

Respuesta al daño en el ADN y quimiorresistencia en la leucemia mieloide aguda: implicaciones de ATM, p53 y *C. elegans* frente a citarabina, cisplatino y etopósido

Response to DNA damage and chemoresistance in acute myeloid leukemia: implications of ATM, p53 and *C. elegans* against cytarabine, cisplatin and etoposide

Juan Carlos Molina¹, Yurany Duarte², Martha Gomez³

Resumen

Introducción. La leucemia mieloide aguda (LMA) se caracteriza por elevada inestabilidad genómica y alta tasa de recaída asociada a quimiorresistencia. El eje ATM–p53 regula la respuesta al daño en el ADN (DDR), controlando la reparación genómica, el arresto del ciclo celular y la apoptosis frente a quimioterapéuticos como citarabina, cisplatino y etopósido. Su disfunción favorece la supervivencia celular y la evolución clonal. *Caenorhabditis elegans* emerge como modelo experimental conservado para estudiar la DDR y la resistencia terapéutica. **Objetivo.** Analizar el papel del eje ATM–p53 en la quimiorresistencia de la LMA y evaluar la utilidad de *C. elegans* como modelo traslacional. **Método.** Revisión narrativa en PubMed, Scopus y Google Scholar, priorizando artículos originales y revisiones de los últimos 15 años sobre ATM, p53, LMA, DDR, quimiorresistencia y *C. elegans*. **Resultados.** La alteración de ATM y p53 compromete la DDR, favoreciendo la evasión de apoptosis y activación de rutas compensatorias de reparación y supervivencia, contribuyendo a la resistencia frente a citarabina, cisplatino y etopósido. *C. elegans*, mediante los ortólogos *atm-1* y *cep-1*, reproduce procesos de DDR y quimiorresistencia observados en células humanas. **Conclusión.** La disfunción del eje ATM–p53 es determinante clave de quimiorresistencia en LMA. *C. elegans* representa una plataforma robusta para identificar vulnerabilidades moleculares conservadas y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas antileucémicas.

1 Grupo Biotecnología y Genética Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, UCMC. Bogotá, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0772-3909>
Scholar Google: <https://scholar.google.com/citations?user=1WGB2K0AAAAJ&hl=es>

2 Grupo Eritrón. Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4137-2244>

3 Grupo Biotecnología y Genética Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, UCMC. Bogotá, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7163-2333>
CvLAC: https://scienti.minciencias.gov.co/cvllac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=00023_83178

Correspondencia: jcarlosmolina@universidadmayor.edu.co

Palabras clave: leucemia mieloide aguda, daño del ADN, resistencia a antineoplásicos, proteína ATM, proteína supresora de tumores p53, *Caenorhabditis elegans*.

Abstract

Introduction. Acute myeloid leukemia (AML) is characterized by high genomic instability and elevated relapse rates associated with chemoresistance. The ATM–p53 axis regulates the DNA damage response (DDR), controlling genomic repair, cell cycle arrest, and apoptosis in response to chemotherapeutic agents such as cytarabine, cisplatin, and etoposide. Its dysfunction promotes cell survival and clonal evolution. *Caenorhabditis elegans* emerges as a conserved experimental model for studying DDR and therapeutic resistance. **Objective.** To analyze the role of the ATM–p53 axis in AML chemoresistance and evaluate the utility of *C. elegans* as a translational model. **Method.** Narrative review in PubMed, Scopus, and Google Scholar, prioritizing original articles and reviews from the last 15 years on ATM, p53, AML, DDR, chemoresistance, and *C. elegans*. **Results.** Alterations in ATM and p53 compromise DDR, favoring apoptosis evasion and activation of compensatory repair and survival pathways, contributing to resistance against cytarabine, cisplatin, and etoposide. *C. elegans*, through the orthologs *atm-1* and *cep-1*, recapitulates DDR processes and chemoresistance observed in human cells. **Conclusion.** ATM–p53 axis dysfunction is a key determinant of chemoresistance in AML. *C. elegans* represents a robust platform for identifying conserved molecular vulnerabilities and developing new antileukemic therapeutic strategies.

Keywords: leukemia myeloid acute, DNA damage, drug resistance, neoplasm, ATM protein, tumor suppressor protein p53, *Caenorhabditis elegans*.

Introducción

La Leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células madre malignas con pérdida de su capacidad de diferenciación terminal en la médula ósea (MO) (1,2), lo que conduce a la aparición y acumulación de blastos en sangre peri-

férica y a la aparición de manifestaciones clínicas como citopenias, infecciones recurrentes y hemorragias (1,4). A pesar de los avances terapéuticos y de las proporciones significativas de las tasas de remisión observadas en pacientes jóvenes que toleran la quimioterapia de inducción, la recaída

y el desarrollo de quimiorresistencia es un problema creciente representando un obstáculo clínico significativo (3). Agentes terapéuticos como los quimioterapéuticos como el cisplatino y el etopósido, presentan limitaciones asociadas tanto a la resistencia celular como a los efectos de toxicidad secundaria como neutropenia febril, las infecciones y la mucositis oral grave (4,5). El cisplatino ejerce su efecto genotóxico mediante la formación de enlaces cruzados en el ADN, comprometiendo las vías de respuesta al daño en el ADN (DDR) e induciendo apoptosis mitocondrial a través de la desestabilización de la membrana mitocondrial externa (MOMP) (6–8). Por su parte, el etopósido, un inhibidor la topoisomerasa II, puede ver reducida su eficacia por la activación de mecanismos de reparación como la unión de extremos no homólogos (NHEJ), lo cual favorece la supervivencia celular frente al daño genómico inducido (9). En este contexto, el nematodo de *Caenorhabditis elegans* ha emergido como un modelo in vivo versátil y alta mente conservado para el estudio de la respuesta celular al daño genético, permitiendo la evaluación simultánea de resistencia a quimioterapéuticos y efectos tóxicos, así como la identificación de biomarcadores y nuevas estrategias terapéuticas que mejoren la eficacia del tratamiento oncológico y reduzcan sus efectos (9–11).

Metodología de búsqueda bibliográfica

El presente manuscrito corresponde a una revisión narrativa crítica con enfoque traslacional, orientada a integrar evidencia molecular, experimental y clínica sobre el eje ATM–p53 en la leucemia mieloide aguda (LMA) y su relación con la quimiorresistencia, así como a analizar el potencial de *Caenorhabditis elegans* como modelo experimental complementario (3).

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistematizada con enfoque narrativo en las bases de datos PubMed, Scopus y Google Scholar entre enero de 2000 y febrero de 2025.

Se utilizaron combinaciones booleanas de los siguientes términos MeSH y palabras clave:

- (“ATM” OR “ataxia telangiectasia mutated”) AND (“acute myeloid leukemia” OR “AML”)
- (“TP53” OR “p53”) AND (“chemoresistance” OR “drug resistance”) AND (“acute myeloid leukemia”)
- (“DNA damage response” OR “DDR”) AND (“cytarabine” OR “etoposide” OR “cisplatin”)

- (“Caenorhabditis elegans” OR “C. elegans”) AND (“ATM” OR “p53” OR “DNA damage”)

Criterios de inclusión

- Estudios originales experimentales (in vitro, in vivo o modelos animales).
- Estudios clínicos en LMA relacionados con TP53 o ATM.
- Revisiones sistemáticas relevantes.
- Artículos en inglés o español.

