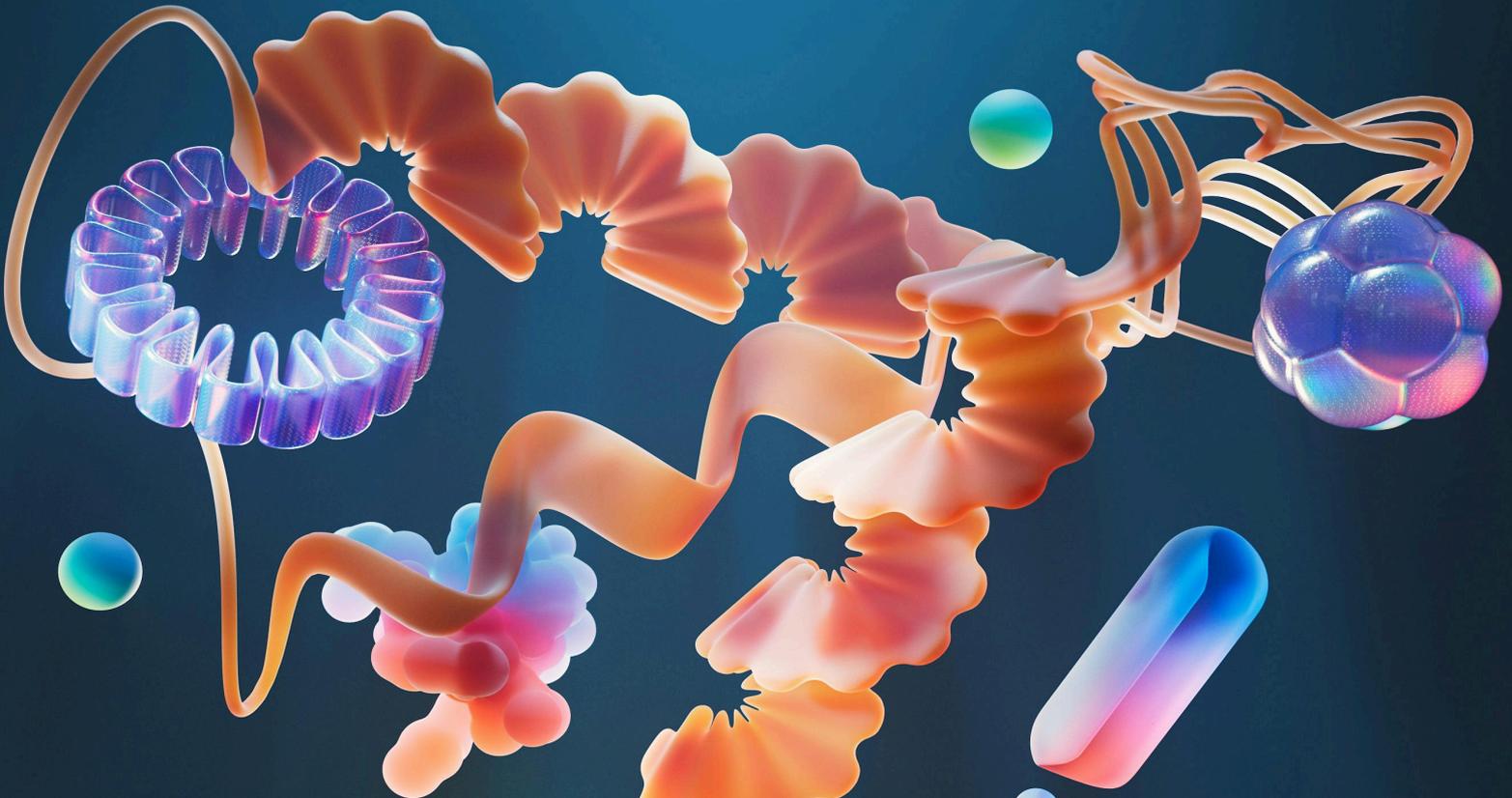


HDAC: LAS GUARDIANAS SILENCIOSAS DE LA EXPRESIÓN GÉNICA



Dra. Mayra Lozano Espinosa

CONAHCyT-Universidad Autónoma

Metropolitana Unidad Cuajimalpa. Departamento
de Ciencias Naturales.

