

Control epigenético en la transición epitelio- mesénquima

Epigenetic Control of Epithelial-Mesenchymal Transition

Recepción: 21/04/2019 | Aceptación: 25/07/2019

CAMILA BERNAL FORIGUA

Estudiante de Bacteriología, Pontificia Universidad
Javeriana, Bogotá, Colombia

BEATRIZ ANDREA OTÁLORA

Estudiante de doctorado, Universidad Nacional de
Colombia, Colombia

DANIEL MAURICIO GONZÁLEZ

Estudiante de Bacteriología, Pontificia Universidad
Javeriana, Bogotá, Colombia

LITZY GISELLA BERMÚDEZ

Estudiante de Bacteriología, Pontificia Universidad
Javeriana, Bogotá, Colombia

CHRISTIAN FERNANDO MONTOYA

Estudiante de Biología, Pontificia Universidad
Javeriana, Bogotá, Colombia

ANDREA VALDERRAMA

Estudiante de Biología, Pontificia Universidad
Javeriana, Bogotá, Colombia

CRISTINA OÑATE

Estudiante de Biología, Pontificia Universidad
Javeriana, Bogotá, Colombia

NICOLÁS NIEDERBACHER

Estudiante de Medicina, Pontificia Universidad
Javeriana, Bogotá, Colombia

MARÍA JOSÉ PINZÓN

Estudiante de Medicina, Pontificia Universidad
Javeriana, Bogotá, Colombia

CARLOS CAMERO

Estudiante de Bacteriología, Pontificia Universidad
Javeriana, Bogotá, Colombia

FRANCISCO JAVIER GARCÍA

Estudiante de Medicina, Pontificia Universidad
Javeriana, Bogotá, Colombia

DIANA GRAJALES

Estudiante de la Maestría en Ciencia Biológicas,
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

PAULA SÁNCHEZ VELÁSQUEZ

Estudiante de Biología, Pontificia Universidad
Javeriana, Bogotá, Colombia

CATHALINA CASTILLO

Estudiante de Bacteriología, Pontificia Universidad
Javeriana, Bogotá, Colombia

ALEJANDRA CAÑAS ARBOLEDA

Profesora del Departamento de Medicina
Interna, Pontificia Universidad Javeriana,
Bogotá, Colombia

ADRIANA PATRICIA ROJAS MORENO^a

Profesora del Instituto de Genética Humana /
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad
Javeriana, Bogotá, Colombia

^a Correspondencia: rojas-adriana@javeriana.edu.co

Conflictos de interés: los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Cómo citar: Bernal Forigua C, Otálora BA, González
DM, Bermúdez LG, Montoya CF, Valderrama A, et al.
Control epigenético en la transición epitelio-
mesénquima. Univ. Med. 2020;61(1). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-1.epig>

RESUMEN

El proceso de transición epitelio-mesénquima (TEM) permite que una célula epitelial, de manera temporal, adquiera un fenotipo mesenquimal como respuesta a un estímulo interno o externo. Este proceso se caracteriza por la activación y represión de genes involucrados en diferentes vías de señalización asociadas con migración, invasión, apoptosis, entre otros. En este proceso, la epigenética cumple un papel fundamental, pues comprende cuatro mecanismos: metilación de ADN, modificación covalente de histonas, ARN no codificantes (ARNnc) y complejos remodeladores de la cromatina, que regulan la expresión de un gen sin alterar su secuencia. En esta revisión de tema los autores describen los principales mecanismos epigenéticos involucrados en la regulación de la expresión de genes que se activan y reprimen a lo largo del proceso TEM.

Palabras clave

epigenética; diferenciación celular; embriogénesis.

ABSTRACT

The mesenchymal epithelial transition (MET) process allows a temporary epithelial cell to acquire a mesenchymal phenotype in response to an internal or external stimulus. This process is characterized by the activation and repression of genes involved in different signaling pathways associated with migration, invasion and apoptosis, among others. In this process epigenetics plays a fundamental role. Epigenetics comprises four mechanisms: DNA methylation, covalent modification of histones, non-coding RNAs (RNACs) and chromatin remodeling complexes, which regulate the expression of a gene without altering its sequence. In this topic review, the authors describe the main epigenetic mechanisms involved in the regulation of the expression of genes that are activated and repressed throughout the TEM process.

Keywords

epigenetics repression; epithelial-mesenchymal transition; transcription genetic.

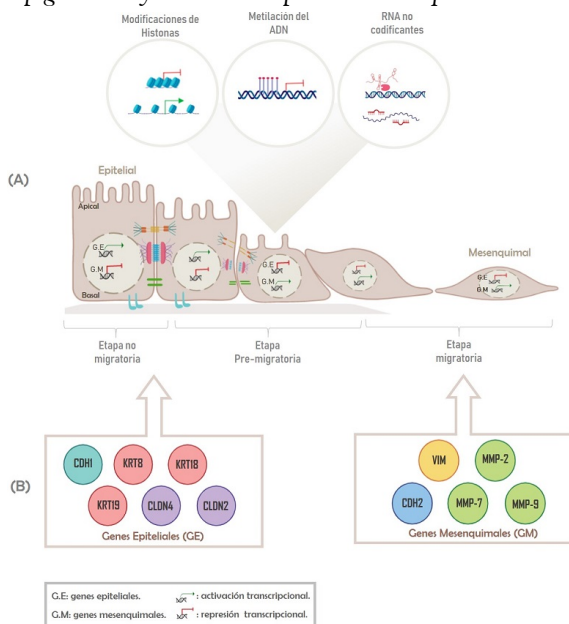
Introducción

El proceso de transición epitelio-mesénquima (TEM) permite que, de manera temporal, una célula epitelial adquiera un fenotipo

mesenquimal como respuesta a un estímulo interno o externo (1). Este proceso se caracteriza por la activación y represión de genes involucrados en diferentes vías de señalización asociadas con migración, invasión, apoptosis, entre otros (1). La TEM está relacionada tanto con procesos fisiológicos normales durante la embriogénesis y reparación de tejidos (1,2) como con procesos patológicos como el cáncer (3). El proceso TEM se divide en tres fases: células no migratorias, células premigratorias y células migratorias (4).

La regulación de la TEM se ha visto asociada a mecanismos epigenéticos, debido a la naturaleza reversible de este proceso (5). La regulación epigenética se basa en la adición reversible de modificaciones estables que no afectan la secuencia de ADN, pero que sí alteran la dinámica transcripcional (6). Los cuatro mecanismos epigenéticos conocidos son: metilación de dinucleótidos CpG, modificaciones de histonas, ARN no codificantes y los complejos remodeladores de la cromatina. Estos mecanismos han demostrado ser fundamentales en el proceso de activación y represión de genes asociados a la adquisición del fenotipo mesenquimal durante la TEM (7,8). En el presente artículo de revisión se describen los principales mecanismos epigenéticos asociados a la regulación positiva y negativa de marcadores epiteliales y mesenquimales, descritos por su participación en el proceso de TEM (1), y cómo cada modificación afecta su función normal asociándolo a patologías como el cáncer (figura 1).

Figura 1
Epigenética y transición epitelio-mesénquima



A) La transición epitelio-mesénquima (TEM) permite la conversión de una célula epitelial a una con fenotipo mesenquimal. Este proceso ocurre durante eventos fisiológicos como la embriogénesis y la cicatrización; sin embargo, su activación aberrante se ha descrito en condiciones patológicas como el cáncer y la fibrosis. Las células epiteliales se caracterizan por presentar una polaridad apicobasal y uniones celulares (fase no migratoria). Posteriormente, cuando las células pierden tanto la polaridad y, en consecuencia, las uniones célula-célula, se afirma que la célula cursa por la etapa premigratoria. El inicio de TEM ocurre con la pérdida de las características epiteliales y la represión transcripcional de genes que son reconocidos como marcadores de este fenotipo (*E-cadherina*, citoqueratinas 8-18-19 y *claudinas* 4-2). Así mismo, de manera simultánea ocurre la activación transcripcional de genes involucrados con el fenotipo mesenquimal (*N-cadherina*, *vimentina* y *metaloproteinasas* 2-7-9).

Finalmente, con la adquisición de un fenotipo mesenquimal, las células adquieren la capacidad de movilidad, lo que se denomina *etapa migratoria*.

Los mecanismos epigenéticos como lo son: la modificación covalente de histonas, la metilación del ADN y los ARN no codificantes orquestan la regulación de la expresión de genes que se activan y reprimen concomitantemente en las tres etapas del proceso. B) Genes epiteliales transcripcionalmente activos durante le etapa no migratoria: *CDH1* (*E-cadherina*), *KRT8* (*citoqueratina* 8), *KRT18* (*citoqueratina* 18),

KRT19 (*citoqueratina* 19), *CLDN4* (*claudina* 4) y *CLDN2* (*claudina* 2). Genes mesenquimales transcripcionalmente activos durante le etapa migratoria: *CDH2* (*N-cadherina*), *VIM* (*vimentina*), *MMP-2* (*metaloproteinasas* 2), *MMP-7* (*metaloproteinasas* 7) y *MMP-9* (*metaloproteinasas* 9). Fuente: modificado de Skrypek et al. (119).

