A., & Stratton, M. R. (2008). The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). *Current protocols in human genetics*, Chapter 10, Unit–10.11. <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg1011s57>
- Fraga, M. F., Ballestar, E., Villar-Garea, A., Boix-Chornet, M., Espada, J., Schotta, G., Bonaldi, T., Haydon, C., Roper, S., Petrie, K., Iyer, N. G., Pérez-Rosado, A., Calvo, E., Lopez, J. A., Cano, A., Calasanz, M. J., Colomer, D., Piris, M. A., Ahn, N., Imhof, A., ... Esteller, M. (2005). Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. *Nature genetics*, 37(4), 391–400. <https://doi.org/10.1038/ng1531>
- Friedman, R. C., Farh, K. K., Burge, C. B., & Bartel, D. P. (2009). Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome research*, 19(1), 92–105. <https://doi.org/10.1101/gr.082701.108>
- Ganesan, A., Arimondo, P. B., Rots, M. G., Jeronimo, C., & Berdasco, M. (2019). The timeline of epigenetic drug discovery: from reality to dreams. *Clinical epigenetics*, 11(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0776-0>
- German. (2021). El cáncer en México y el Mundo. Asociación Mexicana De La Lucha Contra El Cáncer. <https://www.amlcc.org/el-cancer-en-mexico-y-el-mundo/>
- Grant, S., Easley, C., & Kirkpatrick, P. (2007). Vorinostat. *Nature reviews. Drug discovery*, 6(1), 21–22. <https://doi.org/10.1038/nrd2227>

- Gros, C., Fahy, J., Halby, L., Dufau, I., Erdmann, A., Gregoire, J. M., Ausseil, F., Vispé, S., & Arimondo, P. B. (2012). DNA methylation inhibitors in cancer: recent and future approaches. *Biochimie*, 94(11), 2280–2296. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.07.025>
- Global Cancer Observatory. (2020). World Source: GLOBOCAN 2020. 900-world-fact-sheets.pdf
- Hanahan D, Weinberg R.A. (2000). The Hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57-70. [https://doi.org/10.1016/s00928674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s00928674(00)81683-9).
- Hanahan D, Weinberg R.A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5); 646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hassell K.N. (2019). Histone Deacetylases and their Inhibitors in Cancer Epigenetics. *Diseases* (Basel, Switzerland), 7(4), 57. <https://doi.org/10.3390/diseases7040057>
- Hethcote, H. W., & Knudson, A. G., Jr (1978). Model for the incidence of embryonal cancers: application to retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 75(5), 2453–2457. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.5.2453>
- Ho, D. H., & Burggren, W. W. (2010). Epigenetics and transgenerational transfer: a physiological perspective. *The Journal of experimental biology*, 213(1), 3–16. <https://doi.org/10.1242/jeb.019752>
- Hoffmann, M. J., & Schulz, W. A. (2005). Causes and consequences of DNA hypomethylation in human cancer. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*, 83(3), 296–321. <https://doi.org/10.1139/o05-036>
- Hollenbach, P. W., Nguyen, A. N., Brady, H., Williams, M., Ning, Y., Richard, N., Krushel, L., Aukerman, S. L., Heise, C., & MacBeth, K. J. (2010). A comparison of azacitidine and decitabine activities in acute myeloid leukemia cell lines. *PLoS one*, 5(2), e9001. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009001>
- Hwu P, Rosenberg SA. (2000). Terapia génica del cáncer. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer. Principios y Práctica de Oncología*. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana y Arán Ediciones, SA; p. 3005-22
- INEGI. (2021). Instituto Nacional de Estadística y Geografía: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf
- Infobae. (2020). Día mundial contra el Cáncer aumentó 20% mortandad en México desde el año 2000. <https://www.infobae.com/america/mexico/2020/02/04/dia-mundial-contra-el-cancer-2020-aumento-20-mortandad-en-mexico-desde-el-ano-2000/>
- Irizarry, R. A., Ladd-Acosta, C., Wen, B., Wu, Z., Montano, C., Onyango, P., Cui, H., Gabo, K., Rongione, M., Webster, M., Ji, H., Potash, J., Sabunciyan, S., & Feinberg, A. P. (2009). The human colon cancer methylome shows similar hypo- and hypermethylation at conserved tissue-specific CpG island shores. *Nature genetics*, 41(2), 178–186. <https://doi.org/10.1038/ng.298>
- Issa J. P. (2004). CpG island methylator phenotype in cancer. *Nature reviews. Cancer*, 4(12), 988–993. <https://doi.org/10.1038/nrc1507>
- Issa, J. P., & Kantarjian, H. M. (2009). Targeting DNA methylation. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 15(12), 3938–3946. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2783>

