



ESTUDOS DA RELAÇÃO DA EPIGENÉTICA COM A LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) E LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

EPIGENETIC THERAPIES: ASSAYS FOR THE TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) AND ACUTE MYELOID (AML)

Leci Klein de Almeida¹, Mariana Rodrigues Davanso Braga²

Resumo

A epigenética refere-se a alterações persistentes no DNA que não envolvem mudanças na sequência em si, que pode explicar como são feitas e desfeitas ligações químicas de longa duração e reguladoras dos genes, alterando sua expressão, proteínas e as funções das células, grupos químicos adicionados ou removidos da fita de DNA. A epigenética é um campo novo da ciência, estuda aspectos genéticos relacionados às alterações fenotípicas hereditárias, ou alterações causadas por fatores ambientais e metabólicos, regula a expressão dos genes através de modificações epigenéticas que são reversíveis. A epigenética surge como uma nova abordagem para o tratamento do câncer, não necessariamente matando as células cancerígenas, mas talvez reprogramando a rede de alterações químicas que afetam o DNA/cromatina das células cancerígenas. A Leucemia é uma neoplasia maligna, que surge com o acúmulo de células doentes na medula óssea, células B e T progenitoras. Nas leucemias, alguns genes que deveriam estar inibidos, não sendo expressos, com a metilação desregulada de alguma forma esses genes estão sendo expresso, favorecendo a proliferação celular. O objetivo deste trabalho é explicar alterações na expressão de genes envolvidos na regulação epigenética ou que favoreçam a proliferação de células malignas de doenças hematológicas. Descrever a epigenética, como uma nova alternativa para tratamento de leucemias. Novas terapias epigenéticas podem melhorar o direcionamento, o tratamento, os medicamentos a eficácia das modalidades de tratamento preexistentes (quimioterapia, radiação e imunoterapia) para doenças hematopoiéticas, nesse caso, as leucemias LLA e LMA.

Palavras-chave: Epigenética. Leucemias. Metilação do DNA.

Abstract

Epigenetics refers to persistent alterations in DNA that do not involve changes in the sequence itself, which can explain how long-lasting and regulatory chemical bonds of genes are made and broken, altering their expression, proteins and the functions of cells, chemical groups added or removed from the DNA strand. Epigenetics is a new field of science, it studies genetic aspects related to hereditary phenotypic alterations, or alterations caused by environmental and metabolic factors, regulates the expression of genes through epigenetic modifications that are reversible. Epigenetics emerges as a new approach to treating cancer, not necessarily killing cancer cells, but perhaps reprogramming the network of chemical changes that affect the DNA/chromatin of cancer cells. Leukemia is a malignant neoplasm that arises with the accumulation of diseased cells in the bone marrow, progenitor B and T cells. In leukemias, some genes that should be inhibited, not being expressed, with deregulated methylation somehow these genes are being expressed, favoring cell proliferation. The objective of this work is to explain changes in the expression of genes involved in epigenetic regulation or that favor the proliferation of malignant cells of hematological diseases. To describe epigenetics as a new alternative for the treatment of leukemias. New epigenetic therapies can improve the targeting, treatment, medications and effectiveness of preexisting treatment modalities

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); le.k.almeid@gmail.com

² Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); mariana.davanso@utp.br



(chemotherapy, radiation, and immunotherapy) for hematopoietic diseases, in this case, ALL and AML leukemias.

Keywords: Epigenetics. Leukemias. DNA Methylation.

1 Introdução

A epigenética foi considerada recentemente o epicentro da biomedicina moderna, o estudo da hereditariedade não relacionada à sequência de DNA, a palavra epigenética refere-se a alterações persistentes no DNA que não envolvem mudanças na sequência em si, uma marcação epigenética que se liga acima do gene, representando uma camada a mais de informação que pode ajudar a explicar a relação entre a origem genética de um indivíduo, do meio ambiente, envelhecimento e de uma doença. Nesse estudo, será enfatizado a modificação epigenética mais estudada, a metilação do DNA, explicando a relação entre a origem genética de cada indivíduo, como são feitas e desfeitas essas ligações químicas de longa duração e reguladoras dos genes, alterando a expressão do gene e conseqüentemente das proteínas e as funções das células, grupos químicos adicionados ou removidos da fita de DNA, a importância da metilação pelo número de doenças humanas que ocorrem, como, as Leucemias. A metilação do DNA ocorre principalmente em regiões do DNA chamada promotores, cuja função é controlar a expressão dos genes, quando essa região promotora está metilada, o gene não é lido e a proteína codificada no gene não é expressa (LEITE, 2017). A epigenética está relacionada a estados hereditários de expressões gênica sem sofrer alterações da sua sequência de DNA, alterações como a hipermetilação ou hipometilação do DNA, desregula os padrões de modificação de histonas e remodelação da cromatina (WAHID, 2017).

