

Revisión sistemática de la epigenética y sus aplicaciones en salud

Systematic review of epigenetics and its applications in health

SOLÍS, MARÍA¹

¹Universidad Técnica de Ambato. Ambato, Ecuador.

RESUMEN

El auge de la investigación en el campo epigenético se debe a las aplicaciones en investigación y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en la identificación de dianas moleculares, donde las modificaciones epigenéticas juegan un papel ponderal en el desenlace de cuadros clínicos y desde ese abordaje la rectificación del problema mediante la influencia en: metilaciones/desmetilaciones, acetilaciones/desacetilaciones y arreglos de cromatina a través de histonas es importante para tratar la enfermedad desde la biogénesis. Objetivo: El propósito de esta revisión es identificar los principales epifármacos y sus bases moleculares, como los principales tratamientos epigenéticos de uso clínico. Metodología. Se realizó una revisión de la literatura utilizando operadores booleanos tanto en español como en inglés en distintas bases de datos como Scielo, Elsevier, Medline, Redalyc, Google académico, LILACS, PubMed; se siguieron las pautas internacionales de Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Resultados. Los principales hallazgos muestran una clara relación entre los cambios epigenéticos y la salud humana, situación no aislada de los factores ambientales que predisponen a enfermedades en algunos casos heredables mitóticamente. Conclusión: Los grupos de investigación reconocen cada vez más que la epigenética está involucrada en un amplio espectro de afecciones humanas, situación que lleva a indagar en la comprensión de la enfermedad con relación a los cambios del epigenoma, información que aumenta constantemente ante la expectativa del desarrollo de nuevos fármacos para tratar con especificidad la lesión.

Palabras clave: epigenética, tratamientos, fármacos, genómica.

Autor de correspondencia
misolis@uta.edu.ec

Citación:
Solís, M. (2022).
Revisión sistemática
de la epigenética y sus
aplicaciones en salud.
GICOS, 7(3), 131-146

DOI:
<https://www.doi.org/10.53766/GICOS/2022.07.03.09>

Fecha de envío
24/06/2022
Fecha de aceptación
15/08/2022
Fecha de publicación
14/10/2022



The rise of research in the epigenetic field is due to the applications in research and development of new therapeutic strategies based on the identification of molecular targets, where epigenetic modifications play a significant role in the outcome of clinical pictures and from this approach the rectifying of the problem through the influence in: methylations/demethylations, acetylations/deacetylations and chromatin arrangements through histones is important to treat the disease from biogenesis. Objective. The purpose of this review is to identify the main epigenetic treatments and their molecular bases, such as the main epigenetic treatments in clinical use. Methodology: A review of the literature was carried out using Boolean operators in both Spanish and English in different databases such as Scielo, Elsevier, Medline, Redalyc, academic Google, LILACS, PubMed; the international guidelines of Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) were followed. Results: The main findings show a clear relationship between epigenetic changes and human health, a situation not isolated from environmental factors that predispose to diseases in some cases mitotically heritable. Conclusion: Research groups increasingly recognize that epigenetics is involved in a wide spectrum of human conditions, a situation that leads to investigate the understanding of the disease in relation to changes in the epigenome, information that is constantly increasing, given the expectation of development of new drugs to specifically treat the lesion.

Keywords: epigenetics, treatments, drugs, genomics.

INTRODUCCIÓN

Esta revisión recopila información de diferentes bases de datos como: PubMed, BioCell, Scielo, Elsevier, Redalyc, MDPI (Instituto Multidisciplinario de Publicaciones Digitales), PLOS (Public Library of Science), JAFC (Journal of Health Sciences). BJPS (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences) y Medicinal Chemistry Research, las publicaciones recopiladas fueron seleccionadas de acuerdo a término clave respecto a: epifármacos, aplicaciones epigenéticas, epigenética médica.

A través de esta revisión se busca elucidar las aplicaciones de la la epigenética en salud para ello se analizan mecanismos de acción, importancia práctica, la relación del epigenoma con algunas patologías, así como el abordaje terapéutico desde el epigenoma.

Actualmente, además del inmutable código genético se reconoce el código epigenético, el cual, independientemente de la secuencia del gen, determina la apertura o cierre de la cromatina para exponer o no una determinada región del ADN y permitir su transcripción (Bedregal et al., 2010)(Bedregal et al., 2011); (Austral, Hospital Universitario, 2019)). El epigenoma está constituido por un sistema de moléculas unidas al complejo ADN/histonas y es dinámico, flexible y modificable, depende de cambios químicos realizados sobre el ADN y las histonas, que, a su vez, son influidos por factores ambientales (García, 2020). Un avance en la comprensión de la relación entre genes y ambiente se produjo con los descubrimientos de las bases moleculares epigenéticas que controlan la activación y silenciamiento de los genes. (Austral, Hospital Universitario, 2019) Los mecanismos epigenéticos fundamentales son la metilación del ADN en la citosina en dinucleótidos CpG, la modificación postraduccional de las histonas por acetilación, metilación, fosforilación y el control de la expresión de genes por ARN no codificantes, que incluyen microARNs (miRNAs) y long

non coding RNAs (lncRNAs). Además de otros procesos como los influenciados por priones, efectos posición cromosómico y mecanismos Polycomb. (García, 2020) Los mecanismos por los cuales las modificaciones epigenéticas son mantenidas y propagadas en las divisiones celulares sucesivas no han sido bien dilucidados; sin embargo, es claro que en los mamíferos complejos dichos mecanismos parecen ser dinámicos y reversibles. (Miranda Furtado et al., 2019)

Aplicaciones de la epigenética

Una aplicación directa de la metilación en la toma de decisiones terapéuticas proviene del silencio epigenético del gen reparador del ADN MGMT. El tratamiento estándar del glioblastoma es la cirugía seguida de radioterapia adyuvante. El papel de la quimioterapia continúa siendo controvertido. (García, 2020) Las alteraciones epigenéticas están siendo ya incorporadas como elementos valiosos en la posible identificación de biomarcadores. Además, debido a su naturaleza reversible, pueden constituirse en factores de mejoría de síntomas de enfermedad mediante el uso de enfoques terapéuticos (Casavilca et al., 2019).

1. Con la salud mental. - Bart Rutten y Jonathan Mill, resumen la evidencia actual, apoyando el papel de los procesos epigenéticos en la esquizofrenia y el trastorno bipolar y describen cómo pueden mediar la acción de los riesgos ambientales conocidos para los trastornos psicóticos principales. (Rutten y Mill, 2009).

