

# Rol del Consumo de Alcohol y Antioxidantes sobre la Metilación Global del ADN y Cáncer

Role of Alcohol Consumption and Antioxidants on Global Methylation of DNA and Cancer

Cristian Sandoval<sup>1,2,3</sup>; Bélgica Vásquez<sup>4</sup>; Vanessa Souza-Mello<sup>5</sup>; Carlos Alberto Mandarim-de-Lacerda<sup>5</sup> & Mariano del Sol<sup>1,6</sup>

SANDOVAL, C.; VÁSQUEZ, B. SOUZA-MELLO, V.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A. & DEL SOL, M. Rol del consumo de alcohol y antioxidantes sobre la metilación global del ADN y cáncer. *Int. J. Morphol.*, 36(1):367-372, 2018.

**RESUMEN:** El alcoholismo es una enfermedad crónica recidivante asociada a disfunción psicológica, social y física. El alcohol no sólo es una droga adictiva, también produce alteraciones en las actividades y funciones de múltiples sistemas y órganos. Actualmente, diversos estudios demuestran que el ambiente puede modular la expresión génica del ADN mediante mecanismos epigenéticos, sugiriendo de esta manera, que el consumo de alcohol es un factor que puede alterar los patrones epigenéticos y, por lo tanto, los niveles de expresión génica. La metilación del ADN es un proceso epigenético que participa en la regulación de la expresión génica, impidiendo la unión de factores de transcripción y propiciando la estructura cerrada de la cromatina. En este sentido, los cambios en la metilación del ADN se reconocen como una de las formas más comunes de alteración molecular en la dependencia al alcohol y los procesos neoplásicos humanos. El alcohol puede ser un factor importante en la iniciación del cáncer, aumentando la expresión de ciertos oncogenes o reprimiendo la capacidad de las células para reparar el ADN, lo que aumenta la probabilidad de que se produzcan mutaciones oncogénicas. Sin embargo, los mecanismos exactos de la patogénesis del cáncer ligada al consumo de alcohol aún permanecen sin ser dilucidados. Por lo anterior, el objetivo de la presente revisión fue describir los mecanismos de metilación del ADN y su relación con el consumo de alcohol y cáncer.

**PALABRAS CLAVE:** Epigenética; Metilación global; ADN; Alcohol.

## INTRODUCCIÓN

El alcoholismo es una enfermedad crónica recidivante, con adicción psicológica y física que afecta alrededor 10 % de la población mundial (Hegde *et al.*, 2000). Se ha descrito que millones de personas en todo el mundo tienen trastornos relacionados con el consumo de alcohol (Harper, 2009). En efecto, se producen alrededor de 3,3 millones de muertes en el mundo atribuibles al consumo de alcohol (WHO).

El alcohol es una droga adictiva, que altera las actividades y funciones de múltiples sistemas y órganos, produciendo una serie de consecuencias perjudiciales para la salud; tales como: cáncer, enfermedades del corazón e hígado, una variedad de déficits neurológicos, cognitivos y del comportamiento. Asimismo, estudios epidemiológicos

han sugerido que niveles reducidos de folato en el cuerpo incrementan el riesgo de varios tipos de cáncer, incluyendo: vía respiratoria y digestiva superior, pulmón, esófago, estómago, colon, recto, próstata y mamas (Kim, 1999, 2004). Los alcohólicos crónicos con frecuencia sufren de desnutrición, lo que se traduce en agotamiento de lipotrópicos (Seitz & Stickel, 2007). De esta manera, la falta de nutrientes en los grandes bebedores de alcohol, posiblemente, podría resultar en producción alterada de S-adenosilmetionina (SAME), dando lugar a cambios en la metilación del ADN. Además, el consumo de etanol produce trastornos en la expresión génica de las vías reguladoras de la señalización celular, afectando los factores de transcripción y la regulación genética de la respuesta al estrés, la organización del citoesqueleto, la unión

<sup>1</sup> Programa de Doctorado en Ciencias Morfológicas, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

<sup>2</sup> Centro de Investigación en Morfología Aplicada (CIMA), Facultad de Odontología, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

<sup>3</sup> CONICYT-PCHA/Doctorado Nacional/2015-21150991.

