

Mecanismele epigenetice ale cancerului

Epigenetic mechanisms of cancer

Prof. Dr. Adrian RESTIAN

Membru titular al Academiei de Științe Medicale

INTRODUCERE

Cancerul reprezintă una dintre probelele de sănătate cele mai importante ale omului contemporan, deoarece cancerul este o boală extrem de perfidă și de agresivă. De aceea, cancerul reprezintă cea de-a doua cauză de mortalitate, după bolile cardiovasculare. În unele țări, cum este Canada, mortalitatea prin cancer a trecut deja pe primul loc. Dacă, până acum 100 de ani, bolile infecțioase reprezentau prima cauză de mortalitate, odată cu îmbunătățirea condițiilor de viață, cu practicarea vaccinărilor și cu descoperirea antibioticelor, răspândirea bolilor infecțioase a început să scadă, iar locul lor a fost repede luat de bolile cronice, adică de bolile cardiovasculare, de bolile metabolice, de bolile degenerative, de Alzheimer și de cancer. Dacă, pe vremea bunicilor noștri, tuberculoza, pneumonia și diareea reprezentau primele cauze de deces, astăzi, prima cauză de deces este reprezentată de complicațiile bolilor cronice, care reprezintă adevărate epidemii contemporane (1).

Deși cancerul este cunoscut de foarte multă vreme, abia în ultimii ani au început să se descrie ceva mai bine mecanismele de apariție și de evoluție a cancerului. Primele descrieri ale cancerului de sân și ale cancerului uterin au fost făcute încă de acum 4.000 de ani de către vechii egipteni, în papirusul de la Ebers. La peste 30 de mii de ani de acum s-au și descoperit urme de cancer și, uneori, chiar urme de intervenții chirurgicale. Denumirea de cancer a fost dată încă acum 2.400 de ani de către Hipocrate, care a asemănat cancerul cu un rac sau un crab care mănâncă organismul, de unde și denumi-

rea de karkinos. Evident că pe atunci nu se știa mare lucru (ca să nu spunem absolut nimic) despre cauzele apariției și evoluției cancerului. Acum 2.100 de ani, medicul roman Galen credea că boala canceroasă este rezultatul unui exces de bilă neagră. Abia după aproape 2.000 de ani, mai exact, în 1761, John Hill a observat că mestecatul tutunului poate duce la apariția cancerului, descoperind astfel o cauză ceva mai concretă a cancerului, cauză cu care avem și astăzi foarte mult de luptat, deoarece, împotriva tuturor avertismentelor, aproximativ 25% din populație continuă să fumeze. Cam în aceeași perioadă (mai exact, în 1775), Percival Pott a constatat că funinginea cu care se murdăresc hornarii poate produce și ea cancer (2).

Treptat, s-au descoperit și alte cauze (sau, mai bine zis, și alți factori de risc) care uneori produc, iar alteori nu produc cancerul, așa cum sunt radiațiile solare, razele X, unele substanțe cancerigene, unele virusuri (precum papilomavirusul și virusul hepatitei C), unii microbi (*Helicobacter pylori*) și așa mai departe. Astăzi, se admite că 30% dintre cancere sunt determinate de fumat, 30% de alimentație, 5% de antecedentele familiale, 5% de condițiile de muncă, 5% de virusuri, 5% de alcool, 3% de poluare, 1% de radiațiile ultraviolete, 1% de medicamente, 1% de aditivii alimentari, 5% de sedentarism, 5% de ereditate (3).

S-au identificat în timp și modalitățile prin care acești factori de risc reușesc să producă boala canceroasă. Foarte mulți cercetători au observat că unele cancere se pot transmite ereditar. Spre exemplu, deși doar 5% dintre cancere se transmit ereditar, medicul francez Paul Broca,

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Adrian Restian, Membru titular al Academiei de Științe Medicale
E-mail: restian2003@yahoo.com

cel care este cunoscut mai ales pentru că a descris zona specializată în prelucrarea informațiilor lingvistice de la nivelul scoarței cerebrale, a observat că unele cancere de sân se pot transmite ereditar, de la o generație la alta. Numeroși cercetători au observat că unele substanțe, precum tutunul și alcoolul, și unele radiații (radiațiile nucleare, razele X și radiațiile solare) pot produce cancere (2).

