



GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

TERAPIAS DIRIGIDAS CONTRA EL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN MYC EN CÁNCER

TARGETED THERAPIES AGAINST THE MYC
TRANSCRIPTION FACTOR IN CANCER

Autor/a: Alba Sanz Barroso

Director/es: M. Dolores Delgado Villar
Javier León Serrano

Santander, 26 de mayo de 2025

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. METODOLOGÍA.....	4
4. ESTRUCTURA DE MYC.....	5
5. RED MYC-MAX.....	7
6. FUNCIONES DE MYC.....	7
7. ALTERACIONES DE MYC EN CÁNCER.....	9
8. MYC COMO DIANA TERAPEÚTICA.....	12
8.1. Bloqueo de la expresión de MYC. Inhibidores BET. Estabilizadores G4.....	14
8.2. Degradación del mRNA de MYC. ASOs. siRNA y shRNA.....	15
8.3. Degradación proteosómica de MYC. PROTACs.	15
8.4. Inhibidores de la Unión de MYC y MAX a DNA.	16
8.5. Competidores de MAX. OmoMYC. DuoMYC.....	16
8.6. Abordajes de síntesis letal. Inhibidores de CDK1, CDK9, etc.....	17
9. CONCLUSIONES.....	19
10. ANEXO.....	20
11. BIBLIOGRAFÍA.....	22
12. AGRADECIMIENTOS.....	24

RESUMEN

MYC es un factor de transcripción que se encuentra desregulado en aproximadamente un 70% de los tumores humanos. MYC regula numerosos procesos como el ciclo celular, el metabolismo, senescencia celular, apoptosis, angiogénesis y evasión de la respuesta inmune. Juega un papel importante en la carcinogénesis y está implicado en la formación, mantenimiento y progresión del cáncer. Debido a su amplio número de funciones, así como papel fundamental en el desarrollo tumoral, durante las últimas décadas se han llevado a cabo numerosas investigaciones con el fin de conocer sus interacciones proteicas y las vías de señalización implicadas en estos procesos. Así mismo, están en estudio numerosas terapias dirigidas a modular su actividad, con el fin de inhibir el crecimiento celular en el cáncer. Entender la relación funcional y estructural entre MYC y las proteínas que interactúan con él es fundamental para desarrollar inhibidores terapéuticos. En este trabajo se revisarán los abordajes más prometedores hasta la fecha que apuntan a MYC como diana terapéutica contra el cáncer.

PALABAS CLAVE

MYC; factor de transcripción; terapia dirigida; inhibidores de MYC; síntesis letal.

ABSTRACT

MYC is a transcription factor that is dysregulated in about 70% of human tumours. It regulates a large number of cellular processes including cell cycle, metabolism, cellular senescence, apoptosis, angiogenesis and immune response evasion. MYC plays an important role in carcinogenesis and it is involved in cancer development, maintenance and progression of tumors. Due to its wide number of functions, and its significance in cancer tumour development, extensive research has been made over the last decades in order to elucidate MYC protein interactions and metabolic pathways involved on these processes. In addition, targeted therapies are in study with the purpose of inhibit cancer cells growth. Understanding the functional and structural interactions between among MYC and other proteins is key to develop therapeutic inhibitors. Herein, we will go through the most promising strategies to date that aim to MYC as a cancer therapy target.

KEY WORDS

MYC; transcription factor; targeted therapy; MYC inhibitors; lethal synthesis.

1. ABREVIATURAS

ASO – oligonucleótido antisentido

ATP – adenosina trifosfato

AURKA – aurora quinasa A

BET – bromodominio y dominio terminal extra

CDK1 – quinasa dependiente de ciclina 1

CDK9 – quinasa dependiente de ciclina 9

CHK1 – checkpoint 1 quinasa

ERK – quinasas reguladas por señales extracelulares

G4 – G-quadruplex

HDAC – histona desacetilasa

HLH-LZ – hélice – bucle – hélice y cremallera de leucina

MAX – factor X asociado a MYC

MB – MYC box

PI3K – fosfatidilinositol-3-quinasa

Pol – polimerasa

PROTAC – proteolysis targeting chimera

P-TEFb – factor de elongación de la transcripción positiva

RISC – complejo de silenciamiento inducido por RNA

shRNA – short or small hairpin RNA

siRNA – small interfering RNA

TAD – dominio de transactivación

2. INTRODUCCIÓN

MYC es un factor de transcripción implicado en numerosos procesos celulares como el crecimiento celular, la diferenciación y el metabolismo, y es capaz de regular, de manera tanto directa como indirecta, la expresión de miles de genes. Así mismo, modula la inmunidad celular y el microambiente tumoral (1). Es uno de los protooncogenes más frecuentemente activados en neoplasias, llegando a estar desregulado hasta en un 70% de los cánceres humanos (2,3). Juega un papel central en carcinogénesis y es un regulador clave del desarrollo tumoral y la resistencia a fármacos (4).

Su capacidad para iniciar y/o promover el crecimiento tumoral, lo han convertido en el centro de numerosas líneas de investigación en las últimas décadas, con el fin de conocer sus interacciones proteicas y las vías de señalización implicadas en estos procesos (5). Tachado inicialmente de ‘undruggable’ debido a su estructura intrínsecamente desordenada (6), se ha demostrado que conseguir la inactivación de MYC en modelos cancerígenos produce una regresión del crecimiento tumoral. Esto lo ha convertido en una diana terapéutica muy atractiva para el desarrollo de tratamientos contra el cáncer (5). Por ello se han llevado a cabo innumerables estudios con el fin de disminuir e inactivar MYC, a través de diferentes abordajes. Reflejo de estos esfuerzos, en mayo de 2025 se encontraban registradas en PubMed unas 15.500 publicaciones bajo el término ‘*Myc inhibition*’. A pesar de los avances, en la actualidad no existen terapias clínicamente aprobadas con este fin (1).

En este trabajo se revisará el conocimiento actual sobre la relación estructural y funcional entre MYC y las proteínas que interactúan con él, así como las diferentes estrategias de inhibición terapéutica dirigidas al factor de transcripción MYC en cáncer. Se resumirán los abordajes más novedosos y prometedores en el campo y las direcciones futuras.

3. METODOLOGÍA

Para el desarrollo y elaboración de este trabajo han sido empleadas diferentes bases de datos bibliográficas, con el fin de revisar las últimas actualizaciones en el conocimiento, así como bases de datos genómicas y programas informáticos para analizar diferentes aspectos estructurales de MYC y sus alteraciones en cáncer.

Se ha realizado una revisión bibliográfica de la estructura, función, y alteraciones de MYC en cáncer, al igual que de las diferentes estrategias que se han ido proponiendo a lo largo de los años para abordar MYC. La mayoría de las referencias incluidas en la bibliografía de este trabajo han sido extraídas de la base de datos **PubMed** (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), una base de datos de acceso libre y especializada en ciencias de la salud, que permite consultar contenidos de la base de datos MEDLINE. También se ha empleado la base de datos **Scopus**, una base de datos de revistas científicas propiedad de Elsevier. Se han revisado artículos de los últimos 10 años, empleándose los MeSH (Medical Subject Headings) *MYC*, *Synthetic Lethality*, *Therapy*, *Cancer*, *Inhibition*, *Transcription Factor* y *Target*, y combinándolos con los operadores booleanos ‘AND’ y ‘OR’. Como gestor bibliográfico se ha utilizado **Zotero** (<https://www.zotero.org>).

Mediante la base de datos **Gene** (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>) se realizó el análisis y la búsqueda de información sobre el gen MYC, obteniéndose de ella la figura de su estructura.

Gene Cards – The Human Gene Database (<https://www.genecards.org>) es una base de datos de genes humanos que proporciona información genómica, proteómica, transcriptómica, genética y funcional sobre todos los genes humanos conocidos, integrando más de 90 fuentes de datos e incluyendo una breve descripción y links a otras bases de datos como **Ensembl** (<https://www.ensembl.org/index.html>), **OMIM** (<https://omim.org>), **HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee)** (<https://www.genenames.org>) en la que se puede acceder a los nombres estandarizados de todos los genes humanos, **Protein Data Bank** (<https://www.rcsb.org/>) etc.

AlphaFold (<https://alphafold.ebi.ac.uk>) es un programa desarrollado con Inteligencia Artificial que predice la estructura tridimensional de las proteínas a partir de la secuencia de aminoácidos. Fue empleado en el desarrollo del trabajo para predecir la estructura 3D de MYC completo, mientras que la de los dominios HLH de MYC y de MAX, es conocida a partir de los datos de cristalización y difracción de rayos X.

CBioportal for Cancer Genomics (<https://www.cbioportal.org>) proporciona visualización, análisis y descarga de conjunto de datos de genómica del cáncer a gran escala. Con él se seleccionaron 226 estudios no redundantes de diferentes tipos de cáncer que incluían 105.260 muestras de 101.480 pacientes, seleccionándose para la comparación campos como '*mutations*', '*structural variant*' o '*copy number*'. Se pudieron inferir las alteraciones y mutaciones de MYC presentes en los diferentes tipos de cáncer.