<sup>4</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Tarapacá, Arica, Chile.

Laboratorio de Morfometría, Metabolismo y Enfermedades Cardiovasculares, Centro Biomédico, Instituto de Biología, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>6</sup> Centro de Excelencia en Estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

Financiado por: Proyecto DIUFRO DI16-0132.

de ácidos nucleicos y la epigenética (Miranda *et al.*, 2010; Awofala, 2011). Sin embargo, cabe señalar que la aparición de una patología como consecuencia del consumo del alcohol, dependerá de varios factores, incluyendo cantidad y calidad de alcohol consumido y patrones de consumo (Rehm *et al.*, 2010a,b).

En la actualidad, los efectos del alcohol en los individuos adultos y en desarrollo, pueden ser explicados mediante numerosos mecanismos. El alcohol puede ser un factor importante en la iniciación del cáncer, aumentando la expresión de ciertos oncogenes o reprimiendo la capacidad de las células para reparar el ADN, lo que aumenta la probabilidad de que se produzcan mutaciones oncogénicas. Sin embargo, las bases moleculares exactas de los mecanismos involucrados en la patogénesis del cáncer ligada al consumo de alcohol, aún permanecen sin ser dilucidadas. Por lo anterior, el objetivo de la presente revisión fue describir los mecanismos de metilación del ADN, su relación con el consumo de alcohol y cáncer.

**Mecanismos epigenéticos.** El término epigenética puede ser definido como el estudio del conjunto de cambios heredables en el patrón de expresión génica que no implican alteración de la secuencia del ADN, debido a la utilización selectiva, activación o inactivación, de la información genética (Nakao, 2001; Esteller, 2005; Herráez, 2012). Aunque la secuencia de ADN es bastante permanente, las modificaciones epigenéticas son dinámicas durante toda la vida y pueden ser fuertemente influenciadas por factores externos (Reik *et al.*, 2001). En este sentido, se ha demostrado que el ambiente puede modular la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos (Hewagama & Richardson, 2009; Anderson *et al.*, 2012), que incluyen remodelación de la cromatina, modificación de las histonas, regulación de ARN no codificante, microARN, y metilación del ADN, cuyo rol es esencial en la regulación génica de mamíferos (Matzke & Birchler, 2005).

**Metilación del ADN.** La metilación del ADN es un proceso epigenético que participa en la regulación de la expresión génica, impidiendo la unión de factores de transcripción y propiciando la estructura cerrada de la cromatina. Durante las etapas de desarrollo, la mayoría de los genes presentes en los tejidos no están metilados (activos), mientras que, en células adultas más del 50 % de las islas citosina-guanina (CpG) están metiladas (inactivas) (Bird, 2002; Wilson, 2008). En general, la hipermetilación está involucrada con el silenciamiento de genes y la hipometilación con la sobreexpresión de ciertos genes. En condiciones normales, las ADN-metiltransferasas (DNMTs) catalizan la transferencia de grupos metilo (CH<sub>3</sub>) provenientes de SAME, a los sitios CpG del ADN.

En mamíferos, la única modificación epigenética de la molécula de DNA es producida por la adición covalente de un grupo CH<sub>3</sub> de SAME, a la posición 5 del nucleótido de citosina del dinucleótido CpG, en una reacción catalizada por DNMTs. Posterior a la donación del grupo CH<sub>3</sub>, SAME se convierte en S-adenosilhomocisteína (SAH). La metilación del ADN tiene lugar principalmente en los sitios CpG, secuencias de nucleótidos que consisten en una citosina seguida por una guanina. Los sitios CpG se pueden encontrar en baja frecuencia en todo el genoma, pero se acumulan en las denominadas islas CpG, que se encuentran principalmente en las regiones promotoras de genes cerca del sitio de inicio de la transcripción. Estas islas se definen como regiones de ADN mayores a 200 bases con contenido CpG  $\geq 50$  % (en mamíferos, oscilan entre 300-3000 pares de bases). Así, cuando regiones ricas en dinucleótidos CpG están ubicadas en las regiones promotoras de genes, su metilación conduce al silenciamiento de dicho gen, debido a la modificación química del ADN que interfiere con el factor de transcripción y atrae proteínas que contienen sitios de unión a CH<sub>3</sub>, tales como la proteína de unión a metilo CpG 2 (MeCP2), que actúa como represor transcripcional (Jaenisch & Bird, 2003; Nieratschker *et al.*, 2013).

