



CÂNCER E EPIGENÉTICA: O PAPEL CRUCIAL DAS MODIFICAÇÕES PÓS-TRADUCIONAIS NAS HISTONAS

MARIA CAROLINE VIVAN SANTANA; SARA MATAROLI DE GODOY

RESUMO

O câncer é uma preocupação global, com estatísticas alarmantes de incidência e mortalidade. As alterações genéticas e epigenéticas desempenham papéis fundamentais na carcinogênese, influenciando a expressão gênica e a estabilidade do genoma. Este trabalho se propôs a elucidar as principais modificações epigenéticas das histonas relacionadas ao câncer. Utilizando como abordagem metodológica uma revisão narrativa, foram selecionados 13 artigos publicados entre 2012 e 2024, que discutiram o papel das modificações das histonas na oncogênese. As modificações pós-traducionais das histonas, como acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação e sumoilação, foram examinadas em relação ao desenvolvimento e progressão do câncer. Mutações nas enzimas acetilases e desacetilases, bem como a desregulação funcional dessas, foram observadas em vários tipos de câncer, o que destaca seu papel na carcinogênese e seu potencial como alvos terapêuticos. A metilação das histonas, regulada pelas histonas metiltransferases (HMTs) e histona demetilases (HDMs), influencia a expressão gênica e está associada a diversos cânceres, uma vez que alterações nos níveis de metilação do DNA são comumente encontradas em células cancerosas, contribuindo para a progressão tumoral. Também a fosforilação, ubiquitinação e sumoilação das histonas são processos dinâmicos que regulam a estrutura da cromatina e a expressão gênica, tendo sido a desregulação desses processos implicada no desenvolvimento e avanço do câncer, evidenciando sua importância na carcinogênese. Uma vez que, as modificações epigenéticas das histonas desempenham um papel crucial no processo de oncogênese, influenciando a expressão gênica e a progressão tumoral, compreender esses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas mais eficazes contra o câncer.

Palavras-chave: Acetilação de histonas; Fosforilação de histonas; Metilação de histonas; Sumoilação de histonas; Ubiquitinação de histonas.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo e também uma das doenças mais estudadas. Estatísticas globais indicam que em 2022 surgiram 20 milhões de novos casos de câncer e 9,7 milhões de mortes em decorrência da doença. Previsões baseadas em dados demográficos estimam que em 2050 o número de novos casos anuais de câncer atingirá a casa dos 35 milhões (Bray et al., 2024).

Inicialmente, acreditava-se que o câncer era causado por uma série gradativa de alterações genéticas. Logo mais, descobriu-se que mutações em regiões específicas do genoma, incluindo proto-oncogenes e genes supressores de tumores, possuíam um papel fundamental no processo de carcinogênese (Neganova et al., 2022; Zhuang et al., 2020). Hoje sabemos que a carcinogênese engloba não apenas mutações nas sequências nucleotídicas do DNA, mas também alterações epigenéticas. Na epigenética do câncer, o foco se concentra em vias

complexas responsáveis pela regulação da expressão gênica, via histonas, as quais são capazes de alterar a estrutura da cromatina, como observado nos processos de acetilação, ubiquitinação, sumoilação, glicosilação, fosforilação, metilação, entre outras (Zhang et al., 2021).

O entendimento sobre os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento do câncer evoluiu consideravelmente ao longo do tempo, entretanto, a complexidade relativa ao processo de carcinogênese exige uma incessante busca por novas informações. As modificações das histonas são cruciais para o empacotamento da cromatina e regulação da expressão gênica. Logo, alterações nos padrões dessas modificações podem impactar profundamente na estabilidade do genoma e funcionamento celular, levando ao desenvolvimento de doenças como o câncer. Nesse contexto, a presente revisão visa abordar de forma clara e concisa algumas das principais alterações epigenéticas relacionadas à oncogênese. A mesma não pretende esgotar o assunto, mas lançar luz sobre os mecanismos epigenéticos envolvidos no desenvolvimento do câncer e, assim, fomentar a importância de estudos nessa área, que visem a identificação de alvos terapêuticos e estratégias de prevenção mais eficazes.

2 METODOLOGIA

Este trabalho constitui uma revisão de literatura narrativa. De acordo com Vosgerau e Romanowsk (2014), estudos qualitativos de revisão narrativa oferecem uma análise abrangente da literatura, fornecendo informações valiosas sobre um tema específico. Além disso, as revisões narrativas desempenham um papel fundamental, não apenas na aquisição de conhecimento sobre uma determinada temática, mas também na atualização dessas informações e na discussão de métodos e subtemas relacionados a ela, como observado por Elias et al. (2012).

