



ARTÍCULO REVISIÓN

Biomarcadores epigenéticos en el diagnóstico del cáncer: avances y desafíos en la medicina de laboratorio

Epigenetic biomarkers in cancer diagnosis: advances and challenges in laboratory medicine

Álvaro Pablo Moina-Veloz ¹✉ , Virginia Monserrath Ortiz-Vásquez ¹ , Diana Carolina Chiluiza-Tubon ¹ , Johan Alexander Maldonado-Carrasco ¹ 

¹Universidad Regional Autónoma de los Andes, Facultad de Medicina, Ambato-Ecuador

Recibido: 22 de mayo de 2025

Aceptado: 25 de mayo de 2025

Publicado: 27 de mayo de 2025

Citar como: Moina-Veloz AP, Ortiz-Vásquez VM, Chiluiza-Tubon DC, Maldonado-Carrasco. JA. Biomarcadores epigenéticos en el diagnóstico del cáncer: avances y desafíos en la medicina de laboratorio. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2025 [citado: fecha de acceso]; 29(2025): e6789. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6789>

RESUMEN

Introducción: los biomarcadores epigenéticos permiten añadir un sistema de modificaciones en el ADN dentro de la información de los genes, los mismo que van a contribuir a que un mismo gen se exprese o no en diferentes tejidos o células del organismo.

Objetivo: definir el comportamiento de los biomarcadores epigenéticos en el diagnóstico del cáncer en cuanto a avances y desafíos en la medicina de laboratorio.

Métodos: se hizo una búsqueda en bases de datos como Pubmed, ScienceDirect y Scielo de artículos publicados desde el 01 de enero de 2023 hasta el 10 de octubre de 2024. Se utilizó el esquema PRISMA para sistematizar esta elección. Finalmente se incluyeron 19 artículos.

Desarrollo: la metilación del ADN, es la marca epigenética más importante debido a su versatilidad de uso para analizar regiones de ADN. En cuanto a la tecnología, se ha implementado el desarrollo de un software epigenético que facilita la ubicación del sitio de metilación. Mediante el análisis de este estudio se ha determinado que la concentración de la hormona β -HCG, muestra una relación directa con la agresividad del cáncer, por lo cual se utiliza la misma como un biomarcador tumoral en varios tipos de cáncer. Con estos precedentes, se prevé que los biomarcadores epigenéticos darán más información sobre la progresión y metástasis del cáncer en el que estos sean aplicados.

Conclusiones: los estudios futuros sobre su función en otros cánceres proporcionarán más información sobre el papel de los biomarcadores epigenéticos en la progresión y la metástasis del cáncer.

Palabras Clave: Biomarcadores; Epigenética; Laboratorio, Salud; Metilación.

ABSTRACT

Introduction: epigenetic biomarkers allow us to add a system of modifications to DNA within the information of genes, which will contribute to whether or not the same gene is expressed in different tissues or cells of the organism.

Objective: define the behavior of epigenetic biomarkers in cancer diagnosis in terms of advances and challenges in laboratory medicine.

Methods: a search was conducted in databases such as PubMed, ScienceDirect, and Scielo for articles published from January 1, 2023, to October 10, 2024. The PRISMA framework was used to systematize this selection. Finally, 19 articles were included.

Development: DNA methylation is the most important epigenetic mark due to its versatility in analyzing DNA regions. Regarding technology, epigenetic software has been developed that facilitates the location of the methylation site. Through the analysis of this study, it has been determined that the concentration of the β -HCG hormone shows a direct relationship with the aggressiveness of the cancer, which is why it is used as a tumor biomarker in various types of cancer. With these precedents, it is anticipated that epigenetic biomarkers will provide more information about the progression and metastasis of the cancer in which they are applied.

Conclusions: future studies on their role in other cancers will provide further insight into the role of epigenetic biomarkers in cancer progression and metastasis.

Keywords: Biomarkers; Epigenomics; Laboratory; Health; Methylation.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones epigenéticas, especialmente la metilación del ADN, son fundamentales en la patogénesis del cáncer y pueden manifestarse en etapas tempranas, anticipando eventos transformadores tumorales clásicos. Entre las alteraciones reconocidas en tumores, se destaca el silenciamiento por hipermetilación de islas CpG en promotores de genes supresores. La metilación del ADN, ampliamente estudiada, se analiza mediante diversas técnicas, desde enzimas de restricción hasta secuenciación de alto rendimiento. Estos cambios epigenéticos ofrecen blancos terapéuticos prometedores para el diagnóstico y tratamiento del cáncer, y también tienen potencial como biomarcadores.

