

O Papel das Proteínas Histonas nas Neoplasias Hematológicas

The Role of Histones Proteins in Hematological Neoplasias

Karla Baptista da Cunha Menditti¹, Hye Chung Kang²

Resumo

A unidade básica da cromatina é o nucleossomo que consiste em, aproximadamente, 146 pares de bases do DNA enroladas ao redor de um octâmero central de proteínas conhecidas como histonas. Essas proteínas básicas, inicialmente, foram consideradas como componentes meramente estruturais, mas agora são reconhecidas pelo importante papel que desempenham na manutenção do equilíbrio dinâmico da cromatina. As caudas aminoterminais das histonas estão sujeitas a uma variedade de modificações pós-traducionais, como metilação, acetilação, fosforilação, entre outras, que regulam suas funções. Algumas modificações estão associadas a genes ativos, enquanto outras a genes silenciosos. Uma das modificações mais estudadas atualmente é a acetilação, que depende da atividade de duas famílias de enzimas, histonas acetiltransferases (HAT) e histonas desacetilases (HDAC). As mutações ou translocações cromossômicas, envolvendo genes HAT e HDAC, resultam no desenvolvimento de malignidades hematológicas, como leucemia promielocítica aguda, linfoma e outras. Inibidores das histonas desacetilases (iHDAC) têm emergido como uma nova classe de agentes anticâncer. Estes iHDAC têm demonstrado atividades contra diversos tipos de câncer e notáveis efeitos na proliferação da célula tumoral, na morte celular programada, na diferenciação e angiogênese *in vitro* e *in vivo*.

Palavras-chave: Modificações pós-traducionais nas histonas, Histonas acetiltransferases (HAT) e Histonas desacetilases (HDAC), Câncer, Inibidores das histonas desacetilases (iHDAC)

¹Programa de Pós-graduação em Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói (RJ), Brasil

²Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói (RJ), Brasil

Endereço para correspondência: Hye Chung Kang, Hospital Universitário Antônio Pedro, Laboratório de Hematologia, Rua Marquês do Paraná, 303/4º andar - Centro, Niterói (RJ), Brasil - CEP: 24033-900. E-mail: hyekang@vm.uff.br

INTRODUÇÃO

O material genético presente nas células eucariotas encontra-se empacotado numa estrutura conhecida como cromatina, que funciona como um modelo fisiológico dinâmico na regulação de vários processos nucleares, incluindo transcrição do DNA, replicação, reparo, mitose e apoptose¹⁻³.

A unidade fundamental da cromatina é o nucleossomo que consiste em, aproximadamente, 146 pares de bases do DNA enroladas ao redor de um octâmero central de proteínas conhecidas como histonas⁴.

As histonas são proteínas básicas pequenas que consistem de um domínio globular, em que o filamento de DNA se enrola, e de uma cauda aminoterminal flexível, que sobressai do conjunto. O octâmero central do nucleossomo é formado por quatro tipos de histonas: um tetrâmero H3-H4 e dois dímeros H2A-H2B^{5,6}.

Nucleossomos adjacentes são ligados via DNA (DNA ligante), cujo comprimento varia de 10-60 pares de bases nitrogenadas, de acordo com a espécie e o tipo celular⁷. A trajetória de entrada e de saída deste DNA ligante no nucleossomo é determinada por um quinto tipo de histona, que é a histona H1/H5 ou histona ligante^{8,9}. Além disso, a histona H1 juntamente com outras proteínas não-histonas estão envolvidas na estruturação e organização da cromatina¹⁰.

Inicialmente, as proteínas histonas foram consideradas componentes meramente estruturais, que reúnem uma grande quantidade de DNA genômico em uma estrutura que pode ser facilmente acomodada pelo núcleo das células. Entretanto, atualmente, são reconhecidas pelo seu envolvimento na manutenção do equilíbrio dinâmico da cromatina¹¹.

O presente artigo tem como objetivo revisar considerações importantes em relação às modificações das histonas, o envolvimento dessas proteínas com as malignidades hematológicas e algumas características dos inibidores das histonas desacetilases (iHDAC), com a

finalidade de entender como estes iHDAC atuam nos mecanismos regulatórios envolvendo as histonas.

MODIFICAÇÕES NAS CAUDAS DAS HISTONAS

As caudas N-terminal das histonas estão sujeitas a uma rica variedade de modificações por ligações covalentes pós-traducionais^{12,13}. A descoberta dessas modificações aconteceu no início da década de 60, quando Alfrey et al. notaram a correlação entre a acetilação das histonas aumentada e o aumento da transcrição¹⁴. Desde então, modificações pós-traducionais nas histonas por acetilação, fosforilação, metilação, ubiquitinação, entre outras, descritas no Quadro 1, têm sido estudadas¹⁵.

