

# CAMBIOS EPIGENÉTICOS EN EL DNA PAPEL EN LA RECONSTRUCCIÓN TISULAR, SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y CÁNCER

Arturo Valle Mendiola

## RESUMEN

La epigenética estudia los cambios en el DNA que no alteran su secuencia, pero sí afectan la expresión de los genes. Existen muchos tipos de modificaciones, particularmente en el dominio N-terminal de las histonas que conforman el nucleosoma. Estos cambios tienen repercusiones directas en la expresión o represión de genes, con diferentes consecuencias a nivel celular. Una de estas modificaciones es la incorporación de un grupo acetilo en residuos de lisina (acetilación), la cual se ha involucrado en diversos procesos como la sanación de heridas, en enfermedades del sistema nervioso central y en el cáncer. El desarrollo de fármacos, capaces de controlar los cambios epigenéticos generados en diversas enfermedades, es actualmente un campo amplio de estudio y donde se han encontrado resultados prometedores.

**Palabras Clave:** epigenética, DNA, histonas, acetilación, enfermedades.

**DNA epigenetic changes. Their role in wound healing, central nervous system and cancer**

## ABSTRACT

Epigenetics is described as the changes that do not alter the DNA sequence but affect gene expression. Many types of modifications do exist especially in the N-terminal domain of the histones that give structure to nucleosomes; these changes have direct implications in the expression or repression of genes, with different consequences at the cellular level. One such modification is the addition of an acetyl group on lysine residues (acetylation) which has been implicated in various processes such as wound healing, in diseases of the central nervous system and cancer. The development of drugs capable of controlling the generated epigenetic changes in various diseases is currently a broad field of study and where promising results have been found.

**Key Words:** Epigenetics, DNA, histones, acetylation, diseases.

ARTÍCULO RECIBIDO EL 07 DE OCTUBRE DEL 2013 Y ACEPTADO EL 08 DE NOVIEMBRE DEL 2013.

## EPIGENÉTICA Y ACETILACIÓN EN DOMINIO N-TERMINAL DE HISTONAS

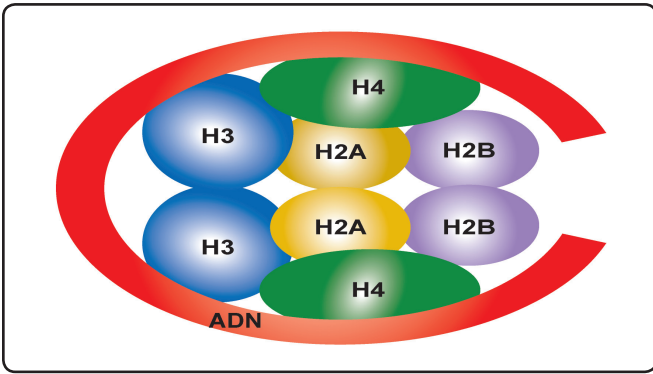
El ADN no existe en la célula como una molécula desnuda; está asociado con proteínas llamadas histonas, entre las cuales se encuentran: H1, H2A, H2B, H3 y H4; las modificaciones de las histonas y las variantes de las mismas, son parte fundamental en los procesos epigenéticos de todos los organismos<sup>1</sup>. Las histonas se asocian para formar el nucleosoma, el cual consiste en un

octámero formado por dos copias de las siguientes histonas: H2A, H2B, H3 y H4 (fig.1). Estas moléculas forman el centro del nucleosoma. Se unen 147 pares de bases de DNA por cada octámero, se producen interacciones DNA-histona en 14 sitios diferentes. La histona H1 es externa, es capaz de polimerizar, y su papel principal es en la compactación de los nucleosomas<sup>1</sup>. Estas proteínas son relativamente pequeñas (102-135 aminoácidos), son ricas en arginina (R) y lisina (K); estos residuos le confieren carga positiva, lo cual favorece la interacción con el DNA.

