



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE BIOLOGÍA

Mecanismos de resistencia de los tumores sólidos a agentes quimioterapéuticos

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**BIÓLOGA**

Presenta:

Nancy Guadalupe Alarcon Estrada

**DIRECTOR DE TESIS:**

Dr. Prado García Heriberto

**Asesor:**

Dr. Mateos Nava Rodrigo Aníbal

**Asesor:**

Dr. Rodríguez Mercado Juan José

**Sinodal**

Dra. Vieyra Valdez Elizabeth

**Sinodal**

M. en C. Roldan Pérez Reyna

Ciudad de México, enero 2024





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El presente trabajo de tesis se desarrolló en el Laboratorio de Onco-Inmunobiología de la Unidad de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” bajo la dirección del Dr. Heriberto Prado García, dentro del proyecto “Estudio de la dinámica mitocondrial en cáncer de pulmón en condiciones de estrés asociadas al microambiente tumoral y su papel en la resistencia a la quimioterapia” (Proyecto No. 682133), apoyado en convocatoria la de Ciencia de Frontera 2019.

## **Agradecimientos**

Estoy agradecida con la vida por darme la oportunidad de haber realizado este trabajo.

Agradezco al Dr. Heriberto Prado García por haberme dado la oportunidad de poder ingresar al INER, apoyarme y auxiliarme en todo momento.

A los Doctores Juan José Rodríguez Mercado y Rodrigo Aníbal Nava Mateos por sus conocimientos, consejos y enseñanzas que me brindaron en todo momento.

A mis sinodales la Dra. Elizabeth Vieyra Valdez y M. en C. Reynalda Roldan Pérez por su tiempo, por sus observaciones y correcciones.

Agradezco enormemente a mis padres Eduardo Alarcon y María Estrada por su amor, por haberme apoyado, motivación y acompañarme a lo largo de mi carrera universitaria.

A mi hermano Eduardo Jesús Alarcon por los consejos, su comprensión y la ayuda que me brido.

Mi hermana Daniela Alarcon por su confianza, apoyo, motivación, su cariño que siempre me brinda y los momentos que compartimos a lo largo de este proceso.

A mi abuelito Rey Mundo Alarcon por haberme apoyado a lo largo de mi carrera y por su gran cariño que siempre me brinda. A mi abuelita Mireya Marin Carrasco, que extrañamos con toda el alma pero su recuerdo siempre estará en nuestros corazones.

A mis compañeros de carrera Yazmin, Iliana, Lalo y Samuel., por su amistad, ayuda y por todos los momentos que vivimos en la facultad. Y Ivan por su tiempo, sus consejos, ayuda y su cariño que me brinda siempre.

## Índice

Índice de abreviaturas.....	7
RESUMEN.....	9
ABSTRACT.....	10
1. Introducción.....	11
2. Marco teórico.....	13
2.1Cáncer.....	13
2.2Quimioterapia.....	16
2.3Mecanismo de acción de los fármacos.....	17
3. Planteamiento del problema y pregunta de investigación.....	25
4. Hipótesis.....	25
5. Objetivo.....	25
6. Material y método.....	25
7. Resultados.....	27
7.1 Quimioresistencia en el cáncer.....	27
7.2 Inactivación del fármaco contra el cáncer.....	29
7.3 Resistencia a Múltiples Fármacos (MDR).....	32
7.4 Resistencia a la apoptosis.....	38
7.5 Resistencia Microambiental.....	44
7.6 Cambio en los sustratos de los agentes quimioterapéuticos.....	48
7.7 Mayor capacidad de reparación del ADN.....	51
7.8 Alteraciones epigenéticas.....	56
8.Conclusiones.....	62

**9. Referencias.....63**  
**10. Anexos.....72**

## Índice de abreviaturas

**ABC:** ATP-Binding Cassette (Cassette de Unión a ATP)

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**ARN:** Ácido ribonucleico

**ATP:** Adenosín Trifosfato

**BER:** Reparación por escisión de bases

**CMC:** Células Madre Cancerosas

**CYP:** Citocromo P450

**DISC:** Death Inducing Signaling Complex (Complejo de señalización que induce la muerte)

**gp-P:** Glicoproteína P

**GSH:** Glutación Reducido

**GST:** Glutación S-Transferasa

**LMA:** Leucemia Mieloide Aguda

**LMC:** Leucemia Mielógena Crónica

**LLA:** Leucemia Linfoblástica Aguda

**MAPK:** Mitogen-Activated Protein Kinases (Proteínas Quinasas Activadas por Mitógenos)

**MDR:** Multi Drug Resistance (Resistencia a Múltiples Fármacos)

**MGMT:** O<sup>6</sup>-metilguanina ADN-metil-transferasa

**miARN:** Ácidos Ribonucleicos Monocatenarios

**MT:** Metalotioneína

**TKI:** Inhibidores de Tirosina Kinasas



**TME:** Tumor Microenvironment (Microambiente Tumoral)

**TNF:** Factor de Necrosis Tumoral

## RESUMEN

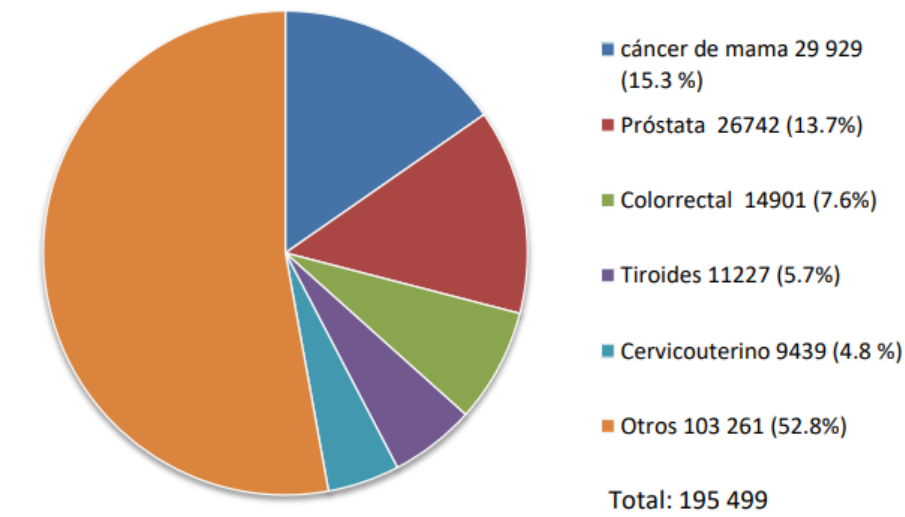
El cáncer es una de las principales causas de muerte en México, su desarrollo depende de mutaciones que le confieren a la célula la capacidad de dividirse y generar descendencia que conserva estas mutaciones (clones). Tres características que poseen los tumores son: forman una masa anormal de células, poseen crecimiento independiente, excesivo y sin control y tiene la capacidad de sobrevivir incluso si desaparece la causa que lo provocó. La quimioterapia es la administración de sustancias químicas citotóxicas con el objetivo de erradicar el tumor. Los agentes quimioterapéuticos se clasifican según el mecanismo de acción: en agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores mitóticos, hormonas y antagonistas, y agentes biológicamente dirigidos como antibióticos. La principal razón del fracaso en la quimioterapia es el desarrollo de resistencia a los fármacos por parte de células cancerígenas que impiden su efecto terapéutico. Existen diferentes tipos de resistencia como inactivación del fármaco, resistencia a múltiples fármacos, resistencia a la apoptosis, resistencia microambiental, cambios en los sustratos de los agentes quimioterapéuticos, mayor capacidad de reparación del ADN y alteraciones epigenéticas. En esta revisión se revisaron estos tipos de resistencia con la finalidad de comprender como suceden estos mecanismos.

## **ABSTRACT**

Cancer is one of the leading causes of death in Mexico, its development depends on mutations that give the cell the ability to divide and generate offspring that preserve this mutation (clones). The three characteristics of tumors are: they form an abnormal mass of cells, have independent, excessive, uncontrolled growth and can survive even if the cause that caused it disappears. Chemotherapy is the administration of cytotoxic chemicals to eradicate the tumor. Chemotherapeutic agents are classified according to the mechanism of action: alkylating agents, antimetabolites, antitumor antibiotics, topoisomerase inhibitors, mitotic inhibitors, hormones and antagonists, and biologically directed agents such as antibodies. The main reason for failure in chemotherapy is the development of resistance to drugs by cancer cells that impede their therapeutic effect. There are different types of resistance such as inactivation of the drug, resistance to multiple drugs, resistance to apoptosis, microenvironmental resistance, change in the substrates of chemotherapeutic agents, greater DNA repair capacity and epigenetic alterations. In this review, I reviewed these types of resistance in order to understand how these mechanisms occur.

## 1. Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2020 se ha reportado alrededor de 10 millones de fallecimientos. En México, es la tercera causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes. Según estimaciones de la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC por sus siglas en ingles), cada año se suman más de 128,000 casos de mexicanos con cáncer, aunque la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) eleva esta cifra hasta los 140,000 (Rivera *et al.*, 2017). Según GLOCOBAN en el 2020, en México los cánceres más diagnosticados tanto para hombres como para mujeres fueron: el cáncer de mama, seguidos por el de próstata, colorrectal, tiroides, cervicouterino, entre otros (15.3, 13.7, 7.6 , 5.7 , 4.8 %y 52.8 % respectivamente) (**Figura 1**).



**Figura 1.** Número total de canceres diagnosticados en México en hombres y mujeres en el año 2020. Más información en The Global Cancer Observatory, (2020).

El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina carcinogénesis (Sánchez, 2013). Su desarrollo depende de mutaciones somáticas, aumentadas en personas quienes tienen defectos hereditarios en los genes en alguno de los sistemas de reparación del ADN, o eventualmente presentan polimorfismos genéticos (no protectores) de enzimas involucradas en el metabolismo de sustancias o agentes carcinogénicos, provocando que sus células acumulen tasas elevadas de mutaciones. El desarrollo de los tumores avanza por el proceso análogo de evolución darwiniana, en el cual la sucesión de cada cambio genético le confiere al siguiente la ventaja en el crecimiento celular que conduce a la transformación progresiva de células normales a células cancerosas. Uno de los problemas para entender el cáncer es identificar cuando las alteraciones genómicas en las células transformadas, son debidas a cambios genéticos (en la secuencia del DNA) o a cambios epigenéticos (cambios persistentes en la expresión génica, sin cambios en la secuencia del DNA, por medio de modificaciones en las histonas de los nucleosomas y en la metilación del DNA). Una mutación no es suficiente para causar cáncer, gran número de evidencias experimentales y estudios epidemiológicos, indican que el desarrollo del cáncer requiere de varias alteraciones genéticas (Valdespino y Valdespino, 2011).

Estas mutaciones le confieren a la célula la capacidad de dividirse a mayormente que su cohorte y generar descendencia que conserva esta mutación (clones). Posteriormente las células hijas acumulan subsecuente y diversas mutaciones que permiten generar distintos clones. Estos presentan

mayores capacidades de supervivencia, crecimiento y ventajas proliferativas respecto de su contraparte normal que permite formar al clon neoplásico persistente. Normalmente, las células del sistema inmune son capaces de eliminar a estas células tumorales, por el proceso denominado inmunovigilancia tumoral. Sin embargo, algunos de estos clones pueden adquirir nuevas capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control y se desarrolla la neoplasia (Sánchez, 2013).

## **2. Marco teórico**

### **2.1 Cáncer**

Las neoplasias son masas anormales de tejido, las tres características principales de los tumores es que forman la masa anormal de células, estas poseen crecimiento independiente, excesivo y sin control y tiene la capacidad de sobrevivir incluso después de desaparecer la causa que lo provocó (Soimout, 2007).

Los tumores se clasifican en benignos y malignos dependiendo de su morfología, histología, pronóstico y tratamiento. Los benignos son aquellos cuyas características microscópicas y macroscópicas no son graves, se encuentra en la zona bien localizada y se puede curar mediante resección quirúrgica puesto que no ha dado lugar a implantes secundarios. No obstante, en ocasiones estas neoplasias no solo provocan tumefacción sino también pueden dar lugar a enfermedades graves. Por otro lado, los tumores malignos se pueden infiltrar en tejidos adyacentes destruyéndolos o propagarse a lugares lejanos dando lugar a implantes secundarios (metástasis) y ocasionando así la muerte (Soimout, 2007).

Las causas de los tumores benignos no están muy claras y pueden deberse a razones como trastornos genéticos, hábitos alimenticios poco saludables, estrés laboral, exposición a radiaciones, ingesta de toxinas así como también puede ser causados por infecciones o inflamaciones, entre otros. Tanto los tumores benignos y malignos se clasifican según el tipo de célula de la que surgen. La mayoría de los cánceres se clasifican en uno de tres grupos principales: a) carcinomas, b) sarcomas y c) leucemias o linfomas (Cooper, 2000).

Los carcinomas, que incluyen aproximadamente el 90 % de los cánceres humanos, son neoplasias de las células epiteliales. Los sarcomas, que son poco frecuentes en los seres humanos, son tumores sólidos de tejidos conectivos, al igual que músculos, huesos, cartílagos y tejido fibroso. Leucemias y linfomas, que representan aproximadamente el 8% de las neoplasias malignas humanas, surgen de las células productoras de sangre y de las células del sistema inmunológico, respectivamente. Los tumores se clasifican además según el tejido de origen (ejemplo carcinomas de pulmón o de mama) y el tipo de célula involucrada. Por ejemplo, los fibrosarcomas surgen de los fibroblastos y las leucemias eritroides de los precursores de los eritrocitos (Cooper, 2000).

El cáncer está constituido por un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la acumulación de mutaciones en el genoma de las células, hasta el punto en que estas mutaciones afectan las diversas funciones a nivel molecular, celular, tisular y sistémico, con la consecuente muerte del paciente. Por lo anterior los tumores malignos tienen su origen multifactorial. Hanahan y Weinberg (2000) describieron los hallmarks, o características propias del cáncer, como las capacidades que va adquiriendo la célula cancerosa durante el

desarrollo y progresión del cáncer clínicamente manifiesto. Las seis características que inicialmente descubrieron en los tumores malignos son que:

- Mantienen la señalización proliferativa.
- Evaden la supresión del crecimiento.
- Resisten a la muerte celular.
- Activan la invasión y metástasis.
- Permiten la inmortalidad replicativa.
- Inducen la angiogénesis.

Otras cuatro características que fueron incorporadas posteriormente son:

- La reprogramación metabólica.
- Evaden la respuesta inmunitaria,
- Promueven la inflamación.
- Inestabilidad genética.

Estas características son blancos de múltiples investigaciones con la finalidad de caracterizar molecularmente al cáncer y desarrollar nuevas herramientas terapéuticas dirigidas específicamente contra los mecanismos celulares y vías de señalización que se encuentran alterados en esta patología (Pérez *et al.*, 2017).

En esencia, lo que subyace a las características propias del cáncer es un paradigma de aptitud evolutiva que describe fenotipos clave necesarios para la supervivencia y la reproducción (Someralli, 2021).