Essas modificações afetam a função dos cromossomos através de dois mecanismos distintos. Primeiro: aproximadamente, todas as modificações alteram a carga eletrostática das histonas e isso, a princípio, pode mudar propriedades estruturais das histonas e ligantes do DNA^{26,27}. Segundo: tais modificações podem criar, estabilizar, romper ou ocluir domínios de interação na cromatina para proteínas regulatórias, como fatores de transcrição, proteínas envolvidas na condensação da cromatina e reparo do DNA^{28,29}. Assim, constituem a principal categoria de controle transcricional epigenético³⁰.

Algumas modificações estão associadas a genes ativos (acetilação), enquanto outras estão associadas tanto a genes ativos como a genes silenciosos (metilação)^{26,3}. A posição das modificações também está associada às funções, por exemplo, a metilação nas lisinas 4, 36 e 79 da histona H3 (H3) está associada a genes ativos, enquanto nas lisinas 9 e 27 está associada a genes silenciosos³.

HIPÓTESE DO CÓDIGO DAS HISTONAS

Estas modificações nas histonas são o ponto-chave da regulação epigenética, e representam um complexo conjunto de informações com potencial de combinação

Quadro 1. Principais modificações pós-traducionais que acontecem nas caudas das proteínas histonas

Modificação na histona	Principais efeitos	Referências
Acetilação	Ativação da transcrição	15, 16
Metilação	Ativação e repressão da transcrição	17
Fosforilação	Mitose, meiose e ativação da transcrição	18
Ubiquitinação	Aumento da expressão gênica	19, 20
Sumoilação	Diminuição da expressão gênica	21
ADP-ribosilação	Condensação da fibra cromatínica	22, 23
Carbonilação	Influencia a compactação da cromatina	24, 25

conhecido como Hipótese do Código de Histonas³¹⁻³⁴.

Esta hipótese sugere que uma dada modificação em um específico resíduo na histona pode ser determinante para subseqüentes modificações na mesma ou em outra histona¹¹. Em outras palavras, a presença de uma dada modificação pode facilitar ou impedir que uma segunda modificação aconteça³⁵; e essas modificações podem induzir níveis distintos de organização da cromatina³⁶.

Este código fornece um controle adicional que dita os níveis da expressão gênica e isso é mediado principalmente através da interação protéica. Em combinação com o código do DNA, o código das histonas fornece uma rede sinalizadora de enorme complexidade que permite que a expressão gênica seja finamente modulada³⁷.

Um dos primeiros exemplos publicados, sustentando a idéia do código de histonas, descreveu a prevenção da metilação da lisina 9 na H3 pela fosforilação da serina 10 na H3 por causa do impedimento estérico. Outros demonstraram que a fosforilação da serina 10 na H3 facilita a acetilação da lisina 9 e da lisina 14 na H3, impedindo a metilação da lisina 9 na histona H3¹⁷.

Este código é caracterizado como sendo "escrito" pelas enzimas modificantes das histonas tais como quinases, histonas metiltransferases (HMT) e histonas acetiltransferases (HAT); "lido" por fatores que se associam às histonas modificadas^{29,1}; e "apagado" por fatores que revertem essas modificações tais como fosfatases, histonas desacetilases (HDAC) e histonas demetilases (HDM), permitindo a entrada de novos radicais³⁸. Essas proteínas traduzem o código em um particular estado cromatínico: ativo ou reprimido³⁹⁻⁴².

HISTONAS E CÂNCER

A acetilação, modificação mais extensivamente estudada, é controlada por duas famílias de enzimas: as histonas acetiltransferases (HAT) e as histonas desacetilases (HDAC). O desequilíbrio da acetilação e desacetilação das histonas em regiões promotoras contribui para a desregulação da expressão gênica e tem sido associado à carcinogênese e à progressão do câncer^{43,44}. Tanto histonas acetiltransferases (HAT) quanto histonas desacetilases (HDAC) possuem importante papel na regulação da expressão gênica através da modificação da cromatina^{45,46}. Histonas acetiltransferases transferem grupos acetil para resíduos de lisina aminoterminal nas histonas, que resulta na expansão local da cromatina e no aumento da acessibilidade de proteínas regulatórias do DNA^{45,47}; entretanto, HDAC catalisam a remoção de grupos acetil, levando à condensação da cromatina e repressão transcricional^{45,46}.

