



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**

---



**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS**

**CARACTERIZACIÓN DE LA ARILAMINA N-ACETILTRANSFERASA 1 EN  
LEUCEMIA**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS  
FARMACOBIOLOGICAS**

**PRESENTA  
GUTIÉRREZ ACEVEDO RUBÉN**

**DIRECTORA  
DRA. EDITH ELENA URESTI RIVERA**

**CODIRECTORA  
DRA. MARIANA HAYDEE GARCÍA HERNÁNDEZ**

---

**SAN LUIS POTOSÍ, SLP.**

**AGOSTO 2024**



REPOSITORIO INSTITUCIONAL



## **UASLP-Sistema de Bibliotecas**

### **Repositorio Institucional Tesis Digitales Restricciones de Uso**

#### **DERECHOS RESERVADOS**

#### **PROHIBIDA SU REPRODUCCION TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde se obtuvo, mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto con fines de lucro, reproducción, edición o modificación será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Caracterización de la arilamina N-acetiltransferasa 1 en leucemia © 2024 por Gutiérrez Acevedo Rubén está bajo licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivados 4.0 International

Este proyecto se realizó en los laboratorios de Medicina Molecular y Traslacional (LMMT), Inmunobiología Celular y Molecular (IBCM), Biofarmacia y Farmacocinética, Biofármacos recombinantes, adscritos a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, en el periodo comprendido de julio de 2022 a diciembre 2023, bajo la dirección de Dra. Edith Elena Uresti Rivera.

El programa de Maestría en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad (SNP) del CONAHCYT, registro 003382. Número de registro de la beca otorgada por CONAHCYT: 806134. Número de CVU: 1139483.

Los datos del trabajo titulado Caracterización de la arilamina N-acetiltransferasa 1 en leucemia se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenecen a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
Facultad de Ciencias Químicas  
Centro de Investigación y Estudios de  
Posgrado Posgrado en Ciencias  
Farmacobiológicas  
Programa de Maestría

Formato M15

## Solicitud de Registro de Tesis Maestría

### Comité Académico

#### En atención a: Coordinador/a del Posgrado

Por este conducto solicito a Usted se lleve a cabo el registro de tema de tesis de Maestría, el cual quedo definido de la siguiente manera: Caracterización de la arilamina N-acetiltransferasa 1 en leucemia que desarrollará el/la estudiante: Rubén Gutiérrez Acevedo bajo dirección y codirección de: Dra. Edith Elena Uresti Rivera y Dra. Mariana Haydee García Hernández. Asimismo, le comunico que el proyecto en el cual trabajará el alumno involucrará el manejo de animales de experimentación, estudios con seres humanos o muestras derivadas de los mismos, el manejo y/o generación de organismos genéticamente modificados y requiere de aval de Comité de Ética e investigación de la FCQ.

(Complete la opción que aplique en su caso):

( X ) Sí debido a que: Se trabajará con muestras de sangre periférica y aspirados de medula ósea de pacientes con LLA y sujetos control.

( ) No

( ) No Aplica

Sin otro particular, quedo de Usted.

**A T E N T A M E N T E**

Rubén Gutiérrez Acevedo

Dra. Edith Elena Uresti Rivera

Nombre y firma del estudiante

Nombre y firma de directora de Tesis



**POTOSI**  
**PARA LOS POTOSINOS**  
 GOBIERNO DEL ESTADO 2021-2027



HOSPITAL CENTRAL  
 DR. IGNACIO  
 MORONES PRIETO

22 de febrero de 2023

ASUNTO: Registro de protocolo de investigación.

DR. EDUARDO CABALLERO LUGO  
 INVESTIGADOR PRINCIPAL  
 EDIFICIO

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado: **Caracterización de la arilamina N-acetiltransferasa 1 en leucemia**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

**APROBADO**

El número de registro es **07-23**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma plúo sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

\*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

ATENTAMENTE  
 EL SUBDIRECTOR/D~~E~~ EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN MANUEL LÓPEZ QUIJANO

/

c.c.p. Archivo.

Valido

JMS

Dr. Juan Manuel López Quijano  
 Sub-Director de Educación e  
 Investigación en Salud





**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**

---



**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS**

**CARACTERIZACIÓN DE LA ARILAMINA N-ACETILTRANSFERASA 1 EN  
LEUCEMIA**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS  
FARMACOBIOLOGICAS**

**PRESENTA  
GUTIÉRREZ ACEVEDO RUBÉN**

**SINODALES**

**PRESIDENTE: DRA. ROSA DEL CARMEN MILÁN SEGOVIA** \_\_\_\_\_

**SECRETARIO: DRA. DIANA PATRICIA PORTALES PÉREZ** \_\_\_\_\_

**VOCAL: DRA. MARIANA HAYDEE GARCÍA HERNÁNDEZ** \_\_\_\_\_

**VOCAL: DRA. EDITH ELENA URESTI RIVERA** \_\_\_\_\_

---

**SAN LUIS POTOSÍ, SLP.**

**AGOSTO 2024**

## **Integrantes del comité tutorial académico**

Dra. Edith Elena Uresti Rivera. Directora de tesis. Adscrita al posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, SLP.

Dra. Mariana Haydee García Hernández. Codirectora de tesis. Adscrita a la Unidad de Investigación Biomédica de Zacatecas (UIBMZ) del Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS, Zacatecas, Zacatecas.

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia. Asesora. Adscrita al posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, SLP.

Dra. Diana Patricia Portales Pérez. Asesora. Adscrita al posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, SLP.





**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**

Facultad de Ciencias Químicas  
Centro de Investigación y Estudios de  
Posgrado Posgrado en Ciencias  
Farmacobiológicas  
Programa de Maestría

Formato M5

## **Carta Cesión de Derechos**

San Luis Potosí SLP a 07/17/2024

En la ciudad de San Luis Potosí el día 17 del mes de julio del año 2024. El que suscribe Rubén Gutiérrez Acevedo alumno(a) del programa de posgrado en Ciencias Farmacobiológicas adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas manifiesta que es autor(a) intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de: Dra. Edith Elena Uresti Rivera y cede los derechos del trabajo titulado Caracterización de la arilamina N-acetiltransferasa 1 en leucemia a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo si el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección rubengutierrez476@gmail.com el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Rubén Gutiérrez Acevedo

Nombre y firma del alumno



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**

Facultad de Ciencias Químicas  
Centro de Investigación y Estudios de  
Posgrado Posgrado en Ciencias  
Farmacobiológicas  
Programa de Maestría

Formato M28

## **Carta de Análisis de Similitud**

San Luis Potosí SLP a 05/ julio/2024

**L.B. María Zita Acosta Nava**

**Biblioteca de Posgrado FCQ**

**Asunto:** Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada Caracterización de la arilamina N-acetiltransferasa 1 en leucemia presentada por el autor Rubén Gutiérrez Acevedo. La tesis es requisito para obtener el grado de Maestría en el Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de Porcentaje de Similitud 12 % excluyendo referencias y metodología.

Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**

---

**Dr. Sergio Zarazúa Guzmán**

Coordinador Académico del Posgrado en  
Ciencias Farmacobiológicas

## **Agradecimientos**

En primer lugar, quiero agradecer a mi directora de tesis, Dra. Edith Elena Uresti Rivera por la oportunidad brindada, para la realización del presente proyecto de investigación como forma de obtención de grado, bajo su supervisión y dirección. Gracias por la confianza, apoyo y por hacer de mi estancia en el laboratorio, una experiencia enriquecedora. Así mismo agradecer a cada una de las integrantes del comité de tesis Dra. Mariana Haydee García Hernández, Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia, Dra. Diana Patricia Portales Pérez. Al Dr. Sergio Rosales Mendoza por permitirme realizar una parte significativa del proyecto en el laboratorio de Biofármacos. También agradezco a Dr. Oswaldo Hernández González, Q.F.B Cristian Jazmín Rodríguez Pinal, Dra. María de Lourdes Betancourt Mendoza y M. Andrea Romero Maldonado por la asesoría y enseñanza brindada.

Finalmente, no por esto menos importante, agradezco a mi familia por todo el apoyo que me han dado a lo largo de este camino. A mi madre, por su ayuda incondicional, su cariño, sus palabras y por estar a mi lado en todo momento. A mi padre, por sus sabios consejos, sin los que estoy seguro no hubiera llegado hasta aquí. El agradecimiento a mis padres va más allá de lo que las palabras me permiten describir, su apoyo incondicional me ha llevado a través de tantos momentos memorables, gracias por ayudar en mi formación personal como profesional, a ustedes les debo este logro y todo en mi vida. A mis hermanas por estar a mi lado y haberme dado a mis sobrinos que quiero con locura. A mis abuelos, por haber confiado siempre en mí, espero que allí donde estén se sientan orgullosos. A familia Méndez Ramírez por la oportunidad de compartir momentos y experiencias con todos ustedes, gracias por aceptarme como parte de su familia y por hacerme sentir como en casa, estoy inmensamente agradecido. A mis amigos, a los cuales considero como parte de mi familia, compañeros de vida, gracias por caminar a mi lado, por compartir conmigo cada minuto, por su constante apoyo y consejos, por saberme llevar en los buenos y malos momentos. Sé que sin ustedes no lo habría conseguido. A cada uno agradezco

compartir su vida a mi lado y les dedico esta tesis, "siempre agradecido de tenerlos en mi vida".

