

Mecanismos Epigenéticos no Surgimento do Câncer: uma Revisão Bibliográfica

Epigenetic Mechanisms in Cancer Emergence: a Literature Review

Inara Thaís Batista Santos^a; Itácio Queiroz de Mello Padilha^a

^aFaculdade Internacional da Paraíba. PB, Brasil.

*E-mail: itacio.padilha@fipb.edu.br

Resumo

Os fenômenos mutacionais em regiões gênicas responsáveis pelo ciclo celular e reparo aos danos de DNA estão intimamente relacionados com a formação do câncer. Além disso, as alterações epigenéticas contribuem, significativamente, para o surgimento de neoplasias, e envolvem metilação do DNA, as modificações de histonas e o *imprinting* genômico. Este trabalho tem como objetivo verificar na literatura como os mecanismos epigenéticos estão relacionados com o surgimento de diferentes tipos de câncer. Foi realizada uma revisão integrativa, a partir de pesquisas de artigos científicos publicados no período de 2017 a 2021, nas plataformas Scielo e PubMed com os descritores: “epigenética”, “câncer”, “susceptibilidade” e “hipermetilação”, disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol, no intervalo de tempo dos últimos cinco anos, e que abordasse a temática do estudo. Os resultados obtidos a partir da revisão bibliográfica demonstram claramente que grandes mudanças na metilação do DNA em regiões gênicas chave e ilhas CpG estão relacionadas com o surgimento do câncer. Nos últimos anos, as pesquisas biomédicas têm demonstrado o potencial da metilação anormal do DNA para uso como biomarcadores do câncer. De fato, a compreensão do papel dos mecanismos epigenéticos no desenvolvimento do câncer permite que sejam criados métodos de diagnóstico e tratamentos mais eficazes.

Palavras-chave: Epigenética. Câncer. Metilação. Prognóstico.

Abstract

Mutational phenomena in gene regions responsible for cell cycle and DNA damage repair are closely related to cancer formation. Furthermore, epigenetic alterations significantly contribute to the emergence of neoplastic cells due to DNA methylation, histone modifications, and genomic imprinting. This work aims to verify in the literature how epigenetic mechanisms are related to the emergence of different types of cancer. An integrative review was carried out based on research of scientific articles published from 2017 to 2021, on the Scielo and PubMed platforms with the descriptors: “epigenetics”, “cancer”, “susceptibility” and “hypermethylation”, available in Portuguese, English, and Spanish, within the period of the last five years. The results obtained from the literature review demonstrate that large changes in DNA methylation in key gene regions and CpG islands are related to the cancer emergence. In recent years, biomedical research has demonstrated the potential for abnormal DNA methylation for use as cancer biomarkers. Understanding the role of epigenetic mechanisms in the development of cancer allows for the creation of more effective diagnostic methods and treatments.

Keywords: Epigenetics. Cancer. Methylation. Prognosis.

1 Introdução

A Epigenética é o estudo dos mecanismos de regulação da expressão gênica sem alterar a sequência do DNA. As mudanças epigenéticas surgem por meio de modificações na base do DNA e mudanças na superestrutura do empacotamento do DNA (AL ABOUD *et al.*, 2020). O DNA é empacotado em torno de proteínas histonas formando unidades repetidas de nucleossomos que aparecem como contas em um fio. O núcleo de um nucleossomo é composto de DNA enrolado em um octâmero de histona, que consiste em duas cópias dos principais tipos de histonas H2A, H2B, H3 e H4 (KLEMM *et al.*, 2019). Esse complexo de proteínas e DNA organizado permite que as células regulem a expressão dos genes. Quando as proteínas histonas são modificadas, a replicação do DNA da célula e a maquinaria de transcrição podem acessar mais

facilmente ou menos facilmente o DNA, alterando assim os padrões de expressão gênica. As modificações epigenéticas não são permanentes, mas muitas persistentes, mesmo através de gerações. As alterações epigenéticas podem ser influenciadas por vários fatores, incluindo idade, ambiente e estado particular de determinadas doenças (BERDASCO; ESTELLER, 2019).