---

Laboratorio de Oncología Molecular, Unidad de Investigación en Diferenciación Celular y Cáncer, UMIÉZ Campus II, FES Zaragoza, UNAM. Email: arturo.valle@unam.mx

Los extremos amino-terminales de cada una de las cuatro histonas que se encuentran en los nucleosomas tienen una



**Figura 1. Representación gráfica del octámero de histonas unido a la hebra de ADN, compuesto por un tetrámero de histonas H3 y H4; y dos dímeros de histonas H2A Y H2B.**

secuencia de aminoácidos altamente conservada y realizan una función crucial en la regulación de la estructura de la cromatina<sup>2</sup>. Estos aminoácidos sufren modificaciones covalentes tales como acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación, SUMOilación, ADP ribosilación, formilación e isomerización de prolinas, los cuales se encuentran entre las principales modificaciones postraduccionales que sufren las histonas.

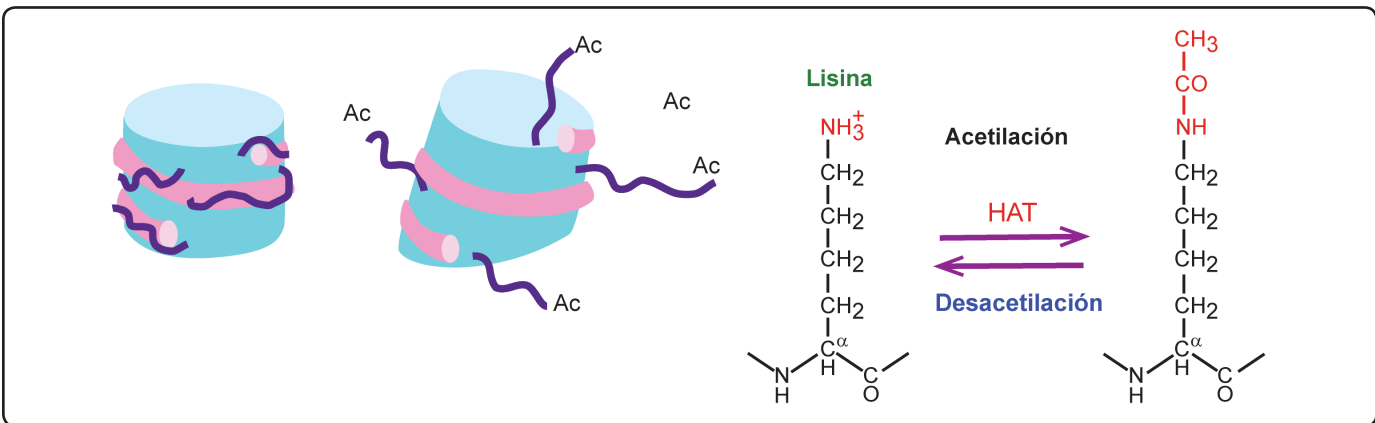
La acetilación de lisinas en las histonas parece conferir un código que indica si un gen se encuentra en estado activo de transcripción<sup>2</sup> (fig. 2). Generalmente, encontrar una histona acetilada es sinónimo de apertura de la cromatina. Esto ocurre debido a que la unión del grupo acetilo al grupo amino  $\epsilon$  neutraliza la carga positiva de este residuo, lo cual ocasiona una interacción DNA-histona más débil y, por tanto, un empaquetamiento más laxo, generando cromatina más abierta.

Las acetilasas de histonas (HAT) forman parte de un complejo coactivador, el cual es reclutado en regiones promotoras por factores de transcripción específicos para ciertas secuencias

durante la activación de genes. En contraste, las desacetilasas de histonas (HDAC) son reclutadas por represores transcripcionales y previenen el inicio de la transcripción génica<sup>2</sup>. La acetilación a nivel de colas de histonas y la inducción de la transcripción génica en zonas específicas del ADN, ha sido estudiada ampliamente, y se correlaciona con la propensión a desarrollar algunos padecimientos.

