



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Alteraciones epigenéticas en leucemia linfoblástica aguda



María del Pilar Navarrete-Meneses y Patricia Pérez-Vera*

Laboratorio de Genética y Cáncer, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Recibido el 17 de octubre de 2016; aceptado el 8 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 15 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Leucemia linfoblástica aguda; Epigenética; Expresión génica; Metilación del DNA; Modificaciones de histonas; miRNAs

Resumen La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer más frecuente en niños. Aunque se sabe que las alteraciones genéticas constituyen la base de la etiología de la LLA, se ha demostrado que no son suficientes para el desarrollo leucémico; son necesarias alteraciones adicionales, como las modificaciones epigenéticas. En la LLA se han identificado alteraciones de este tipo, como la metilación del DNA, la modificación de histonas y la regulación por RNAs no codificantes. La hipermetilación del DNA en regiones promotoras es una de las alteraciones epigenéticas más frecuentes en LLA: y conlleva al silenciamiento de genes que generalmente son supresores de tumor y, en consecuencia, contribuye a la leucemogénesis. También se han detectado alteraciones en proteínas remodeladoras de histonas, como la sobreexpresión de enzimas desacetilasas de histonas, así como alteraciones en enzimas acetil transferasas y metil transferasas. En la LLA también se altera la expresión de miRNAs, lo cual produce desregulación en la expresión de sus genes blanco. Estas modificaciones epigenéticas son eventos clave en la transformación maligna, e involucran la desregulación de oncogenes como *BLK*, *WNT5B* y *WISP1* y de supresores de tumor como *FHIT*, *CDKN2A*, *CDKN2B* y *TP73*, lo que afecta diversos procesos celulares fundamentales que conllevan al desarrollo de LLA. Las alteraciones epigenéticas y genéticas contribuyen en conjunto al desarrollo y evolución de la LLA.

© 2017 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Acute lymphoblastic leukemia; Epigenetics; Gene expression; DNA methylation;

Epigenetic alterations in acute lymphoblastic leukemia

Abstract Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common childhood cancer. It is well-known that genetic alterations constitute the basis for the etiology of ALL. However, genetic abnormalities are not enough for the complete development of the disease, and additional alterations such as epigenetic modifications are required. Such alterations, like DNA methylation,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pperezvera@yahoo.com (P. Pérez-Vera).

Histone modifications; miRNAs

histone modifications, and noncoding RNA regulation have been identified in ALL. DNA hypermethylation in promoter regions is one of the most frequent epigenetic modifications observed in ALL. This modification frequently leads to gene silencing in tumor suppressor genes, and in consequence, contributes to leukemogenesis. Alterations in histone remodeling proteins have also been detected in ALL, such as the overexpression of histone deacetylases enzymes, and alteration of acetyltransferases and methyltransferases. ALL also shows alteration in the expression of miRNAs, and in consequence, the modification in the expression of their target genes. All of these epigenetic modifications are key events in the malignant transformation since they lead to the deregulation of oncogenes as *BLK*, *WNT5B* and *WISP1*, and tumor suppressors such as *FHIT*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, and *TP53*, which alter fundamental cellular processes and potentially lead to the development of ALL. Both genetic and epigenetic alterations contribute to the development and evolution of ALL.

© 2017 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introducción

Las leucemias constituyen el cáncer pediátrico más común; el tipo más frecuente es la leucemia linfoblástica aguda (LLA)¹. En la LLA se han identificado diversas alteraciones genéticas específicas que conllevan al desarrollo de esta enfermedad^{1,2}; sin embargo, se reconoce que no son suficientes para la transformación leucémica, por lo que se requieren eventos adicionales³. Actualmente se sabe que además de las alteraciones genéticas, los cambios epigenéticos también son fundamentales en el proceso leucemogénico⁴⁻⁶.

La epigenética estudia los cambios heredables que llevan a modificaciones en la expresión génica y que no implican alteraciones en la secuencia de DNA^{7,8}. Entre los mecanismos epigenéticos más estudiados se encuentran la metilación del DNA, la modificación de histonas, la remodelación de nucleosomas y la regulación de RNAs no codificantes (fig. 1)^{9,10}. Estas alteraciones epigenéticas son eventos fundamentales en el desarrollo de la LLA. En esta revisión se definen y presentan las principales alteraciones epigenéticas que se han detectado en la LLA. Se incluye la metilación en el DNA, las modificaciones de histonas como la acetilación, la regulación por microRNAs (miRNAs) y los genes que se modifican por estos mecanismos. Aunque las alteraciones epigenéticas son fundamentales en LLA de estirpes B y T (LLA-B y LLA-T), tanto en adultos como en niños, esta revisión se enfoca principalmente en la LLA-B pediátrica debido a la alta incidencia de esta enfermedad en este grupo etario. El estudio de las modificaciones epigenéticas de la LLA es de gran importancia para el conocimiento sobre la etiología de la enfermedad, así como para la búsqueda de blancos terapéuticos^{4,9}.

2. Leucemia linfoblástica aguda

La LLA se caracteriza por la proliferación descontrolada de células inmaduras linfoides llamadas linfoblastos, que predominan en la médula ósea y alteran la hematopoyesis

normal^{2,11}. La LLA puede afectar la estirpe de linfocitos T o B y se presenta en adultos y niños¹¹. En la etapa pediátrica es de especial relevancia, ya que es el tipo de cáncer más común, representando el 25% de los casos. El 85% de las LLA en niños son de subtipo precursor B (LLA-B). Las LLA pediátricas son fenotípicamente y genéticamente heterogéneas y la etiología no ha sido completamente determinada¹².

La LLA ha sido clasificada en subgrupos de acuerdo con la presencia de alteraciones genéticas, las cuales tienen una fuerte influencia en el pronóstico de los pacientes¹³. Aproximadamente el 75% de los casos de LLA pediátrica presentan alguna alteración cromosómica numérica o estructural¹⁴. La alteración numérica más común en la LLA pediátrica es la hiperdiploidía¹⁵; las alteraciones cromosómicas estructurales más frecuentes son las translocaciones¹⁶. La translocación t(12;21)(p13;q22) genera la fusión de los genes *ETV6-RUNX1* y se presenta del 20-25% de los casos^{15,16}. La translocación t(1;19)(q23;p13) conlleva a la fusión de los genes *TCF3-PBX1* y se presenta del 5-6% de los casos de LLA pediátrica¹³. La translocación t(9;22)(q34;q11) genera la fusión de los genes *BCR-ABL1* y se presenta en el 3% de los casos^{11,16}. Las translocaciones que involucran al gen *MLL (KMT2A)* se detectan en el 3% de los pacientes de entre 2-5 años de edad y en el 80% de los menores de un año. Aunque estas alteraciones genéticas son capaces de iniciar el proceso de leucemogénesis, generalmente no son suficientes, por lo que son necesarias modificaciones adicionales, genéticas o epigenéticas, para el desarrollo y evolución de la LLA¹⁶.

3. Metilación del DNA

La metilación del DNA es el mecanismo epigenético más ampliamente estudiado en la LLA⁴. Esta modificación involucra la adición covalente de grupos metilo al carbono 5 de la citosina del DNA. En mamíferos, la metilación del DNA ocurre principalmente en la secuencia 5'-CpG-3', conocida como isla CpG¹⁷. Los dinucleótidos CpG se encuentran en baja densidad a lo largo de todo el genoma; sin embargo,

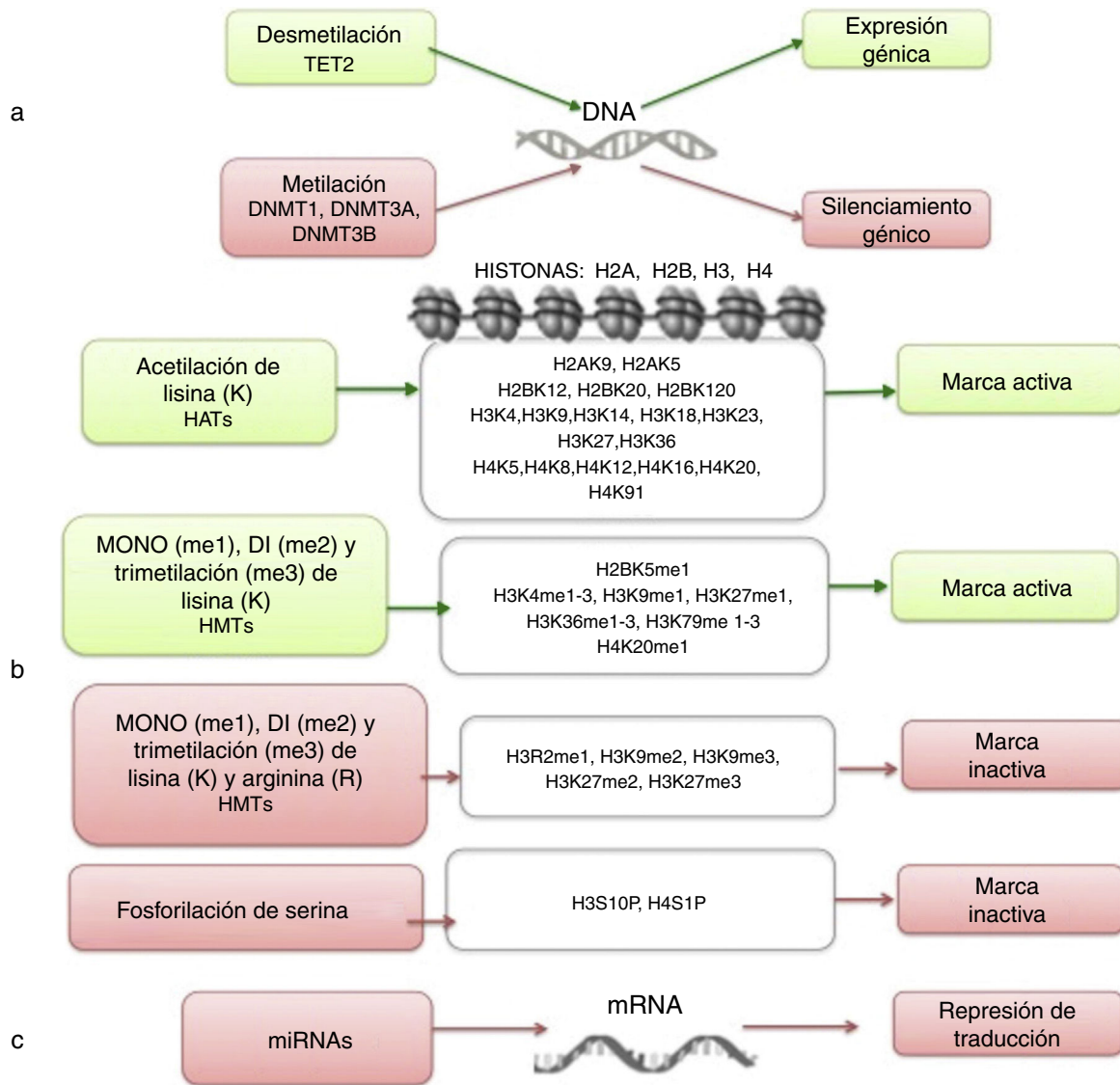


Figura 1 Niveles de regulación epigenética. La regulación epigenética involucra mecanismos como la metilación del DNA (a), las modificaciones en las histonas (b) y la regulación por RNAs no codificantes (c). Se indica en cada caso bajo qué condiciones se induce expresión génica (verde) o silenciamiento (rojo).

en las regiones promotoras existe alta densidad de esta secuencia¹⁷. Aproximadamente el 70% de las regiones promotoras en mamíferos presentan islas CpG¹⁰. La metilación del DNA en regiones promotoras generalmente correlaciona con el silenciamiento en la expresión génica¹⁷; por el contrario, la metilación de CpG a lo largo del cuerpo del gen promueve la elongación durante la transcripción⁸.

Las enzimas responsables de añadir grupos metilo al DNA se conocen como DNA metiltransferasas (DNMTs), y se han descubierto al menos tres en eucariotes¹⁸. La DNMT1 se encarga de mantener la metilación del DNA durante la replicación, a través de la metilación de los dinucleótidos CpG recién sintetizados^{10,18}. La DNMT3a y DNMT3b establecen, principalmente, metilación *de novo* durante la embriogénesis^{8,10}; adicionalmente, reparan errores cometidos por la DNMT1 durante la síntesis del DNA⁸. Por el contrario, la desmetilación del DNA involucra a la enzima TET2 (ten-eleven-translocation 2), la cual cataliza

la conversión de la 5-metil citosina a 5-hidroxi-metil citosina¹⁹.

La metilación del DNA es una de las modificaciones epigenéticas más estudiadas en cáncer. En algunos tipos de cáncer, las células tumorales muestran una hipometilación global del DNA que se asocia con inestabilidad cromosómica, reactivación de transposones y pérdida de la impronta genómica^{4,8}. En general, las células cancerosas presentan hipermetilación del DNA en regiones promotoras. Se ha reportado que en el 5-10% de los promotores normalmente desmetilados se presenta metilación anormal en diversos tipos de cáncer¹⁰. Esta hipermetilación anormal puede conducir al silenciamiento de genes supresores de tumor, y en consecuencia al proceso carcinogénico¹⁸. La hipermetilación anormal en regiones promotoras no solamente afecta la expresión de genes codificantes, sino también la expresión de RNAs no codificantes, los cuales pueden contribuir a la transformación maligna¹⁰. La alteración de la metilación del

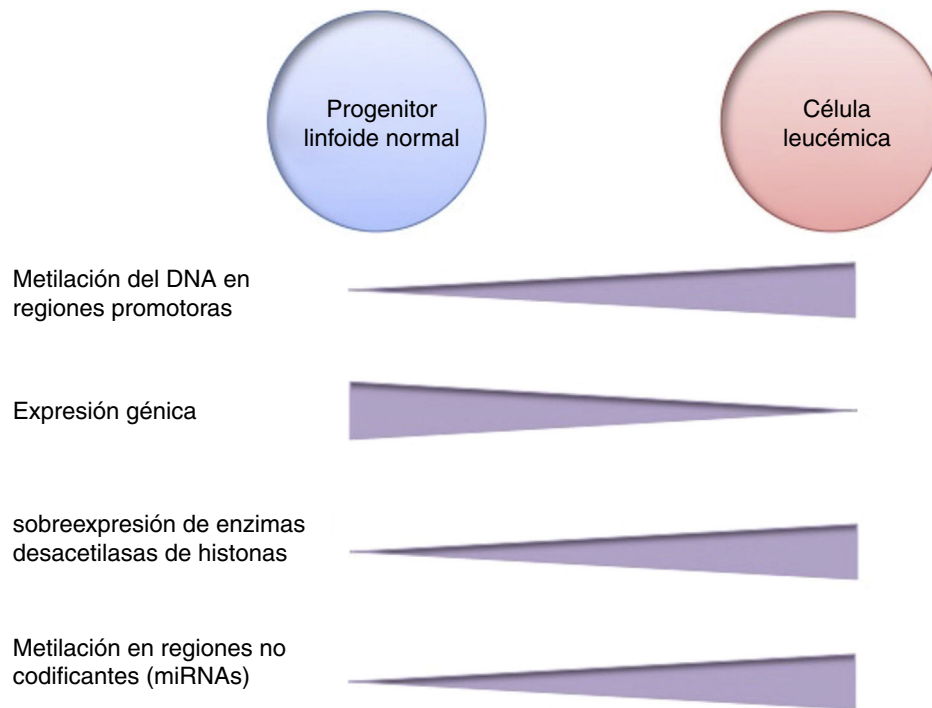


Figura 2 Diferencias epigenéticas entre células progenitoras linfocíticas normales y células leucémicas.

DNA es un evento altamente prevalente en diversos tipos de cáncer, incluyendo a la LLA (fig. 2).

3.1. Alteración en la metilación del DNA en LLA

3.1.1. Estudios dirigidos

Numerosos estudios han establecido que la alteración en la metilación del DNA tiene un papel fundamental en el desarrollo de LLA de estirpes B y T en adultos y niños. El estudio de alteraciones en la metilación génica en la LLA se ha abordado de dos formas: mediante el estudio dirigido de genes específicos preseleccionados por su importancia en la LLA, y a través de estudios de gran cobertura del genoma en los que el análisis no solo se limita a ciertos genes²⁰. En la mayoría de los casos, el estado de la metilación génica se ha empatado con estudios de expresión génica. En conjunto, estos estudios han revelado metilación y expresión aberrante, principalmente hipermetilación en múltiples genes de manera simultánea, lo que se ha definido como "fenotipo metilador". Esto conduce al silenciamiento génico, y es una característica común en LLA y en otras leucemias de adultos y niños^{4,20,21}.

A través de estudios dirigidos, se han encontrado diversos genes con hipermetilación en pacientes con LLA (tabla 1). Algunos de estos son *TP73*, *FHIT*, *MME (CD10)*, *TET2*, *sFRP2*, *EFNA5*, *ESR1*, *THBS2*, *CDKN1A (p21)*, *ABCB1*, *EPHB4*, *CDKN2B (p15)*, *CDKN2A (p16)*, *SYK*, *DAPK1*, *BRINP1 (DBC1)*, *ABL1*, *PTEN*, *sFRP5*, *BNIP3*, *MYOD1*, *CALCA* (calcitonina), *CDKN1C (p57)*, *DKK3*, *WIF1*, *LATS2*, *EFNB2*, *PPP1R13B (ASPP1)*, *THBS1*, *CDH1*, *TP53* y *HCK*²²⁻⁴⁶. La mayoría de estos genes son supresores tumorales y están involucrados en funciones celulares y vías de señalización fundamentales, como las que

regulan ciclo celular, apoptosis, respuesta a daño al DNA y expresión génica (tabla 1). A partir de los resultados de los estudios dirigidos, se han obtenido correlaciones entre los patrones de metilación y los subtipos de LLA, así como con el pronóstico de la enfermedad.