Sabe-se que os fenômenos epigenéticos estão relacionados com o câncer (FEINBERG *et al.*, 2016), que por sua vez pode ser definido como um grupo de doenças, que tem como consequência um crescimento desordenado de células que se divide rapidamente, de forma incontrolável, podendo se espalhar pelo corpo do indivíduo e causar o que é comumente chamado de metástase (INCA, 2011). Os cânceres podem ser causados por diferentes fatores de risco, com causas

múltiplas, como os fatores genéticos, ambientais, culturais, socioeconômicos, estilos de vida ou costumes e o próprio processo de envelhecimento (OLIVEIRA *et al.*, 2013). De fato, os mecanismos de alterações epigenéticas estão ligados ao aparecimento de câncer, tais como a metilação do DNA, as modificações de histonas e o *imprinting* genômico (JONES *et al.*, 2016; MOOSAVI; MOTEVALIZADEH, 2016). Nesse sentido, o surgimento de células neoplásicas ocorre por meio do acúmulo sequencial de mudanças genéticas e epigenéticas em proto-oncogenes e genes supressores de tumor (WANG *et al.*, 2018).

Dessa forma, a compreensão do papel dos mecanismos da epigenética no desenvolvimento do câncer permite que sejam criados métodos de diagnóstico e tratamentos mais eficazes. Este trabalho teve como objetivo identificar relações mais recentes entre os mecanismos epigenéticos e o aparecimento de diferentes tipos de câncer.

2 Desenvolvimento

2.1 Metodologia

Para realização do presente estudo, foi realizada uma pesquisa bibliográfica integrativa a partir do levantamento de

referências teóricas publicadas na forma de artigos científicos. Para a pesquisa, foi elaborada uma estratégia de busca que combinou as palavras-chave “epigenética”, “câncer”, “susceptibilidade” e “hipermetilação”, entre o intervalo de tempo de 2017 a 2021. Para a realização da busca dos artigos, foram utilizadas as bases de dados PubMed e Scielo. Foram adotados como critérios de inclusão, pesquisas científicas disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol e que abordasse o estudo de mecanismos epigenéticos e o aparecimento de diferentes tipos de câncer. Foram excluídos artigos de revisão e que não abordassem recentes avanços na identificação de mecanismos epigenéticos e suas relações com o surgimento de neoplasias.

2.2 Mecanismos epigenéticos no câncer

A partir da pesquisa bibliográfica, 77 artigos foram encontrados. O Quadro 1 apresenta os 9 estudos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão estabelecidos para esta revisão integrativa. Neste quadro se encontram detalhados os autores e ano de publicação dos artigos, os objetivos, a metodologia e os principais resultados dos estudos.

Quadro 1 - Detalhamento dos artigos incluídos nesta revisão

Nº	Artigo	Título/Objetivo	Métodos	Resultados