Unii cercetători au observat că toți acești factori de risc care duc la apariția cancerului pot produce anumite modificări asupra celulelor normale. Prin 1910, Thomas Morgan a constatat că razele X pot produce diferite mutații cromozomiale. Tot prin 1910, Theodor Boveri face o legătură între mutațiile cromozomiale pe care le pot produce razele X și cancer, lucru care a fost demonstrat abia în 1959, de către David Hungeford și Peter Nowell, cei care au descoperit cromozomul mutant Philadelphia din leucemia mieloidă cronică. Încă din 1927, adică cu mult înainte de a se cunoaște structura genelor, Herman Muller, un elev al lui Thomas Morgan, merge și mai departe și susține că la baza cancerului s-ar afla niște mutații genetice. Dar, abia în 1986, după ce s-a descoperit structura ADN, Stephan Friend arată că mutația genei RB este cea care produce retinoblastomul. În 1990, Mary-Claire King arată că gena BRCA1, care produce cancerul de sân, se află pe cromozomul 17. În 1994, Mark Skolnick reușește să descrie gena BRCA1, iar în 1995 descrie gena BRCA2, ale căror mutații produc cancerul de sân. Toate aceste descoperiri au condus la concluzia că la baza cancerului se află niște mutații genetice (2).

Problema cancerului s-a dovedit a fi mult mai complicată decât părea la prima vedere, deoarece în aceeași formă de cancer pot interveni foarte multe gene mutante. Spre exemplu, în cancerul de sân, pe lângă genele BRCA1 și BRCA2, mai pot interveni și genele P53, PTEN, ATM, BRIP1, PALB2, CHEK2, precum și peste 70 de SNP care sunt mai comune la bolnavii cu cancer de sân. Apoi, în 1971, Alfred Knudson a arătat că nu este suficientă o singură mutație pentru a produce cancerul. El a arătat că o singură alelă RB mutantă nu poate produce cancerul. Pentru apariția retinoblastomului, este necesară și mutația celei de-a doua alele RB. Apoi, aceeași genă poate suferi foarte multe mutații posibile. Spre exemplu, gena BRCA1 poate suferi peste 800 de mutații posibile. Evident că nu toate mutațiile vor produce cancer. Dar faptul că aceeași genă poate suferi mai multe mutații posibile face ca aceleași forme de cancer să aibă o

structură moleculară foarte diferită, ceea ce explică răspunsurile foarte diferite la tratament ale acelorași forme de cancer. Harold Varnus și Michael Bishop (4) au arătat în 1975 că în toate celulele noastre se află niște gene oncogene sau protooncogene, așa cum ar fi gena SRC, care este asemănătoare cu gena virusului care produce sarcomul găinilor. Dacă aceste gene vor fi alterate sau vor fi amplificate, după cum vom vedea, prin intermediul unor mecanisme epigenetice, va putea apărea cancerul. Pe lângă genele oncogene, în genomul nostru se află și niște gene antioncogene, așa-numitele gene supresoare, cum sunt genele BRCA1 și BRCA2, care nu sunt gene oncogene, ci unele supresoare, care se opun apariției cancerului, intervenind în procesul de reparare a ADN, sau gena p53, care intervine în apoptoza celulelor canceroase.

