BIOQUÍMICA APLICADA PARA DIAGNÓSTICOS COMUNES

Jesús Manuel Rodríguez R.

[1]Médico neurocirujano, Doctor en Ciencias Políticas y Postdoctorado en Ciencias Sociales. Director de la Escuela de Medicina "José María Vargas", Profesor Titular de Neuroanatomía, Escuela de Medicina "José María Vargas" y de los Doctorados de Salud Pública y Ciencias Políticas, Universidad Central de Venezuela. Miembro Invitado de la Academia Nacional de Medicina y Numerario Sillón XV de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina.

Recibido para publicación 15 mayo 2023. Aceptado: 15 junio 2023

RESUMEN:
Las Ciencias de la Salud buscan establecer conclusiones que expresen el estado de salud -o de alteración- de una persona o comunidad desde varios puntos de vista y así promover su mantenimiento o su restauración. Parte de las investigaciones de las Ciencias presentes en la Medicina y sus Especialidades estudian los componentes moleculares del organismo, lo que luego conduce a explicar su deterioro y las posibles maneras de resolverlo. El conocimiento de la Bioquímica como ciencia básica al inicio de todas las carreras de Ciencias de la Salud es fundamental para entender las razones de la existencia de las diversas porciones del organismo y su funcionamiento (dados por los estudios morfológicos y fisiológicos), para el estudio etiológico de diversas alteraciones (por genética, fisiopatología y otras), para efectuar exámenes generales y especiales paraclínicos (niveles y pruebas, estudios de imágenes funcionales) y luego poder analizarlos de manera lógica y racional hasta llegar a un diagnóstico e incluso más allá: para explicar el porqué de acciones y de interacciones medicamentosas o de interferencias por presencia de otras patologías (estudiadas en Farmacología, Medicina Interna entre otras). De esta manera, contribuye a que los términos: criptogénico, esencial o idiopático, sean cada vez menos usados al irse cerrando la brecha de etiologías no determinadas; y a que sean posibles medidas de prevención que incluyen hechos tan cotidianos como la alimentación, ejercicios físicos, exposición a elementos naturales o las inmunizaciones. Se incluye información epigenética, trisomía 21, trastornos del espectro autista, errores innatos metabólicos, diabetes, hipertensión arterial, cardiopatías, cáncer, infertilidad en el varón, envejecimiento y otras.

Palabras clave: Bioquímica, ciencias básicas, docencia en salud.

APPLIED BIOCHEMISTRY FOR COMMON DIAGNOSES

ABSTRACT
Health Sciences seek to establish conclusions that express the state of health -or alteration- of a person or community from various points of view and thus promote its maintenance or restoration. Part of the investigations of the Sciences present in Medicine and its Specialties study the molecular components of the organism, which then leads to explain its deterioration and the possible ways to solve it. Knowledge of Biochemistry as a basic science at the beginning of all Health Sciences careers is essential to understand the reasons for the existence of the various portions of the organism and its functioning (given by morphological and physiological studies), for the study etiology of various alterations (due to genetics, pathophysiology and others), to carry out general and special paraclinical examinations (levels and tests, functional imaging studies) and then be able to analyze them in a logical and rational way until reaching a diagnosis and even beyond: to explain the reason for actions and drug interactions or interference due to the presence of other pathologies (studied in Pharmacology, Internal Medicine, among others). In this way, it contributes to the terms: cryptogenic, essential or idiopathic, being used less and less as the gap of undetermined etiologies closes; and that preventive measures are possible that include such everyday events as diet, physical exercise, exposure to natural elements or immunizations. It includes epigenetic information, trisomy 21, autism spectrum disorders, inborn metabolic errors, diabetes, high blood pressure, heart disease, cancer, male infertility, aging and others.

Keywords: Biochemistry, basic sciences, medical teaching.

Introducción

En los proyectos de investigación de los mecanismos biológicos de las enfermedades, la Bioquímica es un elemento importante que amplía conocimientos acerca de la noxa que luego conducen al desarrollo de nuevas formas de diagnosticar y/o tratar tales patologías: he allí la razón por la cual es precisa la completa comprensión de esta rama de la Química –que estudia la composición

Solicitar copia a: Jesús Manuel Rodríguez R (drjmrodriguezr@yahoo.es)

elemental de los seres vivientes- desde las primeras etapas de formación profesional.

