



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2026,
Volumen 10, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rm.v10i4

METILACIÓN DEL ADN DE GENES SUPRESORES DE TUMORES EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN. REVISIÓN SISTEMÁTICA

**DNA METHYLATION OF TUMOR SUPPRESSOR GENES IN
PATIENTS WITH LUNG CANCER. SYSTEMATIC REVIEW**

Gladys Margoth Jumbo Chuquimarca

Universidad Nacional de Loja, Ecuador

Melany Juliana Granda García

Universidad Nacional de Loja, Ecuador

María del Cisne Loján González

Universidad Nacional de Loja, Ecuador

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i4.25502

Metilación del ADN de Genes Supresores de Tumores en Pacientes con Cáncer de Pulmón. Revisión Sistemática

Gladys Margoth Jumbo Chuquimarca¹gladys.jumbo@unl.edu.ec<https://orcid.org/0000-0002-6570-8574>Universidad Nacional de Loja, Facultad de la
Salud Humana, Carrera de Laboratorio Clínico
Loja, Ecuador**Melany Juliana Granda García**melany.granda@unl.edu.ecUniversidad Nacional de Loja, Facultad de la
Salud Humana, Carrera de Laboratorio Clínico
Loja, Ecuador**María del Cisne Loján González**maria.c.lojan@unl.edu.ec<https://orcid.org/0000-0003-3512-6212>Universidad Nacional de Loja, Facultad de la
Salud Humana, Carrera de Laboratorio Clínico
Loja, Ecuador

RESUMEN

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte a nivel mundial y suele diagnosticarse en etapas avanzadas, lo que limita sus opciones terapéuticas. La metilación del ADN en genes supresores de tumores es una alteración epigenética clave que silencia procesos como la apoptosis, el control del ciclo celular y la reparación del ADN. Esta revisión sistemática identificó los genes supresores hipermetilados en pacientes con cáncer de pulmón y evaluó su utilidad como biomarcadores diagnósticos. Para ello, se aplicaron los criterios PRISMA, la estrategia PICO y la evaluación de sesgo del Joanna Briggs Institute, se seleccionaron 12 estudios de calidad metodológica aceptable publicados entre 2015 y 2024, utilizando bases de datos como PubMed, Scopus, SciELO y LILACS. Los resultados permitieron identificar 29 genes con evidencia de metilación aberrante. Genes como DAPK, p14ARF y TUSC3 mostraron asociaciones significativas para diagnóstico, pronóstico y la supervivencia global e intervalo libre de enfermedad. En conclusión, la metilación del ADN en genes supresores representa un mecanismo clave en la carcinogénesis pulmonar y constituye una herramienta prometedora para el diagnóstico temprano y la estratificación pronóstica, lo que refuerza la necesidad de integrar biomarcadores epigenéticos en la práctica clínica.

Palabras clave: biomarcadores, epigenética, genes supresores de tumores, metilación del ADN

¹ Autor principal.

Correspondencia: gladys.jumbo@unl.edu.ec

DNA methylation of tumor suppressor genes in patients with lung cancer. systematic review

ABSTRACT

Lung cancer is one of the leading causes of death worldwide and is often diagnosed at advanced stages, which limits available therapeutic options. DNA methylation in tumor suppressor genes is a key epigenetic alteration that can silence processes involved in apoptosis, cell cycle regulation, and DNA repair. This systematic review identified hypermethylated tumor suppressor genes in patients with lung cancer and assessed their potential utility as diagnostic biomarkers. To this end, the PRISMA guidelines, the PICO strategy, and the Joanna Briggs Institute risk-of-bias assessment were applied. Twelve studies with acceptable methodological quality, published between 2015 and 2024, were selected from databases including PubMed, Scopus, SciELO, and LILACS. The findings identified 29 genes with evidence of aberrant methylation. Genes such as DAPK, p14ARF, and TUSC3 showed significant associations with diagnosis, prognosis, overall survival, and disease-free survival. In conclusion, DNA methylation of tumor suppressor genes represents a key mechanism in lung carcinogenesis and holds promise as a tool for early diagnosis and prognostic stratification, highlighting the need to integrate epigenetic biomarkers into clinical practice.

Keywords: biomarkers, lung cancer, tumour suppressor genes, DNA methylation

*Artículo recibido 13 mayo 2026
Aceptado para publicación: 20 junio 2026*



INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020), en 2019, siete de las diez principales causas de muerte fueron atribuidas a enfermedades no transmisibles (ENT). Cada año, las ENT, como las cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes, son responsables de aproximadamente 43 millones de muertes, lo que representa el 75% del total de fallecimientos a nivel mundial (Organización Mundial de la Salud, 2024).

Según la OMS, el cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación descontrolado de células con capacidad de invadir tejidos y formar metástasis (Gonzalo, 2013). Aunque la biología molecular enfocó inicialmente su estudio en los cambios genéticos que alteran la secuencia del ADN, el desarrollo de esta enfermedad también abarca la epigenética. Conceptuada por Conrad Waddington en 1942 y refinada tras el avance de la genética molecular, la epigenética regula la expresión génica y la diferenciación celular mediante modificaciones químicas, sin alterar la secuencia genética original (Jouve de la Barreda, 2020).

La desregulación de estos procesos epigenéticos impacta negativamente la salud y promueve el desarrollo del cáncer (Tume Farfán, 2015). De hecho, la expresión génica aberrante es una característica común en patologías complejas que no siguen un patrón mendeliano clásico, como la diabetes tipo II, la esquizofrenia, trastornos autoinmunes y el cáncer (Robles et al., 2012).

En la carcinogénesis destacan mecanismos como la acetilación de histonas y la metilación del ADN (Tume Farfán, 2015). Esta última consiste en la adición de grupos metilo a las citosinas en dinucleótidos CpG mediante enzimas ADN-metiltransferasas (Rojas Moreno et al., 2016). Cuando ocurre hipermetilación en las denominadas islas CpG, se bloquea la transcripción y se silencian genes reguladores esenciales, entre ellos los supresores tumorales (Tume Farfán, 2015).

