



EPIGENETICA DOS LINFOMAS DO TIPO NÃO-HODGKIM: REVISÃO DA LITERATURA

BIANCO, Thiago Mantello¹; ABDALLA, Douglas Reis².

¹ Mestrado em Ciências da Saúde, Pós Graduando em Oncologia Clínica, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP), e-mail: tmbianco88@gmail.com

² Doutor em Medicina e Ciências da Saúde, Faculdade de Talentos Humanos, Uberaba (MG), e-mail: drabdalla@factus.edu.br

Data de submissão: 01 de abril de 2016 Aceito na versão final: 01 de junho de 2016.

RESUMO: Os linfomas são tumores sólidos do sistema imune e os Linfomas do tipo não-Hodgkin (NHLs) é composto por um grupo heterogêneo de neoplasias linfoproliferativa, que são divididas de acordo com seu precursor celular e que afetam linfócitos B, linfócitos T e células Natural Killer (NK), sendo que os Linfomas de células B são os mais frequentes na população. Durante o desenvolvimento celular é necessário à presença de uma maquinaria epigenética para um desenvolvimento equilibrado destas células. No entanto, nos linfomas pode-se observar a presença uma infinidade de defeitos nos mecanismos de metilação, modificação das histonas e expressão de RNA não codificados (ncRNA) que levam a formação de um epigenoma aberrante. Assim o objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão sistemática da literatura sobre os possíveis mecanismos epigenéticos envolvidos com o desenvolvimento dos NHLs que afetam os linfócitos B. O resultados mostram que a evolução da genética tem permitido identificar alterações em genes que codificam moléculas associadas a indução de marcas epigenéticas, apesar das inúmeras descobertas sobre os mecanismos epigenéticos, ainda há uma grande necessidade de se compreender mais sobre as vias de sinalizações e da atuação das maquinarias enzimáticas que promovam as marcas epigenéticas, assim como a interação dinâmica entre as vias envolvidas na gênese dos Linfomas não-Hodgkin, para que possamos a partir dessas investigações buscar terapias epigenéticas que possam auxiliar o tratamentos de pacientes com estas neoplasias. Desta maneira conclui-se que om todos esses avanços, já temos disponíveis algumas terapias que tem como alvo essas moléculas levando a uma diminuição de uma epigenética aberrante. Acreditamos, que as novas descobertas nas áreas da genômica e epigenômica seja possível o desenvolvimento de novas drogas epigenéticas que consigam regular melhor esses mecanismos epigenéticos alterados.

Palavras Chaves: Epigenética, Linfomas não-Hodgkins e Linfomas de Células B

EPIGENETIC OF NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL): LITERATURE REVIEW

Lymphomas are solid tumors of the immune system and the Non-Hodgkins lymphomas (NHLs) comprises a heterogeneous group of malignancies lymphoproliferative, which are divided according to their cell precursor that affect B cells, T lymphocytes and natural killer cells (NK) cells, where the B cell lymphomas are the most frequent in the population. During the development of the B cells is necessary the presence of an epigenetic machinery for balanced development of cell. However, the lymphomas has multiple defects in mechanisms methylation, histone modifications and RNA expression uncoded (ncRNA) leading to the formation of an aberrant epigenoma. So the aim of this study was to systematically review the literature on the epigenetic mechanisms involved in the development of NHLs that affect B lymphocytes. The results show that the evolution of genetics has permitido identify changes in genes that encode molecules associated with induction of epigenetic marks, despite numerous findings on epigenetic mechanisms, there is still a great need to understand more about the ways of signaling and performance the enzymatic machinery to promote epigenetic marks, as well as the dynamic interaction between the pathways involved in the pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma, so we can from these investigations seek epigenetic therapies that can help the treatment of patients with these tumors. Thus it is concluded that om all these advances have already available some therapies that target these molecules leading to a decrease in aberrant epigenetic. We believe that the new findings in the areas of genomics and epigenômica the development of new epigenetic drugs is possible that they can better regulate these altered epigenetic mechanisms.

Key Words: Epigenetics, Non-Hodgkins lymphoma and B-cell lymphomas

Correspondência para/Correspondence to:

ABDALLA, D. R.. Curso de Fisioterapia, Faculdade de Talentos Humanos, Avenida Tônico dos Santos, 333. CEP: 38040-000. Uberaba, MG, Brasil. Tel: +055-34-3311-9800. E-mail: drabdalla@factus.edu.br

INTRODUÇÃO

A evolução da ciência tornou possível fazer análises cada vez mais precisas da estrutura e organização do material genético, permitindo novas descobertas sobre as bases genéticas nas doenças. No entanto, existem perguntas que a genética clássica ainda não pode explicar, por exemplo, a questão de gêmeos idênticos que possuem a mesma sequência de DNA, mas diferem na susceptibilidade a doenças. Neste contexto, a epigenética tem ganhado espaço, pois vem conseguindo responder essas questões (ESTELLER, 2008, FRAGA et al., 2005). Contudo, é importante destacar que genética e epigenética são ciências diferentes, pois a genética estuda a estrutura física do material genético, buscando correlacionar alterações estruturais no DNA ou cromossomos (mutações, translocações, polimorfismos, etc) com as doenças, enquanto que a epigenética busca entender como o ambiente (intrínseco ou extrínseco) é capaz de modificar quimicamente o DNA ou as cromatinas “reprogramando” nosso material genético, modificando assim, a atividade celular.

