

# A RELAÇÃO ENTRE OS EVENTOS EPIGENÉTICOS E O SURGIMENTO DO CÂNCER

Maurício Gualberto Pelloso Filho<sup>1</sup>, Clóvis Felype odrigues. da Silva Monteiro<sup>1</sup>,  
Aanny Jakeliny Campos Nobre<sup>1</sup>, Isabela Tatiana Sales de Arruda<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Acadêmico de medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande  
(pellosofilho@gmail.com)

<sup>2</sup> Docente de genética da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande.

## RESUMO

A epigenética abrange uma área de estudo relacionada ao controle da expressão dos genes por meio de modificações químicas adicionadas ao material genético. Este controle epigenético ocorre na forma de modificações químicas, as principais conhecidas sendo metilação, desmetilação e acetilação, tendo como substrato tanto o DNA como as histonas (proteínas constituintes da cromatina). As modificações epigenéticas constituem a interface entre o ambiente e o material genético, sendo fundamentais para o funcionamento normal de células e tecidos. Um aspecto crucial é que as modificações epigenéticas não são marcas fixas, mas sim reversíveis, podendo, portanto, ocasionar mudanças contínuas no estado de expressão dos genes ao longo da vida de um organismo. Em decorrência do papel central das marcas epigenéticas para a expressão adequada dos genes, alterações no controle epigenético também podem levar a doenças, incluindo o câncer. Este artigo busca descrever a relação entre alterações epigenéticas e desenvolvimento de câncer, baseando-se na apresentação de conceitos básicos de epigenética e na revisão do mecanismo relacionado a câncer. As modificações epigenéticas podem promover ou inibir a transcrição gênica, ocasionando por exemplo o silenciamento de genes supressores de tumores (como o *TP53*), contribuindo para o surgimento de células com potencial neoplásico. Este trabalho apresenta as evidências da importância de mecanismos epigenéticos para a gênese do câncer, em especial a inativação de genes supressores tumorais, indicando que o entendimento destes mecanismos pode contribuir para o desenvolvimento de novas formas de tratamento.

**Palavras-chaves:** epigenética, câncer, gene p53.

## INTRODUÇÃO

Trata-se de um trabalho de apresentação de conceitos básicos da epigenética e de seus mecanismos, fundamentais para o funcionamento celular e do organismo, e de como estes processos podem ser subvertidos no desenvolvimento do câncer. O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento das evidências descritas a partir da correlação entre eventos epigenéticos e surgimento do câncer.

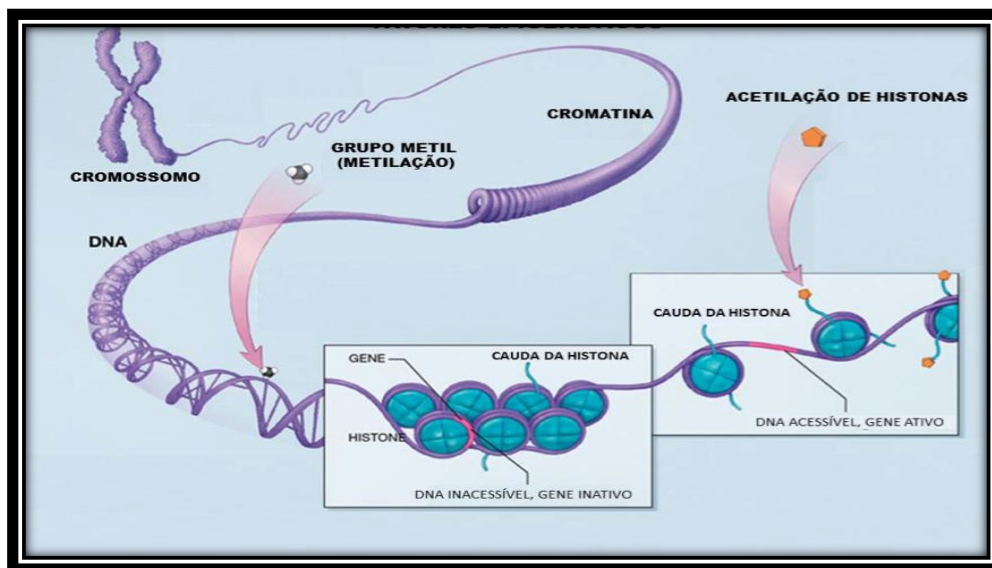
Epigenética é um termo utilizado para definir alterações genômicas que ocorrem sem alterar a sequência de DNA em condições fisiológicas e patológicas sendo o epigenoma um componente dinâmico e que varia dentro de um mesmo organismo de acordo com diferentes tecidos (SZYF, 2007). Essas modificações epigenéticas são herdáveis ao longo das divisões celulares, podendo ser perpetuadas através do processo de mitose (TANG & HOS, 2007). Tais definições propõem de maneira consensual que a epigenética modula a expressão e função dos diferentes tipos celulares, em um contexto temporal de desenvolvimento do organismo, atuação que também deve ser mais compreendida em relação ao surgimento de distúrbios causados por alterações genéticas.

