



EDITORIAL

Metilación del ADN en el mieloma múltiple



DNA methylation in multiple myeloma

Introducción

La metilación del ADN es un proceso epigenético que participa en la regulación y modificación de la expresión génica^{1,2}. En el genoma humano se presenta como un evento fisiológico normal durante el desarrollo embrionario, la diferenciación celular, la inactivación del cromosoma X, el proceso de impronta genómica, etc., o como un suceso anormal que permite el desarrollo de una neoplasia^{1,2}. Aunque los detalles precisos del mecanismo de metilación aún son estudiados de forma exhaustiva, el proceso general es bien conocido y ocurre por la adición enzimática (ADN metiltransferasas) de un grupo metilo al carbono 5 de una citosina (5-metilcitosina, 5mC) que precede a una guanina en la secuencia de nucleótidos del ADN (dinucleótido CG) durante el proceso de replicación del ADN; de este modo se mantiene la memoria del estado metilado en la molécula hija de ADN^{1,2}. Esta metilación *de novo* se vuelve estable y se hereda como un patrón de metilación clonal¹.

El genoma humano presenta regiones de ~1 kb ricas en dinucleótidos CG, llamadas islas CpG^{1,2}. En general, las islas CpG se localizan entre la región promotora y el sitio de inicio de transcripción de un gen; el 50-60% de nuestros genes tienen regiones promotoras ricas en islas CpG. Cuando dichas regiones se encuentran hipermetiladas se presenta una disminución o supresión absoluta de la expresión del gen en cuestión^{1,2}.

La metilación del ADN es el proceso epigenético más frecuentemente observado y posiblemente más estudiado en el cáncer. Actúa modificando la expresión génica y por ende la función de genes constitutivos, incluyendo oncogenes y genes supresores de tumores²⁻⁴. El estudio de los perfiles de metilación del ADN en genes relacionados con cáncer se ha convertido en un biomarcador diana utilizado en el diagnóstico temprano, respuesta al tratamiento, pronóstico y progresión del cáncer²⁻⁴. Se han demostrado patrones específicos de hipermetilación de las regiones promotoras de ciertos genes en pacientes y líneas celulares de algunos tipos de cáncer, entre los que se encuentra el mieloma múltiple (MM)²⁻⁵.

Patrones de metilación en el 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^{1,3-5}. Aún no está claro cuál de estos mecanismos realmente desencadena esta transformación; sin embargo, la metilación del ADN, manifestada como hipermetilación de regiones promotoras en genes supresores de tumores (GST) es considerada uno de los dos «hits» de la hipótesis de Knudson^{3,4}.

Puesto que los GST están involucrados en el control de una amplia variedad de procesos celulares, como la regulación del ciclo celular, la apoptosis, la adhesión celular, la angiogénesis, la diferenciación celular, etc.³⁻⁵, la función interrumpida de los GST por silenciamiento génico altera los procesos biológicos normales de diversas vías de señalización³⁻⁵. De este modo, en el MM es posible determinar un patrón de metilación analizando los GST u otros genes relacionados con el cáncer que participan en diferentes vías de señalización de manera individual o colectiva²⁻⁴. Estos patrones de metilación varían dependiendo de la vía de señalización estudiada, el número de pacientes y el tipo de muestra²⁻⁴. Por ejemplo, en la vía de señalización *IL-6/JAK/STAT*, se ha demostrado que los genes *SOCS1* y *SHP1* (reguladores negativos de la vía) se encuentran metilados en el 40-74.5% y el 20-84.4% de los pacientes con MM, respectivamente^{2,3}. Aunque la metilación de ambos genes es importante en la patogénesis de la enfermedad, solamente *SHP1* se ha correlacionado con la progresión de la enfermedad, más no con la supervivencia de los pacientes^{2,3}. Dicha inactivación epigenética de la vía deriva en la activación constitutiva de JAK y STAT3, lo cual permite una proliferación y supervivencia celular anormal^{2,3}. En relación con el control del ciclo celular, se ha encontrado que los genes *p16* y *p15* (reguladores negativos del ciclo celular) se encuentran metilados en el 19-58% y el 33% de los pacientes con MM, respectivamente^{2,3}; la metilación concurrente de *p16* y *p15* solo se presenta en el 6-17% de los pacientes³.

Sin embargo, solo *p16* metilado se ha correlacionado con la progresión de la enfermedad (gammapatía monoclonal de significado incierto a MM) y se considera un factor pronóstico adverso para la supervivencia^{2,3} y la respuesta al tratamiento⁴. Por lo tanto, los pacientes con MM en quienes el gen *p16* se encuentra metilado, presentan una cantidad tres veces mayor de células plasmáticas que los pacientes sin el gen metilado². Esta inactivación epigenética de la familia de proteínas reguladoras INK4 (*p15* y *p16*) promueve el descontrol del ciclo celular y, por ende, proliferación y crecimiento celular anormal^{2,3}. La metilación de otros miembros de la familia de proteínas inhibidoras del ciclo celular (*INK4*) es poco frecuente³.

