

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

A ACETILAÇÃO DAS HISTONAS E O PAPEL DAS HISTONAS DESACETILASES NO CÂNCER DE MAMA: UM OLHAR EPIGENÉTICO

Júlia Toneto Neves¹, Caio Effigen Bortolini¹, Davi Bonella Lopes¹, Brunella Curto Cristianes Lacerda¹, Juliana Carvalho Passos¹, Adriana Madeira Álvares da Silva¹, Suzanny Olivera Mendes¹.

¹Universidade Federal do Espírito Santo, Avenida Marechal Campos, 1468, Maruípe, 29047-105 - Vitória-ES, Brasil, juliatoneto16@gmail.com, caioebortolini@gmail.com, davibonella@gmail.com, brunellacclacerda@gmail.com, juliana.c.passos@edu.ufes.br, adriana.biomol@gmail.com, suzannymendes@gmail.com.

Resumo

O câncer de mama constitui a maior causa de óbitos por câncer entre as mulheres no Brasil, representando uma grande preocupação para a comunidade científica. Estudos estão sendo desenvolvidos no campo da epigenética a respeito de como a mudança da expressão gênica sem a alteração da sequência do DNA é capaz de influenciar o surgimento, a progressão e a metástase tumoral nesse tipo específico de câncer. Este trabalho científico constitui uma revisão de literatura e possui como objetivos discutir a respeito do papel de uma alteração epigenética específica no câncer de mama, a acetilação das histonas, além de abordar o papel das enzimas histonas desacetilases na terapia desta condição clínica. Ele foi desenvolvido através de pesquisas realizadas em fontes eletrônicas na base de dados *Pubmed*. Percebeu-se que a mudança no padrão normal de acetilação de histonas possui papel chave na doença e que os inibidores das histonas desacetilases são capazes de obter resultados positivos nas abordagens terapêuticas testadas. Contudo, ainda são necessárias pesquisas no intuito de aprimorar e consolidar tal conhecimento.

Palavras-chave: Câncer de mama. Epigenética. Histonas. Acetilação. Histonas desacetilases.

Área do Conhecimento: Biologia Molecular.

Introdução

O câncer de mama representa uma das principais preocupações no que tange à saúde da mulher no Brasil e no mundo, haja vista a sua prevalência entre a população feminina e as suas altas taxas de mortalidade. No Brasil, ele é responsável pelo maior número de mortes por câncer na população feminina, representando 16,3% do total de óbitos (INCA 2022). Apesar da existência de técnicas consolidadas para a identificação, controle e erradicação dessa doença, ainda persistem falhas no tratamento do câncer de mama, associadas principalmente à heterogeneidade e a capacidade metastática dos tumores (KHALED et al., 2023). Dessa maneira, diversos estudos são realizados a fim de que técnicas sejam desenvolvidas e atualizadas, contribuindo para um melhor prognóstico global dos pacientes e para um aumento das taxas de sobrevivência.

Uma das áreas recentes de pesquisa relacionadas ao câncer de mama é a epigenética, que consiste em um mecanismo molecular herdável capaz de alterar a expressão gênica sem mudar, contudo, a sequência do DNA (SHER et al., 2020). Existe uma ampla gama de mecanismos epigenéticos, os quais consistem principalmente na modificação das histonas, metilação do DNA, RNAs não codificantes e remodelamento de cromatina. Eles trabalham de maneira conjunta e seus efeitos se somam a fim de modificar a atuação dos genes (MANCARELLA et al., 2021). Caso eles sofram alguma alteração, são capazes de contribuir positiva ou negativamente com o desenvolvimento de anormalidades, a exemplo

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

da neoplasia maligna na mama. Nessa condição clínica, os mecanismos epigenéticos responsáveis pelo regulamento da acetilação das histonas é comumente atingido (RAHMAN et al., 2019).