O corpo humano dispõe de mecanismos celulares que propiciam o adequado funcionamento da expressão dos genes. Parte destes mecanismos está relacionada, sobretudo, aos processos de metilação de sequências de DNA e alterações nas proteínas histonas (ROTHHAMMER & BOSSERHOFF, 2007). A ocorrência da metilação no genoma, ou seja, a adição de grupamentos metil (proveniente do S-adenosilmetionina) a sequências específicas de DNA, no carbono 5 de uma citosina adjacente a guanina (dinucleotídeos CpG), altera o processo de transcrição gênica. A maioria dos dinucleotídeos CpG metilados ocorre distribuído pelo genoma humano; entretanto, parte destes dinucleotídeos CpG ocorrem agrupados em regiões conhecidas como ilhas CpG (SINGAL & GINDER, 1999). As ilhas CpG podem estar localizadas em regiões dos genes promotoras de sua expressão, e a metilação destas ilhas CpG em geral leva à inativação da expressão do gene correspondente (Figura 1). O silenciamento gênico por

metilação de DNA ocorre porque a condensação da sequência é alterada (fica mais compactada), o que causa uma obstrução no processo de transcrição na região (SZYF, 2007).

**Figura 1: Mudança conformacional da sequência a ser transcrita pós-metilação do DNA e acetilação de histonas.**

*A adição do grupamento metil ao fragmento de DNA leva à compactação da cromatina causando interrupção do processo de transcrição. Já a acetilação das histonas, leva a uma descompactação da cromatina garantindo que o fragmento do DNA esteja acessível aos fatores de transcrição e da RNA polimerase.*



**Fonte: National Institutes of Health ,2004.**

Compreender os eventos epigenéticos aplicados ao funcionamento do gene *p53* é fundamental, visto que, esse gene está relacionado a supressão pelo menos 50 tipos diferentes de tumores e seu fator de transcrição interage diretamente com pelo menos outros seis genes (YAMAGUCHI et al, 1997).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A consulta teve como objetivo engrandecer ainda mais a gama de conceitos utilizados para a construção satisfatória da relação entre a epigenética e o câncer.

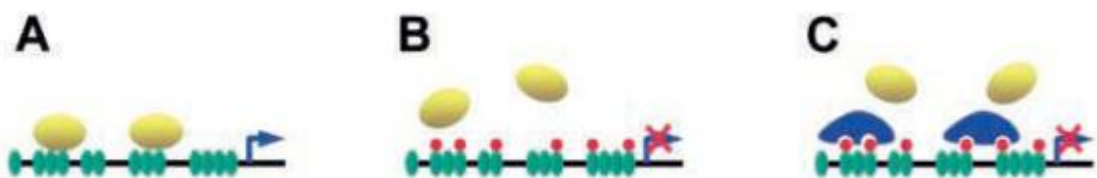
## Processos relacionados à epigenética

Para a compreensão da epigenética, um conceito da citologia a ser explorado é de que o núcleo celular contém cromatina, que por sua vez é formada por um conjunto de moléculas de DNA e proteínas. As proteínas são em sua maioria as histonas, que formam octâmeros (nucleossomos). A cromatina tem como base a molécula de DNA, que contém todos os genes; portanto, é na cromatina que diretamente ocorrem os processos de expressão gênica (transcrição). DNA e histonas são alvos de eventos epigenéticos (metilação, desmetilação e acetilação) que alteram a transcrição gênica (PETERSON & LAINEL, 2004). O estado ativo ou inativo de segmentos da cromatina, ou seja, genes que estão sendo transcritos e genes que estão inativos, é o reflexo dessas alterações.

