



Exposição a fatores ambientais e alterações na metilação do DNA como causadores de leucemia linfóide aguda na infância: uma revisão literária

Exposure to environmental factors and DNA methylation changes as contributors to childhood acute lymphocytic leukemia: a literature review

Bianca Padula Couto¹, Edivania dos Santos Rodrigues¹, Guilherme Cassiano¹ ,
Isabela Barbosa da Silva¹, Jennifer Balarini Mariano¹, Layane de Souza dos Santos¹ e
Renata Camacho Miziara² 

¹Discentes do Curso de Biomedicina, Centro Universitário da Fundação Educacional Barretos, UNIFEB, SP.

²Docente do curso de Biomedicina, Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, UNIFEB, SP.

Resumo

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia de progressão acelerada que resulta em linfócitos imaturos liberados por células-tronco hematopoiéticas que apresentam uma mutação genética. A doença é comum em crianças menores de 14 anos e suas informações são limitadas em termos da exposição a fatores ambientais e do seu perfil epigenético alterado como potenciais causadores de LLA infantil. O objetivo deste estudo é evidenciar a relação entre a metilação do DNA provocada pelas exposições a fatores ambientais com o desenvolvimento de LLA na infância. Para tanto, o estudo utilizou um total de 43 artigos retirados do site acadêmico PubMed. Destes, foram filtrados 13 que atendiam aos critérios de avaliação e serviram como revisão de contextos envolvendo modificações epigenéticas e histórico de exposição com relação ao desenvolvimento de LLA em crianças. Além disso, foi criado um e-book didático como produto da atividade extensionista do projeto. Observou-se que os artigos de caso-controle evidenciaram algumas exposições parentais e fetais em compostos como benzeno, pesticidas, petróleo e gás, poeira orgânica ocupacional, poluição do ar e tabagismo, sem descrição de alterações epigenéticas. Outros artigos de revisão relataram perfis de hipermetilação descritos em crianças com LLA, porém sem informação de exposição. Apenas um artigo promissor trouxe que a hipometilação do gene AHRR, causada pela exposição materna ao tabaco durante a gravidez, demonstrou desenvolver LLA na infância. A falta de dados epigenéticos impossibilita comprovar a relação entre a exposição ambiental e a origem da doença. No entanto, a exposição parental, o pré-natal e o fator ambiental envolvendo compostos no meio ambiente demonstraram ter relação com o desenvolvimento de LLA durante a infância.

Palavras-chaves: Câncer Infantil, Fatores Ambientais, Metilação do DNA, Modificações de Histonas.

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a rapidly progressing neoplasm characterized by the release of immature lymphocytes derived from hematopoietic stem cells with genetic mutations. The disease is common in children under 14 years old, but there is limited information about exposure to environmental factors and altered epigenetic profiles as potential contributors to childhood ALL. This study aims to emphasize the relationship between DNA methylation induced by exposures to environmental factors with ALL development in children. The study encompasses a total of 43 articles from the academic database PubMed.

Autor para correspondência: Renata Camacho Miziara - E-mail: renata.miziara@unifeb.edu.br e
Guilherme Cassiano - E-mail: guilhermecassiano2@gmail.com

Recebido para publicação: 05/03/2024

Aceito para publicação: 17/12/2024

Once applied the evaluation criteria, 13 articles were selected and had their content reviewed regarding history of exposure, DNA methylation, and childhood ALL development. Additionally, a didactic e-book was created for the extensionist activity of the project. We observed that case-control articles showed some parental and fetal exposures to specific compounds, like benzene, pesticides, oil and gas, occupational organic dust, air pollution, and smoking; however, no epigenetic changes were described. Other review articles reported hypermethylation profiles described in children with ALL, but no information on history of exposure was reported. Only one promising article suggested that hypomethylation of the AHRR gene caused by maternal exposure to tobacco during pregnancy led to the development of childhood ALL. The lack of molecular epigenetics data makes it impossible to determine the origin of the disease by environmental exposure. Parental, prenatal, and environmental exposure to environmental compounds have been shown to be related to the development of ALL during childhood.

Keywords: Childhood Cancer, Environmental Factors, DNA Methylation, Histone Modifications.

