

PAPEL DA METILAÇÃO DO DNA E MODIFICAÇÕES PÓS-TRADUCIONAIS DE HISTONAS NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER

Juliana Ramão de Freitas¹; Fabrício da Silva Prates^{2,5}; Gabriel Capella Machado^{3,5}; Catarina Akiko Miyamoto^{4,5*}

¹ Farmacêutica – Faculdades Integradas de Três Lagoas – AEMS; ² Farmacêutico – FITL/AEMS, MBA em Gestão Pública – FABRAS; Esp. em Gestão em Saúde – UNIP; ³ Doutor em Ciência Biológicas (Genética) – IBB/UNESP; ⁴ Farmacêutica-Bioquímica – USP; Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University, docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

* autor correspondente: catarinanyny@gmail.com

RESUMO

Os mecanismos epigenéticos trabalham em conjunto, alteram a dinâmica estrutural local da cromatina e regulam a acessibilidade e compactação do genoma. A metilação do DNA, catalisada pela família das enzimas DNA metil transferases (DNMTs), ocorre em C5 da citosina e resulta em C5-metilcitosina. A metilação dos promotores leva à repressão transcricional, pois interfere na ligação de fatores ativadores da transcrição ou no recrutamento de repressores transcricionais que reduzem a acessibilidade à cromatina. As modificações covalentes pós-traducionais de histonas alteram a estrutura da cromatina e influenciam na ativação ou supressão de certos genes. A acetilação dos resíduos de lisina nas caudas de histonas, catalisada pelas histonas acetiltransferases (HATs), leva à descompactação do nucleossomo e transcrição ativa. Por outro lado, as HDACs retiram os grupos acetila. A metilação e desmetilação das histonas, catalisadas pelas enzimas histonas metiltransferases (HMTs) e histonas desmetilases (HDMs), respectivamente, ocorrem nos resíduos de lisina ou arginina das caudas. As HMTs e as HDMs trabalham coordenadamente para adicionar e remover grupos -CH₃ específicos, críticos para determinar a expressão gênica, o destino celular e estabilidade genômica. As quatro caudas das histonas contêm resíduos de serina, treonina e tirosina que podem sofrer fosforilação por diversas proteínas quinases e desforiladas por fosfatases. Em última análise, a interação entre repressores, ativadores e remodeladores regulam a homeostasia da cromatina. Mutações nesses genes e estímulos epigenéticos endógenos e exógenos podem reorganizar a estrutura da cromatina (permissiva ou restritiva) e resultar em ativação de oncogenes e/ou inativação de supressores de tumor e subsequente tumorigênese.

PALAVRAS-CHAVE: mecanismos epigenéticos; ativação gênica; repressão gênica.

1 INTRODUÇÃO

A informação genômica eucariótica é articulada por um sofisticado sistema regulatório de interação entre genética e fatores ambientais, ou seja, ocorre um

conjunto de modificações no genoma sem que haja alterações na sequência do DNA. Este sistema compreende a ciência da epigenética que desempenha um papel direto no estabelecimento da transcrição e modulação dos processos

de replicação e reparo do DNA (LU, 2013 apud ILANGO, 2020).

Em 1942, Conrad Waddington cria o vocábulo “epigenética” para descrever alterações fenotípicas hereditárias sem mudanças genotípicas. Naquela época, a visão de desenvolvimento é de que as células em diferenciação seguem caminhos distintos determinados por estímulos ambientais específicos, perdem gradualmente as pluripotências e adquirem limitações de linhagem. Para tanto, reguladores transcricionais e epigenéticos trabalham em conjunto para restringir as células a adquirirem fenótipos diferentes mesmo que se originam do mesmo genótipo (MARGUERON; TROJER; REINBERG, 2005).