También existen investigaciones en torno a la relación de la epigenética y la epilepsia, al respecto se menciona en Pulido et al., 2015: Ciertas enfermedades neurológicas y defectos del neurodesarrollo están causadas por colisiones en genes que codifican para proteínas involucradas en la regulación epigenética. (Kobow et al., 2009) intractable temporal lobe epilepsies (TLE. Estos trastornos neurológicos están caracterizados por retraso intelectual. La mutación responsable de este síndrome fue descubierta en 1999 en el gen MECP2 localizado en el cromosoma Xq28 19 y, por tanto, presenta un patrón de transmisión genética asociado al sexo, siendo en más del 99% de los casos afectados de novo. (Rutten y Mill, 2009)

2. Con el ambiente. Factores genéticos como ambientales se vinculan de manera probabilística y dinámica a lo largo de la vida; y es fundamental conocer cómo se da esta relación en diferentes contextos. Esto permitirá comprender mejor los problemas de salud y las diferencias en las trayectorias de desarrollo humano. Este nuevo paradigma nos plantea desafíos epistemológicos y metodológicos para capturar esta relación en modelos explicativos de carácter cibernéticos o dinámicos (Bedregal et al., 2011). La reprogramación epigenética se ve fuertemente afectada por factores ambientales, que juegan un papel importante en la adquisición y el mantenimiento de las marcas epigenéticas. (Miranda Furtado et al., 2019)

Si los cambios estructurales de la cromatina pueden ser determinados en gran medida por los factores ambientales y esto puede ser heredable, serían importantes en la expresión adaptativa según el ambiente. (Avila et al., 2018).

3. Fármacos epigenéticos. El diseño de estrategias terapéuticas que involucren epifármacos es un campo creciente de descubrimiento de fármacos, que se centra en el epigenoma (Miranda Furtado et al., 2019). Un nuevo concepto en la epigenética y la medicina son las epi-drogas, que son enzimas naturales o sintéticas modificadoras e inhibidoras de histonas y que son actualmente consideradas como posibles candidatos para el alivio del dolor (Carrillo et al., 2018). Han sido aprobadas drogas cuyo mecanismo de acción se basa en la

modificación de los mecanismos epigenéticos para varias enfermedades, lo que refleja el potencial del estudio de este tema. Hay tres clases principales:

- Inhibidores de las desacetilasas de histonas: fenilbutirato, trichostatin A, ácido fenilbutírico, trichostatin A y ácido valproico.
- Agentes metilantes del ADN: 5-azacitidina, decitabina, zebularina, procainamida y procaina, hidralazina, galato de epigallocatequina 3 y oligonucleótidos antisentido de la metiltransferasa I.
- MicroRNA.

El topotecan es un inhibidor de la topoisomerasa I y estimula la expresión de los genes improntados en el cromosoma 15, q11-q13, por lo que se utiliza en el tratamiento de los síndromes de Angelman y de Prader-Willi. El romidepsin y el vorinostat inhiben la desacetilación de las histonas y el vorinostat inhibe la desacetilación de las histonas y se utilizan para el tratamiento del linfoma de células T.

4. Fármacos dirigidos a patrones desordenados de metilación e hidroximetilación de citosina de ADN. La metilación conlleva una serie de cambios en el ADN, los cuales bloquean la unión de factores de transcripción, y reclutan a su vez represores de la transcripción conocidos como methyl-binding-proteins (MBDs) que en consecuencia atraen a otras enzimas como son las histonas desacetilasas (HDACs) e histona metiltransferasas (HMTs), las cuales también contribuyen a la inhibición de la transcripción y por tanto al silenciamiento de genes. (Sanz Sanz, 2019).

La exposición de los fibroblastos humanos al ácido valproico, azacitidina junto con el cóctel de potenciadores de la reprogramación no fue suficiente para inducir cambios morfológicos, característicos de la transición mesenquimo-epitelio o la activación de los genes relacionados con la pluripotencia. Estos datos sugieren que la modificación de la estructura de la cromatina por el efecto del ácido valproico y azacitidina es solo una parte de una serie de eventos que deben realizarse para inducir la expresión de factores de pluripotencia. (Aguirre Vazquez, 2017)

5. Fármacos inhibidores de desacetilasas de histonas. Estos residuos de lisina pueden ser acetilados por acción de enzimas histona acetiltransferasas (HATs). Los restos de lisina acetilados ya no pueden establecer la interacción iónica con los grupos fosfato del ADN, la cromatina es menos compacta y se favorece así la incorporación de factores de transcripción y de las polimerasas implicadas en ésta. (Sanz Sanz, 2019) Los inhibidores de HDAC son citostáticos que por acetilación de histonas y proteínas no histonas alteran la replicación y reparación del ADN. (8). Estos inhibidores interfieren la proliferación de células cancerosas al actuar en el ciclo celular, diferenciación y apoptosis. Por ejemplo, el butirato de sodio y trichostatin A paran el ciclo celular y la apoptosis en células de carcinoma del colon. Son cuatro los inhibidores de la HDAC - vorinostat, romidepsin, belinostat y panobinostat - han obtenido la aprobación de la FDA, y un quinto, la chidamida, ha recibido la aprobación reglamentaria en China. (Rodríguez Moldón et al., 2021).

6.- Fármacos inhibidores de metiltransferasas de histonas. El interés en EZH2 (metila H3K27) como blanco de medicamentos ha permitido el desarrollo de estrategias terapéuticas. El tazemetostat es actualmente el

inhibidor de EZH2 más avanzado, con otros en ensayos como CPI-1205 y CPI-0209. En un ensayo de fase 2, se observaron respuestas con tazemetostat en pacientes con recaída o un linfoma no Hodgkin resistente al tratamiento, entre ellos el 35% y el 69% de los pacientes con linfomas foliculares que albergaban EZH2 de tipo salvaje y mutante, respectivamente, con las correspondientes duraciones de respuesta de 13 y 11 meses; los resultados de este ensayo apoyaron su aprobación por la FDA en junio de 2020 (Rodríguez et al., 2021).

7. Fármacos inhibidores de acetiltransferasas. Un ejemplo de actividad aberrante de las HDAC lo encontramos en aquellos cánceres en los que, como en la leucemia promielocítica aguda, se producen translocaciones de grandes secciones de genes. Como resultado de estas translocaciones, al transcribir el gen híbrido resultante y traducirlo se obtienen proteínas de fusión que reclutan HDAC para formar así complejos represores de genes. Estos complejos tienden a unirse a los promotores de genes que regulan la diferenciación y proliferación de células mieloides causando una disminución de su expresión y, por tanto, dando lugar al desarrollo del tumor. En casos como el anterior, la relación que existe entre las HDACs y la formación del tumor no se debe a una alteración de los niveles de expresión de las HDACs sino a que su acción se da en lugares erróneos (Belmonte, 2019). En la actualidad hay dos fármacos comercializados para actuar contra esta enzima, decitabina y azacitidina, el resto están en distintas fases de ensayos clínicos. Se trata de dos aza análogos nucleosídicos cuya ribosa o desoxirribosa está ligeramente modificada. Tanto la decitabina como la azacitidina tienen baja absorción oral, por lo que han de ser administrados por inyección y de manera continua, ya que la enzima tiene que estar constantemente expuesta a la acción del fármaco para que éste sea efectivo (Sanz, 2019).