## 2.2 Quimioterapia.

La quimioterapia contra el cáncer se refiere a la administración de sustancias químicas citotóxicas, sustancias con propiedades de destrucción celular. Esto tiene el objetivo de, en algunos casos, erradicar el tumor o, al menos, reducir la carga tumoral y, por lo tanto, reducir los síntomas relacionados con el tumor.

Se utiliza principalmente en cuatro ámbitos diferentes:

- Terapia de inducción: Se utiliza cuando la enfermedad es avanzada y en algunos casos también localizada. Su objetivo es reducir el volumen del tumor lo máximo posible y conseguir efectos clínicos que van desde el alivio de los síntomas hasta la curación, dependiendo del tipo de tumor (Nygren, 2009).
- Terapia adyuvante: La quimioterapia se añade después de erradicar cualquier célula tumoral que pueda haber escapado del tumor primario y pueda volver a crecer para formar metástasis (Nygren, 2009).
- Terapia preoperatoria: Se administra para un tumor localizado e inoperable antes de la cirugía, con el objetivo de aumentar la posibilidad de lograr el control local del tumor (Nygren, 2009).
- Terapia neoadyuvante: Su objetivo es mejorar las opciones quirúrgicas (convertir tumores inoperables en operables, así como obtener mejores resultados estéticos), controlar de forma temprana la enfermedad micrometastásica y disminuir el tamaño tumoral (Velasco *et al.*, 2012).

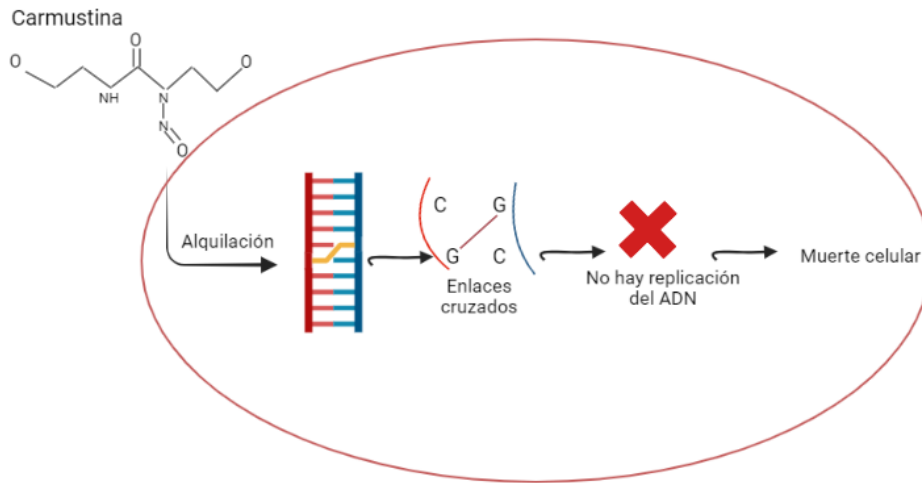
### **2.3 Mecanismos de acción de los fármacos.**

Los agentes quimioterapéuticos se clasifican según el mecanismo de acción: en agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores mitóticos, hormonas y antagonistas, y agentes biológicamente dirigidos como, inhibidores de la tirosina quinasa y otros inhibidores de vías (ANEXO 1) (Amjad *et al.*, 2022).

#### **Agentes Alquilantes**

La quimioterapia alquilante implica el uso de compuestos que dañan el ADN, modificándola por interacciones covalentes, metilando bases individuales o generando reticulaciones de alquilo entre las cadenas del ADN o bien de manera intracatenaria. Estos agentes incluyen algunos de los fármacos antineoplásicos más antiguos conocidos, ejemplos son las mostazas nitrogenadas, ciclofosfamida, dacarbazina y temozolomida. Si bien, estos fármacos actúan de forma inespecífica y alquilan muchas especies químicas dentro de la célula, su efecto antineoplásico está mediado principalmente por la acumulación de lesiones de ADN, particularmente en células que proliferan rápidamente, como células epiteliales o malignas (Litterman *et al.*, 2013).

Un ejemplo de agente alquilante es la BCNU (mostaza nitrogenada  $\beta$ -cloro-nitrosourea) o carmustina. Ésta se une irreversiblemente al ADN formando enlaces cruzados entre cadenas (**Figura 2**) lo que impide la separación de las hebras y la replicación del ADN; provocando la apoptosis celular (Han *et al.*, 2019).



**Figura 2.** Mecanismo de acción del agente alquilante BCNU sobre una célula tumoral.

Los agentes alquilantes son electrófilos y se unen covalentemente a grupos funcionales ricos en electrones de diversas moléculas objetivo. Ejercen sus efectos antineoplásicos en todas las fases del ciclo celular y se producen a través de la adición de un grupo alquilo, con mayor frecuencia en la posición N7 de los residuos de guanina. Esta adición de un grupo alquilo provoca la fragmentación del ADN, el entrecruzamiento de las cadenas de ADN o las mutaciones del ADN debido a la alteración de los nucleótidos. Estos mecanismos interrumpen la replicación del ADN y acaban provocando la muerte celular (o apoptosis) (ANEXO 2) (Lemman y Wennerberg, 2021).

## **Antimetabolitos**

Los agentes antimetabolitos reemplazan las sustancias naturales como bloques de construcción en las moléculas de ADN, alterando así la función de las enzimas necesarias para el metabolismo celular y la síntesis de proteínas. En otras palabras, imitan los nutrientes que la célula necesita para crecer, engañándola para que los consuma, por lo que eventualmente muere. Se definen por interferir con la síntesis de los componentes del ADN; son análogos estructurales, ya sea de bases de purina y pirimidina (o los nucleósidos correspondientes), o de cofactores de folato, que participan en varias etapas de la biosíntesis de purina y pirimidina. Su primer mecanismo de acción es, por lo tanto, inducir el agotamiento de los nucleótidos induciendo a su vez la inhibición de la replicación del ADN (Lansiaux, 2011).

Los antimetabolitos según el tipo de moléculas que imitan se pueden dividir en varias subcategorías (Pérez, 2021):

- Análogos del ácido fólico: Estos interrumpen la enzima llamada dihidrofolato reductasa, que se necesita para convertir el ácido fólico en la molécula de tetrahidrofolato. Esto interfiere con la síntesis de ADN y ARN dentro de la célula cancerosa.
- Análogos de pirimidina: Estas son moléculas que se parecen mucho a las pirimidinas, citosina y uracilo, que las células cancerosas necesitan para sintetizar ADN y ARN.
- Análogos de purina: Estas moléculas se parecen mucho a las purinas adenina y guanina, que las células cancerosas necesitan para sintetizar ADN y ARN.

## **Antibióticos antitumorales**

Las antraciclinas incluyen la daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina y mitoxantrona. La doxorubicina se usa para cánceres sólidos, es eficaz contra el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, el cáncer de hígado, el cáncer gástrico, el sarcoma de tejidos blandos, también se puede obtener buena respuesta en el linfoma maligno y la leucemia aguda. Tanto la daunorrubicina como la doxorubicina pueden insertarse entre los pares de bases del ADN y unirse estrechamente al ADN, convirtiéndose en obstáculo para la estructura espacial del ADN, inhibiendo la síntesis del ADN y del ARN dependiente del ADN, y puede actuar selectivamente sobre los nucleósidos de purina. La daunorrubicina y la doxorubicina también pueden inhibir la actividad de la topoisomerasa nuclear, interferir con la reacción de reconexión de fractura del ADN causada por la topoisomerasa, lo que lleva a la ruptura de la doble hebra del ADN, así como a la ruptura de la hebra sencilla del ADN. Esto conlleva a un efecto citotóxico sobre las células tumorales. La mitomicina también funciona como fármaco no específico en el ciclo celular, se une al ADN (la mayoría de ellos solo actúan en una hebra, y algunos forman enlaces cruzados para bloquear el desensamblaje de la doble hebra del ADN), alterando la conformación estable de doble hélice del ADN (Gao *et al.*, 2020).

### **Inhibidores de la topoisomerasa**

Algunos agentes actúan sobre biomoléculas importantes en el metabolismo de los ácidos nucleicos como los inhibidores de la topoisomerasa. Las actividades del genoma como transcripción, replicación o recombinación del ADN requieren que las dos hebras del ADN se separen. Debido a la estructura del ADN, esta

separación encuentra el impedimento topológico que solo se puede solucionar mediante “cortes transitorios” en las cadenas de la doble hebra. Las enzimas que realizan estos cortes son las topoisomerasas. Las topoisomerasas se clasifican en dos categorías según si escinden una hebra del ADN (tipo I) o escinden ambas (tipo II) (Díaz, 2014).

Los inhibidores de la topoisomerasa II humana son eficaces en el tratamiento de varios cánceres. Hay dos isoformas de la topoisomerasa II en las células humanas; la topoisomerasa tipo II  $\alpha$  se sobreexpresa en células en proliferación, por lo que su detección sirve como biomarcador de la proliferación celular, mientras que la expresión de tipo II  $\beta$  se distribuye uniformemente. Por lo tanto, topoisomerasa II  $\alpha$  es considerada como blanco de los efectos anticancerígenos de los inhibidores de la topoisomerasa II. Hay un grupo de fármacos que van dirigidos a la topoisomerasa II que actúan mediante la estabilización del complejo covalente entre tipo II y el ADN, lo que provoca un aumento del nivel de daño en el ADN de las células, bloquean la replicación y transcripción del ADN, lo que acaba promoviendo la apoptosis. Entre estos se encuentran el etopósido, la doxorubicina y la mitoxantrona. El segundo grupo de fármacos incluye los inhibidores catalíticos de la topoisomerasa tipo II, en este caso los efectos citotóxicos están mediados por la inhibición de la función catalítica, sin que se genere daño en el ADN, pueden actuar en diferentes mecanismos como a través de la competencia por la unión con el ATP, prevención de la reparación por escisión del ADN y la prevención de la hidrólisis del ATP. Ejemplos de estos son la novobiocina y la merbarona (Skok *et al.*, 2020).

## **Hormonas e inhibidores hormonales**

Las hormonas esteroides se derivan del colesterol y son moléculas solubles en lípidos, algunos ejemplos son las hormonas sexuales (andrógenos, estrógenos y progesterona) producidas por las gónadas masculinas y femeninas y las hormonas de las glándulas suprarrenales (aldosterona, cortisol y andrógenos) (Bailey, 2019).

El mecanismo de acción de las hormonas esteroides se puede resumir de la siguiente manera:

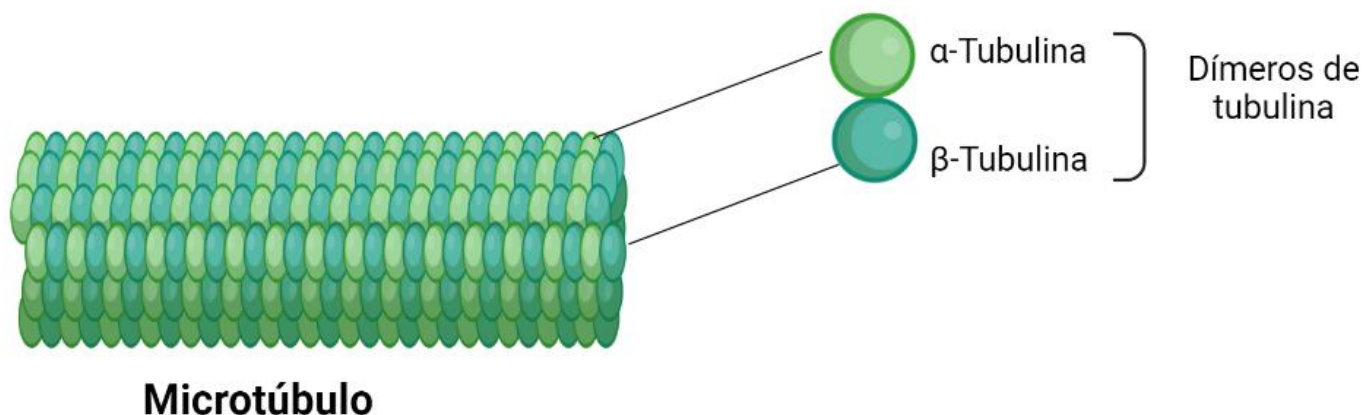
- Las hormonas esteroides pasan a través de la membrana celular de la célula diana (Bailey, 2019).
- La hormona esteroide se une a un receptor específico en el citoplasma (Bailey, 2019).
- Unida al receptor viaja al núcleo y se une a otro receptor específico en la cromatina (Bailey, 2019).
- El complejo receptor de hormonas esteroides requiere la producción de moléculas de ARN mensajero (ARNm), que codifican para la producción de proteínas (Bailey, 2019).

## **Agentes antimitóticos**

La mitosis es una fase crucial del ciclo celular en donde los cromosomas deben alinearse en la placa metafásica y segregarse correctamente para generar dos células hijas idénticas. Los agentes antimitóticos son compuestos que se dirigen a las proteínas involucradas en este proceso, actuando como bloqueadores de la división celular y como consecuencia desencadenan la muerte celular (Paier *et al.*, 2018).

El citoesqueleto de la célula tiene tres componentes principales: Los

microfilamentos (proteínas de actina), los filamentos intermedios (varias proteínas), y los microtúbulos (proteínas de tubulina). Los microtúbulos (**Figura, 3**) juegan papeles importantes en distintas funciones celulares, como el ensamblaje del huso mitótico, el movimiento de orgánulos, vesículas y proteínas; y la señalización celular asociada, así como en el desarrollo y mantenimiento de la forma celular. La segregación de cromosomas se habilita primero por la conexión entre los microtúbulos del huso mitótico y el cinetocoro, un complejo macromolecular ubicado en el centrómero cromosómico, que se ensambla al comienzo de la mitosis. El acoplamiento entre los microtúbulos y el cinetocoro es esencial para la correcta formación del huso y la posterior alineación y segregación cromosómica (Paier *et al.*, 2018).



**Figura 3.** Los microtúbulos están formados por  $\alpha$  y  $\beta$  tubulina, que posteriormente forman dímeros de tubulina, su unidad estructural.



Los fármacos antimitóticos que actúan sobre los microtúbulos, se pueden dividir en dos grupos según su mecanismo de acción, ya sea como agentes desestabilizadores de microtúbulos o agentes estabilizadores de microtúbulos. Los fármacos desestabilizadores inhiben la polimerización de los microtúbulos cuando se administran a altas concentraciones. La mayoría de los fármacos desestabilizadores se unen al dominio de la vinca o al dominio de unión al taxol. Los que se unen al dominio vinca que se encuentra en la interfaz entre la tubulina  $\beta$  y la  $\alpha$  (llamados alcaloides de la vinca) incluyen a vinflunina, vincristina, vinorelbina, vindesina y eribulina. Los que se unen al dominio de la colchicina incluyen criptoficinas, dolastatinas y combretastatina-A4 (Van Vuuren *et al.*, 2015).

### **3.-Planteamiento del problema y pregunta de investigación.**

La principal razón del fracaso en la quimioterapia es el desarrollo de resistencia a los fármacos por parte de células tumorales que impiden su efecto terapéutico. Esto es problema grande debido a recurrencia de la enfermedad e incluso puede provocar la muerte. De modo que se pretende realizar un estudio de revisión bibliográfica de los mecanismos de resistencia con el fin de observar cómo suceden estas resistencias, poder evadirlas y así diseñar nuevas estrategias. Por lo tanto, a partir de la revisión bibliográfica se planteó responder a la pregunta ¿cuáles son los tipos de resistencia que presentan las células tumorales y que mecanismos utilizan?