La síntesis de SAME se produce como resultado de un proceso enzimático del metabolismo de un carbono, dependiente de nutrientes (folato, piridoxina, cianocobalamina, colina y betaína) como cofactores. La homocisteína (Hcy) es un aminoácido azufrado y un intermediario relevante en el ciclo de las moléculas de un carbono, donde a través de su remetilación con 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), se produce metionina, la que es convertida por una reacción impulsada por ATP en SAME, donante universal de grupos CH<sub>3</sub> (Selhub, 1999).

Si bien la regulación de la transcripción de genes por medio de la metilación del ADN, juega un papel fundamental en las respuestas fisiológicas, así como en la adaptación del genoma a las exigencias medioambientales, las formas específicas en que los genes interactúan con los factores ambientales para intervenir en el alcoholismo son actualmente desconocidas y objeto de un intenso interés clínico. Además, la metilación del ADN desempeña un papel importante en muchas enfermedades, incluyendo la dependencia del alcohol (Hamid *et al.*, 2009).

**Epigenética y consumo de alcohol.** El consumo excesivo de alcohol se caracteriza por hipometilación global del ADN (Schernhammer *et al.*, 2010) e hipermetilación de ciertos genes, como por ejemplo, el mARN involucrado en la regulación de DNMT3a y DNMT3b (Bönsch *et al.*, 2006). Durante el consumo de alcohol se reducen los niveles de DNMTs y SAME, el donante de CH<sub>3</sub> para metilación de

ADN e histonas (Hamid *et al.*; Ouko *et al.*, 2009). Así, mientras algunos estudios demuestran una disminución en la metilación del ADN e histonas durante el consumo de etanol, otros exponen altos índices de metilación en histonas del cromosoma 1, lo que sostiene la posibilidad de modificaciones epigenéticas durante el consumo excesivo de etanol (Manzardo *et al.*, 2012) (Fig.1).

Los alcohólicos crónicos normalmente tienen niveles elevados de Hcy. En este contexto, se ha encontrado asociación entre los niveles plasmáticos elevados de Hcy y el consumo de alcohol, sosteniendo que el consumo de etanol incrementa los niveles de metilación del ADN (Bönsch *et al.*, 2004, 2006). Las interacciones entre gen y ambiente están mediadas por mecanismos epigenéticos, sugiriendo que el consumo de alcohol es uno de los factores ambientales que pueden alterar los patrones epigenéticos y, por lo tanto, los niveles de expresión de genes relacionados. La evidencia actual, indica que el alcohol puede promover patrones aberrantes de metilación de ADN, los que podrían contribuir también a la carcinogénesis inducida por el alcohol. Por ejemplo, el uso excesivo de alcohol se asocia con un mayor riesgo de cáncer, que se caracteriza por hipometilación global de ADN, así como hipermetilación de ciertos genes tumor supresor.

Como ha sido mencionado anteriormente, la síntesis de SAMe se realiza mediante un proceso enzimático que utiliza nutrientes como cofactores en el metabolismo de un carbono. Estos nutrientes, también llamados lipotrópicos, actúan como importantes donantes de CH<sub>3</sub> en la dieta. De esta manera, los lipotrópicos dietéticos influyen en la disponibilidad de SAMe y, por consiguiente, pueden influir en los patrones de metilación de ADN genómico y la expresión

de múltiples genes relacionados con el cáncer. Por ejemplo, la hipometilación global y específica de genes, causada por dietas deficientes en grupos CH<sub>3</sub>, puede inducir hepatocarcinogénesis en ratas (Ross & Poirier, 2002).

