

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – CAMPUS ARARAQUARA**

Natália Behaker

**Atividade antitumoral de inibidores de Histona Desacetilase como
estratégia terapêutica contra o câncer cervical humano associado ao
Papilomavírus Humano (HPV).**

Araraquara,

2021

Natália Behaker

Atividade antitumoral de inibidores de Histona Desacetilase como estratégia terapêutica contra o câncer cervical humano associado ao Papilomavírus Humano (HPV).

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como requisito à obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Christiane Pienna Soares

Araraquara,

2021

B419a Behaker, Natália.
Atividade antitumoral de inibidores de Histona Desacetilase como estratégia terapêutica contra o câncer cervical humano associado ao Papilomavírus Humano (HPV) / Nathalia Naliatto. – Araraquara: [S.n.], 2021.
50 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Christiane Pienna Soares.

1. Câncer cervical associado ao HPV. 2. Histonas Acetilase e Desacetilase. 3. Inibidores de Histona Desacetilase e câncer. 4. Inibidores de Histona Desacetilase e HPV. I. Soares, Christiane Pienna, orient. II. Título.

Aos meus pais, Sandra Paukstys Behaker e Gilberto Behaker, que fizeram o possível e o impossível para eu ter uma educação de qualidade.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais que me deram todo o apoio financeiro e emocional para esta conquista;

À República Éter na Mente, que me proporcionou uma nova família em Araraquara, fez meus anos melhores e me deu forças para continuar. Especialmente a Letícia Galdino, Gabriela Abdalla e Patrícia Theophilo que estiveram comigo em todos os momentos;

Aos meus amigos Vinícius, Caroline, Igor e Thayná que me apoiaram e me ajudaram em todo o desenvolvimento do TCC, e principalmente, ao Flávio Monteiro, que me ajudou na parte técnica diversas vezes.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas e aos meus professores que me ensinaram tudo que eu sei para me tornar uma profissional;

E a minha orientadora, Profa. Dra. Christiane Pienna Soares, que me deu a oportunidade de me aprofundar sobre esse tema.

RESUMO

O câncer de colo de útero é o quarto tipo mais comum de câncer entre as mulheres. Sua principal causa é a infecção persistente pelo vírus Papilomavírus Humano (HPV) de alto risco, como o tipo 16 e o 18. As proteínas E6 e E7 do HPV são as responsáveis pela oncogênese, pois induz a replicação do genoma viral, proliferação não controlada, invasão, metástase, atividade da telomerase irrestrita, mecanismos de evasão de apoptose e influenciam a atividade de supressores de crescimento celular. Consequentemente, estas proteínas são o foco de pesquisas e terapias para o combate ao câncer cervical associado ao HPV. Os Inibidores de Histona Desacetilase (HDACIs) mostraram-se ser efetivos em estudos *in vitro* e *in vivo*, assim como adjuvantes promissores na terapia contra o câncer cervical associado ao HPV. Os HDACIs promovem a parada do ciclo celular, causando apoptose pela via intrínseca, reativam a expressão de genes supressores de tumor, anteriormente silenciados, e diminuem os níveis de proteínas do RNA mensageiro dos oncogenes E6 e E7, diminuindo a atividade do viral e a transformação celular. Poucos ensaios clínicos foram realizados usando HDACI para câncer cervical, mas alguns estudos envolvendo associação de fármacos parecem ser promissores. Como os medicamentos são caros e causam muitos efeitos colaterais, o tratamento em associação apresenta a possibilidade de resultados mais satisfatórios, considerando a diminuição dos efeitos colaterais devido à dose terapêutica inferior, diminuindo assim a toxicidade de ambos e promovendo uma qualidade de vida melhor a paciente. Os estudos de HDACIs no tratamento de câncer são bem promissores e tem bastante embasamento científico para acreditar que é uma boa estratégia para combater o câncer cervical associado ao HPV.

Palavra-chave: Câncer cervical associado ao HPV; Histonas Acetilase e Desacetilase; Inibidores de Histona Desacetilase e câncer; Inibidores de Histona Desacetilase e HPV.

ABSTRACT

Cervical cancer is the fourth most common type of cancer among women. It is mainly caused by the persistent infection with the high-risk Human Papillomavirus (HPV) viruses, such as type 16 and 18. HPV oncogenesis is related to E6 and E7 proteins responsible for many mechanisms, including viral genome replication, uncontrolled cell proliferation, invasion, metastasis, unrestricted telomerase activity, apoptosis evasion mechanisms, and influencing the activity of cell growth suppressors. Consequently, these proteins are the focus of research and therapies to combat cervical cancer associated with HPV. Histone Deacetylase Inhibitors (HDACIs) are effective in in vitro and in vivo studies, as well as promising adjuvants in therapy against HPV-associated cervical cancer. HDACIs promote cell cycle arrest, causing apoptosis through the intrinsic pathway, reactivate the expression of previously silenced tumor suppressor genes, and decrease the levels of messenger RNA proteins of the E6 and E7 oncogenes, decreasing viral activity and the cellular process. Although few clinical trials have been conducted using HDACIs for cervical cancer treatment, some drug-associated studies are promising. As drugs are expensive and cause many side effects, combination treatment presents the possibility of more satisfactory results, considering the reduction of side effects due to the lower therapeutic dose, thus reducing the toxicity of both and promoting a better quality of life for the patient. HDACIs studies in cancer treatment are very promising and provide evidence for treating HPV-associated cervical cancer.

Keywords: Cervical cancer associated with HPV; Histone Acetylase and Deacetylase; Histone Deacetylase and Cancer Inhibitors; Histone Deacetylase and HPV Inhibitors.

LISTA DE ABREVIATURAS

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

IRCA – INTERNATION AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER

MS - MINISTÉRIO DA SAÚDE

HPV – PAPILOMAVÍRUS HUMANO

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

NIC – NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

HATs - HISTONA ACETILTRANSFERASE

HDACs - HISTONA DESACETILASE

HDACI – INIBIDOR HISTONA DESACETILASE

FDA – FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

DNA – ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO

LSIL- LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS DE BAIXO GRAU

SUS – SISTEMA ÚNICO DE SAUDE

VLP – PARTÍCULAS SEMELHANTES AO VÍRUS

E - CODIFICAÇÃO GENÉTICA INICIAL

L - CODIFICAÇÃO GENÉTICA TARDIA

LCR- LONGA REGIÃO DE CONTROLE

NCCR - REGIÃO NÃO CODIFICANTE

ATP - ADENOSINA TRIFOSFATO

MHC - COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE

PRb – PROTEÍNA RETINOBLASTOMA

HMTs – HISTONA METILTRANSFERASES

TSA – TRICOSTATINA A

SAHA - VORINOSTAT

CDKIs - PROTEÍNA INIBIDORA DE QUINASE DEPENDENTE DE CICLINA

ROS – ESPÉCIE REATIVA DE OXIGÊNIO

HeLa – LINHAGEM CELULAR IMORTAL DE CÂNCER CERVICAL

PTK – PROTEINA TIROSINA QUINASE

SIHA –LINHAGEM CELULAR IMORTAL DE CÂNCER CERVICAL INFECTADA
COM O VÍRUS DO HPV.

NaB – BUTIRATO DE SÓDIO

VPA – ÁCIDO VALPROICO

IC50 – CONCENTRAÇÃO INBITÓRIA MÍNIMA DE 50%

O2 - OXIGÊNIO

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1. OBJETIVO	12
1.2. METODOLOGIA	12
2. CÂNCER	12
3. CÂNCER CERVICAL.....	13
3.1. EPIDEMIOLOGIA.....	14
3.2. PREVENÇÃO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO ASSOCIADO AO HPV	16
4. PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)	17
4.1. GENOMA VIRAL.....	17
4.2. ONCOPROTEÍNAS VIRAIS: E6 E E7	19
4.3. PROCESSO DE INFECÇÃO PELO HPV	21
5. TRATAMENTO CÂNCER CERVICAL	22
6. EPIGENÉTICA DO CÂNCER	23
6.1 HISTONA ACETILASE E DESACETILASE	23
6.2 HISTONAS ACETILTRANSFERASES (HATs): ESCRITORAS.....	24
6.3 HISTONAS DESACETILASES (HDACs): APAGADORAS.....	24
7. INIBIDORES DE HISTONA DESACETILASE (HDACI)	26
8. HDACI E FÁRMACOS CONTRA CÂNCER CERVICAL	27
8.1 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS: ORIGEM NATURAL	27
8.2. ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS: ORIGEM SINTÉTICA.....	30
8.3 FÁRMACOS APROVADOS PELO FDA	31
8.4 ASSOCIAÇÕES DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER CERVICAL	32
9. INIBIDORES DE HISTONA DESACETILASE (HDACI) E PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)	34
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
11. REFERÊNCIAS	36

1. INTRODUÇÃO

Considerado o principal problema de saúde pública mundial, o câncer é o nome dado a diversas doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células capazes de invadir outros tecidos e órgãos. Não é considerada uma doença infecciosa, porém pode resultar, em alguns casos, de alguma infecção persistente causada por vírus, bactérias ou parasitas (INCA, 2019; ALBERTS et al., 2017).

O Câncer de colo do útero é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres, sendo aproximadamente 570 mil novos casos anuais em todo o mundo. Em relação à mortalidade, ocupa também o quarto lugar das causas de morte por câncer. No ano de 2019, conforme o Instituto Nacional do Câncer (INCA) ocorreram 6.596 óbitos por esta neoplasia. A principal causa do câncer de colo do útero é a infecção persistente pelo vírus Papilomavírus Humano (HPV) de alto risco, como o tipo 16 e o 18 (IRCA, 2020; INCA, 2019; INCA, 2021b).

Os principais métodos de prevenção são a colposcopia (Papanicolau) para detecção de lesões pré-cancerosas, e a vacina contra o vírus HPV. Desde 1988, o Ministério da Saúde (MS) segue orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para que o teste de colposcopia seja realizado a cada três anos em mulheres de 25 e 60 anos. Em 2014, foi iniciado no Brasil, o Programa Nacional de Vacinação para o HPV, usando a vacina quadrivalente, que contém os tipos (6, 11, 16 e 18), associados a verrugas genitais e neoplasias cervicais (MS, 2014; PINHO; FRANÇA-JUNIOR, 2003).

O HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum. Estima-se que entre 25% e 50% da população feminina e 50% da população masculina mundial esteja infectada pelo HPV (GIULIANO; LEE; FULP, et al., 2011). Na maioria das vezes a infecção é assintomática e em até 18 meses é eliminada do organismo. Nos casos do HPV de alto risco, o tecido epitelial sofre alterações durante o tempo e gera neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) de vários graus, levando ao desenvolvimento do câncer. As proteínas E6 e E7 do vírus HPV são as responsáveis pela oncogênese, pois induz a replicação do genoma viral, proliferação não controlada, metástase, atividade da telomerase irrestrita, evasão de apoptose e

influenciam na atividade de supressores de crescimento celular. Conseqüentemente, estas proteínas são o foco de pesquisas e terapias para o combate ao câncer cervical associado ao HPV (INCA, 2020; INSINGA et al., 2007; RICHARDSON et al., 2003; PAL; KUNDU, 2020).

Os efeitos colaterais causados pelos tratamentos convencionais contra o câncer, como a quimioterapia e a radioterapia, assim como a necessidade de métodos menos invasivos e mais seletivos às células cancerígenas, conduziram as pesquisas a novas abordagens e ao desenvolvimento de novas metodologias para combater o câncer, como a terapia epigenética.

A acetilação de histonas é um processo epigenético dinâmico e reversível regulado por histonas acetil transferases (HATs) e histonas deacetilases (HDACs). A HAT é uma enzima responsável por colocar grupos acetil em resíduos de lisina da histona, afrouxando a cromatina e aumentando conseqüentemente sua expressão gênica. A HDAC causa a retirada de grupos acetil, levando ao condensamento da cromatina e diminuindo a expressão gênica. O inibidor de Histona desacetilase (HDACI) reduz a desacetilação de histonas e melhora os níveis de acetilação, controlando o emaranhamento de DNA e desempenhando um papel na regulação da expressão gênica (SHAHBAZIAN; GRUNSTEIN, 2007; LIU, et al., 2019; XIE, et al., 2018).

Os HDACIS são capazes de inibir o crescimento de células cancerosas *in vitro* e *in vivo*. Até o presente momento, seis HDACIs foram aprovadas pela U.S Food & Drug Administration (FDA) para o tratamento de câncer cervical, sendo usadas como agentes únicos ou combinados com farmacos comerciais. Estudos pré-clínicos com diversas farmacos naturais e sintéticas estão em andamento e serão abordados neste trabalho (NORIYUKI TAKAI et al., 2019; DANIEL; FASS et al., 2012; (XIE, et al., 2018; LIU, et al., 2019).