### **4. Hipótesis**

La quimioterapia está diseñada para eliminar células tumorales, pero se ha visto que un tumor puede desarrollar resistencia a los fármacos administrados. Por lo tanto, se investigó, a través de búsqueda bibliográfica acerca sobre cómo estos mecanismos de resistencia suceden y el por qué la quimioterapia fracasa.

### **5. Objetivo**

Identificar y describir los mecanismos de resistencia de las células tumorales en la quimioterapia.

### **6. Material y métodos**

Se realizó una revisión bibliográfica empleando la base de datos de PubMed (NCBI) y Google académico. Se revisaron los artículos y documentos más relevantes publicados desde el año 2008 hasta el año 2022, relacionados con la resistencia de diferentes fármacos en la

quimioterapia así como sus mecanismos. La búsqueda se llevó a cabo principalmente en el idioma de inglés, aunque el idioma en español también fue utilizado.

Las palabras clave utilizadas para esta investigación fueron: “resistance to chemotherapy”, “resistance mechanisms”, “drug resistance”, “resistance in cáncer” y “combating drug”.

Criterios de selección:

Se incluyeron los artículos que cumplieron con las siguientes características:

→ Artículos de revisión (monográficos) y de investigación (ensayos clínicos); publicados posteriormente al año 2007 tanto a nivel nacional como mundial, libres de pago y escritas en inglés o castellano.

→ La información obtenida se manejó mediante el programa Microsoft Word y la bibliografía que se utilizó se gestionó mediante el programa Mendeley.

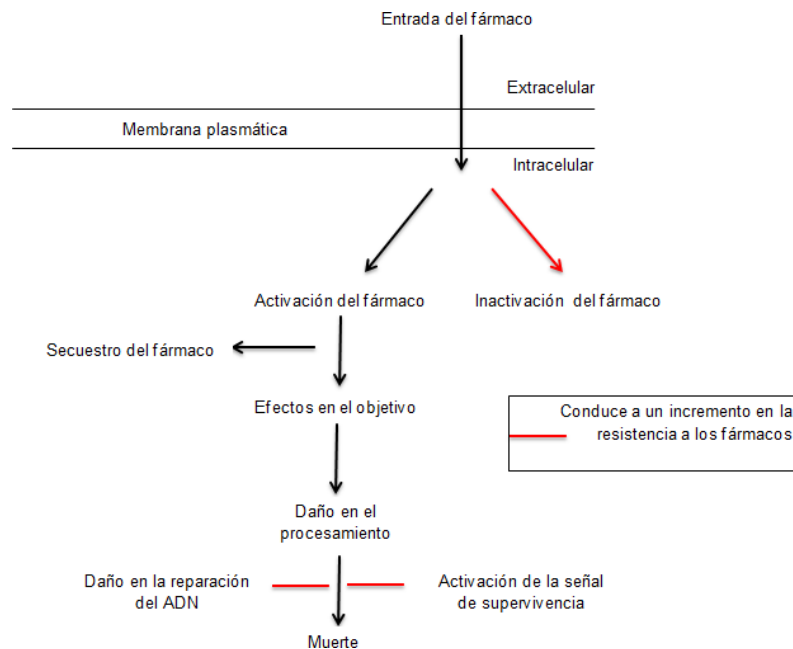
En esta revisión se presentan los siguientes apartados: quimioresistencia, inactivación del fármaco, resistencia a múltiples fármacos, resistencia a la apoptosis, resistencia microambiental, cambio en los sustratos de los agentes quimioterapéuticos, mayor capacidad de reparación de ADN y alteraciones epigenéticas.

## 7. Resultados

### 7.1 Quimioresistencia en el cáncer

La resistencia a los medicamentos (Figura 4), es un fenómeno bien conocido que se produce cuando el cáncer se vuelve tolerante al tratamiento farmacéutico (Wanget *al.*, 2019).

La quimiorresistencia surge como resultado de cambios en la biología de las células cancerosas, a menudo como consecuencia de la quimioterapia previa o en respuesta al microambiente que se encuentra en los tumores sólidos (Mellor y Callaghan, 2008).



**Figura 4.** Mecanismos de resistencias en la quimioterapia. Más información en Redmond *et al.*, 2018.

El tamaño de los tumores, además de la tasa de crecimiento del tumor y los cambios en la cinética de crecimiento desempeñan un papel fundamental en respuestas a la terapia y también en la resistencia. Los procesos que controlan el crecimiento y la supervivencia del tumor están en constante evolución y ninguno es igual a los demás, creando mecanismos de resistencia exógenas. El entorno interno y las propias terapias contra el cáncer pueden provocar inestabilidad genómica, que es el motor para que el cáncer persista (Fjelstul, 2020).

La resistencia a la quimioterapia puede dividirse en dos categorías principales: adquirida e intrínseca (Fjelstul, 2020). La resistencia intrínseca es la resistencia que existe antes de que el fármaco se administre al paciente, lo que generalmente causa una eficacia reducida del tratamiento farmacológico. Esta puede ser causada por: (i) mutaciones genéticas preexistentes (inherentes) en la mayoría de los tumores que dan resultado a una menor capacidad de respuesta de las células cancerosas tanto a la quimioterapia y la terapia blanco; (ii) heterogeneidad de tumores en los que se selecciona subpoblaciones insensibles preexistentes, incluidas las células madre cancerosas lo que conducen a una recaída en las etapas posteriores del tratamiento terapéutico; (iii) activación de vías intrínsecas utilizadas en defensa contra toxinas ambientales, en este caso estas vías se activan en contra de los medicamentos contra él, mientras que en la resistencia adquirida se identifica mediante la reducción gradual de la eficacia contra el cáncer de un fármaco después del tratamiento con el mismo. Puede ser el resultado de: (i) la activación del segundo protooncogén que se convierte en el gen impulsor recién emergido, de (ii) mutaciones o niveles de expresión alterados de las dianas del fármaco, o bien por (iii) cambios en el TME después del

tratamiento (Wang *et al.*, 2019).

La quimioresistencia y la ineficacia resultante del tratamiento farmacológico son responsables de hasta el 90 % de las muertes relacionadas con el cáncer. La resistencia a los fármacos anticancerosos surge de varios factores como mutaciones genéticas, cambios epigenéticos y otros mecanismos celulares y moleculares (Wang *et al.*, 2019).

En esta revisión bibliográfica se ha descrito los diferentes tipos de resistencia que se pueden obtener al administrar los fármacos en la quimioterapia con la finalidad de comprender los mecanismos que conducen a dicha resistencia.

## **7.2 Inactivación del Fármaco**

Las células cancerosas se vuelven resistentes al reducir la actividad de los fármacos (Mansoori *et al.*, 2017). Por ejemplo, la citarabina (también conocida como AraC), un fármaco perteneciente a los antimetabolito es un análogo de la pirimidina, utilizada para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. La citarabina requiere la fosforilación inicial por parte de la desoxicitidina cinasas a citarabina-monofosfato que posteriormente se fosforila a la forma activa trifosfato de citarabina. Para evitar los efectos de estos fármacos, las células cancerosas desarrollan resistencia a través de una menor activación del fármaco. Esto ocurre a través de la regulación a la baja o las mutaciones inactivadoras de enzimas involucradas en esta vía metabólica, como la desoxicitidina cinasas en el caso de la citarabina. Otro ejemplo es la conjugación del fármaco con GSH (glutatión reducido) lo que conduce a su inactivación (Housman *et al.*, 2014).

Otros complejos enzimáticos importantes en la activación e inactivación de

fármacos incluyen el sistema del citocromo P450 (CYP) y la superfamilia de la glutatión - S -transferasa (GST) (Housman *et al.*, 2014).

En la superfamilia GST (un grupo de enzimas desintoxicantes que funcionan para proteger las macromoléculas celulares de los compuestos electrofílicos) favorecen el desarrollo de resistencia a los medicamentos a través de la desintoxicación directa y mediante la inhibición de la vía de la proteína cinasas activada por mitógenos (MAPK). El aumento de la expresión de GST en las células cancerosas mejora la desintoxicación de los medicamentos contra el cáncer, lo que resulta en un menor daño citotóxico en contra de las células tumorales. El aumento de la expresión GST también está asociado con la resistencia a la apoptosis (Housman *et al.*, 2014).

El sistema CYP generalmente se divide en dos clases. La clase I está compuesta por las enzimas altamente conservadas CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 y CYP3A4. Estas enzimas no tienen polimorfismos funcionales importantes y están involucradas en el metabolismo de fármacos y procarcinógenos. La clase II está compuesta por CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, que son altamente polimórficas y activas en el metabolismo de fármacos pero no en el metabolismo de procarcinógenos. Debido a que las secuencias de genes de clase II son más variables que las de clase I, estos CYP pueden desempeñar un papel en el desarrollo de resistencia a fármacos en el cáncer. Por otro lado, CYP1A1 y CYP1A2 metabolizan los procarcinógenos en formas cancerígenas en el hígado, pero también metaboliza a la mayoría de los fármacos. Aunque los polimorfismos de CYP aún no se han asociado con la carcinogénesis, es posible que mutaciones o alteraciones puedan cambiar las capacidades

metabólicas de estas proteínas, como aumentar la descomposición de fármacos y su secreción por los riñones. En este caso, el fármaco no mantendría los niveles adecuados en el paciente, por lo que el cáncer se consideraría resistente a dicho fármaco (Housman *et al.*, 2014).

Se ha demostrado que el inhibidor de la topoisomerasa I, el irinotecán, utilizado para tratar el cáncer de colon, se inactiva a través de las enzimas metabolizadoras de fármacos de fase I. La unión de fármacos de platino, como el cisplatino, a la metalotioneína (MT), una pequeña proteína rica en cisteína, es otro medio de inactivación de fármacos (Zahreddiney & Borden, 2013).

En el caso de la resistencia por inactivación del fármaco en el más del 80% del 5-FU administrado es metabolizado por la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), que se encuentra principalmente en el hígado. Esto reduce la biodisponibilidad del 5-FU y reduce su eficacia. Si DPD se sobreexpresa en células malignas, el 5-FU al llegar a las células puede ser inactivado por este mecanismo, lo que resulta en una mayor resistencia. La expresión de DPD conduce a un aumento de resistencia al tratamiento con 5-FU en líneas celulares de cáncer de pulmón. De igual manera se ha demostrado que la expresión de DPD se correlaciona con respuesta al tratamiento con 5-FU en tumores colorrectales (Redmod *et al.*, 2008).



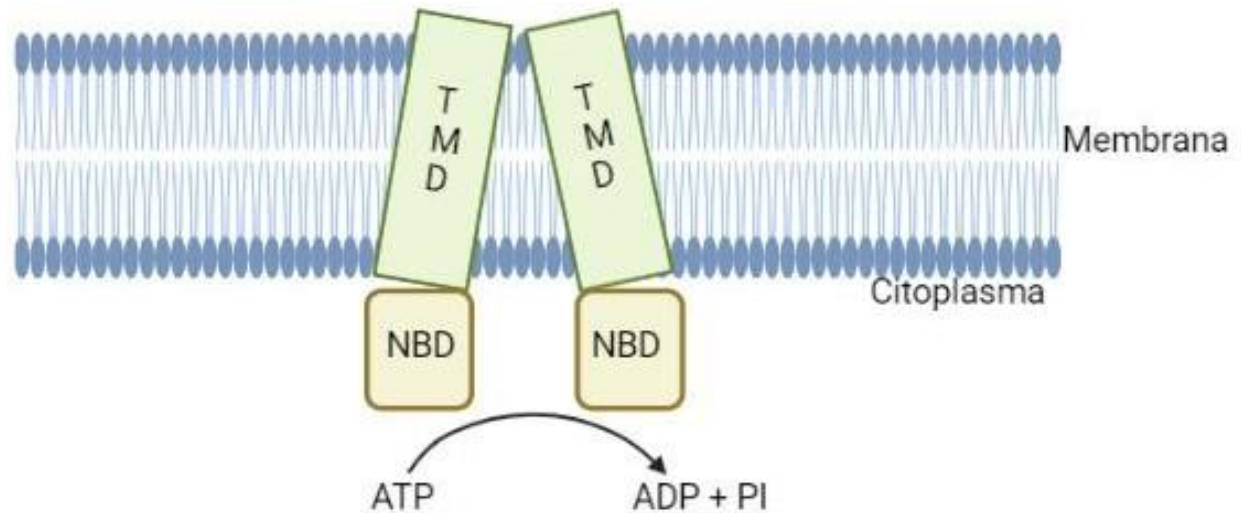
### 7.3 Resistencia Múltiple a Fármacos (MDR)

La resistencia múltiple a fármacos (MDR, por sus siglas en inglés) es de los principales desafíos en el tratamiento del cáncer. Ocurre en cortos períodos de tiempo durante o después del tratamiento, y puede resultar en una resistencia cruzada a muchos agentes quimioterapéuticos con diferentes estructuras químicas y dianas (Ye *et al.*, 2019).

El fenómeno MDR constituye al gran desafío para el tratamiento en el cáncer y el desarrollo de nuevas terapias (Wang *et al.*, 2019). La MDR ocurre con frecuencia después de la quimioterapia a largo plazo, lo que resulta en cáncer refractario y recurrencia del tumor (Catalano *et al.*, 2022).

La MDR a menudo es multifactorial y puede surgir de varios mecanismos distintos, incluida la reducción de la captación del fármaco, el aumento del flujo de salida del fármaco, el secuestro del fármaco en los lisosomas o las vesículas intracelulares, el aumento del metabolismo del fármaco, el bloqueo de la apoptosis inducida por el fármaco, la activación de los mecanismos de reparación del daño al ADN o la alteración del ciclo celular (Hanssen *et al.*, 2021).

El mecanismo mejor conocido de MDR está relacionado con la sobreexpresión de los miembros de la superfamilia ABC (**Figura 5**). El transportador ABC tienen dos dominios de unión a nucleótidos (NBD) que se unen e hidrolizan ATP y dos dominios de unión transmembrana (TMD) que transportan sus sustratos fuera de la célula (Ye *et al.*, 2019).



**Figura 5.** Estructura del transportador ABC, cuenta con dos dominios de unión a nucleótidos NBD y dos dominios de unión transmembrana TMD.

Hay 48 transportadores ABC humanos, que se clasifican en siete subfamilias (de ABCA a ABCG), se ha demostrado que al menos 17 de los 48 transportadores ABC humanos identificados disminuyen la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia (Hanssen *et al.*, 2021).

Algunos miembros de esta superfamilia, incluido a la proteína 1 asociada a MDR (MRP1/ABCC1), las proteínas resistentes al cáncer de mama (ABCG2) y la glicoproteína P (gp-P/ABCB1), se encuentran entre los miembros de los ABC más estudiados (Majidina *et al.*, 2020).