As histonas são dispostas de maneira a formar os nucleossomos (H2A, H2B, H3 e H4) ou de uniões entre si (H1). A organização conformacional deles consiste em quatro pares de histonas as quais estão envolvidos em aproximadamente 1 volta de DNA ao seu redor, contendo diversos pares de base. O material genético é, então, capaz de emaranhar-se nos nucleossomos e compactar-se (NANDY et al., 2020). Vale ressaltar que as caudas N-terminais das histonas são suscetíveis a modificações epigenéticas, dentre elas a acetilação, metilação, fosforilação e ubiquitinação. A acetilação de histonas consiste na adição de um grupo acetil ao resíduo de lisina presente na cauda da histona. Tal adição é capaz de aumentar a expressão gênica. Ao mesmo tempo, a desacetilação das histonas é um mecanismo que inibe a transcrição gênica. Esses processos de adição e remoção do grupamento acetil são mediados por dois tipos de enzimas: as histonas acetiltransferases (HATs) e as histonas desacetilases (HDACs) (LI et al., 2021).

As anormalidades epigenéticas revelaram-se nos últimos anos como de suma importância para o entendimento do câncer de mama. O objetivo da revisão de literatura presente é abordar os estudos mais atualizados acerca do papel da acetilação das histonas na neoplasia maligna de mama e de que maneira novos tratamentos para essa condição estão sendo desenvolvidos através das HDACs.

Metodologia

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura produzida através da seleção de artigos científicos na base de dados *PubMed*. Os critérios utilizados para a escolha dos trabalhos foram: publicação realizada nos últimos cinco anos (entre os anos de 2019 e 2023) e em revista com fator de impacto superior a 5. As palavras chaves utilizadas foram: “breast cancer” and “epigenetic”, “breast cancer” and “epigenetics”. Os critérios de inclusão consistiram na abordagem da acetilação das histonas no câncer de mama que apresentaram estudos realizados na espécie humana. Os critérios de exclusão, por sua vez, foram os artigos científicos os quais não se enquadraram nos tópicos de inclusão já mencionados. Também foram incluídas no presente trabalho referências atualizadas a respeito dos óbitos da população feminina brasileira causadas pela doença estudada, as quais foram obtidas no Relatório Anual 2022 de “Dados e Números sobre câncer de mama” do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Resultados

No presente trabalho de revisão de literatura foram utilizados 11 trabalhos científicos a fim da obtenção de dados para a discussão a respeito da maneira como as mudanças epigenéticas do perfil da acetilação das histonas é capaz de agir no câncer de mama. Além das revisões apresentadas no quadro 1, houve busca de dados brasileiros atualizados a respeito do câncer de mama em **Dados e Números sobre Câncer de Mama - Relatório Anual 2022**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/relatorios/dados-e-numeros-sobre-cancer-de-mama-relatorio-anual-2022>>. Acesso em: 4 ago. 2023.

Quadro 1 - Trabalhos científicos utilizados na presente revisão bibliográfica.

Artigo	Temática
EDIRIWEERA, M. K.; TENNEKOON, K. H.; SAMARAKOON, S. R. Emerging role of histone deacetylase inhibitors as anti-breast-cancer	Inibidores de HDACs como uma abordagem terapêutica no câncer de mama, explorando estudos em modelos pré-clínicos e clínicos.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

