

# Metilação de DNA e Câncer

## *DNA Methylation and Cancer*

## Metilación del ADN y Cáncer

Naila Francis Paulo de Oliveira<sup>1</sup>, Aline Cristiane Planello<sup>2</sup>, Denise Carleto Andia<sup>3</sup>, Ana Paula de Souza Pardo<sup>4</sup>

### Resumo

**Introdução:** A epigenética é definida como o estudo das modificações do DNA e histonas que são herdáveis e não alteram a sequência de bases do DNA. Entre as modificações que as histonas podem sofrer, estão: metilação, fosforilação e acetilação. Entretanto, na molécula de DNA, ocorre apenas metilação. Esta consiste na adição de um grupamento metil na citosina que geralmente precede a uma guanina (dinucleotídeo CpG), e está presente principalmente em regiões promotoras dos genes. A metilação de DNA participa da transcrição gênica, entre outras funções. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre o câncer e sua associação com o padrão alterado de metilação, bem como associação com prognóstico da doença e resultados terapêuticos. **Método:** Foi realizada revisão integrativa da literatura através de busca eletrônica na base de dados PubMed. O período temporal considerado no estudo foi de 2000 a 2010. Os artigos foram selecionados considerando-se a acessibilidade e excluindo-se revisões e pesquisas com linhagens celulares e animais. **Resultados:** Os artigos selecionados revelaram que diversos tipos de câncer estão associados a padrões aberrantes de metilação. Em adição, o padrão de metilação pode auxiliar no prognóstico da doença. Outros trabalhos mostram que a metilação pode ser modulada por fatores ambientais, tais como: dieta, hábito de fumar e medicamentos. **Conclusão:** Com base no fato de que alterações epigenéticas são potencialmente reversíveis, a importância dos estudos epigenéticos não só reside no melhor entendimento do câncer, como também na descoberta de possíveis marcadores de tumores, bem como no desenvolvimento de terapias medicamentosas.

**Palavras-chave:** Neoplasias; DNA; Genes; Genética; Inflamação; Metilação de DNA

---

<sup>1</sup>Professora, Doutora do Departamento de Biologia Molecular, Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa (PB), Brasil.

<sup>2</sup>Doutoranda em Biologia Buco-Dental do Departamento de Morfologia, Faculdade de Odontologia da UNICAMP, Piracicaba (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Pós-Doutoranda em Biologia Buco-Dental do Departamento de Morfologia, Faculdade de Odontologia da UNICAMP, Piracicaba (SP), Brasil.

<sup>4</sup>Professora, Doutora do Departamento de Morfologia, Faculdade de Odontologia da UNICAMP, Piracicaba (SP), Brasil.

*Endereço para correspondência:* Naila Francis Paulo de Oliveira. Departamento de Biologia Molecular. Centro de Ciências Exatas e da Natureza. Universidade Federal da Paraíba. Campus I - Cidade Universitária. João Pessoa (PB), Brasil. CEP: 58059-900. *E-mail:* naila\_francis@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

O termo epigenética surgiu na metade do século XX após estudos correlacionando bases genéticas e embriológicas. O prefixo *epi*, do grego por cima, apresenta uma forma de herança que se sobrepõe à herança genética com base no DNA. Epigenética é definida como o estudo das modificações do DNA e das histonas que são herdáveis e não alteram a sequência de bases do DNA. Entre as modificações que as histonas podem sofrer, estão: metilação, fosforilação e acetilação. Entretanto, na molécula de DNA ocorre apenas a metilação. O epigenoma, então, é dinâmico e varia de célula para célula dentro de um mesmo organismo multicelular<sup>1</sup>.