IntOGen (Integrated Oncogenic Genomics) (<https://www.intogen.org/search>) es una herramienta bioinformática utilizada en el análisis de mutaciones genéticas en el contexto del cáncer, y su objetivo es identificar mutaciones que tengan un papel en el desarrollo y progresión de tumores. Con él se analizaron las diferentes mutaciones de MYC presentes en cuatro neoplasias hematológicas en las que juega un papel muy relevante; leucemia mieloide aguda, linfoma maligno, linfoma de Burkitt y linfoma no Hodgkin.

Finalmente se empleó **Goodnotes 5**, una aplicación para dispositivos móviles que permite tomar notas manuscritas y digitales y realizar ilustraciones con el fin de diseñar, componer e ilustrar la figura 5.

4. ESTRUCTURA DE MYC

El gen *MYC* está constituido por tres parálogos; *c-MYC* (MYC), *N-MYC* (MYCN) y *L-MYC* (MYCL) (2). Todos ellos pertenecen a la familia de los factores de transcripción hélice-lazo-hélice y cremallera de leucina (2). Debe su nombre a que fue inicialmente descubierto como el oncogén retroviral que inducía neoplasias mieloides en pollos (3). C-MYC es la forma mayormente desregulada en el cáncer y sobre la cual se han llevado a cabo mayor número de estudios (2).

MYC se encuentra localizado citogenéticamente en el cromosoma 8 (8q24.2). El gen consta de 3 exones y dos intrones (7) (**figura 1a**), que mediante un proceso de splicing alternativo, dan lugar a 2 transcritos codificantes, siendo de ellos uno de ellos el más prevalente en las células. Codifica una proteína nuclear *MYC* de 65kD y 454 aminoácidos (8). Su estructura proteica se divide en tres dominios (**figura 1b**):

- **Dominio N o amino-terminal.** Contiene el dominio de transactivación (**TAD**) y transrepresión. En ausencia de unión a otras proteínas, este dominio se encuentra prácticamente desestructurado (**figura 1c**) (9).
- **Región central.** Implicado en la localización nuclear y el control de su estabilidad.
- **Dominio C o carboxi-terminal.** Contiene el dominio hélice-bucle-hélice y cremallera de leucina (**HLH-LZ**); implicado e imprescindible en su dimerización con *MAX*, así como en la unión al DNA (2) (**figura 1d**). La alteración de este dominio destruye la actividad biológica de la proteína.

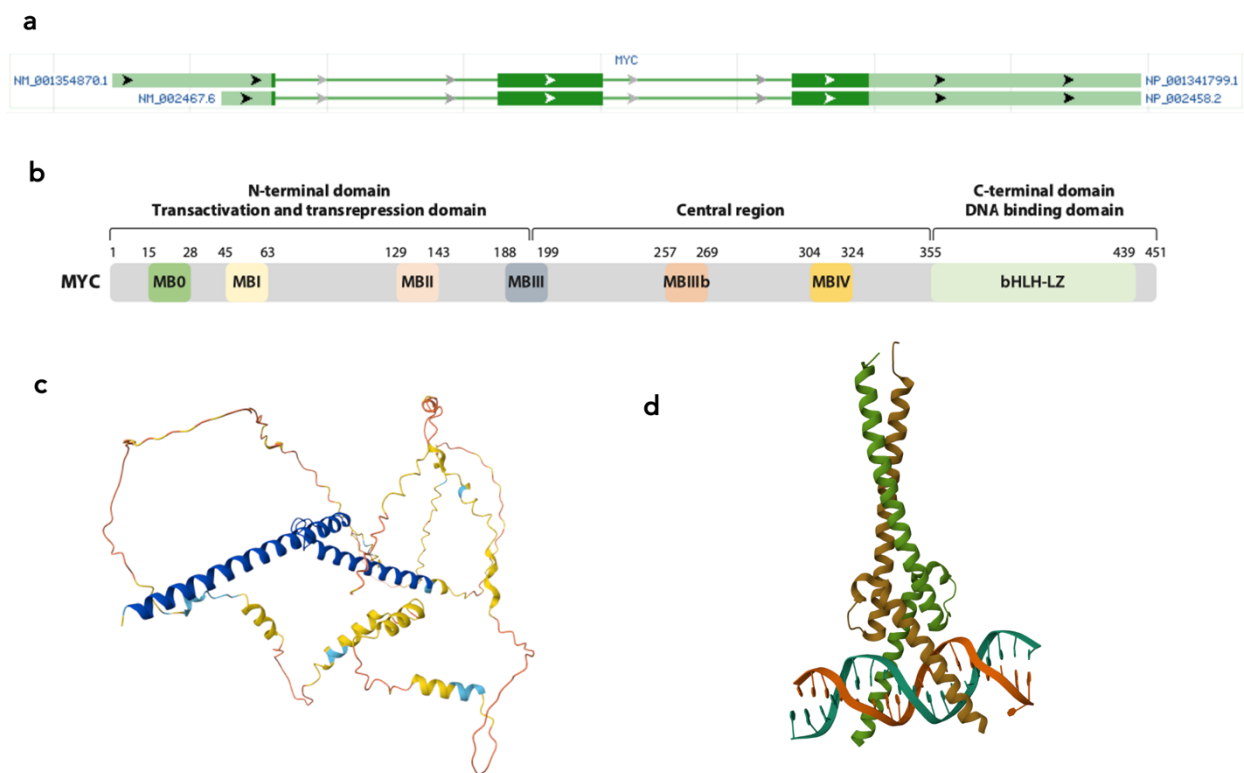


Figura 1. **a.** Estructura del gen *MYC* según la base de datos *Gene*. **b.** Dominios estructurales de *MYC*. Modificado de (10). **c.** Estructura de *MYC* según la predicción de *AlphaFold*. En azul el dominio HLH-LZ. **d.** Estructura de los dominios HLH de *MYC* (verde) y de *MAX* (marrón) unido al DNA, revelada por cristalización y difracción de rayos X (11).

Otra característica de esta superfamilia de proteínas es la presencia de dominios de proteínas altamente conservadas, **Myc o M boxes**. En *MYC* se encuentran seis dominios, tres de ellos localizados en el dominio de transactivación (MB0, MBI, MBII), y el resto en la región central (MBIII, MBIIIb, MBIV) (**figura 1b**). Estos dominios son capaces de unirse a

diferentes proteínas, y por lo tanto llevar a cabo diversas funciones. MBI está implicado en la ubiquitinación y degradación proteasómica de MYC; MBIIIa juega un papel importante en la represión génica y regulación de la apoptosis y MBIIIb es imprescindible para la unión de MYC con la proteína WDR5 (2). MYC tiene una vida media corta, que se encuentra estrictamente regulada a través de la fosforilación y la degradación proteasómica (1).

5. RED MYC-MAX

El principal mecanismo de acción celular de MYC tiene lugar mediante la formación de complejos heteroméricos con la proteína **MAX** (MYC-associated factor X) (**figura 1d**) (5,8). La formación de este dímero a través del dominio HLH-LZ, constituye una forma activa capaz de unirse a elementos específicos del DNA, conocidos como promotores o E-boxes que contienen la secuencia consenso CACGTG, y recluta la maquinaria transcripcional (10,13). Estas secuencias son abundantes a lo largo del genoma, pero especialmente ricas en las regiones promotoras de genes implicados en la regulación de la proliferación celular. La unión a ellas induce o reprime la transcripción génica (2,10). Una vez unido al DNA, MYC es capaz de llevar a cabo cambios epigenéticos regulando modificaciones post-traduccionales en las histonas (4).

La represión transcripcional está mediada por seis proteínas de la familia MXD que compiten con MYC por MAX, desplazan el heterodímero MYC-MAX de las E-boxes, reclutan histonas deacetilasas y revierten la acetilación y metilación de residuos específicos de histonas (14). Se induce así la parada del ciclo celular y la diferenciación. De esta manera, el balance entre la expresión de MYC/MAX o MXD/MAX determina si bien la célula se divide y prolifera o por el contrario se diferencia y pasa a estado quiescente (15).

Se ha demostrado que MYC es también capaz de unirse a regiones del DNA que carecen de E-boxes en casos de expresión muy alta (como en algunos tumores), además de actuar de manera independiente de MAX a través de mecanismos menos conocidos (2,13).

6. FUNCIONES DE MYC

En los tejidos adultos sanos, la expresión de MYC se encuentra estrictamente regulada, tanto a nivel transcripcional como post-transcripcional (16). Los efectos producidos dependen del contexto celular, así como de los niveles celulares de proteína MYC (2).