Estudios epidemiológicos han demostrado que el folato nutricional y los antioxidantes juegan un papel importante tanto para la metilación del ADN como para las reacciones de biosíntesis de nucleótidos (Ahmed, 1999; Wei *et al.*, 2003) y reparación del ADN. La deficiencia de ácido fólico provoca cambios epigenéticos al disminuir la remetilación de la SAH a SAME en el ciclo de la metionina, lo que causa la desmetilación de la citosina, hipometilación global del ADN e inestabilidad cromosómica (Duthie, 2011) (Fig. 1). La evidencia científica ha descrito el rol de los isocianatos sobre las enzimas participantes en los mecanismos epigenéticos (Davis & Uthus, 2004; Meeran *et al.*, 2010). Precisamente, se ha encontrado que el tratamiento con isocianatos inhibe la enzima telomerasa transcriptasa inversa (TERT) y la expresión de la proteína codificante para las enzimas DNMT1 y DNMT3a (Davis & Uthus; Meeran *et al.*).

**Epigenética y riesgo de cáncer.** Los genomas de las células preneoplásicas, cancerosas y envejecidas comparten tres cambios importantes en los niveles de metilación como eventos tempranos en el desarrollo de algunos tumores. Primero, la hipometilación de la heterocromatina que conduce a una inestabilidad genómica e incrementa los eventos de recombinación mitótica; segundo, hipermetilación de genes individuales y, finalmente hipermetilación de las islas CpG de genes constitutivos y genes tumor supresor. Los dos niveles de metilación pueden presentarse en forma individual o simultánea, en general, la hipermetilación está involucrada con el silenciamiento de genes y la hipometilación con la sobreexpresión de ciertas proteínas involucradas en los procesos de invasión y metástasis (Laird, 2003; Guo *et al.*, 2005; Robertson, 2005; Salozhin *et al.*, 2005; Schulz, 2005).

Los cambios en la metilación del ADN se reconocen como una de las formas más comunes de alteración molecular en los procesos neoplásicos humanos. Así, la hipermetilación de islas CpG localizadas en regiones promotoras de genes supresores de tumores ha sido establecida como un mecanismo de inactivación de genes en el cáncer (Esteller *et al.*, 2002; Herman & Baylin, 2003) (Fig. 1). Por otro lado, se informó la existencia de hipometilación global del ADN genómico y aumento de la expresión génica

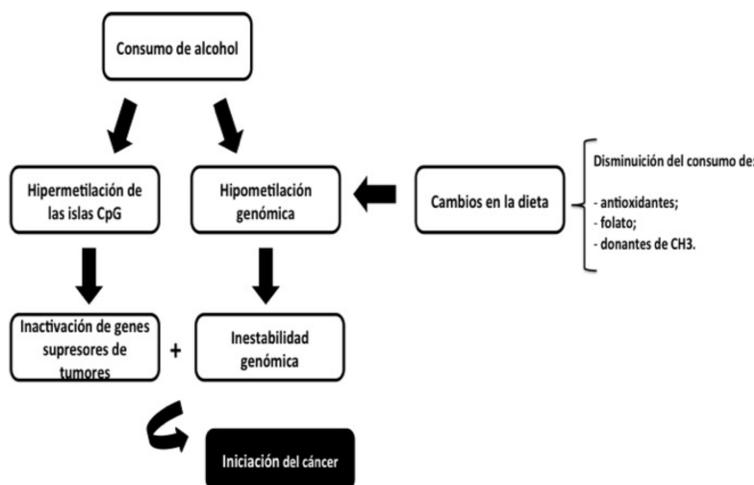


Fig. 1. Factores epigenéticos implicados en la regulación del ADN y el proceso carcinogénico.

para muchos oncogenes (Feinberg & Vogelstein, 1983; Hanada *et al.*, 1993). En concordancia a lo señalado por Thapar *et al.* (2012), es factible utilizar marcadores de metilación para clasificar y predecir los riesgos, tipos y etapas del cáncer, resultados terapéuticos de éste y supervivencia del paciente.