3.1.2. Estudios de cobertura amplia

Los estudios de cobertura amplia han incluido un análisis extenso del genoma, así como mayor número de pacientes^{17,20}. Cabe señalar que no en todos los casos se ha encontrado asociación entre los resultados de los estudios dirigidos y los análisis a gran escala, posiblemente por variaciones significativas entre las metodologías y el tamaño de la población de estudio²⁰.

En los estudios de cobertura amplia se han comparado muestras de pacientes LLA-B y líneas celulares leucémicas con tejidos no leucémicos, identificando numerosos cambios en la metilación del DNA, principalmente hipermetilación, en todos los subtipos de LLA-B^{47,48}. Algunos de los estudios se han enfocado en LLA pediátrica o en LLA de adultos y en otros se han analizado ambos grupos. En la mayoría de estos estudios se han incluido pacientes con LLA-B y LLA-T. Taylor y colaboradores estudiaron un número limitado de pacientes, seis niños y cuatro adultos con LLA-B o T, e identificaron 11 genes (*DCC*, *DLC1*, *DDX51*, *KCNK2*, *LRP1B*, *NKX6-1*, *NOPE*, *PCDHGA12*, *RPIB9*, *ABCB1*, *SLCA1*) con metilación aberrante (tabla 2) en comparación con células de tejido normal provenientes de sangre periférica y médula ósea. En este estudio no se identificaron diferencias entre la metilación de la LLA de estirpe B y T, excepto en el gen *DDX51*, el cual no mostró hipermetilación en LLA-T; tampoco se encontraron diferencias entre niños y adultos⁴⁹.

Tabla 1 Genes hipermetilados en leucemia linfoblástica aguda, identificados a través de estudios de metilación dirigidos

Gen	Cromosoma	Función celular/vía implicada	Tipo de paciente	Estirpe	Referencia
<i>TP73</i>	1	p53	P, A	B, T	García-Manero et al., 2003 ²⁹ Kawano et al., 1999 ³¹ Corn et al., 1999 ³² Shen et al., 2002 ³⁸ Gutiérrez et al., 2003 ⁴⁰ Canalli et al., 2005 ⁴¹
<i>FHIT</i>	3	Metabolismo de purinas	P	B, T	Zheng et al., 2004 ³⁰
<i>MME (CD10)</i>	3	NF-kappa B	P, A	B, T	García-Manero et al., 2003 ²⁹
<i>TET2</i>	4	Desmetilación del DNA	P	—	Bahari et al., 2016 ³⁹
<i>sFRP2</i>	4	Vía WNT	P	B <i>ETV6- RUNX1</i>	San José-Enériz et al., 2006 ⁴⁵
Familia EPH/EPHRIN <i>EFNA5</i>	5	Familia de receptores y ligandos de epinefrina	A	B, T	Kuang et al., 2010 ³⁶
<i>ESR1 (ER)</i>	6	Receptor de estrógenos y transcripción génica	P, A	—	Issa et al., 1996 ³⁵ García-Manero et al., 2002 ²⁴ Shen et al., 2002 ³⁸
<i>THBS2</i>	6	Interacciones célula-célula	A	B, T	García-Manero et al., 2002 ²⁴
<i>CDNK1A (p21)</i>	6	Ciclo celular	P, A	B, T	Román-Gómez et al., 2002 ^{37,*}
<i>ABCB1 (MDR1)</i>	7	Transportadores ABC	P, A	B, T	García-Manero et al., 2003 ²⁹
Familia EPH/EPHRIN <i>EPHB4</i>	7	Familia de receptores y ligandos de epinefrina	A	B, T	Kuang et al., 2010 ³⁶
<i>CDKN2B (p15)</i>	9	Cinasas CDK y ciclo celular	P, A	B, T	Batova et al., 1997 ²² Wong et al., 2000 ²³ García-Manero et al., 2002 ²⁴ Mai et al., 2016 ²⁵ Shen et al., 2002 ³⁸ Gutiérrez et al., 2003 ⁴⁰
<i>CDKN2A (p16)</i>	9	Cinasas CDK y ciclo celular	P, A	B, T	Batova et al., 1997 ²² García-Manero et al., 2002 ²⁴ Mirebeau et al., 2006 ²⁶ Nakamura et al., 1999 ³⁴
<i>SYK</i>	9	JAK/STAT	P, A	T	Jiménez-Velasco et al., 2005 ⁴³
<i>DAPK1</i>	9	Apoptosis y autofagia	P	B, T	Gutiérrez et al., 2003 ⁴⁰
<i>BRINP1 (DBC1)</i>	9	Proliferación celular y apoptosis	P, A	B, T	San José-Enériz et al., 2006 ⁴⁵
<i>ABL1</i>	9	División celular, adhesión celular, diferenciación, respuesta a estrés	A	B, T	García-Manero et al., 2002 ²⁴
<i>PTEN</i>	10	Supresor de tumor y vía AKT/PKB	P	B <i>ETV6- RUNX1</i>	San José-Enériz et al., 2006 ⁴⁵
<i>sFRP5</i>	10	Vía WNT	P, A	T	Jiménez-Velasco et al., 2005 ⁴³
<i>BNIP3</i>	10	Apoptosis	—	—	Murai et al., 2005 ⁴⁶
<i>MYOD1</i>	11	Factor de transcripción	A	B,T	García-Manero et al., 2002 ²⁴
<i>CALCA (calcitonina)</i>	11	Regulación del calcio	P, A	T,B	Roman et al., 2001 ²⁸
<i>CDKN1C (p57)</i>	11	Ciclo celular	A		Gutiérrez et al., 2005 ⁴²
<i>DKK3</i>	11	Vía WNT	P	B <i>ETV6- RUNX1</i>	San José-Enériz et al., 2006 ⁴⁵
<i>WIF1</i>	12	Vía WNT	P, A	T	Jiménez-Velasco et al., 2005 ⁴³
<i>LATS2</i>	13	Supresor de tumor	P, A	B,T	Jiménez-Velasco et al., 2005 ⁴³
Familia EPH/EPHRIN <i>EFNB2</i>	13	Familia epinefrina y receptores de tirosina cinasa	A	B,T	Kuang et al., 2010 ³⁶

Tabla 1 (continuación)

Gen	Cromosoma	Función celular/vía implicada	Tipo de paciente	Estirpe	Referencia
<i>PPP1R13B (ASPP-1)</i>	14	Apoptosis/p53	P, A	T	Jiménez-Velasco et al., 2005 ⁴³
<i>THBS1</i>	15	Interacciones célula-célula	A	B, T	García-Manero et al., 2002 ²⁴
<i>CDH1</i>	16	Adhesión celular	P	B, T	García-Manero et al., 2003 ²⁹ Corn et al., 2000 ³³
<i>TP53</i>	17	Supresor de tumor, apoptosis y ciclo celular	—	B, T	Agirre et al., 2003 ²⁷
<i>HCK</i>	20	Familia Src tirosina cinasas	—	B <i>BCR-ABL1-</i>	Hoshino et al., 2007 ⁴⁴

P: pediátrico; A: adulto; B: células B; T: células T.

* Estudios adicionales no encontraron metilación aberrante en *CDKN1A*³⁸.

Kuang y colaboradores analizaron 23 líneas celulares de origen linfocítico y mielocítico (MOLT4, Jurkat, Peer, T-ALL1, CEM, J-TAG, B-JAB, RS4, ALL1, Raji, REH, Ramos, K562, BV173, HL60, NB4, THP1, U937, ML1, OCI, HEL, MOLM13, KBM5R) e identificaron 65 genes con metilación alterada. En 15 de estos genes (*GIPC2*, *RSPO1*, *MAG1*, *CAST1*, *ADCY5*, *HSPA4L*, *OCLN*, *EFNA5*, *MSX2*, *GFPT2*, *GNA14*, *SALL1*, *MYO5B*, *ZNF382* y *MN1*) se confirmó la hipermetilación al analizar 61 muestras de LLA-B y T de adultos (tabla 2). El análisis ontológico de estos genes reveló enriquecimiento en vías involucradas en la proliferación, crecimiento y diferenciación celular, apoptosis, regulación de la expresión génica, replicación y reparación del DNA, transducción de señales, transporte y metabolismo⁵⁰.

En el estudio de Chatterton y colaboradores, en el 2014, se asociaron los niveles de expresión y de metilación de 69 genes con LLA-B. Se identificaron 325 genes con hipermetilación y disminución en la expresión génica, así como 45 genes hipometilados y con expresión génica aumentada; estos resultados se compararon con 42 muestras de médula ósea no leucémicas en las que no se detectaron estas modificaciones (tabla 2)⁵¹. El análisis ontológico de estos 370 genes mostró una mayor representación de vías moleculares y celulares asociadas con cáncer hematológico, como la señalización e interacción célula-célula, muerte y supervivencia celular, así como desarrollo celular. En particular, se encontró hipermetilación en genes que codifican proteínas involucradas en la señalización del receptor de glutamato, señalización de proteínas G y señalización mediada por adenosín monofosfato cíclico (cAMP); también se encontró represión de proteínas involucradas en el transporte de cationes. La hipermetilación en estos genes, y su consecuente represión, son indicativos de una reducción en el potencial de interacción célula-microambiente, así como en el potencial apoptótico. En este estudio también se identificaron alteraciones en la metilación de genes asociados al proceso leucémico, como las quimiocinas *CXCL1*, *CXCL3*, *CXCL5* y *CXCL6* y las citocinas *LTA* e *IL-7*, cuyos genes mostraron hipo e hipermetilación, respectivamente. Adicionalmente, se identificaron 11 genes de cinasas desregulados: *BLK*, *DDR1* y *HSPB8*, que mostraron hipometilación y sobreexpresión, y *EPHA5*, *ERBB4*, *FGFRDZ*, *KDR*, *MAPK15*, *MYO3A*, *PAK7* y *PRKD1*, que se encontraron hipermetilados y, en consecuencia, silenciados. También se encontró alteración en

factores de la vía de señalización de *WNT*: se observó hipometilación y sobreexpresión de *WNT5B* y *WISP1*, así como hipermetilación y baja expresión de *SFRP1*, *PP2A* y *SOX*. Esta firma de metilación/expresión fue común en todos los subtipos de LLA⁵¹. En este mismo estudio también se analizaron firmas de expresión dependientes de subtipos de LLA y se compararon con muestras no leucémicas. Se identificaron 55, 51 y 13 genes con desregulación epigenética asociados con los subtipos *ETV6-RUNX1*, hiperdiploide y "con otras alteraciones" (este grupo incluyó pacientes con las fusiones *TCF3-PBX1*, *BCR-ABL* y translocaciones de *MLL*), respectivamente (tablas 3-5)⁵¹.

Figuroa et al. consideraron en su estudio pacientes con LLA con ambos inmunofenotipos; incluyeron 137 niños con LLA-B y 30 con LLA-T, e identificaron una firma de 85 genes con alteración en la metilación, que correlacionó con el análisis de expresión (tabla 2). La firma identificada fue común entre todos los subtipos de LLA (B y T) e incluyó a los genes *TIE1*, *MOS*, *CAMLG*, *GPRC5C*, involucrados en señalización; *MCTS1* y *DGKG*, que participan en regulación del ciclo celular y proliferación; *PABPN1* y *PABPC5*, que participan en metabolismo de RNA; *PROP1*, *TAF3*, *HZAFY2*, *ELF5*, *ZBTB16*, *CNOT1* y *TADA2A*, involucrados en regulación transcripcional, así como los genes homeóticos *HOXA5* y *HOXA6*⁵². Adicionalmente, en este estudio se determinó que existen firmas de metilación y expresión características de cada subtipo de LLA-B pediátrica. Se identificaron siete grupos de LLA-B independientes que presentaron una firma de metilación/expresión característica, dependiente del rearrreglo molecular presente en cada grupo de pacientes: con *CRLF2* rearrreglado, *ETV6-RUNX1*, hiperdiploidía alta, *MLL* translocado, *ERG* alterado, *BCR-ABL1* y *TCF3-PBX1* (tablas 3-5).

El estudio de Norlund y colaboradores, que incluyó un mayor número de pacientes con LLA pediátrica (663 niños con LLA-B y 101 niños con LLA-T), confirmó que cada subtipo de LLA presenta una firma de metilación específica. Con base en este estudio, se propuso que las firmas de metilación podrían ser útiles para predecir el subtipo genético de la LLA pediátrica; esta propuesta sería aplicable en los casos en los que se dificulte identificar una alteración cromosómica o molecular que contribuya a la clasificación de la leucemia⁵³. Sin embargo, a pesar de que se han encontrado firmas de metilación que podrían determinar el subtipo de LLA y se han propuesto perfiles epigenéticos que permitirían predecir

Tabla 2 Perfiles de metilación/expresión alterada en leucemia linfoblástica aguda identificados a través de estudios de cobertura amplia

Estudio	Población estudiada	Estirpe	Genes con metilación alterada
Taylor et al., 2007 ⁴⁹	Adultos: 4 Niños: 6	B y T	11 genes hipermetilados: <i>DCC, DLC1, DDX51, KCNK2, LRP1B, NKX6-1, NOPE, PCDHGA12, RPIB9, ABCB1, SLCA1</i>
Kuang et al., 2008 ⁵⁰	Líneas celulares mieloides y linfoides Adultos: 61	B y T	15 genes hipermetilados: <i>GIPC2, RSPO1, MAGI1, CAST1, ADCY5, HSPA4L, OCLN, EFNA5, MSX2, GFPT2, GNA14, SALL1, MYO5B, ZNF382, MN1</i>
Figueroa et al., 2013 ⁵²	Niños: 167	B (137) y T (30)	85 genes con alteración en la metilación, comunes entre todos los subtipos (73 hipermetilados, 12 hipometilados*): <i>TIE1, LPPR4, ANP32E, *DQX1, *AUP1, *HTRA2, *KCNJ3, GRM7, CEP97, DNAJC19, SENP2, DGKG, CETN3, CAMLG, PCDHA11, PCDHB17, PCDHB11, PCDHB11, PCDHGA5, PCDHGB3, *GNPDA1, PROP1, CMAH, *HIST1H2BJ, *HIST1H2AG, *HIST1H4I, SMAP1, FUT9, ATG5, SLC22A2, HOXA5, HOXA6, CHCHD2, BPGM, AGPAT6, MOS, SDR16C5, WDR67, WDYHV1, ELAVL2, C9orf25, DNAI1, MCART1, TAF3, KIAA1279, H2AFY2, NDUFB8, C10orf26, GPR26, CCDC34, *ELF5, LRRC4C, ZBTB16, SIAE, SPA17, TMTC1, C12orf44, SKA3, MRP63, DHRS12, OXA1L, PABPN1, SLC8A3, SCG5, TGFB111, CNOT1, SPNS2, ACACA, TADA2A, LSM12, G6PC3, *GPRC5C, OSBPL1A, INO80C, ZNF560, ZNF582, DDRGK1, ITPA, PTPRT, *OK/SW-cl.69, MAP7D2, GSPT2, PABPC5, MCTS1, MGC16121</i>
Chatterton et al., 2014 ⁵¹	Niños: 69	B	370 genes con alteración en la metilación (325 hipermetilados, 45 hipometilados*) comunes entre todos los subtipos: <i>ZFP112, ZFP42, ZNF285, ZNF300, ZNF385D, ZNF677, ZFP37, ZNF560, CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL6, ADRA1A, ADRA2C, AGTR1, CASR, FPR2, FZD9, GALR1, GPR126, GPR26, GPR37, GPR6, GPR77, GRM1, GRM7, HTR4, LHCGR, OPRM1, P2RY2, *PTAFR, PTGFR, QRFP, SSTR1, GRIA2, GRIA4, GRIK1, GRIK2, GRIK3, KCNB1, KCNB2, KCNG1, KCNH7, KCNK1, KCNK5, KCNN2, *KCNQ4, TRPC1, TRPC4, TRPM3, SLC19A3, SLC1A1, SLC22A3, SLC24A3, SLC34A2, SLC44A4, SLC5A7, SLC6A1, SLC6A15, SLC6A2, PCDHB15, PCDHB2, PCDHB3, PCDH20, CDH6, CDH8, IL1RN, IL7, *LTA, ACADL, BHMT, CASD1, CYP24A1, CYP7B1, DHCR24, DPYS, DPYSL4, ELOVL4, EPHX2, GALNT11, GCNT2, GDA, LPL, LRAT, ME1, NMNAT3, *NOX3, PDE10A, PDE1C, PDE4B, PDE4C, PLOD2, PNPLA3, PRTFDC1, PTGS2, RGS7, SMPD3, ST6GAL2, UGGT2, CHI3L2, EFEMP1, KL, LYZ, PDZRN3, PLA2G7, POGLUT1, SMPDL3A, *DNMT, RFX6, ABO, ADCY2, *ENPP3, ENTPD3, GNA14, SH3GL2, MACROD2, HS6ST3, BMP7, FGF10, FGF12, GRP, KITLG, NELL1, PTN, NRG1, PEX5L, *VDAC3, CACNA1A, CACNA1D, CFTR, GABRA2, GLRB, GPM6A, HCN1, RYR2, NALCN, *BLK, *HSPB8, PRKD1, MYO3A, MAPK15, PAK7, *DDR1, EPHA5, ERBB4, FGFR2, KDR, NR2F2, PGR, THRB, *ARPP21, *EVL, *FGD2, *KISS1, *S100A2, *SORBS3, *SPRR4, *DEFB129, *MBP, *SFTP, *WISP1, *WNT5B, *INTS1, *TCL1A, *CLDN15, *GP9, *LY9, *RPH3AL, *XIRP1, *ASB10, *FAM49A, *KLHDC7A, *SH2D4B, *SRBD1, ACTA1, DES, HSPA2, MTZA, NEFM, NEFH, SLPI, VSNL1, LIN7A, TOM1L1, CPLX2, RAB32, ERC2, PDLIM3, STXBP6, GULP1, PARVA, PARVG, NOD2, PREX2, CTTNBP2, RHPN2, PRKCDBP, SPATA18, SPTSSB, ADCYAP1, CBLN4, COL14A1, CYR61, FAM19A4, FAM20A, FSTL5, IGFBP3, LAMA1, LAMA2, MAMDC2, MATN2, NPTX2, RLN1, RLN2, SASH1, SCG3, SEMA3C, SERPINA1, SST, TAC1, TGFB1, TMEM45B, VSTM2A, ZBP2, ACTL6B, CENPH, KIF6, MIPOL1, MLF1, NOL10, PRDM5, SNRPN, SYCP1, TDRD5, CADM1, CD8B, CDCP1, CLDN11, CNTNAP2, CTNND2, DSCAML1, EPB41L3, FLRT2, LSAMP, MARVELD3, NTM, PCDH8, PKP2, STEAP4, SYN2, THEM4, TPBG,</i>

Tabla 2 (continuación)

Estudio	Población estudiada	Estirpe	Genes con metilación alterada
			<p><i>ALS2CR11, C10orf107, C11orf70, C1orf115, C20orf197, C3orf14, C6orf118, C7orf63, CCDC37, CWH43, EFCAB1, FAM83A, FAM84A, FBXO39, FEZF2, FIBIN, LCA5, LPPR1, LRIG3, PHF21B, RBM47, SLC35F3, TMEM171, TMEM74, TSPYL5, TTC22, UNC80, WDR17, XKR6, CTSG, EPHX1, ADAM12, ADAMTS18, ADAMTS5, CPXM2, HP, PAPP, PCSK1, PCSK2, PRSS12, TLL1, EYA4, PPP2R3A, CDC14B, PTPRO, PTPRZ1, LPPR4, ACTN2, BHLHE22, BNC1, DMRT1, DMRT2, DMRT3, EGR4, FOXA2, FOXG1, GATA4, GCM2, GSC2, HLF, HOXA2, HOXD1, HOXD11, ID4, IRF6, KLF1, *LIMD1, MSX2, MYF5, NACCC2, NFE2, NFIB, NKX2-1, NPAS2, ONECUT2, OTX2, OVOL2, PAWR, *POU2AF1, POU4F3, PROX1, PRRX1, SCRT1, SIX1, SNCAIP, SOX1, SOX14, SOX17, SOX9, *TCF3, TLX3, TP73, WWC1, WWTR1, YAP1, ZIC1, EIF5A2, *ANXA9, CXADR, DCC, *ENG, FCGR2A, GPC6, *LRP8, *SCARF1, SFRP1, *HBZ, *SNX8, TF, UPF3A, SORCS3, ATP8A2, *LBP PDPN, SNAP25, SYT9, FAM164A, MOSC2</i></p>

B: células B; T: células T.

riesgo a recaída^{47,54}, aún no se conoce un perfil epigenético que certeramente sea capaz de clasificar y estratificar a los pacientes con LLA⁴⁸.

