



BASES EPIGENÉTICAS DO CÂNCER: UM NOVO OLHAR SOBRE A PROGRESSÃO TUMORAL

Geilza Carla de Lima Silva¹; Alanna Silva dos Santos²; Sabrina Barbosa da Silva³

¹Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). E-mail: geilza_55@yahoo.com.br

²Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: alannalanna@hotmail.com

³Faculdade de Ciências Médicas (FCM). E-mail: sabrinabar82@gmail.com

Resumo: O câncer é uma das principais causas de morte na atualidade e caracteriza-se por ser uma doença bastante heterogênea. Uma parcela dessa heterogeneidade é garantida através dos mecanismos epigenéticos, que promovem alterações no genoma, sem necessariamente modificar a sequência de DNA. O objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática de literatura, através de um levantamento bibliográfico sobre os principais mecanismos epigenéticos, sua importância na homeostase das células normais e suas possíveis alterações durante a tumorigênese. A revisão da literatura foi realizada utilizando artigos científicos das bases de dados eletrônicas SCIENCE DIRECT e NCBI, durante o período de 01 à 15 de fevereiro de 2017, através de uma combinação específica de palavras-chaves. Como critérios, optou-se por selecionar artigos no idioma inglês, com delineamento descritivo e/ou experimental e com ano de publicação entre 2012-2017. Os principais mecanismos epigenéticos são metilação/acetilação do DNA, modificação das histonas, posicionamento dos nucleossomos, expressão de microRNAs e *imprinting* genômico. Os mecanismos epigenéticos estão envolvidos em uma série de eventos do desenvolvimento normal dos organismos, como desenvolvimento embrionário, funcionamento cerebral, aspectos nutricionais, envelhecimento, dentre outros. No contexto tumoral, observa-se alterações nos padrões de metilação, podendo haver aumento ou diminuição, modificação na configuração das histonas resultando na alteração da acessibilidade ao genoma, modificação na expressão de alguns genes devido aos eventos de *imprinting* genômico, bem como expressão diferencial de microRNAs. Sendo assim, os mecanismos epigenéticos atuam para a tumorigênese, ressaltando a importância de compreender, não apenas as mudanças genéticas, mas também as modificações no epigenoma das células tumorais.

Palavras-chaves: Câncer, Epigenoma, Regulação gênica, Heterogeneidade tumoral, Homeostase celular.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das causas de morte mais evidentes na atualidade, foco de grande parte das pesquisas em saúde. Contudo, tendo em vista a grande heterogeneidade manifestada dentre os pacientes, até mesmo com subtipos semelhantes, ainda há grandes limitações na compreensão da dinâmica e terapêutica da doença. Nesse contexto, busca-se cada vez mais por padrões celulares estruturais e metabólicos, novos biomarcadores e possíveis alvos terapêuticos na tentativa de deter o grande vilão do século para a saúde humana.

Por muito tempo, estudou-se a influência de mutações gênicas em muitos tipos de cânceres, conferindo ganho ou perda de função, convergindo para o fenótipo maligno. Essas alterações a nível de sequência gênica explicaram muitas características apresentadas pelas células tumorais, porém, muito da morfofisiologia cancerígena ainda permanece sem elucidação. Nesse contexto, surge o campo da epigenética, área da genética que estuda as



alterações ocorridas no genoma, sem necessariamente modificar a sequência de DNA (BHAT et al., 2015). Assim, mudanças na organização do material genético podem alterar a expressão gênica de populações celulares, tendo um efeito sinérgico para a transformação celular.

Desse modo, compreender modificações epigenéticas são imprescindíveis para o entendimento da evolução biológica e clínica da doença, tendo em vista que estas podem conferir diferentes fenótipos necessários às células para carcinogênese, progressão tumoral, invasão, metástase e resistência às terapias convencionais. Nessa perspectiva, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática de literatura, através de um levantamento bibliográfico sobre os principais mecanismos epigenéticos, sua importância para a homeostase das células normais e suas possíveis alterações durante a tumorigênese.