En lo asistencial, la atención primaria de salud (APS, que sustituyó a la previa denominación de consulta ambulatoria al ser actualizada y mejorada) es una de las mayores beneficiadas en el desarrollo de las ciencias básicas de la salud en todos sus ámbitos; en las alteraciones prenatales (que pueden ser genéticamente determinadas y otras adquiridas en ese periodo como consecuencia de toxicidad, infecciones o complicaciones maternas), se han desarrollado una serie de pruebas para su detección lo más precoz posible como complemento de las consultas de control prenatal: tales herramientas se han tornado indispensables a medida que son descritas más noxas que antes se englobaban en diagnósticos sindromáticos más generales; de las enfermedades agudas, crónicas somáticas, nutricionales, inmunes y psíquicas puede decirse otro tanto, al igual que del mantenimiento de la salud dentro de parámetros promedio en las personas que no están enfermas o que están envejeciendo.

La presente revisión incluye aspectos bioquímicos de estados de salud y de alteraciones comunes, como lo son: principios epigenéticos, trisomía 21, trastornos del espectro autista, errores innatos metabólicos y relacionados, diabetes, hipertensión arterial, cardiopatías, cáncer, envejecimiento e infertilidad en el varón.

Principios epigenéticos

Una de las características más versátiles de los organismos vivos es la posibilidad que tienen de diferenciarse en su expresión génica a pesar de tener todas sus células el mismo ADN, esto hace que factores de herencia puedan ser influidos por el medio interno del organismo y en determinados momentos actuar, dejar de hacerlo, juntarse a otros o ser inaparentes en la función para la cual están codificados, con posibilidades de modificarse, de reversibilidad y también de dar origen a herencia fenotípica; esos mecanismos epigenéticos (responsables de esas modificaciones sin variar el ADN) son: metilación en las citosinas del ADN en sus dinucleótidos CpG, metilación, fosforilación, sumolización o acetilación de las proteínas (histonas) que forman el eje de arrollamiento del ADN dentro del cromosoma, y la actuación de micro ARN´s que interfieren y silencian la transcripción (copiado de un segmento de ADN por ARN mensajero, con la información codificada para alguna síntesis proteica y traslado hacia el sitio del citoplasma donde se elabora tal producto); importante señalar que en envejecimiento y en enfermedad, todos esos mecanismos epigenéticos están afectados.

El cáncer es un buen ejemplo en el cual se involucran los tres mecanismos epigenéticos antes mencionados mientras que el aumento de edad merma las metilaciones. Actualmente las alteraciones a ese nivel ya no se estudian secuenciando gen por gen para ubicar áreas de defectos –método Sanger-, sino haciendo secuenciaciones masivas; además las patologías relacionables son disímiles, desde varias formas de cáncer, hasta alteraciones severas progresivas de la comunicación. Noxas como la enfermedad de Alzheimer, que hasta hace poco era motivo de debate etiológico la proteína tau de los ovillos neurofibrilares con la proteína beta amiloide de las placas seniles y la vía colinérgica deteriorada, incorporó luego líneas de investigación (todas bioquímicas) en base no sólo a sus precursores genéticos o reguladores modificados por mutaciones (en cromosomas 1, 14, 19 y otros), sino a priones, nanoelementos, radicales libres, autoinmunidad alterada y muchos otros factores que al final su área de impacto es la densidad sináptica y calidad en el funcionamiento de la misma.

La transcripción (copia de código de síntesis en el núcleo celular y traslado al sitio de elaboración) se inicia por acción de los coactivadores acetiltransferasas de lisina CBB y P300. En el cromosoma 16 (p 13.3) se ubica el gen CREBBP, con codificación de la proteína de unión CBB, CREB o CREBBP, que acetila a histonas (actividad histona acetiltransferasa, tal como también la tiene la proteína P300) y otras proteínas (es decir, es un factor epigenético); cuando se produce la fecundación, ayuda a reconocer factores de transcripción y así contribuye a reorganizarse la cromatina (su parte más plegada tiene función de bromodominio, es decir, de reconocer restos acetilados de la lisina presente en las histonas, con esa unión de CBB con tales partes de histonas, se inicia la recomposición del orden cromatínico), luego, como morfógeno que es (molécula o proteína inductora de procesos morfogenéticos diferentes dependiendo del momento de su expresión), interviene en varios pasos de la embriogénesis (diferenciación, crecimiento). En el cromosoma 22 (q 13.2) se ubica el gen EP300, con la codificación de otra proteína coactivadora, la histona acetil transferasa EP300 (HAT P300 o P300), con las funciones acetiltransferasa y de reconocimiento de los restos de histonas mencionados para la CBB por

lo que también actúa organizando la cromatina; como morfógeno que también es, interviene en crecimiento, multiplicación y diferenciación celular inicial: por sus dos primeras funciones, de sus mutaciones resultan varios tipos de cáncer humanos.