8. Fármacos inhibidores de desmetilasas de histonas. Las lisinas desmetilasas son un grupo de proteínas erasers implicadas en el control epigenético de la diferenciación celular y en el desarrollo y mantenimiento del cáncer. Se encargan de eliminar los grupos metilo de la histona H3K4 mono y dimetilada. Se ha observado que participa activamente en el desarrollo y mantenimiento de la leucemia mieloide aguda. Las lisinas desmetilasas presentan un dominio amino oxidasa (AOL) al cual se une el cofactor FAD y el sustrato, constituyendo su interconexión el centro catalítico de la enzima. También tienen un cofactor cromatínico asociado denominado SWIRM que participa en las interacciones proteína-proteína y proteína-ADN, explicando así la habilidad de la enzima para reconocer diferentes sustratos (Sanz, 2019).

9.- Fármacos inhibidores de metiltransferasas de ADN. En la actualidad hay dos fármacos comercializados para actuar contra esta enzima, decitabina y azacitidina, el resto están en distintas fases de ensayos clínicos. Se trata de dos azaanálogos nucleosídicos cuya ribosa o desoxirribosa está ligeramente modificada. Tanto la decitabina como la azacitidina tienen baja absorción oral, por lo que han de ser administrados por inyección y de manera continua, ya que la enzima tiene que estar constantemente expuesta a la acción del fármaco para que éste sea efectivo. Tanto la 5-azacitidina como la decitabina son profármacos, tienen que ser convertidos por quinasas y ribonucleótidorreductas (solo actúa sobre la decitabina) en desoxinucleótidos para poder ser incorporados al ADN (Sanz, 2019).

10.- Fármacos de micro-RNA. Recientemente, han surgido nuevas terapias, incluido el uso de microARN, combinaciones de múltiples fármacos e inmunoterapia, que ayudan a mejorar el tratamiento del cáncer y reducir la resistencia a los fármacos. Muchos estudios han informado un gran potencial de combinar epifármacos con quimioterapia o inmunoterapia, tanto in vitro. (Miranda et al., 2019).

Los microARN son los principales objetivos para la investigación y las aplicaciones clínicas. Como ejemplo, la familia de microARN MiR-34 está silenciada en una amplia variedad de cánceres y parece regular genes importantes relacionados con el control y la proliferación del ciclo celular, como MYC. Synlogic Therapeutics, una empresa biofarmacéutica, sintetizó el primer microARN similar a mir-34, MRX34. Durante la fase preclínica, MRX34 se administró de manera eficiente (usando nanotransportadores) en la metástasis ósea y el cáncer de colon en modelos de xenoinjerto, lo que resultó en una disminución significativa del tamaño del tumor in vivo (Miranda et al., 2019).

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

El tratamiento basado en estos ARN se fundamenta en la inhibición de miARN oncogénicos o en la restauración de los miARN supresores tumorales.

11.- Terapia basada en ncRNA. Los ARN no codificantes de proteínas (ncARNs) son ARN que se transcriben del ADN pero que no se traducen en proteínas. Muchos son funcionales y están relacionados en el procesamiento y la regulación de otros ARN como el ARN mensajero, de transferencia y el ribosomal. Los ARN de procesamiento incluyen a los ARN pequeños nucleares relacionados con el proceso de corte y empalme, del inglés “splicing”, los ARN pequeños nucleolares que modifican los nucleótidos en el ARN ribosomal. Otros pequeños ncRNAs tales como los microARN y los ARN pequeños de interferencia están involucrados en la regulación de la cromatina (Taboada, 2019).

La desregulación de miARN durante el cáncer puede deberse a un descontrol genético o epigenético de sus genes, trastornos del control transcripcional de miARN y la síntesis aberrante de miARN. La inestabilidad genómica del cáncer con frecuencia varía el número de copias de miARN debido a la amplificación o delección de genes (Rodríguez et al., 2021).

El ARN no codificante puede ser un objetivo para los fármacos inhibidores o, por el contrario, ya que su suplementación puede restaurar la función endógena en casos de regulación a la baja o alteración del gen. Este último caso se ha observado cuando los ncRNA actúan como supresores de tumores y su falta contribuye a la interrupción de importantes vías relacionadas con la carcinogénesis (Menéndez et al., 2014; Miranda et al., 2019).

METODOLOGÍA

Las búsquedas bibliográficas se realizaron utilizando las bases de datos de PubMed, BioCell, Scielo, Elsevier, Redalyc, MDPI (Instituto Multidisciplinario de Publicaciones Digitales), PLOS (Public Library of Science), JAFC (Journal of Health Sciences). BJPS (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences), y Medicinal Chemistry Research, con los términos “Epifármacos, tratamientos epigenéticos. Aplicaciones de la epigenética en salud, se seleccionó información científica en donde usan técnicas epigenéticas en ciencias de la salud.” Los

criterios de inclusión fueron: Estudios, revisiones o ensayos que incluyan alguno de los términos claves. Se halló un total de 25.300 resultados de los cuales se seleccionaron los artículos más recientes y cuyos resultados permitían cumplir los objetivos propuestos, en esta revisión. La búsqueda se realizó en bases de datos en español y en inglés, se siguieron las pautas internacionales de Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

RESULTADOS

Se han presentado resultados importantes de investigaciones en donde se hace mención a la herencia generacional de epimutaciones, al respecto es importante considerar lo establecido por Jouve et al. (2020):

Las epimutaciones que afectasen a la expresión de los genes, causadas por factores ambientales, son normalmente desfavorables, pero, aunque fuesen beneficiosas no trascenderían a lo largo de las generaciones. Sin embargo, una mutación génica que afectase al ADN de un gen, aunque fuese desfavorable desde el punto de vista adaptativo podría mantenerse durante generaciones por deriva genética, y si fuese favorable se podría llegar a implantar por selección natural. (p.13)

Los estudios epigenéticos se perfilan como las estrategias terapéuticas del futuro, al respecto mencionan Carrillo et al. (2018) que en los próximos años se espera que científicos desvelen el epigenoma humano; esto implicaría el conocimiento de las alteraciones dirigidas de las marcas de la cromatina genómica en locus específicos, utilizando EpiEfectores (Taboada, 2019(Delgado-Coello, 2011).

Los EpiEfectores son sustancias que comprenden segmentos de un polipéptido llamados dominios de reconocimiento de ADN, diseñados con dedo de zinc, TAL, o complejo CRISPR/Cas9 modificado (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas), es decir, modificaciones recientes de este sistema, que permiten actuar sobre la transcripción de los genes; además de los dominios catalíticos de una enzima modificadora de la cromatina son los necesarios para dirigir eficazmente los mecanismos epigenéticos (Carrillo et al., 2018).