O tema epigenética é um assunto abordado por vários autores, com o presente estudo e embasamento teórico, apresenta a relação da epigenética com as leucemias, a leucemia é uma neoplasia maligna, que surge com o acúmulo de células doentes na medula óssea, células B e T progenitoras. Na leucemia, alguns genes que deveriam estar inibidos, não sendo expressos, com a metilação desregulada de alguma forma esses genes estão sendo expresso, favorecendo a proliferação celular, ou genes que deveriam estar ativos, estão inibidos, por exemplo, genes supressores de tumores, que protegem contra o câncer, os canceres reprimem esses genes supressores, desligando-os, metilando a região promotora, silenciando os genes e favorecendo a proliferação e progressão do câncer (FRANCIS, 2015).

O objetivo deste trabalho é explicar alterações na expressão de genes envolvidos na regulação epigenética ou que favoreçam a proliferação de células malignas de doenças hematológicas. Descrever a epigenética, como uma nova alternativa para tratamento de leucemias, a modificação epigenética mais estudada, a metilação do DNA, analisar como as ligações são feitas, desfeitas, adicionadas e removidas, alterando as funções das células, silenciando os genes supressores, que deveriam estar protegendo as células, do contrário, favorecendo a proliferação e progressão do câncer, descritas no decorrer desta revisão de literatura.



2 Metodologia

Foi realizado uma revisão de literatura por meio de artigos selecionados em busca eletrônica, no ano de 2022, nas bases de dados científicos: PUBMED, MEDLINE, SCIELO, EBSCO e GOOGLE ACADÊMICO. Foram utilizadas pesquisas em artigos científicos e livros, priorizando os artigos definidos entre 2012 e 2022. A pesquisa bibliográfica foi realizada no período de fevereiro a dezembro de 2022, com as seguintes palavras-chave: leucemias, epigenética e metilação do DNA.

3 Discussão

A epigenética é um campo novo da ciência, estuda aspectos genéticos relacionados às alterações fenotípicas hereditárias, ou alterações causadas por fatores ambientais e metabólicos, regula a expressão dos genes através de modificações epigenéticas que são reversíveis (ATLANTE, 2020). O estudo da epigenética é descobrir maneiras de reverter eventos epigenéticos patológicos reversíveis, identificar novos biomarcadores de câncer para a previsão e progressão da doença e o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas aos métodos convencionais usados atualmente em oncologia (MOALEM, 2016).

A Epigenética diz respeito ao estudo dos genes e da acessibilidade que regula padrões de expressão genética, através da compactação dinâmica e abertura da estrutura da cromatina, como são feitas e desfeitas ligações químicas. Modificações de histona influenciando a expressão genética. Essas modificações acontecem em resposta ao ambiente, à alimentação, interações sociais e poluentes que somos expostos. A epigenética do câncer, está em constante estudo, essas evidências fornecem, uma clara ligação entre epigenética e neoplasia (FILETICI, 2015).

3.1 Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

A leucemia mieloide aguda é uma doença transcricional, uma desordem geneticamente heterogênea, tem como característica o acúmulo de alterações genéticas em células tronco, células progenitoras hematopoiéticas, sua principal característica consiste num grave bloqueio na diferenciação mieloide, com rápida proliferação clonal de células mieloides imaturas na medula óssea, se infiltrando em vários órgãos, principalmente, fígado e baço, em menor grau nos linfonodos, sistema nervoso central e testículos. A leucemia mieloide aguda é considerada a leucemia mais comum em adultos e menor frequência em crianças (MINUCCI, 2014).

Leucemia mieloide aguda (LMA), normalmente exibe uma baixa carga mutacional, com frequente alterações diretamente ou indiretamente nos moduladores epigenéticos, é de grande importância considerar uma melhor compreensão da ruptura epigenética nesta leucemia que pode fornecer caminhos para melhorar, resultados e tratamentos dos pacientes, visto que, mesmo os resultados tenham melhorado nas últimas décadas, pelo menos um em cada três pacientes ainda

apresenta recaída difícil de tratar.