## Resumen

Las enzimas metabolizadoras de xenobióticos de fase I y II detoxifican compuestos carcinógenos y procarcinógenos; por lo que la alteración en la expresión y actividad de estas enzimas conduce a la bioactivación y acumulación de estos compuestos e incrementar el riesgo de desarrollar cáncer. Se ha descrito la participación de NAT1 en el desarrollo y progresión de distintos tipos de cáncer. En células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes pediátricos con LLA, tanto la expresión y la actividad de NAT1 disminuyen en comparación con las PBMC de sujetos sanos. Sin embargo, los mecanismos moleculares que conducen a la disminución de la expresión y actividad de la enzima y su participación en LLA aún se desconocen. En este trabajo investigamos mecanismos moleculares plausibles implicados en la regulación a la baja de NAT1 en la LLA. Evaluamos la expresión de NAT1, NATa, NATb, CBP, p300, SIRT1, lncRNA H19 en PBMC, células mononucleares de médula ósea (BM MNC) de pacientes con LLA y sujetos control; y en líneas celulares de leucemia SUP-B15, HL-60. La actividad NAT1 se determinó a partir de cultivos de PBMC, BM MNC de pacientes y sujetos control, así como en las líneas celulares SUP-B15, HL-60 y THP-1. La disminución de la viabilidad celular inducida por el tratamiento con Azacitidina (5-Aza) y Tricostatina A (TSA) sugiere que estos fármacos epigenéticos y su combinación son agentes terapéuticos prometedores contra la LLA. La inhibición de la metilación del DNA y de las deacetilasas de histonas (HDAC) promueve la expresión del mRNA NAT1 y sugiere que el gen NAT1 está regulado por procesos de acetilación de histonas y metilación del DNA. Además, el aumento de la transcripción de NAT1 no conduce al aumento de la actividad catalítica de NAT1. Por lo tanto, existen mecanismos postranscripcionales o postraduccionales que afectan a la actividad de la proteína. TSA y 5-Aza promueven la expresión de H19 en células SUP-B15. Las células HL-60 y THP-1 muestran una mayor actividad de N-acetilación por NAT1 que las células SUP-B15. La actividad catalítica de NAT1 está conservada en las leucemias mieloides. La actividad de NAT1 en las células SUP-B15 y HL-60 disminuye con los tratamientos con TSA, 5-Aza y TSA+5-Aza. En PBMC de pacientes con LLA, la expresión de NAT1,

NATb, CBP, p300 y SIRT1 tiende a disminuir, mientras que en BM MNC de pacientes con LLA la expresión de NAT1, NATb y SIRT1 es mayor en comparación con sujetos control. En la LLA, la actividad de NAT1 en PBMC puede reflejar la actividad de NAT1 en BM MNC.

**Palabras clave:** Leucemia, NAT1, SIRT1, CBP, p300, H19

## **Abstract**

Phase I and II xenobiotic metabolizing enzymes detoxify carcinogen and procarcinogen compounds; altered expression and activity of these enzymes leads to bioactivation and accumulation of these compounds and increase the risk of developing cancer. The involvement of NAT1 in the development and progression of several types of cancer has recently been described. In peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with ALL, both NAT1 expression and activity are lower compared to PBMCs from healthy subjects. However, the molecular mechanisms leading to downregulation of enzyme expression are not fully understood. In this study we investigated plausible molecular mechanisms involved in the downregulation of NAT1 in ALL. We evaluated the expression of NAT1, NATa, NATb, CBP, p300, SIRT1, lncRNA H19 in PBMC, bone marrow mononuclear cells (BM MNC) of patients with ALL and control subjects; as well as in leukemia cell lines SUP-B15 and HL-60. NAT1 activity was determined from PBMC, BM MNC cell cultures of patients and control subjects as well as in SUP-B15, HL-60 and THP-1 cell lines. The decreased cell viability induced by Azacitidine (5-Aza), and Trichostatin A (TSA) treatment suggest that these epigenetic drugs and their combination are promising therapeutic agents against ALL. Inhibition of DNA methylation and histone deacetylases (HDAC) promotes NAT1 mRNA expression and suggests that NAT1 gene is regulated by acetylation and methylation processes. Furthermore, an increase in NAT1 transcription does not result in an increase in NAT1 catalytic activity, indicating that posttranscriptional or posttranslational mechanisms affect protein activity. TSA and 5-Aza promote H19 expression in SUP-B15 cells. HL-60 and THP-1 cells exhibit a higher N-acetylation activity by NAT1 than SUP-B15 cells. NAT1 catalytic activity is conserved in myeloid leukemias. NAT1 activity in SUP-B15 and HL-60 cells decreases with TSA, 5-Aza, and TSA+5-Aza treatments. In PBMC from patients with ALL, expression of NAT1, NATb, CBP, p300 and SIRT1 tends to decrease, whereas in BM MNC from patients with ALL patients, expression of NAT1, NATb and SIRT1 is higher compared to control subjects. In ALL, NAT1 activity in PBMC might reflect NAT1 activity in BM MNCs.

**Keywords:** Leukemia, NAT1, CBP, p300, SIRT1, H19

## Índice general

1. Introducción .....	¡Error! Marcador no definido.
1.1. Leucemia linfoblástica aguda .....	¡Error! Marcador no definido.
1.2. Arilamina N-acetiltransferasa 1 (NAT1).....	¡Error! Marcador no definido.
1.3. Fármacos epigenéticos .....	¡Error! Marcador no definido.
1.3.1. Inhibidores de desacetilasas de histonas....	¡Error! Marcador no definido.
1.3.2. Inhibidores de la metilación del DNA o agentes hipometilantes .....	¡Error! Marcador no definido.
	<b>Marcador no definido.</b>
2. Antecedentes.....	¡Error! Marcador no definido.
2.1. NAT1 y carcinogénesis .....	¡Error! Marcador no definido.
2.2. NAT1 en leucemia y neoplasias hematológicas	¡Error! Marcador no definido.
	<b>defenido.</b>
2.3. Regulación de NAT1 en cáncer .....	¡Error! Marcador no definido.
3. Justificación .....	¡Error! Marcador no definido.
4. Hipótesis .....	¡Error! Marcador no definido.
5. Objetivos.....	¡Error! Marcador no definido.
5.1. Objetivo general .....	¡Error! Marcador no definido.
5.2. Objetivos específicos .....	¡Error! Marcador no definido.
6. Material y métodos .....	¡Error! Marcador no definido.
6.1. Consideraciones éticas .....	¡Error! Marcador no definido.
6.3. Criterios de selección .....	¡Error! Marcador no definido.
6.4. Diseño de oligonucleótidos .....	¡Error! Marcador no definido.
6.5. Aislamiento de PBMC .....	¡Error! Marcador no definido.
6.6. Aislamiento de BM MNC .....	¡Error! Marcador no definido.
6.7. Cultivo celular y tratamientos .....	¡Error! Marcador no definido.
6.8. Ensayo de viabilidad .....	¡Error! Marcador no definido.
6.9. Ensayo de morfología celular .....	¡Error! Marcador no definido.
6.10. Ensayo de actividad enzimática de NAT1 ....	¡Error! Marcador no definido.
6.11. Extracción de RNA total y síntesis de cDNA	¡Error! Marcador no definido.



6.12. Determinación de la expresión mediante PCR en tiempo real (qPCR)	.....	¡Error! Marcador no definido.
6.13. Análisis estadístico.....		¡Error! Marcador no definido.
7. Resultados.....		¡Error! Marcador no definido.
7.1. Expresión y actividad de NAT1 en líneas celulares de leucemia .....		¡Error! Marcador no definido.
7.2. Efecto de la inhibición de la metilación del DNA y de HDAC sobre la viabilidad de células SUP-B15 .....		¡Error! Marcador no definido.
7.3. Efecto de la inhibición de la metilación del DNA y de HDAC sobre la expresión del transcrito de NAT1.....		¡Error! Marcador no definido.
7.4. Efecto de la combinación de la inhibición de la metilación del DNA y de HDAC sobre la expresión del transcrito de NAT1 .....		¡Error! Marcador no definido.
7.5. Cambios morfológicos en las líneas celulares SUP-B15 y HL-60 inducidos por el tratamiento con fármacos epigenéticos .....		¡Error! Marcador no definido.
7.6. El incremento de la expresión del mRNA de NAT1 debido a los tratamientos con TSA y 5-Aza no induce un aumento en la actividad catalítica de la proteína. ....		¡Error! Marcador no definido.
7.7. Expresión de los reguladores de NAT1 en líneas celulares de leucemia .....		¡Error! Marcador no definido.
7.8. Efecto de la inhibición de la metilación del DNA y de HDAC sobre la transcripción de CBP, p300, SIRT1 y H19 en células SUP-B15 y HL-60....		¡Error! Marcador no definido.
7.9. Evaluación de la expresión de NAT1 y sus reguladores en PBMC, BM MNC de pacientes pediátricos con LLA y sujetos control.¡Error!		Marcador no definido.
7.10. Actividad enzimática de NAT1 en BM MNC de pacientes pediátricos con LLA y sujetos control .....		¡Error! Marcador no definido.
8. Discusión .....		¡Error! Marcador no definido.
9. Conclusiones .....		¡Error! Marcador no definido.
10. Referencias bibliográficas.....	1	