agents. Drug Discovery Today , v. 24, n. 3, p. 685–702, mar. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30776482/ . Acesso em: 2 jul. 2023.	
FENG, J.; MENG, X. Histone modification and histone modification-targeted anti-cancer drugs in breast cancer: Fundamentals and beyond. Frontiers in Pharmacology , v. 13, 15 set. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36188615/ . Acesso em: 4 ago. 2023.	Explica as bases das mudanças epigenéticas e o uso de medicamentos focados nessas modificações para o tratamento do câncer de mama.
KARAMI FATH, M. et al. The role of epigenetic modifications in drug resistance and treatment of breast cancer. Cellular & Molecular Biology Letters , v. 27, n. 1, 28 jun. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35764927/ . Acesso em: 4 jul. 2023.	Aborda a relação entre os mecanismos epigenéticos e a resistência adquirida a determinadas terapias clássicas do câncer de mama.
KHALED; BIDET. New Insights into the Implication of Epigenetic Alterations in the EMT of Triple Negative Breast Cancer. Cancers , v. 11, n. 4, p. 559, 18 abr. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003528/ . Acesso em: 24 jun. 2023.	Destaca-se que as modificações epigenéticas possuem papel na resistência a medicamentos utilizados no tratamento do câncer de mama e também discute formas de reversão da problemática.
LI, W. et al. Targeting Histone Modifications in Breast Cancer: A Precise Weapon on the Way. Frontiers in Cell and Developmental Biology , v. 9, 14 set. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34595180/ . Acesso em: 27 jun. 2023.	Modificações nas histonas possuem um papel crucial na expressão gênica e no desenvolvimento do câncer de mama. Além disso, trata de novas terapêuticas as quais envolvem as histonas.
LIAN, B.; CHEN, X.; SHEN, K. Inhibition of histone deacetylases attenuates tumor progression and improves immunotherapy in breast cancer. Frontiers in Immunology , v. 14, p. 1164514, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36969235/ . Acesso em: 4 jul. 2023.	Discute o envolvimento das HDACs na supressão da resposta imune e no aumento do crescimento tumoral mamário, revelando que os seus inibidores constituem possíveis alvos terapêuticos.
MANCARELLA, D.; PLASS, C. Epigenetic signatures in cancer: proper controls, current challenges and the potential for clinical translation. Genome Medicine , v. 13, n. 1, 10 fev. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33568205/ . Acesso em: 7 jul. 2023.	Aborda o papel dos mecanismos epigenéticos no câncer de uma maneira geral, reforçando a necessidade de novas pesquisas na área.
NANDY, D.; RAJAM, S. M.; DUTTA, D. A three layered histone epigenetics in breast cancer metastasis. Cell & Bioscience , v. 10, n. 1, 30 mar. 2020. Disponível em:	Propõe um modelo com 3 partes para compreender a influência epigenética nas histonas na metástase do câncer de mama: microambiente tumoral, órgãos alvo da metástase e as células tumorais em transição.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257110/ . Acesso em: 30 jun. 2023.	
RAHMAN, M. M.; BRANE, A. C.; TOLLEFSBOL, T. O. MicroRNAs and Epigenetics Strategies to Reverse Breast Cancer. Cells , v. 8, n. 10, p. 1214, 8 out. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597272/ . Acesso em: 30 jun. 2023.	Além de explorar o papel dos miRNAs na terapêutica do câncer, também destaca o papel da modificação epigenética das histonas na promoção da proliferação celular e na supressão de genes supressores de tumor no câncer de mama.
SHER, G. et al. Epigenetic and breast cancer therapy: Promising diagnostic and therapeutic applications. Seminars in Cancer Biology , ago. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858230/ . Acesso em: 24 jun. 2023.	Importância da epigenética do câncer de mama em abordagens diagnósticas e terapêuticas.
SZCZEPANEK, J. et al. Harnessing Epigenetics for Breast Cancer Therapy: The Role of DNA Methylation, Histone Modifications, and MicroRNA. International Journal of Molecular Sciences , v. 24, n. 8, p. 7235, 13 abr. 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37108398/ . Acesso em: 4 jul. 2023.	Discussão da importância da modificação das histonas, metilação do DNA e miRNAs no controle da expressão gênica no câncer de mama.

Fonte: Autores, 2023.