Introdução

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia comum em crianças menores de 14 anos, sendo proveniente de uma mutação genética nas células-tronco hematopoiéticas da medula óssea, afetando suas funções biológica de diferenciação e maturação de células linfóides liberadas na corrente sanguínea (Bispo et al., 2020; Kandarakov et al., 2022; Quessada et al., 2021). Alguns tipos da doença envolvem dificuldade de cura e podem apresentar baixas estratégias terapêuticas (Conneely & Stevens, 2021). Por outro lado, estudos clínicos mais recentes têm apresentado resultados promissores do tratamento de quimioterapia em crianças, porém, há risco de se desenvolver alguma morbidade relacionada ao tratamento (Kotecha, 2022). Por afetar a linhagem linfóide, a doença pode apresentar imunofenótipos, como precursores de células T (LLA-T) e de células B (LLA-B), sendo o último mais comum no contexto da pediatria (Butler et al., 2021; Agraz-Doblas et al., 2019), com uma incidência de mais de 36% em crianças, a maioria entre dois e cinco anos (Schmidt et al., 2021). Ambos os imunofenótipos possuem vários subtipos originados por meio de alterações cromossômicas (Ekpa et al., 2023), a mais comum sendo a translocação (4;11), envolvendo os genes KMT2A-AFF1 (Agraz-Doblas et al., 2019). O gene KMT2A (lisina metiltransferase 2A) frequentemente aparece mutado em muitos bebês (Lejman et al., 2022), além da LLA rearranjada por KMT2A ser responsável por classificar os pacientes no grupo de alto risco (Kotecha et al., 2024). Apesar disso, estudos têm demonstrado que fatores ambientais podem estar relacionados ao desenvolvimento de LLA (Ekpa et al., 2023), além da modulação dos mecanismos epigenéticos

pela exposição ambiental (Kentsis, 2020; Xu et al., 2021a).

A epigenética é um campo de estudo que visa compreender as interações entre genes e o meio ambiente, sendo constituída de processos que regulam a expressão gênica, ativando ou silenciando os genes, sem alterar a sequência de bases nitrogenadas do genoma, por meio dos mecanismos principais: metilação de DNA, modificações de histonas e expressão de RNA não-codificantes (Sun et al., 2022; Garcia-Martinez et al., 2021). O processo conhecido como metilação de DNA é responsável pela transferência de um radical metil (CH_3) para o 5º carbono da citosina, geralmente quando esta vem seguida de uma guanina (CpG), pela família de enzimas DNA metiltransferases (DNMTs) (Li & Tollefsbol, 2021). Quando várias citosinas estão metiladas, elas impedem a transcrição do RNA mensageiro (mRNA), deixando de expressar uma proteína específica, uma vez que ilhas de CpG muitas vezes estão presentes em regiões promotoras de genes, ocasionando o desenvolvimento de doenças e contribuindo para a carcinogênese (Müller & Györfy, 2022). Dessa forma, eles exercem o controle sobre quais genes serão transcritos e silenciados, cumprindo papéis biológicos fundamentais para a homeostase celular, uma vez que assinaturas alteradas de metilação do DNA já foram relacionadas a algumas patologias (Jurkowska, 2024). Por outro lado, as histonas são proteínas responsáveis por envolver a fita de DNA no núcleo celular, chamado de nucleossomo (Ramazi et al., 2020). As modificações nas caudas dessas proteínas por meio da ligação de radicais covalentes podem levar a alterações conhecidas como metilação, acetilação, ubiquitinação, fosforilação e sumoilação, permitindo a alteração na compactação

dessas proteínas e modulando a acessibilidade dos fatores de transcrição à região do DNA, além de levar à ativação ou silenciamento de genes, gerando assim risco para o desenvolvimento de doença e câncer (Ilango et al., 2020; Ramazi et al., 2020).

Conforme relatado em um estudo recente, alterações epigenéticas foram estudadas em LLA-B infantil e foram observados padrões de metilação de DNA frequentes em certos casos, incluindo perfis de metilação relacionados ao gene KMT2A (Barrios & Parra, 2021).

No que diz respeito à influência do meio ambiente sobre os fatores genéticos, uma recente revisão traz que os mecanismos epigenéticos são sensíveis a fatores ambientais, sendo capazes de alterar não só esse perfil, mas também vários mecanismos homeostáticos capazes de induzir o câncer, conhecidos como “*hallmarks* ambiental” (Peters et al., 2021). Em coerência com este estudo, algumas exposições a compostos encontrados ambientalmente já foram descritas na literatura por alterarem o perfil epigenético e provocarem doenças e vários tipos de câncer, dentre as quais podemos destacar benzopireno (Bukowska & Sicińska, 2021), cannabis (Smith et al., 2020), chumbo (Mitra et al., 2021) e amianto (Di Mauro et al., 2023). No contexto da LLA, alguns compostos também foram relacionados ao seu

desenvolvimento, como pesticidas (Gulier et al., 2017; Timms et al., 2019; Lejman et al., 2022), exposição ocupacional e ambiental dos pais à poeira orgânica (Patel et al., 2020), benzeno (Heck et al., 2019), hidrocarbonetos e gases de motores (Rossides et al., 2022) e diesel (Volk et al., 2019). Tendo em vista os dados mostrados, a relação entre a LLA infantil e informações sobre o perfil epigenético alterado pela exposição ambiental não se mostra de maneira clara entre os estudos. Portanto, este estudo teve como objetivo analisar a relação entre as principais exposições a fatores ambientais ligados à metilação do DNA e o desenvolvimento de LLA infantil por meio de uma revisão da literatura.