A metilação consiste em uma modificação covalente do DNA na qual um grupamento metil (CH<sub>3</sub>) é transferido da S-adenosilmetionina para o carbono 5 de uma citosina (5-MeC) que geralmente precede a uma guanina (dinucleotídeo CpG), pela ação de uma família de enzimas que recebe o nome de DNA metiltransferase (DNMT)<sup>1</sup>. As DNA metiltransferases estão divididas em duas classes de representantes: aquelas envolvidas na metilação de fitas hemimetiladas do DNA (fitas de DNA em processo de replicação), conhecidas como metilases de manutenção como a DNMT1; e outro grupo, responsável pela maioria dos processos de metilação *de novo*, que ocorre em sítios com nenhum tipo de indicação de metilação, ou seja, sem a presença de metilação prévia, como as DNMT2, DNMT3A e DNMT3B<sup>1</sup>. Os doadores de radical metil são obtidos pela dieta e são principalmente a metionina, seguido do folato, colina e vitamina B12<sup>1</sup>. Outro grupo de enzimas é responsável pela desmetilação do DNA. O processo denominado de desmetilação ativa envolve as desmetilases e parece ser necessário para ativar genes específicos ou apagar a marca epigenética durante o desenvolvimento ou em respostas a perturbações ambientais. A desmetilação ainda pode ser passiva quando não há envolvimento de desmetilases e ocorre quando a manutenção pelas metiltransferases é inativa durante o ciclo celular. Assim, o nível e o padrão de 5-MeC são determinados por ambos os processos de metilação e desmetilação, e as enzimas envolvidas nesses processos devem estar altamente reguladas<sup>2</sup>.

A metilação do DNA ocorre quase exclusivamente em dinucleotídeos CpG de células diferenciadas e tem uma importante função na regulação da expressão gênica e no silenciamento de elementos repetitivos no genoma<sup>2</sup>. Curiosamente, os pesquisadores do primeiro epigenoma, recentemente sequenciado e publicado na revista *Nature*, observaram que, em células embrionárias indiferenciadas, a porcentagem de metilação em CpA, CpT ou CpC é alta e isso poderia estar relacionado com a pluripotência dessas células<sup>3</sup>.

Os dinucleotídeos CpG aparecem esparsos pelos genomas eucariotos ou agrupados em regiões definidas como ilhas CpG. A literatura nos mostra que a maioria dos dinucleotídeos CpG esparsos está metilada, ao contrário das ilhas CpG que estão desmetiladas. Essas ilhas são frequentes em regiões promotoras de certos genes, incluindo genes *housekeeping*. Definindo: “*ilhas CpG*” são regiões do DNA maior do que 200 pares de bases, contendo aproximadamente 50% de bases C e G e com uma presença esperada de aproximadamente 60% de dinucleotídeos CpG<sup>2</sup>.

A metilação do DNA controla várias funções do genoma, sendo essencial durante a morfogênese para que ocorra desenvolvimento normal<sup>4</sup>. Entre essas funções, podem ser citados: recombinação durante a meiose, controle da replicação, controle de DNAs “parasitas” que se inserem no genoma humano (ex.: DNA viral), estabilização e manutenção da expressão gênica, regulação da diferenciação celular e inativação do cromossomo X<sup>4</sup>. Entretanto, a aberração no padrão de metilação no promotor de um gene pode levar à perda de função desse gene e ser muito mais frequente do que a mutação genética<sup>4</sup>.

A transcrição gênica pode ser fortemente inibida pela adição de radical metil. A presença de um “capuz” metil sobre uma citosina que precede a uma guanina pode inibir a ligação de fatores de transcrição a essas regiões. A não ligação de fatores de transcrição aos seus sítios específicos resulta na ausência de transcrição gênica. Ao contrário, a desmetilação leva ao aumento da transcrição gênica.

Proteínas chamadas *Methyl Binding Proteins* (MBP), com afinidade pelo grupo metil, se ligam a dinucleotídeos CpG localizados nas regiões promotoras e impedem o acesso dos fatores de transcrição aos seus sítios<sup>5</sup>. Essa família de proteínas é composta por pelo menos cinco membros, sendo que as mais estudadas são a MeCP1 e MeCP2 (*Methyl Cytosine Binding Protein*). A MeCP1 necessita de múltiplos sítios CpGs próximos para se ligar ao grupo metil, promovendo, assim, a condensação da cromatina para a forma inativa. Já a proteína MeCP2 necessita apenas de um simples sítio CpG para fazer a ligação, promovendo alterações na cromatina semelhantes às promovidas pela proteína MeCP1<sup>5</sup>.