En resumen, en la TEM se ha descrito que, en la primera etapa, las células tienen un fenotipo no migratorio asociado a moléculas de adhesión, a la estabilidad de membrana basal y a la polaridad celular, mediado por los complejos PAR, Crumbs y Scribble, y por la expresión de *E-cadherina*, β -*catenina*, *c-Met*, *HGF*, *IGF1R*, *EGF* y *selectinas* (4,9,10). En la segunda etapa, las células pierden la polaridad ápico-basal y se separan de la matriz extracelular, reprimiendo genes de adhesión celular como *E-cadherina*, *occludinas* y *claudinas*, y activando genes mesenquimales como *N-cadherina*, *vimentina* y *metaloproteinasas* (11). De igual manera, en esta etapa, el factor de crecimiento TGF- β induce cascadas de señalización dependientes o no de las proteínas SMAD, las cuales tienen como blancos otros factores de transcripción como SNAIL, SLUG, ZEB y bHLH, que inhiben la expresión del gen de *E-cadherina* (12,13). En paralelo, la expresión del factor de transcripción TWIST activa la expresión de *N-cadherina*, RAS y *Scribble* (14). En la tercera etapa, las células adquieren la capacidad de traspasar la membrana basal y desplazarse, tras la activación de las vías de las GTPasas de rho: RhoA, Rac1 y Cdc42, que favorecen la migración celular (15). Durante esta etapa es importante la expresión del factor de transcripción SNAIL1 para promover la expresión de metaloproteinasas para la degradación de la matriz extracelular (5). En esta revisión se abordan los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de los marcadores epiteliales y mesenquimales más importantes en el proceso de TEM.

Mecanismos epigenéticos

Metilación de ADN

La metilación del ADN es una marca epigenética que en vertebrados se lleva a cabo en dinucleótidos CpG, casi exclusivamente. Esta modificación puede ser heredada a través de múltiples divisiones celulares y regula procesos como la expresión de genes, el silenciamiento de elementos transponibles, la impronta genómica y la inactivación del cromosoma X (16,17). Las enzimas responsables de este mecanismo se pueden clasificar en *escritoras*, *intérpretes* y *borradoras* (18). Las *escritoras*, como las DNMT (*DNA-methyltransferase*), se encargan de metilar la citosina a 5mC (*5-methyl-cytosine*), ya sea *de novo*, por las DNMT3a y DNMT3b, o para mantener los patrones de metilación en las divisiones celulares por la DNMT1 (17,18). Las *intérpretes*, como las MeCPs (*Methyl-CpG binding proteins*) reconocen el sitio del genoma metilado, reclutan complejos modificadores de histonas y generan cambios en la cromatina y así reprimen la expresión del gen (18,19). Las *borradoras*, por último, como la TET (*ten-eleven Translocation*), catalizan la conversión de 5mC a 5mhC (*5-methyl-hydroxy-cytosine*), el cual sigue siendo estable y permite la unión con las MeCP y su oxidación a 5fC (*5-formyl-cytosine*) y, finalmente, a 5cC (*5-carboxyl-cytosine*), los cuales son menos estables y son fácilmente eliminados por la enzima TDG (*Thymine-DNA glycosylase*) (18,19).

Modificación covalente de histonas

La modificación covalente de histonas en los dominios globulares afectan directamente la transcripción y estabilidad del nucleosoma, pues desempeñan un papel clave en la regulación de la cromatina para el control de la transcripción, reparación, replicación y recombinación (20). La modificación de histonas actúa por medio de dos mecanismos principales: uno que involucra modificaciones que influyen de forma directa la estructura general de la cromatina y el

segundo modificaciones que regulan la unión de moléculas efectoras (20).

Son varios los mecanismos que intervienen en estas modificaciones y se caracterizan, en general, por ser procesos muy dinámicos, entre estos la acetilación de las lisinas, regulada por la acción opuesta de dos grupos enzimáticos: las enzimas histonas acetil transferasas (HAT), que actúan como coactivadoras de la transcripción y neutralizan la carga positiva de la lisina debilitando las interacciones entre las histonas-ADN, y las enzimas histonas deacetilasas (HDAC), que se oponen a los efectos de las HAT, revirtiendo la acetilación de la lisina, acción que restaura la carga positiva de la lisina, estabilizando la arquitectura de la cromatina y funcionando así como represoras transcripcionales (20,21,22). Por otro lado, la metilación de histonas ocurre principalmente en las cadenas laterales de lisinas y argininas; sin embargo, esta no altera la carga de la proteína de la histona, pero sirve como sitio de reconocimiento de otras proteínas de tipo coactivador o corepresor (20,21).

ARN no codificantes

El genoma humano tiene, al menos, el 2% de la capacidad para codificar proteínas. Sin embargo, se ha descrito que más del 70% se transcribe; por tanto, la mayor parte del transcriptoma humano consiste en ARN no codificante (ARNnc) (23). El transcriptoma no codificante se conceptualiza en términos del tamaño de los transcritos no codificantes, que van desde los miARN y piARN más cortos de menos de 40 pb hasta los snoARN de tamaño medio (60-300 bp), los ARN potenciadores (eARN; 50-2000 pb) y los ARN no codificantes largos (lncARN) (23,24,25). Estos ARN no codificantes participan en la regulación de diferentes procesos celulares, como la apoptosis, la regulación génica, el procesamiento del ARN y la proliferación; además de tener un papel clave y dinámico como modificadores epigenéticos, al influir en procesos de metilación, demetilación y modificación de histonas (23,24).

Marcadores epiteliales

E-cadherina

La adhesión célula-célula es fundamental en todos los procesos de morfogénesis durante el desarrollo embrionario y en el adulto para el mantenimiento de los tejidos (26). Las cadherinas son un grupo de glicoproteínas transmembranales, cuya función es la adhesión célula-célula dependiente de iones calcio (26,27). En las cadherinas clásicas o de tipo I se incluye la *E-cadherina* (28), una molécula de adhesión codificada por el gen *CDH1*, el cual contiene 16 exones (100 kb) (29) y se localiza en el cromosoma 16 (16q22.1) (30).

Tal como se describió, una de las principales características del proceso TEM es la represión transcripcional de *E-cadherina* (figura 1). Durante este proceso represivo pueden intervenir mecanismos epigenéticos como la modificación covalente de histonas, la metilación del ADN y la regulación mediante ARNnc.

La represión transcripcional de *E-cadherina* está regulada por los factores de transcripción ZEB1 y SNAIL, los cuales se unen directamente a su región promotora (31). ZEB1 es un factor de transcripción importante durante la embriogénesis y la diferenciación celular (32). Durante TEM, ZEB1 puede reprimir directamente la transcripción de *CDH1* uniéndose a las secuencias E-box de su promotor y reclutando DNMT (33) y proteínas modificadoras de histonas como HDAC1 y HDAC2 (34). De igual manera, se ha descrito que ZEB1 puede también reclutar enzimas deacetilasas de tipo SIRT1 al promotor de *CDH1* mediando su represión (35).

SNAIL forma parte de un grupo de tres factores de transcripción conocidos por su capacidad de reprimir *E-cadherina* (36). SNAIL puede suprimir directamente la expresión de *E-cadherina* uniéndose a E-boxes del promotor (37) y cooperar con histonas metiltransferasas (HMT) y DNMT (38). Tal es el caso de las enzimas metiltransferasas G9A y Suv39H1, que mediante la deposición de las modificaciones

HK9Me y H3K9Me3 participan en la represión transcripcional de *E-cadherina* (38,39). De igual manera, se ha descrito que SNAIL puede reclutar HDAC1 y HDAC2, y el correpresor Sin3A al promotor de *CDH1*, para silenciarlo por medio de la deacetilación de las histonas H3 y H4 (40).

El promotor de *E-cadherina* también puede ser regulado por metilación de su región promotora. Este evento ha sido confirmado en líneas celulares de cáncer de seno, en las cuales se ha establecido, incluso, una relación entre el grado de hipermetilación de su promotor con un fenotipo más agresivo (41).

Por otro lado, se ha descrito que la expresión de *E-cadherina* puede ser regulada también por la presencia de ARN no codificantes. En particular, se ha reportado el impacto de algunos micro-ARN (miARN) que alteran la actividad de factores de transcripción, como NF- κ B1, ZEB1, ZEB2, EP300 y PTTG1, y consecuentemente inhiben la expresión de *CDH1* en contexto de la TEM. Algunos de los miARN mejor descritos son: el miARN-9 y el miARN-10b, cuya sobreexpresión es inducida por TWIST y está correlacionada con la presencia de fenotipos con baja expresión de *E-cadherina* y elevada capacidad migratoria. Por su parte, la expresión de miARN's-31 está relacionada con mal pronóstico en cáncer oral (42). Además, la sobreexpresión de miARN pertenecientes a la familia miARN-200 se asocia con el fenotipo invasivo de múltiples cánceres, pues alteran la expresión de los inhibidores principales de *E-cadherina*; ZEB1 y ZEB2. Otros miARN implicados en la progresión de las fases de la TEM incluyen a miARN-205 y miARN-655 (42).

Citoqueratinas

El citoesqueleto en la célula eucariota consiste de un entramado tridimensional de diversas proteínas que, además de proveer un soporte para la célula, tienen un papel importante en la organización de las estructuras internas celulares e interviene en el transporte y tráfico intracelular y la división celular (43). Los filamentos intermedios son uno de los cuatro

tipos de proteínas que conforman la estructura del citoesqueleto, los cuales a su vez consisten en su mayoría por citoqueratinas (CK), un grupo de proteínas con estructura altamente conservada que se expresan preferentemente en células epiteliales en forma de heteropolímeros entre una CK básica (tipo II) y una ácida (tipo I) (44).

