Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

CIR ESP. 2012;90(5):277–283

CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia

Revisión de conjunto

Epigenética y cáncer colorrectal

Pablo Menéndez [a,*], *Pedro Villarejo* [b], *David Padilla* [b], *José María Menéndez* [c] *y José Antonio Rodríguez Montes* [d]

[a] *Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo, Hospital Gutiérrez Ortega, Valdepeñas, Ciudad Real, España*
[b] *Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España*
[c] *Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo A, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España*
[d] *Departamento de Cirugía, Hospital La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 15 de julio de 2011
Aceptado el 7 de noviembre de 2011
On-line el 15 de marzo de 2012

Palabras clave:
Epigenética
Cáncer colorrectal
Micro-ARN

RESUMEN

Los mecanismos epigenéticos fisiológicos que pueden modificar la estructura de la cromatina comprenden la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y las modificaciones en el RNA. Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica en PubMed acerca de la evidencia publicada sobre la relación existente entre la epigenética y el cáncer colorrectal. La literatura científica pone de manifiesto que en el origen de la enfermedad neoplásica las alteraciones epigenéticas pueden ser tan importantes como las modificaciones genéticas, contribuyendo ambas a la progresión y desarrollo de la enfermedad neoplásica.

© 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Epigenetics and colorectal cancer

Keywords:
Epigenetics
Colorectal cancer
MicroRNA

ABSTRACT

The epigenetic and physiological mechanisms that alter the structure of chromatin include the methylation of DNA, changes in the histones, and changes in RNA. A literature review has been carried out using PubMed on the evidence published on the association between epigenetics and colorectal cancer. The scientific literature shows that epigenetic changes, such as genetic modifications may be very significant in the origin of neoplastic disease, contributing both to the development and progression of the disease.

© 2011 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El término «epigenética» fue acuñado por C.H. Waddington, para referirse al estudio de las interacciones entre los genes y el ambiente[1]. Paulatinamente a la epigenética se ha ido implicando una amplia variedad de procesos biológicos, definiéndose actualmente como el conjunto de cambios heredables de la expresión genética que ocurren de forma independiente a los cambios en la secuencia primaria de los nucleótidos del ADN[2,3].

Aunque los cambios epigenéticos pueden ser reversibles, la mayoría de estos cambios heredados se mantienen estables a través de múltiples ciclos de la división celular, permitiendo

* *Autor para corres.*
Correo electrónico: pablomensan@hotmail.com (P. Menéndez).
0009-739X/$ – see front matter © 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.ciresp.2011.11.006

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Figura 1 – Interrelación de los procesos celulares que constituyen el código epigenético. En el cambio de la expresión genética, las modificaciones del ATN incluyen el RNA de interferencia y los micro-RNA.

a las células tener identidades diferentes mientras contienen la misma información genética. La herencia de los patrones de expresión genética es mediada por las modificaciones epigenéticas, por lo que sus alteraciones pueden inducir modificaciones de diversas vías de señalización y permitir el establecimiento de enfermedades como las neoplasias. Se ha postulado que estos cambios epigenéticos podrían ser el evento iniciador en algunos tumores[2,3].

La estructura de la cromatina define el estado en el que la información genética está organizada en la célula[2]. Los mecanismos epigenéticos fisiológicos que pueden modificar la estructura de la cromatina se denominan epigenoma, y comprenden la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y las modificaciones en el ARN (fig. 1). La interacción entre estas modificaciones regula la vía por la que se manifiesta el genoma en los distintos tipos celulares, estadios de desarrollo y enfermedades. Por lo tanto, mientras que el código genético proporciona toda la información de los elementos celulares, el código epigenético controla la expresión de dicha información[2,4].

Métodos

La revisión bibliográfica sobre la epigenética y el cáncer colorrectal se realizó en PubMed, iniciándose la búsqueda mediante el término Mesh «Epigenomics [Mesh] AND Colorectal Neoplasms [Mesh]». Con posterioridad, y debido al escaso número de artículos encontrados, se modificó la línea de búsqueda mediante los términos «Epigenetic AND «Colorectal Neoplasms»[Mesh]», comprobándose que todas las referencias obtenidas en la primera búsqueda estaban contempladas en los resultados posteriores. Ambas líneas de búsqueda se realizaron sin ningún tipo de limitación. La búsqueda reportó un total de 658 artículos, de los que se seleccionaron aquellas publicaciones que aportaban la información relevante para el desarrollo del presente trabajo.