Esta revisão tem como intuito abordar o tema câncer de colo do útero associado ao Papilomavírus Humano (HPV) e a possível terapia epigenética com Inibidores de Histona Desacetilase (HDACI).

1.1. OBJETIVO

Avaliar a atividade antitumoral de inibidores de Histona Desacetilase como estratégia terapêutica contra o câncer cervical humano associado ao Papilomavírus Humano (HPV).

1.2. METODOLOGIA

As buscas foram realizadas nas bases de dados bibliográficas: PUBMED, Google Acadêmico e Scielo; Bases de dados estatísticas INCA e IARC. Foram selecionados artigos publicados entre 2001 e 2021, sendo a maioria nos últimos três anos (2018-2021). Os artigos selecionados são do idioma português e inglês. Palavra-chave: Câncer cervical associado ao HPV; Histonas Acetilase e Desacetilase; Inibidores de Histona Desacetilase e câncer; Inibidores de Histona Desacetilase e HPV.

2. CÂNCER

As células que formam os tecidos do corpo humano, em sua maioria, possuem um ciclo de vida onde crescem, multiplicam-se e morrem de forma ordenada. A proliferação celular faz parte do ciclo normal das células, mas devido a alguns processos, podem ocorrer de forma desordenada. As células cancerosas é um exemplo, em que células crescem incontrolavelmente, de forma rápida e agressiva, podendo se espalhar para outros tecidos (INCA, 2020).

Os cânceres são classificados de acordo com os tecidos e tipos celulares que eles derivam, podendo ser carcinomas, sarcomas, leucemias e linfomas. Os carcinomas possuem origem epitelial e são os mais comuns, chegando a 80% dos casos em adultos. Nos adultos a maior taxa de proliferação ocorre no epitélio onde os tecidos estão mais expostos a danos físicos e químicos, favorecendo o desenvolvimento do câncer. Por sua vez, sarcomas são derivados de tecidos conjuntivos e células musculares, e os cânceres que não se enquadram nestas duas classificações, são as leucemias e linfomas, derivados de leucócitos e células hematopoiéticas. (ALBERTS et al., 2017; INCA, 2019)

O câncer é, portanto o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos e órgãos (INCA, 2021). Sua origem costuma ser de uma única célula que sofre mutações somáticas resultando em inativação dos agentes supressores de tumor (mutação de diminuição de atividade) e/ou ativação de agentes oncopromotores (mutação de superatividade), levando à multiplicação incontrolável e irreversível das células (ALBERTS, et al., 2017).

A mutação de superatividade acontece quando uma mutação gera um oncogene que causa uma transformação celular, como o aumento de proliferação/migração celular (ALBERTS et al., 2017). A mutação de diminuição de atividade ocorre quando uma mutação na célula somática inativa supressores tumorais promovendo uma proliferação desordenada. Estes dois processos levam à formação de células cancerosas, pois ambos garantem a proliferação desta célula com gene modificado (INCA, 2020).

No entanto, uma única mutação não é capaz de gerar uma célula cancerosa, e sim, uma sucessão de mutações e de eventos como: ignorar ou interpretar de forma errada controles celulares como proliferação, migração, estabilidade cromossômica, ativação de telomerasas e mecanismos de apoptose (GUPTA; PRAMANIK, 2019).

O câncer não é uma doença infecciosa, mas em 15% dos casos em todo mundo, podem estar relacionados a fatores exógenos, como bactérias, vírus ou parasitas. Os principais responsáveis são os vírus de DNA que interferem no controle do ciclo celular e apoptose, gerando o câncer. O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus diretamente associado ao câncer de colo do útero (ALBERTS et al., 2017).

3. CÂNCER CERVICAL

O câncer cervical ou câncer de colo do útero cervical é causado pela infecção persistente por alguns tipos de HPV (chamados de tipos oncogênicos). A infecção genital por este vírus é muito frequente e não causa doença na maioria das vezes. Entretanto podem evoluir para o câncer em alguns casos (INCA, 2019). O câncer

cervical afeta as células que revestem o colo do útero, ocorrendo mais comumente nas células da zona de transformação (Junction), que é a parte do colo do útero onde as células glandulares da endocérvice encontram as células escamosas da exocérvice (STUMBAR; STEVENS; FELD, 2018).

O câncer cervical demora anos para se desenvolver, começando com lesões pré-cancerosas, que podem ser diagnosticadas, e evoluindo para o carcinoma posteriormente. Os precursores do câncer cervical incluem células escamosas atípicas e baixo grau de lesões intraepiteliais escamosas (LSIL), e achados histológicos de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC). As NIC são divididas em três níveis: NIC 1, NIC 2 e NIC 3. As NIC nível 1 apresentam displasias leves, que no geral não requerem tratamento e podem regredir espontaneamente. Estão localizadas na camada mais profunda do epitélio, chamada de terço inferior. As NIC de nível 2 são displasias moderadas, requerendo tratamento como cauterização e acompanhamento. Estão localizadas nos dois terços inferiores do epitélio e suas anormalidades nucleares são mais marcadas. As NIC de nível 3 são displasias graves, lesões precursoras de câncer, necessitando tratamento. Estão localizadas por toda a espessura do epitélio e possuem anormalidades nucleares notáveis. As lesões NIC resultam de uma complexa interação entre os tipos de HPV de alto risco com o epitélio cervical imaturo (STUMBAR; STEVENS; FELD, et al., 2018; RIES LAG; MELBERT; KRAPCHO, et al., 2007).

3.1. EPIDEMIOLOGIA

O câncer de colo de útero é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres, sendo aproximadamente 570 mil novos casos por ano. A incidência e a mortalidade aumentam em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Em 2020 a estimativa para países desenvolvidos como Estados Unidos da América, Canadá, Austrália e alguns países europeus, era menor que 7 casos por 100 mil habitantes, com mortalidade inferior a 2.8/100 mil. Nos países em desenvolvimento como Brasil, a estimativa já aumenta para até 16.7 por 100 mil habitantes, com mortalidade de até 9/100 mil. Países subdesenvolvidos como Bolívia e alguns países da África, são mais de 25 casos por 100 mil habitantes, com mortalidade maior que 16/100.000. (IARC, 2020)

No Brasil, é o terceiro câncer com maior incidência e o quarto em mortalidade no país (INCA, 2019). Na análise regional, as regiões menos desenvolvidas como a região Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentam maior incidência e mortalidade causadas pelo câncer de colo do útero em relação às regiões mais desenvolvidas como as regiões Sudeste e Sul (INCA, 2021a).

A região Norte apresenta a maior incidência de casos, sendo mais de 26/100 mil mulheres, e sua mortalidade de 12,58/100 mil, representando a principal causa de óbito por câncer feminino nesta região. No Nordeste, a incidência é de 16/100 mil e mortalidade chega a 6,66/100 mil. A região Centro-Oeste já apresenta uma melhora nos dados, similar com os dados da região Sul, tendo ambas as incidências de 12/100 mil mulheres. Porém a mortalidade relacionada ao câncer cervical é de 6,32/100 mil na região Centro-Oeste e de 5/100 mil na região Sul. A região Sudeste, que é a mais desenvolvida do país e onde há maior acesso ao sistema de saúde, a incidência cai para 8,61/100 mil e a mortalidade para 3,71/100 mil (INCA, 2021a).

A idade das mulheres também influencia na incidência de câncer de colo do útero no Brasil, sendo raro em mulheres até 30 anos, e com maior incidência na faixa de 45 a 50 anos, aumentando sua mortalidade a partir dos 40 anos (INCA, 2021a).

O vírus do HPV não possui cura e possui fácil transmissão. Está diretamente relacionado com o câncer de colo do útero, então o rastreamento de pessoas infectadas é de extrema importância para a saúde pública e prevenção do câncer. No Brasil, em relação ao tipo de HPV, o perfil de prevalência de HPV é semelhante ao global, sendo 53,2% para HPV 16 e 15,8% para HPV 18. Outros tipos de câncer que podem estar associados ao HPV são de vagina, de vulva, de pênis, de ânus e de orofaringe (SMITH, et al., 2007). Estima-se que entre 25% e 50% da população feminina e 50% da população masculina mundial esteja infectada pelo HPV (GIULIANO; LEE; FULP, et al., 2011; INCA, 2020).

As altas taxas de incidência e de mortalidade devido ao câncer cervical devem-se à baixa qualidade e ausência do teste de Papanicolau, principalmente em países em desenvolvimento. No início da década de noventa, 78% dos casos de câncer cervical invasivo foram em países em desenvolvimento (PARKIN; PISANI;

FERLAY, 1999). A detecção precoce do câncer cervical, assim como de outros tipos de câncer, permite o início do tratamento em sua fase inicial, garantindo as chances de cura em 100% (ALBERTS et al., 2017).

3.2. PREVENÇÃO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO ASSOCIADO AO HPV

A transmissão do vírus, o principal causador do câncer de colo de útero, pode ocorrer por meio de mucosas e secreções contendo o vírus, como contato sexual e pelo parto. O início precoce de atividade sexual, múltiplos parceiros, tabagismo e uso prolongado de pílulas anticoncepcionais podem favorecer o surgimento de novos casos. As principais medidas de prevenção é o uso de preservativos (barra cerca de 70-80% da contaminação), diminuição do número de parceiros sexuais, exame preventivo e a vacinação (MS, 2014).

Por ser uma doença na maioria assintomática, o exame preventivo de Colposcopia (Papanicolau) é a melhor estratégia para identificar lesões pré-câncer. A colposcopia feita com a periodicidade trienal tem-se mostrado eficaz na prevenção. Desde 1988, o Ministério da Saúde segue orientações da Organização Mundial da Saúde para que o teste seja realizado a cada três anos em mulheres de 25 e 60 anos (PINHO; FRANÇA-JUNIOR, 2003).

A vacina quadrivalente fornece proteção aos sorotipos 6, 12, 16 e 18; É disponibilizada pelo Sistema Público de Saúde (SUS) desde 2014. A imunização é feita por meio de três doses, pelo esquema estendido de 0, 6 meses e 5 anos, aprovado pelo Ministério da Saúde. A vacina é profilática e não terapêutica, pela estimulação da resposta humoral baseada no contato com “partículas semelhantes ao vírus” (VLP), onde o capsídeo viral é produzido com a ajuda da levedura *Saccharomyces cerevisiae* (MS, 2014; ZARDO, et al., 2014). Esta vacina visa, nas mulheres, à prevenção de lesões genitais pré-cancerosas presentes no colo do útero, na vulva e na vagina, e também do câncer de colo do útero (INCA, 2020). Um estudo feito no Brasil em 2007 estima que a vacinação de 70% das meninas contra o HPV antes dos 12 anos, combinado com ao menos três Papanicolau em mulheres de 35 a 45 anos, preveniria 100.000 novos casos de câncer invasor, reduzindo o risco de câncer na vida das mulheres em 61% (GOLDIE, et al., 2007).

Para se entender melhor como o câncer de colo do útero é relacionado ao HPV e como o vírus propicia o desenvolvimento do câncer, é necessário entender a fundo a biologia por trás da infecção humano pelo papilomavírus.

4. PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

Pertencentes a família *Papoviridae*, gênero *Papillomavirus*, os HPVs são vírus de DNA não envelopados com tropismo pelo epitélio escamoso. Cada partícula viral consiste em padrão icosaedro, com 55 nm de diâmetro, contendo uma simples molécula de DNA dupla fita e circular com aproximadamente 8,000 pares de base (LETO et al., 2011; E.-M. DE VILLIERS et al., 2004). O DNA viral encontra-se associado a proteínas semelhantes a histonas, envoltas por 72 capsômeros constituídos por duas proteínas estruturais, L1 e L2. O vírus é capaz de infectar seres humanos e grande número de espécies de animais (LETO et al., 2011; E.-M. DE VILLIERS et al., 2004).

O HPV é a sigla em inglês para Papilomavírus Humano (*Human Papiloma Virus*). Há mais de 150 tipos diferentes de HPV, dos quais 40 costumam infectar o trato genital, e 12 são oncogênicos (MS, 2014). Os tipos diversos do vírus são agrupados nos seguintes gêneros: alfa (65 tipos, incluindo HPV 2, 6, 16, 18), beta (53 tipos, incluindo HPV 5, 9, 49 etc.), gama (98 tipos incluindo HPV 4, 48, 50 etc.), mu (3 tipos incluindo HPV1, HPV 63 e HPV 204) e nu (HPV 41) (BERNARD et al., 2010). O principal grupo estudado é o grupo alfa, pois nele está incluso os HPVs de alto risco como 16 e 18. O HPV do tipo 16 e 18 são os mais associados ao câncer de colo do útero, e os tipos 6 e 11, em sua maioria, são a causa das verrugas genitais e papilomas laríngeos (MS, 2014). A classificação em baixo ou alto risco depende da sua capacidade de infectar células epiteliais e de sua associação com o câncer de colo de útero ou lesões pré-cancerosas (SERRANO et al., 2017; PAL; KUNDU, 2020).

