ALTERACIONES EPIGENÉTICAS RELACIONADAS CON CANCER Y POSIBLES TRATAMIENTOS EPIGENÉTICOS

Juan David Sánchez Álvarez
Cod: 20101140066

UNIVERSIDAD DISTRITAL FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS
FACULTAD DE CIENCIAS Y EDUCACIÓN
PROYECTO CURRICULAR LICENCIATURA EN BIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C 2019

ALTERACIONES EPIGENÉTICAS RELACIONADAS CON CANCER Y POSIBLES TRATAMIENTOS EPIGENÉTICOS

Juan David Sánchez Álvarez
Cod: 20101140066

MONOGRAFÍA

Trabajo de grado para optar por el título de
LICENCIADO EN BIOLOGÍA

DIRECTORA
MSc. Carmen Helena Moreno Durán
Docente Proyecto Curricular de Licenciatura en Biología

UNIVERSIDAD DISTRITAL FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS
FACULTAD DE CIENCIAS Y EDUCACIÓN
PROYECTO CURRICULAR LICENCIATURA EN BIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C 2019

NOTA DE ACEPTACIÓN

_____
_____
_____
_____

_____
Jurado

_____
Director

_____
Ciudad y Fecha

Agradecimientos

Quiero agradecer primeramente a Dios por las oportunidades brindadas, por la misericordia con la que me ve cada día, por escuchar mis oraciones y darme fuerzas para culminar mis estudios.

A mi directora de grado, CARMEN HELENA MORENO DURÁN por brindarme su asesoramiento, acompañamiento y enseñanzas durante este proceso, a usted por ayudarme a ser el licenciado en Biología que debo ser.

A Nildiert Jiménez, por su ayuda en el manejo de datos, buenos consejos y a todo buen amigo que haya acompañado este proceso.

A la UNIVERSIDAD DISTRITAL FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS, por permitirme retomar mis estudios, por ser parte fundamental de mi vida, y enseñarme el valor del conocimiento y la disciplina.

Un especial agradecimiento a Luis Ernesto Quilaguy, por ser la base de mi familia, aquel que adopto el papel que otro no quiso tomar, siendo uno de los más grandes ejemplos en mi vida, a mis madres, que, a falta de una, Dios me dio dos, para abrazarme cada vez que lo necesite, y a mis hermanas y hermano, ya podremos celebrar juntos.

Infinitas Gracias.

RESUMEN

Las modificaciones epigenéticas son interacciones que se dan a nivel molecular que permiten o suprimen la lectura de los genes en la estructura de los nucleosomas formados por el ADN enrollado sobre las histonas, en esta monografía se aborda la epigenética de las patologías cancerosas en seres humanos; se pudo evidenciar que las alteraciones epigenéticas efectivamente tienen una función relevante en la proliferación, diferenciación y metástasis neoplásica, se estableció cuales son las modificaciones epigenéticas más comunes y sobre que genes se desarrollan, así como las situaciones causales que ocurren para dar origen a esas modificaciones epigenéticas y los tratamientos que se han propuesto y se desarrollan actualmente en el campo de la epigenética del cáncer, se identificaron los estados de metilación del ADN como la modificación epigenética más frecuente, tanto por hipermetilación como hipometilación, así como los miRNA, y la inestabilidad cromosómica como proceso causal más recurrente de las aberraciones en marcadores epigenéticos.

Los inhibidores de DNA metiltranferasas se están utilizando como terapia epigenética para tratamiento del cáncer; sin embargo, se resalta que solo ocho medicamentos de orden epigenético están autorizados para usarse en el tratamiento contra el cáncer, se concluye que la epigenética hace parte de los procesos alterados en la patogénesis del cáncer y amerita mayor investigación en el campo.

Palabras Clave: Epigenética, Cáncer, Metilación del ADN, modificaciones postraduccionales, RNA no codificantes.

ABSTRACT

Epigenetic modifications are interactions that occur at the molecular level that allow or suppress the reading of genes in the structure of nucleosomes formed by DNA wound on histones. This monograph deals with the epigenetics of cancer pathologies in humans; it was possible to show that epigenetic alterations do indeed have a relevant function in neoplastic proliferation, differentiation and metastasis, it was established which are the most common epigenetic modifications and on which genes are developed, as well as the causal situations that occur to give rise to these modifications Epigenetics and the treatments that have been proposed and are currently being developed in the field of cancer epigenetics. DNA methylation states were identified as the most frequent epigenetic modification, both by hypermethylation and hypomethylation, as well as miRNA, and instability. Chromosome as the most recurrent causal process of aberrations in epigenetic markers.

DNA methyltransferase inhibitors are being used as epigenetic therapy for cancer treatment; However, it is highlighted that only eight epigenetic drugs are authorized for use in cancer treatment, it is concluded that epigenetics is part of the altered processes in cancer pathogenesis and merits further research in the field.

Key Words: Epigenetics, Cancer, DNA methylation, post-translational modifications, non-coding RNA.

Tabla de contenido

Lista de Tablas IX

Lista de Gráficas IX

Lista de Imágenes IX

ABREVIATURAS X

JUSTIFICACIÓN 1

PREGUNTA PROBLEMA 2

OBJETIVOS GENERAL 3

OBJETIVOS ESPECÍFICOS 3

1. ANTECEDENTES 4

1.1 Nuevas definiciones 5

1.2 Modificaciones Epigenéticas y Cáncer 6

2. MARCO TEÓRICO 7

2.1 Complejo de Lectores, Escritores y Borradores. 7

2.1.1 Metilación del ADN 8

2.1.2 Modificaciones Post-Traduccionales 9

2.1.3 RNA no Codificantes 11

3. METODOLOGÍA 12

3.1 Diagrama de flujo metodología 13

4. DESARROLLO DE PROPUESTA 14

4.1 MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER 14

4.1.2 Estados Alterados de la Metilación del ADN 15

4.1.2 Modificaciones Postraduccionales 19

4.1.3 lncRNA y miRNA 22

4.2 ALTERACIONES CAUSALES 23

4.2.1 Inestabilidad Cromosómica y Alteraciones Cromosómicas 25
4.2.2 Tabaquismo 28
4.2.3 Parásitos 29
4.2.4 Virus 29
4.2.5 Edad 31
4.2.6 Impronta genética 31
4.2.7 Otros 32
4.3 TRATAMIENTOS EPIGENETICOS 33
4.3.1 Inhibidores de DNA metil transferasa 36
4.3.2 Inhibidores de histona deacetilasa 36
4.3.3 Bromodominio e inhibidores terminales adicionales 37
4.3.4 Sustratos Competitivos 38
4.3.5 Inhibidores de histona metiltransferasa- Inhibidores de histona desmetilasa 39
4.3.6 Inhibidores de fosfatasas y quinasas 39
4.3.7 Edición terapéutica del genoma 40
4.3.8 Medicamentos Aprobados 40
5. CONCLUSIONES 41
6. RECOMENDACIONES 42
7. ANEXOS 43
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍCAS 60

Lista de Tablas

Tabla 1: Medicamentos epigenéticos utilizados en tipo específico de cáncer 34
Tabla 2: Medicamentos Aprobados, Recuperado y modificado de (Y. Cheng et al., 2019) 40
Tabla 3: Anexo relación Cáncer-Genes-Modificación Epigenética-Autores 43

Lista de Gráficas

Gráfica 1: Diagrama de flujo metodología 13
Gráfica 2: Modificaciones epigenéticas mejor estudiadas en patologías cancerosas 14
Gráfica 3: Genes que frecuentemente se encuentran alterados epigenéticamente 18
Gráfica 4: Causas de modificaciones epigenéticas relacionadas al cáncer 24
Gráfica 5: Tipo de tratamientos epigenéticos 34

Lista de Imágenes

Imagen 1: Regulación epigenética a través de lectores, escritores y borradores. recuperado y modificado de (Drake & Søreide, 2019) 8
Imagen 2: Modificaciones Postraduccionales, recuperado y modificado de (Drake & Søreide, 2019) 10
Imagen 3: Matriz de relación de Información 12

ABREVIATURAS

5-caC	5-carboxilcitocina
5-FC	5-formilcitosina
5-hmC	5-hidroximetilcitosina
5-mc	5-metilcitosina
ABL1	Tirosina-proteína quinasa ABL1
ACSS1	Miembro de la familia de cadena corta de sintetasa de acil-CoA 1
AFF1	El miembro 1 de la familia AF4 / FMR2
APC	Poliposis coli adenomatosa
ARNip	Pequeños RNA interferentes
ASXL1	Regulador transcripcional ASXL 1
AURKA	Aurora quinasa A
AURKB	Aurora quinasa B
BCAT1	Aminoácido de cadena ramificada transaminasa 1
BCR	Antígeno de carcinoma renal NY-REN-26
BETI	Bromodominio e inhibidores terminales adicionales
BMF	Factor de modificación Bcl2
Bmi-1	Proteína 4 del dedo RING del grupo Polycomb
BMP2	Proteína morfogénica ósea 2
BRAF	Protooncogén B-Raf, serina / treonina quinasa
BRCA1	Cáncer de mama 1
BTG2	BTG Factor anti proliferación 2
CCNA1	Ciclina A1
CDH1	Cadherina 1
CDK4	Quinasa 4 dependiente de ciclina
CDK6	Quinasa 6 dependiente de ciclina
CDKN1A	inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 1A
CDKN2A	inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A
CGP	Proyecto Genoma del cáncer
CIMP	Fenotipo metilador de islas CpG hipermetilado
C-Myc	Proto oncogén Familia MYC
COX-2	Prostaglandina-Endo peróxido sintasa 2
CpG	Citosina-Fosfodiéster-Guanina
CREBBP	Proteína de unión a CREB
CYP2E1	Citocromo P450 2E1
DAPK1	Quinasa 1 asociada con la muerte
DNMT	ADN metil transferasas
DNMTI	Inhibidores de DNA metil transferasas
DPC4	Suprimido en cáncer pancreático-4
DUSP	Fosfatasa de doble especificidad

DUXAP8 Doble Homeobox A Pseudogene 8
E6 Virus del papiloma tipo 16 Proteína E6
E7 Virus del papiloma tipo 16 Proteína E7
EBV Virus de Epstein Barr
EGR1 Respuesta de crecimiento temprano 1
EMT Migración epitelial-mesenquimatosa
EPHB3 EPH Receptor B3
ERG ETS Factor de transcripción ERG
ETS Transformación específica de eritroblastos
EZH2 Potenciador de zeste homologo 2
FAL1 ARN no codificante largo amplificado focalmente en cáncer epitelial
FAM3B Molécula de señalización reguladora del metabolismo FAM3 B
FAS Antígeno de apoptosis 1
FOSB Subunidad del factor de transcripción AP-1
FOXO4 Proteína O4 forkhead box
Gal-7 Galectina 7
GATA2 Proteína de unión a GATA 2
GDF15 Factor de diferenciación de crecimiento 15
GNAT Subunidad de proteína G alfa transducina 1
GPX2 Glutatión peroxidasa 2
H3.3K36M Trimetilación en el 3º residuo de lisina de la proteína mutada histona H3.3
H3K3me2 Dimetilación en el 3º residuo de lisina de la proteína histona H3
H3K4me3 Trimetilación en el 4º residuo de lisina de la proteína histona H3
H3S10P Fosforilación de la histona H3 en Serina 10
HACI Inhibidores de histona acetil transferasa
HAT Histona Acetil Transferasas
HATI Inhibidores de histona acetil transferasas
HBx Proteína X del virus de la hepatitis B
HDAC Histona deacetilasas
HDACI Inhibidores de histona deacetilasas
HDMT Histona desmetilasas
HDMTI Inhibidores de histonas desmetilasas
HMGA2 Proteína A2 de alta movilidad
HMT Histona Metil Transferasas
HOTAIR Transcripción HOX ARN anti sentido
HOX Homeobox
HOXA1 Homeobox A1
HOXA7 Homeobox A7
HOXA9 Homeobox A9
IEAA Aceleración epigenética intrínseca a la edad
IGF2 Factor de crecimiento similar a la insulina 2
IHH Molécula de señalización de erizo indio

IKZF1 IKAROS familia dedo de zinc 1
IL-8 Interleucina 8
KDM2B Lisina Desmetilasa 2B
KLF4 Factor similar a Kruppel 4
KRAS Homólogo del oncogén viral del sarcoma de la rata de Kirsten
LATS1 Quinasa supresora de tumores grandes 1
LINC01210 ARN codificador Inter génico largo no proteico 1210
LINE-1 Elementos nucleotídicos intercalados largos numero 1
lncRNA RNA largos no codificantes
LOI Perdida de impresión de las marcas de metilación
LRES Silenciamiento epigenético de largo alcance
LRIG1 Repeticiones ricas en leucina e inmunoglobulina como dominios 1
LSD1 Histona desmetilasa 1A específica de lisina
MAPK Proteína quinasa activada por mitógeno
MBD Proteína dominio de unión a metil-CpG
MGMT O6- metil guanina metil transferasa
miR-100 MicroRNA 100
miR-122 MicroRNA 122
miR-149 MicroRNA 149
miR-200c MicroRNA 200c
miR-375 MicroRNA 375
miR-383 MicroRNA 383
MIR-let-7-F MicroRNA Let-7f-2
miRNA Micro RNA
miRNA-21 MicroRNA 21
MLH1 mutL homólogo 1
MNU Metilnitrosourea
MSK1 Proteína Ribosómica S6 Quinasa A5
MYC Factor de transcripción bHLH
MYST Lisina Acetiltransferasa 8
NCBI Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos
ncRNA RNA no codificantes
NSD2 Proteína de dominio SET de unión al receptor nuclear 2
OAS2 2'-5'-oligoadenilato sintetasa 2
P14 Proteína tumoral P14
P16 Proteína tumoral P16
P300 E1A proteína de unión P300
PBX1 PBX Homeobox 1
PcG Proteínas del grupo Polycomb
PKC Proteína quinasa C
PKI Inhibidores de fosfatasas y quinasas
pRB Proteína del retinoblastoma
PRMT5 Arginina N-metiltransferasa 5

RAS Homólogo oncogénico viral del sarcoma de rata
RASSF1 Proteína 1 que contiene el dominio de asociación Ras
RHOB Miembro de la familia Ras Homologo B
RUNX2 Factor de transcripción relacionado con runt 2
SEPT9 Septin 9
SETB1 SET Dominio Histona Lisina Metiltransferasa Bifurcada
SETD2 SET dominio que contiene 2, histona lisina metiltransferasa
SFRP1 Proteína Relacionada Frizzled Secretada 1
shRNA RNA de horquilla corta
SINE-1 Elementos nucleares cortos intercalados numero 1
SIRT1 Sirtuína-1 deacetilasa dependiente de NAD
SMAD4 Miembro de la familia SMAD 4
SNAIL1 Familia Snail Represor Transcripcional 1
SNAIL2 Familia Snail Represor Transcripcional 2
SNCA Sinucleína Alfa
snoRNA RNA nucleolares
SOX9 Factor de transcripción SRY-Box **9**
SPHK1 Esfingosina quinasa 1
SPOP Proteína POZ tipo Speckle
STK3 Serina / treonina quinasa 3
STK4 Serina / treonina quinasa 4
SUZ12 Supresor de Zeste 12 Homólogo
TCF3 Factor de transcripción 3
TET Proteína metilcitosina dioxigenasa
TKI Inhibidores tirosina-quinasa
TNF-α Factor de necrosis tumoral
TP53 Proteína tumoral P53
TSG Gen supresor de tumores
TWIST1 Familia Twist BHLH Factor de transcripción 1
UHRF Ubiquitina como con PHD y dominios de dedo anular
VHB Virus de hepatitis B
VHC Virus de hepatitis C
WIF-1 Factor inhibitorio WNT 1
WNT Wingless e Int
ZEB1 Dedo de zinc E-Box encuadernación Homeobox 1
ZEB2 Dedo de zinc E-Box encuadernación Homeobox 2
ZNF549 Proteína de dedos de zinc 549

JUSTIFICACIÓN

La epigenética es un campo emergente de la ciencia que estudia los cambios que se dan en la lectura de los genes, expresándolos o silenciándolos, en otras palabras la regulación de la expresión génica sin modificación de la secuencia de ADN (García et al., 2012), la epigenética corresponde a modificaciones dinámicas y heredables del genoma que en sí mismas pueden ser reversibles, estas alteraciones se han vinculado a la manifestación de diversas enfermedades(Fensenfeld, 2014), por esa misma razón se hace de vital importancia entender el papel de la epigenética en la activación o desactivación de genes que propicien enfermedades, en esta monografía determinaremos cuales son esos cambios epigenéticos relacionados a la aparición de ellas, en este caso puntual, las neoplasias malignas, buscaremos reconocer a través de una revisión exhaustiva, estudios que den muestra de las interacciones que desatan esos cambios epigenéticos negativos, que conllevan a patologías relacionadas con el cáncer por la lectura o no lectura de unos genes específicos, y finalmente reseñar que tipo de tratamientos se han venido diseñando y su factibilidad. Como rama emergente de la citogenética la epigenética nos explica nuevas maneras de entender el organismo, la relación entre el genoma y un fenotipo expresado, desde una perspectiva práctica podremos referenciar estudios asociados y las causas a diferentes escalas, ya que las modificaciones epigenéticas son susceptibles a factores extrínsecos y reversibles, de la misma manera se hace alternativa para la investigación no invasiva en pacientes con riesgo de exponerse a cirugías de alto impacto, su conocimiento nos acerca a prácticas más completas, al poder predecir y pronosticar de manera más certera (Vedeld et al., 2018).

PREGUNTA PROBLEMA

¿De qué manera la epigenética permite la activación, inactivación y heredabilidad de modificaciones genéticas en patologías relacionadas con varios tipos de cáncer?

OBJETIVO GENERAL

Analizar estudios de caso en alteraciones epigenéticas relacionadas con diversos tipos de cáncer y posibles tratamientos epigenéticos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar los tipos de sucesos o cambios epigenéticos relacionados con la manifestación de cáncer en seres humanos.
2. Reconocer las interacciones que pueden desatar cambios epigenéticos negativos y la aparición de cáncer en seres humanos.
3. Describir las principales terapias epigenéticas diseñadas para el tratamiento del cáncer.

1. ANTECEDENTES

La epigenética como ciencia no nace tal cual la conocemos hoy día; en 1942 el embriólogo Conrad Waddington acuñó el concepto al relacionarlo con la epigénesis, concepto mucho más antiguo utilizado incluso por Aristóteles, Waddington definía la epigenética como el complejo de procesos del desarrollo que se encuentran entre el genotipo y el fenotipo, pero no fue hasta 1957 que él mismo lanzó la hipótesis de que la presencia o ausencia de genes particulares determina que camino seguirá la célula desde un cierto punto de divergencia (Waddington, 1957), todas estas concepciones eran producto de un trabajo enfocado en la genética como ciencia y no de la epigenética como tal, pues no se tenían conocimientos de estructura molecular, luego fue Nanney quien de manera casi simultánea hizo la diferenciación entre los sistemas de control celular, un primer sistema siendo los mecanismos de replicación de las secuencias de DNA "El sistema Génico", y un segundo sistema de "Mecanismos auxiliares" que están involucrados en determinar que particularidades se expresaran en cada célula, es decir el control de las expresiones génicas, en relación a Waddington fue Nanney quien llamo a estos mecanismos "Mecanismos Auxiliares Epigenéticos" (Nanney, 1958).

Un poco más de diez años después, Davidson a finales de la década de los sesentas empezó a hablar de la inhibición no especifica de la expresión génica en células eucariotas por las Histonas combinadas con activadores selectivos, aun cuando no se comprendía bien la función misma de las Histonas, sin embargo lograron inferir que distintos tipos de genes interactuaban para controlar el destino de las células en desarrollo a través de la expresión diferencial de unos u otros genes, en términos evolutivos abrió un nuevo paradigma al hablar de cambios en las regiones reguladoras que podían conducir a cambios en la transcripción, dando como resultado sistemas estables de genes (Britten & Davidson, 1969), la construcción de esta hipótesis era sustentada en los descubrimientos de Jacob y Monod en sus estudios en 1961 cuando propusieron el modelo Operón de regulación génica en bacterias, en donde reconocieron secuencias reguladoras de unión a proteínas asociadas a genes, y proteínas cuya unión a secuencias reguladoras activaban o reprimían su transcripción (Morrange, 2006).

También fue en los sesentas cuando Allfrey y Mirsky confirmaron el efecto inhibidor de las histonas en la transcripción del RNA e investigaron unos procesos muy importantes para la epigenética, la acetilación y la metilación como mecanismos de regulación génica (Allfrey & Mirsky, 1964)(Deichmann, 2016).

Casi dos décadas después David Allis en 1996 junto a varios de sus colaboradores nos introdujeron en el descubrimiento del fenómeno que desencadenó numerosos estudios sobre epigenética, trabajando con genes de levadura lograron comprobar cómo se asociaba una enzima histona acetil-transferasa a una Histona específica, permitiendo la expresión de un determinado gen, detectando movimiento en los nucleosomas e identificando fenotipos significativos ante estas modificaciones (Brownell et al., 1996), en 2001, Allis y su equipo de trabajo lograron identificar como las enzimas que unían grupos metilo y acetilo a las colas de las histonas, no eran especificas a la secuencia del ADN pero si necesitaban factores de transcripción específicos de secuencia para trabajar en el lugar correcto (Deichmann, 2016) pudieron observar que en algunos casos las modificaciones se transmitían por división celular y en casos aislados por línea germinal, aun así estas modificaciones no eran estables, no se copiaban fielmente y podían eventualmente desaparecer después de algunas generaciones, las suposiciones y confirmaciones de estas modificaciones en la activación o inactivación de genes fueron llamadas como “Marcas Epigenéticas”(Fensenfeld, 2014).

1.1 Nuevas definiciones

Estamos viviendo el auge de los estudios en epigenética que es otra manera de llamar a los estudios sobre la regulación de los ciclos celulares por proteínas específicas y sus acciones sobre el control de la expresión génica, por esa misma razón haremos uso de dos definiciones, la primera acuñada a Riggs en 1996 que nos dice “La Epigenética es el estudio de los cambios heredables mitótica y meióticamente en la función genética que no pueden explicarse por los cambios en las secuencias de DNA” (Riggs et al., 1996) sin embargo como sigue siendo una definición muy vaga, también haremos uso de la definición de Adrian Bird en 2007 que nos dice “ Es el estudio de las adaptaciones estructurales de las regiones cromosómicas para registrar, señalar o perpetuar estados de actividad alterados” (Bird, 2007).