1	Arrieta <i>et al.</i> , 2017	DNMT3B modula a expressão de genes relacionados ao câncer e regula negativamente a expressão do gene <i>VAV3</i> via metilação. Avaliar o efeito da superexpressão de DNMT3B em células HaCaT na expressão gênica global e na metilação de genes selecionados para a identificação de genes que podem ser alvos de DNMT3B.	Foram utilizadas culturas de células e amostras cervicais; Transfecção transitória; Análise de expressão por microarray e RT-qPCR; além disso, foi utilizado PCR específico de metilação (MSP) e sequenciamento de DNA.	Neste estudo, demonstrou-se que a superexpressão de DNMT3B, uma metiltransferase, em células HaCaT regulou negativamente a expressão dos genes <i>VAV3</i> , <i>SORBS2</i> e <i>GPR137</i> por <i>microarray</i> e RT-qPCR e um claro aumento na metilação do DNA foi detectado no promotor <i>VAV3</i> . Os resultados mostram que DNMT3B modula a expressão de genes relacionados ao câncer e regula negativamente a expressão do gene <i>VAV3</i> via metilação.
2	Böck <i>et al.</i> , 2018	Hipermetilação única de CpG, erros de metilação de alelo e diminuição da expressão de vários genes supressores de tumor em células normais do corpo de pacientes com câncer de mama de alto risco e de início precoce com mutação negativa. Avaliar o papel das alterações epigenéticas constitutivas em células normais do corpo de pacientes com mutação <i>BRCAl/BRA2</i> negativos.	Foi realizado sequenciamento direcionado às regiões promotoras de 8 genes supressores de tumor (<i>BRCAl</i> , <i>BRA2</i> , <i>RAD51C</i> , <i>ATM</i> , <i>PTEN</i> , <i>TP53</i> , <i>MLH1</i> , <i>RBI</i>) e o gene do receptor de estrogênio (<i>ESR1</i>), que desempenha um papel na progressão do tumor.	Os resultados mostram que com exceção do gene <i>BRCAl</i> , não houve diferença significativa entre pacientes e controles. Um dos 36 pacientes com alto risco de câncer de mama exibiu expressão do gene <i>BRCAl</i> dramaticamente aumentada, consistente com uma epimutação causadora da doença. Aproximadamente um terço (15 de 44) pacientes com início precoce de câncer de mama exibiram taxas aumentadas de erros de metilação de CpG único em vários genes supressores de tumor. Ambos os pacientes com início precoce e de alto risco a câncer de mama exibiram subexpressão global de genes de supressores de tumor no sangue.
3	Díez-Villanueva <i>et al.</i> , 2020	Eventos de metilação do DNA em mudanças de fatores de transcrição e expressão gênica em câncer do cólon. Avaliar o papel da metilação do DNA no crescimento maligno do câncer de cólon.	Foi realizado estudo de metilação e expressão gênica de 90 tecidos com tumor adjacente e 48 tecidos saudáveis. Genes tumorais cuja mudança na expressão foi explicada por mudanças na metilação que foram identificados usando modelos lineares ajustados para o conteúdo do estroma do tumor.	Os resultados mostram que não houve diferenças na metilação entre tecidos adjacentes e saudáveis, mas diferenças claras foram encontradas entre tecidos adjacentes e amostras de tumor. Foram identificadas ilhas CpG hipermetiladas, localizadas em regiões promotoras que conduzem a expressão diferencial de genes de fatores de transcrição e seus genes-alvo. Dessa forma, as mudanças causadas pela metilação de alguns genes provocam mudanças importantes na expressão gênica.