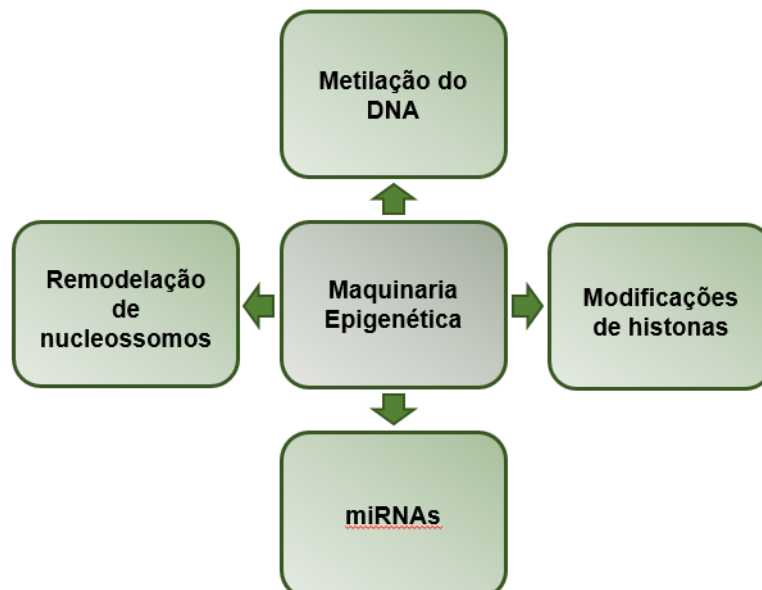
O significado atual da epigenética refere-se a “fenótipos genéticos estáveis resultantes de alterações cromossômicas que não são acompanhadas por alterações na sequência do DNA” (COLD SPRING HARBOR EPIGENETICS MEETING, 2008 apud NEBBIOSO et al., 2018, p. 1/32). Em outras palavras, a epigenética é geralmente entendida como alterações genéticas na expressão gênica sem mudanças na sequência do DNA (AYDIN; KALKAN, 2020).

Os mecanismos epigenéticos controlam o desenvolvimento normal e manutenção dos padrões de expressão gênica dos tecidos em mamíferos (ILANGO et al., 2021)

A cromatina é constituída de unidades repetidas de nucleossomos, cada um destes constituído de 147 pares de bases (pb) de DNA (RICHMOND; DAVEY, 2003) envoltas em um octâmero de histonas centrais (duas H2A, duas H2B, duas H3 e duas H4) (KORNBERG, 1977). A histona H1 estabiliza a estrutura da partícula do nucleossomo central por empacotamento adicional em uma supra estrutura (LUGER et al., 1997). Os nucleossomos adjacentes são ligados por uma curta sequência de DNA (DNA ligante), que varia de 10-100 pb (ATHEY et al., 1990).

A modificação da estrutura da cromatina por mecanismos epigenéticos pode ocorrer por meio da (i) metilação do DNA, (ii) modificações específicas (covalentes e não covalentes) de histonas, (iii) remodelação do nucleossomo e (iv) RNAs não codificantes, como as microRNAs (miRNAs) (Figura 1; ILANGO, et al., 2021; MARGUERON; REINBERG, 2010).

Figura 1. Mecanismos epigenéticos que modificam a estrutura da cromatina.



Fonte: Adaptado de Ilango et al., 2021.

Esses mecanismos epigenéticos trabalham em conjunto e são capazes de alterar a dinâmica estrutural local da cromatina e regulam principalmente sua acessibilidade e compactação para o funcionamento do genoma. Assim, cria-se uma ‘paisagem epigenética’ (epigenoma) que regula a manifestação do genoma nos diferentes tipos celulares, estágios de desenvolvimento e doenças, ou seja, é determinante do destino celular e da atividade gênica (BAXTER et al., 2014; WADDINGTON, 2012). Os padrões distintos dessas modificações presentes em diferentes estágios celulares servem como guardiões da identidade celular. As células tronco apresentam maior plasticidade epigenômica para os processos do desenvolvimento enquanto os tecidos diferenciados têm estrutura relativamente restrita que é estabelecida e mantida nas múltiplas divisões celulares (ILANGO et al., 2021).