Entre las alteraciones epigenéticas más reconocidas en los tumores está el silenciamiento asociado a hipermetilación de islas CpG en los promotores de los genes supresores como CDKN2A y RASSF1. Aunado a esto, los miRNAs también pueden actuar como supresores u oncogenes en diferentes tipos de cáncer. Es por esto que, las modificaciones epigenéticas son un componente importante en la etiología del cáncer y debido a su reversibilidad constituyen blancos terapéuticos prometedores para diagnóstico o tratamiento y potencial como posibles biomarcadores.⁽¹⁾

Con el desarrollo del Proyecto Genoma Humano se completó la información sobre la organización estructural de todas las secuencias del ADN de nuestro genoma, dotado de un total aproximado de 25.000 genes, con un amplio repertorio de alelos en muchos de ellos. Las alteraciones de muchos de estos genes son causa de determinadas enfermedades, cuya recopilación y descripción puede ser consultada en la base de datos OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), a cargo del Dr. Victor A. McKusick, de la Facultad de Medicina de la Universidad John Hopkins de Baltimore.⁽²⁾

Por ello se ha hecho necesario desarrollar nuevas pruebas analíticas para identificar los cambios epigenéticos a través de unos biomarcadores moleculares relacionados con el estado activo o silenciado de las regiones en que se encuentran los genes candidatos y así facilitar el diagnóstico de las patologías debidas a estas modificaciones y la adopción de estrategias de tratamiento.⁽³⁾

En esta dirección se están desarrollando numerosas investigaciones y ensayos con el fin de detectar los cambios en la metilación de las citosinas, la acetilación de las histonas o la presencia de los micro-ARNs, relacionados con determinadas patologías, cuya manifestación puede ser revelada con anterioridad a la emergencia de la enfermedad, incluido el cáncer con carácter general.⁽⁴⁾

La importancia que tienen los biomarcadores en el área biomédica para el desarrollo de tecnologías que permiten el diagnóstico temprano y tratamiento de enfermedades como el cáncer. Se recalcan tres de los biomarcadores para el cáncer que han demostrado ser efectivos para su tratamiento: el antígeno prostático específico (PSA), el cuál es de suma importancia al determinar recurrencias de cáncer de próstata y evaluar la respuesta al tratamiento, el micro ARN (miARN), el cual se muestra alterado en células cancerígenas, y la hormona β -HCG.⁽⁵⁾

Se examinan los últimos avances en la investigación sobre la patogénesis del cáncer y sus nuevas terapias, revelando la importancia de la investigación científica en la región y su contribución al conocimiento oncológico. Los resultados resaltan la identificación de nuevos objetivos terapéuticos, una mayor comprensión de los mecanismos moleculares y la identificación de posibles biomarcadores.⁽⁶⁾

Por la importancia del tema el objetivo de la presente investigación es el de definir el comportamiento de los biomarcadores epigenéticos en el diagnóstico del cáncer en cuanto a avances y desafíos en la medicina de laboratorio.

MÉTODOS

Se hizo una búsqueda en bases de datos como Pubmed, ScienceDirect y Scielo con las siguientes palabras clave y conectores biomarcadores; epigenética; laboratorio, salud; metilación. " de artículos publicados desde el 01 de enero de 2023 hasta el 10 de octubre de 2024. Se recolectaron 1044 artículos relacionados con el tema, de los cuales se hizo una evaluación y se descartaron 400 por no cumplir los objetivos del tema, 349 por no tener acceso abierto, y 257 por no cumplir con los criterios de inclusión. Se utilizó el esquema PRISMA para sistematizar esta elección. Finalmente se incluyeron 19 artículos, de donde se recolectó información de la introducción, desarrollo y conclusiones. Los estudios incluidos son artículos de revisión, estudios observacionales, metaanálisis y ensayos clínicos.