A metilação ocorre pelas chamadas DNA metiltransferases. Este processo ocorre no DNA humano no carbono cinco do anel da citosina e também nos dinucleotídeos CpG (citosina que precede uma guanina). Se este processo for executado de maneira inadequada, a depender do tipo celular ou estágio do ciclo celular, pode acontecer o silenciamento inapropriado de genes que deveriam estar ativos.

A inativação dos genes metilados ocorre pela afinidade existente entre o grupo metil e as denominadas *Methyl Binding Proteins* (MBP), proteínas com afinidade pelo grupo metil que se ligam a dinucleotídeos CpG metilados, provocando a compactação da sequência. Se estes CpG metilados associados a MBPs estiverem agrupados em ilhas CpG localizadas nas regiões promotoras do gene, a compactação da cromatina impede o acesso físico dos fatores de transcrição aos seus locais de ação (Figura 2) (ATTWOOD et al, 2002 & PULIDO FONTES et al, 2015).

**Figura 2: Afinidade entre o grupamento metil e a MBP.**



*A. Região promotora demetilada permitindo a ligação dos fatores de transcrição.*

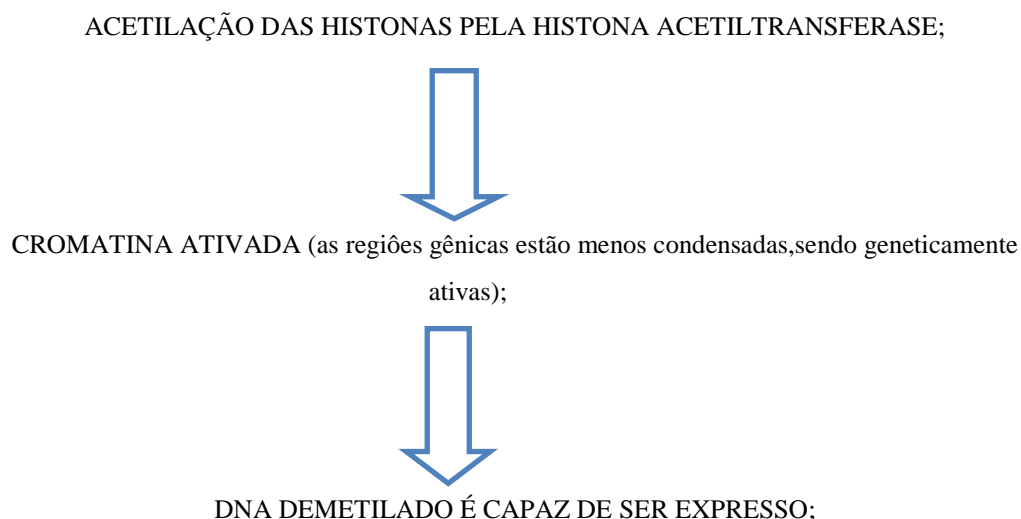
*B. Metilação impedindo a ligação dos fatores de transcrição.*

*C. A presença de proteínas (MBP) que se ligam à metilcitosina em ilhas CpG bloqueiam a ligação dos fatores de transcrição.*

**Fonte: Adaptado de Attwood et al., 2002.**

Já a desmetilação, processo inverso, está intimamente relacionado ao processo de acetilação das histonas (figura 3). As histonas estão agregadas ao DNA nuclear estruturando a cromatina. Essas proteínas influenciam a conformação e compactação da cromatina e, portanto, o processo de transcrição. Normalmente, as reações de acetilação de histonas são realizadas na H3 e H4, dando o sinal de que a transcrição pode ser realizada (KUO & ALLIS, 1998) Em teoria, esse processo pode ser fundamental para uma terapêutica futura, visto que, quando as histonas estão acetiladas, a cromatina pode ser modificada e até levar a desmetilação do DNA, o que faria com que a expressão de genes supressores de tumores fosse reativada (RODENHISER & MANN, 2010).