**EPIGENÉTICA Y RECONSTRUCCIÓN TISULAR**

La regeneración de heridas es un proceso tisular complejo que requiere de muchos factores celulares y moleculares para poder regresarle al tejido dañado su arquitectura normal<sup>3</sup>. Consiste, de manera resumida en tres pasos: 1) La respuesta inmune temprana inducida por daño mecánico o agentes quimiotácticos; 2) la respuesta inflamatoria, la proliferación y migración de endotelio para reparar la herida, y finalmente, 3) el cierre de la misma<sup>4</sup>. El conjunto de estos tres pasos permite una correcta sanación de daño tisular. En el caso de personas que sufren diabetes, alguno de estos pasos puede alargarse más de lo normal, teniendo como consecuencia una incorrecta sanación de heridas, como ocurre en el pie diabético. Diversos estudios han indicado que existen mecanismos epigenéticos durante la formación de úlceras en el pie diabético; de hecho, hay evidencia que indica un papel importante de los microRNAs en el contexto de la sanación de heridas en el diabético<sup>5</sup>. Por ejemplo, se ha encontrado que el miR-503 es regulado positivamente en células HUVEC, en respuesta a condiciones de hiperglucemia *in vitro*, así como al plasma derivado de úlceras de pie diabético<sup>6</sup>. También se ha demostrado que la hiperglucemia lleva a cambios en la expresión de microRNAs durante la reparación de heridas. La comparación entre ratones diabéticos y no diabéticos durante la sanación de heridas reveló la expresión diferencial de 14 microRNAs. Por ejemplo, el miR-146b, el cual está involucrado en la modulación de la inflamación en monocitos y fibroblastos, aumentó 30 veces en ratones sanos, mientras que el miR-21 aumentó en la piel diabética, aunque su expresión se vio reducida durante la sanación de heridas diabéticas<sup>4</sup>.



**Figura 2. La acetilación de las colas de las histonas en aminoácidos específicos por acción de las acetilasas de histonas (HAT), conlleva a una relajación de las mismas, permitiendo la transcripción génica del ADN. La remoción de estos grupos acetilo por las desacetilasas de histonas (HDAC), está relacionada con el silenciamiento y represión de la misma.**

Existen varios estudios sobre mecanismos epigenéticos ocasionados por la hiperglucemia en células endoteliales. Por ejemplo, en las células HUVEC la exposición a altos niveles de glucosa *in vitro* resulta en un incremento de la expresión del miR-221 y en la reducción del receptor para el factor de células troncales (stem cell factor receptor), c-Kit<sup>7</sup>. El tratamiento con un inhibidor anti-sentido para miR-221 redujo la expresión de este microRNA, restaurando los niveles de c-Kit y activando la migración de las células HUVEC bajo condiciones de hiperglucemia, la cual originalmente estaba desactivada. Estos datos sugieren que la inhibición de miR-221 es un posible blanco para corregir la angiogénesis dañada en las úlceras del pie diabético<sup>7</sup>.

Otro estudio en el que se utilizaron células endoteliales primarias de aorta humana (HAEC), mostró que una hiperglucemia transitoria resulta en la inducción de cambios epigenéticos en la región promotora de p65, una subunidad proinflamatoria perteneciente a la familia del NF-κB. Estos cambios resultaron en un incremento de la expresión génica, la cual persistió por seis días, después de los cuales retornó a la normoglucemia<sup>8</sup>. Específicamente, se encontró que hubo reclutamiento de la histona-metiltransferasa Set7, resultando en un incremento de la monometilación de la lisina 4 de la histona H3 (H3K4me1) en el área proximal del promotor de NF-κB; este cambio fue provocado por la generación de especies reactivas de oxígeno inducido por la hiperglucemia<sup>8</sup>.