4.1. GENOMA VIRAL

O genoma do HPV é respectivamente segmentado em três seções: a codificação genética inicial (E), a região codificadora de genes tardia (L) e a longa

região de controle (LCR), também chamada de região não codificante (NCCR) ou região reguladora montante (URR) (PAL A e KUNDU R, 2020).

A codificação genética inicial pode ser dividida em E1, E2, E4, E5, E6, e E7. As proteínas precoces não oncogênicas são E1, E2 e E4. A proteína E1 é responsável por regular a replicação de genomas virais, possuindo três domínios funcionais: N-terminal que induz a fosforilação de Cdk2; C-terminal que atua como dependente de ATP helicase; e a Central que permite a ligação com a proteína E2 (GARCÍA-VALLVÉ; ALONSO; BRAVO, 2005; WALLACE; GALLOWAY, 2014; ARALDI et al., 2017). O complexo E1-E2 é formado e posteriormente liga-se a origem de replicação viral presente na LCR. A proteína E1 do complexo é responsável por recrutar proteínas de replicação como a topoisomerase 1 e DNA polimerase. (SCHUCK; STELUND, 2015; ARALDI et al., 2017).

A proteína E2 é uma proteína modular responsável por regular as cópias virais e é um agente regulador transcricional das proteínas E6 e E7, tópico discutido em 4.2. A proteína é composta por dois domínios: C-terminal e transativação N-terminal (CAMPO, 2006; WALLACE; GALLOWAY, 2014; ARALDI et al., 2017).

A proteína E4 é responsável por regular a liberação e a transmissão de *virions*. Altamente expressada pelo Papillomavirus, é facilmente detectada nas camadas suprabasais e granulosas da epiderme (RAMPIAS; SASAKI; PSYRRI, 2013). A proteína E4 interage com a citoqueratina filamentosa, contribuindo à replicação viral. Além disso, E4 está associado à maturação do vírus e a remodelação da matriz extracelular (MEC) (FERRARO et al., 2011; ARALDI et al., 2017).

As proteínas oncogênicas são E5, E6 e E7. A proteína E5 tem a capacidade de ligar-se a subunidade vacuolar H⁺-ATPase, o que promove a alcalinização da membrana interna de Golgi, levando ao sequestro da cadeia pesada do complexo de histocompatibilidade II (MHC-II), conferindo um mecanismo evolutivo de evasão imune. A proteína E5 inibe também a expressão de MCH-I e de ciclooxigenase (COX). Esses dois mecanismos contribuem para a persistência da infecção viral. (GARCÍA-VALLVÉ; ALONSO; BRAVO, 2005; CAMPO, 2006; ARALDI et al., 2017). As proteínas E6 e E7 possuem um papel principal nas carcinogêneses cervicais induzindo a replicação do genoma viral, proliferação celular não controlada,

angiogênese, invasão, metástase e atividade telomerase irrestrita, evasão de apoptose e atividade de supressores de crescimento (ARALDI et al., 2017; PAL; KUNDU, 2020). O mecanismo detalhado de como essas proteínas oncogênicas E6 e E7 é fundamental para o desenvolvimento de câncer cervical, serão abordadas posteriormente nesta revisão.

A seção de codificação genética tardia possui duas partes: L1 e L2, sendo regiões codificadores de capsídeo virais. A proteína L1 possui peso molecular de 55kDa. Se auto-organiza em estruturas que compõe o capsídeo viral, permite a ancoragem do capsídeo aos receptores de sulfato de heparina presente na membrana celular e é expressada na forma diferenciada nas camadas do epitélio. É empregada na classificação do vírus e na evidência da infecção. A proteína L2 tem uma variação de peso molecular entre 64 e 78kDa, liga-se ao DNA viral ajudando a formar o capsídeos e na liberação viral. A região L1 codifica o capsídeo viral principal e a região L2 codifica a estrutura menor do capsídeo viral (BUCK; DAY; TRUS, 2013; WANG; RODEN, 2013; ARALDI et al., 2017).

A região longa região de controle (LCR) está localizada entre as regiões L1 e E6, não possui nenhuma sequência codificadora de proteína, mas está diretamente ligada a replicação viral. A LCR contém a origem de replicação e numerosos locais de ligação do fator de transcrição para RNA facilitada pela polimerase II. (PAL; KUNDU, 2020).

O genoma do *papilomavírus* é estável, onde mutações ou recombinações são bem raras (LETO et al., 2011). O ciclo latente é uma característica frequentemente presente nesses vírus.

4.2. ONCOPROTEÍNAS VIRAIS: E6 E E7

Para terapias de combate ao câncer cervical relacionado ao HPV, a segmentação dos principais oncogenes E6 e E7 é fundamental. A inibição de E6 e E7 pode ajudar a suprimir o desenvolvimento do câncer cervical até em estágios avançados. Essas duas oncoproteínas são capazes de induzir todas as características de um câncer celular: proliferação celular não controlada,

angiogênese, metástase, atividade telomerase irrestrita, evasão de apoptose e diminuição da atividade de supressores de crescimento (PAL; KUNDU, 2020).

O gene E2 é o responsável por reprimir E6 e E7. Quando há a integração do genoma viral na célula hospedeira, o gene E2 é interrompido, levando a ativação de E6 e E7. Estes são responsáveis pela multiplicação do genoma viral, podendo induzir células saudáveis a se tornarem oncogênicas durante seu processo de replicação viral (NEVEU et al., 2012; WHITE et al., 2012a; PAL; KUNDU, 2020). A proteína E7 desregula a proteína retinoblastoma (pRb) e a E6 desregula a proteína 53 (p53), que estas são importantes reguladoras do ciclo celular (ALBERTS et al., 2017).

A E6 é uma proteína de peso molecular 18 kDa, possui dois domínios de zinco e quatro domínios Cys-X-X-Cys. É caracterizada por um domínio de classe I chamado PDZ, localizado no c-terminal e pode interagir com diversas proteínas. Dentre as interações, a mais significativa é a degradação da proteína p53 (ARALDI et al., 2017; PAL; KUNDU, 2020; ZANIER et al., 2012; NOMINE et al., 2006).

A proteína p53 é uma proteína supressora tumoral de peso molecular 53 kD. Sob estresse oxidativo, a p53 é responsável por suspender o ciclo celular e iniciar o processo apoptótico. Conseqüentemente, a repressão da p53 gera crescimento desordenado e proliferação celular errônea (PFLAUM; SCHLOSSER; MULLER, 2014). Em síntese, quando o genoma do HPV é integrado a célula, a proteína E2 é reprimida, aumentando a produção de E6 e E7. E6 por meio de ubiquitinação auxiliada pela E6AP degrada a p53 resultando em uma proliferação descontrolada e resistência à morte celular (SCHEFFNE et al., 1990, 1993; PAL; KUNDU, 2020). Este mecanismo está ilustrado na Figura 10.

A proteína E7 é uma fosfoproteína com 127 aminoácidos, dividida em três domínios (CR 1, 2 e 3). A região C-Terminal CR3, codifica um domínio de zinco e dois domínios CXXC, que é responsável pela dimerização dependente de zinco que media a interação de E7 com proteínas celulares, como a pRb (BARBOSA et al., 1990; MCINTYRE et al., 1993). O complexo pRb-E2F é um ponto de controle do ciclo celular, onde impede a célula de seguir para a fase S do ciclo. Quando há a

expressão de proteína E7, esta se liga a proteína pRb, impedindo que a E2F forme o composto. Deste modo, a proteína E2F fica livre, conduzindo à célula a entrada irrestrita na fase S. (BOYER; WAZER; BAND, 1996; PAL; KUNDU, 2020).

A proteína E7 por meio de fosforilação da pRb gera a liberação de fatores de transcrição E2F, este recruta diferentes modificadores de cromatina, incluindo as Histonas Desacetilases (HDAC), ciclina E, ciclina A, e um inibidor de CDK4/6. Devido a esse inibidor, a célula entra rapidamente na fase S, escapando do controle do ciclo celular. A proteína E7 também promove a degradação da pRb por meio de ubiquitinação (BOYER; WAZER; BAND, 1996; PAL; KUNDU, 2020).

4.3. PROCESSO DE INFECÇÃO PELO HPV

Por meio de micro lesões ocorridas na derme, o HPV consegue infectar as células basais do epitélio escamoso. As células basais são as únicas que possuem capacidade de replicação celular devido à presença das proteínas E6 e E7. Durante o ciclo celular, as células basais não infectadas vão se replicando e à medida que as células novas são empurradas em direção ao epitélio suprabasal, elas começam a se diferenciar devido a marcadores de alto peso molecular (CLAYTON et al, 2007; MILLER et al., 2017). Quando o HPV infecta uma célula basal, o genoma viral entra no núcleo da célula e se estabelece como um episossoma (PYEON et al, 2009; MILLER et al., 2017). Nesse primeiro momento, na célula basal, a expressão e replicação do genoma viral são mínimas. Em um segundo momento, a infecção começa a se espalhar e seu número de cópias virais aumenta. Nas células suprabasais, as células não expressam as enzimas de replicação necessárias para a amplificação do genoma viral, pois já saíram da etapa do ciclo celular. Neste momento, as proteínas E6 e E7 desativam os supressores de tumor p53 e retinoblastoma (Rb), conduzindo as células a continuarem seu ciclo celular e garantir a sua amplificação. (MILLER et al., 2017; PAL; KUNDU, 2020).

A partir do momento em que a célula infectada está suficientemente diferenciada, os altos níveis de E2 regulam negativamente a expressão de E6 e E7 promovendo o ciclo celular desordenado. As proteínas de capsídeo L1 e L2

começam a ser expressas, responsáveis pela montagem dos vírions e de sua liberação. Em seguida, a proteína E4 a liberação dos vírions. Por meio da descamação do tecido, o HPV infecta células vizinhas, promovendo o agravamento da infecção. (MILLER et al. 2017; DOORBAR, 2006)

Na maioria das infecções de baixo e de alto risco, em cerca de 9 a 18 meses o vírus é eliminado do organismo (INSINGA et al., 2007; RICHARDSON et al., 2003). Em alguns casos, em infecções persistentes causadas pelo HPV de alto risco, a ongenese é induzida. O tecido epitelial nesses casos sofrem alterações ao longo do tempo, gerando neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs) de vários graus e levando ao desenvolvimento do câncer cervical. O desenvolvimento do câncer cervical pode ser definido como um dano colateral da infecção viral (PAL; KUNDU, 2020).

5. TRATAMENTO CÂNCER CERVICAL

O intuito da colposcopia (Papanicolau) periódica é a de detectar as lesões precursoras do tumor, evitando que a doença se desenvolva. A vacinação previne que o vírus do HPV infecte as células precursoras e as transforme em cancerígenas. No entanto, nos casos em que o câncer é detectado tardiamente, o tratamento mais invasivo se faz necessário (STUMBAR; STEVENS; FELD, 2018; INCA, 2021).

O tratamento apropriado avalia o estágio das lesões, as comorbidades da paciente, idade e histórico. Os tratamentos mais comuns incluem cirurgia de intervenção, quimioterapia, radioterapia ou uma combinação de mais de um método. A intervenção cirúrgica pode incluir a taqulectomia (remoção do colo do útero e partes da vagina) ou histerectomia (remoção do útero total ou parcial). Dependendo do tamanho, grau e extensão do câncer, o uso de quimioterapia e radiação é necessário. Em casos de estágio IV, o câncer é considerado incurável e a quimioterapia e radioterapia são utilizadas apenas para retardar a progressão e aliviar os sintomas (STUMBAR; STEVENS; FELD, 2018; INCA, 2021).

Com a finalidade de diminuir os efeitos colaterais causados pela quimioterapia e radioterapia, e a necessidade de novos métodos menos invasivos e seletivos às células cancerígenas, a terapia epigenética mostrou-se uma alternativa promissora a ser estudada (STUMBAR; STEVENS; FELD, 2018; INCA, 2021).

As terapias genéticas envolvem diretamente modificações de sequências de DNA, por meio de adições ou deleções de genes inteiros, que afetam a expressão gênica. No entanto, ao contrário de mutações errôneas, as alterações epigenéticas são reversíveis e passíveis de controle (DANIEL; FASS et al., 2012).