3.2. Alteraciones en la metilación génica en LLA de acuerdo con el subtipo específico de rearrreglo genético

Además de las alteraciones en la metilación del DNA, comunes en todos los subtipos de LLA-B, existen modificaciones exclusivas de cada subtipo genético^{48,51,55}. Recientemente, se analizaron los perfiles de metilación en conjunto con perfiles de expresión génica de pacientes con la fusión *ETV6-RUNX1*; se identificaron 55 genes con alteración en la metilación (tabla 3)⁵¹. Entre estos se identificó al gen *EPOR*, el cual se encontró sobreexpresado, y su promotor, hipometilado. La fusión *ETV6-RUNX1* se une y activa la transcripción del receptor de eritropoyetina *EPOR*, el cual contribuye al desarrollo de leucemia, activando la proliferación y supervivencia celular a través de la vía *JAK2-STAT5*⁵⁶. La hipometilación en *EPOR* favorece que su promotor esté más permisivo a la unión y activación por *ETV6-RUNX1*.

En el subtipo *ETV6-RUNX1* también se encontró hipermetilación y baja expresión en el gen de la asparagina sintetasa, *ASNS*, que sensibiliza a las células al tratamiento con L-asparaginasa. Esto explica, en parte, el hecho de que los pacientes con *ETV6-RUNX1* presenten buena respuesta a tratamiento^{57,58}. Otros genes con alteración en la metilación y expresión observados en pacientes *ETV6-RUNX1* positivos incluyen a *CLIC5, ACVR1C, IGF2BP1, DSC2, PCLO, SOX11, SPSB1, BEST3, SIDT1, TCFL5, CHL1* y *FAM19A* (tabla 3)^{55,59}. Adicionalmente, se ha reportado que la alteración en la metilación de *ERHV-3, DMNBP, KCNA3, PAG1* y *C11orf52* se encuentra asociada con el riesgo de recaída en pacientes con *ETV6-RUNX1*, por lo que se han propuesto como marcadores de mal pronóstico⁴⁷.

En pacientes con hiperdiploidía también se han encontrado alteraciones en la metilación y expresión génicas exclusivas de este subtipo. Los estudios más recientes resaltan la hipermetilación y baja expresión de los genes supresores de tumor *FHIT, PTPRG* y *DDIT4L*^{47,51}. Adicionalmente, se encontró hipometilación de los genes proapoptóticos *BCL2* y *BCL9L*, los cuales se han reportado alterados en diversos tumores de células B (tabla 4)⁵¹. Por otro lado, el subtipo de LLA positivo para rearrreglos en el gen *MLL* también presenta un perfil característico de alteración en la metilación (tabla 5). En LLA con rearrreglos en *MLL*, se ha reportado la hipermetilación de los genes *CDH3, TBX2, ERCC1, NPR2, DAPK1, CCR6, HRK, LIFR1, DLX3* y *FHIT*^{60,61}. La hipometilación de los genes *ZSCAN18, ZNF256, ZNF329, ZNF544* y *ZNF681* se ha asociado con un incremento en el riesgo de recaída en pacientes con alteraciones en el gen *MLL*⁴⁷. En particular, se ha observado que las LLA con diferentes translocaciones en *MLL* presentan un perfil de metilación distinto⁶⁰.

3.3. Principales procesos celulares y vías de señalización afectadas por alteración en la metilación génica en LLA

Los procesos celulares con mayor representación de genes con metilación aberrante en LLA incluyen la regulación del ciclo celular, apoptosis, regulación transcripcional y adhesión celular (fig. 3). Algunos ejemplos de genes con alteración en la metilación en LLA que participan en estas funciones celulares son *CDKN1A, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2B, SFRP, CDK6*, que regulan la proliferación y ciclo celular⁶²⁻⁶⁶; *GATA4, HLF, TCF3, FOXF2, PAX2, PAX5, PAX6, TFAP2A, TWIST2, TP73, HOXA4, HOXA5* y *HOXA6*, que participan en la transcripción génica^{51,62,67-70}; *DAPK1, APC, EPHA2, RASSF1, PTEN, APAF1, DBC1, DCC, EPHA2, EYA2, miRNA34, miRNA34C, NOXA, ASPP1, PTPN6, RASSF6, SFRP1, WDR35, PAR4, ERBB4*, implicados en apoptosis^{4,20,36,51,71-73}.

Tabla 3 Perfil de metilación del subtipo ETV6-RUNX1 de LLA-B pediátrica

Genes hipermetilados	Referencia
NRG1, KCNC3, RAB37, COL7A1, VIPR2, NIPAL1, GREM1, TM6SF1, MTX2, DPP4, DOCK5, SYT17, WWTR1, ITGAX, TMEM144, ASNS, MYO3A, GUCY1B2, CHD5, ITGB5, PAX7, CD44, RAB6B, PI4K2A, ADRA1D, FAM123A, STBD1, OVOL2, RNF207, CRABP1, CDC42BPB, L3MBTL4, KIAA0020, MPZL3, PRICKLE1, ADPRH, PDCD1LG2, SLC02A1, FXYD6, VAX2, GSX2, SYT12, TMEM67, SLAMF8, CTTN, LPXN	Chatterton et al., 2014 ⁵¹
MYO1E, STBD1, OPHN1, HOXD1, WWTR1, SOX3, SNAI3, ZNF462, C4orf31, LRRC55, ST6GALNAC4, C21orf15, ALX1, GUCY2D, FOXA2, ZNF462, SIGLEC9, MTMR11, RIN1, PDE3A, UCN2, KCNN2, NKX2-8, PDK4, NHS, HOXD1, TNFRSF9, NEFL, C20orf165, NEURL2, CTSA, BMP7, SLC35B1, ITIH4, MUSTN1, SLC2A5, MEFV, PLD4, CXCR3, DARC, C9orf79, STBD1, PDK4, UCN2, SRGN, DBX2, C10orf116, AGAP11, ZNF215, BGLAP, PCDHGB4, PCDHGA8, BMP7, PJA2, GPR50, ESX1, KRT80, ZNF804A, TFCP2L1, GNPAT1, OGG1, ADCY3, CBLN4, CHAT, SLC18A3, PLEKHG4, WNT2, C20orf165, NEURL2, CTSA, GPR123, SYT15, FCN1, BDNF, FBXW5, C8G, C14orf49, EFEMP1, BBC3, LEPREL2, PCDHGB2, PCDHGA5, PCDHGB3, CRYBB3, PTMS, LAG3, FAM190A, EIF2C2, PCDHGA5, PCDHGB3, NEFM, CCLL1, LRRC8A, TUB, TJP1, LIMD1, PPAR, MGC16703, P2RX6, FBXW5, C8G, ZNF296, GEMIN7, GRIA3, NOS3, GABRE, RTDR1, RAB36, ZNF19, MSX2, TSEN2, PRDM11, EPHA5, GPR81, S100A9, EIF6, RPL9, LIAS, SCARF2, CUEDC1, DOK5, HECW1, GPR126, PRKAG3, MARCKSL1, HIST3H2A, HIST3H2BB, SIAE, SPA17, MAGEB6, C14orf49, DAAM2, EIF2C1, TSPAN15, MSRB3, ITGAE, HLF	Figueroa et al., 2013 ⁵²
GRHL3, CTTN	Nordlund et al., 2015 ⁵³
CLIC5, ACVR1C, IGF2BP1, DSC2, POLO	Lee et al., 2015 ⁵⁵
Genes hipometilados	
SLC35B3, EPOR, BEST3, APOBEC3A, MPP7, TMED6, TRIM69, ALPK1, MPP7, CRYBB3	Chatterton et al., 2014 ⁵¹
MIB1, GFAP, TMED6, TPMT, KDM1B, GFAP, E2F6, DRD5, NCKAP1, CSTF3, HTR3C, HTR3C, FUCA1, DNAJC10, B4GALT3, BEST3, CALD1, SIDT1, LRRC4, GNB4, FCHSD2, ABHD3, RAD50, KCNK15, PIK3CG, LRRC4, C22orf24, YWHAH, RRAGA, NACA, VPS13C, SH2D3A, VAV1, C12orf49, RNFT2, ITS2, TREML1, PRSS1, RAB3GAP1, MRPS15, ATF7, TNK1, ETV7, HLA-DQA1, ERLIN2, ST7L, CAPZA1, TUSC3, BAT2D1, LOC100127888, EID3, TSPYL1, DSE, ISG20, UFC1, ZNF143, SPEM1, C17orf74, C9orf40, MOBKL3, CAB39L, SETDB2, CSTF3, SLC35B3, ATP5J, GABPA, KCTD17, KLHDC5, TOR1AIP2, TOR1AIP1, CIITA, C12orf23, USP6NL, DHRS13, APOBEC3A, CCNI, TOPORS, EPM2AIP1, MLH1, FUT11, TIMM17B, PQBP1, SAA1, THOC7, ATXN7, SIRT2, ZCCHC3, PBXIP1, IRAK3, RAD51L3, FNDC8, TAP1, PSMB9, ISG20, ARHGAP24, PNRC1, DNAJC10, YARS, S100BP, BTN3A2, RTP4, ELOVL5, DAXX, GAR1, LIMS2, GPR17, SERPINE1, YARS, S100BP, ZNF644, POMP, RNF113A, NDUFA1, VWA5B2, CTCF, USHBP1, C19orf62, GAB1, C18orf56, TYMS, GABBR1, WDFY3, C4orf12, PRR5L, POLR3B, SPOP, VRK2, HAPB4, NUP107, DLGAP2, ZNF566, C1orf59, TMEM127, CIAO1, RECQL4, LRRC14, HORMAD2, PIK3IP1, GLO1, CNR2, FAM71E1, C19orf63, TOR2A, BRWD1, SHE, TDRD10, CDC2L5, C21orf58, PCNT, MRE11A, ANKRD49, ERICH1, HLA-C, CHERP, TRIM9, CMTM2, CCDC62, HSPA8, SMC1B, RIBC2, PDE4DIP, ARHGAP25, USP49, GF11, NOS1AP, UCP2, CLINT1, GGNBP2, RNF141, EXTL3, EXOSC9, SFT2D3, SEP15, HS2ST1, CACNA1I, ALG9, IKBIP, APAF1, SH2D4B, RAB33B, CLIP1, LOC344967, N4BP2, LOC100127888, LOC492303, ZNF326, FGFR4, HSPB11, LRRC42, HIST1H1C, ARF1, DHRS13, DSC3, SRGAP3, C6orf170, TAF6, CNPY4, MBLAC1, RAB37, CITED2, COG8, NIP7, NDUFA8, MORN5, SRP9, ZNF616, MTA3, FNBP4, GNGT2, ABI3, PELI3, ZNF423, CHDH, IL17RB, PPA1, PAICS, RASAL1, SRGAP3, CST8, ARF6, DIRAS2, LOC100128164, SEC62, MRPS36, FAIM, RAG2, C11orf74, USP50, GPR146, RAB31L1, ARPP-21, HPS4, SRRD, UBE2J1, KRAS, C14orf142, UBR7, PTPRB, MAN1A2, VPS13B, MLL2, ZFP161, ZC3H7A, CD79B, EBF4, HNRNPK, RMI1, STRBP, OSGEP, APEX1, LOC100128164, SEC62, SMCHD1, SYNGR1, FLJ25006, LOC645851, SENP6, MAP1LC3A, C1orf156, C1orf112, CTHRC1, SCAP, C1QL4, ERCC6, ATPAF2, C17orf39, CALD1, PIK3C3, PAX6, WIPF1, COCH, KCNA3, MTMR10, RAB8B, CANT1, MANBA, POU5F1, RHBDL3, TIAL1, PIAS2, KPNA4	Figueroa et al., 2013 ⁵²
SESN2, E2F6, RP11-363D14.1, AC131097.3, XIRP1, ZDHHC3, RP11-803B1.2, SIDT1, RP11-71E19.2, APBB2, KIF2A, DUSP1, RP11-274H24.1, TBC1D7, ZNF90P2, CUX1, ERICH1, ERICH1-AS1, ZNF704, FARP1, TMED6, CBFA2T3, IGF2BP1, AXIN2, MIB1, DSC3, EPOR, TCFL5	Nordlund et al., 2015 ⁵³
SOX11, SPSB1, BEST3, SIDT1, TCFL5, CHL1, FAM19A	Busche et al., 2013 ⁵⁹

Tabla 4 Perfil de metilación del subtipo hiperdiploide de LLA-B pediátrica

Hipermetilados

MYO3A, WWTR1, VIPR2, PID1, FAM20A, SOX11, CRMP1, KL, WWC1, FGFR2, ZNF532, SLIT3, ENPP5, LOX, B3GALNT1, KIAA1456, ADAMTS1, AJAP1, DYNLRB2, AJAP1, MFSD7, DPY19L3, MAGI1, NRG1, PTPRG, FOXL1, FBN2, DSC3, FHIT, DSC3, FBN2, BMPR1B, PPAT, PAICS, KCNF1, HORMAD2, FAIM, APPL1, DUSP15, TTLL9, LCK, CLSTN2, TXNDC11, CSDE1, ASB8, SETBP1, COL4A1, COL4A2, TEAD1, C1orf183, HIST1H1C, OIP5, NUSAP1, SCAP, VPS13B, ARHGAP25, SLC39A1, CREB3L4, RPS13, ABCB10, DSC2, POMP, SLC35B3, PDLIM3, WBP11, C12orf60, ACSM3, SEP15, HS2ST1, SCAP, NPR1, FAT1, INHBE, GLI1, ASAP2, BEST3, LOC145783, TCF12, TFAP2C, CNKSR2, PHLDB2, FBN2, EXTL3, HK2, CDC14B, C11orf30, RELN, TNIP1, HPS4, SRRD, USP11, GFI1, HNRNPK, RMI1, APOBEC3A, CST8, PBX3, ACACA, TADA2A, OSGEP, APEX1, C14orf142, UBR7, LOC100128164, SEC62, SRBD1, HLA-DQA1, PAX6, RAD50, ETV7, CHMP4C, MYOD1, CALD1, CSDA, CNTN2, KPNA4, GFAP

Chatterton et al., 2014⁵¹Figuroa et al., 2013⁵²

Hipometilados

LOC284837, TNXB, C14orf49, LOC284837, NKG7, KRT36, ENTPD1, APOLD1, LSP1, DBNDD1, CLDN16, C14orf49, SEPT9, CHST15, BIN2, BCL2, BCL9L, CEBPG, VTCN1, CTNND1, KANK2, SLAMF1, LGALS3BP