Todos os indivíduos herdamos dois alelos de todos os genes autossômicos, um da mãe e outro do pai. Normalmente, ambas as cópias são funcionais para a maioria desses genes, porém há um pequeno grupo de genes em que um dos alelos é desativado, conforme a origem materna ou paterna (WATERLAND et al., 2006). O *imprinting* genômico corresponde à “impressão” dos alelos gênicos autossômicos, ou seja, se é ativado ou não epigeneticamente no óvulo ou no espermatozoide, no entanto sua expressão varia entre tecidos diferentes, estágios de desenvolvimento e espécies (JIRTLE; WEIDMAN, 2007; KIEFER, 2007; MURPHY; JIRTLE, 2003; REIK; WALTER, 2001). Assim, as regiões “impressas” são efetivamente haploides, tornando-as suscetíveis a mutações recessivas e alterações epigenéticas. Muitos distúrbios do desenvolvimento e algumas outras doenças humanas, incluindo o câncer, estão ligados a genes recessivos (MURPHY; JIRTLE, 2003).

O entendimento do papel dos mecanismos epigenéticos no

desenvolvimento do câncer pode levar ao desenvolvimento de terapias supressoras. Atualmente, já existem testes que podem identificar a presença dos genes com potencial para o desenvolvimento do câncer. Assim, é possível a avaliação dos perfis dos pacientes para recomendações específicas sobre terapia direcionada (CASADO et al., 2022).

O objetivo deste trabalho é descrever os mecanismos fisiológicos de metilação do DNA e das modificações pós-traducionais de histonas e seu envolvimento no desenvolvimento do câncer.

Este trabalho baseou-se em pesquisa bibliográfica em artigos internacionais indexados em plataformas especializadas, como PubMed e Google Acadêmico. As palavras-chave inicialmente utilizadas foram epigenética do câncer, modificações das histonas, metilação do DNA, proteínas reguladoras de expressão gênica, entre outras.

2 MECANISMOS EPIGENÉTICOS EM CÉLULAS NORMAIS

Epigenética refere-se a alterações hereditárias na expressão genética ou estabilidade cromossômica causadas por mecanismos como metilação do DNA, modificação covalente de histonas ou envolvimento de RNA não codificante sem alterar a sequência de DNA subjacente. O termo é proposto pela primeira vez por Waddington (1942) para descrever as interações entre o ambiente e os fatores genéticos que levam a características observáveis. Na epigenética molecular, o termo “epi” refere-se frequentemente aos mecanismos moleculares que influenciam os genes e destaca a importância de compreender a “paisagem epigenética” (BAXTER et al., 2014; WADDINGTON, 2012).