Material e Métodos

Este estudo se trata de uma revisão literária. Por meio de artigos do PubMed, foram utilizados 43 artigos do site acadêmico, aos quais foram aplicados os critérios de avaliação, filtrando-se assim para 13 artigos, os quais foram utilizados para fins de revisão de contextos envolvendo modificações epigenéticas e histórico de exposição com relação ao desenvolvimento de LLA infantil (Figura 1). Os seguintes critérios foram utilizados para a seleção dos artigos: (i) artigos publicados de 2020 a 2023; (ii) artigos discutindo modificações epigenéticas no

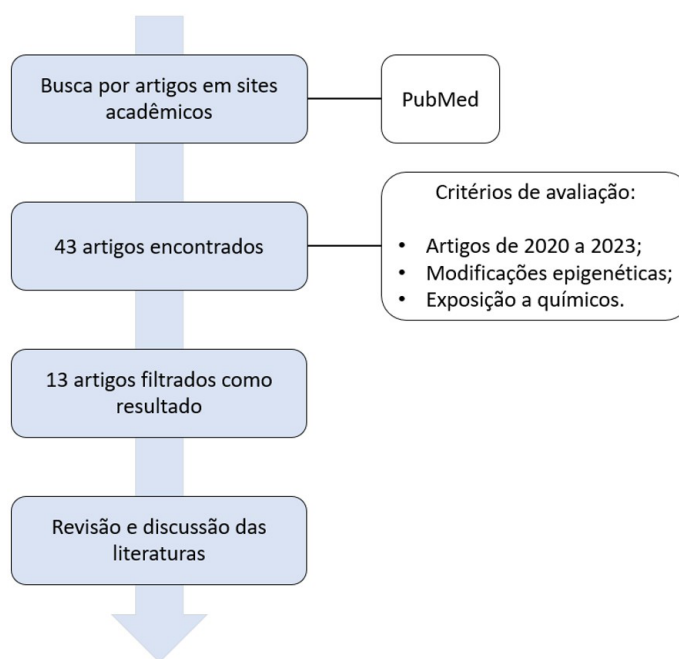


Figura 1. Fluxograma da visão geral da revisão literária.

contexto da LLA infantil; e (iii) artigos relatando exposições que demonstraram causar LLA na infância. Com base nesses critérios, a seleção dos 13 artigos se deu por conveniência.

Além disso, foi criado um e-book digital sobre o tema deste estudo com explicações didáticas a respeito da genética e epigenética e das informações clínicas do câncer em questão (Figura 2). Esse e-book correspondeu à parte extensionista para o projeto integrador (PI) do quarto semestre do curso de biomedicina do UNIFEB. Por esse motivo, este estudo teve uma duração de quatro meses.

Resultados

Os 13 artigos selecionados foram revisados e analisados segundo as pesquisas descritas na metodologia deste projeto. O Gráfico 1 apresenta o desenho dos 13 estudos utilizados, enquanto a Tabela 1 traz a lista dos artigos e respectivos autores. Os procedimentos consistiram basicamente de metanálise (1), epidemiológico (1), transversal (1), revisão (2) e estudo de caso-controle (8).

Em análise, foram descritos perfis de hipermetilação, muitas vezes em regiões promotoras de genes de crianças portadoras da doença (Xu et al., 2021a).



Figura 2. Capa do e-book produzido durante o desenvolvimento do projeto. A arte e produção do e-book foram feitas no aplicativo Canva. (Fonte: próprio autor).

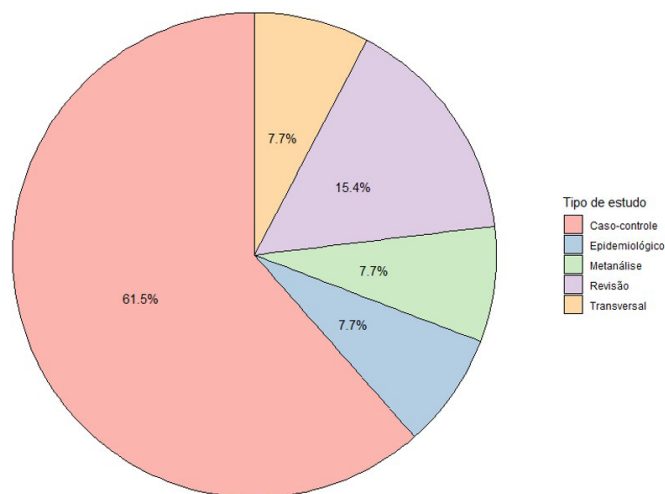


Gráfico 1. Desenho do estudo dos artigos selecionados (13).

Tabela 1. Título dos 13 artigos selecionados para a revisão literária e seus respectivos autores.

