

DOI: <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2021v11i69p7000>

Reação de Metilação da Lisina Metiltransferase e Silenciamento de Genes no Rastreamento do Desenvolvimento do Câncer

Lysine Methyltransferase Methylation Reaction and Gene Silencing in the Screening of Cancer Development

Reacción de Metilación de Lisina Metiltransferasa y Silenciamiento de Genes en la Detección del Desarrollo del Cáncer

RESUMO

Objetivo: Investigar os diferentes papéis da metilação da proteína lisina metiltransferase H3K9 no silenciamento de genes, associados ao rastreamento do desenvolvimento do câncer. Métodos: Trata-se de uma revisão de literatura, a partir da apresentação e da síntese dos estudos selecionados acerca do papel da metilação da proteína lisina metiltransferase H3K9 e silenciamento de genes. As bases de dados utilizadas na triagem de material, foram as plataformas de busca: Nature, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Science Direct. Resultados: Foram identificados 32 estudos relacionados ao tema proposto. Após triagem dos registros obtidos pela busca nos bancos de dados, obteve-se como produto final dos artigos incluídos na revisão, 6 trabalhos que retratavam a proposta do estudo. Conclusão: Apresentou-se uma visão geral atualizada e específica dos efeitos celulares e moleculares subjacentes à atividade de H3K9 no desenvolvimento e progressão do câncer.

DESCRIPTORIOS: Câncer; Metilação; Lisina; Metiltransferase.

ABSTRACT

Objective: To investigate the different roles of lysine methyltransferase H3K9 methylation in gene silencing associated with screening for cancer development. Methods: This is a literature review, based on the presentation and synthesis of selected studies on the role of lysine methyltransferase H3K9 protein methylation and gene silencing. The databases used in the material screening were the search platforms: Nature, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Science Direct. Results: 32 studies related to the proposed theme were identified. After screening the records obtained by searching the databases, 6 works that portrayed the study proposal were obtained as the final product of the articles included in the review. Conclusion: An updated and specific overview of the cellular and molecular effects underlying the activity of H3K9 on cancer development and progression is presented.

DESCRIPTORS: Cancer; Methylation; Lysine; Methyltransferase

RESUMEN

Objetivo: Investigar los diferentes roles de la metilación de la lisina metiltransferasa H3K9 en el silenciamiento génico asociado con el cribado del desarrollo del cáncer. Métodos: Se trata de una revisión de la literatura, basada en la presentación y síntesis de estudios seleccionados sobre el papel de la metilación de la proteína lisina metiltransferasa H3K9 y el silenciamiento génico. Las bases de datos utilizadas en la selección del material fueron las plataformas de búsqueda: Nature, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Scientific Electronic Library Online (SciELO) y Science Direct. Resultados: se identificaron 32 estudios relacionados con el tema propuesto. Tras el cribado de los registros obtenidos mediante la búsqueda en las bases de datos, se obtuvieron 6 trabajos que retrataban la propuesta de estudio como producto final de los artículos incluidos en la revisión. Conclusión: Se presenta una descripción general actualizada y específica de los efectos celulares y moleculares que subyacen a la actividad de H3K9 en el desarrollo y la progresión del cáncer.

DESCRIPTORIOS: Cáncer; Methylation; Lisina; Metiltransferasa

RECEBIDO EM: 31/08/2021 APROVADO EM: 12/11/2021

Murilo Tavares Amorim

Biomédico, Mestrando em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém - PA

ORCID: 0000-0002-9769-2183

Ana Cecília Ribeiro Cruz

Biomédica, Doutora em Biologia Parasitária pela Fundação Oswaldo Cruz e Orientadora do Programa de Pós Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitário - UFPA, Belém - PA.

ORCID: 0000-0002-4607-9346

Jardel Fábio Lopes Ferreira

Biomédico, Doutorando em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará (UFPA) Belém - PA.

ORCID: 0000-0001-6839-8156

Deborah de Jesus Sizo Oliveira

Biomédica pelo Centro Universitário Fibra, Belém-PA

ORCID: 0000-0001-6678-1258

Célio Amoêdo de Melo

Biomédico, Especialista em Citologia Clínica pelo Centro de Ensino Superior do Pará, Belém-PA

ORCID: 0000-0001-8618-7803

Caroline Carvalho Pinto

Biomédica, Mestranda em Virologia pelo Instituto Evandro Chagas, Ananindeua - PA

ORCID: 0000-0003-4885-4823

Walter Félix Franco Neto

Biomédico, Mestre em Virologia pelo Instituto Evandro Chagas.