11. Resumen del reporte de similitud ..... 29

12. Anexos..... **¡Error! Marcador no definido.**

## 10. Referencias bibliográficas

- Abadi, B. G. J., Esfahani, K., & Manjili, H. K. (2022). Evaluation of NAT1 gene expression and methylation in the blood of people with breast cancer. *International Journal of Health Sciences*, 6(2), 12218–12236. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS2.8162>
- Agúndez, J. A. G. (2008). Polymorphisms of human N-acetyltransferases and cancer risk. *Current Drug Metabolism*, 9(6), 520–531. <https://doi.org/10.2174/138920008784892083>
- Asadi, M., Gholampour, M. A., Kompani, F., & Alizadeh, S. (2023). Expression of Long Non-Coding RNA H19 in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cell Journal*, 25(1), 1–10. <https://doi.org/10.22074/cellj.2022.8315>
- Aziee, S., Haiyuni, M. Y., Al Jamal, H. A. N., Shafini, M. Y., Wahab, R. A., Shamsuddin, S., & Johan, M. F. (2018). Apoptotic Induction in CCRF-CEM and HL-60 Human Leukemic Cell Lines by 5-Azacytidine and Trichostatin A. *Journal of Biomedical and Clinical Sciences*, 3(1), 54–61. <http://apps.amdi.usm.my/journal/index.php/jbcs/article/view/160>
- Badawi, A. F., Hirvonen, A., Bell, D. A., Lang, N. P., & Kadlubar, F. F. (1995). Role of Aromatic Amine Acetyltransferases, NAT1 and NAT2, in Carcinogen-DNA Adduct Formation in the Human Urinary Bladder. *Cancer Research*, 55(22), 5230–5237.
- Bannister, A. J., Schneider, R., & Kouzarides, T. (2002). Histone methylation: Dynamic or static? *Cell*, 109(7), 801–806. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00798-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00798-5)
- Barker, D. F., Husain, A., Neale, J. R., Martini, B. D., Zhang, X., Doll, M. A., States, J. C., & Hein, D. W. (2006). Functional properties of an alternative, tissue-specific promoter for human arylamine N-acetyltransferase 1. *Pharmacogenet Genomics*, 16(7), 515–525. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000215066.29342.26>

- Barrie, E. S., Smith, R. M., Sanford, J. C., & Sadee, W. (2012). mRNA Transcript Diversity Creates New Opportunities for Pharmacological Intervention. *Molecular Pharmacology*, 81(5), 620–630. <https://doi.org/10.1124/mol.111.076604>
- Bernal, T., Moncada-Pazos, A., Soria-Valles, C., & Gutiérrez-Fernández, A. (2013). Effects of azacitidine on matrix metalloproteinase-9 in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Experimental Hematology*, 41(2), 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2012.10.005>
- Bernaldez-Rios, R., Ortega Alvarez, M. C., Perez-Saldivar, M. L., Alatorre-Medina, N. E., Del Campo-Martinez, M. de L. A., Rodriguez-Zepeda, M. D. C., Montero-Ponce, I., Franco-Ornelas, S., Fernandez-Castillo, G., Nuñez-Villegas, N. N., Taboada-Flores, M. A., Flores-Lujano, J., Argüelles-Sanchez, M. E., Juarez-Ocaña, S., Fajardo-Gutierrez, A., & Mejia-Arangure, J. M. (2008). The age incidence of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in Mexico City. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 30(3), 199–203. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318162bcdc>
- Bièche, I., Girault, I., Urbain, E., Tozlu, S., & Lidereau, R. (2004). Relationship between intratumoral expression of genes coding for xenobiotic-metabolizing enzymes and benefit from adjuvant tamoxifen in estrogen receptor alpha-positive postmenopausal breast carcinoma. *Breast Cancer Research*, 6(3), 252–263. <https://doi.org/10.1186/bcr784>
- Bohl, S. R., Bullinger, L., & Rücker, F. G. (2018). Epigenetic therapy: Azacitidine and decitabine in acute myeloid leukemia. *Expert Review of Hematology*, 11(5), 361–371. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1453802>
- Bonamassa, B., Ma, Y., & Liu, D. (2012). Glucocorticoid Receptor-Mediated Transcriptional Regulation of N-acetyltransferase 1 Gene Through Distal Promoter. *The AAPS Journal*, 14(3), 581–590. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9370-5>

- Bonifas, J., Hennen, J., Dierolf, D., Kalmes, M., & Blomeke, B. (2010). Evaluation of cytochrome P450 1 (CYP1) and N-acetyltransferase 1 (NAT1) activities in HaCaT cells: Implications for the development of in vitro techniques for predictive testing of contact sensitizers. *Toxicology in Vitro*, 24(3), 973–980. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.12.023>
- Boukouvala, S., & Sim, E. (2005). Structural analysis of the genes for human arylamine N-acetyltransferases and characterisation of alternative transcripts. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 96(5), 343–351. [https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto\\_02.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_02.x)
- Brocks, D., Schmidt, C. R., Daskalakis, M., Jang, H. S., Shah, N. M., Li, D., Li, J., Zhang, B., Hou, Y., Laudato, S., Lipka, D. B., Schott, J., Bierhoff, H., Assenov, Y., Helf, M., Ressnerova, A., Islam, M. S., Lindroth, A. M., Haas, S., ... Plass, C. (2017). DNMT and HDAC inhibitors induce cryptic transcription start sites encoded in long terminal repeats. *Nature Genetics*, 49(7), 1052–1060. <https://doi.org/10.1038/ng.3889>
- Buffler, P. A., Kwan, M. L., Reynolds, P., & Urayama, K. Y. (2005). Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia: Appraising the Evidence. *Cancer Investigation*, 23(1), 60–75. <https://doi.org/10.1081/CNV-46402>
- Burke, M. J., & Bhatla, T. (2014). Epigenetic modifications in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers in Pediatrics*, 2(1), 42. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00042>
- Butcher, N. J., Arulpragasam, A., Goh, H. L., Davey, T., & Minchin, R. F. (2005). Genomic organization of human arylamine N-acetyltransferase Type I reveals alternative promoters that generate different 5'-UTR splice variants with altered translational activities. *Biochemical Journal*, 387(1), 119–127. <https://doi.org/10.1042/BJ20040903>

- Butcher, N. J., Arulpragasam, A., Pope, C., & Minchin, R. F. (2003). Identification of a minimal promoter sequence for the human N-acetyltransferase Type I gene that binds AP-1 (activator protein 1) and YY-1 (Yin and Yang 1). *Biochemical Journal*, 376(2), 441. <https://doi.org/10.1042/BJ20030650>
- Butcher, N. J., Burow, R., & Minchin, R. F. (2020). Modulation of Human Arylamine N-Acetyltransferase 1 Activity by Lysine Acetylation: Role of p300/CREB-Binding Protein and Sirtuins 1 and 2. *Molecular Pharmacology*, 98(2), 88–95. <https://doi.org/10.1124/mol.119.119008>
- Butcher, N. J., Ilett, K. F., & Minchin, R. F. (2000). Inactivation of human arylamine N-Acetyltransferase 1 by the hydroxylamine of p-Aminobenzoic acid. *Biochemical Pharmacology*, 60(12), 1829–1836. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(00\)00501-3](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(00)00501-3)
- Butcher, N. J., & Minchin, R. F. (2010). Arylamine N-acetyltransferase 1 gene regulation by androgens requires a conserved heat shock element for heat shock factor-1. *Carcinogenesis*, 31(5), 820–826. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq042>
- Butcher, N. J., & Minchin, R. F. (2012). Arylamine N-Acetyltransferase 1: A Novel Drug Target in Cancer Development. *Pharmacological Reviews*, 64(1), 147–165. <https://doi.org/10.1124/pr.110.004275>
- Butcher, N. J., Tetlow, N. L., Cheung, C., Broadhurst, G. M., & Minchin, R. F. (2007). Induction of Human Arylamine N-Acetyltransferase Type I by Androgens in Human Prostate Cancer Cells. *Cancer Research*, 67(1), 85–92. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2635>
- Butcher, N. J., Tiang, J., & Minchin, R. F. (2008). Regulation of arylamine N-acetyltransferases. *Current Drug Metabolism*, 9(6), 498–504. <https://doi.org/10.2174/138920008784892128>