6. EPIGENÉTICA DO CÂNCER

6.1 HISTONA ACETILASE E DESACETILASE

A cromatina é o complexo formado pelo DNA e as proteínas ligadas a ele. As proteínas que se ligam ao DNA podem ser histonas e não histonas, onde cada uma contribui para a massa e organização do cromossomo de DNA. O nucleossomo é a unidade básica de empacotamento do DNA. O posicionamento final dos nucleossomos é variável e depende da sequência do DNA e das características das proteínas a eles ligadas. Modificações nas caudas proteicas das histonas, como a acetilação e metilação das histonas interferem no ciclo celular e podem contribuir para o desenvolvimento de neoplasias (ALBERTS et al., 2017; ANDRADE, 2015).

Um dos mecanismos mais importantes na modelação da cromatina é a modificação pós-traducional de caudas N-terminais das histonas por acetilação. A acetilação da lisina catalisada pela lisina acetiltransferase (KAT) é conhecido como um tipo de modificações pós traducionais (PTMs), que regula a expressão gênica modificando histonas e não histonas (KLEIN et al., 2014; KORI et al., 2017; TAVERNA et al., 2007; LIU et al., 2019; NORIYUKI TAKAI et al., 2019).

Essas modificações da histona podem ocorrer na mesma cauda da histona com efeitos independentes e são reversíveis. Conhecido como PTM (modificações pós-tradução, é um sistema complexo que pode ser dividido entre os “escritores”, os “leitores” e os “apagadores” de epigenoma. Os escritores e apagadores são proteínas com duas funções enzimáticas opostas, como histona acetiltransferases (HATs) e histona desacetilase (HDACs), respectivamente (DEVAUX; HERSCHKOWITZ, 2018; LIU et al., 2019).

Assim, a acetilação de histonas é um processo epigenético dinâmico e reversível regulado por histonas acetil transferases (HATs) e histonas deacetilases

(HDACs). A HAT é uma enzima responsável por colocar grupos acetil em resíduos de lisina da histona, afrouxando a cromatina e aumentando conseqüentemente sua expressão gênica. A HDAC causa a retirada de grupos acetil, levando ao condensamento da cromatina e diminuindo a expressão gênica (SHAHBAZIAN; GRUNSTEIN, 2007; LIU et al., 2019).

6.2 HISTONAS ACETILTRANSFERASES (HATs): ESCRITORAS.

As HATs são enzimas escritoras do epigenoma, onde catalisam a transferência do grupo acetil do substrato acetil-CoA para o grupo ϵ -amino em lisinas em todas as quatro caudas N-terminais das histonas. Também podem acetilar proteínas não histonas além das histonas, como o supressor de tumor p53, proteína essa que tem ligação direta com o desenvolvimento do câncer cervical relacionado ao HPV. A acetilação da histona H3K9 induzida pela ativação de E6 e E7, também tem ligação direta com o desenvolvimento do câncer (ROTH; DENU; ALLIS, 2001; DANIEL; FASS et al., 2012; GU; ROEDER, 1997; FENG; DINGQING et al., 2016).

Existem dois tipos principais de HAT de acordo com sua localização: a celular (tipo A) e a citoplasmática (tipo B). As famílias de HAT que fazem parte do tipo A, são Família The MYST (Moz, Ybf2 / Sas3, Sas2, Tip60), a família N-acetiltransferases (GNAT) e a família da proteína de ligação p300 / CREB (CBP / CREBBP). As famílias do tipo B são caracterizadas pela acetilação das histonas H3 e H4 recém sintetizadas (TAUNTON, et al., 1996; TSANKOVA et al., 2007; DANIEL; FASS et al., 2012). A acetilação está ligada ao controle de sinalização celular, e a acetilação errônea esta associada a patologias como desenvolvimento de distúrbios e doenças proliferativas (DANIEL; FASS et al., 2012).

6.3 HISTONAS DESACETILASES (HDACs): APAGADORAS.

As HDACs possuem um papel oposto ao das enzimas HATs. Até o momento foram relatados 18 HDACs em humanos, sendo estas divididos em quatro classes: I, II (IIa, IIb), III e IV. As classes I, II e IV são dependentes de zinco, a III é conhecida como sirtuins e é dependente de um dinucleotídeo de nicotina adenina como cofator. Não são enzimas exclusivas de histonas, e fazem parte de outros substratos não

histonas importantes para o funcionamento celular (YANG, et al., 2018; BANERJEE, et al., 2018).

As HDACs de classe I são as HDAC1, HDAC2, HDAC3 e HDAC8. Encontradas em todos os tecidos e células, são consideradas as principais HDACs responsáveis pela desacetilação de histonas, e sua localização é majoritariamente nuclear (SEGRE; CHIOCCA, 2011; DANIEL; FASS et al., 2012). As HDACs de classe II são as HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC9 e HDAC10. São divididas em duas subclasses, IIa e IIb, e são enzimas mais específicas, localizadas no cérebro, coração, músculo liso, rim e fígado. No entanto, evidências crescentes sugerem que a classe II não são de fato HDACs, mas substratos não histonas ou recrutadores para as HDACs (WITT, O. et al., 2009; BRADNER, J.E. et al., 2010; DANIEL, M. FASS et al., 2012). A HDAC de classe IV só possui como membro a HDAC11, localizada no núcleo de células neurais e imunes. Compartilha semelhanças com as classes I e a II, porém poucas informações são conhecidas (WITT, et al, 2009).

As HDACs de classe III, os Sirtuins são divididos em SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT 5, SIRT6 E SIRT7. São enzimas dependentes de dinucleotídeos nicotina-adenina como cofatores, gerando como resultado o complexo O-acetil-ADP-ribose (O-AADPR) e um substrato desacetilado. Estão presentes na resposta celular ao estresse oxidativo, ciclo celular, termogênese, produção de ATP, secreção de insulina, ciclo da ureia e transcrição de rDNA. Pode estar localizado no núcleo, no citosol ou na mitocôndria (HAIGIS; SINCLAIR, 2010; TANNER et al., 2000; DANIEL; FASS et al., 2012). A SIRT1 controla a replicação do HPV16 e pode ser trazido para o genoma viral por meio de proteínas virais como a E1 e E2 (DAS, et al., 2017).

As HDACs são enzimas essenciais e vitais, que garantem o desenvolvimento correto de todos os organismos, onde alterações ou o mau funcionamento estão associados a doenças como inflamação, neurose e câncer (LEONI, et al., 2002; DOMPIERRE, et al., 2007; TAN, et al., 2012, DE RUIJTER et al., 2003; DANIEL; FASS et al., 2012). Modificações errôneas em HDACs causam respostas incorretas ao dano e manutenção do genoma, e conseqüentemente a desregulação

da transcrição de genes causando tumor invasivo e metástase (DANIEL; FASS et al., 2012). Devido a estudos no campo das HDACs, e a sua influência no surgimento de doenças, moduladores de HDACs estão sendo estudados para o tratamento de câncer, como os inibidores de Histona Desacetilase (HDACi). Um exemplo a ser citado é a proteína 48 associada ao retinoblastoma (rbp48), que é um componente das HDACs e um mediador chave para o controle da atividade de transformação do HPV16 em células de câncer cervical (WU et al., 2017).

7. INIBIDORES DE HISTONA DESATECILASE (HDACI)

Os padrões das modificações de histonas no desenvolvimento de câncer têm sido amplamente divulgados, o que incentivou o aumento de pesquisas em HDACI para tratamento de câncer (DANIEL; FASS et al., 2012). O inibidor de HDAC (HDACI) reduz a desacetilação de histonas e melhora os níveis de acetilação, controlando o emaranhamento de DNA e desempenhando um papel na regulação da expressão gênica. HDACI é dividido em três domínios: um grupo de ligação de zinco (ZBG), um grupo cap (CAP) e um linker conectando estes dois grupos. (LIU et al., 2019; XIE, et al., 2018)

As classes de HDACIs até agora identificadas são: ácidos hidroxâmicos orgânicos (Tricostatina A (TSA) e Suberoilânilda Bishidroxamina (SAHA)); Cadeia curta de ácidos graxos (Butiratos e Ácido Valpróico (VPA)); Benzamidas (MS-275); Tetrapeptídeos cíclicos (Trapoxina); e 2-amino-benzoamidas (TAKAI; NARAHARA, 2007b; NORIYUKI TAKAI et al., 2019).

Os HDACIs foram descobertos inicialmente por sua capacidade de reverter o fenótipo maligno de células transformadas em cultura. Os HDACIs não devem ser considerados por agir apenas como inibidores enzimáticos de HDACs, pois alteraram o grau de acetilação das moléculas não histonas, podendo aumentar ou reprimir a transcrição de genes por este mecanismo, ativando a diferenciação celular ou inibindo a proliferação celular (TAKAI; KAWAMATA; GUI et al., 2004; NORIYUKI TAKAI et al., 2019).

Na inibição celular, os HDACs promovem a parada do ciclo nas fases G1 e/ou G2 do ciclo celular e induzem a apoptose em células transformadas em cultura. Os HDACs possuem essa capacidade, pois induzem o gene p21WAF1 e diminuem o nível de ciclina A. O gene p21WAF1 é uma quinase dependente de inibidores de ciclina (CDKs), que atuam como reguladores no ciclo celular. Assim, o baixo nível de ciclina A induz a parada do ciclo e promove a apoptose celular (TAKAI; KAWAMATA; GUI et al., 2004; NORIYUKI TAKAI et al., 2019).

Estudos sobre a eficácia e o mecanismo das HDACs em terapias, sugerem que a E-caderina ligada a β -catenina atua como um gene supressor de tumor, e os HDACs aumentam acentuadamente o nível de expressão da caderina-E em células de câncer cervical e apresenta uma atividade antiproliferativa nessas células. Os HDACs tem a capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) em células de tumor sólido e leucemia, e também, são capazes de inibir a angiogênese e reprimem a expressão de fatores pró-angiogênicos, como HIF1 α , VEGF, VEGF receptor, óxido nítrico sintase endotelial, IL-2 e IL-8 e a indução de fatores antiangiogênicos, como p53 e von Hippel-Lindau (NORIYUKI TAKAI et al., 2019; TAKAI; KOEFFLER; NARAHARA, 2007a; RUEFLI; AUSSERLECHNER, BERNHARD et al., 2001; ROSATO; ALMENARA; GRANT, 2003; XU; NGO; PEREZ et al., 2006; MARCHION; MÜNSTER, 2007).

8. HDACI E FÁRMACOS CONTRA CÂNCER CERVICAL

Alguns HDACs já são aprovados pelo FDA e diversas moléculas de HDACs estão em estudos pré-clínicos para o tratamento de câncer cervical, tendo origem natural ou sintética.

8.1 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS: ORIGEM NATURAL

Quercetina

É um flavonoide que dá cor aos alimentos como frutas e legumes. No estudo feito com células HeLa, verificou-se que a quercetina modula a expressão de vários modificadores da cromatina e diminui atividade de DNA metiltransferases (DNMTs), histonas desacetilases (HDACs) e histonas metiltransferases (HMTs). Pode funcionar como um inibidor competitivo, mas é dependente da dose e do tempo.

Apresenta capacidade de induzir a apoptose nas células HeLa por meio de inibição de HDAC e redução da metilação do DNA, porém apresenta limitações farmacocinéticas e baixa solubilidade (SUNDARAM et al., 2019).

Apicidina

Originada do metabolismo fúngico, apresenta atividade anticâncer contra células HeLa por meio da hiperacetilação de histonas na região do promotor da ciclina E, induziu a parada celular na fase G0/G1 e apresentou diminuição dos níveis de transcrição da proteína do HPV (KIM SOYOUNG et al., 2006; YOU, et al., 2008).

Genisteína

Isolada da planta *Genista tinctoria*, é um inibidor da tirosina quinase (PTK) e topoisomeresase II. Apresenta apoptose em células HeLa ocorreu devido ao aumento da atividade da caspase-9 e caspase-3, estresse do retículo endoplasmático e inibição da HDAC 6 (DHANDAYUTHAPAN et al., 2013; YANG, et al., 2016).

Curcumina

Tem origem de rizomas de açafrão, é uma ótima inibidora de PAN-HDAC e possui a capacidade de inibir HDACs, principalmente a HDAC1 e HDAC2. Em estudos realizados com linhagens celulares de leucemia (K-562 e HL-60), a curcumina alterou diversas proteínas reguladoras do ciclo celular (p53, p21, ciclina B1, CDK1, Cdc25C) e algumas proteínas relacionadas à apoptose (Bcl-2, Bax, Bid, Bad, Apaf1, AIF e Cyt c), diminuiu o nível de ROS e causou a parada no ciclo celular no G2/ Estágio M levando-as à apoptose. No entanto apresenta baixa disponibilidade nos humanos (NELSON; KATHRYN et al., 2017; SARKAR et al., 2014).