2. METODOLOGIA

As revisões sistemáticas são consideradas estudos secundários, que têm nos estudos primários sua fonte de dados (GOMES; CAMINHA, 2014). A revisão da literatura foi realizada utilizando artigos científicos das bases de dados eletrônicas SCIENCE DIRECT e NCBI, sendo esta escolha justificada pelo fato de que nessas bases encontram-se um grande número de revistas indexadas da área de biologia celular e molecular, genética e afins. A busca bibliográfica foi realizada no período 01 à 15 de fevereiro de 2017. A combinação de palavras-chaves utilizadas no levantamento bibliográfico foram “*Epigenetic cancer*”, “*Epigenetic challenges cancer*”, “*Genome organization*”, “*Methylation cancer*”, “*Epigenetic process*”, “*Epigenetic hereditary*” e “*Epigenomics*”. Além disso, optou-se por selecionar artigos no idioma inglês, com delineamento descritivo e/ou experimental, com ano de publicação entre o período de 2012-2017.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. O que é epigenética?

O termo “Epigenética” foi introduzido em 1942 pelo embriólogo Conrad Waddington, enfatizando sua relação com o conceito clássico de “epigênese”. Posteriormente, com os estudos de regulação da expressão gênica, tanto em procariotos quanto em eucariotos, o conceito foi ganhando espaço e se consolidando no meio científico.

Epigenética é o estudo de fatores que afetam a expressão gênica de forma hereditária, mas que não alteram a sequência nucleotídica do DNA. Sendo assim, o fenótipo de um organismo pode ser alterado mesmo não havendo mutações na sequência gênica, apenas através da regulação da expressão desses genes, ou seja, sob quais circunstâncias estes são expressos (CHAN, 2013).



Os seres vivos constantemente são submetidos às condições limitantes de recursos, dependendo do habitat. Da mesma forma, em escala microscópica, populações celulares que se encontram em condições físico-químicas e/ou biológicas extremas necessitam de mecanismos para adaptação à nova realidade espacial/metabólica. Nesse contexto, as alterações epigenéticas mostram-se importantes para esse processo, tendo em vista que apresentam aspectos importantes como sua potencial herdabilidade, estabilidade à longo prazo e plasticidade (BHAT et al., 2015). Assim, mecanismos epigenéticos proporcionam meios moleculares para reagir às modificações ambientais com mudanças estáveis de expressão gênica.

A coordenação precisa destes mecanismos auxilia na compreensão de muitos aspectos da evolução de primatas, sobretudo da evolução humana. Assim, ao comparar fatores epigenéticos entre primatas, bem como mudanças nas enzimas que moldam o epigenoma, são observadas algumas de nossas vulnerabilidades evolutivamente adquiridas, tais como metabólicas, imunes e músculo-esqueléticas (BELL, 2016). A soma desses achados com as propriedades de herdabilidade e plasticidade mencionadas anteriormente, faz alguns cientistas voltarem a questionar algumas ideias de Jean Baptiste Lamarck e sua Teoria dos Caracteres Adquiridos, onde as modificações fenotípicas adquiridas por pressão seletiva ambiental eram transmitidas aos descendentes.

3.2. Mecanismos epigenéticos

3.2.1. Metilação do DNA

A metilação do DNA é resultado da transferência de um radical metil ($-CH_3$) ao carbono 5 da base nitrogenada citosina. Esse processo é catalisado por uma família de enzimas denominadas DNA-metil transferases (DNMT). As funções das DNMTs são essenciais para a formação dos padrões de metilação do DNA de células em proliferação. Defeitos nas DNMTs têm sido implicado em muitas anormalidades do desenvolvimento, podendo ser letal no período embrionário. Essas enzimas são altamente expressas em células-tronco embrionárias e reguladas em células diferenciadas. Recentemente, foi observado que uma pequena quantidade de metilação do DNA é mediada por siRNA (SAMANTA et al., 2017).