Tabla 1. Mecanismos de control epigenético

| | | Control Epigenético | |
|----------------------------|---------|---|--|
| Mecanismo | | Descripción | Referencia |
| Metilación del ADN | del | Representa una unión covalente entre un grupo metilo y una citosina, ubicada en regiones del ADN ricas en este nucleótido, islas CpG, | (Gonzalo et al., 2008) |
| Desmetilación pasiva | pa- | Explica, lo que tiene lugar en células que no se encuentran en división ya que son necesarios mecanismos activos de desmetilación. La ausencia de metilación en un islote CpG es un indicador de que el sitio de transcripción está activado y que es capaz de ser transcrito de ADN a ARN | (Devesa Guerra, 2019) (Lagos y Soto, 2007) |
| Desmetilación activa | Ac- | Es consecuencia de la inhibición o ausencia de actividad del ADN metiltransferasas de mantenimiento. Esta desmetilación no explica, sin embargo, la que tiene lugar en células que no se encuentran en división | (Devesa Guerra, 2019) |
| Acetilación de histonas | de his- | Forman parte de un complejo coactivador que son reclutadas en regiones promotoras por factores de transcripción específicos para ciertas secuencias durante la activación de genes. Se traduciría en una señal de silenciamiento transcripcional. | (Lagos y Soto, 2007) (Gonzalo et al., 2008) |
| Desacetilación de histonas | de | Las desacetilasas de histonas (HDAC) son reclutadas por represores de transcripción y previenen el inicio de la transcripción génica. | (Lagos y Soto, 2007) |
| SWI/SNF | | Uno de los componentes del complejo SWI/SNF se ha asociado al desarrollo de cáncer, propiamente el de la subunidad con actividad de ATPasa. En el humano existen dos proteínas homólogas: BRG1 y BRM. Se sabe que estas dos proteínas en el humano remodelan la estructura de la cromatina. | (Arenas-Huertero y Recillas-Targa, 2002) |
| Fosforilación | | Actúa modificando las histonas influye en el proceso de transcripción, reparación del ADN, condensación cromosómica. | (Mart y Fern, 2009) |
| Ubiquitilación | | Actúa modificando las histonas, influye en la transcripción, y reparación del ADN | (Menéndez et al., 2014) |
| Sumoilación | | Actúa modificando las histonas influye en el proceso transcripcional. | (Rodríguez Moldón et al., 2021) |
| Ribosilación | | Actúa modificando las histonas influye en el proceso transcripcional. | (Menéndez et al., 2014) |
| Deiminización | | Actúa modificando las histonas influye en el proceso transcripcional. | (Rodríguez Moldón et al., 2021) |
| Isomerización | | Actúa modificando las histonas influye en el proceso transcripcional. | (Menéndez et al., 2014) |

Tabla 2. Modificaciones epigenéticas en relación con el ciclo biológico

| Modificaciones epigenéticas en relación con el ciclo biológico | | |
|--|---|---|
| Modificación | Descripción Molecular | Referencia |
| En el embrión temprano | Tras la fecundación y a lo largo de las primeras divisiones de segmentación, las marcas de metilación del ADN de ambos pronúcleos se borran en dos rondas de desmetilación diferentes, quedando únicamente metilados unas pocas regiones, que corresponden a la impronta genómica paterna o materna. La primera ronda la sufre el pronúcleo paterno que experimenta una desmetilación rápida seguida de la incorporación de histonas maternas y complejos de proteínas. Por su parte el genoma materno sufrirá una pérdida lenta de marcas de metilación del ADN durante las divisiones celulares. Al llegar a la mórula el genoma estará globalmente hipometilado | (Bedregal et al., 2011) (Jouve de la Barreda, 2020) |
| La impronta genómica materna y paterna | La impronta parental materna y paterna, que sigue establecida en las células del embrión temprano y en los tejidos somáticos de por vida, se elimina en las PGC (Células Primordiales Germinales) tras sufrir una ronda de desmetilación que borra las marcas improntadas, para establecer una nueva apropiada a su propio sexo, su epigenoma. Esta reprogramación tiene lugar durante el desarrollo embrionario a medida que las PGC migran a las crestas genitales. | (Bedregal et al., 2011) (Jouve de la Barreda, 2020) |
| La reprogramación genética en el desarrollo embrionario tras la implantación | A partir de la implantación del blastocisto y en la gastrulación se produce una hipermetilación que da lugar a una represión global de todos los genes, menos los llamados housekeeping, un mínimo de genes cuya actividad es necesaria en todas las células. | (Bedregal et al., 2011) (Jouve de la Barreda, 2020) (Taboada, 2019) |
| Alteraciones epigenéticas no programadas | 1. Efectos ambientales durante la embriogénesis y morfogénesis | (Bedregal et al., 2011) (Jouve de la Barreda, 2020) |
| | El equilibrio durante el desarrollo embrionario puede verse alterado bajo la influencia de factores ambientales internos o externos, que pueden producir modificaciones epigenéticas no programadas, lo que puede tener consecuencias para la salud del propio organismo en fase embrionaria o de sus descendientes. | |
| Alteraciones epigenéticas y reproducción humana asistida | 2. La epigénesis transgeneracional | (Bedregal et al., 2011) (Jouve de la Barreda, 2020) (Taboada, 2019) |
| | El término transgeneracional se utiliza a menudo de manera amplia para describir todos los efectos no basados en la transmisión de la información genética del ADN, de una generación a la siguiente. Sin embargo, también se utiliza para señalar el impacto de factores nutricionales, hormonales o de estrés, sobre el desarrollo embrionario en el útero materno, tras la implantación, que pudieran trascender en generaciones posteriores. | |
| Alteraciones epigenéticas y reproducción humana asistida | Estudios han sugerido una variedad de posibles causas de alteraciones epigenéticas asociadas a la reproducción humana asistida, incluyendo el proceso de estimulación ovárica, la fecundación in vitro, el mantenimiento de los embriones en un entorno artificial o alguna característica relacionada con la infertilidad subyacente. | (Bedregal et al., 2011) (Jouve de la Barreda, 2020) (Taboada, 2019) |
| | Las modificaciones epigenéticas no programadas pueden tener lugar durante las primeras etapas de la embriogénesis, en coincidencia con el momento crítico y de máxima vulnerabilidad del desarrollo embrionario, como consecuencia de las condiciones de artificialidad a que son sometidos los gametos y los embriones producidos y mantenidos hasta su implantación. Las técnicas de fecundación in vitro podrían interferir con el borrado, establecimiento y mantenimiento de la metilación del ADN durante este período crítico. Aunque la mayoría de los niños procedentes de la reproducción asistida tienen un desarrollo normal, se aprecia un aumento de casos de bajo peso en el nacimiento y un aumento del orden de 3 a 10 veces de ocurrencia de los síndromes de Beckwith–Wiedemann, Angelman, Prader–Willi, Silver–Russell, retinoblastoma y otros tipos de patologías entre los nacidos a partir de estas tecnologías. | |
| Alteraciones epigenéticas en fase adulta | Existe la convicción de que la alimentación, los hábitos de vida y los múltiples factores ambientales pueden exponer al organismo a situaciones generadoras de cambios en el epigenoma, que podrían ser perjudiciales para la salud. | (Bedregal et al., 2011) (Jouve de la Barreda, 2020) |