Epigenética de la enfermedad neoplásica

Las células neoplásicas albergan tanto alteraciones epigenéticas como modificaciones genéticas que interactúan en todas las fases del desarrollo tumoral, permitiendo de forma conjunta el progreso de la enfermedad. El cáncer colorrectal ha servido como prototipo para el estudio de ambos cambios genéticos y epigenéticos, debido al amplio rango de lesiones patológicas y a que los cambios epigenéticos persisten a lo largo de toda su progresión[2,3]. La epigenética de la enfermedad neoplásica se caracteriza por la metilación del ADN, por la modificación de los patrones de las histonas y por la alteración del perfil de expresión de las enzimas que modifican la cromatina. Estas modificaciones epigenéticas van a repercutir sobre genes involucrados en el ciclo celular, en la reparación del ADN, en la apoptosis, en la angiogénesis, en la invasión y en la adhesión. De forma global, los cambios epigenéticos resultan en una disregulación de la expresión genética que permite el desarrollo y progresión de la enfermedad. Estas epimutaciones pueden promover la carcinogénesis mediante dos mecanismos: 1) silenciando los genes supresores de tumores, ya sea de forma independiente ya sea de forma conjunta, con mutaciones genéticas o deleciones; 2) mediante la activación de los oncogenes como consecuencia de la metilación aberrante del promotor, o por alteraciones genéticas adquiridas. Los genes supresores de tumores regulan de forma negativa la proliferación celular, por lo que las mutaciones a nivel de estos genes provoca una inactivación de los mismos que permite el crecimiento tumoral. Por el contrario, la mutación de los proto-oncogenes puede dar lugar a los oncogenes, permitiendo la proliferación celular por su capacidad carcinogenética[2,5–7].

Diferentes estudios ponen de manifiesto que junto a la metilación del ADN y la modificación de las histonas, la remodelación de los nucleosomas desarrolla un papel esencial en el silenciamiento de los genes específicos de tumores. La metilación inducida del ADN para el silenciamiento de los genes supresores de tumores implica diferentes cambios en el posicionamiento de los nucleosomas, haciendo que estos se localicen en los sitios de inicio de transcripción[2,7].

Vías celulares y epigenética

El cáncer es una enfermedad compleja que afecta a múltiples vías celulares tales como el ciclo celular, la reparación del ADN, la apoptosis, la respuesta hormonal, la invasión celular tumoral y las metástasis. La inestabilidad genética se caracteriza por la acumulación de mutaciones cromosómicas y cambios epigenéticos de los genes implicados en la regulación del crecimiento celular. Se ha evidenciado que los cambios epigenéticos que regulan dichas vías celulares conlleva la activación los oncogenes, la inactivación de los genes supresores de tumores, de los receptores hormonales, de los receptores de citoquinas, de la inactivación de genes de micro-ARN y de los receptores de los factores de crecimiento[5,8].

Una de las características más importantes de las células neoplásicas es su capacidad para emigrar e invadir otros órganos a través de la vía sanguínea. Algunas de las proteínas que intervienen en este comportamiento tumoral son

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Adenomatous polyposis coli (APC), E-cadherina *(CDH1)* y H-cadherina *(CDH13)*; característicamente los promotores de las mismas se encuentran hipermetilados. Junto a estas alteraciones epigenéticas, en las células tumorales existen también otras alteraciones como mutaciones en el oncogen *K-ras*, *APC*, *TP53*, *BRAF*, gen de la β-catenina, *TP53*, así como inestabilidad de los microsatélites que conlleva mutaciones en las vías de reparación del ADN dañado y pérdida de heterocigosidad[4,9–11].

El gen *APC* es el más estudiado en el cáncer colorrectal, y mientras las mutaciones somáticas conllevan una alteración en la regulación de la expresión de la β-catenina (y por tanto la activación de la vía *Wnt*), la metilación aberrante del promotor del gen *APC* está asociada con la inestabilidad de los microsatélites a nivel de 5q, e implica un silenciamiento en la transcripción genética[12,13].

Metilación del ácido desoxirribonucleico

La metilación del ADN proporciona un mecanismo de silenciamiento de genes, bien por la prevención o bien por la promoción del reclutamiento de las proteínas reguladoras del ADN, que determina una función importante en la regulación de la expresión genética y en la arquitectura de la cromatina[2,4].

Esta metilación se lleva a cabo mediante la modificación covalente de los residuos de la citosina a nivel de los dinucleótidos 5′-CG-3′, también denominados dinucleótidos CpG (caracterizado por que a un nucleótido de citosina le sigue un nucleótido de guanina, enlazados por un fosfato); la distribución de estos nucleótidos no es uniforme en el genoma humano, pues mientras aproximadamente el 70% se localizan de forma dispersa, el 30% restante se localizan en regiones denominadas *CpG islands* o islotes CpG. El resultado de este proceso bioquímico es la formación de una base inestable, por lo que la metilación del ADN puede considerarse como un mutágeno endógeno (fig. 2)[3,4,7,14].