As aberrações epigenéticas provocam síndromes (Prader-Willi [OMIM #176270], Angelman [OMIM #105830], Beckwith-Wiedemann [OMIM #130650], Rett [OMIM #312750]) e podem predispor ao câncer. Em tumores, alterações epigenéticas do tipo hipermetilação são mais frequentemente observadas do que hipometilação. Metilação em regiões ricas em CG pode ocorrer em genes implicados com diferentes funções durante o desenvolvimento do câncer, como supressão do tumor

(*p14*, *p15*, *p16*, *p73* e *BRCA1*), reparo do DNA (*hMLH1* e *MGMT*), invasão e metástase (*CDH1*, *ECAD*, *TIMP1*, *TIMP2*, *TIMP3* e *DAPK*)<sup>6</sup>. Assim, padrões alterados de metilação têm sido identificados em diversos tipos de câncer.

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sobre o câncer e sua associação com o padrão alterado de metilação, bem como a associação com prognóstico da doença e resultados terapêuticos.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Para tanto, foi realizada busca eletrônica na base de dados PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>), utilizando combinações das seguintes palavras-chave: *epigenetic*, *methylation*, *cancer*. Foram encontrados 3.876 artigos na língua inglesa, entre artigos originais e revisões, dos quais foram selecionados 90 artigos publicados entre o período de 2000 a 2010; considerando-se a acessibilidade e excluindo-se revisões e pesquisas com linhagens celulares e animais. Para compor os 20 artigos para a presente revisão integrativa, a seleção foi baseada na relevância estatística, além da preocupação em apresentar dados recentes e/ou o maior número de genes estudados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais resultados foram elaborados de forma descritiva e expostos em tabela. Portanto, a Tabela 1 mostra detalhes de estudos epigenéticos envolvendo vários tipos de câncer, tais como: pulmonar<sup>7</sup>, gástrico<sup>8</sup>, colorretal<sup>9</sup>, bucal<sup>10</sup>, esôfágico<sup>11</sup>, ovariano<sup>12</sup>, entre outros. Para os tipos de câncer que mais acometem brasileiros (próstata) e brasileiras (mama)<sup>13</sup>, os estudos epigenéticos também revelam metilação aberrante<sup>14,15</sup>. Entretanto, estudos envolvendo câncer de pele não melanoma, o tipo mais incidente no Brasil<sup>15</sup>, são raros e não revelam metilação aberrante<sup>16</sup>. Sabe-se que esse tipo de câncer não é tão comum em outros países e, por isso, pode não ser de grande interesse estudá-lo em nível epigenético ainda. Todavia, é possível que alterações epigenéticas sejam encontradas em amostras de indivíduos com essa doença, uma vez que essas alterações têm sido encontradas nos diversos tipos de câncer e, em adição, em câncer de pele melanoma<sup>17</sup>.

Assim como o câncer, as doenças inflamatórias também têm sido associadas à metilação aberrante. Entre elas, podem ser citadas: gastrite<sup>18</sup>, artrite<sup>19</sup> e periodontite<sup>20</sup> (Tabela 1).

Estudos epigenéticos envolvendo inflamação são ainda escassos, mas de grande importância, pois pesquisas já mostraram que existe uma forte semelhança em eventos

que ocorrem no câncer e na inflamação crônica, havendo mediadores químicos comuns aos dois processos. De fato, evidências epidemiológicas de câncer derivado da inflamação têm sido investigadas em nível molecular. Alguns estudos epigenéticos mostram que a presença da inflamação crônica no pulmão ou na mucosa gástrica está associada ao padrão de metilação aberrante em genes supressores tumorais, que por sua vez está associado ao câncer pulmonar ou gástrico respectivamente<sup>21,22</sup>.