O EGCG ((-) - Epigallocatequina-3-galato)

É um derivado de catequina encontrado em chá verde, e apresenta capacidade de causar parada no ciclo celular, inibição da HDAC 1, 4 e 5, alteração na acetilação de proteínas não histonas p53 e regulação negativa da expressão de

ciclina D1 e PS1CIP1. Como empecilho, apresenta metabólito inativado pela microbiota intestinal quando administrado por via oral (SHANKAR et al., 2007; FUJIKI HIROTA et al., 2015; SARKAR et al., 2014).

Resveratrol (trans-3,5,4'-trihidroxiestilbeno)

Derivado de estilbeno e encontrado em diversas plantas, apresentou diversos mecanismos anticâncer na literatura, devido a sua capacidade de modular fatores de transcrição e proteínas reguladoras do ciclo celular e a inibição da angiogênese e proteínas quinase (Pavan et al., 2016). Atuando como modelador da atividade da HDAC e expressão gênica, é capaz de eliminar células com HPV, inibindo o crescimento do tumor devido à parada do ciclo celular, diminuição dos níveis de antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) e regulação negativa das proteínas E6 e VEGF (CHATTERJEE et al., 2019).

Ácido cinâmico e seus derivados

São compostos fenólicos encontrados em frutas e vegetais. O mais importante dos derivados é o ácido cafeico, que apresentou capacidade de inibir a atividade da HDAC 2 em células HeLa e SiHa, por meio da indução da apoptose mediada pela caspase-3 e parada celular nas fases S e G2/M (BORA-TATAR et al., 2009; ANANTHARAJU et al., 2017.).

Tricostatina A (TSA)

Foi inicialmente isolada de *Streptomyces hygroscopicus* como antibióticos antifúngicos (Tsuji et al., 1976; Tsuji e Kobayashi, 1978). Estudos com o TSA sobre a atividade tumoral e sua capacidade de induzir hiperacetilação de proteínas histonas, constataram que ela causa a parada da mitose através da formação de fusos mitóticos errôneos, o que interfere na fixação do cromossomo e no ciclo celular. A dose de TSA eficaz que inibiu 50% do câncer cervical nas linhagens celulares CaSki, ME180 e SiHa foram altas e em combinação com outros agentes citotóxicos (TAKAI et al., 2007a). Possui alta toxicidade e estudos *in vivo* são restritos devido a este motivo (SANDOR et al., 2000).

8.2. ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS: ORIGEM SINTÉTICA

Butiratos

Nessa classe temos os butiratos de sódio (NaB) e os fenilbutiratos, tendo um histórico seguro de uso clínico para tratamento de doenças hereditárias e distúrbios metabólicos adquiridos (NORIYUKI TAKAI et al., 2019). Esta classe, teve a sua ação como inibidor de HDAC relatada pela primeira vez em 1978, pelo composto butirato de sódio (NaB) (CANDIDO; REEVES; DAVIE, 1978; NORIYUKI TAKAI et al., 2019). O NaB apresentou um efeito supressor de crescimento de tumor em células de câncer endometrial e de ovário, porém apresenta baixa potência como HDACi e sua meia vida é extremamente curta (5 minutos), o que limita sua capacidade de alcançar o limiar terapêutico sem altas doses (WARRELL JR et al., 1998; TERAO Y, et al., 2001; NORIYUKI TAKAI et al., 2019). Diversos estudos relataram que NaB e fenilbutirato bloqueiam a proliferação de células de carcinoma cervical HeLa positivas para papiloma 18, por meio da inibição do ciclo celular na transição G1 para S, por uma regulação positiva dos inibidores da quinase dependente de ciclina p21 e p27, bem como perda completa da atividade CDK2 (NORIYUKI TAKAI et al., 2019).

Ácido Valpróico (VPA)

Atualmente utilizado no tratamento de epilepsia, é frequentemente usado em ensaios *in vitro* como HDACi e mostrou-se seguro e não tóxico em estudos *in vivo* (TAKAI; NARAHARA, 2007b; NORIYUKI TAKAI et al., 2019; BLAHETA, et al., 2002). O VPA interrompe a fase G2/M do ciclo celular e induz a apoptose por diversos mecanismos, como ativação de caspases, aumento da clivagem de PARP e alteração na membrana mitocondrial. Aumentou os níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) e apresentou inibição do crescimento clonal em linhagens celulares cancerosas de colo do útero (HAN; RAM; RA YOU; WOO HYUN PARK, 2013; TAKAIç KOEFFLER; NARAHARA, 2007a). Seu derivado é o OH-VPA e apresentou melhor efeito antiproliferativo que o próprio VPA, atuando como antioxidante e HDACi (LIU, et al., 2019; CONTIS-MONTES DE OCA, et al., 2018).

Derivados do ácido hidroxâmico

Abexinostat, Panobinostat, Vorinostat e Belinostat são derivados sintéticos do ácido hidroxâmico e atuam como HDACI. Panobinostat, Vorinostat e Belinostat já são aprovados pelo FDA. O Abexinostat continua em estudos pré-clínicos e em conjunto com outros medicamentos para terapia de câncer tem se mostrado efetivo, o que garante diminuição da dose administrada e conseqüentemente seus efeitos adversos (DEUTSCH et al., 2017; CHOY et al., 2015).

Entinostat (MS-275)

MS-275 (MS-27-275) é uma nova benzamida sintética que exerce atividade inibitória de HDAC, induz a expressão do inibidor da quinase dependente de ciclina p21WAF1 e altera o ciclo celular (CHAPMAN, et al., 1982; SUZUKI et al., 1999). Apresenta atividade antiproliferativa em modelos de tumor humano *in vitro* e *in vivo* (TAKAI; KOEFFLER; NARAHARA, 2007a).

BML-210

Inibidor de HDAC, sozinho ou em combinação com ácido retinóico, leva a inibição do crescimento celular e apoptose de células HeLa. Tem o efeito de aumentar o nível de p21, proteína antiapoptótica Bcl-2 e P38 e MPA quinase fosforilada (BORUTINSKAITE; NAVAKAUSKIENE; MAGNUSSON, 2006; NORIYUKI TAKAI et al., 2019).

8.3 FÁRMACOS APROVADOS PELO FDA

Até agora, seis HDACIs) foram aprovadas para terapia antitumoral: Chidamida (CS055), Romidepsina (FK228), Panobinostat (LBH589), Belinostat (PXD101), Vorinostat (SAHA) e Pracinostat (XIE, et al., 2018; LIU, et al., 2019). A produção desses medicamentos é cara, tem toxicidade alta, são inespecíficos e possuem efeitos colaterais relevantes (TAMBUNAN, et al., 2019). Por isso, o uso combinado com outros medicamentos antitumorais e estudos pré-clínicos de novos compostos estão bastante em evidência. Dentre esses cinco, apenas três possuem estudos sobre sua ação em câncer cervical e são hidroxamatos e seus derivados (Panobinostat, Belinost e Vorinostat) (LIU, et al., 2019).

Vorinostat (SAHA)

É um PAN-HDACI, não seletivo e com efeitos colaterais consideráveis. É possível torna-lo seletivo para HDAC6 e HDAC8 modificando a posição do ligante C4 do fármaco. A SAHA reduz as proteínas E6 e E7, induzindo seletivamente a apoptose de células infectadas com HPV (BANERJEE, et al., 2018; NEGMELDIN; KNOFF; PFLUM, 2018)

Os valores de concentração aprovados de IC₅₀ para inibir HDAC 1,2,3 e 6 são de <10nM e IC₅₀ de 1,0 uM para HDAC 8. A morte celular causada por SAHA é mediada pela via apoptótica extrínseca da caspase-8 e intrínseca da caspase-9. Os níveis de ROS, incluindo o O₂ mitocondrial foram significativamente aumentados nas células HeLa tratadas com SAHA (BRADNER, et al., 2010;. DANIEL; FASS et al., 2018)

Belinostat (PXD101)

É um potente inibidor de HDAC, seletivo e sem toxicidade aguda. HDAC 1 parece ser seu principal alvo, onde em teste com ratos na dose de 40 mg / kg / dia por via i.p. durante 7 dias reduziu significativamente o crescimento do tumor sem toxicidade aguda observável (DEJLIGBJERG et al., 2008; PLUMB et al., 2003).

Panobinostat (LBH589)

Pertence a classe dos inibidores de HDAC dos ácidos hidroxâmicos. Possui ação anticâncer em células de câncer cervical, incluindo efeitos sinérgicos com inibidores da topoisomerase (WASIM; CHOPRA, 2016, 2017). Os níveis de ROS aumentaram notavelmente nas células cancerosas cervicais expostas simultaneamente aos inibidores de panobinostat e topoisomerase, onde a geração de ROS é um fato crucial para a indução de apoptose, pois leva a perda do potencial de membrana da mitocôndria. (WASIM; CHOPRA, 2017; OTT et al., 2007).

8.4 ASSOCIAÇÕES DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER CERVICAL

O tratamento do câncer com quimioterápicos convencionais em apresentam diversos efeitos colaterais, e os HDACIs aprovados até o momento apresentam alta toxicidade (SUN et al., 2015). Por esse motivo, a terapia combinada de

quimioterápicos com HDACIs é o foco de diversos estudos e apresentam resultados satisfatórios. A combinação é efetiva devido ao mecanismo das HDACIs, que por meio da hiperacetilação da estrutura da cromatina, torna o DNA mais acessível aos quimioterápicos convencionais, aumentando assim a eficácia terapêutica dos mesmos. Diversos estudos pré-clínicos e clínicos sobre terapias de combinação com HDACI estão em andamento para o tratamento de leucemias, linfomas, mielomas múltiplos, câncer de pulmão, cervical, mama, ovário, pancreático, renal, bexiga, neuroblastoma e glioblastoma. Atualmente não há uma terapia específica para câncer de colo de útero relacionado ao HPV, mas as HDACI são uma possibilidade promissora (WASIM; CHOPRA, 2017; OZAKI et al., 2008; NOLAN et al., 2008; ZHENHUA LIN et al., 2009).

Os HDACis demonstraram-se eficazes em combinação com radioterapia, inibidores de metilação de DNA (decitabina, azacitidina), inibidores da topoisomerase I e II (topotecano, doxorubicina, etoposídeo), cisplatina, agentes anti-tubulina (docetaxel, paclitaxel), imanitib (inibidor da tirosina quinase), bortezomibe e carfilzomibe (inibidores de proteassoma), geldanomicina (inibidor da proteína 90 de choque térmico) e trastuzumab (inibidor do receptor Her2) (WASIM; CHOPRA, 2017; GRAY; CUBITT; ZHANG, 2012; BOTS; JOHNSTONE, 2009).

O inibidor de proteossoma *Bortezomibe*, atualmente usado para tratar mieloma múltiplo, em combinação com a pan-HDACI *Tricostatina A*, apresentou um efeito aditivo, prolongando a sobrevivência dos ratos com câncer de colo de útero (ZHENHUA LIN et al., 2009)

A combinação do HDACI *Panobinostat* com inibidores de *topoisomerase* (topotecano ou etoposídeo) provocou fortes respostas de morte celular em células derivadas de câncer cervical por meio da via apoptótica intrínseca. A apoptose ocorre devido ao aumento da produção de ROS, indução da via apoptótica mitocondrial, inibição das vias de pró-sobrevivência PI3K / AKT e NF-κB e na ativação da via ERK (WASIM; CHOPRA, 2017).

A associação de *Vorinostat* e *Doxorubicina* provocou a indução da apoptose por meio da clivagem da caspase-3, poli (ADP-ribose) polimerase e a regulação positiva da proteína Bad. A combinação permite o uso de doses menores

de doxorubicina, diminuindo os efeitos adversos (LEE; SOOK JEONG et al., 2014). A *Cisplatina* associada com o *Vorinostat* mostrou-se mais ativa do que isoladamente, causando ativação da caspase-3 e inibição da expressão de Bcl-2. O principal motivo de o efeito ser aumentado aparentemente é por causa da HDACi que causa o relaxamento da cromatina, possibilitando a ação da cisplatina (JIN, KE LONG et al., 2010).

O *Ácido Valpróico* (VPA) associado com o *ácido trans-retinóico* foi capaz de ativar o gene supressor de tumor RAR β 2, inibindo o crescimento do câncer cervical *in vitro* e *in vivo* (FENG, et al., 2012).

9. INIBIDORES DE HISTONA DESACETILASE (HDACI) E PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV)

Como mencionado anteriormente, não há uma terapia específica para câncer de colo de útero relacionado ao HPV. Os genes E6 e E7 do vírus HPV são os principais oncogenes conduzindo o processo do câncer de colo do útero mediado por HPV. Logo, representam alvos eficazes para a terapia.