MX2, C14orf49, C14orf49, ACTR3C, LRRC61, SYNE1, FAM195A, WDR90, ARD1B, BCL3, SYNE1, SERPINA3, SERPINA4, CEP350, DEFA1, DEFA1B, DEFA3, NPBWR2, LRRTM4, ARID3A, C21orf15, ZNF366, MMP26, KRTAP12-1, SERPINA10, PARK2, PACRG, CLCA2, ARID3A, SERPINA4, FAM90A20, DCAF4L2, RAB24, PRELID1, SYN2, SH2D3C, PLEK, TRPT1, NUDT22, GEMIN4, ELP2P, SERPINA10, PNMA3, GPR56, XKR5, NFATC3, BGN, IL13RA1, LOX, TNXB, MX2, GP2, BGN, MAGEC2, AMT, NICN1, KL, KLF6, FAM92A3, ZDHHC21, VTCN1, NRBP2, ABCA12, GPR84, CRIP1, C9orf66, DOCK8, UBXN11, SH3D20, BTBD16, DARC, CYP2F1, ATP2B3, E2F2, B3GAT3, COASY, MLX, MAGEA12, CSAG1, CCT8L2, MMP12, NUDF58, CLEC4D, C21orf84, KCP, EIF2C2, S100A13, S100A1, C1orf77, CLEC4D, FAM47A, FES, CALML4, COL1A1, PLEKHJ1, NAPRT1, MAGIX, FGD5, C7orf26, IFFO1, NCRNA00095, FBXL19, C9orf116, MRPS2, DCI, C10orf11, SCRIB, PBXIP1, PYGO2, C21orf84, CDK5, SLC4A2, NCRNA00114, STRN4, FKRP, CD300LD, KLC1, CNGB3, DARC, ARHGAP30, NGB, TSEN2, DDAH2, KLHL17, PLEKHN1, RYBP, GEM, FUT11, C9orf79, CRYAA, GP1BB, NOLC1, KRT15, FAM151A, HRCT1, LOC158376, KDM4B, PNMA3, ADAMTSL3, THAP11, TPRXL, TGIF2LY, TGIF2LX, GPR162, COASY, MLX, KIF2B, KRT6C, DCI, KLK6, RFNG, GPS1, C14orf79, ZNF683, PTGDS, LCNL1, SIGLEC7, GPR39, YDJC, CCDC116, SSRP1, P2RX3, FAM189B, LOC642587, FAM195A, WDR90, PCDH12, KIAA1967, ACTRT2, CALML4, TMEM179B, TMEM223, DDAH2, ROBO1, LRRC16B, SLC29A3, S100A3, KRTAP12-1, TMPPRS3, LOC90834, ST3GAL6, SIGLEC9, CDK3, PLA2R1, RFPL3, TLR9, XAF1, POU5F1B, CHPF, TMEM198, IP6K3, CRAT, PPP2R4, HDAC1, BTBD16, MEFV, SIGLEC7, DNAJC4, VEGFB, CRYBB3, CCR7, DCST2, DCST1, STXBP6, ABCB6, C2orf24, FAM134A, ATF6B, FKBPL, RAB37, TMPPRS13, UGT3A2, HAUS7, LY6G6E, LY6G6D, C9orf69, FAM65A, CCDC12, NBEAL2, CCL25, ASGR1, RASSF1, ZMYND10, EIF6, LOC643008, ENTPD3, MEFV, INPP5E, ST6GALNAC4, KRT4, NPW, LIMD1, SLC26A6, SLC2A7, LCN10, LCN6, MAP3K8, SLC25A45, CCDC28B, GRINA, PSAPL1, CTRB2, CSF1R, NMUR1, STOML1, PML, CA5A, PRDX2, RNASEH2A, MUC4, SCARF2, KRT6A, CARD9, C6orf126, C6orf127, LOC401431, ATP6V0E2, PDE11A, C21orf129, NCRNA00112, GPR81, NEK10, SMTN, STXBP6, FCGR2A, GRINA, PCK1, EDNRA, FAM118A, C9orf79, LOC400940, GRM4, CAMKV, DEFA1, DEFA1B, DEFA3, ATF6B, FKBPL, KRT1, XYLT2, LYPD4, DMRTC2, S100A13, S100A1, C9orf79, ATP2B4, PALMD, LOC26102, GPSM1, FAM151A, SCNN1A, CDH5, SIGLEC15, SOX15, BACH1, POLD1, RAB11FIP1, VTCN1, MYEOV, GRIA3, EREG, HSPG2, FGF11, CHRN1, DENND2D, RUNX1T1, C14orf70, PTH2, CACNG1, PRICKLE2, MUPCDH, SCT, LGALS7B, PTMS, LAG3, C8orf74, CLDN4, GNGT2, ABI3, KCNE1, C8ORFK29, FBXL6, GPR172A, UBE2L6, UCN2, MAGEB6, ZNF19, GRIA3, GSDMD, GNAZ, LOC401431, ATP6V0E2, C19orf59, TRAPPC5, B4GALNT2, NXF4, MEIS3, ATP4A, C9orf116, MRPS2, ARHGAP27, C10orf116, AGAP11, ACD, PARD6A, C16orf48, C16orf86, CPNE7, SH3KBP1, SCARF2, CD79B, SNAI3, LCN10, LCN6, DGCR6L, SH2D3A, VAV1, STBD1, ADAMTSL2, EP400NL, FPGS, WFIKKN2, KLHL5, FXYD3, PIP4K2A, SLC35A2, SMPX, EGLN3, MICALL1, ID2B, S100A9, FTSJ2, NUDT1, ARHGAP24, SHC1, CKS1B, CYP2J2, GANAB, INTS5, MRI1, MFSD10, C4orf10, NAT9, TMEM104, C14orf139, SHARPIN, MAF1, KIAA1875, C19orf59, TRAPPC5, RGS7BP, E2F2, KCNE1, TLR1, DVL2, PHF23, PLCXD2, IRF8, ADM2, MIOX, EPHA2, SSTR2, MYO1A, LZTS1, FLJ90757, BAIAP2, NEDD9, FBXW5, C8G, PNLIPRP2, SPEM1, RXRB, SLC39A7, HSD17B8,

Chatterton et al., 2014⁵¹

Tabla 4 (continuación)

Hipometilados

DHRS13, SERPINE1, C4orf50, MYH7, MUPCDH, SCT, UBXN6, C17orf61, NLGN2, TCP11, CANT1, FBXO6, SLAMF8, CXCR3, FBXW5, C8G, DYNLT1, SYTL3, HSPG2, MTA2, PARS2, LTA, TNF, C9orf103, LEPREL2, CCDC96, TADA2B, CXorf22, AARSD1, RUNCDC1, SOX15, EPHB1, ATP2A1, FASN, PLA2G2E, KIAA1598, C9orf69, APPL2, SP100, FHL2, ITGB2, TRPT1, NUDT22, DNAJC4, MAP6D1, BTBD1, CXCL1, RFTN1, CCL25, GPR126, AOC2, ICT1, CCL17, POU5F1, PSORS1C3, OTOS, PARK2, PACRG, PRKAG3, C1orf56, VPS29, RAD9B, NLRP10, NDN, ANO7, NCLN, PRICKLE3, CTSZ, WFIKKN2, AK1, TMEM37, TUBB2A, KCTD11, TMEM95, KCNK18, CABP1, ANO4, RLN3, IL27RA, SSTR1, EIF6, BRMS1, B3GNT1, ERCC6, DHRS13, C2orf90, VWA3B, GUK1, LOC100240726, ENPP6, HOMER3, NLRP10, COMTD1, CIZ1, DNM1, IL25, CMTM5, CCR6, MARCKSL1, SHARPIN, MAF1, KIAA1875, IL11RA, C1orf231, MMACHC, KCNAB3, TRAPPC1, CNTROB, B3GNT5, ANGPT4, LOC100129637, DEFB124, REM1, PIGZ, FAM96B, CES2, ARMC3, ADRA1D, PTGS1, OR1L4, DAPK2, CMTM2, KCNAB3, TRAPPC1, CNTROB, RAB4A, PRKCH, GPR126, BBC3, CUEDC1, PHLDB1, MAGEB6, HABP4, DLGAP2, TLR2

S100A16, HNRPLL, DNAJB2, SH3BP5, LARS2, RGS12, RBPJ, DDIT4L, ANKRD33B, RP1-209A6.1, TNXB, CLEC5A, PKIA, EIF2C2, LCN6, C9orf139, FUT7, RP11-393K12.2, MARCH8, ALDH3B2, RAD51L1, SYNE3, SEZ6, MOBKL2A, PLVAP, CLDN14, LOC284837, CELSR1

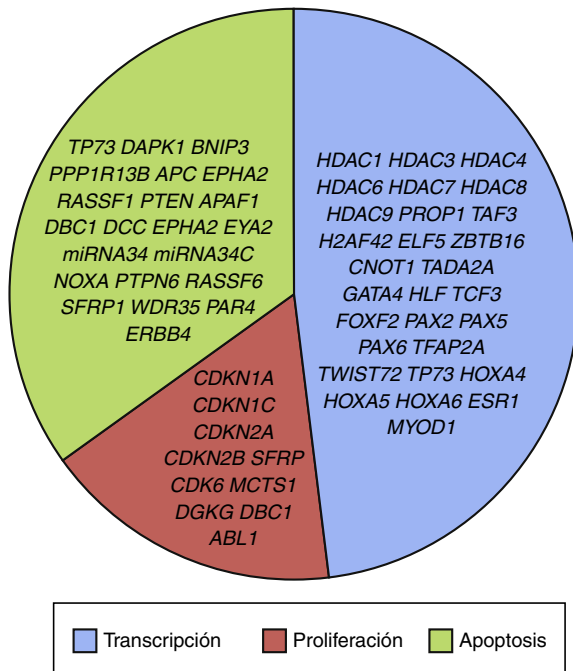
Figuroa et al., 2013⁵²Nordlund et al., 2015⁵³

Figura 3 Clasificación de genes mayormente afectados en LLA por modificaciones epigenéticas, de acuerdo con su función biológica.

La alteración en la metilación de estos genes confiere a las células leucémicas ventajas de supervivencia, previniendo apoptosis y promoviendo proliferación (fig. 4).

Algunas de las vías de señalización mayormente representadas por genes con alteración en la metilación en LLA son p53, WNT, EPHR, MAPK, y PI3K-AKT^{4,20,59}, las cuales están estrechamente relacionadas a procesos celulares como los ya mencionados (fig. 4). Una de las vías más profundamente estudiadas es la de TP53, el cual es un gen supresor de tumores involucrado en la activación de reparación de DNA

dañado, inducción del punto de control G1/S y promoción de la apoptosis⁷⁴. A pesar de que las mutaciones en este gen se presentan en el 50% de los tumores, en la LLA se encuentran en menos del 3%; sin embargo, en la LLA existe alteración de la vía p53 a nivel epigenético⁵⁹. Se ha observado hipermetilación de, al menos, un gen involucrado en la vía p53 en 78% de los pacientes con LLA. También se ha detectado hipermetilación de genes involucrados en apoptosis dependiente de p53, como *AIFM2*, *APAF1*, *DBC1*, *miRNA34B*, *miRNA34C*, *PMAIP1*, *POU4F2*, *PPP1R13B*, *TP73*, *NOXA*, *AMID* y *ASPP1*. De igual forma, se ha encontrado hipermetilación en genes como *CDKN1A*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *POU4F1*, que participan en el control del ciclo celular dependiente de p53, e hipermetilación de *LATS2* y *DAPK1*, que participan en la regulación de esta misma vía^{4,20,59,71,75}.

La vía WNT/ β -catenina ha sido ampliamente implicada en diversos tipos de cáncer⁷⁶. La activación de esta vía regula, entre otros procesos, la proliferación y diferenciación celular⁴. En la LLA se ha reportado alteración en la metilación en genes asociados a la vía WNT, como *WNT5A*, *RSPO1* y *APC*^{36,72,77}. Adicionalmente, se ha reportado en la LLA-B en pacientes con recaída, metilación aberrante en los genes *sFRP2*, *sFRP4*, *sFRP5*, *WIF1*, *DKK3*, *sFRP1*, *PTPRO*, *FZ10* y *DKK2*; también de los inhibidores de la β -catenina, las cadherinas (*CDH1*, *CDH11*, *CD13*), y genes de la familia SOX (*SOX2,3,8,9,11,14,21*)⁵⁴.

Otras vías de señalización afectadas en la LLA por alteraciones en la metilación del DNA incluyen a los receptores efrina (EPH), que son receptores tirosina cinasa que activan y regulan diversos procesos biológicos. En la LLA, se ha sugerido que los genes EPH pueden actuar como supresores de tumor y se ha reportado hipermetilación en receptores y ligandos, incluyendo *EPHA2*, *EPHA4*, *EPHA5*, *EPHA6*, *EPHA7*, *EPHA10*, *EPHB1*, *EPHB2*, *EPHB3*, *EPHB4*, *EFNA1*, *EFNA3*, *EFNA5*, y *EFNAB1*³⁶. Adicionalmente, se ha reportado en la LLA alteración en la metilación de genes de la vía de las MAP cinasas (*MAP2K1*, *BRAF*, *ERK2*), así como de la vía PI3K-AKT⁵⁴.

Tabla 5 Perfil de metilación de otros subtipos de LLA-B pediátrica

Subtipo	Perfil de metilación	Referencia
MLL translocado, BCR-ABL y TCF3-PBX1	Genes hipermetilados: <i>WWC1, NELL1, SEMA3C, FGFR2, ARNT2, NRG1, FBN2, KCNC3, SSH3, DSC3, CYB5R2</i>	Chatterton et al., 2014 ⁵¹
MLL translocado	<p>Genes hipometilados: <i>CHST12, LSP1</i></p> <p>Genes hipermetilados: <i>ZAP70, XYLT2, HLA-B, EDEM1, UBXN11, CD52, C14orf43, HLA-C, MICALL1, C14orf43, PRKCH, TP53I11, GHRL, SNORD10, SNORA67, CD68, MPDU1, ITIH3, CMTM2, PTPRE, MOV10, GUK1, LOC100128164, SEC62, IFITM2, SELO, TOR2A, C3orf37, CD79B, VWA5B2, CD74, C22orf26, LOC150381, ARF1, SORBS3, APPL2, AK1, CCDC102A, GPR114, KPTN, PPP1R14B, PLCB3, KCNK3, LRRC15, ITPRIP, GAB1, PPP1R14B, PLCB3, GP9, CACNB3, FOXN3, FDX1L, AFF3, SNORA77, PRX, CLINT1, UCKL1, UCKL1AS, CAMTA2, FTSJ2, NUDT1, TMEM220, DLGAP2, AMIGO3, GMPPB, KPTN, ANKRD13D, NINJ1, SSTR2, PPP1CA, TBC1D10C, SIK1, SBSN, GAPDHS, PRKCB, IL2RA, KLHDC7A, DEGS1, LIMD1, AK1, CTCF, ZNF267, CCR6, ANGPT4, DENND3, LTB, LST1, MDC1, TUBB, FLJ42393, MCF2L, C1R, HPCAL1, C21orf84, SPAG8, HINT2, SLC19A1, PLA2G4D, NLRP12, GUK1, PRSS27, LSM7, SPPL2B, GADD45B, TMEM220, TMEM204, ANKRD13D, CTDSP2, SH2D4B, STK32C, EFNA3, ANGPT4, SPIB, IRAK3, NDUFB11, RBM10, APP, ARHGAP27, TMEM129, TACC3, SMTN, SPAG8, HINT2, DNAJC10, S100A13, S100A1, NUP107, HIRA, MRPL40, TENC1, OAF, C7orf61, DBNDD1, RPS11, SNORD35B, HSPA8, TAP1, PSMB9, RPAP1, REPIN1, NUDT8, DNNT, STRN4, FKRIP, LTA, TNF, TMCO4, HABP4, NCK2, SSTR2, USP50, CXCR5, GYPC, XYLT2, B3GAT3, SIRT2, ARHGAP24, S100A13, S100A1, BCL7C, CTF1, COG8, NIP7, PTPN18, ZFP161, SLC27A2, PPP1R3E, BCL2L2, ITIH3, LOC401431, ATP6V0E2, STK32C, RAB37, MYO7A, GUK1, GJC2, PCNA, CDS2, STK38, HSPB11, LRRC42, STAB1, GP9, NCLN, RGS14, C21orf84, SERPINE1, COG3, CPNE7, BTK, RPL36A, SGPL1, MRPS15, PIK3CG, CRAT, PPP2R4, MDM4, IL3, MLL2, C1orf231, MMACHC, LOC401431, ATP6V0E2, CD22, FFAR1, MAP6D1, BCL7C, CTF1, TMEM127, CIAO1, CNR2, PKX, STX17, ADCK4, ITPKC, CPNE7, CD79B, SHARPIN, MAF1, KIAA1875, IL3, PELI3, SIGLEC15, C3orf42, GHRLOS, NUP205, MAP6D1, PRDM8, DHRS13, FASN, MUPCDH, SCT, LOC100127888, GRINA, RFTN1, IP6K1, AKAP8L, NCRNA00095, FBXL19, MTHFR, CLCN6, C22orf26, LOC150381, PIP4K2A, LOC100128164, SEC62, DAXX, CYFIP2, TNF, LTB, GANAB, INTS5, CLDND2, NKG7, CD37, C12orf49, RNFT2, POU2AF1, SOX15, ZNF366, TMEM127, CIAO1, SFN, LOC100127888, KRTAP5-8, SUV39H2, FAM189B, TIMM17B, PQBP1, ANKS6, TERT, KDM4B, C9orf116, MRPS2, GRINA, ZNRF3, POMP, MAG, MYL4, RHOH, DNAJC10, UGT3A2, BTN3A2, C22orf24, YWHAH, ZNF566, TINAG, ZFHX3, PBXIP1, TGM6, S100A13, S100A1, ACTRT2, ALPPL2, WIPF1, RECQL4, LRRC14, NCKIPSD, R3HCC1, RAB24, PRELID1, SOX15, LY6G6E, LY6G6D, HPS4, SRRD, CANT1, ADM2, MIOX, ATP2B3, SNORA67, CD68, MPDU1, FLJ25006, LOC645851, C21orf129, NCRNA00112, LEPREL2, LTB, LST1, GPER, DHRS13, MUC4, COG3, GNB4, RANBP9, DCUN1D2, TMCO3, RAB33B, ST6GALNAC3, C1QTNF4, STBD1, POLD1, LRRC6, GFAP, LRFN2, MTMR10, FITM1, PSME1, SFT2D1, CBLN3, KHNYN, DAPK3, HBEGF, SIDT1, FUCA1, CSDA, C14orf49, VKORC1, CISH, MAPKAPK3, RAB11FIP1, GFAP, KRTAP12-1, ITS2, CIZ1, DNMT1, TMED6, MAN2A2, MAP1LC3A, SORL1, RAG2, C11orf74, TIMM13, KLHDC5, CDH3, TBX2, ERCC1, NPR2, DAPK1, CCR6, HRK, LIFR1, DLX3, FHIT</i></p> <p>Genes hipometilados: <i>GUCY1A3, JMJD1C, LOC84989, BAZ2B, PRF1, RUNX3, PRF1, MAP7, RHOBTB3, RUNX3, LARGE, SLC25A18, ITGAE, FLT3, NPR1, FAM65B, PTGR1, ACSL1, MEF2C, TRPV3, SKA1, CNKSR2, H1FO, GCAT, F3, MTHFD2L, TLR7, ARRDC4, DAPK1, PSMB5, TMEM41B, LOC100303728, SLC25A5, ZNF367, FLT3, LOH12CR2, LOH12CR1, PHLPP1, SERPINB13, OR6V1, PRDM11, CD3D, CD3G, SENP6, TRAK2, STRADB, ASTN2, TRIM32, SETBP1, IGF2BP2, TFCEP2L1, CENPF, MPP5, C7orf13, RNF32, PSMB5, C7orf13, RNF32, CD180, PARP8, RBKS, LOC100302650, BRE, ARID1B, C6orf122,</i></p>	<p>Figuroa et al., 2013⁵²</p> <p>Stumpel et al., 2009⁶⁰; Schafer et al., 2010⁶¹</p> <p>Figuroa et al., 2013⁵²</p>