- Carlisle, S. M., Trainor, P. J., Doll, M. A., & Hein, D. W. (2021). Human Arylamine N-Acetyltransferase 1 (NAT1) Knockout in MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Lines Leads to Transcription of NAT2. *Frontiers in Pharmacology*, *12*(1), 803254. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.803254>
- Carlisle, S. M., Trainor, P. J., Hong, K. U., Doll, M. A., & Hein, D. W. (2020). CRISPR/Cas9 knockout of human arylamine N-acetyltransferase 1 in MDA-MB-231 breast cancer cells suggests a role in cellular metabolism. *Scientific Reports*, *10*(1), 9804. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66863-4>
- Chen, L., Liu, S., & Tao, Y. (2020). Regulating tumor suppressor genes: Post-translational modifications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *5*(1), 1–25. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0196-9>
- Cheng, Y., He, C., Wang, M., Ma, X., Mo, F., Yang, S., Han, J., & Wei, X. (2019). Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: Mechanisms and advances in clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *4*(1), 1–39. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0095-0>
- Cheung, L. C., Aya-Bonilla, C., Cruickshank, M. N., Chiu, S. K., Kuek, V., Anderson, D., Chua, G.-A., Singh, S., Oommen, J., Ferrari, E., Hughes, A. M., Ford, J., Kunold, E., Hesselman, M. C., Post, F., Faulk, K. E., Breese, E. H., Guest, E. M., Brown, P. A., ... Kotecha, R. S. (2023). Preclinical efficacy of azacitidine and venetoclax for infant KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia reveals a new therapeutic strategy. *Leukemia*, *37*(1), 61–71. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01746-3>
- Choudhury, C., Butcher, N. J., & Minchin, R. F. (2022). Polymorphism in the human arylamine N-acetyltransferase 1 gene 3'-untranslated region determines polyadenylation signal usage. *Biochemical Pharmacology*, *200*(1), 115020. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115020>

- Chung, J. G., Chen, G. W., Hung, C. F., Lee, J. H., Ho, C. C., Ho, H. C., Chang, H. L., Lin, W. C., & Lin, J. G. (2000). Effects of berberine on arylamine N-acetyltransferase activity and 2-aminofluorene-DNA adduct formation in human leukemia cells. *The American Journal of Chinese Medicine*, *28*(2), 227–238. <https://doi.org/10.1142/S0192415X00000271>
- Cocco, P., Zucca, M., Sanna, S., Satta, G., Nonne, T., Angelucci, E., Gabbas, A., Rais, M., Malpeli, G., Campagna, M., Scarpa, A., & G Ennas, M. (2016). N-acetyltransferase polymorphisms are associated with risk of lymphoma subtypes. *Hematological Oncology*, *34*(2), 79–83. <https://doi.org/10.1002/hon.2193>
- Colunga-Pedraza, P. R., Gomez-Cruz, G. B., Colunga-Pedraza, J. E., & Ruiz-Argüelles, G. J. (2018). Geographic Hematology: Some Observations in Mexico. *Acta Haematologica*, *140*(2), 114–120. <https://doi.org/10.1159/000491989>
- Conibear, A. C. (2020). Deciphering protein post-translational modifications using chemical biology tools. *Nature Reviews Chemistry*, *4*(12), 674–695. <https://doi.org/10.1038/s41570-020-00223-8>
- Datta, K., & Kolaja, K. (2017). Epigenetics Druggable Targets for Anti-cancer Therapies. *Current Opinion in Toxicology*, *6*(1), 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.10.010>
- Dierolf, D., Scheitza, S., Bonifas, J., & Blömeke, B. (2012). Cyanamide-mediated Inhibition of N-acetyltransferase 1. *Toxicology*, *302*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.06.019>
- Diesch, J., Le Pannéer, M. M., Winkler, R., Casquero, R., Muhar, M., van der Garde, M., Maher, M., Herráez, C. M., Bech-Serra, J. J., Fellner, M., Rathert, P., Brooks, N., Zamora, L., Gentilella, A., de la Torre, C., Zuber, J., Götze, K. S., & Buschbeck, M. (2021). Inhibition of CBP synergizes with the RNA-dependent mechanisms of



- Azacitidine by limiting protein synthesis. *Nature Communications*, 12(1), 6060. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26258-z>
- Diesch, J., Zwick, A., Garz, A. K., Palau, A., Buschbeck, M., & Götze, K. S. (2016). A clinical-molecular update on azanucleoside-based therapy for the treatment of hematologic cancers. *Clinical Epigenetics*, 8(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0237-y>
- Du, T., Pan, L., Zheng, C., Chen, K., Yang, Y., Chen, J., Chao, X., Li, M., Lu, J., Luo, R., Zhang, J., Wu, Y., He, J., Jiang, D., & Sun, P. (2022). Matrix Gla protein (MGP), GATA3, and TRPS1: A novel diagnostic panel to determine breast origin. *Breast Cancer Research*, 24(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01569-1>
- Eckschlager, T., Plch, J., Stiborova, M., & Hrabeta, J. (2017). Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7), 1414. <https://doi.org/10.3390/ijms18071414>
- Endo, Y., Toyama, T., Takahashi, S., Yoshimoto, N., Iwasa, M., Asano, T., Fujii, Y., & Yamashita, H. (2013). miR-1290 and its potential targets are associated with characteristics of estrogen receptor  $\alpha$ -positive breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 20(1), 91–102. <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0207>
- Endo, Y., Yamashita, H., Takahashi, S., Sato, S., Yoshimoto, N., Asano, T., Hato, Y., Dong, Y., Fujii, Y., & Toyama, T. (2014). Immunohistochemical determination of the miR-1290 target arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1) as a prognostic biomarker in breast cancer. *BMC Cancer*, 14(1), 990. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-990>
- Fagerberg, L., Hallström, B. M., Oksvold, P., Kampf, C., Djureinovic, D., Odeberg, J., Habuka, M., Tahmasebpoor, S., Danielsson, A., Edlund, K., Forsberg, M., Zwahlen, M., Nielsen, J., Ponten, F., & Uhlén, M. (2014). Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and

antibody-based proteomics. *Molecular & Cellular Proteomics: MCP*, 13(2), 397–406. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.035600>

Faleiro, I., Leão, R., Binnie, A., de Mello, R. A., Maia, A. T., & Castelo-Branco, P. (2016). Epigenetic therapy in urologic cancers: An update on clinical trials. *Oncotarget*, 8(7), 12484–12500. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14226>

Fard, S. S., Tehrani, M. J., & Ardekani, A. M. (2012). Prostaglandin E2 induces growth inhibition, apoptosis and differentiation in T and B cell-derived acute lymphoblastic leukemia cell lines (CCRF-CEM and Nalm-6). *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 87(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2012.04.012>

Farhadfar, N., Li, Y., May, W. S., & Adams, C. B. (2021). Venetoclax and decitabine for treatment of relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of literature. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 14(3), 246–251. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2019.10.002>

Ferrando, A. A., & López-Otín, C. (2017). Clonal evolution in leukemia. *Nature Medicine*, 23(10), 1135–1145. <https://doi.org/10.1038/nm.4410>

Fischer, C., Drexler, H. G., Reinhardt, J., Zaborski, M., & Quentmeier, H. (2007). Epigenetic regulation of brain expressed X-linked-2, a marker for acute myeloid leukemia with mixed lineage leukemia rearrangements. *Leukemia*, 21(2), 374–377. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404493>

Flores-Lujano, J., Duarte-Rodríguez, D. A., Jiménez-Hernández, E., Martín-Trejo, J. A., Allende-López, A., Peñaloza-González, J. G., Pérez-Saldivar, M. L., Medina-Sanson, A., Torres-Nava, J. R., Solís-Labastida, K. A., Flores-Villegas, L. V., Espinosa-Elizondo, R. M., Amador-Sánchez, R., Velázquez-Aviña, M. M., Merino-Pasaye, L. E., Núñez-Villegas, N. N., González-Ávila, A. I., del Campo-Martínez, M. de los Á., Alvarado-Ibarra, M., ... Mejía-Aranguré, J. M. (2022). Persistently high incidence rates of childhood acute leukemias from 2010 to 2017 in Mexico

- City: A population study from the MIGICCL. *Frontiers in Public Health*, 10(1), 918921. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.918921>
- Galluzzi, L., Maiuri, M. C., Vitale, I., Zischka, H., Castedo, M., Zitvogel, L., & Kroemer, G. (2007). Cell death modalities: Classification and pathophysiological implications. *Cell Death & Differentiation*, 14(7), 1237–1243. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402148>
- Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., Alnemri, E. S., Altucci, L., Amelio, I., Andrews, D. W., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Antonov, A. V., Arama, E., Baehrecke, E. H., Barlev, N. A., Bazan, N. G., Bernassola, F., Bertrand, M. J. M., Bianchi, K., ... Kroemer, G. (2018). Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death and Differentiation*, 25(3), 486–541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- Ganai, S. A. (2020). Conspectus of Structurally Distinct Groups of Histone Deacetylase Inhibitors of Classical Histone Deacetylases and Sirtuins. En S. A. Ganai (Ed.), *Histone Deacetylase Inhibitors in Combinatorial Anticancer Therapy* (pp. 159–171). Springer Nature. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-8179-3\\_8](https://doi.org/10.1007/978-981-15-8179-3_8)
- Guo, Z., Zhao, Z., Yang, C., & Song, C. (2020). Transfer of microRNA-221 from mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles inhibits atherosclerotic plaque formation. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 226(1), 83–95. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.07.003>
- Habil, M. R., Doll, M. A., & Hein, D. W. (2022). Acetyl coenzyme A kinetic studies on N-acetylation of environmental carcinogens by human N-acetyltransferase 1 and its NAT1\*14B variant. *Frontiers in Pharmacology*, 13(1), 931323. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.931323>