El cáncer de pulmón ocurre cuando las células anormales se multiplican de manera descontrolada en los pulmones, dando lugar al desarrollo de un tumor. En las etapas iniciales y progresivas del carcinoma pulmonar, se ha evidenciado la implicación de modificaciones genéticas y epigenéticas que conducen a la desregulación de oncogenes, genes supresores de tumores y aquellos relacionados con los mecanismos de reparación del ADN, entre otros factores (Rojas Moreno et al., 2017). Los genes supresores de tumores codifican proteínas que restringen normalmente la división celular y cuando



existe crecimiento incontrolado, a diferencia de los oncogenes, requieren que ambos genes de un par de cromosomas sean defectuosos, debido a que la función de estos es evitar la división celular, y si una copia de un gen es normal se produce una proteína y una inhibición normal de la división. Además, el descubrimiento de los genes implicados en el cáncer de pulmón tiene una gran relevancia práctica, ya que facilita la identificación de biomarcadores tumorales que permiten un diagnóstico más preciso y temprano de la enfermedad. Esto, a su vez, contribuye a una mejor selección de opciones terapéuticas y una evaluación pronóstica más acertada de los pacientes (Feria et al., 2021).

Mohan (2010), menciona que, la elevada incidencia de esta patología está asociada a varios factores de riesgo, siendo el tabaquismo el más importante, ya que explica la incidencia más alta de todas las formas de carcinoma broncogénico. Aproximadamente el 80% de los cánceres de pulmón ocurren en fumadores activos. Sin embargo, aunque el tabaquismo es el principal factor de riesgo, el 15% de los casos se da en no fumadores debido a otros factores como la contaminación atmosférica y la exposición a sustancias nocivas en el ámbito laboral como el asbesto, la radiación, níquel, berilio, arsénico, hierro metálico y óxido de hierro.

En América Latina, el cáncer de pulmón se posiciona entre las principales causas de muerte, ocupando el segundo o tercer lugar según el país. En México, para 2020, se estimó una prevalencia superior a 1,2 millones de casos, mientras que en Chile se reportaron más de 3 500 muertes anuales por esta enfermedad (Zavala-Hoppe et al., 2024). A nivel continental, se considera la tercera neoplasia más frecuente, con cerca de 324 000 nuevos diagnósticos y 262 000 muertes por año Verdecia et al., (2024). Por otro lado, en Ecuador, el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón es de 6,3 casos por cada 100 000 hombres y 5,7 en mujeres, ubicándose como el séptimo y octavo cáncer más común, respectivamente. En Quito, la incidencia ha aumentado especialmente en mujeres, pasando de 2,1 a 7,8 casos por cada 100 000 entre 1985 y 2017, con un incremento anual del 2,6%, mientras que en hombres las tasas se han mantenido estables en torno a los 9 casos por cada 100 000 habitantes (Caballero 2021).

Dado el considerable impacto del cáncer de pulmón en la salud pública y la evidencia acumulada sobre su asociación con modificaciones epigenéticas, la metilación del ADN en genes supresores de tumores se ha identificado como un proceso clave en la progresión de esta patología, ya que puede provocar la inactivación de genes fundamentales para el control del crecimiento y la diferenciación celular,



favoreciendo así el desarrollo del tumor. En este contexto, y considerando la importancia de estos mecanismos, surge la siguiente interrogante: ¿Qué genes supresores de tumores presentan metilación del ADN durante la progresión del cáncer de pulmón y cuál es el potencial de estos genes como biomarcadores para la detección temprana del cáncer de pulmón?

Por lo tanto, esta revisión sistemática se propone analizar la evidencia científica sobre los patrones de metilación del ADN como herramienta para la detección temprana del cáncer de pulmón, con el objetivo de identificar biomarcadores moleculares que permitan mejorar el diagnóstico precoz, el pronóstico y las estrategias terapéuticas. Dada la alta mortalidad asociada a esta enfermedad y las limitaciones actuales en su detección en fases iniciales, resulta fundamental evaluar el papel de la metilación del ADN en la regulación de genes supresores de tumores, como una vía prometedora para desarrollar enfoques más precisos y personalizados que impacten positivamente en la supervivencia de los pacientes.

METODOLOGÍA

Para la presente revisión sistemática de la literatura, se tomaron como referencia las directrices del sistema Cochrane, cuyo objetivo es facilitar la toma de decisiones informadas en el ámbito de la salud, a través de la elaboración, actualización y difusión de revisiones sistemáticas fundamentadas en la evidencia científica. Los criterios de elegibilidad se establecieron mediante el formato PICO (P, Población, I, Intervención, C, Comparación, O, Outcome o Resultados) que define los elementos y componentes clave para el desarrollo estructurado de la presente investigación (García-Perdomo, 2015). En base a esto, se formuló la pregunta tomando en consideración las siguientes pautas. La población estudiada fueron pacientes con cáncer de pulmón de cualquier tipo de etiología, se analizó e identificó qué genes supresores de tumores experimentan metilación del ADN y a su vez evaluar el potencial de estos como biomarcadores para el diagnóstico temprano de la enfermedad. Para la búsqueda e identificación de los estudios se utilizó el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), donde se combinaron términos de la clasificación MeSH (Medical Subject Headings) y DeCs (Descriptores en Ciencias de la Salud), los cuales fueron asociados a través del operador booleano **AND** (Page et al., 2021). Se obtuvieron inicialmente un total de 1037 estudios mediante la búsqueda exhaustiva en las bases de datos correspondientes (Pubmed= 801, Scielo= 3,



Lilacs= 228, Scopus= 5). Posterior a ello, se llevó a cabo un proceso de cribado que consistió en cuatro fases, la primera fase conllevó en eliminar aquellos artículos considerados como duplicados mediante el uso de las herramientas Covidence, que permitió la eliminación automática de los mismos (Sánchez et al., 2020) y Rayyan para identificar y eliminar posibles duplicados restantes, así como para completar las siguientes etapas del cribado (Rodríguez, 2018). Después de realizar la primera fase, se determinaron 617 estudios. La segunda etapa, que trató en seleccionar artículos que guarden relación con el tema de investigación en base al título y/o resumen, logró incluir un total de 136 artículos. Luego, se evaluó la disponibilidad del texto completo para los estudios preseleccionados, el cual ayudó a recuperar 66 estudios, para que, en la última etapa, se realice la revisión integral de los textos completos con el fin de determinar su adecuación según los criterios de inclusión establecidos, 53 se excluyeron ya que no cumplían con los mismos, quedando un total de 13 estudios que fueron seleccionados para la presente revisión sistemática.