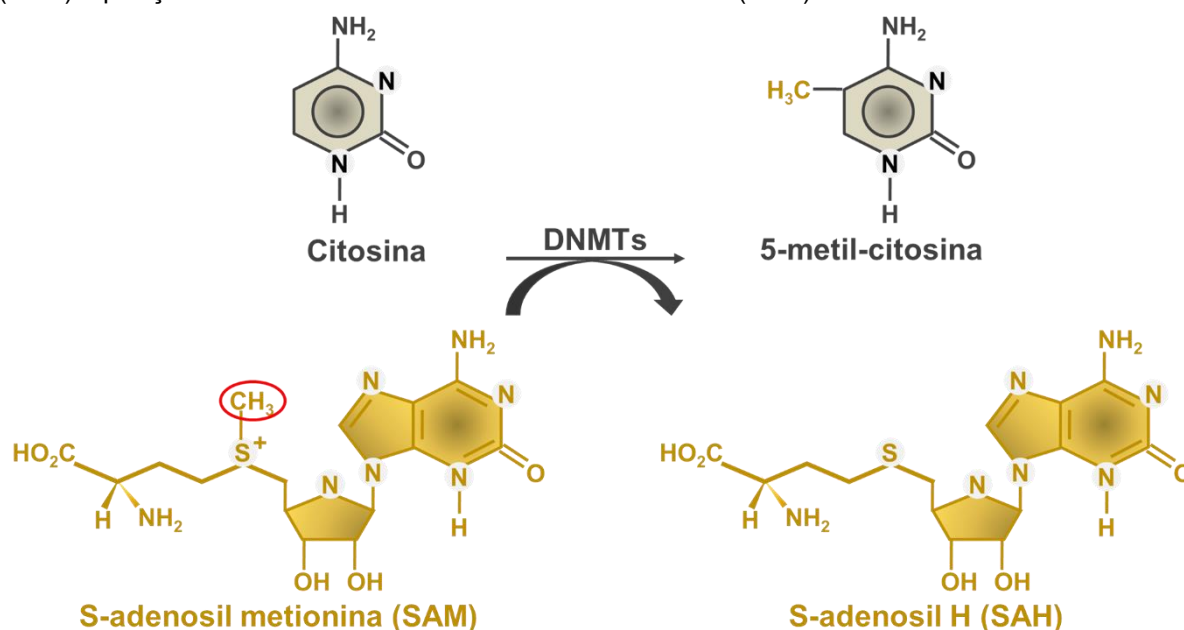
2.1 Metilação do DNA

A metilação do DNA é uma forma comum de sinalização epigenética usada pelas células para inativar genes

e é fundamental para a expressão gênica estável em mamíferos (PHILLIPS, 2008). É catalisada pela família das enzimas DNA metil transferases (DNMTs, DNMT1, DNMT3A e DNMT3B) que

transferem um grupo metil da S-adenil metionina (SAM) à posição C5 da citosina e resulta em C5-metilcitosina (5mC), conforme mostra a Figura 2 (LI; ZHANG, 2014).

Figura 2. Reação de metilação do DNA catalisada pela família enzimas DNA metil transferases (DNMTs, DNMT1, DNMT3A e DNMT3B). As DNMTs transferem um grupo metil da S-adenil metionina (SAM) à posição C5 da citosina e resulta em C5-metil citosina (5mC).



Fonte: Elaborado pelos autores.

Existem dois tipos de DNMTs, as *de novo* e as de manutenção. Dentre as primeiras incluem-se as DNMT3A e DNMT3B que podem gerar um novo padrão de metilação em locais não modificados. Por outro lado, a DNMT1, de manutenção, copia o padrão de metilação do DNA parental para a fita filha recém-sintetizada durante o processo da replicação. Durante o desenvolvimento do embrião, todas as três DNMTs estão amplamente envolvidas, porém seus níveis de expressão são muito reduzidos no final da diferenciação celular. Isto sugere que o padrão de metilação do DNA nas células pós-mitóticas é estável (MOORE; LE; FAN, 2013).

A metilação na posição 5 das citosinas (5-metilcitosina ou 5mC) é a alteração de DNA mais conhecida. No genoma das células somáticas de mamíferos, as 5mCs estão presentes principalmente no dinucleotídeo CpG (ilhas CpGs),

porém há também locais não-CpG metilados (XIE et al., 2012). A metilação das ilhas CpGs exibe um padrão de distribuição bimodal; a maioria das regiões é altamente metilada (85-100%), enquanto outras não apresentam metilação (0-5%) (ALMOUZNI; CEDAR, 2016).

Na fração metilada, encontram-se sequências repetitivas de promotores e intensificadores (*enhancers*) de genes. Nestas áreas, a metilação atua como um repressor que limita a expressão gênica (DEATON; BIRD, 2011). A metilação do DNA nos promotores leva à repressão transcricional, pois interfere na ligação de fatores ativadores da transcrição ou no recrutamento de repressores transcricionais, tais como proteínas de ligação ao metil (MBP), histonas desacetilases (HDACs) e histonas metiltransferases que reduzem a acessibilidade à cromatina (MOORE; LE; FAN, 2013). A metilação das ilhas CpGs presentes em

promotores de genes *housekeeping* é pouco frequente e permanecem constitutivamente não modificados (AL-
MOUZNI; CEDAR, 2016).

A hipo- e hipermetilação do genoma, restrita às áreas localizadas na região promotora de genes, podem ocorrer simultaneamente sem estabelecer uma relação causal e são cruciais para a integridade celular. Ao mesmo tempo, esses fenômenos podem promover o crescimento celular desordenado em certos tecidos e aumentar o risco de câncer (ILANGO et al., 2020).

A fração de ilhotas CpGs não metiladas está situada nas extremidades 5' de vários genes do genoma humano mesmo quando não estão sendo expressos. No entanto, a hiper- e hipometilação global do DNA é observada em várias ilhotas CpG no câncer (BAXTER et al., 2014).