Além da dieta, através da qual obteve-se o radical metil, outros fatores ambientais têm sido implicados na modulação da metilação, incluindo poluentes, tais como os íons metálicos, além de medicamentos, fungicidas e cigarro<sup>1</sup>. Esses fatores podem causar metilação ou desmetilação no genoma, alterando dramaticamente a expressão gênica. Estudos epidemiológicos baseados em populações de gêmeos dizigóticos e monozigóticos indicam que os tumores são causados principalmente por fatores ambientais. Em um desses estudos, foi mostrado que o componente genético contribui moderadamente para o desenvolvimento do câncer em gêmeos, sendo mais pronunciado em câncer de mama, próstata e colorretal. Nos outros tipos de câncer, o efeito genético foi ainda menor, mostrando que fatores ambientais, tais como: hábito de fumar, exposição ao sol, alimentação (infecção por *H. pylori*), entre outros, são mais decisivos para o desenvolvimento do câncer. Este trabalho ainda mostrou que, mesmo em cânceres, onde se observa o componente genético sendo mais determinante do que o fator ambiental, muitos indivíduos gêmeos desenvolveram diferentes suscetibilidades ao câncer, mostrando mais uma vez que, também nesses casos, o fator ambiental é importante<sup>23</sup>.

Como se sabe, ao contrário do genoma, o epigenoma (conjunto de modificações químicas do DNA) pode ser modulado. Dessa forma, é possível que, após a retirada ou cessação do fator que modificou o padrão de metilação de um determinado gene, este possa voltar ao padrão inicial. Entretanto, parece não ser tão fácil assim. Ultimamente, alguns estudos epigenéticos apresentam uma abordagem farmacológica e mostram que alguns compostos podem alterar o padrão de metilação aberrante. Como exemplo, os compostos 5-azacitidina e decitabina já aprovados pelo FDA são dois agentes desmetilantes (inibidores de DNMT) utilizados em ensaios clínicos tanto de leucemias quanto de tumores sólidos<sup>24</sup>. Entretanto, assim como os quimioterápicos que em maior ou menor grau acabam por danificar outros tipos celulares que não as células cancerosas, esses compostos podem também alterar o padrão de metilação de genes que não estão envolvidos com o câncer em questão, causando outro problema. Dessa forma, é preciso também avaliar o custo-benefício.

**Tabela 1.** Síntese dos artigos revisados sobre metilação aberrante de DNA e câncer; e síntese dos artigos revisados sobre metilação de DNA e inflamação

<b>CÂNCER</b>					
<b>Autores</b>	<b>Número de indivíduos</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Órgão/tecido</b>	<b>Genes estudados</b>	<b>Genes alterados - metilação aberrante (valor de p)</b>
Russo <i>et al.</i> , 2005 <sup>7</sup>	27	Coorte prospectiva	Pulmão/sangue	p16, MGMT, ECAD, DPAK, GSTP1, SMAD8	Hipermetilação DAP (= 0,001), ECAD, p16 (= 0,001), MGMT (= 0,004)
Dong <i>et al.</i> , 2010 <sup>8</sup>	40	Coorte retrospectiva	Estômago	HAI2 SPINT2	Hipermetilação HAI (= 0,004), SPINT2 (< 0,001)
Kim <i>et al.</i> , 2010 <sup>9</sup>	285	Coorte prospectiva	Intestino	MLH1, MINT1, MINT2, MINT31p16 <sup>INK4a</sup> , p14ARF, CACNA1G, COX2, DAPK, MGMT, APC	Hipermetilação p16 <sup>INK4a</sup> (< 0,0001), MINT31 (< 0,004)
Sinha <i>et al.</i> , 2009 <sup>10</sup>	38	Coorte prospectiva	Língua	p16	Hipermetilação P16 (= 0,0361)
Taghavi <i>et al.</i> , 2010 <sup>11</sup>	50	Coorte prospectiva	Esôfago	p16	Hipermetilação (< 0,001)
Torng <i>et al.</i> , 2009 <sup>12</sup>	60	Coorte retrospectiva	Ovário	IGFBP-3	Hipermetilação (< 0,05)
Kron <i>et al.</i> , 2010 <sup>14</sup>	232	Coorte prospectiva	Próstata	HOXD3	Hipermetilação (< 0,001)
Muggerud <i>et al.</i> , 2010 <sup>15</sup>	854	Coorte retrospectiva	Mama	ABC B1, CDKN2A/p16 <sup>INK4a</sup> , ESR1, FOXC1, GSTP1, IGF2, MGMT, MLH1, PPP2R2B, PTEN, RASSF1A	Hipermetilação ABCB1, FOXC1, GSTP1, MGMT, MLH1, PPP2R2B, PTEN, RASSF1A (< 0,001)
Cretnik <i>et al.</i> , 2007 <sup>16</sup>	30	Coorte prospectiva	Pele não melanoma	Patched	Não achou padrão aberrante (> 0,05)
Tanemura <i>et al.</i> , 2009 <sup>17</sup>	122	Coorte retrospectiva	Pele melanoma	WIF1, TFPI2, RASSF1A, RARh2, SOCS1, GATA4	Hipermetilação WIF1, TFPI2, RASSF1A (< 0,005)
<b>INFLAMAÇÃO</b>					
Kang <i>et al.</i> , 2003 <sup>18</sup>	268	Coorte retrospectiva	Estômago	COX-2, DAP-kinase, E-cadherin, GSTP1, MGMT, hMLH1, p14, p16, THBS1, TIMP3, RASSF1A	Hipermetilação DAP-kinase, E-cadherin p14, THBS1, TIMP3 (< 0,05)
Roach <i>et al.</i> , 2005 <sup>19</sup>	16	Caso-controle	Articulação	MMP3, MMP 9, MMP13, ADAMTS-4	Hipometilação (< 0,005)
Oliveira <i>et al.</i> , 2009 <sup>20</sup>	70	Caso-controle	Periodonto	IL8	Hipometilação (< 0,001)