Criterios de exclusión

- Estudios en otras neoplasias sin relación extrapolable a LMA.
- Reportes de caso aislados.
- Artículos sin acceso a texto completo.

Proceso de selección

La búsqueda inicial identificó 312 artículos. Tras eliminar duplicados (n=32), se evaluaron 280 títulos y resúmenes. Se excluyeron 190 por no cumplir criterios temáticos o metodológicos. Noventa artículos fueron revisados a texto completo, de los cuales 62 fueron finalmente incluidos para análisis cualitativo e integración crítica.

Diagrama de flujo del proceso de selección bibliográfica

Etapa	Número de estudios
Identificados en bases de datos	312
Tras eliminar duplicados	280
Evaluados por título/resumen	280
Excluidos por irrelevancia	190
Evaluados a texto completo	90
Incluidos en análisis final	62

Pregunta PICO

En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA), ¿la alteración o disfunción del eje ATM-p53, comparada con su funcionamiento conservado, se asocia con mayor quimiorresistencia frente a citarabina, cisplatino y etopósido, y puede ser modelada de manera traslacional en *Caenorhabditis elegans*?

- **P (Población/Problema):** Pacientes con Leucemia mieloide aguda y modelos experimentales de LMA (líneas celulares y modelos animales).
- **I (Intervención/Exposición):** Alteraciones del eje ATM-p53 (mutaciones en TP53, pérdida/disminución funcional de ATM, inhibición farmacológica de ATM o p53).
- **C (Comparación):** Eje ATM-p53 funcional (estado silvestre) o ausencia de alteraciones moleculares en dichas vías.

• **O (Outcome/Desenlaces):**

- Resistencia a quimioterapia (citarabina, cisplatino, etopósido).
- Disminución de apoptosis.
- Activación de vías compensatorias (PI3K/Akt, MEK/ERK, JAK/STAT3, NHEJ, mTOR/OXPHOS).
- Reproducción fenotípica de DDR y quimiorresistencia en *Caenorhabditis elegans*.

Leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica que afecta a las células madre hematopoyéticas del linaje mieloide, las cuales dan origen a eritrocitos, las trombocitos y ciertos leucocitos que no pertenecen a los linfocitos B ni T (12). Esta patología se caracteriza por una proliferación clonal anómala de precursores mieloides debido a reordenamientos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas(13). La LMA representa un grupo heterogéneo de entidades moleculares, dentro de las cuales se han identificado alteraciones recurrentes en genes como FLT3, NPM1, DNMT3A, IDH1, IDH2, TET2, RUNX1, NRAS y TP53, la frecuencia de estas mutaciones varía en función de la edad del paciente, antecedentes de neoplasias hematológicas y exposición previa a agentes citotóxicos o radiación ionizante (14).

El tratamiento convencional de la LMA implica el uso del “regímenes 3 + 7” el cual incluye citarabina (ara-C) a una dosis de 100-200 mg/m² al día durante siete días, combinada con daunorrubicina (40-60 mg/m² durante 3 días) o idarrubicina (12 mg/m² durante 3 días) en infusión continua durante 3 días(15). Investigaciones han analizado las diferencias entre la respuesta al tratamiento, observándose que los pacientes que han recibido quimioterapia intensiva (CI) muestran una mejor tasa de respuesta completa (53.6%) en comparación con aquellos con terapias menos intensivas. Actualmente, no existe una terapia estándar para pacientes mayores de 60 años, las recomendaciones incluyen regímenes 3 + 7 o similares para aquellos aptos para CI y seguido de quimioterapia de consolidación con o sin trasplante de células hematopoyéticas (TCH)(15,16). Sin embargo, los agentes hipometilantes (HMA) se prefieren en pacientes que no son aptos para CI. Sin embargo, los HMA ofrecen solo beneficios modestos en términos de respuesta y supervivencia. Se ha observado que la mediana del impacto en la supervivencia global (SG) fue de 10.6 meses en pacientes con CI y 8.8 meses en pacientes tratados con HMA y solo 1.9 meses en quienes recibieron cuidados de soporte (16)

Epidemiología

La LMA es más frecuente en adultos mayores, mostrando mayor prevalencia en hombres. Según datos de Globocan, en Colombia la LMA tiene una incidencia de 2,628 casos, con una tasa ajustada por edad de 5.8, y es la octava causa de cáncer en el país(17). Un estudio RENEHOC-PETHEMA en Colombia encontró que la mediana de edad de los pacientes con LMA tratados fue de 70 años, en comparación con estudios en España y México, la población colombiana presenta un perfil similar, lo que indica que la LMA es un problema de salud pública importante en el país. (16) Por otro lado, según la cuenta de alto costo de Colombia, la LMA ocupó el último lugar de frecuencia entre los 11 tipos de cáncer priorizados, representando el 0.61% de los casos nuevos. Entre 2019 y 2020 se informaron 1.208 casos de prevalencia en la población adulta y 230 decesos. La prevalencia paso de 3.05 casos por 100.000 habitantes en 2019 a 3,43 casos en 2020, representando un aumento del 13% mientras que la mortalidad creció un 21% (18).

En Estados Unidos la LMA afecta principalmente a adultos mayores con un promedio de 68 años y los hombres tiene entre 1,2 y 1,6 veces más de probabilidad de desarrollar la patología (16,19). Aproximadamente el 0.5% de hombres y mujeres serán diagnosticadas con LMA durante su periodo de vida(20). Estudios epidemiológicos resca-

tan que cerca de 79.317 personas vivían con la enfermedad entre el 2018 y el 2021, además el 31.9% de los pacientes con LMA seguían vivos 5 años después de su diagnóstico(20,21) Para el 2025 se han reportado 22.010 casos nuevos de LMA y aproximadamente 11.090 defunciones (21,22). Esto representa el 1.1% de todos los canceres de Estados unidos (20)

ATM: nodo regulador de la homeostasis genómica y transcriptómica en la LMA

El gen de ATM (ataxia-telangiectasia mutated) es una quinasa central en la respuesta al daño en el ADN (DDR) particularmente ante rupturas de doble cadena (DSBs), donde su activación desencadena la fosforilación de múltiples sustratos, incluyendo p53, CHK2 y la histona H2A.X, facilitando así la activación de puntos de control del ciclo celular y mecanismos de reparación. En modelos animales como *C. elegans* se ha descrito que su ortólogo atm-1 es fundamental para mantener la estabilidad genómica, ya que su pérdida conduce a fenotipos mutadores, reducción de la viabilidad y sensibilidad a radiación ionizante y a los compuestos radiomiméticos, y por una menor capacidad para activar la red de respuesta al daño del ADN, que incluye los puntos de control del ciclo celular (23), lo que evidencia la conservación funcional de ATMA en eucariotas (24,25). Estas observaciones establecen un punto de partida sólido para

elucidar como la disfunción de ATM contribuye a la aparición de inestabilidad genómica, una característica definitoria de diversas neoplasias incluyendo la leucemia mieloide aguda (LMA).