Las CK son en la actualidad marcadores importantes empleados para la identificación de varios tumores y determinación de su origen, debido a que su expresión es tejido-específica, conservada, prácticamente invariable y se encuentra asociada a un fenotipo epitelial. Durante el proceso de TEM, su expresión, en la mayoría de los casos, se encuentra reprimida; sin embargo, como se desarrolla en algunas patologías tumorales se ha descrito su expresión aberrante (45).

Citoqueratina 8

Es una CK de tipo II de células epiteliales simples, la cual, si bien en principio fue asociada con una función meramente estructural, a la fecha en numerosos reportes se ha demostrado que está implicada en procesos de transducción de señales, diferenciación celular, desarrollo del fenotipo de multirresistencia a drogas en cáncer de mama, evasión apoptótica en cáncer nasofaríngeo (46) y defectos en la función del HLA-I en células de carcinoma metastásico (47). El gen *KRT8* se encuentra en el locus 12q13.13 y su expresión se da como heterodímero con la CK18 y CK19 (45). Se ha reportado en al menos quince tejidos, en especial colon, duodeno, intestino delgado y estómago (48).

La expresión de las CK se caracteriza por ser altamente conservada; sin embargo, en distintos tipos de cánceres epiteliales se ha evidenciado una marcada alteración sobre los perfiles de expresión de la CK8, pues en la mayoría de ellos hay un aumento de la expresión, mientras en algunos, por el contrario, disminuye (46). A la fecha, se han reportado tres mecanismos responsables de mediar esta alteración sobre los niveles de expresión de la CK8 en cáncer: mediante la generación de mutaciones en el

gen *KRT8* (46); mediante el control por los factores de transcripción *SNAIL* y *SLUG*, que actúan regulando de manera negativa el gen e induciendo simultáneamente la expresión de *Vimentina* (49), y mediante metilación del ADN (50).

Citoqueratina 18

Es una CK de tipo I y usualmente se asocia con la CK8, pues constituyen el par primario de CK presentes en las células epiteliales simples (51). Aunque son importantes para el mantenimiento de la morfología celular y la integridad mecánica (52), la unión CK8/CK18 ejerce una función reguladora en la protección de la barrera placentaria (53), resistencia a la apoptosis inducida por el factor de necrosis tumoral (54) y toxicidad en hepatocitos (55). El gen que codifica la CK18 se ubica en 12q13.13 (56) y su regulación se ha asociado a procesos epigenéticos mediados por miARN como miR-200 (57). La pérdida de la expresión de las CK8/CK18 promueve la invasión y motilidad de células cancerosas, características asociadas al proceso de TEM (58). La CK18 desempeña un papel activo regulando la expresión de *SNAIL* y *SLUG*, factores de transcripción responsables de la regulación negativa de *E-cadherina* en las etapas iniciales del TEM inducida por el factor de crecimiento beta 1 (TGF- β 1) en células epiteliales de mama (59).

Citoqueratina 19

Pertenece al grupo de queratinas tipo I de células epiteliales simples y estructuralmente posee un dominio central helicoidal α altamente conservado y carece de dominio de cola no helicoidal C-terminal (60). La CK19 ejerce funciones estructurales y de señalización, aunque su silenciamiento en un modelo murino demuestra que es prescindible, posiblemente, debido a su remplazo funcional por la CK18 (61). El gen que codifica la CK19 es *KRT19*, el cual se encuentra en el cromosoma 17q21.2 (62). Durante el proceso de TEM, la CK19,

conjuntamente con CK8, CK18, E-cadherina y otros marcadores epiteliales, disminuyen sus niveles de expresión concomitante con el aumento de marcadores mesenquimales (31). La represión transcripcional de CK19 se ha visto mediada por el factor de transcripción SLUG, descrito en estudios donde la sobreexpresión de SLUG en células MDA-MB-468 inhibió la expresión de CK8 y CK19; adicionalmente, la pérdida de función mediante siRNA de SLUG en células BT-549 aumentó los niveles de mRNA de las CK8 y CK19 (49).

Claudinas

Las claudinas son una familia de proteínas encargadas de formar uniones celulares estrechas; además, permiten el paso de iones y solutos por el espacio paracelular. Estas son expresadas tanto en epitelio como en endotelio (63,64). La proteína CLDN4 (Claudina 4) es codificada por el gen *CLDN4*, ubicado en el cromosoma 7q11.23. En cáncer, la CLDN4 está asociada con la TEM y un mal pronóstico, especialmente en cáncer gástrico, de páncreas y ovario, debido a que se ha evidenciado una expresión aberrante en lesiones precursoras de malignidad (65). La CLDN4 regula positivamente las metaloproteinasas 2 y 9, que permiten la degradación de la matriz extracelular favoreciendo la movilidad y capacidad invasiva de las células tumorales (66).

La expresión de CLDN4 se ha visto reprimida en células uroteliales, porque se asocia con hipermetilación. Este fenómeno es algo característico de las neoplasias en este tipo de tejido (67). En la literatura también se ha evidenciado regulación mediante la modificación covalente de histonas bivalentes, siendo represora la metilación de la lisina 27 de la histona H3 (H3K27me3) y activadora de la metilación de la lisina 4 de la histona H3 (H3K4me3). Sin embargo, estos no son los únicos mecanismos que determinan la expresión de la *claudina 4*. Se ha encontrado que la regulación negativa de la histona metiltransferasa EZH2 en la lisina 27 de la histona H3 no necesariamente

implica un aumento en la expresión del gen CLDN 4 (68).

La proteína CLDN2 (claudina 2) es codificada por el gen *CLDN2*, ubicado en el cromosoma Xq22.3. Esta proteína también tiene como función formar uniones estrechas celulares, pero principalmente en el intestino. Por esto, la sobreexpresión de CLDN2 se ha visto asociada con la presencia de cáncer colorrectal en diferentes estadios (69). La sobreexpresión de CLDN2 se ha relacionado con la hipermetilación de las islas CpG en el gen *PTEN*, pues se ha visto que es posible reprimir la sobreexpresión de *CLDN2* en adenocarcinomas de pulmón utilizando inhibidores de las DNMT (70). También se han observado mecanismos asociados a la modificación covalente de histonas. En cuanto a *CLDN2*, se ha descrito que algunas histonas deacetilasas (HDAC) participan en su transcripción aberrante en varios tipos de cáncer (67).

Marcadores mesénquimales

N-cadherina

La N-cadherina o también llamada cadherina 2 (CDH2) es la cadherina clásica de esta superfamilia de proteínas (71). La N-cadherina, junto con β -catenina y α N-catenina, forma el complejo cadherina/catenina, que une el ambiente extracelular al citoesqueleto de la actina (72). Esta proteína cumple funciones durante la embriogénesis, la cardiogénesis y la carcinogénesis. Durante la embriogénesis está principalmente involucrada en la formación de cartílago y hueso, la somitogénesis en el mesodermo y el proceso de alternancia de cadherinas durante la gastrulación (73). Este último consiste en cambios de la expresión de la *E* y *N-cadherina*; la E-cadherina es regulada a la baja en la línea primitiva mientras las células realizan la TEM al tiempo que concomitantemente expresan *N-cadherina* en el mesodermo (74).

En el embrión temprano es expresada en el mesodermo y el notocordio; mientras que

en el embrión tardío está presente en tejido neural, lentes y otros tejidos epiteliales, además de músculo cardíaco y esquelético, primordio de la nefrona, algunos tejidos mesenquimales, mesotelio y células de la línea primordial (75). En el desarrollo cardíaco está implicada en la diferenciación del mesodermo precardiaco, el establecimiento de la asimetría izquierdo-derecha, morfogénesis de los bucles cardíacos y la trabeculación de la pared del miocardio (76).

En cáncer y metástasis, la N-cadherina está relacionada con la adquisición de un fenotipo invasivo en las células de origen epitelial a través del proceso de alternancia de cadherinas; este no solo ocurre bajo condiciones fisiológicas durante el desarrollo embrionario, sino que también tiene lugar en esta condición patológica (76). En cáncer de próstata se ha evidenciado cómo promueve la TEM y la expresión de características de células madre a través de señalización por ErbB (77). Se ha visto que su expresión está asociada con la adquisición del fenotipo TEM en líneas celulares de cáncer de pulmón resistentes a erlotinib (78). De igual manera, el proceso de regulación a la alta de *N-cadherina* resultó en la pérdida de adhesión intracelular y movilidad incrementada en células de carcinoma pancreático (79).

En relación con la expresión encontrada en embriones y adultos, se puede establecer que se expresa *de novo* en células de carcinoma de seno, próstata, vejiga, tiroides y de células escamosas. Presenta una sobreexpresión en melanoma, leucemia, carcinoma gástrico, cordomas y rhabdomyosarcoma; regulación al alta en leiomioma, mesotelioma y tumores adrenales y regulación a la baja en osteosarcoma, carcinoma ovárico, glioblastoma y carcinoma de células renales (76). Se ha establecido que el proceso patogénico de alternancia de cadherinas resulta en la sobreexpresión de *N-cadherina* y está asociado a la inducción del fenotipo móvil en la transición epitelio-mesénquima, haciendo de esta proteína un marcador mesenquimal (80).