**Consumo de alcohol y riesgo de cáncer.** El alcohol es metabolizado a acetaldehído, por acción de las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH), citocromo P450 2E1 (CYP2E1) y, en menor cantidad, por la catalasa, siendo adicionalmente oxidado a acetato por acción de la acetaldehído deshidrogenasa (ALDH). Este último, es altamente tóxico y carcinogénico. La cantidad de acetaldehído a la que las células o tejidos están expuestos después de la ingesta de alcohol puede ser de gran importancia y, entre otros factores, afectar el proceso carcinogénico (Testino, 2011).

El acetaldehído también disminuye los mecanismos de reparación del ADN y la metilación de citosina en el ADN. Tanto el etanol como el acetaldehído, pueden afectar los patrones de metilación de ADN mediante la alteración de la actividad DNMTs. Así, algunas investigaciones descubrieron que el acetaldehído puede inhibir la actividad de DNMT *in vitro* (Garro *et al.*, 1991) y que el alcohol reduce los niveles de mRNA de DNMTs en ratas tratadas con alcohol durante 9 semanas (Bielawski *et al.*, 2002). Del mismo modo, los estudios en humanos han encontrado que los niveles de mRNA de DNMT3a y DNMT3b se redujeron significativamente en pacientes con alcoholismo crónico en comparación con los sujetos control sanos (Bönsch *et al.*, 2006).

Alrededor del 3,6 % de todos los cánceres (5,2 % en hombres, 1,7 % en las mujeres) son atribuibles al consumo de alcohol en el mundo (Boffetta *et al.*, 2006). De acuerdo a investigaciones previas, el consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en la vía respiratoria y digestiva superior, hígado, colon, recto y mama (Seitz *et al.*, 2005). Sin embargo, como se mencionó anteriormente, niveles reducidos de folato también incrementan el riesgo a varios tipos de cáncer (Kim, 2005). Se han descrito dos mecanismos para explicar los efectos causantes de cáncer cuando los niveles de folato son limitados: i) aumento de la inestabilidad del ADN y ii) patrones aberrantes de metilación del ADN. Los patrones aberrantes de metilación del ADN asociados con la deficiencia de folato son resultado de la acción del folato en el metabolismo de un carbono. Como se ha descrito, 5-MTHF se puede utilizar en la remetilación de la Hcy a metionina, que a su vez genera SAME. Así, múltiples estudios han demostrado que la deficiencia de folato reduce los niveles de SAME, disminuye la relación SAME/

SAH, y aumenta las concentraciones de SAH, potente inhibidor competitivo de la metiltransferasas, lo que también podría contribuir a la carcinogénesis (Kim, 2005).

**Cáncer y antioxidantes.** La dieta y el estilo de vida desempeñan un papel importante en la etiología del cáncer. Se ha estimado que los patrones y componentes específicos de la dieta son componentes ambientales que pueden contribuir al desarrollo de cáncer en humanos (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2007). De hecho, estudios epidemiológicos sugieren que el consumo elevado de verduras crucíferas pueden proteger contra ciertos tipos de cáncer con mayor efectividad que el consumo total de frutas y vegetales (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 1997; Holmberg *et al.*, 1996).

Estudios han informado el efecto de los isocianatos sobre el estado de metilación de los genes implicados en el cáncer. En este sentido, se ha encontrado que el tratamiento con sulforafano inhibe la expresión de TERT y DNMT (particularmente DNMT1 y DNMT3a) en células de cáncer de mama (Davis & Uthus; Meeran *et al.*). Williams *et al.* (2010) hallaron una disminución del riesgo de cáncer colorrectal distal en individuos blancos suplementados con antioxidantes (vitamina C, vitamina E, b-caroteno y Selenio) y nutrientes relacionados con la metilación del ADN (folato, vitamina B6 y vitamina B12). Por otro lado, el Selenio ha demostrado ser un actor importante contra el proceso carcinogénico por medio de metabolitos-Selenio-intermediarios, como componente esencial de enzimas antioxidantes que son activas en la eliminación de ROS y nitrógeno, o interfiriendo en el proceso de metilación del ADN por interrupción de la actividad de DNMT (Davis & Uthus).