Nº	Artigo	Título/Objetivo	Métodos	Resultados
4	Chen et al. 2019	Sequenciamento de alta resolução da metilação do DNA do sangue periférico em pacientes com câncer de mama de início precoce e de risco familiar. Compreender e explicar a predisposição hereditária ao câncer e a etiologia genética da doença.	A metilação do DNA foi avaliada pelo sequenciamento de bissulfito de ilhas CpG e promotor conhecido ou regiões reguladoras no DNA do sangue periférico de 99 pacientes com câncer de mama ou ovário familiar ou de início precoce, 6 portadores de mutação <i>BRCA</i> não afetados e 49 controles não afetados.	Os resultados mostram que em 9% dos pacientes, foi observada metilação alterada nas regiões promotoras de genes sabidamente envolvidos no câncer, incluindo hipermetilação no supressor de tumor <i>PTEN</i> e hipometilação no proto-oncogene <i>TEX14</i> . Essas alterações ocorrem na forma de metilação alélica que se estende por até centenas de pares de bases de comprimento.
5	Chakma et al., 2020.	Inativação epigenética do gene <i>IRX4</i> é responsável pela aceleração do crescimento celular em câncer pancreático humano. Examinar a importância do gene <i>IRX4</i> na tumorigênese pancreática.	Foi utilizado um sistema de expressão gênica induzido por tetraciclina para o gene em estudo, usando tipos celulares diferentes para investigar se a reativação do gene <i>IRX4</i> suprime o crescimento das células cancerosas.	Os resultados mostram a identificação de sete genes silenciados por hipermetilação em 12 linhagens de células de adenocarcinoma pancreático. Entre eles, o gene <i>IRX4</i> foi fortemente inibido por hipermetilação do promotor em todas as 12 linhagens celulares analisadas. Por outro lado, a inibição do gene <i>IRX4</i> acelerou a proliferação de células normais do ducto pancreático. Estes resultados sugerem que o silenciamento do gene <i>IRX4</i> mediado pela metilação do DNA contribui para a tumorigênese pancreática.
6	Han et al., 2020	Associação entre a metilação dos genes <i>STAT1</i> e <i>SOCS3</i> em câncer gástrico. Explorar a relação entre a metilação dos dois genes nos tipos de câncer estudados.	Foram utilizadas amostras de 372 pacientes com câncer e 379 amostras controles em testes de metilação de alta resolução.	Os resultados mostram que em comparação com a metilação negativa, a metilação positiva de <i>SOCS3</i> mostrou um aumento significativo do risco de câncer gástrico. Além disso, nenhuma associação significativa foi encontrada entre a metilação do gene <i>STAT1</i> e o risco de câncer gástrico. Este estudo mostra que a interação entre o estado de metilação de <i>STAT1</i> e <i>SOCS3</i> e fatores ambientais não tiveram impacto sobre o risco de câncer gástrico.
7	Liu et al. 2020	Exposição transplacentária ao arsênio causa mudanças na metilação e expressão anormal de microRNAs em fígado de ratos. Avaliar a hipótese de que a exposição ao arsênio no útero leva a mudanças epigenéticas no fígado fetal, assim como determinar o início do câncer de fígado na idade adulta.	Os métodos de detecção de metilação foram baseados em imunoprecipitação de cromatina. Além disso, o sequenciamento genético foi utilizado para detectar nos microRNAs avaliados.	Os resultados mostram 260 metilações afetando 143 microRNAs. Além disso, 140 microRNAs foram expressos de forma anormal a partir dos 718 miRNAs analisados. A exposição intrauterina ao arsênio induziu alterações globais na metilação do DNA e expressão aberrante de miRNA, o que pode contribuir para efeitos adversos em adultos, incluindo câncer de fígado. Os resultados da análise de expressão mostraram alterações significativas nos genes <i>XIST</i> , <i>KRIT1</i> .
8	Lee et al. 2020	Reprogramação epigenética da transição epitélio mesenquimal (TEM) promove ferro apoptose em câncer de cabeça e pescoço. Avaliar o potencial terapêutico da reprogramação da transição epitélio mesenquimal em induzir apoptose em células cancerígenas.	A metodologia foi baseada em testes de viabilidade de células, espécies de oxigênio reativas a lipídios e produção de ferro, conteúdo de glutatona, níveis de NAD/NADH e expressão de mRNA/proteína.	Os resultados mostram que a densidade celular e os níveis de expressão dos genes da E-caderina, vimentina e <i>ZEB1</i> foram associados com diferentes susceptibilidades a indutores de ferro apoptoses. O silenciamento do gene <i>CDH1</i> (caderina-1) ou a super expressão do gene <i>ZEB1</i> aumentaram a susceptibilidade a apoptose. O silenciamento do gene da histona desacetilase <i>SIRT1</i> suprimem a TEM e consequentemente diminuem a apoptose. Em células da TEM com baixa expressão de E-caderina, o tratamento de 5-azacitidina diminuiu a hipermetilação de <i>CDH1</i> , resultando em aumento da expressão caderina-E e diminuição da susceptibilidade à ferro apoptose.
9	Liu et al., 2021	Status de metilação gênica e polimorfismo em diferentes cursos de colite ulcerativa e sua comparação com câncer colorretal esporádico. Explorar os mecanismos genéticos e epigenéticos comuns às duas patologias.	Foram realizadas análises de PCR específico para metilação de 160 amostras (mais 40 amostras controles) para detectar metilação nos genes <i>MINT1</i> e <i>COX-2</i> . O polimorfismo de nucleotídeo único dos genes para interleucina 23R e IB foi detectado por sequenciamento.	Os resultados mostram que em relação ao controle (saúdavel), o nível de metilação do gene <i>MINT1</i> aumentou no câncer colorretal esporádico e um fator de risco para o câncer colorretal. Já a hipermetilação do gene <i>COX-2</i> foi considerada um fator protetivo para a colite ulcerativa e câncer colorretal esporádico. Além disso, a hipermetilação dos genes da IL-1B e IL-23 foram relacionadas com colite ulcerativa, mas não para o câncer colorretal esporádico