De los trece artículos seleccionados para la investigación, cinco corresponden a estudios de revisión sistemática-metaanálisis, tres a estudios de casos y controles, dos estudios de tipo cuasi experimental, dos a artículos de cohorte; y uno de tipo analítico de corte transversal. El 100% de las investigaciones utilizó como población de estudio a pacientes con cáncer de pulmón. Los estudios analizados exploran el papel de la metilación del ADN como mecanismo epigenético clave en el desarrollo y progresión del cáncer de pulmón, con énfasis en la identificación de genes supresores tumorales afectados por hipermetilación. Se evalúan tanto tejidos tumorales como muestras no invasivas (esputo y cfDNA), y se emplean enfoques como ensayos moleculares (GLAD-PCR), manipulación genética y metaanálisis. Además, varios trabajos investigan la utilidad diagnóstica y pronóstica de la metilación en genes específicos (como RASSF1A, p16INK4a, CDH1, SOX1, TUSC3, TRIM58), así como el impacto de fármacos epigenéticos en la reversión de esta alteración.

Riesgo de Sesgo entre los Estudios

El riesgo de sesgo fue evaluado mediante la herramienta del Joanna Briggs Institute (JBI), lo que permitió realizar una valoración integral, estructurada e imparcial de los artículos seleccionados para esta investigación. La calidad metodológica se examinó conforme a las pautas establecidas por esta herramienta, aplicando listas de verificación específicas según el diseño de cada estudio lo que garantiza



una evaluación ajustada al enfoque metodológico de cada trabajo (Sánchez et al., 2020)

Se evaluaron un total de 13 artículos para determinar su calidad metodológica. De ellos, el 84,62 % (n=11) presentó un riesgo de sesgo bajo, y el 7,69% (n=1) un riesgo de sesgo moderado, lo que refleja que doce estudios fueron desarrollados con un diseño metodológico riguroso y adecuado, otorgando confianza y solidez a sus resultados. No obstante, el otro 7,69 % (n=1) restante correspondió a un estudio que evidenció un riesgo de sesgo alto, lo cual compromete parcialmente la validez interna y la confiabilidad de su conclusión. Por ello, para preservar el criterio de validez científica, se decidió excluirlo en la presente investigación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los 12 estudios tomados en consideración brindaron información para dar respuesta al primer objetivo planteado, el mismo que permitió establecer qué genes supresores de tumores son afectados por la metilación del ADN en el cáncer de pulmón, como se indica en la **Tabla 1**. Se identificaron 29 genes supresores de tumores que presentan metilación del ADN en esta patología.

Tabla 1. Genes supresores de tumores reportados con metilación del ADN en pacientes con cáncer de pulmón

Nro	Autor/es	Año de publicación	Genes Supresores de Tumores con metilación del ADN en cáncer de pulmón
1	(Yang et al.)	2016	p14AFR
2	(Duppel et al.)	2016	MGMT, RASSF1A y TUSC3
3	(Liu et al.)	2016	RASSF1A, ASC, APC, MGMT, CDH13, DAPK, E-cadherina (CDHI), P16 y GATA4.
4	(Kajiura et al.)	2017	TRIM58
5	(Zhang et al.)	2018	DAPK
6	(Smetannikova et al.)	2019	MYF6, SIX6, RXRG, LHX6, RASSF1A y TERT.
7	(Sun et al.)	2019	E-cadherina (CDHI)
8	(Amaar & Reeves)	2020	GMIP, SPRED2, TBX5 y NKX2-1
9	(Kontic et al.)	2021	SOX1, RASSF1A, HOXA9, CDH13 y DAPK
10	(Mohammed et al.)	2022	p16INK4a, RASSF1A, MGMT.
11	(Markou et al.)	2022	APC, FOXA1, SHOX2, SLFN11 y RASSF1A
12	(Maffeo et al.)	2024	RASSF1A, APC, SOX17, SEPT9 y RARβ2

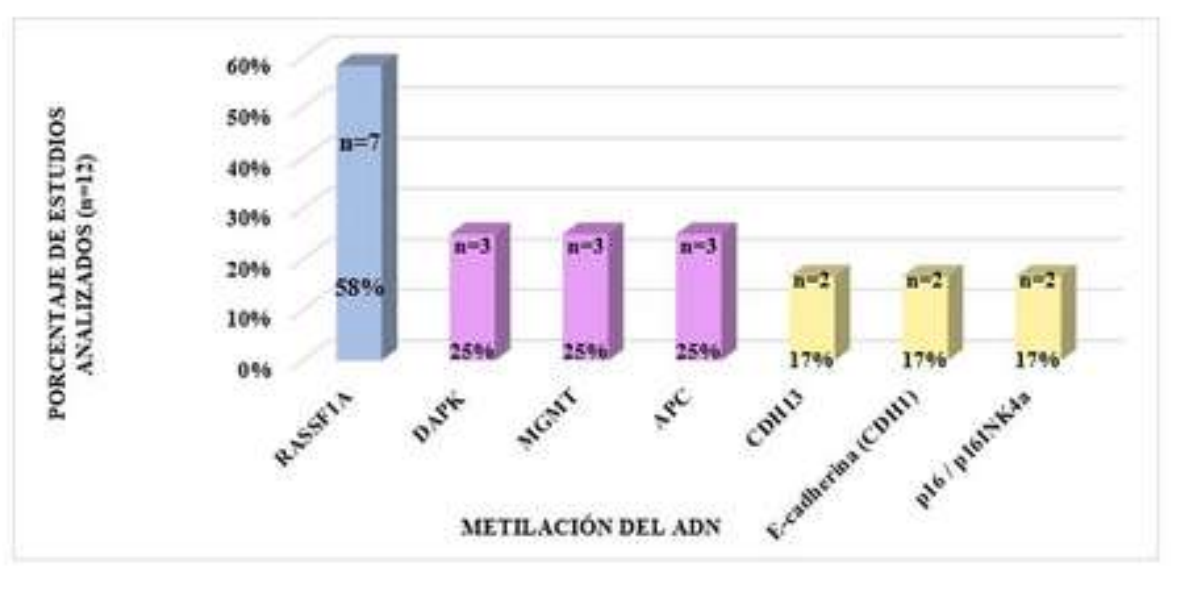
Fuente: elaboración propia a partir de la tabla de características de Granda Melani (2025).