No genoma, ocorrem sequências específicas de DNA particularmente ricas em citosinas e guaninas, denominadas regiões CpG, alvo preferido de DNMTs. No DNA humano, as regiões CpG não são distribuídas aleatoriamente, uma vez que são concentradas nas chamadas ilhas CpG. Cerca de 60% de todos os promotores de genes são ricos em ilhas CpG, e assim estes genes podem ser regulados epigeneticamente (PERRI et al., 2017). Por exemplo, modificações de hipermetilação ocorrem com mais frequência em regiões de heterocromatina,



enquanto que a hipometilação geralmente ocorre para a maioria dos genes que se expressam ativamente – eucromatina (YEN et al., 2016).

Apesar do mecanismo inibitório da metilação não está totalmente elucidado, há evidências de que esta modificação química possa reprimir a maquinaria transcricional ou o emparelhamento direto do RNA, inibindo o processo de transcrição. Além disso, foi observada a sensibilidade da inserção dos fatores de transcrição e do splicing alternativo à metilação (HASSLER; EGGER, 2012).

3.2.2. Modificação das histonas

As histonas estão entre as proteínas mais abundantes e conservadas nos eucariotos e representam um importante centro para a regulação genética. Modificações ocorridas nas histonas, embora não haja interação direta destas com as enzimas polimerases, afetam vários processos que envolvem o DNA, tais como reparo, replicação e recombinação, e por consequência, regulam a expressão gênica (BISWAS; RAO, 2017).

As proteínas modificadoras de histonas podem regular a acessibilidade da cromatina e/ou podem recrutar proteínas de ligação específicas (leitores) como fatores de transcrição, proteínas estruturais ou remodeladores de cromatina. A modificação das histonas também pode demarcar as duas formas diferentes de cromatina, a eucromatina aberta e heterocromatina mais fechada. A má regulação destes últimos pode causar instabilidade genômica por regulação alterada da estrutura ou dinâmica da cromatina (WALDMANN; SCHNEIDER, 2013).

As modificações das histonas incluem metilação, já descrita, e acetilação de resíduos de lisinas nas extremidades N-terminal. A acetilação desses resíduos é altamente prevalente e seus níveis estão associados com uma cromatina transcricionalmente ativa. A acetilação remove as cargas positivas das proteínas histonas por inserir radicais acetil no grupamento amino dos resíduos de lisina, tendo por consequência, a diminuição da interação dessas proteínas com o DNA, tendo em vista que este apresenta um alto número de cargas negativas. Sendo assim, a acetilação promove o descondensamento do material genético. A acetilação é realizada por meio de acetiltransferases (HATs), às quais utilizam acetil-CoA como grupo doador. Essas enzimas são caracterizadas em dois diferentes tipos: tipo A, que são achadas no núcleo e tipo B, que são encontradas no citosol (BISWAS; RAO, 2017).

Uma outra modificação presente nas histonas é a fosforilação, que também desempenha um papel importante na alteração das estruturas proteicas. Os resíduos de aminoácidos de serina, treonina e tirosina nas caudas das histonas são propensos a esta alteração química. Embora a fosforilação da treonina seja um fenômeno menos comum, ela



contribui com uma grande parte no controle epigenético da estrutura da cromatina (BISWAS; RAO, 2017).

Além das mudanças químicas já mencionadas, um outro exemplo é a adição de N-acetilglicosamina O-ligada (O-GlcNAc) aos resíduos proteicos de serina/treonina. As enzimas responsáveis pela adição e remoção desses radicais são, respectivamente, O-GlcNAc transferases (OGTs) e O-GlcNAc hidrolases (OGAs). O doador do grupamento açúcar utilizado é a UDP-GlcNAc, altamente regulado pelos níveis de nutrientes, apresentando uma taxa limitante na célula. Desse modo, sugere-se que o O-GlcNAc seja um sensor de status de nutrientes, controlando programas de expressão gênica em resposta a mudanças nas condições de nutrientes e estresse ambiental (ROTHBART; STRAHL, 2014).