En cuanto a la estructura, la N-cadherina es una proteína transmembranal de un solo paso con un dominio extracelular conformado por cinco repeticiones homólogas (EC1-EC5) que

están unidas por puentes de iones de calcio (Ca^{2+}). En el dominio citoplasmático se une con la catenina p120 cerca de la membrana plasmática; a la β -catenina, cerca del extremo terminal C, y esta última está unida a la α -N-catenina, que está anclada al citoesqueleto de actina (81).

El gen que codifica la proteína es el *CDH2* con una longitud de 250 kb, compuesto por 16 exones y está ubicado en la posición 18q12.1 (71). La secuencia presenta homología con otras especies, como los ratones, y entre las cadherinas de la misma familia (80). Con relación a la regulación epigenética de este gen durante el proceso de TEM, se han propuesto diferentes vías. La primera es por la sobreexpresión de la histona metiltransferasa, que puede di o trimetilar la histona H3 en la lisina 36 (82). Esta se une al promotor del factor de transcripción TWIST e incrementa la metilación en H3K36m2, resultando en su activación (31). TWIST, por su parte, induce la regulación a la baja de *E-cadherina* que está involucrada en los contactos entre células e incrementa la expresión de marcadores mesenquimales como la fibronectina, la vimentina, la α SMA y la N-cadherina (83). La segunda vía implica a la histona metiltransferasa SET8, que metila la lisina 20 de la histona H4 y regula la transcripción tanto al alta como a la baja (84). En TEM, SET8 tiene dos funciones: la primera es con relación a la activación y al aumento de expresión de la N-cadherina, a través de la interacción física entre SET8 y TWIST, que promueve su reclutamiento al promotor de *CDH2* induciendo H4K20m1 (31); la segunda es con relación a la misma metilación en el promotor de *CDH1*, que reprime su expresión (31).

Otra vía estudiada en tumores epiteliales es la activación de la expresión de N-cadherina, dependiente de la adhesión celular mediada por la integrina β 1. Se ha descrito que su expresión en células epiteliales nulas para la integrina β 1 provoca la modulación de la expresión de *CDH2* y la inducción de la transformación epitelio-mesénquima (85). Por último, un microambiente hipóxico está relacionado con la activación del factor HIF-1 α

que activa genes relacionados con TEM (86). Su expresión activa la expresión de HDAC3, que deaceta H3K4 en genes mesenquimales como *vimentina* y *N-cadherina* y en genes epiteliales como *E-cadherina* y *placoglobina*. La posterior activación de los genes mesenquimales se da por el reclutamiento adicional del complejo WDR5/COMPASS, que aumenta los niveles de H3K4m2 en los promotores de estos genes (31).

Vimentina

La vimentina es una proteína de filamentos intermedios tipo III, responsable de mantener la forma e integridad de la célula y estabilizar las interacciones citoesqueléticas, como el posicionamiento, el anclaje de orgánulos, la adhesión célula-célula y célula-sustrato (87,88). Se expresa en células mesenquimales normales para mantener la integridad del tejido. Además, participa en la tumorigénesis, la TEM, la diseminación metastásica del cáncer, la regulación de las principales vías de transducción de señales y la migración e invasión celular.

Es una proteína de 57 kD y 466 aminoácidos con un dominio α -helicoidal con extremos de N y C-terminal (no α -helicoidal), denominados *cabeza* (77 residuos) y *cola* (61 residuos), respectivamente. Puede formar homopolímeros y heteropolímeros (52,89), cuya formación enrollada en espiral ayuda en la formación de polímeros altamente estables (90). Esta proteína es codificada por un gen de copia única y ubicado en el brazo corto del cromosoma 10, específicamente en 10p13 (91).

Una característica de las células que adquieren el fenotipo mesenquimal durante el proceso de TEM lo constituye la sobreexpresión de la vimentina (92). Uno de sus mecanismos de regulación génica es mediante su fosforilación por una cinasa activada por p21 (PAK), que lleva a la reorganización estructural de la vimentina y, en consecuencia, la de los microfilamentos en las células (93). Un segundo mecanismo de regulación de la vimentina se lleva a cabo por el complejo β -catenina/TCF. Generalmente, la β -catenina forma complejos con la E-cadherina,

contribuyendo a la adhesión célula-célula. Bajo ciertas circunstancias, los niveles de β -catenina aumentan y esta se trasloca al núcleo, donde actúa como un coactivador transcripcional al unirse con factores de transcripción de la familia TCF/LEF-1. El complejo β -catenina/TCF se une a 468 pb corriente arriba del sitio de inicio de la transcripción del promotor de la vimentina, llevando a la activación del gen y el aumento del potencial invasivo de las células tumorales (94).

Por otro lado, la metilación del gen que codifica para la vimentina se produce con mayor frecuencia en los carcinomas colorrectales avanzados, por lo que se ha sugerido su uso como marcador de diagnóstico para la detección y el control del carcinoma colorrectal en muestras de suero y heces (95). Además, se ha demostrado que el factor de transcripción ZBP-89 recluta la histona deacetilasa 1 (HDAC1) al promotor de vimentina, lo que conduce a una disminución en su expresión (96). Este efecto fue revertido por la presencia de trichostatin A, un inhibidor de HDAC1 (97).

Metaloproteinasas

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son proteínas pertenecientes a la familia de las endopeptidasas dependientes de zinc e intervienen en procesos de organogénesis, cicatrización, involución uterina, inflamación y desarrollo (98,99). Su función principal es la degradación de la matriz extracelular (MEC), razón por la cual están íntimamente relacionadas con procesos metastásicos, pues la degradación de membranas basales y la subsecuente exposición de péptidos críticos de la MEC estimulan la migración y la invasión celular. Así mismo, son capaces de modificar distintas moléculas de adhesión celular —como las integrinas— y activar distintas citocinas por acción proteolítica como TGF- β , el cual induce la transición epitelio-mesénquima (99), o moléculas como el factor de crecimiento endotelial vascular, involucrado en la angiogénesis (100,101).

Actualmente, se conocen 26 MMP (100) y según su estructura se clasifican en cinco grupos: colagenasas, gelatinasas, estromalinas, matrilisinas y metaloproteinasas asociadas a membrana (MT-MMP) (98). Además de estos grupos, existe una familia adicional de MMP, llamadas ADAMS, proteínas de membrana pertenecientes a la familia de las desintegrinas, que están asociadas a procesos de espermatogénesis, neurogénesis, metástasis, liberación de citocinas y factores de crecimiento como TGF α y EGF (1).

Debido a sus capacidades de degradar la matriz y de secretar moléculas que favorecen la migración e invasión celular, el estudio de la regulación de la expresión de los genes que codifican MMP es importante en la investigación del cáncer. Por un lado, se ha demostrado en células de cáncer de mama que MMP-2 puede ser regulado por la fibronectina, una proteína abundante de la MEC que no solo regula la adhesión, migración y proliferación de las células en un microambiente normal, sino que también induce enriquecimiento de H3K4Me3, exponiendo así la región promotora del gen MMP-2, y lleva al aumento de su expresión (102).

Por otro lado, se ha descrito la regulación de la expresión de MMP-2 por miARN, como sucede con miR-874, que reprime su expresión. Por otro lado, también se ha descrito la acción de ciertos lncARN como mediadores del desarrollo y la progresión del cáncer. Un ejemplo de lo anterior es el lncARN XLOC_008466, un oncogén que se sobreexpresa en cáncer de pulmón de células no pequeñas y que se une directamente a miR-874, lo cual produce un aumento de la expresión de MMP-2 (103).

De igual manera, MMP-7 también se ha visto implicada en procesos de cáncer de mama, donde su expresión en fibroblastos del frente invasivo y del centro del tumor se encuentra relacionada de manera significativa con el aumento de su tamaño (104). En procesos tumorales, los niveles de MMP-7 son incrementados y regulados por los factores de transcripción AP-1 y STAT3 en presencia de catecolaminas. El factor AP-1 desempeña un papel esencial en la transcripción de MMP-7, en conjunto con los factores de

transcripción AD-1 y PEA3. Las señales que regulan la expresión del gen MMP-7 por citocinas son dependientes del factor AP-1, debido a que un aumento rápido y transitorio de este produce un aumento en la actividad génica (105).

La MMP-9 o gelatinasa B es una colagenasa que degrada la MEC y libera factores de crecimiento; ambos procesos están implicados en la progresión y migración de células cancerosas. Esta metaloproteinasas se encuentra regulada principalmente a nivel transcripcional, donde moléculas activadoras como AP-1 y Nf-kB se unen al promotor del gen de esta metaloproteinasas para activar su expresión (99). También es regulada por mecanismos epigenéticos como los miARN y las modificaciones de histonas. En el estudio de Cock-Rada *et al.* (99) se evaluó la regulación de la expresión de MMP-9 por acción de la SMYD3, una histona metiltransferasa que induce la di y la trimetilación de H3K4, que así mismo induce la activación o supresión de la transcripción, y que se encuentra sobreexpresada en la proliferación tumoral en carcinoma colorectal, hepatocelular y mamario (106,107).