- Janssens, N., Janicot, M., & Perera, T. (2006). The Wnt-dependent signaling pathways as target in oncology drug discovery. *Investigational new drugs*, 24(4), 263–280. <https://doi.org/10.1007/s10637-005-5199-4>
- Jia, D., Jurkowska, R. Z., Zhang, X., Jeltsch, A., & Cheng, X. (2007). Structure of Dnmt3a bound to Dnmt3L suggests a model for de novo DNA methylation. *Nature*, 449(7159), 248–251. <https://doi.org/10.1038/nature06146>
- Jones P. A. (1999). The DNA methylation paradox. *Trends in genetics : TIG*, 15(1), 34–37. [https://doi.org/10.1016/s0168-9525\(98\)01636-9](https://doi.org/10.1016/s0168-9525(98)01636-9)
- Jones, P. A., & Baylin, S. B. (2007). The epigenomics of cancer. *Cell*, 128(4), 683–692. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.029>
- Jurkowska, R. Z., Jurkowski, T. P., & Jeltsch, A. (2011). Structure and function of mammalian DNA methyltransferases. *Chembiochem : a European journal of chemical biology*, 12(2), 206–222. <https://doi.org/10.1002/cbic.201000195>
- Kuo, M. H., Zhou, J., Jambeck, P., Churchill, M. E., & Allis, C. D. (1998). Histone acetyltransferase activity of yeast Gcn5p is required for the activation of target genes in vivo. *Genes & development*, 12(5), 627–639. <https://doi.org/10.1101/gad.12.5.627>
- Kozaki, K., Imoto, I., Mogi, S., Omura, K., & Inazawa, J. (2008). Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. *Cancer research*, 68(7), 2094–2105. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5194>
- Kondo, Y., Shen, L., Cheng, A. S., Ahmed, S., Bumber, Y., Charo, C., Yamochi, T., Urano, T., Furukawa, K., Kwabi-Addo, B., Gold, D. L., Sekido, Y., Huang, T. H., & Issa, J. P. (2008). Gene silencing in cancer by histone H3 lysine 27 trimethylation independent of promoter DNA methylation. *Nature genetics*, 40(6), 741–750. <https://doi.org/10.1038/ng.159>
- Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., Funke, R., Gage, D., Harris, K., Heaford, A., Howland, J., Kann, L., Lehoczky, J., LeVine, R., McEwan, P., McKernan, K., ... International Human Genome Sequencing Consortium (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860–921. <https://doi.org/10.1038/35057062>
- Lawrence, M. S., Stojanov, P., Mermel, C. H., Robinson, J. T., Garraway, L. A., Golub, T. R., Meyerson, M., Gabriel, S. B., Lander, E. S., & Getz, G. (2014). Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature*, 505(7484), 495–501. <https://doi.org/10.1038/nature12912>
- Lee, M. J., Kim, Y. S., Kummar, S., Giaccone, G., & Trepel, J. B. (2008). Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *Current opinion in oncology*, 20(6), 639–649. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3283127095>
- Lee, S. H., Kim, J., Kim, W. H., & Lee, Y. M. (2009). Hypoxic silencing of tumor suppressor RUNX3 by histone modification in gastric cancer cells. *Oncogene*, 28(2), 184–194. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.377>
- Lefebvre, P., Mouchon, A., Lefebvre, B., & Formstecher, P. (1998). Binding of retinoic acid receptor heterodimers to DNA. A role for histones NH2 termini. *The Journal of biological chemistry*, 273(20), 12288–12295. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.20.12288>
- Lengauer, C., Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1998). Genetic instabilities in human cancers. *Nature*, 396(6712), 643–649. <https://doi.org/10.1038/25292>