A transição das células-tronco hematopoiéticas por meio do comprometimento e maturação da linhagem segue uma hierarquia distinta que é rigidamente controlada no nível da regulação transcricional, que controlada pela ação de múltiplas atividades epigenéticas, incluindo metilação do DNA, modificações de histonas e interações de RNA não codificante (JONES, 2020).

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença heterogênea, na qual o tratamento padrão com quimioterapia citotóxica permaneceu praticamente inalterado por muitas décadas, com resultados clínicos desfavoráveis.

Um resumo desses processos, com relação àqueles comumente alterados na LMA, é mostrado na Figura 1. Camadas de regulação epigenética, uma visão geral dos processos regulatórios epigenéticos, com foco em mecanismos que são comumente alterados em leucemia mielóide aguda (JONES, 2020).

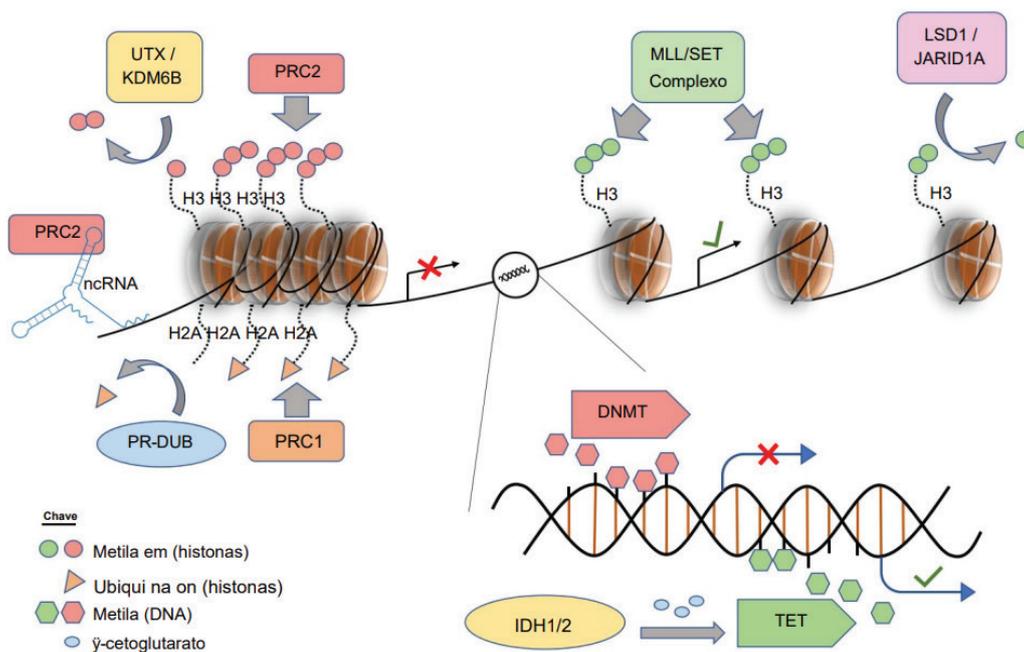


Figura 1. Camadas de regulação epigenética.
Fonte: Jones (2020, pg 1790).

Conforme MINUCCI (2014), recentemente, o advento do sequenciamento paralelo maciço revelou que > 70% dos casos de LMA tem mutações em genes relacionados à metilação do DNA ou mutações em modificadores de histona, mostrando que as alterações epigenéticas são peças-chave no desenvolvimento da maioria, se, não de todos, AMLs, e apontando para a exploração de novos alvos moleculares para terapias mais eficazes.

Em 2002 a Organização Mundial da Saúde publicou um sistema mais novo que inclui fatores importante para o prognóstico, esta classificação é baseada em uma combinação de morfologia,



imunofenótipo, genética e características clínicas. Existem quatro grupos principais de LBC no mundo Classificação da Organização de Saúde: LMA com anormalidades genéticas recorrentes, LMA com multilinhagem displásica, LMA e síndrome mielodisplásica (SMD) relacionadas à terapia e uma quarta classe contendo os casos que não satisfaçam os critérios acima (Minucci, 2014, pág 1786).

Aparecendo em vários anos e na maioria dos casos, essas translocações envolvem fatores de transcrição ou componentes de complexos transcrpcionais, então, a doença com iniciação e progressão foi a atividades de fatores transcrição, sendo reconhecido, e chamada de alterações epigenéticas (MINUCCI, 2014).