Discussão

As alterações epigenéticas consistem nas alterações da expressão gênica sem que ocorra uma mudança efetiva no sequenciamento do material genético. Apesar de ser uma área recente das pesquisas, ela se revelou importante por demonstrar mudanças herdáveis e capazes de serem revertidas. As falhas dos mecanismos epigenéticos são associadas a inúmeras doenças, dentre elas, o câncer. Especificamente na neoplasia maligna de mama, as modificações das histonas revelaram-se importantes. A acetilação das histonas é capaz de ativar a transcrição gênica uma vez que o grupamento acetil é capaz de neutralizar o caráter positivo dos resíduos de lisina, tornando o DNA -o qual possui caráter negativo- mais acessível aos fatores de transcrição. Logo, caso ocorra a retirada dele, a abertura da cromatina é reduzida (LI et al., 2021).

Os padrões normalmente visualizados no câncer de mama em relação à acetilação das histonas podem variar a depender do subtipo abordado e do estágio em que a doença se encontra. De maneira geral, o acúmulo de marcas de acetilação indica um melhor prognóstico do tumor, enquanto que a deleção dos grupamentos acetil de H3 e de H4 influenciam de forma negativa na sobrevivência dos pacientes (RAHMAN et al., 2019). Estudos indicam que, associadas às fases iniciais do câncer e à angiogênese, são características a acetilação na lisina 3 da histona 9 (H3K9ac) e na lisina 16 da histona 4 (H4K16ac) (NANDY et al., 2020). Enquanto isso, a acetilação na lisina 27 da histona 3 (H3K27ac) está relacionada com a progressão tumoral e promoção da transição epitélio mesenquimal (EMT).

Outro aumento comum dos níveis de acetilação é o da H3K4, responsável por características fenotípicas relacionadas ao câncer através da EMT (KHALED et al., 2023). É interessante observar, também, que níveis altos e baixos de acetilação de uma mesma histona podem apresentar efeitos prejudiciais: por exemplo, a H3K18 quando altamente acetilada contribui com a carcinogênese no

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

câncer de mama, enquanto em estágios avançados do tumor, sua acetilação quase não é presente (NANDY et al., 2020).

O controle epigenético da adição e da remoção dos grupos acetil ocorre através de um equilíbrio entre as histonas acetiltransferases (HATs) e as histonas desacetilases (HDACs). Existe um padrão fisiológico normal para a quantidade de grupamentos acetil ligados às histonas e um desequilíbrio é capaz de provocar anormalidades, a exemplo do câncer de mama. Em especial, as HDACs apresentam avanços atuais para o desenvolvimento de novas terapias para tal condição clínica que envolvem o uso de seus inibidores, capazes de restabelecer a acetilação correta e regular a função de controle do ciclo celular, de muitos oncogenes e de genes supressores de tumor (EDIRIWEERA et al., 2019).

Existem diversas enzimas desacetilases as quais são divididas em quatro classes, e cada uma delas apresenta um comportamento específico no câncer de mama. A classe I das HDACs está diretamente relacionada com a carcinogênese: a HDAC1 encontra-se super expressa no câncer de mama (KARAMI FATH et al., 2022), enquanto as HDAC2 e 3 estão presentes em subtipos agressivos do câncer de mama (SCHER et al., 2020). A classe II, quando apresentada em maiores níveis, possibilita a piora do prognóstico. A HDAC7 é capaz de reprimir um fator inibidor do ciclo celular, logo, coopera com a multiplicação celular (KARAMI FATH et al., 2022). A HDCA9, por sua vez, contribui com a mobilidade celular numa linhagem específica de câncer de mama, a MCF-7 (FENG et al., 2022).

Um inibidor comum das classes I e II, aceito em ensaios clínicos, é o Vorinostat. Ele atua em conjunto com um inibidor específico de células CDK, e a ação dos dois foi capaz de controlar mecanismos de apoptose (LIAN et al., 2023). Apesar disso, os inibidores de HDACs possuem efeitos colaterais, são capazes de causar resistência às drogas e os seus efeitos contra tumores sólidos ainda não foram constatados plenamente. O seu uso, contudo, não deve ser descartado, haja vista a sua capacidade promissora de atuação em conjunto com outros inibidores e com a imunoterapia. Foram observadas ações antiapoptóticas, aumento do efeito de drogas hormonais, maior sensibilidade de células cancerosas ao tratamento e entre outros através da administração dos inibidores das enzimas desacetilases (SZCZEPANEKS et al., 2023).