2.2 Modificações covalentes pós-tradução das histonas (PTMs)

A modificação covalente pós-tradução (PTM) de histonas é um mecanismo que altera a estrutura da cromatina, e seu efeito cumulativo influencia significativamente nos processos biológicos, tais como ativação ou supressão de certos genes. As modificações mais estudadas se concentram na acetilação, metilação e fosforilação, mas as histonas podem sofrer também citrulinização, ubiquitinação, ribosilação de ADP, desaminação, formilação, O-GlcNAcilação, propionilação, butirilação, crotonilação e isomerização de prolina (ZHAO; SHILATIFARD, 2019).

A análise e interpretação das modificações das histonas são cruciais, pois a presença da mesma combinação pode levar a diversos efeitos biológicos em múltiplos genes dentro do mesmo ambiente celular ou em células diferentes (ZHAO; SHILATIFARD, 2019).

2.2.1 Acetilação das histonas

A acetilação de histonas é um processo que ocorre nos resíduos de lisina

nas caudas de histonas e que afeta a compactação da cromatina ao neutralizar a carga básica dos resíduos de lisina não modificados (KOUZARIDES, 2007).

As enzimas histonas acetiltransferases (HATs) adicionam grupos acetila a resíduos de lisina em histonas e em proteínas não-histonas (p53, Rb e MYC). Por outro lado, as HDACs exercem o papel oposto, de desacetilação. A atividade das HATs e HDACs são essenciais para a regulação da expressão gênica devido ao seu envolvimento em complexos modificadores das multisubunidades da cromatina (ROSSETTO et al., 2012).

A acetilação das histonas leva ao estado de descompactação do nucleossomo e está associada à transcrição ativa, particularmente em intensificadores, promotores e no corpo do gene, pois possibilita a interações de proteínas regulatórias da transcrição (ROSSETTO et al., 2012). Níveis globais alterados de acetilação de histonas, particularmente acetilação da lisina 16 em H4 (H4K16), têm sido associados a fenótipos de câncer (MCBRIAN et al., 2013; SELIGSON et al., 2009).

Aberrações genéticas ou epigenéticas podem afetar a expressão de HAT e HDAC, tradução, estabilidade proteica ou função de domínio. A acetilação também pode funcionar como um sinal reconhecido por um módulo proteico específico, como o bromodomínio. Medicamentos de base epigenética direcionados a leitores de acetilação podem ser clinicamente relevantes no tratamento do câncer (STRUHL, 1998).

A acetilação também pode regular o pH intracelular (pHi), uma vez que muitos tumores apresentam pHi baixo e níveis reduzidos de acetilação de histonas (ROSSETTO et al., 2012).

2.2.2 Metilação de histonas

A metilação das histonas ocorre nos resíduos de lisina ou arginina das caudas das histonas, reação esta catalisada pelas enzimas histonas

metiltransferases (HMTs) que transferem o grupo $-CH_3$ da SAM para o grupo ϵ -amino da lisina até três vezes (mono- (me), di- (me₂) ou tri- (me₃)). Por outro lado, a arginina pode ser monometilada (me) ou dimetilada simetricamente (me_{2s}) ou assimetricamente (me_{2a}) (GREER; SHI, 2012).

Existem três famílias de HMTs, duas atuam nas lisinas e uma nas argininas (YANG; BEDFORD, 2013; BLACK; VAN RECHEM; WHETSTINE, 2001). Estas enzimas metilam histonas incorporadas ou não à cromatina além de outras proteínas (HUANG; BERGER, 2008). Existem também as histonas desmetilases (HDMs) que removem vários grupos metil das lisinas ou argininas (DIMITROVA; TURBERFIELD; KLOSE, 2015).

As HMTs e as HDMs trabalham coordenadamente para adicionar e remover grupos $-CH_3$ específicos, críticos para determinar a expressão gênica, o destino celular e estabilidade genômica (AYDIN; KALKAN, 2020; HANAHAN; WEINBERG, 2000).