Tabla 3. Epigenética y cáncer

| Epigenética y Cáncer | | |
|----------------------|--|--|
| Tipo de Cáncer | Descripción molecular | Referencia |
| Cáncer colorrectal | Al estudiar la metilación en las muestras de cáncer y adenomas, se distinguió entre metilación tipo A y C. La metilación A englobaba genes metilados en las muestras de cáncer, pero también en la mucosa sana circundante, en una proporción variable según la muestra, siguiendo el patrón descrito anteriormente para genes como ERa, MyoD y N33. La metilación tipo C se refería a genes únicamente metilados en el tumor. | (Gonzalo et al., 2008) |
| Cáncer de pulmón | Algunos de los genes estudiados en el contexto de hipermetilación de sus promotores en cáncer de pulmón incluyen: CDKNA/P16INK4a, RASSF1, MGMT, APC, DAPK, FHIT, CDH13, RAR β , SHOX2, RUNX3, CDH1, TSCL1, ASC/TMS1, DAL1, PTEN, GSTP1 | (Camadro, 2014), (Carreras, 2021) |
| Carcinoma gástrico | La hipometilación génica es responsable de la activación de oncogenes, como S100A4 en el CCR o ciclina D2 en el carcinoma gástrico ³⁴ , y del fenómeno de pérdida de la impronta genómica (loss of imprinting), responsable del desarrollo de cáncer tras la hipometilación de una determinada región génica como, por ejemplo, la del gen IGF2A en el CCR. | (Gonzalo et al., 2008) |
| Mieloma | Investigación contra la Leucemia Josep Carreras han identificado alteraciones epigenéticas en el mieloma múltiple y han demostrado la eficiencia de un compuesto que revierte esas alteraciones, abriendo la puerta a un nuevo fármaco terapéutico en el tratamiento del mieloma múltiple. | (Carreras, 2021) |
| Mieloma Múltiple | En el MM, la transformación maligna de células plasmáticas normales obedece a mecanismos como: metilación aberrante del ADN, anomalías cromosómicas, alteraciones génicas y expresión anormal de micro-ARN que permiten la aparición y/o progresión de la enfermedad. | (Carreras, 2021) |
| Cáncer de mama | Existen ejemplos de genes cuyos promotores se metilan en el cáncer de mama: ciclina D2 (CCND2) que regula el ciclo celular, ¹³ el gen p16ink4A/ CDKN2A que expresa un regulador del ciclo celular, el gen de la cadherina-3 (CDH3) que codifica para una molécula de adhesión celular significativa para la invasión y metástasis, el factor High in normal-1 (HIN1) que es inhibidor del crecimiento celular, la migración y la invasión, los genes típicos del cáncer de mama como son ER- α , ER- β y BRCA1.1 | (Osorio Martínez et al., 2010) |
| Leucemia | La alteración de la estructura de la cromatina por un desbalance de la acetilación de histonas puede dar origen a enfermedades neoplásicas como las leucemias. De hecho, muchas translocaciones cromosómicas que generan proteínas de fusión en las leucemias, contienen dominios de acetiltransferasas de histonas. | (Arenas-Huerta y Recillas-Targa, 2002) |
| Cáncer de próstata | En el diagnóstico se pueden usar patrones de metilación del ADN a nivel genómico, o en genes particulares, como biomarcadores de la presencia de una lesión maligna, siendo el caso más representativo la detección de cáncer de próstata usando la metilación del gen GSTP1. | (García, 2020) |

Tabla 4. Epigenética y su aplicación en algunas patologías

| Epigenética y su aplicación en algunas patologías | | |
|---|---|---------------------------|
| Enfermedad | Descripción molecular | Referencia |
| Enfermedades neurodegenerativas | Las neuronas son células con una vida muy larga que no se dividen, por lo tanto, la contribución de los mecanismos epigenéticos en este caso no sería asegurar la transmisión de estados génicos de una célula madre a sus hijas sino la perpetuación de dichos estados génicos en el tiempo. Se ha propuesto que, dado que la formación de recuerdos parece depender de estados transcripcionales modulables que reprimen o activan la expresión de genes implicados en plasticidad neuronal, el mantenimiento de dichos estados durante largos períodos dependería de la activación de mecanismos epigenéticos. | (Del blanco et al., 2015) |
| Síndrome de Rett | Déficit en la proteína de unión al DNA metilado MeCP2 | (Del blanco et al., 2015) |
| Síndrome de Rubinstein-Taybi | Déficit en la acetiltransferasa CBP o p300 | (Del blanco et al., 2015) |
| Síndrome ATR-X (α -talasemia) | Déficit en el remodelador de la cromatina SNF2 | (Del blanco et al., 2015) |
| Síndrome de Coffin-Lowry | Déficit en la quinasa implicada en la fosforilación de histona | (Del blanco et al., 2015) |
| Síndrome de Angelman | Déficit en impronta genómica | (Del blanco et al., 2015) |
| Síndrome de Kleefstra | Déficit en la metilación de histonas | (Del blanco et al., 2015) |
| Síndrome del X frágil | Metilación del DNA, mRNA | (Del blanco et al., 2015) |
| Enfermedad de Alzheimer | Modificaciones de histonas metilación del DNA | (Del blanco et al., 2015) |
| Enfermedad de Huntington | Modificaciones de histonas metilación del DNA, ncRNA | (Del blanco et al., 2015) |
| Trastorno de estrés postraumático (TEPT) | Modificaciones de histonas metilación del DNA, | (Del blanco et al., 2015) |
| Autismo | Metilación del DNA | (Del blanco et al., 2015) |
| Trastorno bipolar y esquizofrenia | Modificaciones de histonas metilación del DNA, miRNA | (Del blanco et al., 2015) |
| Epilepsia | Modificaciones de histonas metilación del DNA, miRNA | (Del blanco et al., 2015) |
| Cefalea | El gen CALCA codifica para el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y, mediante un mecanismo de splicing alternativo, para la calcitonina. La expresión del gen CALCA se limita normalmente a células endocrinas y neuronales y no se expresa en la glía. Por otro lado, el gen Ramp1, que junto con el receptor de tipo 1 del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CRLR) conforman el receptor del CGRP, participa en la regulación de la acción de CGRP. | (Cámaraa et al., 2017) |
| Dolor | En investigaciones recientes, científicos han observado cambios en el patrón de acetilación en los promotores de algunos genes relacionados con el dolor, tales como el receptor opioide μ , Kv4.3, Nav1.8, y factor neurotrófico derivado del cerebro. En animales de experimentación, los inhibidores de las HAT como de HDAC muestran efectos antinociceptivos en el dolor neuropático. | (Carrillo et al., 2018) |