Por otro lado, las MMP-3 y las MMP-10, conocidas como estromelinas uno y dos, respectivamente, son expresadas por fibroblastos y células epiteliales que las secretan al espacio extracelular, donde participan en procesos biológicos como el desarrollo de la glándula mamaria, la inmunidad y la curación de heridas (63). La MMP3 procesa sustratos bioactivos como el factor 1 derivado de células estromales, la E-cadherina y prointerleucina-1 beta (IL-1 β); también tiene la función de activar otras proMMP, como proMMP-9 y procolagenasas (108). Niveles elevados de MMP-3 se han relacionado con la progresión de la enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, enfermedades coronarias y cáncer (101). La expresión del gen MMP-3 es regulado por factores de transcripción específicos tras la exposición a citocinas inflamatorias como IL-1, que participa en la hipometilación del promotor y activa distintas proteínas, como la activadora-1 (AP-1), las proteínas C/EBP y los factores de transcripción de la familia ETS (109). Otros estímulos

externos provocan la coexpresión o correpresión de MMP-3, como factores de crecimiento, glucocorticoides y retinoides que desencadenan la expresión de genes tempranos que codifican proteínas de señalización que luego pueden unirse al promotor de MMP-3 (108).

En lo referente a la regulación de la expresión de MMP-10, al igual que la MMP-3, las interleucinas son importantes factores en la progresión del cáncer, como sucede con la exposición de las células de linfoma a IL-4, IL-6 e IL-13 (110). Además, se ha descubierto la existencia de señalización para la expresión de MMP10 vía intercelular con células endoteliales a través de la interacción entre la integrina LFA-1 y su ligando principal ICAM-1 (110). Un alto nivel de expresión de MMP-10 se ha relacionado con distintos tipos de cáncer (111), por lo que se ha propuesto a MMP-10 como un potencial biomarcador en el diagnóstico de dicha enfermedad (112,113,114).

En la tabla 1 se muestra el resumen de los mecanismos epigenéticos involucrados con la regulación de los principales genes epiteliales y mesenquimales.

Tabla 1
Factores de transcripción y mecanismos epigenéticos reguladores del proceso de transición epitelio-mesénquima

Gen	Proteína	Factores de Transcripción reguladores	Mecanismos epigenéticos reguladores		
			Metilación de ADN	Modificación covalente de Histonas	miARNs
CDH1	E-cadherina	ZEB1	DNMTs	HDACs SIRT1(H3)	miARN-9 miARN-10b miARN's-31 miARN-200 miARN-205 miARN-655
		SNAIL	DNMTs-HMTs (Suv39H1-H3K9me3) (G9A-H3K9) (LSD1-H3K4me2)	HDACs Sm3A(H3-H4)	-
KRT3	Citoqueratina 3	-	HMT (G9A-H3K9)	-	-
KRT7	Citoqueratina 7	-	KRT7 P1: CGI metilación KRT7 P2: DZnep (H3K27me3)	-	miR-303p miR-133a miR-199a
KRT8	Citoqueratina 8	SNAIL SLUG	Metilación de ADN	-	-
KRT18	Citoqueratina 18	-	-	-	miR-200
KRT19	Citoqueratina 19	SLUG	-	-	-
CLDN4	Claudina 4	-	DNMTs, EZH2 (H3K27me3, H3K4me3)	-	-
CLDN2	Claudina 2	-	DNMTs	HDACs	-
CDH2	N-cadherina	-	HMT_MMSET (H3K36me2, H3K36me3)	-	-
		TWIST	HMT_SET8 (H4K20me1)	-	-
		HIF-1α	WDR5/COMPASS (H3K4me2)	HDAC3 (H3K4ac)	-
VIM	Vimentina	-	Metilación del ADN	-	-
MMP-2	Metaloproteinas a 2	Fibronectina	H3K27me3	HDAC1	miR-374 lncARN_XL OC_006466
MMP-7	Metaloproteinas a 7	AP-1 STAT3 AD-1 PEA3 AP-1 NF-κB	-	-	-
MMP-9	Gelatinasa B	-	HMT_SMYD3 (H3K4me2, H3K4me3)	-	-

Discusión

La evidencia reciente ha demostrado que los mecanismos epigenéticos están involucrados y son fundamentales en el proceso de TEM, porque activan y reprimen la actividad transcripcional en distintos contextos del desarrollo, como la gastrulación, donde es responsable de orquestar de forma simultánea procesos de proliferación, migración, diferenciación celular e invasión para la adecuada implantación y desarrollo del embrión (115); al igual que procesos como regeneración de tejidos y cicatrización de heridas, que generan nuevas células que migran y promueven la reepitelización. Sin embargo, se encuentra también asociada a eventos patológicos como la inflamación persistente, que lleva a una TEM aberrante que favorece la presencia de fibrosis en los tejidos, y el cáncer, donde favorece la enfermedad metastásica por invasividad (116).

Estos distintos contextos de activación de la TEM comparten varios mecanismos moleculares, como los descritos a lo largo del texto, en que las células epiteliales pierden la adhesión célula-célula por represión transcripcional del gen de la E-cadherina, acompañado de un aumento de la expresión de marcadores mesenquimales como N-cadherina y vimentina, además de un cambio de la polaridad epitelial; todo esto asociado a un aumento de la expresión de factores de transcripción como SNAIL, TWIST y ZEB (115,116).

La compleja heterogeneidad y dinámica de la TEM resulta de una mezcla diversa de poblaciones celulares que se someten a este proceso a diferentes velocidades y en varias etapas, dominadas por la biología subyacente del tumor primario y su evolución continúa a lo largo del curso clínico (117). Ello lleva a la búsqueda de dianas terapéuticas que permitan manipular este estado en cada contexto; por tanto, un desafío para el desarrollo de nuevos medicamentos.

Las razones precisas por las que este programa altamente controlado se activa de forma aberrante son variadas y desconocidas (117,118). Sin embargo, se ha propuesto que estadios intermedios están influenciados por cambios

epigenéticos y caracterizados por la presencia de modificaciones de histonas alteradas en loci clave como *CDH1* y miR-200. Se sabe, por ejemplo, que modificadores de histonas como los del grupo polycomb, donde se cataliza la trimetilación de la lisina 27, durante la TEM, son reclutados en el promotor de *CDH1* por el factor de transcripción SNAIL1, que reprime la expresión de E-cadherina. Además, este mismo complejo es responsable de la trimetilación y el silenciamiento de miR-200, lo que ha dado lugar a la presencia de quimiorresistencia (117).

Por tanto, la reversibilidad de las alteraciones epigenéticas y la importancia de la metilación del ADN y la acetilación de histonas en la progresión tumoral han dado lugar al desarrollo de inhibidores farmacológicos para la terapia epigenética con *epidrugs*. Un claro ejemplo de lo anterior lo constituye el uso de inhibidores de HDAC como vorinostat, mocetinostat y ácido valproico como agentes anti-TEM, mediante su intervención en promotores de los genes *SNAIL* y *TWIST*, que como se describió anteriormente son fundamentales en el proceso de la TEM (117). De igual manera, se han descrito inhibidores de las DNMT que pueden intervenir en este proceso inhibitorio de la TEM (116,117,118).

La TEM ha emergido en los últimos años como un importante impulsor de la quimiorresistencia, relacionada con la plasticidad fenotípica en cáncer. En esta revisión describimos cómo influye la epigenética en el proceso de TEM y cómo esta podría llevar a la generación de nuevas terapias o terapias combinadas que puedan favorecer un mejor pronóstico para el paciente. Sin embargo, hasta ahora la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) ha aprobado varios tipos de estos medicamentos, como los inhibidores de las DNMT y las HDAC para algunos tipos de cáncer (116,117,118), donde el papel fundamental de los fármacos epigenéticos ha sido la sensibilización de la quimioterapia, la radioterapia y la modulación del sistema inmunológico (117).

Referencias

1. Troncoso D, Madariaga Perpiñán I, Rey Vargas L, Montoya Estupiñán CF, Chaparro Ramírez VP, Aldana Mancera SA, et al. Transición epitelio mesénquima: de lo molecular a lo fisiológico. *Univ Méd* [Internet]. 2017 Oct 19 [citado 2019 Mar 26];58(4). Disponible en: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/20340>
2. Montenegro MA, Rojas MA. Transformación epitelio-mesenquimática durante el desarrollo embrionario. *Rev Chil Anatom* [Internet]. 2009 Dec [citado 2019 Mar 26];19(3):301-10. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-98682001000300012&lng=en&nrm=iso&tlnlg=en
3. Yao D, Dai C, Peng S. Mechanism of the mesenchymal-epithelial transition and its relationship with metastatic tumor formation. *Mol Cancer Res* [Internet]. 2011 Dec 1 [citado 2019 Mar 26];9(12):1608-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840933>
4. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2014 [citado 2019 Mar 26];15(3):178-96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556840>
5. Tsai JH, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev* [Internet]. 2013 Oct 15 [citado 2019 Mar 27];27(20):2192-206. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142872>
6. Mazzi EA, Soliman KF. Basic concepts of epigenetics: Impact