- Hassan, Y. I., & Zemleni, J. (2008). A novel, enigmatic histone modification: Biotinylation of histones by holocarboxylase synthetase. *Nutrition Reviews*, 66(12), 721–725. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00127.x>
- Hein, D. W. (2002). Molecular genetics and function of NAT1 and NAT2: Role in aromatic amine metabolism and carcinogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 506–507, 65–77. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(02\)00153-7](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(02)00153-7)
- Hein, D. W., Doll, M. A., & Habil, M. R. (2022). Human N-Acetyltransferase 1 and 2 Differ in Affinity Towards Acetyl-Coenzyme A Cofactor and N-Hydroxy-Arylamine Carcinogens. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.821133>
- Hellebrekers, D. M. E. I., Melotte, V., Viré, E., Langenkamp, E., Molema, G., Fuks, F., Herman, J. G., Van Criekinge, W., Griffioen, A. W., & van Engeland, M. (2007). Identification of epigenetically silenced genes in tumor endothelial cells. *Cancer Research*, 67(9), 4138–4148. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3032>
- Hernández-González, O., Herrera-Vargas, D. J., Martínez-Leija, M. E., Zavala-Reyes, D., & Portales-Pérez, D. P. (2022). The role of arylamine N-acetyltransferases in chronic degenerative diseases: Their possible function in the immune system. *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Cell Research*, 1869(9), 119297. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2022.119297>
- Hernandez-Gonzalez, O., Milan-Segovia, R. D. C., Zavala-Reyes, D., Alvarado-Zamarripa, D. M., Ortiz-Zamudio, J. J., Correa-Gonzalez, L. C., Vargas-Morales, J. M., Uresti-Rivera, E. E., & Portales-Perez, D. P. (2023). Altered Arylamine N-acetyltransferase 1 and miR-1290 Levels in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pilot Study. *In Vivo*, 37(3), 1129–1144. <https://doi.org/10.21873/invivo.13188>

- Hernández-González, O., Ortiz-Zamudio, J. J., Rodríguez-Pinal, C. J., Alvarado-Morales, I., Martínez-Jiménez, V. del C., Salazar-González, R. A., Correa-González, L. C., Gómez, R., Portales-Pérez, D. P., & Milán-Segovia, R. del C. (2018). Genetic polymorphisms of arylamine N-acetyltransferases 1 and 2 and the likelihood of developing pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, *59*(8), 1968–1975. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1406090>
- Hollenbach, P. W., Nguyen, A. N., Brady, H., Williams, M., Ning, Y., Richard, N., Krushel, L., Aukerman, S. L., Heise, C., & MacBeth, K. J. (2010). A Comparison of Azacitidine and Decitabine Activities in Acute Myeloid Leukemia Cell Lines. *PLoS ONE*, *5*(2), 9001. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009001>
- Hong, K. U., Gardner, J. Q., Doll, M. A., Stepp, M. W., Wilkey, D. W., Benz, F. W., Cai, J., Merchant, M. L., & Hein, D. W. (2022). Proteomic analysis of arylamine N-acetyltransferase 1 knockout breast cancer cells: Implications in immune evasion and mitochondrial biogenesis. *Toxicology Reports*, *9*(1), 1566–1573. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.07.010>
- Hunger, S. P., & Mullighan, C. G. (2015). Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *The New England Journal of Medicine*, *373*(16), 1541–1552. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1400972>
- Husain, A., Zhang, X., Doll, M. A., States, J. C., Barker, D. F., & Hein, D. W. (2007). Functional analysis of the human N-acetyltransferase 1 major promoter: Quantitation of tissue expression and identification of critical sequence elements. *Drug Metab Dispos*, *35*(9), 1649–1656. <https://doi.org/10.1124/dmd.107.016485>
- Inaba, H., & Pui, C.-H. (2010). Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia: Comparison of prednisone and dexamethasone. *The Lancet Oncology*, *11*(11), 1096–1106. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70114-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70114-5)

- Inthal, A., Zeitlhofer, P., Zeginigg, M., Morak, M., Grausenburger, R., Fronkova, E., Fahrner, B., Mann, G., Haas, O. A., & Panzer-Grümayer, R. (2012). CREBBP HAT domain mutations prevail in relapse cases of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 26(8), 1797–1803. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.60>
- Jin, B., Li, Y., & Robertson, K. D. (2011). DNA methylation: Superior or subordinate in the epigenetic hierarchy? *Genes & Cancer*, 2(6), 607–617. <https://doi.org/10.1177/1947601910393957>
- Jonas, B. A., & Pollyea, D. A. (2019). How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 33(12), 2795–2804. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0612-8>
- Kantarjian, H., Issa, J. P. J., Rosenfeld, C. S., Bennett, J. M., Albitar, M., DiPersio, J., Klimek, V., Slack, J., de Castro, C., Ravandi, F., Helmer, R., Shen, L., Nimer, S. D., Leavitt, R., Raza, A., & Saba, H. (2006). Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: Results of a phase III randomized study. *Cancer*, 106(8), 1794–1803. <https://doi.org/10.1002/cncr.21792>
- Kantarjian, H., Oki, Y., Garcia-Manero, G., Huang, X., O'Brien, S., Cortes, J., Faderl, S., Bueso-Ramos, C., Ravandi, F., Estrov, Z., Ferrajoli, A., Wierda, W., Shan, J., Davis, J., Giles, F., Saba, H. I., & Issa, J. P. J. (2007). Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*, 109(1), 52–57. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-021162>
- Kerr, J. F. R., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. (1972). Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-ranging Implications in Tissue Kinetics. *British Journal of Cancer*, 26(4), 239–257. <https://doi.org/10.1038/bjc.1972.33>

- Khan, R., Schmidt-Mende, J., Karimi, M., Gogvadze, V., Hassan, M., Ekström, T. J., Zhivotovsky, B., & Hellström-Lindberg, E. (2008). Hypomethylation and apoptosis in 5-azacytidine-treated myeloid cells. *Experimental Hematology*, 36(2), 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2007.10.002>
- Kim, H. R., Kim, E. J., Yang, S. H., Jeong, E. T., Park, C., Lee, J. H., Youn, M. J., So, H. S., & Park, R. (2006). Trichostatin A induces apoptosis in lung cancer cells via simultaneous activation of the death receptor-mediated and mitochondrial pathway. *Experimental & Molecular Medicine*, 38(6), 616–624. <https://doi.org/10.1038/emm.2006.73>
- Kim, S. J., Kang, H. S., Chang, H. L., Jung, Y. C., Sim, H. B., Lee, K. S., Ro, J., & Lee, E. S. (2008). Promoter hypomethylation of the N-acetyltransferase 1 gene in breast cancer. *Oncology Reports*, 19(3), 663–668. <https://doi.org/10.3892/or.19.3.663>
- Kim, S. J., Kang, H. S., Jung, S. Y., Min, S. Y., Lee, S., Kim, S. W., Kwon, Y., Lee, K. S., Shin, K. H., & Ro, J. (2010). Methylation patterns of genes coding for drug-metabolizing enzymes in tamoxifen-resistant breast cancer tissues. *J Mol Med*, 88(11), 1123–1131. <https://doi.org/10.1007/s00109-010-0652-z>
- Kimura, S., Kuramoto, K., Homan, J., Naruoka, H., Ego, T., Nogawa, M., Sugahara, S., & Naito, H. (2012). Antiproliferative and Antitumor Effects of Azacitidine Against the Human Myelodysplastic Syndrome Cell Line SKM-1. *Anticancer Research*, 32(3), 795–798. <https://ar.iiarjournals.org/content/32/3/795>
- Kohli, R. M., & Zhang, Y. (2013). TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature*, 502(7472), 472–479. <https://doi.org/10.1038/nature12750>
- Krajcinovic, M., Richer, C., Sinnett, H., Labuda, D., & Sinnett, D. (2000). Genetic polymorphisms of N-acetyltransferases 1 and 2 and gene-gene interaction in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiology*,

*Biomarkers & Prevention*, 9(6), 557–562.  
<https://aacrjournals.org/cebpa/article/9/6/557/94650/Genetic-Polymorphisms-of-N-Acetyltransferases-1>

L, W., Rf, M., Pj, E., & Nj, B. (2019). Loss of human arylamine N-acetyltransferase I regulates mitochondrial function by inhibition of the pyruvate dehydrogenase complex. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 110. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.03.002>

Lakshmaiah, K. C., Jacob, L. A., Aparna, S., Lokanatha, D., & Saldanha, S. C. (2014). Epigenetic therapy of cancer with histone deacetylase inhibitors. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10(3), 469–478. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.137937>

LaSalle, J. M., Powell, W. T., & Yasui, D. H. (2013). Epigenetic layers and players underlying neurodevelopment. *Trends in neurosciences*, 36(8), 460–470. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.05.001>

Laurieri, N., Dairou, J., Egleton, J. E., Stanley, L. A., Russell, A. J., Dupret, J. M., Sim, E., & Rodrigues-Lima, F. (2014). From arylamine N-acetyltransferase to folate-dependent acetyl CoA hydrolase: Impact of folic acid on the activity of (HUMAN)NAT1 and its homologue (MOUSE)NAT2. *PloS One*, 9(5), e96370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096370>

Lawson, T., & Kolar, C. (2002). Human prostate epithelial cells metabolize chemicals of dietary origin to mutagens. *Cancer Letters*, 175(2), 141–146. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(01\)00732-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(01)00732-7)