2.2.3 Fosforilação de histonas

A fosforilação das histonas é uma das PMTs essencial para a modulação estrutural da cromatina necessária para os processos nucleares, tais como reparo de danos do DNA durante a replicação, regulação da transcrição e compactação da cromatina durante a meiose, mitose e apoptose (ROSSETTO et al., 2012).

As quatro caudas das histonas do nucleossomo contêm resíduos de serina (S), treonina (T) e tirosina (Y) que podem ser fosforilados por diversas proteínas quinases e desfosforilados por fosfatases (AYDIN; KALKAN, 2020; HANAHAN; WEINBERG, 2000).

2.2.3.1 Fosforilação de histonas envolvidas no reparo de danos do DNA

Em células humanas, a fosforilação ocorre no resíduo de S139 de uma variante de histona (H2A(X)), denotada

como γ H2AX (SOLIER et al., 2009).

A fosforilação ocorre em todos os estágios do ciclo celular e está envolvida em vias de resposta a danos no DNA (DDR), como junção de extremidades não homólogas (NHEJ), recombinação homóloga (HR) e reparo de DNA acoplado à replicação (DOWNS; LOWNDES; JACKSON, 2000).

O reparo do DNA requer a eliminação de γ H2AX da cromatina para evitar o acúmulo de proteínas de reparo no local da quebra da fita dupla (DSB). Isto é crucial para a recuperação da paragem do ciclo celular causada por danos no ADN. Além de sua remoção por troca de histonas, γ H2AX também é desfosforilado (SHROFF et al., 2004).

3 EPIGENÉTICA DO CÂNCER

A homeostasia da cromatina é determinada pela interação entre repressores, ativadores e remodeladores. Mutações nesses genes podem levar à desregulação da homeostase epigenética e consequente tumorigênese (PIUNTI; SHILATIFARD, 2016). Além disso, estímulos epigenéticos endógenos e exógenos podem desviar as trajetórias das células, reorganizar a estrutura da cromatina (permissiva ou restritiva) e resultar em ativação de oncogenes e/ou inativação de supressores de tumor e as células podem adquirir o perfil cancerígeno (AYDIN; KALKAN, 2020; HANAHAN; WEINBERG, 2000).

Embora seja indiscutível que as alterações genéticas (mutações em genes, rearranjos, deleções, duplicações, inserções, erro de pareamento de bases e recombinação) no DNA das células são fundamentais para o início e desenvolvimento de um tumor, três mecanismos de alterações epigenéticas podem estar ligados ao câncer (modificações de histonas, metilação do DNA e *imprinting* genômico) (ILANGO et al., 2020).

Frequentemente, as células cancerígenas exibem alterações na metilação

do DNA que incluem hipometilação em todo o genoma e hipermetilação específica do local. Em camundongos, a hipometilação do DNA induz linfomas agressivos de células T, enquanto os genes supressores de tumor são geralmente silenciados pela hipermetilação específica do local em seus promotores.

A perda da acetilação da H4K16 ou da trimetilação da H4K20 é uma marca comum dos cânceres humanos associados a um mau prognóstico no câncer de próstata, pulmão, mama, pâncreas ou rim (SONG et al., 2014).

4 REPROGRAMAÇÃO METABÓLICA

A reprogramação metabólica é uma característica fundamental do câncer, pois altera as características das enzimas, moléculas reguladoras e metabólitos. É também um regulador chave das modificações epigenéticas, com metabólitos intermediários que conduzem a dinâmica da cromatina por meio de modificações químicas pós-traducionais. O metabolismo celular e o epigenoma interagem bidirecionalmente com fatores genéticos e moleculares que regulam o câncer. No entanto, falta uma compreensão abrangente dessas interações e são necessárias mais pesquisas para uma terapia mais eficaz (DAI et al., 2018).