Portanto, epigenética é definida como uma ciência que estuda as modificações químicas e hereditárias na estrutura do material genético (DNA e histonas - proteínas estabilizantes do DNA), sem alterar a sequência do DNA, regulando assim, a expressão genica (HOLLIDAY., 1987; TZANNINIS et al., 2013). Essas alterações também chamadas de marcas epigenéticas, são realizadas por proteínas específicas que possuem alta afinidade com o DNA ou histonas e a ação dessas moléculas resulta na metilação ou acetilação do material genético. Outro importante regulador epigenético são os RNA não codificados (ncRNA) ou microRNAs (miR) que podem se ligar a diferentes RNAm inibindo o processo de tradução (CROCE, 2009).

A metilação do DNA (Figura 1) é feita por um grupo de proteínas chamadas DNA metiltransferases (DNMT) que podem interagir com o DNA adicionando grupamentos metil nas citosinas (MIZUNO et al., 2001). A atividade dessas proteínas não altera a sequência do DNA, porém o acúmulo de grupos metil no DNA leva a uma “reprogramação química” que mexe com a afinidade do DNA com fatores de transcrição (proteínas que regulam a expressão genica) inibindo a transcrição de genes (ESTELLER, 2007).

A modificação da cromatina é acompanhada por diversos mecanismos, como metilação, acetilação e ubiquitinação. Essas modificações são realizadas pelas enzimas histonas metiltransferases (HMT), histonas desmetilases (HDM), histonas acetiltransferases (HAT), histonas desacetilases (HDAC), enzimas que promovem a ubiquitinação (E1, E2 e E3) e desubiquinases (DUB), sendo que as modificações mais estudadas são a metilação e acetilação (fig 2) (CHEN and DENT, 2014). A metilação das histonas aumenta a afinidade com o DNA tornando a cromatina mais condensada (heterocromatina) o que inibi a expressão genica, enquanto que, a acetilação das histonas diminui a afinidade com o DNA, deixando a cromatina menos condensada (eucromatina) favorecendo a expressão genica.

Os miR são RNA não codificados, formados por até 20 nucleotídeos e o seu processamento se inicia no núcleo, sendo finalizado no citoplasma, onde essas moléculas se ligam a proteínas formando um complexo denominado de RISC (MINJU and NARRY., 2014). No citoplasma o miR maduro pode se ligar a diferentes tipos de RNAm por complementariedade parcial, onde a interação do miR com seu alvo impede que as moléculas envolvidas com o processo de tradução reconheça o RNAm e desta forma a proteína não é formada (fig 3) (HUNTZINGER and IZAURRALDE., 2011).

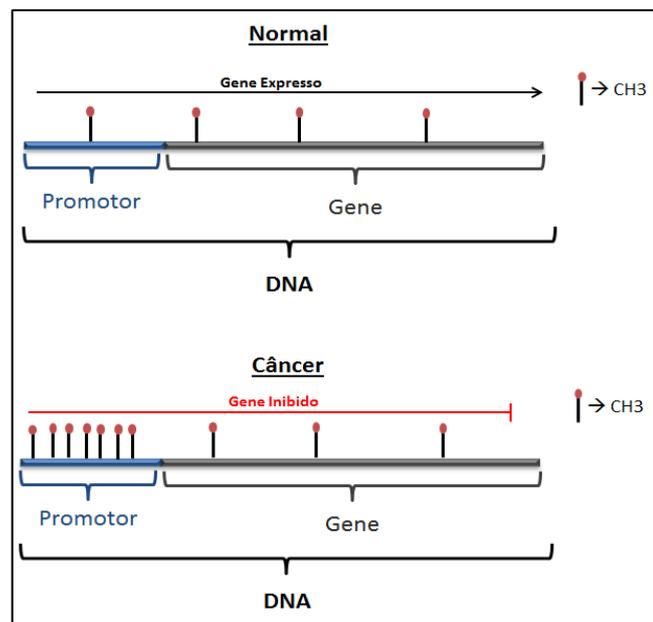


Figura 1: Padrão de metilação no DNA de células normais e transformadas. A figura acima foi adaptada do artigo de Esteller e colaboradores (2010), publicado na Development Cell.

