



ANTÓNIO DE ALMEIDA

Epigenética: manipular a expressão dos genes para tratar cancros

Os conceitos da genética clássica prevêm que o fenótipo do organismo seja ditado pela sequência genética do seu ADN, o genótipo. No entanto, isto não explica as diferenças fenotípicas observadas em organismos e células com códigos de genéticos idênticos.

Estas diferenças são parcialmente explicadas pela epigenética. A epigenética é definida como a modulação da expressão génica através da adição ou remoção de pequenas moléculas ao ADN e às proteínas a ele ligadas, tais como as histonas e os factores de transcrição.

A alteração epigenética mais conhecida é a metilação do ADN. Esta modificação ocorre sobretudo nas regiões promotoras dos genes, silenciando a sua expressão. Associadas à metilação do ADN verificam-se alterações das proteínas intimamente ligadas ao ADN, sobretudo das histonas. Através da acetilação, metilação e fosforilação destas proteínas nucleares a expressão dos genes pode ser aumentada ou diminuída. Assim, em tecidos normais as alterações epigenéticas permitem uma regulação constante da expressão génica.

Há cada vez mais dados que indiciam a relevância da epigenética na oncogénese. Os padrões epigenéticos normais encontram-se alterados em células neoplásicas, afectando a expressão de genes supressores de tumores, apoptose, angiogénese e reparação de ADN.

Estudos *in vitro* demonstraram que o tratamento de células neoplásicas com agentes epigenéticos, nomeadamente inibidores da desacetilase das histonas e agentes demetilantes, pode levar ao aumento de apoptose ou normalização da diferenciação das mesmas células. Estes dados apontam para o potencial anti-neoplásico de terapêutica epigenética.

No contexto de ensaios clínicos, o Vorinostat, um inibidor da desacetilase das histonas, produziu respostas em 30% dos doentes com linfoma cutâneo T, tornando-se assim uma opção terapêutica nestes doentes.

No tratamento das síndromes mielodisplásicas as terapêuticas epigenéticas obtiveram redução de necessidade transfusional e melhoria da qualidade de vida dos doentes, duplicando também a esperança de vida dos doentes com síndromes mielodisplásicas de alto risco quando comparadas com terapêuticas convencionais.

O conhecimento da epigenética e a identificação das suas alterações em neoplasias hematológicas abriu novas portas nestas patologias. A introdução de novos agentes e novas combinações pode produzir respostas melhores com menor toxicidade.



Epigenetics: Manipulating Gene Expression to Treat Cancer

Classical genetics suggests that an organism's phenotype is determined by the genetic sequence of its DNA, or its genotype. However, this doesn't fully explain the phenotypic differences observed in organisms and cells with identical genetic codes.

These differences are partially explained by epigenetics, defined as the modulation of gene expression through the addition or removal of small molecules to DNA and its associated proteins, such as histones and transcription factors.

The most well-known epigenetic alteration is DNA methylation. This modification primarily occurs in gene promoter regions, silencing gene expression. DNA methylation is often associated with changes in proteins closely linked to DNA, especially histones. Through the acetylation, methylation, and phosphorylation of these nuclear proteins, gene expression can be increased or decreased. In normal tissues, epigenetic alterations allow for the constant regulation of gene expression.

There is growing evidence for the relevance of epigenetics in oncogenesis, the process of cancer formation. In neoplastic (cancerous) cells, normal epigenetic patterns are altered, affecting the expression of genes that regulate tumor suppression, apoptosis (programmed cell death), angiogenesis (blood vessel formation), and DNA repair.

In vitro studies have shown that treating cancer cells with epigenetic agents—specifically histone deacetylase inhibitors and demethylating agents—can increase apoptosis or normalize the differentiation of these cells. These findings point to the potential anti-cancer properties of epigenetic therapies.

Clinical trials have also shown promise. For example, Vorinostat, a histone deacetylase inhibitor, produced responses in 30% of patients with cutaneous T-cell lymphoma, making it a therapeutic option for these individuals.

In the treatment of myelodysplastic syndromes, epigenetic therapies have led to a reduced need for transfusions and an improved quality of life for patients. They have also doubled the life expectancy of patients with high-risk myelodysplastic syndromes compared to conventional treatments.

The knowledge of epigenetics and the identification of its alterations in hematological (blood-related) cancers have opened new doors for treating these diseases. The introduction of new agents and new combinations could lead to better outcomes with lower toxicity.