Mediante el uso de ATP, los transportadores ABC trabajan para transportar sus sustratos a través de la membrana celular, y los sustratos incluyen componentes básicos del metabolismo celular como son los aminoácidos, los azúcares y los lípidos. Debido a que los ABC protegen a las células de la muerte causada por la alta concentración intracelular del fármaco, también pueden interferir con la administración

del fármaco, disminuyendo su biodisponibilidad, concentración intracelular y su transición de la barrera hematoencefálica (Majidina *et al.*, 2020).

El transportador ABCB1 es responsable de bombear distintos agentes anticancerígenos, como los alcaloides de la vinca, las antraciclinas, las epipodofilotoxinas, las camptotecinas y el metotrexato. Mientras que ABCB1 transporta compuestos anfipáticos y solubles en lípidos, ABCC1 bombea sustratos aniónicos orgánicos, como compuestos conjugados con glutatión, glucurónido o sulfato; se ha demostrado que su sobreexpresión está asociada con la resistencia en muchos tipos de cáncer, incluidos los de pulmón, mama y próstata (Wang *et al.*, 2019).

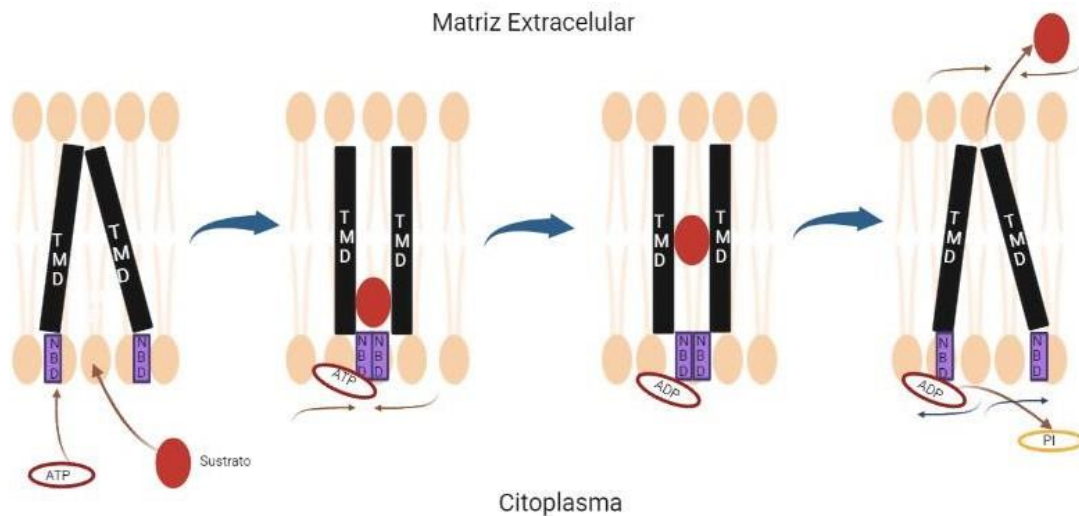
Otro miembro importante de los transportadores ABC es el miembro 2 de la subfamilia de transportadores ABCG (ABCG2), que también se denomina BCRP. Está presente en las membranas apicales de muchas células y tejidos epiteliales, incluidos pulmón, intestino, hígado, mama, placenta, células madre hematopoyéticas y en la barrera hematoencefálica. Se sobreexpresa en muchos tumores sólidos, así como LMA y la LLA. La alta expresión de ABCG2 en las células cancerosas genera resistencia a agentes quimioterapéuticos como mitoxantrona, topotecán, SN-38 y doxorubicina (Catalano *et al.*, 2022).

También se han estudiado otros transportadores ABC por sus sustratos y funciones en la resistencia tumoral a los fármacos anticancerosos, lo que proporciona explicaciones adicionales sobre los mecanismos de resistencia a los fármacos. Por ejemplo, ABCC2 y ABCC3 pueden transportar muchos fármacos quimioterapéuticos, incluidos el cisplatino, la doxorubicina y el etopósido, y su sobreexpresión produce resistencia a múltiples fármacos. Las mutaciones y la sobreexpresión de los

transportadores ABC influyen directamente en la sensibilidad tumoral y la eficacia anticancerígena de los fármacos (Wang *et al.*, 2019).

La expresión de la glicoproteína P (gp-P) puede desempeñar el papel esencial en la MDR en muchos tipos de cáncer, como las células de cáncer de mama, las células de cáncer colorrectal humano, células de cáncer de ovario y células de pulmón, entre otros (Wang *et al.*, 2019). La glicoproteína (gp-P) se encuentra expresada a lo largo de las células del tracto gastrointestinal, incluido el intestino delgado como sitio principal para la absorción epitelial de muchos fármacos administrados por vía oral (Majidina *et al.*, 2020).

La gp-P (**Figura 6**) está compuesta por dos dominios transmembrana que forman un pasaje para sustratos y dos dominios de unión a nucleótidos que se unen e hidrolizan ATP. La unión y la subsecuente hidrólisis de ATP se acoplan con cambios conformacionales en el transportador, lo que conduce al bombeo de los sustratos de transporte (Wang *et al.*, 2019).



**Figura 6.** Mecanismo de acción de la glicoproteína P (gp-P/ABCB1).

La gp-P tiene múltiples sitios de unión a fármacos que pueden unirse y bombear una amplia variedad de sustratos fuera de la célula, como etopósido, doxorubicina, paclitaxel y vinblastina (Wang *et al.*, 2019).

Redmod *et al.*, 2008 informan que los agentes platinados pueden ser inactivados en el citoplasma por interacciones con moléculas que contienen grupos tiol tales como el glutatión (GSH) y las metalotioneínas (MT). Estas interacciones inactivan a los fármacos y los dirigen para transporte fuera de las células por las proteínas ABC. Se ha reportado que GSH se correlaciona con la resistencia de líneas celulares de cáncer de ovario y vejiga al tratamiento con cisplatino. Mientras en líneas celulares de cáncer de esófago expresan altos niveles de MT y han demostrado ser más resistentes al tratamiento con cisplatino.

Las estrategias para revertir la MDR se han estudiado ampliamente durante las últimas décadas. Se han desarrollado tres generaciones de agentes reversiones de

MDR, clasificados según sus características y cronología. Entre los que incluyen verapamilo, valspodar (PSC833), biricodar (VX710), tariquidar (XR9576) y laniquidar (R101933). Varios experimentos han identificado varios inhibidores de la P-gp que pueden prevenir o retrasar el desarrollo de MDR. En células parentales de rhabdomyosarcoma pediátrico, que se expusieron al aumento gradual de la concentración de vincristina, la adición de los inhibidores de P-gp, PSC833, VX710y XR9576, impidió el desarrollo de resistencia por más de 40 semanas. En ausencia de los inhibidores, la resistencia a la vincristina se desarrolló rápidamente (Wang, 2017).

El principal problema de la MDR es que puede deberse a diferentes mecanismos, como se mencionó anteriormente el más conocido es debido a los transportadores ABC, sin embargo de los 48 que existen solo se han identificado que 17 participan en esta resistencia, faltando 31 transportadores más por estudiar y analizar. El papel principal de gp-P es proteger al organismo de sustancias que considere tóxicas reduciendo así su absorción y acelerando su posterior eliminación, esto presenta un gran desafío, debido a que actúa como una bomba expulsora de diversos fármacos quimioterapéuticos.

## 7.4 Resistencia a la Apoptosis

La apoptosis o muerte celular programada es el proceso regulado genéticamente y conservado evolutivamente con funciones importantes en todas las etapas del desarrollo y la homeostasis tisular. Los defectos en la vía apoptótica pueden causar proliferación celular anormal y acumulación de alteraciones genéticas, lo que en su mayoría conduce al desarrollo de cáncer y más tarde también a la resistencia a la quimioterapia (Dogan *et al.*, 2022).

Las células cancerosas desarrollan mecanismos de resistencia a la apoptosis, lo que les permite eludir los puntos de control biológicos que normalmente mantienen la renovación celular en los tejidos sanos (Rathore *et al.*, 2017). A menudo se encuentra que las células cancerosas sobreexpresan muchas de las proteínas que juegan papel importante en la resistencia a la activación de la cascada apoptótica (Mohammad *et al.*, 2015).

Hay dos formas principales en las que se puede inducir la apoptosis dependiente de caspasa; la primera es a través de la activación de la vía apoptótica intrínseca o mitocondrial y la segunda implica la activación de la vía extrínseca o vía del receptor (Rathore *et al.*, 2017).

La vía extrínseca es mediada por el receptor de muerte y se activa por la unión de ligandos que inducen la muerte a los receptores de muerte en la superficie celular. Los receptores de muerte de membrana pertenecen a la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) e incluyen al receptor del factor de necrosis tumoral 1 (TNF-R1/DR1), Fas (Apo-1/CD95/DR2) y los receptores de muerte 4 (DR4) y - 5 (DR5). Estos receptores son activados por ligandos específicos como TNF-alfa, FasL y el ligando inductor de apoptosis relacionado

con TNF (TRAIL). La unión del ligando conduce al reclutamiento de proteínas adaptadoras, la activación de caspasas iniciadoras y la formación del complejo de señalización que induce la muerte (DISC). La muerte celular se logra a través de la activación de caspasas y la disminución de la expresión de los receptores de muerte se ha asociado a menor sensibilidad a la apoptosis en varios tipos de cáncer. Por ejemplo, la regulación negativa transcripcional de FAS/CD95 la endocitosis constitutiva de DR4 y DR5 son las fuentes potenciales del mecanismo de resistencia (Dogan *et al.*, 2022).

La vía intrínseca está regulada por la familia Bcl-2 y es activada por la interrupción mitocondrial con la posterior liberación de citocromo c; dentro de los iniciadores se encuentran la radiación ultravioleta y los fármacos citotóxicos. Los apoptosomas se forman por la interacción del citocromo c, Apaf-1, d-ATP/ATP y procaspasa-9 con el posterior inicio de la cascada de caspasas. La sobreexpresión de Bcl-2 y las proteínas antiapoptóticas asociadas Bcl-xL, Mcl-1, A1/Bf1 y Bcl-w ocurre en subconjuntos sustanciales de tipos de cáncer comunes que incluyen páncreas, ovario, linfoma, mieloma múltiple, adenocarcinoma de pulmón, adenocarcinoma de próstata y otros. Estas proteínas Bcl-2 esencialmente pueden hacer que las células cancerosas sean resistentes a gran variedad de agentes quimioterapéuticos, lo que coloca a estas proteínas como objetivos importantes para el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos (Mohammad *et al.*, 2015).

Las células anormales son eliminadas a través de la apoptosis, por las dos vías que anteriormente se mencionaron, pero las células cancerosas pueden escapar de este tipo de muerte a causa de la sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas



o los receptores de muerte. Uno de los principales propósitos para combatir este tipo de resistencia es dirigirse a los objetivos (como proteínas antiapoptóticas) con el fármaco en las diversas vías.

El gen supresor de tumores *Tp53* y su producto *p53* es de los más estudiados debido a su papel en la protección contra las neoplasias malignas, razón por la cual a *p53* se le ha denominado "guardián del genoma". *P53* suprime la formación de tumores y brinda protección contra el daño del ADN al inducir la detención del ciclo celular, la reparación del ADN o la apoptosis. Sin embargo, *Tp53* a menudo presenta mutaciones en diversos tipos de cáncer, estas mutaciones o deleciones en el gen están presentes en casi el 50 % de los cánceres humanos y dan como resultado principalmente el deterioro de la función supresora de tumores. Tras la pérdida de la funcionalidad de *p53*, las células dañadas pueden proliferar transfiriendo mutaciones a la siguiente generación (Hientz *et al.*, 2017). Es a través de este mecanismo que la desregulación de *p53* conduce a menudo a la formación de tumores.

Los cánceres que albergan *p53* mutante (*p53-mut*) se caracterizan comúnmente por presentar metástasis agravada e inestabilidad genómica. Varios estudios *in vitro* han mostrado funciones oncogénicas en *p53-mut*, como la invasión, la migración, la angiogénesis, la proliferación la resistencia a los medicamentos y defectos mitogénicos (Hientz *et al.*, 2017).

En células cancerosas se ha observado aumento en la expresión de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1. La capacidad de estas proteínas para antagonizar a la familia de proteínas proapoptóticas como Bax y Bak ha sido el mecanismo clave por el cual estas células adquieren resistencia a la apoptosis (Indran *et al.*, 2011).

Bcl-2 inhibe la apoptosis mediada por p53 pero no puede inhibir la translocación de p53 hacia el nucléolo o la inhibición de la proliferación mediada por p53. El posible papel de Bcl-2 es bloquear la activación de las señales apoptóticas a sus moléculas diana (Tutar y Tutar, 2018).

La disminución de la expresión de Bad se ha observado en cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma de mama y cáncer gástrico. Además, las células cancerosas regulan Bim en los niveles protranscripcional, transcripcional y postraducciona para perturbar la interacción entre Bim y Bak/Bax, y cambiar la permeabilización de la membrana externa de las mitocondrias.

La proteína de leucemia de células mieloides-1 (Mcl-1) es antiapoptótica (de la familia Bcl-2), que actúa como factor de supervivencia en diferentes cánceres humanos. Mcl-1 está altamente expresada a nivel de proteína en las células cancerosas y está asociada con la resistencia a los agentes quimioterapéuticos. Se ha informado que la resistencia al fármaco ABT-737 (inhibidor de Bcl-2) se relaciona con la alta expresión de Mcl-1 (Mohammad *et al.*, 2015).

Se ha encontrado que algunos cánceres muestran resistencia primaria e incluso desarrollan resistencia de múltiples mecanismos a la apoptosis inducida por TRAIL. Por ejemplo, se considera que la sobreexpresión del receptor 3 de TRAIL (TRAIL-R3/DcR1) y el receptor 4 de TRAIL (TRAIL-R4/DcR2) contribuye a la evasión de la apoptosis de las células cancerosas mediada por TRAIL (Tutar y Tutar, 2018).

La vía de señalización de PI3K/AKT desempeña un papel importante en el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células tumorales al regular los genes relacionados con la apoptosis. Se han encontrado niveles elevados de PI3K y

AKT fosforilados en muestras de cáncer de colon en humanos, lo que se relaciona con la supervivencia de las células mediante la inhibición de la apoptosis (Chen *et al.*,2021).

Varios estudios han relacionado la resistencia a los fármacos contra el cáncer de mama con la alteración o la sobreexpresión de factores favorables a la supervivencia, incluidos Bcl-2, Mcl-1 y otros miembros antiapoptóticos de la familia BH3. Esto se ha confirmado por el fármaco ABT-737, que tienen la función similar a las proteínas proapoptóticas de BH3 puede sensibilizar a las células de cáncer de mama. En el cáncer de próstata además de la sobreexpresión de Bcl-2 y Mcl-1, también se ha reportado sobre la resistencia a la apoptosis inducida por TRAIL. El desarrollo de la resistencia a TRAIL es tanto a nivel genético como epigenético y se manifiesta como resistencia a la apoptosis. Las células tumorales de leucemia linfocítica crónica sobreexpresan proteínas antiapoptóticas. La expresión aberrante de Bcl-2 es común y se asocia con la respuesta deficiente a la quimioterapia (Mohammad *et al.*, 2015).