ORCID: 0000-0003-2317-4735

Gustavo Moraes Holanda

Biomédico, Mestre em Virologia pelo Instituto Evandro Chagas, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2317-4735>, Biólogo, Doutor em Virologia pelo Instituto Evandro Chagas, Docente dos cursos de Biomedicina, Enfermagem e Nutrição da Universidade da Amazônia (UNAMA), Belém - PA

ORCID: 0000-0001-6730-9254

INTRODUÇÃO

O Câncer destaca-se por ser um dos principais objetos de estudo na atualidade, devido a sua relevância epidemiológica, ocasionada principalmente, mediante os impactos globais sociais e econômicos decorrentes do aumento de sua incidência, uma vez que este, se estabelece como sendo o segundo maior causador de mortes no mundo, segundo dados apresentados pela Organização Mundial da Saúde¹.

Nessa perspectiva, têm sido realizados diversos estudos com ênfase na compreensão do surgimento dessa doença, objetivando rastrear diversas vias de sinalização que podem desencadear o surgimento do câncer. Com base nas que se encontram sob constante evolução acerca da concepção desses fatores, destaca-se a metilação do

A transferência da informação genética tem sido tradicionalmente descrita como um fluxo direto e de prevalência contínua, do DNA para o RNA e para as proteínas.

DNA e alteração das histonas, responsáveis por apresentar um papel na expressão de genes, com modificações relacionadas em diversos tipos de câncer^{2,3}.

A transferência da informação genética tem sido tradicionalmente descrita como um fluxo direto e de prevalência contínua, do DNA para o RNA e para as proteínas. Apesar disso, essa definição clássica, sob a qual se estabelece a premissa do dogma central da biologia molecular, não é capaz de englobar a complexidade biológica de como diversas proteínas e metabólitos agem, influenciando esses produtos moleculares, em caráter hereditário⁴.

Quanto em relação às funções biológicas, a metilação da proteína, em termos gerais, busca interferir no destino celular das proteínas, modulando a sua estabilidade funcional, sua localização e subsequentemente interação com seus ligantes associados.

Portanto, são previstas marcas de metilação de histonas, caracterizadas principalmente devido a sua forte associação com a modulação epigenética da transcrição^{5,6}.

Partindo-se de uma primeira análise, verifica-se que as histonas - tipo específico de proteínas presentes nos lisossomos - estão susceptíveis a variados tipos de modificações covalentes, sendo estas; a metilação; e acetilação; a ubiquitilação; a sumoilação e a fosforilação. A metilação do DNA é a modificação epigenética mais bem caracterizada na literatura e reconhecida como sendo um mecanismo de silenciamento de genes⁷.

Esse processo consiste basicamente na adição de um radical metil (CH₃) no carbono 5 de Citosina, geralmente seguida por Guanina (dinucleotídeo CpG), catalisada por enzimas DNA metiltransferases (DNMTs). Dentre as diversas famílias de proteínas expressas, tem-se a Lisina Metiltransferase (PKMT), que atua principalmente na metilação de resíduos de lisinas nas histonas, podendo catalisar a transferência de até três grupos metilas para resíduos de lisina^{7,8}. Assim, em PKMT, tem-se a Histona-lisina N-metiltransferase² (G9a), responsável pela metilação da Lisina 9 na histona H3, associadas à metiltransferase H3K9, indicando acetilação do 9 resíduo de lisina da histona³, sendo os genes, ativados se tal marca for acetilada e silenciados se houver sua metilação. Esta proteína é diretamente responsável pelo silenciamento de genes envolvidos na fase embrionária, sendo relatado em diversos tipos de câncer, através da manutenção da via de biossíntese da serina-glicina^{2,9}.