3.2 Leucemia Linfoblástica (LLA)

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a forma mais comum de câncer pediátrico, tendo como principal diagnóstico, rearranjos cromossômicos estruturais, que levam a genes defusão expressos, característica clínica, a contagem diferencial de leucócitos. Os pacientes com LLA são classificados com base na ocorrência de anormalidades cromossômicas recorrentes (NORDLUNDY e SYVANEN, 2017).

As leucemias constituem o principal tipo de câncer na infância, correspondendo a aproximadamente 30% de todos as malignidades diagnosticadas até os 15 anos de idade, em adultos são menos comuns (VIEIRA, 2017). Alguns subtipos de leucemia têm alta taxa de sobrevivida superior a cinco anos em 90% dos indivíduos com leucemia linfoblástica, considerando que dentre as neoplasias malignas são mais frequentes na vida adulta, as leucemias em geral, tem um curto período de latência entre o nascimento e o diagnóstico da doença, levando a crer que pode ser uma doença de origem embrionária (VIEIRA, 2017).

Estudos epidemiológicos tem por objetivo compreender os fatores etiológicos das leucemias pediátricas são consensuais no que se refere a complexidade as vias patogênese, apresentam origem multifatorial resultante da combinação entre susceptibilidade genética e exposição ambiental, importante pensar no momento em que elas tem origem, sendo os fatores genéticos correspondentes a 5% dos casos, sendo as demais relações causais atribuídas a fatores ambientais interagindo com características genéticas de casa individuo, modulando o risco para o surgimento de neoplasias (VIEIRA, 2017).

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a neoplasia maligna mais comum em crianças, sua formação se dá pela transformação maligna das células B e T progenitoras da medula óssea em células leucêmicas, essas transformações e mecanismos não são muito compreendidos (NORDLUNDY e SYVANEN, 2017).

Para o desenvolvimento normal das células hematopoiéticas requer uma regulação controlada rigorosamente da metilação o DNA, modificações químicas de histonas e expressões de RNAs não codificantes, podendo ser desreguladas durante a transformação leucêmica (NORDLUNDY e SYVANEN, 2017).



3.3 Metilação do DNA

O genoma humano contém 28 milhões de sítios CpG que são alvos para metilação do DNA. A descoberta de biomarcadores epigenéticos expandiu-se significativamente devido ao desenvolvimento de métodos para interrogar a metilação do DNA em escala genômica (NORDLUNDY e SYVANEN, 2017).

Para (WAHID, 2017) a metilação da citosina no 5º carbono é um mecanismo epigenético bem caracterizado de regulação genética, ocorre em mamíferos na região rica em promotor do gene, ou seja, citosina-fosfato-guanina (CpG). A epigenética, recentemente foi considerada moderna e o epicentro da biomedicina, com estudos da hereditariedade não relacionada a sequência de DNA que ajuda a explicar a relação entre a origem genética de um indivíduo, meio ambiente, envelhecimento e de uma doença. Sendo a metilação do DNA a modificação mais estudada, uma adição (covalente de um grupo metil CH₃) à citosina (MOALEM, 2016).

A metilação do DNA é importante pelo número de doenças humanas que ocorrem quando essa informação epigenética é estabelecida, há um grande interesse em reverter essas anormalidades (LEITE, 2017). A metilação do DNA pode ser observada em doenças como o câncer, conforme mostra a figura 3, uma maquinaria molecular associada a epigenômica, com foco no câncer.

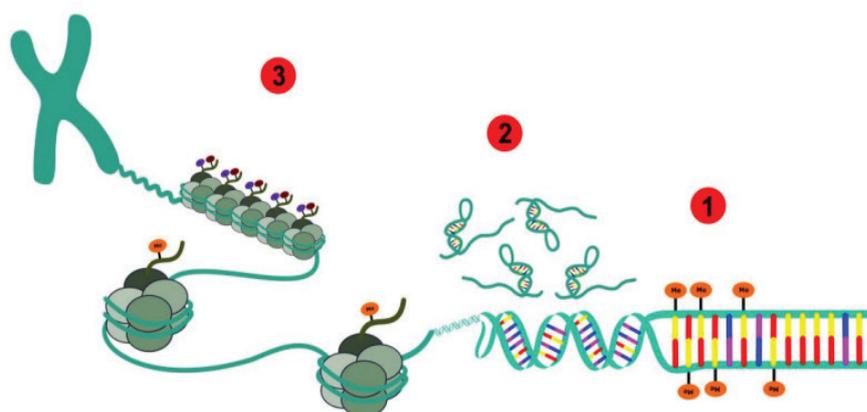


Fig 2. 1 - Metilação do DNA, 2- RNAs não codificados 3- modificações de histonas.
Fonte: Leite (2017, pg 1790).