La función principal de MYC como factor de transcripción es regular numerosos procesos celulares como el crecimiento celular, el ciclo celular, la diferenciación, apoptosis, angiogénesis, el metabolismo, reparación del DNA, traducción proteica, respuesta inmune y producción de células madre (**figura 2-abajo**). Se cree que regula más de un 15% de los genes humanos, de manera directa e indirecta (1) interactuando con 2000 - 4000 genes. Además de esto, se ha demostrado su implicación en la síntesis del DNA (2).

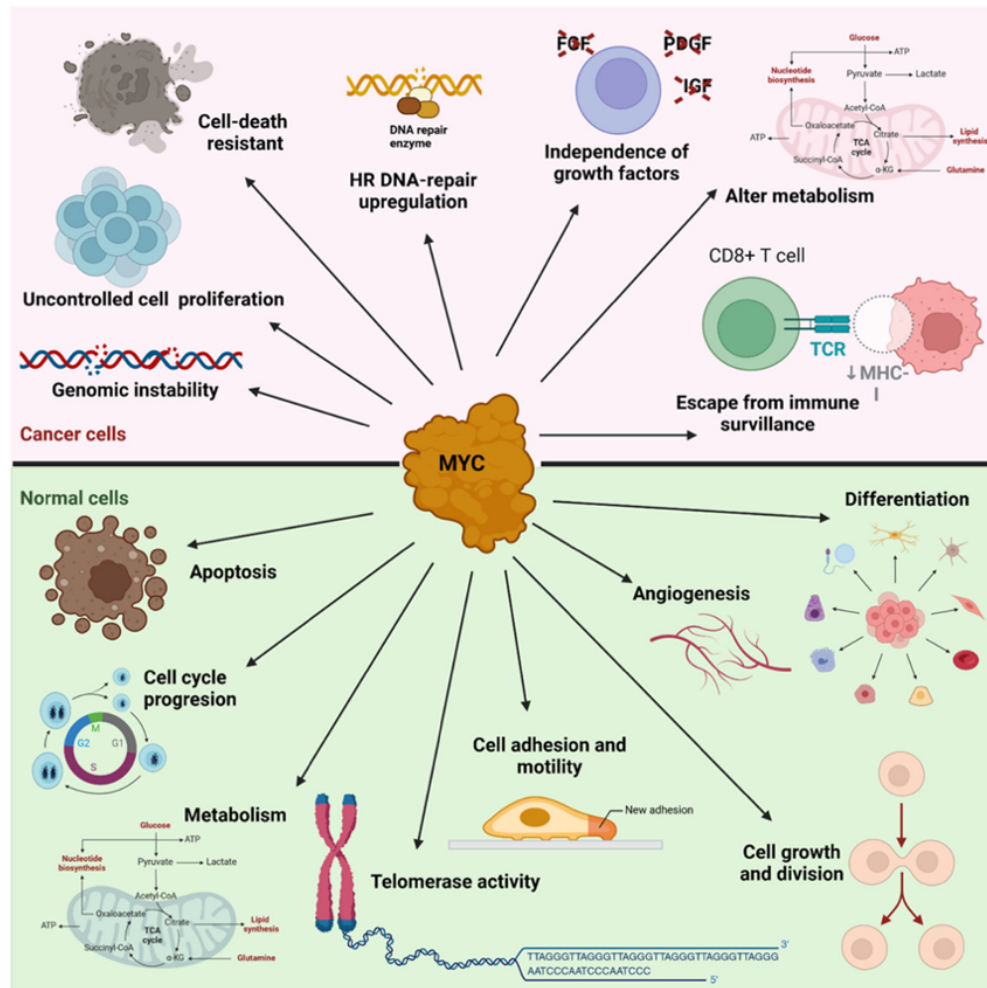


Figura 2. Funciones de MYC fisiológicas (verde) y funciones de MYC implicadas en el desarrollo tumoral (rosa). (17)

La transcripción por las tres RNA polimerasas, Pol I, Pol II y Pol III se ve regulada por MYC. MYC se asocia con un aumento de la transcripción llevada a cabo por Pol II de genes codificantes de proteínas. Sin embargo, la capacidad de MYC de promover el crecimiento celular depende también de la síntesis ribosómica y del aumento de la traducción. Esto lo hace MYC por varios mecanismos: estimula la actividad de Pol I para sintetizar rRNAs, induciendo la síntesis de algunas proteínas ribosomales por Pol II y de tRNAs y 5s RNA por Pol III (5). Algunos trabajos recientes han demostrado que MYC está presente en el promotor de casi todos los genes activos, actuando como un 'amplificador' de la transcripción genética (3).

Debido a su gran poder de regulación y a su amplio número de funciones e interacciones, la activación de MYC puede contribuir al desarrollo de algunos *hallmarks* del cancer (18), como la proliferación y supervivencia celular, la inestabilidad genómica, cambios metabólicos e invasividad, así como angiogénesis y evasión inmunológica (**figura 2-arriba**). Además de ello, MYC bloquea simultáneamente mecanismos de protección celulares, como diferenciación y senescencia, promoviendo la progresión tumoral (1). De esta manera, la activación de MYC contribuye tanto al comienzo como al mantenimiento y progresión de la tumorigénesis a través de numerosos procesos intrínsecos de la célula (1,2,5).

7. ALTERACIONES DE MYC EN CÁNCER

MYC se encuentra desregulado hasta en un 70% de los cánceres humanos (2,10). Su activación tiene lugar a través de múltiples mecanismos, ya sean genéticos, epigenéticos o postraduccionales (1), como la amplificación, traslocación cromosómica, activación de promotores, aumento de la señalización celular, aparición de mutaciones puntuales o degradación proteica alterada (1,2) (**figura 3**). Además de ello, el aumento de la expresión de MYC se correlaciona con un peor pronóstico. En cultivos celulares, su activación es suficiente para inducir numerosas propiedades de las células (19).

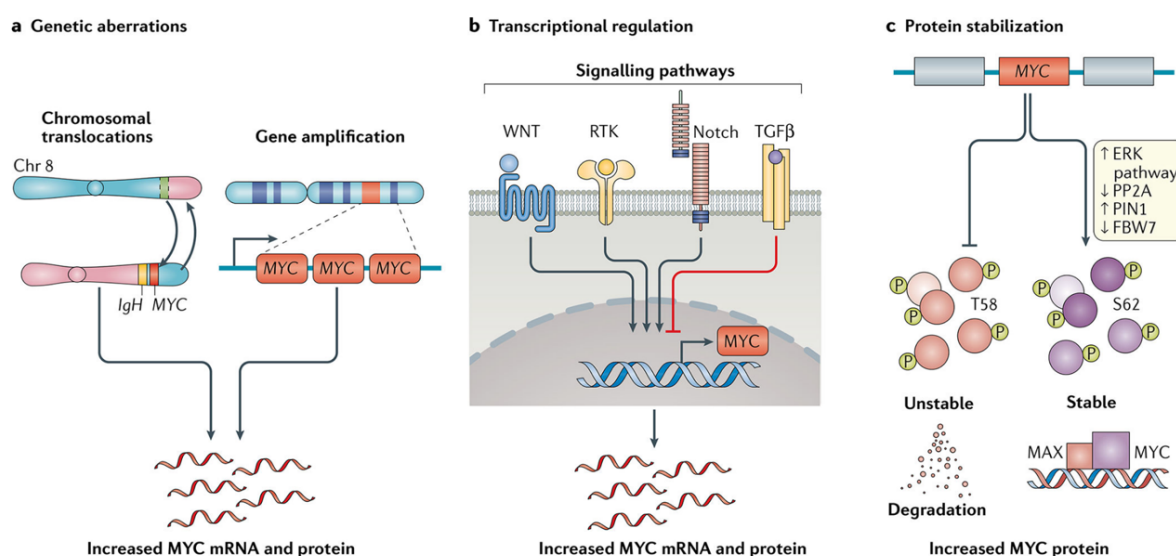


Figura 3. Mecanismos que producen la activación de MYC en cáncer. **a.** Aberraciones cromosómicas como traslocaciones y amplificaciones conllevan un aumento de la expresión de mRNA MYC. **b.** La alteración de rutas de señalización celular puede producir un aumento de la expresión de MYC. **c.** Las modificaciones post-traduccionales de la proteína MYC, como la fosforilación del residuo S62 o T58 pueden inhibir la degradación y fomentar la estabilización de MYC. (1)

Después de la sobreexpresión a nivel de la transcripción del gen, el mecanismo de activación más frecuente es la **amplificación** de MYC en tumores sólidos (2) (**figura 3a**). Esta amplificación ocurre más frecuentemente en el cáncer de ovario (64%), cáncer de esófago (45%), cáncer de pulmón escamoso (37%) y cáncer de mama (30%). La activación mediante **traslocación** aparece más frecuentemente en neoplasias hematológicas, como el linfoma

de Burkitt o el mieloma múltiple (2). En el linfoma de Burkitt, la traslocación t(8;14)(q24;q32) se encuentra presente en un 80% de los pacientes (3). En algunos cánceres que carecen de estas alteraciones, el mRNA MYC y la expresión y estabilidad proteica pueden encontrarse aumentados como resultado de un aumento de la señalización celular a través de las vías ERK o PI3K (2) o mediante la cooperación con RAS activado (16) (**figura 3b**). La pérdida de función de p53 es capaz también de activar MYC, especialmente en el cáncer de mama (20). Además de ello, la **estabilidad** de MYC puede regularse mediante mecanismos postraduccionales como la fosforilación y acetilación o degradación proteasómica (**figura 3c**). Por el contrario, los genes MYC se encuentran raramente alterados por **mutaciones** en su secuencia (2).