Título	Autores
<i>A Comprehensive Overview of Recent Advances in Epigenetics in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	Drożak et al. (2022)
<i>Cannabinoid exposure as a major driver of pediatric acute lymphoid Leukaemia rates across the USA: combined geospatial, multiple imputation and causal inference study</i>	Reece & Hulse (2021)
<i>Epigenetic Biomarkers of Prenatal Tobacco Smoke Exposure Are Associated with Gene Deletions in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	Xu et al. (2021b)
<i>Genetic and Epigenetic Targeting Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	Xu et al. (2021a)
<i>Glyphosate in house dust and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in California</i>	Ward et al. (2023)
<i>Maternal and Paternal Household Pesticide Exposure During Pregnancy and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	Ruth et al. (2023)
<i>Outdoor artificial light at night, air pollution, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in the California Linkage Study of Early-Onset Cancers</i>	Zhong et al. (2023)
<i>Parental occupational organic dust exposure and selected childhood cancers in Denmark 1968-2016</i>	Volk et al. (2019)
<i>Paternal Smoking Before Conception and During Pregnancy Is Associated With an Increased Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 17 Case-Control Studies</i>	Cao et al. (2020)
<i>Prenatal pesticide exposure and childhood leukemia - A California statewide case-control study</i>	Park et al. (2020)
<i>Residential exposure to carbamate, organophosphate, and pyrethroid insecticides in house dust and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia</i>	Madrigal et al. (2021)
<i>Residential proximity to petrol stations and risk of childhood leukemia</i>	Malavolti et al. (2023)
<i>Unconventional Oil and Gas Development Exposure and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case-Control Study in Pennsylvania, 2009-2017</i>	Clark et al. (2022)

Posteriormente, os autores revelaram que foram identificados genes hipermetilados tanto na LLA-B quanto na LLA de células T (LLA-T), um deles sendo membros da p53, o qual é conhecido como um supressor tumoral (Drożak et al., 2022).

Por outro lado, um estudo promissor avaliou uma hipometilação do gene AHRN, envolvido no crescimento e na diferenciação celular, em exposições maternas pré-natais ao tabagismo, ou seja, uma exposição *in útero* como causadora de LLA

infantil. Porém, esse mesmo estudo utilizou dados de metilação disponíveis de matrizes Illumina Infinium (MethylationEpic Array) de mães que faziam uso de tabaco durante a gravidez, com a análise voltada aos dados presentes nesse chip (Xu et al., 2021b).

Segundo um estudo de caso-controle conduzido na Califórnia, não foi realizada uma análise molecular, mas a exposição foi relacionada ao uso de pesticidas de 1998 a 2011, com probabilidade de desenvolvimento de leucemias na coorte exposta por meio de modelos de regressão logística e uso do *Odds Ratio* para probabilidade, mais precisamente em crianças que foram submetidas exposição pré-natal materna. O estudo revela as classes de agrotóxicos que mais se associaram ao desenvolvimento de LLA infantil, como 2,6-dinitroanilinas, anilidas e ureias, especificamente diuron, fosmete, cresoxim-metil e propanil (Park et al., 2020).

Por sua vez, outro estudo relatou que a prática do tabagismo paterno antes da concepção e durante a gravidez está altamente relacionada aos riscos para LLA infantil. Resultados estatisticamente significativos foram encontrados a partir desta revisão sistemática e da meta análise de 17 casos-controles dos autores. Além disso, a análise dose-resposta também mostrou uma associação positiva (Cao et al., 2020).

Ainda, pesquisas apontam a exposição a cannabis como um dos principais impulsionadores das taxas de LLA pediátrica nos EUA. O estudo analisou o uso de cannabis, tais como canabinóides, tetrahydrocannabinol (THC), canabigerol, canabinol, canabicromeno e canabidiol, juntamente à incidência epidemiológica como potenciais causadores desse tipo de câncer (Reece & Hulse, 2021).

Já outro estudo de caso controle realizou uma análise interligando a poeira doméstica de doentes para detectar a possível presença de pesticidas, utilizando para tanto um aspirador especializado.

Como resultado, a associação de melhor valor estatístico foi reportada para o diazinon, porém, o estudo contou com a imposição de limites e vies em seus resultados (Madrigal et al., 2021).

Em Volk et al. (2019), a exposição ocupacional dos pais à poeira orgânica foi associada à LLA em crianças, principalmente para mães que trabalham em indústria de madeira. Crianças cujo pai também foi exposto a madeira apresentaram risco elevado de desenvolverem a doença. Segundo os autores, a poeira também demonstrou causar câncers na prole (Volk et al., 2019).

Já quanto aos estudos que não trouxeram dados sobre a metilação do DNA, evidenciaram-se os tipos de exposição apresentados nesses artigos, os quais podem estar relacionados ao possível desenvolvimento de LLA na infância (Tabela 2).