No estudo de Finzer e colaboradores (2001, 2004), utilizando o Buritato de Sódio como Inibidor de HDAC1, o inibidor cumpriu a função de um agente antitumoral, gerando apoptose em células carcinogênicas induzidas por HPV. A HDAC1 reprime proteínas reguladoras do ciclo celular, como a pRb. Logo, a inibição desta histona desacetilase, permite a expressão normal de pRb, interferindo no ciclo do HPV. O ciclo celular das células HPV-positivas é interrompido, estacionando as células na transição do ciclo de G1 para S, induzindo a apoptose pela via intrínseca, independente da expressão do oncogene E6 (FINZER et al., 2001, 2004).

No estudo de Cruz-Hernández e colaboradores (2007), os resultados demonstraram que fármacos como Hidralazina e Valproato reativam a expressão de genes supressores de tumor, anteriormente silenciadas por mutações genéticas. Estes fármacos podem ser administradas com segurança em doenças malignas relacionadas ao HPV, como o câncer cervical, devido ao fato de não induzirem grandes mudanças nas expressões das oncoproteínas virais. O efeito antitumoral de Hidralazina e Valproato no câncer cervical pode ser devido ao efeito de regulação

positiva da proteína p53. Isso acontece porque a proteína p53 é hiperacetilada e fica protegida da degradação pela proteína viral E6 (CRUZ-HERNÁNDEZ et al., 2007).

O efeito do fármaco SAHA na expressão dos genes do E6 e E7 ainda é incerto. Em estudos realizados com células HeLa, tratadas com SAHA, os níveis de proteínas do RNA mensageiro de E6 e E7 diminuíram, assim como a atividade do promotor do vírus HPV. O mecanismo sugerido pelos autores é que a SAHA consegue inibir transcrição dos genes E6 e E7 do HPV 18, demonstrando-se uma possível atividade terapêutica (HE, HONGPENG et al., 2014).

Por mais que HDACI sejam fármacos atraentes para o uso em câncer cervical, os inibidores também são conhecidos por ativar muitos promotores virais, como o HIV-1, vírus Kaposi e HPV-11 (WOLLEBO et al., 2015; SHIN et al., 2014). Pouco se sabe sobre o impacto de HDACI no LCR epissomal do HPV-16 e seu ciclo de vida (BECHTOLD; BEARD; RAJ, 2003). Um estudo feito na Universidade Livre de Bruxelas (ULB) por Bojilova e seus colaboradores, foi observado que o HDACI afeta a integração do DNA extracromossômico viral no genoma de células hospedeiras, mas também geram uma perigosa explosão epissomal de transcrição do promotor viral do HPV em células indiferenciadas, provando-se necessários estudos em modelos *in vivo* (BOJILOVA, EKATERINA DIMITROVA et al., 2016).

O tema de câncer cervical associado ao HPV tratado com HDACIs ainda é pouco conhecido, assim como seus efeitos colaterais. Este assunto deve ser ainda melhor abordado, estudado e melhor difundido por se mostrar uma opção promissora de terapia.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de já ser seguramente estabelecida a relação do vírus do HPV com o câncer cervical, não há ainda no mercado qualquer fármaco que atue especificamente nesta via.

Os HDACIs mostraram-se ser efetivos em estudos *in vitro* e *in vivo*, assim como adjuvantes promissores na terapia contra o câncer cervical associado ao HPV. Os HDACIs promovem a parada do ciclo celular, causam a apoptose pela via intrínseca, reativam a expressão de genes supressores de tumor, anteriormente

silenciados, e diminuem os níveis de proteínas do RNA mensageiro dos oncogenes E6 e E7, diminuindo a atividade do viral e a transformação celular.

Poucos ensaios clínicos foram realizados usando HDACi para câncer cervical, mas alguns estudos envolvendo associação de fármacos parecem ser promissores. O HDACi apresenta uma atividade sinérgica com os fármacos utilizados no tratamento para câncer. A combinação é efetiva devido ao mecanismo das HDACs, que por meio da hiperacetilação da estrutura da cromatina, torna o DNA mais acessível aos quimioterápicos convencionais, aumentando assim a eficácia terapêutica dos mesmos. Como os medicamentos são caros e causam muitos efeitos colaterais, o tratamento em associação apresenta a possibilidade de resultados mais satisfatórios, considerando a diminuição dos efeitos colaterais devido à dose terapêutica inferior, diminuindo assim a toxicidade de ambos e promovendo uma qualidade de vida melhor a paciente.

Os estudos de HDACs no tratamento de câncer são bem promissores e tem bastante embasamento científico para acreditar que é uma boa estratégia para combater o câncer cervical associado ao HPV.

11. REFERÊNCIAS

ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula** [recurso eletrônico]; tradução: [Ardala Elisa Breda Andrade. et al.]; revisão técnica: Ardala Elisa Breda Andrade, Cristiano Valim Bizarro, Gaby Renard. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

ALCAIN, F.J.; Villalba, J.M. Sirtuin inhibitors. **Expert Opin. Ther. Pat.**, 19, 283–294, 2009.

ANANTHARAJU, P. G.; REDDY, D.B.; PADUKUDRU, M. A. et al. “Induction of Colon and Cervical Cancer Cell Death by Cinnamic Acid Derivatives Is Mediated through the Inhibition of Histone Deacetylases (HDAC).” **PLoS ONE** v. 12, n. 11, p. 1–23, 2017.

ANDRADE, P.A. **Inibidor de histona deacetilase (HDACi) como possível radiosensibilizante em linhagens celulares de glioblastoma pediátrico.** Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

ARALDI, R.P.; ASSAF, S.M.R.; CARVALHO, R.F. et al. Papillomaviruses: a systematic review. **Genetics and Molecular Biology**, v. 40, n. 1, p. 1-21, 2017.

BANERJEE, N.S.; MOORE, D.W.; BROKER, T.R.; CHOW, L.T. Vorinostat, a pan-HDAC inhibitor, abrogates productive HPV-18 DNA amplification. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 115, E11138–E11147, 2018.

BANERJEE, S.; ADHIKARI, N.; AMIN, S.A.; JHA, T. Histone deacetylase 8 (HDAC8) and its inhibitors with selectivity to other isoforms: an overview. **Eur. J. Med. Chem.** v. 164, p. 214–240, 2018.

BARBOSA, M. S.; EDMONDS, C.; FISHER, C.; SCHILLER, J. T.; LOWY, D. R.; VOUSDEN, K. H. The region of the HPV E7 oncoprotein homologous to adenovirus E1a and SV40 large T antigen contains separate domains for Rb binding and casein kinase II phosphorylation. **EMBO J.** v. 9, p. 153–160, 1990. doi: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb08091.x.

BECHTOLD, V.; BEARD, P.; RAJ, K. Human papillomavirus type 16E2 protein has no effect on transcription from episomal viral DNA. **J Virol.** v. 77, p. 2021-8, 2003.

BERNARD, H.-U. et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* v. 401, p. 70–79, 2010.

BLAHETA, R.A.; NAU, H.; MICHAELIS, M. et al. Valproate and valproate-analogues: potent tools to fight against cancer. **Curr Medic Chem**, v. 9, p. 1417–1433, 2002.

BORA-TATAR, G.; DAYANGAÇ-ERDEN, D.; AYHAN S. DEMIR, A.S.; SEVIM DALKARA, S. et al. "Molecular Modifications on Carboxylic Acid Derivatives as Potent Histone Deacetylase Inhibitors: Activity and Docking Studies." **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v.17, n. 14, p. 5219–5228, 2009.

BORUTINSKAITE, VV.; NAVAKAUSKIENE, R.; MAGNUSSON, K.E. Retinoic acid and histone deacetylase inhibitor BML-210 inhibit proliferation of human cervical cancer HeLa cells. **Annal NY Acad Sci**, v. 1091, p. 346–355, 2006.

BOTS, M.; JOHNSTONE, R. W. Rational combinations using HDAC inhibitors. *Clin Cancer Res* v. 15, p. 3970–3977, 2009. 1158/1078-0432.CCR-08-2786.

BOYER, S. N.; WAZER, D. E.; BAND, V. E7 protein of human Papillomavirus 16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin-proteasome pathway. **Cancer Res.** v. 56, p. 4620–4624, 1996.

BRADNER, J.E.; WEST, N.; GRACHAN, M.L.; GREENBERG, E.F.; HAGGARTY, S.J.; WARNOW, T.; MAZITSCHKEK, R. Chemical phylogenetics of histone deacetylases. **Nat. Chem. Biol.**, v. 6, p. 238–243, 2010.

BUCK, C.; DAY, P.; TRUS, B. The papillomavirus major capsid protein L1. **Virology**, v. 445, p. 169-174, 2013.

CAMPO, M. **Bovine papillomavirus**: Papillomavirus research: From natural history to vaccine and beyond. Norfolk: Caister Academic Press, 2006. p. 373- 387.

CANDIDO, E.P.M.; REEVES, R.; DAVIE, J.R. Sodium butyrate inhibits histone deacetylation in cultured cells. **Cell**, v. 14, p. 105–113, 1978.

CHAPMAN, A.; KEANE, P.E.; MELDRUM, B.S. et al. Mechanism of anticonvulsant action of valproate. **Prog Neurobiol**, v. 19, p. 315–59, 1982.

CHATTERJEE, K.; MUKHERJEE, S.; VANMANEN, J. Probal Banerjee, and Jimmie E. Fata. “Dietary Polyphenols, Resveratrol and Pterostilbene Exhibit Antitumor Activity on an HPV E6-Positive Cervical Cancer Model: An in Vitro and in Vivo Analysis.” **Frontiers in Oncology**, v. 9, May, p. 1–12, 2019.

CHOY, E.; FLAMAND, Y.; BALASUBRAMANIAN, S.; BUTRYNSKI, J.E.; DAVID, C. et al. “Phase 1 Study of Oral Abexinostat, a Histone Deacetylase Inhibitor, in Combination with Doxorubicin in Patients with Metastatic Sarcoma.” **Cancer**, v. 121, n. 8, p. 1223–1230, 2015.

CHUNG, Y.L.; WANG, A.J.; YAO, L.F. Antitumor histone deacetylase inhibitors suppress cutaneous radiation syndrome: implications for increasing therapeutic gain in cancer radiotherapy. **Mol Cancer Ther**, v. 3, p. 317–325, 2004.

DARKIN-RATTRAY, S.J.; GURNETT, A.M.; MYERS, R.W. et al. Apicidin: a novel antiprotozoal agent that inhibits parasite histone deacetylase. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 93, p. 13143–13147, 1996.

CLAYTON, E.; DOUPÉ, D.P.; KLEIN, AM.; WINTON, D.J. et al. A single type of progenitor cell maintains normal epidermis. **Nature**. v. 446, n. 7132, p. 183–189, 2007.

CONTIS-MONTES DE OCA, A.; RODARTE-VALLE, E.; ROSALES-HERNANDEZ, M.C.; ABARCA-ROJANO, E. et al. N-(2'-Hydroxyphenyl)-2-propylpentanamide (OH-VPA), a histone deacetylase inhibitor, induces the release of nuclear HMGB1 and modifies ROS levels in HeLa cells. **Oncotarget** v. 9, p. 33368–33381, 2018.

DAS, D.; SMITH, N.; WANG,X.; MORGAN, I.M. The deacetylase SIRT1 regulates the replication properties of human papiloma virus 16 E1 and E2. **J. Virol.**, v. 91, n. 10, e00102-17. 2017. doi: 10.1128/JVI.00102-17.

DE FREITAS N.L.; DEBERALDINI, M.G.; GOMES, D.; PAVAN, A.R.; SOUSA A.; DOS SANTOS, J.L.; SOARES C.P. Histone deacetylase inhibitors as therapeutic

interventions on cervical cancer induced by Human Papillomavirus. **Frontiers Cell and Developmental**, 2020. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.592868>.

DE RUIJTER, A.J.; VAN GENNIP, A.H.; CARON, H.N.; KEMP, S.; VAN KUILENBURG, A.B. Histone deacetylase (HDACs): characterization of the classical HDAC Family. **Biochem. J.** v. 370, Part 3, p. 737-749, 2003. doi: 10.1042/BJ20021321.

DE VILLIERS, E.-M. et al. Minireview: Classification of papillomaviruses. *Virology* v. 324, p. 17-27, 2004.

DEJLIGBJERG, M.; GRAUSLUND, M.; LITMAN, T.; COLLINS, L.; QIAN, X.; MICHAEL JEFFERS, M. et al. "Differential Effects of Class I Isoform Histone Deacetylase Depletion and Enzymatic Inhibition by Belinostat or Valproic Acid in HeLa Cells." **Molecular Cancer** v. 7, p. 1–12, 2008.

DEUTSCH, E.; COHEN, E.; MOYAL, J.; GREGORC, V. et al. "A Phase 1 Dose-Escalation Study of the Oral Histone Deacetylase Inhibitor Abexinostat in Combination with Standard Hypofractionated Radiotherapy in Advanced Solid Tumors." **Oncotarget** v. 8, n. 34, p. 56199–56209, 2017.

