



Concientifica

# La metilación del ADN en el cáncer y su diagnóstico

## DNA methylation in cancer and its diagnosis

Erick de la Cruz-Hernández<sup>1,2\*</sup>

Adriana Contreras Paredes<sup>3</sup>

María Fernanda Hernández Landero<sup>1</sup>

### Resumen

La metilación del ADN es un mecanismo epigenético que modifica la expresión de los genes sin cambiar la secuencia del ADN. Es un proceso reversible que resulta de la interacción entre diversos factores, tales como la edad, la dieta, el medio ambiente y el componente genético. En condiciones normales, participa en la regulación de la impronta genómica y en el mantenimiento de la integridad del ADN. Sin embargo, el desarrollo tumoral comprende cambios en el nivel y en el patrón de metilación de regiones específicas, las cuales pueden emplearse para el diagnóstico oportuno del cáncer.

*Palabras clave: Epigenética, metilación del ADN, cáncer.*

### Summary

DNA methylation is an epigenetic mechanism that modifies gene expression without changing the DNA sequence. It is a reversible process resulting from the interaction of various factors, such as age, diet, environment, and genetic makeup. Under normal conditions, it participates in the regulation of genomic imprinting and the maintenance of DNA integrity. However, tumor development involves changes in the level and pattern of methylation in specific regions, which can be used for early cancer diagnosis.

*Keywords: Epigenetics, DNA methylation, Cancer.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación en Enfermedades Metabólicas e Infecciosas. División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, 86650, Comalcalco, Tabasco, México.

<sup>2</sup>Laboratorios Chontalpa. Tecnología y Calidad en Salud, 86170, Villahermosa, Tabasco, México.

<sup>3</sup>Subdirección de Investigación Básica, Instituto Nacional de Cancerología, 14080, CDMX, México.

Autor para la correspondencia:  
erick.delacruz@ujat.mx

### La metilación del ADN

La metilación del ADN es la adición de un grupo metilo (-CH<sub>3</sub>) al carbono 5 de las citosinas que se encuentran ubicadas en un contexto Citosina-fosfato-Guanina, las cuales se denominan sitios CpG. Se considera uno de los principales mecanismos epigenéticos que modifica la expresión de los genes sin cambiar la secuencia del ADN, principalmente a través de regular el acceso a la información contenida en una región específica del material genético. Es un proceso reversible que incluye proteínas que participan en la metilación y desmetilación de las CpGs, las metiltransferasas de ADN (Dnmt) y dioxigenasas de metilcitosinas (TET) (Figura 1), respectivamente [1]. Estas proteínas actúan de manera coordinada en el establecimiento de nuevos puntos de metilación en respuesta a las necesidades del ambiente y metabolismo celular, además de participar en el mantenimiento de la metilación y en la desmetilación pasiva durante la dupli-