Discussão

Este estudo buscou entender se a exposição a fatores ambientais poderia causar alterações epigenéticas em crianças capazes de desenvolver a LLA. Para tanto, foi realizada uma revisão literária no site acadêmico PubMed. Os estudos citogenéticos sobre esse tipo de câncer infantil se encontram bem descritos na literatura (XU et al., 2021a; Agraz-Doblas et al., 2019; Lejman et al., 2022), porém, há uma carência de informações sobre o desenvolvimento desse câncer por modificações epigenéticas causadas pela exposição ambiental, sobretudo a metilação do DNA, a qual foi a ênfase deste estudo.

De acordo com a literatura dos 13 artigos filtrados, apenas alguns abordaram que o perfil de metilação do DNA predominou nos quadros da LLA infantil em relação às modificações de histonas, em coerência com o estudo mencionado anteriormente (Barrios & Parra, 2021). Apenas para fins de curiosidade, uma revisão literária mais antiga

Tabela 2. Associação entre fatores ambientais e tipos de exposição relacionados ao desenvolvimento de LLA infantil.

Compostos	Tipos de exposição	Autores
Benzeno	Ambiental	Malavolti et al. (2023)
Pesticidas	Ambiental e <i>in útero</i>	Ruth et al. (2023), Ward et al. (2023), Madrigal et al. (2021), Park et al. (2020)
Petróleo e gás	Ambiental	Clark et al. (2022)
Poeira orgânica ocupacional	Parental	Volk et al. (2019)
Poliuição do ar	Ambiental	Zhong et al. (2023)
Tabagismo	Parental e <i>in útero</i>	Reece & Hulse (2021), Xu et al. (2021b), Cao et al. (2020)

aborda que as modificações de histonas podem estar presentes na LLA, mas a hipermetilação leva aos tipos da doença, principalmente em células-tronco embrionárias (Nordlund & Syvänen, 2018). Como mencionado, a metilação do DNA tem o potencial de impedir a transcrição de genes específicos, por isso, regiões metiladas não expressam proteínas, e a falta destas é o ponto-chave para o desenvolvimento de doenças e câncer (Li & Tollefsbol, 2021; Müller & Györfy, 2022; Ilango et al., 2020). Uma das hipermetilações descritas se encontra em um dos membros da p53, um gene supressor tumoral cujo silenciamento contribui para a carcinogênese (Drożak et al., 2022). Porém, esses mesmos estudos que trouxeram as alterações epigenéticas por metilação na LLA infantil não apresentaram o contexto de exposição.

Em relação aos meios de exposição, alguns dos artigos, de maneira geral, evidenciaram alguns métodos de exposição dos quais participaram crianças que foram acometidas pelo câncer, ou que tiveram probabilidade de desenvolvê-lo, tais como: exposição parental (Cao et al., 2020; Volk et al., 2019), pré-natal (exposição *in útero*) (Ruth et al., 2023; Xu et al., 2021b; Reece & Hulse., 2021; Cao et al., 2020; Park et al., 2020) e ambiental (Ward et al., 2023; Zhong et al., 2023; Clark et al., 2022; Madrigal et al., 2021), sendo a exposição pré-natal a mais discutida entre os artigos. Mesmo assim, a maioria dos artigos que trouxeram o contexto de exposição não envolveu análises moleculares para evidenciar se haveria ou não correlação com o perfil epigenético alterado.

No entanto, a pesquisa mais promissora entre as selecionadas para este estudo, apenas um dos 13 no total, evidenciou que a hipometilação do gene AHRR, que participa da diferenciação celular, além de também estar associado ao número de deleções cromossômicas, segundo o estudo, mostrou desenvolver a LLA infantil em mães que faziam uso de tabaco durante a gravidez, cumprindo assim o nosso principal objetivo. Porém, os autores afirmam ainda haver a necessidade de mais investigações a respeito dos seus resultados. Vale ressaltar que o estudo utilizou dados já disponíveis do Illumina Infinium (MethylationEpic Array) (Xu et al., 2021b). No mesmo sentido, outros autores avaliaram a relação do mesmo gene com sua metilação e número de deleções cromossômicas no mesmo cenário do

tabagismo materno, contudo, trata-se de um estudo mais antigo (Smith et al., 2017).

Como os demais artigos abordavam apenas a exposição dos indivíduos incluídos em seus estudos, sem dados do perfil epigenético alterado, foi realizado um levantamento contendo os principais compostos expostos pelos participantes, com seus respectivos tipos de exposição descritos, conforme a Tabela 2. Os resultados da literatura mostraram que as recentes exposições relatadas se originaram de benzeno, pesticidas, petróleo e gás, poeira orgânica ocupacional (exposição a madeira em trabalhadores), poluição do ar e tabagismo. Ainda, observou-se que os pesticidas foram os mais descritos na literatura com relação ao desenvolvimento de LLA em crianças, sendo a principal via de exposição a parental (Ruth et al., 2023; Ward et al., 2023; Madrigal et al., 2021; Park et al., 2020). Por outro lado, o tabaco também foi descrito em alguns estudos, os quais discutiram tanto o tabaco no geral, quanto especificamente a exposição a substâncias derivadas da erva cannabis, em apenas um dos artigos, com possível relação com LLA (Reece & Hulse., 2021; Xu et al., 2021b; Cao et al., 2020).