Dr. Avelino Cortés Santiago

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Instituto de Ciencias, Posgrado en Dispositivos
Semiconductores.

Dr. Mauricio Pacio Castillo

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Instituto de Ciencias, Posgrado en Dispositivos
Semiconductores.

Abstract

Histone deacetylases (HDACs) are a group of enzymes that play a crucial role in regulating gene expression by modifying the structure of chromatin. They achieve this by removing acetyl groups from histone proteins, which are the proteins around which DNA is wrapped in the cell nucleus. This process is known as deacetylation.

Their activity is tightly regulated, and their dysregulation can contribute to diseases, making them significant targets for therapeutic intervention.

Keywords: Acetylation, Epigenetics, Gene regulation, Gene expression

Resumen

Las desacetilasas de histonas (HDACs) son un grupo de enzimas que desempeñan un papel crucial en la regulación de la expresión génica al modificar la estructura de la cromatina. Logran esto eliminando grupos acetilo de las proteínas histonas, que son las proteínas alrededor de las cuales el ADN está enrollado en el núcleo celular. Este proceso se conoce como desacetilación. Su actividad está estrictamente controlada, y su desregulación puede contribuir a enfermedades, lo que las convierte en objetivos significativos para la intervención terapéutica.

Palabras clave: acetilación, epigenética, regulación génica, expresión génica

Introducción

Un organismo contiene la información necesaria para la producción de

proteínas vitales para su supervivencia en su genoma. Esta información es heredada y se pasa de una generación a otra. En el material que una célula madre hereda a otra célula se deben considerar varios aspectos epigenéticos y no limitarlos únicamente a la secuencia de nucleótidos de sus genes.

La epigenética, en términos generales, incluye todos los procesos y mecanismos moleculares que afectan la regulación y expresión de los genes, y que, aunque no están codificados en la secuencia de ADN, se heredan entre generaciones. Entre los mecanismos de regulación epigenética más comunes en humanos y otros mamíferos se encuentran la metilación del ADN y, en particular, las modificaciones postraduccionales de las histonas asociadas al ADN, como la fosforilación, metilación y acetilación.

CLASIFICACIÓN DE LAS HDAC

El ADN en las células eucariotas está empaquetado en cromatina, un complejo de ADN y proteínas histonas. Las histonas pueden experimentar varias modificaciones postraduccionales, como acetilación, fosforilación y metilación, que afectan la expresión génica.

La acetilación de las histonas típicamente afloja la estructura de la cromatina, haciendo que el ADN sea más accesible para la transcripción, promoviendo así la expresión génica. Por el contrario, la desacetilación por las HDACs conduce a una estructura de cromatina más condensada, lo que reprime la expresión *génica*¹.