## Citosina no metilada

## Citosina metilada

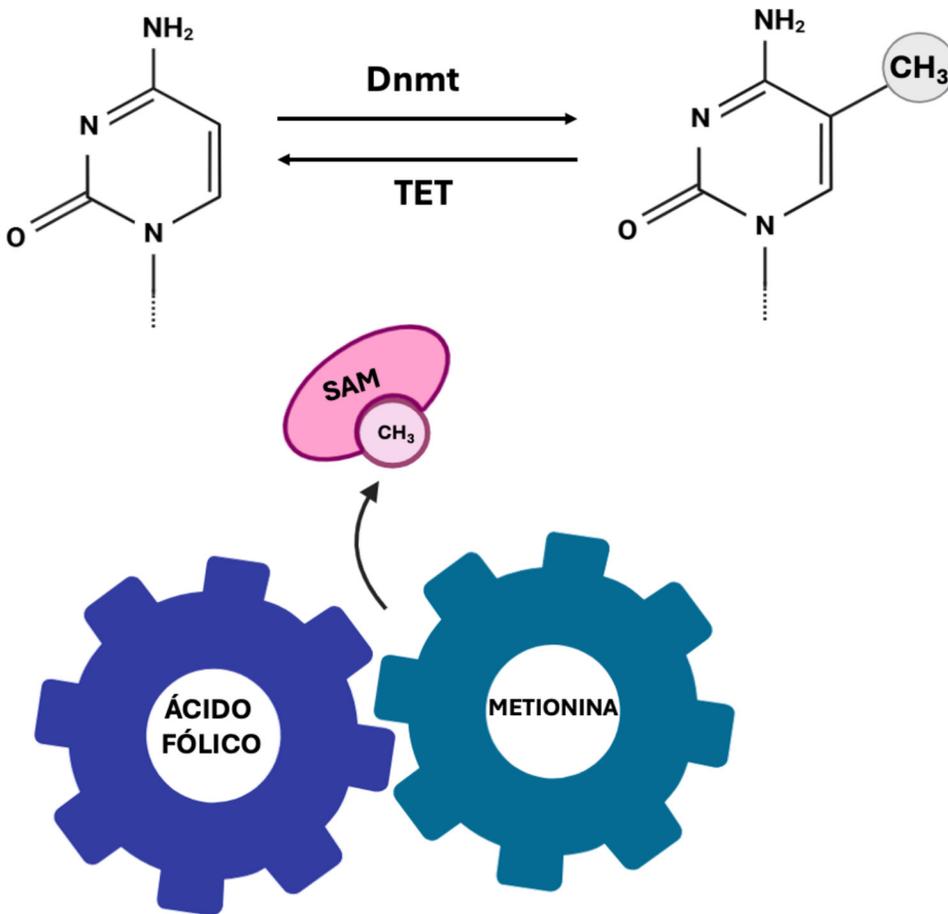


Figura 1. El papel del metabolismo de la Metionina y del Ácido fólico en la metilación del ADN. El metabolismo de la metionina y del ácido fólico generan los grupos metilo necesarios para la metilación de las citosinas localizadas en un contexto CpG en el ADN. Figura creada en Biorender.

cación del ADN [2]. La naturaleza reversible de la reacción, implica que la metilación del ADN es el resultado de la interacción dinámica entre diversos factores, tales como el componente genético, la edad, el medio ambiente y la alimentación.

La alimentación mantiene una estrecha relación con la metilación de ADN. Los cambios en los componentes de la dieta pueden modificar indirectamente el nivel de metilación de ADN. Los grupos metilo que se adicionan a los sitios CpGs se generan del metabolismo de la metionina, colina y betaina. Estos elementos participan en la síntesis de la molécula S-adenosil homocisteína, el donador universal de grupos metilo. Sin embargo, el funcionamiento correcto de esta vía depende a su vez de la ingesta equilibrada de las vitaminas B6, B9

(ácido fólico), y B12 [3, 4]. Por lo tanto, la interacción entre la metionina y el ácido fólico con frecuencia se representa como una maquinaria formada por dos engranajes, de manera que, el avance de ambos mecanismos depende del suministro adecuado de nutrientes (Figura 1). Las dietas que no aportan los componentes esenciales para el metabolismo de la metionina y del ácido fólico presentan un mayor riesgo de reducir la disponibilidad de grupos metilo y modificar la expresión de los genes a través de cambios en el nivel de metilación del ADN [3, 4].

Este escenario toma una mayor relevancia al considerar que otros factores, como la composición del microbioma intestinal, el consumo de medicamentos y las variaciones genéticas pueden alterar la absorción y el metabolismo del ácido fólico. La participa-

ción de diversos factores en el metabolismo de los grupos metilo destaca la naturaleza dinámica del proceso, demostrando que la metilación es un mecanismo epigenético reversible y altamente adaptable. Por lo tanto, las modificaciones en el consumo de los macronutrientes (metionina) y micronutrientes (ácido fólico) demuestran que los cambios en la metilación del ADN son una respuesta biológica generada por factores externos, como la alimentación y el medio ambiente, lo cual puede incrementar el riesgo de desarrollar diversas enfermedades metabólicas e infecciosas [4].