El proceso de metilación del ADN se caracteriza por ser una reacción reversible que es catalizada por ADN metiltransferasas, de las que se diferencian tres tipos: DNMT1, DNMT3a y DNMT3b[3]. El epigenoma del cáncer está marcado por la hipometilación global del ADN y por la hipermetilación de los promotores genéticos a nivel de *CpG islands*[14,15].

La característica reversibilidad de la metilación del ADN ha dado lugar al desarrollo de fármacos que inducen su desmetilación; como la 5-aza-2′-deoxicitidina que puede conducir a la reexpresión de genes silenciados. Estos agentes se incorporan al ADN de las células con alto índice mitótico, inhibiendo irreversiblemente la actividad de las ADN metiltransferasas y previniendo la hipermetilación de los islotes CpG[16].

Metilación aberrante del ácido desoxirribonucleico

El nivel de hipometilación global del genoma está relacionado con el grado de malignidad, por lo que podría servir como marcador biológico con valor pronóstico. La pérdida global de la metilación podría tener, al menos, tres consecuencias: la activación de la transcripción de oncogenes, la activación de retrotransposones latentes y la inestabilidad cromosómica. Asimismo se ha descrito el papel de la desmetilación en la reactivación de secuencias correspondientes a micro-ARN habitualmente silenciados[17].

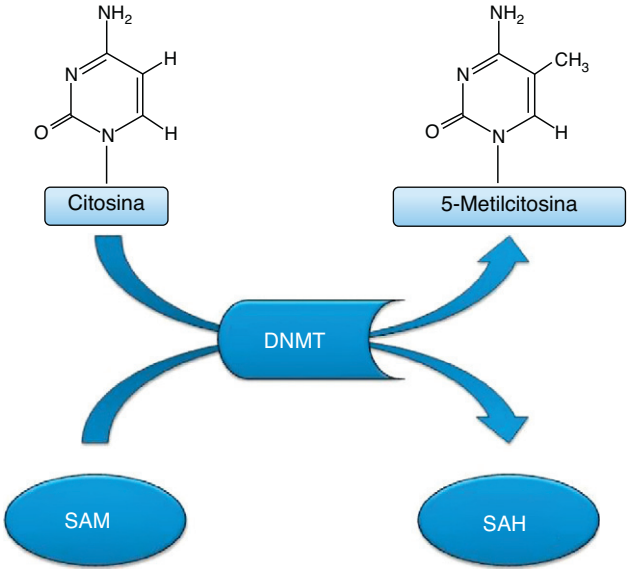

Figura 2 – Proceso de metilación de la citosina por acción de la ADN metiltransferasa. A partir de la S-adenosil-metionina se cede un grupo metilo al carbono 5′ de la citosina, resultando la 5-metilcitosina y S-adenosilhomocisteína.

Además, la hipometilación permite la activación de genes que promueven el crecimiento, como puede ser el *S-100* en el carcinoma colorrectal. Por lo tanto, la hipometilación del ADN permite la activación aberrante de genes y de regiones no codificantes, a través de una gran variedad de mecanismos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad tumoral[2,15].

Aunque la metilación de los dinucleótidos CpG desempeña un papel importante en la regulación genética, también lo es la hipermetilación aberrante de los genes supresores de los tumores, los micro-ARN, los promotores... Característicamente, las *CpG islands* se mantienen desmetiladas durante el desarrollo y la diferenciación tisular, pero cuando se activan (...como en el caso de los genes supresores de tumores) se produce la acetilación y metilación de las histonas, lo que permite la transcripción de la cromatina abierta (fig. 3).

Durante la carcinogénesis, los promotores de los genes supresores de tumores con *CpG islands* son inusualmente metilados, no permitiéndose la apertura de la cromatina con el resultado de un silenciamiento aberrante[2,3]. Como consecuencia, la disminución de la actividad o el silenciamiento de los genes supresores de tumores son variables añadidas a la carcinogénesis, estableciéndose una regulación epigenética como clave del mecanismo en la promoción y desarrollo de la enfermedad neoplásica[18]. Además de la inactivación directa de los genes supresores de tumores, la hipermetilación del ADN puede ejercer su función indirectamente mediante el silenciamiento de los genes que codifican los factores de transcripción y los genes involucrados en la reparación del ADN; como en el caso del gen 06-metilguanina-ADN-metiltransferasa, previsor