Entendiendo que gran parte de lo trabajado en esta monografía abarcará los estudios de la epigenética médica, hacemos uso de ambas definiciones, reconociendo que la mayoría de los estudios son de correlación más que de causalidad, sin desconocer que la principal causa en todos los procesos de regulación génica son mediados por el genoma.

1.2 Modificaciones Epigenéticas y Cáncer

Utkarsh et al.,(2017) define la epigenética del cáncer como la investigación de las alteraciones epigenéticas del genoma de las células tumorales que no incluyen esencialmente un cambio o variación en la secuencia de nucleótidos, ya que el cáncer se asocia a cambios epigenéticos heredables que se caracterizan por el cambio en el perfil de la expresión génica (Utkarsh et al., 2017), todas las vías celulares que están implicadas en fenotipos neoplásicos se ven afectadas por alteraciones epigenéticas (Jiang et al., 2015) pero dado que una de las características de los modificadores epigenéticos es su susceptibilidad a los factores extrínsecos y reversibles, se hacen objeto de estudio en los tratamientos contra distintos tipos de cáncer (Y. Lu et al., 2020) , las primeras indicaciones de una conexión epigenética con el cáncer fueron estudios sobre expresión génica y la metilación del DNA, podríamos citar ejemplos de algunos canceres como la Leucemia Linfoblástica Aguda (Navarrete-Meneses & Pérez-Vera, 2017) o el carcinoma Nasofaríngeo (Jiang et al., 2015), estas modificaciones epigenéticas como la metilación del DNA conducen a una expresión anormal de los genes que inducen a la variabilidad del genoma, según los estudios de Forbes et al.,(2011), como parte del proyecto Genoma del cáncer (CGP) asegura que la secuencia completa de varios tipos de cáncer ha dejado en evidencia recurrentes mutaciones somáticas en controladores epigenéticos estas marcas epigenéticas ya se investigan como biomarcadores en el uso clínico de detección temprana de cáncer y otras enfermedades e incluso ayudando a clasificarlas (Utkarsh et al., 2017).

2. MARCO TEÓRICO

El cáncer se origina por alteraciones genéticas y epigenéticas, el efecto final de tales cambios en la maquinaria de ADN es un conjunto de mecanismos incontrolados de división celular y el origen de las neoplasias malignas, la invasión y metástasis.

En línea con los objetivos de esta monografía expondremos cuales son las modificaciones epigenéticas que se relacionan a las patologías cancerosas, procedemos a explicar cuáles son las principales.

2.1 Complejo de Lectores, Escritores y Borradores.

Los reguladores que escriben las marcas se conocen como “Escritores”, estos incluirían a las enzimas metil transferasas de ADN (DNMT) , las Histona Metil Transferasas (HMT) y las acetil transferasas (HAT) (Maradeo & Cairns, 2011) , los “Lectores” estarían leyendo las marcas, e incluyen reguladores como el bromodominio, el cromodominio y proteínas tudor (Smith et al., 2017) , los reguladores que pueden borrar las marcas los conoceremos como “Borradores” , entre estos encontraremos las Histona deacetilasas (HDAC) , Histona desmetilasas (HDMT) y remodeladores de la cromatina como las ubiquitina ligasas (Drake & Søreide, 2019)(Imagen 1).

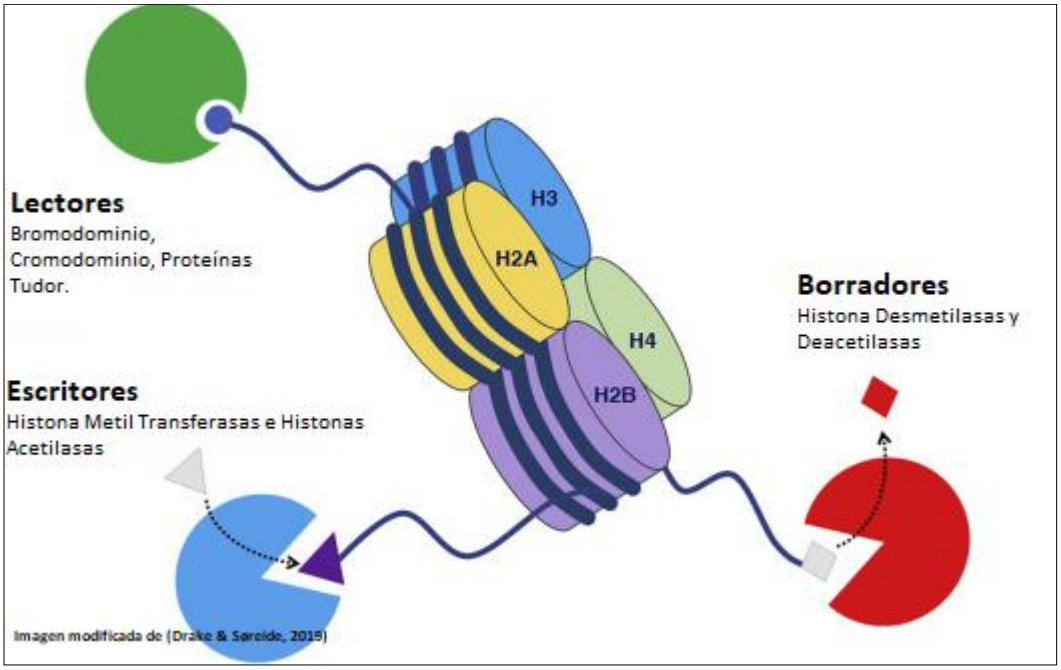


Imagen 1: Regulación epigenética a través de lectores, escritores y borradores. recuperado y modificado de (Drake & Søreide, 2019)

2.1.1 Metilación del ADN

La metilación del ADN se refiere a la eliminación o adición de un grupo metilo a un residuo de citosina en la secuencia de ADN, todo este proceso se lleva a cabo por enzimas metiltranferasas del ADN, este proceso se da en regiones transcripcionales de genes, cuando hay reducción general de la metilación decimos que hay "Hipometilación del ADN", mientras que la "Hipermetilación del ADN" sería el proceso contrario (Ahmed & Adam Essa, 2020) la presencia de hipometilación en tumores cancerosos generalmente se observa en Oncogenes, mientras que la hipermetilación , que inhibe la expresión génica, ocurre en genes supresores de tumores (Norollahi et al., 2019), en humanos, la islas de enlace Citosina-Fosfodiéster-Guanina (CpG), que generalmente tienen una longitud de 200 pares de bases , son quienes albergan las regiones promotoras, de aproximadamente el 40% al 60% de los genes supresores de tumores (Y. Xiao et al., 2019), en algunos casos el paisaje epigenético se caracteriza por un fenotipo metilador de islas CpG hipermetilado (CIMP), este fenotipo se asocia a mutaciones adquiridas, sin embargo sigue sin ser claro, pero la mayoría de genes silenciados por este fenotipo están relacionados con funciones vitales asociadas al desarrollo

y diferenciación celular, lo cual lo hace la causa de la carcinogénesis en varios casos (Stefansson & Esteller, 2013).

La metilación del ADN no es un evento necesariamente negativo, tiene gran relevancia en diversos procesos celulares, al asegurar la estabilidad del ADN mediante el silenciamiento de secuencias repetidas u oncogenes, además la metilación de novo normaliza procesos de impronta genética, y el bloqueo transcripcional del cromosoma X inactivo en mujeres (Vaiopoulos et al., 2014) podemos decir que la metilación del ADN contribuye a la homeostasis y la adaptación genómica a estímulos ambientales, pero al ser alterado puede ser el causal de origen de neoplasias malignas.

2.1.2 Modificaciones Post-Traduccionales

Las modificaciones postraduccionales de proteínas son mecanismos dinámicos, que alteran la forma y la manera en que se realiza la lectura de genes, modificando las colas N-terminales de las histonas, en donde se encuentran los residuos de lisina y arginina, estas modificaciones incluyen; la metilación, acetilación, fosforilación y ubiquitinación (Ahmed & Adam Essa, 2020), como en la metilación del ADN, la modificación de histonas no es necesariamente un proceso negativo, pues está vinculada a la transcripción génica, la replicación del ADN, la organización cromosómica y la reparación del ADN (Ahmed et al., 2016), sin embargo en condiciones desfavorables pueden volverse mecanismos aberrantes que den cabida al inicio de varios tipo de cáncer, por ejemplo la metilación de la arginina en la histona 4 cambia la estructura de la cromatina reprimiendo la transcripción, mientras que la dimetilación de la Histona 3 se asocia con la activación transcripcional, todo este proceso estaría siendo mediado por enzimas Histonas Metil Transferasas (HMT), alteraciones en la función de estas enzimas pueden originar o promover el crecimiento del cáncer de pulmón (Jing et al., 2018)(Imagen 2).

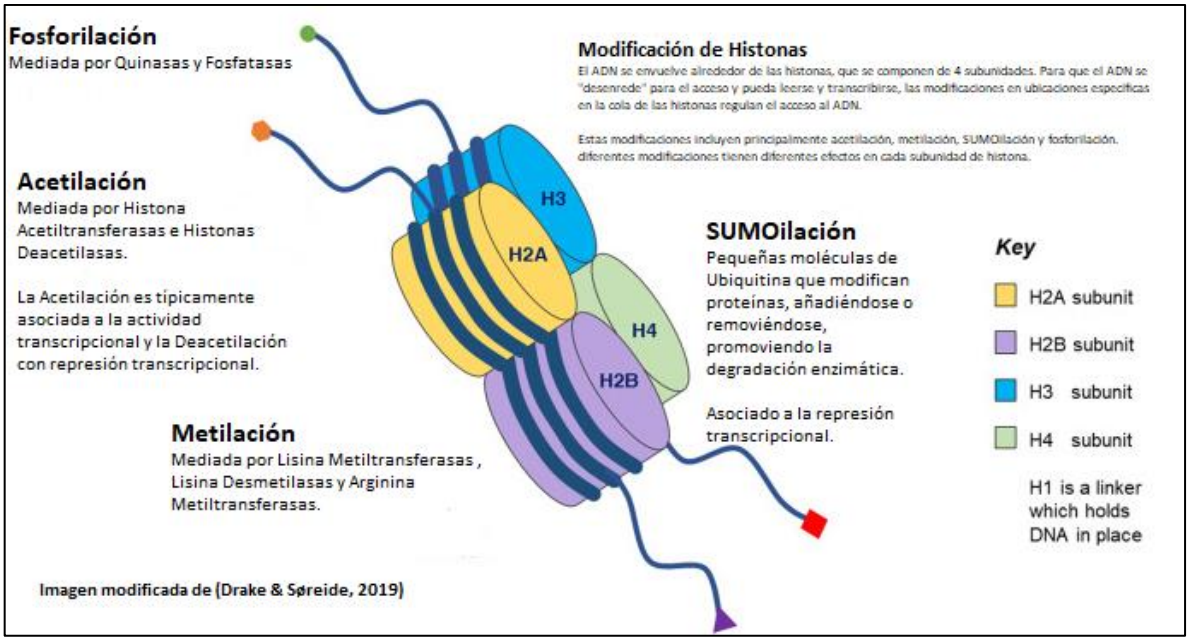


Imagen 2: Modificaciones Postraduccionales, recuperado y modificado de (Drake & Søreide, 2019)

En general la acetilación de histonas se relaciona con la activación transcripcional, por consiguiente la desacetilación se vincularía a la inactivación transcripcional, esa inactivación mediada por enzimas histona deacetilasas (HDAC), que en muchos tipos de cáncer se relacionan con el silenciamiento de genes supresores de tumores, como en el cáncer de Cuello Uterino (Ahmed & Adam Essa, 2020) y el cáncer de hígado (Uribe et al., 2018), por consiguiente muchos de los medicamentos epigenéticos aprobados para pruebas en humanos tienen como foco directo la inactivación de esas HDAC (Singh et al., 2013).

La fosforilación como proceso esta mediado por la quinasas, que interactúan con distintas enzimas modificadoras, como histonas metiltransferasas e histonas acetilasas, suprimiendo o activando su funcionamiento como modificadores epigenéticos, permitiéndoles o no su acción sobre otras proteínas como las Histonas o algunos RNA (R. Wang & Liu, 2019), por ejemplo en el carcinoma hepatocelular, la fosforilación oxidativa de una Histona Acetiltransferasa promueve la activación transcripcional de varios oncogenes, induciendo la carcinogénesis (Hamdane et al., 2019) , otro caso puede ser en el cáncer de mama donde la fosforilación de una enzima metiltransferasa promueve la metástasis al sobre expresar

oncogenes relacionados con la migración celular (Matkar et al., 2015), hay muchos medicamentos que inhiben la actividad de las quinasas, y que han sido más utilizados en función de mutaciones sobre ellas mismas (Kunimoto et al., 2018).

Respecto a la ubiquitinación, esta mediada por enzimas ubiquitina ligasas y deubiquitina ligasas, este proceso implica el reconocimiento y degradación de otras proteínas dirigiéndolas a través del proteasoma (L. Wang et al., 2020), la ubiquitinación puede promover la tumorigénesis al degradar múltiples reguladores de la proliferación celular y la apoptosis, por ejemplo, en el cáncer de próstata se ubiquitina y degrada la proteína ERG una reguladora transcripcional (Gan et al., 2015).

2.1.3 RNA no Codificantes

Los RNA no codificantes (ncRNA) representan alrededor del 98% de los RNA humanos , y regulan la expresión de una gran cantidad de genes diana que afectan todas las características del fenotipo del cáncer desde la proliferación celular y la migración epitelial-mesenquimatosa (EMT) relacionada a la metástasis (Banales et al., 2020), podemos dividirlos en micro RNA (miRNA) , RNA nucleolares (snoRNA), pequeños RNA interferentes (ARNip) y RNA largos no codificantes (lncRNA) (Drake & Søreide, 2019) entre otros, pues existen una gran cantidad de RNA con funciones específicas, en casos aberrantes los RNA pueden actuar como complejos silenciadores al inducir enzimas metil transferasas, como en el cáncer de Ovario (Maradeo & Cairns, 2011), otro ejemplo pueden ser lo lncRNA que actuando como esponjas de miRNA reprimen su actividad como supresores de tumores y favorecen la proliferación e invasión celular (Sun et al., 2017), incluso los lncRNA pueden interactuar como oncogenes, en el caso del carcinoma hepatocelular al reactivar ciclinas e inducir la división celular (D. Cheng et al., 2018), la acción de los ncRNA en la mecánica celular es muy dinámica, lo cual los hace muy susceptibles a la desregulación en patologías carcinogénicas.

3. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de artículos en 4 bases de datos; Science Direct, Springer Nature y EBSCO host que pertenecen a las bases de datos cuyas licencias están adquiridas por la Universidad Distrital Francisco José de Caldas, y la base de datos NCBI, , las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron “Epigenetics and cancer” , “Epigenetics modifications” , “Epigenetics drugs” y “Epigenetics heritability”, los artículos elegidos fueron estudios de caso y artículos de revisión, cuyo acceso fuera abierto para la descarga de los documentos y posterior uso de gestores bibliográficos para el manejo de referencias.

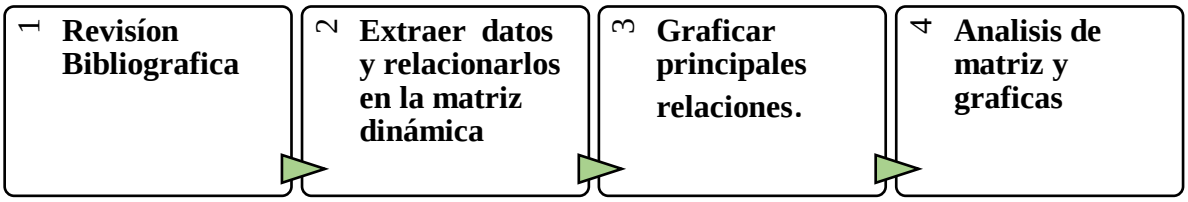
Después de la recopilación de información se realizó un análisis de lo reportado en la bibliografía, en pro de responder a la pregunta problema y dar cumplimiento a cada objetivo, se identificaron modificaciones epigenéticas y sus atribuciones a varios tipos de cáncer; como ocurren las interacciones fisiológicas, ambientales o sociales que dan origen a esas modificaciones epigenéticas y finalmente los tipos de tratamientos epigenéticos que se describen en la bibliografía más reciente, el número de artículos que se revisaron en esta monografía fueron 200, que serán debidamente referenciados y citados.

Los datos que se extrajeron de los artículos se relacionaron en la siguiente matriz dinámica.

Id	Paper	Autor	Tipo de Cancer	Genes Asociados	Modificaciones	Relaciones Causales	Tratamientos	Doc.

Imagen 3: Matriz de relación de Información

3.1 Diagrama de flujo metodología



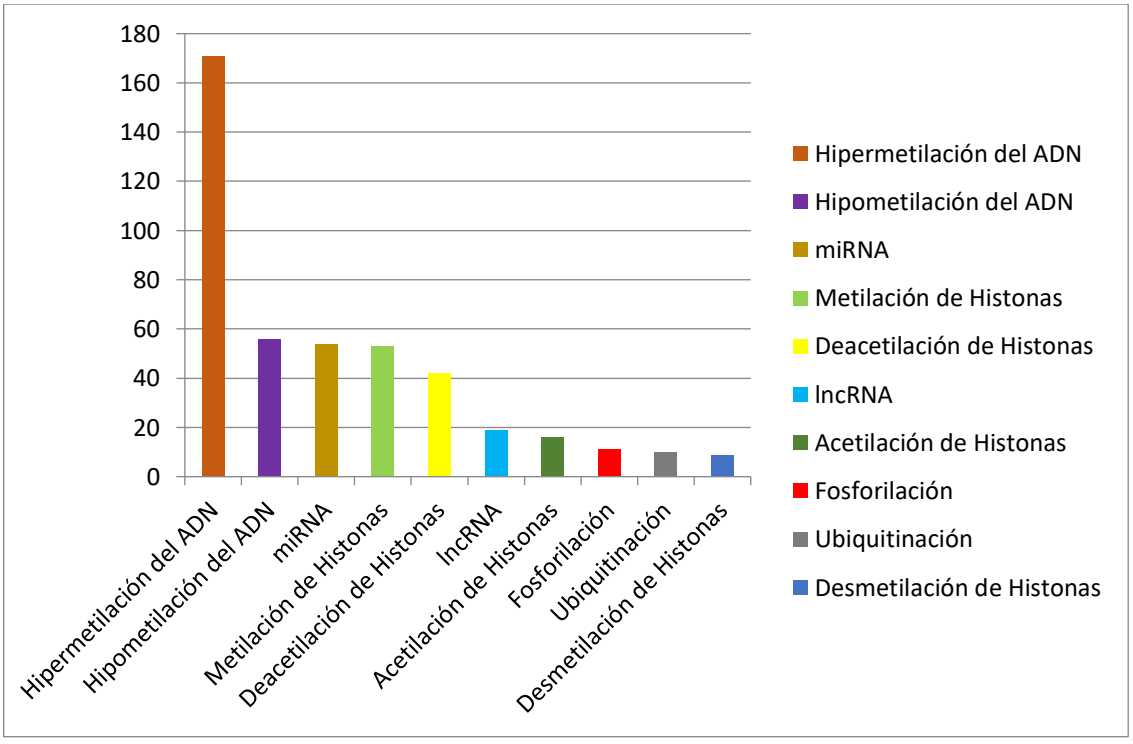
Gráfica 1: Diagrama de flujo metodología

4. DESARROLLO DE PROPUESTA

4.1 MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER

En la evolución del cáncer, hemos podido evidenciar que la modificación epigenética de más estudiada es la hipermetilación del DNA, la segunda modificación más encontrada en los artículos fue la hipometilación del DNA, le siguen los miRNA, la metilación de histonas y la deacetilación de histonas ocupan los siguientes puestos respectivamente, los lncRNA, la acetilación de Histonas, la fosforilación, la ubiquitinación, y finalmente la desmetilación de histonas (Grafica 2) (Tabla 3-Anexo1).

Esta monografía nos ha permitido establecer la importancia de las modificaciones epigenéticas como fenómenos importantes en la tumorigénesis, los resultados avalan la hipótesis de que el epigenoma trabaja de manera conjunta al genoma al propender las neoplasias malignas en diferentes casos (X. Chen et al., 2019).



Gráfica 2: Modificaciones epigenéticas mejor estudiadas en patologías cancerosas

4.1.2 Estados Alterados de la Metilación del ADN

La modificación epigenética más estudiada como hemos dicho anteriormente, ha sido los estados de metilación del ADN, mediada por DNA metiltranferasas (DNMT) como enzimas escritoras, las proteínas TET como enzimas borradores y las proteínas MBD como enzimas lectoras (Drake & Søreide, 2019), usualmente DNMT1 se encarga de la metilación de mantenimiento, esta se da entre las divisiones celulares, mientras que DNMT3A junto a DNMT3B se ocupan de la metilación de novo durante la embriogénesis (R. Wang & Liu, 2019)(Smith et al., 2017), en humanos esa metilación ocurre en el carbono 5 de la citosina en los dinucleótidos 5'-C-Fosfato-G-3'(CpG), en diferentes tipos de cáncer alguna de las tres se puede encontrar desregulada, ya sea por su ausencia o sobre expresión, un buen ejemplo puede ser la regulación negativa de DNMT3A en el carcinoma embrionario, pues es degradado por la ubiquitina ligasa UHRF2, lo que provoca hipometilación general e inestabilidad cromosómica (Jia et al., 2016) y el caso contrario que es la sobre expresión de DNMT1; se asocia a la hipermetilación de las islas CpG, donde se albergan números considerables de genes supresores de tumores (TSG) , como CDKN2A (P16)(P14), TP53 (P53), SMAD4 (DPC4), BRCA1 y MLH1, en canceres como el melanoma (Lee et al., 2014) o la leucemia (Kampa-Schittenhelm et al., 2020)(Vijayakrishnan et al., 2019), estos genes se ven silenciados por la metilación de sus promotores, dando como resultado la no regulación de los procesos de ciclo celular, una vía muy citada es; la vía WNT/β-Catenina, Samadani et al.,(2018) nos refiere a genes supresores como WIF-1 o SFRP1, y esta vía es responsable del desarrollo normal de tejidos, gestionando procesos de actividad génica a través de factor de transcripción β-Catenina.