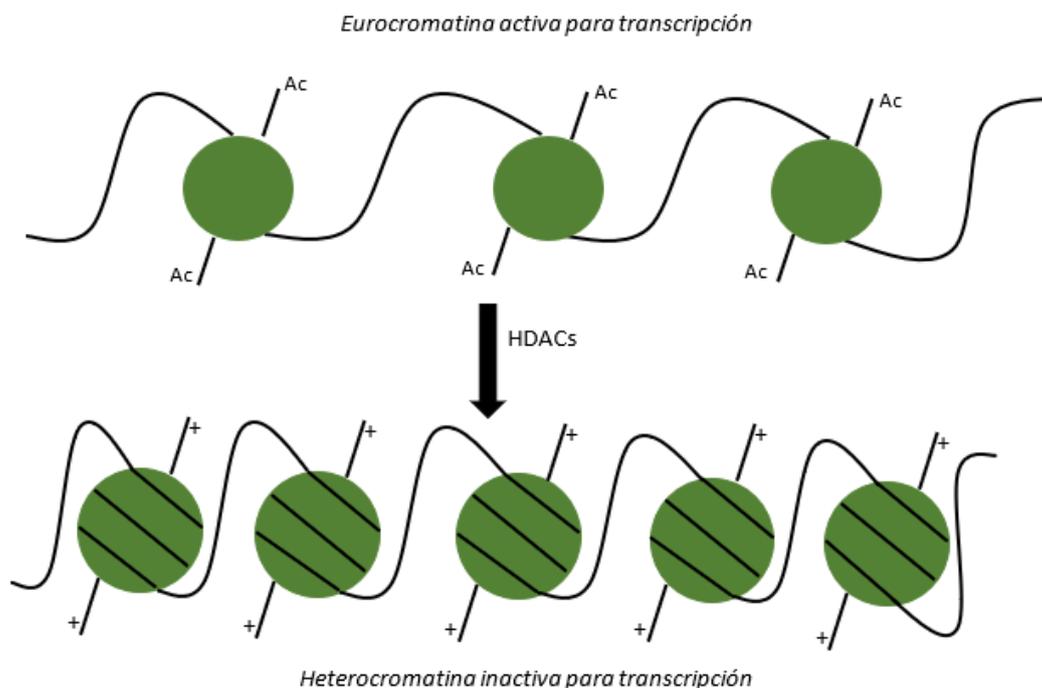


Figura 1: Regulación de la actividad transcripcional por la cromatina. La desacetilación de histonas induce el cierre de la cromatina y la acetilación induce una estructura de cromatina abierta.

Tabla 1. Clasificación de las HDAC: Miembros y Localización Subcelular

| HDAC | Miembros | Localización Subcelular |
|-------------------------------|---|---|
| Clase I | HDAC1 HDAC2 HDAC3 HDAC8 | Principalmente en el núcleo |
| Clase IIa | HDAC4 HDAC5 HDAC7 HDAC9 | Núcleo y citoplasma (translocación nucleocitoplasmática) |
| Clase IIb | HDAC6 HDAC10 | Principalmente en el citoplasma |
| aClase III (Sirtuinas) | SIRT1 SIRT2 SIRT3 SIRT4 SIRT5 SIRT6 SIRT7 | Núcleo, citoplasma y mitocondrias (dependiendo del miembro) |
| Clase IV | HDAC11 | Núcleo y citoplasma |

Las desacetilasas de histonas (HDACs) se clasifican en 2 familias basadas en la arquitectura de su dominio y la dependencia de cofactores: HDACs dependientes de Zn^{2+} y HDACs dependientes de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD).

Las HDACs dependientes de NAD son mejor conocidas como la familia de proteínas sirtuinas. Las HDACs dependientes de Zn^{2+} , que son una parte clásica y significativa de la familia de HDAC, tienen funciones biológicas cruciales.

A partir de esta clasificación podemos encontrar cuatro clases principales, cada una cuenta con un conjunto de miembros y localizaciones subcelulares particulares, tal como se muestra en la *tabla 1*².

Además de conocer la localización subcelular y que miembros pertenecen a cada clase, a las HDACs mostradas en la tabla I también las podemos clasificar según su estructura y función.

Las desacetilasas de histonas de Clase I son enzimas fundamentales en la regulación de la expresión génica. Operan mediante la desacetilación de histonas, lo que condensa la estructura de la cromatina y disminuye la accesibilidad del ADN a la maquinaria de transcripción, reprimiendo así la expresión de genes. Estas enzimas están principalmente involucradas en procesos esenciales como el control del ciclo celular, la apoptosis y la diferenciación celular, todos ellos ocurren en el núcleo.

Estructuralmente, las HDAC Clase I poseen un dominio catalítico central altamente conservado, que incluye un sitio activo con iones de zinc indispensables para su actividad enzimática. Estas enzimas están localizadas en el núcleo celular y suelen estar asociadas a complejos multiprotéicos que les permiten dirigir su acción hacia la desacetilación de histonas y la regulación precisa de la expresión génica.