3.2.3. Posicionamento dos nucleossomos

O DNA apresenta-se envolvido em nucleossomos e a modulação da localização destas estruturas influencia na acessibilidade do genoma, criando assim um meio direto para controlar a expressão gênica. Observa-se que uma região gênica promotora com menor densidade de nucleossomos está correlacionada com uma intensa expressão gênica (HUGHES et al., 2012). Isso pode ser explicado pelo fato de haver uma competição entre a formação de nucleossomos e a RNA polimerase ou fatores de transcrição em geral, que se ligam a regiões promotoras nucleares. Assim, existem no mínimo dois fatores determinantes da ocupação dessas estruturas no genoma. O primeiro é a propriedade intrínseca da sequência, caracterizadas por regiões ricas em G/C e o segundo é celular, uma vez que fatores de transcrição e remodeladores de cromatina influenciam na ocupação dos nucleossomos (LIU et al., 2015).

Dessa forma, genes ativos têm regiões com baixa quantidade de nucleossomos (NDRs) flanqueadas por nucleossomos posicionados nos locais de início da transcrição, com sequências específicas de ligação para fatores de transcrição. Em contrapartida, os genes reprimidos geralmente não possuem regiões de NDR, reforçando a relação entre a expressão gênica e o posicionamento dos nucleossomos (HASSLER; EGGER, 2012).

3.2.4. Expressão de microRNAs

Os microRNAs (miRNAs) são RNAs curtos (18-20 nucleotídeos), localizados geralmente dentro de regiões intrônicas, ou seja, não codificantes. Essas moléculas apresentam a capacidade de ligar-se ao RNA mensageiro alvo (mRNA) através de complementariedade parcial ou completa de suas regiões 3' não traduzidas, conduzindo-os à degradação ou apenas ao silenciamento de genes pós-transcritos. Por meio desse mecanismo de ação, os miRNAs são capazes de exercer controle epigenético sobre o ciclo celular,



apoptose e outros processos biológicos cruciais à homeostase celular (DELLA VITTORIA SCARPATI et al., 2014; PERRI et al., 2017).

3.2.5. *Imprinting* genômico

Em mamíferos, os genes autossômicos estão sujeitos a um mecanismo de controle de dosagem denominado de *imprinting* genômico ou impressão genômica, por meio do qual apenas um alelo para um dado gene é expresso e funcional. A maioria dos genes que sofrem *imprinting* desempenham papéis críticos no controle das taxas de crescimento, e por consequência, as funções bioquímicas desses genes tendem a ser agrupadas em vias de sinalização de fatores de crescimento (PRICKETT; OAKEY, 2012).

O mecanismo de *imprinting* age apenas em um cromossomo. Dois cromossomos homólogos normalmente contêm muitos polimorfismos (SNPs) se os indivíduos parentais pertencerem a diferentes populações. O processo deve usar um dos mecanismos epigenéticos já descritos para modificar a informação transportada pela sequência de DNA, criando uma diferença de expressão entre as duas cópias parentais dos genes. A impressão genômica não é necessariamente um mecanismo de silenciamento, ou seja, apresenta potencial para operar a qualquer nível de regulação gênica (isto é, no promotor, como intensificador, junções de *splicing* ou locais de poliadenilação), visando induzir diferenças parentais específicas de expressão (BARLOW; BARTOLOMEI, 2014).

Esse mecanismo é controlado por Regiões de Controle de *Imprinting* (ICRs). Uma das principais funções dos ICRs é herdar a metilação do DNA germinativo como um sinal gamético e mais tarde manter o padrão de metilação alelo-celular específico nas células somáticas. Assim, qualquer pequena alteração no nível de metilação do DNA de um ICR geralmente causa resultados catastróficos globais no domínio correspondente. Portanto, os ICRs podem ser uma das regiões mais instáveis epigeneticamente no genoma humano durante a tumorigênese (KIM et al., 2015).