În sfârșit, în ultimul timp, s-a constatat că, pe lângă genele care un rol foarte important, în apariția cancerului mai intervin și niște mecanisme epigenetice, care reglează activitatea genelor fără a interveni în structura ADN. Mecanismele epigenetice pot interveni prin metilarea citozinei din apropierea promotorului, blocând sau stimulând astfel activitatea genei respective. Mecanismele epigenetice pot interveni și prin modificarea histonelor din structura cromatinei și prin intermediul unor molecule de ARN noncodant. Mecanismele epigenetice pot controla astfel atât procesul de transcripție, cât și procesul de translație și procesele posttranslaționale. Este evident că, putând bloca sau stimula anumite gene oncogene sau antioncogene, mecanismele epigenetice vor putea interveni într-un mod absolut decisiv în apariția cancerului. De aceea, chiar dacă pacientul are în genomul său o genă oncogenă mutantă, el nu va face cancer dacă mecanismele epigenetice vor bloca gena respectivă. De aceea, foarte mulți cercetători își pun speranța în influența pe care am putea-o avea asupra mecanismelor epigenetice pentru a putea bloca genele oncogene și a le stimula pe cele antioncogene. În acest sens, s-au și descoperit o serie întregă de medicamente epigenetice (5).

Biologia cancerului

Încă de acum 150 de ani, Rudolf Virchow, fondatorul patologiei celulare, a arătat că în cancer are loc o hiperplazie celulară, adică o creștere anormal de mare a numărului de celule, a căror diviziune a scăpat de sub control. Ulterior, s-a constatat că hiperplazia poate fi produsă de foarte multe cauze inflamatorii, in-

fecțioase, hormonale, dar și canceroase. De aceea, hiperplazia diferitelor țesuturi poate fi benignă, așa cum ar fi adenomul de prostată, în care diviziunea celulară se mai află, totuși, sub controlul organismului, sau malignă, cum se întâmplă în cancerul de prostată, în care diviziunea celulară a scăpat de sub control și va duce, în cele din urmă, la moartea organismului.

După cum se știe, diviziunea celulară este un proces necesar care urmărește să înlocuiască celulele care au îmbătrânit sau au suferit anumiți tulburări. Diviziunea celulară este un proces foarte complicat, care se desfășoară în patru faze. În faza S (de sinteză), se produce o copie fidelă a materialului genetic al celulei respective. În faza M (de mitoză), are loc o segregare a tuturor componentelor celulei în cele două celule fiice. Între cele două faze S și M se află câte o fază G1 și o fază G2 (așa-numitele faze gap, de repaos), în timpul cărora celula se pregătește pentru finalizarea fazei S și, respectiv, a fazei M (6).

Declanșarea diviziunii celulare este determinată, de obicei, de niște factori de creștere, care inițiază o cascadă de evenimente în care sunt implicate foarte multe molecule, cum sunt ciclilinele și kinazele dependente de cicliline. S-au descris foarte multe tipuri de cicliline, printre care și ciclilinele D, care intervin în faza G1 și stimulează începutul unui nou ciclu celular, ciclilinele E, care intervin în fazele G1-S pentru a iniția procesul de replicare a ADN, ciclilinele B, care intervin în faza M și care controlează segregarea cromozomilor în cele două celule fiice.

Ciclilinele activează niște kinaze dependente de cicliline, care îndeplinesc, de fapt, procesele care au loc în timpul diviziunii celulare. Celulele noastre conțin cel puțin nouă tipuri de kinaze dependente de cicliline, dintre care doar patru sunt implicate în diviziunea celulară. Fiecare ciclilină activează o anumită kinază. Spre exemplu, ciclina D activează Cdk4, ciclina E activează Cdk2, iar ciclina B activează Cdk2 (7).

Pentru a asigura o diviziune corectă, ciclul celular dispune de niște puncte de control, așa cum ar fi punctul de control de la nivelul trecerii din faza G1 în faza S. La nivelul acestui punct, se verifică dacă materialul genetic are anumite erori și dacă starea mediului extern este favorabilă diviziunii celulare. La punctul de control de la nivelul trecerii din faza G2 în faza M, se verifică dacă materialul genetic fost perfect replicat corect și dacă echipamentul mitotic este în stare de funcționare. Iar în timpul mitozei M se verifică dacă atașarea cromozomilor s-a făcut corect.