Se conoce que el producto del gen ATM reside inactivo en el núcleo en forma de dímero u oligómero, pero se activa rápidamente tras la detección de DSBs en el ADN. Esta activación implica su autofosforilación en el residuo (ser)1,981, lo que induce la disociación del dímero y la formación de monómeros activos con la capacidad catalítica de activar diferentes intermediarios como p53, la quinasa del punto de control ChK2, KAP1 y HDMX, juntas involucradas en la reparación del ADN y la parada del ciclo celular, la reparación del complejo MRN (MRE-11-RAD50-NBS1), el cual sirve como un sensor primario y facilita la activación de ATM mediante su asociación con los extremos del ADN. Este complejo no solo recluta ATM, sino que también promueve el desenrollamiento del ADN necesario para su procesamiento, y si disfunción compromete severamente la activación de las vías DDR (23,26,27)

En el contexto específico de LMA, se ha observado que la delección de ATM, junto con mutaciones en el factor de empalme SF3B1, puede codirigir procesos leucemogénicos mediante a acumulación de híbridos DN:ARN en regiones Centroaméricas (cen-R-loops), lo cual interfiere con la co-

recta formación del uso mitótico y conduce a aneuploidías, este hallazgo demuestra que ATM no solo actúa en la detección de daños en el ADN, sino también en la resolución activa de estructuras tóxicas que emergen del procesamiento anómalo del ARN. De hecho, interrupciones en el procesamiento citoplasmático de transcritos también inducen acumulaciones de R-loops y daño genómico, un proceso que puede verse exacerbado en células deficientes en ATM (28,29), indicando una función protectora directa del gen en la vigilancia de la homeostasis transcriptómica. Esta interacción funcional entre la maquinaria de empalme, el procesamiento de ARN y la DRR sitúa a ATM como un punto crítico de integración entre estabilidad genómica y expresión génica adecuada (29)

Además de su función catalítica directa en el reconocimiento del daño, ATM actúa en complejos nucleares funcionales junto a IKK α y NEMO, los cuales facilitan su reclutamiento a sitios de daño a través de la interacción con histonas ADP-ribosiladas. Esta vía ha sido asociada con la reparación eficiente mediante unión de extremos no homólogos (NHEJ) y, en modelos como el cáncer colorrectal, su interrupción ha demostrado aumentar la sensibilidad a agentes como el etopósido, lo que sugiere implicaciones terapéuticas más allá de las neoplasias hematológicas. (30) En un escenario leucémico, estas rutas podrían ser aprovechadas para diseñar combinaciones

terapéuticas más efectivas, especialmente considerando que las células madre leucémicas son capaces de adaptarse metabólicamente a nichos grasos, protegiéndose del estrés oxidativo y el daño genotóxico. (31) Esta capacidad de evasión terapéutica puede potenciarse si mecanismos como ATM están comprometidos, lo que refuerza su papel central como diana molecular en LMA y otras neoplasias quimiorresistentes.

TP53/p53: modulador central de la respuesta al daño genómico y determinante de la quimiorresistencia en la LMA

A lo largo de décadas de investigación y avances tecnológicos se ha tratado de dilucidar la proteína de p53, conocida comúnmente como el “guardián de genoma”. Se conoce que p53 es codificada por el gen TP53, y se encuentran en el cromosoma 17p13.1 y que presenta 393 aminoácidos. (32) El monómero de p53 presenta un motivo de transactivación N-terminal que actúa en la maquinaria de transcripción, un dominio de unión al ADN que participa en la formación del tetrámero de p53 y un dominio de tetramerización que interactúa con secuencia diana del ADN. En el dominio de unión al ADN se encuentra el hotspot R248 el cual es clave en las mutaciones del gen, como también R237, R247, entre otros, debido a que es el que muta con mayor frecuencia. (32,33) Los monómeros de p53 se ensamblan primero en dímeros,

los cuales posteriormente se asocian para formar tetrámeros mediante su dominio de tetramerización. Esta estructura cuaternaria es la forma activa de p53 que le permite unirse al ADN y ejercer su función como factor de transcripción (34,35).

P53 tiene al menos 12 isoformas descritas que confieren propiedades únicas en cuanto a su interacción con proteínas, es decir actividades biológicas pleiotrópicas. Las isoformas más comunes son p53 α canónico (longitud completa) y p53 β - p53 γ (traducción por empalme alternativo o uso de promotor alternativo o iniciación alternativa de la traducción). La activación de la proteína es debido a la modificación postraduccional (fosforilación y acetilación) ocasionado por el estrés exógeno y endógeno como radiación o daño en el ADN. Cuando ocurre esta modificación hay un desacoplamiento de p53 de la ligasa MDM2 el cual es un inhibidor, seguidamente la proteína entra al núcleo induciendo la expresión de una pléthora de genes diana, cuando el daño es leve se detiene el ciclo celular y se activan los mecanismos de reparación, pero cuando el daño es severo ocurre senescencia celular y la apoptosis (32,35,36).

La regulación de p53 es de amplia gama, debido a su complejo de isoformas, a nivel proteico depende principalmente de modificaciones postraduccionales (PTM) como ubiquitinación, fosforilación y acetilación, que modulan su estabilidad, localización in-

teracción con cofactores y capacidad transcripcional. MDM2 es el principal regulador negativo, promoviendo la ubiquitinación y degradación de p53, aunque su función está sujeta a contraregulación por proteínas p14ARF, en bucle de retroalimentación que aseguran el control fino de esta vía. La fosforilación mediada por quinasas de ATM permite liberar a p53 de la inhibición de MDM2 y activar respuestas de arresto del ciclo celular o apoptosis, mientras que la acetilación es esencial para la activación de genes clave en la supresión tumoral. Además, el reclutamiento de chaperonas y factores epigenéticos influye en su plegamiento, estabilidad y accesibilidad a la cromatina. En conjunto, estas modificaciones cooperan dinámicamente para determinar si p53 promueve supervivencia celular, reparación del ADN o apoptosis, aunque su efecto *in vivo* puede variar según el contexto celular y tipo de estrés (35).

Las mutaciones de TP53 están presentes en ~8% de LMA, pero aumentan al 30% en LMA relacionada con tratamiento y hasta 70% en pacientes ancianos con cariotipo complejo, asociándose en todos los casos a un mal pronóstico y baja supervivencia (34). Estas mutaciones pueden originarse en estados preleucémicos como CHIP, coexistiendo con mutaciones DNMT3A, TET2, ASXL1 o RUNX1, y tienden a actuar como eventos tempranos en la evolución clonal, con frecuencias alélicas variables (VAF) que influyen en el pronóstico:

un VAF >40% predice, pero supervivencia y mayor complejidad citogénica (30,31).

En LMA, TP53 mutado se asocia con aneuploidía, cromotripsis y pérdidas cromosómicas (5, 7, 17), pero no con aberraciones de bajo riesgo como t(8;21) o inv(16). Aunque suele coexistir con genes epigenéticos y de transcripción (DNMT3A, TET2, IDH1/2, RUNX1), raramente lo hace con mutaciones en FLT3, RAS o NPM1. En muchos casos, las mutaciones de TP53 es un evento fundador, aunque también puede aparecer en subclones, favoreciendo la resistencia y la progresión leucémica bajo la presión selectiva de la quimioterapia (34,35).

En términos funcionales, la mayoría de las mutaciones de TP53 son *missense* en el dominio de unión al ADN (p.ej., R175H, R248Q, R273H), lo que reduce la unión al ADN y genera efectos dominantes negativos o incluso ganancia de función oncogénica, promoviendo proliferación, invasión, resistencia a quimioterapia y metástasis. Estas mutaciones estabilizan la proteína mutante, lo que permite su detección por inmunohistoquímica(25,26,27).