También existen estudios que reportan silenciamiento epigenético afectando a múltiples genes vecinos, esto se denomina *Silenciamiento epigenético de largo alcance* (LRES) Kang et al.,(2015) nos da el ejemplo del LRES que se da en cáncer de gástrico, afectando el cromosoma 15q25, este silenciamiento también se da por hipermetilación de los promotores en las islas CpG, existen múltiples ejemplos en nuestra revisión, en cáncer de próstata, con el silenciamiento del cromosoma 2q14.2 (Devaney et al., 2011) y en cáncer colorrectal, silenciando el cromosoma 3p22, inhibiendo la expresión de MLH1 un gen supresor de

tumores, o proteínas que son miembros de las E-Cadherinas, lo cual impulsa la metástasis tumoral (Vaiopoulos et al., 2014).

De la misma manera como hemos venido mencionando, los promotores de genes relacionados en el desarrollo y la diferenciación celular suelen estar hipometilados en el cáncer, es decir proto-oncogenes con capacidad inherente para ser oncogenes (Tew et al., 2020), la hipometilación ha sido un poco menos estudiada, pero varios autores aseguran que puede ser incluso un evento más común que la Hipermetilación, Sexton-Oates et al.,(2015) aseguran que la hipometilación puede funcionar como elemento iniciador de inestabilidad cromosómica, traslocaciones, disrupción génica e incluso reactivación de secuencias endoparasitarias como LINE-1 y SINE-1 , lo cual no solo crea microambientes óptimos para el origen de neoplasias malignas, sino que activa oncogenes; como HOXA9, FOXO4 o MYC, y se favorece la diferenciación y metástasis celular.

Muchas de las patologías asociadas a la hipermetilación como a la hipometilación, se dan por alteraciones en la función de las proteínas TET, ya sea que el gen este mutado como en la leucemia mieloide (Kunimoto et al., 2018) o por la metilación del promotor como en el cáncer de mama triple negativo (Medina-Aguilar et al., 2017), las proteínas TET son las encargadas de la desmetilación del DNA al catalizar la oxidación de 5-metilcitosina (5-mc) a 5-hidroximetilcitosina (5-hmC) , luego a 5-formilcitosina (5-fC) y 5-carboxilcitocina (5-caC), en varios tipo de cáncer la ausencia de la 5-hmC sirve como biomarcador y da señales de desregulación epigenética, pues da vía libre a la DNMT3A para metilación aberrante de genes implicados en la expansión clonal (Z. Chen et al., 2017), Necula et al., (2015) nos da el ejemplo de cómo la proteína TET1 es regulada negativamente por una proteína activadora de la señalización de WNT en cáncer gástrico, esta proteína HMGA2 (Proteína A2 de alta movilidad), genera una sobre expresión de oncogenes como HOXA7 y HOXA9, lo cual indica hipometilación en ambos promotores.

Con base en las investigaciones reportadas se pudo estimar que los genes que más se ven alterados en su función, son los genes supresores de tumores por hipermetilación, el gen CDKN2A, que codifica para P16 y P14, importantes supresores de tumores, en cáncer de

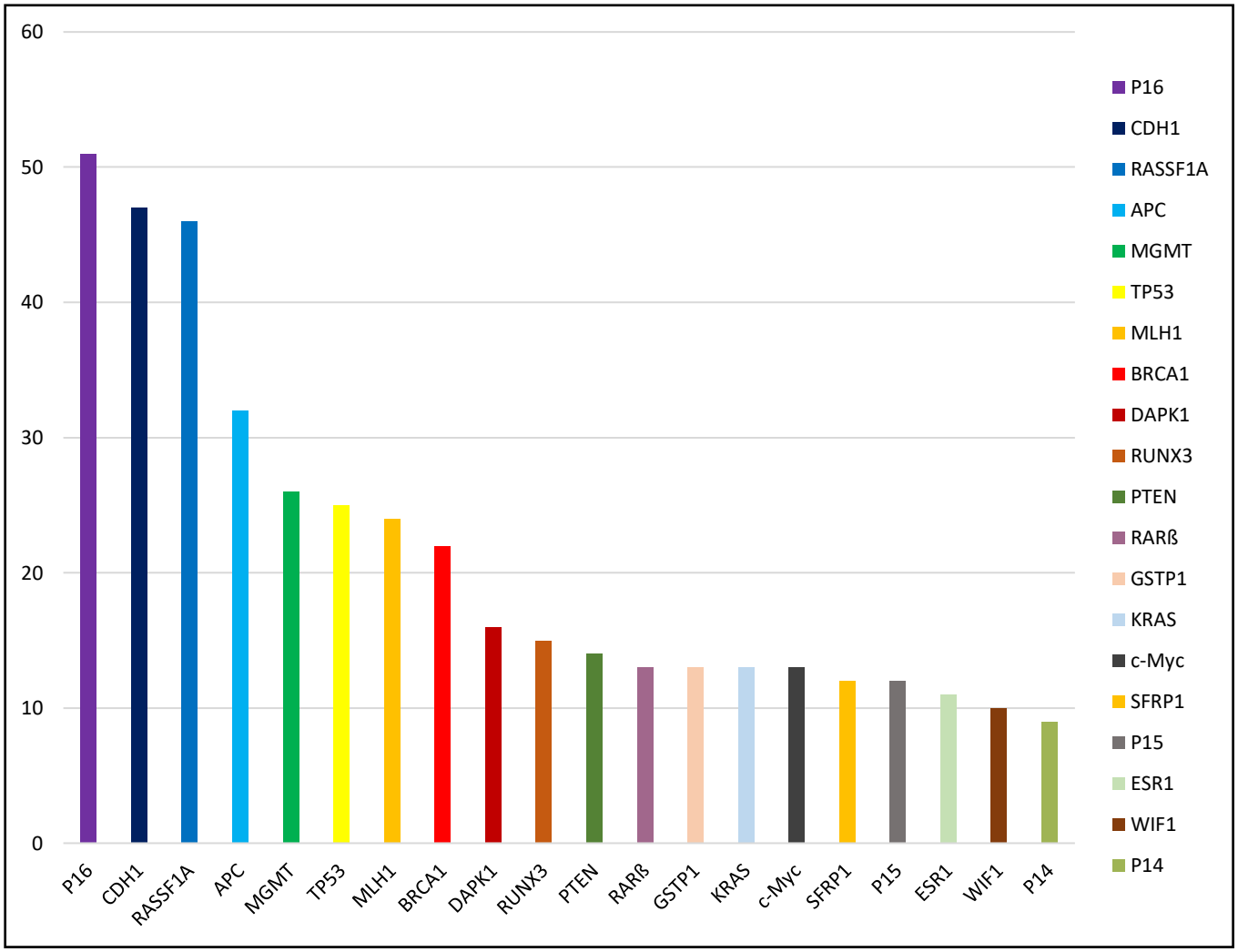
cuello uterino (Y. Di Han et al., 2017)(Na Rangsee et al., 2020)(Ahmed & Adam Essa, 2020) la hipermetilación del promotor se asocia con baja supervivencia y recaída, p16 regula el ciclo celular al adherirse a las quinasas CDK4 Y CDK6 inhibiendo la progresión de la división celular, eso implica que la no acción de P16 se vea reflejada en tumorigénesis , p14 por otro lado también tiene una función importante al proteger a P53, otro supresor tumoral responsable de evaluar el ADN e inducir apoptosis durante el ciclo celular, TP53 también se encuentra hipermetilado en algunos tipos de cáncer como en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (Topper et al., 2017)(Jing et al., 2018)(Hoque et al., 2010), solo que la interacción enzimática que lo silencia se ve mediada por PRMT5 una importante arginina metil transferasa que usualmente metila las histonas.

Otro gen que con mayor frecuencia se hipermetila, es el gen CDH1 que codifica la E-Cadherina, en cáncer de mama (Pradhan et al., 2019)(Rizzolo et al., 2013)(Davalos et al., 2017) este evento es común con el fenotipo triple negativo, lo cual es indicio de un tipo de cáncer más agresivo, teniendo en cuenta que CDH1 es factor de regulación en la transición epitelial-mesenquimatosa, su sobre expresión se asocia a la metástasis celular, otro gen que hace parte de este proceso y eventualmente se reporta hipometilado es TWIST1, que al sobre expresarse, hace parte de la represión de la E-Cadherina, al unirse como factor de transcripción (Su et al., 2018).

El gen RASSF1, es un miembro de la familia de proteínas de asociación de RAS, en cáncer de próstata, el silenciamiento de RASSF1A se ha propuesto como biomarcador de diagnóstico (Waterhouse et al., 2019)(Seo et al., 2017), este gen ejerce como supresor de tumores, pues es requerido en la activación de las quinasas proapoptóticas STK3 y STK4, se reporta silenciamiento de RASSF1A en carcinoma hepatocelular (Nakamura et al., 2019)(Cheng Zhang et al., 2016) (Vedeld et al., 2018), en glioblastoma multiforme (Sexton-Oates et al., 2015) y cáncer colorrectal (Ju et al., 2011), entre otros.

Otros genes que se han descrito con frecuencia son APC, como supresor tumoral en vía antagónica a la señalización WNT (Tekcham & Tiwari, 2016), el gen MLH1 que también actúa como supresor en misma vía(Smith et al., 2017), el gen BRCA1 que ejerce al codificar

proteínas responsables de la reparación del ADN y la vigilancia de este, este gen se relaciona a la deacetilación de histonas y las mutaciones en él se asocian a la heredabilidad del cáncer(Lobo et al., 2019), el gen DAPK1 que desencadena la supervivencia celular, la apoptosis y la autofagia , inducido por el interferón gamma(Carén et al., 2013), todos estos supresores tumorales están hipermetilados en diferentes tipos de cáncer como; cáncer de próstata, colorrectal, de pulmón , leucemia mieloides o linfocíticas (Grafica 3).



Gráfica 3: Genes que frecuentemente se encuentran alterados epigenéticamente

4.1.3 Modificaciones Postraduccionales

Respecto a las modificaciones postraduccionales se describen algunos procesos de manera muy detallada, sin embargo la mayoría de los autores coinciden en la falta de profundización que existe al respecto, un evento del cual existe mucha información es de la histona lisina metil transferasa EZH2, que trimetila el residuo de lisina en la posición 27 de la Histona 3 (H3K27) (R. Zhang et al., 2020), provocando la restricción transcripcional, por ejemplo en el cáncer de pulmón hacen responsable a EZH2 del silenciamiento del factor de diferenciación GDF15 dando pie a la carcinogénesis (X. Lu et al., 2018), en cáncer de mama triple negativo EZH2 regula negativamente a FOSB que ejerce en este cáncer función supresora a pesar de su descripción como oncogén (R. Zhang et al., 2020), otra forma de actuar de esta enzima se da con diferentes actores epigenéticos, en este caso la histona desmetilasa KDM2B, que es especifica de la cola de lisina en H3K4me3 y H3K3me2, esta desmetilación también se asocia la represión transcripcional , en fibroblastos de cáncer de próstata la sobre expresión de KDM2B y EZH2 los dota de capacidad para migrar y adquirir fenotipos cancerosos (Zacharopoulou et al., 2018) en melanoma también ocurre otro proceso en el cual la metilación de histonas mediada por la metil transferasa SETB1, promueve la represión de genes Homeobox (HOX), los cuales son importantes en el desarrollo embrionario, la sobre expresión de SETB1 se relaciona con mutaciones en el gen BRAF, lo cual sigue dando muestra de la estrecha línea entre genómica y epigenética (Lee et al., 2014).

Otra modificación postraduccional mejor estudiada ha sido la deacetilación de histonas, también se asocia al silenciamiento epigenético, por ejemplo Cao et al., (2017) relaciona la histona deacetilasa HDAC1 con la regulación negativa de la expresión de la E-Cadherina , esto implica que la sobre expresión de la HDAC1 se asocie con el mal pronóstico para el paciente en el cáncer de pulmón, por otro lado, Pradhan et al.,(2019) en sus investigaciones farmacológicas con inhibidores de HDAC en cáncer colorrectal, establece que la histona deacetilasa HDAC8 tiene la capacidad de inhibir la apoptosis al reprimir la transcripción de BMF un gen supresor de tumores; en cáncer colorrectal también se registran acciones conjuntas entre las histona deacetilasa HDAC2 Y HDAC1 con la lisina desmetilasa LSD1,

que eliminan las marcas de histona que activan la transcripción, imponiendo el estado H3K27me3, silenciando el gen EPHB3 un gen supresor (Rönsch et al., 2015), en cáncer de mama también se reporta el silenciamiento de CDH1 por la DNMT1 y la HDACI (Pradhan et al., 2019), lo que si se encuentra en común en estos cánceres aparte del silenciamiento de CDH1 ,es la sobre expresión de los genes SNAIL1 Y SNAIL2 inductores de la EMT; de esta manera se confirma una sinergia en las medidas epigenéticas en el desarrollo del cáncer, junto a la unión de correpresores como SNAIL, SLUG o MGMT, controlando los estados de acetilación y metilación de histonas, y de metilación del ADN (Singh et al., 2013).

Sin embargo, el proceso contrario que sería la acetilación de histonas en expresiones aberrantes también se asocia a malos pronósticos, en cáncer de esófago, la histona acetil transferasa KAT3B también conocida como P300, se sobre expresa como consecuencia bien sea de la mutación de su promotor o hipermetilación del mismo (Lopes et al., 2020), en leucemia mieloide crónica, existe una desregulación causada por la acetilación de TP53 en los residuos que pueden bloquear la traslocación existente del promotor, esta acetilación termina inhibiendo la apoptosis mediada por P53 en respuesta al daño del ADN (Koschmieder & Vetrie, 2018), este proceso que acabamos de describir se debe al secuestro que el gen fusión BCR-ABL realiza de la histona deacetilasa HDAC1, induciendo la expresión del oncogén fusionado y aumenta la acetilación en la histona H4, se visualiza como una alteración cromosómica como una traslocación se vale de actores epigenéticos para retroalimentarse positivamente.

La fosforilación por su parte adquiere responsabilidades más versátiles, es un evento químico que esta mediado por quinasas , dado que la misma quinasa puede actuar de diferentes maneras sobre las histonas o diferentes sustratos, un ejemplo es la quinasa AURKA, que al fosforilar la treonina 118 de la histona H3 provoca la descondensación de la cromatina promoviendo la transcripción y lectura de oncogenes (Lopes et al., 2020), por el contrario cuando AURKA fosforila la Serina 10 de la histona H3, promoviendo la marca H3S10P, reprime la transcripción por la condensación de la cromatina, así mismo otros autores como Koschmieder & Vetrie., (2018) en leucemia mieloide crónica explican como la quinasa AURKB al fosforilar la histona H3 e instalando la marca H3S10P promueve el

estado de transcripción activa de los genes BCR-ABL1, haciéndola parte del proceso neoplásico, esta marca también es visible en cáncer gástrico como explica Khan et al., (2016) esta fosforilación mediada por las quinasas p38-MAPK/MSK1 establece un estado de heterocromatina impidiendo la transcripción de genes supresores de tumores. Otro gran ejemplo del papel de la fosforilación es en el cáncer de mama, McCuaig et al., (2017) nos muestran el doble papel que tienen las quinasas PKC, que modulan la estructura de la cromatina para hacerla activa de dos maneras: estructural como complejos de transcripción, y enzimática por fosforilación de las serinas o treoninas en los nucleosomas, y como las fosfatasas de la familia DUSP desfosforilan la histona acetiltransferasa p300 activando la acetilación y la marca activa H3K27, reactivando genes supresores de tumores que son silenciados por las quinasas.

Respecto a la ubiquitinación como a la SUMOilación; se accionan epigenéticamente al interactuar con otras enzimas, por ejemplo, las DNA metiltranferasas, en el estudio de Jia et al., (2016) la Ubiquitina ligasa UHRF1 se sobre expresa en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, y con su sobre expresión asocia las horquillas de replicación de ADN uniendo CpG ligeramente metiladas y marcas de histonas trimetiladas H3K9me3 , de esta manera logra reclutar DNMT1 como a DNMT3A, provocando un estado hipometilado general, haciéndolo inestable y susceptible a mutaciones, las ubiquitinas también actúan en cáncer renal, la ubiquitina ligasa Cullin3 degrada al gen supresor de tumores LATS1 al ser inducida por la proteína SPOP, una proteína que interactúa en la represión transcripcional junto a la HDAC1 (L. Wang et al., 2020), en otro tipo de cáncer, el melanoma Uveal, la ubiquitinación se lleva a cabo por la Ubiquitina-Histona H2A, y el autor plantea la sobre expresión de esta proteína por mutaciones en BRAC1, ya que se silencia al supresor de tumores provocando el fenotipo neoplásico (Herwig-Carl et al., 2019) (L. Wang et al., 2020).

En general todas las modificaciones postraduccionales de histonas pueden desregular el ciclo celular y generar una reacción que desemboque en patologías cancerosas. Varios investigadores nos refieren los pocos avances que existen en investigación de modeladores de la cromatina, sin embargo, existen varios inhibidores de sus acciones, lo cual los hace objetivos terapéuticos teniendo en cuenta la reversibilidad de sus reacciones químicas, lo cual

será objeto de nuestro análisis más adelante.

4.1.4 lncRNA y miRNA

Después de los estados alterados de la metilación del ADN, los modificadores epigenéticos que más se suelen nombrar son los miRNA, en varios artículos se referencio los distintos perfiles de varios miRNA dentro de la tumorigénesis del cáncer y la desregulación de los procesos epigenéticos, los miRNA son RNA no codificantes que regulan procesos epigenéticos al cambiar la expresión de sus genes de RNAm objetivo (Yun Zhang, Pengyuan Yang, 2014) en el melanoma, se describe muy detalladamente un ejemplo, según Lee et al.,(2014) los miRNA adquieren su función como supresores de tumor por que logran interactuar con las proteínas del grupo Polycomb (PcG), aun así muchos de ellos adoptan capacidades oncogénicas o prometastáticas, en su ejemplo él destaca el miR-200c, que regula negativamente el supresor tumoral Bmi-1, proteína del grupo Polycomb que siendo un protooncogén adquiere una función supresora de tumores, dando el fenotipo celular típico del melanoma, restringiendo tanto a Bmi-1 como a CDH1, en este proceso solo en el melanoma actúan múltiples miRNA; miR-149, miRNA-21, MIR-let-7-F entre muchos otros, en cáncer de esófago ocurre exactamente lo mismo, reportan 112 diferentes miRNA de los cuales 74 están regulados negativamente, por ejemplo miR-375 Y miR-100 cuyas funciones son el inhibir el crecimiento celular y la metástasis (Y. Xiao et al., 2019)(Liu et al., 2020), no todo es malo, como ya hemos dicho antes, los miRNA también ejercen como supresores de tumores, en cáncer de mama; el miRNA-34 funge como supresor de tumores al unirse a las dianas de RNAm de oncogenes en la vía NOTCH, inhibiendo su transcripción, por lo cual la ausencia de este miRNA es propuesto como biomarcador en este tipo de cáncer (Imani et al., 2017).

Igualmente los RNA largos no codificantes (lncRNA) están involucrados en el control de la expresión génica, ya que poseen varias actividades reguladoras, como la remodelación de la cromatina al interactuar con modificadores de histonas, regulando la transcripción induciendo las DNMT y la más conocida que es actuar como esponja de miRNA, reprimiendo sus funciones (Y. Xiao et al., 2019), un lncRNA al que se refirieron algunos autores fue

HOTAIR, un lncRNA de la familia de genes Homeobox(HOXC), este lncRNA se expresa de manera aberrante en algunos cánceres al atrapar algunos miRNA como miR-122, un supresor de tumores en carcinoma hepatocelular, además induce la hipermetilación mediada por DNMT3A y DNMT3B, y no solo eso, pues HOTAIR también logra el reclutamiento de la lisina metiltransferasa EZH2 (D. Cheng et al., 2018), en cáncer de pulmón, este mismo lncRNA esta desregulado, se comprobó en los estudios de Fang et al., (2016)que HOTAIR estaba relacionado con la resistencia a la quimioterapia y patogénesis cancerosa, ya que al igual que en el carcinoma hepatocelular logro capturar a EZH2 induciendo la marca H3K27me3, reprimiendo el promotor de HOXA1, un gen responsable de la adhesión celular, además HOTAIR también indujo un aumento de las DNMT3A sobre la DNMT1.

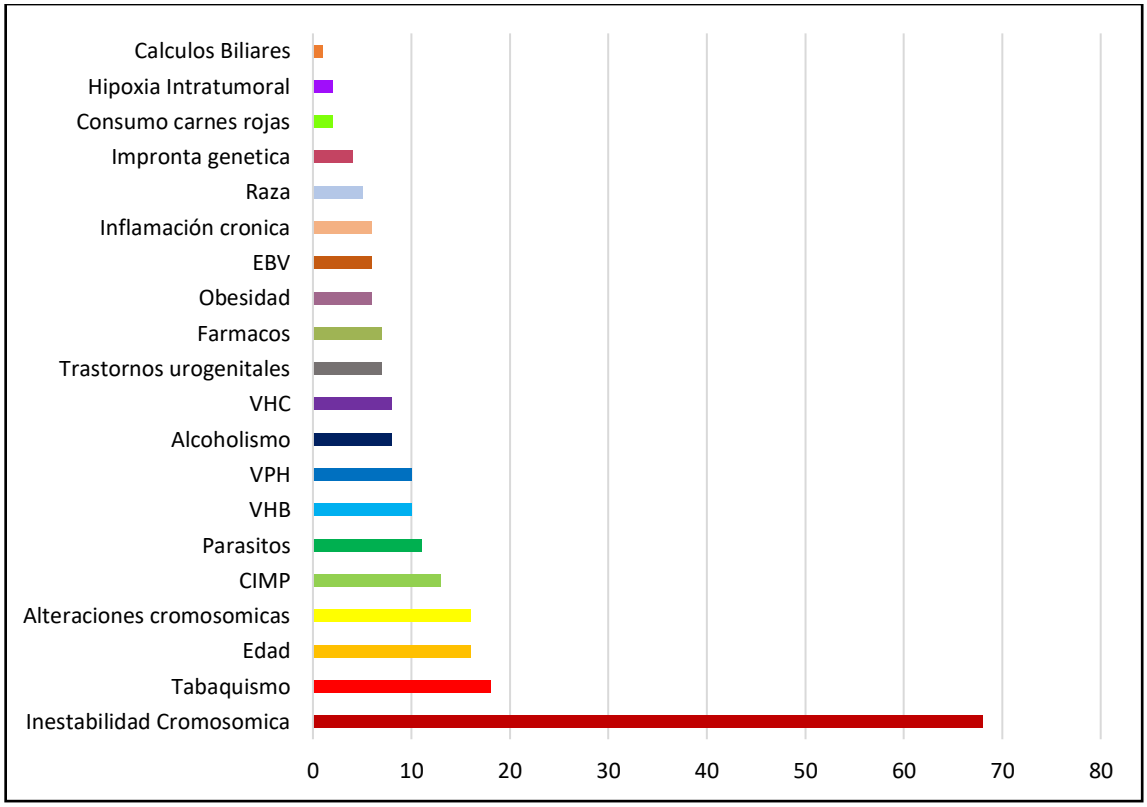
Otro lncRNA que cumple como actor dentro de la carcinogénesis, es LINC01210 en el cáncer de Ovario, Chu Zhang et al., (2019)describe la labor del lncRNA, que trabaja de la misma manera que sus homónimos en los cánceres anteriores, al reclutar la EZH2 para reprimir la acción de KLF4, un factor de transcripción, que se desempeña como diferenciador celular de células madre, apoptosis y respuesta a la inflamación , por tales razones este lncRNA se propone como blanco terapéutico en el cáncer de Ovario.