En la **figura 4** se muestran los datos obtenidos en este trabajo mediante el programa CBioportal, con el que se analizaron las alteraciones genéticas presentes en 105.260 muestras de 101.480 pacientes de 226 estudios sobre diferentes tipos de cáncer, ordenados de mayor a menor. De esta manera, se puede observar el linfoma no Hodgkin es el que presenta alteraciones de MYC con más frecuencia (40%). Aparece amplificado en el 32,36% de los pacientes con tumor epitelial de ovario, en el 21,29% de cáncer de mama invasivo o el 16,67% de las pacientes con carcinoma endometroide de útero. En esta figura no se muestran aquellos tumores en los que las alteraciones de MYC se produce mediante traslocación, mecanismo muy frecuente en las neoplasias hematopoyéticas. Se encuentra traslocado en el 90% de los casos de linfoma Burkitt, siendo el 80% de ellos t(8;14)(q24;q32); en el 6% de las leucemias linfoblásticas agudas de células T en el adulto y entre el 2-5% de la leucemia linfobástica aguda de células B (3).

A pesar de no estar representadas en esta gráfica las alteraciones por traslocaciones, estos datos sacados de una población concreta ilustran la magnitud de las alteraciones de MYC en un amplísimo número de tumores, así como su enorme frecuencia.

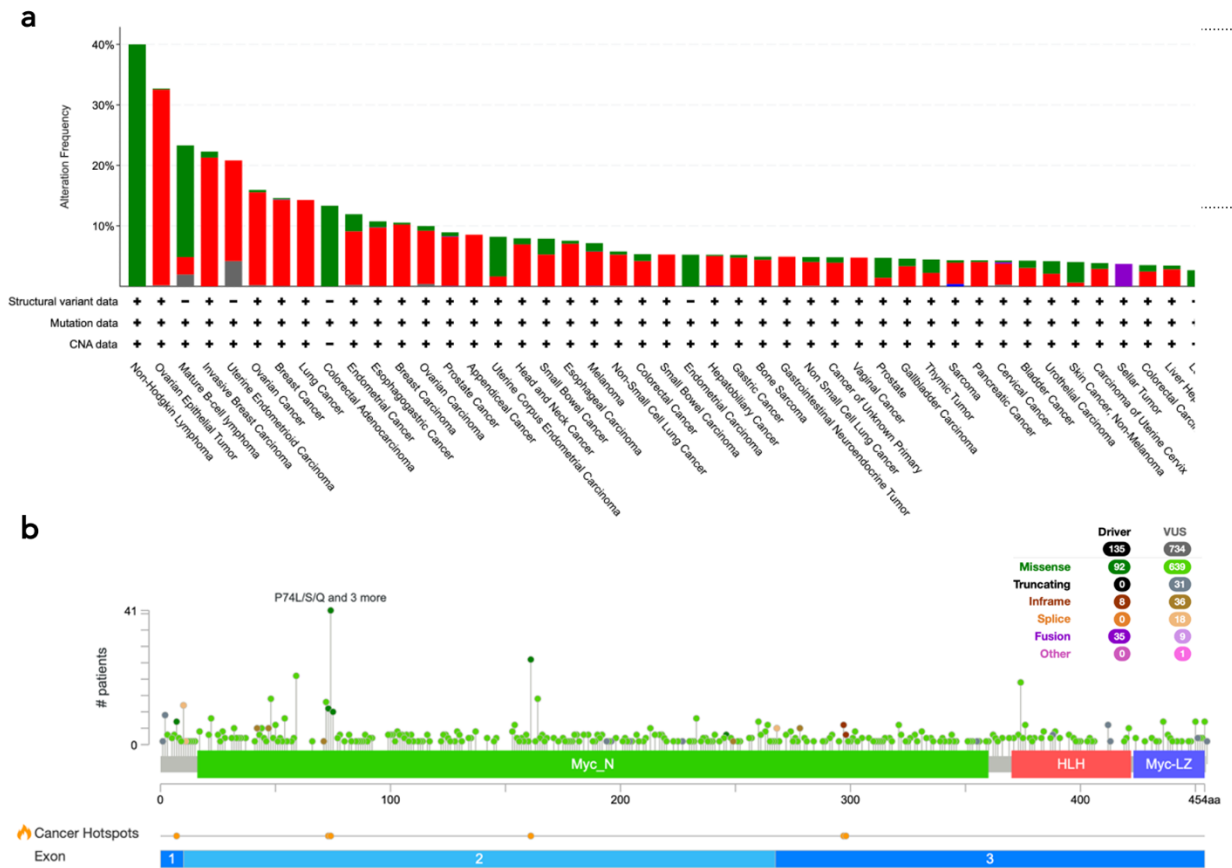


Figura 4. a. Porcentajes de pacientes que presentaban una alteración en MYC en diferentes tipos de tumores, excluyendo las neoplasias hematológicas (en las que este se encuentra traslocado) ordenados de mayor a menor. Figura obtenida mediante el programa **CBioportal**. Se compararon alteraciones genéticas de MYC en 105.260 muestras de 101.480 pacientes, provenientes de 226 estudios no redundantes. Se filtró posteriormente por tipo de cáncer, y se filtró de manera que apareciesen un mínimo de 10 pacientes. Por colores aparece el tipo de mutación. Rojo: amplificaciones; verde: mutaciones; malva: variante estructural; azul: delección; gris: múltiples alteraciones. **b.** Estructura de MYC y distribución de las mutaciones genéticas de la muestra anterior, obtenida mediante CBioportal. La altura de las agujas representa la frecuencia de las mutaciones en ese aminoácido en concreto, y el color de la cabeza representa el tipo de mutación. Verde: missense o cambio de sentido, negro: truncante, marrón: inframe o sin cambio de pauta de lectura, naranja: splice o en el sitio de empalme, violeta: de fusión, rosa: otras. Los puntos representados en la línea de ‘cancer hotspots’ o puntos calientes representan los lugares específicos en los que es más frecuente que el DNA de MYC sufra mutaciones.

Efectos de la activación de MYC

La sobreexpresión de MYC afecta una serie de funciones que confieren a la célula amplias ventajas competitivas, como la estimulación del ciclo celular, biosíntesis de nucleótidos, disfunción de la diferenciación, producción de energía, síntesis proteica y ribosómica, inestabilidad genómica, inmortalidad y mantenimiento de los telómeros (3) (**figura 2**).

La sobreexpresión de MYC promueve la proliferación celular permitiendo a las células reentrar en el ciclo celular, y acelera la progresión de este inhibiendo los *checkpoints* (1). A través de sus genes diana, coordina la obtención de nutrientes para producir ATP y bloques celulares, aumentando la masa celular y la división celular (16). La activación de MYC puede dar lugar a una inestabilidad genómica producida por daño génico, como rupturas del DNA, traslocaciones cromosómicas, ganancias y pérdidas, aneuploidías y poliploidías (1). Su desregulación puede ser un evento tanto primario como secundario en la tumorigénesis (3).

La activación de MYC fomenta una serie de cambios en el metabolismo celular que contribuyen al desarrollo de características tumorales. Interactúa con algunos genes diana implicados en diferentes fases del metabolismo, desde la glucólisis y glutaminólisis hasta la síntesis de lípidos y nucleótidos (1,16). De esta manera, las células transformadas por MYC aumentan su utilización de glucosa y glutamina, y se produce un aumento de los transportadores GLUT1 o SLC1A5. Así mismo, MYC regula enzimas encargadas de la síntesis de nucleótidos y otras enzimas metabólicas con el fin de aumentar la producción de nucleótidos, algo requerido por el cáncer para mantener la proliferación. La formación de membranas es esencial para el crecimiento celular y MYC juega un papel imprescindible en la estimulación de la síntesis de ácidos grasos y el colesterol presentes en dichas membranas. Finalmente, MYC estimula rutas metabólicas que soportan la formación de nuevas organelas, como ribosomas y mitocondrias, imprescindibles para la producción del ATP y sustratos necesarios para el crecimiento celular (16).

La activación de MYC no solo es responsable de cambios endógenos en la célula, sino que también desencadena cambios exógenos, modificando y favoreciendo el microambiente tumoral, la angiogénesis y permitiendo la evasión tumoral y obstaculizando la respuesta inmune del huésped (1).