As alterações epigenéticas (metilação de DNA, modificação de histonas e os miR) regulam a expressão genica, influenciando na atividade e fenótipo da célula (figura 2 e 3). A indução dessas marcas epigeneticas é dependente de um equilíbrio e podem ocorrer em condições normais, no entanto, defeitos nas moléculas responsáveis por esses eventos podem levar a uma epigenetica aberrante estando associado ao desenvolvimento de diversas doenças, entre elas o câncer.

Os linfomas são tumores sólidos do sistema imune (SHANKLAND et al., 2012) e os Linfomas do tipo não-Hodgkin (NHLs) é composto por um grupo heterogêneo de neoplasias linfoproliferativa, que são divididas de acordo com seu precursor celular e que afetam linfócitos B, linfócitos T e células Natural Killer (NK).

A sociedade Americana do Câncer (ACS) estimou que em 2011 houvesse 66.360 novos casos de NHLs em todo mundo, sendo confirmadas 19.320 mortes (SIEGEL, WARD, BRAWLEY, 2011).

No Brasil, o numero de novos casos tem aumentado a cada ano. Em 2011 o INCA revelou que 3.913 pessoas foram diagnosticadas com NHLs, sendo 2.146 homens e 1.767 mulheres. No entanto, os dados não tem mostrado apenas uma alta incidência, mas também uma alta taxa de mortalidade que vem crescendo a cada ano. Em 2013, 4.154 pessoas morreram por causa desta doença, sendo 2.303 homens e 1.851 mulheres e para este ano as estimativas são de 10.240 novos casos, sendo 5.210 homens e 5.030 mulheres.

Nos últimos anos vem sendo observado à existência de um forte componente epigenetico que corrobora com a fisiopatologia da doença. Tendo em vista a importância desses fatores epigeneticos o objetivo desta revisão é mostrar como essas marcas epigeneticas se apresentam nos Linfomas do tipo não-Hodgkin (NHLs).

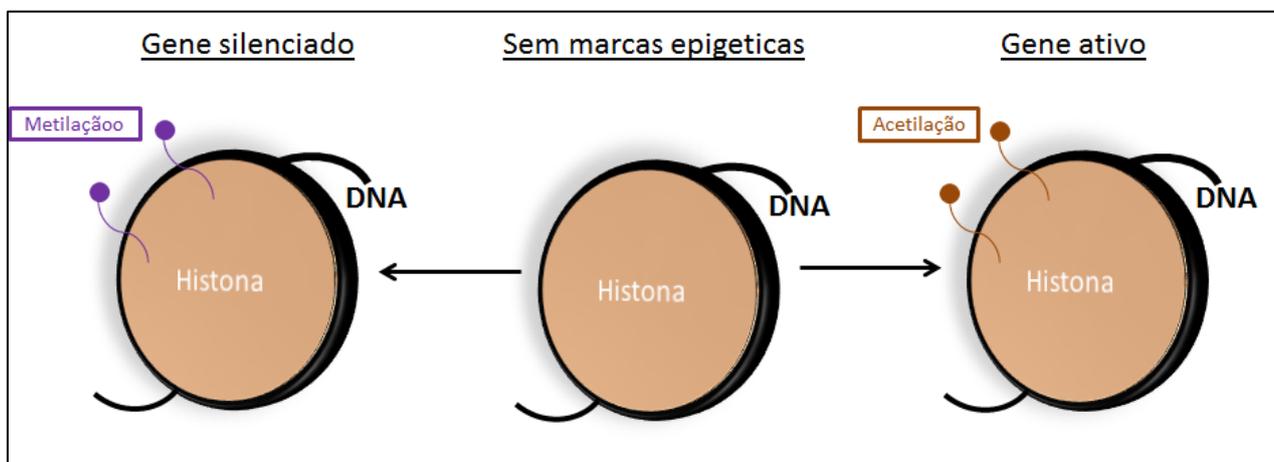


Figura 2: Impacto da metilação e acetilação das histonas na expressão genica

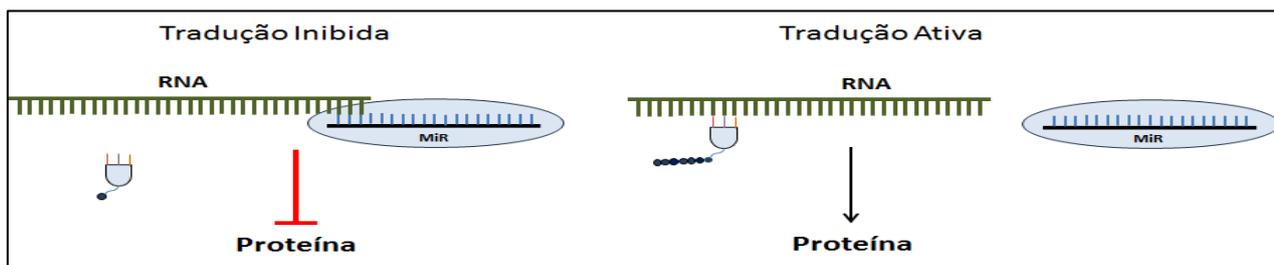


Figura 3: Mecanismo de regulação do processo de tradução por MiR.