Pe lângă ciclilinele și kinazele dependente de cicliline, care stimulează diviziunea celulară, mai există și o mulțime de molecule care inhibă diviziunea celulară, așa cum ar fi moleculele din familia INK4 și familia CIP/KIP. Genele care sintetizează aceste molecule ar fi, de fapt, niște gene supresoare, anticancerigene. Este evident că mutația genelor care sintetizează ciclilinele, kinazele dependente de cicliline și proteinele inhibitoare poate duce la tulburarea procesului de diviziune celulară și la apariția cancerului. Așa, spre exemplu, mutația genei care sintetizează gena p53, care stimulează siteza proteinei p21CIP1, care inhibă ciclina Cdk2 și care inhibă, la rândul ei, diviziunea celulară va duce la apariția cancerului, prin scoaterea din funcțiune a unui mecanism inhibitor al diviziunii celulare. De aceea, mutația genei p53 este întâlnită în peste 50% dintre cancerurile de sân, cancerurile pulmonare, cancerurile cerebrale, osteosarcomele și așa mai departe (8).

Prin mutația unor gene care intervin în diviziunea celulară se ajunge la o celulă mutantă. Iar dacă această celulă va putea da naștere la alte celule mutante, care au scăpat de sub control, se va putea ajunge, după cum a arătat P.C. Nowell, în 1971, la o clonă canceroasă. Cercetările au arătat că, de obicei, toate celulele dintr-o tumoră canceroasă prezintă aceleași modificări ale cariotipului. Numeroase cercetări experimentale au arătat că toate celulele unei tumori maligne iau naștere din aceeași celulă mutantă, care nu se mai supune controlului și va da naștere la o tumoră. De asemenea, în leucemia mieloidă cronică, în toate celulele canceroase va fi prezent cromozomul Philadelphia (9).

Deși teoria clonală se bucură de mare interes, s-au descoperit, totuși, și canceruri policlonale, în care celulele canceroase prezintă diferite modificări genetice. În aceste cazuri, se crede că este vorba fie de mai multe tipuri de cancer, fie de modificări genetice care au apărut ulterior în populația celulelor canceroase.

Dar cancerul nu ar fi chiar atât de periculos dacă nu ar avea tendința de a coloniza întreg organismul, scoțând din funcțiune organele vitale ale organismului. Totuși, este important să remarcăm că, de multe ori, metastazele prezintă modificări genetice diferite față de tumora primară.

Evident că, pentru a se dezvolta mult mai rapid, celulele canceroase au nevoie de suficiente substanțe plastice și energetice. Iar pentru a obține aceste substanțe, ele au nevoie de o vascularizație corespunzătoare. De aceea, odată cu

dezvoltarea tumorii, are loc și un proces de angiogeneză, care să asigure aprovizionarea celulelor canceroase. După ce au primit substanțele necesare, celulele canceroase le prelucrează anaerob, adică având un randament foarte mic, ceea ce duce la epuizarea treptată a organsimului.

Celulele canceroase nu ar reuși să se dezvolte atât de rapid dacă ele nu ar reuși să se susțină de sub controlul mecanismelor imunitare, care au rolul de a sesiza și de a înlătura toate structurile străine sau modificate de la normal. Dar, deși toate aceste condiții – adică mutația unor gene care intervin în diviziunea celulară, scoaterea din funcțiune a mecanismelor de control, asigurarea unei vascularizări suficiente, alimentarea preferențială și toleranța imunitară a celulelor canceroase – par foarte greu de realizat, realitatea arată că aceste condiții se realizează totuși din ce în ce mai frecvent, deoarece incidența cancerului este în continuă creștere. Iar acest lucru nu se poate produce pe seama modificărilor genomului uman, care se produc foarte încet, ci pe seama transformărilor survenite în mediul extern și în stilul de viață, care s-au modificat mult mai rapid. De aceea, majoritatea mutațiilor care intervin în cancerogeneză nici nu sunt moștenite genetic, ci, în proporție de 95%, sunt dobândite în timpul vieții sub acțiunea unor factori de risc interni și externi, așa încât noi suntem victimele propriului nostru stil de viață.