Tabla 5 (continuación)

Subtipo	Perfil de metilación	Referencia
	<p><i>C4orf19, MGC16703, P2RX6, OLFML3, IQSEC1, MYST2, KRTAP10-6, PDPN, NID1, CPD, LCE3A, SSR1, CDKL3, UBE2B, PAPOLA, ANKRD27, RGS9BP, HTR7, DES, FAM5B, CDC14B, GPR153, SPOCK2, ITGAE, LECT2, SERPINB8, ZAR1L, BRCA2, CAMTA1, C9orf100, ALDH4A1, C17orf64, KRT81, LILRB4, MRPS25, ASB8, SLC25A38, TRAS, MYOD1, DKK3, PPP1R3B, BDNF, CCBL1, LRRC8A, RASGRF2, GRIK5, KCNJ10, FAIM, MTMR11, PEA15, SBF2, HECW1, WDYHV1, PHLDB2, GINS3, PDE4DIP, KDM5B, ZNF256, PHLDB1, ZSCAN18, ZNF256, ZNF329, ZNF544, ZNF681</i></p>	Nordlund et al., 2013 ⁵³
BCR-ABL	<p>Genes hipermetilados: <i>KIAA1949, NRM, MUPCDH, SCT, ATP2A1, FASN, DPM2, PGLS, MYEOV, DUSP5, MARCKSL1, ANKRD27, RGS9BP, ADCK5, FOXH1, C11orf16, DIRAS1, MRPL24, DCST2, DCST1, CCDC71, INPP5E, SLC22A20, GPR146, PLEKHM2, PROC, DIRAS1, ALDH4A1, WFIKKN2, IL11, LIMS2, GPR17, GRINA, LILRB4, C19orf59, TRAPPC5, CD38, LOC100129637, PRPH, LOXL4, KLHL24, ARHGAP27, GPR146, SSR1, C19orf59, TRAPPC5, C17orf61, NLGN2, C9orf116, MRPS2, DLG4, ACADVL, TLR9, STOML1, PML, KLF13, KCNK17, KLC1, ARHGAP30, C8ORFK29, FBXL6, GPR172A, DLG4, ACADVL, TAF6, CNPY4, MBLAC1, C9orf69, AURKC, PCOLCE, PTMS, LAG3, DNM1P35, GRINA, BSCL2, GNG3, CCL25, TEX19, CDH5, TLR9, CDK5, SLC4A2, GUK1, C9orf116, MRPS2, S100A13, S100A1, FXYD2, GPR153, LOC100129637, FLJ90757, BAIAP2, IP6K3, KLF6, LPAR2, UCN2, KCTD11, TMEM95, TFR2, C14orf70, CARHSP1, KLF13, CCDC96, TADA2B, LIMS2, GPR17, COL1A1, ARID3A, SHARPIN, MAF1, KIAA1875, SIRT2, WFIKKN2, ZNF296, GEMIN7, RFNG, GPS1, SLC26A8, MAPK14, FAM176B, CCBL1, LRRC8A, KCNK17, KCNAB3, TRAPPC1, CNTROB, MAGIX, PCDH12, SHARPIN, MAF1, KIAA1875, C16orf59, C9orf69, SP100, LACE1, C17orf64, CSF1R, MUC4, C1QL4, KCNAB3, TRAPPC1, CNTROB, GRB7, CLDN4, CARD9, ATP1A3, C1orf220, GUK1, FAM109B, C22orf32, CLTB, HSF2BP, RRP1B, GABBR1, B3GNT5, ITIH3, LOC26102, GPSM1, UBXN6, SH3D20, SIGLEC7, EDC4, CCR7, ACTRT2, CTXN1, RAB3IL1, DNAJC4, VEGFB, ADM2, MIOX, TUBB2A, SSX2IP, C16orf81, LIMS2, GPR17, ZNF48, PKNOX2, GRASP, PECC, TMEM169, NTN5, C9orf103, CACNA1I, BTG2, ADRA1D, DHRS13, THEM4, MT1L, PHLDB2, PDE4DIP, IL25, CMTM5, LIF, KLHDC5, PITPNM3, GALP, FAM109B, C22orf32, PIGZ, PRDM11, CNTN2, MIB1, BSN, MOCOS, DRD5, COL1A2, KIAA1257, LYPD4, DMRTC2, POU5F1, RASL11B, GFAP</i></p> <p>Genes hipometilados: <i>GBA2, RGP1, DPP3, C11orf30, ECHDC1, ZEB2, INHBE, GLI1, INTU, WBP11, C12orf60, STARD3NL, C21orf59, FGF6, ITGA2, FBXW7, OIP5, NUSAP1, C6orf47, BAT4, CSNK2B, RPS13, RPL4, SNORD18C, SNORD18B, SNORD16, SNORD18A, ZWILCH, CCDC115, IMP4, POLR1E, C22orf26, LOC150381, ANG, RNASE4, SRBD1, GIMAP5, C1orf183, SLC25A28, TRIB3, CTNNA2, STBD1, C22orf26, LOC150381, IQGAP2, RHBDD3, EWSR1, CSDA, C3orf42, GHRLOS, CYP1B1, GPR6, MFI2, TTC23L, OGFRL1, LRRTM1, CCDC70, C5orf43, NKX2-1, ADAMTS12, NDUFC1, NARG1, TUBA4A, TUBA4B, CLIC2, TMEFF2, KIAA0087, UGGT2, CACNA1B, PRPF8, PJA2, CXCL12, SLC20A1, ACSBG1, CA6, PDZRN3, RTDR1, RAB36, ROBO4, BRDT, PROX1, COL14A1, FLJ14107, ATOH1, NLGN4X, SLC35A1, LRIG3, LANCL1, CPS1, HOXD1, KCNN2, PCNA, CDS2, IL2RA, ZNF264, PCDHGB7, PCDHGA11, GAB1, FGF5, SALL3, CISH, MAPKAPK3, C15orf24, PGBD4, SFN, RIC3, FAM190A, LIMD1, MTMR11, EPHA5, IRX2, C5orf38, ZNF804A, HIPK2, TBXAS1, TINAG, BPNT1, IARS2, MSX2, GLIPR1L2, PRDM8, BDNF, MTERFD2, HOXD1, LRFN5, CDCA5, ZFPL1, MAL2, CDH8, CD22, PCDHB18, PCDHB19P, KCNK13, PKD2L2, GZF1, PDPN, VKORC1, DAXX, FOXQ1, TNFRSF9, MRPL1, TRIM13, UCHL5, TROVE2, EFR3A, SLC39A1, CREB3L4, WIPF1, XYLT2, CPVL, RAG2, C11orf74, PCDHB7, PCDHB8, BCL2L13, METTL8, DCAF17, LRP11, CHMP4C</i></p>	<p>Figueroa et al., 2013⁵²</p>

Tabla 5 (continuación)

Subtipo	Perfil de metilación	Referencia
TCF3-PBX1	<p>Genes hipermetilados: FNBP4, CLDND2, NKG7, ARPP-21, SOCS2, NCK2, ARHGEF6, GNA13, TLR1, TMEM156, CD79B, HABP4, ISG20, FOXM1, C12orf32, LAIR1, HECA, CST4, STX17, NFKBIE, TMEM151B, PIGV, MLKL, FDXACB1, C11orf1, ASGR2, EFHC2, GNGT2, ABI3, USHBP1, C19orf62, ZNF25, OAS3, CYSLTR1, GAB1, GNGT2, ABI3, SORBS3, KRAS, BEST1, ARAP3, POLD1, HSPB11, LRRC42, RAB37, ITPRIP, MTA3, KIAA2013, SERINC5, ARHGAP24, KLHL5, CCL25, IL2RA, B3GNT9, TRADD, FBXL8, UBE2L6, KLHL21, GABBR1, OLFML3, NGF, C5orf56, PCNA, CDS2, SSRP1, P2RX3, TMEM127, CIAO1, STAB1, ETFA, TSFM, LOC100129066, ZNF683, ARHGAP24, HSD17B4, CPNE8, NUP107, UGT3A2, FBXO6, CLEC4D, VRK2, C11orf75, PDK1, CCL17, PSTPIP1, CEP350, IKBP1, APAF1, VWA3B, HGF, TMEM217, TBC1D22B, C17orf64, RNF113A, NDUFA1, HELZ, BTG2, SMARCB1, EIF4E3, GPR27, MEF2C, DUSP4, CTDSP2, NUDT5, CDC123, ATP5G2, ST8SIA1, PRDM8, CTCF, SMTN, CMTM2, DAXX, KLHL24, CACNA1I, NCLN, PTPLAD2, ERCC6, HBEGF, PRDX1, FCGR2A, CLU, TNFAIP8, LTB, LST1, FOXN3, MCM3AP, C21orf57, SMC1B, RIBC2, BTG2, SMC6, GEN1, DAZAP2, SYNGR1, CDC2L5, LMAN2, UTP6, C22orf24, YWHAH, SIGLEC15, LOC646999, STRA6, NOLC1, NCAPH, SENP6, ZNF423, NCKIPSD, PPP1R15B, SERPINE1, KPTN, FAM60A, FLJ13224, LDLRAD3, LCN10, LCN6, SLC38A5, FTSJ1, SPOCD1, FPGS, ANKS6, WIPF1, MTMR11, MRPS15, NOLC1, C20orf197, ZNF652, DPY19L3, ATP2B4, SRGAP3, EN1, ZNF41, CYBRD1, RANBP9, LRP11, LTB, LST1</p> <p>Genes hipometilados: ZNF512, CRYM, WAPAL, SLAMF1, MYBPH, EXTL3, FAM109B, C22orf32, LHCGR, AKR1B1, SURF1, SURF2, PLXNC1, WDR87, SIPA1L3, NOL11, EXTL3, SDF4, B3GALT6, DEF6, NCRNA00176, LIPC, NFKB1, ASB8, TERT, NSUN4, LOC100129534, ADIPOQ, PHYHD1, BLK, LPAR2, FAM109B, C22orf32, GJA4, ADIPOQ, PDCD1, MND1, RASL11B, RNF186, PSMC3IP, MRPL28, ACTL9, TNS4, LAT, FAM109B, C22orf32, TEKT2, ADPRHL2, NAGA, FAM109B, C22orf32, PLD4, TEKT2, ADPRHL2, C16orf11, GLYCTK, NGF, PIP4K2B, ACOXL, MAST4, AURKC, SOST, MAP6D1, POLM, MSRB3, VAMP2, SLC39A1, CREB3L4, IDH2, NAT1, SSR1, ST6GAL2, FXYD2, ST6GALNAC3, CDCA3, USP5, PHACTR3, FFAR1, SDF4, B3GALT6, GPPD5, ARL4C, ATXN7L2, FAT1, GLYCTK, TRIM67, CTBP1, C4orf42, ARL4C, HOXD1, TSPAN3, TBX6, YPEL3, B3GNT7, MUPCDH, SCT, HIST1H1C, ITIH3, C12orf53, SOX21, SALL3, HECW1, PEA15, MNAT1, WNT2, PPARD, C16orf81, LILRB4, WNT2, C9orf100, SOX9, NCRNA00176, TFAP2C, C16orf81, GPR123, HOXD1, NXPH2, USP11, LTA, TNF, SCAP</p>	<p>Figuroa et al., 2013⁵²</p> <p>Figuroa et al., 2013⁵²</p>
CRLF2 rearreglado	<p>Genes hipermetilados: STXBP5, SLC2A8, GFRA1, DSC3, C9orf150, LCE3A, CHRDL1, C15orf24, PGBD4, HOXB2, ST6GAL2, NOVA1, NOL4, SLITRK1, TMSB15A, PRPF19, LRRC57, HAUS2, C18orf34, EPHA5, DSC2, RBPMS, TUBGCP3, AQP4, C18orf16, GABRQ, TMTC1, AADAT, ZIC5, MYEOV, ASXL1, NEUROG1, EPHA5, SIX6, TMED3</p> <p>Genes hipometilados: HIPO, LYSMD4, SRBD1, PYGM, CASQ1, KCTD3, ANO7, WIPF1, CA6, GP1BB, NLRX1, LCN10, LCN6, SLC2A5, S100A13, S100A1</p>	Figuroa et al., 2013 ⁵²
ERG alterado	<p>Genes hipermetilados: CDKN2C, CYSLTR1, TMEM156, PIGV, RFTN1, SOCS2, MTHFS, MLKL, SERINC5, CD48, FLJ14107, ENAH, TNF, LTB, DAXX, RFTN1, TNFAIP8, TUBA4A, TUBA4B, HIBCH, NUBPL, C9orf25, DNAI1, STIM2, CHMP1B, PEX16, GYLTL1B, TLR1, CH25H, DEGS1, C8orf56, BAALC, XPO5, POLH, CXCR3, MED14, DDX3X, DENND3, ZNRF3, PELI3, PIK3IP1, HELZ, TGM6, GAB1, RBP1, C1QL4, ATP2B4, PRR5L, SLC27A2, ATP10A, LTB, LST1, STIM2, TMEM178, BNIP3L, TNFAIP8, CEP350, ZMYND8, UBE2J1, CLINT1, EXOSC9, MTMR10, FPGS, CCNI, CDKN1A, UBXN11, FAM120AOS, FAM120A, SYNGR1, ITGB2, RNF141, CD3D, CD3G, SRGAP3, CHRNA2, ZNF490, ZNF791, TP53BP1, WBP11, C12orf60, WDFY3, C4orf12, CARD8, GGNBP2, IKBKE, UTP20, RAPGEF1, HSPA8, PPP1R15B, SENP6, ST6GALNAC3, CD48, KDM4B, PPIID, ERO1LB, SH2D3A, VAV1, KCTD17, ZNF212, ARHGAP24, RANBP10, TSNAI1, CYTIP, LTB, LST1, LOC729234, PKNOX2, C8orf56, BAALC, SYNE1, DYNLT1, SYTL3, TRIM13, UBR5, IGFBP7, ERAP2, CDCA5, ZFPL1, PARS2, MEF2C, PIP4K2A, NLRP12, ANKFFY1, ST3GAL6, PJA2, UGT3A2, DHRS13, FUCA1, CENPJ, RGMA, RAB39, LRRC8D, RANBP9, AIF1, ITPRIP, TAF3, ERCC6, MRPS15, SRGAP3, CDCA3, USP5, NGRN, PIP4K2A, L1CAM, SERPINE1, EFHD2, FXYD5, NUP107, NARG1L, MAP3K8, C14orf33, KTN1, RPRML, RNF113A, NDUFA1, ADAMTS5, MDM4, TLR7, EGLN3, HYAL3, NAT6, HYAL1, NOVA1, DCTN2, KIF5A, TRIM9, ST6GALNAC1,</p>	

Tabla 5 (continuación)