Entender estos procedimientos es sumamente importante a nivel fisiopatológico, ya que en padecimientos como la diabetes este proceso es ineficiente, generando la producción de úlceras y muerte tisular en las extremidades inferiores.

Históricamente, la metilación de la lisina 27 de la histona H3 (H3K27me) ha sido considerada relativamente estable, y esta modificación es capaz de mantener un silenciamiento transcripcional a largo plazo; sin embargo, recientes descubrimientos en desmetilasas de lisina (Jmjd3 y Utx), las cuales específicamente desmetilan a H3K27, indican que esta modificación es más transitoria de lo que originalmente se pensaba. En procesos de reparación tisular, se ha demostrado que la presencia de H3K27me3 (lisina 27 trimetilada de H3) disminuye en fibroblastos de piel y en queratinocitos durante la reparación; la pérdida de esta marca de represión contribuye a una reparación más eficiente en procesos tempranos de sanación<sup>9</sup>.

Se han reportado gran cantidad de trabajos que profundizan en el papel de la acetilación en el proceso de reparación tisular, encontrando, por ejemplo, que la aplicación local de tricostatina (un inhibidor de HDAC) provocó un aumento en la acetilación de queratinocitos activados residentes en la herida<sup>10</sup>. Este efecto conllevó a su vez a un cierre más acelerado de la herida, el cual también se había ya reportado con el uso de otro inhibidor de HDAC selectivas de clase I, denominado MS275<sup>3</sup>.

Estos descubrimientos refuerzan la relación entre la acetilación de las histonas y la regeneración tisular tras sufrir una herida, como los realizados utilizando un factor activador de HAT denominado SPV-106, el cual mostró un mayor porcentaje de sanación de heridas en ratones, comparándolo con otro grupo al que se le sometió a ácido anacárdico (un inhibidor de HAT) y con individuos sin tratamiento<sup>3</sup>.

## SISTEMA NERVIOSO

Las afecciones al sistema nervioso son otro tópico de interés médico, que ha sido estudiado desde la perspectiva de la epigenética, con grandes descubrimientos recientes.

La ataxia, por ejemplo, es un tipo de trastorno del movimiento caracterizado por alteraciones del equilibrio y la coordinación<sup>11</sup>. Se produce comúnmente por una disfunción cerebelosa, aunque una lesión a cualquier otro nivel del sistema nervioso central (SNC) puede producir una descoordinación motora y puede ser congénita o adquirida<sup>11</sup>.

La ataxia espinocerebelar tipo 7 (SCA7) es un raro padecimiento neuro-degenerativo heredado, caracterizado por un inicio tardío, pérdida neuronal en el cerebelo, el tronco encefálico y la retina. La SCA7 es provocada por una expansión del repetido de bases CAG en el gene que codifica a la ataxina-7. SCA7 es una de las nueve enfermedades conocidas de poliglutamina (poliQ), las cuales se caracterizan por la agregación de regiones de poliQ en proteínas, inclusiones nucleares y toxicidad neuronal. La proteína ataxina-7 tiene como funciones formar parte de dos conocidos complejos represores de la transcripción: el complejo remodelador de la cromatina con actividad de acetiltransferasa de histona, Spt/Ada/GCN5 (STAGA) y el complejo libre de TATA-BP que contiene a TAF (TFTC)<sup>12</sup>. La desregulación en las enfermedades de poliglutamina está asociada con cambios en el estado de acetilación, debido a alteraciones en la actividad de miembros de los complejos con actividad de HAT o por interacción directa de las ataxinas con desacetilasas de histonas (HDACs), en particular HDAC3.

HDAC3 es capaz de unirse a la ataxina-7, provocando modificaciones en la estabilidad, modificaciones postraduccionales y localización subcelular; además, esta interacción afecta la toxicidad de la ataxina-7. También se detectó una gran expresión de HDAC3 en las neuronas y la glía en el cerebelo y se encontró un aumento de los niveles de esta desacetilasa en ratones que padecen SCA7. Este aumento en la expresión ocasiona niveles alterados de lisinas acetiladas, y una actividad desacetilasa incrementada<sup>13</sup>. Así, HDAC3, se une a un gran número de probables blancos para tratamientos contra enfermedades neurodegenerativas.