DHANDAYUTHAPANI, S.; MARIMUTHU, P. HÖRMANN, V. et al. 2013. "Induction of Apoptosis in HeLa Cells via Caspase Activation by Resveratrol and Genistein." **Journal of Medicinal Food** v. 16, n. 2, p. 139–146, 2013.

DOMPIERRE, J.P.; GODIN, J.D.; CHARRIN, B.C.; CORDELIERES, F.P.; KING, S.J.; HUMBERT, S. Histone deacetylase 6 inhibition compensates for the transport deficit in Huntington's disease by increasing tubulin acetylation. **J. Neurosci.** v. 27, p. 3571–3583, 2007.

DOORBAR J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. **Clinical Science.** v. 110, p. 525–541. 2006.

EKATERINA DIMITROVA BOJLOVA, WEYN, C.; ANTOINE, M.H.; FONTAINE, V. Extrachromosomal HPV-16 LCR transcriptional activation by HDACi opposed by cellular differentiation and DNA integration. **Oncotarget**, v. 7, n. 46, p. 75526-75538, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.12263.

ERICK DE LA CRUZ-HERNÁNDEZ, PÉREZ-CÁRDENAS, E.; CONTRERAS-PAREDES, A.; CANTÚ, D.; MOHAR, A.; LIZANO, M.; DUEÑAS-GONZÁLEZ, A. The effects of DNA methylation and histone deacetylase inhibitors on human papillomavirus early gene expression in cervical cancer, an in vitro and clinical study. **Virology Journal**, v. 4, n.18, 2007.

FASS, D.M.; KEMP, M.M.; SCHROEDER, F.A.; WAGNER, F.F. et al. Histone Acetylation and Deacetylation. In: MEYERS, R.A. editor. **Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine: Epigenetic Regulation and Epigenomics**. 2nd. ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2012. p. 1-47.

FENG, D.; ZHANG, Y.; ZHOU, J.; MA, R. et al. "Combination of Valproic Acid and ATRA Restores RAR β 2 Expression and Induces Differentiation in Cervical Cancer through the PI3K/Akt Pathway." **Current Molecular Medicine** v. 12 n. 3, p. 342–54, 2012.

FENG, D. et al. "Pwll2 is reactivated by HPV oncoproteins and initiates cell reprogramming via epigenetic regulation during cervical cancer tumorigenesis." **Oncotarget** v. 7, n. 40, p. 64575-64588, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.11810.

FERRARO, C.; CANEDO, M.; OLIVEIRA, S.; CARVALHO, M.; DIAS, E. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. **J Bras Patol Médica e Lab.** v. 47, p. 451-459, 2011.

FINZER, P.; KRUEGER, A.; STÖHR, M.; BRENNER, D.; SOTO U. et al. HDAC inhibitors trigger apoptosis in HPV-positive cells by inducing the E2F-p73 pathway. **Oncogene**. v. 23, p. 4807-17, 2004.

FINZER, P.; KUNTZEN, C.; SOTO, U.; ZUR HAUSEN, H. Inhibitors of histone deacetylase arrest cell cycle and induce apoptosis in cervical carcinoma cells circumventing human papillomavirus oncogene expression. **Oncogene**, v. 20, p. 4768–4776, 2001.

FUJIKI, HIROTA; EISABURO SUEOKA; TATSURO WATANABE; MASAMI SUGANUMA. "Synergistic Enhancement of Anticancer Effects on Numerous Human Cancer Cell Lines Treated with the Combination of EGCG, Other Green Tea Catechins, and Anticancer Compounds." **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology** v.141, n. 9, p. 1511–22, 2015.

GARCÍA-VALLVÉ, S.; ALONSO, A.; BRAVO, I. Papillomaviruses: Different genes have different histories. **Trends Microbiol** v. 13, p. 514-521, 2005.

GIULIANO, A.R.; LEE, J.H.; FULP, W. et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. **Lancet** published on line March 1, 2011.

GRAY, J.; CUBITT, C.L.; S. ZHANG, S. A. Chiappori, Combination of HDAC and topoisomerase inhibitors in small cell lung cancer. **Cancer Biol. Ther.** v. 13, p. 614–622, 2012. cbt.19848.

GU, W.; ROEDER, R.G. Activation of p53 sequence-specific DNA binding by acetylation of the p53C-terminal domain. **Cell** (Cambridge, MA), v. 90, p. 595–606, 1997.

GUIA PRÁTICO SOBRE O HPV. Guia de perguntas e respostas para o Profissional de Saúde. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Coordenação geral do programa nacional de imunização. **Revista eletrônica**. Brasília, fev. 2014.

GUPTA, S.M.; MANIA-PRAMANIK, J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. **Journal of biomedical science**, v. 26, n. 1, p. 28, 2019.

HAIGIS, M.C.; SINCLAIR, D.A. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. **Annu. Rev. Pathol.Mech. Dis.**, v. 5, p. 253–295, 2010.

HE, H.; LIU, X.; WANG, D.; WANG, Y.; LIU, L.; ZHOU, H.; LUO, X.; WANG, N.; JI, B.; LUO, Y.; ZHANG, T. SAHA inhibits the transcription initiation of HPV18 E6/E7 genes in HeLa cervical cancer cells. **Gene**. v. 553, n. 2, p. 98-104, 2014. doi: 10.1016/j.gene.2014.10.007.

HERFS, M.; YAMAMOTO, Y.; LAURY, A. et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. **Proceedings of the National Academy of Sciences** of the United States of America. 2012 Jun;v. 109, v. 26, p. 10516-10521, 2012.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde (2019-2020). Perguntas frequentes sobre HPV e câncer de colo uterino. Site oficial do governo. <inca.gov.br> acessado em 2020.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Atlas online de incidência e mortalidade. 2021b.

INCA. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. 6. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Ministério da saúde. Ações de controle e tratamento para câncer cervical. 2021. Última atualização dia 25/06/2021, 14h53. <<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/acoes-de-controle/tratamento>>.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da saúde. Conceito e magnitude do câncer de colo de útero. 2021. <<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/conceito-e-magnitude>> acessado em 2021.

INSINGA RP, DASBACH, E.J.; ELBASHA, E.H.; LIAW, KL, BARR, E. Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**. v. 16, n. 4, p. 709–715, 2007.

JIN, KE LONG; JEONG YEOL PARK; EUN JOO NOH; KWANG LAE HOE; JOO HAK LEE; JONG HYEOK KIM. “The Effect of Combined Treatment with Cisplatin and 51 Histone Deacetylase Inhibitors on HeLa Cells.” **Journal of Gynecologic Oncology** v. 21, n.4, p. 262–68, 2010.

KEDHARI SUNDARAM, MADHUMITHA, ARIF HUSSAIN, SHAFIUL HAQUE, RITU RAINA, AND NAZIA AFROZE. “Quercetin Modifies 5’CpG Promoter Methylation and Reactivates Various Tumor Suppressor Genes by Modulating Epigenetic Marks in Human Cervical Cancer Cells.” **Journal of Cellular Biochemistry** v.120, n. 10, p. 18357–69, 2019.

KIM, SOYOUNG, JAE KU KANG, YONG KEE KIM, DONG WAN SEO, et al. “Histone Deacetylase Inhibitor Apicidin Induces Cyclin E Expression through Sp1 Sites.” **Biochemical and Biophysical Research Communications** v.342, n.4, p. 1168–73, 2006.

KLEIN, B.J.; LALONDE, M.E.; COTE, J.; YANG, X.J.; KUTATELADZE, T.G. Crosstalk between epigenetic readers regulates the MOZ/MORF/HAT complexes. **Epi genetics** v. 9, p. 186–193, 2014.

KORI, Y.; SIDOLI, S.; YUAN, Z.F.; LUND, P.J.; ZHAO, X.L.; GARCIA, B.A. Proteome-wide acetylation dynamics in human cells. **Sci. Rep.** v.7, 2017.

LEE, S. J.; HWANG, S. O.; NOH, E.J. Transactivation of Bad by Vorinostat Induced Acetylated P53 Enhances Doxorubicin-Induced Cytotoxicity in Cervical Cancer Cells. **Experimental and Molecular Medicine** v. 46, n. 2, e76-8, 2014.

LEONI, F.; ZALIANI, A.; BERTOLINI, G.; PORRO, G.; PAGANI, P.; POZZI, P. et al. The antitumor histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid exhibits antiinflammatory properties via suppression of cytokines. **Proc. Natl Acad. Sci. USA**, v.99, p. 2995–3000, 2002.

LETO, M.G.P.; Santos Jr, G.F.; Porro, A.M. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **An Bras Dermatol**. v.86, n. 2, p. 306-17, 2011.

LIU, S.; CHANG, W. et al. The function of histone acetylation in cervical cancer development. **Bioscience reports**, v. 39, n.4, BSR20190527, 2019.

MARCHION, D.; MÜNSTER, P. Development of histone deacetylase inhibitors for cancer treatment. **Expert Rev Anticancer Ther**, v.7, p. 583-98, 2007.

MCINTYRE, M. C.; FRATTINI, M. G.; GROSSMAN, S. R.; LAIMINS, L. A. Human papillomavirus type 18 E7 protein requires intact Cys-X-X-Cys motifs for zinc binding, dimerization, and transformation but not for Rb binding. **J. Virol.** v. 67, p. 3142–3150, 1993.

MILLER et al. A Mathematical Model of Cell Cycle Dysregulation Due to Human Papillomavirus Infection. **Bull Math Biol.** v.79, n. 7, p.1564–1585, 2018.

MS. Guia prático sobre o HPV – Guia de perguntas e respostas para o Profissional de Saúde. Ministério da Saúde – Secretaria de vigilância em saúde. Coordenação geral do programa nacional de imunização. **Revista eletrônica.** Brasília, fev. 2014.

MUNSTER, P.N.; MARCHION, D.C.; BICAKU, E. et al. Phase I trial of the histone deacetylase inhibitor, valproic acid and the topoisomerase II inhibitor, epirubicin: a clinical and translational study. **J Clin Oncol**, 2005 ASCO Annual.

NEGMELDIN, A.T.; KNOFF, J.R.; PFLUM, M.K.H. The structural requirements of histone deacetylase inhibitors: C4-modified SAHA analogs display dual HDAC6/HDAC8 selectivity. **Eur. J. Med. Chem.** v. 143, p. 1790–1806, 2018.

NELSON, K. M.; DAHLIN, J. L.; BISSON, J.; GRAHAM, J. et al. “The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin.” **Journal of Medicinal Chemistry** v. 60, n. 5, p. 1620–37, 1027.

NEVEU, G.; CASSONNET, P.; VIDALAIN, P. O.; ROLLOY, C.; MENDOZA, J.; JONES, L. et al. Comparative analysis of virus–host interactomes with a mammalian high-throughput protein complementation assay based on *Gaussia princeps* luciferase. **Methods** v. 58, p. 349–359, 2012. doi: 10.1016/j.ymeth.2012.07.029.

NOLAN, L.; JOHNSON, P.W.; GANESAN, A.; PACKHAM, G.; CRABB, S.J. Will histone deacetylase inhibitors require combination with other agents to fulfil their therapeutic potential? **Br J Cancer** v. 99, p. 689–694, 2008.

NOMINE, Y.; MASSON, M.; CHARBONNIER, S.; ZANIER, K.; RISTRANI, T.; DERYCKERE, F. et al. Structural and functional analysis of E6 oncoprotein: insights in the molecular pathways of human papillomavirus-mediated pathogenesis. **Mol. Cell** v.21, p. 665–678, 2006.

NORIYUKI, TAKAI et al. Novel Chemotherapy using Histone Deacetylase Inhibitors in Cervical Cancer- REVIEW. **Asian Pacific J Cancer Prev**, v.12, p. 575-580, 2019.

OTT, M.; GOGVADZE, S.; ZHIVOTOVSKY, O.B. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis* v. 12, p. 913–922, 2007.

OZAKI, K.; KISHIKAWA, F.; TANAKA, M.; T. SAKAMOTO, T. Histone deacetylase inhibitors enhance the chemosensitivity of tumor cells with cross-resistance to a wide range of DNA-damaging drug. *Cancer Sci* v. 99, p. 376–384, 2008.

PAL, A.; KUNDU, R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. **Front. Microbiol.** v.10, p. 3116, 2000.

PARKIN, D.M.; PISANI, P.; FERLAY, J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. **Int J Cancer**, v. 80, p. 827-41, 1999.

PFLAUM, J.; SCHLOSSER, S.; MULLER, M. P53 family and cellular stress responses in cancer. **Front. Oncol.** v. 4, p. 285, 2014.

PINHO, A.A. et al. Prevenção do câncer de colo do útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste de Papanicolaou. **Rev. bras. saúde matern. infant.**, Recife, v. 3, n.1, p. 95-112, jan. - mar., 2003.