8. MYC COMO DIANA TERAPEÚTICA

En modelos preclínicos, la inactivación de MYC produce un conjunto de cambios celulares tanto en las células tumorales como en el microambiente tumoral que da lugar a una regresión tumoral rápida y a una restauración de la estructura tisular. En ratones transgénicos, los tumores inducidos por MYC regresan rápida y drásticamente cuando este se inactiva (1). Dado su impacto en la transformación maligna y en su gran prevalencia en cáncer humano se ha investigado MYC como una posible diana terapéutica. Como todos los factores de transcripción, este objetivo se revela difícil y a día de hoy no existe ningún fármaco de uso en clínica, aunque sí en ensayos, como veremos más adelante.

Efectos de la inactivación de MYC

La inactivación de MYC conduce a la restauración de los *checkpoints* fisiológicos intrínsecos de la célula en el crecimiento celular y la diferenciación, a la reparación del DNA y a programas de remodelación cromatínica. Así mismo, contribuye a la regresión tumoral mediante la pérdida de señales de supervivencia celulares. De igual forma, produce efectos en la respuesta inmune huésped y cambios en el microambiente tumoral como la supresión

de la angiogénesis. En algunos modelos de ratones la inactivación de MYC se asocia con la recuperación de la respuesta inmune innata y adaptativa. Estos efectos dependen y varían enormemente entre los diferentes tejidos tumorales y las condiciones genéticas que se den en los mismos (1).

Todo esto sugiere que MYC constituye una aproximación terapéutica efectiva para tratar determinados tumores, induciendo la regresión tumoral mediante efectos directos e indirectos. A pesar de los esfuerzos realizados en las diferentes líneas de investigación, hasta la fecha ninguna terapia ha sido aprobada con éxito, aunque muchos de los estudios son prometedores (1).

Dificultades en el abordaje de MYC como diana terapéutica

Tradicionalmente MYC ha sido descrito como “undruggable”, sin embargo algunos compuestos capaces de modificarlo directa o indirectamente, han demostrado tener efectos anticancerígenos en algunos modelos tumorales preclínicos (2). Dirigirse farmacológicamente a MYC mediante compuestos de bajo peso molecular resulta complicado, ya que la proteína contiene una estructura altamente desordenada, sin un bolsillo hidrofóbico de unión al que la molécula pudiese unirse con alta afinidad (2,3,10). Carece de actividad catalítica, por lo que no puede ser bloqueada mediante inhibidores enzimáticos de bajo peso molecular. Además, al encontrarse en el núcleo, no pueden emplearse moléculas grandes como anticuerpos monoclonales. Los posibles efectos secundarios en la proliferación de los tejidos sanos supone otra de las dificultades (21).

En las últimas décadas se han llevado a cabo numerosos estudios y experimentos en diferentes estrategias con el fin de esclarecer moléculas capaces de inhibir la actividad de MYC y ser llevadas a la práctica clínica (**figura 5**).

En el **Anexo** se resumen las estrategias, mecanismos de acción y ensayos clínicos sobre terapias dirigidas contra MYC en sus diferentes abordajes en la actualidad (4).

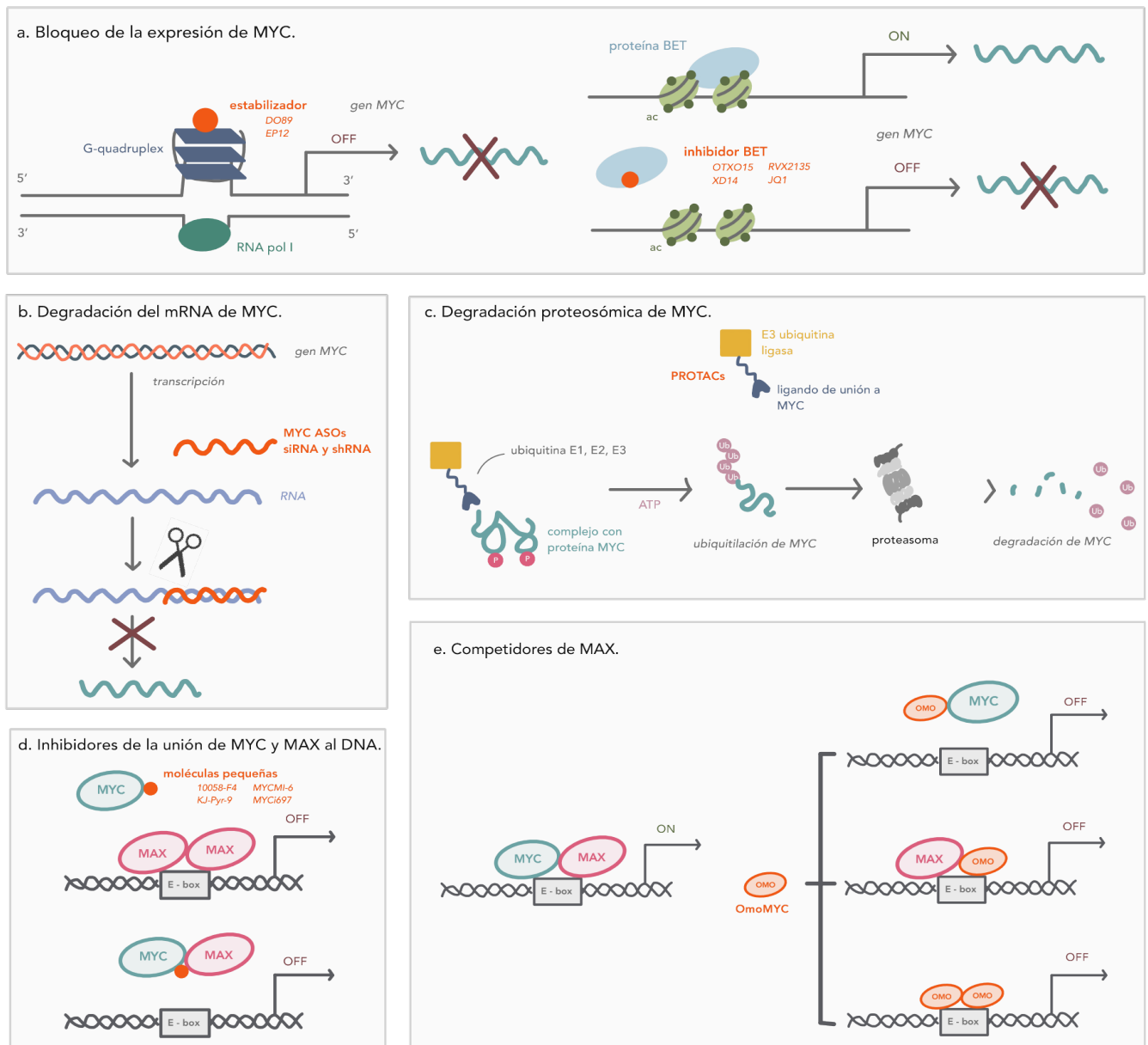


Figura 5. Estrategias terapéuticas dirigidas a MYC en cáncer. Figura elaborada con Goodnotes 5, basada en las revisiones de Whitfield y Soucek (6,21).

8.1. Bloqueo de la expresión de MYC. Inhibidores BET. Estabilizadores G4.

Una de las posibilidades para disminuir la expresión de MYC se ha llevado a cabo mediante el bloqueo de su expresión. Sin embargo, ningún compuesto es capaz de bloquear exclusivamente su expresión, existiendo potenciales efectos adversos *in vivo*. Dos de los abordajes más estudiados son los **inhibidores BET** y la estabilización de los motivos **G-quadruplex (G4)** (figura 5a) (2).

Los motivos G-cuadruplex o G4 son una hélice estructural que se origina en una región del DNA muy rica en guaninas (6,22). Más del 40% de los promotores humanos contienen al menos uno de estos motivos, y su formación se asocia al establecimiento de cromatina

accesible. Se encuentran muy presentes en el promotor de MYC. Algunas moléculas pequeñas pueden actuar como **estabilizadoras** de las estructuras **G-quadruplex**, formando una barrera física que previene la progresión de la RNA polimerasa, inhibiendo la transcripción y la expresión de MYC (6,21). Uno de los inconvenientes de este abordaje es la falta de especificidad para MYC, debido a la similitud de los G4 a lo largo del genoma. Algunas de las moléculas prometedoras que están siendo estudiadas en la actualidad son **D089** y **EP12**. APTO-253 ha sido empleado en un ensayo clínico para leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (3), pero fue posteriormente suspendido (6).

Las proteínas BET regulan la transcripción asociándose con la cromatina acetilada y facilitando el reclutamiento de factores activadores transcripcionales. Dentro de esta familia, BRD4 se une al promotor de MYC y regula su transcripción. Algunos **inhibidores de BET** como OTX015, XD14, RVX2135 o JQ1 (3) han demostrado disminuir la expresión de MYC y suprimir el crecimiento tumoral en diversos modelos animales. Sin embargo, este mecanismo de acción inhibe paralelamente otros genes no deseados, como FOSL o ERK1 (2).