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando a plataforma de rastreamento e indexação “Google Scholar”. A data de publicação e a língua foram utilizados como critérios de inclusão. Desta forma, foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2012 e 2024, redigidos em inglês. Para a indexação da busca, foi aplicado o operador booleano “AND” entre as palavras-chave “Histone-modification”, “cancer”, e “epigenetic”. Após a leitura e análise dos resumos dos artigos, 13 artigos foram considerados relevantes para a temática abordada, tratando especificamente do papel das modificações das histonas em processos epigenéticos relacionados ao desenvolvimento e progressão de diferentes tipos de cânceres.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As modificações pós-traducionais das proteínas histonas compreendem as alterações epigenéticas envolvidas não apenas em processos celulares dinâmicos, como transcrição e reparo de DNA, mas também na manutenção estável da cromatina repressiva (Audia; Campbell, 2016). Tais proteínas carregam essa evidente importância por constituírem o nucleossomo, a unidade fundamental da cromatina. O nucleossomo é composto por dois tetrâmeros de histonas (H2A, H2B, H3 e H4) ricas em aminoácidos com carga positiva (arginina e lisina), nas quais se ligam 147 pb de DNA, estabilizados por uma histona ligante (H1/H5) (Cutter; Hayes, 2016; Neganova et al., 2022).

As funções exercidas pelos nucleossomos são inúmeras e vão desde o processo de compactação da cromatina, passando pelo controle dos mecanismos de transcrição, replicação e reparo do DNA, até à proteção do genoma contra agentes prejudiciais, funcionando como um banco onde uma variedade de sinais epigenéticos são depositados (Cutter; Hayes, 2016). Considerando que as histonas que compõem os nucleossomos desempenham um papel central no código epigenético (Kong et al., 2022), alterações em seus padrões de modificações pós-traducionais (como acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação e sumoilação) podem resultar no início e na progressão do câncer, seja pela ativação de oncogenes ou pela inativação

de genes supressores de tumor (Audia; Campbell, 2016; Neganova et al., 2022).

3.1 Acetilação e desacetilação

As histonas acetiltransferases (HATs) compreendem uma família de enzimas que catalisam a acetilação da lisina, neutralizando sua carga positiva, o que interrompe a interação eletrostática entre as histonas e o DNA (Zhang et al., 2021), afetando a montagem da cromatina e alterando o processo de transcrição gênica. Desta forma, a acetilação está associada a conformação aberta e ativa da cromatina (Neganova et al., 2022; Yang et al., 2022). Contrariamente, na desacetilação, catalisada pelas enzimas histona desacetilase (HDACs), as proteínas histonas se aproximam, formando uma estrutura compacta que impede a ativação da transcrição gênica (Yang et al., 2022). Uma vez que, tanto a acetilação quanto a desacetilação desempenham um papel crucial na regulação da transcrição, níveis alterados de acetilação de histonas se relacionam com muitos fenótipos tumorais (Neganova et al., 2022). Via de regra, a hiperacetilação leva ao aumento da expressão gênica, especialmente quando proto-oncogenes estão envolvidos (Yang et al., 2022). Já cromatina desacetilada, em casos de câncer de mama, inibe a expressão de genes supressores tumorais (Zhuang et al., 2020).

Alterações genéticas e desregulação funcional em diferentes membros das HATs e das HDACs estão estreitamente relacionadas ao início e desenvolvimento de neoplasias malignas, além de disseminação para órgãos-alvo (Neganova et al., 2022). Dois membros da família I das HATs, a CBP (CREB-binding protein) e a p300 (proteína coativadora transcricional) formam um complexo CBP/p300 (Dancy et al., 2015), 2022; Zhang et al., 2021), que ao sofrer mutações, atua em vários tipos de câncer, como na leucemia mieloide aguda, onde propicia uma translocação cromossômica (Zhang et al., 2021; Zhuang et al., 2020). Ademais, estão associados ao desenvolvimento de várias formas de leucemia e linfoma não-Hodgkin de células B, bem como em cânceres sólidos (Dancy et al., 2015). Também, membros da família II, como o GNAT (GCN5-related N-acetyltransferase), que acetila proteínas histonas e não histonas, são ativados em glioma humano, câncer de cólon, câncer de mama e carcinoma de pulmão, além de outros tipos de câncer (Dancy et al., 2015). Além dos efeitos carcinogênicos, dados têm mostrado que as HATs conseguem aumentar significativamente a expressão do gene Catecol-O-Metiltransferase (*COMT*), o qual pode atuar como supressor de tumor no câncer de mama dependente de estrogênio (Janakova et al., 2023).