Existe uma série de mecanismos epigenéticos de regulação gênica. Um dos mais comuns e bem-estudados é a chamada metilação, que ocorre quando um grupo metila (três átomos de hidrogênio ligados a um carbono, ou CH₃) se liga ao DNA” (Francis, 2015, p. 34).

Admite-se, entretanto, que a metilação do DNA, tem efeito inibidor a expressão do gene afetado, o DNA metilado é transmitido a todas as células em que aconteceu a alteração epigenética, esses genes epigeneticamente desativados por metilação tendem a continuar inativos na linhagem das células que sofreu alteração (FRANCIS, 2015).



A metilação funciona por meio do uso de um composto químico em formato de trevo de quatro folhas, feito de hidrogênio e carbono, que se liga ao DNA, alterado assim a estrutura genética das células, mudando as suas funções e suas programações. É uma das formas mais comuns na expressão gênica, existem muitas maneiras pelas quais o DNA pode ser modificado, sem que a sequência de letras de nucleotídeos sofra alterações (MOALEM, 2016).

As modificações de histonas, têm impacto direto na expressão gênica e na estrutura da cromatina, essas mudanças tem importância no silenciamento de genes durante a tumorigênese, pois as modificações de histonas regulam processos celulares, reparos e replicação do DNA e transcrição de genes (WAHID, 2017).

3.4 Epigenética

Podemos entender que, a epigenética é o estudo das mudanças na expressão gênica, modificações que podem ocorrer durante a vida e como essas mudanças impactam e causam doenças, tais como as leucemias (MOALEM, 2016). A epigenética se refere a alterações persistentes do DNA que não envolvem mudanças na sequência em si, ao estudo de como são feitas e desfeitas as ligações químicas de longa duração reguladora dos genes, nas mutações, essas conexões são feitas e desfeitas, essas mudanças epigenéticas acontecem em resposta ao ambiente, à alimentação, aos poluentes e ao que somos expostos e as nossas interações sociais (FRANCI, 2015).

A epigenética estuda a relação das mudanças hereditárias na expressão gênica que não envolvem mudanças na sequência de DNA. Modificações epigenéticas em todo um genoma, conhecidas como epigenoma, desempenham um papel essencial na regulação da expressão gênica tanto no desenvolvimento normal quanto na doença, que incluem a metilação do DNA e modificações de histonas (HAMM, 2015).

Para (MOALEM, 2016, pág. 128) “o código genético humano é composto por bilhões de nucleotídeos – adenosina, timina, citosina e guanina, que abreviamos com as letras A T, C e G – alinhamos em um padrão muito específico”. A epigenética é uma ciência que amplia o estudo dos genes da unidimensionalidade para a tridimensionalidade”, indo além da sequência de bases, esse entendimento da regulação gênica, que se dá a ação da epigenética (FRANCIS, 2015).

Na epigenética do câncer, as células cancerosas perdem seus grupos metila normais, são desmetilados, essa desmetilação provoca uma série de anomalias gênicas, em consequência disso, as células proliferam sem controle, porém ao contrário de muitas mutações essas alterações epigenéticas são reversíveis, portanto, descobrir maneiras de reverter esses eventos epigenéticos patológicos tem potencial para inovar e revolucionar a medicina (FRANCIS, 2015). De acordo com (SANTOS *et al.*, 2022), a epigenética está relacionada com mudanças reversíveis na expressão ou silenciamento gênico que não envolvem mudanças na sequência de bases de DNA, que fornecem a memória celular, indo além do potencial do código genético, essa expressão do gene pode ser alterada sem a modificação do código genético, esses mecanismos de alterações incluem a metilação do DNA, incorporação do grupo metil ao carbono 5 da citosina, principalmente em citosina



seguida de guanina (CpG) e levado a 5 metilcitosina (5mC). “modificações pós-traducionais de histonas, incluindo acetilação metilação, e variantes de histonas, e 3) mecanismos mediados por RNAs não codificantes” (SANTOS *et al.*, 2022, pag. 9).