### **Figura 3: Influência da acetilação de histonas na expressão gênica.**



**Fonte: Peloso Filho et al, 2018.**

### Células malignas e a epigenética

Primeiramente, é preciso reforçar que o câncer é uma condição de etiologia multifatorial, que está ligado a fatores genéticos, já que mutações somáticas são bases para qualquer desenvolvimento tumoral (SZYF, 2007). Em geral, existem duas categorias principais de genes atuando no câncer, os protooncogenes (atuam de forma a expressar fatores que estimulam o crescimento desordenado de células) e os supressores

tumorais (atuam de forma a estimular a apoptose). Dentre os supressores tumorais, o mais conhecido é o gene *TP53*, considerado um ator fundamental no processo de da divisão celular, que possibilita o reparo a eventuais danos ao DNA antes que a mitose saia da fase S. Quando esse gene regulador é suprimido, a probabilidade de desenvolver tumores aumenta consideravelmente (LJUNGMAN, 2000).

No câncer, aumento de metilação em ilhas CpG de promotores gênicos está relacionado a inibição de genes supressores, ao passo que a hipometilação em proto-oncogenes já foi relacionada a aumento de transcrição; os dois tipos de eventos epigenéticos, metilação de supressor e hipometilação de oncogene, estimulam proliferação celular e desenvolvimento tumoral (D'ALESSIO & SZYF, 2006). Os dois fenômenos são danosos, no entanto, o padrão comumente encontrado é hipermetilação de supressores tumorais, como podemos visualizar na tabela 1.

**Tabela 1: Artigos revisados sobre metilação do DNA.**

<b>Autores</b>	<b>Genes estudados/Câncer</b>	<b>Genes alterados : metilação aberrante (valor de p)</b>
Russo et al., 2005	p16, MGMT, ECAD, DPAK, GSTP1, SMAD8 / Pulmão e sangue	Hipermetilação <i>DAP</i> ( 0,001), <i>ECAD, p16</i> (0,001), <i>MGMT</i> (0,004)
Sinha et al., 2009	<i>p16</i> / Língua	Hipermetilação <i>P16</i> (0,0361)
Taghavi et al., 2010	<i>p16</i> / esôfago	Hipermetilação (0,001)
Dong et al., 2010	<i>HAI2 SPINT2</i>	Hipermetilação <i>HAI</i>

		(= 0,004), <i>SPINT2</i> (< 0,001)
Kim et al., 2010	<i>MLH1, MINT1,</i> <i>MINT2,</i> <i>MINT31p16INK4a,</i> <i>p14ARF, CACNA1G,</i> <i>COX2, DAPK, MGMT,</i> <i>APC</i>	Hipermetilação <i>p16INK4a</i> (< 0,0001), <i>MINT31</i> (< 0,004)
Tanemura et al., 2009	<i>WIF1,TFPI2,</i> <i>RASSF1A, RARh2, SOCS1,</i> <i>GATA4</i>	Hipermetilação <i>WIF1,TFPI2, RASSF1A</i> (< 0,005)

**Fonte: Oliveira et al, 2010.**

## CONCLUSÃO

Através desta pesquisa os autores perceberam a necessidade de uma discussão mais ampla sobre a correlação entre os eventos epigenéticos e o câncer, por isso, esse artigo estabeleceu através de uma revisão bibliográfica, utilizando conceitos já definidos no meio científico, um novo raciocínio com o objetivo de propor uma futura alternativa terapêutica de prevenção de cânceres relacionados aos eventos epigenéticos.

Devido essa necessidade, percebemos de maneira imediata que a maioria dos casos de silenciamento de genes supressores de tumores segue os padrões de hipermetilação. Compreendendo esse padrão reacional, moléculas podem ser desenvolvidas com o objetivo de diminuir os níveis de HDAC (enzima que desacetila histonas), visto que, se a desacetilação for diminuída (como abordado na discussão) a demetilação do DNA será reduzida como consequência direta. Isto possibilita a correta ação dos fatores de transcrição do gene p53, evitando a multiplicação de células com potencial neoplásico .