FAL1 otro lncRNA en cáncer de ovario se asocia con una proteína del grupo Polycomb BMI1, que actúa como represora epigenética al modular la transcripción de promotores supresores de tumores como CDKN1A (p21), FAS, BTG2 y TP53 (Xiaowen Hu et al., 2012), y en cáncer de pulmón de células no pequeñas, el lncRNA DUXAP8 promueve la proliferación celular, migración e invasión , al no permitir la apoptosis inducida por EGR1 y RHOB, de la misma manera lo hace reclutando la histona desmetilasa LSD1 y la metil transferasa EZH2 (Sun et al., 2017).

4.2 ALTERACIONES CAUSALES

Dada la naturaleza reversible de las modificaciones epigenéticas aberrantes, se hace de vital importancia conocer que las provoca, cuáles son esas causas implícitas en los desórdenes relacionados con ellas, sin embargo, muchas investigaciones, en si, la gran

mayoría no se detiene mucho en esa relación causal, de todas maneras se logra determinar que la inestabilidad cromosómica, es producida por mutaciones, por otro lado, las aneuploidías, deleciones, traslocaciones e inversiones, variables que en sí mismas son las causales del cáncer pero que sinérgicamente actúan de la mano regulando modificaciones epigenéticas, también existen otras causas que modifican el microambiente y también harían parte de la acción del genoma como accionador del epigenoma del organismo, por ejemplo la impronta genética y el fenotipo metilador de islas CpG (CIMP) que en esta monografía tomamos como causa, después de esto existen múltiples alteraciones causales que pueden dar origen a las modificaciones epigenéticas, como el tabaquismo, la edad, los parásitos; sobre todo en el caso de la *Escherichia coli* en cáncer gástrico, las modificaciones epigenéticas inducidas por las acciones de los virus en el cuerpo también han sido muy bien descritas, resaltando los virus de hepatitis B (VHB) y C (VHC) en carcinoma hepatocelular y el virus de Epstein Barr (EBV) en cáncer gástrico y renal, el alcoholismo, los fármacos y la obesidad también fueron vinculados como alteraciones causales (Gráfica 4).



Gráfica 4: Causas de modificaciones epigenéticas relacionadas al cáncer

4.2.1 Inestabilidad Cromosómica y Alteraciones Cromosómicas

En muchos casos se pueden asociar las mutaciones como el principal factor en la patogénesis del cáncer, sin embargo muchas de esas mutaciones favorecen microambientes tumorales al facilitar la metilación y silenciamiento de genes supresores de tumores, X. Chen et al., (2019) reporta una mutación puntual en el promotor de una histona lisina metil transferasa de la cual ya hemos hablado, la KMT2C, en cáncer mama, esta mutación se asocia a la edad y origen étnico, en este caso (Chino), la mutación de este gen es abordada como variable independiente, y favorecería microambientes óptimos para el silenciamiento de genes de manera aberrante, otro ejemplo en cáncer de mama es la mutación de p53, esta mutación induce la expresión de EZH2 y la posterior metilación de la lisina 27 en la histona 3, desregulando el gen ZEB1 un represor de la E-Cadherina, una serie de interacciones que da como resultado la metástasis tumoral (Su et al., 2018)(Donaldson-Collier et al., 2019)

En cáncer colorrectal existen otros ejemplos, existe un par de mutaciones somáticas que en su expresión inducen la metilación de sus propios promotores, lo cual reduce su expresión, en el artículo de Preston & Stiffler., (2020) se habla de la mutación del gen LRIG1 y el gen APC, el primero una inmunoglobulina que responde a la inflamación y el segundo un gen supresor tumoral, ambas mutaciones asociadas a la metilación de sus promotores, en este mismo tipo de cáncer también existe el ejemplo del estudio de Symonds et al., (2018) quien identifica al igual que en cáncer de mama, las mutaciones presentes en TP53, KRAS y APC, relacionándolas directamente a la metilación y silenciamiento de BCAT1 e IKZF1, el primer gen codificando para una proteína responsable de la degradación de aminoácidos y la segunda una proteína que ayuda en la remodelación de la cromatina, por lo cual existe una desregulación en varias vías celulares, otro autor también establece una relación entre la mutación de KRAS y la metilación de SEPT9 que está encargado de la citocinesis y suele actuar como supresor tumoral (Danese et al., 2015), y en el estudio de Azad et al.,(2017) registra la misma mutación KRAS y sin correlacionarlos directamente establece como presente la metilación de varios supresores tumorales como CDK2A, APC y MLH1. Finalmente, en el mismo cáncer colorrectal, la mutación del gen BRAF un oncogén que suele

usarse como biomarcador, al compararse en una muestra de 295 tumores, se comprobó que la mutación abarca la totalidad de los cánceres positivos para el fenotipo metilador de islas CpG (CIMP), lo cual derivaba en múltiples silenciamientos y desordenes epigenéticos (Weisenberger et al., 2006).

También es necesario reportar la documentación sobre las mutaciones presentes en las histonas, que terminan teniendo papeles importantes en la manera en que se desarrolla el sarcoma, por ejemplo, la marca de histona mutada H3.3K36M según C. Lu et al.,(2016) altera la actividad de varias metil transferasas como PRC2, EZH2 y SUZ12, al ofrecer un sustrato de mayor área en el nucleosoma, el resultado de esto es una mayor diferenciación de condrocitos y crecimiento celular indiscriminado, el mismo ejemplo es citado por D. Fang et al.,(2017) para los condroblastomas, en donde esta misma marca H3.3K36M se enriquece en vías carcinogénicas, solo que esta vez reduce drásticamente la metilación al inhibir las histona metil transferasas SETD2 y NSD2, promoviendo la expresión de oncogenes como BMP2 y RUNX2 implicados en la diferenciación.

En el cáncer de esófago también existen múltiples mutaciones sobre modificadores epigenéticos, registran mutaciones truncantes en histona lisina metil transferasas KMT2C y KMT2D, ambos sobre la histona 4, también en la histona desmetilasa KDM6A, estas mutaciones que inhiben la acción de estas enzimas, terminan desregulando otras, sobre expresándolas como a EZH2 y KDM1A (Lopes et al., 2020).

Los casos más complejos, son los que se presentan en las leucemias, ya que estas se vinculan a mutaciones y alteraciones cromosómicas como aneuploidías, deleciones o traslocaciones, según Koschmieder & Vetrie., (2018) en leucemia mieloide crónica, las mutaciones en organizadores epigenéticos son comunes, la histona deacetilasa SIRT1, actúa sobre TP53 dando manejo negativo a la respuesta apoptótica, este proceso promueve la adquisición de mutaciones genéticas, deacetilando genes responsables de la reparación del ADN, lo cual se traduce en mutaciones en DNMT3A, TET2, TET3, ASXL1, EZH2, KDM1A, KMT2A, y KMT2D, una lista larga de controladores epigenéticos que desregulan los procesos de lectura de genes.

En las leucemias identificar las traslocaciones es importante para el diagnóstico por subtipos y establecer tratamientos, en leucemia mieloide crónica, la traslocación entre el cromosoma 9 y 22 que da origen al gen fusión BCR-ABL, se autorregula a través de actores epigenéticos como DNMTA1 y EZH2 como ya habíamos mencionado. (Vijayakrishnan et al., 2019), e incluso la metilación de los fenotipos caracterizados por la traslocación BCR-ABL1 son únicos y no se reportan similares en otras leucemias (Nordlund & Syvänen, 2018), en la leucemia linfoblástica aguda, que suele ser una leucemia juvenil, también se caracteriza por rearreglos cromosómicos que son inducidos por acetil transferasas como GNAT, MYST y P300 (Navarrete-Meneses & Pérez-Vera, 2017) todo este proceso estabiliza otros genes fusión que actúan como oncoproteínas, por ejemplo TCF3-PBX1, de esta manera empieza una cascada de desregulación epigenética en la cual se da metilación aberrante del DNA y miRNA alterados. Además de las varias mutaciones en genes involucrados con la regulación epigenética como: KMT2A, CREBBP, EP300, ASLX1, SETD2 entre muchos otros, Guenther et al.,(2008) nos habla de cómo la traslocación t(4;11)(q21,q23) reordena KMT2A y AFF1, lo cual los fusiona dando origen al gen KMT2A-AF4, lo cual cambia por completo la metilación de histonas, impidiéndole silenciar oncogenes de dominio HOX, esto se traduciría en marcas de metilación aberrante H3K79 (Nordlund & Syvänen, 2018), hay otro autor sin embargo que también hace alusión y apunta que la transformación mieloide se da en la mutación TET2 con NRAS, Kunimoto et al., (2018) señala que los alelos de ambos genes mutados cooperan en el silenciamiento de las vías de señalización de MAPK quinasas responsables de modular la expresión de distintos genes, que termina desembocando en la diferenciación de células hematopoyéticas en mieloides en leucemia monocitica crónica (Lipka et al., 2017), la importancia de las enzimas de control epigenético en las leucemias ha sido una de las razones más grandes para los avances en la epigenética, dando como resultado que muchos fármacos epigenéticos conocidos como “Epi-Drugs” ya sean usados en los tratamientos contra el cáncer.

4.2.2 Tabaquismo

El tabaquismo fue la segunda alteración causal. Según Samadani et al.,(2019) el consumo de tabaco tiene interrelación en las alteraciones del metiloma tumoral gástrico, y establece relaciones negativas con los niveles de metilación del DNA, sin embargo no son muy claras sus afirmaciones al igual que en otros artículos sobre todo para cáncer colorrectal, gástrico y de vejiga (Ahmed et al., 2016)(Ta et al., 2020) en cáncer de pulmón se aclara un poco este panorama; en los estudios de Tessema et al.,(2014) reportan que la exposición a los químicos del tabaco metilnitrosourea (MNU) y benzopireno (Benzo-a-pireno-diolepoxido) aumento la metilación dentro de la isla CpG del promotor GATA2, un factor de transcripción que al ser silenciado provoca desregulación en el desarrollo y maduración de células madre. En otro tipo de cáncer, como el cáncer de páncreas, se referencia un gen que suele expresarse en respuesta al tabaquismo, el gen GPX2 que se activa en resistencia al estrés oxidativo del humo del cigarrillo en los pulmones y el benzopireno , este gen da inicia una vía celular en la cual se da la sobre expresión de OAS2 por hipometilación inducida por GPX2, desencadenando una cascada de citosinas en respuesta a la inflamación, ya que OAS2 es un gen de respuesta inmune activando diferentes oncogenes (Champion et al., 2018), de nuevo al cáncer de pulmón, el estrés oxidativo producto del tolueno de bajo nivel del cigarrillo es correlacionado a la hipermetilación del promotor del gen CYP2E1, y causalmente este gen es responsable de la actividad de biotransformación de fármacos en el cuerpo incluido el tolueno, despertando la respuesta inmune y de nuevo activación de múltiples oncogenes (Jiménez-Garza et al., 2015).

Q. Wang et al.,(2020) propone como biomarcadores los promotores metilados de los genes CCNA1, SNCA y ZNF549, como método no invasivo de detección en fumadores con riesgo de cáncer de pulmón, Nguyen et al.,(2019) relacionan el hábito de fumar y la hipermetilación del promotor de RASSF1A el supresor tumoral, no son claras en muchos de los artículos la manera en que el tabaquismo afecta la epigenética, sin embargo, hacen falta más estudios al respecto, sobre todo en cáncer de pulmón.

4.2.3 Parásitos

Los cambios epigenéticos inducidos por parásitos en el organismo humano han sido mejor explicados, sobre todo en el cáncer gástrico, la bacteria *Helicobacter pylori* conduce a la inflamación crónica, según Pirini et al.,(2017) la inflamación causada por la bacteria se asocia a la hipometilación global, aun así la metilación del promotor en cadenas de transferencia genética horizontal de *Helicobacter pylori* en mucosas gástricas inactiva supresores de tumor como COX-2, MLH1 y CDKN2A, la bacteria es referenciada por varios autores como la responsable de la metilación aberrante en cáncer gástrico (Samadani et al., 2018)(Norollahi et al., 2019) Sabry et al.,(2016) también atribuye la metilación de BRAF, KRAS y MGMT a la bacteria. En el linfoma de células B asociado a la mucosa gástrica, *H. pylori* también tiene un papel relevante al secuestrar el miRNA; miR-383, un supresor tumoral que inhibe la activación del gen ZEB2, gen que induce la transición epitelial-mesenquimática, cuando *H. pylori* secuestra a miR-383 se promueve la división celular y la metástasis (Song et al., 2018).

Otro ejemplo diferente se da en el colangiocarcinoma, un cáncer de los ductos biliares, que es parasitado por los trematodos hepáticos *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*, ya que los parásitos tienen tasas de mutación tan altas que logran inducir mutaciones en proteínas TET, en este caso la TET1, desregulando la lisina metil transferasa EZH2 y silenciando genes relacionados en la vía de P53 (Banales et al., 2020).

4.2.4 Virus

Los virus se encuentran representados en 3 tipos de cáncer, el Virus de Epstein Barr (EBV) para el cáncer gástrico, el Virus de papiloma humano (VPH) para el cáncer de cuello uterino, y los virus de hepatitis B (VHB) y C (VHC) en el carcinoma hepatocelular.

El EBV en cáncer gástrico, actúa en la desregulación de las DNA metil transferasas; DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, según Lim et al.,(2016)el gen LMP2A una proteína de membrana del virus activa la transcripción de la DNMT1A y la fosforilación de STAT3 un

gen que activa respuesta inmune, a través de estos sucesos el virus se establece y utiliza los reguladores epigenéticos en su mantenimiento, además de ello en otros artículos se validan niveles de metilación altos en los promotores de ACSS1, FAM3B, e IHH; supresores tumorales (Liang et al., 2014) además de los promotores de P15, P16, P73, TIMP3, CDH1, DAPK y GSTP1 (Alessandrini et al., 2018)(Lim et al., 2016).

El VPH bien caracterizado en cáncer de cuello uterino, inactiva controles celulares a través de proteínas virales E6 y E7 que actúan como oncoproteínas, esto se traduce en inestabilidad genómica y alteraciones epigenéticas, sobre todo en la proteína del retinoblastoma (pRB) y TP53 al interferir con sus vías (Scholl et al., 2019)(Agodi et al., 2015) también se reporta el silenciamiento del supresor tumoral CDKN2A tras la transcripción de la E7 del virus (Y. Di Han et al., 2017) en otros estudios, por ejemplo Higareda-Almaraz et al.,(2016) propone la acción de E6 y E7 en el silenciamiento de Gal-7, una Galectina que induce la respuesta inmune a través de las interacciones con células madre, lo cual altera los procesos apoptóticos en la vía TP53. Incluso se proponen marcadores de genes metilados como pronóstico de riesgo de cáncer de cuello uterino al poseer el virus, Kocsis et al.,(2017) establece relaciones entre la metilación del gen POUF4F3 con el riesgo de desarrollar el cáncer al ser portadora del virus, ya que el gen se metila en respuesta a la lesión intraepitelial de alto grado, los mecanismos de silenciamiento no solo funcionan a través de E6 y E7, Fullár et al.,(2020) detecta silenciamiento del gen TFP12 un supresor tumoral por miRNA , en este caso el miR-23a que se sobre expresa en respuesta al virus inhibiendo la traducción de TFP12, además de promover la hipermetilación del gen.

Por último el VHC y VHB, actúan de manera recurrente en el carcinoma hepatocelular; Hamdane et al.,(2019) asegura que los cambios epigenéticos inducidos por el VHC en el organismo persisten aún después de la respuesta virológica (Vedeld et al., 2018) y estos cambios se asocian a las patologías carcinogénicas en el hígado, el autor relaciona al virus con las modificaciones en la marca de histona H3K27ac, ya que al alterarse los niveles de acetilación en las histonas, se suprimen o sobre expresan algunos genes, aclarando que los errores traduccionales se dan por repuestas inflamatorias al virus, dentro de los genes desactivados menciona a SOX9 y SPHK1 genes que actúan como supresores tumorales en la

vía del factor de necrosis tumoral TNF-α, otro mecanismo es expuesto por Wilson et al., (2017), en el cual la proteína X del virus de la hepatitis B (HBx) altera la metilación influyendo en la actividad de las DNMT y recluta la histona acetiltransferasa P300 induciendo la expresión de la interleucina 8 (IL-8) y el antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA) que están involucrados en la inflamación, otro autor Cheng Zhang et al.,(2016) asocia la metilación HOXA9, RASSF1 y SFRP1 y el VHB, mientras que para el VHC el gen que suele estar metilado es CDKN2A, aunque no explica muy bien el mecanismo de cómo se da en ambos casos.

4.2.5 Edad

La edad se asocia a los patrones normales de metilación en el ADN y la predisposición a mutaciones, en cáncer de pulmón y de mama, el autor Ambatipudi et al.,(2018) nos introduce a los términos; aceleración epigenética intrínseca a la edad (IEAA) y reloj epigenético, como marcadores de envejecimiento basados en la metilación del DNA, puntualmente se ven porcentajes más altos de metilación en cáncer de mama postmenopáusico que en casos juveniles (Drake & Søreide, 2019), como muchos autores explican, las alteraciones aberrantes en la epigenética del organismo son causadas de manera aleatoria durante toda la vida, y por lo tal se van acumulando en el tiempo, y es una de las razones de descontrol epigenético asociado a enfermedades como el cáncer (Ahmed et al., 2016)(Herwig-Carl et al., 2019).

4.2.6 Impronta genética

Según Ferguson-Smith.,(2011) la impronta genómica es “un mecanismo epigenético que controla la expresión mono alélica de los genes y se regula a través de la metilación del ADN especifico de alelos derivados de gametos”, este proceso no se encuentra bien descrito en canceres, y es muy importante, porque la desregulación en este proceso da lugar a síndromes como el de Prader-Willi y de Angelman, pero en el artículo de Vaiopoulos et al.,(2014) se

reporta que la perdida de impresión (LOI) de las marcas de metilación, del gen de factor de crecimiento IGF2 que regula procesos del metabolismo de azucares en el cuerpo , conduce a la expresión aberrante de copias heredadas por vía materna que normalmente deberían estar reprimidas epigenéticamente, de esa manera el gen expresado de manera errónea actúa como oncogén en cáncer colorrectal, generalmente la metilación de novo por DNMT1A normaliza los procesos de impronta genética, sin embargo la LOI puede conducir a la represión de marcas reprimidas (Yagi et al., 2019).

4.2.7 Otras causas

Se han logrado detectar disparidades epigenéticas en cáncer de mama, en un fenotipo más agresivo conocido como cáncer de mama inflamatorio, presenta diferentes perfiles epigenéticos entre mujeres de raza afroamericana y mujeres blancas americanas, al parecer los patrones normales de metilación cambian, La raza y el origen étnico reflejan las exposiciones ambientales compartidas que a su vez moldean los perfiles epigenéticos y el riesgo de diferentes enfermedades (Faldoni et al., 2020)(X. Xiao et al., 2016).

Las lesiones ulcerosas ya sean causadas por ácidos biliares o gástricos, la cirrosis por el alcoholismo, la inflamación crónica, suelen activar marcadores intestinales en las células epiteliales, comenzar la respuesta inmune, induciendo la metilación de varios genes, por ejemplo de DKK1 en cáncer gástrico (W. Lu et al., 2020) y en cáncer de esófago; la hipometilación de DNA que lleva a la sobre expresión del oncogén C-Myc (Xu et al., 2020), en carcinoma hepatocelular la baja expresión de miRNA que actúan como supresores de tumores; miR-18a, miR-221, miR-222 y miR-224, se asocia a la cirrosis (T. S. Han et al., 2018).

Otra causa que también es muy discutida, pero de la cual no se encuentran mecanismos muy claros, es la obesidad o el ejercicio físico, ya que un buen estado físico se asocia a un

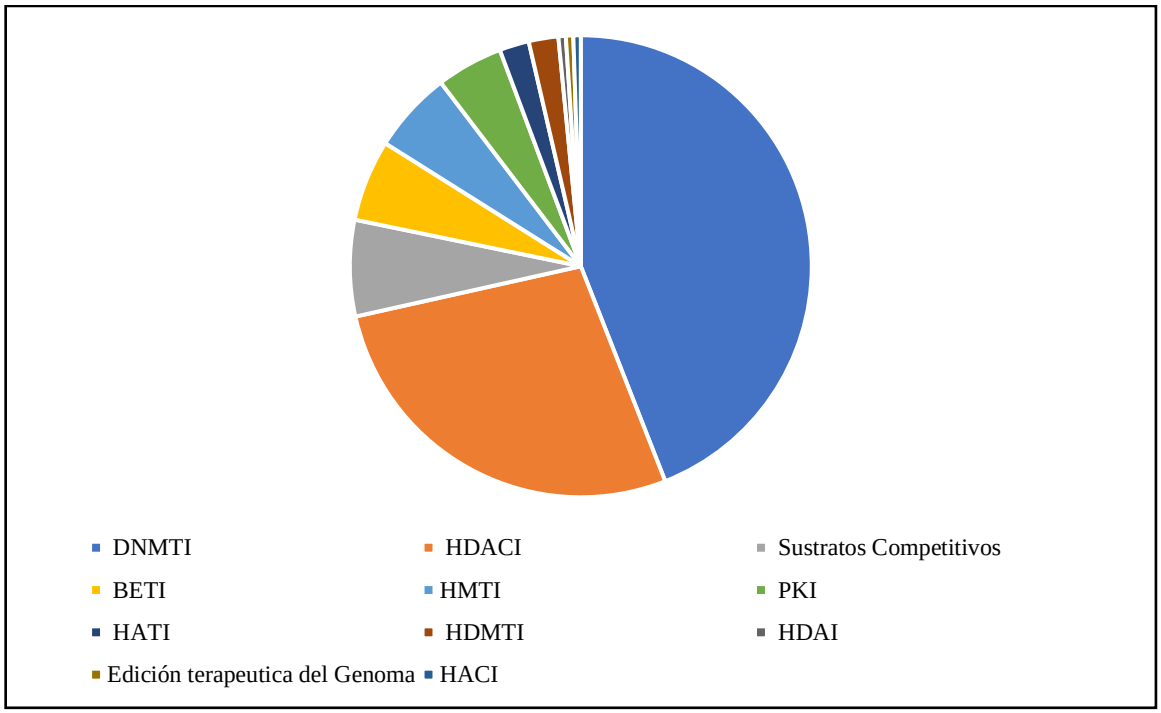
mejor estado del metiloma, por otro lado, la obesidad se vincula a un fenotipo CIMP, lo cual silencia genes como RASSF1A o APC (Boyne et al., 2018).