3.3. Importância da epigenética para a homeostase celular

O mecanismos epigenéticos são de suma importância para a existência da vida e manutenção da homeostase celular. Além de auxiliar os organismos na adaptação às mudanças ambientais, como já descrito, a regulação da expressão gênica por mecanismos epigenéticos são atuantes desde no início da vida, após a fecundação.

Os gametas, ovócitos II (n) e espermatozoides (n), apresentam perfis epigenéticos distintos, herdados das células somáticas às quais os deram origem, ovogônias (2n) e espermatogônias (2n), respectivamente. Sendo assim, possuem diferentes padrões de metilação, diferentes proteínas modificadoras de histonas, diferentes quantidades e tipos de microRNAs, dentre outros aspectos. Quando ocorre a fecundação, o genoma do zigoto (2n)



precisa ser ativado para iniciar as clivagens e posterior diferenciação celular. Esse processo é altamente coordenado, sendo escolhidos perfis epigenéticos tanto maternos quanto paternos, para atuar em diferentes atividades, com o objetivo do saudável desenvolvimento embrionário. Assim, algumas informações maternas são “apagadas” em determinadas situações para atuação das informações paternas, e vice-versa (SHI et al., 2017).

Observou-se, por exemplo, que os picos na distribuição de modificadores de histonas H3K4me3 nos espermatozoides, mas não nos ovócitos, são removidos pela primeira vez no zigoto após a fecundação, mas, posteriormente, restabelecidos após a primeira clivagem. Sendo assim, as informações paternas são memorizadas e herdadas, por meio de reconstrução no desenvolvimento embrionário. Em contrapartida, os picos de H3K27me3 dos ovócitos são mantidos no embrião inicial. Além da herança de modificadores de histonas, também foi observado que o perfil de microRNAs é altamente enriquecidos em espermatozoides maduros, porém atuante apenas após a quarta clivagem (ZHANG et al., 2016).

Os mecanismos epigenéticos também são bastante importantes para o funcionamento cerebral, tendo em vista que a maior parte do desenvolvimento neocortical do cérebro ocorre no período pós-natal e seu funcionamento é projetado para adaptar-se ao ambiente social e físico. Assim, os neurônios corticais requerem uma capacidade de reprogramação por desmetilação/metilação ao longo da vida adulta. A desmetilação está muito relacionada ao processo de aprendizagem e memória do hipocampo, bem como as modificações neuronais influenciadas pelo sistema olfatório. Desse modo, a plasticidade sináptica é, em parte, regulada por mecanismos epigenéticos (KEVERNE et al., 2015).

Além dos eventos já mencionados, há um elo bem estabelecido entre as modificações epigenéticas e a nutrição durante períodos críticos de desenvolvimento, onde podem ocorrer mudanças significativas na expressão gênica e, por consequência, maior susceptibilidade a fenótipos de doenças. Como períodos críticos do desenvolvimento, pode-se destacar o periconcepcional, a gestação e o período pós-natal (JANG; SERRA, 2014).

Portanto, nota-se que os mecanismos epigenéticos estão diretamente envolvidos como agentes facilitadores/benéficos de alguns processos vitais dos organismos. Contudo, além disso, as alterações epigenéticas representam um mecanismo crucial por trás das funções celulares deterioradas observadas em diversas patologias, como desordens neurológicas, musculoesqueléticas, autoimunes, dentre outras (ZOGHBI; BEAUDET, 2016).

Durante o envelhecimento e em transtornos relacionados à idade, semelhante a todas as outras estruturas biológicas dentro das células, o epigenoma sofre uma perda progressiva na sua configuração, através da perda da heterocromatina, redução da quantidade de histonas, aumento no número de translocações, dentre outros eventos. Isso resulta em uma mudança



profunda na arquitetura cromossômica, na integridade genômica e nos padrões de expressão gênica (PAL; TYLER, 2016). Estas alterações são matérias-primas essenciais para a gênese e progressão tumoral, podendo os mecanismos epigenéticos estarem intimamente relacionados ao câncer.