Para muitos, pode ser uma surpresa descobrir que o ambiente externo afeta os genes, modulando sua atividade, esse efeito gênico não é direto. Essas modificações, sofrem influências ambientais, são mediadas por alterações nas células em que residem os genes. Cada célula reage de forma diferente a esses fatores ambientais (FRANCIS, 2015).

3.5 Alterações epigenéticas em LMA

Mutações em modificadores epigenéticos, estão surgindo e são críticas no desenvolvimento de cânceres, no caso da leucemia mieloide aguda, conforme (MINUCCI, 2014), recentemente um estudo da rede de pesquisa do atlas do genoma do câncer com base em 200 casos de LMA, mostrou > 70% dos pacientes tiveram mutações em um gene relacionado a metilação do DNA ou outro modificador epigenético.

Para (Minucci, 2014, pág 1786)” a desmetilação do DNA foi originalmente pensada como um processo passivo alcançado através da replicação do DNA. A identificação da família TET permitiu a identificação de um mecanismo ativo de remoção de marcas metil de nucleotídeos de citosina”. A família de proteínas TET tem uma atividade enzimática de dioxigenase dependente de ferro e dependente de 2- oxoglutarato.

Esse processo é um importante marca epigenética que regula a transcrição de genes, pois os membros da família convertem 5-metilcitosina (5mC) em 5-hidroximetilcitosina (5hmC) impactos de 5hmC na estrutura da cromatina através do recrutamento de proteínas seletivas de ligação a 5hmC, deslocando assim os complexos modificadores de cromatina recrutados pela ligação de metila proteínas de domínio que normalmente reconhecem 5mC (MINUCCI, 2014) As mutações nas proteínas TET2 são consideradas entre as mutações mais comuns em malignidades mieloides, na figura 3, mostra as mutações predominantes encontradas até agora na epigenética.

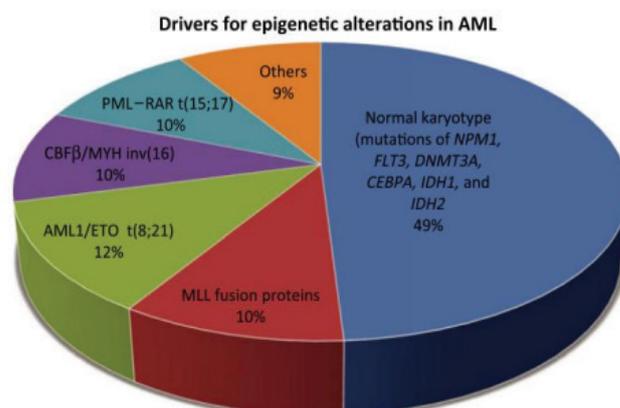


Figura 3. Principais mutações na LMA e o impacto nas alterações epigenéticas.
Fonte: Minucci, (2014, pg 1790).



A metilação do DNA tem um papel importante no comprometimento mielóide e linfóide, auto-renovável; além disso, o papel essencial do DNMT (DNA methyltransferase, enzima catalisa a transferência de um grupo de metila para o DNA, a metilação do DNA serve uma grande variedade de funções biológicas), no desenvolvimento embrionário de mamíferos, na metilação da citosina no dos dinucleotídeos CpG causam o silenciamento transcricional de genes durante o desenvolvimento e em cânceres humanos silenciam os genes supressores de tumor.

Durante a diferenciação, a estrutura da cromatina das células tronco sofre grandes modificações epigenéticas em termos de metilação do DNA e modificações de tom, mas não a metilação do DNA promotor, estão envolvidas na mudança e explicam o fato de que a metilação do DNA é um mecanismo para a memória epigenética de longo prazo e pode não ser apropriado para regular estados de diferenciação reversíveis. Como a recorrência do câncer pode ser atribuída à incapacidade das terapias clássicas, portanto a terapia epigenética surgiu como uma nova abordagem para o tratamento do câncer, não necessariamente matando as células cancerígenas, mas talvez reprogramando a rede de alterações químicas que afetam o DNA/cromatina das células cancerígenas (MINUCCI, 2014).