De acuerdo con los estudios recopilados entre 2016 y 2024, se identificaron múltiples genes supresores de tumores con metilación del ADN en pacientes con cáncer de pulmón, lo que sugiere un papel



fundamental de este mecanismo epigenético en el silenciamiento de funciones antitumorales. Entre los genes analizados, RASSF1A fue el más frecuentemente reportado, presente en el 58,33 % de los estudios revisados (n=7/12). Le siguen DAPK, MGMT y APC, cada uno mencionado en el 25 % de los estudios (n=3/12). Finalmente, los genes CDH13, E-cadherina (CDH1) y p16INK4a fueron reportados en el 16,67 % de los estudios (n=2/12 cada uno). Esta distribución se resume en la **Fig 1**, donde se resalta particularmente la prominencia de RASSF1A como el gen más investigado en los estudios incluidos en esta revisión.

Figura 1. Genes supresores de tumores que han sido objeto de mayor análisis por metilación del ADN en pacientes con cáncer de pulmón



Fuente: elaboración propia a partir de la tabla de características de Granda Melani (2025).

Por otro lado, en relación con el segundo objetivo que trata sobre evaluar el potencial de genes supresores de tumores como biomarcadores para el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón, se identificaron 6 artículos que brindaron información relevante para su respectivo cumplimiento (**Tabla 2**). Estos estudios emplearon diversas metodologías estadísticas, incluyendo pruebas de asociación, análisis de supervivencia y modelos predictivos, que permitieron establecer la relevancia diagnóstica y pronóstica de la metilación en 11 genes específicos. Además, los resultados obtenidos evidencian la importancia de estos biomarcadores en la identificación precoz de la enfermedad, lo cual es fundamental para mejorar la tasa de detección y el pronóstico clínico de los pacientes con cáncer de pulmón.

Tabla 2. Potencial de genes supresores de tumores como biomarcadores para el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón

Nro	Autor/es	Genes Tumores con potencial diagnóstico	Supresores de Valor estadístico
1	(Duppel et al. 2016)	TUSC3	(P = 0,039 → Pf) (P = 0,013 → Pl)
2	(Yang et al. 2016)	p14ARF	(OR = 4,94 con IC del 95 % = 2,79 - 8,76) -- (P = 0,001) (HR = 0,57 con IC del 95% = 0,19 – 1,73) → SG
3	(Zhang et al. 2018)	DAPK	(OR = 5,69 con IC del 95% = 3,44 a 9,39) (P < 0,00001 → Z: 6,79)
4	(Smetannikova et al. 2019)	MYF6, SIX6, RXRG, LHX6, RASSF1A y TERT.	(AUC = 0,727 – 0,805) (AUC combinado = 0,911 → RI)
5	(Kontic et al. 2021)	SOX1	(Rr = 2,371 con IC del 95% = 1,001 – 5,647) (P = 0,05 → Cox)
6	(Markou et al. 2022)	SHOX2	(DFI: P= 0,036) → (SG: P = 0,030) → KM – Pl

Nota: P: valor de p., OR: Razón de Posibilidades., IC: Intervalo de Confianza., Z: Prueba estadística Z., AUC: Área Bajo la Curva., Pf: Prueba de Fisher., Pl: Prueba de Log-rank., RI: Regresión logística., Cox: Modelo de riesgo., Rr: Razón de riesgo., KM: Kaplan-Meier., DFI: Intervalo libre de Enfermedad., SG: Supervivencia Global., HR: Riesgo de muerte. Fuente: elaboración propia a partir de la tabla de características de Granda Melani (2025).