Las desacetilasas de histonas de Clase II son enzimas cruciales en la regulación de la expresión génica mediante la modificación de la estructura de la cromatina. Estas enzimas remueven grupos acetilo de las histonas, lo que genera una cromatina más condensada y reprime la transcripción génica. Aunque comparten esta función general con otras HDACs, las HDAC de Clase II tienen características estructurales y funcionales que las distinguen.

Además de regular la expresión génica, estas HDACs están involucradas en la translocación nucleocitoplasmática y la desacetilación de proteínas no histonas. Así mismo, esta clase de desacetilasas de histonas se encuentran relacionadas con varias enfermedades, incluidas el cáncer, enfermedades cardíacas y neurodegenerativas.

Las HDAC de Clase II se dividen en las subclases IIa y IIb. Las de la subclase IIa, poseen dominios regulatorios que les permiten moverse entre el núcleo y el citoplasma, facilitando su función en diferentes compartimentos celulares. Por otro lado, las HDAC de

Clase IIb, como HDAC6, contienen dos dominios catalíticos y se encuentran principalmente en el citoplasma, donde desacetilan proteínas no histonas, influyendo en la migración celular y la respuesta al estrés.

Las desacetilasas de histonas de Clase III, conocidas como sirtuinas (SIRT1-7), son un grupo especial de enzimas que se distinguen por su dependencia del NAD⁺ para llevar a cabo su actividad desacetiladora. A diferencia de otras HDACs, las sirtuinas desacetilan no solo histonas, sino también una amplia variedad de proteínas no histonas, lo que las hace cruciales en la regulación de diversos procesos celulares. Estas enzimas desempeñan funciones clave en la regulación de la expresión génica, el metabolismo, la longevidad, la respuesta al estrés, y la regulación de la muerte celular. También están implicadas en la inflamación y el sistema inmune.

Las sirtuinas poseen un dominio catalítico central común, pero su diversidad estructural en los extremos N-terminal y C-terminal les permite localizarse en diferentes partes de la célula, como el núcleo, el citoplasma o las mitocondrias, lo que les confiere una variedad de funciones específicas.

Por su parte, HDAC11, es el único

miembro conocido de las desacetilasas de histonas de Clase IV, es una enzima que comparte propiedades con las HDACs de Clase I y Clase II, pero se distingue por sus funciones y características específicas.

Esta enzima está implicada en la regulación de la expresión génica, la modificación de proteínas no histonas, la regulación de la apoptosis, y en la función del sistema inmune y el metabolismo.

Estructuralmente, HDAC11 posee un dominio catalítico similar al de otras HDACs y cuenta con dominios adicionales que facilitan su interacción con otras proteínas y su localización dentro de la célula. HDAC11 se diferencia de otras HDACs por su regulación específica del sistema inmunológico, su implicación en el metabolismo lipídico, y su papel en la neuroprotección y la oncología, lo que lo convierte en una enzima clave en varios procesos celulares únicos.

La tabla 2 compara las características estructurales y funciones asociadas de las diferentes clases de HDAC, destacando su papel en la regulación de la expresión génica y otros procesos *celulares*³.

Tabla 2. Comparación de las características estructurales y funciones de las HDAC