- of environmental signals on gene expression. *Epigenetics* [Internet]. 2012 [citado 2019 Mar 27];7(2):119. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3335905/>
7. Kim JK, Samaranyake M, Pradhan S. Epigenetic mechanisms in mammals. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2009 Feb 3 [citado 2019 Mar 27];66(4):596-612. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18985277>
 8. Handel AE, Ebers GC, Ramagopalan S V. Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease. *Trends Mol Med* [Internet]. 2010 Jan [citado 2019 Mar 27];16(1):7-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022812>
 9. Juliano RL. Signal Transduction by cell adhesion receptors and the cytoskeleton: functions of integrins, cadherins, selectins, and immunoglobulin-superfamily members. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2002 Apr [citado 2019 Mar 26];42(1):283-323. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807174>
 10. Vestweber D. Cadherins in tissue architecture and disease. *J Mol Med* [Internet]. 2015 Jan 10 [citado 2019 Mar 26];93(1):5-11. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00109-014-1231-5>
 11. Nieto MA. The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* [Internet]. 2011 Nov 10 [citado 2019 Mar 26];27(1):347-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740232>
 12. Postigo AA. Opposing functions of ZEB proteins in the regulation of the TGF β /BMP signaling pathway. *EMBO J* [Internet]. 2003 May 15 [citado 2019 Mar 26];22(10):2443-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743038>
 13. Francí C, Takkunen M, Dave N, Alameda F, Gómez S, Rodríguez R, et al. Expression of SNAIL protein in tumor-stroma interface. *Oncogene* [Internet]. 2006 Aug 27 [citado 2019 Mar 26];25(37):5134-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16568079>
 14. Niu RF, Zhang L, Xi GM, Wei XY, Yang Y, Shi YR, et al. Up-regulation of twist induces angiogenesis and correlates with metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2007;26(3):385-94.
 15. Van Aelst L, Symons M. Role of Rho family GTPases in epithelial morphogenesis. *Genes Dev* [Internet]. 2002 May 1 [citado 2019 Mar 27];16(9):1032-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000787>
 16. Allis D, Caparros M L, Jenuwein T, Reinberg D. *Epigenetics*. 2a ed. Nueva York, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015.
 17. Kim M, Costello J. DNA methylation: An epigenetic mark of cellular memory. *Exp Mol Med* [internet]. 2017 [citado 2019 Apr 4];49(4):e322. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28450738>
 18. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2013 [citado 2019 Apr 4];38:23-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22781841>
 19. Meng H, Meng H, Cao Y, Qin J, Song X, Zhang Q, et al. DNA methylation, its mediators and genome integrity. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2015 [citado 2019 Apr 4];11(5):604-17.

Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25892967>

20. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res* [internet]. 2011 [citado 2019 abr 4];15:381-95. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/cr201122>

21. Grant PA. A tale of histone modifications. *Genome Biol* [Internet]. 2001 [citado 2019 Apr 4];2(4):reviews0003. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11305943>

22. Bártová E, Kreščí J, Harničarová A, Galiová G, Kozubek S. Histone modifications and nuclear architecture: A review. *J Histochem Cytochem* [internet]. 2008 [citado 2019 Apr 4];56:711-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474937>

23. Hanly DJ, Esteller M, Berdasco M. Interplay between long non-coding RNAs and epigenetic machinery: Emerging targets in cancer? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. [Internet]. 2018 [citado 2019 Apr 4];347(1748). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29685978>

24. Frías-Lasserre D, Villagra CA. The importance of ncRNAs as epigenetic mechanisms in phenotypic variation and organic evolution. *Front Microbiol*. 2017. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02483>

25. Peschansky VJ, Wahlestedt C. Non-coding RNAs as direct and indirect modulators of epigenetic regulation. *Epigenetics* [Internet]. 2014 [citado 2019 Apr 4];9:3-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739571>

26. Guñther J, Pedernera-Astegiano E. E-cadherina: pieza clave en la transformación neoplásica. *Rev Eviden*

Invest Clin [Internet]. 2011 [citado 2018 Oct 30];4(1):15-20. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/evidencia/eo-2011/eo111f.pdf>

27. Cavey M, Rauzi M, Lenne PF, Lecuit T. A two-tiered mechanism for stabilization and immobilization of E-cadherin. *Nature* [Internet]. 2008 Jun 5 [citado 2018 Oct 30];453(7196):751-6. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature06953>

28. Nollet F, Kools P, Van Roy F. Phylogenetic analysis of the cadherin superfamily allows identification of six major subfamilies besides several solitary members. *J Mol Biol* [Internet]. 2000 Jun [citado 2018 Oct 30];299(3):551-72. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002228360093777X>

29. Riethmacher D, Brinkmann V, Birchmeier C. A targeted mutation in the mouse E-cadherin gene results in defective preimplantation development. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1995 Jan 31 [citado 2018 Oct 30];92(3):855-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7846066>

30. Scherer G, Bausch E, Gaa A, von Deimling O. Gene mapping on mouse chromosome 8 by interspecific crosses: New data on a linkage group conserved on human chromosome 16q. *Genomics* [Internet]. 1989 Aug 1 [citado 2018 Oct 30];5(2):275-82. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/088875438990058X>

31. Serrano-Gómez SJ, Maziveyi M, Alahari SK. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications. *Mol Cancer* [Internet]. 2016 [citado 2018 Apr 6];15:1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>

/articles/PMC4765192/pdf/12943_2016_Article_502.pdf

32. Sánchez-Tilló E, Lázaro A, Torrent R, Cuatrecasas M, Vaquero EC, Castells A, et al. ZEB1 represses E-cadherin and induces an EMT by recruiting the SWI/SNF chromatin-remodeling protein BRG1. *Oncogene* [Internet]. 2010 Jun 26 [citado 2018 Apr 6];29(24):3490-500. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418909>

33. Fukagawa A, Ishii H, Miyazawa K, Saitoh M. δ EF1 associates with DNMT1 and maintains DNA methylation of the E-cadherin promoter in breast cancer cells. *Cancer Med* [Internet]. 2015 Jan [citado 2018 Apr 6];4(1):125-35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25315069>

34. Aghdassi A, Sandler M, Guenther A, Mayerle J, Behn CO, Heidecke CD, et al. Recruitment of histone deacetylases HDAC1 and HDAC2 by the transcriptional repressor ZEB1 downregulates E-cadherin expression in pancreatic cancer. *Gut* [Internet]. 2012 Mar [citado 2018 Apr 6];61(3):439-48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147512>

35. Byles V, Zhu L, Lovaas JD, Chmielewski LK, Wang J, Faller D V, et al. SIRT1 induces EMT by cooperating with EMT transcription factors and enhances prostate cancer cell migration and metastasis. *Oncogene* [Internet]. 2012 Oct 16 [citado 2018 Apr 6];31(43):4619-29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22249256>

36. Bolos V, Peinado H, Pérez-Moreno MA, Fraga MF, Esteller M, Cano A. The transcription factor SLUG represses E-cadherin expression and induces epithelial to

mesenchymal transitions: a comparison with SNAIL and E47 repressors. *J Cell Sci* [Internet]. 2016 Feb 1 [citado 2018 Apr 6];129(6):1283. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12508111>

37. Batlle E, Sancho E, Francí C, Domínguez D, Monfar M, Baulida J, et al. The transcription factor SNAIL is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2000 Feb 1 [citado 2018 Apr 6];2(2):84-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655587>

38. Lin Y, Dong C, Zhou B. Epigenetic Regulation of EMT: The Snail Story. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2014 [citado 2018 Apr 6];20(11):1698-705. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23888971>

39. Dong C, Wu Y, Wang Y, Wang C, Kang T, Rychahou PG, et al. Interaction with Suv39H1 is critical for SNAIL-mediated E-cadherin repression in breast cancer. *Oncogene* [Internet]. 2013 Mar 7 [citado 2018 Apr 6];32(11):1351-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22562246>

40. Peinado H, Ballestar E, Esteller M, Cano A. SNAIL mediates E-cadherin repression by the recruitment of the Sin3A/histone deacetylase 1 (HDAC1)/HDAC2 complex. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2004 Jan [citado 2018 Apr 6];24(1):306-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673164>

41. Lombaerts M, Van Wezel T, Philippo K, Dierssen JWF, Zimmerman RME, Oosting J, et al. E-cadherin transcriptional downregulation by promoter methylation but not mutation is related to epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cell lines. *Br J Cancer*

- [Internet]. 2006 Mar 21 [citado 2018 Apr 6];94(5):661-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495925>
42. Wong TS, Gao W, Chan JYW. Interactions between E-cadherin and microrna deregulation in head and neck cancers: The potential interplay. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 Aug 4 [citado 2018 Oct 30];2014:126038. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25161999>
43. Fletcher DA, Mullins RD. Cell mechanics and the cytoskeleton. *Nature*. 2010;463:485-92.
44. Kumar A, Jagannathan N. Cytokeratin: A review on current concepts. *Int J Orofac Biol* [Internet]. 2018 [citado 2018 Oct 30];2(1):6-11. Disponible en: <http://www.ijofb.org/text.asp?2018/2/1/6/236880>
45. Belaldavar C, Mane DR, Hallikerimath S, Kale AD. Cytokeratins: Its role and expression profile in oral health and disease. *J Oral Maxillofac Surgery Med Pathol* [Internet]. 2016 Jan 1 [citado 2018 Oct 30];28(1):77-84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2212555815001623>
46. Guo D, Xu Q, Pabla S, Koomen J, Biddinger P, Sharma A, et al. Cytokeratin-8 in anaplastic thyroid carcinoma: More than a simple structural cytoskeletal protein. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Feb 14 [citado 2018 Oct 30];19(2):577. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29443941>
47. Wu MS, Li CH, Ruppert JG, Chang CC. Cytokeratin 8-MHC class I interactions: A potential novel immune escape phenotype by a lymph node metastatic carcinoma cell line. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2013 Nov 22 [citado 2018 Oct 30];441(3):618-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183726>
48. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics* [Internet]. 2014 Feb [citado 2018 Oct 30];13(2):397-406. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309898>
49. Tripathi MK, Misra S, Chaudhuri G. Negative regulation of the expressions of cytokeratins 8 and 19 by SLUG repressor protein in human breast cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;329(2):508-15.
50. Kwan R, Looi K, Omary MB. Absence of keratins 8 and 18 in rodent epithelial cell lines associates with keratin gene mutation and DNA methylation: Cell line selective effects on cell invasion. *Exp Cell Res* [Internet]. 2015 Jul 1 [citado 2018 Oct 30];335(1):12-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882495>
51. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* [Internet]. 1982 Nov [citado 2018 Oct 30];31(1):11-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6186379>
52. Fuchs E, Weber K. Intermediate filaments: structure, dynamics, function and disease. *Annu Rev Biochem* [Internet]. 1994 Jun [citado 2018 Oct 30];63(1):345-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7979242>
53. Jaquemar D, Kupriyanov S, Wankell M, Avis J, Benirschke K, Baribault H, et al. Keratin 8 protection