## CONCLUSIONES

Los patrones aberrantes de metilación del ADN son indicadores del desarrollo de cáncer y múltiples investigaciones han demostrado su contribución al inicio del tumor y posterior progreso. En efecto, los patrones de metilación del ADN se utilizan como marcadores en la detección, pronóstico y respuesta a tratamiento del cáncer. Sin embargo, a pesar de todos los avances que se han logrado para esclarecer los eventos adversos provocados por el consumo excesivo de alcohol, los mecanismos moleculares que conducen a patrones alterados de metilación del ADN no han sido satisfactoriamente resueltos. Por tanto, los futuros estudios deben continuar aunando esfuerzos para esclarecer la relación existente entre el consumo de etanol, cáncer y antioxidantes, con la finalidad de encontrar terapias más efectivas.

**SANDOVAL, C.; VÁSQUEZ, B. SOUZA-MELLO, V.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A. & DEL SOL, M.** Role of alcohol consumption and antioxidants on global methylation of DNA and cancer. *Int. J. Morphol.*, 36(1):367-372, 2018.

**SUMMARY:** Alcoholism is a chronic relapsing disease associated with psychological, social and physical dysfunction. Alcohol is not only an addictive substance, it also alters action and function of multiple systems and organs. Currently, several studies show that the environment can modulate gene expression of DNA by epigenetic mechanisms, thereby suggesting that alcohol consumption is a factor that can alter epigenetic patterns and therefore, the levels of gene expression. DNA methylation is an epigenetic process, that is a part of gene expression regulation preventing binding of transcription factors and encouraging the closed structure of chromatin. In this sense, changes in DNA methylation are recognized as one of the most common forms of molecular alteration in alcohol dependence and human neoplastic processes. Alcohol can be an important factor in activating the cancer by increasing the expression of certain oncogenes or repressing the ability of cells to repair DNA, which increases the likelihood of oncogenic mutations. However, the exact mechanisms of the pathogenesis of cancer linked to alcohol consumption remain unclear. Therefore, the objective of this review was to describe the mechanisms of DNA methylation and its relation to alcohol consumption and cancer.