É conhecido que as HDACs podem alterar a expressão de muitos reguladores do ciclo celular e níveis elevados dessas enzimas estão associados a doença avançada e mau prognóstico. Por exemplo, em cânceres de próstata, gástrico e de mama, a superexpressão de HDAC1 tem sido observada. Já a expressão aumentada de HDAC1/2/3/4/5 e um membro da família sirtuína (SIRT1) foi encontrada em tumores do cólon. Os estudos demonstraram que o aumento da atividade de HDAC1 e HDAC2 se correlaciona com um aumento nas falhas mitóticas e transformação neoplásica, enquanto a inibição de HDAC1/2 leva à perda de viabilidade celular (Liu et al., 2019). Um fato importante de se mencionar é que a maioria dos medicamentos para o câncer de mama focam na alteração das modificações das histonas, especialmente as que envolvem as HDACs (Zhuang et al., 2020), tendo sido desenvolvidos inibidores de HDACs, que promovem diferenciação celular e/ou apoptose, levando à inibição do crescimento tumoral (Zhang et al., 2021).

3.2 Metilação

A metilação das histonas ocorre principalmente nas cadeias laterais da lisina e arginina e é regulada pela atividade de dois grupos de enzimas funcionalmente antagônicas, as histonas metiltransferases (writers) e as histonas demetilases (erasers) (Biswas; Rao, 2018). Tais enzimas causam alterações na estrutura e conformação da cromatina, na estabilidade do DNA e na maneira como o DNA interage com proteínas, controlando assim a expressão gênica

(Zhuang et al., 2020).

É conhecido que anormalidades na metilação de resíduos de lisina pelas histona-lisina metiltransferases (HMTs) podem modificar a expressão gênica para determinados tipos de células neoplásicas (Neganova et al., 2022; Zhang et al., 2021). Também a presença de atividade desregulada das histona-lisina metiltransferases, presentes em células com alta plasticidade e resistência ao processo de apoptose no processo tumoral, têm sugerido a existência de propriedades oncogênicas nessas enzimas (Shanmugam et al., 2018).

Quase todos os cânceres apresentam níveis anormais de metilação do DNA em suas células. As células do câncer de mama, por exemplo, exibem hipometilação global e hipermetilação focal (específica do gene) que é semelhante a outros cânceres (Zhuang *et al.*, 2020). De fato, alterações nos perfis de metilação e desmetilação de histonas estão relacionadas a um grande número de cânceres distintos, como linfoma, mieloma, gástrico, colorretal, prostático e pulmonar (Neganova et al., 2022).

3.3 Fosforilação

A fosforilação das histonas ocorre nos resíduos de serina, tirosina e treonina das caudas dessas proteínas. É regulada por várias quinases e fosfatases e participa de vários processos celulares, como reparo de danos no DNA, remodelação da cromatina, ativação transcricional, apoptose e divisão celular assimétrica (Zhang et al., 2021; Yang et al., 2022).

Durante a mitose, a fosforilação das histonas perturba o equilíbrio das interações entre essas proteínas e o DNA, resultando em instabilidade da cromatina. Destaca-se que a fosforilação das histonas, particularmente, medeia a transcrição de genes que regulam o ciclo celular e a proliferação celular (Neganova et al., 2022).

Por exemplo, a histona H3 treonina 45 (H3T45) é fosforilada com a participação da proteína quinase C1, que promove a acetilação do H3K56 e, em última análise, regula a apoptose e a replicação do DNA. Níveis aumentados de fosforilação da histona H3S10 se mostraram envolvidos na proliferação de células cancerosas gástricas e podem ser considerados um indicador prognóstico desse tipo de neoplasia (Yang et al., 2022).