- Li, Y., & Seto, E. (2016). HDACs and HDAC Inhibitors in Cancer Development and Therapy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(10), a026831. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026831>
- Lim, D. H., & Maher, E. R. (2010). Genomic imprinting syndromes and cancer. *Advances in genetics*, 70, 145–175. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380866-0.60006-X>
- Liz, J., & Esteller, M. (2016). lncRNAs and microRNAs with a role in cancer development. *Biochimica et biophysica acta*, 1859(1), 169–176. <https://doi.org/10.1016/j.bbtagrm.2015.06.015>
- Lu, Y., Chan, Y., Tan, H., Li, S., Wang, N., Feng, Y. (2020). Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. *Mol Cancer*, 19 (79), 7. doi: 10.1186/s12943-020-01197-3.
- Lu, W., Zhang, R., Jiang, H., Zhang, H., & Luo, C. (2018). Computer-Aided Drug Design in Epigenetics. *Frontiers in chemistry*, 6, 57. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00057>
- Mabaera, R., Greene, M. R., Richardson, C. A., Conine, S. J., Kozul, C. D., & Lowrey, C. H. (2008). Neither DNA hypomethylation nor changes in the kinetics of erythroid differentiation explain 5-azacytidine's ability to induce human fetal hemoglobin. *Blood*, 111(1), 411–420. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-093948>
- Ma, J., & Ge, Z. (2021). Comparison Between Decitabine and Azacitidine for Patients With Acute Myeloid Leukemia and Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology*, 12, 701690. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.701690>
- Marshall, J. L., Rizvi, N., Kauh, J., Dahut, W., Figuera, M., Kang, M. H., Figg, W. D., Wainer, I., Chaissang, C., Li, M. Z., & Hawkins, M. J. (2002). A phase I trial of depsipeptide (FR901228) in patients with advanced cancer. *Journal of experimental therapeutics & oncology*, 2(6), 325–332. <https://doi.org/10.1046/j.1359-4117.2002.01039.x>
- Masliah-Planchon, J., Bièche, I., Guinebretière, J. M., Bourdeaut, F., & Delattre, O. (2015). SWI/SNF chromatin remodeling and human malignancies. *Annual review of pathology*, 10, 145–171. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012414-040445>
- Mahajan, S.S.; Scian, M.; Sripathy, S.; Posakony, J.; Lao, U.; Loe, T.K.; Leko, V.; Thalhofer, A.; Schuler, A.D.; Bedalov, A.; et al. (2014). Development of Pyrazolone and Isoxazol-5-One Cambinol Analogues as Sirtuin Inhibitors. *J. Med. Chem*; 57, 3283–3294.
- McPherson, J. D., Marra, M., Hillier, L., Waterston, R. H., Chinwalla, A., Wallis, J., Sekhon, M., Wylie, K., Mardis, E. R., Wilson, R. K., Fulton, R., Kucaba, T. A., Wagner-McPherson, C., Barbazuk, W. B., Gregory, S. G., Humphray, S. J., French, L., Evans, R. S., Bethel, G., Whittaker, A., ... International Human Genome Mapping Consortium (2001). A physical map of the human genome. *Nature*, 409(6822), 934–941. <https://doi.org/10.1038/35057157>
- Medina-Franco, J. L., & Caulfield, T. (2011). Advances in the computational development of DNA methyltransferase inhibitors. *Drug discovery today*, 16(9-10), 418–425. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.02.003>
- Meng, C. F., Zhu, X. J., Peng, G., & Dai, D. Q. (2009). Promoter histone H3 lysine 9 di-methylation is associated with DNA methylation and aberrant expression of p16