**KEY WORDS: Epigenetics; Global methylation; DNA; Alcohol.**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmed, F. E. The role of oxidative stress in environmental carcinogenesis. *J. Environ. Sci. Health Part C*, 17(2):111-42, 1999.
- Anderson, O. S.; Sant, K. E. & Dolinoy, D. C. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J. Nutr. Biochem.*, 23(8):853-9, 2012.
- Awofala, A. A. Genetic approaches to alcohol addiction: gene expression studies and recent candidates from *Drosophila*. *Invert. Neurosci.*, 11(1):1-7, 2011.
- Bielawski, D. M.; Zaher, F. M.; Svinarich, D. M. & Abel, E. L. Paternal alcohol exposure affects sperm cytosine methyltransferase messenger RNA levels. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 26(3):347-51, 2002.
- Bird, A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.*, 16(1):6-21, 2002.
- Boffetta, P.; Hashibe, M.; La Vecchia, C.; Zatonski, W. & Rehm, J. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *Int. J. Cancer*, 119(4):884-7, 2006.
- Bönsch, D.; Lenz, B.; Fiszler, R.; Frieling, H.; Kornhuber, J. & Bleich, S. Lowered DNA methyltransferase (DNMT-3b) mRNA expression is associated with genomic DNA hypermethylation in patients with chronic alcoholism. *J. Neural Transm. (Vienna)*, 113(9):1299-304, 2006.
- Bönsch, D.; Lenz, B.; Reulbach, U.; Kornhuber, J. & Bleich, S. Homocysteine associated genomic DNA hypermethylation in patients with chronic alcoholism. *J. Neural Transm. (Vienna)*, 111(12):1611-6, 2004.
- Davis, C. D. & Uthus, E. O. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 229(10):988-95, 2004.
- Duthie, S. J. Folate and cancer: how DNA damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 34(1):101-9, 2011.
- Esteller, M. *Impact of DNA Methylation on Health And Disease*. En: Esteller, M. (Ed.). DNA Methylation: Approaches, Methods, and Applications. Boca Raton, CRC Press, 2005. pp.1-9.
- Esteller, M.; Guo, M.; Moreno, V.; Peinado, M. A.; Capella, G.; Galm, O.; Baylin, S. B. & Herman, J. G. Hypermethylation-associated inactivation of the Cellular Retinol-Binding-Protein 1 Gene in Human Cancer. *Cancer Res.*, 62(20):5902-05, 2002.
- Feinberg, A. P. & Vogelstein, B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature*, 301(5895):89-92, 1983.
- Garro, A. J.; McBeth, D. L.; Lima, V. & Lieber, C. S. Ethanol consumption inhibits fetal DNA methylation in mice: implications for the fetal alcohol syndrome. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 15(3):395-8, 1991.
- Guo, J.; Burger, M.; Nimmrich, I.; Maier, S.; Becker, E.; Genc, B.; Duff, D.; Rahmatpanah, F.; Chitma-Matsiga, R.; Shi, H.; Berlin, K.; Huang, T. H. & Caldwell, C. W. Differential DNA methylation of gene promoters in small B-cell lymphomas. *Am. J. Clin. Pathol.*, 124(3):430-9, 2005.
- Hamid, A.; Wani, N. A. & Kaur, J. New perspectives on folate transport in relation to alcoholism-induced folate malabsorption--association with epigenome stability and cancer development. *FEBS J.*, 276(8):2175-91, 2009.
- Hanada, M.; Delia, D.; Aiello, A.; Stadtmauer, E. & Reed, J. C. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 82(6):1820-8, 1993.
- Harper, C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol.*, 44(2):136-40, 2009.
- Hegde, A.; Veis, J. H.; Seidman, A.; Khan, S. & Moore, J. Jr. High prevalence of alcoholism in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 35(6):1039-43, 2000.
- Herman, J. G. & Baylin, S. B. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N. Engl. J. Med.*, 349(21):2042-54, 2003.
- Herráez, A. *Biología Molecular e Ingeniería Genética*. Barcelona, Elsevier, 2012.
- Hewagama, A. & Richardson, B. The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. *J. Autoimmun.*, 33(1):3-11, 2009.
- Holmberg, L.; Ohlander, E. M.; Byers, T.; Zack, M.; Wolk, A.; Bruce, A.; Bergstrom, R.; Bergkvist, L. & Adami, H. O. A search for recall bias in a case-control study of diet and breast cancer. *Int. J. Epidemiol.*, 25(2):235-44, 1996.
- Jaenisch, R. & Bird, A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat. Genet.*, 33 Suppl.:245-54, 2003.
- Kim, Y. I. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *J. Nutr. Biochem.*, 10(2):66-88, 1999.
- Kim, Y. I. Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 13(4):511-9, 2004.
- Kim, Y. I. Nutritional epigenetics: impact of folate deficiency on DNA methylation and colon cancer susceptibility. *J. Nutr.*, 135(11):2703-9, 2005.
- Laird, P. W. The power and the promise of DNA methylation markers. *Nat. Rev. Cancer*, 3(4):253-66, 2003.
- Manzardo, A. M.; Henkhaus, R. S. & Butler, M. G. Global DNA promoter methylation in frontal cortex of alcoholics and controls. *Gene*, 498(1):5-12, 2012.
- Matzke, M. A. & Birchler, J. A. RNAi-mediated pathways in the nucleus. *Nat. Rev. Genet.*, 6(1):24-35, 2005.
- Meeran, S. M.; Patel, S. N. & Tollefsbol, T. O. Sulforaphane causes epigenetic repression of hTERT expression in human breast cancer cell lines. *PLoS One*, 5(7):e11457, 2010.
- Miranda, R. C.; Pietrzykowski, A. Z.; Tang, Y.; Sathyan, P.; Mayfield, D.; Keshavarzian, A.; Sampson, W. & Hereld, D. MicroRNAs: master