3.4 Ubiquitinação e sumoilação

A ubiquitinação de proteínas é uma reação em cascata que depende do trifosfato de adenosina (ATP) para ligar a ubiquitina a uma proteína substrato, sendo um processo comum nas células (Yang et al., 2022). A adição de grupos de ubiquitina às histonas é importante para diversas funções celulares, como a reparação de danos no DNA, regulação da transcrição de genes e manutenção da estabilidade genômica. Auxiliariamente, as enzimas desubiquitinantes (DUB) são responsáveis pela remoção da ubiquitina de proteínas, garantindo um equilíbrio dinâmico entre a ubiquitinação e a desubiquitinação, essencial para o funcionamento adequado das células. Assim, a alteração na expressão dessas enzimas está associada ao desenvolvimento e avanço de alguns tipos de câncer (Yang et al., 2022).

A sumoilação, mecanismo semelhante à ubiquitinação, possibilita a ligação de pequenos modificadores conhecidos como SUMO em resíduos de lisina, sendo uma modificação pós-traducional reversível. A sumoilação regula a atividade de enzimas que modificam histonas, indicando uma estreita relação com a regulação epigenética. Estudos demonstraram que o SUMO-1 desempenha um papel fundamental na regulação da proliferação e morte programada das células cancerígenas do endométrio, ao aumentar os níveis de sumoilação da histona H4. Adicionalmente, a sumoilação do fator de transcrição ETV1 promove o crescimento do câncer de próstata, destacando a relevância desse mecanismo na formação e avanço tumoral (Zheng et al., 2015).

4 CONCLUSÃO

Diante da complexidade e impacto do câncer como uma das principais causas de mortalidade global, é imprescindível a compreensão dos mecanismos subjacentes ao seu desenvolvimento. Nesse contexto, as modificações das histonas emergem como componentes cruciais na regulação genética e na estabilidade do genoma, desempenhando um papel central no processo de oncogênese. Por essa razão, se faz essencial investigar a contribuição da epigenética nas diferentes etapas do câncer, desde o seu surgimento até a disseminação tumoral.

REFERÊNCIAS

AUDIA, J. E.; CAMPBELL, R. M. Histone Modifications and Cancer. **Cold Spring Harb Perspect Biol.**, v. 8, a019521, 2016.

BISWAS, S.; RAO, C.M. Epigenetic tools (The Writers, The Readers and The Erasers) and their implications in cancer therapy. **Eur J Pharmacol.**, v. 837, p. 8-24, 2018

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin.**, 1-35, 2024.

CUTTER, A.R.; HAYES, J.J. A brief review of nucleosome structure. **FEBS Lett.**, v. 589, p. 2914- 2922, 2015.

DANCY, B. M.; COLE, P. A. Protein lysine acetylation by p300/CBP. **Chemical reviews**, v. 115, p. 2419-2452, 2015.

ELIAS, C. S. R. et al. When is the end? A narrative review about the end of school period for mentally disabled students. SMAD: Electronic Journal in Mental Health, **Alcohol and Drugs**, v.1, p. 48-53, 2012.

KONG S. et al. Nucleosome-Omics: A Perspective on the Epigenetic Code and 3D Genome Landscape. **Genes (Basel).**, v. 13, 1114, 2022

JANACOVA, Lucia et al. Catechol-O-methyl transferase suppresses cell invasion and interplays with MET signaling in estrogen dependent breast cancer. **Scientific Reports**, v. 13, p. 1285, 2023.

LIU et al. The function of histone acetylation in cervical cancer development. **Bioscience reports**, v. 39, n. 4, p. BSR20190527, 2019.

NEGANOVA, Margarita E. et al. **Histone modifications in epigenetic regulation of cancer: Perspectives and achieved progress**. In: Seminars in Cancer Biology. Academic Press, 2022. p. 452- 471.

SHANMUGAM, Muthu K. et al. Role of novel histone modifications in cancer. **Oncotarget**, v. 9, p. 11414, 2018.

VOSGERAU, D. S. A. R.; ROMANOWSKI, J. P. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. **Revista de Diálogo Educacional**, v. 41, p. 165-189, 2014.

YANG, Q. et al. Interaction of ncRNA and epigenetic modifications in gastric cancer: focus on histone modification. **Frontiers in oncology**, v. 11, p. 822745, 2022.

ZHANG, Yanjun et al. Overview of histone modification. **Histone Mutations and Cancer**, v. 1283, p. 1-16, 2021.

ZHENG, J. et al. SUMO-1 promotes Ishikawa cell proliferation and apoptosis in endometrial cancer by increasing SUMOylation of histone H4. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 25, 2015.

ZHUANG, Jialang et al. Perspectives on the role of histone modification in breast cancer progression and the advanced technological tools to study epigenetic determinants of metastasis. **Frontiers in Genetics**, v. 11, p. 603552, 2020.