- of placental barrier function. *J Cell Biol* [Internet]. 2003 May 26 [citado 2019 Jul 20];161(4):749-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771125>
54. Caulin C, Ware CF, Magin TM, Oshima RG. Keratin-dependent, epithelial resistance to tumor necrosis factor-induced apoptosis. *J Cell Biol* [Internet]. 2000 Apr 3 [citado 2019 Jul 20];149(1):17-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10747083>
55. Zatloukal K, Stumptner C, Lehner M, Denk H, Baribault H, Eshkind LG, et al. Cytokeratin 8 protects from hepatotoxicity, and its ratio to cytokeratin 18 determines the ability of hepatocytes to form Mallory bodies. *Am J Pathol* [Internet]. 2000 Apr [citado 2019 Jul 20];156(4):1263-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10751352>
56. Waseem A, Alexander CM, Steel JB, Lane EB. Embryonic simple epithelial keratins 8 and 18: chromosomal location emphasizes difference from other keratin pairs. *New Biol* [Internet]. 1990 May [citado 2019 Jul 20];2(5):464-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1705144>
57. Chiabotto G, Bruno S, Collino F, Camussi G. Mesenchymal stromal cells epithelial transition induced by renal tubular cells-derived extracellular vesicles. Bussolati B, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jul 13 [citado 2018 Oct 30];11(7):e0159163. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0159163>
58. Fortier AM, Asselin E, Cadrin M. Keratin 8 and 18 loss in epithelial cancer cells increases collective cell migration and cisplatin sensitivity through claudin1 up-regulation. *J Biol Chem*. 2013;288(16):11555-71.
59. Jung H, Kim B, Moon BI, Oh ES. Cytokeratin 18 is necessary for initiation of TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in breast epithelial cells. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2016 Dec [citado 2019 Jul 20];423(1-2):21-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27734227>
60. Fradette J, Germain L, Seshiah P, Coulombe PA. The type I keratin 19 possesses distinct and context-dependent assembly properties. *J Biol Chem* [Internet]. 1998 Dec 25 [citado 2019 Jul 19];273(52):35176-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9857055>
61. Hesse M, Franz T, Tamai Y, Taketo MM, Magin TM. Targeted deletion of keratins 18 and 19 leads to trophoblast fragility and early embryonic lethality. *EMBO J*. 2000;19(19):5060-70.
62. Stasiak PC, Purkis PE, Leigh IM, Birgitte Lane E. Keratin 19: Predicted amino acid sequence and broad tissue distribution suggest it evolved from keratinocyte keratins. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1989 May [citado 2019 Jul 19];92(5):707-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2469734>
63. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2007 Mar 1 [citado 2019 Mar 27];8(3):221-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17318226>
64. Günzel D, Yu ASL. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev* [Internet]. 2013 Apr [citado 2019 Mar 27];93(2):525-69. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23589827>
65. Kojima T, Kohno T, Kubo T, Kaneko Y, Kakuki T, Kakiuchi A,

- et al. Regulation of claudin-4 via p63 in human epithelial cells. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2017 Oct [citado 2019 Mar 27];1405(1):25-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28856683>
66. Liang Y, Wang C-C, Huang S-F, Hwang T-L, Wu C-M, Lee L-Y. Claudin-4 expression is associated with tumor invasion, MMP-2 and MMP-9 expression in gastric cancer. *Exp Ther Med* [Internet]. 2010 [citado 2019 Mar 27];1(5):789-97. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2010.116>
67. Hichino A, Okamoto M, Taga S, Akizuki R, Endo S, Matsunaga T, et al. Down-regulation of claudin-2 expression and proliferation by epigenetic inhibitors in human lung adenocarcinoma A549 cells. *J Biol Chem* [Internet]. 2017 Feb 10 [citado 2019 Mar 27];292(6):2411-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28057758>
68. Chapuis H, Avancès C, Hollande F, Joubert D, Choquet A, Buchert M, et al. DNA-methylation-dependent alterations of claudin-4 expression in human bladder carcinoma. *Carcinogenesis* [Internet]. 2006 Feb [citado 2019 Mar 27];28(2):246-58. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16829686>
69. Washington MK, Singh AB, Wilson KT, Midha R, Smith JJ, Harris RC, et al. Claudin-2 expression increases tumorigenicity of colon cancer cells: role of epidermal growth factor receptor activation. *Oncogene* [Internet]. 2011 Jul 7 [citado 2019 Mar 27];30(29):3234-47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383692>
70. Song Y, Wu Z, Miao Z, Gao P, Yang Y, Shi J, et al. Non-coding RNAs participate in the regulatory network of CLDN4 via ceRNA mediated miRNA evasion. *Nat Commun* [Internet]. 2017 Dec 18 [citado 2019 Mar 27];8(1):289. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41467-017-00304-1>
71. Human Gene Database. CDH2 Gene. GeneCards.
72. Tan Z-J, Peng Y, Song H-L, Zheng J-J, Yu X. N-cadherin-dependent neuron-neuron interaction is required for the maintenance of activity-induced dendrite growth. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(21):9873-8.
73. NCBI. CDH2 cadherin 2 [Internet]. NCBI. 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1000>
74. Hatta K, Takeichi M. Expression of N-cadherin adhesion molecules associated with early morphogenetic events in chick development. *Nature*. 1986 Apr;320(6061):447-9.
75. Hatta K, Takagi S, Fujisawa H, Takeichi M. Spatial and temporal expression pattern of N-cadherin cell adhesion molecules correlated with morphogenetic processes of chicken embryos. *Dev Biol*. 1987 Mar;120(1):215-27.
76. Derycke LDM, Bracke ME. N-cadherin in the spotlight of cell-cell adhesion, differentiation, invasion and signalling. *Int J Dev Biol*. 2004;48(5-6):463-76.
77. Wang M, Ren D, Guo W, Huang S, Wang Z, Li Q, et al. N-cadherin promotes epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell-like traits via ErbB signaling in prostate cancer cells. *Int J Oncol*. 2016;48(2):595-606.
78. Zhang X, Liu G, Kang Y, Dong Z, Qian Q, Ma X. N-cadherin expression is associated with acquisition of EMT phenotype and with enhanced invasion

- in erlotinib-resistant lung cancer cell lines. *PLoS One*. 2013;8(3).
79. Nakajima S, Doi R, Toyoda E. N-cadherin expression and epithelial-mesenchymal transition in pancreatic carcinoma N-cadherin expression and epithelial-mesenchymal transition in pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:4125-33.
80. Rai H, Ahmed J. N-cadherin: a marker of epithelial to mesenchymal transition in tumor progression. *Internet J Oncol*. 2014;10(1):1-12.
81. Wheelock MJ, Shintani Y, Maeda M, Fukumoto Y, Johnson KR. Cadherin switching. *J Cell Sci*. 2008;121(6):727-35.
82. Hudlebusch HR, Santoni-Rugiu E, Simon R, Ralfkiaer E, Rossing HH, Johansen JV, et al. The histone methyltransferase and putative oncoprotein MMSET is overexpressed in a large variety of human tumors. *Clin Cancer Res*. 2011 May;17(9):2919-33.
83. Yang J, Mani SA, Donaher JL, Ramaswamy S, Itzykson RA, Come C, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell*. 2004 Jun;117(7):927-39.
84. Nishioka K, Rice JC, Sarma K, Erdjument-Bromage H, Werner J, Wang Y, et al. PR-Set7 is a nucleosome-specific methyltransferase that modifies lysine 20 of histone H4 and is associated with silent chromatin. *Mol Cell*. 2002 Jun;9(6):1201-13.
85. Tomita K, van Bokhoven A, van Leenders GJ, Ruijter ET, Jansen CF, Bussemakers MJ, et al. Cadherin switching in human prostate cancer progression. *Cancer Res*. 2000 Jul;60(13):3650-4.
86. Wu C-Y, Tsai Y-P, Wu M-Z, Teng S-C, Wu K-J. Epigenetic reprogramming and post-transcriptional regulation during the epithelial-mesenchymal transition. *Trends Genet*. 2012 Sep;28(9):454-63.
87. Goldman RD, Khuon S, Chou YH, Opal P, Steinert PM. The function of intermediate filaments in cell shape and cytoskeletal integrity. *J Cell Biol* [Internet]. 1996 Aug [citado 2018 Nov 19];134(4):971-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8769421>
88. Mor-Vaknin N, Punturieri A, Sitwala K, Markovitz DM. Vimentin is secreted by activated macrophages. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2003 Jan 16 [citado 2018 Nov 19];5(1):59-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483219>
89. Nadeem MS, Nissar A, Shahid S, Ayesha Imtiaz MM, Asghar MT, Shakoori AR. Purification and characterization of lactate dehydrogenase from the heart ventricles of river buffalo (*Bubalus bubalis*). *Pakintan J Zool* [Internet]. 2011 Feb 27 [citado 2018 Nov 19];43(2):315-9. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/869b/0f194f79bb24d5308576af28e60b3404575c.pdf?ga=2.168443553.1217242703.1569356347-1856970243.1569356347>
90. Goldie KN, Wedig T, Mitra AK, Aebi U, Herrmann H, Hoenger A. Dissecting the 3-D structure of vimentin intermediate filaments by cryo-electron tomography. *J Struct Biol* [Internet]. 2007 Jun [citado 2018 Nov 19];158(3):378-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17289402>
91. Mathew CG, Wakeling W, Jones E, Easton D, Fisher R, Strong C, et al. Regional localization of polymorphic markers on chromosome 10 by physical and genetic mapping. *Ann Hum Genet* [Internet]. 1990