Las mutaciones que inducen la represión del gen Tp53 inducen modificaciones en el equilibrio proapoptótico que causan resistencia a los fármacos. Las alteraciones en p53 ocurren con frecuencia en los tumores y dan como resultado la pérdida su función. La forma en que p53 influye en la resistencia a los fármacos depende de varios parámetros diferentes, incluido el modo de acción del fármaco, las alteraciones genéticas durante la carcinogénesis y el tipo de cáncer (Hientz *et al.*, 2017).

La proteína p53 regula la expresión de proteínas relacionadas con la apoptosis, como Puma, Noxa, Bid y Bax, y también puede neutralizar la actividad antiapoptótica de Bcl-2 y Bcl-xL, por lo tanto, p53 es tanto sensibilizador como activador de la apoptosis. Las mutaciones de p53 (principalmente mutaciones de sentido erróneo) reprimen la apoptosis y provocan resistencia terapéutica. Se han descrito cuatro mecanismos diferentes *p53-mut* que dan testimonio de los cambios en la interacción entre p53 -*mut* y otras proteínas. Entre estas proteínas, los factores de transcripción tienen diferentes mecanismos, el primer es que *p53-mut* interactúa con el ADN mediante el uso de elementos de unión de *p53-mut* o interactúa directamente con otras partes del ADN. En el mecanismo 2 y 3, *p53-mut* se une a factores de transcripción u otras proteínas y potencia selectivamente a NF-Y, (factor Y nuclear) o inhibe a las funciones de la molécula proapoptótica p63 (Hientz *et al.*, 2017).

Por ejemplo, se ha observado que en células de glioma tratadas con el fármaco alquilante temozolomida hay una correlación entre *p53-mut* y MGMT (O<sup>6</sup>-metilguanina ADN-metil-transferasa). Mientras que la temozolomida mata las células al alquilar la O<sup>6</sup>-guanina, la MGMT, a su vez, repara la alquilación. Por lo tanto, la resistencia a los medicamentos puede ser causada por la regulación positiva de MGMT. Otro ejemplo es el fármaco gemcitabina donde la presencia de *p53-mut* en los núcleos induce la expresión de los genes diana CdK1 (quinasa 1 dependiente de ciclina) y CCNB1 (G2/ciclina-B1 específica de mitosis), ambos implicados en la mitosis y, por lo tanto, en la proliferación celular, lo que conduce a la resistencia en células de

cáncer pancreático. Se ha reportado que las células de cáncer de colon con *p53-mut*, el tratamiento con cisplatino regula al alza la molécula Nrf2 (factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2), el cual es un factor de transcripción que codifica enzimas de desintoxicación y confiere resistencia a los medicamentos contra el cáncer) *p53-mut* aumenta la unión al promotor Nrf2 respaldado por la activación del NF-κB que conduce a la mejora adicional de la expresión de Nrf2. Además, la pérdida de la reparación del ADN favorece la resistencia al cisplatino en las células de carcinoma de colon con mutante de *p53* (Hientz *et al.*, 2017).

### **7.5 Resistencia Microambiental**

La capacidad de las células cancerosas para manipular su microambiente les permite adquirir importantes propiedades distintivas que son necesarias para el crecimiento y desarrollo del tumor. El microambiente tumoral (TME por sus siglas en inglés) se identifica como un factor principal que influye en la proliferación de células cancerosas, la metástasis y la eficacia de los fármacos contra el cáncer (Senthebane *et al.*, 2017).

El TME incluye la matriz extracelular, células inmunitarias, vasos sanguíneos, fibroblastos y diversos nutrientes y moléculas de señalización. Todos estos componentes trabajan de manera coordinada para desempeñar funciones vitales en el crecimiento y la supervivencia del tumor. Células antitumorales, como los macrófagos, se convierten en células promotoras de tumores, al liberar factores solubles como factores de crecimiento y proteasas. Dichos factores empleados por las células tumorales para atravesar la matriz extracelular y favorecer el crecimiento de las células

tumorales. Los fibroblastos y los macrófagos se convierten en fibroblastos asociados al cáncer y macrófagos asociados al tumor mediante la acción de factores liberados por el tumor como el TGF- $\beta$  y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (Wang *et al.*, 2019).

Se considera que en el TME se altera de manera local la eficacia de la quimioterapia contra el cáncer debido a los siguientes factores (Alfarouk *et al.*, 2015):

Vascularización tumoral: La inhibición de la angiogénesis tumoral conduce a la supervivencia de células cancerosas hipóxicas, y son estas que en el centro de las masas tumorales son más difíciles de atacar con fármacos quimioterapéuticos y, por lo tanto, cuanto mayor sea el número de células tumorales hipóxicas, peor será el pronóstico.

Propiedades fisicoquímicas de los fármacos: El TME altera las propiedades fisicoquímicas del transportador de protones. La extrusión de protones al medio extracelular da como resultado la generación de un pH ácido. Esta acidez extracelular conduce a la protonación de fármacos débilmente básicos como la doxorrubicina, disminuyendo su partición dentro de las células. La rigidez de la membrana aumenta debido al pH alcalino citosólico que reduce la capacidad de cualquier agente quimioterapéutico para ingresar a las células cancerosas.

Debido a la presencia de varios componentes dentro del TME, las células tumorales se exponen a los fármacos quimioterapéuticos en forma de gradiente. La matriz extracelular al formar fibras gruesas dentro del tumor presenta una barrera física a la difusión de fármacos quimioterapéuticos. Los macrófagos ayudan a las células tumorales a infiltrarse en los vasos sanguíneos. Las condiciones el TME, como la

hipoxia y la acidez, tienen el papel en la activación de los macrófagos, y los macrófagos parecen ser atraídos por las regiones de baja tensión de oxígeno (Senthebane *et al.*, 2017).

El tamaño del tumor sólido y el flujo sanguíneo reducido conducen a la hipoxia temporal o crónica. Las células en condiciones hipóxicas tienden a dividirse lentamente, haciéndolas insensibles a los reactivos quimioterapéuticos. La hipoxia puede provocar la activación de genes asociados con la angiogénesis y la supervivencia celular. Muchos fármacos quimioterapéuticos provocan daños en el ADN mediante la generación de radicales libres. No obstante sin oxígeno, se reduce la citotoxicidad de varios fármacos quimioterapéuticos cuya actividad depende de la generación de radicales libres. Se ha demostrado que las células madre cancerosas (CMC) tienden a ubicarse en el centro de un tumor sólido. Estas células pueden soportar niveles de oxígeno más bajos que la población general de células cancerosas. Por lo tanto, la incapacidad de los fármacos para llegar al centro del tumor sólido puede provocar la recurrencia del tumor incluso después del tratamiento aparentemente exitoso. También se ha observado que la hipoxia puede conducir al aumento de la expresión de la P-gp, que está implicada en la inactivación de los fármacos, lo que da lugar a la resistencia a los mismos. El factor inducible por hipoxia (HIF)-1 se estimula en condiciones de bajo nivel de oxígeno y este factor de transcripción controla muchos genes implicados en los mecanismos de supervivencia, como la angiogénesis y la apoptosis (Senthebane *et al.*, 2017).

Las células cancerosas mantienen un gradiente de pH único, que se ha demostrado que es de 6.8; en los tejidos normales es ácido extracelularmente y más alcalino intracelularmente. Tal gradiente de pH crea el ambiente único

alrededor de las células cancerosas. El TME se convierte en características distintivas del cáncer. Aumenta la aptitud del tumor debilitando el sistema inmunitario, activando estrategias inmunosupresoras endógenas e inhibiendo el crecimiento de la población celular normal. Además, el TME inhabilita las actividades de varios agentes quimioterapéuticos, lo que genera resistencia y falla en la respuesta al fármaco ya sea a través de la partición del fármaco perturbador, secuestrándolo intracelularmente o mediante la inducción de la expresión de MDR (Wang *et al.*, 2019).

En tejidos y células normales, el pH extracelular (pH 7.3 y 7.5) suele ser ligeramente superior al pH intracelular (pH 6.8-7.2). Por el contrario, las células cancerosas desarrollan el llamado "gradiente de pH inverso", con aumento del pH intracelular y disminución del pH extracelular a través del bombeo de protones de los transportadores de protones y la modulación de los sensores de pH. Se ha reportado que el entorno extracelular ácido (pH 6.5-7.1) de las células cancerosas contribuye a la resistencia a la quimioterapia. El gradiente de pH invertido perjudica la distribución de los fármacos anticancerígenos de base débil, lo que se describe como "atrapamiento de iones", y permite que las células cancerosas evadan la apoptosis (Wang *et al.*, 2019).

El TME es crucial para la progresión de células cancerosas, debido a que aquí puede tener los nutrientes que necesita para poder sobrevivir, invadir la respuesta inmune, induciendo angiogénesis o activando la evasión y metástasis. Esto es un gran problema ya que no solamente afecta a la quimioterapia, sino además terapias como la inmunoterapia.

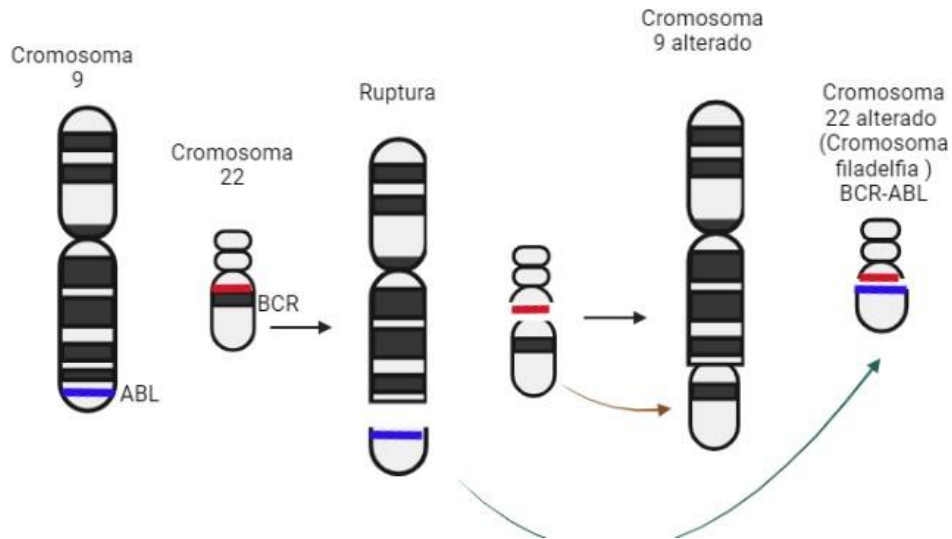


## 7.6 Cambio en los sustratos de los agentes quimioterapéuticos

La alteración de los objetivos de los fármacos puede ser por mutaciones secundarias en la proteína objetivo o cambios en los niveles de expresión debido a alteraciones epigenéticas (Wang *et al.*, 2019).

Por ejemplo, las enzimas topoisomerasas son responsables de abrir la estructura compactada del ADN durante la replicación. La doxorubicina, utilizada principalmente para el tratamiento de tumores sólidos, como el cáncer de mama y los tumores de pulmón; este antibiótico que se origina a partir del hongo antraciclina, inhibe la topoisomerasa II. Las células cancerosas con mutaciones en la topoisomerasa II alteran su estructura por lo que el fármaco no tiene efecto sobre la enzima mutuada (Mansoori *et al.*, 2017).

Las resistencias a los medicamentos más comunes, debido a las mutaciones secundarias y también conocida como el principal mecanismo que causa la resistencia a los medicamentos y el cambio en los objetivos de los medicamentos, es la resistencia al imatinib en la leucemia mielógena crónica (LMC). En esta leucemia se forma el cromosoma Filadelfia por la translocación entre el cromosoma 9 y 22 (**Figura 7**), en donde involucra a los genes BCR-ABL que conducen a la estructura alterada en sus proteínas y que evitan la unión adecuada de los fármacos (Mansoori *et al.*, 2017).



**Figura 7.** Mecanismo de translocación en el cromosoma filadelfia, una parte del cromosoma 9 y del cromosoma 22 se rompen, cambiando lugares formando el cromosoma 22 alterado (BCR-ABL).

La resistencia adquirida se desarrolla durante el tratamiento, lo que implica que el tumor ha desarrollado un mecanismo para evadir el bloqueo continuo del blanco antitumoral, la activación de las cinasas ABL, como consecuencia de la translocación cromosomal para generar la proteína de fusión BCR-ABL es de los más frecuentes de desarrollo de resistencia adquirida, siendo la progresión de la enfermedad y la exposición a múltiples TKI (inhibidores de la tirosina cinasa) los principales factores que influyen en su frecuencia (Loscocco *et al.*, 2019).

Los TKI de BCR-ABL, como el imatinib, comúnmente utilizado como fármaco de primera línea para pacientes con leucemia mieloide crónica, evitan la unión del ATP al receptor de la cinasa BCR-ABL, por lo que inducen la apoptosis en las células cancerosas. Mutaciones del gen BCR-ABL asociadas con la región de unión al fármaco

suelen provocar resistencia al imatinib durante el tratamiento de la LMC. Además, en algunos estudios clínicos, los científicos han observado una correlación inversa entre la reactivación del gen BCR-ABL y la remisión de la enfermedad de LMC (Braun *et al.*, 2020).

Mutaciones en el dominio de la cinasa BCR-ABL1 en la mayoría de los pacientes resistentes a imatinib es debido a la eficacia clínica del fármaco que está relacionada con la inhibición en el objetivo de la actividad de la cinasa BCR-ABL1, en lugar de la inhibición de objetivos secundarios (Braun *et al.*, 2020).

La resistencia a TKI puede desarrollarse a través de la reactivación de las vías de señalización aguas abajo de BCR-ABL1, incluidas MAPK, PI3K, SRC y JAK/STAT, a pesar de la inhibición efectiva de BCR-ABL1. La resistencia independiente de la mutación del dominio quinasa BCR-ABL1 también se asocia con la presencia de mutaciones en los reguladores epigenéticos ASXL1, DNMT3A, IDH1 y SETBP1. No está claro cómo estas mutaciones impulsan la resistencia a los inhibidores de la tirosina quinasa en la LMC, aunque estudios muestran que facilitan cierto grado de detención de la diferenciación en los blastos leucémicos, lo que puede dar lugar a una disminución de la sensibilidad a los inhibidores de la tirosina quinasa. Los factores microambientales también desempeñan un papel en la resistencia a los TKI, las citoquinas derivadas del estroma promueven la fosforilación de STAT3 en las células primarias de LMC, y la activación de STAT3 independiente de BCR-ABL1 se observa en las células primarias de LMC resistentes a TKI (Braun *et al.*, 2020).

Cuando el fármaco alcanza su objetivo, podría desarrollarse somáticamente otro mecanismo de resistencia. Por ejemplo el 5-fluorouracilo inhibe la timidilato sintetasa ampliamente empleada en varios tipos de tumores. La timidilato sintetasa genera monofosfato de timidina, que posteriormente se fosforila a trifosfato de timidina para la síntesis y reparación del ADN. Se ha postulado que el mecanismo de resistencia es la obtención de copias adicionales de genes de timidilato sintetasa (Alfarouk *et al.*, 2015).