Hace pocas semanas, autores han demostrado que ambos coactivadores y a la vez factores epigenéticos (porque sin modificar las secuencias de ADN desencadenan la expresión de algunos genes en determinados momentos del desarrollo), son importantes en el mantenimiento de la morfología y funciones neuronales –sinapsis y actividad eléctrica-, así que potencialmente podrían explicar, por su degeneración, cambios neuronales durante el envejecimiento. Nada de esto se habría logrado sin el hilo conductor de toda esa cadena de conocimientos: la bioquímica (1). Cuando cambios epigenéticos se dan de manera caótica o innecesaria, resultan en alteraciones que pueden afectar el inicio, desarrollo o envejecimiento de la vida humana, con alteraciones prenatales, envejecimiento prematuro, cáncer y otras.

Trisomía 21, espectro autista y enfermedades raras.

La Trisomía 21 es un defecto cromosómico individual por no disyunción meiótica materna con posibles causas en hipometilación del ADN: deficiencias de ácido fólico –de él deriva el ácido tetrahidrofólico THF que interviene en metilaciones y ayuda a sintetizar precursores de nucleótidos del ADN-, genes defectuosos codificantes de enzimas metionina sintetasa reductasa MTRR para metilación de homocisteína, y de metilentetrahidrofolatorreductasa MTHFR, etc.; con incidencia 1:600 neonatos vivos, constituye la causa más frecuente de retardo mental. Se describen otras alteraciones en el sindrome de Down: la síntesis de la proteína SNX27 (preservadora de receptores glutamato de la superficie neuronal relacionada a la cognición) es inhibida por un micro ARN denominado miR-155 cuya codificación está en el cromosoma 21, al haber no dos sino tres de esos cromosomas activos, una de las consecuencias es exceso de miR-155: ¿toxicidad por ello?, ¿merma exagerada en producción de SNX27 y sus consecuencias?; en modelos murinos se ha visto que si se restauran los niveles de esa proteína, se obtiene mejoría conductual y de aprendizaje por lo cual se abre una esperanza nueva para los afectados. Posiblemente otras codificaciones en exceso por ese tercer cromosoma sean responsables de las demás alteraciones propias del sindrome, sea a nivel de promover metástasis de cáncer de mama (por SNX27) como recientemente se plantea, o como ocurre con el gen que regula la producción de la glicoproteína precursora amiloide en estos afectados (también ubicado en el cromosoma 21) en los que la enfermedad de Alzheimer es muy frecuente al envejecer (2, 3).

Entre las anomalías del neurodesarrollo se describen las alteraciones infantojuveniles en la comunicación, allí figura el Trastorno del Espectro Autista como alta frecuencia, afecta posiblemente a uno de cada 100 personas, y de ellas, la mayoría son varones; ésta diferencia sexual ha sido en parte explicada hace pocas semanas, es debido a características propias del gen NLGN4 del cromosoma X y de su equivalente en el cromosoma Y. En efecto, ese gen lleva la codificación de las neuroliginas (proteínas de adhesión postsináptica que contribuyen a formar y preservar sinapsis al combinarse con la neurexina presináptica), pero el del X es más activo y se ubica en la superficie celular mientras que el del Y permanece en el retículo endoplásmico, en donde no actúa, por eso, si falla el gen NLGN^4 del cromosoma X del varón, no podrá ser sustituida la función por el equivalente en el Y, mientras que en las niñas, si uno falla, el otro equivalente lo sustituye (4).

Cuando se empezó a usar el sintagma "enfermedades raras" para las presentes hasta un caso por 2000 habitantes, las patologías incluidas eran poco encontradas en la práctica médica común; con las continuas adiciones por mejores diagnósticos, como grupo (cerca de 7000 hoy día!) afectan a casi el 10% de la población general. La mayoría con causa genética, sin tratamiento específico, incurables y muchas con tendencia a empeorar con el transcurso del tiempo, con preferencias etarias dependiendo de cada una en particular. El estudio genético a nivel molecular es el que ha permitido no solo mayor conocimiento sobre ellas sino que, al identificar en el exoma -área de códigos genómicos- factores de secuencias proteicas anómalos a consecuencia de mutaciones y otros cambios, señala caminos para el desarrollo de fármacos epigenéticos que, aunque la mayoría hoy día son medicamentos huérfanos –ya existen pero no es rentable producirlos- al menos se puede contar con ellos por ya estar probada su eficacia.