Genetica apariției cancerului

Evident că, după ce Oscar Avery a arătat, prin 1940, că informația genetică se transmite prin intermediul ADN și după descrierea structurii ADN, atenția cercetătorilor a fost orientată spre descoperirea genelor ale căror mutații ar putea produce cancerul. Astfel, în 1986, Stephan Friend descoperă gena RB, a cărei mutație poate produce retinoblastomul. În 1989, Bert Vogelstein descoperă gena p53, a cărei mutație este întâlnită în peste 50% dintre tumorile canceroase. În 1990, Mary-Claire King descoperă faptul că gena BRCA1, a cărei mutație poate produce cancerul de sân, este situată pe cromozomul 17. În 1991, se descoperă gena APC, a cărei mutație poate duce la apariția cancerului de colon. Iar, în 1994, Mark Skolnick reușește să izoleze gena BRCA1, iar în 1995 și gena BRCA2 situată pe cromozomul 13 și, astfel, a apărut o teorie genetică a cancerului (10).

Menționăm încă o dată că, în 1975, Harold Varnus și Michael Bishop descoperă că în geno-

mul nostru se află o genă SRC, asemănătoare genei virusului sarcomului găinilor, descris de Rous în 1910. Aceasta este o genă oncogenă, sau protooncogenă, care l-a determinat pe Harold Varnus să spună că dușmanul se află chiar în noi (4).

Ulterior, s-a constatat că în genomul nostru se află nu numai niște gene oncogene, ci și niște gene supresoare, adică niște gene antioncogene, așa cum ar cum ar fi gena APC din epiteliul colonic, gena NF1 din celulele Schwann, gena VHL din celulele renale, gena RB, a cărei mutație poate să producă retinoblastomul, gena MEN1, care este implicată în cancerul endocrin, genele BECA1 și BRCA2 implicate în cancerul de sân, cancerul de ovar și cancerul pancreatic. Toate aceste gene intervin, într-un fel sau altul, în inhibarea diviziunii celulare, în repararea ADN și în apoptoza celulelor canceroase care au apărut. Este evident că scoaterea din funcțiune a genelor BRCA1 și BRCA2, care intervin în repararea ADN, sau a genei p53, care facilitează apoptoza celulelor canceroase, va putea duce la apariția cancerului. Iar acest lucru înseamnă că sănătatea celulei va depinde de echilibrul dintre genele oncogene și genele antioncogene (11).

Epigenetica oncologică

În aceste condiții, se pune întrebarea: cine poate influența echilibrul dintre genele oncogene și genele antioncogene? Evident că acest echilibru poate fi influențat în primul rând de mutațiile care tulbură genele care intervin în diviziunea celulară. Și, după cum am văzut, s-au descoperit foarte multe gene mutante care intervin în apariția cancerului. Dar, după cum arată Bert Vogelstein (12), în apariția cancerului trebuie să intervină o succesiune de mutații, care să scoată din funcțiune mai multe gene care intervin în păstrarea echilibrului dintre genele oncogene și genele antioncogene. Așa, spre exemplu, după cum arată S.J., Leedham și N.A., Wright, cancerul de colon debutează cu mutația ambelor alele ale genei APC, care este o genă supresoare, ceea ce duce la apariția unui adenom mic. Apoi, mutația protooncogenei KRAS duce la creșterea adenomului și apariția unui adenom intermediar. Apoi, mutația genelor DCC, DPC4 și SMAD2 duce la creșterea în continuare a adenomului și la apariția unui adenom displazic. Iar mutația genei p53, care mai este denumită și gardianul celulei, duce la apariția unui adenocarcinom. De aceea, cancerul are o evoluție asimptomatică foarte lungă.