En estudios enfocados a enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y la bipolaridad, se encontró evidencia de la correlación entre la propensión a estas enfermedades y alteraciones a nivel epigenético<sup>14</sup>. Estudios postmortem han demostrado que los pacientes con un mayor grado de

esquizofrenia, bipolaridad y trastornos del comportamiento, presentaban alteraciones en su RNAm y una sobreexpresión de proteínas HDAC 1, 2 y 5<sup>15,16</sup>.

En tejido neuronal, los inhibidores de HDACs previenen la desacetilación de histonas a través de la inactivación de las HDACs de clase I y II, lo cual resulta en un aumento de la acetilación de histonas. Al examinar el potencial antidepressivo de algunos inhibidores de HDACs [ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA)], el cual es inhibidor selectivo de las HDACs de clase I y II; y el N-(2-aminofenil)-4-[N-(piridina-3-ilmetoxi-carbonil) aminometil] benzamida (MS-75) sobre el *nucleus accumbens*, se descubrió que poseen efectos antidepressivos en algunos ensayos de comportamiento y a nivel de expresión de genes. Estos descubrimientos nos indican que la acetilación de histonas dentro del *nucleus accumbens*, es en parte, una adaptación individual al estrés crónico y que el tratamiento con inhibidores selectivos de HDACs puede proporcionar un nuevo enfoque para tratar la depresión<sup>17</sup>.

Algunos mecanismos epigenéticos se han implicado en la fisiopatología de desórdenes del humor (afectivo), incluyendo depresión, desorden bipolar, así como en otras enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia. La investigación en modelos animales sostiene la relación entre la actividad de HDACs y desórdenes del humor. La terapia electroconvulsiva, usada en el tratamiento de depresión resistente, altera la acetilación de las histonas H3 y H4 en regiones de promotores activos en el hipocampo de rata<sup>18,19</sup>. Otro estudio demostró que la inhibición selectiva de HDAC1 y 2 resulta en cambios benéficos en la neuroplasticidad y pueden ser nuevos blancos para tratar desórdenes del humor<sup>20</sup>.

### ACETILACIÓN DE HISTONAS EN CÁNCER

Durante las pasadas décadas, se han aplicado muchos esfuerzos en descubrir más y mejores fármacos para el tratamiento del cáncer. Como resultado, se han obtenido diversos compuestos con actividades prometedoras. Sin embargo, la quimiorresistencia desarrollada durante las terapias es una de las principales causas de la falla en el tratamiento. Se ha observado que los cambios epigenéticos provocan quimiorresistencia<sup>21</sup>.

Tan solo en el terreno de las HDAC, se tiene hoy en día un amplio listado de los diferentes tipos de cáncer que son inducidos por la sobreexpresión de este tipo de proteínas. Las HDAC de clase I y II tienen distintos niveles de expresión en diferentes tipos de cáncer<sup>21</sup>. La HDAC1 por ejemplo, es sobreexpresada en cáncer de próstata y gástricos, en este tipo de cáncer su expresión se asocia con un mal pronóstico<sup>22</sup>; HDAC1 también se sobreexpresa en cáncer de pulmón, esófago, colon y mama<sup>23</sup>. Se han encontrado altos niveles de HDAC2 y HDAC3 en cáncer colorectal, cervical y gástrico<sup>24-26</sup>, estos cambios en la expresión de estas moléculas puede tomarse como una marca de transformación, debido a que pueden ocasionar un cambio global en la expresión de genes, dando ventaja proliferativa a las células transformadas. La expresión alta de HDAC 1 y 2 se

correlaciona con una menor expectativa de supervivencia en pacientes con carcinomas colorectales<sup>27</sup>.