[citado 2018 Nov 19];54(2):121-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1974407>

92. Kidd ME, Shumaker DK, Ridge KM. The role of vimentin intermediate filaments in the progression of lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2013 Aug 27 [citado 2018 Nov 19];50(1):1-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23980547>

93. Goto H, Tanabe K, Manser E, Lim L, Yasui Y, Inagaki M. Phosphorylation and reorganization of vimentin by p21-activated kinase (PAK). *Genes Cells* [Internet]. 2002 Feb [citado 2018 Nov 19];7(2):91-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895474>

94. Gilles C, Polette M, Mestdagt M, Nawrocki-Raby B, Ruggeri P, Birembaut P, et al. Transactivation of vimentin by beta-catenin in human breast cancer cells. *Cancer Res* [Internet]. 2003 May 15 [citado 2018 Nov 19];63(10):2658-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12750294>

95. Shirahata A, Sakata M, Sakuraba K, Goto T, Mizukami H, Saito M, et al. Vimentin methylation as a marker for advanced colorectal carcinoma. *Anticancer Res* [Internet]. 2009 Jan [citado 2018 Nov 19];29(1):279-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19331162>

96. Wu Y, Zhang X, Salmon M, Zehner ZE. The zinc finger repressor, ZBP-89, recruits histone deacetylase 1 to repress vimentin gene expression. *Genes Cells* [Internet]. 2007 Aug [citado 2018 Nov 19];12(8):905-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17663720>

97. Satelli A, Li S. Vimentin as a potential molecular target in cancer therapy or Vimentin, an overview and

its potential as a molecular target for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2011 [citado 2018 Nov 19];68(18):3033-3046. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3162105/pdf/nihms-313943.pdf>

98. Coronato S, Laguens G, Vanda DG. Rol de las metaloproteinasas y sus inhibidores en patología tumoral. *Med (Buenos Aires)*. 2012;72(1):495-502.

99. Cock-Rada AM, Medjkane S, Janski N, Yousfi N, Perichon M, Chaussepied M, et al. SMYD3 Promotes cancer invasion by epigenetic upregulation of the metalloproteinase MMP-9. *Cancer Res* [Internet]. 2012 Feb 1 [citado 2019 Mar 27];72(3):810-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22194464>

100. Yang J, Min KW, Kim DH, Son BK, Moon KM, Wi YC, et al. High TNFRSF12A level associated with MMP-9 overexpression is linked to poor prognosis in breast cancer: Gene set enrichment analysis and validation in large-scale cohorts. Ahmad A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Aug 24 [citado 2019 Mar 27];13(8):e0202113. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30142200>

101. Couillard J, Estève P-O, Pradhan S, St-Pierre Y. 5-Aza-2'-deoxycytidine and interleukin-1 cooperate to regulate matrix metalloproteinase-3 gene expression. *Int J Cancer* [Internet]. 2011 Nov 1 [citado 2019 Mar 27];129(9):2083-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21170958>

102. Pereira IT, Ramos EAS, Costa ET, Camargo AA, Manica GCM, Klassen LMB, et al. Fibronectin affects transient MMP2 gene expression through DNA demethylation changes

- in non-invasive breast cancer cell lines. *PLoS One*. 2014 Sep 10;9(9):e105806.
103. Yang R, Li P, Zhang G, Lu C, Wang H, Zhao G. Long non-coding RNA XLOC_008466 functions as an oncogene in human non-small cell lung cancer by targeting miR-874. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 2017 [citado 2019 Mar 27];42(1):126-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501870>
104. Del Casar JM, González LO, Álvarez E, Junquera S, Marín L, González L, et al. Comparative analysis and clinical value of the expression of metalloproteases and their inhibitors by intratumor stromal fibroblasts and those at the invasive front of breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2009 Jul 25 [citado 2019 Mar 27];116(1):39-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19241156>
105. Benbow U, Brinckerhoff CE. The AP-1 site and MMP gene regulation: What is all the fuss about? *Matrix Biol* [Internet]. 1997 Mar 1 [citado 2019 Mar 27];15(8-9):519-26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0945053X97900263>
106. Hamamoto R, Silva FP, Tsuge M, Nishidate T, Katagiri T, Nakamura Y, et al. Enhanced SMYD3 expression is essential for the growth of breast cancer cells. *Cancer Sci* [Internet]. 2006 Feb [citado 2019 Mar 27];97(2):113-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16441421>
107. Hamamoto R, Furukawa Y, Morita M, Iimura Y, Silva FP, Li M, et al. SMYD3 encodes a histone methyltransferase involved in the proliferation of cancer cells. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2004 Aug 4 [citado 2019 Mar 27];6(8):731-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15235609>
108. Fanjul-Fernández M, Folgueras AR, Cabrera S, López-Otín C. Matrix metalloproteinases: Evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models. *Biochim Biophys Acta-Mol Cell Res* [Internet]. 2010 Jan [citado 2019 Mar 27];1803(1):3-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631700>
109. White A, Duffy S, Walton A, NG J, Rice G, Mukherjee S, et al. Matrix metalloproteinase-3 and coronary remodelling: Implications for unstable coronary disease. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2007 Sep 1 [citado 2019 Mar 27];75(4):813-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17543900>
110. Van Themsche C, Alain T, Kossakowska AE, Urbanski S, Potworowski EF, St-Pierre Y. Stromelysin-2 (matrix metalloproteinase 10) is inducible in lymphoma cells and accelerates the growth of lymphoid tumors in vivo. *J Immunol* [Internet]. 2004 Sep 15 [citado 2019 Mar 27];173(6):3605-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15356104>
111. Zhou X, Yu T, Wang J, Mao L, Schwartz JL, Wong DT, et al. Transcriptomic dissection of tongue squamous cell carcinoma. *BMC Genomics* [Internet]. 2008 Feb 6 [citado 2019 Mar 27];9(1):69. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254958>
112. Bosserhoff AK, Noguchi T, Mitani Y, Oue N, Aung PP, Nakayama H, et al. Systematic search for gastric cancer-specific genes based on SAGE data: melanoma inhibitory activity and matrix metalloproteinase-10 are novel prognostic factors in patients with gastric cancer. *Oncogene* [Internet]. 2005 Apr 5 [citado 2019 Mar 27];25(17):2546-57. Disponible

en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16331256>

113. Upadhyay P, Gardi N, Desai S, Chandrani P, Joshi A, Dharavath B, et al. Genomic characterization of tobacco/nut chewing HPV-negative early stage tongue tumors identify MMP10 as a candidate to predict metastases. *Oral Oncol* [Internet]. 2017 Oct [citado 2019 Mar 27];73:56-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28939077>

114. Yen CY, Chen CH, Chang CH, Tseng HF, Liu SY, Chuang LY, et al. Matrix metalloproteinases (MMP) 1 and MMP10 but not MMP12 are potential oral cancer markers. *Biomarkers* [Internet]. 2009 Jun 25 [citado 2019 Mar 27];14(4):244-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19489686>

115. Cofre J, Abdelhay E. Cancer is to embryology as mutation is to genetics: hypothesis of the cancer as embryological phenomenon. *Scientific World Journal* [Internet]. 2017 [citado 2019 Jul 20]:3578090. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28553657>

116. Su Y, Hopfinger NR, Nguyen TD, Pogash TJ, Santucci-Pereira J, Russo J. Epigenetic reprogramming of epithelial mesenchymal transition in triple negative breast cancer cells with DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2018 Dec 14 [citado 2019 Jul 20];37(1):314. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30547810>

117. Voon DC, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. The EMT spectrum and therapeutic opportunities [Internet]. *Mol Oncol* [Internet]. 2017 [citado 2019 Jul 20];11:878-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28544151>

118. Fardi M, Solali S, Farshdousti Hagh M. Epigenetic mechanisms as a new approach in cancer treatment: An updated review. *Genes Dis.* 2018;5:304-11.

119. Skrypek N, Goossens S, De Smedt E, Vandamme N, Berx G. Epithelial-to-mesenchymal transition: epigenetic reprogramming driving cellular plasticity. *Trends Gen* [Internet]. 2017 [citado 2019 Apr 21];33(12):943-59. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919019>