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

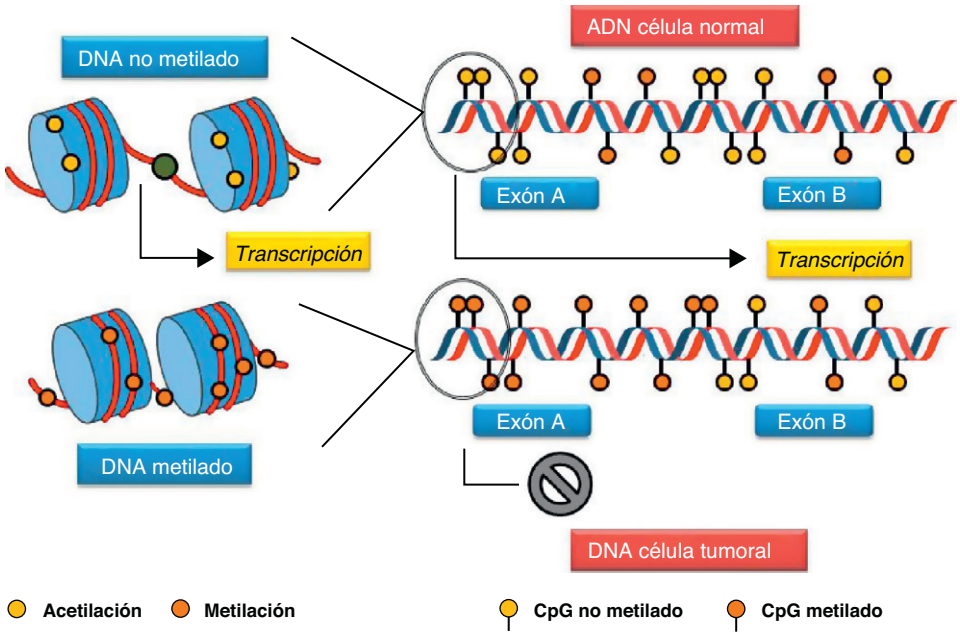

Figura 3 – En la célula normal, la desmetilación de las *CpG islands* de los promotores de los genes supresores de tumores permiten la transcripción genética. La hipermetilación aberrante de estas regiones no permite la apertura de la cromatina, resultando en un silenciamiento anormal.

de la transición de una guanina por una adenina, que desencadenará la subsiguiente acumulación de este tipo de transiciones en genes reguladores como el *KRAS* y *TP53*[19]. De esta forma, las células acumulan lesiones genéticas que permiten el rápido desarrollo del cáncer por la participación de estos genes en múltiples vías del desarrollo celular (fig. 4)[2,15].

En algunas formas esporádicas de cáncer de colon existe un silenciamiento epigenético del gen *STK11* (seronina/treonina kinasa 11), el cual regula la polaridad celular y actúa como gen supresor de tumores. Del 10-15% de los pacientes con cáncer de colon que presentan inestabilidad de los microsatélites, aproximadamente un 70-80% muestran silenciamiento epigenético de *MLH1*, un gen que procura reparar los errores por incompatibilidad entre bases[20,21].El gen *MLH1* pertenece al sistema de reparación del ADN, dando lugar a un silenciamiento transcripcional en situaciones de hipermetilación a nivel del promotor de dicho gen. Esta alteración epigenética se ha asociado a diferentes tipos de cáncer colorrectal esporádicos denominados fenotipo metilador de islas CpG (CIMP +).

La vía carcinogenética de la inestabilidad de los microsatélites (MSI) también está relacionada con la mutación de los genes reparadores del ADN, siendo responsable del 15% del cáncer colorrectal esporádico. La clasificación molecular de los tumores colorrectales en función de la presencia o ausencia de CIMP y/o MSI es: CIMP+/MSI+ (frecuencia de 10%), CIMP+/MSI− (5-10%), CIMP−/MSI+ (5%) y CIMP−/MSI− (75-80%). Los carcinomas CIMP+, respecto a los CIMP−, suelen presentar una peor diferenciación, peor supervivencia, alta frecuencia de mutación del proto-oncogen *BRAF* y baja frecuencia de mutación del proto-oncogen *KRAS*; los marcadores más empleados en la determinación de este tipo de neoplasias son *CDKN2A*, *MINT1*, *MINT2*, *MINT31* y *MLH1*[5,22]. Los carcinomas MSI+, a diferencia de los CIMP+, se caracterizan por abundante secreción de mucina, infiltración linfocítica, localización en colon proximal, un menor estadio tumoral, mayor tamaño tumoral, menor frecuencia de metástasis ganglionares y hepáticas, menor frecuencia de mutaciones *KRAS* y, un mejor pronóstico[22–24]. Se han ejemplificado

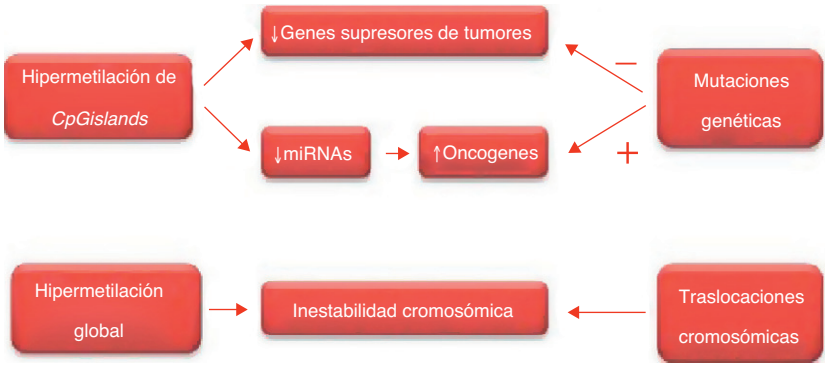

Figura 4 – Resultados biológicos de la hipermetilación de las *CpG islands* y de la hipometilación global.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 1 – Genes hipermetilados en el cáncer colorrectal y su consecuencia patológica