Sobre a ligação entre a metilação do H3K9 e do DNA, em *Neurospora*, DNA metiltransferase (DIM-2) forma um complexo com a Proteína de Heterocromatina 1 (HP1) e em seguida, o DIM-5 Histona Lisina Metiltransferase (HKMT) metila H3K9 de modo a formar H3K9me₃^{10,11}. Após esse evento, o complexo DIM-2-HP1 é recrutado para um locus de nucleossomos positivos para H3K9me₃, por meio da ligação de HP1 a H3K9me₃, induzindo a metilação de DNA. Já em *Arabidopsis*, a metilação do DNA e do H3K9 independem quanto à função e relação entre si. Dessa

A metilação do DNA é a modificação epigenética mais bem caracterizada na literatura e reconhecida como sendo um mecanismo de silenciamento de gene

forma, é possível verificar que o domínio Set ou Ring do HKMT KRYPTONITE (KYP) se liga ao DNA metilado e como consequência o KYP busca os nucleossomos, com a finalidade de metilar H3K9, de modo a formar H3K9me₂. Assim, H3K9me₂ recupera a DNA metiltransferase Cromometilase 3, com a finalidade de induzir a metilação do DNA^{12,13}.

Em células de mamíferos, a metilação do DNA em repetições satélites grandes, é reduzida em histonas lisinas metiltransferases - SUV39h1 e SUV39h2 - com duplo knockout em células estaminais embrionárias (ES)^{14,15}. Assim, a metilação de H3K9 mediada por SUV39h1 e recrutamento de HP1 assume um papel de fundamental importância no recrutamento de heterocromatina pericentromérica de HP1 α e HP1 β , interagindo com a DNA metiltransferase 3b^{14,15}.

No entanto, sob outra perspectiva, também são descritas outras alterações pontuais em células de mamíferos. Em ES, foi descrita metilação de DNA dependente de G9a - GLP e independente da atividade da histona metiltransferase in vivo, ou seja, o G9a cataliticamente inativo, restaura parcialmente o padrão de metilação aberrante de DNA em células G9a. Já em HeLa, DNMT1 interage com G9a, regulando o carregamento da cromatina de G9a, e o knockdown de DNMT1, induzindo redução dos níveis de H3K9me₂^{16,17}.

Nessa perspectiva, apesar das propriedades químicas da metilação da proteína PKMT tornarem desafiador do ponto de vista técnico, obter o rastreamento dos mecanismos biológicos associados a influência no desenvolvimento do câncer, permite sugerir que a metilação pode não ser ocasionalmente susceptível em outros tipos de modificações pós-tradução. Ainda, é comumente aceitável que uma proteína não existe em uma conformação rígida, permanente e estável, mas em um conjunto inespecífico de diversos parâmetros conformacionais presentes em um equilíbrio variável e inconstante^{17,18}. Dessa forma, o presente estudo visa realizar uma revisão que aborde os diferentes papéis da metilação da proteína lisina metiltransferase H3K9 e silenciamento

de genes, de modo a sugerir e relacionar parâmetros confluentes entre si, associados ao rastreamento do desenvolvimento de diversos tipos de câncer.

MÉTODOS

O presente estudo, possui abordagem observacional, transversal e base qualitativa. Trata-se de uma revisão do tipo integrativa, fundamentada a partir da apresentação e da síntese dos estudos selecionados acerca do papel da metilação da proteína lisina metiltransferase H3K9 e silenciamento de genes, de modo a relacionar ao rastreamento do desenvolvimento e do prognóstico de diversos tipos de câncer descritos. Para obtenção, registro e análise dos produtos obtidos na pesquisa, foram percorridas as seguintes etapas: (1) Identificação do tema e formulação da questão de pesquisa; (2) Elaboração dos critérios de inclusão e exclusão de artigos; (3) Construção de instrumentos para coleta de dados relevantes dos artigos encontrados; (4) Avaliação e análise dos artigos selecionados na pesquisa; (5) interpretação e discussão dos resultados obtidos; (6) Apresentação da revisão juntamente com referencial teórico acerca do tema.