Lee, J. V., Carrer, A., Shah, S., Snyder, N. W., Wei, S., Venneti, S., Worth, A. J., Yuan, Z. F., Lim, H. W., Liu, S., Jackson, E., Aiello, N. M., & Wellen, K. E. (2014). Akt-dependent metabolic reprogramming regulates tumor cell histone acetylation. *Cell Metabolism*, 20(2), 306–319. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.06.004>



- Li, P., Butcher, N. J., & Minchin, R. F. (2019). Arylamine N-Acetyltransferase 1 Regulates Expression of Matrix Metalloproteinase 9 in Breast Cancer Cells: Role of Hypoxia-Inducible Factor 1- $\alpha$ . *Molecular Pharmacology*, 96(5), 573–579. <https://doi.org/10.1124/mol.119.117432>
- Li, P., Butcher, N. J., & Minchin, R. F. (2020). Effect arylamine N-acetyltransferase 1 on morphology, adhesion, migration, and invasion of MDA-MB-231 cells: Role of matrix metalloproteinases and integrin  $\alpha$ V. *Cell Adhesion & Migration*, 14(1), 1–11. <https://doi.org/10.1080/19336918.2019.1710015>
- Li, Y. C., Tyan, Y. S., Lee, Y. M., Tsao, T. Y., Chuang, J. Y., Kuo, H. M., Hsia, T. C., Yang, J. H., & Chung, J. G. (2005). N-acetyltransferase is involved in baicalein-induced N-acetylation of 2-aminofluorene and DNA-2-aminofluorene adduct formation in human leukemia HL-60 cells. *In Vivo*, 19(2), 399–405. <https://iv.iarjournals.org/content/19/2/399/tab-article-info>
- Li, Y., & Seto, E. (2016). HDACs and HDAC Inhibitors in Cancer Development and Therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(10), 026831. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026831>
- Liang, Y., & Turcan, S. (2022). Epigenetic Drugs and Their Immune Modulating Potential in Cancers. *Biomedicines*, 10(2), 211. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020211>
- Lin, C. C., Kao, S. T., Chen, G. W., & Chung, J. G. (2005). Berberine decreased N-acetylation of 2-aminofluorene through inhibition of N-acetyltransferase gene expression in human leukemia HL-60 cells. *Anticancer Research*, 25(6B), 4149–4155. <https://ar.iarjournals.org/content/25/6B/4149.long>
- Liu, J., Shangguan, Y., Tang, D., & Dai, Y. (2021). Histone succinylation and its function on the nucleosome. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(15), 7101–7109. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16676>

- Liu, R., Wu, Z., Zhang, Y., Miao, X., Zou, Q., Yuan, Y., Li, D., & Yang, Z. (2020). Prognostic and Clinicopathological Significance of X-Box-Binding Protein 1 and N-Acetyltransferase 1 in Gallbladder Cancer. *Frontiers in Oncology*, *10*, 1124. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01124>
- Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT Method. *Methods*, *25*(4), 402–408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
- Lynch, C. A., Tycko, B., Bestor, T. H., & Walsh, C. P. (2002). Reactivation of a silenced H19 gene in human rhabdomyosarcoma by demethylation of DNA but not by histone hyperacetylation. *Molecular Cancer*, *1*(1), 2. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-1-2>
- Mahmood, N., & Rabbani, S. A. (2019). DNA Methylation Readers and Cancer: Mechanistic and Therapeutic Applications. *Frontiers in Oncology*, *9*(1), 489. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00489>
- Malagobadan, S., Ho, C. S., & Nagoor, N. H. (2020). MicroRNA-6744-5p promotes anoikis in breast cancer and directly targets NAT1 enzyme. *Cancer Biology & Medicine*, *17*(1), 101–111. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0010>
- Malard, F., & Mohty, M. (2020). Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, *395*(10230), 1146–1162. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33018-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1)
- Man, L. M., Morris, A. L., & Keng, M. (2017). New Therapeutic Strategies in Acute Lymphocytic Leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*, *12*(3), 197–206. <https://doi.org/10.1007/s11899-017-0380-3>
- Marmorstein, R., & Roth, S. Y. (2001). Histone acetyltransferases: Function, structure, and catalysis. *Current Opinion in Genetics & Development*, *11*(2), 155–161. [https://doi.org/10.1016/s0959-437x\(00\)00173-8](https://doi.org/10.1016/s0959-437x(00)00173-8)

- Mattei, A. L., Bailly, N., & Meissner, A. (2022). DNA methylation: A historical perspective. *Trends in Genetics*, 38(7), 676–707. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.03.010>
- Millán-Zambrano, G., Burton, A., Bannister, A. J., & Schneider, R. (2022). Histone post-translational modifications—Cause and consequence of genome function. *Nature Reviews. Genetics*, 23(9), 563–580. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00468-7>
- Millner, L. M., Doll, M. A., Cai, J., States, J. C., & Hein, D. W. (2012). NATb/NAT1\*4 promotes greater arylamine N-acetyltransferase 1 mediated DNA adducts and mutations than NATa/NAT1\*4 following exposure to 4-aminobiphenyl. *Molecular Carcinogenesis*, 51(8), 636–646. <https://doi.org/10.1002/mc.20836>
- Minchin, R. F. (1995). Acetylation of p-aminobenzoylglutamate, a folic acid catabolite, by recombinant human arylamine N-acetyltransferase and U937 cells. *Biochemical Journal*, 307(1), 1–3. <https://doi.org/10.1042/bj3070001>
- Minchin, R. F., & Butcher, N. J. (2015). The role of lysine(100) in the binding of acetylcoenzyme A to human arylamine N-acetyltransferase 1: Implications for other acetyltransferases. *Biochemical Pharmacology*, 94(3), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.01.015>
- Minchin, R. F., & Butcher, N. J. (2018). Trimodal distribution of arylamine N-acetyltransferase 1 mRNA in breast cancer tumors: Association with overall survival and drug resistance. *BMC Genomics*, 19(1), 513. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4894-4>
- Minchin, R. F., Rosengren, K. J., Burow, R., & Butcher, N. J. (2018). Allosteric regulation of arylamine N-acetyltransferase 1 by adenosine triphosphate. *Biochemical Pharmacology*, 158(1), 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.10.013>

- Miranda-Furtado, C. L., Dos Santos-Luciano, M. C., Silva-Santos, R. D., Furtado, G. P., Moraes, M. O., & Pessoa, C. (2019). Epidrugs: Targeting epigenetic marks in cancer treatment. *Epigenetics*, *14*(12), 1164–1176. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1640546>
- Mofidi, M., Rahgozar, S., & Pouyanrad, S. (2021). Increased level of long non coding RNA H19 is correlated with the downregulation of miR-326 and BCL-2 genes in pediatric acute lymphoblastic leukemia, a possible hallmark for leukemogenesis. *Molecular Biology Reports*, *48*(2), 1531–1538. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06161-y>
- Mogadasi, M., Mohammadi, A., Emamgolizadeh, B., Alivand, M. R., Rahmanpour, D., & Solali, S. (2021). Investigation the Cytotoxicity of 5-AZA on Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Line In Vitro and Characterization the Underlying Molecular Mechanisms of Cell Death and Motility. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *22*(11), 3723–3734. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.11.3723>
- Murakami, T., Li, X., Gong, J., Bhatia, U., Traganos, F., & Darzynkiewicz, Z. (1995). Induction of apoptosis by 5-azacytidine: Drug concentration-dependent differences in cell cycle specificity. *Cancer Research*, *55*(14), 3093–3098. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/55/14/3093/501207/Induction-of-Apoptosis-by-5-Azacytidine-Drug>
- Newton, T. P., Cummings, C. T., Graham, D. K., & Bernt, K. M. (2014). Epigenetics and chemoresistance in childhood acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Hematologic Oncology*, *3*(1), 19–30. <https://doi.org/10.2217/ijh.13.68>
- Norouzi, A., Motaghi, M., Hassanshahi, G., & Nazari-Robati, M. (2021). Exploring the expression profile of vitamin D receptor and its related long non-coding RNAs in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, *67*(8), 1113–1117. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210451>

- Nössing, C., & Ryan, K. M. (2023). 50 years on and still very much alive: 'Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics'. *British Journal of Cancer*, *128*(3), 426–431. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02020-0>
- Olivas-Aguirre, M., Torres-López, L., Pottosin, I., & Dobrovinskaya, O. (2021). Overcoming Glucocorticoid Resistance in Acute Lymphoblastic Leukemia: Repurposed Drugs Can Improve the Protocol. *Frontiers in Oncology*, *11*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.617937>
- Onyije, F. M., Olsson, A., Baaken, D., Erdmann, F., Stanulla, M., Wollschläger, D., & Schüz, J. (2022). Environmental Risk Factors for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Umbrella Review. *Cancers*, *14*(2), 382. <https://doi.org/10.3390/cancers14020382>
- Paterson, S., Sin, K. L., Tiang, J. M., Minchin, R. F., & Butcher, N. J. (2011a). Histone Deacetylase Inhibitors Increase Human Arylamine N-Acetyltransferase-1 Expression in Human Tumor Cells. *Drug Metabolism and Disposition*, *39*(1), 77–82. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.036202>
- Paterson, S., Sin, K. L., Tiang, J. M., Minchin, R. F., & Butcher, N. J. (2011b). Histone deacetylase inhibitors increase human arylamine N-acetyltransferase-1 expression in human tumor cells. *Drug Metabolism and Disposition*, *39*(1), 77–82. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.036202>
- Pathania, R., Ramachandran, S., Mariappan, G., Thakur, P., Shi, H., Choi, J. H., Manicassamy, S., Kolhe, R., Prasad, P. D., Sharma, S., Lokeshwar, B. L., Ganapathy, V., & Thangaraju, M. (2016). Combined Inhibition of DNMT and HDAC Blocks the Tumorigenicity of Cancer Stem-like Cells and Attenuates Mammary Tumor Growth. *Cancer Research*, *76*(11), 3224–3235. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2249>