DESARROLLO

Metilación del ADN

La metilación del ADN tiene lugar predominantemente en las regiones ricas en genes del genoma, incluido el ADN satélite y los dos tipos principales de secuencias repetidas dispersas, unas cortas, denominadas Alu o SINES (Short Interspersed Transposable Elements), de 100-300 pb, y otras largas, denominadas L1 o LINES (Long Interspersed Transposable Elements), de 6.000 a 8.000 pb. Las secuencias Alu y L1 corresponden a un tipo de retrotransposones carentes de las regiones terminales largas o LTR, presentes en los extremos de otros elementos móviles.⁽⁷⁾

En su lugar poseen un extremo que asemeja las típicas colas de poli-Adenina de los transcritos de los genes tras su procesamiento, por la abundancia de pares de bases A-T. En el genoma humano se supone la existencia de unas 50.000 copias de secuencias LI por complemento haploide, lo que representa entre el 3,5 % y el 13,5 % de la masa total del genoma (640 Mb en el total del genoma). Además, hay más de 2.000.000 de copias de elementos Alu dispersas por todos los cromosomas, lo que supone un 20 % de la masa total del genoma (420 Mb en el total del genoma humano). Los elementos Alu tienden a encontrarse en regiones ricas en pares de bases GC y los elementos LI se localizan preferentemente en regiones ricas en AT.⁽⁷⁾

En la proximidad de los genes de los genomas de los vertebrados, hay unas regiones conocidas como «islas CpG», que se encuentran en posición cis, aguas arriba de la región 5' de los promotores y que constituyen las zonas de acción de los activadores (enhancers) y silenciadores de la expresión. Estas regiones se extienden además por las regiones UTR (transcribibles no traducibles) y el exón 1 y corresponden a secuencias de más de 500 pb, con un contenido en GC = 55 %, y una proporción de CpG observada respecto a la esperada de = 0,65 (15). Las islas CpG se pueden utilizar para la búsqueda y anotación de genes en los estudios de la genómica de nuevas especies, al constituir un indicador de la presencia de las regiones co-dificantes y dada su distinción de los pseudogenes que son genes inactivos por deterioro de sus secuencias.⁽⁸⁾

• Proceso de metilación del ADN

La modificación epigenética en la molécula del ADN se produce por la adición enzimática de un grupo metilo al carbono 5 de la citosina. La mayoría de las 5-metilcitosinas (5mC) en el ADN de mamíferos están presentes en los dinucleótidos -CpG-35'.⁽⁸⁾

• Establecimiento de los patrones de metilación

Un prerrequisito para entender las funciones de la metilación del ADN es conocer la existencia de patrones heredables del estado de metilación en el genoma. Los patrones de metilación en las células somáticas son generalmente estables y heredables, sin embargo, son reprogramados ampliamente en las células germinales y durante el desarrollo embrionario temprano, siendo la metilación de *novo* particularmente activa en estos estadios.⁽⁹⁾

En general, el genoma de las células germinales femeninas se encuentra menos metilado que el de las masculinas. El patrón de metilación de los gametos es borrado por una desmetilación generalizada cerca del estadio celular. A partir de entonces, la metilación del ADN adquiere patrones específicos durante el desarrollo embrionario y se establece el patrón de metilación de las células somáticas.⁽⁹⁾

• Maquinaria celular de la metilación

La metilación del ADN es un proceso dinámico eficientemente regulado, las secuencias no metiladas pueden ser metiladas y los grupos metilo pueden perderse, por lo que los patrones de metilación de las células somáticas son el resultado de ambas actividades, metilación y desmetilación.

La reacción de metilación del ADN es catalizada por las ADN metiltransferasas e involucra la transferencia del grupo metilo de la S adenosil- L-metionina al carbono 5 de la citosina. En células de mamífero se han identificado tres enzimas diferentes que llevan a cabo esta reacción y se han clasificado en dos grupos: las ADN metiltransferasas de mantenimiento (DNMT1) y las metilasas de novo (DNMT3A y DNMT3B).⁽¹⁰⁾

La acción de las ADN metiltransferasas de mantenimiento ocasiona que el ADN sea metilado al inicio de la replicación. Sólo la cadena nueva es metilada, y por esta razón los patrones son heredados de una manera semiconservativa y pueden ser perpetuados en la población celular. En el ratón, la DNMT1 tiene una preferencia de cinco a 30 veces mayor por sustratos hemimetilados, por lo que se le asignó una función en el mantenimiento de los patrones de metilación. Esta enzima se expresa de forma ubicua en los tejidos somáticos y su principal actividad se observa durante la replicación del ADN, interactuando con el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), la proteína que ancla a la ADN polimerasa en la horquilla de replicación.⁽¹¹⁾