Los errores innatos metabólicos (EIM, considerados como parte de enfermedades raras, hay más de 800 descritos), ocurren a consecuencia de alteraciones autosómicas -recesivas en su mayoría- en genes

con codificaciones de síntesis de proteínas o de sus transportadores transcripcionales, que al afectar el funcionamiento de lisosomas, mitocondrias o peroxisomas (raramente a otros organelos), impiden las vías metabólicas normales para aminoácidos y ácidos orgánicos: la consecuencia es que no se produce lo necesario, se elaboran otros no apropiados o tóxicos y se acumulan éstos o sus metabolitos. En el caso de los EIM lisosomales, por ausencia o anomalías de las hidrolasas, no se logra catabolizar a glucosaminoglicanos, para ser excretados por la orina; la Enfermedad de San Filippo se expresa en la infancia, ocurre por la mutación del gen HGSNAT que interviene en el catabolismo del heparán sulfato, induciendo su acúmulo intracelular; clínicamente el afectado presentará deficiencias motrices y cognoscitivas; aunque no hay tratamiento específico, hace poco se ha logrado establecer modelos celulares para su mejor comprensión, lo que luego conducirá a medidas terapéuticas apropiadas (5). En la Enfermedad de Huntington (hereditaria autosómica dominante, neurodegenerativa poco frecuente, evidente mayormente cerca de edad de 35 años, evolución hasta muerte en unos 15 años) existe un problema bioquímico de base: depósito excesivo en núcleos estriados de huntingtina (proteína antiapoptósica codificada en el exón 1 del gen HTT ubicado en el brazo corto del cromosoma 4 que por mutación repite la tripleta CAG), cuyos residuos son tóxicos al igual que la ligadura entre esa proteína anormal resultante y una enzima (adenofosfatasa monofosfato cíclica) responsable del inicio de procesos de transcripción de otros genes, por lo que interrumpe gran cantidad de procesos metabólicos neuronales, acumulándose inclusiones amiloideas. La clínica resultante de ese número exagerado del trinucleótido señalado es: deterioro de movimientos voluntarios con rigidez, aparición de motricidad involuntaria espasmódica y distónica, dificultad deglutoria, trastornos del sueño, del comportamiento (depresión, manías, ira incontrolada) y de la memoria (6). Recientemente, en animales de experimentación y cultivos celulares humanos in vitro, se ha logrado detener esa presencia exagerada de la tripleta CAG con una nueva molécula (naftiridina-azaquinolona, de adenina y guanina), lo cual podría dar lugar a cambios de terapéutica próximos en esta patología inexorable hasta ahora[7].

Diabetes, hipertensión arterial, cardiopatías y cáncer.

Diabetes. Las ciencias básicas combinadas entre sí y con otras aplicadas han permitido avances en cuanto a modificar artificialmente rutas de señalización utilizando estímulos externos y así provocar liberación de hormonas por parte de células productoras manipuladas o diseñadas según las necesidades del organismo: ciertamente, una gran esperanza para control de la diabetes en primer término (7,8).

Hipertensión arterial. El aumento crónico de las cifras de presión arterial es uno de los padecimientos a largo plazo más frecuentes de la humanidad, es el campo de mayor estudio en el mundo médico, tanto de medios diagnósticos como de prevención y terapéutica; ésta última muy compleja por la etiología diversa que coloca como blancos farmacológicos de bloqueo a la enzima convertidora de angiotensina (ECA), a los canales de calcio o a los receptores beta en una realidad en la que hay grupos de pacientes que responden a unos y otros que no. La variación genética que tienen todos los seres vivos es responsable de buena parte de las diferentes respuestas que aparecen al administrarse medicamentos, sean éstas clínicamente apropiadas, esperadas o incluso adversas; al irse perfeccionando estudios genómicos y variaciones no hereditarias, se ha venido desarrollando investigación farmacológica que incluye impacto genético, y para producir sustancias cuya diana sea epigenética (9).