Tabla 5. Fármacos epigenéticos

| Fármacos epigenéticos | | |
|---|---|---|
| Nombre | Mecanismo de acción | Referencia |
| 5-aza-2'-deoxicitidina (Decitabine®) | Droga que induce la desmetilación del ADN, pueden conducir a la reexpresión de genes silenciados, recuperándose así su función original. Desgraciadamente, tiene limitada solubilidad acuosa y efecto mielosupresor. | (Lagos y Soto, 2007) Campestri et al., 2010 |
| La azacitidina (Vidaza®) | Primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento del Síndrome Mielodisplásico (MDS), presenta diversos mecanismos, que incluyen la inhibición del ADN, el ARN y la síntesis de proteínas, la incorporación en el ARN y en el ADN, y la activación de las vías que causan daño en el ADN, produce la inhibición de las metiltransferasas de ADN , lo que lleva a la hipometilación del ADN. | (Lagos y Soto, 2007) (Sociedad Española de Pediatría, 2021) |
| Ácido valproico | Induce la descondensación de la cromatina al inducir la acetilación de las histonas 3 y 4 Potenciadores de reprogramación | (Aguirre, 2017) (Miranda Furtado et al., 2019) |
| Hidralazina | Fármacos no-análogos de nucleósidos que comparten diana terapéutica con los análogos, las DNMTs, se encuentran en fases de evaluación, se requieren altas concentraciones para producir un efecto terapéutico eficaz, dado lugar a problemas de toxicidad. | (Menéndez et al., 2014) |
| Procainamida | Fármacos no-análogos de nucleósidos que comparten diana terapéutica con los análogos, las DNMTs, se encuentran en fases de evaluación, se requieren altas concentraciones para producir un efecto terapéutico eficaz, dando lugar a problemas de toxicidad. | (Menéndez et al., 2014) |
| Talidomina | Potente teratógeno indicado inicialmente como sedante e hipnótico y que hoy se prescribe para casos de lepra, no tiene un efecto directo pero se sabe que puede interferir con la metilación del DNA y provocar una expresión genética aberrante. | (Aguirre, 2017) (Miranda Furtado et al., 2019) |
| Isotretinoína | Efecto indirecto de modificación epigenética. | (Aguirre, 2017) (Miranda Furtado et al., 2019) |
| Ribavirina | Utilizada para el tratamiento de la hepatitis C, disminuye la metilación de la H3 por metil transferasas de histonas. | (Aguirre, 2017) (Miranda Furtado et al., 2019) |
| Vorinostat (Zolinza) | Los HDACi aprobados aprovechan el mecanismo de acción de las enzimas HDACs I, II y IV y actúan quelando al catión Zn ²⁺ de su sitio activo. | (Bermudez et al., 2020) |
| Belinostat | Para el tratamiento del Linfoma de células T Periférica | (Bermudez et al., 2020) |
| Panobinostat | Como terapia en el mieloma múltiple | (Bermudez et al., 2020) |
| Chidamida | Aprobada en China recientemente para el cáncer de páncreas. | (Bermudez et al., 2020) |
| SGI-110 o guadecitabina (metabolito activo de decitabina) | La diana molecular es: DNMT1, utilizado en el tratamiento de Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, cáncer ovárico y carcinoma hepatocelular, pertenece al grupo de fármacos inhibidores de la metilación del ADN. | (Rodríguez Moldón et al., 2021) (C. L. Miranda Furtado et al., 2019) |
| SGI-110 o guadecitabina (metabolito activo de decitabina) | La diana molecular es: DNMT1, utilizado en el tratamiento de: Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, cáncer ovárico y carcinoma hepatocelular. | (Rodríguez Moldón et al., 2021) (C. L. Miranda Furtado et al., 2019) |
| 5 Azacitidina (Vidaza, 2009) | La diana molecular es: DNMT1, utilizado en el tratamiento de: Leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico. | (Rodríguez Moldón et al., 2021) (Miranda Furtado et al., 2019) |
| Enasidenib o AG-221 (2017) | La diana molecular es: Isocitrato deshidrogenasa 2 mutante, utilizado en el tratamiento de: Leucemia mieloide aguda. | (Rodríguez Moldón et al., 2021) (C. L. Miranda Furtado et al., 2019) |
| Ivosidenib o AG-120 (2018) | La diana molecular es: Isocitrato deshidrogenasa 1 mutante, utilizado en el tratamiento de: Leucemia mieloide aguda. | (Rodríguez Moldón et al., 2021) (C. L. Miranda Furtado et al., 2019) |
| Decitabina | La diana molecular es: DNMT1, utilizado en el tratamiento de: Leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico | (Rodríguez Moldón et al., 2021) (Miranda Furtado et al., 2019) |
| Tazemetostat (EPZ-6438, 2020) | Inhibidores de la metilación y demetilación de histonas, aprobado por la FDA, tiene como diana molecular: EZH2 (enhancer of Zeste 2), sirve para el tratamiento de: Tumores sólidos, linfoma de célula B grande difuso, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mesotelioma maligno. | (Rodríguez Moldón et al., 2021) (Miranda Furtado et al., 2019) |
| EPZ00477 | Inhibidores de la metilación y demetilación de histonas, se encuentra en fase de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, tiene como diana molecular: DOT1L (lisina metiltransferasa), sirve para el tratamiento de Leucemia. | (Rodríguez Moldón et al., 2021) (Miranda Furtado et al., 2019) |
| Pinometostat (EPZ-5676) | Inhibidores de la metilación y demetilación de histonas, se encuentra en fase de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, tiene como diana molecular: DOT1L (lisina metiltransferasa), sirve para el tratamiento de: Cáncer hematológico. | (Rodríguez Moldón et al., 2021) |

Fármacos epigenéticos

| | | |
|-----------|--|--|
| DZNep | Inhibidores de la metilación y demetilación de histonas, se encuentra en fase de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, tiene como diana molecular: EZH2 (enhancer of Zeste 2), sirve para el tratamiento de: Mama, colon, próstata. | (Rodríguez Moldón et al., 2021) (C. L. Miranda Furtado et al., 2019) |
| GSK126 | Inhibidores de la metilación y demetilación de histonas, se encuentra en fase de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, tiene como diana molecular: EZH2 (enhancer of Zeste 2), sirve para el tratamiento de: Linfoma de célula B grande difuso. | (Rodríguez Moldón et al., 2021) (C. L. Miranda Furtado et al., 2019) |
| GSK343 | Inhibidores de la metilación y demetilación de histonas, se encuentra en fase de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, tiene como diana molecular: EZH2 (enhancer of Zeste 2), sirve para el tratamiento de: Cáncer ovárico. | (Rodríguez Moldón et al., 2021) |
| EPZ005687 | Inhibidores de la metilación y demetilación de histonas, se encuentra en fase de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, tiene como diana molecular: EZH2 (enhancer of Zeste 2), sirve para el tratamiento de: EZH2 mutant non-HL | (Rodríguez Moldón et al., 2021) |
| EI1 | Inhibidores de la metilación y demetilación de histonas, se encuentra en fase de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, tiene como diana molecular: EZH2 (enhancer of Zeste 2), sirve para el tratamiento de: Linfoma de célula B grande difuso. | (Rodríguez Moldón et al., 2021) (C. L. Miranda Furtado et al., 2019) |
| UNC1999 | Inhibidores de la metilación y demetilación de histonas, se encuentra en fase de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, tiene como diana molecular: EZH2 (enhancer of Zeste 2), sirve para el tratamiento de: Linfoma de célula B grande difuso. | (Rodríguez Moldón et al., 2021); (C. L. Miranda Furtado et al., 2019) |

DISCUSIÓN

Los mecanismos epigenéticos están asociados a modificaciones bioquímicas o estructurales y que guardan importante relación con el empaquetamiento de la cromatina, situación que regula la expresión génica, se ha demostrado en investigaciones que la cromatina puede modificarse a través de la metilación, acetilación los que pueden ser transmitidos a nuevos linajes celulares.