• Funciones de la metilación

La metilación del ADN constituye un marcador epigenético que identifica la cadena molde durante la replicación del ADN y el origen parental de regiones improntadas, regula a los transposones, la impronta genómica y la expresión génica. La metilación en regiones no codificantes, como la heterocromatina centromérica, parece ser crucial para mantener la conformación e integridad de los cromosomas, además la metilación constituye un mecanismo de defensa del genoma contra elementos genéticos móviles.⁽¹²⁾

• Represión transcripcional

Existen dos mecanismos por los cuales la metilación bloquea la transcripción. La 5mC inhibe la unión de ciertos factores de transcripción que contienen secuencias CpG en sus sitios de reconocimiento. Por ejemplo, modifica las actividades de unión de factores de transcripción como: E2F, CREB, AP2, cMyc/ Myc y NFκB. El otro mecanismo es más general e involucra proteínas o complejos proteicos que se unen específicamente a CpG metilados y bloquean indirectamente la unión de los factores de transcripción al limitar su acceso a los elementos reguladores. Estas proteínas contienen dominios conservados de unión a ADN metilado (MBD, methyl binding domain).⁽¹³⁾

Generalmente, las regiones de actividad genética, las islas CpG están desmetiladas y los genes están dispuestos para su expresión bajo la acción de los activadores de la transcripción. Por el contrario, cuando se produce la metilación del ADN en estas regiones se reprime directamente la transcripción de los genes, debido a la inhibición del anclaje de los factores de transcripción e indirectamente por el reclutamiento de proteínas de unión a los lugares CpG metilados. Como consecuencia se desencadena una remodelación de la cromatina asociada a la represión de la actividad génica. Se sabe poco respecto a cómo se dirige la metilación del ADN en regiones específicas, aunque se supone que el mecanismo molecular incluye la interacción entre las ADN metiltransferasas y una o más proteínas asociadas a la cromatina.⁽¹⁴⁾

En la Tabla 1 se registra la incidencia de la aplicación de mecanismos epigenéticos en funciones normales y alteradas

Tabla 1. Incidencia de mecanismos epigenéticos y sus consecuencias.

Funciones normales reguladas por mecanismos epigenéticos		Funciones alteradas reguladas por mecanismos epigenéticos	
Organización de la cromatina	Control de estados activo o silenciado de genes en células embrionarias somáticas	Hipermetilación del ADN	Provoca la condensación de la cromatina y el silenciamiento de los genes
Metilación específica del ADN y modificaciones de las histonas	Control de patrones epigenéticos gen-específicos y tejido-específicos	Hipometilación del ADN	Activación de oncogenes; movilización de elementos transponibles, y como consecuencia inestabilidad de los cromosomas
Silenciamiento de elementos repetidos	Correcto ordenamiento de la cromatina y mantenimiento de los patrones de expresión	Mutaciones en las citosinas metiladas	Alteraciones de la expresión génica
Impronta genómica	Esencial para el desarrollo	Defectos en la impronta	Pérdida de identidad parental
Inactivación de un cromosoma X en las hembras de mamíferos (lyonización)	Compensación de dosis génica entre machos y hembras		

Nota. Información obtenida del estudio "DNA hypomethylation can activate Xist expression and silence X-linked genes."

Fuente: Panning & Jaenisch,⁽¹⁴⁾

También se ha demostrado que ciertos microARN (miARN), principalmente aquellos que silencian los genes supresores de tumores y se presentan en un mayor número de copias, promueven la oncogénesis. Múltiples patrones de estos factores epigenéticos ocurren específicamente en ciertas neoplasias malignas, lo que permite su uso potencial como biomarcadores. Esta revisión indicados en la tabla 2 se presenta ejemplos de pruebas para cada grupo de factores epigenéticos que están actualmente disponibles o en desarrollo para su uso en la detección temprana, la predicción, el pronóstico y la respuesta al tratamiento del cáncer. Se destaca la disponibilidad de biomarcadores sanguíneos, ya que permiten reducir la invasividad del muestreo y simplificar el procedimiento de muestreo. El artículo destaca el papel de la epigenética como elemento crucial del futuro diagnóstico y terapia del cáncer como una opción prometedora ante la detección.⁽¹⁵⁾

Tabla 2. Metilación: biomarcadores pronósticos y predicciones con utilidad diagnóstica.