MÉTODOS

Os artigos utilizados por esse trabalho foram buscados no PubMed e portal CAPES, este ultimo para busca de material em periódicos específicos, como por exemplo Nature Cancer Review, Nature Immunology, entre outros editoriais da Nature. Além desses foram usados como fonte de pesquisas os periódico Blood, Leukemia e Science, entre outros. Os artigos foram buscados através das palavras chaves epigenetics, NHLs, genetic e immunology.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Metilação

A hematopoese é um processo dinâmico que consiste na diferenciação de células troncos multipotentes em linhagens maduras de células do sangue, incluindo as linhagens linfoides, compostas por linfócitos T, linfócitos B e células Natural Killer (NK) e linhagens mielóides, compostas por monócitos, neutrófilos, eosinófilos,

basófilos, macrófagos, megacariócitos, plaquetas e eritrócitos (ZHU; EMERSON, 2002)

A metilação é feita por um grupo de proteínas chamadas de DNA metiltransferases (DNMT) que são capazes de adicionar grupos metil em citosinas, metilando assim o DNA (MIZUNO et al., 2001). Estudos sobre os processos de metilação tem revelado que as células da linhagem linfóide necessitam de mecanismos de metilação mais complexos que as células das linhagens mielóides e que para a diferenciação dessas células é necessário a atuação de complexos enzimáticos, entre eles a DNMT3a (CHALLEN, et al., 2012).

Durante o processo de ativação de células B naíves é necessário a perda de metilação de 235 genes, o que modifica o perfil de expressão desses genes, interferindo em vias de sinalização como as vias das MAPKs e do NFκ-B, garantindo a ativação de células B naíves em centroblastos (SHAKNOVICH et al., 2014). As DNMT1 e DNMT3b estão altamente expressas em linfócitos B do centro germinativos e periféricos. A DNMT1 é muito importante para a formação do centro germinativo e estudos têm mostrados que camundongos que possuem deficiência desta enzima têm dificuldades de formar o centro germinativo (MIZUNO et al., 2001; SHAKNOVICH et al., 2014).

Assim, a metilação do DNA é parte de uma programação epigenética de fundamental importância para o desenvolvimento e diferenciação das células, em especial, as linhagens linfóides, como os linfócitos B, onde os NHLs pode-se observar uma metilação aberrante (ESTELLER, 2010).

A metilação aberrante do DNA é um processo comumente observado nos linfomas difusos de grandes células B (DLBCL). As DNMTs são fundamentais para esses mecanismos e defeitos nessas moléculas podem influenciar nesta neoplasia. AMARA et al mostraram em um estudo com pacientes com este subtipo de NHLs que 48% apresentaram uma superexpressão de DNMT1, 45% DNMT3b e 13% DNMT3a, sendo que os pacientes que tinham uma alta atividade da DNMT1 e DNMT3b apresentavam maior resistência ao tratamento com drogas quimioterápicas enquanto que a superexpressão de DNMT3b foi associada com uma menor taxa de sobrevivência e uma pobre evolução do quadro clínico do paciente. A metilação de genes que regulam as vias apoptóticas e o ciclo celular, podem favorecer o desenvolvimento de NHLs, e a metilação da p16, pode silenciar este gene fazendo com que esta célula apresente um defeito nessas vias, que está associada com um pobre prognóstico dos pacientes com DLBCL (JIANG et al., 2013).

Outro exemplo de gene supressor de tumor é a KLF4, que tem uma importante função no controle da proliferação e diferenciação celular (GUAN et al., 2010), onde o silenciamento deste gene pelo processo de metilação foi associado há diversos subtipos de linfomas como os DLBCL, linfomas foliculares (FL) e linfomas de Burkitt (BL), sugerindo que a metilação aberrante de determinados genes é um processo aleatório, sendo um mecanismo independente do subtipo de linfoma (GUAN et al., 2010). Outro estudo com modelo animal mostrou que a

hipermetilação do gene da DAPK, um serino protease com a função de regular os mecanismos de apoptose e supressão tumoral, está associado com os DLBCL (SATO et al., 2014). KRAJNOVIC et al avaliaram a metilação da p15, p16 e da DAPK e observaram que pacientes com hipermetilação do gene da p15 que fizeram tratamento com drogas quimioterápicas poderiam ter melhor valor prognóstico.

O primeiro estudo em larga escala do epigenoma nos FL, foi realizado por CHOI e colaboradores., que analisaram 726 mil ilhas CpGs células de FL e compararam com 1,3 milhões de ilhas CpGs de células B CD19+ e concluíram que as células B normais apresentavam uma distribuição no padrão de metilação homogênea e equilibrada, podendo-se observar a metilação de regiões intergênicas e intragênicas, enquanto que nas células dos FL o padrão de metilação se encontrava concentrada nas regiões promotoras de genes supressores de tumores, além de observarem um hipometilação global do epigenoma dessas células, o que causou um aumento da fragilidade cromossômica. Um estudo demonstrou que uma metilação aberrante de genes das células B pode ser o gatilho para o desenvolvimento das FL e associaram a hipermetilação de diversos genes com a redução da expressão genica em até 28% dos loci, mostrando que os padrões de metilação de genes podem implicar no prognóstico de pacientes com FL (O'RIAIN et al., 2009).