3.4. Alterações epigenéticas no câncer

A carcinogênese é um processo cumulativo e microevolutivo, onde há a perda do controle do ciclo celular, resultando na capacidade de proliferação descontrolada, fenótipo invasivo e, muitas vezes, resistência a uma grande variedade de fármacos citotóxicos. Há, portanto, uma co-ocorrência entre fatores genéticos e epigenéticos no desenvolvimento tumoral e isso sugere que a estabilidade genética e epigenética estejam intimamente associadas (PISANIC II et al., 2016; PERRI et al., 2017).

Durante estágios ainda iniciais da tumorigênese, já é perceptível anormalidades nos padrões de metilação do DNA. Há, basicamente, dois padrões aparentemente opostos de metilação do DNA em células cancerígenas: (1) o aumento da metilação de ilhas CpG e (2) uma diminuição global do padrão de metilação em algumas regiões do DNA. Observa-se que ocorre um aumento da metilação nas ilhas CpG promotoras de genes que, normalmente, não são metilados, especialmente os genes supressores tumorais. Por sua vez, a hipometilação do DNA também desempenha um papel fundamental na formação de tumores, tendo em vista que, na maioria das vezes, são encontradas em regiões de retrotranspósons e promotores pobres de CpG. Isso ocasiona instabilidade genômica e superexpressão de protooncogenes e fatores de crescimento, respectivamente (EASWARAN et al., 2014; BISWAS; RAO, 2017).

Observa-se, por exemplo, que o gene que codifica o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (PLAU/uPA) é hipometilado, promovendo o aumento de sua atividade na migração e invasão celular. Um outro exemplo é o supressor tumoral RAR β 2, que se encontra hipermetilado em vários tipos de câncer, incluindo os tumores de mama, cervical, prostático, leucemias, dentre outros (AHMAD et al., 2017).

Um outro mecanismo de modificação epigenética observadas no câncer são as alterações pós-traducionais das histonas. Um dos eventos característicos é a depleção de histonas com marcas repressivas, H4K20me3 e H4K16ac por exemplo, ocasionando a perda de heterocromatina nessas regiões. Geralmente, essas alterações nos padrões de modificação das histonas foram relatadas em uma variedade de tumores e correlacionadas com o estágio do tumor e prognóstico. Além disso, podem ocorrer ainda mutações nas enzimas responsáveis pelas alterações epigenéticas, tais como acetiltransferases e metiltransferases (HASSLER; EGGER, 2012).



A estrutura da cromatina também influencia diretamente na acessibilidade da maquinaria transcricional à mesma. Por sua vez, essa acessibilidade juntamente com o tempo de replicação poderiam explicar até 86% da variação nas taxas de mutação entre genomas de câncer. Desse modo, a estrutura primária da cromatina e a distribuição dos nucleossomos são específicos de cada tipo celular, e estes fatores influenciam na suscetibilidade de mutação do DNA em locais específicos (hotspots), evento relevante para a progressão tumoral (FERRARO, 2016).

No que diz respeito aos miRNAs, diferentes perfis de expressão dessas moléculas foram relatados em numerosos tipos de tumores. No contexto tumoral, alguns miRNAs são seletivamente liberados de célula malignas, enquanto em condições benignas, estes são mantidos no interior celular, bem como certos miRNAs circulantes são diferencialmente expressos no soro e plasma de pacientes com câncer em comparação com indivíduos saudáveis. Alguns miRNAs já tem sua capacidade oncogênica bem estabelecida. Por exemplo, o miR-21 para o câncer de mama, cervical, glioblastoma e câncer pancreático, e o miR-155 para linfomas. Com isso, sugere-se que o perfil de expressão de miRNA possa ser uma maneira mais precisa de classificar tumores, se comparado com o perfil de expressão gênica (ABBA et al., 2017).