As histonas acetiltransferases (HAT) são divididas em três famílias:

a) **Família Gcn5/PCAF** - funciona como co-ativadora para um conjunto de ativadores transcricionais; b) **Família p300/CBP** - funciona como reguladora global da transcrição; e c) **Família MYST** - está envolvida em uma ampla cadeia de funções regulatórias envolvendo ativação transcricional, silenciamento transcricional e progressão do ciclo celular²⁸.

As histonas desacetilases (HDAC) têm sido divididas em quatro classes diferentes, e estão sendo minuciosamente estudadas devido a dois motivos principais: primeiro, elas têm sido relacionadas com a patogênese do câncer, assim como de várias outras doenças; segundo, pequenas moléculas inibidoras das HDAC (iHDAC) possuem a capacidade de interferir com a atividade destas enzimas e podem, portanto, atingir efeitos biológicos significantes em modelos pré-clínicos de câncer⁴⁸.

A conservação rigorosa dos complexos acetilases/desacetilases ilustra a importância da função deles na proliferação e diferenciação celular. Translocação, amplificação, superexpressão ou mutação dos genes HAT ocorrem em uma variedade de patologias humanas^{38,49,50}, e translocação cromossômica envolvendo genes HAT ou HDAC tem sido correlacionada a malignidades hematológicas e certas leucemias^{38,51}.

As translocações envolvendo genes da CBP ou p300 estão associadas à leucemia mielóide aguda e síndrome mielodisplásica. Além das translocações, mutações em algumas HAT estão associadas ao desenvolvimento do câncer, por exemplo, as mutações no p300/CBP têm sido identificadas em vários casos de leucemia humana⁵²⁻⁵⁵.

A alta ocorrência de proteínas HAT entre translocações leucêmicas ressalta a importância de um rigoroso balanço da acetilação de histonas na execução do programa hematopoético²⁸.

A leucemia promielocítica aguda (LPA) foi o primeiro modelo de doença no qual o envolvimento das HDAC foi demonstrado⁵⁶. Este tipo de leucemia é caracterizado por uma parada das células leucêmicas no estágio de pró-mielócito da maturação, e é causada pela fusão do gene do receptor do ácido retinóico- α (RAR) com um dos seguintes genes: PML- *promyelocytic leukaemia* (em mais de 95% dos casos), PLZF- *promyelocytic leukaemia zinc finger* (em quase 5% dos casos) ou, esporadicamente, em outros genes⁴⁸.

O receptor do ácido retinóico- α (RAR) funciona como um fator de transcrição. Na falta do seu ligante, o ácido retinóico (AR) está associado a complexos contendo HDAC, e isso contribui para um estado silencioso. Em concentrações fisiológicas de ácido

retinóico, uma troca conformacional permite a liberação do complexo contendo HDAC e a associação do RAR com co-ativadores transcricionais (incluindo HAT) e subsequente ativação da transcrição⁴⁸.

Na leucemia promielocítica aguda, concentrações fisiológicas de ácido retinóico são incapazes de desencadear a troca, e HDAC permanecem associadas ao alvo do AR. Além disso, há um aumento estequiométrico da associação dos complexos contendo HDAC com genes-alvo do ácido retinóico, e isso aumenta o silenciamento da transcrição⁵⁷.

Em linfomas de células B, o oncogene BCL6 codifica um repressor transcricional que requer o recrutamento de HDAC para estas propriedades oncogênicas. Interessantemente, BCL6 é negativamente regulado através da acetilação direta pelo p300, que é uma HAT; esta acetilação atrapalha a habilidade do BCL6 de recrutar as histonas desacetilases (HDAC), e através disso impede a capacidade de reprimir a transcrição e induzir a transformação celular⁵⁸.

Em contraste com as alterações genéticas, mudanças epigenéticas no câncer são potencialmente reversíveis por inibidores farmacológicos da metilação do DNA e da desacetilação das histonas⁵⁹.

Inibidores das histonas desacetilases (iHDAC) têm emergido como uma nova classe de agentes anticâncer. Estes iHDAC têm demonstrado atividades contra diversos tipos de câncer e notáveis efeitos na proliferação da célula tumoral, na morte celular programada e na diferenciação e angiogênese tumoral *in vitro* e *in vivo*⁶⁰⁻⁶³. Alguns têm demonstrado potencial terapêutico, em testes clínicos em fases iniciais, para malignidades hematológicas como linfoma cutâneo de células T, síndromes mielodisplásicas e linfoma difuso de células B⁶⁴⁻⁶⁶.

Embora iHDAC possam matar as células através de apoptose, necrose e autofagia, a grande maioria dos estudos tem demonstrado que estes agentes induzem mudanças morfológicas características de apoptose⁶⁷.