3.6 Alterações epigenéticas em LLA

De acordo com Nordlundy e Syvanen (2017, p. 131), “a metilação de sítios CpG em regiões promotoras de genes, correlacionam-se com a expressão gênica em células primárias da LLA”, a relação entre a metilação do DNA e a expressão gênica é, no entanto, complexo, com vários outros fatores epigenéticos além do DNA metilação que afetam a expressão gênica, como RNAs não codificantes. A modificação dinâmica da cromatina como consequência da interação entre as marcas de histonas e a metilação do DNA, desempenha um papel na transformação maligna de células precursoras hematopoiéticas normais em células ALL.

Mecanismos epigenéticos desempenham um papel fundamental na patogênese das malignidades hematológicas, considerar o potencial da heterogeneidade epigenética e entender a epigenética bidirecional, a programação entre o tumor e o microambiente e o sistema imunológico dos pacientes (NORDLUNDY e SYVANEN, 2017).

Conclusão

Com esse estudo sobre epigenética e a análise da metilação do DNA, coletivamente, foi possível observar a importância dos mecanismos epigenéticos ao desempenharem um papel fundamental na patogênese das malignidades hematológicas.

A sinalização epigenética está se tornando conhecida como um componente central da doença humana, e a natureza reversível das modificações epigenéticas oferece uma grande oportunidade para o desenvolvimento de terapêuticas clinicamente relevantes. As alterações epigenéticas tem



potencial e podem ser consideradas uma opção alternativa no tratamento de câncer, as alterações genéticas são irreversíveis, ao contrário as alterações epigenéticas são reversíveis.

No entanto, o surgimento de terapias epigenéticas oferece uma oportunidade para interromper de forma eficaz os estados de doença epigenética, as mutações no DNA. Novas terapias epigenéticas podem melhorar o direcionamento, o tratamento, os medicamentos, melhorar a eficácia das modalidades de tratamento preexistentes (quimioterapia, radiação e imunoterapia) a doenças hematopoiéticas, nesse caso, as leucemias LLA e LMA.

Referências

- ARAUJO, N. S, and ARIAS, M.C. Gene expression and epigenetics reveal species-specific mechanisms acting upon common molecular pathways in the Evolution of task Division in bees. *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, p. 3654, 2021.
- ATLANTE. S, Mongelli A, Barbi V, Martelli F, Farsetti A, Gaetano C. The epigenetic implication in coronavirus infection and therapy. *Clin Epigenetics*. Oct 21;12(1):156, 2020.
- FILETICI, P. Epigenetics: a novel tool for early diagnosis and tumor therapy. *Recenti Prog Med*. Jan;106(1):32-4, 2015.
- FRANCIS, C. Richard. Epigenética: a ciência está revolucionando o que sabemos sobre hereditariedade. Zahar; 1ª edição. 2015.
- HAMM, CA, Costa FF. Epigenomes as therapeutic targets. *Pharmacol Ther*. Jul;72-86, 2015.
- JONES, L. McCarthy P, Bond J. Epigenetics of paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*; 188 (1):63-76, 2020.
- LEITE, ML. Epigenoma, epigenética e câncer. *Rev Pan- Amaz Saude*; 8(4):1-3, 2017.
- MINUCCI, S. Santoro F, Mehdipour P. Epigenetic alterations in acute myeloid leucemias. *Revista FEBS*; (282):1786-1800, 2015.
- MOALEM, Sharon. Herança: como nossos genes transformam nossas vidas e como nossas vidas transformam nossos genes. 1. ed. Rio de Janeiro: Rocco, páginas. 366, 2012.
- NORDLUNDY J, Syvänen AC. Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Semin Cancer Biol*. Aug; 51:129-138, 2018.
- SANTOS, D.S; ROCHA M.A. and Mello, M.L.S. Epigenetic studies in insects and the valproic acid perspective. *Brazilian Journal of Biology*, vol. 84, 2022.
- VIEIRA, Tállita Meciany Farias. Anormalidades genéticas e de metilação de DNA em uma coorte de leucemia linfoblástica aguda pediátrica com alterações no cromossomo 21. Rio de Janeiro, 2017.
- WAHID, Braira; AMJAD, Ali; RAFIQUE, Shazia and IDRESS Muhammad. New insights into the epigenetics of hepatocellular carcinoma. *BioMed research international*, vol. 2017.

Agradecimento

Agradeço primeiramente à Deus, a minha família, aos colegas e docentes do curso de biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná, especialmente a minha orientadora Mariana Davanso e a professora Luciana Nowacki.