O Linfoma de Células do Manto (MCL) é um do NHL mais agressivos, com forte influências genéticas, sendo frequentemente observado translocações (11;14) (q13; q32), porém a metilação tem um importante papel na gênese e manutenção dessas neoplasias (ENJUANNES. et al., 2013). Este mesmo trabalho destacou o perfil de metilação de MCL, em que essas células apresentavam uma hipermetilação de 454 genes e de 875 genes hipometilados, mostrando que essas células apresentam uma baixo padrão global de metilação. Outro estudo mostrou uma intensa alteração dos perfis de metilação de células tumorais de MCLs, onde foi identificado 252 genes hipermetilados, alterando a regulação de vias de proliferação celular. Entre esses genes silenciados, a SOX9, HOXA9, AHR, NR2F2 e ROBO1 foram fortemente associados com as altas taxas de proliferação celular, aumento das anormalidades cromossômicas e baixa taxa de sobrevivência dos pacientes com esta neoplasia (ENJUANES et al., 2011).

A metilação do DNA tem se mostrado a marca epigenética mais associada com a patogênese do cancer e a descoberta dos mecanismos associados a essa metilação aberrante tem contribuído para possíveis alvos terapêuticos.

Modificação das Histonas

A modificação das histonas tem sido associada com diversos subtipos de NHLs e MORIN e colaboradores (2010), identificaram que 32% dos pacientes com DLBCLs apresentavam mutações na proteína MLL2, uma metiltransferase de extrema importância na metilação das histonas, e que 11,4% apresentavam mutações na MEF2B uma proteína reguladora calcio-dependente que influência

na atividade das enzimas CREBBP e EP300 na acetilação das histonas. Outros estudos demonstraram que mutações podem alterar a atividade de algumas HAT, como a CREBBP e a EP300, podem levar a ativação de oncogenes como BCL6 e HSP90 e desestabilizar genes supressores de tumor como a p53 (CERCHIETTI et al., 2010; PASQUALUCCI et al., 2011).

Estudos mostram que quando a EZH2 esta com atividade normal, elas promovem metilação preferencialmente das H3K27 não metiladas, deixando essas histonas em um estado metilado H3K27me1, enquanto mutações em algumas isoformas da EZH2 podem aumentar a metilação de histonas já metiladas (H3K27me2 ou H3K27me3) o que aumenta as marcas de repressão das histonas impedindo os genes desta região de serem transcritos (SNEERINGER et al., 2010; MAJER et al., 2012; JIANG et al., 2013). Alguns linfomas como a DLBCL que carregam defeitos na EZH2, podem apresentar o silenciamento de alguns genes envolvidos com a regulação da proliferação e crescimento celular como a CDKN1A, CDKN1B e CDKN2A (VELICGUTINA et al., 2010). Outros estudos também tem mostrado que mutações na EZH2 (Tyr 641), estava presente em 21,7% dos pacientes com esta neoplasia e observando in vitro que esta mutação diminui a atividade da enzima, aumentando a expressão de diversos oncogenes (MORIN; JOHNSON, N. A; et al., 2010). Nos Linfomas de Células do Manto (MCL) a EZH2 foi associada com o aumento da proliferação de células do manto (VISSER et al., 2001). A epigenética está muito associado a genese dos MCLs e um estudo revelou que a EZH2 tem um importante papel no silenciamento do gene da HOX, por modificar a estrutura da cromatina e favorecer ao recrutamento da maquinaria enzimática que promove a metilação do DNA (KANDURI et al., 2013).

Mutações genéticas em genes que codificam moléculas que promovem marcas epigenéticas tem sido muito associadas com a genese dos NHLs. Por exemplo, alguns trabalhos tem mostrado que mutações nos genes da HIST2H1 B-E foi encontrada em 27% dos pacientes com FL, onde essas alterações afetam a ligação da HIST1H1 B-E com a DNMT3B. Ainda neste estudo foram encontradas mutações em outros genes como OCT2, EZH2 e ARID1A que foram fortemente associadas com uma desregulação epigenética, o que afeta o perfil global de transcrição de diversos genes e leva a um defeito das propriedades funcionais das células (LI et al., 2014).

A genética e a epigenética são ciências paralelas, que podem juntas, contribuir para a transformação celular e os estudos que tem mostrado como a alteração de genes que codificam essas proteínas que regulam a reprogramação da cromatina tem contribuído para o desenvolvimento de drogas capazes de reduzir a atividade dessas moléculas que induzem a essas marcas epigenéticas.