La HDAC6 es altamente expresada en cáncer de mama, mientras que HDAC8 presenta una sobreexpresión en células de neuroblastoma. Este fenómeno de sobreexpresión se correlaciona con metástasis y, en estados avanzados, con un pronóstico malo<sup>28,29</sup>. Todos estos datos nos indican que los cambios en la expresión de estas moléculas puede ser un posible blanco terapéutico para mejorar los tratamientos dirigidos contra el cáncer, debido a esto se han desarrollado diversos inhibidores de las HDACs, algunos de los cuales están en fases de estudio clínico; entre estos tenemos ácidos grasos de cadena corta (fenil butirato y el ácido valproico); ácidos hidroxámicos (vorinostat, nombre comercial Zolinza, SAHA); panobinostat (LBH589); PCI-24781 y el belinostat (PXD101); tetrapéptidos cíclicos (romidepsina, nombre comercial Istodax) y las benzamidas como el entinostat (MS-275)<sup>30</sup>. De estos inhibidores de HDACs, el vorinostat y la romidepsina han sido aprobados por la FDA, para el tratamiento de pacientes con linfoma progresivo, persistente o recurrente de células T cutáneas (CTCL)<sup>31,32</sup>.

El desarrollo del cáncer es conducido por cambios genéticos y epigenéticos, los cuales a nivel celular pueden activar o inactivar oncogenes y genes supresores de tumores. El silenciamiento transcripcional por desacetilación de histonas es un mecanismo conocido para la inactivación de genes supresores de tumores; por ejemplo, se han encontrado histonas desacetiladas en las regiones promotoras de diversos genes supresores de tumores. Este cambio suprime la actividad transcripcional de estos genes, entre los cuales localizamos a la proteína de retinoblastoma, receptor  $\beta$  del ácido retinoico (RAR $\beta$ 2), p21, p53, p16, E-caderina y muchos otros<sup>33</sup>.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, Feng y cols. realizaron un estudio en muestras de carcinomas cervicales escamosos. Se investigó la correlación de la acetilación con la expresión de genes supresores de tumores, utilizando como blancos de estudio la expresión de la histona H3 acetilada (ACh3), RAR $\beta$ 2, E-caderina, y  $\beta$ -catenina. Los resultados demostraron que la ausencia de ACh3 está directamente asociada con una pobre diferenciación histológica y metástasis nodal, así como con una expresión reducida/negativa de RAR $\beta$ 2, E-caderina, y  $\beta$ -catenina en muestras tumorales clínicas<sup>33</sup>.

Los estudios epigenéticos abarcan una gran variedad de tipos de cáncer, entre ellos el de tiroides, debido a que su incidencia se ha incrementado en las últimas décadas y han proliferado los casos de cáncer de tiroides refractario al tratamiento. Es importante destacar que en muestras de cáncer anaplásico de tiroides (ATC), se encuentran altamente expresadas HDAC1 (80%) y HDAC2 (92%); en contraste, el tejido de tiroides normal mostró un 0% de expresión de ambas HDACs, sugiriendo que HDAC1 y 2 contribuyen a la tumorigénesis y desdiferenciación. Estudios realizados, usando el inhibidor de HDACs PXD101 (belinostat) solo o en combinación con otros agentes terapéuticos,

mostraron que la combinación del PXD101 con doxorubicina o con paclitaxel muestra efectos sinérgicos en contra de cuatro líneas de ATC; estos datos sugieren que el PXD101 puede ser usado para tratar a pacientes con cáncer avanzado de tiroides<sup>34</sup>.

## CONCLUSIÓN

Los cambios epigenéticos tienen repercusiones en muchos aspectos de regulación celular; desde cambios en la metilación del DNA que se traducen en compactación de la cromatina, hasta producción de microRNAs capaces de regular diversos fenómenos. Durante los últimos años se han estudiado estos cambios y sus efectos en diversos padecimientos, encontrando una amplia variedad de posibles blancos terapéuticos.