Fonte: dados da pesquisa.

Como observado no Quadro 1, os mecanismos epigenéticos atuam em diferentes genes alvo no surgimento de tipos de câncer variados. O Quadro 2 destaca os alvos das alterações epigenéticas descritas nos estudos.

Quadro 2 - Genes alvos das alterações epigenéticas dos estudos desta revisão

Alvo (Gene)	Alteração epigenética	Tipo de Câncer	Referência
VAV3 SORBS2 GPR137	Metilação	DTC*	Peralta-Arrieta et al., 2017
Ilhas CpG	Hipermetilação	Mama	Böck et al., 2018
PTEN TEX14	Hipermetilação Hipometilação	Mama	Chen et al., 2019
IRX4	Metilação	Pâncreas	Chakma et al., 2020
Ilhas CpG	Hipermetilação	Cólon	Díez-Villanueva et al., 2020
SOCS3	Metilação	Gástrico	Han et al., 2020
Xist/Krit1	Metilação	Fígado	Liu et al., 2020
CDHI	Hipermetilação	Cabeça e pescoço	Lee et al., 2020
MINTI	Metilação	Colorretal	Liu et al., 2021

DTC – Diferentes tipos de câncer.

Fonte: dados da pesquisa.

A metilação do DNA é um evento epigenético frequente e desempenha um importante papel no desenvolvimento do câncer pela expressão de oncogenes e silenciamento de genes supressores de tumor (CHOI et al., 2017). Segundo Arrieta et al. (2017), a metiltransferase (DNMT3B) tem papel crítico na metilação anormal de genes supressores de tumor, genes de reparo de DNA e sua superexpressão contribui para processos oncogênicos e tumorigênese *in vivo*. Ao estudar diferentes genes supressores de tumor, Böck et al. (2018) observaram que um terço dos pacientes com início precoce de câncer de mama exibiram taxas aumentadas de metilação em ilhas de CpG em vários genes supressores de tumor. A hipermetilação em ilhas CpG localizadas em regiões promotoras, abordados por Díez-Villanueva et al. (2020), levou à expressão genética diferencial de fatores de transcrição e seus genes-alvo, ou seja, a metilação de alguns genes provoca modificações importantes na expressão gênica facilitando a repressão ou ativação da transcrição no câncer de cólon.

O estudo de Chen et al. (2019) sugere um papel mais amplo para a metilação do DNA no início precoce e risco familiar de câncer de mama. No estudo da inativação do gene iroquois homeobox 4 (IRX4), Chakma et al. (2020) identificaram um número de genes hipermetilados específicos para o adenocarcinoma do duto pancreático. O gene IRX4 atua como um gene supressor de tumor na tumorigênese pancreática e sua hipermetilação diminuiu sua expressão, afetando assim outros genes supressores de tumor, como CRYAB, CD69 e IL32.

Estudos realizados com sangue periférico, envolvendo os genes STAT1 e o SOCS3, mostrou que a metilação positiva do

gene SOCS3 aumentou, significativamente, o risco de câncer gástrico em pessoas com 60 anos ou mais, ou em indivíduos portadores de infecção por *Helicobacter pylori*. No entanto, não foi encontrada associação significativa entre a metilação do gene STAT1 e o risco de câncer gástrico (HAN et al., 2020).

A exposição intrauterina ao arsênico revelou mudanças globais e regionais do DNA, e a expressão aberrante de miRNA pode contribuir para a formação de tumores em humanos e camundongos C3H. O estudo de Liu et al. (2020) demonstrou alterações epigenéticas significativas nos fígados fetais seguindo na exposição ao arsênico. A expressão aberrante induzida por arsênico de microRNA parece depender de modelos animais, órgãos e da dose e duração das exposições de arsênico, bem como condições experimentais. O gene XIST, que está envolvido na formação e desenvolvimento genético inicial apresentou alterações, porém é necessário um estudo mais aprofundado.

Ao avaliar o potencial terapêutico da reprogramação da transição epitélio mesenquimal em induzir apoptose em células cancerígenas, Lee et al. (2020) mostraram que o silenciamento do gene CDHI (caderina-1) ou a super expressão do gene ZEB1 aumentaram a susceptibilidade a apoptose. O silenciamento do gene da histona desacetilase SIRT1 suprimem a TEM e, conseqüentemente, diminuem a apoptose. Segundo Liu et al. (2021), a hipometilação do gene COX-2 foi um fator de risco comum e modificação epigenética para colite ulcerosa e câncer colorretal esporádico.

3 Conclusão

Os resultados obtidos a partir desta revisão bibliográfica demonstram claramente que mudanças na metilação do DNA em locais chave do genoma estão relacionados com o surgimento do câncer. Nos últimos anos, as pesquisas biomédicas têm demonstrado o potencial da metilação anormal do DNA para uso como biomarcadores do câncer. À luz dos mecanismos epigenéticos devem contribuir para o entendimento da gênese de diversos tipos de câncer e auxiliar na realização de diagnósticos precoces e tratamentos mais eficazes.