Atualmente, diversas classes estruturais de iHDAC, natural e sintética, são conhecidas por se ligar a histonas desacetilases e induzir a acetilação das histonas⁵¹. Esses compostos podem ser divididos baseados na estrutura deles. Alguns desses inibidores e suas funções biológicas estão listados no Quadro 2.

O butirato de sódio é um ácido graxo de cadeia curta e o primeiro iHDAC confirmado, originado a partir da fermentação pelas bactérias do cólon⁷⁹. Outro iHDAC clássico é o Trichostatin A, isolado do fungo *Streptomyces hygroscopicus*⁸⁰, e está incluído no grupo dos compostos derivados do ácido hidroxâmico, assim como o oxamflatin. Outro conjunto de iHDAC são os tetrapeptídeos cíclicos, que possuem como exemplos o ampicidim (isolado do fungo *Fusarium pallidoroseum*)⁸¹ e o depudesim (isolado do fungo *Alternaria brassicicola*)⁸². Dentre os iHDAC sintéticos, encontra-se o MS-275.

Os iHDAC podem influenciar a expressão gênica no linfoma por duas maneiras: por modulação do balanço entre cromatinas aberta e fechada para a transcrição, ou por influenciar o estado de acetilação do BCL6. Por exemplo, trichostatin A (TSA) resulta na inibição dose-dependente da repressão mediada por BCL6⁸³.

No caso de leucemia promielocítica aguda, os inibidores das HDAC podem atuar sinergicamente com o ácido retinóico para induzir a diferenciação em pacientes que apresentam a fusão PLZF-RAR, resistentes a tratamentos com doses farmacológicas de ácido retinóico e quimioterapia⁸⁴⁻⁸⁷.

Embora os efeitos anticâncer dos iHDAC estejam

Quadro 2. Inibidores das Histonas Desacetilases (iHDAC) e suas funções biológicas

Grupo	Exemplo de inibidor	Efeito <i>in vitro</i>	Referências
Ácidos graxos de cadeia curta	Butirato	Apoptose, diferenciação, parada do ciclo celular	68, 69
	Ácido valpróico	Apoptose, diferenciação	70, 71
Compostos derivados do ácido hidroxâmico	Trichostatin A	Apoptose, diferenciação, parada do ciclo celular	72, 73, 74
	Oxamflatin	Apoptose, parada do ciclo celular	75
Tetrapeptídeos cíclicos	Apicidin	Apoptose, parada do ciclo celular	76
	Depudecin	Diferenciação, parada do ciclo celular	77
Derivado sintético da benzamida	MS-275	Inibição do crescimento tumoral	78

correlacionados principalmente com a capacidade de esses iHDAC regularem diretamente a expressão gênica por meio da hiperacetilação das histonas, está claro que essas proteínas não são os únicos alvos moleculares das HDAC e iHDAC. Essas enzimas podem afetar a biologia celular do tumor de uma maneira que não envolva diretamente as histonas⁶². Por exemplo, os genes que regulam a atividade de fatores de transcrição tais como E2F1 (*E2F transcription factor 1*), p53, STAT1 (*signal transducer and activator of transcription 1*), STAT3 (*signal transduction and activation of transcription 3*) e NF-κB podem ser modulados através da acetilação e desacetilação direta destes fatores, e todas estas proteínas são hiperacetiladas em resposta as iHDAC⁸⁸⁻⁹².

CONCLUSÃO

O equilíbrio dinâmico da cromatina envolve vários mecanismos entre os quais as modificações pós-traducionais das caudas N-terminal das histonas. Estas modificações podem resultar em transcrição ou silenciamento gênico através da ação de enzimas capazes de acetilar, desacetilar ou transferir grupamentos metil. Muitas vezes, uma alteração na expressão dessas enzimas^{38,51} pode levar à carcinogênese. Entretanto, por se tratar de alterações epigenéticas, ou seja, que não estão na seqüência de DNA, podem ser revertidas. A intervenção nas alterações epigenéticas tem se apresentado como um campo promissor na busca de agentes terapêuticos.

Recentes estudos têm demonstrado que muitos agentes, alguns já utilizados na terapêutica (como o ácido valpróico), atuam sobre o complexo enzimático que está envolvido nas modificações das histonas, revertendo a alteração epigenética, permitindo assim a reativação de genes supressores do tumor e/ou outros genes que são cruciais para o funcionamento normal das células⁹³. O uso dos iHDAC tem produzido resultados preliminares bastante animadores; porém, há necessidade de maiores estudos quanto aos seus mecanismos e efeitos em longo prazo, visto que, somente com um completo entendimento desses modificadores epigenéticos, será possível o desenvolvimento de terapias mais efetivas.