La epigenética, en todas sus posibles modificaciones a nivel de estructura del nucleosoma, es un campo explotable y que debe ser ampliamente estudiado para conocer la relación entre los patrones epigenéticos celulares y la prevención, o por el contrario, inducción a múltiples padecimientos; elaborando nuevas terapias que permitan atacar en la mayor manera posible a estos mismos. En este trabajo se reseñaron algunos de los trabajos relacionados con un solo proceso epigenético (la acetilación de colas de histonas), pero se cuenta con muchos más, requiriéndose más trabajo y estudio en esta rama de la ciencia.

## REFERENCIAS

1- Ondarza R. 2012. La epigenética, la otra cara de la genética. *Mensaje bioquímico*. 36: 200-11.

2- Lagos-Sanchez E, Soto-Monge T. 2007 Epigenética y cáncer. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 580:177-82.

3- Spallota F, Cencioni C, Straino S, Nanni S, Rosati J, Artuso S, et al. 2103 A nitric oxide-dependent cross-talk between class I and III histone deacetylases accelerates skin repair. *J Biol Chem*. 288:11004-12

4- Shaw TJ, Martin P. 2009 Wound repair at a glance. *J Cell Sci*. 122:3209-13.

5- Rafehi H, El-Osta A, Karagiannis TC. 2012. Epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications*. 26:554-61.

6- Caporali A, Meloni M, Vollenkle C, Bonci D, Sala-Newby G B, Addis R, Spinetti G, Losa S, Masson R, Baker AH, Agami R, le Sage C, Condorelli G, Madeddu P, Martelli F, and Emanuelli C. 2011. Deregulation of microRNA-503 contributes to diabetes mellitus-induced impairment of endothelial function and reparative angiogenesis after limb ischemia. *Circulation*, 123: 282–291.

7- Li Y, Song YH, Li F, Yang T, Lu Y W, and Geng YJ. 2009. MicroRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*, 381: 81–83.

8- El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Poci A, Jones PL, Roeder R G, Cooper M E, and Brownlee M. 2008. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med*, 205: 2409–2417

9- Shaw T, Martin P. 2009 Epigenetic reprogramming during wound healing: loss of polycomb-mediated silencing may enable upregulation of repair genes. *EMBO Rep* 10:881-6.

10- Yoshida M, Kijima M, Akita M, Beppu T. Potent and specific inhibition of mammalian histone deacetylase both in vivo and in vitro by trichostatin A. 1990 *J Biol Chem*. 265: 17174-9.

11- Gutiérrez-Martínez JR, Tomé-Nestel C. 2006. Protocolos de neurología: Ataxia aguda. *Bol pediatr* 46(Supl. 1): 56-60.

12- Helmlinger D, Hardy S, Sasorith S, Klein F, Robert F, Weber C, et al. 2004. Ataxin-7 is a subunit of GCN5 histone acetyltransferase-containing complexes. *Hum Mol Genet* 13:1257-65.

13- Duncan C, An M, Papanikolaou T, Rugani C, Vitelli C, Ellerby L. 2013. Histone deacetylase-3 interacts with ataxin-7 and is altered in a spinocerebellar ataxia type 7 mouse model. *Mol Neurodegen*. 8:42

14- Nestler EJ. 2009. Epigenetic mechanisms in psychiatry. *Biol Psychiatry* 65: 189-90.

15- Covington HE, 2009. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *J Neurosci* 29: 11451–60.

16- Benes FM, Lim B, Matzilevich D, Walsh JP, Subburaju S. 2007. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc Natl Acad Sci* 104: 10164–69.

17- Covington III HE, Maze I, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O, Fass DM, Renthal W, Rush III AJ, Wu EY, Ghose S, Krishnan V, Russo SJ, Tamminga C, Haggarty SJ, Nestler EJ. 2009. Antidepressant Actions of Histone Deacetylase Inhibitors. *J Neurosci* 26: 11451-11460.