Metilación	Pronóstico	Predicción	Diagnóstico invasivo/ no invasivo	Material biológico	Indicador de cáncer
<i>MLH1</i> Hipometilación	+	-	Invasivo	FFPE	Colon
<i>MGMT</i> Hipermetilación	+	+	Invasivo	FFPE	Glioblastoma
<i>IDH1 p.R132H</i> y <i>MGMT</i> hipermetilación	+	-	Invasivo	FFPE	Glioblastoma
<i>RB1</i> Hipermetilación	+	-	Invasivo	FFPE	Retinoblastoma
<i>GSTP1, RASSF1, APC</i> en estado de metilación	+	-	Invasivo	FFPE	Próstata
<i>SEPT9</i>	+	-	No invasivo	Sangre	Colon
<i>MGMT-STP27</i>	-	+	Invasivo	FFPE	Oligodendrogliomas y oligoastrocitomas
<i>ESR1</i>	-	+	No invasivo	Sangre	Pulmón
<i>ZNF331</i>	+	-	Invasivo	FFPE	Colon
<i>SALL1</i>	-	+	Invasivo	FFPE	Cabeza y cuello

Nota. Información obtenida del estudio "Prognostic and Predictive Epigenetic Biomarkers in Oncology".
FFPE formalin-fixed paraffin-embedded cancer tissue.

Fuente: Kamińska, K., et al.,⁽¹⁵⁾

La importancia de estudiar el rol de los biomarcadores epigenéticos en el diagnóstico de cáncer, como la metilación del ADN, es muy relevante puesto que en recientes investigaciones se ha permitido conocer la relación existente entre la metilación del ADN y la modificación de la maquinaria de las histonas, demostrando además la participación potencial de pequeñas moléculas de ARN generadas por la maquinaria de interferencia del ARN.⁽¹⁶⁾

Mediante los resultados expuestos en la tabla 1, se determinó cómo inciden los mecanismos epigenéticos en dos ámbitos, como son las funciones normales y alteradas. Esta información se sustenta con lo expuesto en estudios de las modificaciones epigenéticas del genoma que regulan muchos procesos celulares: facilitan la expresión específica de los genes necesarios de cada tejido; aportan un mecanismo robusto para el silenciamiento genético a largo plazo de una actividad transcripcional no conveniente de genes no específicos de cada tejido, ya desde el desarrollo embrionario; contribuyen a la expresión correcta de un cromosoma X en las mujeres, al inhibir la actividad del segundo mediante el proceso de la Lyonización, que representa un mecanismo compensador de la dosis génicas con relación a los varones que solo poseen un cromosoma X.⁽¹⁷⁾

Dentro del estudio, descubrimiento y análisis de nuevos biomarcadores se ha identificado que el desarrollo y la progresión del cáncer están determinados por la interacción dinámica entre el tumor y su huésped. Los tumores pueden desencadenar una respuesta inmunitaria antitumoral adaptativa y, como es el caso en el cáncer colorrectal, el Immunoscore (que mide las densidades de células T CD3+ y células T citotóxicas CD8+ en el centro del tumor y el margen invasivo) se ha convertido en un predictor prometedor de pronóstico. En un gran estudio internacional de más de 2600 pacientes, el valor pronóstico del Immunoscore superó al de la clasificación TNM.⁽¹⁸⁾

CONCLUSIONES

Los estudios futuros sobre su función en otros cánceres proporcionarán más información sobre el papel de los biomarcadores epigenéticos en la progresión y la metástasis del cáncer.

Financiamiento

Los autores no recibieron ningún tipo de financiamiento para la realización de la investigación

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto

Contribución de Autoría

ÁPMV: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación.

VMOV: metodología, administración del proyecto, software.

DCChT: supervisión, validación, visualización.