REFERÊNCIAS

- De la Cruz X, Lois S, Sanchez-Molina S, Martinez-Balbas MA. Do protein motifs read the histone code? *Bioessays*. 2005;27:164-75.
- Ahn SH, Cheung WL, Hsu JY, Diaz RL, Smith MM, Allis CD. Sterile 20 kinase phosphorylates histone H2B at serine10 during hydrogen peroxide induced apoptosis in *S. cerevisiae*. *Cell*. 2005;120:25-36.
- Mellor J. Dynamic nucleosomes and gene transcription. *Trends Genet*. 2006;22(6):320-29.
- Fischle W, Wang Y, Allis CD. Histone and chromatin cross-talk. *Curr Opin Cell Biol*. 2003;15:172-83.
- Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science*. 2001;293:1074-1080.
- Chakravarthy S, Park YJ, Chodaparambil J, Edayathumangalam RS, Luger K. Structure and dynamic properties of nucleosome core particles. *FEBS Lett*. 2005;579:895-98.
- Widom J. A relationship between the helical twist of DNA and the ordered positioning of nucleosomes in all eukaryotic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:1095-1099.
- Zhou YB, Gerchman SE, Ramakrishnan V, Travers A, Muyldermans S. Position and orientation of the globular domain of linker histone H5 on the nucleosome. *Nature*. 1998;395:402-405.
- Sivolob A, Prunell A. Linker histone-dependent organization and dynamics of nucleosome entry/exit DNAs. *J Mol Biol*. 2003;331:1025-1040.
- Gregory RI, Shiekhhattar R. Chromatin modifiers and carcinogenesis. *Trends Cell Biol*. 2004;14:695-702.
- Margeron R, Trojer P, Reinberg D. The key to development: interpreting the histone code? *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15:163-76.
- Peterson CL, Laniel MA. Histones and histone modifications. *Curr Biol*. 2005;14(4):546-51.
- Mersfelder EL, Parthun MR. The tale beyond the tail: histone core domain modifications and the regulation of chromatin structure. *Nucleic Acids Res*. 2006;34(9):2653-662.
- Allfrey VG, Faulkner R, Mirsky AE. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci*. 1964;51:786-94.
- Histone modifications [Editorial]. *Methods*. 2003;31:1-2.
- Berger SL. Histone modifications in transcriptional regulation. *Curr Opin Genet Dev*. 2002;12:142-48.
- Rea S, Eisenhaber F, O'Carroll D, Strahl BD, Sun ZW, Schmid M, et al. Regulation of chromatin structure by site-specific histone H3 methyltransferases. *Nature*. 2000;406:593-99.
- Paulson JR, Taylor SS. Phosphorylation of histones 1 and 3 and nonhistone high mobility group 14 by an endogenous kinase in HeLa metaphase chromosomes. *J Biol Chem*. 1982;257:6064-6072.
- Levinger L, Varshavsky A. Selective arrangement of ubiquitinated and D1 protein-containing nucleosomes within the *Drosophila* genome. *Cell*. 1982;28:375-85.
- Davie JR, Murphy L. Level of ubiquitinated histone H2B in chromatin is coupled to ongoing transcription. *Biochemistry*. 1990;29:4752-757.