- in gastric cancer cells. *Oncology reports*, 22(5), 1221–1227. https://doi.org/10.3892/or_00000558
- Moreira-Silva, F., Camilo, V., Gaspar, V., Mano, J. F., Henrique, R., & Jerónimo, C. (2020). Repurposing Old Drugs into New Epigenetic Inhibitors: Promising Candidates for Cancer Treatment?. *Pharmaceutics*, 12(5), 410. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050410>
 - Nakajima, H., Kim, Y. B., Terano, H., Yoshida, M., & Horinouchi, S. (1998). FR901228, a potent antitumor antibiotic, is a novel histone deacetylase inhibitor. *Experimental cell research*, 241(1), 126–133. <https://doi.org/10.1006/excr.1998.4027>
 - Nebbioso, A., Carafa, V., Benedetti, R., & Altucci, L. (2012). Trials with 'epigenetic' drugs: an update. *Molecular oncology*, 6(6), 657–682. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2012.09.004>
 - Negrini, S., Gorgoulis, V. G., & Halazonetis, T. D. (2010). Genomic instability--an evolving hallmark of cancer. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 11(3), 220–228. <https://doi.org/10.1038/nrm2858>
 - Nguyen, C. T., Weisenberger, D. J., Velicescu, M., Gonzales, F. A., Lin, J. C., Liang, G., & Jones, P. A. (2002). Histone H3-lysine 9 methylation is associated with aberrant gene silencing in cancer cells and is rapidly reversed by 5-aza-2'-deoxycytidine. *Cancer research*, 62(22), 6456–6461.
 - Nepali, K., Liou, JP. Recent developments in epigenetic cancer therapeutics: clinical advancement and emerging trends. *J Biomed Sci* 28, 27 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00721-x>
 - New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2020. <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>
 - Nowell P. C. (1997). Genetic alterations in leukemias and lymphomas: impressive progress and continuing complexity. *Cancer genetics and cytogenetics*, 94(1), 13–19. [https://doi.org/10.1016/s0165-4608\(96\)00227-0](https://doi.org/10.1016/s0165-4608(96)00227-0)
 - O'Connor, O. A., Horwitz, S., Masszi, T., Van Hoof, A., Brown, P., Doorduijn, J., Hess, G., Jurczak, W., Knoblauch, P., Chawla, S., Bhat, G., Choi, M. R., Walewski, J., Savage, K., Foss, F., Allen, L. F., & Shustov, A. (2015). Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(23), 2492–2499. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.2782>
 - OMS. (2022). Organización Mundial de la Salud. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
 - OMS. (2018). Organización Mundial de la Salud. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
 - OMS. (2002). Organización Mundial de la Salud. National Cancer Control Programmes. Policies and Managerial Guidelines. 2a edition. Geneva, 2002
 - Pavicic, W., Perkiö, E., Kaur, S., & Peltomäki, P. (2011). Altered methylation at microRNA-associated CpG islands in hereditary and sporadic carcinomas: a methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA)-based approach. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 17(7-8), 726–735. <https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00239>

- Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*, 55(2), 74–108. <https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>
- Pechalrieu, D., Etievant, C., & Arimondo, P. B. (2017). DNA methyltransferase inhibitors in cancer: From pharmacology to translational studies. *Biochemical pharmacology*, 129, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.004>
- Petrich, A., & Nabhan, C. (2016). Use of class I histone deacetylase inhibitor romidepsin in combination regimens. *Leukemia & lymphoma*, 57(8), 1755–1765. <https://doi.org/10.3109/10428194.2016.1160082>
- Podlaha, O., Riester, M., De, S., & Michor, F. (2012). Evolution of the cancer genome. *Trends in genetics* : TIG, 28(4), 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.01.003>
- Poole R. M. (2014). Belinostat: first global approval. *Drugs*, 74(13), 1543–1554. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0275-8>
- Prachayasittikul, V., Prathipati, P., Pratiwi, R., Phanus-Umporn, C., Malik, A. A., Schaduangrat, N., Seenprachawong, K., Wongchitrat, P., Supokawej, A., Prachayasittikul, V., Wikberg, J. E., & Nantasenamat, C. (2017). Exploring the epigenetic drug discovery landscape. *Expert opinion on drug discovery*, 12(4), 345–362. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1295954>
- Prado-Romero, D. L., & Medina-Franco, J. L. (2021). Advances in the Exploration of the Epigenetic Relevant Chemical Space. *ACS omega*, 6(35), 22478–22486. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03389>
- Prieto-Martínez, F. D., Peña-Castillo, A., Méndez-Lucio, O., Fernández-de Gortari, E., & Medina-Franco, J. L. (2016). Molecular Modeling and Chemoinformatics to Advance the Development of Modulators of Epigenetic Targets: A Focus on DNA Methyltransferases. *Advances in protein chemistry and structural biology*, 105, 1–26. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2016.05.001>
- Quagliano, A., Gopalakrishnapillai, A., & Barwe, S. P. (2020). Understanding the Mechanisms by Which Epigenetic Modifiers Avert Therapy Resistance in Cancer. *Frontiers in oncology*, 10, 992. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00992>
- Richon V. M. (2006). Cancer biology: mechanism of antitumour action of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid), a novel histone deacetylase inhibitor. *British Journal of Cancer*, 95(Suppl 1), S2–S6. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603463>
- Roberti, A., Valdes, A. F., Torrecillas, R., Fraga, M. F., & Fernandez, A. F. (2019). Epigenetics in cancer therapy and nanomedicine. *Clinical epigenetics*, 11(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0675-4>
- Robertson K. D. (2005). DNA methylation and human disease. *Nature reviews. Genetics*, 6(8), 597–610. <https://doi.org/10.1038/nrg1655>
- Ronchera CL. *Biología Molecular y Terapia Génica del Cáncer*. En: *Curso de Introducción a la Terapia Génica*. SEFH, 2001.
- Rosenberg SA. (2000). Principios de tratamiento del cáncer: cirugía oncológica. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cáncer. Principios y Práctica de Oncología*. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, SA y Arán Ediciones, SA; p. 295-306.
- Ray-Gallet, D., & Almouzni, G. (2010). Nucleosome dynamics and histone variants. *Essays in biochemistry*, 48(1), 75–87. <https://doi.org/10.1042/bse0480075>

- Rugo, H. S., André, F., Yamashita, T., Cerda, H., Toledano, I., Stemmer, S. M., Jurado, J. C., Juric, D., Mayer, I., Ciruelos, E. M., Iwata, H., Conte, P., Campone, M., Wilke, C., Mills, D., Lteif, A., Miller, M., Gaudenzi, F., & Loibl, S. (2020). Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(8), 1001–1010. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.001>
- Sandoval, J., & Esteller, M. (2012). Cancer epigenomics: beyond genomics. *Current opinion in genetics & development*, 22(1), 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2012.02.008>
- Sato, T., Issa, J. J., & Kropf, P. (2017). DNA Hypomethylating Drugs in Cancer Therapy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 7(5), a026948. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026948>
- Saito Y, Liang G, Egger G, Friedman JM, Chuang JC, Coetzee GA, Jones PA (2009). Specific activation of microRNA-127 with downregulation of the proto-oncogene BCL6 by chromatinmodifying drugs in human cancer cells. *Cancer Cell*, 9; 435-443.
- Schaefer, M., Hagemann, S., Hanna, K., & Lyko, F. (2009). Azacytidine inhibits RNA methylation at DNMT2 target sites in human cancer cell lines. *Cancer research*, 69(20), 8127–8132. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0458>
- Schübeler D. (2015). Function and information content of DNA methylation. *Nature*, 517(7534), 321–326. <https://doi.org/10.1038/nature14192>
- Seeger, R. C., Brodeur, G. M., Sather, H., Dalton, A., Siegel, S. E., Wong, K. Y., & Hammond, D. (1985). Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *The New England journal of medicine*, 313(18), 1111–1116. <https://doi.org/10.1056/NEJM198510313131802>
- Siegel, D., Hussein, M., Belani, C., Robert, F., Galanis, E., Richon, V. M., Garcia-Vargas, J., Sanz-Rodriguez, C., & Rizvi, S. (2009). Vorinostat in solid and hematologic malignancies. *Journal of hematology & oncology*, 2, 31. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-2-31>
- Siegel, R., Naishadham, D., & Jemal, A. (2013). Cancer statistics, 2013 *CA: a cancer journal for clinicians*, 63(1), 11–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21166>
- Spange, S., Wagner, T., Heinzl, T., & Krämer, O. H. (2009). Acetylation of non-histone proteins modulates cellular signalling at multiple levels. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 41(1), 185–198. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.08.027>
- Spuch, C. R.C.-B. (2014). Epigenética en Neurociencias. *SEBBM*, 25. <https://revista.sebbm.es/articulos/153-epigenetica-en-neurociencias.pdf>
- Spratlin, J. L., Pitts, T. M., Kulikowski, G. N., Morelli, M. P., Tentler, J. J., Serkova, N. J., & Eckhardt, S. G. (2011). Synergistic activity of histone deacetylase and proteasome inhibition against pancreatic and hepatocellular cancer cell lines. *Anticancer research*, 31(4), 1093–1103.
- Subramaniam, D., Thombre, R., Dhar, A., & Anant, S. (2014). DNA methyltransferases: a novel target for prevention and therapy. *Frontiers in oncology*, 4, 80. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00080>
- Susanto, J. M., Colvin, E. K., Pinese, M., Chang, D. K., Pajic, M., Mawson, A., Caldon, C. E., Musgrove, E. A., Henshall, S. M., Sutherland, R. L., Biankin, A. V., &