Subtipo	Perfil de metilación	Referencia
	<p><i>C1orf127, WIPF1, LRRC57, HAUS2, CYBRD1, SLAMF1, ACOXL, PBK, ECM1, RASL11B, TMEM37, GRPEL2, ACSL3, ICAM3, C1orf156, C1orf112, PXT1, KCTD20, STXBP6, TBCCD1, DNAJB11, SIDT1, FGFR4, SLC16A9, CAB39L, SETDB2, ERICH1, DTX3, SSTR2, CBX6, VRK2, C14orf48, EIF4E3, GPR27, SMCHD1, XYLT2, TSEN2, CEP70, STXBP6, USHBP1, C19orf62, ST6GALNAC2, ADAP2, GLRA2, WFDC2, NOLC1, GF11, CD180, NP, SLC39A13, IRAK3, SPRYD5, C9orf79, DNAJC9, MRPS16, LYPD5, ZNF283, TMEM217, TBC1D22B, ENTPD3, HSPG2, CCDC85A, STK38, CNR2, KIR3DX1, IL8RA, CECR2, MYL12A, MYST2, KCNAB1, WDR47, PYY, NAGS, GNAZ, DEFA1, DEFA1B, DEFA3, C17orf64, RPL17, SNORD58C, U58, SNORD58A, SNORD58B, ESPL1, PXX, CARD14, HNF4A, C9orf79, PCDHB2, CD33, DGKG, S100A13, S100A1, FIBIN, ATP5G2, RAB11FIP1, GREB1L, GJA4, PRICKLE2, RAG2, C11orf74, ZCCHC9, ZNF683, CXXC5, HNMT, C12orf23, ACSBG1, CLU, BPNT1, IARS2, CCR7, ALX3, GABRR1, TFB2M, C1orf71, DDX19A, CACNA1S, THYN1, ACAD8, PTH2, KIF12, NGT2, ABI3, CAMK2B, SEMA4A, ADARB2, MC4R, DNAJC10, TMPRSS13, C7orf43, DOCK3, DCK, NBLA00301, STBD1, USP2, CDR2, SSRP1, P2RX3, IKBIP, APAF1, PNPT1, DCAF5, ZNF423, PLEKHH3, CCR10, CNTNAP1, LEMD1, PCDHB7, PCDHB8, MLL2, XPNPEP2, DYNC2H1, CPOX, PIAS2, GMNN, HMP19, SEL1L3, PTPRB, CRYBB3, C14orf115, NELL1, ITIH5, Rraga, LRAT, DEFB124, REM1, C15orf24, PGBD4, B4GALT3, RHBDL3, SRBD1, HTR7, FAM193B, GNB1L, C22orf29, AFAP1, BRDT, MRPL1, DIAPH2, PRICKLE3, ACTRT1, TNFRSF9, SSTR2, HNF4A, SOCS3, SLC39A1, CREB3L4, KCNAB3, TRAPPC1, CNTROB, FOXO4, NOV, NOLC1, DNAJB1, C9orf79, LOC400940, TMPRSS2, GPR84, ZNF366, SFT2D3, TUSC3, VPS72, DCBLD1, AMMECR1L, SLC2A14, PRR18, VPS24, DNAJC10, EXOC8, C1orf124, MAL2, TPRXL, YARS, S100BP, PO</i></p> <p>Genes hipometilados: A2LD1, SAP18, BTN2A1, OSBPL11, HN1, AARS2, ADI1, OBFC2B, SLC39A5, ZNF295, PARVB, MIA, RAB4B, ZNHIT2, FAU, MRPL49, TULP4, C7orf65, TMIE, PSMA2, MRPL32, SPINK4, ZNF296, GEMIN7, PEX11A, WDR93, RASSF2, PNRC1, SLC39A11, GIT2, ANKRD13A, DIXDC1, VPS4B, PARVB, CHRNA1, KRTAP5-8, ADAMTS9, CNTN2, C14orf139, EPS8, PCNX, LDOC1L, CCDC109A, PRMT10, CCNT1, NSD1, WDFY4, DCP1B, GCHFR, C12orf36, RFC4, TFF3, GPR81, ZNHIT6, C19orf23, C19orf24, PIK3R1, C16orf11, NHLRC4, PIGQ, C10orf118, TDRD1, XPNPEP2, SECISBP2, GLYCTK, CUL7, MRPL2, KLC4, GLG1, C7orf25, GPR153, EIF1AD, BANF1, PPL, TMEM127, CIAO1, GPR146, CAND2, DIXDC1, UCKL1, UCKL1AS, SNHG7, SNORA43, SNORA17, RFC4, NME3, MRPS34, EME2, ING1, USP12, HNRNPR, RGN, NHLRC4, PIGQ, TSKU, GRB2, CST8, SCGB3A1, ZNF513, ADCY1, LRRN1, C3orf27, EXOSC10, LFNG, XYLT1, C14orf126, GPR44, CRBN, C16orf81, GLIPR1L2, LTA4H, SPIB, CCNJ, GPR146, LOC643008, GLIPR1L2, BACH2, CCDC109A, GPR155, ZC3H18, ELP3, ALPL2, CRBN, ADAMTS3, POLM, MRPL28, HEATR5B, CCDC75, GPER, CUL7, MRPL2, KLC4, CHRNA1, C14orf139, SREBF1, MRPL55, KCNC3, BTG2, MTSS1L, OR2Z1, LOC100303728, SLC25A5, CACNA1I, IFI30, GRINA, CRHBP, RNASE7, CD81, SURF1, SURF2, PTOV1, TGFB2, TEKT2, ADPRHL2, ADAMTS3, IGSF21, SOHLH1, KCNT1, RPL9, LIAS, SHARPIN, MAF1, KIAA1875, GRINA, C20orf165, NEURL2, CTSA, SLC20A2, C8orf40, SNW1, C14orf178, RHBDF1, MPG, LOC26102, GPSM1, EIF4G2, RHBDF1, MPG, TPI1, GLYCTK, ATP2A3, ARHGEF4, TBC1D13, CD38, MS4A10, LOC100129637, SOX15, LIF, C19orf23, CIRBP, C19orf24, ABCA2, C9orf139, CCDC96, TADA2B, BSCL2, GNG3, NELL1, RGS9, GPR148, GANAB, INTS5, HIST1H1C, BMP7, LOC100129637, CGREF1, ABHD1, PCP2, STXBP2, LOC643008, CIZ1, DNMT1, GPER, TSKU, TRIM67, GFRA1, FLJ90757, BAIAP2, FTSJ2, NUDT1, DDX50, FOXJ2, SLCO3A1, LIN7A, GATM, RAMP1, COG8, NIP7, NFS1, ROMO1, VPS37C, FAM53B, GOS2, SHANK1, SPATA24, C19orf23, CIRBP, ZNF566, FAM83H, IMMP2L, LRRC3, TSTA3, HLF, SDF4, B3GALT6, LHCGR, C16orf42, GNPTG, SLC2A8, HS6ST1, C20orf165, NEURL2, CTSA, SFT2D1, CSMD1, RAD54L, PITRM1, MUPCDH, SCT, TIGD3, VAT1L, TOMM40, CCDC42, WARS, WDR25, GRIK5, CYP2U1, ODF3L2, HMP19, KLHL22, ARID3B, MT3, SOX15, DMRT3, REPIN1, MTA2, ATPAF2, C17orf39, SHARPIN, MAF1, KIAA1875, SQLE, CHMP4C, SYT15, MYH6, SNTB1, MRPL24, GPR123, GATA6, FBXW5, C8G, EPHA5, PRELID2, IVNS1ABP, KRT80, SNAI2, RBM3, VWDE, NUDT10, ZMYM6, MRPS30, TIMM13, ZNF532, SYVN1, NKX2-8, KIAA1024, FAM81A, KCNN2, MUC1, THYN1, ACAD8, LOC100130557, NFYC, ALOX5, CCDC58, FAM162A</p>	<p>Figuerola et al., 2013⁵²</p>

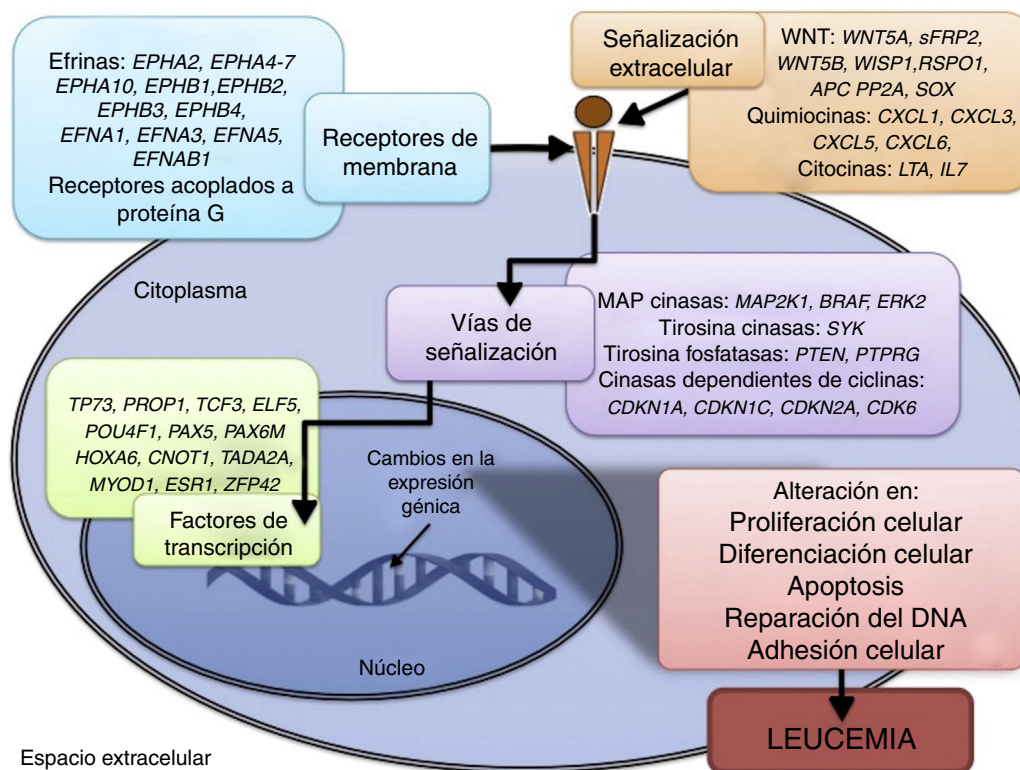


Figura 4 Vías de señalización y procesos celulares que se modifican por alteraciones epigenéticas y que promueven la leucemogénesis.

4. Modificación de histonas en LLA

Las histonas son proteínas implicadas en la organización del DNA dentro del núcleo. Existen cinco tipos de histonas: H1/H5, H2A, H2B, H3 y H4. Las histonas H2A, H2B, H3 y H4 forman los nucleosomas que empaquetan al DNA, mientras que la histona H1 se encuentra en los espacios entre los nucleosomas; la histona H5 está presente en regiones específicas del DNA. El estado de la cromatina depende de modificaciones post-traduccionales en las histonas e influye en los estados de transcripción génica. Se conocen numerosas modificaciones covalentes en las histonas, como la acetilación, la metilación y la fosforilación, que conducen a la represión o activación génica (fig. 1)^{4,9}. Las modificaciones predominantes y más estudiadas son la acetilación de lisina y la metilación de lisina/arginina⁹.

Las principales enzimas encargadas de regular la modificación de histonas son las metiltransferasas (HMTs), las desmetilasas (HDMs), las acetiltransferasas (HATs) y las desacetilasas (HDACs)⁷⁸. La combinación en la actividad de estas enzimas confiere un "código de histonas", que regula la topología de la cromatina y la accesibilidad de los promotores y, por lo tanto, regula la actividad transcripcional y otros procesos como la replicación y reparación del DNA^{4,79}. Algunas de las modificaciones de histonas asociadas a la cromatina abierta, y por lo tanto a la activación transcripcional, son la acetilación de lisina (K) en la histona H3 (H3K4, H3K14, H3K9, H3K27) y en la histona H4 (H4K5, H4K20) (fig. 1). Las enzimas encargadas de la acetilación de histonas son las HATs. La metilación de lisinas catalizada por HMTs puede

activar o reprimir la transcripción; por ejemplo, la monometilación de H3K4, H3K79 y H3K36 activa la transcripción. Algunas marcas de cromatina cerrada y represión transcripcional son la trimetilación de lisina en H3K9 y H3K27 (fig. 1)⁹. Junto con la metilación del DNA, las modificaciones de histonas se han implicado en la etiología y progresión de diversos tipos de cáncer⁸⁰. Se han encontrado mutaciones en diferentes enzimas modificadoras de histonas que llevan a la pérdida o ganancia de su función. En particular, la acetilación remueve la carga positiva en las histonas, lo que disminuye la interacción de los grupos fosfato del DNA (carga negativa) con la porción N-terminal de las histonas (carga positiva). Lo anterior conduce a un relajamiento en la cromatina, que se asocia con mayor accesibilidad al DNA, y por lo tanto a la actividad transcripcional aumentada⁸¹. Las enzimas HDACs incluyen a las HDAC1, a la HDAC11 y a las sirtuinas⁸². La reducción en la acetilación de histonas derivada de la sobreexpresión de enzimas HDACs es un evento común en distintos tumores, incluyendo leucemias⁸¹⁻⁸⁴.

En la LLA pediátrica se ha identificado la sobreexpresión de enzimas desacetilasas de histonas, como *HDAC1*, *HDAC2*, *HDAC3*, *HDAC6*, *HDAC7* y *HDAC8*, en comparación con células no leucémicas (fig. 2)^{84,85}. Particularmente, se ha reportado la sobreexpresión de *HDAC2* y *HDAC5* en la LLA-B^{84,86}, mientras que se ha detectado mayor expresión de *HDAC1*, *HDAC4* y *HDAC5* en la LLA-T⁸⁴. En cuanto a pronóstico, la sobreexpresión de los genes *HDAC1*, *HDAC2*, *HDAC3*, *HDAC4*, *HDAC7*, *HDAC9* y *HDAC11* se ha asociado con un pronóstico desfavorable en LLA pediátrica^{84,85,87}. Por otro lado, la acetilación en la histona H4 se ha propuesto como un marcador de

pronóstico al diagnóstico y en la recaída. En adultos con LLA, se identificó que los niveles aumentados de acetilación en H4 correlacionan con un incremento en la supervivencia⁸⁸. Adicionalmente, se ha reportado que *ETV6-RUNX1* recluta HDACs en LLA-B, lo cual induce la remodelación de la cromatina, y en consecuencia bloquea la transcripción de ciertos genes normalmente activados por *RUNX1*⁸⁹.

A pesar de que aún no se han identificado todas las vías de señalización y procesos celulares en los que impacta la alteración de las HDAC mencionadas en LLA pediátrica, se conoce que están involucradas en procesos como la transcripción (*HDAC1, HDAC3, HDAC4, HDAC6, HDAC7, HDAC8, HDAC9*), regulación del ciclo celular (*HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC4, HDAC6, HDAC7*), apoptosis (*HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC7*) y vías de señalización de p53 (*HDAC2*) y Notch (*HDAC1, HDAC3, HDAC7*) (fig. 3)⁴.

En la LLA también se han identificado HATs con expresión alterada. Las principales HATs incluyen las familias GNAT, MYST y CBP/p300⁸². Algunas de estas proteínas se han visto involucradas en rearrreglos cromosómicos capaces de conducir a la transformación leucémica a través de la alteración en la acetilación de histonas, y por lo tanto en la expresión génica⁹⁰. Algunas de las HATs que se han identificado con sobreexpresión en LLA-B son *KAT7, KAT2A, CREBBP* (*CPB* o *KAT3A*) y *KAT6B*⁸⁶. Esta modificación se ha asociado con procesos celulares como la regulación transcripcional, la proliferación y la apoptosis⁸⁶. Adicionalmente, se ha observado que la *KAT2A* acetila y estabiliza a la oncoproteína TCF3-PBX1 en células LLA⁹¹. También se ha encontrado que las mutaciones del gen *CREBBP*, que conducen a una desregulación transcripcional de sus genes blanco, están asociadas con recaída en LLA-B pediátrica^{92,93}. Se ha determinado que la sobreexpresión en *CREBBP* puede conferir mal pronóstico; incluso, en aquellos subtipos de LLA-B con riesgo estándar, como la hiperdiploidía⁹³.

La HMT más estudiada en la LLA es MLL, la cual metila la lisina 4 de la histona H3 (H3K4), que es una marca de cromatina abierta, y por lo tanto favorece la transcripción⁴. Adicionalmente, MLL regula la transcripción a través del reclutamiento de proteínas HATs como CBP Y MOF. Como parte de los múltiples blancos de MLL, se encuentran principalmente los genes *HOXA*. El gen *MLL* forma rearrreglos con más de 85 diferentes genes, que conducen a la formación de proteínas quiméricas; aunque pierden el dominio con actividad H3K4 metiltransferasa, retienen la capacidad de unirse a la cromatina^{94,95}. Las oncoproteínas MLL conducen a la activación aberrante de sus genes blanco a través de diversos mecanismos. Por ejemplo, la proteína quimérica MLL-AF4 altera la regulación de sus genes blanco al reclutar complejos de regulación epigenética como SEC, y DOT1 (H3K79 metiltransferasa). Esta desregulación lleva a la transformación leucémica, ya que entre los blancos de MLL-AF4 se encuentran los genes *MEIS1, RUNX1, FLT3, MYC, BCL2, y PROM1*⁹⁶. Adicionalmente, *MLL* se ha encontrado fusionado con proteínas HATs, como *CREBBP* y EP300, llevando a la sobreexpresión de sus genes blanco^{96,97}.

5. Alteraciones en miRNAS

Los miRNAs constituyen otro tipo de regulación epigenética. Son pequeños RNAs de 18-25 nucleótidos que, en

mamíferos, inhiben principalmente la traducción de sus mRNAs blanco a través de la interacción con la región 3'UTR. Los miRNAs derivan del procesamiento de precursores por medio del complejo proteico RNAsIII-Drosha y Dicer⁹⁸. La regulación de la expresión génica por medio de miRNAs es un proceso biológico común; más del 60% de los mRNAs pueden ser regulados por miRNAs⁹⁹. Los miRNAs están implicados en procesos biológicos críticos, incluyendo el crecimiento y desarrollo celular, metabolismo, proliferación, diferenciación y apoptosis¹⁷. En cáncer, se ha observado la participación de diversos miRNAs actuando como oncogenes (oncomiRNAs), supresores de tumores y supresores o activadores de metástasis¹⁷. Adicionalmente, los miRNAs pueden ser regulados por metilación del DNA y por modificación de histonas (fig. 2)¹⁰⁰.

Múltiples procesos biológicos son regulados por miRNAs, incluyendo la hematopoyesis normal y maligna^{101,102}. En LLA-B y T de niños y adultos, se han identificado alteraciones en la expresión de miRNAs¹⁷. Se han obtenido perfiles de expresión de miRNAs que se han utilizado en el diagnóstico, clasificación y pronóstico de la LLA¹⁰³. En la LLA pediátrica, se ha reportado la sobreexpresión de *miR222, miR339, miR142-3p, miR128a, miR128b, miR34a, miR146, miR142, miR181*; así como la expresión disminuida de *miR140, miR143, miR451, miR373, miR100, miR196b*, en comparación con su contraparte celular normal (tabla 6). También se han identificado firmas de miRNAs que son distintas entre los diferentes subtipos genéticos de LLA. En el subtipo hiperdiploide, se ha detectado la sobreexpresión de *miR198, miR222, miR223, miRNA511 y miRNA708*, mientras que el subtipo *ETV6-RUNX1* presenta sobreexpresión de *miR99a, miR100, miR125b, miR383 y miR708* (tabla 6)¹⁰³⁻¹²⁴. El subtipo de LLA con rearrreglos en *MLL* se caracteriza por presentar sobreexpresión de *miR196b* y baja expresión de *miR128b y miR221*^{103,104}.