S-a constatat că mutațiile genelor care intervin în etiopatogenia cancerului nu produc întotdeauna cancer. Așa, spre exemplu, mutația genelor BRCA1 și BRCA2 crește riscul de cancer de sân până la 80%, iar a cancerului de ovar până la 50%. Dar rămân totuși o serie de femei care, deși sunt purtătoare ale unor gene mutante, totuși, nu fac boala. În aceste cazuri, fie că nu se realizează succesiunea mutațiilor necesare pentru a duce la apariția bolii, fie că anumiți factori blochează pur și simplu genele oncogene. Iar cercetătorii au arătat că există niște factori epigenetici care pot stimula sau inhiba atât activitatea genelor oncogene, cât și activitatea genelor antioncogene, tulburând echilibrul lor, fără a modifica structura ADN (5).

Adică în timp ce genele codifică, prin intermediul codului genetic, structura chimică a proteinelor, care vor avea rolul de enzime, de mesageri chimici, de receptori celulari sau de anticorpi, mecanismele epigenetice stabilesc care gene trebuie să intre în funcțiune pentru a sintetiza proteinele corespunzătoare pentru a putea face față condițiilor foarte variabile – și, de multe ori, chiar foarte ostile – ale mediului înconjurător. În felul acesta, epigenetica ar fi un fel de interfață dintre genom și mediu, care nu numai că nu se opune programului genetic, ci caută să valorifice potențialul genelor pe care le-am moștenit, pentru a putea îndeplini programul genetic în pofida condițiilor foarte variabile ale mediului înconjurător.

Primele observații privind existența unor mecanisme epigenetice care pot regla activitatea genelor, fără a modifica structura ADN, au fost făcute încă din 1950, când s-a constatat că acetilarea histonelor inhibă activitatea genelor adiacente. În 1962, s-a constatat că metilarea ADN scade sinteza enzimatică, ceea ce înseamnă că metilarea ADN inhibă activitatea genelor. În 1964, s-a constatat că și metilarea și acetilarea histonelor influențează activitatea genelor. Adică metilarea și demetilarea ADN pot influența activitatea genelor fără a modifica structura lor (13).

După cum se știe, metilarea joacă un rol deosebit în funcționarea celulei, mai ales în embriogeneză, când se produce imprintingul genomic și diferențierea celulară, pentru menținerea majorității ADN noncodant într-o stare de inactivitate funcțională. Cercetările au arătat că în procesul de malignizare intervine o demetilare foarte importantă a genomului, de până la 30%, mai ales a secvențelor repetitive din genom, care, în mod normal, ar trebui să fie blocate.

Cercetările au arătat că demetilarea din cancer poate interesa și genele protooncogene, care intervin în patogenia cancerului. Așa, spre exemplu, în cancerul de colon s-a constatat o creștere a expresiei genei care sintetizează CDK1, adică o demetilare a unei kinaze ciclin dependente care intervine în diviziunea celulară. În carcinoamele mamare, în carcinoamele pulmonare, în melanoame și în glioblastoame s-a constatat o creștere a expresiei genei care sintetizează CDK4. În mielomul multiplu, în unele cancere pulmonare, în cancerul de ovar și de prostată s-a constatat o creșterea a expresiei a genei care sintetizează CDK5. În cancerul colorectal s-a constatat o creștere a expresiei CDK8 și așa mai departe (14).

Dar, pe lângă demetilarea generală, care poate cuprinde și unele gene oncogene, s-a mai constatat și o hipermetilare aberantă a unor zone din genom, care poate scoate din funcțiune genele supresoare, adică genele anticancerogene (15). Așa, spre exemplu, în unele forme de cancer de sân, s-a constatat o hipermetilare a genei BRCA1, care este o genă reparatoare. În cancerul de colon, s-a constatat o hipermetilare a genei APC. De asemenea, în cancerul de colon s-a constatat o hipermetilare a genei MMR, care intervine în repararea ADN. Dar cel cel mai frecvent întâlnită este hipermetilarea genei p53, care intervine în procesul de apoptoză a celulelor canceroase.