El efecto de la alimentación y el medio ambiente sobre la metilación del ADN se evidencia aún más cuando el periodo de exposición se presenta durante el embarazo. Las modificaciones en la alimentación, así como la exposición a

productos químicos pueden alterar el patrón de metilación de los individuos durante el desarrollo intrauterino. Sin embargo, estos cambios no se limitan a los individuos expuestos (binomio madre-hijo), ya que los cambios en los patrones de metilación se pueden heredar por varias generaciones, resaltando el papel de la metilación del ADN en la herencia transgeneracional. Por ejemplo, el bisfenol A y los ftalatos son sustancias denominadas como obesógenos, debido a que se asocian con un riesgo mayor de desarrollar obesidad al cambiar los patrones de metilación de los individuos expuestos durante la vida intrauterina [5]. Por lo tanto, la exposición a obesógenos cambia la expresión de los genes relacionados con el metabolismo de las grasas como respuesta a los cambios en el patrón de metilación. Este efecto será evidente principalmente en los individuos expuestos durante de la primera generación, sin embargo, los cambios se heredarán a las siguientes generaciones, aun en ausencia de la exposición. Esta respuesta demuestra que los cambios en los patrones de metilación se pueden presentar en corto tiempo es respuesta a la exposición a factores externos y que las modificaciones se pueden heredar a las próximas generaciones [6].

### ***La metilación del ADN en el desarrollo del cáncer***

El cáncer es una enfermedad asociada a la pérdida de la capacidad de regular la proliferación, diferenciación y muerte celular. Es un proceso que se relaciona principalmente con la acumulación de mutaciones genéticas (genotoxicidad) que conllevan a que una célula normal evolucione de manera gradual hasta desarrollar un tumor maligno. La generación del cáncer se engloba en tres etapas, iniciación, promoción y progresión (Figura 2A). En la iniciación, las células generan mutaciones genéticas puntuales que afectan proteínas que controlan principalmente la proliferación celular, denominados como genes supresores de tumores [2]. En la promoción, se incrementa la proliferación y se inhibe la muerte celular mediante la acumulación de mutaciones en proteínas de respuesta

a señales externas de crecimiento. Finalmente, la progresión se relaciona con la modificación del contenido y la estructura del ADN a través de la inestabilidad genómica, lo cual conlleva a la transformación de las características físicas celulares.

En el modelo no genotóxico, la metilación del ADN representa uno de los principales mecanismos epigenéticos que participan en el desarrollo del cáncer. El modelo propone que la pérdida de las proteínas que controlan la proliferación y muerte celular se relaciona con el aumento en la metilación de regiones específicas de ADN donde se almacena la información (Hipermetilación regional). Estas regiones denominadas como islas CpGs, son segmentos de ADN que contienen una alta densidad de sitios CpGs. La metilación de estas regiones activa mecanismos que modifican la interacción entre las proteínas histonas que mantienen el ADN enrollado, promoviendo la compactación del ADN y el bloqueo en el acceso a la información genética (Figura 2B) [2]. La hipermetilación regional causa la pérdida de la función de un mayor número de proteínas en comparación con las mutaciones y se relaciona principalmente con la promoción y progresión.

La metilación del ADN desempeña un papel esencial en diversos procesos biológicos, tales como la expresión diferencial de los genes de acuerdo al origen parental del ADN, la especialización de los tejidos y principalmente en la integridad estructural del ADN. Esta función se basa en el mantenimiento de la metilación de segmentos de ADN repetitivo dispersos a lo largo de todo nuestro genoma (Metilación global), lo que reduce el riesgo de ruptura e inactivación de proteínas debido a la reorganización del material genético. En las células tumorales, la reducción de los marcadores de metilación global (hipometilación global) se considera un evento determinante para la acumulación de mutaciones. A pesar de que la hipometilación global contrasta con la hipermetilación regional de la célula tumoral, son alteraciones complementarias que contribuyen al desarrollo de la inestabilidad genómica durante la progresión