Gen hipermetilado	% metilación	Consecuencia
APC	21-36%	Activación de la vía β-catenina
MLH1	39%	Mutaciones
p16^{INK4a}		Entrada en ciclo celular
MGMT	40-53%	Mutaciones
p14^{ARF}		Degradación de *TP53*
LKB1/STK11		Desconocida
RARβ2	85%	Insensibilidad a vitaminas
CRBP1		Insensibilidad a vitaminas
FAT		Diseminación tumoral
SFRP1		*Activación de la vía Wnt*
DKK1	52%	Activación de la vía *Wnt*
GATA4	70%	Silenciamiento de genes diana
GATA5	79%	Silenciamiento de genes diana
TPEF/HPP1	54-77%	Desconocida
WRN		Rotura del ADN
SLC5A8		Desconocida
WIF1		Activación de la vía *Wnt*
COX2	72%	Resistencia antiinflamatoria
miR-9-3		
miR-29		
miR-34b/c		
miR-43b		
miR-124		
miR-129		
miR-137		
miR-143		
miR-148		

Fuente (basada): [5,22,24,34,37–39].

diferentes metilaciones relacionadas con el cáncer colorrectal; se aleja de los objetivos de esta revisión una puesta al día del resto de metilaciones existentes en la neoplasia colorrectal como puede ser la hipermetilación de genes como *p16*^{INK4a}, *CDKN2B/p15*^{INK2B}, *MGMT*, *MINT1*, *MINT2*, *MINT31* y *p14ARF* (tabla 1)[5,25–33].

Modificaciones covalentes de las histonas

Gran parte del código epigenético es transportado, a través de las modificaciones químicas post-transcripcionales, a nivel de los aminoácidos de las histonas[4,15]. Las histonas constan de un dominio globular C-terminal y otro no estructurado N-terminal, los cuales pueden sufrir modificaciones covalentes tras una traducción del tipo metilación, acetilación, fosforilación o ubiquitinización. Estas circunstancias van a determinar la regulación de los procesos celulares de la transcripción, la replicación, la reparación del ADN y la organización cromosómica, mediante la conformación de la estructura y la actividad de la cromatina. Estas modificaciones reversibles favorecen bien la forma inactiva de la cromatina (heterocromatina) o bien su configuración activa (eucromatina)[2,4,15].

El proceso de modificación de las histonas se lleva a cabo a través de diferentes grupos de enzimas (acetiltransferasas, desacetilasas, metiltransferasas) que incorporan o eliminan de una forma dinámica las modificaciones covalentes, regulando así la activación de la cromatina[2,15]. Estas variaciones en la cromatina incluyen: la pérdida de acetilación de las histonas, que implica la represión genética; la sobreexpresión de las desacetilasas de las histonas, presentes en diversos tipos tumorales; la alteración de la metilación, asociada con el silenciamiento aberrante de los genes supresores de tumores; la modificación de la expresión de las demetilasas, implicadas en la progresión tumoral[2].

La activación o inhibición de la cromatina depende de los residuos modificados, con el resultado de un silenciamiento genético a través de la formación de una estructura de cromatina compacta. La acetilación de la lisina se relaciona con la activación de la transcripción, mientras que su metilación conlleva una activación o inhibición en función del tipo de metilación: la metilación de H3 en K4 implica una activación de la transcripción, mientras que la metilación de H3 en K9 o en K27 y la metilación de H4 en K20 conlleva una inhibición de la transcripción. A su vez, estos cambios se ven influenciados por la metilación de la secuencia del ADN en los *CpG islands*[2,15,16].

Las desacetilasas de las histonas ayudan a controlar la estabilidad proteica, ya que las lisinas también son señalizadas por ubiquitinización para luego ser degradadas, por la vía del proteasoma, reduciéndose así la vida media de la proteína. La acetilación participa igualmente en la importación y exportación de las proteínas en la membrana nuclear merced a las importinas; además de en otros procesos como la formación de microtúbulos, el control del estrés interno y externo, así como participación en las vías de inflamación, apoptosis y necrosis[2,21].