Os artigos pesquisados, de maneira geral, aplicaram alguns modelos de probabilidade para o desenvolvimento do câncer, sendo que a maioria não focou em uma análise molecular para responder nosso objetivo em questão, demonstrando que ainda faltam pesquisas direcionadas a esse tipo de câncer associado a alterações epigenéticas provocadas pelo meio ambiente.

Conclusão

Nossos achados sugerem haver uma relação entre exposição a fatores ambientais e o desenvolvimento de LLA infantil, por meio da exposição parental, pré-natal e ambiental. Contudo, não foram encontradas análises moleculares suficientes do perfil epigenético dos pacientes expostos a fatores ambientais, sendo necessários mais estudos abordando essa temática.

Agradecimentos

Agradecemos à Etec Coronel Raphael Brandão, especificamente aos professores e coordenadores dos cursos técnicos em química e açúcar e álcool, pelo auxílio prestado para a realização do nosso projeto extensionista, permitindo uma palestra na instituição.

Referências

- Agraz-Doblas, A., Bueno, C., Bashford-Rogers, R., Roy, A., Schneider, P., Bardini, M., Ballerini, P., Cazzaniga, G., Moreno, T., Revilla, C., Gut, M., Valsecchi, M. G., Roberts, I., Pieters, R., De Lorenzo, P., Varela, I., Menendez, P., & Stam, R. W. (2019). Unraveling the cellular origin and clinical prognostic markers of infant B-cell acute lymphoblastic leukemia using genome-wide analysis. *Haematologica*, 104(6), 1176-1188. <http://doi.org/10.3324/haematol.2018.206375>
- Barrios, O., & Parra, M. (2021). Epigenetic control of infant B cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 3127. <http://doi.org/10.3390/ijms22063127>
- Bispo, J. A. B., Pinheiro, P. S., & Kobetz, E. K. (2020). Epidemiology and etiology of leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(6), a034819. <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a034819>
- Bukowska, B., & Sicińska, P. (2021). Influence of benzo(a)pyrene on different epigenetic processes. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13453. <http://doi.org/10.3390/ijms222413453>
- Butler, E., Ludwig, K., Pacenta, H. L., Klesse, L. J., Watt, T. C., & Laetsch, T. W. (2021). Recent progress in the treatment of cancer in children. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 71(4), 315-332. <http://doi.org/10.3322/caac.21665>
- Cao, Y., Lu, J., & Lu, J. (2020). Paternal smoking before conception and during pregnancy is associated with an increased risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis of 17 case-control studies. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 42(1), 32-40. <http://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001657>
- Clark, C. J., Johnson, N. P., Soriano Junior, M., Warren, J. L., Sorrentino, K. M., Kadan-Lottick, N. S., Sakers, J. E., Ma, X., & Deziel, N. C. (2022). Unconventional oil and gas development exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a case-control study in Pennsylvania, 2009-2017. *Environmental Health Perspectives*, 130(8), 087001. <http://doi.org/10.1289/EHP11092>
- Conneely, S. E., & Stevens, A. M. (2021). Acute myeloid leukemia in children: emerging paradigms in genetics and new approaches to therapy. *Current Oncology Reports*, 23(2), 16. <http://doi.org/10.1007/s11912-020-01009-3>
- Di Mauro, G., Frontini, F., Torreggiani, E., Iaquina, M. R., Caselli, A., Mazziotta, C., Esposito, V., Mazzoni, E., Libener, R., Grosso, F., Maconi, A., Martini, F., Bononi, I., & Tognon, M. (2023). Epigenetic investigation into circulating microRNA 197-3p in sera from patients affected by malignant pleural mesothelioma and workers ex-exposed to asbestos. *Scientific Reports*, 13(1), 6501. <http://doi.org/10.1038/s41598-023-33116-z>
- Drożak, P., Bryliński, Ł., & Zawitkowska, J. (2022). A comprehensive overview of recent advances in epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancers*, 14(21), 5384. <http://doi.org/10.3390/cancers14215384>
- Ekpa, Q. L., Akahara, P. C., Anderson, A. M., Adekoya, O. O., Ajayi, O. O., Alabi, P. O., Okobi, O. E., Jaiyeola, O., & Ekanem, M. S. (2023). A review of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) in the pediatric population: evaluating current trends and changes in guidelines in the past decade. *Cureus*, 15(12), e49930. <http://doi.org/10.7759/cureus.49930>
- Garcia-Martinez, L., Zhang, Y., Nakata, Y., Chan, H. L., & Morey, L. (2021). Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance. *Nature Communications*, 12(1), 1786. <http://doi.org/10.1038/s41467-021-22024-3>
- Gunier, R. B., Kang, A., Hammond, S. K., Reinier, K., Lea, C. S., Chang, J. S., Does, M., Scelo, G., Kirsch, J., Crouse, V., Cooper, R., Quinlan, P., & Metayer, C. (2017). A task-based assessment of parental occupational exposure to pesticides and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environmental Research*, 156, 57-62. <http://doi.org/10.1016/j.envres.2017.03.001>
- Heck, J. E., He, D., Contreras, Z. A., Ritz, B., Olsen, J., & Hansen, J. (2019). Parental occupational exposure to benzene and the risk of childhood and adolescent acute lymphoblastic leukaemia: a population-based study. *Occupational and Environmental Medicine*, 76(8), 527-529. <http://doi.org/10.1136/oemed-2019-105738>
- Ilango, S., Paital, B., Jayachandran, P., Padma, P. R., & Nirmaladevi, R. (2020). Epigenetic alterations in cancer. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 25(6), 1058-1109. <https://doi.org/10.2741/4847>