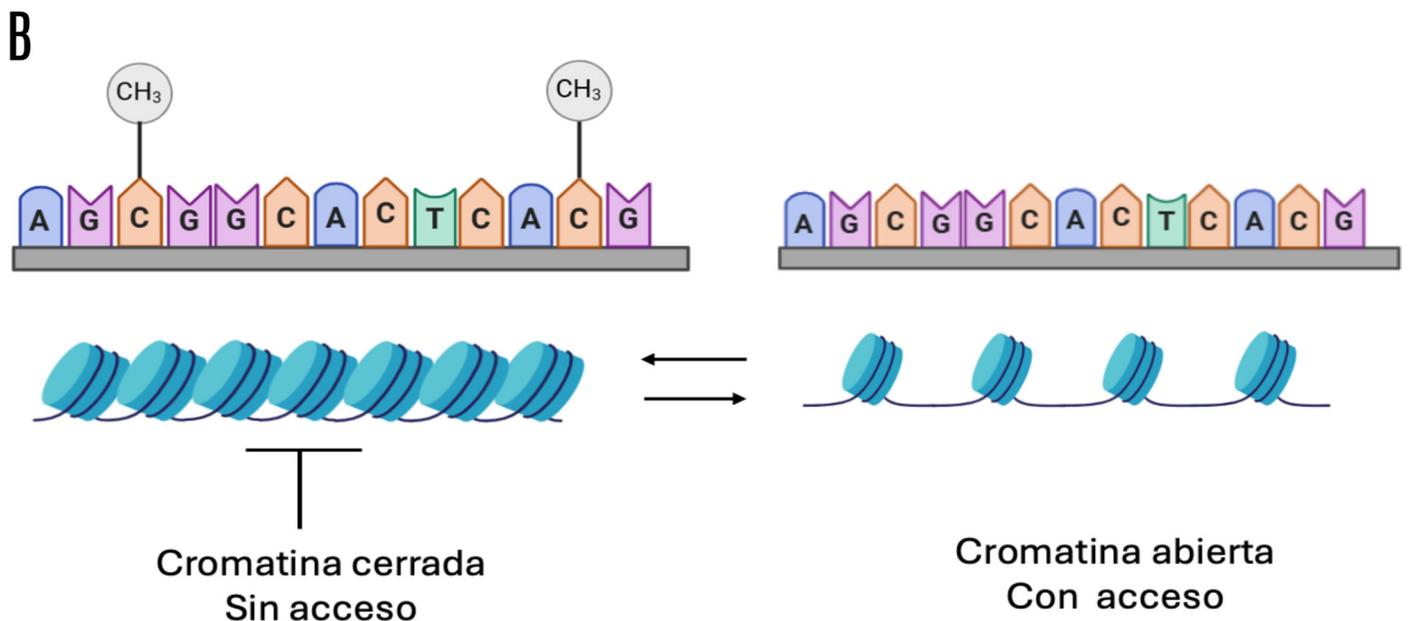