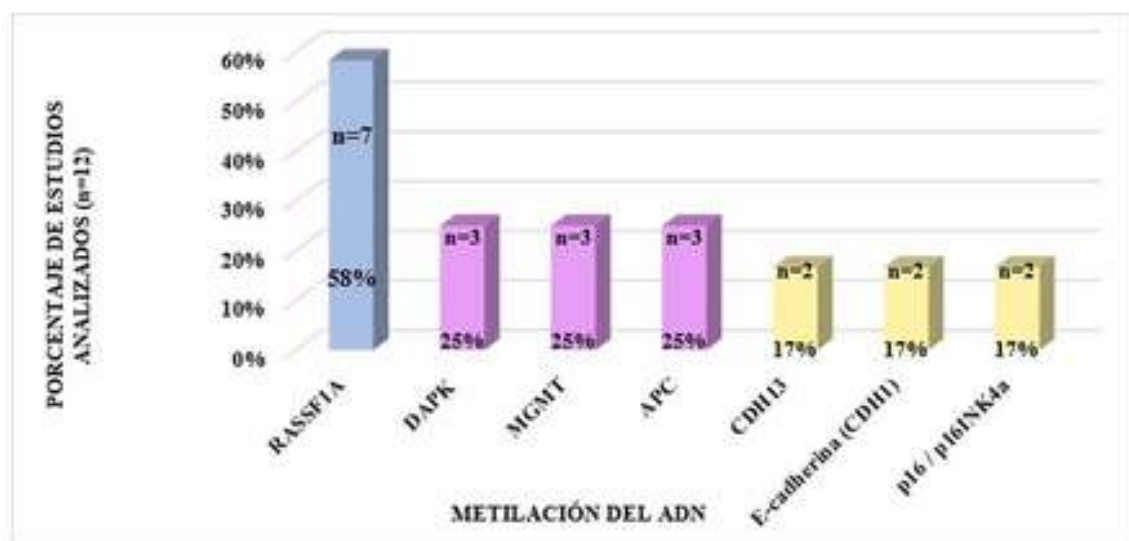
Dentro de los estudios analizados se encontraron genes supresores de tumores con potencial diagnóstico temprano en cáncer de pulmón, respaldados por diversos métodos estadísticos de análisis. En 2018, Zhang et al.,(2018), identificaron al gen **DAPK** como uno de los más relevantes, con una razón de posibilidades (OR) de 5,69 (IC 95 %: 3,44–9,39), lo que indica que la metilación de este gen incrementa casi seis veces el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. El resultado fue altamente significativo ($p < 0,00001$), reforzando su valor como biomarcador potencial. Por su parte, el estudio de Yang et al., (2016) analizó el gen **p14ARF**, encontrando un OR de 4,94 (IC 95 %: 2,79–8,76; $p = 0,001$), es decir, los pacientes con metilación en este gen tienen aproximadamente cinco veces más riesgo de cáncer de pulmón. Además, se evaluó su relación con la Supervivencia Global (SG), obteniendo un HR = 0,57 (IC 95 %: 0,19–1,73). Este resultado sugiere una posible disminución del riesgo de muerte en pacientes con metilación en este gen, lo que podría interpretarse como un efecto protector. Sin embargo, debido a que

el intervalo de confianza incluye el valor 1, el resultado no es estadísticamente significativo, por lo que no se puede afirmar con certeza su impacto clínico. Véase la **Fig 2**.

El gen **TUSC3**, reportado por Duppel et al. (2016), fue evaluado mediante la Prueba de Fisher (Pf) y la Prueba de Log-rank (Pl), obteniendo valores de $p = 0,039$ y $p = 0,013$ respectivamente. Ambos resultados muestran una asociación estadísticamente significativa entre la metilación del gen y la presencia del cáncer, así como diferencias en la supervivencia de los pacientes. Por lo tanto, **TUSC3** podría tener un papel relevante tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de la enfermedad. Por otro lado, Kontic et al. (2021), investigaron el gen **SOX1** utilizando un modelo de regresión de Cox, donde se obtuvo un HR de 2,371 (IC 95 %: 1,001–5,647; $p = 0,05$). Este resultado indica que los pacientes con metilación en **SOX1** tienen más del doble de riesgo de fallecer en comparación con aquellos sin dicha metilación. En otras palabras, la metilación de este gen se asocia a una mayor probabilidad de desenlace clínico adverso, lo cual resalta su posible valor pronóstico. Sin embargo, el resultado es marginalmente significativo, ya que el límite inferior del intervalo de confianza apenas supera el valor 1, lo que sugiere que se requiere más evidencia para confirmar este hallazgo con mayor certeza. En cuanto al gen **SHOX2**, Maffeo et al., (2024) lo evaluaron mediante análisis de Kaplan-Meier, obteniendo significancia tanto en el Intervalo Libre de Enfermedad ($p = 0,036$) como en la Supervivencia Global ($p = 0,030$). Estos hallazgos indican que la metilación de **SHOX2** podría estar asociada con una evolución clínica desfavorable, y, por tanto, ser útil en la evaluación del pronóstico. Finalmente Smetannikova et al., (2019) evaluaron un panel de seis genes (**MYF6**, **SIX6**, **RXRG**, **LHX6**, **RASSF1A** y **TERT**) mediante regresión logística, obteniendo valores de AUC entre 0,727 y 0,805, lo que indica que cada uno de estos genes, por separado, presenta una buena capacidad para diferenciar entre personas con y sin cáncer de pulmón. De forma destacada, el AUC combinado fue de 0,911, lo que representa una excelente precisión diagnóstica al utilizar los seis genes en conjunto, lo que refuerza su utilidad como panel de biomarcadores para el diagnóstico temprano. Esta distribución se resume en la **Fig 2**.



Figura 2. Potencial de genes supresores de tumores evaluados por diversos métodos estadístico.



Fuente: elaboración propia a partir de la tabla de características de Granda Melani (2025).

El desarrollo y avance del cáncer se encuentra estrechamente ligado a modificaciones genéticas que alteran los mecanismos normales de regulación celular. En particular, la acumulación progresiva de mutaciones en el ADN favorece la transformación maligna de las células, permitiéndoles adquirir características distintivas como la capacidad de replicación ilimitada, la evasión de la apoptosis, la resistencia a tratamientos y el desarrollo de metástasis. Además de estos cambios genéticos, en los últimos años se ha reconocido la importancia de los mecanismos epigenéticos como moduladores claves de la expresión génica. Estos mecanismos pueden activar o silenciar la transcripción de genes relacionados con el cáncer, afectando diversas vías de señalización involucradas en la regulación del ciclo celular, la diferenciación, el metabolismo, la proliferación celular y los procesos de reparación del ADN (Lavoro et al., 2025). La metilación del ADN es el mecanismo epigenético mejor caracterizado, debido a que desempeña un papel importante en el silenciamiento de genes específicos de tejido para evitar que se expresen en el tejido equivocado (Chen et al., 2022). Del mismo modo, Romero-Espinoza et al., (2015) redactan que, la metilación del ADN es uno de los procesos epigenéticos más frecuentes y ampliamente estudiados en el contexto del cáncer, ya que este mecanismo regula la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN, lo que puede afectar significativamente la función de genes clave, incluyendo oncogenes y genes supresores de tumores (GST). Para comprender la relevancia de la metilación del ADN en genes supresores de tumores en el contexto del cáncer de pulmón, es fundamental

considerar la función esencial que estos genes desempeñan en el organismo. Los GST regulan una amplia gama de procesos biológicos, como el control del ciclo celular, la inducción de la apoptosis, la adhesión celular, la angiogénesis y la diferenciación. Sin embargo, cuando son silenciados por metilación epigenética, se interrumpe su función normal, lo que puede conducir a alteraciones en múltiples vías de señalización celular y favorecer así el desarrollo y la progresión tumoral (Romero-Espinoza et al., 2015).