Conclusão

Portanto, apesar de recente, os estudos epigenéticos abordando o câncer de mama e a acetilação de histonas apresentam resultados favoráveis para o entendimento do desenvolvimento e da progressão da doença. Tal fato torna essencial a criação de novas pesquisas na área a fim do aprofundamento desse conhecimento, sendo importante alinhá-las com as descobertas já realizadas, como as dos inibidores das HDACs com seus papéis anti-cancerígenos. Dessa maneira, será possível o aprimoramento das técnicas diagnósticas, dos medicamentos e das terapias utilizadas de uma maneira geral no câncer de mama, fator imprescindível para a melhora do prognóstico dos pacientes.

Referências

Dados e Números sobre Câncer de Mama - Relatório Anual 2022. Disponível em:

<<https://www.inca.gov.br/publicacoes/relatorios/dados-e-numeros-sobre-cancer-de-mama-relatorio-anual-2022>>. Acesso em: 4 ago. 2023.

EDIRIWEERA, M. K.; TENNEKOON, K. H.; SAMARAKOON, S. R. Emerging role of histone deacetylase inhibitors as anti-breast-cancer agents. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 3, p. 685–702, mar. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30776482/>. Acesso em: 2 jul. 2023.

FENG, J.; MENG, X. Histone modification and histone modification-targeted anti-cancer drugs in breast cancer: Fundamentals and beyond. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 15 set. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36188615/>. Acesso em: 4 ago. 2023.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

KARAMI FATH, M. et al. The role of epigenetic modifications in drug resistance and treatment of breast cancer. **Cellular & Molecular Biology Letters**, v. 27, n. 1, 28 jun. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35764927/>. Acesso em: 4 jul. 2023.

KHALED; BIDET. New Insights into the Implication of Epigenetic Alterations in the EMT of Triple Negative Breast Cancer. **Cancers**, v. 11, n. 4, p. 559, 18 abr. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003528/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

LI, W. et al. Targeting Histone Modifications in Breast Cancer: A Precise Weapon on the Way. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, 14 set. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34595180/>. Acesso em: 27 jun. 2023.

LIAN, B.; CHEN, X.; SHEN, K. Inhibition of histone deacetylases attenuates tumor progression and improves immunotherapy in breast cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1164514, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36969235/>. Acesso em: 4 jul. 2023.

MANCARELLA, D.; PLASS, C. Epigenetic signatures in cancer: proper controls, current challenges and the potential for clinical translation. **Genome Medicine**, v. 13, n. 1, 10 fev. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33568205/>. Acesso em: 7 jul. 2023.

NANDY, D.; RAJAM, S. M.; DUTTA, D. A three layered histone epigenetics in breast cancer metastasis. **Cell & Bioscience**, v. 10, n. 1, 30 mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257110/>. Acesso em: 30 jun. 2023.

RAHMAN, M. M.; BRANE, A. C.; TOLLEFSBOL, T. O. MicroRNAs and Epigenetics Strategies to Reverse Breast Cancer. **Cells**, v. 8, n. 10, p. 1214, 8 out. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597272/>. Acesso em: 30 jun. 2023.

SHER, G. et al. Epigenetic and breast cancer therapy: Promising diagnostic and therapeutic applications. **Seminars in Cancer Biology**, ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858230/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

SZCZEPANEK, J. et al. Harnessing Epigenetics for Breast Cancer Therapy: The Role of DNA Methylation, Histone Modifications, and MicroRNA. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 8, p. 7235, 13 abr. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37108398/>. Acesso em: 4 jul. 2023.