- Scarlett, C. J. (2015). The epigenetic agents suberoylanilide hydroxamic acid and 5-AZA-2' deoxycytidine decrease cell proliferation, induce cell death and delay the growth of MiaPaCa2 pancreatic cancer cells in vivo. *International journal of oncology*, 46(5), 2223–2230. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2894>
- Stratton, M. R., Campbell, P. J., & Futreal, P. A. (2009). The cancer genome. *Nature*, 458(7239), 719–724. <https://doi.org/10.1038/nature07943>
 - Takeshima, H., & Ushijima, T. (2019). Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk. *NPJ precision oncology*, 3, 7. <https://doi.org/10.1038/s41698-019-0079-0>
 - Timp, W., & Feinberg, A. P. (2013). Cancer as a dysregulated epigenome allowing cellular growth advantage at the expense of the host. *Nature reviews. Cancer*, 13(7), 497–510. <https://doi.org/10.1038/nrc3486>
 - Vaijyanthi, T., Pandian, G. N., & Sugiyama, H. (2018). Chemical Control System of Epigenetics. *Chemical record (New York, N.Y.)*, 18(12), 1833–1853. <https://doi.org/10.1002/tcr.201800067>
 - VanderMolen, K. M., McCulloch, W., Pearce, C. J., & Oberlies, N. H. (2011). Romidepsin (Istodax, NSC 630176, FR901228, FK228, depsipeptide): a natural product recently approved for cutaneous T-cell lymphoma. *The Journal of antibiotics*, 64(8), 525–531. <https://doi.org/10.1038/ja.2011.35>
 - Venturelli, S., Berger, A., Weiland, T., Essmann, F., Waibel, M., Nuebling, T., Häcker, S., Schenk, M., Schulze-Osthoff, K., Salih, H. R., Fulda, S., Sipos, B., Johnstone, R. W., Lauer, U. M., & Bitzer, M. (2013). Differential induction of apoptosis and senescence by the DNA methyltransferase inhibitors 5-azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine in solid tumor cells. *Molecular cancer therapeutics*, 12(10), 2226–2236. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0137>
 - Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., Jr, & Kinzler, K. W. (2013). Cancer genome landscapes. *Science (New York, N.Y.)*, 339(6127), 1546–1558. <https://doi.org/10.1126/science.1235122>
 - Waddington C. H. (2012). The epigenotype. 1942. *International journal of epidemiology*, 41(1), 10–13. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr184>
 - Wang, S. I., Puc, J., Li, J., Bruce, J. N., Cairns, P., Sidransky, D., & Parsons, R. (1997). Somatic mutations of PTEN in glioblastoma multiforme. *Cancer research*, 57(19), 4183–4186.
 - Wieduwilt, M. J., Pawlowska, N., Thomas, S., Olin, R., Logan, A. C., Damon, L. E., Martin, T., Kang, M., Sayre, P. H., Boyer, W., Gaensler, K. M. L., Anderson, K., Munster, P. N., & Andreadis, C. (2019). Histone Deacetylase Inhibition with Panobinostat Combined with Intensive Induction Chemotherapy in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia: Phase I Study Results. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 25(16), 4917–4923. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0171>
 - Wong, J., Patterson, D., Imhof, A., Guschin, D., Shi, Y. B., & Wolffe, A. P. (1998). Distinct requirements for chromatin assembly in transcriptional repression by thyroid hormone receptor and histone deacetylase. *The EMBO journal*, 17(2), 520–534. <https://doi.org/10.1093/emboj/17.2.520>
 - Yang, T., Yang, Y., & Wang, Y. (2021). Predictive biomarkers and potential drug combinations of epi-drugs in cancer therapy. *Clinical epigenetics*, 13(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01098-2>.