A partir del análisis conjunto de los estudios revisados en esta investigación y de la literatura complementaria, se refuerza el papel central de la metilación del ADN como un mecanismo epigenético clave en la inactivación de genes supresores de tumores implicados en el desarrollo y progresión del cáncer de pulmón. En relación con el primer objetivo planteado, el gen **RASSF1A** fue el más frecuentemente reportado con metilación en pacientes con esta patología, según estudios de de (Duppel et al., 2016); (Liu et al., 2016); (Smetannikova et al., 2019); (Kontic et al., 2021); (Mohammed et al., 2022); (Markou et al., 2022); (Maffeo et al., 2024). Esta observación es congruente con lo señalado por Raos et al., (2021), quienes explican que **RASSF1A**, localizado en la región cromosómica 3p21.3, es altamente vulnerable tanto a alteraciones genéticas como epigenéticas, y que la hipermetilación del promotor es su principal mecanismo de inactivación, incluso más frecuente que la pérdida de heterocigosidad. Además, destacan que este gen se encuentra metilado no solo en cáncer de pulmón, sino también en tumores de mama, próstata, gastrointestinales y testiculares, lo que subraya su rol como gen supresor clave en múltiples cánceres.

A su vez, también se identificó un conjunto de genes con metilación aberrante en cáncer de pulmón, aunque con un menor nivel de análisis en los estudios revisados; entre ellos se destacan **DAPK**, **MGMT**, **APC**, **CDH13**, **E-cadherina (CDH1)** y **p16INK4a**. En contraste, el estudio de Wen et al., (2011), por ejemplo, no solo confirma la participación de p16INK4a, MGMT, APC, RAR β -2, CDH1, CDH13 y DAPK, sino que amplía el panorama al identificar otros genes supresores silenciados por metilación, entre ellos **FHIT**, **RASSF1A**, **FUS1**, **LIMD1**, **SEMA3B** y **SEMA3F**, ubicados en la región 3p21, un locus frecuentemente alterado en cáncer pulmonar. Estos genes cumplen funciones clave en la regulación del crecimiento celular, la integridad genómica y la apoptosis, y han sido reportados no solo en cáncer de pulmón, sino también en otras neoplasias como cáncer de mama, esófago y estómago, lo



que sugiere su participación transversal en procesos tumorales. Además, dicho estudio establece una correlación directa entre el tabaquismo y la frecuencia de metilación en genes como **p16INK4a**, **MGMT**, **RASSF1A** y **FHIT**, lo que respalda la hipótesis de que algunos compuestos del tabaco pueden inducir metilación aberrante, contribuyendo a la transformación maligna de las células pulmonares. De manera similar, el trabajo de Anglim et al., (2008) ofrece una visión más amplia y sistemática del epigenoma en cáncer de pulmón, al analizar paneles extensos de genes en tejido primario y muestras mínimamente invasivas. Este estudio, además de coincidir con nuestros resultados en genes como **p16INK4a**, **CDH13**, **DAPK**, **MGMT**, **APC**, **CDH1**, **RAR β** y **RASSF1A**, aporta información valiosa sobre otros genes supresores de tumores que también presentan hipermetilación frecuente en cáncer pulmonar, como **GSTP1**, **MLH1**, **CADM1**, **PYCARD**, **RUNX3**, **TP73**, **HOXA5**, **HOXA9**, **CCNA1**, **MSX1**, **BNC1**, **LOX**, **NRCAM**, **PDX1**, **FGFR3**, **GNAL** y **MEOX2**. La mayoría de estos están implicados en procesos como reparación del ADN, control del ciclo celular, diferenciación y adhesión celular, y su silenciamiento epigenético ha sido igualmente documentado en otros tipos de cáncer como el gástrico, hepático, renal y hematológico, lo cual evidencia que muchos de estos genes no son específicos de pulmón, pero sí relevantes en su desarrollo.

En el contexto de la evaluación de genes supresores de tumores como posibles biomarcadores en cáncer de pulmón, el análisis de los estudios incluidos permitió identificar aquellos con alta significancia estadística, respaldando su aplicabilidad clínica. El estudio de Zhang et al., (2018) reportaron que la hipermetilación del gen **DAPK** se asocia a un riesgo casi seis veces mayor de desarrollar cáncer pulmonar (OR = 5,69; IC 95 %: 3,44–9,39), resultado altamente significativo ($p < 0,00001$). Esto sugiere que su silenciamiento epigenético interfiere con la apoptosis celular, promoviendo la supervivencia de células tumorales. Además de su utilidad diagnóstica, DAPK tiene potencial terapéutico, dado que su metilación puede revertirse con agentes desmetilantes. En un enfoque distinto, en el estudio de Yang et al., (2016) analizaron el gen **p14ARF**, un supresor tumoral clave por su capacidad de estabilizar la proteína p53, esencial en el control del ciclo celular. Encontraron una asociación significativa entre su hipermetilación y el riesgo de cáncer de pulmón (OR = 4,94; IC 95% = 2,79–8,76), lo que evidencia su participación en etapas tempranas del desarrollo tumoral. No obstante, su utilidad como marcador pronóstico aún no es concluyente. A diferencia de DAPK, cuyo papel en la apoptosis está bien



establecido, p14ARF actúa indirectamente al modular la vía de p53, y su silenciamiento refleja una pérdida del control de la proliferación celular. Cabe destacar que la alteración epigenética de p14ARF también ha sido reportada en otros tipos de cáncer, como melanoma y glioma, lo que subraya su relevancia más allá del contexto pulmonar.