- Patnaik, E., Madu, C., & Lu, Y. (2023). Epigenetic Modulators as Therapeutic Agents in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14964. <https://doi.org/10.3390/ijms241914964>
- Pérez-Saldivar, M. L., Fajardo-Gutiérrez, A., Bernáldez-Ríos, R., Martínez-Avalos, A., Medina-Sanson, A., Espinosa-Hernández, L., Flores-Chapa, J. de D., Amador-Sánchez, R., Peñaloza-González, J. G., Álvarez-Rodríguez, F. J., Flores-Lujano, J., Rodríguez-Zepeda, M. del C., Rivera-Luna, R., Dorantes-Acosta, E. M., Jiménez-Hernández, E., del Campo-Martínez, M. de los Á., Ortega-Alvarez, M. C., & Mejia-Arangure, J. M. (2011). Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: Descriptive epidemiology. *BMC Cancer*, 11(1), 355. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-355>
- Pietrocola, F., Galluzzi, L., Bravo-San Pedro, J. M., Madeo, F., & Kroemer, G. (2015). Acetyl coenzyme A: a central metabolite and second messenger. *Cell Metab*, 21(6), 805–821. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.014>
- Quagliano, A., Gopalakrishnapillai, A., & Barwe, S. P. (2017). Epigenetic drug combination overcomes osteoblast-induced chemoprotection in pediatric acute lymphoid leukemia. *Leukemia research*, 56, 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.01.030>
- Ragunathan, N., Dairou, J., Pluvinage, B., Martins, M., Petit, E., Janel, N., Dupret, J.-M., & Rodrigues-Lima, F. (2008). Identification of the xenobiotic-metabolizing enzyme arylamine N-acetyltransferase 1 as a new target of cisplatin in breast cancer cells: Molecular and cellular mechanisms of inhibition. *Molecular Pharmacology*, 73(6), 1761–1768. <https://doi.org/10.1124/mol.108.045328>
- Ramaiah, M. J., Tangutur, A. D., & Manyam, R. R. (2021). Epigenetic modulation and understanding of HDAC inhibitors in cancer therapy. *Life Sciences*, 277, 119504. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119504>

- Reed, L., Arlt, V. M., & Phillips, D. H. (2018). The role of cytochrome P450 enzymes in carcinogen activation and detoxication: An in vivo-in vitro paradox. *Carcinogenesis*, 39(7), 851–859. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy058>
- Rivera-Dommarco J, Barrientos-Gutiérrez T, & Oropeza-Abúndez C. (2021). *Síntesis sobre políticas de salud. Propuestas basadas en evidencia*. Instituto Nacional de Salud Pública. [https://insp.mx/resources/images/stories/2022/docs/220118\\_Sintesis\\_sobre\\_politicas\\_de\\_salud.pdf](https://insp.mx/resources/images/stories/2022/docs/220118_Sintesis_sobre_politicas_de_salud.pdf)
- Röhrs, S., Dirks, W. G., Meyer, C., Marschalek, R., Scherr, M., Slany, R., Wallace, A., Drexler, H. G., & Quentmeier, H. (2009). Hypomethylation and expression of BEX2, IGSF4 and TIMP3 indicative of MLL translocations in Acute Myeloid Leukemia. *Molecular Cancer*, 8(1), 86. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-8-86>
- Romanski, A., Bacic, B., Bug, G., Pfeifer, H., Gul, H., Remiszewski, S., Hoelzer, D., Atadja, P., Ruthardt, M., & Ottmann, O. G. (2004). Use of a novel histone deacetylase inhibitor to induce apoptosis in cell lines of acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 89(4), 419–426. <https://doi.org/10.3324/%x>
- Sabari, B. R., Zhang, D., Allis, C. D., & Zhao, Y. (2017). Metabolic regulation of gene expression through histone acylations. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 18(2), 90–101. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.140>
- Salazar González, R. A., Doll, M. A., & Hein, D. W. (2022). Arylamine N-Acetyltransferase 1 Activity is Regulated by the Protein Acetylation Status. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 797469. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.797469>
- Sanaei, M., Kavooosi, F., & Ghasemzadeh, V. (2021). Investigation of the Effect of 5-Aza-2'-Deoxycytidine in Comparison to and in Combination with Trichostatin A on p16INK4a, p14ARF, p15INK4b Gene Expression, Cell Growth Inhibition and

Apoptosis Induction in Colon Cancer Caco-2 Cell Line. *International Journal of Preventive Medicine*, 12(1), 64. [https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM\\_11\\_20](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_11_20)

Sanderson, S., Salanti, G., & Higgins, J. (2007). Joint effects of the N-acetyltransferase 1 and 2 (NAT1 and NAT2) genes and smoking on bladder carcinogenesis: A literature-based systematic HuGE review and evidence synthesis. *American Journal of Epidemiology*, 166(7), 741–751. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm167>

Savci Heijink, C. D., Halfwerk, H., Koster, J., & van de Vijver, M. J. (2016). A novel gene expression signature for bone metastasis in breast carcinomas. *Breast Cancer Research and Treatment*, 156(2), 249–259. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3741-z>

Shankar, S., Singh, T. R., Fandy, T. E., Luetrakul, T., Ross, D. D., & Srivastava, R. K. (2005). Interactive effects of histone deacetylase inhibitors and TRAIL on apoptosis in human leukemia cells: Involvement of both death receptor and mitochondrial pathways. *International Journal of Molecular Medicine*, 16(6), 1125–1138. <https://doi.org/10.3892/ijmm.16.6.1125>

Shanmugam, G., Rakshit, S., & Sarkar, K. (2022). HDAC inhibitors: Targets for tumor therapy, immune modulation and lung diseases. *Translational Oncology*, 16(1), 101312. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101312>

Shi, C., Xie, L. Y., Tang, Y. P., Long, L., Li, J. L., Hu, B. L., & Li, K. Z. (2019). Hypermethylation of N-Acetyltransferase 1 Is a Prognostic Biomarker in Colon Adenocarcinoma. *Frontiers in Genetics*, 10(1), 1097. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01097>

Silverman, L. R., Demakos, E. P., Peterson, B. L., Kornblith, A. B., Holland, J. C., Odchimar-Reissig, R., Stone, R. M., Nelson, D., Powell, B. L., DeCastro, C. M., Ellerton, J., Larson, R. A., Schiffer, C. A., & Holland, J. F. (2002). Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A



- study of the cancer and leukemia group B. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20(10), 2429–2440. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.04.117>
- Sim, E., Abuhammad, A., & Ryan, A. (2014). Arylamine N-acetyltransferases: From drug metabolism and pharmacogenetics to drug discovery. *British Journal of Pharmacology*, 171(11), 2705–2725. <https://doi.org/10.1111/bph.12598>
- Simithy, J., Sidoli, S., Yuan, Z. F., Coradin, M., Bhanu, N. V., Marchione, D. M., Klein, B. J., Bazilevsky, G. A., McCullough, C. E., Magin, R. S., Kutateladze, T. G., Snyder, N. W., Marmorstein, R., & Garcia, B. A. (2017). Characterization of histone acylations links chromatin modifications with metabolism. *Nature Communications*, 8(1), 1141. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01384-9>
- Sinnett, D., Krajcinovic, M., & Labuda, D. (2000). Genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 38(5–6), 447–462. <https://doi.org/10.3109/10428190009059264>
- Sivanand, S., Viney, I., & Wellen, K. E. (2018). Spatiotemporal Control of Acetyl-CoA Metabolism in Chromatin Regulation. *Trends in Biochemical Sciences*, 43(1), 61–74. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2017.11.004>
- Stepp, M. W., Doll, M. A., Carlisle, S. M., States, J. C., & Hein, D. W. (2018). Genetic and Small Molecule Inhibition of Arylamine N-acetyltransferase 1 Reduces Anchorage-Independent Growth in Human Breast Cancer Cell Line MDA-MB-231. *Molecular carcinogenesis*, 57(4), 549–558. <https://doi.org/10.1002/mc.22779>
- Stepp, M. W., Salazar-González, R. A., Hong, K. U., Doll, M. A., & Hein, D. W. (2019). N-Acetyltransferase 1 Knockout Elevates Acetyl Coenzyme A Levels and Reduces Anchorage-Independent Growth in Human Breast Cancer Cell Lines. *Journal of Oncology*, 2019(1), 3860426. <https://doi.org/10.1155/2019/3860426>