MicroRNA

A interação dos microRNAs com seus alvos é um processo dinâmico que garante um equilíbrio nas vias de sinalização das células e que se encontra perturbado em

alguns linfomas, como o DLBCL, onde um estudo demonstrou que o YY1 pode regular a expressão do hsa-miR-29c que tem como alvo o BCL2 e o NFKB regula a expressão do hsa-miR 21 que, por sua vez, regula o miR155. Outros microRNAs como o hsa-miR-17, hsa-miR-21, hsa-miR20a e o hsa-miR34a regulam a expressão de MYC, e esse network dinâmico entre esses microRNAs podem ajudar a compreender os mecanismos envolvidos com o DLBCL. Outra proteína que está associada com microRNAs é o gene da TP53 que regula o microRNA 125b que tem como alvo a proteína AKT1 (WANG et al., 2014).

Um estudo mostrou que o microRNA-155 pode estar associado com os DLBCLs, por inibir a via da SMAD5. Este microRNA desregula a proteína RB/E2F, por facilitar a hiperfosforilação desta molécula, resultando na inibição desta proteína e reprimindo a cascata de sinalização da SMAD5, o que leva a uma progressão descontrolada da célula. Neste mesmo trabalho, foi ainda demonstrado que os camundongos que tinham os linfócitos B com o gene do microRNA 155KO, apresentavam menores níveis de fosforilação do estado da RB e níveis mais elevados de SMAD 5 (JIANG; AGUIAR, 2014). Outro estudo mostrou a importância dos microRNA-20a e microRNA-194, onde a superexpressão dos genes desses dois microRNAs, levou a diminuição em 11 vezes a expressão da proteína CDKN1A/p21 e em 2,9 vezes a expressão da proteína SOCS2 e estes mecanismos desregulados foram associados a uma maior proliferação celular e uma menor taxa de sobrevivência dos pacientes com FL (WANG et al., 2012).

A desregulação na expressão de microRNA é um evento que também pode ser observado nos MCL e um estudo demonstrou que o microRNA 155-3p tem a LT- β como seu alvo, regulando a via de sinalização desta molécula, porém, MCL podem apresentar uma hipermetilação do gene deste miRNA, levando a um silenciamento gênico, assim o microRNA 155-3-p deixa de regular a LT- β , o que aumenta a atividade de forma exacerbada da via de sinalização do NFKB, favorecendo ao desenvolvimento do MCL (YIM et al., 2012). Estudos com diversos microRNAs estão desregulados no MCL, como os miR-17-92, 106a-363 e 106b-25 que foram associados com uma alta proliferação celular, podendo atuar como indicadores de prognósticos (IQBAL et al., 2014). Outro estudo demonstrou que a expressão combinada do microRNA 127-3p e microRNA 615-3p estavam associadas com as características clínicas dos pacientes com MCL, sugerindo que estes dois miR podem ser usados como indicadores prognósticos para esta patologia (GOSWAMI et al., 2013; TESHIMA et al., 2013).

O miR tem um importante papel no cancer pois um unico miR é capaz de regular diversas vias bioquímicas ao mesmo tempo. Desta forma a alteração da atividade dessas moléculas podem levar à uma alteração aberrante de diversas vias de sinalização causando um alteração das funções e do fenotipo da célula.

A evolução da genética tem permitido identificar alterações em genes que codificam moléculas associadas a

Tabela1: Exemplos de miR associados com NHLs

MicroRNA	Função	Ref
miR155	Associado com a progressão das DMBL	Jiang et al., 2014
miR155 3-p	Associado com a progressão das MCL	Yim et a., 2012
miR 17-92 miR16a- 363 miR 116b-25	Aumento da proliferação celular nas MCL	Iqbal et al., 2014
miR 615 3-p	Indicador prognóstico na MCL	Goswami et al; 2013 Teshima et al; 2013
miR20 miR194	Supressão da SOCS e aumento da taxa de sobrevida da FL	Wang et al; 2012

indução de marcas epigenéticas, apesar das inúmeras descobertas sobre os mecanismos epigenéticos, ainda há uma grande necessidade de se compreender mais sobre as vias de sinalizações e da atuação das maquinarias enzimáticas que promovam as marcas epigenéticas, assim como a interação dinâmica entre as vias envolvidas na gênese dos Linfomas não-Hodgkin (tabela 1), para que possamos a partir dessas investigações buscar terapias epigenéticas que possam auxiliar o tratamentos de pacientes com estas neoplasias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com todos esses avanços, já temos disponíveis algumas terapias que tem como alvo moléculas associadas a metilação, modificação de histonas e aos miR levando a uma diminuição de uma epigenética aberrante. Desta forma acreditamos, que as novas descobertas nas áreas da genômica e epigenômica seja possível o desenvolvimento de novas drogas epigenéticas que consigam regular melhor esses mecanismos epigenéticos alterados

REFERÊNCIAS

AMARA, K.; ZIADI, S.; HACHANA, M.; et al. DNA methyltransferase DNMT3b protein overexpression as a prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphomas. **Cancer science**, v. 101, n. 7, p. 1722–30, 2010.