Duppel et al., (2016), por su parte, se enfocaron en el gen **TUSC3**, asociado al control del crecimiento celular, obteniendo valores de p significativos para diagnóstico ($p = 0,039$) y pronóstico ($p = 0,013$). Esto respalda su asociación tanto con la presencia de cáncer como con la evolución clínica del paciente. En comparación con otros genes, TUSC3 mostró los valores de p más bajos, lo que sugiere una evidencia estadística más sólida y una relevancia biológica destacada. Por otro lado, Markou et al., (2022) evaluaron la hipermetilación del gen **SHOX2**, un factor de transcripción clave en el desarrollo celular, encontrando una asociación significativa con peor supervivencia ($p = 0,030$), lo que sugiere que su metilación está relacionada con procesos avanzados de progresión tumoral. De manera similar, Kontic et al., (2021), analizaron el gen **SOX1**, también involucrado en la diferenciación celular, y obtuvieron un resultado estadísticamente significativo, aunque menos contundente ($p = 0,05$; $HR = 2,371$), lo que indica que la metilación de este gen duplica el riesgo de fallecimiento. Sin embargo, debido a que el intervalo de confianza se aproxima al valor 1, su significancia estadística es marginal. Ambos genes, especialmente SHOX2, se proponen como biomarcadores útiles en cáncer de pulmón, aunque con una fuerza estadística inferior a la observada en genes como TUSC3 o DAPK.

Finalmente, Smetannikova et al., (2019) aplicaron un modelo basado en un panel multigénico (**MYF6, SIX6, RXRG, LHX6, RASSF1A y TERT**), alcanzando un Área Bajo la Curva (AUC) combinada de 0,911, lo que indica una excelente precisión diagnóstica al utilizar estos genes de manera conjunta. Los AUC individuales, que oscilaron entre 0,727 y 0,805, ya reflejaban buena discriminación, pero el modelo combinado mejora sustancialmente la sensibilidad y especificidad, lo que demuestra que la combinación de biomarcadores es más efectiva que su uso aislado.

En este sentido, es importante destacar que, aunque muchos de los genes analizados no son exclusivos del cáncer pulmonar, su metilación ocurre con alta frecuencia en este tipo de tumor. En particular, **SHOX2 y RASSF1A** han sido reportados consistentemente en múltiples estudios como biomarcadores



relevantes en pulmón, tanto en muestras de tejido como en fluidos corporales, lo que los posiciona como candidatos clínicamente útiles para estrategias diagnósticas y de pronóstico.

CONCLUSIONES

Entre los genes más frecuentemente reportados se encuentran RASSF1A, seguido por DAPK, MGMT, APC, CDH13, E-cadherina (CDH1) y p16INK4a; estos genes cumplen funciones fundamentales en la regulación del ciclo celular, la apoptosis y la adhesión celular, por lo que su metilación aberrante puede conducir a la pérdida de control sobre la proliferación y la muerte celular, favoreciendo así el desarrollo, la progresión y la agresividad del tumor. Esta evidencia resalta la importancia de comprender los mecanismos epigenéticos implicados en el cáncer pulmonar, y abre posibilidades para futuras investigaciones orientadas a la prevención y el tratamiento de la enfermedad.

Genes como TUSC3, DAPK, SHOX2, SOX1, MYF6, SIX6, RXRG, LHX6, RASSF1A y TERT mostraron valores estadísticos relevantes mediante distintas metodologías, lo que respalda su utilidad como biomarcadores epigenéticos. Demostrando que, algunos de estos genes tienen buen rendimiento diagnóstico cuando se analizaron en conjunto, alcanzando altos valores de sensibilidad y especificidad. Por tanto, la evaluación de la metilación en estos genes representa una herramienta prometedora para la detección temprana del cáncer pulmonar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amaar, Y. G., & Reeves, M. E. (2020). El impacto del RASSF1C y PIWIL1 en la metilación del ADN: la identificación de GMIP como un supresor de tumores. *Oncotarget*, 11(45), 4082–4092.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.27795>
- Anglim, P. P., Alonzo, T. A., y Laird-Offringa, I. A. (2008). DNA methylation-based biomarkers for early detection of non-small cell lung cancer: An update. *Molecular Cancer*, 7(Lc), 1–13.
<https://doi.org/10.1186/1476-4598-7-81>
- Caballero, H. (2021). SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER SOLCA NÚCLEO DE QUITO. Boletín Epidemiológico. *Ecuador • Año 1 • 04*, 1–4.
https://www.researchgate.net/publication/372141715_Boletin_Epidemiologico_Cancer_de_pulmon



- Chen, C., Wang, Z., Ding, Y., Wang, L., Wang, S., Wang, H., y Qin, Y. (2022). DNA Methylation: From Cancer Biology to Clinical Perspectives. *Frontiers in Bioscience - Landmark*, 27(12), 1–12. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2712326>
- Duppel, U., Woenckhaus, M., Schulz, C., Merk, J., y Dietmaier, W. (2016). Quantitative detection of TUSC3 promoter methylation -a potential biomarker for prognosis in lung cancer. *Oncology Letters*, 12(4), 3004–3012. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4927>
- Feria, G. E., González, S. N., y Miguel Cruz, M. A. (2021). Genes Involucrados En El Cancer De Pulmón. *Ecimed*, 40(2), 1–19. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000300018
- García-Perdomo, H. A. (2015). Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. *Urología Colombiana*, 24(1), 28–34. <https://doi.org/10.1016/J.UROCO.2015.03.005>
- Gonzalo, E. S. (2013). Molecular biology in oncology: what a phisician should know. *Revista Medica Clinica Las Condes*, 24(4), 563–570. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70196-](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70196-)
- Hoppe, A. N. Z., Chávez, J. Z. R., García, A. J. S., y Villafuerte, W. A. Q. (2024). Epidemiología y factores de riesgo asociados al cáncer de pulmón en los países de Latinoamérica y Europa. *MQRInvestigar*, 8(1), 1483–1499. <https://doi.org/10.56048/mqr20225.8.1.2024.1483-1499>
- Jouve de la Barreda, N. (2020). La epigenética. Sus mecanismos y significado en la regulación génica. *Cuadernos de Bioetica : Revista Oficial de La Asociacion Espanola de Bioetica y Etica Medica*, 31(103), 405–419. <https://doi.org/10.30444/CB.79>
- Kajiura, K., Masuda, K., Naruto, T., Kohmoto, T., Watabnabe, M., Tsuboi, M., Takizawa, H., Kondo, K., Tangoku, A., y Imoto, I. (2017). Frequent silencing of the candidate tumor suppressor TRIM58 by promoter methylation in early-stage lung adenocarcinoma. *Oncotarget*, 8(2), 2890–2905. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13761>
- Kontic, M., Jovanovic, D., Kern, I., Nelson, H. H., Bojic, S., Ognjanovic, M., y Ognjanovic, Si. (2021). Is hypermethylation of SOX1 gene an independent prognostic marker in surgically resected non-small cell lung cancer? *J Cancer Res Ther*, 18(6), 1692–1696. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_125_20