4 HERANÇA EPIGENÉTICA

A transmissão intergeracional de modificações epigenéticas são herdadas de uma geração para a seguinte, ou seja, a geração filial zero (F0) transmite para a primeira geração descendente (geração filial um (F1)). (HEARD; MARTIENSSEN, 2014). Uma transição intergeracional difere de uma transmissão transgeracional porque na medida em que este último pressupõe transmissão intergeracional contínua de descendentes à prole equivalente de F1 ou à segunda geração (F2) sem exposição ao estressor ambiental incipiente. Observe

que a exposição in útero em caso de transmissão de mãe para filho há um estressor; Embriões F1 crescendo em gestantes F0 já contêm precursores celulares gametas que produzem indivíduos F2. Assim, as células F0, F1, F2 são expostas o estressor inicial. Nestes casos, a herança transgeracional foi estritamente considerada medida apenas a partir da terceira geração (F3). (HEARD; MARTIENSSEN, 2014)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A regulação da informação genômica em organismos eucarióticos é coordenada por um complexo sistema que interage com fatores genéticos e ambientais. Em outras palavras, ocorrem uma série de modificações no genoma sem que haja mudanças na sequência do DNA. Esse sistema é abrangido pela área de estudo conhecida como epigenética, a qual desempenha um papel crucial na regulação da transcrição e na modulação dos processos de replicação e reparo do DNA.

A metilação do DNA e as modificações pós-traducionais de histonas desempenham papéis significativos no desenvolvimento do câncer. A metilação do DNA pode levar ao silenciamento de genes importantes para o controle celular, impactar o desenvolvimento e progressão do câncer. De mesmo modo, as modificações pós-traducionais de histonas, que alteram a estrutura das histonas associadas ao DNA, influenciam a acessibilidade do DNA e a expressão gênica. Ambos os processos estão interligados coordenadamente e formam uma rede complexa que contribui para a homeostasia genômica. A perda desta estabilidade leva à transformação celular associada ao câncer.

O entendimento desses mecanismos é crucial para identificar alvos terapêuticos e desenvolver estratégias terapêuticas mais precisas e eficazes, e oferece uma visão promissora para a

abordagem de tratamentos personalizados.

REFERÊNCIAS

ALMOUZNI, G.; CEDAR, H. Maintenance of epigenetic information. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, v. 8, n. 5, p. 372, maio 2016.

ATHEY, B. D. et al. The diameters of frozen-hydrated chromatin fibers increase with DNA linker length: evidence in support of variable diameter models for chromatin. *Journal of Cell Biology*. v. 111, n. 3, p. 795-806, set. 1990.

AYDIN, C.; KALKAN, R. Cancer Treatment: An Epigenetic View. *Global Medical Genetics*, v. 7, n. 1, p. 3-7, jun. 2020.

BAXTER, S. K. et al. Using logic model methods in systematic review synthesis: describing complex pathways in referral management interventions. *BMC Medical Research Methodology*, v. 14, n. 1, maio 2014.

BLACK, J. C.; VAN RECHEM, C.; WHETSTINE, J. R. Histone lysine methylation dynamics: Establishment, regulation, and biological impact. *Molecular Cell*, v. 48, n. 4, p. 491-507, nov. 2012.

DAI, Z. et al. Methionine metabolism influences genomic architecture and gene expression through H3K4me3 peak width. *Nature Communications*, v. 9, n. 1, maio 2018.

DEATON, A. M.; BIRD, A. CpG islands and the regulation of transcription. *Genes & Development*, v. 25, n. 10, p. 1010-1022, maio 2011.

DIMITROVA, E.; TURBERFIELD, A. H.; KLOSE, R. J. Histone demethylases in chromatin biology and beyond. *EMBO Reports*, v. 16, n. 12, p. 1620-1639, nov. 2015.

DOWNS, J. A.; LOWNDES, N. F.; JACKSON, S. P. A role for *Saccharomyces cerevisiae* histone H2A in DNA repair. *Nature*, v. 408, n. 6815, p. 1001-1004, dez. 2000.

GREER, E. L.; SHI, Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nature Reviews Genetics*, v. 13, n. 5, p. 343-357, abr. 2012.

HEARD, E.; MARTIENSSEN, R. A. Transgenerational epigenetic inheritance: Myths and mechanisms. *Cell*, v. 157, n. 1, p. 95-109, 2014.

HUANG, J.; BERGER, S. L. The emerging field of dynamic lysine methylation of non-histone proteins. *Current Opinion in Genetics & Development*, v. 18, n. 2, p. 152-158, abr. 2008. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2008.01.012>.