En cuanto a bioquímica en las cardiopatías (primera causa de muerte en el mundo), tanto en ellas mismas como sus factores de riesgo, continúan los avances partiendo de los estudios de sus componentes estructurales en donde se observa una vez más que no sólo los aspectos fundamentales de lípidos o de receptores de ECA sino las causas primarias de tales factores eminentemente clínicos, que son a consecuencia de deficiencias de origen en sus codificaciones proteicas, aún en estudios en los cuales parte de estos datos no hayan sido considerados, o en otros en los que nuevos elementos (también bioquímicos) se incorporan a la lista de predisponentes, como niveles elevados de ácido úrico asociado a sindrome metabólico (10,11).

La investigación básica oncológica ha sido medianamente afortunada en parte por realidades disímiles in vitro/in vivo, es decir, un laboratorio lleno de implementos y un paciente con cáncer son poco equivalentes, por lo que no siempre los epifármacos que resultan en el primer caso, sirve para el otro; por ello el reciente desarrollo de cultivos de los nuevos modelos de organoides para diversos tipos de cáncer podrían acercar más los esfuerzos empíricos a una realidad humana, pues dan lugar a proyectos como los de epigenética de los mismos(12,13), o las nuevas técnicas que manipulan los

receptores de factor de crecimiento epidérmico de los linfocitos T antitumorales, activándolos (14).

Infertilidad en el varón y envejecimiento.

Infertilidad por el varón. En las células humanas, el eje guía del ADN lo proveen proteínas denominadas histonas, excepto en la célula sexual masculina, que cuando se vuelve haploide, las sustituye por las más pequeñas protaminas, mantenidas en posición por enlaces disulfuro, ellas permiten reducir el volumen nuclear del espermatozoide en dos decenas de veces; una vez decapitado el mismo por la célula femenina durante la fecundación, vuelve a llenar el área que tenía originalmente al disolverse los puentes citados, lo que facilita la fosforilación de protaminas por la enzima serina treonina proteincinasa (SRPK1, codificada en gen homónimo) y así, las histonas retornan al lugar original al mismo tiempo que también se reorganiza la cromatina del óvulo: esa función de SRPK1 no era conocida, se especula si de sus alteraciones podrían depender causas masculinas de infertilidad (15).

En el envejecimiento ocurren cambios que se evidencian en el estado de salud integral de las personas, esto ha ido cobrando mayor importancia como consecuencia del aumento en la expectativa vital de la población, que desea tenerlo de manera saludable, es decir, con funciones preservadas. Recientemente se han encontrado en otras especies, cofactores que pueden provocar cambios en histonas o identificar modificaciones epigenéticas que afectan a mitocondrias neuronales (cuya relación con el envejecimiento es de antes conocida): tales proteínas al ser bloqueadas, detienen e incluso revierten parte de los cambios de memoria y de conducta por edad; esos cofactores equivalentes en humanos (denominados EHMT1 o proteína de gen homónimo ubicado en el cromosoma 9 q34.3, es la histona-lisina N-metiltransferasa 1 eucromática; y BAZB2, también de gen homónimo) son muy comunes en la mitad anterior de los lóbulos frontales y se incrementan con el transcurso de la vida. Por esta razón, estos hallazgos abren nuevos caminos en la investigación con miras no tanto a vivir más sino a vivir mejor (16).

Conclusiones

En Ciencias de la Salud, los hallazgos clínicos combinados con el conocimiento básico constitutivo y funcional son indispensables para una orientación de estudio racional; al ensamblarlos con la anamnesis, descarte de situaciones parecidas y apoyo en medios de diagnóstico apropiados, conducen a la elaboración de una conclusión diagnóstica, sea inicial o definitiva, pero que permite tomar decisiones en relación a acciones, omisiones o modificaciones necesarias para mantener o restaurar el estado biopsicosocial de las personas en su nivel apropiado. Es decir, que las materias básicas en la formación del personal de salud, tienen aplicación directa en el quehacer diario del ejercicio profesional y no constituyen, en modo alguno, una manera de enriquecimiento erudito prescindible en los programas docentes.

Hoy en día, gran parte de las investigaciones de las Ciencias presentes en la Medicina y sus Especialidades están encaminadas en favor del estudio de los componentes moleculares del organismo lo que luego conduce a explicar su deterioro y las posibles maneras de resolverlo. Gracias a los avances de la Bioquímica y ciencias directamente relacionadas en dilucidar la presencia y funciones básicas de esos constituyentes orgánicos -Fisiología, Genética, Inmunología-, o en pruebas diagnósticas y en terapéutica, los términos criptogénico, esencial o idiopático, son cada vez menos usados al irse cerrando la brecha de etiologías no determinadas; y son posibles cada vez más medidas de prevención que incluyen hechos tan cotidianos como la alimentación, ejercicios físicos, exposición a elementos naturales o las inmunizaciones.