- regulators of ethanol abuse and toxicity? *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 34(4):575-87, 2010.
- Nakao, M. Epigenetics: interaction of DNA methylation and chromatin. *Gene*, 278(1-2):25-31, 2001.
- Nieratschker, V.; Batra, A. & Fallgatter, A. J. Genetics and epigenetics of alcohol dependence. *J. Mol. Psychiatry*, 1(1):11, 2013.
- Ouko, L. A.; Shantikumar, K.; Knezovich, J.; Haycock, P.; Schnugh, D. J. & Ramsay, M. Effect of alcohol consumption on CpG methylation in the differentially methylated regions of H19 and IG-DMR in male gametes: implications for fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 33(9):1615-27, 2009.
- Rehm, J.; Baliunas, D.; Borges, G. L.; Graham, K.; Irving, H.; Kehoe, T.; Parry, C. D.; Patra, J.; Popova, S.; Poznyak, V.; Roerecke, M.; Room, R.; Samokhvalov, A. V. & Taylor, B. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction*, 105(5):817-43, 2010a.
- Rehm, J.; Kanteres, F. & Lachenmeier, D. W. Unrecorded consumption, quality of alcohol and health consequences. *Drug Alcohol Rev.*, 29(4):426-36, 2010b.
- Reik, W.; Dean, W. & Walter, J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science*, 293(5532):1089-93, 2001.
- Robertson, K. D. DNA methylation and human disease. *Nat. Rev. Genet.*, 6(8):597-610, 2005.
- Ross, S. A. & Poirier, L. Proceedings of the Trans-HHS Workshop: diet, DNA methylation processes and health. *J. Nutr.*, 132(8 Suppl.):2329S-32S, 2002.
- Salozhin, S. V.; Prokhorchuk, E. B. & Georgiev, G. P. Methylation of DNA-one of the major epigenetic markers. *Biochemistry (Mosc.)*, 70(5):525-32, 2005.
- Schernhammer, E. S.; Giovannucci, E.; Kawasaki, T.; Rosner, B.; Fuchs, C. S. & Ogino, S. Dietary folate, alcohol and B vitamins in relation to LINE-1 hypomethylation in colon cancer. *Gut*, 59(6):794-9, 2010.
- Schulz, W. Qualified promise: DNA methylation assays for the detection and classification of human cancers. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2005(3):227-9, 2005.
- Seitz, H. K. & Stickel, F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat. Rev. Cancer*, 7(8):599-612, 2007.
- Seitz, H. K.; Maurer, B. & Stickel, F. Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract. *Dig. Dis.*, 23(3-4):297-303, 2005.
- Selhub, J. Homocysteine metabolism. *Annu. Rev. Nutr.*, 19:217-46, 1999.
- Testino, G. The burden of cancer attributable to alcohol consumption. *Maedica (Buchar)*, 6(4):313-20, 2011.
- Thapar, M.; Covault, J.; Hesselbrock, V. & Bonkovsky, H. L. DNA methylation patterns in alcoholics and family controls. *World J. Gastrointest. Oncol.*, 4(6):138-44, 2012.
- Wei, Q.; Shen, H.; Wang, L. E.; Duphorne, C. M.; Pillow, P. C.; Guo, Z.; Qiao, Y. & Spitz, M. R. Association between low dietary folate intake and suboptimal cellular DNA repair capacity. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 12(10):963-9, 2003.
- Williams, C. D.; Satia, J. A.; Adair, L. S.; Stevens, J.; Galanko, J.; Keku, T. O. & Sandler, R. S. Antioxidant and DNA methylation-related nutrients and risk of distal colorectal cancer. *Cancer Causes Control*, 21(8):1171-81, 2010.
- Wilson, A. G. Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response and relevance to common diseases. *J. Periodontol.*, 79(8 Suppl.):1514-9, 2008.
- World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington D. C., American Institute for Cancer Research, 1997.
- World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington D. C., American Institute for Cancer Research, 2007.

Dirección para correspondencia:  
Dr. Mariano del Sol  
Centro de Excelencia en Estudios  
Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ)  
Facultad de Medicina  
Universidad de La Frontera  
Temuco  
CHILE

Email: mariano.delsol@ufrontera.cl

Recibido : 04-09-2017

Aceptado: 21-10-2017