4.3 TRATAMIENTOS EPIGENETICOS

Dado que en los últimos años se han logrado varios avances en el conocimiento de las modificaciones epigenéticas en la patogénesis del cáncer, hoy en día se han desarrollado medicamentos que tienen como objetivo el epigenoma para el tratamiento del cáncer, y en varios artículos se identificaron propuestas del uso de estos y la respuesta de las personas al tratamiento con ellos.

Los tipos de medicamentos que han sido reportados hasta el momento son los inhibidores de DNA metil transferasas (DNMTI), los inhibidores de histonas deacetilasas (HDACI), así como los sustratos competitivos, Bromodominio e inhibidores terminales adicionales (BETI), los inhibidores de histona metiltransferasas (HMTI), los inhibidores de fosfatasas y quinasas (PKI), los inhibidores de histona acetil transferasas (HATI), los inhibidores de histonas desmetilasas (HDMTI), los inhibidores de histona acetil transferasa (HACI) y la edición terapéutica del genoma (Grafica 5).

Todos estos medicamentos toman el nombre de epi-drugs, y en ningún tipo de cáncer se usan de manera individual para el tratamiento, lo cual implica que, a pesar de utilizarse, siempre se hace de manera combinada con quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia.



Gráfica 5: Tipo de tratamientos epigenéticos

Tabla 1: Medicamentos epigenéticos utilizados en tipo específico de cáncer

Cáncer	Tratamiento
Leucemia Mieloide	DNMTI, PKI, HMTI, HDACI
Cáncer De Mama	DNMTI, HDACI, BETI, PKI, HDMTI, Sustratos Competitivos, HDAI, HMTI
Carcinoma Hepatocelular	DNMTI, HDACI, HMTI, BETI, PKI
Cáncer De Pulmón De Células No Pequeñas	DNMTI, HDACI, Sustratos Competitivos, BETI
Cáncer Colorrectal	HDACI, DNMTI, HMTI
Cáncer De Páncreas	HDACI, HATI, DNMTI, HDMTI, PKI

Varios (Enfoque General)	DNMTI, HDACI, HDMTI, Sustratos Competitivos
Carcinoma Nasofaríngeo	DNMTI
Cáncer De Ovario	HDACI, BETI, DNMTI, Sustratos Competitivos
Cáncer De Endometrio	DNMTI
Cáncer De Cuello Uterino	HDACI, DNMTI, Sustratos Competitivos
Cáncer De Vejiga	Sustratos Competitivos, DNMTI
Cáncer De Vulva	Sin relación
Cáncer De Próstata	DNMTI, HATI, HDACI, HMTI, BETI
Cáncer De Esófago	DNMTI, HDACI
Cáncer De Testículos	
Cáncer De Vesícula Biliar	
Cáncer Gástrico	DNMTI, HDACI
Glioblastoma Multiforme	BETI, HDACI, DNMTI, HMTI
Melanoma	DNMTI
Melanoma Uveal	
Leucemia Linfoide	PKI, HDACI, BETI, Sustratos Competitivos
Hepatoblastoma	PKI
Meduloblastoma	
Tumor Neuro ectodérmico Primitivo Del SNC	
Ependimoma	
Neuroblastoma	PKI, BETI, DNMTI
Sarcoma	Sin relación, HMTI
Melanoma	DNMTI, HDACI
Cáncer Renal	HDACI

Colangiocarcinoma	HDACI
Metástasis Cerebral	Sin relación
Cáncer Oral	DNMTI, Sustratos Competitivos, HDACI
Carcinoma De Células Basales	HDMTI
Cáncer De Células Escamosas De Cabeza Y Cuello	HMTI
Cáncer Nasofaríngeo	DNMTI

4.3.1 Inhibidores de DNA metil transferasa

Están divididos en dos: inhibidores de análogos de citosina e inhibidores de análogos de no nucleótidos, los análogos de citosina pueden incorporarse en el esqueleto de ADN o ARN para reemplazar C5 de citosina con N-5 y perturbar la metilación, así como inducir la degradación de DNMT (Lee et al., 2014), dentro de los inhibidores de análogos de citosina se encuentra el medicamento 5-aza-citidina (Azacitidina) y los demás dentro de los cuales se encuentran 5-aza-2'-desoxicitidina (decitabina), zebularina, SGI-110, fazarabina, pseudois citidina, entre muchos otros (Y. Lu et al., 2020). Los DNMTI son los epi-drugs usados en la mayoría de los cánceres (Tabla 1).

Podemos encontrar ejemplos de las terapias combinadas con Azacitidina en cáncer de mama (Connolly et al., 2017), leucemias mieloides (Savona et al., 2018) y cáncer colorrectal (Azad et al., 2017), glioblastoma (Mardi et al., 2019) entre muchos otros, la azacitidina es un medicamento oral que ayuda en pacientes que han adquirido resistencia a la quimioterapia y radioterapia, permitiéndoles re expresar genes supresores de tumores con la desmetilación de sus promotores, de la misma manera la Decitabina es usada de manera no tan recurrente como la azacitidina, pero ya está aprobada en el tratamiento de las leucemias mieloides (Gore et al., 2017) y el cáncer de Ovario (Matei et al., 2018), lo cual le permite a los pacientes reaccionar de mejor manera a las quimioterapias con cisplatino.

4.3.2 Inhibidores de histona deacetilasa

Las HDACI pueden rectificar el estado de acetilación aberrante de las histonas y las proteínas que no lo son, reactivando genes supresores de tumores; existen HDACI de ácido hidroxámico; que se unen al átomo de zinc en los sitios catalíticos de las histonas deacetilasas inactivándolas (Vorinostat, Belinostat, Panobinostat, resminostat, givinostat, pracinostat, abexinostat y quisinostat) , las HDACI de péptidos cíclicos; que actúan mediante reacciones de reducción del glutatión liberando un tiol que se une al zinc de la HDAC (Romidepsin), las HDACI de ácido valproico; aumentan la acetilación de la histona H3 y H4 y desmetilación de genes diana (Fenilbutirato, AR-42, Pivanex), los HDACI de derivados de benzamida; poseen un grupo 2'-aminofenilo que se une al sitio especifico de los HDAC de clase 1 (Entinostat, Tacedinalina) (Y. Lu et al., 2020)(Y. Cheng et al., 2019).

Los HDACI más utilizados son el Vorinostat y el Belinostat, en cáncer colorrectal el Vorinostat también es usado para medir la efectividad de nuevos HDACI, ya que ha sido de los pocos epi-drugs que han sido aprobados en el tratamiento del cáncer actualmente , su medida suele ser la reactivación de p21 en el proceso apoptótico del ciclo celular (Biswas et al., 2018) en el melanoma el uso de los HDACI tiende de igual manera a restaurar las funciones supresoras de varios genes al reactivarlos después de silenciamientos epigenéticos, genes como APAF1, caspasa-8 y P16, y mejora la sensibilidad a la quimioterapia e inmunoterapia (Lee et al., 2014).

4.3.3 Bromodominio e inhibidores terminales adicionales

Los BET son una familia de proteínas que contienen dos bromodominio en tándem N-terminales y un C-terminal, formando complejos de asociación con HDAC, estimulando la actividad transcripcional debido a sus capacidades de ensamblarse a los residuos de lisina hiperacetilados en las histonas (Iniguez et al., 2018), los BETI se basan en la interrupción de la interacción BET-Histonas acetiladas, los BETI utilizados en cáncer son la tienodiazepina JQ1, I-BET762, I-BET151, GS-5829, CPI-0610, TEN-010, OTX-015 y ZEN003694. (Y. Lu et al., 2020), en neuroblastoma Iniguez et al.,(2018) propone el uso de BETI JQ1 y I-BET151 para tratar la amplificación del oncogén MYCN, ya que como cáncer juvenil no presenta

muchas mutaciones sin embargo reportan la necesidad de terapias combinadas ya que los pacientes suelen presentar resistencia, aun así en cáncer de ovario, se demuestra que los BETI logran inhibir la transcripción de MYC aumentando la apoptosis (Smith et al., 2017), en cáncer de próstata también se reportan varias pruebas controladas con BETI , con el medicamento enzatulamida, aunque se realiza la precisión de que al dirigirse a vías transcripcionales, los medicamentos epigenéticos no logran especificidad en células cancerosas, lo cual trae efectos medianamente tóxicos (Ge et al., 2020) en cáncer de mama al realizarse quimioterapia con inhibidores tirosina-quinasa (TKI) se suele activar la expresión de MYC cuando se deja de fosforilar el oncogén FOXO, este evento inoportuno se ha solucionado mezclándolo con el inhibidor de BRD4 ; I-BET151, de esta manera mejora la respuesta de las pacientes a la quimioterapia (Matkar et al., 2015), en los estudios de Davalos et al.,(2017)para cáncer de mamá, también reporta el uso de JQ1 en terapia combinada con la TK1 fulvestrant degradador del receptor de estrógenos, en busca de agotar MYC al impedir su transcripción.

4.3.4 Sustratos Competitivos

Los miRNA se vuelven objetivos terapéuticos dado su doble función ya sea como supresores de tumores u oncogenes, la sobre expresión de miRNA que actúan como oncogenes se pueden regular por oligonucleótidos anti-miRNA, enmascaramiento de miRNA o esponjas de miRNA como muchos lncRNA, todos estos son simplemente secuencias complementarias de RNA (Maradeo & Cairns, 2011), unos ejemplos son el Patisiran un miRNA de interferencia (ARNip) en leucemias mieloides, o RNA miméticos formulados con liposomas que funcionan como imitadores de miRNA o antagonistas de miRNA como el miR-34a en cáncer de mamá (Y. Lu et al., 2020), en cáncer de pulmón se utilizan plásmidos que interfieran con la supresión de los miR-99 supresores tumorales que son captados por las cadenas de RNAm del factor de crecimiento FGFR3, se utilizan por lo tanto cadenas análogas al RNAm de FGFR3 inhibiendo el silenciamiento de miR-99, permitiéndoles posteriormente regular la arginina metil transferasa PRMT5 (Jing et al., 2018), otro ejemplo terapéutico muy bueno de los ncRNA es en cáncer de ovario, Chu Zhang et al.,(2019)

proponen al lncRNA MEG3 para dirigirlo a los loci específicos de la lisina metil transferasa EZH2 para que reconozca estructuras triples de ARN-ADN, regulando la vía del factor de crecimiento TGF-β, ya que MEG3 junto a EZH2 inhiben la marca de histona H3K27me3, disminuyendo la expresión de genes, por otro lado en cáncer de vejiga, también se han utilizado plásmidos que transportan RNA de horquilla corta (shRNA) para regular al lncRNA TUG1, ya que TUG1 silenciaba al miRNA; miR-194-5p, que actúa como supresor tumoral (Yu et al., 2019) de esta manera al igual que con los otros epi-drugs se mejora la respuesta de los pacientes a las diferentes terapias químicas contra el cáncer.

4.3.5 Inhibidores de histona metiltransferasa- Inhibidores de histona desmetilasa

Los inhibidores de histonas metil transferasas están dirigidos a EZH2, usualmente actúan como cofactores de la metil transferasa, los que encontramos en la bibliografía fueron EPZ-6438 (Tazemetostat) y el Pinometostat. Por otro lado, los inhibidores de histona desmetilasa, se dirigen a LSD1, están agrupados en 4 clases, los inhibidores reversibles de los polipéptidos o monopéptidos, derivados irreversibles de inhibidores de la monoamino oxidasa, fusiones diseñadas racionalmente de moléculas activas y los compuestos que inhiben la monoamina oxidasa (Y. Lu et al., 2020).

El tazemetostat es utilizado para inhibir a EZH2 en sarcoma y lograr la expresión de INI1 un fuerte supresor tumoral, y ha sido el último de los epi-drugs en ser aprobado por la FDA de Estados Unidos (Italiano, 2020)(Tabla 2).

4.3.6 Inhibidores de fosfatasas y quinasas

Los inhibidores de quinasas y fosfatasas son más usuales en el tratamiento contra el cáncer, pues no solo son usados en respuesta a errores epigenéticos, sino que también ayudan en regulación de ciclo celular por mutaciones, por ejemplo el uso de los inhibidores de tirosina quinasa (TKI) en leucemia mieloide crónica en respuesta a la mutación BCR-ABL (Gambacorti-Passerini et al., 2011) en cáncer de mama se usa el inhibidor de tirosina-quinasa, lapatinib, para bloquear las vías de transcripción del receptor de crecimiento HER2 ,

reclutando a la histona metil transferasa MLL2, lo que muchas veces causa resistencia, razón por la cual se combina con otros epi-drugs como los BETI (Matkar et al., 2015).

4.3.7 Edición terapéutica del genoma

Consiste en una terapia de metilamiento, mediante la edición precisa de genes en loci, a través de RNA sintético guía (H. Wang et al., 2018), el ejemplo que propone el autor es el plásmido dCas9-KRAB que induce la metilación del gen GRN reduciendo la invasión y crecimiento tumoral en cáncer de hígado.

4.3.8 Medicamentos Aprobados

Tabla 2: Medicamentos Aprobados, Recuperado y modificado de (Y. Cheng et al., 2019)

MEDICAMENTO	NOMBRE CLÍNICO	TIPO DE MEDICAMENTO	AÑO DE APROBACIÓN
Azacitidina	Vidaza	DNMTI	U.S. FDA (2004)
Decitabina	Dacogen	DNMTI	U.S. FDA (2006)
Vorinostat	Zolinza	HDACI	U.S. FDA (2006)
Romidepsin	Istodax	HDACI	U.S. FDA (2009)
Belinostat	Beleodaq	HDACI	U.S. FDA (2014)
Panobinostat	Farydak	HDACI	U.S. FDA (2015)
Chidamide	Epidaza	HDACI	China FDA (2015)
Tazemetostat	Tazverik	HMTI	U.S. FDA (2019)

5. CONCLUSIONES

La presente monografía presenta datos que comprueban la responsabilidad de las modificaciones epigenéticas en la patogénesis del cáncer, se identifican el tipo de modificaciones epigenéticas y su desarrollo en la carcinogénesis, que tipo de causas se relacionan al origen de las alteraciones epigenéticas y los medicamentos de orden epigenético usados para combatir el cáncer. todo lo cual lo podemos concluir así;

- La metilación aberrante del ADN, inestabiliza el genoma, activando oncogenes y silenciando genes supresores, las modificaciones postraduccionales alteran los estados de la cromatina permitiendo la trascripción de oncogenes e inhibiendo genes supresores, los ncRNA tienen múltiples funciones dentro del ciclo celular, y como actores epigenéticos pueden alterar de manera negativa a otras enzimas promoviendo el origen de neoplasias malignas.
- Los genes que presentan más alteraciones de origen epigenético fueron; CDKN2A (P16), E-Cadherina, RASSF1A y APC como genes supresores de tumores, MGMT como gen responsable de la reparación del ADN induciendo la metilación, los oncogenes más nombrados fueron C-Myc y KRAS.
- Las mutaciones fueron las causas más frecuentes de la regulación errónea de los procesos epigenéticos, lo cual desmiente hipótesis de independencia del epigenoma del genoma particular de cada individuo.
- Los eventos exteriores al organismo como los virus, los parásitos, el tabaquismo, el alcohol; no dan muestras claras de cómo se afecta el epigenoma de manera significativa, sin embargo, es necesario realizar mayores investigaciones de causas externas que alteren actores epigenéticos.
- Los medicamentos de orden epigenético no tienen alta precisión sobre las células cancerosas, dado que actúan sobre vías celulares específicas, por lo cual deben usarse de manera combinada con otros tipos de tratamiento como la quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia, los epi-drugs más utilizados fueron los DNMTI y los HDACI, muy por encima de los otros tipos de medicamento, por ejemplo, los sustratos competitivos, los BETI y los HM

6. RECOMENDACIONES

- Hay escasas publicaciones de estudios realizados en Colombia acerca de los procesos epigenéticos en el cáncer, por lo que se recomienda profundizar en ellos.
- Es posible consultar con mayor enfoque, dado que las alteraciones epigenéticas actúan de manera muy distinta en diferentes tipos de cáncer, sobre todo en canceres sólidos y hematológicos, para mayor especificidad es necesario profundizar por tipo de cáncer y de modificación epigenética.
- Son necesarios más estudios de como factores externos alteran de manera errónea el epigenoma humano.
- Es necesario unificar conceptos del fenotipo metilador de islas CpG (CIMP) ya que se usa de manera recurrente en la mayoría de los artículos, pero no siempre de la misma manera, en este artículo fue tomado como relación causal adherida al genotipo de cada individuo.

7. ANEXOS

Tabla 3: Anexo relación Cáncer-Genes-Modificación Epigenética-Autores

Cáncer	Genes	Modificaciones	Autores
Leucemia Mieloide	ABCB1, ABL1, BNIP3, BRINP1, CALCA, CDH1, P57, DAPK1, DKK3, EFNA5, EFNB2, EPHB4, ESR1, FHIT, HCK, LATS2, MME, MYOD1, P15, P16, P21, PPP1R13B , PTEN, SFRP2, SFRP5, SYK, THBS1, THBS2, TP53, TP73, WIF1, BCR-ABL1, LHX2, PRKN , PLCD1, RASSF1A, SOCS1, CHEK2, FOXO3, NRAS, SPRY2, TUG1, PTPRC, LIN9, OGT, AKAP12, BMP4, RARß, RASSF4, ASXL1, CEBPA, IDH2, NPM1, RUNX1, FOXG1, VSTM2A, WT1, ZIC1, ZIC4, ZNF135, CD274, CTLA4, PDCD1, PDCD1LG2, c-Myc, CDC25C, CORO1C,	Acetilación de Histonas, Hipermetilación del ADN, miRNA, Deacetilación de Histonas, Hipometilación del ADN, Fosforilación, Ubiquitinación, Desmetilación de Histonas, lncRNA, Metilación de Histonas	María del Pilar Navarrete-Patricia Pérez-Vera 2017, (Koschmieder & Vetrie, 2018), (Sharifi et al., 2020), (Kunimoto et al., 2018), (Q. Li et al., 2019), (Kampa-Schittenhelm et al., 2020), (Lipka et al., 2017), (Richardson et al., 2016), (Garzon et al., 2014), (Gore et al., 2017), (H. Zhang et al., 2019), (Laille et al., 2015), (Savona et al., 2018), (Dimopoulos & Grønbæk, 2019), (Kazachenka et al., 2019)

	CTSA, CTSD, DGKA, NDFIP1, NLRX1, PAX5, PECAM1, RAG1, RAG2, RAPGEF2, TMEM38B		
Cáncer De Mama	APC, CDH1, CTNNB1, BAX, BCL2, P21, p27, PTEN, TP53, C1orf198, CARD17, CASP1, CLINT1, INSL5, OR52A1, SAMM50, SOCS1, SOX6, ST3GAL4, CAV1, CLU, GAPDH, POU5F1, SOX2, ARH1, BRCA1, CCND2, CDH13, CDH3, CYP1B1, EFEMP1, ESR1, GSTP1, HOXA5, MGMT, P14, P15, P16, RARß, RASSF1A, THBS1, TIMP3, TWIST1, ABCC5, ACSL6, AFF4, AKAP8,	Hipermetilación del ADN, lncRNA, miRNA, Deacetilación de Histonas, Hipometilación del ADN, Acetilación de Histonas, Fosforilación, Metilación de Histonas, Desmetilación de Histonas	(Jiménez Illera & Cárdenas, 2011), (Drake & Søreide, 2019), (Khan et al., 2019), (Lee et al., 2018), (Pradhan et al., 2019), (Rizzolo et al., 2013), (Medina-Aguilar et al., 2017), (Matkar et al., 2015), (Stefansson & Esteller, 2013), (Becker et al., 2020), (Méndez-Catalá et al., 2013), (Felts et al., 2015), (Stein et al., 2010), (Gao et al., 2018), (Hsieh et al., 2020) , (Yan et al.,

	AKT1, ARHGAP32, ARID1B, ATP4A, BCL10, BCL11B, BPTF, BUB1B, SYNE3, CACNA1D, CALCR, CANT1, CARD10, CEP83, CCN1, CDKN1C, CSH1, CSMD1, ACKR3, DLG3, DOCK2, DOCK8, DSE, EDNRB, EGR2, EIF1AX, EPHA1, ERG, FAM171A1, FAM92B, FANCA, FGFR1, FMN2, STK19, GRB2, GRM8, MROH2B, HERPUD1, HIP1, HOXA13, HOXD13, ITGA4, NMRK2, MAP7, MCHR1, MED1, MED12L, MEF2C, MSH2, MTOR, MTUS2, MUC2, MYH11, MYO18B, MYO1B, NEK2, NEURL4, NFE2L2, NTRK1, NUAK1, NUP98, ODF4, OFD1, PABPC1, PC, PIK3R5, PKD1L2,		2020), (Davalos et al., 2017), (McCuaig et al., 2017) , (Ham et al., 2019), (X. Chen et al., 2019), (Boyne et al., 2018), G. H. Tang et al., 2018), (Gianfredi et al., 2017), (Connolly et al., 2017), (Ambatipudi et al., 2018), (Mahauad-Fernandez et al., 2015), (Imani et al., 2017), (Y. Wen et al., 2017), (Faldoni et al., 2020), (Su et al., 2018), (André et al., 2020), (Ruishan Zhang et al., 2020)