ILANGO, S. et al. Epigenetic alterations in cancer. *Frontiers in Bioscience*, v. 25, n. 6, p. 1058-1109, 2020.

JIRTLE, R. L.; WEIDMAN, J. R. Imprinting and more equal. *American Scientist*, New Haven, v. 95, p. 142-149, 2007.

KIEFER, J. C. Epigenetics in development. *Developmental Dynamics*, New York, v. 236, p. 1144-1156, 2007.

KOUZARIDES, T. Chromatin modifications and their function. *Cell*, v. 128, n. 4, p. 693-705, fev. 2007.

LI, E.; ZHANG, Y. DNA methylation in mammals. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, v. 6, n. 5, p. a019133, maio 2014.

LUGER, K. et al. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature*, v. 389, n. 6648, p. 251-260, set. 1997.

MARGUERON, R.; REINBERG, D. Chromatin structure and the inheritance of epigenetic information. *Nature Reviews Genetics*, v. 11, n. 4, p. 285-296, abr. 2010.

MARGUERON, R.; TROJER, P.; REINBERG, D. The key to development: interpreting the histone code? *Current Opinion in Genetics & Development*, v. 15, n. 2, p. 163-176, abr. 2005.

MCBRIAN, M. A. et al. Histone acetylation regulates intracellular pH. *Molecular Cell*, v. 49, n. 2, p. 310-321, jan. 2013.

MOORE, L. D.; LE, T.; FAN, G. DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology*, v. 38, n. 1, p. 23-38, 11 jul. 2013.

MURPHY, S. K.; JIRTLE, R. L. Imprinting evolution and the price of silence. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, Cambridge, v. 25, p. 577- 588, 2003.

NEBBIOSO, A. et al. Cancer epigenetics: Moving forward. *PLOS Genetics*, v. 14, n. 6, p. e1007362, 7 jun. 2018.

PIUNTI, A.; SHILATIFARD, A. Epigenetic balance of gene expression by Polycomb and COMPASS families. *Science*, v. 352, n. 6290, p. aad9780, jun. 2016.

REIK, W.; WALTER, J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nature Reviews: Genetics*, London, v. 2, p. 21-32, 2001.

RICHMOND, T. J.; DAVEY, C. A. The structure of DNA in the nucleosome core. *Nature*, v. 423, n. 6936, p. 145-150, maio 2003.

ROSSETTO, D.; AVVAKUMOV, N.; CÔTÉ, J. Histone phosphorylation. *Epigenetics*, v. 7, n. 10, p. 1098-1108, out. 2012.

SELIGSON, .B. et al. Global levels of histone modifications predict prognosis in different cancers. *The American Journal of Pathology*, v. 174, n. 5, p. 1619-1628, maio 2009.

SOLIER, S. et al. Death Receptor-Induced Activation of the Chk2- and Histone H2AX-Associated DNA Damage Response Pathways. *Molecular and Cellular Biology*, v. 29, n. 1, p. 68-82, 27 out. 2008.

STRUHL, K. Histone acetylation and transcriptional regulatory mechanisms. *Genes & Development*, v. 12, n. 5, p. 599-606, 1 mar. 1998.

WADDINGTON, H. et al. How to do a good systematic review of effects in international development: a tool kit. *Journal of Development Effectiveness*, v. 4, n. 3, p. 359-387, set. 2012.

WATERLAND, R. A. et al. Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus. *Human Molecular Genetics*, Oxford, v. 15, p. 875-884, 2006.

YANG, Y.; BEDFORD, M. T. Protein arginine methyltransferases and cancer. *Nature Reviews Cancer*, v. 13, n. 1, p. 37-50, dez. 2012.

SHROFF, R. et al. Distribution and dynamics of chromatin modification induced by a defined DNA double-strand break. *Current Biology*, v. 14, n. 19, p. 1703-1711, out. 2004.

ZHAO, Z.; SHILATIFARD, A. Epigenetic modifications of histones in cancer. *Genome Biology*, v. 20, n. 1, 20 nov. 2019.