- Lavoro, A., Ricci, D., Gattuso, G., Longo, F., Spoto, G., Vitale, A. C. V., Giuliana, M. C., Falzone, L., Libra, M., y Candido, S. (2025). Recent advances on gene-related DNA methylation in cancer diagnosis, prognosis, and treatment: a clinical perspective. *Clinical Epigenetics*, 17(1).
<https://doi.org/10.1186/s13148-025-01884-2>
- Liu, B., Song, J., Luan, J., Sun, X., Bai, J., Wang, H., Li, A., Zhang, L., Feng, X., y Du, Z. (2016). Promoter methylation status of tumor suppressor genes and inhibition of expression of DNA methyltransferase 1 in non-small cell lung cancer. *Exp Biol Med (Maywood)*, 241(14), 1531–1539. <https://doi.org/10.1177/1535370216645211>
- Maffeo, D., Rina, A., Serio, V. B., Markou, A., Powrózek, T., Constancio, V., Nunes, S. P., Jerónimo, C., Calvo, A., Mari, F., Frullanti, E., Rosati, D., y Palmieri, M. (2024). The Evidence Base for Circulating Tumor DNA-Methylation in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, 16(21). <https://doi.org/10.3390/cancers16213641>
- Mohan, H. (2010). *Patología* (6th ed.). ISBN 978-950-06-02-0286-0
<https://es.scribd.com/document/764298258/Patologia-6ta-Ed-Mohan-2010>
- Moreno, A. P. R., Bruges, R. E., Arboleda, A. X., y Jaramillo, L. F. (2016). Regulación epigenética en cáncer de pulmón: implicaciones para el clínico. *Universitas Médica*, 57(3), 332–347.
<https://doi.org/10.11144/javeriana.umed57-3.recp>
- Organización Mundial de la Salud. (2024). Enfermedades no transmisibles.
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- Organización Mundial de la Salud. (2020). La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019. <https://www.who.int/es/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hrobjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, y S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Revista Espanola de Cardiologia*, 74(9), 790–799.
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>



- Raos, D., Ulamec, M., Bojanac, A. K., Bulic-Jakus, F., Jezek, D., y Sincic, N. (2021). Epigenetically inactivated rassfla as a tumor biomarker. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 21(4), 386–397. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2020.5219>
- Robles, R. G., Ramírez, P. A. A., y Velásquez, S. P. P. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev. Cienc. Salud* 2012; 10 (1):59-71.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732012000100006
- Rodríguez, C. (2018). Mining Tools That Automate and Help in the Bibliography Reviewing Process. *Enfermería Dermatológica*, 12(35), 53–55. <https://zenodo.org/records/2550517>
- Romero-Espinoza, P., Barrera-Chairez, E., y Barros-Núñez, P. (2015). Metilación del ADN en el mieloma múltiple. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14(5), 229–230.
- Sánchez, H. F., King, K., y Hernández, C. B. E. (2020). Scoping Reviews as a methodology for scientific knowledge synthesis. *Enfermería Universitaria*, 17(1), 87–94.
<https://doi.org/10.22201/eneo.23958421e.2020.1.697>
- Smetannikova, N. A., Evdokimov, A. A., Netesova, N. A., Abdurashitov, M. A., Akishev, A. G., E.V.Dubin, Pozdnyakov, P. I., Vihlyanov, I. V., Nikitin, M. K., Topolnitsky, E. B., Karpov, A. B., Kolomiets, S. A., y Degtyarev, S. K. (2019). Application of GLAD-PCR Assay for Study on DNA Methylation in Regulatory Regions of Some Tumor-Suppressor Genes in Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 22(9), 551–561. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2019.09.01>
- Sun, Z., Liu, G., y Xu, N. (2019). Does hypermethylation of CpG island in the promoter region of the E-cadherin gene increase the risk of lung cancer? A meta-analysis. *Thorac Cancer*, 10(1), 54–59. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12900>
- Tume Farfán, L. F. (2015). Modificaciones epigenéticas y microarns en el diagnóstico y terapia del cáncer de pulmón. *Revista Venezolana de Oncología*, 27(2), 119–130.
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375641010010>
- Wen, J., Fu, J., Zhang, W., y Guo, M. (2011). Genetic and epigenetic changes in lung carcinoma and their clinical implications. *Modern Pathology*, 24(7), 932–943.



<https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.46>

Yang, X., Yang, L., Dai, W., y Ye, B. (2016). Role of p14(ARF) and p15(INK4B) promoter methylation in patients with lung cancer: a systematic meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 9, 6977–6985.

<https://doi.org/10.2147/OTT.S117161>

Zavala-Hoppe, A. N., Recalde-Chávez, J. Z., Saldarriaga-García, A. J., & Quiroz-Villafuerte, W. A. (2024). Epidemiología y factores de riesgo asociados al cáncer de pulmón en los países de Latinoamérica y Europa. *MQRInvestigar*, 8(1), 1483–1499.

<https://doi.org/10.56048/mqr20225.8.1.2024.1483-1499>

Zhang, Y., Wu, J., Huang, G., y Xu, S. (2018). Clinicopathological significance of DAPK promoter methylation in non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res*, 10, 6897–6904. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S174815>