CERCHIETTI, L. C.; HATZI, K.; CALDAS-LOPES, E.; et al. BCL6 repression of EP300 in human diffuse large B cell lymphoma cells provides a basis for rational combinatorial therapy. **Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 12, p. 4569–4582, 2010.

CHALLEN, G.A; SUN, D; JEONG, M et al. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation. **Nat Genet.**, v. 44, n. 1, p. 23-31, 2012.

CHEN, T., DENT, S.Y.R. AND. NIH Public Access. **Nature Reviews Genetics**, v. 15, n. 2, p. 93–106, 2014.

CROCE, C. M. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. **Nature Reviews Genetics**, v. 10, n. 10, p. 704–714, 2009.

ENJUANES, A.; FERNÁNDEZ, V.; HERNÁNDEZ, L.; et al. Identification of methylated genes associated with aggressive clinicopathological features in mantle cell lymphoma. **PLoS one**, v. 6, n. 5, p. e19736, 2011.

ENJUANNES, A., ALBERO, R., CLOT, G. et al. Genome-wide methylation analyses identify a subset of mantle cell lymphoma with a high number of methylated CpGs and aggressive clinicopathological features. **International Journal of Cancer**, v. 133, n. 12, p. 2852–2863, 2013.

ESTELLER, M. Cancer epigenomics : DNA methylomes and histone-modification maps. **nature**, v. 8, n. April, p. 286–298, 2007.

ESTELLER, M. Epigenetics in Cancer. **The New England of Medicine**, v.358, n. 11, p.1148-1159 , 2008.

ESTELLER, M. Review Aberrant Epigenetic Landscape in Cancer : How Cellular Identity Goes Awry. **Cell**, n. 19, p. 698 - 711 ,2010.

FRAGA, M. F.; BALLESTAR, E.; PAZ, M. F.; et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 30, p. 10–15, 2005.

GOSWAMI, R. S.; ATENAFU, E. G.; XUAN, Y.; et al. MicroRNA signature obtained from the comparison of aggressive with indolent non-Hodgkin lymphomas: potential prognostic value in mantle-cell lymphoma. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 31, n. 23, p. 2903–11, 2013.

GUAN, H.; XIE, L.; LEITHÄUSER, F.; et al. KLF4 is a tumor suppressor in B-cell non-Hodgkin lymphoma and in classic Hodgkin lymphoma. **Blood**, v. 116, n. 9, p. 1469–78, 2010.