21. Nathan D, Sterner DE, Berger SL. Histone modifications: now summoning sumoylation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:13118-120.
22. Adamietz P, Rudolph A. Adp-ribosylation of nuclear proteins in vivo. Identification of histone H2B as a major acceptor for mono- and poly (ADP-ribose) in dimethyl sulfate-treated hepatoma AH 7974 cells. *J Biol Chem*. 1984;259:6841-846.
23. Ladurner AG. Inactivating chromosomes: a macro domain that minimizes transcription. *Mol Cell*. 2003;12(1):1-3.
24. Wondrak GT, Cervantes-Lauren D, Jacobson EL, Jacobson MK. Histone carbonylation in vivo and in vitro. *Biochem J*. 2000;351:769-77.
25. Sharma R, Nakamura A, Takahashi R, Nakamoto H, Goto S. Carbonyl modification in rat liver histones: Decrease with age and increase by dietary restriction. *Free Radic Biol Med*. 2006;40:1179-184.
26. Lizuka M, Smith MM. Functional consequences of histone modifications. *Curr Opin Genet Dev*. 2003;13:154-60.
27. Costelloe T, Fitzgerald J, Murphy NJ, Flaus A, Lowndes NF. Chromatin modulation and the DNA damage response. *Exp Cell Res*. 2006;312:677-686.
28. Rosa HS, Caldas C. Chromatin modifier enzymes, the histone code and cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41:2381-402.
29. Hake SB, Xiao A, Allis CD. Linking the epigenetic 'language' of covalent histone modifications to cancer. *Br J Cancer*. 2004;90:761-69.
30. Galm O, Herman JG, Baylin SB. The fundamental role of epigenetics in hematopoietic malignancies. *Blood Rev*. 2006;20:1-13.
31. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature*. 2000;403:41-45.
32. Turner BM. Histone acetylation and an epigenetic code. *Bioessays*. 2000;22:836-45.
33. Fitzpatrick DR, Wilson CB. Methylation and demethylation in the regulation of genes, cells, and responses in the immune system. *Clin Immunol*. 2003;109:37-45.
34. Turner BM. Reading signals on the nucleosome with a new nomenclature for modified histones. *Nat Struct Mol Biol*. 2005;12:110-12.
35. Kouzarides T. Histone methylation in transcriptional control. *Curr Opin Gene Dev*. 2002;12:198-209.
36. Lachner M, Jenuwein T. The many faces of histone lysine methylation. *Curr Opin Cell Biol*. 2002;14:286-98.
37. Inche AG, La Thangue NB. Chromatin control and cancer-drug discovery: realizing the promise. *Drug Discov Today*. 2006;11(3/4):97-109.
38. Linggi BE, Brandt SJ, Sun ZW, Hiebert SW. Translating the histone code into leukemia. *J Cell Biochem*. 2005;96:938-50.
39. Fleming A, Osley MA. Silence of the rings. *Cell*. 2004;119:449-51.
40. Osley MA. H2B ubiquitylation: the end is in sight. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1677:74-78.
41. Nowak SJ, Corces VG. Phosphorylation of histone H3: abalancing act between chromosome condensation and transcriptional activation. *Trends Genet*. 2004;20:214-20.
42. Vetting MW, Carvalho LPS, Yu M, Hegde SS, Magnet S, Roderick SL, et al. Structure and function of the GNAT superfamily of acetyltransferases. *Arch Biochem Biophys*. 2005;433:212-26.
43. Kouzarides T. Histone acetylases and deacetylases in cell proliferation. *Curr Opin Genet Dev*. 1999;9(1):40-48.
44. Lehrmann H, Pritchard LL, Harel-Bellan A. Histone acetyltransferases and deacetylases in the control of cell proliferation and differentiation. *Adv Cancer Res*. 2002;86:41-65.
45. Roth SY, Denu JM, Allis CD. Histone acetyltransferases. *Annu Rev Biochem*. 2001;70:81-120.
46. Thiagalingam S, Cheng KH, Lee HJ, Mineva N, Thiagalingam A, Ponte JF. Histone deacetylases: unique players in shaping the epigenetic histone code. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;983:84-100.
47. Archer SY, Hodint RA. Histone acetylation and cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 1999;9:171-74.
48. Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nature Rev Cancer*. 2006;6(1):38-51.
49. Yang XJ. The diverse superfamily of lysine acetyltransferases and their roles in leukemia and other diseases. *Nucleic Acids Res*. 2004;32(3):959-76.
50. Chavez-Blanco A, Segura-Pacheco B, Perez-Cardenas E, Taja-Chayeb L, Cetina L, Candelaria M, et al. Histone acetylation and histone deacetylase activity of magnesium valproate in tumor and peripheral blood of patients with cervical cancer. A phase I study. *Mol Cancer*. 2005;4(1):22-31.
51. Liu T, Kuljaca S, Tee A, Marshall GM. Histone deacetylase inhibitors: Multifunctional anticancer agents. *Cancer Treat Rev*. 2006;32:157-65.
52. Muratti A, Adelaide J, Mozziconacci MJ, Popovici C, Carbuccion N, Leterssier A, et al. Variant MYST4-CBP gene fusion in a t(10;16) acute myeloid leukaemia. *Br J Haematology*. 2004;125(5):601-604.
53. Deguchi K, Ayton PM, Carapeti M, Kutok JL, Snyder CS, Williams IR, et al. MOZ-TIF2-induced acute myeloid leukemia requires the MOZ nucleosome binding motif and TIF2-mediated recruitment of CBP. *Cancer Cell*. 2003;3(3):259-71.
54. Liang J, Prouty L, Williams BJ, Dayton MA, Blanchard KL. Acute mixed lineage leukemia with an inv(8)(p11q13) resulting in fusion of the genes for MOZ and TIF2. *Blood*. 1998;92(6):2118-122.
55. Carapeti M, Aguiar RC, Goldman JM, Cross NCP. A novel fusion between MOZ and the nuclear receptor coactivator