Ultimamente, os miRNA circulantes têm atraído a atenção dos pesquisadores porque são altamente estáveis, resistentes à degradação e facilmente obtidos por procedimentos não-invasivos. A sua estabilidade pode ser parcialmente explicada por dois mecanismos: (1) a secreção de miRNAs por meio de vesículas exossomais e (2) a estabilização dos miRNAs secretados por meio de sua associação com proteínas de ligação ao RNA (MATAMALA et al., 2015).

O processo de *imprinting* genômico também apresenta influência no câncer. A perda global desse processo pode estar associada com o aumento da tumorigênese, tendo em vista que a expressão aberrante de genes importantes para o crescimento e desenvolvimento esteja associada a essa patologia. A expressão aberrante causada pela perda de *imprinting* de genes foi encontrada em vários tipos de cânceres. Como exemplo, destacam-se o gene IGF2 em diversos tipos de tumores e o gene retrotransposon-like 1 (RTL1) em carcinomas hepatocelulares (PETERS, 2014).

Em suma, nota-se que os processos epigenéticos, embora estejam relacionados ao funcionamento normal dos organismos, podem estar desregulados em células cancerígenas. Assim, é importante compreender não só as diferenças genéticas entre células normais e células malignas, mas também o epigenoma destas últimas.

4. CONCLUSÕES



Os mecanismos que regulam a epigenética exercem forte influência nos processos vitais dos organismos. O advento dessa área, até algum tempo pouco explorada e altamente complexa, abre caminhos para compreensão da manutenção da homeostase celular. Além disso, a epigenética aparece para comprovar a importância das condições ambientais para os seres vivos, onde não é apenas a sequência nucleotídica de DNA que determina o fenótipo. Observa-se que esses mecanismos de regulação da expressão gênica sofrem alterações consideráveis desde o início da tumorigênese até a progressão tumoral, podendo contribuir para a aquisição de um perfil invasivo por parte das células tumorais. Nessa perspectiva, a epigenética amplia o espectro de compreensão da biologia do câncer e, quem sabe, de novas estratégias terapêuticas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBA, M. L. et al. MicroRNAs as novel targets and tools in cancer therapy. **Cancer Letters**, Germany, v. 387, p. 84-94, 2017.

AHMAD, A. et al. Epigenetic basis of cancer health disparities: Looking beyond genetic differences. **Biochimica et Biophysica Acta**, USA, v. 1868, p. 16-28, 2017.

BARLOW, D. P.; BARTOLOMEI, M. S. Genomic Imprinting in Mammals. **Cold Spring Harbor Laboratory Press**, Austria, v. 6, p. 1-20, 2017.

BELL, C. G. Insights in human epigenomic dynamics through comparative primate analysis. **Genomics**, United Kingdom, v. 108, p. 115-125, 2016.

BHAT, M. A.; ANUPA, G.; GHOSH, D. Transgenerational epigenetic inheritance: Where do we stand today? **Journal of Reproductive Health and Medicine I**, India, p. 47-49, 2015.

BISWAS, S.; MALLIKARJUNA RAO, C., Epigenetics in cancer. **Fundamentals and Beyond, Pharmacology and Therapeutics** (2017), doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.011

CHAN, S. "The Importance of Epigenetic Phenomena in Regulating Activity of the Genetic Material" (2013). **Senior Honors Projects**. Paper 348.

DELLA VITTORIA SCARPATI, G. et al. Analysis of Differential miRNA Expression in Primary Tumor and Stroma of Colorectal Cancer Patients. **BioMed Research International**, Italy, v. 2014, p. 1-8, 2014.

EASWARAN, H. et al. Cancer Epigenetics: Tumor Heterogeneity, Plasticity of Stem-like States, and Drug Resistance. **Molecular Cell Review**, USA, v. 54, p. 716-727, 2014.