En la vía de señalización *DAPK1/p14/HDM2/p53/APAF-1*, relacionada con procesos apoptóticos, se ha demostrado que la metilación del gen *DAPK1* es la principal alteración de la vía, encontrándose metilado en el 12.5-67% de los pacientes con MM²⁻⁴. La hipermetilación del gen es un evento temprano y se presenta con similar frecuencia en la gammapatía monoclonal de significado incierto y el MM, de modo que se considera un componente relevante en la patogénesis de la enfermedad², además de ser un factor pronóstico adverso de supervivencia²⁻⁴ y respuesta a tratamiento². La hipermetilación del gen *DAPK1* también se ha correlacionado con parámetros clínicos desfavorables como: incremento de los niveles de $\beta 2$ microglobulina, conteo bajo de plaquetas², incremento en los niveles de creatinina sérica y calcio sérico⁴.

En forma similar, se ha demostrado que el 42% de los pacientes con MM presenta hipermetilación de uno o más genes de la vía de señalización Wnt- β -catenina (*WIF1*, *DKK3*, *APC*, *SFRP1*, *SFRP2*, *SFRP4*, y *SFRP5*), lo cual altera la regulación de esta vía que ha sido implicada reiteradamente en la carcinogénesis; el 60% de los pacientes con MM presenta más de dos genes metilados³. El silenciamiento génico de uno o varios de estos inhibidores conduce a la activación constitutiva de señales intracelulares que estimulan la proliferación, evasión de la apoptosis y metástasis celular³.

Existen reportes de otros patrones de metilación en genes específicos de diferentes vías de señalización⁴. Braggio et al. analizaron un grupo de nueve GST en pacientes con MM. Con excepción de *MGMT*, todos los genes estudiados (*CDH1*, *p15*, *p16*, *SHP1*, *ER*, *BNIP3*, *RAR β* y *DAPK1*) se encontraban metilados en dichos pacientes, aunque con diferentes porcentajes de metilación (11.8 a 50%). Sin embargo, solo *RAR β* se correlacionó con la respuesta al tratamiento⁴ y *BNIP3* se identificó como factor pronóstico adverso de supervivencia³.

Conclusiones

En el MM, la inactivación epigenética en regiones promotoras por hipermetilación aberrante del ADN es un fenómeno común que afecta a uno o varios GST de diferentes vías de señalización o procesos celulares. Datos de diversos patrones de metilación²⁻⁴ muestran que la metilación de ciertos GST es común en el 20-75% de los pacientes y que estos se pueden utilizar como biomarcadores de progresión,

pronóstico, supervivencia y respuesta al tratamiento. De este modo, la metilación de *p16*, *CDH1* y/o *SHP1* se correlaciona con la progresión de la enfermedad; la metilación de *RAR β* se correlaciona con mala respuesta al tratamiento; la metilación de *BNIP3* se correlaciona con disminución de la supervivencia, y la metilación de *p16* y/o *DAPK1* es considerada un factor pronóstico adverso de supervivencia y respuesta a tratamiento; este último también se ha correlacionado con parámetros clínicos adversos.

Asimismo, debido a que se sabe que el silenciamiento génico por hipermetilación de promotores es un fenómeno reversible por medio de agentes desmetilantes¹⁻⁴, los cuales ejercen cambios en la actividad clínica de la enfermedad en pacientes con síndromes mielodisplásicos⁴, en el MM, el estudio de la metilación del ADN servirá en un futuro próximo para considerar posibles dianas terapéuticas, como en el caso del fármaco «Farydak» (Panobinostat), un agente modulador epigenético que inhibe la actividad de las enzimas histonas deacetilasas, provocando condensación de la cromatina y represión de la transcripción, que fue aprobado este año por la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos (*Food And Drug Administration*) de los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con MM.

Referencias

1. Dimopoulos K, Gimsing P, Grønbaek K. The role of epigenetics in the biology of multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 2014;4:e207.
2. Sharma A, Heuck CJ, Fazzari MJ, et al. DNA methylation alterations in multiple myeloma as a model for epigenetic changes in cancer. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2010;2(6):654-69.
3. Chim CS, Kwong YL, Liang R. Gene hypermethylation in multiple myeloma: lessons from a cancer pathway approach. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8(6):331-9.
4. Braggio E, Maiolino A, Gouveia ME, et al. Methylation status of nine tumor suppressor genes in multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2010;91(1):87-96.
5. Moehler T, Goldschmidt H. Multiple myeloma. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.

Pavel Romero-Espinoza^{a,b,*}, Esperanza Barrera-Chairez^c y Patricio Barros-Núñez^a

^a División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

^b Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^c Servicio de Hematología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

* Autor para correspondencia: Sierra Mojada 800, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco. México. Teléfono: (33) 3668 3000, ext. 31929/31930. Fax: (33) 3618 1756.

Correo electrónico: pavelroes@gmail.com (P. Romero-Espinoza).