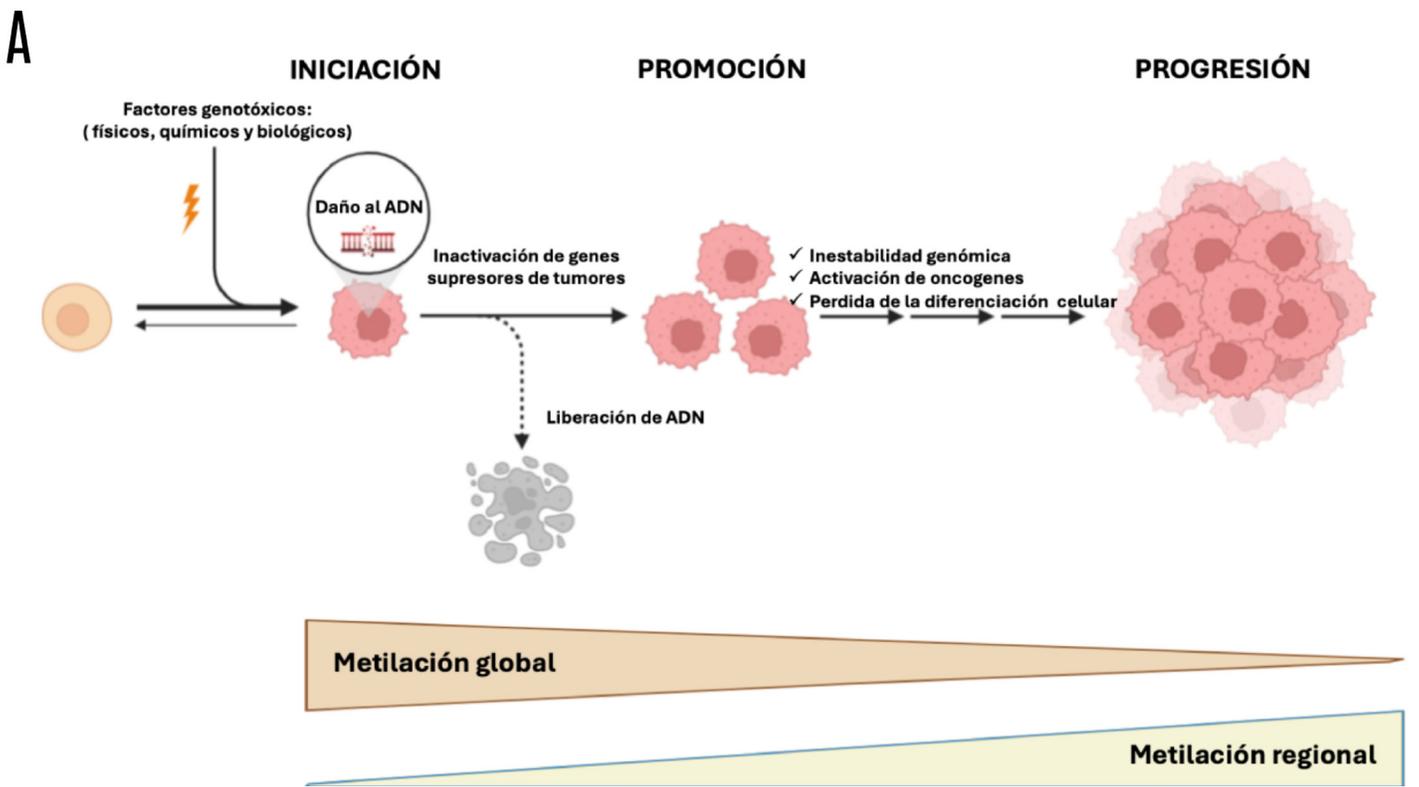