18- Covington HE. 2011. Hippocampal-dependent antidepressant-like activity of histone deacetylase inhibition. *Neurosci Lett* 493: 122–6.

19- Kilts CD. 2000. In vivo imaging of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of lithium. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 9: 41–6.

20- Schroeder F, Lewis M, Fass D, Wagner F, Zhang F, Hennig K, et al. 2013. A selective HDAC 1/2 inhibitor modulates chromatin and gene expression in brain and alters mouse behavior in two mood-related tests. *PLoS ONE* 8(8): e71323.

21- Hrabeta J, Stiborova M, Adam V, Kizek R, Eckschlager T. 2013. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 157:XX.

22- Halkidou K, Gaughan L, Cook S, Leung HY, Neal DE, Robson CN. 2004. Upregulation and nuclear recruitment of HDAC1 in hormone refractory prostate cancer. *Prostate* 59(2):177-89.

23- Zhang Z, Yamashita H, Toyama T, Sugiura H, Ando Y, Mita K, et al. 2005. Quantitation of HDAC1 mRNA expression in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 94:11-6

24- Song J, Noh JH, Lee JH, Eun JW, Ahn YM, Kim SY et al. 2005. Increased expression of histone deacetylase 2 is found in human gastric cancer. *APMIS* 113:264-8.

25- Zhu P, Martin E, Mengwasser J, Schlag P, Janssen KP, Gottlicher M. 2004. Induction of HDAC2 expression upon loss of APC in colorectal tumorigenesis. *Cancer Cell* 5:455-63.

26- Wilson AJ, Byun DS, Popova N, Murray LB, L'Italien K, Sowa Y, et al 2006. Histone deacetylase 3 (HDAC3) and other class I HDACs

## VERTIENTES

regulate colon cell maturation and p21 expression and are deregulated in human colon cancer. *J Biol Chem* 281:13548-58.

27- Weichert W, Roske A, Niesporek S, Noske A, Buckendahl AC, Dietel M, et al. 2008. Class I histone deacetylase expression has independent prognostic impact in human colorectal cancer: specific role of class I histone deacetylases in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 14:1669-77.

28- Nakagawa M, Oda Y, Eguchi T, Aishima S, Yao T, Hosoi F, et al. 2007. Expression profile of class I histone deacetylases in human cancer tissues. *Oncol Rep* 18:769-74.

29- Oehme I, Deubzer HE, Wegener D, Pickert D, Linke JP, Hero B, et al. 2009. Histone deacetylase 8 in neuroblastoma tumorigenesis. *Clin Cancer Res* 15:91-9.

30- Saito A, Yamashita T, Mariko Y, Nosaka Y, Tsuchiya K, Ando T, et al. 1999. A synthetic inhibitor of histone deacetylase, MS-275, with marked in vivo antitumor activity against human tumors. *Proc*

*Natl Acad Sci* 96:4592-7.

31- Khan O, La Thangue NB. 2008. Drug Insight: histone deacetylase inhibitor-based therapies for cutaneous T-cell lymphomas. *Nat Clin Pract Onco*. 5:714-726.

32- Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, Scarisbrick J, Reddy S, Robak T, Becker JC, Samtsov A, McCulloch W, Kim YH. 2010. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 28:4485-4491.

33- Feng D, Wu J, Tian Y, Zhou H, Zhou Y, Zhao W. 2013. Targeting of Histone Deacetylases to Reactivate Tumour Suppressor Genes and Its Therapeutic Potential in a Human Cervical Cancer Xenograft Model. *PLoS ONE* 8(11): e80657.

34- Lin S-F, Lin J-D, Chou T-C, Huang Y-Y, Wong RJ (2013) Utility of a Histone Deacetylase Inhibitor (PXD101) for Thyroid Cancer Treatment. *PLoS ONE* 8(10): e77684.