Los diversos miRNAs implicados en la proliferación celular y apoptosis han sido asociados con el pronóstico de pacientes con LLA. La baja expresión de *miR456, miR708, miR210*, así como la sobreexpresión de *miR100/99* han sido asociadas con resistencia a quimioterapia, y por lo tanto con un pronóstico desfavorable. Otros miRNAs cuya baja expresión se relaciona con mal pronóstico son *miR124a y miR152*. Adicionalmente, la alta expresión de *miR92a* está asociada con un pronóstico desfavorable^{60,65,125-127}.

6. Terapia epigenética en LLA

La identificación de alteraciones epigenéticas en LLA ha motivado la búsqueda de moléculas capaces de revertir dichas alteraciones. En pacientes con LLA se han probado dos agentes hipometilantes, que fueron aprobados previamente en los Estados Unidos para su uso en otros tipos de cáncer. En pacientes con LLA refractaria o en recaída se han utilizado los inhibidores de la DNA-metiltransferasa, 5-azacitidina y decitabina, en combinación con fármacos quimioterapéuticos convencionales. En estos estudios se observó evidencia de actividad clínica sin toxicidad excesiva^{128,129}. Además de los agentes desmetilantes, se han probado agentes inhibidores de histonas en pacientes con LLA, como el vorinostat y el panobinostat. En un estudio de fase II se probó la administración de decitabina en combina-

Tabla 6 Genes blanco de miRNAs frecuentemente alterados en LLA

miRNA	Genes blanco	Referencia
Sobreexpresión		
miR128a	<i>BMI</i>	Luan et al., 2015 ¹⁰³
miR708	<i>CNTFR, NNAT, GNG12</i>	Luan et al., 2015 ¹⁰³
miR99a	<i>FKBP5, IGFIR/mTOR</i>	Luan et al., 2015 ¹⁰³
miR125b	<i>Trp53inpl</i>	Luan et al., 2015 ¹⁰³
miR223	<i>FOXO</i>	Luan et al., 2015 ¹⁰³
miR222	<i>BBC3, BCL2L11, BMF, BNIP3, CDKN1B, CDKN1C, CREBZF, DDIT4, DKK2, ESR1, FOS, FOXO3, ICAM1, KIT, MMP1, MYBL1, PPP2R2A, PTEN, SOD2, TBK1</i>	108
miR142-3p	<i>GRα, PKA</i>	Lv et al., 2012 ¹⁰⁹
miR128b	<i>BMI-1, PTEN, E2F5, TGFβR1</i>	Li et al., 2013 ¹¹⁰
miR34a	<i>SMAD4, CCND1, MAP2K1, BCL2, NOTCH2</i>	Tang et al., 2015 ¹¹¹
miR146	<i>TRAF6, IRAK1</i>	Taganov et al., 2006 ¹¹²
miR142	<i>APC</i>	Isope et al., 2014 ¹¹³
miR181	<i>PRCKD, CTDSPL, CAMKK1</i>	Su et al., 2015 ¹¹⁴
miR198	<i>BIRC5, FANCD2, EGF, HMGA1, GSPM2, H2AFX, POLD1, HOXB13, HDAC4, SPDYA</i>	Huang et al., 2016 ¹¹⁵
miR511	<i>TLR4</i>	Tserel et al., 2011 ¹¹⁶
miR383	<i>EDN1 & TYRP1</i>	Mansuri et al., 2016 ¹¹⁷
Baja expresión		
miR140	<i>DNMT1</i>	Takata et al., 2013 ¹¹⁸
miR143	<i>DNMT3A</i>	Ng et al., 2009 ¹¹⁹
miR451	<i>MIF</i>	Tang et al., 2015 ¹²⁰
miR373	<i>TXNIP, RABEP1, TNFAIP1</i>	Yang et al., 2011 ¹²¹ , Wang et al., 2015 ¹²²
miR100	<i>SMARCA5, HOXA1</i>	Luan et al., 2015 ¹⁰³ , Chen et al., 2014 ¹²³
miR196	<i>HOXB8, HOXC8, HOXD8, HOXA7, HOXB7, ERG, HMGA2, ANXA1, S100A9, SPRR2C, KRTS</i>	Chen et al., 2011 ¹²⁴

ción con vorinostat antes de la quimioterapia de reinducción en niños y adultos con LLA refractaria. En 1/13 pacientes se registró muerte atribuida a toxicidad. En 5/8 pacientes que completaron el tratamiento, se realizó un trasplante alogénico de células hematopoyéticas; de estos, tres murieron por causas relacionadas con el trasplante y dos sobrevivieron sin evidencia de la enfermedad¹³⁰.

Adicionalmente, se ha planteado que a través de la regulación de ciertos miRNAs se podría tener una mejora en el efecto terapéutico de los glucocorticoides, en particular para aquellos pacientes que muestran resistencia a agentes como la prednisona. Se ha demostrado que la inhibición del *miRNA-17* lleva a un incremento en la sensibilidad de las células leucémicas a la dexametasona¹³¹. En aquellos pacientes con rearrreglos en *MLL* insensibles al tratamiento con glucocorticoides, se ha sugerido la restauración de la expresión de *miR128b* y *miR221* como terapia. Ambos miRNAs muestran baja expresión en pacientes con LLA con rearrreglo en *MLL*. Se ha observado que *miR128b* tiene como blancos a los genes *MLL*, *AF4*, e incluso a las fusiones oncogénicas *MLL-AF4* y *AF4-MLL*. Asimismo, *miR222* es capaz de regular negativamente a *CDKN1B*. De manera cooperativa, ambos miRNAs son capaces de potenciar la sensibilidad de las células leucémicas al tratamiento con glucocorticoides¹³². La restauración de la expresión del *miR143* también ha sido propuesta como terapia para los pacientes con LLA con rearrreglo en *MLL*; en estos pacientes,

el *miR143* se encuentra hipermetilado y silenciado. Este miRNA se ha identificado como un regulador de la expresión de *MLL-AF4*; la restauración de *miRNA143* induce a apoptosis de las células leucémicas¹³³.

En pacientes con LLA *BCR-ABL1* positiva, se ha propuesto la restauración de la expresión del *miR203* como terapia. Este miRNA tiene como blancos a *ABL1* y a *BCR-ABL1*. En leucemias *BCR-ABL1* positivas, se ha encontrado a *miR203* silenciado por mecanismos genéticos y epigenéticos. En pacientes con LLA *BCR-ABL1* positiva, que muestran resistencia a inhibidores tirosina cinasa, también se ha sugerido que podría utilizarse la restauración de *miR217* como terapia para inhibir a la *DNTM3A*^{134,135}. Se ha reportado que los pacientes *BCR-ABL1* positivos adquieren resistencia a inhibidores de tirosina cinasa a través de la regulación a la baja de *miR217* que, a su vez, regula a la alta a la *DNMT3A*.

7. Conclusiones

La regulación epigenética a través de la metilación del DNA, de modificaciones en las histonas y de la regulación por medio de miRNAs juega un papel fundamental en el desarrollo y evolución de la LLA y otros tipos de cáncer. En la LLA, estos niveles de regulación han sido implicados en la etiología de la enfermedad, así como en el diagnóstico, clasificación y pronóstico de los pacientes. Con el advenimiento

de los estudios amplios del genoma ha sido posible la detección de un número extenso de modificaciones epigenéticas características de la LLA, que reflejan la complejidad y heterogeneidad de la regulación epigenética en esta enfermedad. La investigación en este campo seguirá ofreciendo información que permita comprender mejor la compleja etiología de la LLA. Además, el conocimiento en la epigenética de la LLA contribuirá a identificar blancos terapéuticos que podrán ser modificados con tratamientos específicos, con la ventaja de que, a diferencia de las modificaciones genéticas, las alteraciones epigenéticas son reversibles.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Fundación Miguel Alemán 2012, Fondos Federales 2013 Instituto Nacional de Pediatría, Fondo Sectorial de Investigación para la Educación SEP-CONACyT CB-2012-01/183467. Navarrete-Meneses agradece al Posgrado en Ciencias Biológicas, CONACyT 385279.

Referencias

- Mullighan CG. Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest.* 2012;122:3407–15.
- Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008;371:1030–43.
- Tsuzuki S, Seto M, Greaves M, Enver T. Modeling first-hit functions of the t(12;21) TEL-AML1 translocation in mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101:8443–8.
- San Jose-Eneriz E, Agirre X, Rodríguez-Otero P, Prosper F. Epigenetic regulation of cell signaling pathways in acute lymphoblastic leukemia. *Epigenomics.* 2013;5:525–38.
- Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia: introduction. *Semin Hematol.* 2009;46:1–2.
- Morrow M, Horton S, Kioussis D, Brady H, Williams O. TEL-AML1 promotes development of specific hematopoietic lineages consistent with preleukemic activity. *Blood.* 2004;103:3890–6.
- Chen QW, Zhu XY, Li YY, Meng ZQ. Epigenetic regulation and cancer (review). *Oncol Rep.* 2014;31:523–32.
- Baylin SB, Jones PA. A decade of exploring the cancer epigenome—biological and translational implications. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:726–34.
- Burke MJ, Bhatla T. Epigenetic modifications in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Front Pediatr.* 2014;2:42.
- Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell.* 2012;150:12–27.
- Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006;354:166–78.
- Hernández AF, Menéndez P. Linking pesticide exposure with pediatric leukemia: potential underlying mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2016;17:461.
- Carroll WL, Bhojwani D, Min D-J, Raetz E, Relling M, Davies S, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003;2003:102–31.
- Mullighan CG. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:389–96.
- Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:47–60.
- Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:639–49.
- Chatterton Z, Morenos L, Saffery R, Craig JM, Ashley D, Wong NC. DNA methylation and miRNA expression profiling in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Epigenomics.* 2010;2:697–708.
- Timms JA, Relton CL, Rankin J, Strathdee G, McKay JA. DNA methylation as a potential mediator of environmental risks in the development of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Epigenomics.* 2016;8:519–36.
- Scourzic L, Couronné L, Pedersen MT, Della Valle V, Diop M, Mylonas E, et al. DNMT3A(R882H) mutant and Tet2 inactivation cooperate in the deregulation of DNA methylation control to induce lymphoid malignancies in mice. *Leukemia.* 2016;30:1388–98.
- Garcia-Manero G, Yang H, Kuang S-Q, O'Brien S, Thomas D, Kantarjian H. Epigenetics of acute lymphocytic leukemia. *Semin Hematol.* 2009;46:24–32.
- Fu HY, Wu DS, Zhou HR, Shen JZ. CpG island methylator phenotype and its relationship with prognosis in adult acute leukemia patients. *Hematology.* 2014;19:329–37.
- Batova A, Diccianni MB, Yu JC, Nobori T, Link MP, Pullen J, et al. Frequent and selective methylation of p15 and deletion of both p15 and p16 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* 1997;57:832–6.
- Wong IH, Ng MH, Huang DP, Lee JC. Aberrant p15 promoter methylation in adult and childhood acute leukemias of nearly all morphologic subtypes: potential prognostic implications. *Blood.* 2000;95:1942–9.
- Garcia-Manero G, Daniel J, Smith TL, Kornblau SM, Lee M-S, Kantarjian HM, et al. DNA methylation of multiple promoter-associated CpG islands in adult acute lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2002;8:2217–24.
- Mai H, Liu X, Chen Y, Li C, Cao L, Chen X, et al. Hypermethylation of p15 gene associated with an inferior poor long-term outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142:497–504.
- Mirebeau D, Acquaviva C, Suciú S, Bertin R, Dastugue N, Robert A, et al. The prognostic significance of CDKN2A, CDKN2B and MTAP inactivation in B-lineage acute lymphoblastic leukemia of childhood. Results of the EORTC studies 58881 and 58951. *Haematologica.* 2006;91:881–5.
- Agirre X, Vizmanos JL, Calasanz MJ, García-Delgado M, Larráyoza MJ, Novo FJ. Methylation of CpG dinucleotides and/or CCWGG motifs at the promoter of TP53 correlates with decreased gene expression in a subset of acute lymphoblastic leukemia patients. *Oncogene.* 2003;22:1070–2.
- Roman J, Castillejo JA, Jimenez A, Bornstein R, Gonzalez MG, del Carmen Rodriguez M, et al. Hypermethylation of the calcitonin gene in acute lymphoblastic leukaemia is associated with unfavourable clinical outcome. *Br J Haematol.* 2001;113:329–38.
- Garcia-Manero G, Jeha S, Daniel J, Williamson J, Albitar M, Kantarjian HM, et al. Aberrant DNA methylation in pediatric patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2003;97:695–702.
- Zheng S, Ma X, Zhang L, Gunn L, Smith MT, Wiemels JL, et al. Hypermethylation of the 5' CpG island of the FHIT gene is associated with hyperdiploid and translocation-negative subtypes of pediatric leukemia. *Cancer Res.* 2004;64:2000–6.
- Kawano S, Miller CW, Gombart AF, Bartram CR, Matsuo Y, Asou H, et al. Loss of p73 gene expression in leukemias/lymphomas due to hypermethylation. *Blood.* 1999;94:1113–20.
- Corn PG, Kuerbitz SJ, van Noesel MM, Esteller M, Compitello N, Baylin SB, et al. Transcriptional silencing of the p73 gene in acute lymphoblastic leukemia and Burkitt's lymphoma is associated with 5' CpG island methylation. *Cancer Res.* 1999;59:3352–6.

33. Corn PG, Smith BD, Ruckdeschel ES, Douglas D, Baylin SB, Herman JG. E-cadherin expression is silenced by 5' CpG island methylation in acute leukemia. *Clin Cancer Res.* 2000;6:4243–8.
34. Nakamura M, Sugita K, Inukai T, Goi K, Iijima K, Tezuka T, et al. p16/MTS1/INK4A gene is frequently inactivated by hypermethylation in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 translocation. *Leukemia.* 1999;13:884–90.
35. Issa JP, Zehnbauser BA, Civin CI, Collector MI, Sharkis SJ, Davidson NE, et al. The estrogen receptor CpG island is methylated in most hematopoietic neoplasms. *Cancer Res.* 1996;56:973–7.
36. Kuang SQ, Bai H, Fang ZH, Lopez G, Yang H, Tong W, et al. Aberrant DNA methylation and epigenetic inactivation of Eph receptor tyrosine kinases and ephrin ligands in acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2010;115:2412–9.
37. Roman-Gomez J, Castillejo JA, Jimenez A, Gonzalez MG, Moreno F, Rodriguez M, del C, et al. 5' CpG island hypermethylation is associated with transcriptional silencing of the p21(CIP1/WAF1/SDI1) gene and confers poor prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2002;99:2291–6.
38. Shen L, Kondo Y, Issa J-P, Garcia-Manero G. Lack of p21(CIP1) DNA methylation in acute lymphocytic leukemia. *Blood.* 2002;100:3432–3.
39. Bahari G, Hashemi M, Naderi M, Taheri M. TET2 promoter DNA methylation and expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:3959–62.
40. Gutiérrez MI, Siraj AK, Bhargava M, Ozbek U, Banavali S, Chaudhary MA, et al. Concurrent methylation of multiple genes in childhood ALL: correlation with phenotype and molecular subgroup. *Leukemia.* 2003;17:1845–50.
41. Canalli AA, Yang H, Jeha S, Hoshino K, Sanchez-Gonzalez B, Brandt M, et al. Aberrant DNA methylation of a cell cycle regulatory pathway composed of P73, P15 and P57KIP2 is a rare event in children with acute lymphocytic leukemia. *Leuk Res.* 2005;29:881–5.
42. Gutiérrez MI, Siraj AK, Ibrahim MM, Hussain A, Bhatia K. Childhood and adult ALL: differences in epigenetic lesions associated with cell cycle genes. *Am J Hematol.* 2005;80:158–60.
43. Jiménez-Velasco A, Román-Gómez J, Agirre X, Barrios M, Navarro G, Vázquez I, et al. Downregulation of the large tumor suppressor 2 (LATS2/KPM) gene is associated with poor prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2005;19:2347–50.
44. Hoshino K, Quintás-Cardama A, Yang H, Sanchez-Gonzalez B, Garcia-Manero G. Aberrant DNA methylation of the Src kinase Hck, but not of Lyn, in Philadelphia chromosome negative acute lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2007;21:906–11.
45. San José-Enériz E, Agirre X, Román-Gómez J, Cordeu L, Garate L, Jiménez-Velasco A, et al. Downregulation of DBC1 expression in acute lymphoblastic leukaemia is mediated by aberrant methylation of its promoter. *Br J Haematol.* 2006;134:137–44.
46. Murai M, Toyota M, Satoh A, Suzuki H, Akino K, Mita H, et al. Aberrant DNA methylation associated with silencing BNIP3 gene expression in haematopoietic tumours. *Br J Cancer.* 2005;92:1165–72.
47. Nordlund J, Bäcklin CL, Wahlberg P, Busche S, Berglund EC, Eloranta M-L, et al. Genome-wide signatures of differential DNA methylation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Genome Biol.* 2013;14:r105.
48. Gabriel AS, Lafta FM, Schwalbe EC, Nakjang S, Cockell SJ, Iliasova A, et al. Epigenetic landscape correlates with genetic subtype but does not predict outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Epigenetics.* 2015;10:717–26.
49. Taylor KH, Pena-Hernandez KE, Davis JW, Arthur GL, Duff DJ, Shi H, et al. Large-scale CpG methylation analysis identifies novel candidate genes and reveals methylation hotspots in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* 2007;67:2617–25.
50. Kuang SQ, Tong WG, Yang H, Lin W, Lee MK, Fang ZH, et al. Genome-wide identification of aberrantly methylated promoter associated CpG islands in acute lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2008;22:1529–38.
51. Chatterton Z, Morenos L, Mechinaud F, Ashley DM, Craig JM, Sexton-Oates A, et al. Epigenetic deregulation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Epigenetics.* 2014;9:459–67.
52. Figueroa ME, Chen S-C, Andersson AK, Phillips LA, Li Y, Sotzen J, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest.* 2013;123:3099–111.
53. Nordlund J, Bäcklin CL, Zachariadis V, Cavelier L, Dahlberg J, Öfverholm I, et al. DNA methylation-based subtype prediction for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Clin Epigenetics.* 2015;7:11.
54. Hogan LE, Meyer JA, Yang J, Wang J, Wong N, Yang W, et al. Integrated genomic analysis of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia reveals therapeutic strategies. *Blood.* 2011;118:5218–26.
55. Lee ST, Muench MO, Fomin ME, Xiao J, Zhou M, de Smith A, et al. Epigenetic remodeling in B-cell acute lymphoblastic leukemia occurs in two tracks and employs embryonic stem cell-like signatures. *Nucleic Acids Res.* 2015;43:2590–602.
56. Torrano V, Procter J, Cardus P, Greaves M, Ford AM. ETV6-RUNX1 promotes survival of early B lineage progenitor cells via a dysregulated erythropoietin receptor. *Blood.* 2011;118:4910–8.
57. Bhojwani D, Pei D, Sandlund JT, Jeha S, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. ETV6-RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: improved outcome with contemporary therapy. *Leukemia.* 2012;26:265–70.
58. Ramakers-van Woerden NL, Pieters R, Loonen AH, Hubeek I, van Drunen E, Beverloo HB, et al. TEL/AML1 gene fusion is related to in vitro drug sensitivity for L-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2000;96:1094–9.
59. Busche S, Ge B, Vidal R, Spinella J-F, Saillour V, Richer C, et al. Integration of high-resolution methylome and transcriptome analyses to dissect epigenomic changes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* 2013;73:4323–36.
60. Stumpel DJPM, Schneider P, van Roon EHJ, Boer JM, de Lorenzo P, Valsecchi MG, et al. Specific promoter methylation identifies different subgroups of MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia, influences clinical outcome, and provides therapeutic options. *Blood.* 2009;114:5490–8.
61. Schafer E, Irizarry R, Negi S, McIntyre E, Small D, Figueroa ME, et al. Promoter hypermethylation in MLL-r infant acute lymphoblastic leukemia: biology and therapeutic targeting. *Blood.* 2010;115:4798–809.
62. Dunwell T, Hesson L, Rauch TA, Wang L, Clark RE, Dallol A, et al. A genome-wide screen identifies frequently methylated genes in haematological and epithelial cancers. *Mol Cancer.* 2010;9:44.
63. Iravani M, Dhat R, Price CM. Methylation of the multi tumor suppressor gene-2 (MTS2 CDKN1, p15INK4B) in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncogene.* 1997;15:2609–14.
64. Kim M, Yim S-H, Cho N-S, Kang S-H, Ko D-H, Oh B, et al. Homozygous deletion of CDKN2A (p16, p14) and CDKN2B (p15) genes is a poor prognostic factor in adult but not in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia: a comparative deletion and hypermethylation study. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009;195:59–65.
65. Agirre X, Vilas-Zornoza A, Jiménez-Velasco A, Martín-Subero JI, Cordeu L, Gárate L, et al. Epigenetic silencing of the tumor suppressor microRNA Hsa-miR-124a regulates CDK6 expression and confers a poor prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* 2009;69:4443–53.
66. Rodríguez-Otero P, Román-Gómez J, Vilas-Zornoza A, José-Eneriz ES, Martín-Palanco V, Rifón J, et al. Deregulation of