8.2. Degradación del mRNA de MYC. ASOs. siRNA y shRNA.

Una de las primeras estrategias usadas contra MYC fue el uso de **oligonucleótidos antisentido (ASOs)**, que pueden inducir la degradación del mRNA de MYC (**figura 5b**). Para mejorar la estabilidad *in vivo* de los ácidos nucleicos, se desarrolló un PMO (oligómero antisentido morfolino fosforodiamitado) que inhibía la expresión de MYC en ratas impidiendo el ensamblaje ribosomal y la traducción de mRNA (6,21). Posteriormente se han hecho modificaciones lipídicas para mejorar la liberación, permeabilidad celular y estabilidad. Recientemente se han añadido más modificaciones para diseñar los **MYCASOs**. Estos fueron testados en modelos con carcinoma hepatocelular demostraron disminuir el mRNA de MYC y sus niveles de proteína *in vitro* e *in vivo* (22). Sin embargo, son necesarios más estudios para esclarecer la toxicidad y efectividad de este abordaje.

Con el propósito de degradar el mRNA, han sido igualmente empleados **siRNA** (small interfering RNA) o **shRNA** (short or small hairpin RNA), encapsulados en nanopartículas y liberados a la célula, donde son procesados por *Dicer* y el complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC) para dirigirse al mRNA de MYC antes de poder ser traducido (21).

8.3. Degradación proteosómica de MYC. PROTACs.

En condiciones fisiológicas, MYC tiene una vida media corta de unos 30 minutos en las células en proliferación, determinada por la fosforilación y consecuente degradación por la vía ubiquitina-proteasoma. De esta manera, otra aproximación prometedora como tratamiento es incrementar la actividad de las ubiquitininas, con el fin de degradar la proteína MYC (**figura 5c**). Este campo está creciendo, en parte gracias a los PROTACs (6,21).

Las PROTACs (Proteolysis Targeting Chimeras) son moléculas pequeñas compuestas por dos ligandos y unidas por un enlace que actúa como puente de unión entre una ubiquitina

ligasa E3 y la proteína de interés, conduciéndola a su ubiquitinación y consecuente degradación proteasómica (15). **ProMyc** o **TEP** son algunos de los compuestos que han demostrado eficacia en estudios (6). Un grupo demostró que ProMyc no solo degrada MYC mediante el complejo ubiquitina-proteasoma, sino que también reduce la proteína MAX, reduciendo sinérgicamente la actividad de MYC (23).

8.4. Inhibidores de la Unión de MYC y MAX a DNA.

Una de las estrategias propuestas en MYC como diana terapéutica es inhibir tanto su dimerización con MAX como la unión al DNA (1). Para esto han sido desarrolladas y estudiadas moléculas pequeñas con capacidad de interferir en estas interacciones entre proteínas (6), inhibiendo la proliferación celular en un amplio número de tumores (2). Estos compuestos varían enormemente en estructura y afinidad de unión a MYC. Algunas de las moléculas más prometedoras son 10058-F4, KJ-Pyr-9, MYCMI-6 o MYCi975 (**figura 5d**).

MYCMI-6 previene la interacción de MYC con MAX inhibiendo el crecimiento celular e induciendo la apoptosis en 60 líneas celulares de tumores humanos (6). De la misma manera, **MYCi975** bloquea a interacción MYC-MAX y ha demostrado tolerabilidad y eficacia *in vivo*. Además, el tratamiento combinado de MYCi975 e inmunoterapia (pembrolizumab) ha demostrado tener efectos sinérgicos en la inhibición tumoral (2). También lo ha hecho el tratamiento combinado con paclitaxel o doxorubicina (6).

8.5. Competidores de MAX. OmoMYC. DuoMYC.

MYC se activa al dimerizar con MAX, lo que sugiere que bloquear esta unión puede ser un buen abordaje para inhibir la función de MYC (3). Esta estrategia ha sido investigada y perseguida durante las últimas décadas, y es hasta la fecha una de las más prometedoras en este campo. De estos estudios destaca **OmoMYC** (**figura 5e**).

OmoMYC es un péptido de 91 aminoácidos que simula el dominio bHLHLZ de la proteína MYC (2,6). Sin embargo incluye 4 mutaciones puntuales que alteran sus propiedades de dimerización (2). Tiene la capacidad de interactuar con ambos, tanto MYC como MAX, uniéndose preferentemente a este último. De esta manera antagoniza la acción de MYC mediante un doble mecanismo: 1) forma heterodímeros con MYC, impidiendo que este se una al DNA y 2) homodimeriza y heterodimeriza con MAX, ocupando E-boxes con complejos transcripcionalmente inactivos (3,19, 24). La proteína OmoMYC purificada tiene en sí misma propiedades que le permiten penetrar la célula y alcanzar el núcleo (6). Induce la regresión tumoral alterando el microambiente tumoral e induciendo la respuesta inmune. Hasta la fecha solo han sido notificados efectos secundarios leves y completamente reversibles con OmoMYC en estudios clínicos (2).

OmoMYC demostró seguridad, excelente farmacocinética y estabilización de la enfermedad en la mitad de los pacientes que participaron en el ensayo clínico de fase I para tumores sólidos (24). **OMO-103**, la primera herramienta farmacológica derivada de OmoMYC,

actualmente se encuentra en la fase II de un estudio en pacientes con osteosarcoma de alto grado (6).

DuoMYC. El dominio básico de la hélice confiere al previamente mencionado OmoMYC no solo la propiedad de unirse al DNA, sino además la capacidad de penetrar en la célula. Un grupo de investigación (25) ha empleado esta propiedad con el fin de diseñar una nueva molécula para disminuir la actividad de MYC. Inicialmente se diseñó una molécula compuesta por dos dominios simétricos de hélice básica, compuesta por 27 residuos denominada MiniMYC. Esta proteína inicial sufrió diversas modificaciones, basadas en la afinidad por la E-box y la degradación proteasómica. Finalmente DuoMYC se comparó con OmoMYC, así como otros inhibidores como EN4, obteniéndose resultados prometedores y demostrando unirse a la E-box del DNA con alta afinidad e inhibir la transcripción (25). A pesar de no dejar de ser una estrategia basada en moléculas pequeñas, este estudio abre la puerta a la síntesis de nuevas miniproteínas.

8.6. Abordajes de síntesis letal. Inhibidores de CDK1, CDK9, etc.

Previamente en este trabajo han sido expuestos abordajes directos contra MYC, pero también puede ser inhibido de manera indirecta (1,21), mediante la inhibición de otras proteínas (6).

La **síntesis letal** o **letalidad sintética** fue descrita inicialmente hace unos 20 años como un mecanismo en el cual la pérdida de uno de dos genes es viable para la célula, pero la inactivación simultánea de ambos es letal para ella. (26). Este abordaje persigue atacar a las células malignas con sobreexpresión de MYC sin afectar a las células con niveles normales de MYC (2), en las cuales es un factor de transcripción necesario (26). De esta manera, inicialmente se identificó una interacción de síntesis letal entre la sobreexpresión de MYC y la inhibición de CDK1 que posteriormente se amplió a inhibidores de otras proteínas como CDK1, CHK1 o Aurora Quinasas (**figura 6**). Se han empleado paneles para identificar genes y rutas que se encuentran selectivamente activados por MYC en tumores, pero no en células no tumorales (3), como posibles dianas de este abordaje.

CDK1 es una quinasa dependiente de ciclinas imprescindible para la división celular en mamíferos y es la única CDK requerida para completar el ciclo celular, además de que juega un papel fundamental en la replicación y reparación del DNA. Moléculas pequeñas inhibidores de CDK1 inducen la parada celular en G₂, sin embargo en células que sobreexpresan MYC, estas moléculas inducen apoptosis, demostrando que la inhibición de CDK1 es sintéticamente letal (3). Algunos inhibidores de CDK1 han sido empleados en ensayos clínicos.

Las **aurora quinasas A y B** son unas serina/quinasas requeridas para la mitosis. La expresión de MYC hace a las células mucho más sensibles a sus inhibidores (3). El inhibidor VX-680 o tozasertib, demostró matar de manera selectiva aquellas células que sobreexpresan MYC.

CDK9 es la subunidad quinasa del factor de elongación de la transcripción positiva (P-TEFb), que permite a la RNA polimerasa II llevar a cabo el proceso de elongación. Se ha demostrado que controla la transcripción de MYC, ofreciendo una oportunidad para modular su expresión. La inhibición de CDK9 conduce a la supresión de MYC y de los programas transcripcionales mediados por él, resultando en la regresión tumoral de modelos de carcinoma hepatocelular y linfoma de células B (26). El inhibidor de la CDK9 KB-0722 se encuentra en la fase II de un ensayo clínico con pacientes con tumores sólidos refractarios o linfoma no Hodgkin (6).