Apoi, s-a constatat că nu numai metilarea și demetilarea ADN, ci și metilarea și acetilarea histonelor, modelarea cromatinei și numeroasele specii de ARN noncodant pot interveni în reglarea genelor, reușind să influențeze proliferarea celulară și apoptoza, care intervin în etiopatogenia cancerului. De aceea, în glioblastoame s-a găsit o creștere a expresiei miR21 și așa mai departe.

Adică apariția cancerului nu este numai rezultatul unor mutații genetice, ci și rezultatul tulburării mecanismelor de reglare epigenetică a celulei. Iar acest lucru este foarte important, deoarece mecanismele epigenetice pot fi mult mai ușor influențate de factorii de mediu, adică de factorii de risc incriminați în etiopatogenia cancerului (16). Așa, spre exemplu, s-a arătat că alimentația necorespunzătoare și fumatul pot influența metilarea și deci funcționarea genelor implicate în patogenia cancerului. De asemenea, s-a arătat că fumatul și aflatoxina, care sunt niște substanțe cancerigene, acționează asupra micro-ARN, care va influența activitatea genelor subiacente și așa mai departe. De aceea, proba-

bil că studierea relațiilor dintre factorii de mediu și epigenom reprezintă cheia rezolvării cancerului (17). În acest sens, este important de remar-

cat că s-au descoperit deja o serie de medicamente epigenetice, care pot acționa supra factorilor epigenetici (18).

BIBLIOGRAFIE

1. **Jemal A., Siegel R., Ward E.** Cancer statistics, *Cancer J Clin.*, 58, 2008, 71-96
2. **Mukhrjee S.** Împăratul tuturor bolilor, Editura ALL, 2011
3. **Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M.** Global Burden of Disease and Risk Factors. New York: Oxford University Press; 2006
4. **Varmus H., Harlow E.** Provocative Questions in Cancer Research, *Nature*, 481, 2012, 436-437
5. **Leberder J.** The meaning of epigenetics, *The Scientist*, 15, 2001, 6
6. **Weinberg R.** The biology of cancer, Garland Science, Taylor and Francis Group, 2007
7. **Malumbres M.** Ciclin-dependent kinases, *Genome Biol.*, 15, 2014, 122
8. **Olinici C.D.** Biologia celulară a cancerului, Editura Medicală, 2010
9. **Greaves M., Maley C.C.** Clonal evolution in cancer, *Nature*, 481, 2012, 306-312
10. **Migliore L., Migheli F., Spisni R.** Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer, *J Biomed Biotechnology*, 2011,
11. **Macleod K.** Tumor suppressor genes, *Curent Opinion Genet. Development*, 10, 2000, 81-93
12. **Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R.** Genetic alteration during colorectal tumor development, *New Engl. J Med*, 319, 1988, 525-532
13. **Holliday R.** Epigenetics: A historical overview, *Epigenetics*, 2, 2006, 76-80
14. **Vlaicu S., Rus H.** Rolul ciclului celular în patogeneza cancerului colorectal, Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2015
15. **Baylin S.B.** Aberant pattern of DNA methylation and gene expression in cancer, *Human Molec Genetics*, 10, 2001, 687-692
16. **Herceg Z.** Epigenetic Mechanisms as an Interface Between the Environment and Genome, *Adv Exp Med Biol*, 903, 2016, 3-15
17. **Liu L., Li Y., Tollefsbol T.O.** Gene-Environment Interactions and Epigenetic Basis of Human Diseases, *Curr. Issues Mol Biol*, 10, 2008, 25-36
18. **Nebbioso A., Carafa V., Benedetti R., Altucci L.** Trials with epigenetic drugs: An update, *Molecular Oncology*, 6, 2012, 657-682