En este tipo de resistencia, como en otras, se puede ver que también puede deberse a alteraciones epigenéticas por alguna expresión errónea del gen, de la misma forma que el MT juega un papel muy importante, debido a que en el tumor podrá tener los elementos necesarios para que pueda desarrollar, diseminarse y crecer.

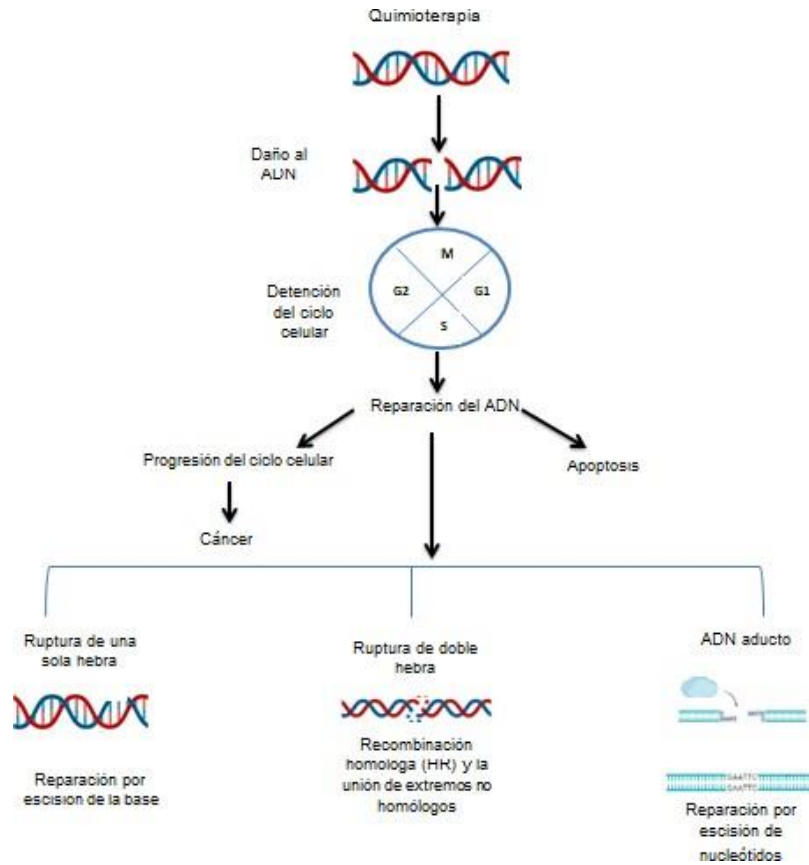
### **7.7 Mayor capacidad de reparación del ADN**

Los agentes quimioterapéuticos dañan directa o indirectamente el ADN de las células cancerosas, por lo que existen mecanismos que pueden reparar el daño del ADN (Mansoori *et al.*, 2017). La reparación del ADN desempeña un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad y la integridad del genoma mediante la corrección del ADN deteriorado que puede contribuir a la carcinogénesis (Li Ya *et al.*, 2021)

Además, la reparación del ADN es uno de los mecanismos más conocidos de la resistencia a fármacos en el cáncer (Mansoori *et al.*, 2017).

La detección de daños en el ADN puede ayudar a activar puntos de control para garantizar la reproducción fiel del ADN, evitando la progresión a la siguiente fase

del ciclo celular. Sin embargo, el cáncer es capaz de activar falsamente puntos de control para que el daño continúe. Los principales mecanismos de reparación del ADN son la vía de reparación directa, reparación por escisión de bases, reparación por escisión de nucleótidos, unión de extremos no homólogos y recombinación homóloga (Jian *et al.*, 2020) (Figura 8).



**Figura 8.** Daño al ADN por quimioterapia y vías de reparación como reparación por escisión de base, recombinación homóloga y reparación por escisión de nucleótidos.

Por ejemplo, los agentes a base de platino, como el cisplatino, causan daños en el ADN que conducen a la apoptosis de las células tumorales, la resistencia a estos agentes se produce por los sistemas de reparación del ADN, incluido el sistema de reparación por escisión de nucleótidos y los mecanismos de

reparación por recombinación homóloga en las células cancerosas. Por lo tanto, la eficacia de estos agentes depende de la inhibición de los sistemas de reparación del ADN en las células cancerosas. La inhibición de los sistemas de reparación del ADN sensibiliza a las células cancerosas a estos fármacos y, por lo tanto, aumentará la eficacia de la quimioterapia (Mansoori *et al.*, 2017).

El cisplatino y el 5-fluorouracilo (5-FU), inducen la muerte de las células cancerosas al provocar daños en el ADN. La respuesta al daño en el ADN de las células afectadas por los medicamentos contra el cáncer puede reducir su eficacia mediante la reparación de lesiones en el ADN. Esto conlleva a la quimioresistencia. Por ejemplo, se encontró que los genes involucrados en la reparación del ADN, como FEN1, FANCG y RAD23B, están sobreexpresados en líneas celulares de cáncer de colon humano resistentes al 5-FU. El tratamiento con 5-FU induce una regulación positiva de los genes diana de p53 en la respuesta y reparación del daño del ADN. El éxito en la reparación de los daños condujo a una reducción en la detención del ciclo celular y la apoptosis en las líneas celulares resistentes al 5-FU (Wang *et al.*, 2019).

La forma más simple de reparación del ADN es la reversión directa de la lesión. La reversión directa de la lesión oxidativa O6-metilguanina se lleva a cabo por la enzima suicida metilguanina metiltransferasa (MGMT) a través de un sitio activo Cys145 que actúa como receptor de metilo, seguido de una rápida degradación inducida por ubiquitina. La expresión de MGMT es uno de varios factores que rigen la respuesta a los agentes quimioterapéuticos alquilantes. MGMT desmetila las lesiones de O6-metilguanina, que se forman como resultado de la metilación errónea por S-adenosilmetionina (SAM) y otras alquilaciones en

la posición O6 de la guanina que son inducidas por nitrosaminas dietéticas o agentes de quimioterapia como temozolomida (TMZ), dacarbazina (DTIC) y nitrosoureas (Sato y Itamochi, 2014).

Se ha descubierto que la resistencia mediada por MGMT a los agentes alquilantes del ADN en las células cancerosas depende profundamente de la enzima de reparación del ADN PARP. La combinación de temozolomida con inhibidores de PARP (PARPi) en células cancerosas positivas para MGMT mejora los efectos antitumorales de la temozolomida (Li Ya *et al.*, 2021).

Los tumores con defectos en la vía de recombinación por reparación homóloga son sensibles a los agentes de entrecruzamiento como el cisplatino, el carboplatino y las nitrosourea (Sato y Itamochi, 2014). Esta vía de reparación es un proceso muy complejo que involucra múltiples proteínas y ocurre durante las fases S y G2 del ciclo celular. Muchos supresores de tumores participan en esta vía, incluidos BRCA1, BRCA2 y ATM. Como la heterocigosidad en un alelo BRCA se asocia con la eficaz reparación por recombinación homóloga, la acumulación de ruptura de doble hebra inducida por la inhibición de PARP ocurre específicamente solo en células tumorales con homocigosidad a BRCA que no expresa la proteína. Otras razones de la inactivación de la función BRCA1 o BRCA2 puede ser por modificaciones epigenéticas o postraduccionales aberrantes, y una gama más amplia de mutaciones en otros genes que dan como resultado una señalización reparación por recombinación homóloga defectuosa.

La vía de reparación por escisión de bases (BER) es la principal vía de reparación que repara el daño de las bases (alquilación, oxidación, uracilo, sitiosapurínicos/apirimidínicos (AP) y roturas de hebras). AP endonucleasa 1 (APE1), una enzima multifuncional que forma parte de la vía BER, exhibe actividad de reparación del ADN y tiene un papel en la activación reductora de muchos factores de transcripción (Thakur *et al.*, 2014). Varios estudios indicaron que la metoxiamina (MX), una pequeña alcoxiamina que puede unirse con el aldehído libre del sitio AP para evitar la escisión de APE1 en los sitios AP, inhibiendo así la actividad de la endonucleasa APE-1. El tratamiento combinado con agentes alquilantes quimioterapéuticos como TMZ y BCNU podría reforzar la citotoxicidad del agente alquilante al dirigirse a la vía BER.

Los agentes dirigidos a la topoisomerasa II, como el etopósido, se usan con frecuencia para inhibir el proceso de replicación al detener la actividad de esta enzima. Desafortunadamente, las mutaciones del gen de la topoisomerasa alteran su localización nuclear, lo que resulta en la resistencia de las células tumorales al uso del fármaco. Además, estos medicamentos no son específicos de las células cancerosas, ya que interactúan con todo el genoma, lo que limita significativamente su uso seguro en el tratamiento del cáncer.

El objetivo de los fármacos citotóxicos es inutilizar componentes de las células, cuyas funciones son clave para su supervivencia. Debido a las mutaciones genéticas comúnmente observadas en las células tumorales, estas pueden producir algunas alteraciones en la respuesta de las moléculas diana, lo que las hace resistentes al fármaco específico. El producto del gen mutado aún conserva su actividad, pero debido a algunos cambios en su estructura estereoquímica,



yano puede unirse al fármaco. Un ejemplo bien conocido de este mecanismo de resistencia es la terapia antiestrógeno del cáncer de mama. Los pacientes, que inicialmente muestran una respuesta adecuada al tratamiento con tamoxifeno, a menudo en algún momento se vuelven insensibles a la manipulación endocrina. El estado de ausencia total de respuesta resulta de la pérdida gradual de los receptores de estrógeno en las células mutadas.

### **7.8 Alteraciones epigenéticas**

La epigenética se refiere a un conjunto de mecanismos moleculares, controlados por factores externos que regula la expresión de genes sin alterar la secuencia de ADN (Sher *et al.*, 2022). Las modificaciones epigenéticas incluyen la metilación del ADN, la modificación de histonas, la remodelación de la cromatina y las alteraciones relacionadas con el ARN no codificante (Wang *et al.*, 2019).

Un mecanismo emergente que contribuye a la resistencia a los medicamentos son las alteraciones epigenéticas. Hay cada vez más evidencia sobre las modificaciones epigenéticas que también participan en el desarrollo de otros mecanismos de resistencia, incluido el aumento del flujo de salida de fármacos, el incremento en la tasa de la reparación del ADN y la apoptosis alterada (Wang *et al.*, 2019).

Por ejemplo, la desmetilación del ADN en la región promotora del oncogén puede conducir al aumento en la expresión del gen, lo que genera resistencia a los medicamentos. Un estudio reciente demostró que la proteína timosina  $\beta 4$  (T $\beta 4$ ) (que se une al monómero de actina G) se enriqueció mediante la desmetilación del ADN y la modificación activa de la histona H3 en la región promotora en una

línea celular de carcinoma hepatocelular (CHC) resistente (Wang *et al.*, 2019).

Los miARN son pequeños ARN no codificantes con longitud de aproximadamente 19 a 25 nucleótidos, pueden regular varios genes diana. Los miARN participan en la regulación de gran variedad de procesos biológicos, como el ciclo celular, la diferenciación, la proliferación, la apoptosis, por mencionar algunos. Se ha descubierto que hay muchos miARN desregulados en las células cancerosas. Estos miARN regulan diferentes genes diana, incluidos genes que afectan a la respuesta de las células a los fármacos de quimioterapia (Si *et al.*, 2019).

Hay tres mecanismos involucrados en el proceso de silenciamiento génico con miARN:

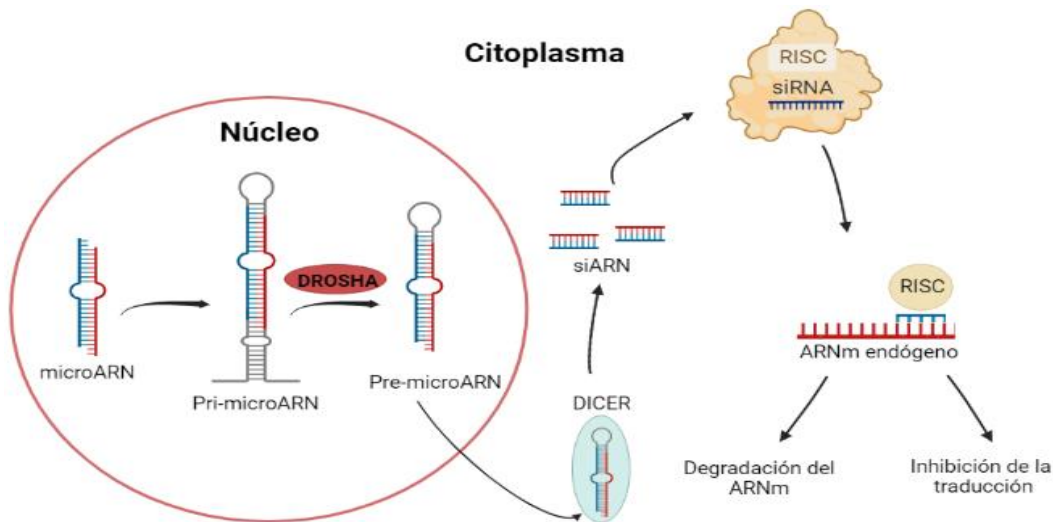
- a) Escisión de la cadena de ARNm en dos parte.
- b) Desestabilización del ARNm a través del acortamiento de su cola poli(A)
- c) Traducción menos eficiente del ARNm en proteínas por ribosomas.

Los microARN se han transformado con una fuerza importante en la regulación de la expresión génica y el fenotipo de las células tumorales debido a sus diversas funciones en la proliferación celular, progresión del ciclo celular, supervivencia, invasión, diferenciación celular y morfogénesis (Li y Yang, 2013).

Los miARN funcionan silenciando la expresión génica y pueden actuar como supresores de tumores y oncogenes en diferentes tipos de cáncer. Los miARN regulan la expresión génica a través de la modulación de múltiples ARNm diana. La complementariedad perfecta entre el miARN y el ARNm conduce a la degradación del ARNm, mientras que la complementariedad imperfecta da lugar

al bloqueo de la traducción (**Figura, 9**) (Megee *et al.*, 2015).

Las investigaciones han demostrado que los miARN están relacionados con aproximadamente 300 enfermedades humanas, especialmente el cáncer. Están ampliamente involucrados en el desarrollo del cáncer, la metástasis, la angiogénesis y la resistencia a los medicamentos. Debido a que los miARN se expresan de manera diferencial en los cánceres humanos y se pueden clasificar como oncogénicos o supresores de tumores según su influencia en el crecimiento de las células cancerosas. Los miARN oncogénicos “oncomirs” inducen la proliferación de células cancerosas al regular a la baja la expresión de genes supresores de tumores, mientras que los miARN supresores de tumores “mirsups” inhiben la progresión del cáncer al dirigirse a los oncogenes después de la transcripción (Li y Yang, 2013).