Referencias

1. Lipinski M, Muñoz R, Del Blanco B, Márquez A, Medrano J, Caramés J, *et al.* KAT3-dependent acetylation of cell type-specific genes maintains neuronal identity in the adult mouse brain. Nat Commun 2020;11:2588. https://doi.org/10.1038/s41467-020-16246-0
2. Wang X, Zhao Y, Zhang X, Zhou Y, Ranscht B, Gage F, *et al.* Un nuevo mecanismo subyacente a la patogénesis del síndrome de Down. Mol Neurodegeneration 2013;8(Suppl 1):023. https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-S1-O23
3. harma P, Parveen S, Shah L, Mukherjee M, Kalaidzidis Y, Kozielski A, *et al.* El ensamblaje del retrómero SNX27 recicla MT1-MMP a invadopodia y promueve metástasis de cáncer de seno. J Cell Biol 2020;219(1):e201812098. https://doi.org/10.1083/jcb.201812098
4. Nguyen T, Wu K, Pandei S, Lehr A, Li Y, Bemben M, *et al.* A Cluster of Autism-Associated Variants on X-Linked NLGN4X Functionally Resemble NLGN4Y. Neuron. 2020;106(5):759-768. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.03.008.

5. Benetó N, Cozar M, Castilla L, Zetterdahl O, Sacultanu M, Segur E, *et al.* Neuronal and Astrocytic Differentiation from San Filippo C Syndrome iPSCs for Disease Modeling and Drug Development. J Clin Med 2020;9(3):644. https://doi.org/10.3390/jcm9030644.
6. Nakamori M, Panigrahi G, Pearson C, Lanni S. A slipped-CAG DNA-binding small molecule induces trinucleotide-repeat contractions in vivo. Nat Genet 2020;52:146-159. https://doi.org/10.1038/s41588-019-0575-8
7. Brier M, Dordick J. Remote activation of cellular signaling. Science 2020;368(6494):936-937. https://doi.org/10.1126/science.abb9122
8. Krawczyk K, Xue S, Buchmann A, Charpin G, Saxena P, Hussherr M, *et al.* Liberación de insulina celular electrogenética para el control glucémico en tiempo real en ratones diabéticos tipo 1. Science 2020;368(6494):993-1001. https://doi.org/10.1126/science.aau7187
9. Gil D, Georgakis M, Koskeridis F, Jiang L, Feng Q, Wei W, *et al.* Use of Genetic Variants Related to Antihypertensive Drugs to Inform on Efficacy and Side Effects. Circulation 2019;140(4):270-279. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038814
10. García R, Pérez M, Leal M, Sánchez M, Cano A, Ruiz F. Análisis de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica mediante historia clínica informatizada. Aten Fam 2019;26(2):48-51. https://doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2019.2.68828
11. Rodrigues C, Santana E, Moreira W. Ácido úrico como fator da risco para cardiopatías. Vita et Sanitas. 2020;14(1):25-38.
12. Cardoso A, Lobo J, Miranda V, Henrique R, Jerónimo C. Epigenetic alterations as therapeutic targets in Testicular Germ Cell Tumours : current and future application of 'epidrugs'. Epigenetics 2021;16(4):353-372. https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1805682
13. Joshi R, Castro M, Piñeyro D, Alvarez D, Arribas C, Esteller M. DNA methylation landscape of human cancer organoids available at the American type culture collection. Epigenetics 2020;12:1[illegible]1. https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1762398
14. Lozano T, Chocarro S, Martin C, Lasarte F, Del Valle C, Gorraiz M, *et al.* Genetic Modification of CD8+ T Cells to Express EGFR: Potential Application for adoptive T cell therapies. Front Immunol 2019;10. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02990
15. Gou L, Lim D, Ma W, Aubol B, Hao Y, Wang X, *et al.* Initiation of Parental Genome Reprogramming in Fertilized Oocyte by Splicing Kinase SRPK1-Catalyzed Protamine Phosphorylation. Cell 2020;180(6):1-16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.020
16. Yuan J, Chang S, Yin S, Liu Z, Cheng X, Liu X, *et al.* Two conserved epigenetic regulators prevent healthy ageing. Nature. 2020;579:118-122. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2037-y