Referências

- AL ABOUD, N.; TUPPER, C.; JIALAL, I. Genetics, Epigenetic Mechanism. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2020.
- ARRIETA, P. et al. DNMT3B modulates the expression of cancer-related genes and downregulates the expression of the gene VAV3 via methylation. *Am. J. Cancer. Res.*, v.7, n.1, p.77-87, 2017.
- BERDASCO, M.; ESTELLER, M. Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. *Nat. Rev. Genet.*, v.20, n.2, p.109-127, 2019. doi: 10.1038/s41576-018-0074-2.
- BÖCK, J. et al. Single CpG hypermethylation, allele methylation errors, and decreased expression of multiple tumor suppressor genes in normal body cells of mutation-negative early-onset and high-risk breast cancer patients. *Int. J. Cancer.*, v.15, n.143, p.1416-1425, 2018. doi: 10.1002/ijc.31526.
- CHAKMA, K. et al. Epigenetic inactivation of IRX4 is

- responsible for acceleration of cell growth in human pancreatic cancer. *Cancer Sci.*, v.111, n.12, p.4594-4604, 2020. doi: 10.1111/cas.14644.
- CHEN, J. *et al.* High-Resolution Bisulfite-Sequencing of Peripheral Blood DNA Methylation in Early-Onset and Familial Risk Breast Cancer Patients. *Clin. Cancer Res.*, v.1, n.25, p.5301-5314, 2019. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2423.
- CHOI, S.J. *et al.* Alteration of DNA Methylation in Gastric Cancer with Chemotherapy. *J. Microbiol. Biotechnol.*, v.28, n.27, p.1367-1378, 2017. doi: 10.4014/jmb.1704.04035.
- DÍEZ-VILLANUEVA, A. *et al.* DNA methylation events in transcription factors and gene expression changes in colon cancer. *Epigenomics.*, v.12, n.18, p.1593-1610, 2020. doi: 10.2217/epi-2020-0029.
- FEINBERG, A.; KOLDOBSKIY, M.; GÖNDÖR, A. Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression. *Nat. Rev. Genet.*, v.17, n.5, p.284-99, 2016. doi: 10.1038/nrg.2016.13.
- HAN, Q. *et al.* Association between the methylation of the STAT1 and SOCS3 in peripheral blood and gastric cancer. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, v.35, n.8, p.1347-1354, 2020. doi: 10.1111/jgh.15021.
- INCA, Instituto Nacional de Câncer. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2011.
- JONES, P.A.; ISSA, J.P.; BAYLIN, S. Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nat. Rev. Genet.*, v.15, n.17, p.630-461, 2016. doi: 10.1038/nrg.2016.93.
- KLEMM, S.L.; SHIPONY, Z.; GREENLEAF, W.J. Chromatin accessibility and the regulatory epigenome. *Nat. Rev. Genet.* v.20, n.4, p.207-220, 2019. doi: 10.1038/s41576-018-0089-8.
- LEE, J. *et al.* Epigenetic reprogramming of epithelial-mesenchymal transition promotes ferroptosis of head and neck cancer. *Redox Biol.*, v.37, p.101697, 2020. doi: 10.1016/j.redox.2020.101697.
- LIU, J. *et al.* Transplacental arsenic exposure produced 5-methylcytosine methylation changes and aberrant microRNA expressions in livers of male fetal mice. *Toxicology.*, v.15, p.435:152409, 2020. doi: 10.1016/j.tox.2020.152409.
- LIU, C. *et al.* Status of Gene Methylation and Polymorphism in Different Courses of Ulcerative Colitis and Their Comparison with Sporadic Colorectal Cancer. *Inflamm. Bowel Dis.*, v.15, n.27, p.522-529, 2021. doi: 10.1093/ibd/izaa203.
- MOOSAVI, A.; MOTEVALIZADEH, A.A. Role of Epigenetics in Biology and Human Diseases. *Iran. Biomed. J.*, v.20, n.5, p.246-58, 2016. doi: 10.22045/ibj.2016.01.
- OLIVEIRA, M.M. *et al.* Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev. Bras. Epidemiol.* v.18, n.2, p.146-57, 2015.
- WANG, L; WU, C; RAJASEKARAM, N; KEE SHIN, J. Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: an Overview. *Cell Physiol. Biochem.*, v.51, n.6, p.2647-2693, 2018. doi: 10.1159/000495956.