Uno de los efectos de la sobreexpresión de MYC es inducir estrés replicativo de DNA, lo que activa **CHK1** (checkpoint quinasa 1). La inactivación de CHK1 mediante moléculas pequeñas resulta en la muerte selectiva de células que sobreexpresan MYC (3).

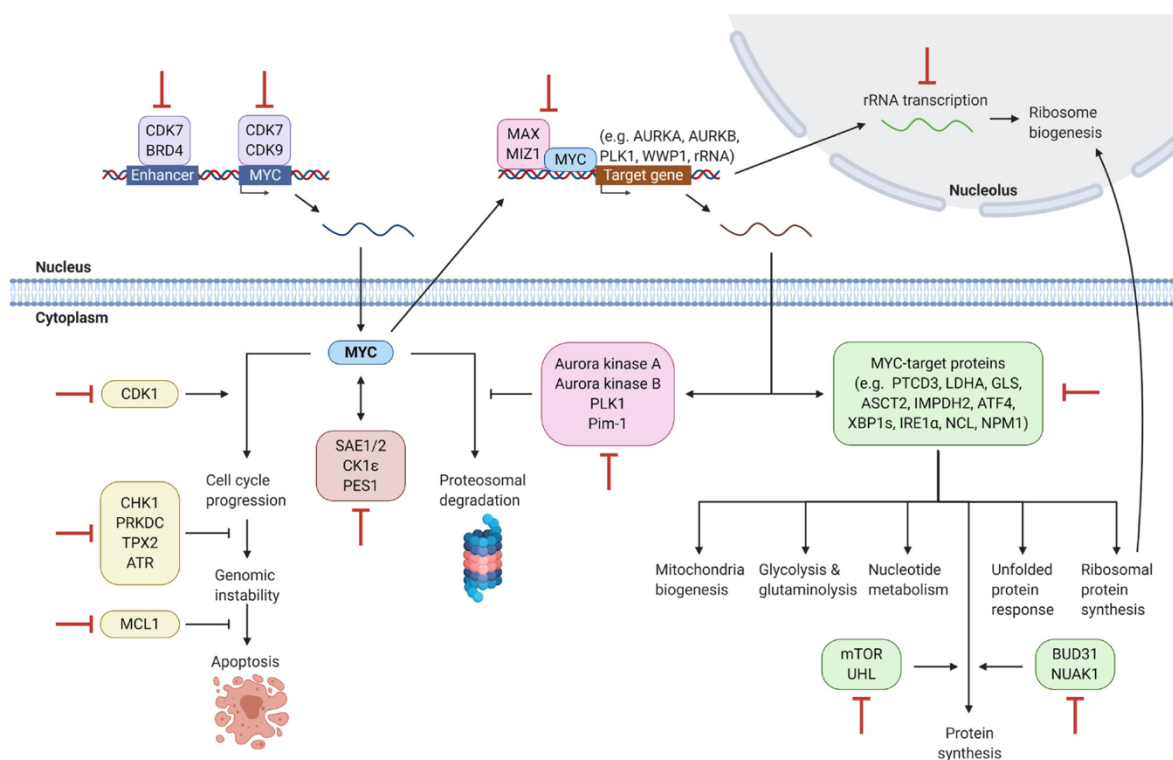


Figura 6. Esquema de dianas de síntesis letal de MYC en tumores mediados por MYC. La vulnerabilidad de MYC incluye moléculas que regulan su expresión (violeta), su función y estabilidad (rosa), el metabolismo celular (verde) y la proliferación (amarillo). La inhibición de estas moléculas (barras rojas) es por lo tanto letal para las células tumorales. (26)

Además de estas, existen numerosas otras moléculas implicadas en las rutas metabólicas como posibles dianas de síntesis letal (**figura 6**). Este abordaje tiene como ventaja el uso de algún inhibidor ya aprobado que pudiese ser rápidamente explotado para su uso en tumores mediados por MYC (21). También se ha propuesto y estudiado la combinación de algunas de estas terapias, como manera de abordar la heterogeneidad tumoral y la resistencia al tratamiento. Esto se debe al sinergismo de los efectos antitumorales, el

bloqueo de rutas resistentes a un único compuesto y la disminución de la toxicidad al reducir las dosis individuales (27).

En vista de las limitaciones del empleo de agentes únicos, es oportuna la consideración de asociar los abordajes de las diferentes dianas de MYC, para potenciar los efectos antitumorales de estas moléculas, inducir respuestas duraderas y mejorar los efectos secundarios. Algunos estudios se han enfocado en la búsqueda de combinaciones óptimas de moléculas aprobadas que pueden producir un beneficio respecto a terapias aisladas. La inhibición simultánea de BET/BRD4 y CDK9 puede proporcionar una respuesta más duradera que de manera individual, y el inhibidor de AURKA *alisertib* combinado con el inhibidor de HDAC *vorinostat* ha progresado a estudios de fase I. En el futuro, las variaciones de combinaciones duales serán el centro de las líneas de investigación, reduciendo los posibles efectos adversos (22).

Así mismo, debido al enorme influencia de MYC en el funcionamiento celular, es crucial valorar y evaluar los efectos secundarios de la inhibición de MYC en el tratamiento contra el cáncer (5). En algunos ensayos clínicos se ha observado que aquellos ratones en los que MYC era inhibido, presentaban signos de envejecimiento precoz y disfunción mitocondrial (5). Por ello hay que ser precavido en el empleo de estas terapias, especialmente cuando son aplicadas en cáncer infantil (5).

9. CONCLUSIONES

Como ha sido desarrollado a lo largo de este trabajo, MYC es un factor de transcripción de enorme relevancia, debido a su implicación en procesos fisiológicos y patológicos. Dada su gran implicación en cáncer, así como su papel iniciador, resulta evidente su abordaje como diana terapéutica en procesos tumorales de diferente índole. Su inicial etiqueta como 'undruggable' ha sido desmentida en ensayos animales, y la efectividad de las moléculas pequeñas en ensayos clínicos ofrece una gran esperanza. En numerosos modelos cancerígenos de ensayos preclínicos se ha demostrado que el crecimiento tumoral disminuye ante la inhibición de MYC. Los avances en campo son innegables, a pesar de que décadas después no se haya aprobado ningún fármaco para ello. Esto se debe a la complejidad de la estructura intrínseca de MYC, a la simultaneidad de las interacciones proteicas y el efecto pleiotrópico de abordarlas, o los posibles efectos secundarios en su uso clínico. Sin embargo, el amplio número de estrategias terapéuticas y abordajes que se están investigando, tanto directos como indirectos, sugieren que en un futuro existan opciones disponibles. Resulta imprescindible remarcar la importancia de la investigación para el desarrollo de estas nuevas terapias y abordajes, al igual que recuperar y reevaluar todas aquellas líneas de investigación cuyos resultados fueron favorables, pero han caído en el olvido por falta de continuación en los estudios o financiación.

10.ANEXO

Strategy	MOA	Agents	Malignancy	Preclinical/ Clinical stage	References
Targeting the MYC-MAX complex directly	Blocking MYC-MAX interaction	Omomyc (OMO-103)	Advanced solid tumors	Phase I/II: NCT04808362	15
		3jc48-3	Patient-derived prostate cancer xenografts (PDX) mouse models	Preclinical	121
		KJ-Pyr-9	MDA-MB-231 breast cancer CDX model	Preclinical	123
		MYCMI-6	Neuroblastoma xenograft tumor model	Preclinical	124
		MYCi361 and MYCi975	MyC-CaP allograft/xenograft mouse prostate model	Preclinical	122
	Stabilizing MAX-MAX homodimers	EN4	MDA-MB-231 breast cancer CDX model	Preclinical	118
		KI-MS2-008	T-cell acute lymphoblastic leukemia and hepatocellular carcinoma mouse models.	Preclinical	125
	Blocking MYC-MAX from binding to DNA	KSI-3716	Orthotopic bladder xenografts	Preclinical	127
		ME47	Breast cancer CDX model	Preclinical	126
Silencing the transcription of MYC	Stabilizing G-quadruplex DNA	CX-5461	Solid tumors	Phase I: NCT02719977	130
		IZCZ-3	SiHa, HeLa, Huh7, A375 cell lines and human cervical squamous	Preclinical	131
		QN-1	Triple-negative breast cancer (TNBC) mouse model	Preclinical	132
		IZTZ-1	Breast cancer xenograft mouse model	Preclinical	133
	BRD4 inhibitors	ZEN-3694	Metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)	Phase I/II: NCT02711956	137
		OTX015/MK-8628	Advanced solid tumors	Phase I: NCT02698176	140
				Phase II: NCT02296476	
		AZD5153	Malignant solid tumors, lymphoma and breast cancer	Phase I: NCT03205176	138,139
	CDK7 inhibitors	GSK525762/I-BET762	Neoplasms	Phase I/II: NCT01943851	141
		CT7001	Advanced solid malignancies (samuraciclib)	Phase I: NCT03363893	146
		LY3405105	Solid tumors	Phase I/II: NCT03770494	148
		SY-1365	Advanced solid tumors	Phase I: NCT03134638	149
		SY-5609	Advanced solid tumors	Phase I: NCT04247126	150
				NCT04247126	
	CDK9 inhibitors	KB-0742	Relapsed or refractory solid tumors	Phase I/II : NCT04718675	151
		CYC065	Advanced cancers	Phase I: NCT02552953	153
		SCH 727965 (Dinaciclib)	Advanced breast and lung Cancers	Phase II: NCT00732810	154
		MLN0128	Metastatic castration-resistant prostate cancer	Phase II: NCT02091531	156
Inhibiting the MYC protein biosynthesis	mTOR inhibitors	Rapamycin	Lymphangioleiomyomatosis	clinical use	155
		Temsirolimus and everolimus	Advanced renal cell carcinoma (RCC)	clinical use	155
		eIF4A inhibitor eFT226	Solid tumors	Phase I-II: NCT04092673	158
Decreasing the MYC stability	USP7 inhibitors	XL177A	Ewing sarcoma and malignant rhabdoid tumor (MRT) cell lines	Preclinical	162