- TIF2 in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1998;91(9):3127-133.
56. Minucci S, Nervi C, Lo Coco F, Pelicci PG. Histone deacetylases: a common molecular target for differentiation treatment of acute myeloid leukemias? *Oncogene*. 2001;20:3110-115.
 57. Minucci S, Pelicci PG. Retinoid receptors in health and disease: co-regulators and the chromatin connection. *Semin Cell Dev Biol*. 1999;10:215-25.
 58. Bereshchenko OR, Gu W, Dalla-Favera R. Acetylation inactivates the transcriptional repressor BCL6. *Nature Genet*. 2002;32:606-13.
 59. Zhu WG, Otterson GA. The interaction of histone deacetylase inhibitors and DNA methyltransferase inhibitors in the treatment of human cancer cells. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2003;3:187-99.
 60. Mayo MW, Denlinger CE, Broad RM, Yeung F, Reilly ET, Shi Y, et al. Ineffectiveness of histone deacetylase inhibitors to induce apoptosis involves the transcriptional activation of nf-kappa b through the akt pathway. *J Biol Chem*. 2003;278:18980-989.
 61. Peart MJ, Smyth GK, van Laar RK, Bowtell DD, Richon VM, Marks PA, et al. Identification and functional significance of genes regulated by structurally different histone deacetylase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:3697-702.
 62. Johnstone RW, Licht JD. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: Is transcription the primary target? *Cancer Cell*. 2003;4:13-18.
 63. Insinga A, Monestiroli S, Ronzoni S, Gelmetti V, Marchesi F, Viale A, et al. Inhibitors of histone deacetylases induce tumor-selective apoptosis through activation of the death receptor pathway. *Nat Med*. 2005;11:71-76.
 64. Lindemann RK, Gabrielli B, Johnstone RW. Histone-deacetylase inhibitors for the treatment of cancer. *Cell Cycle*. 2004;3:779-88.
 65. Marks PA, Jiang X. Histone deacetylase inhibitors in programmed cell death and cancer therapy. *Cell Cycle*. 2005;4:549-51.
 66. Jabbour EJ, Giles FJ. New agents in myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Rep*. 2005;4:191-99.
 67. Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:769-84.
 68. Bernhard D, Ausserlechner MJ, Tonko M, Loffler M, Hartmann BL, Csordas A, et al. Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in human leukemic lymphoblasts. *FASEB J*. 1999;13:1991-2001.
 69. Gore SD, Weng LJ, Figg WD, Zhai S, Donehower RC, Dover G, et al. Impact of prolonged infusions of the putative differentiating agent sodium phenylbutyrate on myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2002;8:963-70.
 70. Michaelis M, Suhan T, Cinatl J, Driever PH, Cinatl Jr J. Valproic acid and interferon-alpha synergistically inhibit neuroblastoma cell growth in vitro and in vivo. *Int J Oncol*. 2004;25:1795-799.
 71. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem*. 2001;76:36734-741.
 72. Finnin MS, Donigian JR, Cohen A, Richon VM, Rifkind RA, Marks PA, et al. Structures of a histone deacetylase homologue bound to the TSA and SAHA inhibitors. *Nature*. 1999;401:188-93.
 73. Furumai R, Komatsu Y, Nishino N, Khochbin S, Yoshida M, Horinouchi S. Potent histone deacetylase inhibitors built from trichostatin A and cyclic tetrapeptide antibiotics including trapoxin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:87-92.
 74. Milhem M, Mahmud N, Lavelle D, Araki H, DeSimone J, Sauntharajah Y, et al. Modification of hematopoietic stem cell fate by 5aza 2' deoxycytidine and trichostatin A. *Blood*. 2004;103:4102-110.
 75. Kim MS, Kwon HJ, Lee YM, Baek JH, Jang JE, Lee SW, et al. Histone deacetylases induce angiogenesis by negative regulation of tumor suppressor genes. *Nature Med*. 2001;7:437-43.
 76. Kwon SH, Ahn SH, Kim YK, Bae GU, Yoon JW, Hong S, et al. Apicidin, a histone deacetylase inhibitor, induces apoptosis and FAS/FAS ligand expression in human acute promyelocytic leukemia cells. *J Biol Chem*. 2002;277(3):2073-2080.
 77. Kwon HJ, Owa T, Hassig CA, Shimada J, Schreiber SL. Depudecin induces morphological reversion of transformed fibroblasts via the inhibition of histone deacetylase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(7):3356-361.
 78. Saito A, Yamashita T, Mariko Y, Nosaka Y, Tsuchiya K, Ando T, et al. A synthetic inhibitor of histone deacetylase, MS-27-275, with marked in vivo antitumor activity against human tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:4592-597.
 79. Bi G, Jiang G. The molecular mechanism of HDAC inhibitors in anticancer effects. *Cell Mol Immunol*. 2006;3(4):285-90.
 80. Jung M. Inhibitors of histone deacetylase as new anticancer agents. *Curr Med Chem*. 2001;8:1505-511.
 81. Darkin-Rattray SJ, Gurnett AM, Myers RW, Dulski PM, Crumley TM, Allocco JJ, et al. Apicidin: a novel antiprotozoal agent that inhibits parasite histone deacetylase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:13143-147.
 82. Kim YB, Lee KH, Sugita K, Yoshida M, Horinouchi S. Oxamflatin is a novel antitumor compound that inhibits mammalian histone deacetylase. *Oncogene*. 1999;18:2461-470.
 83. O'Connor OA. Targeting histones and proteasomes: new strategies for the treatment of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(26):6429-436.