Figura 2. **Participación de la metilación del ADN en las etapas de la carcinogénesis.** La hipermetilación regional participa en la inactivación de genes supresores de tumores durante la iniciación tumoral, mientras que la hipometilación global genera la inestabilidad genómica necesaria para la acumulación de mutaciones durante la promoción y progresión del cáncer (A). La hipermetilación regional se relaciona con la pérdida de la expresión de los genes debido a la compactación del ADN (B). Figura creada en Biorender.

del cáncer (Figura 2) [1].

### **Marcadores de metilación empleados en el tamizaje del Cáncer**

La hipermetilación regional e hipometilación global son características distintivas del desarrollo y progresión del cáncer. Sin embargo, el nivel de afectación y la combinación de

regiones específicas de metilación, dependen del origen y de las características clínicas de los tumores [7]. La interacción entre el componente genético y el nicho celular determina el patrón específico de metilación durante la progresión tumoral. Por ejemplo, la metilación de los genes PAX1, SOX1, FAM19A4 y ZNF671 se asocia a un mayor riesgo de desarrollar del

cáncer de cérvix, mientras que la combinación de SEPT9 con SDC2 se relaciona con cáncer de colon (Tabla 1). Por lo tanto, cada tumor genera un patrón de genes metilados que puede emplearse como marcadores para su identificación [8]. En células normales, los marcadores muestran niveles nulos de metilación y se incrementan conforme a la progresión de la enfermedad. Es un proceso gradual que se inicia desde las etapas tempranas de desarrollo y que facilita la evasión de los puntos de control del crecimiento, diferenciación y muerte celular[9]. Por lo tanto, la evaluación de los marcadores de metilación es una estrategia prometedora para la detección oportuna de lesiones que preceden al desarrollo del cáncer (pre malignas). Además, la dinámica de crecimiento y muerte celular durante la progresión del cáncer conllevan a la liberación del ADN tumoral a la circulación,

facilitando la detección en diferentes productos biológicos, como la sangre, heces y orina. La presencia de estos marcadores en muestras biológicas de fácil acceso, resalta la utilidad de las pruebas como pruebas no invasivo para su aplicación en campañas de tamizaje [7].

Actualmente existen diferentes opciones comerciales para evaluar la metilación del ADN en los tumores malignos de mayor mortalidad en el mundo, como el cáncer de pulmón, colon, vejiga y cérvix (Tabla 1). Son pruebas diseñadas para la evaluación de diferentes regiones específicas y se basan en el análisis mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), una herramienta que proporciona resultados en poco tiempo con un alto nivel de precisión y exactitud. El uso de sangre, heces, orina, y en el cáncer cérvico-uterino, a

Tabla 1. Pruebas moleculares de tamizaje disponibles para la detección del cáncer mediante metilación de ADN

Nombre	Tipo de cáncer	Marcadores evaluados	Muestra	Marca	Origen
Cologuard	Cáncer de colon	NDRG4, BMP3, y KRAS	Heces	Exact Sciences	Estados Unidos de America
Epi proColon	Cáncer de colon	SEPT9	Sangre	Epigenomics	Alemania
Colonsafe	Cáncer de colon	SDC2	Heces	Creative Biosciences	China
EarlyTect	Cáncer de colon	SDC2	Heces	Genomic Tree	Corea del sur
Colodefense	Cáncer de colon	SEPTIN9 y SDC2	Sangre	VersaBio Technologies	China
ColoSure	Cáncer de colon	Vimentin	Heces	Labcorp	Estados Unidos de America
COLC	Cáncer de colon	SDC2, SEPTIN9, y TFPI2	Heces	YanengBio	China
BLAC	Cáncer de vejiga	PCDH17, POU4F2, y PENK	Orina	YanengBio	China
CERC	Cáncer de cérvix	PAX1, SOX1, y HAS1	Hisopado del cérvix	YanengBio	China
QIA sure	Cáncer de cérvix	FAM19A4 y MiR124-2	Hisopado del cérvix	Qiagen	Alemania
Gyntect	Cáncer de cérvix	ASTN1, DLX1, ITG4, RXFP3, SOX17, y ZNF671	Hisopado del cérvix	Oncgnostics	Alemania

Fuente: Consulta en internet empleando los terminos "DNA methylation" y "Cancer diagnosis". Fecha de consulta: mayo de 2025.

partir de células del cuello uterino obtenidas con hisopos clínicos como material biológico resalta el carácter no invasivo de las pruebas. Si bien, las pruebas ostentan un alto desempeño diagnóstico, esta cualidad no depende enteramente de la implementación y estandarización en los laboratorios de diagnóstico. Ya que una de los factores que puede afectar la interpretación de la prueba, es el establecimiento de puntos de cortes o valores de referencia de acuerdo a las características de la población de estudio [10]. Además, la presencia de variaciones genéticas asociadas al metabolismo del ácido fólico puede modificar los puntos de corte en la interpretación de los resultados. Por lo tanto, el desempeño diagnóstico de las pruebas dependerá del establecimiento de puntos de referencias de acuerdo con las características genéticas de la población [9, 10].