Finalmente, la inestabilidad genómica en la LMA con TP53 mutado no se debe a un aumento global de mutaciones puntuales, sino a la acumulación de eventos estructurales grandes, lo que indica una patogenicidad cooperativa con otras alteraciones genómicas. En conjunto, estos hallazgos explican

por qué la LMA con mutaciones en TP53 constituye un subgrupo biológico y clínico distinto, caracterizado por mal pronóstico, resistencia terapéutica y necesidad de estrategias terapéuticas específicas (34,35).

Cisplatino: agente alquilante y modulador del eje ATM–mTOR en la quimiorresistencia de la LMA

El cisplatino es un quimioterapéutico usado para el manejo y tratamiento de tumores sólidos como sarcomas y carcinomas y neoplasias hematológicas. Pertenece a la clase de agentes alquilantes dentro de los medicamentos citotóxicos (27). Se atribuye al fármaco su capacidad para entrecruzar las bases de purinas del ADN, provocando interferencia en los mecanismos de reparación del ADN en las células cancerosas, conduciendo a la apoptosis celular, (35) al unirse al ADN y perjudicar los mecanismos DDR, a través de transportadores de cobre, una vez dentro de la célula, su activación en el citoplasma genera aductos de ADN, promoviendo la inducción de la apoptosis mitocondrial mediante la activación de caspasas y especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que compromete la membrana mitocondrial externa (MOMP) y la integridad celular (6–8).

La LMA aunque susceptible a distintos tratamientos farmacológicos, la reincidencia de la enfermedad es común, es por esto que investigaciones actuales han buscado los

mecanismos moleculares por los cuales la LMA es quimioresistente. Se ha observado que ATM (ataxia telangiectasia mutada) es fundamental en la activación de la señalización de mTOR en células de LMA tirosina quinasa tipo FMS 3 (FLT3) con mutación de duplicación interna en tándem en el dominio yuxtamembrana (FLT3 -ITD), un subtipo agresivo de la patología(29), proporcionando una vía de supervivencia alternativa después de la inhibición de FLT3. Dado que ATM tiene funciones contextuales en la regulación de mTOR, su inhibición en combinación con FLT3 podría representar una estrategia terapéutica eficaz para mejorar las tasas de remisión en los pacientes (29).

Etopósido: inhibición de la topoisomerasa II y su relación con la vía p53 en la resistencia terapéutica

La capacidad de las células somáticas para activar mecanismos de reparación del ADN, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ), puede contribuir a la resistencia al etopósido, reduciendo su eficacia en la inducción de daño letal en el ADN, debido a que el etopósido es una terapia agresiva para el tratamiento de la LMA pediátrica que inhibe la topoisomerasa II y causan roturas de la doble cadena de ADN (9).

Por otro lado, la red de señalización de p53 juega un papel central en la regulación de DDR, la apoptosis y la proliferación celu-

lar. Sin embargo, su disfunción en LMA no se limita a mutaciones en el gen TP53 (presagia una rápida progresión y resistencia a las terapias convencionales de la patología), sino que también involucra mecanismos epigenéticos y proteicos que afectan su función. Alteraciones en la vía p53 pueden conducir a la resistencia a la quimioterapia, ya sea por mutaciones con ganancia de función (GOF) o por la activación no mutacional de p53 tipo salvaje (wtp53). En este sentido es crucial evaluar tanto el genotipo como el fenotipo funcional de p53 para diseñar estrategias terapéuticas más eficaces (24,25).

Citarabina: agente antimetabólico y su interacción con vías de señalización proapoptóticas y de resistencia

La citarabina tiene efecto importante durante la fase S del ciclo celular, momento en que la célula está replicando su ADN. Por ello, la citarabina actúa de manera selectiva sobre células que se dividen rápidamente, como las células tumorales. Además, inhibe directamente a la enzima ADN polimerasa, fundamental tanto para la replicación como para la reparación del material gené-

tico. Para que este mecanismo sea efectivo, es necesario que el fármaco esté presente durante al menos un ciclo celular completo. Por esta razón, en los esquemas de tratamiento se administra generalmente cada 8 a 12 horas, con el fin de mantener niveles intracelulares constantes y adecuados (35).

La citarabina, además de interferir directamente con la síntesis de ADN en células en división, activa una compleja red de señales celulares que determinan el destino de la célula tratada. Uno de los primeros efectos es la activación de puntos de control del ciclo celular, especialmente a través de la proteína Chk1, que detiene la progresión para intentar reparar el daño. Sin embargo, si el daño persiste, se activan vías de estrés como la JNK, que promueven la apoptosis. Paralelamente, algunas células intentan sobrevivir activando rutas como PI3K/Akt y MEK/ERK, lo que puede generar resistencia al tratamiento. También se ha observado la participación de otras vías como p38-MAPK, modulada por la fosfatasa DUSP1, y la vía del receptor AHR, relacionada con el metabolismo y el estrés oxidativo. En contextos de resistencia, la señalización JAK/STAT3 ha cobrado relevancia como mecanismo de escape. (30–35) .