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Strategy	MOA	Agents	Malignancy	Preclinical/ Clinical stage	References
Targeting synthetic-lethal genes with MYC	USP36 inhibitor PP2A activators	GNE-6640, GNE-6776	EOL-1 xenograft models	Preclinical	163
		FT671	Colorectal carcinoma (HCT116) or bone osteosarcoma (U2OS) cell lines	Preclinical	164
		Cinobufotalin	Colon cancer cell lines and xenograft models	Preclinical	165
		SMAP	KRAS-driven non-small cell lung cancer and triple-negative breast cancer xenograft models	Preclinical	168,169
	PLK1 inhibitors	BI6727	NSCLC	Phase II: NCT00824408	171
		BI2356	Neoplasms	Phase I: NCT02211872	172
		NMS-1286937	Advanced solid tumors	Phase I: NCT01014429	173
		GSK461364	Advanced solid tumors or lymphoma	Phase I: NCT00536835	174
	PIN1 inhibitor	Sulfopin	Murine models of neuroblastoma and pancreatic cancer	Preclinical	177
	PROTAC	PROTAC targeting MYC	TNBC cells	Preclinical	179
		ProMyc	Xenograft tumor models	Preclinical	180
	CDK1 inhibitor	RO-3306	Ovarian cancer cells and a transgenic mouse model of ovarian cancer	Preclinical	184
	CHK1 inhibitors	CBP501	Advanced solid tumors	Phase I: NCT03113188	187
		LY2603618	Non-small cell lung cancer	Phase II: NCT00988858	188
		AR323 and AR678	Melanoma cell lines	Preclinical	189
		PRKDC inhibitor	Advanced solid tumors or chronic lymphocytic leukemia	Phase I: NCT02316197	190
	ATR inhibitor	Ceralasertib (AZD6738)	Advanced solid tumors	Phase I: NCT04497116	191
	IMPDH2 inhibitor	AVN-944	Refractory solid tumors	Phase I: NCT00923728	192

Anexo. Ensayos clínicos de terapias dirigidas contra MYC en sus diferentes abordajes (4).

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Dhanasekaran R, Deutzmann A, Mahauad-Fernandez WD, Hansen AS, Gouw AM, Felsher DW. The MYC oncogene — the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(1):23-36.
2. Duffy MJ, O'Grady S, Tang M, Crown J. MYC as a target for cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews*. 2021;94:102154.
3. Cortiguera MG, Batlle-López A, Albajar M, Delgado MD, León J. MYC as therapeutic target in leukemia and lymphoma. *Blood Lymphat Cancer*. 2015;5:75-91.
4. Duan Y, Liu Z, Wang Q, Zhang J, Liu J, Zhang Z, Li C. Targeting MYC: Multidimensional regulation and therapeutic strategies in oncology. *Genes Dis*. 2024;12(4):101435.
5. Lourenco C, Resetca D, Redel C, Lin P, MacDonald AS, Ciaccio R, et al. MYC protein interactors in gene transcription and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(9):579-91.
6. Whitfield JR, Soucek L. MYC in cancer: from undruggable target to clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2025.
7. Tompkins VS, Xue Z, Peterson JM, Rouse WB, O'Leary CA, Moss WN. Identification of MYC intron 2 regions that modulate expression. Sirigiri DNR, editor. *PLoS ONE*. 2024;19(1):e0296889.
8. National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Gene Summary for Gene 4609, MYC - MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor (human) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/MYC/human>.
9. Wolf E, Eilers M. Targeting MYC Proteins for Tumor Therapy. *Annu Rev Cancer Biol*. 2020;4(1):61-75.
10. Cui H, Stilgenbauer M, Koehler AN. Small-Molecule Approaches to Target Transcription Factors. *Annual Review of Cancer Biology*. 2024;8(1):395-415.
11. Nair SK, Burley SK. X-Ray Structures of Myc-Max and Mad-Max Recognizing DNA. *Cell*. 2003;112(2):193-205.
12. Conacci-Sorrell M, McFerrin L, Eisenman RN. An overview of MYC and its interactome. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 1;4(1):a014357.
13. Bretones G, Delgado MD, León J. Myc and cell cycle control. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*. 2015;1849(5):506-16.
14. Prochownik EV. Regulation of Normal and Neoplastic Proliferation and Metabolism by the Extended Myc Network. *Cells*. 2022;11(24):3974.

15. Camps-Fajol C, Cavero D, Minguillón J, Surrallés J. Targeting protein-protein interactions in drug discovery: Modulators approved or in clinical trials for cancer treatment. *Pharmacological Research*. 2025;211:107544.
16. Stine ZE, Walton ZE, Altman BJ, Hsieh AL, Dang CV. MYC, Metabolism, and Cancer. *Cancer Discov*. 2015;5(10):1024-39.
17. Seres M, Spacayova K, Sulova Z, Spaldova J, Breier A, Pavlikova L. Dynamic Multilevel Regulation of EGFR, KRAS, and MYC Oncogenes: Driving Cancer Cell Proliferation Through (Epi)Genetic and Post-Transcriptional/Translational Pathways. *Cancers*. 2025;17(2):248.
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
19. Baluapuri A, Wolf E, Eilers M. Target-gene independent functions of MYC oncogenes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(5):255-67.
20. Santoro A, Vlachou T, Luzi L, Melloni G, Mazzarella L, D'Elia E, et al. p53 Loss in Breast Cancer Leads to Myc Activation, Increased Cell Plasticity, and Expression of a Mitotic Signature with Prognostic Value. *Cell Reports*. 2019;26(3):624-638.e8.
21. Whitfield JR, Soucek L. The long journey to bring a Myc inhibitor to the clinic. *Journal of Cell Biology*. 2021;220(8):e202103090.
22. Gill T, Wang H, Bandaru R, Lawlor M, Lu C, Nieman LT, et al. Selective targeting of MYC mRNA by stabilized antisense oligonucleotides. *Oncogene*. 2021;40(47):6527-39.
23. Wang Y, Yang G, Zhang X, Bai R, Yuan D, Gao D, et al. Antitumor Effect of Anti-c-Myc Aptamer-Based PROTAC for Degradation of the c-Myc Protein. *Advanced Science*. 2024;11(26):2309639.
24. Garralda E, Beaulieu ME, Moreno V, Casacuberta-Serra S, Martínez-Martín S, Foradada L, et al. MYC targeting by OMO-103 in solid tumors: a phase 1 trial. *Nat Med*. 2024;30(3):762-71.
25. Ellenbroek BD, Kahler JP, Arella D, Lin C, Jespers W, Züger EAK, et al. Development of DuoMYC: a synthetic cell penetrant miniprotein that efficiently inhibits the oncogenic transcription factor MYC. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2025;64(4):e202416082.
26. Thng DKH, Toh TB, Chow EKH. Capitalizing on Synthetic Lethality of MYC to Treat Cancer in the Digital Age. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2021;42(3):166-82.
27. Thompson PE, Shortt J. Defeating MYC with drug combinations or dual-targeting drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2024;45(6):490-502.

12. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer enormemente a mis tutores Dolores y Javier, por su ayuda, disponibilidad, dedicación y comprensión en todo el proceso de elaboración de este trabajo. Por enseñarme que, sin la investigación, la práctica clínica no será posible.

A mis padres, por su apoyo incondicional, cariño y esfuerzo durante estos seis años. A mis hermanas, por su paciencia infinita. Y a mis cuatro abuelos, por transmitirme los valores con los que espero tratar a cada uno de mis pacientes.

Gracias.