	PLB1, PMS2, PNN, PNPLA7, PRF1, PROKR2, PTPN12, RAC1, RALGDS, RET, RIPK1, RNF103, RUFY1, RUNX1, SATB2, SDHB, SDHD, SHANK1, SLC25A48, SMARCA4, SSX1, STAT6, SYK, TGFBR2, TLX3, TNFRSF17, TNFSF8, TPM3, TRAK1, TRIM33, TRPS1, TRPV6, VTI1A , AKT, BCL2L1, c-Myc, ERBB2, FOXO1, BRCA2, PITX2, RUNX3, FBP1, HIF1A, LDHA, PKM, CTCF, EGR1, SP1, WT1, RELN, CEMIP, SREBF1, TDG, DKK3, ESYT3, FKBP10, SCGB3A1, ITGA5, TINAGL1, WIF1, WNT1, CCL2, ZEB1, GRM1, RFX3, STXBP5, TERT, PRKAA2, CYP19, BST2, CTSL2, MATN4, NOTCH1, TGFB1,		

	AGT, GATA3, HOXA1, MOGAT2, NTSR2, SOCS3, TCF7L, TJP3, SNAI2, SNAI1, ZEB2, ATM, PALB2, RAD51B, XRCC3, FOSB		
Carcinoma Hepatocelular	P16, CTNNB1, TP53, ALB, CDH1, CYP1A2, G6PC, HNF4A, SLC10A1, TAT, APC, AXIN1, DKK3, FZD7, SFRP1, WIF1, WNT3A, BRCA1, KLF4, PTPRD, SOX9, SPHK1, TSC2, CCND2, CDH13, CDO1, CNRIP1, DCLK1, GRIN2B, GSTP1, NPTX2, RASSF1A, RUNX3, SEPTIN9, TFPI2, TIMP3, TWIST1, VIM, ZSCAN18, ACTL6B, ARF1, CASD1, DGK1, E2F1, FOXO3, HIC1, LDHB, MAP3K4, MMP14, NEFH,	Hipermetilación del ADN, miRNA, Hipometilación del ADN, Deacetilación de Histonas, Fosforilación, lncRNA, Metilación de Histonas	(Jiménez Illera & Cárdenas, 2011), (Drake & Søreide, 2019), (Gailhouste et al., 2018), (Uribe et al., 2018), (Hamdane et al., 2019), (Vedeld et al., 2018), (Wilson et al., 2017), (Li et al., 2016), (H. Wang et al., 2018), (Cheng et al., 2018), (Tian et al., 2020), (Yan et al., 2020), (M. Lu et al., 2019), (Oussalah et al., 2018), (Y. Cheng et al., 2019), (Cheng Zhang et al., 2016), (Z. Chen et al., 2017), (Al-Abdulla et al., 2019), (Nakamura et

	NOTCH2, PRDM2, PRPH, RALA, SMPD3, SOCS1, c-Myc, PRB1, SETD1A, GRN, MMP7, MMP9, TIMP1, TIMP2, CCNG1, GSTT1, SREBF2, TDG, ACOT12, TWIST2, ACTB, FES, GSTM2, HSD17B12, MGMT, P2RX7, DAPK1, DLC1, MLH1, OPCML, P14, P15, TP73, RARß, SPINT2, WT1, POU5F1, SLC22A1, CDK1, GATA4, RORa, STAT3, SNAI1, TGFB1, CDH5, CDKL2, FHIT, PTEN, SMAD2, SMAD7, ZEB1		al., 2019), (Ruoß et al., 2019), (Kogure et al., 2014), (T. S. Han et al., 2018)
Cáncer De Pulmón De Células No Pequeñas	AFF3, BCL6, BTG2, EGLN2, FOXP1, LRRC3B, MAPK1, SIPA1L3, STAT3, CCL5, c-Myc, KDR, KRAS, TP53, MLKL, RIPK3, EGFR, GDF15, SPRY4, BRAF, GATA2, PIK3CA, RASSF1A, EGR1,	Hipermetilación del ADN, miRNA, Deacetilación de Histonas, Metilación de Histonas, Desmetilación de Histonas, lncRNA, Ubiquitinación,	(Jiménez Illera & Cárdenas, 2011), (Zhang et al., 2020), (Topper et al., 2017), (Q. Wang et al., 2020) , (Jing et al., 2018), (X. Lu et al., 2018), (Tessema et al., 2014), (Hoque et al., 2010), (Sun et al., 2017),

	RHOB, GATA4, MAP1B, P16, CDH1, ACTB, FOXL2, PTGER4, SHOX2, ATP10A, GABRB3, ZNF385B, APC, DAPK1, MGMT, OTUD4, P14, RARß, RUNX3, FOXP3	Hipometilación del ADN	(Tessema et al., 2015), (Jia et al., 2016), (Cao et al., 2017), (Weiss et al., 2017), (Leng et al., 2015), (Y. X. Shi et al., 2019), (J. Li et al., 2017)
Cáncer Colorrectal	BRAF, BRCA1, KRAS, MGMT, MLH1, NRAS, P16, RASSF1A, DACT2, SFRP1, CRABP1, NEUROG1, BCAT1, BMP3, CDO1, CNRIP1, DCLK1, FBN1, IGFBP3, IKZF1, INA, MAL, NDRG4, SEPTIN9, SNCA, SPART, VIM, ZNF331, CDH1, GRB2, IGF1R, RUNX3, TP53, BCL2L11, CDP, FOXA2, FOXD3, APC2, APBA1, SFRP2, SOX7, KPNA3, TUBB6, WIF1, P21, CYP24A1, ASCL2, CDX1, CDX2, EPHB3, KRT20, CCN1, EMP1, EPHA2, FOS, HOPX,	Hipermetilación del ADN, Deacetilación de Histonas, Desmetilación de Histonas, Metilación de Histonas, miRNA, Ubiquitinación, Hipometilación del ADN, Acetilación de Histonas	(Drake & Søreide, 2019), (Ta et al., 2020), (L. Lu et al., 2018), (Martínez-Cardús et al., 2016), (Vedeld et al., 2018), (Vaiopoulos et al., 2014), (Mhaidat et al., 2019), (Beggs et al., 2019), (T. Liu et al., 2019), (Höbaus et al., 2013), (Rönsch et al., 2015), (Katoh et al., 2012), (Ju et al., 2011), (Barault et al., 2019), (Symonds et al., 2018), (H. F. Zhang et al., 2017), (Fluge et al., 2009), (Azad et al., 2017), (Preston & Stiffler, 2020), (Biswas et al.,

	SLC2A3, ANK1, ARAF, CYBRD1, APBA2, TIMP3, UPK3A, C9ORF50, EYA4, GRIA4, ITGA4, MSC, MKI67, GATA4, GATA5, LRIG1, BCL2, HMBS, TBP		2018), (Starczak et al., 2018)
Cáncer De Páncreas	c-Myc, E2F7, EGFR, ERBB2, HEY1, TGFB1, WNT1, YAP1, APC, BMP3, BNC1, CCND2, CD1D, P16, CLDN5, CLEC11A, FOXE1, GSTM1, IKZF1, KCNK12, LHX1, NDRG4, NPTX2, TPX2, PENK, RASSF1A, RPRM, SFRP1, SARP2, SFRP2, TFPI2, KRAS, NFATC1, BRCA1, SMAD4, TP53, BMP2, BRD4, CDH1, CLDN4, GATA6, LCN2, PDX1, S100P, SERPINB5, SFN, SHH, TFF2, VEGFA	Acetilación de Histonas, Deacetilación de Histonas, Hipermetilación del ADN, Metilación de Histonas, Hipometilación del ADN, miRNA	(Drake & Søreide, 2019), (Vedeld et al., 2018), (Chen et al., 2017), (Tew et al., 2020), (Ciernikova et al., 2020)
Varios (Enfoque General)	APC, AXIN1, CTNNB1	Deacetilación de Histonas, Fosforilación,	(Samadani et al., 2018)

		Hipermetilación del ADN, Metilación de Histonas, miRNA, Ubiquitinación	
Carcinoma Nasofaríngeo	CCNA1, HK1, RASSF1A, SFRP1, TP73, UCHL1, WIF1	Hipermetilación del ADN, miRNA	(Jiang et al., 2015)
Cáncer De Ovario	DIRAS3, PEG3, PLAGL1, APC, BRCA1, BRCA2, CDH1, HIC1, MLH1, P16, TP53, TGFB1, EMSY, RAD51C, IGFBP3, OPCML, RASSF1A, CtBP2, GAS5, HULC, UCA1, DAPK1, DOK2, EGFR, TGFB1, TWIST1, ADAM22, ARID1A, BMP4, DKK1, ESR1, GBGT1, GSTZ1, MTARC1, PTEN, RASSF2, RUNX3, SNCG, SOX11, SPOCK2	Deacetilación de Histonas, Hipermetilación del ADN, miRNA, Metilación de Histonas, Hipometilación del ADN, lncRNA, Acetilación de Histonas	(Ahmed & Adam Essa, 2020), (Smith et al., 2017), (C. Zhang et al., 2019), (Moschetta et al., 2016), (Maradeo & Cairns, 2011), (Meisel et al., 2014), (May et al., 2013), (Vallino et al., 2020), (X. Xiao et al., 2016), (Matei et al., 2018), (X. Wang et al., 2019), (Yang et al., 2018), (He et al., 2018)
Cáncer De Endometrio	APC, CDH1, ESR1, MLH1, MGMT, P16, RB1, PTEN, RARß, RASSF1A	Hipermetilación del ADN, Hipometilación del ADN	(Ahmed & Adam Essa, 2020)

Cáncer De Cuello Uterino	APC, BRCA1, CAV1, TNFRSF10C, TNFRSF10D, CDH1, ESR1, FANCF, FIT, HIC1, MLH1, TERT, MGMT, P16, TP73, PTEN, RARß, RASSF1A, TIMP2, CADM1, AR, ARID1A, ARID2, ATRX, CREBBP, PIK3CA, TLR4, RUBCNL, CCNA1, HOXF2, SERPINB5, TFPI2, BCL2, BCL3, COX19, CRYAB, FAM129A, FST, GAL, LGALS7, OASL, P14, TACSTD2, DAPK1, MAL, PAX1, POU4F3, BCAP31, C1QBP, PTMS, ZMYM6	Deacetilación de Histonas, Fosforilación, Hipermetilación del ADN, Metilación de Histonas, Hipometilación del ADN, miRNA	(Ahmed & Adam Essa, 2020), (Scholl et al., 2019), (Huisman et al., 2016), (Higareda-Almaraz et al., 2016), (Agodi et al., 2015), (Han et al., 2017), (Kocsis et al., 2017), (Kara & Reszegi, 2020), (Na Rangsee et al., 2020)
Cáncer De Vejiga	ABCC6, ALX4, APBA1, BRCA1, CDH13, CFTR, HPSE, MT1A, RASSF1A, RPRM, DAPK1, BRINP1, GDF15, P16, PRSS3, SFRP1, TMEFF2, VIM, RAP2B, TUG1, CD44,	Hipermetilación del ADN, miRNA, lncRNA, Metilación de Histonas, Ubiquitinación, Desmetilación de Histonas,	(Ahmed & Adam Essa, 2020), (Ahmed et al., 2016), (Yu et al., 2019), (Vos et al., 2020), (Ding et al., 2016), (Monteiro-Reis et al., 2019)

	FOXA1, KRT20, KRT5, TP53, CDH1, Elf5, KLF4, MAEL, PRSS8, ZEB1	Hipometilación del ADN	
Cáncer De Vulva	APC, P15, DAPK1, ESR1, GSTP1, CADM1, MGMT, RASSF2, TP73	Hipermetilación del ADN	(Ahmed & Adam Essa, 2020)
Cáncer De Próstata	CENPE, SRD5A2, AURKA, MYCN, RASAL3, RB1, REST, SRRM4, TP53, GSTP1, HOXB13, RARß, CALCA, CDH1, EFEMP1, ESR1, HICI, P15, P16, PXMP4, RHOA, RHOB, TJP1, G0S2, GADD45A, IGFBP3, NCOR1, TXNIP, APC, RASSF1A, ERG, SPOP, CCDC181, HAPLN3, ST6GAL1, ZNF660, CREB3L4, PAQR4, PiTX3, SOX2, TPD52, ESR2, KL	Fosforilación, Hipermetilación del ADN, Metilación de Histonas, Ubiquitinación, Deacetilación de Histonas, miRNA, Hipometilación del ADN, Desmetilación de Histonas	(Ge et al., 2020), (Wang & Liu, 2019), (Ahmed et al., 2016), (Zacharopoulou et al., 2018), (Singh et al., 2013), (Waterhouse et al., 2019), (Gan et al., 2015), (Haldrup et al., 2018), (Prins et al., 2017), (Seo et al., 2017)
Cáncer De Esófago	AFAP1, AS1, MMP10, MMP3, P21, AKAP12, APC, CDH1, CDH13, P16, DAPK1, ESR1, FHIT, GJC2,	Metilación de Histonas, Hipermetilación del ADN, lncRNA, miRNA,	(Xiao et al., 2019), (Vedeld et al., 2018), (Lopes et al., 2020), (Croagh et al., 2014), (Xu et al., 2020)

	HPP1, MGMT, NELL1, PIGR, RARß, RASSF1A, RIN2, RUNX3, SFRP1, SLC22A18, SST, TAC1, TFF1, c-Myc, HOXB2, NANOG	Acetilación de Histonas, Fosforilación, Ubiquitinación, Hipometilación del ADN	
Cáncer De Testículos	POU5F1, RASSF1A, TERT, GAPDH, NANOG, NES, PAX6, BRCA1, CDH1, TDGF1, DPPA3, HM13, MGMT, RAD51C	Deacetilación de Histonas, Hipermetilación del ADN, Acetilación de Histonas, Metilación de Histonas, miRNA, Hipometilación del ADN	(Ahmed et al., 2016), (Sexton-Oates et al., 2015), (Shahhoseini et al., 2010), (Lobo et al., 2019)
Cáncer De Vesícula Biliar	APC, BRCA1, CDH1, CDH13, HS3ST2, P16, PTEN, PTPN6, WIF1, DAPK1, MLH1, HPP1, MGMT, P15, TP73, RASSF1A, PRDM2, RUNX3	Hipermetilación del ADN	(Muhammad et al., 2018), (Tekcham & Tiwari, 2016)

Cáncer Gástrico	IRX1, ADAM23, BARHL2, CDH1, P16, DAPK1, GDNF, GSTP1, MLF1, PRDM5, RASSF2, RNF180, RORa, RPRM, SFRP2, APC, MGMT, APBA1, APBA2, MLH1, P14, P15, RASSF1A, TGFB1, ADAMTSL3, BNC1, BTBD1, CPEB1, HDGFL3 , HOMER2, SH3GL3, TM6SF1, S100A6, ACSS1, FAM3B, IHH, NEK9, SLC7A8, TRABD, CDX1, CDX2, DKK1, KLF4, VIL1, BCL10, BMP2, BVES, CACNA2D3, CMTM3, DCBLD2, GSDME, DLEC1, GATA4, HLTF, IQGAP2, LIMS2, LMX1A, PLCD1, RELN, SMAD4, SOX17, TFF2, UCHL1, VEGFC, CCNE1, CDK6, c-Myc, ERBB2, ERBB3, FGFR2, KRAS, MET,	Hipermetilación del ADN, Metilación de Histonas, miRNA, Hipometilación del ADN, Acetilación de Histonas, Desmetilación de Histonas, lncRNA	(Liu et al., 2018), (Vedeld et al., 2018), (Samadani et al., 2019), (Kang et al., 2015), (X. H. Wang et al., 2010), (Liang et al., 2014), (W. Lu et al., 2020), (Norollahi et al., 2019), (Lim et al., 2016), (Pirini et al., 2017), (Y. Zhang et al., 2016), (Hu et al., 2018), (Alessandrini et al., 2018), (Xiong et al., 2019), (Yoon et al., 2018), (Necula et al., 2015)

	TP73, PTEN, RHOA, RUNX3, TIMP3, VEGFA, WNT5A, CLIP4, ELMO1, IRF4, MSC, IGF2, HELZ2, S1PR4, SPI1, TUSC3, AURKB, CDH17, ELOVL5, FUT2, LGALS4, BRMS1, GALR1, GALR2, GALR3, LOX		
Glioblastoma Multiforme	ENO1, GAPDH, HK3, LDHA, MGMT, NDNF, PKM, PTGS1, SLC6A3, BLU, CD81, CDH1, EMP3, FZD9, HOXA11, MEST, MLH1, P15, P16, CAVIN3 , RASSF1A, RB1, TES, TIMP3, TNFRSF10A, ANXA2, NF1, PDPN, AKT3, CDK4, CDK6, CCND2, EGFR, MDM2, MDM4, MET, N-Myc, PDGFRA, PIK3CA, AREG, CRABP2, DAPK1, NDRG2, NPTX2, SCG5, SLC22A18, SOCS3, MYB, QKI, CTAG1,	Hipometilación del ADN, Acetilación de Histonas, Hipermetilación del ADN, lncRNA, Metilación de Histonas, miRNA, Deacetilación de Histonas	(Chheda & Gutmann, 2017), (Dong & Cui, 2019), (Carén et al., 2013), (Kling et al., 2016), (Safa et al., 2015), (Sexton-Oates et al., 2015), (Butz, 2017), (Kirkin et al., 2018), (Mardi et al., 2019), (Z. Chen et al., 2017)

	CTCFL, GAGE1, MAGEA1, MKI67		
Melanoma	BRAF, SPINT2, CLDN11, c-Myc, COL1A2, KRAS, MAGEA1, P16, PTEN, RASSF1A, TP53	Hipermetilación del ADN, Hipometilación del ADN	(Hwang et al., 2015), (Penta et al., 2018)
Melanoma Uveal	BRCA1	Acetilación de Histonas, Hipermetilación del ADN, Ubiquitinación	(Herwig-Carl et al., 2019)
Leucemia Linfoide	IKZF1, BCR-ABL1, ETV6-RUNX1, PAX5, TCF3-PBX1, BAK1, c-Myc, KRAS, PTEN, CD19, CD5, DAPK1, GABRB3, GFPT1, GPT, UNKL, ZEB1, ZEB2	Deacetilación de Histonas, Metilación de Histonas, Hipermetilación del ADN, Hipometilación del ADN, Fosforilación, miRNA	(Gowda et al., 2020), (Nordlund & Syvänen, 2018), (Vijayakrishnan et al., 2019), (Shi et al., 2015), (Schubert et al., 2018), (Song et al., 2018)
Hepatoblastoma	AKR7A3, BLCAP, CHKA, EDNRB, ESRP2, ITGB3, NFIC, PEMT, KLF6,	Hipermetilación del ADN	(Carrillo-Reixach et al., 2020)

	RASSF1A, TRANK1, TSPYL5		
Meduloblastoma	CDH1, HIC1, P14, P16, PTCH1, RASSF1A	Hipermetilación del ADN	(Sexton-Oates et al., 2015)
Tumor Neuro ectodérmico Primitivo Del SNC	P14, P16, RASSF1A	Hipermetilación del ADN	(Sexton-Oates et al., 2015)
Ependimoma	HIC1, MGMT, RASSF1A	Hipermetilación del ADN	(Sexton-Oates et al., 2015)
Neuroblastoma	ALK, ERBB4, MYCN, NRG1, ACTR5, CENPE, CTCF, INCENP, TP53	Fosforilación, Metilación de Histonas, miRNA	(Iniguez et al., 2018), (Veschi et al., 2017)
Sarcoma	SMARCB1	Hipometilación del ADN, Metilación de Histonas	(Potter et al., 2018), (italiano, 2020)
Melanoma	IRAK-M, TRAF6, MGMT, P14, P16, P21, RARa, RASSF1A	Hipermetilación del ADN, Hipometilación del ADN, Deacetilación de Histonas, lncRNA, Metilación de Histonas, miRNA	(Geng et al., 2020), (J. J. Lee et al., 2014)
Cáncer Renal	SPOP, RASSF1A, BNC1, GATA5, GREM1, LAD1, NEFH, PCDH8, SCUBE3, SFRP1, FOXP3	Ubiquitinación, Hipermetilación del ADN, Deacetilación de Histonas	(L. Wang et al., 2020), (Huang et al., 2016), (Joosten et al., 2017), (Pili et al., 2017)

Colangiocarcinoma	BAP1, FGFR1, IDH1	Hipermetilación del ADN, Metilación de Histonas, miRNA	(Banales et al., 2020)
Metástasis Cerebral	MGMT, RNF168	Hipermetilación del ADN	(Salomon et al., 2018)
Cáncer Oral	CDH1, P16, RARß, RASSF1A, TP53, APC, DAPK1, MLH1, MGMT, RUNX3, WIF1, MKI67, VIM, DICER1, PTEN, STAT3	Hipermetilación del ADN, Hipometilación del ADN, Deacetilación de Histonas, Metilación de Histonas, miRNA	(Wen et al., 2018), (Irimie et al., 2018), (Webber et al., 2017), (C. B. Lopes et al., 2018)
Carcinoma De Células Basales	MKI67	Acetilación de Histonas, Metilación de Histonas	(Rao et al., 2018)
Cáncer De Células Escamosas De Cabeza Y Cuello	CCBE1, CDH1, COL1A2, DAPK1, GALR1, MGMT, P16, RASSF1A, SALL3, SST, TAC1	Hipermetilación del ADN, Metilación de Histonas	(Mochizuki et al., 2018)
Nasofaríngeo		Hipermetilación del ADN, miRNA	(Jiménez Illera & Cárdenas, 2011)

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍCAS

Agodi, A., Barchitta, M., Quattrocchi, A., Maugeri, A., & Vinciguerra, M. (2015). DAPK1 promoter methylation and cervical cancer risk: A systematic review and a meta-analysis. *PLoS ONE*, *10*(8), 1–15. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135078

Ahmed, A. A., & Adam Essa, M. E. (2020). Epigenetic alterations in female urogenital organs cancer: Premise, properties, and perspectives. *Scientific African*, *7*. https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2020.e00318

Ahmed, A. A., Musa, H. H., Sifaldin, A. Z., & Musa, T. H. (2016). Epigenetic events in male common urogenital organs cancer. *Journal of Cancer Research and Practice*, *3*(4), 104–112. https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2016.06.004

Alessandrini, L., Manchi, M., De Re, V., Dolcetti, R., & Canzonieri, V. (2018). Proposed molecular and miRNA classification of gastric cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(6). https://doi.org/10.3390/ijms19061683

Allfrey, V. G., & Mirsky, A. E. (1964). Synthesis, Structural Modifications of Histones and their Possible Role in the Regulation of RNA. *Science*, *144*(3618).