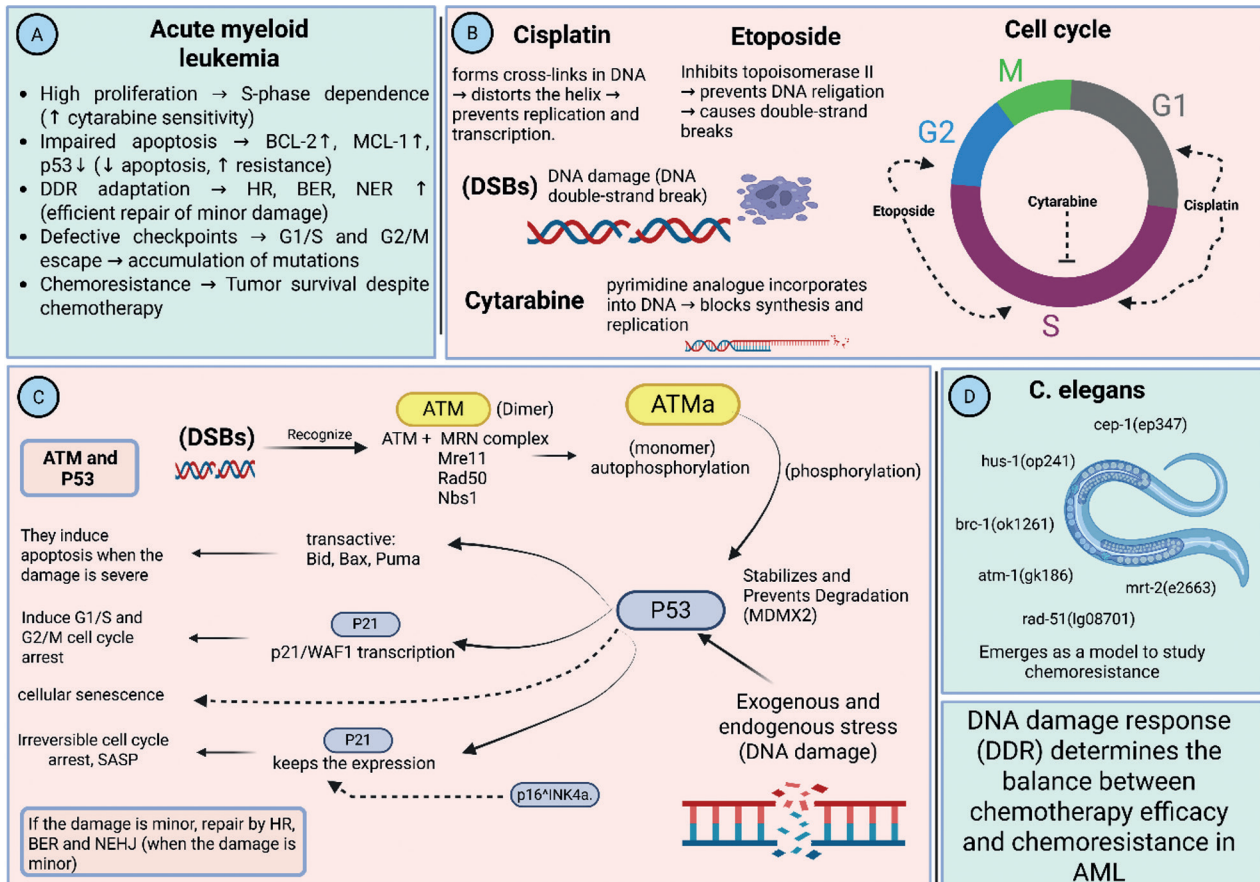


Figura 1. Esquema integrador de la respuesta al daño en el ADN, la quimioterapia y la quimiorresistencia en leucemia mieloide aguda (LMA).

Figura 1. (A) Las células leucémicas presentan alta proliferación dependiente de la fase S; sin embargo, la sobreexpresión de BCL-2/MCL-1 y la pérdida de p53 reducen la apoptosis y favorecen la resistencia. La activación compensatoria de vías de reparación (HR, BER, NHEJ) y la disfunción de puntos de control promueven la acumulación de mutaciones y la quimiorresistencia. (B) Los fármacos actúan en fases específicas del ciclo celular: el cisplatino forma entrecruzamientos en ADN (G1/S), el etopósido induce roturas de doble cadena al

inhibir topoisomerasa II (S/G2) y la citarabina se incorpora al ADN bloqueando la síntesis (fase S). (C) El daño en el ADN activa a ATM a través del complejo MRN, lo que fosforila y estabiliza a p53 para inducir arresto, reparación o apoptosis según la magnitud del daño. (D) *C. elegans* es un modelo conservado para estudiar quimiorresistencia; mutantes en *cep-1*, *atm-1*, *brc-1*, *rad-51*, *hus-1* y *mrt-2* permiten evaluar la función de la DDR frente a citarabina, etopósido y cisplatino.

Autor	Año	Diseño del estudio	Población / Modelo	Intervención / Exposición	Principales hallazgos
Shimony et al.	2023	Revisión clínica	Pacientes con Leucemia mieloide aguda	Estratificación molecular incluyendo TP53	TP53 mutado se asocia con mal pronóstico, alta recaída y baja respuesta a quimioterapia convencional
Long et al.	2017	Estudio experimental (COG)	LMA pediátrica	Exposición a etopósido y mitoxantrona	Activación de rutas compensatorias favorece resistencia terapéutica
Galluzzi et al.	2012	Revisión molecular	Modelos celulares tumorales	Exposición a cisplatino	Resistencia asociada a activación de DDR, NHEJ y supervivencia mitocondrial
Sarin et al.	2017	Estudio in vitro	Líneas celulares resistentes a cisplatino	Cisplatino	Fallo en arresto G2/M contribuye a resistencia
Zhong et al.	2024	Estudio clínico retrospectivo	LMA recaída/refractaria	Mitoxantrona, etopósido, citarabina	Respuesta limitada en subgrupos de alto riesgo molecular
Estudios en mutantes atm-1	Diversos	Modelo in vivo	Caenorhabditis elegans	Pérdida funcional de atm-1	Inestabilidad cromosómica, hipersensibilidad a daño genómico
Estudios en cep-1	Diversos	Modelo genético	Caenorhabditis elegans	Mutaciones en cep-1 (homólogo p53)	Alteración en apoptosis germinal y tolerancia a daño en ADN
Long NA et al.	2022	Revisión biológica	Células madre leucémicas	Análisis de señalización DDR	Células madre activan rutas de supervivencia que favorecen quimiorresistencia

Discusión

Disfunción del eje ATM-p53 como núcleo molecular de la quimiorresistencia

El DDR constituye uno de los sistemas de defensa más sofisticados de la célula frente al estrés genotóxico (35). Dentro de esta red, la quinasa ATM y el supresor tumoral p53 conforman un eje funcional esencial para mantener la estabilidad genómica y decidir el destino celular ante el daño en el ADN (34). En la LMA, la desregulación de

este eje no solo compromete la capacidad de las células para reparar el ADN, sino que también establece una base molecular sólida para la aparición de clones de resistencia a la quimioterapia (33).

Alteraciones de ATM y pérdida de control sobre el DDR

En condiciones fisiológicas, la ATM actúa como sensor maestro de las roturas de doble cadena (DSBs) activándose por autofosforilación (Ser1981) tras la detección del daño mediada por el complejo MRN

(MRN11-RAD50-NBS1) (31,32). Una vez activa, fosforila una amplia gama de efectores -incluidos p53, Chk2 y la histona H2AX (γH2AX)- que detiene el ciclo celular y coordinan la reparación del ADN por recombinación homóloga o unión de extremos no homólogos (35).

Cuando esta cascada falla, las células pierden su capacidad de reconocer y reparar adecuadamente las DSBs, acumulando aberraciones cromosómicas y mutaciones estructurales que alimentan la inestabilidad genómica(57,59). Este fenómeno es particularmente relevante en la LMA, donde alteraciones epigenéticas, como la hipermetilación inducida por mutaciones en *IDH1*, reducen la expresión de *ATM*, deteriorando la señalización de DDR y favoreciendo la persistencia de células con daño irreparable (34,35). Además, la pérdida funcional de *ATM* impide la activación completa de los puntos de control G1/S y G2/M, permitiendo que las células continúen dividiéndose a pesar de portar ADN dañado (29). En consecuencia, la desregulación de *ATM* no solo potencia la mutagénesis y la evolución clonal, sino que también establece condiciones para una resistencia intrínseca a los agentes genotóxicos (33).

Disfunción de p53: el fracaso del control de apoptosis y senescencia

El supresor tumoral p53, conocido como el “guardián del genoma”, integra las señales

provenientes de *ATM* y define la respuesta celular frente al daño (32,35). En su estado normal, p53 induce la transcripción de genes asociados con el arresto del ciclo celular (*p21*, *GADD45*) y la apoptosis (*BAX*, *PUMA*, *NOXA*), promoviendo la eliminación de células con daño irreparable. Sin embargo, las mutaciones en *TP53* -frecuentes en leucemias de mal pronóstico- alteran profundamente este equilibrio (27,34).

Las variantes con pérdida de función (LOF) o efecto dominante negativo (DNE) eliminan la capacidad de p53 para activar genes reparadores, mientras que aquellas con ganancia de función (GOF) pueden activar programas aberrantes de supervivencia e inhibir otros supresores como p63 y p73 (32,34,35). El resultado es una célula que, ante la exposición a antineoplásicos evade la apoptosis y persiste en un estado pseudoestacionario. A nivel clínico, las mutaciones en *TP53* se correlacionan con una alta carga de variantes alélicas (VAF >40%) y con un pronóstico adverso en LMA, reforzando su papel como marcador de resistencia y recaída (34,35).