En el cáncer colorrectal se han determinado varias alteraciones genéticas a nivel de diferentes acetiltransferasas como *CBP*, *pCAF* o *p300*, cuya principal función es la regulación de la transcripción. Mientras que *CBP* puede presentar mutaciones, deleciones y traslocaciones, únicamente se han determinado mutaciones en *pCAF* y *p300*, caracterizándose esta última por presentarse en tumores que muestran inestabilidad de los microsatélites[25,26,30,31].

Cambios inducidos por ácido ribonucleico no codificantes

Existe una evidencia creciente de la relación existente entre los micro-ARN y el cáncer colorrectal. Los micro-ARN son estructuras moleculares de 20-22 nucleótidos con actividad post-transcripcional a través de la unión con el m-RNA; están implicados en la regulación de la expresión genética al estar involucrados en la apoptosis, la proliferación y la diferenciación celulares, habiéndose demostrado su funcionalidad como genes supresores de tumores o como proto-oncogenes en la carcinogénesis. Más del 50% de los genes de los micro-ARN están localizados en regiones frágiles, en regiones mínimas de amplificación o de pérdida de heterocigosidad y en regiones de puntos de rotura, frecuentemente relacionados con las neoplasias[34,35].

Los cambios producidos en los ARN no codificantes, incluidos los micro-ARN, junto con la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, forman parte de los cambios heredables en el ámbito de la epigenética, por regular las enzimas responsables de la metilación del ADN (DNMT3A y

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

DNMT3B) y las modificaciones de las histonas (EZH2). Además se ha sugerido que la expresión de los micro-ARN está a su vez regulada por dichas modificaciones epigenéticas, hallándose aproximadamente el 10% de los micro-ARN regulados por la metilación del ADN[2].

La primera referencia que ponía de manifiesto la implicación de los micro-ARN en la epigenética del cáncer fue la demostración del silenciamiento del micro-ARN supresor de tumores miR-127 por la hipermetilación de los islotes CpG del ADN[1]. Uno de los hallazgos más importantes recientemente comunicado es la regulación de los micro-ARN por el *TP53*, al constatar que la familia miR-34 está directamente regulada e involucrada en la función antitumoral del *TP53*. En el cáncer colorrectal, la transcripción de la región CpG-miR-34*b/c* podría estar estimulada por el *TP53*, existiendo «potenciales zonas ligando» de este supresor de tumores en aproximadamente el 46% de las regiones promotoras de los micro-ARN, lo que sugeriría la regulación de los micro-ARN por parte del *TP53*[28]. De la misma forma, la activación de *Myc* implica una supresión de la expresión de los micro-ARN, como sería el caso del cluster miR-17-92[36].Junto a la regulación de los micro-ARN por parte del *TP53*, se ha demostrado el silenciamiento de miR-342 en el cáncer colorrectal a través de la metilación de los islotes CpG del gen *evl*. Asimismo, la hipermetilación de islotes CpG de diferentes tipos celulares de neoplasias supone la inactivación del miR-124a. En el cáncer colorrectal se han determinado también otros micro-ARN que presentan una alteración epigenética como son miR-9, miR-43b, miR-34c, miR-124a, miR-129, miR-137, miR-143, miR-148 o miR-342[34,37–39].

Otra estrategia que ha permitido demostrar la regulación epigenética de los micro-ARN, es el uso de los inhibidores de las ADN metiltransferasas y de los inhibidores de las desacetilasas de las histonas. Se ha conseguido identificar varios micro-ARN, regulados por la hipermetilación de las regiones CpG de miR-9-1, miR-129-2 y miR-137 en el cáncer colorrectal, asociándose la metilación de miR-9-1 a la presencia de metástasis linfáticas[35,40,41].

Los micro-ARN participan en la epigenética del cáncer tanto por estar regulados por la metilación del ADN y por la modificación de las histonas, como por colaborar en la regulación de dichos procesos epigenéticos, ya que las ADN metiltransferasas, las deacetilasas de las histonas y las metiltransferasas de las histonas son dianas moleculares de los micro-ARN. Así se ha demostrado, por ejemplo, que el miR-29b induce una hipometilación del ADN por disminución de la expresión de las ADN metiltransferasas, mediante la interacción directa con DNMT3A y DNMT3B e indirectamente con DNMT1. Considerando que DNMT3A es también una diana molecular de miR-143, un micro-ARN frecuentemente regulado a la baja en el cáncer colorrectal[36].

Aplicaciones clínicas de los marcadores epigenéticos

Los cambios en el estado de metilación del ADN y la modificación de la cromatina son características de las células tumorales, por lo que sus patrones diferenciales podrían ser útiles en el diagnóstico y clasificación de la enfermedad neoplásica. La PCR en tiempo real es una técnica de determinación de la metilación con alta sensibilidad y especificidad. El ADN es una molécula estable que se puede obtener de múltiples fuentes y que puede emplearse tiempo después de su extracción[5,42,43].