O levantamento dos estudos obtidos na literatura, de modo a realizar o registro dos resultados, foi realizado no período de janeiro a abril de 2021. As bases de dados utilizadas na triagem de material, foram as plataformas de busca: Nature, Medical Literature Analysis and Retrieval System

Online (Medline), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Science Direct. O estudo conferiu prioridade a trabalhos publicados na língua inglesa e portuguesa. As palavras-chave pesquisadas foram: Câncer, H3K9, Lisina e Metiltransferase. Para realizar o apuramento dos artigos, determinou-se como critérios de inclusão: artigos publicados entre 2011-2020, privilegiando estudos recentes acerca da temática; textos disponibilizados na íntegra; pesquisas científicas classificadas como originais e indexadas nas bases de dados e artigos disponíveis nos idiomas português e inglês. Ainda, foram excluídos: artigos publicados anteriormente ao ano de 2011; publicações repetidas em duas ou mais bases de dados; publicações disponíveis somente em forma de resumo; estudos em formato de carta; trabalhos que não tiveram como sujeitos de estudo a abordagem do tema proposto.

Ao final, foram extraídos os dados de utilidade nos artigos com base em informações estabelecidas de acordo com as seguintes variáveis: (i) o autor, e ano de publicação do artigo; (ii) estudos moleculares, relatos de caso e epidemiologia; (iii) mecanismos de interação e análise de expressão de proteínas; (iv) relevância, originalidade e impacto do estudo na saúde pública; (v) objetivo, contribuição e conclusão do estudo. Dessa forma, sob análise qualitativa, os estudos foram selecionados a partir da análise dos títulos. Foram designados os artigos para avaliação independente dos resumos. Os resumos dos artigos selecionados foram

lidos na íntegra e forneceram resultados significativos, demonstrados em quadros, posteriormente.

RESULTADOS

Foram identificados após busca sistematizada, o total de 32 estudos relacionados ao papel da metilação da proteína lisina metiltransferase H3K9 e silenciamento de genes, associados ao rastreamento do desenvolvimento de diversos tipos de câncer, sendo estes registrados em correspondência quantitativa após delimitação dos critérios de exclusão, configuradas segundo as variáveis estabelecidas, com SciELO (n = 13) ScienceDirect (n = 7), Medline (n = 9) e Nature (n = 3), a partir da busca fundamentada na restrição dos filtros estabelecidos pelas plataformas de acesso, intercalação cruzada dos descritores e adição dos operadores, obedecendo os critérios de inclusão e exclusão, de modo a restringir os parâmetros de busca e tornar susceptível o processo de seleção dos estudos encontrados. Após triagem dos registros obtidos pela busca nos bancos de dados, obteve-se como produto final dos artigos incluídos na revisão, 6 trabalhos que retratavam a proposta do tema, sendo o restante descartado a partir dos seguintes critérios; Inadequação do período de busca (n = 6); Divergência de Tema (n = 11); Intercorrência de acesso a pesquisa (n = 9); Relevância dos resultados obtidos (n = 6). Observa-se a seguir o produto dos artigos obtidos para a inclusão no estudo (Quadro

Quadro 1: Registro e Síntese dos Dados selecionados na pesquisa

Autor Ano	Título	Objetivo	Conclusão	Contribuição
Sakamoto 2014	Papel de metiltransferases de proteínas no desenvolvimento e prognóstico de leucemias linfóides agudas da infância	Verificar o papel da expressão de genes codificadores de metiltransferases de proteínas no desenvolvimento e prognóstico de leucemias linfóides agudas da infância	Comprovou-se, em linha-gem celular de leucemia, que o silenciamento do gene SMYD2 é capaz de reduzir a taxa de proliferação celular, o que pode ser causado por alterações da atividade de metiltransferase-H3K9 desse gene, tanto ao nível de proteínas histonas quanto não-histonas	Trata-se de um estudo piloto em que é possível identificar níveis elevados de expressão de genes codificadores de metiltransferases de lisina em amostras de Leucemia Linfóide Aguda da infância, quando comparadas às medulas não neoplásicas