Se postula que la regulación de ciertos genes, inducidos por factores ambientales, explicaría la relación entre las condiciones fetales y el nacimiento con la susceptibilidad aumentada, para ciertas enfermedades crónicas. Al respecto, existe evidencia que la desnutrición fetal tiene un impacto en la programación de la PA (presión arterial); y se plantea que las modificaciones epigenéticas podrían explicar la conocida «hipótesis de Barker», la cual relaciona el crecimiento fetal y posnatal con el desarrollo futuro de enfermedades crónicas en la vida adulta como la HTA (Ballesteros et al., 2019). Las alteraciones epigenéticas son potencialmente reversibles y tienen una gran plasticidad, ya que el epigenoma puede reprogramarse. La posibilidad de reprogramar el epigenoma y cambiar el paisaje celular, representa una nueva y prometedora estrategia terapéutica (Miranda Furtado et al., 2019). Por consiguiente, conocer los mecanismos moleculares en el desarrollo de enfermedades establece las pautas para el desarrollo de estrategias terapéuticas, muy en auge en este tiempo el desarrollo de epifármacos. Se han presentado resultados importantes de investigaciones donde se hace mención de la herencia generacional de epimutaciones, por tanto, es importante considerar lo establecido por Jouve et al., 2020: las epimutaciones que afectasen a la expresión de los genes, son causadas por factores ambientales, son normalmente desfavorables, pero, aunque fuesen beneficiosas no trascenderían a lo largo de las generaciones. Sin embargo, una mutación génica que afectase al ADN de un gen, aunque fuese desfavorable desde el punto de vista adaptativo podría mantenerse durante generaciones por deriva genética, y si fuese favorable se podría llegar a implantar por selección natural y extenderse hacia futuras generaciones.

La investigación epigenética, ha abierto un amplio campo para el desarrollo de fármacos y tratamiento de algunas

enfermedades en especial del cáncer, se han propuesto enzimas que modifican o interpretan modificaciones de histonas donde las enzimas que añaden marcas epigenéticas se denominan escritoras, las enzimas que eliminan marcas se denominan borradoras, y las enzimas que las interpretan se denominan lectoras del código de histonas, algunos grupos de investigación han propuesto temas de trabajo en torno a ello como estrategia terapéutica, la modulación de la actividad de las enzimas modificadoras de histonas actuaría en terapias personalizadas en enfermedades como el cáncer, el SNC, las enfermedades inflamatorias y metabólicas, sin embargo, aún hay mucho por estudiar respecto a esto, para garantizar eficacia, seguridad y efectividad en ello. En consecuencia, Lara et al. (2009) mencionan que se han descrito varios compuestos inhibidores de Sirt1 que podrían tener un efecto anticancerígeno por activación de la ruta apoptótica mediada por p53 en las células tumorales. Recientemente, se ha descrito un nuevo compuesto (Compuesto 1) que deriva de otro inhibidor de Sirtuinas, NCS-12k, que inhibe específicamente a Sirt1 y produce hiperacetilación de p53 en la línea derivada de cáncer colorrectal HCT-116, pero su papel como agente antitumoral necesita ser estudiado en profundidad.

Las alteraciones epigenéticas son potencialmente reversibles y tienen una gran plasticidad, ya que el epigenoma puede reprogramarse. La posibilidad de reprogramar el epigenoma y cambiar el paisaje celular, representa una nueva y prometedora estrategia terapéutica (C. Miranda Furtado et al., 2019). Al respecto, conocer los mecanismos moleculares en el desarrollo de enfermedades establece las pautas para el uso de estrategias terapéuticas para el desarrollo de epifármacos.

La inactivación heredable de genes relacionados al cáncer por alteración de la metilación del ADN y modificación de la cromatina ha llevado a la conclusión de que la cromatina silenciada puede representar una diana terapéutica viable. En consecuencia, se ha desarrollado una nueva aproximación terapéutica, la “terapia epigenética”, donde drogas capaces de modificar la cromatina o la metilación del ADN están siendo utilizadas solas o combinadas para intervenir en los desenlaces terapéuticos (Bruni et al., 2011).

CONCLUSIONES

Los mecanismos moleculares de control de la expresión genética han ganado terreno en la búsqueda por explicar las causas de la enfermedad, se sabe que las alteraciones epigenéticas contribuyen a la patogénesis del cáncer, enfermedades neurológicas, metabólicas, inflamatorias, de herencias mitocondrial, donde los cambios en la organización de los dominios cromatínicos, generan estructuras más cerradas y/o metilaciones aberrantes en regiones de control de los genes, siendo los factores desencadenantes de los procesos patológicos. Finalmente, la identificación de factores predisponentes, incluidos los factores epigenéticos, es crucial para poder disponer de dianas moleculares específicas para diseñar tratamientos nuevos y más eficaces para algunas enfermedades.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Técnica de Ambato, en especial a la Facultad de Ciencias de la Salud por la oportunidad de desarrollar esta investigación en modalidad revisión sistemática, evidenciando el compromiso para promover

la investigación como parte de la preparación profesional en beneficio de la humanidad.

CONFLICTO DE INTERÉS

Como autora declaro de manera explícita, no tener conflictos de intereses que pudieren haber sesgado los resultados incluidos en el manuscrito, no hay circunstancia o interés personal que pueda percibirse como una influencia inapropiada en la representación o interpretación de los resultados de esta investigación.