**Figura 9.** Síntesis de miARN a través de obtener el Pri-microARN.

Los miARN influyen en la farmacocinética de los fármacos en todo el cuerpo. Por ejemplo, en el citocromo P450 (CYP), en tejidos de cáncer de mama, la disminución de miR-27b se acompaña de un alto nivel de proteína CYP1B1 responsable de la resistencia a docetaxel en células cancerosas. En tejidos de cáncer de mama, la disminución de miR-27b se acompaña de un alto nivel de proteína CYP1B1 responsable de la resistencia a docetaxel en células cancerosas. La evidencia acumulada sugiere que los miARN pueden ejercer profundos efectos fisiológicos en la regulación de la familia CYP (Li & Yang, 2013).

Se ha demostrado que los miARN (ANEXO 3) que se dirigen a genes implicados en la carcinogénesis, el metabolismo de fármacos, la salida de fármacos y la captación también son responsables del desarrollo de resistencia a la quimioterapia (Dogan *et al.*, 2021).

Los cambios epigenéticos asociados con los miARN juegan un papel importante en el desarrollo de la quimioresistencia en varios tipos de cáncer. Se ha demostrado en los últimos años que los miARN afectan la sensibilidad de las células tumorales contra los agentes anticancerígenos al modular a los genes relacionados con la resistencia a los medicamentos o los genes relacionados con la proliferación celular, el ciclo celular y la apoptosis (Bukowski *et al.*, 2020).

En el cáncer de mama se han identificado 123 miARNs que tienen un papel clave en la eficacia en la quimioterapia, entre estos 123 miARNs, 31 de ellos están regulados a la baja y 92 miARN están regulados al alza, lo que sugiere que la resistencia a los medicamentos está bajo el control de la expresión de miARN. Además, 17 miARNs específicos y sus dianas están implicados en vías oncogénicas como las vías de

señalización TGF $\beta$ , mTOR, Wnt y MAPK. Todas ellas con un papel importante en la respuesta a la quimioterapia en el cáncer de mama. Por ejemplo, se ha encontrado una señalización elevada de TGF $\beta$  y una regulación a la baja de miR-200c en células de cáncer de mama resistentes a trastuzumab. El aumento de miR-200c o el bloqueo de la señalización de TGF $\beta$  promovió sinérgicamente la sensibilidad a trastuzuma. El grupo miR-17/20 aumentó la sensibilidad al tamoxifeno y atenuó la resistencia a la doxorrubicina en células MCF-7 a través de AKT1. La sobreexpresión de miR-17/20 sensibilizo a las células AKT1 +/+ a la doxorrubicina (Magee *et al.*, 2015).

Varios miARN participan en la apoptosis celular a través de la interacción con miembros de la familia Bcl-2. Por ejemplo, se demostró que miR-15/16, miR-21 y miR-125b regulan la proteína Bcl-2, un factor antiapoptótico. Se descubrió que miR-15/16 induce la apoptosis al dirigirse a Bcl-2, mientras que la supresión de miR-15/16 promueve la regulación positiva de Bcl-2 y la resistencia al tamoxifeno en tumores de mama. La regulación negativa de Bax por miR-21 inhibe la apoptosis inducida por fármacos. Recientemente se reveló que miR-155 regula negativamente Apaf-1 en tejido de cáncer de pulmón e inhibe la sensibilidad de las células cancerosas al cisplatino (Li y Yang, 2013).

Las alteraciones epigenéticas pueden afectar el sistema de reparación del ADN. Por ejemplo la hipermetilación o mutación del gen hMLH1 (involucrado en el sistema de reparación de desajustes) puede resultar en el desarrollo de cáncer colorrectal. El cáncer colorrectal se asocia comúnmente con una variedad de alteraciones epigenéticas, como modificaciones de histonas, metilación del ADN, ARN no codificantes y remodelación de la cromatina. Mientras que la detención de metilación

del ADN en los genes MDF1, SSTR2, CMTM3, TGFB2 y NDRG4 es un marcador potencial para la detección del cáncer colorrectal en las primeras etapas de su desarrollo. Mientras que la hipermetilación en el gen CLDN11 se asocia con metástasis y malas perspectivas de supervivencia. El silenciamiento de la expresión del ARNm del candidato supresor de tumores 3 (TUSC3), mediante la metilación del promotor, induce la señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), lo que conduce a la protección de las células de cáncer colorrectal frente a la apoptosis. Los microARN influyen en la resistencia a los medicamentos de manera específica. Por ejemplo, la expresión elevada de miR-34a se asocia con resistencia a docetaxel en líneas celulares de cáncer de mama, mientras que miR-34a, por el contrario, sensibiliza las células del sarcoma de Ewing a la doxorubicina y la vincristina (Li & Yang, 2013).

## **8. Conclusiones**

La quimioresistencia es un grave problema debido al gran índice de mortalidad que presentan los pacientes con cáncer. Comprender los mecanismos de resistencia de agentes quimioterapéuticos puede ser un factor clave para poder desarrollar nuevas estrategias para poder con un mejor resultado los diferentes tipos de cáncer. En esta revisión se analizaron los mecanismos de quimioresistencia que se pueden presentar antes o después de administrar un fármaco dado. Las células cancerosas pueden aprovechar lo que pueden tener a su alrededor en el microambiente, eludir la muerte celular programada, activar o inactivar algún gen y su producto, reducir la actividad de algún fármaco o utilizar a su favor los sistemas de reparación del ADN. Aunque como se demostró anteriormente, estas resistencias pueden deberse por varios mecanismos, haciendo más complicado poder crear una estrategia para poder evitarlo.

No obstante, un gran defecto que presenta en la quimioterapia es que ésta ataca a células que se encuentran en constante división, atacando a células sanas como de folículos pilosos, glóbulos blancos, entre otros, provocando los efectos secundarios como pérdida del cabello, cansancio, náuseas, vómitos, pérdida del apetito e incluso anemia. Por lo tanto el desafío para las nuevas formas de quimioterapia es incrementar su selectividad, reducir al mínimo los efectos adversos al organismo y evitar el desarrollo de quimioresistencia.

## 9. Referencias

- Alfarouk, K., Martin, C., Taylor, S., Walsh, M., Muddathir, A., Verduzco, D., Bashir, A., Mohamed, O., Elhassan, G., Harguindey, S., Reshkin, S., Ibrahim, M y Rauch, C. (2015). Resistance to cancer chemotherapy: failure in drug response from ADME to P-gp. *Cancer Cell International*. 15: 71. <https://doi.org/10.1186/s12935-015-0221-1>.
- Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer Chemotherapy. [Actualizado el 3 de marzo de 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 enero-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>
- Bailey, R (19 de agosto de 2019). How Steroid Hormones Work. Thoughtco. <https://www.thoughtco.com/how-steroid-hormones-work-373393>
- Braun, T., Eiden, C y Druker, B. (2020). Response and Resistance to BCR-ABL1-Targeted Therapies. *Cancer cell*. 37 (4): 530-543. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.006.
- Bukowski, K., Kciuk, M y Kontek, R. (2020). Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(9):3233. <https://doi.org/10.3390/ijms21093233>
- Catalano, A., Lacopetta, D., Ceramella, J., Scumaci, D., Giuzio, F., Saturnino, C., Aquaro, S., Rosano, C y Sinicropi, M. (2022). Multidrug Resistance (MDR): A Widespread Phenomenon in Pharmacological Therapies. *Molecules*, 27(3): 616. DOI: 10.3390/moléculas27030616



- Chen, Y., Wang, G., Zhao, L., Dai, S., Han, J., Hu, X., Zhou, C., Wang, F., Ma, H., Li, B y Mena, Z. (2021). Periplocymarin Induced Colorectal Cancer Cells Apoptosis Via Impairing PI3K/AKT Pathway. *Frontiers in Oncology*. 11: 11:753598. DOI: 10.3389/fonc.2021.753598.
- Cooper, G. (2000). *The Cell*, 2a edición. Madrid, España. Editorial : Sinauer Associates
- Díaz, O. (2014). Topología del ADN nucleosomal en centrómeros y promotores génicos de *saccharomyces cerevisiae*. (tesis de doctorado, Universidad Autónoma de Barcelona). Repositorio de tesis de la Universidad Autónoma de Barcelona.
- Dogan, E., Guler, H., Kosova, B y Bozok, V. (2022). Targeting Apoptosis to Overcome Chemotherapy Resistance. In: Sergi CM, editor. *Metastasis* [Internet]. Brisbane (AU): Exon. Capítulo 12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580869/> DOI: 10.36255/exon-publications.metastasis.chemotherapy-resistance
- Fjelstul, A. (2020). Overcoming liResistance: A Review on Chemotherapy Resistance in Cancer. *Biomedical Sciences*. <https://dr.lib.iastate.edu/handle/20.500.12876/17059>
- Gao, Y., Shang, Q., Li, W., Guo, W., Stojadinovic, A., Mannion, C., Man, YG y Chen, T. (2020). Antibiotics for cancer treatment: A double-edged sword. *Journal of Cancer* 11(17); 5135-5149. doi: 10.7150/jca.47470
- Han, D., Serra, R., Gorelick, N., Fatima, U., Eberhart, C., Brem, H., Tyler, B y

Steckl, A. (2019). Multi-layered core-sheath fiber membranes for controlled drug release in the local treatment of brain tumor. *Scientific Reports*. 9, 17936. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54283-y>

- Hanahan y Weinberg (2000). The hallmarks of cancer. *Cell* 100(1); 57-70. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9 doi
- Hanssen, K., Haber, M y Fletcher. (2021). Targeting multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1)-expressing cancers: Beyond pharmacological inhibition. *Drug Resistance Updates*. 59. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2021.100795>
- Hientz, K., Mohr, A., Bhakta, D y Efferth, T. (2017). The role of p53 in cancer drug resistance and targeted chemotherapy. *Oncotarget*. 8 (5); 8921-8946. DOI: 10.18632/oncotarget.13475
- Housman, G., Byler, S., Heerboth, S., Lapinska, K., Longacre, M., Snyder, N y Sarkar, S. (2014). Drug Resistance in Cancer: An Overview. *Cancers*. 6(3): 1769–1792. <https://doi.org/10.3390/cancers6031769>
- Indran, I., Tufo, G., Pervaiz, S y Brenner, C. (2011). Recent advances in apoptosis, mitochondria and drug resistance in cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*. 1807(6): 735-745. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2011.03.010>
- Jiang, M., Jia, K., Wang, L., Li, W., Chen, B., Liu, Y., Wang, H., Zhao, S., He, Y y Zhou, C. (2020). Alterations of DNA damage repair in cancer. *Annals of Translational Medicine*. 8 (24): 1685. DOI: 10.21037/atm-20-2920.

- Kapse, S., Govender, T., Srivastava, R y Yergeri, M. (2014). Nanodrug delivery in reversing multidrug resistance in cancer cells. *Frontiers in Pharmacology*. 5: 159. DOI: 10.3389/ffar.2014.00159
- Paier, C., Maranhão, S., Carneiro, T., Lima, L., Rocha, D., Santos, R., Farias, K., Moraes-Filho y Pessoa, C. (2018). Natural products as new antimitotic compounds for anticancer drug development. *Clinics (Sao Paulo)*. 73(1). DOI: 10.6061/clinics/2018/e813s.
- Lansiaux, A. (2011). Antimetabolites. *Bulletin du Cancer*. 98(11):1263- 1274. <https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1476>
- Lemman, F y Wennerberg, J. (2021). Evolution of Nitrogen-Based Alkylating Anticancer Agents. *Processes*. 9(2):377. <https://doi.org/10.3390/pr9020377>.
- Li, H y Yang, B. (2013). Friend or foe: the role of microRNA in chemotherapy resistance. *Acta Pharmacol Sinica*. 34 3870–879. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.35>.
- Litterman, A., Dudek, A y Largaespada, D. (2013). Alkylating chemotherapy may exert a uniquely deleterious effect upon neo antigen-targeting anticancer vaccination. *Oncoimmunology*. 2 (10): 262- 294. <https://doi.org/10.4161/onci.26294>
- Li LY., Guan, YD., Chen XS., Yang, JM y Cheng, Y. (2021). Repair Pathways in Cancer Therapy and Resistance. *Frontiers in Pharmacology*. 11. DOI: 10.3389/fphar.2020.629266.

- Loscocco F, Visani G, Galimberti S, Curti A y Isidori A (2019). BCR-ABL Independent Mechanisms of Resistance in Chronic Myeloid Leukemia. *Frontiers in Oncology*. 9:939. DOI: 10.3389/fonc.219.00939.
- Majidinia, M., Attari, M., Rahimi, M., Mihanfar, A., Karimain, A., Safa, A y Yousefi, B. (2020). Overcoming multidrug resistance in cancer: Recent progress in nanotechnology and new horizons. *IUBMB Life*. 72 (5). 855-871. <https://doi.org/10.1002/iub.2215>
- Mansoori, B., Mohammadi, A., Davudian, S., Shirjang, S y Baradaran, B. (2017). The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance: A Brief Review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 7(3): 339–348. DOI: 10.15171/apb.2017.041
- Megee, P., Shi, L y Garofalo, M. (2015). Role of microRNAs in chemoresistance. *Annals of translational Medicine* 3(21): DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.32.
- Mellor, R y Callaghan, R. (2008). Resistance to Chemotherapy in Cancer: A Complex and Integrated Cellular Response. *Pharmacology* 81(4): 275-300. <https://doi.org/10.1159/000115967>
- Mohammad, R., Mugbil, I., Lowe, L., Yedjou, C., Yin Hsu, H., Lin, T., Siegelin, M., Fimognari, C., Kumar, N., Ping Dou, Q., Yang, H., Samadi, A., Russo, A., Spagnuolo, C., Ray, S., Chakrabarti, M., Morre, J., Coley, H., Honoki, K., Fujii, H., Georgakilas, A., Amedei, A., Niccolai, E., Amin, A., Ashraf, S., Helferich, W., Yang, X., Boosani, C., Guha, G., Bhakta, D., Ciriolo, M., Aquilani, K., Chen, S., Mohammed, S., Keith, W., Bilsland, A., Halicka, D., Nowsheen, S y Azmi,

- A.(2015). Broad targeting of resistance to apoptosis in cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 35(0): 78-103. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.001>
- Nygren, P. (2009). What is cancer chemotherapy?. *Acta Oncologica*, 40(2),166-174. <https://doi.org/10.1080/02841860151116204>
  - Pérez, A. (19 de septiembre de 2021). *Antimetabolite Drugs for Cancer: Options, Effects, Benefits, and More.* ko. <https://www.healthline.com/health/cancer/antimetabolites>.
  - Pérez, R., Cárdenas, E., Mondragón, P y Erazo, A. (2017). Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgica*. 22 (4): 171-181.
  - Rathore, R., McCallum, J., Varhese, E., Florea, A y Busselberg. (2017). Overcoming chemotherapy drug resistance by targeting inhibitors of apoptosis proteins (IAPs). *Apoptosis* volumen 22: 898–919. <https://doi.org/10.1007/s10495-017-1375-1>
  - Redmond, K., Wilson, T., Johnston, P y Longley, D. (2008). Resistance mechanisms to cancer chemotherapy. *Frontiers in Bioscience*. 1 (13): 5138-54. DOI: 10.2741/3070
  - Rivera, S., Calderrillo, G y Quintana, M. (2017). *Oncología general, para profesionales de la salud de primer contacto.* Barcelona (Cataluña), España. Permanyer.
  - Sánchez, C. (2013). *Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa:*

fisiopatología del cáncer. *Revista médica clínica las condes*. 24(4): 553- 562.