FERRARO, A. Altered primary chromatin structures and their implications in cancer development. **Cell Oncology**, Russia, v. 39, p. 195-210, 2016.



GOMES, I. S.; CAMINHA, I, O. Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as Ciências do Movimento Humano. **Movimento**, Porto Alegre, v. 20, n. 1, p. 395-411, 2014.

HASSLER, M. R.; EGGER, G. Epigenomics of cancer e emerging new concepts. **Biochimie**, Austria, v. 94, p. 2219-2230, 2012.

HUGHES, A. L. et al. A Functional Evolutionary Approach to Identify Determinants of Nucleosome Positioning: A Unifying Model for Establishing the Genome-wide Pattern. **Molecular Cell**, USA, v. 48, p. 5-15, 2012.

JANG, H.; SERRA, C. Nutrition, Epigenetics, and Diseases. **Clinical Nutrition Research**, USA, v.3, p. 1-8, 2014.

KEVERNE, E. B. et al. Epigenetic changes in the developing brain: Effects on behavior. **PNAS**, England, v. 112, n. 22, p. 6789-6795, 2015.

KIM, J. et al. Epigenetic instability of imprinted genes in human cancers. **Nucleic Acids Research**, USA, v. 43, n. 22, p. 10689–10699, 2015.

LIU, M. et al. Determinants of nucleosome positioning and their influence on plant gene expression. **Genome Research**, USA, v. 25, p. 1182-1195, 2015.

MATAMALA, N. et al. Tumor MicroRNA Expression Profiling Identifies Circulating MicroRNAs for Early Breast Cancer Detection. **Clinical Chemistry**, Spain, v. 61, n. 8, p. 1098-1106, 2015.

PAL, S.; TYLER, J. K. Epigenetics and aging. **Epigenetics**, USA, v. 2, p. 1-19, 2016.

PERRI, F. et al. Epigenetic control of gene expression: Potential implications for cancer treatment. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Italy, v. 111, p. 166-172, 2017.

PETERS, J. The role of genomic imprinting in biology and disease: an expanding view. **Nature Reviews Genetics**, United Kingdom, v. 15, p. 517-530, 2014.

PISANIC II, et al., Defining, distinguishing and detecting the contribution of heterogeneous methylation to cancer heterogeneity, **Semin Cell Dev Biol** (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.08.030>

PRICKETT, A. R.; OAKEY, R. J. A survey of tissue-specific genomic imprinting in mammals. **Molecular genetics and genomics**, United Kingdom, v. 287, p. 621-630, 2012.

ROTHBART, S. B.; STRAHL, B. D. Interpreting the language of histone and DNA modifications. **Biochimica et Biophysica Acta**, USA, v. 1839, p. 627-643, 2014.

SAMANTA, S. et al. Epigenetic dysfunctional diseases and therapy for infection and inflammation. **Biochimica et Biophysica Acta**, USA, v. 1863, p. 518-528, 2017.



SHI, J. et al. Epigenetic information in gametes: Gaming from before fertilization Comment on “Epigenetic game theory: How to compute the epigenetic control of maternal-to-zygotic transition” by Qian Wan et al. **Physics of Life Reviews** (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.plrev.2017.01.001>

WALDMANN, T.; SCHNEIDER, R. Targeting histone modifications — epigenetics in cancer. **Current Opinion in Cell Biology**, Germany, v. 25, p. 184-189, 2013.

YEN, C. et al. DNA methylation, histone acetylation and methylation of epigenetic modifications as a therapeutic approach for cancers. **Cancer Letters**, Taiwan, v. 373, p. 185-192, 2016.

ZHANG, B. et al. Allelic reprogramming of the histone modification H3K4me3 in early mammalian development. **Nature**, China, v. 537, p. 553-557, 2016.

ZOGHBI, H. Y.; BEAUDET, A. L. Epigenetics and Human Disease. **Cold Spring Harbor Laboratory Press**, USA, v. 8, p. 1-28, 2016.