REFERENCIAS

- Aguirre, A. (2017). *Efecto de fármacos epigenéticos sobre la inducción de genes de pluripotencia en células somáticas humanas*. <https://repositorio.ipicyt.edu.mx/handle/11627/3096>
- Arenas-Huertero, F., y Recillas-Targa, F. (2002). Modificaciones epigenéticas de la cromatina en la generación de cáncer. *Gaceta Medica de Mexico*, 138(6), 547–555. <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2002/gm026f.pdf>
- Austral, Hospital Universitario, R. M. (2019). Terapia epigenética y más allá en leucemia mieloblástica aguda. *Hematología*, 23(XXIV), 330–336. http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol23/n2_educacional/44-IV SIMPOSIO CONJUNTO EHA - SAH-Rivas.pdf
- Avila, D., Karchmer, S., y Torres, L. (2018). Epigenética y Programación Fetal. *Revista Latina Perinatal*, 21(3), 116. http://www.revperinatologia.com/images/1_Epigenetica.pdf
- Ballesteros, M., Guirado, O., y , Rodriguez, A. (2019). Interacción medio ambiente-genes en la hipertensión arterial esencial: del genotipo al fenotipo. *Medicent Electron*, 9. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2019/cmc191b.pdf>
- Bedregal, P., Shand, B., Santos, M. J., y Ventura-Juncá, P. (2010). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista Medica de Chile*, 138(3), 366–372. <https://doi.org/S0034-98872010000300018>
- Bedregal, P., Shand, B., Santos, M. J., y Ventura-Juncá, P. (2011). Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Revista Medica de Chile*, 138(3), 366–372. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872010000300018>
- Belmonte, A. (2019). Las HDAC en la regulación de la expresión génica y el cáncer. *Universidad Pablo de Olavide*, 10. https://www.upo.es/cms1/export/sites/upo/moleqlla/documentos/Articulo_destacado_2.pdf
- Bermudez, A., Serrano, N., Teruel, R., Sanchez, R., y Sigcho, C. (2020). Mecanismos básicos de la epigenética. *Correo Científico*, 24(1), 1–19. <https://orcid.org/0000-0002-6327-2754>
- Bruni, M (2011). Epigenética: una aproximación. *Gac Mec Caracas*. <https://www.analesdenutricion.org.ve/publicaciones/42.pdf>
- Camadro, E. (2014). Revista de la sociedad argentina de genética. *Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents*, 62. https://sag.org.ar/jbag/wp-content/uploads/2020/01/V.XXVII_2016_Issue2_30122012.pdf
- Cámaraa, M. S., Martín Bujandaa, M., y Mendioroz Iriarte, M. (2017). Modificaciones epigenéticas en las cefaleas. *Elsevier*. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.10.010>
- Carreras J, (2021). *Nuevas dianas epigenéticas identificadas para el tratamiento potencial del mieloma múltiple*. Instituto de investigación contra la leucemia. https://www.carrerasresearch.org/es/nuevas-dianas-epigenéticas-identificadas-para-el-tratamiento-potencial-del-mieloma-múltiple_169746
- Carrillo, C., Toro, M., Bolívar, M., Seijas, M., y Rotondo, J. (2018). La epigenética en el tratamiento del dolor. *SciELO*, 25(3), 11. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.20986/resed.2017.3620/2017>
- Casavilca, S., Cancino, K., Valverde, L., y Guio, H. (2019). Epigenética: la relación del medio ambiente con el genoma y su influencia en la salud mental. *SCIELO Perú*, 82(4), 5. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972019000400005
- Del blanco, B., Medrano, A., y Barco, Á. (2015). Neuroepigenética, en la interfase entre genoma y cerebro. *Sebbm*, 183, 21–26. <https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=76&url=neuroepigenetica-en-la-interfase-entre-genoma-y-cerebro>

- Delgado-Coello, B. A. (2011). ¿Que es Epigenética? *Ciencias*, 1, 73–82. https://www.amc.edu.mx/revistaciencia/images/revista/62_1/PDF/12_Epigenetica.pdf
- Devesa Guerra, I. (2019). *Reactivación de genes mediante desmetilación dirigida del ADN Gene reactivation by targeted DNA demethylation*. 179. <https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>
- García, J. (2020). *Epigenética, cáncer y farmacogenética*. https://gruposdetrabajo.sefh.es/pkgen/images/stories/modulo1_tema3.pdf
- Gonzalo, V., Castellví-bel, S., Balaguer, F., Pellisé, M., y Ocaña, T. (2008). *Epigenética del cáncer*. 31(1), 37–45. [file:///C:/Users/Mama_Ninja/Dropbox/Mi PC \(DESKTOP-PPA8I77\)/Downloads/S0210570508712585.pdf](file:///C:/Users/Mama_Ninja/Dropbox/Mi%20PC%20(DESKTOP-PPA8I77)/Downloads/S0210570508712585.pdf)
- Jouve de la Barreda, N. (2020). La epigenética. Sus mecanismos y significado en la regulación génica. *Cuadernos de Bioética : Revista Oficial de La Asociacion Espanola de Bioetica y Etica Medica*, 31(103), 405–419. <https://doi.org/10.30444/CB.79>
- Kobow, K., Jeske, I., Hildebrandt, M., Hauke, J., Hahnen, E., Buslei, R., Buchfelder, M., Weigel, D., Stefan, H., Kasper, B., Pauli, E., y Blümcke, I. (2009). Increased reelin promoter methylation is associated with granule cell dispersion in human temporal lobe epilepsy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 68(4), 356–364. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31819ba737>
- Lagos, E., y Soto, T. (2007). Epigenética y cáncer. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica*, 64(580), 177–182. <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/580/art10.pdf>
- Mart, E. L., y Fern, M. (2009). *Estudio de inhibidores de sirtuinas como futuros agentes antitumorales*. https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/4000/27726_lara_martin_ester.pdf?sequence=1
- Menéndez, F. M., Ángel, M., Rosa, D., Ángel, M., Rosa, D., Guinovart, J. J., Pujol, X., Menéndez, F. M., Estruch, J., Ros, J., y Spuch, C. (2014). SEBBM. *Revista Científica*, 48. https://www.uv.es/symbiosis/pdfs/Pereto2014_1.pdf
- Miranda Furtado, C., Dos Santos, M. C., y Santos, R. (2019). Epifármacos: apuntando a las marcas epigenéticas en el tratamiento del cáncer. *Pub Med. Gov*, 14(12), 1164–1176. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1640546>
- Miranda Furtado, C. L., Dos Santos Luciano, M. C., Silva Santos, R. Da, Furtado, G. P., Moraes, M. O., y Pessoa, C. (2019). Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. *Epigenetics*, 14(12), 1164–1176. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1640546>
- Osorio Martinez, E., Arenas, D., y Eva, R. (2010). *Análisis Del Patrón Global De Metilación Del Dna En Cáncer De Mama En Mujeres Me Xicanas*. <https://tesis.ipn.mx/jspui/bitstream/123456789/10396/1/324.pdf>
- Rodriguez Moldón, Y., Espósito Lara, A., Gómez Leyva, B., y Valdés Caebodevilla, R. (2021). Tratamiento del cáncer basado en la epigenética. *Correo Científico Médico*, 25(3), 10. <http://www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3905/1990>
- Rutten, B., y Mill, J. (2009). Mediación epigenética de las influencias ambientales en los trastornos psicóticos mayores. *Pub Med. Gov*, 35(6), 15. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp104>
- Sanz Sanz, S. (2019). *Terapia epigenética en el cáncer*. [http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/SARA SANZ SANZ.pdf](http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/SARA%20SANZ%20SANZ.pdf)
- Sociedad Española de Pediatría. (2021). *Azacitidina*. <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/azacitidina>
- Taboada, N. (2019). Factores epigenéticos involucrados en el origen de defectos congénitos relacionados con la deficiencia materna de ácido fólico y otros micronutrientes. *Acta Médica Del Centro*. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2019/mec193q.pdf>

Autor**Solís, María**

Bioquímica Farmacéutica. MSc. Biología Molecular Médica

Docente contratada de la Universidad Técnica de Ambato. Ambato, Ecuador.

Líneas de investigación: Salud Pública

Correo-e: misolis@uta.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-7027-6753>