[https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70659-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X)

- Sato, S & Itamochi, H (2014). Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: latest results and place in therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 6(6): 293-304. DOI: 10.1177/1758834014544891
- Senthebane, D., Rowe, A., Thomford, N., Shipanga, H., Munro, D., Mazeedi, M., Almazyadi, H., Kallmeyer, K., Dandara, C., Pepper, M., Parker, M y Dzobo, K. (2017). The role of tumor microenvironment in chemoresistance: to survive, keep your enemies closer. *International Journal of Molecular Sciences*. 18 (7): 1586. <https://doi.org/10.3390/ijms18071586>
- Sher, G., Salma, N.A., Khan, A.Q., Prabhu, K.S., Raza, A., Kulinski, M., Dermime, S., Haris, M., Junejo, K y Uddin, S. (2022). Epigenetic and breast cancer therapy: Promising diagnostic and therapeutic applications. *Seminarios en Biología del Cáncer*. 83: 152-165. DOI: 10.1016/j.semancer.2020.08.009.
- Si, W., Shen, J., Zheng, H y Weimin. (2019). The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer drug resistance. *Clinical Epigenetics*. 11(25): <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0587-8>
- Soimout, O. (2007). Neoplasias: Definiciones, nomenclatura y características. Recuperado de: [http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema\\_14.pdf](http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema_14.pdf).
- Skok, Z., Zidar, N., Kikelj, D y Ilas, J. (2020). Dual Inhibitors of Human DNA Topoisomerase II and Other Cancer-Related Targets. *Journal of Medicinal Chemistry*. 63 (3): 884-904. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00726

- Someralli, J. (2021). The Hallmarks of Cancer as Ecologically Driven Phenotypes. *Ecology and Evolution*. Recuperado de : <https://doi.org/10.3389/fevo.2021.661583>
- Tutar, Y & Tutar L. (2018). Current Understanding of Apoptosis: Programmed Cell Death. Editorial intechopen.
- Thakur, S., Sarkar, B., Cholia, R., Gautama, N., Dhiman, M y Mantha, A. (2014). APE1/Ref-1 as an emerging therapeutic target for various human diseases: phytochemical modulation of its functions. *Experimental & Molecular Medicine*. 46e (106). <https://doi.org/10.1038/emm.2014.42>.
- Van Vuuren, R., Visagie, M., Theron, A y Joubert, A. (2015). Antimitotic drugs in the treatment of cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 76: 1101-1112. DOI: 10.1007/s00280-015-2903-8.
- Valdespino, V y Valdespino, V. (2011). Iniciación y progresión del cáncer: un sistema biológico. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 10 (6): 358-365.
- Velasco, M., Martínez , S., Cerda, P., Estival, A., Fernández, M y Lianes, P. (2012). Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 25(1): 14-21. DOI: 10.1016/S0214-1582(12)70004-X.
- Wang, X., Zhang, H y Chen, Z. (2019). Drug resistance and combating drug resistance in cancer. *Cancer Drug Resist.* 2 (2):141-160. <http://dx.doi.org/10.20517/cdr.2019.10>.

- Ye Q, Liu K, Shen Q, Li Q, Hao J, Han F y Jiang R-W (2019). Reversal of Multidrug Resistance in Cancer by Multi-Functional Flavonoids. *Frontiers in Oncology*. 9:487. DOI: 10.3389/fonc.2019.00487
- Zahreddine, H y Borden, KLB (2013). Mechanisms and insights into drug resistance in cancer. *Frontiers in Pharmacology*. 4:28. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00028>.



## 10. Anexos

### ANEXO 1

Tabla 1. Fármacos quimioterapéuticos, mecanismo de acción y al tumor al que va dirigido.

Clasificación	Fármaco	Mecanismo de acción	Tumor al que va dirigido
Agentes alquilantes	<p>→ Mostazas nitrogenadas (melphan,clorambucil, bendamustina y estramustina).</p> <p>→ Iminas de etileno(tiotepa, altretamina, y mitomicina C).</p>	<p>Reacciona con el N7 de una guanina adyacente para formar enlaces cruzados.</p>	<p>Tumores hematológicos, tumores sólidos, mieloma múltiple, cáncer de ovario y cáncer de próstata.</p>
	<p>→ Sulfonato de alquilo (busulfán).</p> <p>→ Oxazaforinas (ciclofosfamida,ifosfamida y trofosfamida.</p>	<p>Forma enlaces covalentes entre la mayoría de las bases nucleófilas y forman N7 inter-cadena G:N7 G</p>	<p>Tumores de ovario, mama,vejiga, pulmón y gastrointestinales.</p>

		enlaces cruzados.	
<p>→ Nitrosoureas (carmustina, lomustina, nimustina, fotemustina y estreptozocina)</p> <p>→ Triazenos ehidracinas (dacarbazinatemozolomida y procarbazona).</p>	<p>Inducir N7</p> <p>G:N3</p> <p>A intra o N7</p> <p>G:N7 G</p> <p>entre cadenas de ADN o enlaces cruzados proteína-ADN enlaces cruzados.</p>	<p>Leucemia</p> <p>mieloide crónica,</p> <p>tumores hematológicos, sarcoma, y tumores sólidos.</p>	
<p>→ Compuestos de platino (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino).</p>	<p>Transfiere el grupo alquilo al ADN e inhibe la reparación del ADN.</p> <p>Induce la alquilación</p>	<p>Linfoma, tumores pancreáticos y neuroendocrinos</p> <p>tumores cerebrales, melanoma y tumores sólidos.</p>	

		<p>en O<sub>6</sub> o N7 de las guaninas y la roturas del ADN.</p>	
	<p>→ Tetrahidroisoquinolina (trabectedina)</p>	<p>Formar los enlaces cruzados entre enlaces cruzados entre cadenas de ADN.  Se unen al surco menor del ADN</p>	<p>Melanoma, linfoma, sarcoma y glioma.  Cáncer colorrectal, cáncer testicular cáncer de ovario, cáncer de vejiga cáncer de cabeza y cuello, y cáncer epidermoide.</p>
<p>Antimetabolitos</p>	<p>→ Antifolatos (aminopterina, metotrexato, pemetrexed y pralatrexato).</p>	<p>Bloquea la síntesis del ácido nucleico.</p>	<p>Leucemia, linfoma, tumores trofoblásticos gestacionales, osteosarcoma, CPNM  Mesotelioma y cáncer</p>

			de mama.
	→ Análogos de la pirimidina (citarabina, gemcitabina, fluorouracilo y capecitabina).	Bloquea la síntesis del ácido nucleico.	Leucemia, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer gastrointestinal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de piel, cáncer de próstata y cáncer colorrectal.
	→ Análogos de las purinas (mercaptopurina, tioguanina, fludarabina y cladribina)	Interfiere con la función de ADN polimerasas, ligasas y Endonucleasas	Leucemia, Linfoma no Hodgkiniano y leucemia de células pilosas.
Antibióticos antitumorales	→ Antraciclina y antracenediona (mitoxantrona, daunorubicina, doxorubicina, carminomicina, idarubicina, epirubicina y	Romper las hebras de ADN o detiene la	Cánceres de mama, cánceres de ovario, cánceres de tiroides, sarcoma, cánceres

<p>les</p> <p>Hormonas y antagonistas</p>	<p>mitomicina).</p> <p>→ Glicopéptido(bleomicina).</p> <p>→ Glucocorticoides (prednisona, metilprednisolona y dexametasona).</p>	<p>síntesis de ADN.</p> <p>Induce respuestas antiproliferativas y respuestas apoptóticas.</p>	<p>pediátricos, leucemia mieloide aguda y cáncer de próstata.</p> <p>Linfoma, tumores testiculares, cánceres de cabeza y cabeza y cuello, sarcoma de Kaposi, cáncer cervical y tumores de células germinales.</p> <p>Leucemia y linfoma.</p>
	<p>→ Antiestrógenos (tamoxifeno, leuprolida, fulvestrant, toremifeno y raloxifeno).</p>	<p>Compite con los estrógenos.</p>	<p>Cáncer de mama.</p>
	<p>→ Antiandrógenos (bicalutamida, flutamida y nilutamida).</p>	<p>Compite con el andrógeno.</p>	<p>Cáncer de útero y cáncer de próstata.</p>

	→ Inhibidores de la aromatasa (aminoglutetimida, formestano, exemestano, anastrozoly letrozol).	Privar a los estrógenos.	Cáncer de mama.
	→ Progestinas (progesterona y acetato de megestrol acetato).	Antagonista del receptor de progesterona	Cáncer de mama y carcinoma de endometrio,
Productos naturales	→ Alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina y vinorelbina).	Bloqueo mitótico.	Rabdomiosarcoma, CPNM (Cáncer de pulmón de células no pequeñas), neuroblastoma, tumor de Wilm, enfermedad de Hodgkin y el cáncer de mama.
	→ Taxanos (paclitaxel y docetaxel).	Antimitótico o (antimicrotúbulos).	Cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón y cáncer de próstata.

	→ Epipodofilotoxinas (etopósido, tenipósido, y mitoxantrona).	Inhibición de la topoisomerasa II del ADN.	Leucemia, linfomas, cáncer bronquial y testicular, cáncer epitelial testicular, cáncer epitelial de ovario, leucemia linfática crónica, cáncer colorrectal, tumor de células germinales, rabdomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, neuroblastoma y Linfoma no hodgkiniano.
	→ Campotecinas (topotecán, irinotecán, lurtotecan, rubitecan, 9 aminocamptotecina, y 7-etil-10-hidroxi camptotecina).	Inhibición de la topoisomerasa I del ADN.	Cáncer de ovario epitelial, leucemia linfática crónica y cáncer colorrectal.
Inhibidor CDK	→ Inhibidor de CDK4/CDK6 (palbociclib)	Modificar las proteínas	ER+ /HER2- y cáncer de mama

		CDK	metastásico.
Inhibidor PI3K/Akt/mTOR	→ Inhibidor de mTOR(temsirolimus yeverolimus).	Inhibidor mTOR	Cáncer de riñón y cáncer de mama.
	→ Inhibidor de PI3Kδ (idelalisib).	Inhibidor PI3Kδ	Leucemia linfática crónica, linfoma linfocítico pequeño y Linfoma no hodgkiniano.
Inhibidores de la tirosina cinasa (TKIs)	→ Bcr-Abl TKI (imatinib, nilotinib, dasatinib, y bostutinib).	Bloquear la tirosina quinasaBcr-Abl.	Leucemia mieloide crónica,cromosoma Filadelfia, dermatofibrosarcoma protuberante y tumor del estroma gastrointestinal.
	→ VEGF/VEGFRs TKI (axitinib, leflunomida,neratinib,pazopanib, regorafenib, semaxinib, vandetanib, vatalanib, crizotinib, sorafenib, bevacizumab, lucentis, aflibercept, ramucirumab y motesanib).	Bloqueo de VEGF/VEGF Rs.	Tumor sólido,cáncer gástrico,cáncer de riñón,sarcoma de tejidosblandos, carcinoma hepatocelular, cáncer de tiroides ycáncer de próstata.



	→ PDGF/PDGFRs TKI (axitinib, cediranib, imatinib, leflunomida, pazopanib, sunitinib, y tandutinab).	Bloqueo de PDGF/PDGF Rs.	Cáncer de mama, tumores de melanoma, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, tumor del estroma gastrointestinal, tumor neuroendocrino pancreático y CPNM.
	→ EGFR/HER2/HER3 TKI (panitumumab, trastuzumab, cetuximab, pertuzumab, erlotinib, gefitinib, canertinib, lapatinib, afatinib y trastuzumab emtansina).	Bloqueo de EGFR/HER2/HER3.	HER2+ cáncer de mama, CPNM, tumor de cabeza y cuello, cáncer colorrectal y cáncer de páncreas CPNM ALK+, Cáncer de tiroides diferenciado progresivo y refractario al yodo.
	→ ALK TKI (crizotinib, ceritinib y alectinib) TKI de receptores múltiples (lenvatinib)	Bloquear ALK, inhibe VEGFRs,	Cáncer de tiroides diferenciado progresivo y refractario

		FGFRs, y PDGFRs.	al yodo.
Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC).	→ Inhibidor Pan-HDAC(vorinostat y panobinostat).	Inhibe la transcripción del ADN.	Linfomas cutáneos de células T y mieloma múltiple.
	→ Inhibidor deHDAC1/2 (romidepsina).	Inhibe la transcripción del ADN.	Linfomas cutáneos de células T.

## ANEXO 2

Tabla 2. Mecanismo de resistencia de fármacos en el cáncer (Modificado Kapse *et al.*, 2014).

Clasificación	Ejemplo	Mecanismo	Molécula en el mecanismo de resistencia
Intercaladores	→ Doxorubicina → Daunorrubicina	→ Inhibidor de topoisomerasa II, superóxidos y radicales libres	P-gp, topoisomerasa II, MRP y GST
Agente alquilante	→ Cisplatino → Ciclofosfamida	→ Alquilación del ADN	O6-metilguanina ADN-metil-transferasa, glutatión, aldehído deshidrogenasa.  Glutatión, metalotioneína, enzima de reparación de ADN y transporte de aniones orgánico específico.
Antimetabolitos	→ BCNU → Metotrexato	→ Alquilación del ADN  → Ácido fólico antagonista	O6-metilguanina ADN-metil-transferasa amplificación de dihidrofolato reductasa, MRP y disminución de la expresión del portador folato reducido
Alcaloide de vinca	→ 5- Fluoracilo → Vinblastina → Vincristina	→ Análogo de uracilo , Tubulina → Inhibidor de polimerización	Amplificación de timidilato sintasa, p-gp, MRP, mutación de tubulina
Taxanos	→ Paclitaxel	Inhibidor de ensamblaje de microtúbulos	MRP, glutatión, P-gp, topoisomerasa I

### ANEXO 3

Tabla 3. Ejemplos de microARN que juegan un papel importante en la resistencia del cáncer. Modificado de Bukowski *et al.*, 2020.

Tipo de cáncer	miARN	Agente quimioterapéutico
Cáncer de próstata	microARN-34 <sup>a</sup> microARN-217 microARN-181b-5p	Paclitaxel
Cáncer de páncreas	microARN-320 <sup>a</sup> micro-146 microARN-205, microARN-7	5-FU Gemcitabina
Cáncer colonrectal	microARN-519c microARN-384 microARN-96	5-FU Oxaliplatino 5-FU
Cáncer de cuello uterino	microARN-499 <sup>a</sup> microARN -125 <sup>a</sup> microARN-224	Paclitaxel
Cáncer de mama	microARN-27b-3p microARN-21 microARN-134	Tamoxifeno Trastuzumab DOX
Cáncer de ovario	miR-23b microARN-125b	Paclitaxel Paclitaxel

	microARN-449	DOX
Cancer gástrico	microARN-508-5p  microARN-103/107  microARN-495-3p	VCR,adriamicina, cisplatino, 5-FU  DOX adriamicina, cisplatino, 5-FU, VCR