JAMC: redacción borrador-original.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gonzalo V, Castellvi S, Balaguer F, Pellise M, Ocaña T, Castells A. Epigenética del cáncer. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. 2008 Enero [Citado 20/04/2025]; 31(1): 37-45. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-epigenetica-del-cancer-S0210570508712585>
2. McKusick V. *Mendelian Inheritance in Man: A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders* [Internet]. 12ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore; 1998 [cited 20/04/2025]. Disponible en: <https://www.press.jhu.edu/books/title/1971/mendelian-inheritance-man?srsId=AfmBOorF627dF-sMXpVaacgtp9BMbRjGBAY0zEl1Ohv5GtW0C0gunoUn>
3. De la Barreda N. Biomarcadores epigenéticos [Internet]. Departamento de Biología Celular y Genética. Universidad de Alcalá; 2019 [cited 20/04/2025]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/230313383.pdf>
4. Plönes T, Engel-Riedel W, Stoelben E, Limmroth C, Schildgen O, Schildgen V. Molecular Pathology and Personalized Medicine: The Dawn of a New Era in Companion Diagnostics Practical Considerations about Companion Diagnostics for Non-Small-Cell-Lung-Cancer. *Journal of Personalized Medicine* [Internet]. 2016 [Citado 20/04/2025]; 6(1): 3. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4426/6/1/3>
5. Camacho Sánchez M, Leandro-Vargas LA, Mendoza Salas M, Meza Gutiérrez N, Montero-Zúñiga F. Biomarcadores en el diagnóstico temprano y tratamiento de cáncer. *TM* [Internet]. 6 de marzo de 2023 [citado 20/04/2025]; 36(2): 109-117. Disponible en: https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/6002

6. Godoy Jimenez BL. Mecanismos moleculares implicados en la Patogénesis del Cáncer: nuevos objetivos Terapéuticos. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar* [Internet]. 2023 [cited 20/04/2025]. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/5677/8572>
7. Bock C, Walter J, Paulsen M, Lengauer T. CpG island mapping by epigenome prediction. *PLoS Comput Biol* [Internet]. 2007 Jun [Citado 20/04/2025]; 3(6): e110. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17559301/>
8. Rodríguez Dorantes M, Téllez Ascencio N, Cerbón MA, López M, Cervantes A. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Rev. invest. clín.* [Internet]. 2004 Feb [citado 20/04/2025]; 56(1): 56-71. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000100010&lng=es.
9. Kafri T, Ariel M, Brandeis M, Shemer R, Urven L, McCarrey J, et al. Developmental pattern of gene-specific DNA methylation in the mouse embryo and germ line. *Genes Dev* [Internet]. 1992 May [citado 20/04/2025]; 6(5): 705-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1577268/>
10. Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell* [Internet]. 1999 Oct 29 [citado 2025 Mayo 23]; 99(3): 247-57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10555141/>
11. Doerfler W, Kruczek I, Eick D, Vardimon L, Kron B. DNA methylation and gene activity: the adenovirus system as a model. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* [Internet]. 1983 [citado 20/04/2025]; 47 Pt 2: 593-603. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6305579/>
12. Bird AP, Wolffe AP. Methylation-induced repression--belts, braces, and chromatin. *Cell* [Internet]. 1999 Nov 24 [citado 20/04/2025]; 99(5): 451-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10589672/>
13. Höller M, Westin G, Jiricny J, Schaffner W. Sp1 transcription factor binds DNA and activates transcription even when the binding site is CpG methylated. *Genes Dev* [Internet]. 1988 Sep [citado 20/04/2025]; 2(9): 1127-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3056778/>
14. Panning B, Jaenisch R. DNA hypomethylation can activate Xist expression and silence X-linked genes. *Genes Dev* [Internet]. 1996 Aug 15 [citado 20/04/2025]; 10(16): 1991-2002. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8769643/>
15. Kamińska K, Nalejska E, Kubiak M, Wojtysiak J, Żoła Ł, Kowalewski J, et al. Prognostic and Predictive Epigenetic Biomarkers in Oncology. *Mol Diagn Ther* [Internet]. 2019 Feb [citado 20/04/2025]; 23(1): 83-95. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6394434/>

-
16. Davies M, Sato T, Ashoor H, Hou L, Liloglou T, et al. Plasmaprotein biomarkers for early prediction of lung cancer. *BioMedicine* [Internet]. 2023 [citado 20/04/2025]; 93(104686). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(23\)00251-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(23)00251-7/fulltext)
17. Krisann O, Marconi V, Zeyuan W, Ke C, Monty M, et al. Epigenetic biomarkers of ageing, physiological frailty, and mortality in people with HIV: a longitudinal cohort study. *The Lancet Healthy Longevity* [Internet]. 2022 [citado 20/04/2025]; 3(S4). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568\(22\)00065-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568(22)00065-4/fulltext)
18. Väyrynen J. Multiplex immunofluorescence for tumour immunebiomarker discovery. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2024 [citado 20/04/2025]; 25(2): 151-152. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(23\)005831/abstract#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)005831/abstract#%20)