- FGFR1 and CDK6 oncogenic pathways in acute lymphoblastic leukaemia harbouring epigenetic modifications of the MIR9 family. *Br J Haematol.* 2011;155:73–83.
67. Hütter G, Kaiser M, Neumann M, Mossner M, Nowak D, Baldus CD, et al. Epigenetic regulation of PAX5 expression in acute T-cell lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2011;35:614–9.
 68. Thathia SH, Ferguson S, Gautrey HE, van Otterdijk SD, Hili M, Rand V, et al. Epigenetic inactivation of TWIST2 in acute lymphoblastic leukemia modulates proliferation, cell survival and chemosensitivity. *Haematologica.* 2012;97:371–8.
 69. Abd El-Hamid TM, Mossallam GI, Sherisher MA. The clinical implications of methylated p15 and p73 genes in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Egypt Natl Cancer Inst.* 2010;22:175–84.
 70. Strathdee G, Holyoake TL, Sim A, Parker A, Oscier DG, Melo JV, et al. Inactivation of HOXA genes by hypermethylation in myeloid and lymphoid malignancy is frequent and associated with poor prognosis. *Clin Cancer Res.* 2007;13:5048–55.
 71. Vilas-Zornoza A, Agirre X, Martín-Palanco V, Martín-Subero JI, San José-Eneriz E, Garate L, et al. Frequent and simultaneous epigenetic inactivation of TP53 pathway genes in acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One.* 2011;6:e17012.
 72. Takeuchi S, Matsushita M, Zimmermann M, Ikezoe T, Komatsu N, Seriu T, et al. Clinical significance of aberrant DNA methylation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2011;35:1345–9.
 73. Nordlund J, Milani L, Lundmark A, Lönnerholm G, Syvänen A-C. DNA methylation analysis of bone marrow cells at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and at remission. *PLoS One.* 2012;7:e34513.
 74. Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL. Tumor-suppressor functions of the TP53 pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6:a026062.
 75. Bodoor K, Haddad Y, Alkhateeb A, Al-Abbadi A, Dowairi M, Magableh A, et al. DNA hypermethylation of cell cycle (p15 and p16) and apoptotic (p14, p53, DAPK and TMS1) genes in peripheral blood of leukemia patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:75–84.
 76. Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell.* 2012;149:1192–205.
 77. Hatirnaz Ng Ö, Firtına S, Can İ, Karakaş Z, Ağaoglu L, Doğru Ö, et al. A possible role for WNT5A hypermethylation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Hematol.* 2015;32:127–35.
 78. Rea S, Eisenhaber F, O'Carroll D, Strahl BD, Sun ZW, Schmid M, et al. Regulation of chromatin structure by site-specific histone H3 methyltransferases. *Nature.* 2000;406:593–9.
 79. Patani N, Jiang WG, Newbold RF, Mokbel K. Histone-modifier gene expression profiles are associated with pathological and clinical outcomes in human breast cancer. *Anticancer Res.* 2011;31:4115–25.
 80. Santos-Rosa H, Caldas C. Chromatin modifier enzymes, the histone code and cancer. *Eur J Cancer.* 2005;41:2381–402.
 81. Struhl K. Histone acetylation and transcriptional regulatory mechanisms. *Genes Dev.* 1998;12:599–606.
 82. Zhang C, Zhong JF, Stucky A, Chen X-L, Press MF, Zhang X. Histone acetylation: novel target for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Clin Epigenetics.* 2015;7:117.
 83. Lane AA, Chabner BA. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:5459–68.
 84. Moreno DA, Scrideli CA, Cortez MAA, de Paula Queiroz R, Valera ET, da Silva Silveira V, et al. Differential expression of HDAC3, HDAC7 and HDAC9 is associated with prognosis and survival in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2010;150:665–73.
 85. Gruhn B, Naumann T, Gruner D, Walther M, Wittig S, Becker S, et al. The expression of histone deacetylase 4 is associated with prednisone poor-response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2013;37:1200–7.
 86. Tao Y-F, Pang L, Du X-J, Sun L-C, Hu S-Y, Lu J, et al. Differential mRNA expression levels of human histone-modifying enzymes in normal karyotype B cell pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci.* 2013;14:3376–94.
 87. Sonnemann J, Gruhn B, Wittig S, Becker S, Beck JF. Increased activity of histone deacetylases in childhood acute lymphoblastic leukaemia and acute myeloid leukaemia: support for histone deacetylase inhibitors as antileukaemic agents. *Br J Haematol.* 2012;158:664–6.
 88. Advani AS, Gibson S, Douglas E, Diacovo J, Elson P, Kalaycio M, et al. Histone H4 acetylation by immunohistochemistry and prognosis in relapsed acute lymphocytic leukaemia (ALL). *Br J Haematol.* 2011;153:504–7.
 89. Starkova J, Madzo J, Cario G, Kalina T, Ford A, Zaliova M, et al. The identification of (ETV6)/RUNX1-regulated genes in lymphopoiesis using histone deacetylase inhibitors in ETV6/RUNX1-positive lymphoid leukemic cells. *Clin Cancer Res.* 2007;13:1726–35.
 90. Di Croce L. Chromatin modifying activity of leukaemia associated fusion proteins. *Hum Mol Genet.* 2005;14:R77–84.
 91. Holmlund T, Lindberg MJ, Grander D, Wallberg AE. GCN5 acetylates and regulates the stability of the oncoprotein E2A-PBX1 in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2013;27:578–85.
 92. Mullighan CG, Zhang J, Kasper LH, Lerach S, Payne-Turner D, Phillips LA, et al. CREBBP mutations in relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Nature.* 2011;471:235–9.
 93. Inthal A, Zeitlhofer P, Zeginigg M, Morak M, Grausenburger R, Fronkova E, et al. CREBBP HAT domain mutations prevail in relapse cases of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2012;26:1797–803.
 94. Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, Gröger D, Park TS, Emerenciano M, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia.* 2013;27:2165–76.
 95. Krivtsov AV, Armstrong SA. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:823–33.
 96. Lin S, Luo RT, Ptasinska A, Kerry J, Assi SA, Wunderlich M, et al. Instructive role of MLL-fusion proteins revealed by a model of t(4;11) pro-B acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell.* 2016;30:737–49.
 97. Slany RK. The molecular biology of mixed lineage leukemia. *Haematologica.* 2009;94:984–93.
 98. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature.* 2004;431:350–5.
 99. Friedman RC, Farh KK-H, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009;19:92–105.
 100. Weber B, Stresemann C, Brueckner B, Lyko F. Methylation of human microRNA genes in normal and neoplastic cells. *Cell Cycle.* 2007;6:1001–5.
 101. Chen C-Z, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science.* 2004;303:83–6.
 102. Cheng J, Guo S, Chen S, Mastriano SJ, Liu C, D'Alessio AC, et al. An extensive network of TET2-targeting microRNAs regulates malignant hematopoiesis. *Cell Rep.* 2013;5:471–81.
 103. Luan C, Yang Z, Chen B. The functional role of microRNA in acute lymphoblastic leukemia: relevance for diagnosis, differential diagnosis, prognosis, and therapy. *OncoTargets Ther.* 2015;8:2903–14.
 104. Schotte D, Chau JCK, Sylvester G, Liu G, Chen C, van der Velden VHJ, et al. Identification of new microRNA genes and aberrant microRNA profiles in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2009;23:313–22.
 105. Ju X, Li D, Shi Q, Hou H, Sun N, Shen B. Differential microRNA expression in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2009;26:1–10.

106. de Oliveira JC, Scrideli CA, Brassesco MS, Morales AG, Pezuk JA, Queiroz R, de P, et al. Differential miRNA expression in childhood acute lymphoblastic leukemia and association with clinical and biological features. *Leuk Res.* 2012;36:293–8.
107. Zhang H, Luo X-Q, Zhang P, Huang L-B, Zheng Y-S, Wu J, et al. MicroRNA patterns associated with clinical prognostic parameters and CNS relapse prediction in pediatric acute leukemia. *PLoS One.* 2009;4:e7826.
108. Human miR-221 & miR-222 Targets. Disponible en: http://www.sabiosciences.com/rt_pcr_product/HTML/PAHS-6007Z.html.
109. Lv M, Zhang X, Jia H, Li D, Zhang B, Zhang H, et al. An oncogenic role of miR-142-3p in human T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) by targeting glucocorticoid receptor- α and cAMP/PKA pathways. *Leukemia.* 2012;26:769–77.
110. Li M, Fu W, Wo L, Shu X, Liu F, Li C. miR-128 and its target genes in tumorigenesis and metastasis. *Exp Cell Res.* 2013;319:3059–64.
111. Tang T, Su R, Wang B, Zhang Y. An integrated approach of predicted miR-34a targets identifies a signature for gastric cancer. *Oncol Lett.* 2015;10:653–60.
112. Taganov KD, Boldin MP, Chang K-J, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:12481–6.
113. Isobe T, Hisamori S, Hogan DJ, Zabala M, Hendrickson DG, Dalerba P, et al. miR-142 regulates the tumorigenicity of human breast cancer stem cells through the canonical WNT signaling pathway. *Elife.* 2014;3. Disponible en: <http://elifesciences.org/lookup/doi/10.7554/eLife.01977>.
114. Su R, Lin H-S, Zhang X-H, Yin X-L, Ning H-M, Liu B, et al. MiR-181 family: regulators of myeloid differentiation and acute myeloid leukemia as well as potential therapeutic targets. *Oncogene.* 2015;34:3226–39.
115. Huang WT, Wang HL, Yang H, Ren F-H, Luo Y-H, Huang C-Q, et al. Lower expressed miR-198 and its potential targets in hepatocellular carcinoma: a clinicopathological and in silico study. *OncoTargets Ther.* 2016;9:5163–80.
116. Tserel L, Runnel T, Kisand K, Pihlap M, Bakhoff L, Kolde R, et al. MicroRNA expression profiles of human blood monocyte-derived dendritic cells and macrophages reveal miR-511 as putative positive regulator of Toll-like receptor 4. *J Biol Chem.* 2011;286:26487–95.
117. Mansuri MS, Singh M, Begum R. miRNA signatures and transcriptional regulation of their target genes in vitiligo. *J Dermatol Sci.* 2016;84:50–8.
118. Takata A, Otsuka M, Yoshikawa T, Kishikawa T, Hikiba Y, Obi S, et al. MicroRNA-140 acts as a liver tumor suppressor by controlling NF- κ B activity by directly targeting DNA methyltransferase 1 (Dnmt1) expression. *Hepatology.* 2013;57:162–70.
119. Ng EKO, Tsang WP, Ng SSM, Jin HC, Yu J, Li JJ, et al. MicroRNA-143 targets DNA methyltransferases 3A in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2009;101:699–706.
120. Tang Y, Wan W, Wang L, Ji S, Zhang J. microRNA-451 inhibited cell proliferation, migration and invasion through regulation of MIF in renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:15611–21.
121. Yan GR, Xu SH, Tan ZL, Liu L, He QY. Global identification of miR-373-regulated genes in breast cancer by quantitative proteomics. *Proteomics.* 2011;11:912–20.
122. Wang L-Q, Zhang Y, Yan H, Liu K-J, Zhang S. MicroRNA-373 functions as an oncogene and targets YOD1 gene in cervical cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;459:515–20.
123. Chen D, Sun Y, Yuan Y, Han Z, Zhang P, Zhang J, et al. miR-100 Induces epithelial-mesenchymal transition but suppresses tumorigenesis, migration and invasion. *PLoS Genet.* 2014;10:e1004177.
124. Chen C, Zhang Y, Zhang L, Weakley SM, Yao Q. MicroRNA-196: critical roles and clinical applications in development and cancer. *J Cell Mol Med.* 2011;15:14–23.
125. Ohyashiki JH, Umezu T, Kobayashi C, Hamamura RS, Tanaka M, Kuroda M, et al. Impact on cell to plasma ratio of miR-92a in patients with acute leukemia: in vivo assessment of cell to plasma ratio of miR-92a. *BMC Res Notes.* 2010;3:347.
126. Mei Y, Gao C, Wang K, Cui L, Li W, Zhao X, et al. Effect of microRNA-210 on prognosis and response to chemotherapeutic drugs in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Sci.* 2014;105:463–72.
127. Han BW, Feng DD, Li ZG, Luo XQ, Zhang H, Li XJ, et al. A set of miRNAs that involve in the pathways of drug resistance and leukemic stem-cell differentiation is associated with the risk of relapse and glucocorticoid response in childhood ALL. *Hum Mol Genet.* 2011;20:4903–15.
128. Avramis VI, Mecum RA, Nyce J, Steele DA, Holcenberg JS. Pharmacodynamics and DNA methylation studies of high-dose 1-b-D-arabinofuranosyl cytosine before and after in vivo 5-azacytidine treatment in pediatric patients with refractory acute lymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;24:203–10.
129. Benton CB, Thomas DA, Yang H, Ravandi F, Rytting M, O'Brien S, et al. Safety and clinical activity of 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) with or without Hyper-CVAD in relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2014;167:356–65.
130. Burke MJ, Lamba JK, Pounds S, Cao X, Ghodke-Puranaik Y, Lindgren BR, et al. A therapeutic trial of decitabine and vorinostat in combination with chemotherapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Am J Hematol.* 2014;89:889–95.
131. Harada M, Pokrovskaja-Tamm K, Söderhäll S, Heyman M, Grandér D, Corcoran M. Involvement of miR17 pathway in glucocorticoid-induced cell death in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2012;53:2041–50.
132. Kotani A, Ha D, Hsieh J, Rao PK, Schotte D, den Boer ML, et al. miR-128b is a potent glucocorticoid sensitizer in MLL-AF4 acute lymphocytic leukemia cells and exerts cooperative effects with miR-221. *Blood.* 2009;114:4169–78.
133. Dou L, Zheng D, Li J, Li Y, Gao L, Wang L, et al. Methylation-mediated repression of microRNA-143 enhances MLL-AF4 oncogene expression. *Oncogene.* 2012;31:507–17.
134. Bueno MJ, Pérez de Castro I, Gómez de Cedrón M, Santos J, Calin GA, Cigudosa JC, et al. Genetic and epigenetic silencing of microRNA-203 enhances ABL1 and BCR-ABL1 oncogene expression. *Cancer Cell.* 2008;13:496–506.
135. Nishioka C, Ikezoe T, Yang J, Nobumoto A, Tsuda M, Yokoyama A. Downregulation of miR-217 correlates with resistance of Ph(+) leukemia cells to ABL tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Sci.* 2014;105:297–307.