Ambatipudi, S., Horvath, S., Perrier, F., Cuenin, C., Hernandez-, H., Calvez-kelm, F. Le, Durand, G., Byrnes, G., Ferrari, P., Bouaoun, L., Sklias, A., Overvad, K., Severi, G., Baglietto, L., Kaaks, R., Barrdahl, M., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Naska, A., … Unit, H. (2018). *DNA Methylome Analysis Identifies Accelerated Epigenetic Ageing Associated With Postmenopausal Breast Cancer Susceptibility*. 299–307. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.014.DNA

Azad, N. S., El-Khoueiry, A., Yin, J., Oberg, A. L., Flynn, P., Adkins, D., Sharma, A., Weisenberger, D. J., Brown, T., Medvari, P., Jones, P. A., Easwaran, H., Kamel, I., Bahary, N., Kim, G., Picus, J., Pitot, H. C., Erlichman, C., Donehower, R., … Ahuja, N. (2017). Combination epigenetic therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC) with subcutaneous 5-azacitidine and entinostat; a phase 2 consortium/stand Up 2 cancer study. *Oncotarget*, *8*(21), 35326–35338. https://doi.org/10.18632/oncotarget.15108

Banales, J. M., Marin, J. J. G., Lamarca, A., Carpino, G., Boulter, L., Gaudio, E., Alvaro, D., Gradilone, S. A., Strazzabosco, M., Invernizzi, P., Bridgewater, J., Valle, J. W., & Gores, G. J. (2020). *Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and*

management. https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z

Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature*, *447https:/*(7143), 396–398. https://doi.org/10.1038/nature05913

Biswas, S., Reddy, N. D., Jayashree, B. S., & Rao, C. M. (2018). Evaluation of novel 3-hydroxyflavone analogues as HDAC inhibitors against colorectal cancer. *Advances in Pharmacological Sciences*, *2018*. https://doi.org/10.1155/2018/4751806

Boyne, D. J., King, W. D., Brenner, D. R., McIntyre, J. B., Courneya, K. S., & Friedenreich, C. M. (2018). Aerobic exercise and DNA methylation in postmenopausal women: An ancillary analysis of the Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention (ALPHA) Trial. *PLoS ONE*, *13*(6), 1–13. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198641

Britten, R. J., & Davidson, E. H. (1969). Gene Regulation for Higher Cells: A Theory. *Science*, *165*(3891), 349–357. https://science.sciencemag.org/content/165/3891/349/tab-article-info

Brownell, J. E., Zhou, J., Ranalli, T., Kobayashi, R., Edmondson, D. G., Roth, S. Y., & Allis, C. D. (1996). Tetrahymena histone acetyltransferase A: A homolog to yeast Gcn5p linking histone acetylation to gene activation. *Cell*, *84*(6), 843–851. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81063-6

Cao, L. L., Song, X., Pei, L., Liu, L., Wang, H., & Jia, M. (2017). Histone deacetylase HDAC1 expression correlates with the progression and prognosis of lung cancer. *Medicine (United States)*, *96*(31). https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007663

Carén, H., Pollard, S. M., & Beck, S. (2013). The good, the bad and the ugly: Epigenetic mechanisms in glioblastoma. *Molecular Aspects of Medicine*, *34*(4), 849–862. https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.06.007

Champion, M., Brennan, K., Croonenborghs, T., Gentles, A. J., Pochet, N., & Gevaert, O. (2018). Module Analysis Captures Pancancer Genetically and Epigenetically Deregulated Cancer Driver Genes for Smoking and Antiviral Response. *EBioMedicine*, *27*, 156–166. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.11.028

Chen, X., Zhang, G., Chen, B., Wang, Y., Guo, L., Cao, L., Ren, C., Wen, L., & Liao, N. (2019). Association between histone lysine methyltransferase KMT2C mutation and clinicopathological factors in breast cancer. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *116*(April), 108997. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108997

Chen, Z., Shi, X., Guo, L., Li, Y., Luo, M., & He, J. (2017). Decreased 5-hydroxymethylcytosine levels correlate with cancer progression and poor survival: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, *8*(1), 1944–1952. https://doi.org/10.18632/oncotarget.13719

Cheng, D., Deng, J., Zhang, B., He, X., Meng, Z., Li, G., Ye, H., Zheng, S., Wei, L., Deng, X., Chen, R., & Zhou, J. (2018). LncRNA HOTAIR epigenetically suppresses miR-122 expression in hepatocellular carcinoma via DNA methylation. *EBioMedicine*, *36*, 159–170. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.055

Cheng, Y., He, C., Wang, M., Ma, X., Mo, F., Yang, S., Han, J., & Wei, X. (2019). Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: Mechanisms and advances in clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *4*(1). https://doi.org/10.1038/s41392-019-0095-0

Connolly, R. M., Li, H., Jankowitz, R. C., Zhang, Z., Rudek, M. A., Jeter, S. C., Slater, S. A., Powers, P., Wolff, A. C., Fetting, J. H., Brufsky, A., Piekarz, R., Ahuja, N., Laird, P. W., Shen, H., Weisenberger, D. J., Cope, L., Herman, J. G., Somlo, G., … Stearns, V. (2017). Combination epigenetic therapy in advanced breast cancer with 5-azacitidine and entinostat: A phase II national cancer institute/stand up to cancer study. *Clinical Cancer Research*, *23*(11), 2691–2701. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1729

Danese, E., Minicozzi, A. M., Benati, M., Montagnana, M., Paviati, E., Salvagno, G. L., Lima-Oliveira, G., Gusella, M., Pasini, F., Lippi, G., & Guidi, G. C. (2015). Comparison of genetic and epigenetic alterations of primary tumors and matched plasma samples in patients with colorectal cancer. *PLoS ONE*, *10*(5), 1–11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126417

Davalos, V., Martinez-Cardus, A., & Esteller, M. (2017). The Epigenomic Revolution in Breast Cancer: From Single-Gene to Genome-Wide Next-Generation Approaches. *American Journal of Pathology*, *187*(10), 2163–2174. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.07.002

Deichmann, U. (2016). Epigenetics: The origins and evolution of a fashionable topic. *Developmental Biology*, *416*(1), 249–254. https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.06.005

Devaney, J., Stirzaker, C., Qu, W., Song, J. Z., Statham, A. L., Patterson, K. I., Horvath, L.

G., Tabor, B., Coolen, M. W., Hulf, T., Kench, J. G., Henshal, S. M., Pe Benito, R., Haynes, A. M., Mayor, R., Peinado, M. A., Sutherland, R. L., & Clark, S. J. (2011). Epigenetic deregulation across chromosome 2q14.2 differentiates normal from prostate cancer and provides a regional panel of novel DNA methylation cancer biomarkers. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *20*(1), 148–159. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0719

Donaldson-Collier, M. C., Sungalee, S., Zufferey, M., Tavernari, D., Katanayeva, N., Battistello, E., Mina, M., Douglass, K. M., Rey, T., Raynaud, F., Manley, S., Ciriello, G., & Oricchio, E. (2019). EZH2 oncogenic mutations drive epigenetic, transcriptional, and structural changes within chromatin domains. *Nature Genetics*, *51*(3), 517–528. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0338-y

Drake, T. M., & Søreide, K. (2019). Cancer epigenetics in solid organ tumours: A primer for surgical oncologists. *European Journal of Surgical Oncology*, *45*(5), 736–746. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.02.005

Faldoni, F. L. C., Rainho, C. A., & Rogatto, S. R. (2020). Epigenetics in Inflammatory Breast Cancer: Biological Features and Therapeutic Perspectives. *Cells*, *9*(5), 1–23. https://doi.org/10.3390/cells9051164

Fang, D., Gan, H., Lee, J.-H., Han, J., Wang, Z., Riester, S. M., Jin, L., Chen, J., Zhou, H., Wang, J., Zhang, H., Yang, N., Bradley, E. W., Ho, T. H., Bria, & Zhang, Z. (2017). The histone H3.3K36M mutation reprograms the epigenome of chondroblastomas. *Physiology & Behavior*, *176*(12), 139–148. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040

Fang, S., Gao, H., Tong, Y., Yang, J., Tang, R., Niu, Y., Li, M., & Guo, L. (2016). Long noncoding RNA-HOTAIR affects chemoresistance by regulating HOXA1 methylation in small cell lung cancer cells. *Laboratory Investigation*, *96*(1), 60–68. https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.123

Fensenfeld, G. (2014). A Brief History of Epigenetics. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, *6*, 12–14. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018200

Ferguson-Smith, A. C. (2011). Genomic imprinting: the emergence of an epigenetic paradigm. In *Nature reviews. Genetics* (Vol. 12, Issue 8, pp. 565–575). https://doi.org/10.1038/nrg3032

Forbes, S. A., Bindal, N., Bamford, S., Cole, C., Kok, C. Y., Beare, D., Jia, M., Shepherd, R., Leung, K., Menzies, A., Teague, J. W., Campbell, P. J., Stratton, M. R., & Futreal, P. A. (2011). COSMIC: Mining complete cancer genomes in the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Research*, *39*(SUPPL. 1), 945–950. https://doi.org/10.1093/nar/gkq929

Fullár, A., Karászi, K., Hollósi, P., Lendvai, G., Oláh, L., Reszegi, A., Papp, Z., Sobel, G., József Dudás, I., & Kovalszky, L. (2020). *Two ways of epigenetic silencing of TFPI2 in cervical cancer*. 1–22.

Gambacorti-Passerini, C., Antolini, L., Mahon, F.-X., Guilhot, F., Deininger, M., Fava, C., Nagler, A., Della Casa, C. M., Morra, E., Abruzzese, E., D'Emilio, A., Stagno, F., le Coutre, P., Hurtado-Monroy, R., Santini, V., Martino, B., Pane, F., Piccin, A., Giraldo, P., … Kim, D.-W. (2011). Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Journal of the National Cancer Institute*, *103*(7), 553–561. https://doi.org/10.1093/jnci/djr060

Gan, W., Dai, X., Lunardi, A., Li, Z., Inuzuka, H., Varmeh, S., Zhang, J., Cheng, L., Sun, Y., Asara, J. M., Beck, H., Huang, J., Pandolfi, P. P., & Wei, W. (2015). Oncoprotein to Suppress Prostate Cancer Progression. *Molecular Cell*, *59*(6), 917–930. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.07.026.SPOP

García, R., Ayala, P. A., & Perdomo, S. P. (2012). Epigenética: Definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista Ciencias de La Salud*, *10*(1), 59–71.

Ge, R., Wang, Z., Montironi, R., Jiang, Z., Cheng, M., Santoni, M., Huang, K., Massari, F., Lu, X., Cimadamore, A., Lopez-Beltran, A., & Cheng, L. (2020). Epigenetic modulations and lineage plasticity in advanced prostate cancer. *Annals of Oncology*, *31*(4), 470–479. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.002

Gore, L., Triche, T. J., Farrar, J. E., Wai, D., Legendre, C., Gooden, G. C., Liang, W. S., Carpten, J., Lee, D., Alvaro, F., Macy, M. E., Arndt, C., Barnette, P., Cooper, T., Martin, L., Narendran, A., Pollard, J., Meshinchi, S., Boklan, J., … Salhia, B. (2017). A multicenter, randomized study of decitabine as epigenetic priming with induction chemotherapy in children with AML. *Clinical Epigenetics*, *9*(1), 1–13. https://doi.org/10.1186/s13148-017-0411-x

Guenther, M. G., Lawton, L. N., Rozovskaia, T., Frampton, G. M., Levine, S. S., Volkert, T. L., Croce, C. M., Nakamura, T., Canaani, E., & Young, R. A. (2008). Aberrant chromatin at genes encoding stem cell regulators in human mixed-lineage leukemia. *Genes and Development*, *22*(24), 3403–3408. https://doi.org/10.1101/gad.1741408

Hamdane, N., Jühling, F., Crouchet, E., El Saghire, H., Thumann, C., Oudot, M. A., Bandiera, S., Saviano, A., Ponsolles, C., Roca Suarez, A. A., Li, S., Fujiwara, N., Ono, A., Davidson, I., Bardeesy, N., Schmidl, C., Bock, C., Schuster, C., Lupberger, J., … Baumert, T. F. (2019). HCV-Induced Epigenetic Changes Associated With Liver Cancer Risk Persist After Sustained Virologic Response. *Gastroenterology*, *156*(8), 2313-2329.e7. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.038

Han, Y. Di, Wang, X. Bin, Cui, N. H., Zhang, S., Wang, C., & Zheng, F. (2017). Associations of P16INK4a promoter hypermethylation with squamous intra-epithelial lesion, cervical cancer and their clinicopathological features: A meta-analysis. *Oncotarget*, *8*(1), 1871–1883. https://doi.org/10.18632/oncotarget.12202

Han, T. S., Ban, H. S., Hur, K., & Cho, H. S. (2018). The epigenetic regulation of HCC metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(12). https://doi.org/10.3390/ijms19123978

Herwig-Carl, M. C., Sharma, A., Höller, T., Holz, F. G., Schlitter, A. M., & Loeffler, K. U. (2019). Spatial intratumor heterogeneity in uveal melanoma: Tumor cell subtypes with a presumed invasive potential exhibit a particular epigenetic staining reaction. *Experimental Eye Research*, *182*(April), 175–181. https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.04.001

Higareda-Almaraz, J. C., Ruiz-Moreno, J. S., Klimentova, J., Barbieri, D., Salvador-Gallego, R., Ly, R., Valtierra-Gutierrez, I. A., Dinsart, C., Rabinovich, G. A., Stulik, J., Rösl, F., & Rincon-Orozco, B. (2016). Systems-level effects of ectopic galectin-7 reconstitution in cervical cancer and its microenvironment. *BMC Cancer*, *16*(1), 1–22. https://doi.org/10.1186/s12885-016-2700-8

Hoque, M. O., Brait, M., Rosenbaum, E., Poeta, M. L., Pal, P., Begum, S., Dasgupta, S., Carvalho, A. L., Ahrendt, S. A., Westra, W. H., & Sidransky, D. (2010). Genetic and epigenetic analysis of erbB signaling pathway genes in lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, *5*(12), 1887–1893. https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f77a53

Imani, S., Zhang, X., Hosseinifard, H., Fu, S., & Fu, J. (2017). The diagnostic role of microRNA-34a in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, *8*(14), 23177–23187. https://doi.org/10.18632/oncotarget.15520

Iniguez, A. B., Alexe, G., Wang, E. J., Roti, G., Patel, S., Chen, L., Kitara, S., Conway, A., Robichaud, A. L., Stolte, B., Bandopadhayay, P., Goodale, A., Pantel, S., Lee, Y., Cheff, D. M., Hall, M. D., Guha, R., Davis, M. I., Menard, M., … Stegmaier, K. (2018). Resistance to Epigenetic-Targeted Therapy Engenders Tumor Cell Vulnerabilities Associated with Enhancer Remodeling. *Cancer Cell*, *34*(6), 922-938.e7. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.11.005

Italiano, A. (2020). Targeting epigenetics in sarcomas through EZH2 inhibition. *Journal of Hematology and Oncology*, *13*(1), 1–4. https://doi.org/10.1186/s13045-020-00868-4

Jia, Y., Li, P., Fang, L., Zhu, H., Xu, L., Cheng, H., Zhang, J., Li, F., Feng, Y., Li, Y., Li, J., Wang, R., Du, J. X., Li, J., Chen, T., Ji, H., Han, J., Yu, W., Wu, Q., & Wong, J. (2016). Negative regulation of DNMT3A de novo DNA methylation by frequently overexpressed UHRF family proteins as a mechanism for widespread DNA hypomethylation in cancer. *Cell Discovery*, *2*, 1–20. https://doi.org/10.1038/celldisc.2016.7

Jiang, W., Liu, N., Chen, X. Z., Sun, Y., Li, B., Ren, X. Y., Qin, W. F., Jiang, N., Xu, Y. F., Li, Y. Q., Ren, J., Cho, W. C. S., Yun, J. P., Zeng, J., Liu, L. Z., Li, L., Guo, Y., Mai, H. Q., Zeng, M. S., … Ma, J. (2015). Genome-wide identification of a methylation gene panel as a prognostic biomarker in nasopharyngeal carcinoma. *Molecular Cancer Therapeutics*, *14*(12), 2864–2873. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0260

Jiménez-Garza, O., Baccarelli, A. A., Byun, H. M., Márquez-Gamiño, S., Barrón-Vivanco, B. S., & Albores, A. (2015). CYP2E1 epigenetic regulation in chronic, low-level toluene exposure: Relationship with oxidative stress and smoking habit. In *Toxicology and Applied Pharmacology* (Vol. 286, Issue 3, pp. 207–215). https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.04.016

Jing, P., Zhao, N., Ye, M., Zhang, Y., Zhang, Z., Sun, J., Wang, Z., Zhang, J., & Gu, Z. (2018). Protein arginine methyltransferase 5 promotes lung cancer metastasis via the epigenetic regulation of miR-99 family/FGFR3 signaling. *Cancer Letters*, *427*, 38–48. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.04.019

Ju, H. X., An, B., Okamoto, Y., Shinjo, K., Kanemitsu, Y., Komori, K., Hirai, T., Shimizu, Y., Sano, T., Sawaki, A., Tajika, M., Yamao, K., Fujii, M., Murakami, H., Osada, H., Ito, H., Takeuchi, I., Sekido, Y., & Kondo, Y. (2011). Distinct profiles of epigenetic evolution between colorectal cancers with and without metastasis. *American Journal of Pathology*, *178*(4), 1835–1846. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.12.045

Kampa-Schittenhelm, K. M., Haverkamp, T., Bonin, M., Tsintari, V., Bühring, H. J., Haeusser, L., Blumenstock, G., Dreher, S. T., Ganief, T., Akmut, F., Illing, B., Mau-Holzmann, U. A., Bonzheim, I., Schleicher, E., Vogel, W., & Schittenhelm, M. M. (2020). Epigenetic activation of O-linked β-N-acetylglucosamine transferase overrides the differentiation blockage in acute leukemia. *EBioMedicine*, *54*. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102678

Kang, J. Y., Song, S. H., Yun, J., Jeon, M. S., Cha, Y., Lee, S. H., Kim, H. P., Jeong, E. G., Han, S. W., Cho, N. Y., Kook, M. C., Kang, G. H., & Kim, T. Y. (2015). Identification of long-range epigenetic silencing on chromosome 15q25 and its clinical implication in gastric cancer. *American Journal of Pathology*, *185*(3), 666–678. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.11.022

Khan, S. A., Amnekar, R., Khade, B., Barreto, S. G., Ramadwar, M., Shrikhande, S. V., & Gupta, S. (2016). p38-MAPK/MSK1-mediated overexpression of histone H3 serine 10 phosphorylation defines distance-dependent prognostic value of negative resection margin in gastric cancer. *Clinical Epigenetics*, *8*(1). https://doi.org/10.1186/s13148-016-0255-9

Kocsis, A., Takács, T., Jeney, C., Schaff, Z., Koiss, R., Járay, B., Sobel, G., Pap, K., Székely, I., Ferenci, T., Lai, H. C., Nyíri, M., & Benczik, M. (2017). Performance of a new HPV and biomarker assay in the management of hrHPV positive women: Subanalysis of the ongoing multicenter TRACE clinical trial (n > 6,000) to evaluate POU4F3 methylation as a potential biomarker of cervical precancer and cancer. *International Journal of Cancer*, *140*(5), 1119–1133. https://doi.org/10.1002/ijc.30534

Koschmieder, S., & Vetrie, D. (2018). Epigenetic dysregulation in chronic myeloid leukaemia: A myriad of mechanisms and therapeutic options. *Seminars in Cancer Biology*, *51*(August 2017), 180–197. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.07.006

Kunimoto, H., Meydan, C., Nazir, A., Whitfield, J., Shank, K., Rapaport, F., Maher, R.,

Pronier, E., Meyer, S. C., Garrett-Bakelman, F. E., Tallman, M., Melnick, A., Levine, R. L., & Shih, A. H. (2018). Cooperative Epigenetic Remodeling by TET2 Loss and NRAS Mutation Drives Myeloid Transformation and MEK Inhibitor Sensitivity. *Cancer Cell*, *33*(1), 44-59.e8. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.11.012

Lee, J. J., Murphy, G. F., & Lian, C. G. (2014). Melanoma epigenetics: Novel mechanisms, markers, and medicines. *Laboratory Investigation*, *94*(8), 822–838. https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.87

Liang, Q., Yao, X., Tang, S., Zhang, J., Yau, T. O., Li, X., Tang, C. M., Kang, W., Lung, R. W. M., Li, J. W., Chan, T. F., Xing, R., Lu, Y., Lo, K. W., Wong, N., To, K. F., Yu, C., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Yu, J. (2014). Integrative identification of Epstein-Barr virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer. *Gastroenterology*, *147*(6), 1350-1362.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.036

Lim, B., Kim, J. H., Kim, M., & Kim, S. Y. (2016). Genomic and epigenomic heterogeneity in molecular subtypes of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(3), 1190–1201. https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1190

Lipka, D. B., Witte, T., Toth, R., Yang, J., Wiesenfarth, M., Nöllke, P., Fischer, A., Brocks, D., Gu, Z., Park, J., Strahm, B., Wlodarski, M., Yoshimi, A., Claus, R., Lübbert, M., Busch, H., Boerries, M., Hartmann, M., Schönung, M., … Plass, C. (2017). RAS-pathway mutation patterns define epigenetic subclasses in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nature Communications*, *8*(1). https://doi.org/10.1038/s41467-017-02177-w

Liu, H., Zhang, Q., Lou, Q., Zhang, X., Cui, Y., Wang, P., Yang, F., Wu, F., Wang, J., Fan, T., & Li, S. (2020). Differential Analysis of lncRNA, miRNA and mRNA Expression Profiles and the Prognostic Value of lncRNA in Esophageal Cancer. *Pathology & Oncology Research*, *26*(2), 1029–1039. https://doi.org/10.1007/s12253-019-00655-8

Lobo, J., Gillis, A. J. M., Jerónimo, C., Henrique, R., & Looijenga, L. H. J. (2019). Human germ cell tumors are developmental cancers: Impact of epigenetics on pathobiology and clinic. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(2), 1–29. https://doi.org/10.3390/ijms20020258

Lopes, N., Correia, M. P., Henrique, R., & Jerónimo, C. (2020). Epigenetic alterations in oesophageal cancer: Expression and role of the involved enzymes. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(10). https://doi.org/10.3390/ijms21103522

Lu, C., Jain, S. U., Hoelper, D., Bechet, D., Molden, R. C., Ran, L., Murphy, D., Venneti, S., Hameed, M., Pawel, B. R., Wunder, J. S., Dickson, B. C., Lundgren, S., M., T., Jani, K. S., Jay, N. De, & Simon, P. W. L. (2016). Histone H3K36 mutations promote sarcomagenesis through altered histone methylation landscape. *Physiology & Behavior*, *176*(1), 100–106. https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.03.011

Lu, W., Ni, Z., Tong, M., Jiang, S., Zhang, J., Feng, C., Han, C., Yuan, T., Wang, N., Zhao, J., Sun, N., Liu, C., Jia, Q., Wu, Q., Ning, H., & Shi, Y. (2020). DKK1 is epigenetically downregulated by promoter methylation and inhibits bile acid-induced gastric intestinal metaplasia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *523*(3), 780–786. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.109

Lu, X., He, X., Su, J., Wang, J., Liu, X., Xu, K., De, W., Zhang, E., Guo, R., & Shi, Y. E. (2018). EZH2-Mediated Epigenetic Suppression of GDF15 Predicts a Poor Prognosis and Regulates Cell Proliferation in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, *12*(300), 309–318. https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.05.016

Lu, Y., Chan, Y.-T., Tan, H.-Y., Li, S., Wang, N., & Feng, Y. (2020). Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. *Molecular Cancer*, 1–17. https://doi.org/10.1186/s12943-020-01197-3

Maradeo, M. E., & Cairns, P. (2011). Translational application of epigenetic alterations: Ovarian cancer as a model. *FEBS Letters*, *585*(13), 2112–2120. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.03.016

Mardi, K., Sharma, M., Bhardwaj, M., Rao, M., Pradesh, H., Mardi, K., & Pradesh, H. (2019). *Genetics and Epigenetics of Glioblastoma: Therapeutic Challenges.* 2017–2020. https://doi.org/10.4103/ccij.ccij

Matei, D., Ghamande, S., Roman, L., Secord, A. A., & Nemunaitis, J. (2018). A Phase I Clinical Trial of Guadecitabine and Carboplatin in Platinum-Resistant, Recurrent Ovarian Cancer: Clinical, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Analyses. *Physiology & Behavior*. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040

Matkar, S., Sharma, P., Gao, S., Gurung, B., Katona, B. W., Liao, J., Muhammad, A. B., Kong, X. C., Wang, L., Jin, G., Dang, C. V., & Hua, X. (2015). An Epigenetic Pathway Regulates Sensitivity of Breast Cancer Cells to HER2 Inhibition via FOXO/c-Myc Axis. *Cancer Cell*, *28*(4), 472–485. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.09.005

McCuaig, R., Wu, F., Dunn, J., Rao, S., & Dahlstrom, J. E. (2017). The biological and clinical significance of stromal-epithelial interactions in breast cancer. *Pathology*, *49*(2), 133–140. https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.10.009

Medina-Aguilar, R., Pérez-Plasencia, C., Gariglio, P., Marchat, L. A., Flores-Pérez, A., López-Camarillo, C., & García Mena, J. (2017). DNA methylation data for identification of epigenetic targets of resveratrol in triple negative breast cancer cells. *Data in Brief*, *11*, 169–182. https://doi.org/10.1016/j.dib.2017.02.006

Morrange, M. (2006). The Relations between Genetics and Epigenetics A Historical Point of View. *ANNALS of the New York Academy of Sciences*, *981*(1), 50–60.