Naturaleza del daño inducido por los agentes antineoplásicos

Los fármacos convencionales en LMA (cisplatino, etopósido y citarabina) provocan distintos tipos de daño en el ADN que deberían activar la DDR mediada por *ATM* y p53 (7). El cisplatino forma entrecruzamientos

intracatenarios Pt-(GpG) que bloquean la replicación (58); el etopósido genera DSBs al inhibir la topoisomerasa II (5,35); y la citarabina, al incorporarse erróneamente en el ADN, causa detención replicativa y roturas cromosómicas (32,33). En ausencia o disfunción de ATM y p53, la DDR se vuelve tolerante: las lesiones se procesan de forma incompleta, permitiendo la supervivencia celular y la acumulación progresiva de mutaciones (11,32).

Las vías que se han evidenciado que son compensatorias y de señalización asociadas a la resistencia, se observan en las células resistentes que sustituyen el eje ATM-p53 por redes de supervivencia alternativas (61). La activación de PI3K y MEK/ERK favorecen la evasión apoptótica y la tolerancia al estrés replicativo (8,31), mientras que JAK/STAT3 sostiene una señal proinflamatoria y antiapoptótica, particularmente en la resistencia a la citarabina (31).

Ante la pérdida de ATM, la reparación por NEHJ, mediada por DNA-PKcs o su variante alt-NEHJ, se activa como vía compensatoria. Aunque permite la supervivencia frente a cisplatino y etopósido, incrementando la inestabilidad genómica (7,25).

En conjunto, estas rutas conforman un entramado redundante que sustituye la DDR clásica y garantiza la persistencia celular bajo presión terapéutica.

La reparación en LMA no solo depende de la reparación del ADN, sino también de la reprogramación metabólica y la evolución subclonal. Las mutaciones en *TP53*, *FLT3*, *RAS* o *JAK2* impulsan la expansión de clones resistentes, mientras que el microambiente medular promueve la dependencia de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) como fuente energética alternativa (21,22).

ATM conecta directamente la DDR con la bioenergía celular al fosforilar HIF-1 α y activar mTORC1, acoplando la reparación genómica con la plasticidad metabólica. Este eje ATM-mTOR-OXPHOS podría explicar la persistencia de las células leucémicas incluso bajo daño genotóxico (31).

Estrategias terapéuticas combinadas: restaurar vulnerabilidades en DDR y metabolismo

La inhibición dual de ATM y mTOR ha mostrado resultados prometedores, al interrumpir tanto la señalización de reparación de ADN como la protección metabólica mediada por el microambiente. De manera similar, la combinación de inhibidores de *FLT3* con bloqueadores de ATM o mTOR (como everolimus o quizartinib) puede superar la protección conferida por el estroma medular y restablecer la sensibilidad a la quimioterapia (26).

En paralelo, los reactivadores de p53, como APR-246 (Eprexetapopt) o los inhibidores

de *MDM2* (Nutlin-3a, AMG-232, ALRN-6924), buscan restaurar la función proapoptótica de p53 en células con mutaciones o con represión funcional de la proteína (32,34). Estos agentes inducen un cambio conformacional hacia el estado tipo silvestre, reactivando la transcripción de genes de muerte celular y mejorando la respuesta a hipometilantes como la azacitidina. (32,24).

Por otro lado, la modulación de rutas de señalización downstream también se ha explorado: el artesunato, al inhibir STAT3, potencia la eficacia de citarabina y revierte la resistencia; mientras que combinaciones de homoharringtonina (HHT) con Ara-C, a través de la activación de p38 MAPK, incrementan la apoptosis en células resistentes. Estas estrategias sinérgicas demuestran que la restauración parcial de la apoptosis o la interferencia con la DDR compensatoria pueden reabrir la sensibilidad al tratamiento en LMA refractaria (29,31,35).

El modelo de C. elegans como plataforma traslacional para el estudio de DDR y quimioresistencia

El nematodo *Caenorhabditis elegans* se ha posicionado como una herramienta experimental altamente útil para explorar los mecanismos conservados de la respuesta al daño en el ADN (DDR), la apoptosis y la resistencia frente a fármacos genotóxicos. Su relevancia radica en la conservación

funcional de genes equivalentes a los humanos, como *cep-1* (homólogo de TP53) y *atm-1* (homólogo de ATM), que permiten estudiar procesos de vigilancia genómica y supervivencia celular en un organismo completo.

En el contexto de la LMA, donde la pérdida funcional de ATM o p53 favorece la quimiorresistencia, *C. elegans* ofrece un modelo experimental idóneo para reproducir, validar y explorar vulnerabilidades terapéuticas conservadas a nivel genético y molecular. (3)

Conservación funcional de los ortólogos cep-1/p53 y atm-1/ATM

El valor del modelo radica en su alta conservación evolutiva: más del 70 % de los genes relacionados con el cáncer en humanos tienen al menos un ortólogo en el genoma del nematodo (33).

El gen *cep-1* constituye el único miembro de la familia p53 en *C. elegans* y conserva sus funciones esenciales: detectar el daño genómico, activar genes de reparación y promover la apoptosis cuando el daño es irreparable. Aunque la homología de secuencia con *TP53* es limitada, la similitud estructural y funcional es elevada, y su participación en la apoptosis y el arresto del ciclo celular ha sido demostrada en la línea germinal del nematodo, reflejando los efectos de p53 en tejidos somáticos de vertebrados (33).

De forma paralela, *atm-1* cumple la función de su contraparte humana ATM, asegurando la estabilidad cromosómica y la correcta reparación de roturas de doble cadena (DSBs) (59). Mutantes como *atm-1(gk186)* o *atm-1(tm5027)* muestran inestabilidad cromosómica, baja fertilidad, fenotipo de alta incidencia de machos y esterilidad, reproduciendo rasgos semejantes a la ataxia-telangiectasia humana. Estas similitudes confirman que las rutas de vigilancia genómica mediadas por ATM/p53 son antiguas y evolutivamente conservadas (29,30).

Ventajas comparativas frente a modelos murinos o celulares

Más allá de su homología genética, *C. elegans* destaca por su eficiencia experimental y sostenibilidad ética.

Posee un ciclo de vida corto (3–5 días), bajo costo de mantenimiento y una gran facilidad para la manipulación genética mediante CRISPR/Cas9, lo que posibilita generar mutantes homocigotos o realizar estudios de alto rendimiento en pocas generaciones (34,35).

Su transparencia corporal y linaje celular fijo permiten observar, en tiempo real, eventos mitóticos, apoptóticos y lesiones nucleares, proporcionando una resolución difícil de lograr en modelos de mamífero (26).

Además, al ser un organismo multicelular, ofrece un contexto sistémico que permite

evaluar efectos fisiológicos, tóxicos y farmacológicos de manera integral, en contraste con los sistemas *in vitro*. Su simplicidad lo alinea con los principios de las 3R (Reemplazo, Reducción y Refinamiento) para una investigación ética, y su capacidad de “humanización génica” (reemplazar genes ortólogos por versiones humanas) abre la posibilidad de modelar mutaciones específicas encontradas en pacientes con LMA (33,34,35).