En conclusión, las pruebas basadas en la detección de alteraciones en los marcadores de metilación representan una estrategia prometedora para evaluar el riesgo de que un individuo con una lesión premaligna desarrolle un cáncer. Sin embargo, la precisión diagnóstica de las pruebas depende del establecimiento de valores de referencia de acuerdo a la raza, edad, sexo y componente genético de la población. **iBIO**

## Agradecimientos

Al Consejo nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo al proyecto: CF-2019-263979; al Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Tabasco por el apoyo a los proyectos: PRO-DECTI-2023-01/090; PRODECTI-REICTI-012.

## Referencias

- [1] Nishiyama, A., Nakanishi, M. (2021). Navigating the DNA methylation landscape of cancer. *Trends in Genetics* 37(11), 1012–1027. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.05.002>
- [2] Castro Muñoz, L., Ulloa, E., Sahlgren, C., Lizano, M., De La Cruz-Hernández, E., Contreras Paredes, A. (2023).

Modulating epigenetic modifications for cancer therapy (Review). *Oncol Rep* 49(3), 59. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8496>

[3] Sanchez, H., Hossain, M.B., Lera, L., Hirsch, S., Albalá, C., Uauy, R., Broberg, K., Ronco, A. M. (2017). High levels of circulating folate concentrations are associated with DNA methylation of tumor suppressor and repair genes p16, MLH1, and MGMT in elderly Chileans. *Clin Epigenetics* 9(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0374-y>

[4] Hernandez-Landero, F., Sanchez-Garcia, E., Gomez-Crisostomo, N., Contreras-Paredes, A., Eduardo, M. A., de la Cruz-Hernandez, E. (2022). Anthropometric, biochemical, and haematological indicators associated with hyperhomocysteinemia and their relation to global DNA methylation in a young adult population. *Epigenetics* 17(10). <https://doi.org/10.1080/15592294.2021.2013420>

[5] Tompkins, J. D. (2023). Transgenerational Epigenetic DNA Methylation Editing and Human Disease. *Biomolecules* 13(12), 1684. <https://doi.org/10.3390/biom13121684>

[6] Mohajer, N., Joloya, E. M., Seo, J., Shioda, T., Blumberg, B. (2021). Epigenetic Transgenerational Inheritance of the Effects of Obesogen Exposure. *Front Endocrinol* 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.787580>

[7] Zhu, J., Yang, Y., Li, L., Tang, J., Zhang, R. (2023). DNA methylation profiles in cancer: functions, therapy, and beyond. *Cancer Biol Med*, 1–6. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0403>

[8] Schreiberhuber, L., Barrett, J.E., Wang, J., Redl, E., Herzog, C., Vavourakis, C. D., Sundström, K., Dillner, J., Widschwendter, M. (2024). Cervical cancer screening using DNA methylation triage in a real-world population. *Nat Med* 30(8), 2251–2257. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03014-6>

[9] Lizano, M., Carrillo-García, A., De La Cruz-Hernández, E., Castro-Muñoz, L. J., Contreras-Paredes, A. (2024). Promising predictive molecular biomarkers for cervical cancer (Review). *Int J Mol Med* 53(6). <https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5374>

[10] Salta, S., Maia-Moço, L., Estevão-Pereira, H., Sequeira, J. P., Vieira, R., Bartosch, C., Petronilho, S., Monteiro, P., Sousa, A., Baldaque, I., Rodrigues, J., Sousa, H., Tavares, F., Henrique, R., Jerónimo, C. (2021). Performance of DNA methylation-based biomarkers in the cervical cancer screening program of northern Portugal: A feasibility study. *Int J Cancer* 149(11), 1916–1925. <https://doi.org/10.1002/ijc.33778>