Noh et al., 2014	p53 regula negativamente a expressão do gene SETDB1 durante morte celular induzida por paclitaxel	Avaliar se a Paclitaxel afeta a expressão de SETDB1 HMTase durante a morte celular e se Paclitaxel induz a morte celular por meio da regulação G2 / M em células de câncer de pulmão humano	Os estudos concluíram que o tratamento com PTX, de fato, induz p53 e regula negativamente SETDB1 no transcrito. A atividade do promotor SETDB1 é aumentada para aproximadamente 30 vezes em condição normal, mas a atividade é significativamente inibida no grupo tratado com PTX. Além disso, a transfecção de p53 inibe a atividade do promotor SETDB1	Os estudos mostraram que o gene SETDB1 possui expressão ditada pelo complexo repressor dependente de p53 relatado em sua região promotora. Esse estudo possui relevância por ser o primeiro trabalho que indica que a expressão do gene SETDB1 é regulada por um supressor de tumor p53.
Tao, et al., 2014	A dimetilação de histona metiltransferase G9a e H3K9 inibe a auto renovação de células-tronco cancerígenas de glioma	Descrever o papel da Histona 3 na metilação da lisina 9 (H3K9me2) e seu metiltransferases G9a em células tronco cancerosas	Os resultados indicam metilação da histona-transferase G9a e H3K9 atuam como a principal mudança para regular a auto renovação do glioma células-tronco, por meio da repressão direta nos promotores de CD133 e Sox2	Foi verificado um conjunto de hipóteses acerca das variedades de evidências que apontaram que a repressão de G9a é H3K9me2-dependente e foi um das principais aspectos considerados para estabelecer a auto renovação das células-tronco do câncer de glioma
Tachibana, et al., 2011	Proteína contendo domínio SET, G9a, é uma nova preferida pela lisina Histona Metiltransferase de Mamíferos com Hiperatividade e Seletividade específica para lisinas 9 e 27 da histona H3	Avaliar os mecanismos responsáveis durante a regulação dos processos nucleares das histonas H3 como controle de transcrição e condensação mitótica	Os dados apontam que G9a tem uma enzima de Natureza distinta de Suv39 h1 e de seu homólogo h2, e que G9a, marcado com proteína fluorescente, foi localizado no domínio cromático repressivo em lócus centroméricos, na mesma região em que as proteínas da família Suv39 h1. Isso pode indicar que G9a pode contribuir para a organização do alto estrutura da cromatina de ordem de locus não centroméricos.	O estudo apresenta uma nova compreensão de que G9a é uma preferência da lisina H3 HMTase, mostrando atividade de HMTase mais forte do que Suv39 h1. Os experimentos de mutagenese demonstraram que o atividade enzimática elevada de G9a também é dependente do primeiro resíduo central no domínio SET, com arginina 899 em camundongo, mostrando mudança de histidina 320 para arginina nessa mesma posição em Suv39 h1

<p>Tapias, et al., 2019</p>	<p>Expressão da Lisina Metiltransferase SETDB1 Principal e Pró-oncogênica em Câncer de Pulmão</p>	<p>Investigar o significado clínico da expressão de SETDB1 nas duas formas principais de carcinoma pulmonar de células não pequenas (NSCLC), ou seja, adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas, a partir de uma meta-análise de conjuntos de diversos dados transcriptômicos e uma revisão sistemática da literatura</p>	<p>O estudo revelou níveis elevados de mRNA, SETDB1 no NSCLC em comparação com os tecidos de controle não cancerosos. Os dados sugerem a possibilidade de usar Nível de mRNA SETDB1 como um marcador para a detecção precoce de NSCLC</p>	<p>Os resultados sugerem uma base sólida para pesquisas futuras para avaliar SETDB1 como um biomarcador diagnóstico e / ou seu uso potencial como um alvo terapêutico em carcinoma pulmonar de células não pequenas</p>
<p>Rowbothan, et al., (2018)</p>	<p>As metiltransferases e desmetilases H3K9 controlam as células de propagação do tumor do pulmão e a progressão do câncer de pulmão</p>	<p>Avaliar se a histona metiltransferase G9a, relatada como um alvo terapêutico em muitos cânceres, se caracteriza como um supressor de células agressivas de propagação de tumores pulmonares (TPCs)</p>	<p>O estudo destaca a importância de escolher o melhor modelo de heterogeneidade celular. Foi possível concluir, baseado principalmente em linhagens celulares e nos tumores inteiros, que G9a é oncogênico e um bom alvo para terapia epigenética</p>	<p>Os autores apresentam uma nova compreensão no contexto celular e como as populações tumorais específicas são fundamentais na análise de alvo reguladores epigenéticos no câncer para futuro rastreo de progressão e desenvolvimento de estratégias terapêuticas.</p>

Fonte: Elaborado pelo autor

1) e o resumo esquemático dos principais achados (Figura 1).