PLUMB, J. A.; FINN, P.W.; WILLIAMS, R. J.; BANDARA, M.J.; ROMERO, R.; “Pharmacodynamic Response and Inhibition of Growth of Human Tumor Xenografts by the Novel Histone Deacetylase Inhibitor PXD101.” **Molecular Cancer Therapeutics** v.2, n. 8, p. 721–28.2003.

PYEON, D.; PEARCE, S. M.; LANK, S.M.; AHLQUIST, P.; LAMBERT, P.E. Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression. **PLoS Pathogens**. v. 5, n. 2, e1000, 318, 2009.

RAMPIAS, T.; SASAKI, C.; PSYRRI, A. Molecular mechanisms of HPV induced carcinogenesis in head and neck. **Oral Oncol** v. 50, p. 356-363, 2013.

RICHARDSON, H.; KELSALL, G.; TELLIER, P.; VOYER, H. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**. v. 12, n. 6, p. 485–490, 2003.

RIES, L.; MELBERT, D.; KRAPCHO, M. et al. **SEER cancer statistics review, 1975-2004**. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2007.

ROSATO, R.R.; ALMENARA, J.A.; GRANT, S. The histone deacetylase inhibitor MS-275 promotes differentiation or apoptosis in human leukemia cells through a process regulated by generation of reactive oxygen species and induction of p21CIP1/WAF1. **Cancer Res**, 63, 3637-45, 2003.

ROTH, S. Y.; DENU, J. M.; ALLIS, C. D. Histone acetyltransferases. **Annu. Rev. Biochem.**, 70, 81–120, 2001.

RUEFLI, A.A, AUSSERLECHNER, M.J.; BERNHARD, D. et al. The histone deacetylase inhibitor and chemotherapeutic agent suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) induces a cell-death pathway characterized by cleavage of Bid and production of reactive oxygen species. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 98, p. 10833-8, 2001.

SANDOR, V.; ROBBINS, A.R.; ROBEY, R. et al. FR901228 causes mitotic arrest but does not alter microtubule polymerization. **Anti-Cancer Drugs**, v.11, p. 445–54, 2000.

SARKAR, R.; APURBA MUKHERJEE, MUKHERJEE, SUTAPA. “Curcumin Augments the Efficacy of Antitumor Drugs Used in Leukemia by Modulation of Heat Shock Proteins via HDAC6.” **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**: Official Organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer, v. 33, n. 3, p. 247–63, 2014.

SCHEFFNER, M.; HUIBREGTSE, J. M.; VIERSTRA, R. D.; HOWLEY, P. M. The HPV16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. **Cell** v.75, p. 495–505, 1993. doi: 10.1016/0092-8674(93)90384-3.

SCHEFFNER, M.; WERNESS, B. A.; HUIBREGTSE, J. M.; LEVINE, A. J.; HOWLEY, P. M. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. **Cell** v. 63, p. 1129–1136, 1990. doi: 10.1016/0092-8674(90)90409-8.

SCHEMIES, J.; UCIECHOWSKA, U.; SIPPL, W.; JUNG, M. NAD⁺-dependent histone deacetylases (sirtuins) as novel therapeutic targets. **Med. Res. Rev.**, v.30, p. 861–889; 2010.

SCHUCK, S.; STENLUND, A. A conserved regulatory module at the C-terminus of the papillomavirus E1 helicase domain controls E1 helicase assembly. **J Virol** v. 89, p.1129-1142, 2015.

SCHWEIGER, M.; YOU, J.; HOWLEY, P. Bromodomain protein 4 mediates the papillomavirus E2 transcriptional activation function. **J Virol** v. 80, p. 4276-4285, 2006.

SEGRE,C.V.; CHIOCCA,S. Regulating the regulators: the posttranslational codemof class I HDAC1 and HDAC2. **J. Biomed. Biotechnol.**, v. 2011, 690848–690862, 2011.

SERRANO, B.; BROTONS, M.; BOSCH, F. X.; BRUNI, L. Epidemiology and burden of HPV related disease. **Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.** v. 47, p. 14–26, 2017.

SHAHBAZIAN, M.D.; GRUNSTEIN, M. Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation. **Annu. Rev. Biochem.** 76, 75–100, 2007.

SHANKAR, SHARMILA; GYANENDRA, SINGH; RAKESH K SRIVASTAVA. “Department of Biochemistry, University of Texas Health Science Center at Tyler, Tyler, Texas, USA 75703.” **Frontiers in Bioscience** v.12, p. 4839–54, 2007.

SHIN, H.J.; DECOTIIS, J.; GIRON, M. Histone deacetylase classes I and II regulate Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus reactivation. **J Virol.** v. 88, p. 1281-92, 2014.

SMITH, J.S.; LINDSAY, L.; HOOTS, B.; KEYS, J. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. **Int J Cancer.** v. 121, n. 3, p. 621-32, 2007.

STUMBAR, S.E.; STEVENS, M.; FELD, Z. Cervical Cancer and Its Precursors: A Preventative Approach to Screening, Diagnosis, and Management. **Prim Care.** Mar; v. 46, n. 1, p. 117-134, 2019.

SUN, Y.; SHENG, Z.; MA, C. et al. Combining genomic and network characteristics for extended capability in predicting synergistic drugs for cancer. **Nat Commun** v. 6, p. 8481, 2015.

SUZUKI, T.; TSUCHIYA, K. et al. Synthesis and histone deacetylase inhibitory activity of new benzamide derivatives. **J Medic Chem,** v. 42, p. 3001–3, 1999.

TAKAI, N.; KAWAMATA, N.; GUI, D. et al. Human ovarian carcinoma cells: histone deacetylase inhibitors exhibit antiproliferative activity and potently induce apoptosis. **Cancer,** v. 101, p. 2760–70, 2004.

TAKAI, N.; KOEFFLER, H.P.; NARAHARA, H. Histone deacetylase inhibitors induce growth inhibition, cell cycle arrest and apoptosis in human cervical cancer cells. In 'New Research on Cervical Cancer', Eds Rolland GZ. Nova Science Publishers Inc., Hauppauge, NY, USA. 2007a. p 175–88.

TAKAI, N.; NARAHARA, H. Human endometrial and ovarian cancer cells: histone deacetylase inhibitors exhibit antiproliferative activity, potently induce cell cycle arrest, and stimulate apoptosis. **Curr Med Chem,** 14, 2548–53, 2007b.

TAMBUNAN, U.S.F.; Parikesit, A.A.; Ghifari, A.S.; Satriyanto, C.P. In silico identification of 2-oxo-1,3-thiazolidine derivatives as novel inhibitor candidate of class

II histone deacetylase (HDAC) in cervical cancer treatment. **Arab. J. Chem.** v. 12, p. 272–288, 2019.

TAN, J.; CANG, S.; MA, Y.; PETRILLO, R.L.; LIU, D. Novel histone deacetylase inhibitors in clinical trials as anticancer agents. **J. Hematol. Oncol.**, v.3, n. 5, 2010.

TANNER, K. G.; LANDRY, J.; STERNGLANZ, R.; DENU, J. M. Silent information regulator 2 family of NADdependent histone/protein deacetylases generates a unique product, 1-O-acetyl-ADP-ribose. **Proc. Natl Acad. Sci. USA**, v. 97, p. 14178–14182, 2000.

TAUNTON, J.; HASSIG, C. A.; SCHREIBER, S. L. A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3 p. **Science** (Washington, DC), v. 272, p. 408–411, 1996.

TAVERNA, S.D.; LI, H.; RUTHENBURG, A.J.; ALLIS, C.D.; PATEL, D.J. How chromatin-binding modules interpret. 2007.

TERAO, Y.; NISHIDA, J.; HORIUCHI, S. et al. Sodium butyrate induces growth arrest and senescence-like phenotypes in gynecologic cancer cells. **Int J Cancer**, 94, 257-67, 2001.

TSANKOVA, N.; RENTHAL, W.; KUMAR, A.; NESTLER, E.J. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 8, p. 355–367, 2007.

TSUJI, N.; KOBAYASHI, M.; NAGASHIMA, K.; WAKISAKA, Y.; KOIZUMI, K. A new antifungal antibiotic, trichostatin. **J. Antibiot.** (Tokyo) v. 29, p. 1–6, 1976.

WALLACE, N.; GALLOWAY, D. Manipulation of cellular DNA damage repair machinery facilitates propagation of human papillomaviruses. **Semin Cancer Biol** v. 26, p. 30-42, 2014.

WANG, J.; RODEN, R. L2, the minor capsid protein of papillomavirus. **Virology** v. 445, p. 175-186, 2013.

WARRELL JR, R.P.; HE, L.Z.; RICHON V, et al. Therapeutic targeting of transcription in acute promyelocytic leukemia by use of an inhibitor of histone deacetylase. **J Natl Cancer Inst**, v. 90, p. 1621-5, 1998.

WASIM, L.; CHOPRA, M. Panobinostat induces apoptosis via production of reactive oxygen species and synergizes with topoisomerase inhibitors in cervical cancer cells. **Biomed Pharmacother** v.84, p.1393–1405, 2016.

WASIM, L.; CHOPRA, M. Synergistic anticancer effect of panobinostat and topoisomerase inhibitors through ROS generation and intrinsic apoptotic pathway induction in cervical cancer cells. International Society for Cellular Oncology 2017. Laboratory of Molecular Modeling and Anticancer Drug Development, Dr. B. R. Ambedkar Center for Biomedical Research, University of Delhi, Delhi 110007, India.

WHITE, E. A.; KRAMER, R. E.; TAN, M. J. A.; HAYES, S. D.; HARPER, J. W.; HOWLEY, P. M. Comprehensive analysis of host cellular interactions with human papillomavirus E6 proteins identifies new E6 binding partners and reflects viral diversity. **J. Virol.** v. 86, 13174–13186, 2012a.

WITT, O.; DEUBZER, H. E.; MILDE, T.; OEHME, I. HDAC family: What are the cancer relevant targets? **Cancer Lett.**, v. 277, p. 8–21, 2009.

WOLLEBO, H.S.; BELLIZZI, A.; COSSARI, D.H. Epigenetic regulation of polyomavirus JC involves acetylation of specific lysine residues in NF- κ B p65. **J Neurovirol.** v. 21, p. 679-87, 2015.

WU, S.X.; WANG, L.J.; REN, X.Y. et al. Involvement of retinoblastoma associated protein 48 during photodynamic therapy of cervical cancer cells. **Mol. Med Rep.** v.15, p. 1393–1400, 2017.

XIE, R.; LI, Y.; TANG, P.W.; YUAN, Q.P. Design, synthesis and biological evaluation of novel 2-aminobenzamides containing dithiocarbamate moiety as histone deacetylase inhibitors and potent antitumor agents. **Eur. J. Med. Chem.** v.143, p. 320–333, 2018.

XU, W.; NGO, L.; PEREZ, G, et al. Intrinsic apoptotic and thioredoxin pathways in human prostate cancer cell response to histone deacetylase inhibitor. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.103, p.15540-5, 2006.

YANG, Q.L.; YANG, Y.Q.; ZHOU, N.X.; TANG, K.X.; LAU, W.B.; LAU, B. et al. Epigenetics in ovarian cancer: premise, properties, and perspectives. **Mol. Cancer** v. 17, 2018.

YANG, Y. M.; YANG, Y.; DAI, W.W. “Genistein-Induced Apoptosis Is Mediated by Endoplasmic Reticulum Stress in Cervical Cancer Cells.” **European Review for Medical and Pharmacological Sciences** v. 20, n. 15, p. 3292–96, 2016.

YOU, J. S.; KANG, J.K.; LEE, E.K.; KOH, D.H. et al. “Histone Deacetylase Inhibitor Apicidin Downregulates DNA Methyltransferase 1 Expression and Induces Repressive Histone Modifications via Recruitment of Corepressor Complex to Promoter Region in Human Cervix Cancer Cells.” **Oncogene** v. 27, n. 10, p. 1376–86, 2008.

ZANIER, K.; OULD M'HAMED OULD SIDI, A.; BOULADE-LADAME, C.; ATKINSON, A., et al. Solution structure analysis of the HPV16 E6 oncoprotein reveals a self-association mechanism required for E6-mediated degradation of p53. **Structure** v. 20, p. 604–617, 2012.

ZARDO, G.P.; FARAH, F.P.; MENDES, F.G.; SZ KUSMA, S. Z. Vacina como agente de imunização contra o HPV. Artigo de revisão. *Ciênc. saúde coletiva* v.19, n. 9, Set 2014.

ZHENHUA, L.; BAZZARO, M. et al. Combination of proteasome and HDAC inhibitors for uterine cervical cancer treatment. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 2, January 15, 2009.