- Yuan G. C. (2012). Linking genome to epigenome. *Wiley interdisciplinary reviews. Systems biology and medicine*, 4(3), 297–309. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1165>
- Zhang, Z.-M., Liu, S., Lin, K., Luo, Y., & Perry, J. J. (2015). Crystal Structure of Human DNA methyltransferase 1. *Journal of molecular biology* (427), 2520-2531. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2015.06.001>
- Zhuang, Z., Park, W. S., Pack, S., Schmidt, L., Vortmeyer, A. O., Pak, E., Pham, T., Weil, R. J., Candidus, S., Lubensky, I. A., Linehan, W. M., Zbar, B., & Weirich, G. (1998). Trisomy 7-harboring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. *Nature genetics*, 20(1), 66–69. <https://doi.org/10.1038/1727>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA

Secretaría de Docencia

Jefatura de Licenciatura

Cuernavaca, Morelos, 12 de marzo de 2024

FF/D/SD/JLF/048/2024

Asunto: VOTOS APROBATORIOS

DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
UAEM

PRESENTE

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo **“Mecanismos de acción de fármacos dirigidos contra alteraciones epigenéticas en modelos de cáncer”**, presentado por la pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia. **C. Miriam Guzmán Vergara (20171005412)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

Jurado

Dra. Verónica Rodríguez López

Dra. María Alexandra Rodríguez Sastre

Dra. Jessica Nayelli Sánchez Carranza

Dra. Judith González Christen

Dr. Aldo Francisco Clemente Soto

Firma electrónica



Atentamente
Por una humanidad culta

M.P.D. REYNA AMERICA SERRANO LÓPEZ
SECRETARIA DE DOCENCIA

C.i.p. – Archivo digital
FSLs



Av. Universidad 1001 Col. Chamilpa, Cuernavaca Morelos, México, 62209, Edificio 61,
Tel. (777) 329 70 00, Ext. 3698 / licenciatura_ff@uaem.mx

UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2024-03-12 17:55:14 | Firmante

xq9viONx+FpniEx+TG2qNNPJLsdAsZEK9LbmfeuPAVKE2LUMIElqenTPEkpHEw3rZjo1ZdNNLnY63kap3g9o6Exw4xLXMzOWh31cFY2VIO4jz+VHce0Yy6JfncgPioK4YQ96XTFJGMxLZTC/NruI5D1dksZMQ1Gposhy6RrfrwxhC7+EVImroYeHPPyQZNdOM0PwZQspNxnEUZXqZrU/s6kCESi+imZmwDsuVSJhP4aS9KWb0KbkdWYhFNvYDp67SOj55YpVgd7z3MqrzckHn0d+cx4V30USbmj0FwWr8urFXtSNBaDzifdahvHGHRwIEcUWslgSQkZ40g==



Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:

B1qXU2Txx

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/dAjPMQI5VnNqZcGfkOxGOHSRNv1oaTf>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARIA ALEXANDRA RODRIGUEZ SASTRE | Fecha:2024-03-19 18:31:18 | Firmante
 g9P3PZs7yULfl1amJ9cc+r22dfeelLRtYtH5KKS23GknOSS+Uw2asgAUwfuQvUECkayyAXg54ADLNiSwXHS4MyU4GpYaem4IPdoleGCH/dG7k3YGYALIDvV41FJuhd8kHb+RcAfj2RJuHGHb8Rm5TnsAsAYJNE1EITcocjnpD1slLcD4m4sKfaPwUdXbTfYUk/o3vW0rplgTxAWN3WQhVhKL9wwQ5Bo1ZfAu8f6m0xAW4x2s4FCv5EPPoghEJbvQ7fhZ1oq8W5XtBjZ90WqsskUrm2UGtkc9K9tbOjCj5EOXbr6ngXTCaDAbuoGwZVJZDjstEiQgg==