- Jurkowska, R. Z. (2024). Role of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of chronic respiratory diseases and response to inhaled exposures: from basic concepts to clinical applications. *Pharmacology & Therapeutics*, 264, 108732. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108732>
- Kandarakov, O., Belyavsky, A., & Semenova, E. (2022). Bone marrow niches of hematopoietic stem and progenitor cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4462. <http://doi.org/10.3390/ijms23084462>
- Kentsis, A. (2020). Why do young people get cancer? *Pediatric Blood & Cancer*, 67(7), e28335. <http://doi.org/10.1002/pbc.28335>
- Kotecha, R. S. (2022). Updates in infant acute lymphoblastic leukemia and the potential for targeted therapy. *Hematology*, 2022(1), 611-617. <http://doi.org/10.1182/hematology.2022000359>
- Kotecha, R. S., Pieters, R., & Stutterheim, J. (2024). KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukaemia. *EJC Paediatric Oncology*, 4, 100204. <http://doi.org/10.1016/j.ejcped.2024.100204>
- Lejman, M., Chałupnik, A., Chilimoniuk, Z., & Dobosz, M. (2022). Genetic biomarkers and their clinical implications in B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2755. <http://doi.org/10.3390/ijms23052755>
- Li, S., & Tollefsbol, T. O. (2021). DNA methylation methods: global DNA methylation and methylomic analyses. *Methods*, 187, 28-43. <http://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.10.002>
- Madrigal, J. M., Jones, R. R., Gunier, R. B., Whitehead, T. P., Reynolds, P., Metayer, C., & Ward, M. H. (2021). Residential exposure to carbamate, organophosphate, and pyrethroid insecticides in house dust and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environmental Research*, 201, 111501. <http://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111501>
- Malavolti, M., Malagoli, C., Filippini, T., Wise, L. A., Bellelli, A., Palazzi, G., Cellini, M., Costanzini, S., Teggi, S., & Vinceti, M. (2023). Residential proximity to petrol stations and risk of childhood leukemia. *European Journal of Epidemiology*, 38(7), 771-782. <http://doi.org/10.1007/s10654-023-01009-0>
- Mitra, P., Goyal, T., Singh, P., Sharma, S., & Sharma, P. (2021). Assessment of circulating miR-20b, miR-221, and miR-155 in occupationally lead-exposed workers of North-Western India. *Environmental Science and Pollution Research International*, 28(3), 3172-3181. <http://doi.org/10.1007/s11356-020-10676-5>
- Müller, D., & Györfy, B. (2022). DNA methylation-based diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in colorectal cancer. *Biochimica et Biophysica Acta. Reviews on Cancer*, 1877(3), 188722. <http://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188722>
- Nordlund, J., & Syvänen, A.-C. (2018). Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Cancer Biology*, 51, 129-138. <http://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.09.001>
- Park, A. S., Ritz, B., Yu, F., Cockburn, M., & Heck, J. E. (2020). Prenatal pesticide exposure and childhood leukemia: a California statewide case-control study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 226, 113486. <http://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113486>
- Patel, D. M., Jones, R. R., Booth, B. J., Olsson, A. C., Kromhout, H., Straif, K., Vermeulen, R., Tikellis, G., Paltiel, O., Golding, J., Northstone, K., Stoltenberg, C., Håberg, S. E., Schüz, J., Friesen, M. C., Ponsonby, A.-L., Lemeshow, S., Linet, M. S., Magnus, P., Olsen, J., Olsen, S. F., Dwyer, T., Stayner, L. T., & Ward, M. H. (2020). Parental occupational exposure to pesticides, animals and organic dust and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors: findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). *International Journal of Cancer*, 146(4), 943-952. <http://doi.org/10.1002/ijc.32388>
- Peters, A., Nawrot, T. S., & Baccarelli, A. A. (2021). Hallmarks of environmental insults. *Cell*, 184(6), 1455-1468. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.043>
- Quessada, J., Cuccuini, W., Saultier, P., Loosveld, M., Harrison, C. J., & Lafage-Pochitaloff, M. (2021). Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia: a review of the current knowledge. *Genes*, 12(6), 924. <http://doi.org/10.3390/genes12060924>
- Ramazi, S., Allahverdi, A., & Zahiri, J. (2020). Evaluation of post-translational modifications in histone proteins: a review on histone modification defects in developmental and neurological disorders.