DISCUSSÃO

A compreensão dos mecanismos epigenéticos moleculares vem se desenvolvendo ao longo dos anos, melhorando substancialmente a compreensão sobre os mecanismos de ocorrência de modificação pós tradução de histonas (PTMs) e regulação da transcrição em condições normais e patológicas, com ênfase no rastreo de diversos tipos de câncer. Nessa perspectiva, apesar da prevalência de evidências incipientes sobre a interação das metiltransferases de lisina entre si e entre outras proteínas, é provável que ocorra um controle transcricional no nível de atividade do promotor de um gene codificador de uma metiltransferase regulada por outra metiltransferase de proteína, o que pode conceber a existência de um regulador comum ou coordenado, que seja

ativo na cadeia de diversas metiltransferases de proteínas, podendo indicar a presença de um câncer².

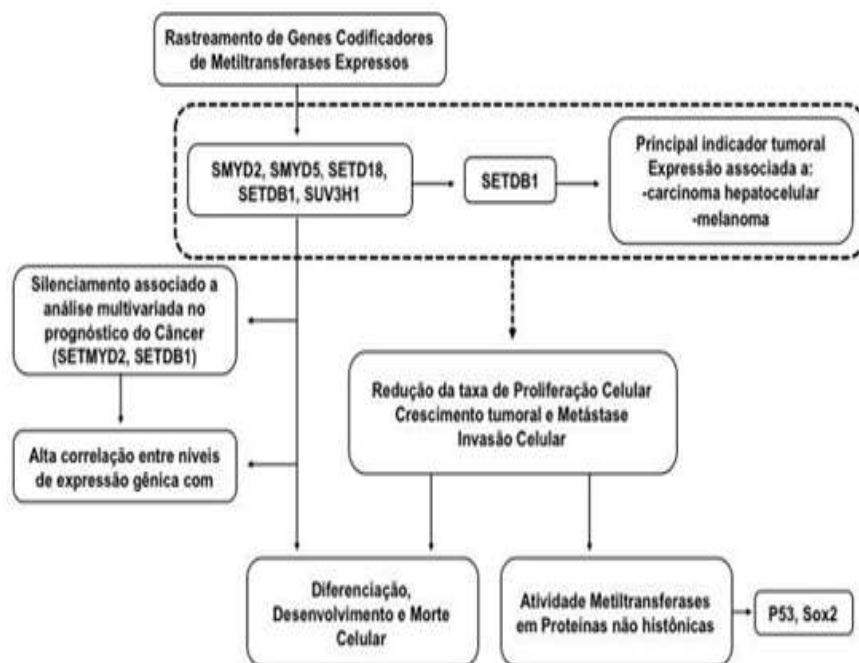
Sob uma abordagem inicial, tratando dessa perspectiva, o estudo realizado por Sakamoto LHT, et al. (2014)¹⁹ verificou que, após observação clínico-laboratorial de genes expressos em pacientes, estes produtos expressos que possuem associação na regulação transcricional, estão supostamente relacionados a algum papel na leucemogênese ou no prognóstico de pacientes. Um achado intrigante no seu estudo, revelou uma alta taxa de correlação a partir dos níveis de expressão dos genes que foram apresentados distintamente expressos em leucemias.

Relacionando-se com Noh HJ, et al. (2014)²⁰, realizado com células de linhagem pulmonar, foi evidenciado uma reexpressão da proteína p53, com subsequente diminuição de SETDB1 - metiltransferase de lisina - com atividade H3K9me em tra-

tamento com quimioterápico (paclitaxel), que corrobora durante o processo de compactação da cromatina durante a diferenciação, desenvolvimento e morte celular. Ainda, o mesmo estudo descreveu que p53, participa ligando-se ao promotor de SETDB1 e induzindo H3K9me3, sendo designada à expressão relacionada subsequente a metiltransferase SUV39H1. Portanto, o complexo p53, induzido por quimioterápico aumenta H3K9me3 na região SETDB1, e esse aumento pode ser capaz de diminuir a ação do promotor, ocasionando em uma baixa expressão deste gene.