Para o uso seguro de fármacos que atuam no epigenoma, é necessário que as pesquisas com essa abordagem se intensifiquem, bem como os indivíduos da pesquisa sejam monitorados por um longo período de tempo.

Os resultados dos estudos epigenéticos nos mostram claramente que o perfil epigenético pode ser utilizado no diagnóstico de diversos tipos de câncer. Da mesma forma, esse perfil pode também auxiliar no prognóstico da doença. Esse fato é ainda controverso, mas uma recente pesquisa mostrou que o perfil de metilação pode ser uma ferramenta poderosa para a estratificação clínica de uma doença, definindo assim sua biologia e, conseqüentemente, seu prognóstico<sup>25</sup>. Esses autores estudaram o padrão de metilação de 15 genes relacionados à leucemia mieloide e puderam classificar os subtipos da doença baseados no perfil epigenético encontrado. Ainda, os subtipos da doença, classificados de acordo com o perfil de metilação, prediziam maior ou menor sobrevida do paciente. No estudo anteriormente citado (Tabela 1), foi verificada sobrevida menor em pacientes que apresentavam hipermetilação no gene *p16<sup>INK4a</sup>*, em comparação ao perfil dos outros genes estudados<sup>9</sup>. Outro estudo presente nessa mesma tabela observou que a metilação do gene *HOXD3* está relacionada à alta recorrência do câncer de próstata<sup>14</sup>.

O entendimento da epigenética tornou mais claro o mecanismo pelo qual hábitos como fumar e beber, dieta, meio ambiente e infecções afetam o DNA de células tecido-específicas e alteram o comportamento das células desse tecido. Estudos de metilação de DNA têm emergido como um importante campo de pesquisa em muitas doenças, se não todas, uma vez que a alteração do padrão de metilação pode modificar dramaticamente a transcrição gênica.

Como foi visto, as pesquisas envolvendo metilação de DNA têm focado o estudo de genes relacionados ao desenvolvimento do câncer. Contudo, é crescente o interesse por estudos envolvendo doenças inflamatórias e, ultimamente, o fator envelhecimento tem sido investigado.

## CONCLUSÃO

Com base nos crescentes achados de alterações epigenéticas em tumores, e no fato de que essas alterações são mais frequentes do que mutações, os estudos epigenéticos são de grande importância para o melhor entendimento do desenvolvimento dessas doenças, classificação de subtipos, descobertas de possíveis marcadores para tumores e desenvolvimento de terapias medicamentosas, uma vez que essas alterações são potencialmente reversíveis, ao contrário das mutações genéticas. Ainda, o estudo epigenético de doenças inflamatórias pode revelar possíveis vias de desenvolvimento do câncer.

**Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.**

## REFERÊNCIAS

1. Szyf M. The dynamic epigenome and its implications in toxicology. *Toxicol Sci* 2007 ;100(1):7-23.
2. Morgan HD, Dean W, Coker HA, Reik W, Petersen-Mahrt SK. Activation-induced cytidine deaminase deaminates 5-methylcytosine in DNA and is expressed in pluripotent tissues: implications for epigenetic reprogramming. *J Biol Chem* 2004; 279(50): 52353–60.
3. Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, Hawkins RD, Hon G, Tonti-Filippini J, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature* 2009; 462 (7271):315-22.
4. Ushijima T, Asada K. Aberrant DNA methylation in contrast with mutations. *Cancer Sci* 2010; 101 (2): 300-5.
5. Attwood JT, Yung RL, Richardson BC. DNA methylation and the regulation of gene transcription. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59 (2): 241-57.
6. Hawes SE, Stern JE, Feng Q, Wiens LW, Rasey JS, Lu H, et al. DNA hypermethylation of tumors from non-small cell lung cancer (NSCLC) patients is associated with gender and histologic type. *Lung Cancer* 2010; 69(2):172-9.
7. Russo AL, Thiagalingam A, Pan H, Califano J, Cheng KH, Ponte JF, et al. Differential DNA hypermethylation of critical genes mediates the stage-specific 45 tobacco smoke-induced neoplastic progression of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(7):2466-70.
8. Dong W, Chen X, Xie J, Sun P, Wu Y. Epigenetic inactivation and tumor suppressor activity of HAI-2/SPINT2 in gastric cancer. *Int J Cancer* 2010; 127 (7):1526-34.
9. Kim JC, Choi JS, Roh SA, Cho DH, Kim TW, Kim YS. Promoter methylation of specific genes is associated with the phenotype and progression of colorectal adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2010;17 (7):1767-76.
10. Sinha P, Bahadur S, Thakar A, Matta A, Macha M, Ralhan RG, et al. Significance of promoter hypermethylation of p16 gene for margin assessment in carcinoma tongue. *Head Neck* 2009; 31(11):1423-30.
11. Taghavi N, Biramijama F, Sotoudeh M, Khademi H, Malekzadeh R, Omeed Moaven, et al. p16INK4a hypermethylation and p53, p16 and MDM2 protein expression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *BMC Cancer* 2010; 10:138.
12. Torng P, Lin C, Chan MWY, Yang H, Huang S, Lin C. Promoter methylation of IGFBP-3 and p53 expression in ovarian endometrioid carcinoma. *Mol Cancer* 2009; 8:120.
13. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009.

14. Kron KJ, Liu L, Pethe VV, Demetrashvili N, Nesbitt ME, Trachtenberg J, et al. DNA methylation of HOXD3 as a marker of prostate cancer progression. *Lab Invest* 2010; 90 (7):1060-7.
15. Muggerud AA, Ronneberg JA, Warnberg F, Botling J, Busato F, Jovanovic J, et al. Frequent aberrant DNA methylation of ABCB1, FOXC1, PPP2R2B and PTEN in ductal carcinoma in situ and early invasive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12 (1): R3.
16. Cretnik M, Musani V, Oreskovic S, Leovic D, Levanat S. The Patched gene is epigenetically regulated in ovarian dermoids and fibromas, but not in basocellular carcinomas. *Int J Mol Med* 2007; 19 (6):875-83.
17. Tanemura A, Terando AM, Sim MS, van Hoesel AQ, de Maat MF, Morton DL, et al. CpG island methylator phenotype predicts progression of malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (5):1801-7.
18. Kang GH, Lee HJ, Hwang KS, Lee S, Kim JH, Kim JS. Aberrant CpG Island hypermethylation of chronic gastritis, in relation to aging, gender, intestinal metaplasia, and chronic inflammation. *Am J Pathol* 2003; 163(4):1551-6.
19. Roach HI, Yamada N, Cheung KS, Tilley S, Clarke NM, Oreffo RO, et al. Association between the abnormal expression of matrix-degrading enzymes by human osteoarthritic chondrocytes and demethylation of specific CpG sites in the promoter regions. *Arthritis Rheum* 2005; 52(10):3110-24.
20. Oliveira NF, Damm GR, Andia DC, Salmon C, Nociti FH Jr, Line SR, et al. DNA methylation status of the IL8 gene promoter in oral cells of smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009; 36(9):719-25.
21. Blanco D, Vicent S, Fraga MF, Fernandez-Garcia I, Freire J, Lujambio A, et al. Molecular analysis of a multistep lung cancer model induced by chronic inflammation reveals epigenetic regulation of p16 and activation of the DNA damage response pathway. *Neoplasia* 2007; 9 (10):840-52.
22. Ushijima T. Epigenetic Field for Cancerization. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40 (2):142-50.
23. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343 (2):78-85.
24. Lubbert M. DNA methylation inhibitors in the treatment of leukemias, myelodysplastic syndromes and hemoglobinopathies: clinical results and possible mechanisms of action. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000; 249:135–64.
25. Figueroa ME, Lugthart S, Li Y, Erpelinck-Verschueren C, Deng X, Christos PJ, et al. DNA Methylation signatures identify biologically distinct subtypes in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2010; 17(1):13-27.