Na Rangsee, N., Yanatatsaneejit, P., Pisitkun, T., Somparn, P., Jintaridth, P., & Topanurak, S. (2020). Host proteome linked to HPV E7-mediated specific gene hypermethylation in cancer pathways. *Infectious Agents and Cancer*, *15*(1), 1–19. https://doi.org/10.1186/s13027-020-0271-4

Nakamura, M., Chiba, T., Kanayama, K., Kanzaki, H., Saito, T., Kusakabe, Y., & Kato, N. (2019). Epigenetic dysregulation in hepatocellular carcinoma: an up-to-date review. *Hepatology Research*, *49*(1), 3–13. https://doi.org/10.1111/hepr.13250

Nanney, D. L. (1958). EPIGENETIC CONTROL SYSTEMS. *ZOOLOGY DEPARTMENT, UNIVERSITY OF MICHIGAN*, *44*, 712–717.

Navarrete-Meneses, M. del P., & Pérez-Vera, P. (2017). Epigenetic alterations in acute lymphoblastic leukemia. *Boletin Medico Del Hospital Infantil de Mexico*, *74*(4), 243–264. https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2017.02.005

Necula, L. G., Mambet, C., Albulescu, R., & Diaconu, C. C. (2015). Epigenetics in gastric carcinogenesis: Tet genes as important players. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, *36*(5), 445–455. https://doi.org/10.1080/15321819.2015.1017402

Nguyen, Q. N., Vuong, L. D., Truong, V.-L., Ta, T. Van, Nguyen, N. T., Nguyen, H. P., & Chu, H. H. (2019). Genetic and epigenetic alterations of the EGFR and mutually independent association with BRCA1, MGMT, and RASSF1A methylations in Vietnamese lung adenocarcinomas. *Pathology - Research and Practice*, *215*(5), 885–892. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.01.032

Nordlund, J., & Syvänen, A. C. (2018). Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Cancer Biology*, *51*(September 2017), 129–138.

https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.09.001

Norollahi, S. E., Mansour-Ghanaei, F., Joukar, F., Ghadarjani, S., Mojtahedi, K., Gharaei Nejad, K., Hemmati, H., Gharibpoor, F., Khaksar, R., & Samadani, A. A. (2019). Therapeutic approach of Cancer stem cells (CSCs)in gastric adenocarcinoma; DNA methyltransferases enzymes in cancer targeted therapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *115*(April), 108958. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108958

Pirini, F., Noazin, S., Jahuira-Arias, M. H., Rodriguez-Torres, S., Friess, L., Michailidi, C., Cok, J., Combe, J., Vargas, G., Prado, W., Soudry, E., Pérez, J., Yudin, T., Mancinelli, A., Unger, H., Ili-Gangas, C., Brebi-Mieville, P., Berg, D. E., Hayashi, M., … Guerrero-Preston, R. (2017). Early detection of gastric cancer using global, genome-wide and IRF4, ELMO1, CLIP4 and MSC DNA methylation in endoscopic biopsies. *Oncotarget*, *8*(24), 38501–38516. https://doi.org/10.18632/oncotarget.16258

Pradhan, N., Parbin, S., Kar, S., Das, L., Kirtana, R., Suma Seshadri, G., Sengupta, D., Deb, M., Kausar, C., & Patra, S. K. (2019). Epigenetic silencing of genes enhanced by collective role of reactive oxygen species and MAPK signaling downstream ERK/Snail axis: Ectopic application of hydrogen peroxide repress CDH1 gene by enhanced DNA methyltransferase activity in human breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1865*(6), 1651–1665. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.04.002

Preston, J. L., & Stiffler, N. (2020). Epigenetic loss of heterozygosity of Apc and an inflammation-associated mutational signature detected in Lrig1 +/- -driven murine colonic adenomas. *BMC Cancer*, *20*(1), 1–11. https://doi.org/10.1186/s12885-020-6616-y

Riggs, A., Russo, V., & Martienssen, R. (1996). *Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation* (Cold Sprin).

Rizzolo, P., Silvestri, V., Tommasi, S., Pinto, R., Danza, K., Falchetti, M., Gulino, M., Frati, P., & Ottini, L. (2013). Male breast cancer: Genetics, epigenetics, and ethical aspects. *Annals of Oncology*, *24*(SUPPL.B), viii75–viii82. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt316

Rönsch, K., Jägle, S., Rose, K., Seidl, M., Baumgartner, F., Freihen, V., Yousaf, A., Metzger, E., Lassmann, S., Schüle, R., Zeiser, R., Michoel, T., & Hecht, A. (2015). SNAIL1

combines competitive displacement of ASCL2 andepigenetic mechanisms to rapidly silence the EPHB3 tumor suppressor in colorectal cancer. *Molecular Oncology*, *9*(2), 335–354. https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.08.016

Sabry, D., Ahmed, R., Abdalla, S., Fathy, W., Eldemery, A., & Elamir, A. (2016). Braf, Kras and Helicobacter pylori epigenetic changes-associated chronic gastritis in Egyptian patients with and without gastric cancer. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, *32*(6), 92. https://doi.org/10.1007/s11274-016-2048-x

Samadani, A. A., Norollahi, S. E., Rashidy-Pour, A., Mansour-Ghanaei, F., Nemati, S., Joukar, F., Afshar, A. M., Ghazanfari, S., Safizadeh, M., Rostami, P., & Gatei, M. (2018). Cancer signaling pathways with a therapeutic approach: An overview in epigenetic regulations of cancer stem cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *108*(July), 590–599. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.048

Samadani, A. A., Noroollahi, S. E., Mansour-Ghanaei, F., Rashidy-Pour, A., Joukar, F., & Bandegi, A. R. (2019). Fluctuations of epigenetic regulations in human gastric Adenocarcinoma: How does it affect? *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *109*(October 2018), 144–156. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.094

Savona, M. R., Kolibaba, K., Conkling, P., Kingsley, E. C., Becerra, C., Morris, J. C., Rifkin, R. M., Laille, E., Kellerman, A., Ukrainskyj, S. M., Dong, Q., & Skikne, B. S. (2018). Extended dosing with CC-486 (oral azacitidine) in patients with myeloid malignancies. *American Journal of Hematology*, *93*(10), 1199–1206. https://doi.org/10.1002/ajh.25216

Scholl, S., Popovic, M., de la Rochefordiere, A., Girard, E., Dureau, S., Mandic, A., Koprivsek, K., Samet, N., Craina, M., Margan, M., Samuels, S., Zijlmans, H., Kenter, G., Hillemanns, P., Dema, S., Dema, A., Malenkovic, G., Djuran, B., Floquet, A., … Kamal, M. (2019). Clinical and genetic landscape of treatment naive cervical cancer: Alterations in PIK3CA and in epigenetic modulators associated with sub-optimal outcome. *EBioMedicine*, *43*, 253–260. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.069

Seo, M., Kim, M. S., Jang, A., Chung, H. J., Noh, Y., Kim, D. H., Lee, J., Ko, K., & Myung, S. C. (2017). Epigenetic suppression of the anti-aging gene KLOTHO in human prostate cancer cell lines. *Animal Cells and Systems*, *21*(4), 223–232. https://doi.org/10.1080/19768354.2017.1336112

Sexton-Oates, A., MacGregor, D., Dodgshun, A., & Saffery, R. (2015). The potential for epigenetic analysis of paediatric CNS tumours to improve diagnosis, treatment and prognosis. *Annals of Oncology*, *26*(7), 1314–1324. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv024

Singh, P. K., Doig, C. L., Dhiman, V. K., Turner, B. M., Smiraglia, D. J., & Campbell, M. J. (2013). Epigenetic distortion to VDR transcriptional regulation in prostate cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *136*(1), 258–263. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.10.002

Smith, H. J., Straughn, J. M., Buchsbaum, D. J., & Arend, R. C. (2017). Epigenetic therapy for the treatment of epithelial ovarian cancer: A clinical review. *Gynecologic Oncology Reports*, *20*, 81–86. https://doi.org/10.1016/j.gore.2017.03.007

Song, Y., Jiang, K., Su, S., Wang, B., & Chen, G. (2018). Clinical manifestations and epigenetic mechanisms of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma and long-term follow-up following Helicobacter pylori eradication. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *15*(1), 553–561. https://doi.org/10.3892/etm.2017.5413

Stefansson, O. A., & Esteller, M. (2013). Epigenetic modifications in breast cancer and their role in personalized medicine. *American Journal of Pathology*, *183*(4), 1052–1063. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.04.033

Su, Y., Hopfinger, N. R., Nguyen, T. D., Pogash, T. J., Santucci-Pereira, J., & Russo, J. (2018). Epigenetic reprogramming of epithelial mesenchymal transition in triple negative breast cancer cells with DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, *37*(1), 1–19. https://doi.org/10.1186/s13046-018-0988-8

Sun, M., Nie, F. qi, Zang, C., Wang, Y., Hou, J., Wei, C., Li, W., He, X., & Lu, K. hua. (2017). The Pseudogene DUXAP8 Promotes Non-small-cell Lung Cancer Cell Proliferation and Invasion by Epigenetically Silencing EGR1 and RHOB. *Molecular Therapy*, *25*(3), 739–751. https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2016.12.018

Symonds, E. L., Pedersen, S. K., Murray, D. H., Jedi, M., Byrne, S. E., Rabbitt, P., Baker, R. T., Bastin, D., & Young, G. P. (2018). Circulating tumour DNA for monitoring colorectal cancer-a prospective cohort study to assess relationship to tissue methylation, cancer characteristics and surgical resection. *Clinical Epigenetics*, *10*(1), 1–11.

https://doi.org/10.1186/s13148-018-0500-5

Ta, T. Van, Nguyen, Q. N., Chu, H. H., Truong, V. L., & Vuong, L. D. (2020). RAS/RAF mutations and their associations with epigenetic alterations for distinct pathways in Vietnamese colorectal cancer. *Pathology Research and Practice*, *216*(4), 152898. https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152898

Tekcham, D. S., & Tiwari, P. K. (2016). Epigenetic regulation in gallbladder cancer: Promoter methylation profiling as emergent novel biomarkers. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, *12*(4), 332–348. https://doi.org/10.1111/ajco.12507

Tessema, M., Yingling, C. M., Snider, A. M., Do, K., Juri, D. E., Picchi, M. A., Zhang, X., Liu, Y., Leng, S., Tellez, C. S., & Belinsky, S. A. (2014). GATA2 is epigenetically repressed in human and mouse lung tumors and is not requisite for survival of KRAS mutant lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, *9*(6), 784–793. https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000165

Tew, B. Y., Durand, J. K., Bryant, K. L., Hayes, T. K., Peng, S., Tran, N. L., Gooden, G. C., Buckley, D. N., Der, C. J., Baldwin, A. S., & Salhia, B. (2020). Genome-wide DNA methylation analysis of KRAS mutant cell lines. *Scientific Reports*, *10*(1), 1–16. https://doi.org/10.1038/s41598-020-66797-x

Topper, M. J., Vaz, M., Chiappinelli, K. B., DeStefano Shields, C. E., Niknafs, N., Yen, R. W. C., Wenzel, A., Hicks, J., Ballew, M., Stone, M., Tran, P. T., Zahnow, C. A., Hellmann, M. D., Anagnostou, V., Strissel, P. L., Strick, R., Velculescu, V. E., & Baylin, S. B. (2017). Epigenetic Therapy Ties MYC Depletion to Reversing Immune Evasion and Treating Lung Cancer. *Cell*, *171*(6), 1284-1300.e21. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.022

Uribe, D., Cardona, A., Esposti, D. D., Cros, M. P., Cuenin, C., Herceg, Z., Camargo, M., & Cortés-Mancera, F. M. (2018). Antiproliferative effects of epigenetic modifier drugs through E-cadherin up-regulation in liver cancer cell lines. *Annals of Hepatology*, *17*(3), 444–460. https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.7389

Utkarsh, R., Ibrahim, K. S., & Kumar, N. S. (2017). Epigenetics and Its Role in Human Cancer. In *Translational Bioinformatics and Its Application* (pp. 223–248). https://doi.org/10.1007/978-94-024-1045-7

Vaiopoulos, A. G., Athanasoula, K. C., & Papavassiliou, A. G. (2014). Epigenetic

modifications in colorectal cancer: Molecular insights and therapeutic challenges. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1842*(7), 971–980. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.02.006

Vedeld, H. M., Goel, A., & Lind, G. E. (2018). Epigenetic biomarkers in gastrointestinal cancers: The current state and clinical perspectives. *Seminars in Cancer Biology*, *51*(July 2017), 36–49. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.004

Vijayakrishnan, J., Qian, M., Studd, J. B., Yang, W., Kinnersley, B., Law, P. J., Broderick, P., Raetz, E. A., Allan, J., Pui, C. H., Vora, A., Evans, W. E., Moorman, A., Yeoh, A., Yang, W., Li, C., Bartram, C. R., Mullighan, C. G., Zimmerman, M., … Yang, J. J. (2019). Identification of four novel associations for B-cell acute lymphoblastic leukaemia risk. *Nature Communications*, *10*(1). https://doi.org/10.1038/s41467-019-13069-6

Waddington, C. H. (1957). *The strategy of the genes, A Discussion of some aspects of theorical Biology* (ROUTLEDGE).

Wang, H., Guo, R., Du, Z., Bai, L., Li, L., Cui, J., Li, W., Hoffman, A. R., & Hu, J. F. (2018). Epigenetic Targeting of Granulin in Hepatoma Cells by Synthetic CRISPR dCas9 Epi-suppressors. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, *11*(June), 23–33. https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.01.002

Wang, L., Lin, M., Chu, M., Liu, Y., Ma, J., He, Y., & Wang, Z. wei. (2020). SPOP promotes ubiquitination and degradation of LATS1 to enhance kidney cancer progression. *EBioMedicine*, *56*, 102795. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102795

Wang, Q., Wang, P., Zhang, L., Tessema, M., Bai, L., Xu, X., Li, Q., Zheng, X., Saxton, B., Chen, W., Willink, R., Li, Z., Zhang, L., Belinsky, S. A., Wang, X., Zhou, B., & Lin, Y. (2020). Epigenetic Regulation of RIP3 Suppresses Necroptosis and Increases Resistance to Chemotherapy in NonSmall Cell Lung Cancer. *Translational Oncology*, *13*(2), 372–382. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.11.011

Wang, R., & Liu, X. (2019). Epigenetic regulation of prostate cancer. *Genes and Diseases*, *xxxx*. https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.10.018

Waterhouse, R. L., Van Neste, L., Moses, K. A., Barnswell, C., Silberstein, J. L., Jalkut, M., Tutrone, R., Sylora, J., Anglade, R., Murdock, M., Shiffman, Z., Vandenberg, T., Shah, N., Carter, M., Krispin, M., Groskopf, J., & Van Criekinge, W. (2019). Evaluation of

an Epigenetic Assay for Predicting Repeat Prostate Biopsy Outcome in African American Men. *Urology*, *128*, 62–65. https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.04.001

Weisenberger, D. J., Siegmund, K. D., Campan, M., Young, J., Long, T. I., Faasse, M. A., Kang, G. H., Widschwendter, M., Weener, D., Buchanan, D., Koh, H., Simms, L., Barker, M., Leggett, B., Levine, J., Kim, M., French, A. J., Thibodeau, S. N., Jass, J., … Laird, P. W. (2006). CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nature Genetics*, *38*(7), 787–793. https://doi.org/10.1038/ng1834

Wilson, C. L., Mann, D. A., & Borthwick, L. A. (2017). Epigenetic reprogramming in liver fibrosis and cancer. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *121*, 124–132. https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.10.011

Xiao, X., Cai, F., Niu, X., Shi, H., & Zhong, Y. (2016). Association between P16INK4a promoter methylation and ovarian cancer: A meta-analysis of 12 published studies. *PLoS ONE*, *11*(9), 1–12. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163257

Xiao, Y., Su, M., Ou, W., Wang, H., Tian, B., Ma, J., Tang, J., Wu, J., Wu, Z., Wang, W., & Zhou, Y. (2019). Involvement of noncoding RNAs in epigenetic modifications of esophageal cancer. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *117*(June), 109192. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109192

Xiaowen Hu, Feng, Y., Zhang, D., Zhao, S. D., & Zhongyi Hu, Joel Greshock, Youyou Zhang, Lu Yang, Xiaomin Zhong, Li-Ping Wang, Stephanie Jean, Chunsheng Li, Qihong Huang, 12 Dionyssios Katsaros, 13 Kathleen T. Montone, 5 Janos L. Tanyi, Yiling Lu, Jeff Boyd, Katherine L. Nathanson, Hongzhe Li, Gordon B, L. Z. (2012). A Functional genomic approach identifies FAL1 as an oncogenic long noncoding RNA that associates with BMI1 and represses p21 expression in human cancer. *Bone*, *23*(1), 1–7. https://doi.org/10.1038/jid.2014.371

Xu, F., Liu, Z., Liu, R., Lu, C., Wang, L., Mao, W., Zhu, Q., Shou, H., Zhang, K., Li, Y., Chu, Y., Gu, J., & Ge, D. (2020). Epigenetic induction of tumor stemness via the lipopolysaccharide-TET3-HOXB2 signaling axis in esophageal squamous cell carcinoma. *Cell Communication and Signaling*, *18*(1), 1–18. https://doi.org/10.1186/s12964-020-0510-8

Yagi, M., Kabata, M., Ukai, T., Ohta, S., Tanaka, A., Shimada, Y., Sugimoto, M., Araki, K.,

Okita, K., Woltjen, K., Hochedlinger, K., Yamamoto, T., & Yamada, Y. (2019). De Novo DNA Methylation at Imprinted Loci during Reprogramming into Naive and Primed Pluripotency. *Stem Cell Reports*, *12*(5), 1113–1128. https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.04.008

Yu, G., Zhou, H., Yao, W., Meng, L., & Lang, B. (2019). lncRNA TUG1 Promotes Cisplatin Resistance by Regulating CCND2 via Epigenetically Silencing miR-194-5p in Bladder Cancer. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, *16*(June), 257–271. https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.017

Yun Zhang, Pengyuan Yang, X.-F. W. (2014). Microenvironmental Regulation of Cancer Metastasis by MicroRNAs. *Bone*, *23*(1), 1–7. https://doi.org/10.1038/jid.2014.371

Zacharopoulou, N., Tsapara, A., Kallergi, G., Schmid, E., Tsichlis, P. N., Kampranis, S. C., & Stournaras, C. (2018). The epigenetic factor KDM2B regulates cell adhesion, small rho GTPases, actin cytoskeleton and migration in prostate cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, *1865*(4), 587–597. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.01.009

Zhang, Cheng, Li, J., Huang, T., Duan, S., Dai, D., Jiang, D., Sui, X., Li, D., Chen, Y., Ding, F., Huang, C., Chen, G., & Wang, K. (2016). Meta-analysis of DNA methylation biomarkers in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, *7*(49), 81255–81267. https://doi.org/10.18632/oncotarget.13221

Zhang, Chu, Liu, J., Zhang, Y., Luo, C., Zhu, T., Zhang, R., & Yao, R. (2019). LINC01210 accelerates proliferation, invasion and migration in ovarian cancer through epigenetically downregulating KLF4. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *119*(September), 109431. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109431

Zhang, R., Li, X., Liu, Z., Wang, Y., Zhang, H., & Xu, H. (2020). EZH2 inhibitors-mediated epigenetic reactivation of FOSB inhibits triple-negative breast cancer progress. *Cancer Cell International*, *20*(1), 1–12. https://doi.org/10.1186/s12935-020-01260-5