- Journal of Biosciences*, 45(1), 135. <http://doi.org/10.1007/s12038-020-00099-2>
- Reece, A. S., & Hulse, G. K. (2021). Cannabinoid exposure as a major driver of pediatric acute lymphoid Leukaemia rates across the USA: combined geospatial, multiple imputation and causal inference study. *BMC Cancer*, 21(1), 984. <http://doi.org/10.1186/s12885-021-08598-7>
- Rossides, M., Kampitsi, C.-E., Talbäck, M., Mogensen, H., Wiebert, P., Feychting, M., & Tettamanti, G. (2022). Risk of cancer in children of parents occupationally exposed to hydrocarbon solvents and engine exhaust fumes: a register-based nested case-control study from Sweden (1960-2015). *Environmental Health Perspectives*, 130(7), 077002. <http://doi.org/10.1289/EHP11035>
- Ruth, A. L., Rehman, U., Stewart, P., Moore, L. E., Yucel, R., & Taylor Wilson, R. (2023). Maternal and paternal household pesticide exposure during pregnancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 65(7), 595-604. <http://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002859>
- Schmidt, J.-A., Hornhardt, S., Erdmann, F., Sánchez-García, I., Fischer, U., Schüz, J., & Ziegelberger, G. (2021). Risk factors for childhood leukemia: radiation and beyond. *Frontiers in Public Health*, 9, 805757. <http://doi.org/10.3389/fpubh.2021.805757>
- Smith, A. J., Kaur, M., Gonseth, S., Endicott, A., Selvin, S., Zhang, L., Roy, R., Shao, X., Hansen, H. M., Kang, A. Y., Walsh, K. M., Dahl, G. V., McKean-Cowdin, R., Metayer, C., & Wiemels, J. L. (2017). Correlates of prenatal and early-life tobacco smoke exposure and frequency of common gene deletions in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Research*, 77(7), 1674-1683. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2571>
- Smith, A., Kaufman, F., Sandy, M. S., & Cardenas, A. (2020). Cannabis exposure during critical windows of development: epigenetic and molecular pathways implicated in neuropsychiatric disease. *Current Environmental Health Reports*, 7(3), 325-342. <http://doi.org/10.1007/s40572-020-00275-4>
- Sun, L., Zhang, H., & Gao, P. (2022). Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer. *Protein & Cell*, 13(12), 877-919. <http://doi.org/10.1007/s13238-021-00846-7>
- Timms, J. A., Relton, C. L., Sharp, G. C., Rankin, J., Strathdee, G., & McKay, J. A. (2019). Exploring a potential mechanistic role of DNA methylation in the relationship between in utero and post-natal environmental exposures and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *International Journal of Cancer*, 145(11), 2933-2943. <http://doi.org/10.1002/ijc.32203>
- Volk, J., Heck, J. E., Schmiegelow, K., & Hansen, J. (2019). Parental occupational exposure to diesel engine exhaust in relation to childhood leukaemia and central nervous system cancers: a register-based nested case-control study in Denmark 1968-2016. *Occupational and Environmental Medicine*, 76(11), 809-817. <http://doi.org/10.1136/oemed-2019-105847>
- Ward, M. H., Madrigal, J. M., Jones, R. R., Friesen, M. C., Falk, R. T., Koebel, D., & Metayer, C. (2023). Glyphosate in house dust and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in California. *Environment International*, 172, 107777. <http://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107777>
- Xu, H., Yu, H., Jin, R., Wu, X., & Chen, H. (2021a). Genetic and epigenetic targeting therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cells*, 10(12), 3349. <http://doi.org/10.3390/cells10123349>
- Xu, K., Li, S., Whitehead, T. P., Pandey, P., Kang, A. Y., Morimoto, L. M., Kogan, S. C., Metayer, C., Wiemels, J. L., & de Smith, A. J. (2021b). Epigenetic biomarkers of prenatal tobacco smoke exposure are associated with gene deletions in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 30(8), 1517-1525. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0009>
- Zhong, C., Wang, R., Morimoto, L. M., Longcore, T., Franklin, M., Rogne, T., Metayer, C., Wiemels, J. L., & Ma, X. (2023). Outdoor artificial light at night, air pollution, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in the California Linkage Study of Early-Onset Cancers. *Scientific Reports*, 13(1), 583. <http://doi.org/10.1038/s41598-022-23682-z>