- Stomper, J., Rotondo, J. C., Greve, G., & Lübbert, M. (2021). Hypomethylating agents (HMA) for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: Mechanisms of resistance and novel HMA-based therapies. *Leukemia*, 35(7), 1873–1889. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01218-0>
- Stumpel, D. J. P. M., Schneider, P., Seslija, L., Osaki, H., Williams, O., Pieters, R., & Stam, R. W. (2012). Connectivity mapping identifies HDAC inhibitors for the treatment of t(4;11)-positive infant acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 26(4), 682–692. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.278>
- Sun, H., Wang, G., Cai, J., Wei, X., Zeng, Y., Peng, Y., & Zhuang, J. (2022). Long non-coding RNA H19 mediates N-acetyltransferase 1 gene methylation in the development of tamoxifen resistance in breast cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(1), 12. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10934>
- Takahashi, H., McCaffery, J. M., Irizarry, R. A., & Boeke, J. D. (2006). Nucleocytosolic acetyl-coenzyme a synthetase is required for histone acetylation and global transcription. *Molecular Cell*, 23(2), 207–217. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.05.040>
- Tao, Y. F., Pang, L., Du, X. J., Sun, L. C., Hu, S. Y., Lu, J., Cao, L., Zhao, W. L., Feng, X., Wang, J., Wu, D., Wang, N., Ni, J., & Pan, J. (2013). Differential mRNA Expression Levels of Human Histone-Modifying Enzymes in Normal Karyotype B Cell Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(2), 3376–3394. <https://doi.org/10.3390/ijms14023376>
- Terwilliger, T., & Abdul-Hay, M. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: A comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*, 7(6), 577–577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
- Tiang, J. M., Butcher, N. J., Cullinane, C., Humbert, P. O., & Minchin, R. F. (2011). RNAi-Mediated Knock-Down of Arylamine N-acetyltransferase-1 Expression

Induces E-cadherin Up-Regulation and Cell-Cell Contact Growth Inhibition. *PLoS ONE*, 6(2), e17031. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017031>

Tiang, J. M., Butcher, N. J., & Minchin, R. F. (2010). Small molecule inhibition of arylamine N-acetyltransferase Type I inhibits proliferation and invasiveness of MDA-MB-231 breast cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393(1), 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.01.087>

Timms, J. A., Relton, C. L., Rankin, J., Strathdee, G., & McKay, J. A. (2016). DNA methylation as a potential mediator of environmental risks in the development of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Epigenomics*, 8(4), 519–536. <https://doi.org/10.2217/epi-2015-0011>

Umehara, T. (2022). Epidrugs: Toward Understanding and Treating Diverse Diseases. *Epigenomes*, 6(3), 18. <https://doi.org/10.3390/epigenomes6030018>

Utsunomiya, A., Izutsu, K., Jo, T., Yoshida, S., Tsukasaki, K., Ando, K., Choi, I., Imaizumi, Y., Kato, K., Kurosawa, M., Kusumoto, S., Miyagi, T., Ohtsuka, E., Takamatsu, Y., & Tobinai, K. (2022). Oral histone deacetylase inhibitor tucidinostat (HBI-8000) in patients with relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma: Phase IIb results. *Cancer Science*, 113(8), 2778–2787. <https://doi.org/10.1111/cas.15431>

Vizcaíno, C., Mansilla, S., & Portugal, J. (2015). Sp1 transcription factor: A long-standing target in cancer chemotherapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 152, 111–124. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.008>

Voso, M. T., Scardocci, A., Guidi, F., Zini, G., Di Mario, A., Pagano, L., Hohaus, S., & Leone, G. (2004). Aberrant methylation of DAP-kinase in therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood*, 103(2), 698–700. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-07-2249>

- Wakefield, L., Robinson, J., Long, H., Ibbitt, J. C., Cooke, S., Hurst, H. C., & Sim, E. (2008). Arylamine N-acetyltransferase 1 expression in breast cancer cell lines: A potential marker in estrogen receptor-positive tumors. *Genes, Chromosomes & Cancer*, *47*(2), 118–126. <https://doi.org/10.1002/gcc.20512>
- Wang, D., Para, M. F., Koletar, S. L., & Sadee, W. (2011). Human N-acetyltransferase 1 (NAT1) \*10 and \*11 alleles increase protein expression via distinct mechanisms and associate with sulfamethoxazole-induced hypersensitivity. *Pharmacogenetics and genomics*, *21*(10), 652–664. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283498ee9>
- Wang, H., Vath, G. M., Kawamura, A., Bates, C. A., Sim, E., Hanna, P. E., & Wagner, C. R. (2005). Over-expression, Purification, and Characterization of Recombinant Human Arylamine N-Acetyltransferase 1. *The Protein Journal*, *24*(2), 65–77. <https://doi.org/10.1007/s10930-004-1513-9>
- Wang, H., Yang, L., Liu, M., & Luo, J. (2022). Protein post-translational modifications in the regulation of cancer hallmarks. *Cancer Gene Therapy*, 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41417-022-00464-3>
- Wellen, K. E., Hatzivassiliou, G., Sachdeva, U. M., Bui, T. V., Cross, J. R., & Thompson, C. B. (2009). ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation. *Science (New York, N.Y.)*, *324*(5930), 1076–1080. <https://doi.org/10.1126/science.1164097>
- Wong, B. W., Wang, X., Zecchin, A., Thienpont, B., Cornelissen, I., Kalucka, J., García-Caballero, M., Missiaen, R., Huang, H., & Carmeliet, P. (2017). The role of fatty acid  $\beta$ -oxidation in lymphangiogenesis. *Nature*, *542*(7639), 49–54. <https://doi.org/10.1038/nature21028>
- Xi, M., Guo, S., Bayin, C., Peng, L., Chuffart, F., Bourova-Flin, E., Rousseaux, S., Khochbin, S., Mi, J. Q., & Wang, J. (2022). Chidamide inhibits the NOTCH1-MYC

- signaling axis in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers of Medicine*, 16(3), 442–458. <https://doi.org/10.1007/s11684-021-0877-y>
- Xu, H., Zhang, H., Sun, S., Zhang, J., Huo, J., & Zhou, C. (2024). Downregulation of NAT1 Expression is Associated with Poor Prognosis and Immune Infiltration in COAD. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 17(1), 133–148. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S455490>
- Xu, S., Ren, J., Chen, H. B., Wang, Y., Liu, Q., Zhang, R., Jiang, S. W., & Li, J. (2014). Cytostatic and apoptotic effects of DNMT and HDAC inhibitors in endometrial cancer cells. *Current Pharmaceutical Design*, 20(11), 1881–1887. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990527>
- Yang, H., Hoshino, K., Sanchez-Gonzalez, B., Kantarjian, H., & Garcia-Manero, G. (2005). Antileukemia activity of the combination of 5-aza-2'-deoxycytidine with valproic acid. *Leukemia Research*, 29(7), 739–748. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2004.11.022>
- Yang, X. J., & Seto, E. (2007). HATs and HDACs: From structure, function and regulation to novel strategies for therapy and prevention. *Oncogene*, 26(37), 5310–5318. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210599>
- Yang, X., Noushmehr, H., Han, H., Andreu-Vieyra, C., Liang, G., & Jones, P. A. (2012). Gene Reactivation by 5-Aza-2'-Deoxycytidine–Induced Demethylation Requires SRCAP–Mediated H2A.Z Insertion to Establish Nucleosome Depleted Regions. *PLoS Genetics*, 8(3), e1002604. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002604>
- Yu, C. S., Yu, F. S., Chuang, Y. C., Lu, H. F., Lin, S. Y., Chiu, T. H., & Chung, J. G. (2005). Wogonin Inhibits N-acetyltransferase Activity and Gene Expression in Human Leukemia HL-60 Cells. *Anticancer Research*, 25(1A), 127–132. <https://ar.iijournals.org/content/25/1A/127>

- Zhai, F. X., Liu, X. F., Fan, R. F., Long, Z. J., Fang, Z. G., Lu, Y., Zheng, Y. J., & Lin, D. J. (2012). RUNX3 is involved in caspase-3-dependent apoptosis induced by a combination of 5-aza-CdR and TSA in leukaemia cell lines. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *138*(3), 439–449. <https://doi.org/10.1007/s00432-011-1113-y>
- Zhang, C., Zhong, J. F., Stucky, A., Chen, X. L., Press, M. F., & Zhang, X. (2015). Histone acetylation: Novel target for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Epigenetics*, *7*, 117. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0151-8>
- Zhao, C., Cai, X., Wang, Y., Wang, D., Wang, T., Gong, H., Sun, H., Jia, Q., Zhou, W., Wu, Z., Li, Z., & Xiao, J. (2020). NAT1 promotes osteolytic metastasis in luminal breast cancer by regulating the bone metastatic niche via NF- $\kappa$ B/IL-1B signaling pathway. *American Journal of Cancer Research*, *10*(8), 2464–2479. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7471372/>
- Zhu, W. G., & Otterson, G. A. (2003). The Interaction of Histone Deacetylase Inhibitors and DNA Methyltransferase Inhibitors in the Treatment of Human Cancer Cells. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents*, *3*(3), 187–199. <https://doi.org/10.2174/1568011033482440>

## 11. Resumen del reporte de similitud

### Caracterización de la arilamina N-acetiltransferasa 1 en leucemia

---

INFORME DE ORIGINALIDAD

---

**12%**  
ÍNDICE DE SIMILITUD