JUDITH GONZALEZ CHRISTEN | Fecha:2024-03-19 18:38:32 | Firmante
 IISMMB5eSePX5EN4UhROQj085wU53OGI2CjyJGNyCxc6kUjpv6Y11QueRvRvS2cuJy6GncDPoQndzW3cKri8ufsuKGrLjyUbSqTu5W5sKr0tu80w5D1XDYFLnSbTQD3pmLqdqkE/GyA6Lo7+LY80AA4MMj7yJGZpy26uD0EOUFUj2TCG7krKbCf5qOeyGdZSU9d5uPm3slj9MxixuqMfjCqRonAGUP8G+UsBH6zCB+I5RH0a8jnwU680ydbfW9Q5Ja9SfDQSx85AhhCteKW69U0a43VgWYy/Xr9KOKPaS5R7LwG/J5fy8MGz4w+vrwDhYYstWv86f6k8etzA==

JESSICA NAYELLI SANCHEZ CARRANZA | Fecha:2024-03-19 21:42:50 | Firmante
 IYs76fyJGY7ktFlexVl5j5PR9YU7v0lIxRyMI6KJZGisiRadF8Vb2ZwgnhkbAMDc3Qd46119UBFZvbWmX89ywPVZLPknirCHEs7bKyG+RLMwRMj4NmFSbOz4NMgfD9YRLmASR7WLaJNYqqZnEX4ijJAGWQXPntkyib/zgq9gISNuC7YupbIEHIWu3lsQ0FzUizZVMwR0e5ZRR7ydOLGRR/QxXayieG4ogvKHpvH4jC86fm49KJl+7u+bw7WaxnafSnDLJz3DJo24gt/TZshMn2fi4wfbxTa9uMRbiAyfdandetJFPYuiOjkgONq1n61PqfQxWA==

ALDO FRANCISCO CLEMENTE SOTO | Fecha:2024-03-20 18:29:58 | Firmante
 QIRpInG9JUDad1ZswdS0UbWq0J9fxDjYpvYhV7prUT0LdVq9kpbUxyqjVfeZLEcNZOGwqDfvy1loS308tKV/xcJTdoU0xZIKBAewS/O07+YrRxD2oSScht8UK7oHEUFzkWgxpqW101ir/5v6wO0rV0KIGN8qADqBC9Q0sg0KrRi6WJN1G0yphEKTeUj2/LeGGFANbrJC+Z1MRcmRhBS9soZnMkz5kA1g0Ne3S8xljpkA78484HBqam3n9Ydb+Yw9EgG3NO+uiw8WvpmiqvSg1UBTQX+OBURGEFDt9jVSAw6sskyQoGAb1ulcgtzRjHcx1+TcoziZg==

VERONICA RODRIGUEZ LOPEZ | Fecha:2024-04-08 18:32:42 | Firmante
 SGYcyr5pqrF/dhdYuea+UDrR5cmQHTSQc27WcK9LRV1W3l9H6ss0CVY865WFFFPoEirxnf0BIP5PWS/ePKwKPC/VY2HWD76int1NWl/VZwehK9gTfZdi07fmZKIVJNC4jSutPTuMUsG9H0fcX4nDtdQdnSJJpMfbGDHVjQGehnwCv1jm8IZTTplONnECnJ1A8QwmdWsaCNWkbvzGwN9MIQZ7OVRjQwQZfmdDk7x0xMfYeJQUeOTey1M8rqC9DODDsyZqEILuNwQEPG97QzhDdEhCi1pwgYYBiOews4Z1dwgRdVvBqq2hfnukWwFS046liqjGf+bqutlqg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



MHqhF7GI4

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/UBstfGnVQ2cEEQhuOosQieJ60y2avNP>



UAEM
 RECTORÍA
 2023-2029