Como descrito anteriormente, SETDB1 possui importante papel na detecção de tumores, por meio da expressão significativa associada a carcinoma hepatocelular e melanoma. Por outro viés, o silenciamento de SETDB1, parece inibir proliferação celular, invasão celular, crescimento tumoral e metástase em diversos tipos de câncer. SETDB1 pode impactar o fenótipo do cân-

Figura 1: Resumo esquemático dos principais achados



Fonte: Amorim MT, et al., 2021

cer, agindo em diferentes substratos, tendo como seu principal alvo H3K9 e além disso, outros supressores de alta relevância também são descritos, incluindo o supressor de tumor TP53 e quinase AKT, sendo um importante determinante em diversos eventos moleculares, não somente à nível da cromática. Tapias PC, et al. (2019)²¹, conseguiu identificar no seu estudo superexpressão de SETDB1 relacionada às características clínicas de pacientes com câncer de pulmão com dois tipos de câncer de pulmão de células não pequenas, a saber adenocarcinoma e carcinoma de células espinhosas.

Estudo realizado por Tao H, et al. (2014)²², verificou-se que a maioria das células positivas para CD133 eram H3K9me2 negativo, tanto nos tecidos de glioma quanto em cultura celular, apesar da maioria das células cancerosas terem sido detectadas H3K9me2 imuno positivo. Os autores associaram esses resultados com G9a-H3K9 dependente de uma das barreiras fundamentais de auto-renovação de células tronco cancerígenas. De modo a

testar essas hipóteses, foi observada a perda e ganho de função de G9a e com isso, descobriram um inibidor seletivo (bix01294), responsável por estimular Sox2 e CD133 e corroborar para o aumento taxa de formação de esferas cancerígenas de glioma em células-tronco.

Segundo Tachibana M, et al (2007)²³, em estudo realizado com células germinativas, os autores descrevem relação restrita da expressão da proteína G9a a espermatogônias e espermátocitos leptótenos iniciadores. De modo a avaliar a função de G9a no desenvolvimento celular, foi analisada a expressão de G9a em testículos e foi encontrado perfil de expressão de G9a; GLP semelhante ao de anticorpos PLFZ, sugerindo que a expressão dessas proteínas não é constante, mas regulada constantemente durante a espermatogênese. Foi verificado uma dinâmica de metilação de H3K9 durante a prófase meiótica masculina, a partir da qual H3K9me2.1, mediada por G9a foi perdida nos espermátocitos paquitênicos. Estes dados sugerem que a metilação H3K9 durante a prófase meiótica é regulada de

forma dinâmica a partir da combinação das proteínas e dos genes expressos. Portanto, os insights fornecidos permitem sugerir como os efeitos das reações de metilação e desmetilação de H3K9 podem regular funções primordiais que podem afetar o desenvolvimento e a diferenciação celular.

Esses reguladores epigenéticos podem ser considerados alvos contra o câncer muito atraentes e em vista disso, a ênfase por estudos que avaliem a eficácia de estratégias de rastreamento da progressão desses fatores, vem se tornando cada vez mais necessária em consideração ao comportamento de células tumorais. Rowbotham SP, et al. (2018)²⁴, descobriram que a inibição de G9a, leva à função de células de propagação de tumor aumentada e impulsiona a propagação do tumor metastático, também identificaram G9a reprimindo uma assinatura de gene associada a reguladores em KRAS e ECM mutantes, a citar Mmp10, que participa da tumorigenicidade de células tumorais depletadas em G9a. Além disso, a inibição de H3K9 KDMs, também descrita pelos autores, pode ser um tratamento alternativo benéfico para adenocarcinoma de pulmão avançado. Dessa forma, ao se avaliar as dependências epigenéticas de células de propagação tumorais, o estudo pôde revelar um potencial alternativo para intervenção terapêutica em câncer de pulmão avançado.