Aplicaciones en el estudio de DDR y toxicidad farmacológica

Los estudios en *C. elegans* han permitido describir mecanismos clave de la DDR y comprender la acción y resistencia a diversos agentes genotóxicos.

La pérdida de *atm-1* reproduce la hipersensibilidad a la radiación ionizante y la inestabilidad genómica, consolidando al nematodo como un modelo robusto para analizar la reparación de DSBs y la función de ATM en la prevención de aberraciones cromosómicas (34).

Cribados genéticos en mutantes DDR han identificado componentes conservados de reparación, como *atl-1/ATR*, *brc-1/BRCA1/2* y *rad-51/RAD51* (35).

En cuanto a farmacotoxicidad, *C. elegans* responde al cisplatino mediante la formación de los mismos aductos de ADN (1,2-GpG crosslinks) observados en células

humanas y activa una respuesta de estrés mediada por los factores DAF-16 (homólogo de FOXO3) y SKN-1 (homólogo de Nrf2), ambos implicados en la quimiorresistencia humana (34).

Asimismo, la citotoxicidad del cisplatino depende de la actividad del gen *trxr-1* (tio redoxina reductasa 1), homólogo de TRXR1 humano. La pérdida de *trxr-1* confiere resistencia al cisplatino, reflejando mecanismos también presentes en mamíferos y demostrando el potencial del modelo para identificar biomarcadores de resistencia adquirida y validar nuevas dianas terapéuticas (35).

Disfunción del eje ATM–p53 como núcleo de la quimiorresistencia

La evidencia analizada sugiere que la quimiorresistencia en LMA no es el resultado exclusivo de mutaciones aisladas, sino de la desconexión funcional del eje ATM–p53, encargado de coordinar la detección del daño en el ADN, el arresto del ciclo celular y la inducción de apoptosis.

Sin embargo, gran parte de la evidencia mecanística proviene de líneas celulares establecidas o modelos murinos, los cuales no reproducen completamente la heterogeneidad clonal ni la influencia del microambiente medular humano. Asimismo, los estudios clínicos presentan variabilidad en la definición de carga mutacional (VAF) y en

los puntos de corte pronósticos de TP53, lo que dificulta comparaciones directas entre cohortes.

Inconsistencias y vacíos de conocimiento

Aunque múltiples estudios demuestran que la inhibición de ATM puede aumentar la sensibilidad a agentes genotóxicos, otros reportan que su pérdida puede favorecer inestabilidad genómica y selección clonal adaptativa, generando resistencia secundaria. Esto sugiere un papel contextual y no lineal de ATM en LMA.

En el caso de TP53, si bien las mutaciones se asocian consistentemente con mal pronóstico, no todos los pacientes con TP53 mutado muestran el mismo comportamiento clínico, lo que indica que factores epigenéticos, estado alélico y co-mutaciones modulan su impacto funcional.

Redes compensatorias y plasticidad metabólica

Un hallazgo convergente es que las células resistentes activan rutas compensatorias como PI3K/Akt, MEK/ERK y JAK/STAT3, además de mecanismos alternativos de reparación como NHEJ. Paralelamente, se ha descrito una reprogramación metabólica dependiente de OXPHOS regulada por el eje ATM–mTOR, que permite supervivencia bajo estrés genotóxico.

Estos datos sugieren que la resistencia no depende únicamente de la falla en la DDR clásica, sino de la integración entre reparación genómica y adaptación metabólica.

Conclusiones

La evidencia revisada indica que la quimiorresistencia en la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) se sustenta principalmente en la alteración del eje ATM–p53, un regulador esencial de la respuesta al daño en el ADN (DDR). La pérdida o inactivación de estos genes compromete la capacidad celular para detener el ciclo, reparar el ADN o inducir apoptosis, permitiendo la persistencia de clones leucémicos ante agentes genotóxicos como la citarabina, el cisplatino y el etopósido.

La literatura analizada también señala que las células resistentes compensan la disfunción del eje ATM–p53 mediante la activación de rutas de señalización alternativas, entre ellas PI3K/Akt, MEK/ERK, JAK/STAT3 y los mecanismos de reparación NHEJ, además de reprogramaciones metabólicas reguladas por la vía ATM–mTOR–OXPHOS. Estas adaptaciones sostienen la viabilidad celular bajo estrés genético y contribuyen a la evolución clonal de la enfermedad.

En este contexto, *C. elegans* se perfila como un modelo traslacional robusto y

costo-efectivo para el estudio de la DDR y la resistencia farmacológica. La conservación funcional de sus ortólogos *atm-1* y *cep-1* permite modelar los mecanismos de reparación, apoptosis y quimiorresistencia observados en células humanas, abriendo la posibilidad de explorar combinaciones terapéuticas racionales (como la inhibición dual ATM/mTOR o la reactivación de p53) en un sistema biológico integrador.

En conjunto, esta revisión resalta la necesidad de estrategias que aborden simultáneamente los fallos en la DDR y las rutas compensatorias de supervivencia, y plantea el uso de *C. elegans* como una herramienta complementaria para identificar vulnerabilidades conservadas y optimizar futuras terapias antileucémicas.

Modelo conceptual propuesto: desconexión ATM–p53 y adaptación metabólica como eje dual de resistencia

Proponemos que la quimiorresistencia en LMA emerge de dos eventos interdependientes:

1. Desacoplamiento funcional del eje ATM–p53, que impide una respuesta apoptótica efectiva ante daño genotóxico.
2. Activación compensatoria del eje ATM–mTOR–OXPHOS y rutas pro-supervivencia, que sostienen la viabilidad celular bajo estrés.

Este modelo sugiere que la vulnerabilidad terapéutica no radica únicamente en restaurar p53 o inhibir ATM de forma aislada, sino en bloquear simultáneamente la DDR compensatoria y la plasticidad metabólica.

Implicaciones traslacionales y propuestas experimentales

El modelo *C. elegans* ofrece una plataforma idónea para validar hipótesis bajo un sistema multicelular conservado.

Se propone como líneas experimentales:

1. Generación de cep-1 humanizado con mutaciones equivalentes a R175H o R248Q.
2. Evaluación comparativa de sensibilidad a cisplatino, citarabina y etopósido en mutantes simples (*atm-1*, *cep-1*) y dobles.
3. Ensayos combinatorios con inhibidores de mTOR en modelos deficientes en *atm-1*.
4. Medición de activación de DAF-16 y SKN-1 como marcadores de resistencia adaptativa.
5. Cribados genéticos para identificar moduladores conservados de la DDR compensatoria.

Estas aproximaciones permitirían identificar vulnerabilidades conservadas antes de su validación en modelos murinos o estudios clínicos.

Desde el punto de vista clínico, la estratificación molecular en LMA debería considerar: estado mutacional y carga alélica de TP53, integridad funcional del eje ATM, activación de rutas metabólicas asociadas a OXPHOS y presencia de señales compensatorias PI3K/Akt o JAK/STAT3.

Esto podría permitir diseñar estrategias combinadas racionales que incluyan: reactivadores de p53, inhibidores de ATM o DDR, inhibidores de mTOR/OXPHOS y bloqueadores de señalización pro-supervivencia.