Las diferentes fuentes de obtención del ADN (células descamadas, orina, plasma, saliva, lavado bronquial...) permitirían la determinación de los patrones de hipermetilación de los islotes CpG, favoreciéndose el diagnóstico tumoral temprano especialmente en pacientes con historia de cáncer familiar. Tras el aislamiento del ADN, las muestras son tratadas con bisulfito de sodio, transformándose las citosinas no metiladas en uracilos, mientras que las citosinas metiladas permanecen intactas, determinándose así la metilación aberrante del ADN con la PCR a tiempo real. Mediante esta técnica se han determinado promotores frecuentemente metilados de forma aberrante en estadios precoces de cáncer colorrectal como ALX4, SEPT9 y TMEFF2[5,41,44].

Tras el diagnóstico de la neoplasia es importante establecer qué tratamiento resultará el más adecuado, siendo preciso conocer los genes hipermetilados que participan en el desarrollo de la enfermedad. Así, la eficiencia de la reparación del ADN dañado constituirá un componente importante en la resistencia al tratamiento. Ejemplo de lo cual sería la participación de la hipermetilación del promotor del gen *MLH1*, puesto que la desmetilación del promotor induce una mayor sensibilización frente al tratamiento con fármacos quimioterápicos como el cisplatino. Otros estudios han postulado que la activación del mi-ARN supresor de tumores miR-127 por drogas modificadoras de la cromatina, podría inhibir el crecimiento tumoral a través de la regulación «a la baja» de sus oncogenes diana[5,45,46]. Conocidas las implicaciones de los micro-ARN en el proceso neoplásico y su participación en el código epigenético, diversos estudios se han orientado a la conjugación de la epigenética y de los micro-ARN en el tratamiento del proceso tumoral. La característica reversibilidad de los procesos epigenéticos, como la metilación del ADN y la acetilación de las histonas, ha hecho que se generen nuevas perspectivas terapéuticas tales como la 5-aza-2′-deoxicitidina y la 5-azacitidina, utilizados como inhibidores de la metilación del ADN[16,42].

Conclusiones

La observación de las células tumorales ha permitido establecer que en el origen de la enfermedad neoplásica las alteraciones epigenéticas pueden ser tan importantes como las modificaciones genéticas. Ambas alteraciones contribuyen a la progresión y desarrollo de la enfermedad neoplásica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holliday R. Epigenetics: a historical overview. Epigenetics. 2006;1:76–80.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

2. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. Carcinogenesis. 2010;31:27–36.
3. Valeri N, Vannini I, Fanini F, Calore F, Adair B, Fabbri M. Epigenetics, miRNAs, and human cancer: a new chapter in human gene regulation. Mamm Genome. 2009;20:573–80.
4. Wong JJ, Hawkins NJ, Ward RL. Colorectal cancer: a model for epigenetic tumorigenesis. Gut. 2007;56:140–8.
5. Mulero-Navarro S, Esteller M. Epigenetic biomarkers for human cancer: the time is now. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;68:1–11.
6. Weinberg RA. How cancer arises. Sci Am. 1996;275:62–70.
7. Lin JC, Jeong S, Liang G, Takai D, Fatemi M, Tsai YC, et al. Role of nucleosomal occupancy in the epigenetic silencing of the MLH1 CpG island. Cancer Cell. 2007;12:432–44.
8. Ballestar E, Esteller M. Epigenetic gene regulation in cancer. Adv Genet. 2008;61:247–67.
9. Gupta AK, Pretlow TP, Schoen RE. Aberrant crypt foci: what we know and what we need to know. Clin Gastrenterol Hepatol. 2007;5:526–33.
10. Alrawi SJ, Schiff M, Carroll RE, Dayton M, Gibbs JF, Kulavlat M, et al. Aberrant crypt foci. Anticancer Res. 2006;26:107–19.
11. Orlando FA, Tan D, Baltodano JD, Khoury T, Gibbs JF, Hassid VJ, et al. Aberrant crypt foci as precursors in colorectal cancer progression. J Surg Oncol. 2008;98:207–13.
12. Kim JC, Koo KH, Roh SA, Cho YK, Kim HC, Yu CS, et al. Genetic and epigenetic changes in the APC gene in sporadic colorectal carcinoma with synchronous adenoma. Int J Colorectal Dis. 2003;18:203–9.
13. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. Lancet. 2005;365:153–65.
14. Esteller M. Epigenetics in cancer. N Engl J Med. 2008;358:1148–59.
15. Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer. Adv Genet. 2010;70:27–56.
16. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. N Engl J Med. 2003;349:2042–54.
17. Lujambio A, Ropero S, Ballestar E, Fraga MF, Cerrato C, Setién F, et al. Genetic unmasking of an epigenetically silenced microRNA in human cancer cells. Cancer Res. 2007;67:1424–9.
18. Bandres E, Agirre X, Bitarte N, Ramirez N, Zarate R, Roman-Gomez J, et al. Epigenetic regulation of microRNA expression in colorectal cancer. Int J Cancer. 2009;125:2737–43.
19. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. Nat Rev Genet. 2002;3:415–28.
20. Kane MF, Loda M, Gaida GM, Lipman J, Mishra R, Goldman H, et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. Cancer Res. 1997;57:808–11.
21. Gregoretti IV, Lee YM, Goodson HV. Molecular evolution of the histone deacetylase family: functional implications of phylogenetic analysis. J Mol Biol. 2004;338:17–31.
22. Huh JW. Can the CIMP status be used to stratify the colorectal cancer patients who respond to adjuvant chemotherapy? J Surg Oncol. 2011;104:861-2.
23. Kang GH. Four molecular subtypes of colorectal cancer and their precursor lesions. Arch Pathol Lab Med. 2011;135:698–703.
24. Bae JM, Kim MJ, Kim JH, Koh JM, Cho NY, Kim TM, et al. Differential clinicopathological features in microsatellite instability-positive colorectal cancers depending on CIMP status. Virchows Arch. 2011;459:55–63.
25. Kim MS, Lee J, Sidransky D. DNA methylation markers in colorectal cancer. Cancer Metastasis Rev. 2010;29:181–206.
26. Esteller M. Epigenetics provides a new generation of oncogenes and tumour-suppressor genes. Br J Cancer. 2006;94:179–83.
27. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. Nat Rev Genet. 2007;8:286–98.
28. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological, and molecular features. Histopathology. 2007;50:113–30.
29. Jacinto FV, Ballestar E, Ropero S, Esteller M. Discovery of epigenetically silenced genes by methylated DNA immunoprecipitation in colon cancer cells. Cancer Res. 2007;67:11481–6.
30. Kim YS, Deng G. Epigenetic changes (aberrant dna methylation) in colorectal neoplasia. Gut Liver. 2007;1:1–11.
31. Beggs AD, Hodgson SV. The genomics of colorectal cancer: state of the art. Curr Genomics. 2008;9:1–10.
32. Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. J Carcinog. 2009;8:5.
33. Van Engeland M, Derks S, Smits KM, Meijer GA, Herman JG. Colorectal cancer epigenetics: complex simplicity. J Clin Oncol. 2011;29:1382–91.
34. Tang JT, Fang JY. MicroRNA regulatory network in human colorectal cancer. Mini Rev Med Chem. 2009;9:921–6.
35. Wang Y, Lee CG. MicroRNA and cancer–focus on apoptosis. JCell Mol Med. 2009;13:12–23.
36. Davalos V, Esteller M. MicroRNAs and cancer epigenetics: a macrorevolution. Curr Opin Oncol. 2010;22:35–45.
37. Wienholds E, Plasterk RH. MicroRNA function in animal development. FEBS Lett. 2005;579:5911–22.
38. Balaguer F, Link A, Lozano JJ, Cuatrecasas M, Nagasaka T, Boland CR, et al. Epigenetic silencing of miR-137 is an early event in colorectal carcinogenesis. Cancer Res. 2010;70:6609–18.
39. Suzuki H, Takatsuka S, Akashi H, Yamamoto E, Nojima M, Maruyama R, et al. Genome-wide Profiling of Chromatin Signatures Reveals Epigenetic Regulation of MicroRNA Genes in Colorectal Cancer. Cancer Res. 2011;71:5646–58.
40. Guil S, Esteller M. DNA methylomes, histone codes and miRNAs: tying it all together. Int J Biochem Cell Biol. 2009;41:87–95.
41. Lujambio A, Esteller M. How epigenetics can explain human metastasis: a new role for microRNAs. Cell Cycle. 2009;8:377–82.
42. Gonzalo V, Castellví-Bel S, Balaguer F, Pellisé M, Ocaña T, Castells A. Epigenetics of cancer. Gastroenterol Hepatol. 2008;31:37–45.
43. He Q, Chen HY, Bai EQ, Luo YX, Fu RJ, He YS, et al. Development of a multiplex MethyLight assay for the detection of multigene methylation in human colorectal cancer. Cancer Genet Cytogenet. 2010;202:1–10.
44. Kristensen LS, Hansen LL. PCR-based methods for detecting single-locus DNA methylation biomarkers in cancer diagnostics, prognostics, and response to treatment. Clin Chem. 2009;55:1471–83.
45. Li M, Marin-Muller C, Bharadwaj U, Chow KH, Yao Q, Chen C. MicroRNAs: control and loss of control in human physiology and disease. World J Surg. 2009;33:667–84.
46. Taby R, Issa JP. Cancer epigenetics. CA Cancer J Clin. 2010;60:376–92.