CONCLUSÃO

Em concordância com os resultados apresentados, pode-se perceber que após o advento de técnicas para análises genômicas, a capacidade do rastreamento abrangente dos estudos acerca do epigenoma de cânceres humanos, desenvolveu-se e abriu novos precedentes para o fornecimento de informações precisas de estratégias de prevenção, diagnóstico e prognóstico associado ao desenvolvimento dessa patologia. Aqui, fornecemos uma visão geral atualizada e específica dos efeitos celulares e moleculares subjacentes à atividade de H3K9 no desenvolvimento e progressão do câncer, apresentando as diversas estratégias de direcionamento atuais em diferentes tipos e estágios de câncer, com efeitos promissores

associados a sua progressão, corroborando como agente autônomo que, em conjunto com os avanços tecnológicos, poderão auxiliar para a compreensão da “paisagem epigenômica” e sua relação com os perfis de expressão gênica.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Cancer. disponível em: <http://www.who.int/cancer/en/>. acesso em: 28 dez. 2020.
2. Li J, et al. Role of several histone lysine methyltransferases in tumor development. *biomedical reports*, 2016; 4(3): 293–299.
3. Reece JB, Campbell NA. *biology*. 6. ed. boston: benjamin cummings, 2002.
4. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *science*, 2001; 293: 1074–1081.
5. Bernstein BE, et al. Review the mammalian epigenome. *cell*, v. 128, p. 669–681.
6. Lima N, et al. RM1 semiempirical model: chemistry, pharmaceutical research, molecular biology and materials science. *journal of the brazilian chemical society*, 2018; 30(4): 683–716.
7. Kouzarides T. Review chromatin modifications and their function. *cell*, 2007; 128: 693–705.
8. Couture JF, et al. Structural origins for the product specificity of set domain protein methyltransferases. *proceedings of the national academy of sciences*, 2008; v. 105, n. 52, p. 20659–20664.
9. Kastan MB, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *nature*, 2004; 432: 316–323.
10. Tamaru H, Selker EU. A histone h3 methyltransferase controls dna methylation in *neurospora crassa*. *nature*, 2001; 414: 277–283.
11. Rountree MR, Selker EU. DNA methylation and the formation of heterochromatin in *neurospora crassa*. *heredity*, 2010; 105: 38–44.
12. Jackson JP, et al. Control of cpnpg dna methylation by the kryptonite histone h3 methyltransferase. *nature*, 2002; 416: 556–560.
13. Malagnac F, et al. An arabidopsis set domain protein required for maintenance but not establishment of dna methylation. *embo j*, 2002; 21: 6842–6852.
14. Lehnertz B, et al. Activating and inhibitory functions for the histone lysine methyltransferase g9a in t helper cell differentiation and function. *j exp med*, 2010: 915–922.
15. Dong KB, et al. DNA methylation in es cells requires the lysine methyltransferase g9a but not its catalytic activity. *embo j*, 2008; 27: 2691–2701.
16. Espada J, et al. Human dna methyltransferase 1 is required for maintenance of the histone h3 modification pattern. *j biol chem* 2004; 279: 37175–37184.
17. Estève PO, et al. Direct interaction between dnmt1 and g9a coordinates dna and histone methylation during replication. *genes dev*, 2006; 20: 3089–3103.
18. Tsumura a, et al. Maintenance of self-renewal ability of mouse embryonic stem cells in the absence of dna methyltransferases dnmt1, dnmt3a and dnmt3b. *genes cells*, 2006; 11: 805–814
19. Sakamoto LHT. Papel de metiltransferases de proteínas no desenvolvimento e prognóstico de leucemias linfóides agudas da infância. *rev. inst. biol*, 2014, 122: 64–71.
20. Noh HJ, et al. p53 down-regulates setdb1 gene expression during paclitaxel induced-cell death. *biochem biophys res commun*, 2014; 446(1): 43–48.
21. Tapias PC, et al. Expression of the major and pro-oncogenic h3k9 lysine methyl transferase setdb1 in non-small cell lung. *cancers*, 2019; 1124: 901–915.
22. Tao h, et al. Dimethylation of histone methyltransferase g9a and h3k9 inhibits self-renewal of glioma cancer stem cells. *mol cell biochem*, 2014; 394: 23–30.
23. Tachibana M, et al. Set domain-containing protein, g9a, is a novel lysine-preferring mammalian histone methyltransferase with hyperactivity and specific selectivity to lysines 9 and 27 of histone h3. *j biol chem*, 2011; 276: 25309–25317.
24. Rowbotham SP, et al. H3K9 methyltransferases and demethylases control lung tumor spreading cells and the progression of lung cancer. *nat commun*, 2018, 9: 45–59.