84. Warrell Jr RP, He LZ, Richon V, Calleja E, Pandolfi PP. Therapeutic targeting of transcription in acute promyelocytic leukemia by use of an inhibitor of histone deacetylase. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1621-625.
85. He LZ, Tolentino T, Grayson P, Zhong S, Warrell Jr RP, Rifkind RA, et al. Histone deacetylase inhibitors induce remission in transgenic models of therapy-resistant acute promyelocytic leukemia. *J Clin Invest.* 2001;108:1321-330.
86. Ferrara FF, Fazi F, Bianchini A, Padula F, Gelmetti V, Minucci S. Histone deacetylase-targeted treatment restores retinoic acid signaling and differentiation in acute myeloid leukemia. *Cancer Res.* 2001;61:2-7.
87. Cote S, Rosenauer A, Bianchini A, Seiter K, Vandewiele J, Nervi C, et al. Response to histone deacetylase inhibition of novel PML/RARA mutants detected in retinoic acid-resistant APL cells. *Blood.* 2002;100:2586-596.
88. Martinez-Balbas MA, Bauer UM, Nielsen SJ, Brehm A, Kouzarides T. Regulation of E2F1 activity by acetylation. *EMBO J.* 2000;19:662-71.
89. Chen L, Fischle W, Verdin E, Greene WC. Duration of nuclear NF- κ B action regulated by reversible acetylation. *Science.* 2001;293:1653-657.
90. Gu W, Roeder RG. Activation of p53 sequencespecific DNA binding by acetylation of the p53 C-terminal domain. *Cell* 1997; 90: 595-606.
91. Nusinzon I, Horvath CM. Interferon-stimulated transcription and innate antiviral immunity require deacetylase activity and histone deacetylase 1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:14742-747.
92. Yuan ZL, Guan YJ, Chatterjee D, Chin YE. Stat3 dimerization regulated by reversible acetylation of a single lysine residue. *Science.* 2005;307:269-73.
93. Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;6:37-50.

LEITURA COMPLEMENTAR SUGERIDA

1. Vaquero A, Loyola A, Reinberg D. The constantly changing face of chromatin. *Sci Aging Knowledge Environ.* RE4; 2003.
2. Mellor J. It takes a PHD to read the histone code. *Cell.* 2006;126:14.
3. Emerson BM. Specificity of gene regulation. *Cell.* 2002;109(3):267-70.
4. Huang C, Sloan EA, Boerkoel CF. Chromatin remodeling and human disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2003;13:246-52.
5. Marmorstein R, Roth SY. Histone acetyltransferases: function, structure, and catalysis. *Curr Opin Genet Dev.* 2001;11:155-61.
6. SzyfM. DNA methylation and demethylation as target for anticancer therapy. *Biochemistry.* 2005; 0(5):533-49.

Abstract

The basic unit of chromatin is the nucleosome, consisting of approximately 146 DNA base pairs wrapped around a core octamer of proteins known as histones. These basic proteins were initially regarded as merely structural components but are now recognized for their important role in maintaining the dynamic equilibrium of chromatin. The amino terminal tails of histones are susceptible to a variety of post-translational modifications, like methylation, acetylation, phosphorylation, and others, which regulate their functions. Some modifications are generally associated with active genes, whereas others are associated with repressed genes. Currently one of the most widely studied modifications is acetylation, which depends on two families of enzymes, histone acetyltransferases (HAT) and histone deacetylases (HDAC). The chromosomal mutations or translocations involving HAT and HDAC genes result in hematological malignancies such as acute promyelocytic leukemia, lymphoma, and others. Histone deacetylase inhibitors (HDACI) have appeared as a new class of anticancer agents. HDACI have shown activity against various types of cancer and notable effects on tumor cell proliferation, programmed cell death, differentiation, and angiogenesis *in vitro* and *in vivo*.

Key words: Post-translational modifications of histone, Histone acetyltransferases (HAT), Histone deacetylases (HDAC), Cancer, Histone deacetylase inhibitors (HDACI)