## Abstract

**Introduction:** Epigenetic is defined as the study of the mutations in DNA and histones that are heritable and do not change the sequence of DNA bases. Histone mutations may include: methylation, phosphorylation and acetylation. However, in the DNA molecule, only methylation occurs. It consists of the addition of a methyl group to the cytosine that usually precedes the guanine (CpG dinucleotide), and is present mainly in gene promoter regions. The DNA methylation participates in gene transcription, among other functions. **Objective:** The objective of this study was to review the literature about cancer and its association with the aberrant methylation pattern, as well as the disease prognosis and therapeutic results. **Method:** A complete review of the literature was carried out through electronic search in the Pubmed database. The time period comprehended by the study was 2000 to 2010. The articles were selected by accessibility, excluding reviews and research conducted on cell lines and animals. **Results:** The articles selected revealed that several types of cancer are associated with aberrant methylation patterns. In addition, the methylation pattern may help in the disease prognosis. Other studies show that methylation can be modulated by environmental factors such as diet, smoking and drugs. **Conclusion:** Based on the fact that epigenetic changes are potentially reversible, the importance of the epigenetic studies lies not only in better understanding cancer, but also in discovering the potential tumor markers and developing drug therapies.

**Key words:** Neoplasms; DNA; Genes; Genetics; Inflammation; DNA Methylation

## Resumen

**Introducción:** La epigenética se define como el estudio de las modificaciones del ADN y las histonas que son heredables y no alteran la secuencia de bases del ADN. Entre las modificaciones que las histonas pueden sufrir, encuentranse: metilación, fosforilación y acetilación. Sin embargo, en la molécula del ADN sólo se produce la metilación. Esta consiste en la adición de un grupo metilo en la citosina que generalmente precede una guanina (dinucleótido CpG), y está presente principalmente en las regiones promotoras de genes. La metilación del ADN participa en la transcripción de genes, entre otras funciones. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue realizar una revisión de la literatura sobre el cáncer y su asociación con el estándar alterado de metilación, así como la asociación con el pronóstico de la enfermedad y resultados terapéuticos. **Método:** Fue realizada una revisión integrativa de la literatura a través de búsqueda electrónica en la base de datos Pubmed. El periodo temporal considerado en el estudio fue desde 2000 hasta 2010. Los artículos fueron seleccionados teniendo en cuenta la accesibilidad, y excluyéndose las revisiones y estudios con líneas celulares y animales. **Resultados:** Los artículos seleccionados revelaron que muchos tipos de cáncer se asocian con estándares aberrantes de metilación. Además, el estándar de metilación puede ayudar en el pronóstico de la enfermedad. Otros estudios muestran que la metilación puede ser modulada por factores ambientales como dieta, tabaquismo y medicamentos. **Conclusión:** Con base en el hecho de que los cambios epigenéticos son potencialmente reversibles, la importancia de los estudios epigenéticos no sólo reside en la mejor comprensión del cáncer, así como en el descubrimiento de potenciales marcadores tumorales y en el desarrollo de terapias medicamentosas.

**Palabras clave:** Neoplasias; ADN; Genes; Genética; Inflamación; Metilación de ADN