La quimiorresistencia en la LMA no puede entenderse únicamente como consecuencia de mutaciones aisladas en TP53 o alteraciones en ATM, sino como el resultado de una reorganización dinámica entre daño genómico, reparación compensatoria y adaptación metabólica.

La evidencia sugiere que la desconexión del eje ATM-p53, junto con la activación del eje ATM-mTOR-OXPHOS, constituye un núcleo funcional de resistencia terapéutica.

En este contexto, *C. elegans* representa una plataforma traslacional estratégica para modelar alteraciones específicas y evaluar combinaciones terapéuticas dirigidas a vulnerabilidades conservadas.

Futuras investigaciones deberán integrar aproximaciones genómicas, metabólicas y

funcionales para diseñar terapias combinadas que restauren la apoptosis y limiten la plasticidad adaptativa de las células leucémicas.

Referencias

1. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(3):502-526. doi:10.1002/ajh.26822
2. Pelcovits A, Niroula R. Acute myeloid leukemia: a review. *R I Med J* (2013). 2020;103(3):38-40.
3. Rodríguez Morales D, Lozano Jiménez YY, Sánchez Mora RM. *Caenorhabditis elegans* como modelo de infección para el estudio de antimicrobianos. *NOVA.* 2021;19(36):109-132. doi:10.22490/24629448.5295
4. Long NA, Golla U, Sharma A, Claxton DF. Acute myeloid leukemia stem cells: origin, characteristics, and clinical implications. *Stem Cell Rev Rep.* 2022;18(4):1211-1226. doi:10.1007/s12015-021-10308-6
5. Zhong S, Kurish H, Walchack R, Li H, Edwards J, Singh A, et al. Efficacy and safety of mitoxantrone, etoposide, and cytarabine for treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2024;139:107468.
6. Jang JY, Kim D, Im E, Kim ND. Etoposide as a key therapeutic agent in lung cancer: mechanisms, efficacy, and emerging strategies. *Int J Mol Sci.* 2025;26(2):796.
7. Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, Michels J, Martins I, Kepp O, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene.* 2012;31(15):1869-1883. doi:10.1038/onc.2011.384
8. Kryczka J, Czarnecka-Chrebelska KH, Brzezińska-Lasota E. Molecular mechanisms of chemoresistance induced by cisplatin in NSCLC cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8885.
9. Sarin N, Engel F, Kalayda GV, Mannewitz M, Cinatl J Jr, Rothweiler F, et al. Cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells is associated with abrogation of cisplatin-induced G2/M cell cycle arrest. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181081. doi:10.1371/journal.pone.0181081
10. Long X, Gerbing RB, Alonzo TA, Redell MS. Distinct signaling events promote resistance to mitoxantrone and etoposide in pediatric AML: a Children's Oncology Group report. *Oncotarget.* 2017Sep 28;8(52):90037-90049. doi:10.18632/oncotarget.21363. PMID: 29163809; PMCID: PMC5685730
11. Tafurt Y, Marin MA. Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN. *Biosalud.* 2014;13(2):95-110.
12. Mueller T, Voigt W, Simon H, Fruehauf A, Bulankin A, Grothey A, et al. Failure of activation of caspase-9 induces a higher threshold for apoptosis and cisplatin resistance in testicular cancer. *Cancer Res.* 2003;63(2):513-521.
13. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24(1):35-63.
14. Venugopal S, Sekeres MA. Contemporary management of acute myeloid leukemia: a review. *JAMA Oncol.* 2024;10(10):1417-1425. doi:10.1001/jamaoncol.2024.2662
15. Debnath A, Nath S. Prognosis and treatment in acute myeloid leukemia: a comprehensive review. *J Med Hum Genet.* 2024;25:91. doi:10.1186/s43042-024-00563-w
16. Sossa-Melo C, Abello-Polo V, Salazar LA, Peña AM, Luna-González M, Cuervo-Lozada D, et al. Characteristics, outcomes and treatment patterns in acute myeloid leukemia patients 60 years or older in Colombia: a RENEHOC-PETHEMA study. *Ann Hematol.* 2025;104(1):369-381. doi:10.1007/s00277-024-06120-0
17. International Agency for Research on Cancer. *Cancer Today* [Internet]. Lyon: IARC; 2025. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
18. Cuenta de Alto Costo. *Leucemias en Colombia: panorama en población adulta.* Bogotá: CAC; 2021.

19. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019;36:70-87.
20. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: Cancer Stat Facts: Leukemia—Acute Myeloid Leukemia (AML). Bethesda (MD): NCI; 2020.
21. National Cancer Institute. Tratamiento de la leucemia mieloide aguda (PDQ®) [Internet]. Bethesda (MD): NCI; 2025.
22. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2025. Atlanta: American Cancer Society; 2025.
23. Lavin MF, Delia D, Chessa L. ATM and the DNA damage response. *EMBO Rep.* 2006;7(2):154-160.
24. Jones MR, Huang JC, Chua SY, Baillie DL, Rose AM. The atm-1 gene is required for genome stability in *Caenorhabditis elegans*. *Mol Genet Genomics.* 2012;287(4):325-335. doi:10.1007/s00438-012-0681-0
25. Podhorecka M, Skladanowski A, Bozko P. H2AX phosphorylation: its role in DNA damage response and cancer therapy. *J Nucleic Acids.* 2010;2010:920161.
26. Lee JH, Paull TT. ATM activation by DNA double-strand breaks through the Mre11-Rad50-Nbs1 complex. *Science.* 2005;308(5721):551-554.
27. Bakkenist CJ, Kastan MB. DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation. *Nature.* 2003;421(6922):499-506.
28. Cusan M, Shen H, Zhang B, Liao A, Yang L, Jin M, et al. SF3B1 mutation and ATM deletion codrive leukemogenesis via centromeric R-loop dysregulation. *J Clin Invest.* 2023;133(17):e163325.
29. Lee Y, Rio DC. Mechanisms and regulation of alternative pre-mRNA splicing. *Annu Rev Biochem.* 2015;84:291-323.
30. Alonso-Marañón J, et al. NEMO is essential for directing the kinases IKK α and ATM to the sites of DNA damage. *Sci Signal.* 2025;18(877):128.
31. Chen Y, Shao X, Cao J, Zhu H, Yang B, He Q, et al. Phosphorylation regulates cullin-based ubiquitination in tumorigenesis. *Acta Pharm Sin B.* 2021;11(2):309-323.
32. George B, Kantarjian H, Baran N, Krockner JD, Rios A. TP53 in acute myeloid leukemia: molecular aspects and patterns of mutation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10782.
33. Hernández Borrero LJ, El-Deiry WS. Tumor suppressor p53: biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021;1876(1):188556.
34. Kamada R, Nomura T, Anderson CW, Sakaguchi K. Cancer-associated p53 tetramerization domain mutants: quantitative analysis reveals a low threshold for tumor suppressor inactivation. *J Biol Chem.* 2011;286(1):252-260.
35. Jeffrey PD, Gorina S, Pavletich NP. Crystal structure of the tetramerization domain of the p53 tumor suppressor at 1.7 Å resolution. *Science.* 1995;267(5203):1498-1502. doi:10.1126/science.7878469

© 2026 – Juan Carlos Molina, Yurany Duarte, Martha Gomez



This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). Use, distribution, or reproduction in other forums is permitted, provided that the original author and copyright owner are credited and the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution, or reproduction is permitted that does not comply with these terms.