Portanto, a indústria farmacêutica pode utilizar deste princípio de ação (aumentar a acetilação de histonas) para atuar nos genes envolvidos na regulação do

ciclo celular (como o p53) com o objetivo de desenvolver fármacos que diminuam a potencialidade de gênese do câncer.

## REFERÊNCIAS

SZYF M. The dynamic epigenome and its implications in toxicology. *Toxicol Sci* 2007; 100(1):7-23.

TANG W Y, HOS M. Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8:173-82.

ROTHHAMMER T, BOSSERHOFF A K. Epigenetic events in malignant melanoma. *Pigment Cell Res.* 2007;20:92-111.

SINGAL, R.; GINDER, G. D. DNA methylation. *Blood*, v. 93, n. 12, p. 4059-70, Jun 1999. ISSN 0006-4971. Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10361102> >.

YAMAGUCHI K, SUGANO K, FUKAYAMA, et al. Polymerase chain reaction-based approaches for detection of allelic loss in the p53 tumor suppressor gene in colon neoplasms. *Am J Gastroenterol*, 1997. 92, 307-312.

PETERSON C L, LAINEL M A. Histones and histones modifications. *Curr Biol.* 2004;14: 546-51

ATTWOOD JT, YUNG RL, RICHARDSON BC. DNA methylation and the regulation of gene transcription. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59 (2): 241-57.

PULIDO FONTES L, QUESADA JIMENEZ P, MENDIROZ IRIARTE M. Epigenetics and epilepsy. *Neurologia.* 2015;30(2):111–11

KUO M H, ALLIS C D. Role of histone acetyltransferases and deacetylases in gene regulation. *Bioessays.* 1998; 20:615-26.

RODENHISER D, MANN M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CAMJ.* 2006;174(3);341-48.



FEARON ER, VOGELSTEIN B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.

LJUNGMAN M. Dial 9-1-1 for p53: mechanisms of p53 activation by cellular stress. *Neoplasia* 2000;2:208- 25.

13. D'ALESSIO A C, SZYF M. Epigenetic tête-à-tête: the bilateral relationship between chromatin modifications and DNA methylation. *Biochem Cell Biol.* 2006;84:463-76.

RUSSO AL, Thiagalingam A, PAN H, CALIFANO J, CHENG KH, PONTE JF, et al. Differential DNA hypermethylation of critical genes mediates the stage-specific 45 tobacco smoke-induced neoplastic progression of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(7):2466-70.

SINHA P, BAHADUR S, THAKAR A, MATTA A, MACHA M, RALHAN RG, et al. Significance of promoter hypermethylation of p16 gene for margin assessment in carcinoma tongue. *Head Neck* 2009; 31(11):1423-30.

TAGHAVI N, BIRAMIJAMA F, SOTOUDEH M, KHADEMI H, MALEKZADEH R, OMEED M, et al. p16INK4a hypermethylation and p53, p16 and MDM2 protein expression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *BMC Cancer* 2010; 10:138.

DOMG W, CHEN X, XIE J, SUN P, WU Y. Epigenetic inactivation and tumor suppressor activity of HAI-2/ SPINT2 in gastric cancer. *Int J Cancer* 2010; 127 (7):1526-34.

KIM JC, CHOIJS,ROH SA, CHO DH, KIM TW, KIM YS. Promoter methylation of specific genes is associated with the phenotype and progression of colorectal adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol.* 2010;17 (7):1767-76.

TANEMURA A, TERANDO AM, SIM MS, VAN HOESEL AQ, DE MAAT MF, MORTON DL, et al. CpG island methylator phenotype predicts progression of malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 2009;15 (5):1801-7.

GOMES K, COSTAC, SANTOS J, DOURADO P, FORNI MF, FERREIRA J. Induced pluripotent stem cells reprogramming: Epigenetics and applications in the regenerative medicine. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2017 Feb [cited 2018 Feb 07] ; 63(2):

180-189. Available

from:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010442302017000200180&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302017000200180&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.63.02.180>.

National Institutes of Health. Disponível em:

<https://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure> . Acesso em 7 de fevereiro de 2018.