- HOLLIDAY, R. The Inheritance of Epigenetic Defects. **Science**, v. 238, n. 11, p. 163–238, 1987.
- HUNTZINGER, E., & IZAURRALDE, E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. **Nature Rev. Genet.**, n. 12, p. 99–110, 2011.
- INSTITUTO NACIONAL DE CANCER JOSÉ ALENCAR SILVA. Linfoma Não Hodgkin. Disponível em: http://www2.INCA.gov.br/wps/wcs/connect/site/home/linfoma_ao_hodgkin. Acessado em 26/11/2014
- IQBAL, J.; SHEN, Y.; LIU, Y.; et al. Genome-wide miRNA profiling of mantle cell lymphoma reveals a distinct subgroup with poor prognosis. **Blood**, v. 119, n. 21, p. 4939–4949, 2014.
- JIANG, D.; AGUIAR, R. C. T. MicroRNA-155 controls RB phosphorylation in normal and malignant B lymphocytes via the noncanonical TGF- β 1 / SMAD5 signaling module. **Blood**, v. 123, n. 1, p. 86–94, 2014.
- JIANG, Y.; HATZI, K.; SHAKNOVICH, R. Mechanisms of epigenetic deregulation in lymphoid neoplasms. **Blood: Epigenetics and Hematology**, v. 121, n. 21, p. 4271–4279, 2013.
- KANDURI, M.; SANDER, B.; NTOUFA, S.; et al. A key role for EZH2 in epigenetic silencing of HOX genes in mantle cell lymphoma. **Epigenetics: official journal of the DNA Methylation Society**, v. 8, n. 12, p. 1280–8, 2013.
- KRAJNOVIĆ, M.; RADOJKOVIĆ, M.; DAVIDOVIĆ, R.; DIMITRIJEVIĆ, B.; KRTOLICA, K. Prognostic significance of epigenetic inactivation of p16, p15, MGMT and DAPK genes in follicular lymphoma. **Medical oncology (Northwood, London, England)**, v. 30, n. 1, p. 441, 2013.
- LI, H.; KAMINSKI, M. S.; LI, Y.; et al. Mutations in linker histone genes HIST1H1 B , C , D , and E ; OCT2 (POU2F2); IRF8; and ARID1A underlying the pathogenesis of follicular lymphoma. **Blood**, v. 123, n. 10, p. 1487–1499, 2014.
- MAJER, C. R.; JIN, L.; SCOTT, M. P.; et al. A687V EZH2 is a gain-of-function mutation found in lymphoma patients. **FEBS letters**, v. 586, n. 19, p. 3448–51, 2012
- MINJU, H.A., NARRY, V. K. Regulation of microRNA biogenesis. **Nature Review**, v. 15, p. 509-524, 2014.
- MIZUNO, S.-I. TAKAHITO CHIJIWA. TAKASHI OKAMURA. et al. Expression of DNA methyltransferases DNMT1, 3A, and 3B in normal hematopoiesis and in acute and chronic myelogenous leukemia. **Blood**, v. 97, n. 5, p. 1172–1179, 2001.
- MORIN, R. D.; JOHNSON, N. A; SEVERSON, T. M.; et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. **Nature genetics**, v. 42, n. 2, p. 181–5, 2010.
- O’RIAIN, C.; O’SHEA, D. M.; YANG, Y.; et al. Array-based DNA methylation profiling in follicular lymphoma. **Leukemia**, v. 23, n. 10, p. 1858–66, 2009.
- PASQUALUCCI, L.; DOMINGUEZ-SOLA, D.; CHIARENZA, A.; et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. **Nature**, v. 471, n. 7337, p. 189–95, 2011.
- REBECCA SIEGEL, ELIZABETH WARD, OTIS BRAWLEY, A. J. Cancer Statistics , 2011 The Impact of Eliminating Socioeconomic and Racial Disparities on Premature Cancer Deaths **CA: a cancer journal for clinicians** ., v. 61, n. 4, p. 212–236, 2011.
- SATO, M.; MOCHIZUKI, H.; GOTO-KOSHINO, Y.; et al. Hypermethylation of the death-associated protein kinase CpG island in canine B-cell lymphoid tumors. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 161, n. 3-4, p. 222–31, 2014.
- SHAKNOVICH, R.; CERCHIETTI, L.; TSIKITAS, L.; et al. germinal center B-cell differentiation DNA methyltransferase 1 and DNA methylation patterning contribute to germinal center B-cell differentiation. **Blood**, v. 118, n. 23, p. 3559–3569, 2014.
- SHANKLAND, K. R.; ARMITAGE, J. O.; HANCOCK, B. W. Non-Hodgkin lymphoma. **Lancet**, v. 380, n. 9844, p. 848–57, 2012.
- SNEERINGER, C. J.; SCOTT, M. P.; KUNTZ, K. W.; et al. Coordinated activities of wild-type plus mutant EZH2 drive tumor-associated hypertrimethylation of lysine 27 on histone H3 (H3K27) in human B-cell lymphomas. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 49, p. 20980–5, 2010.
- TESHIMA, K., NARA, M., WATANABE, A., et al. Dysregulation of BMI1 and microRNA-16 collaborate to enhance an anti-apoptotic potential in the side population of refractory mantle cell. **Oncogene**, v. 24, n. 17, p. 2191-2203, 2013
- TZANNINIS, J.; PHILIPPOU, A.; KOUTSILIERIS, M. Epigenetic regulation on gene expression induced by physical exercise. **Journal Musculoskeletal Neuronal Interact**, v. 13, n. 2, p. 133–146, 2013.
- VELICGUTINA, I., SHAKNOVICH, R., GENG, H., et al. EZH2-mediated epigenetic silencing in germinal center B cells contributes to proliferation and lymphomagenesis. **Blood**.; v. 116, n. 24, p. 5247-5255, 2010.
- VISSER, H.P.J., GUNSTER, M.J., KLUIN-NELEMANS, H.C., et al. The Polycomb group protein EZH2 is upregulated in proliferating, cultured human mantle cell lymphoma. **British Journal of Haematology**, n.112, p. 950-958, 2001.
- WANG, K.; XU, Z.; WANG, N.; XU, T.; ZHU, M. MicroRNA and gene networks in human diffuse large B-cell lymphoma. **Oncology letters**, v. 8, n. 5, p. 2225–2232, 2014.

WANG, W., CORRIGAN-CUMMINS, M., HUDSON, J., et al. MicroRNA profiling of follicular lymphoma identifies microRNAs related to cell proliferation and tumor response. **Haematologica**, v. 97(4), p. 586-594, 2012.

YIM, R. L.-H.; KWONG, Y. L.; WONG, K. Y.; CHIM, C. S. DNA Methylation of Tumor Suppressive miRNAs in

Non-Hodgkin's Lymphomas. **Frontiers in genetics**, v. 3, n. 1, p. 233, 2012.

ZHU, J.; EMERSON, S. G. Hematopoietic cytokines , transcription factors and lineage commitment. **Oncogene**, v. 21, n. 1, p. 3295–3313, 2002.