| Clase de HDAC | Características Estructurales | Función Principal | Otros Procesos Asociados |
|-----------------|---|--|---|
| I | <p>Dominio catalítico conservado con un sitio activo que contiene iones de zinc.</p> <p>Bolsillo de unión para colas de histonas acetiladas.</p> | Regulación de la transcripción génica a través de la desacetilación de histonas | <p>Control del ciclo celular</p> <p>Regulación de la apoptosis y diferenciación celular</p> |
| II | <p>Ila</p> <p>Dominios regulatorios en N-terminal y C-terminal.</p> <p>Capacidad de translocarse entre el núcleo y el citoplasma, regulada por fosforilación.</p> | Regulación de la expresión génica | <p>Translocación nucleocitoplasmática</p> <p>Interacción con proteínas no histonas (ej. HDAC6)</p> |
| | <p>Iib</p> <p>Dos dominios catalíticos de desacetilasa (ej. HDAC6).</p> <p>Estructura única que permite la desacetilación de histonas y proteínas no histonas.</p> | | <p>Regulación del citoesqueleto.</p> <p>Migración celular.</p> <p>Degradación de proteínas a través de la autofagia.</p> |
| Sirtuinas (III) | <p>Dependencia de NAD⁺ para la actividad desacetiladora.</p> <p>Dominio catalítico central común.</p> <p>Diversidad en extremos N-terminal y C-terminal.</p> | Regulación de la expresión génica, metabolismo (ej. SIRT1, SIRT6, SIRT3) y la regulación de la muerte celular. | <p>Respuesta al estrés y longevidad</p> <p>Regulación de la muerte celular y supervivencia</p> <p>Inflamación</p> |
| IV | <p>Dominio catalítico similar a otras HDACs.</p> <p>Dominios adicionales para la interacción con otras proteínas y localización celular.</p> <p>Homología con HDACs Clase I y II.</p> | Regulación de la expresión génica a través de la desacetilación de histonas | <p>Modificación de proteínas no histonas.</p> <p>Regulación de la apoptosis, control de proliferación celular.</p> <p>Afecta el sistema inmune</p> <p>Modulación del metabolismo.</p> |

RELEVANCIA TERAPEÚTICA

Las HDACs de Clase I tienen una gran relevancia terapéutica debido a su papel clave en la represión de genes importantes, como los genes supresores de tumores, y en la regulación del ciclo celular. Su capacidad para controlar la expresión génica y modificar la estructura de la cromatina las convierte en dianas atractivas para el desarrollo de tratamientos contra el cáncer. Los inhibidores de HDACs (HDACi) permiten la reactivación de genes supresores de tumores, induciendo apoptosis y deteniendo la proliferación celular, lo que ha demostrado ser efectivo en cánceres como leucemias, linfomas y carcinomas sólidos. Los HDACi ya están aprobados para ciertos tratamientos oncológicos, como el vorinostat y el romidepsin en linfomas, y se están estudiando para otros tipos de cáncer. Es importante mencionar, que su potencial terapéutico no se limita a la oncología, ya que hay investigaciones que sugieren que la inhibición de estas enzimas podría restaurar el equilibrio inmunológico y aliviar trastornos inflamatorios crónicos⁴.

La combinación de HDACi con otras terapias, como la quimioterapia y la inmunoterapia, ha mostrado mejorar los resultados en el tratamiento de cáncer, resaltando su relevancia no solo en la monoterapia, sino como parte de estrategias terapéuticas combinadas.

Las HDACs de Clase II regulan tanto la cromatina como proteínas no histonas, y tienen la capacidad de translocarse entre el núcleo y el citoplasma, lo que les

permite participar en diversos procesos celulares. Son objetivos terapéuticos en desarrollo para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades debido a su amplio papel en la regulación de funciones celulares. La inhibición específica de estas HDACs podría ofrecer nuevas estrategias terapéuticas para tratar enfermedades cardíacas, incluyendo la hipertrofia y la insuficiencia cardíacas, al modular la expresión de genes implicados en la función cardíaca. Se ha observado que contar con inhibidores selectivos de HDACs de clase II pueden tener efectos neuroprotectores al influir en la estabilidad de proteínas clave y en la función neuronal, lo anterior, proporciona un enfoque potencial para el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson.

Las sirtuinas (HDAC clase III) son cruciales en la regulación de procesos celulares como envejecimiento, metabolismo, inflamación y supervivencia celular. SIRT1, SIRT3 y SIRT6 son clave en la longevidad, la reparación del ADN y la reducción del daño oxidativo, lo que las convierte en objetivos terapéuticos prometedores en enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como Alzheimer y Parkinson. También regulan el metabolismo energético, siendo SIRT1 relevante para el tratamiento de enfermedades metabólicas como diabetes tipo 2 y obesidad. En el campo oncológico, las sirtuinas tienen un papel dual, ya que pueden suprimir o favorecer el crecimiento tumoral, lo que ha motivado la investigación de moduladores específicos para tratar el cáncer.

HDAC11 único miembro de la Clase IV, desempeña un papel clave en la regulación de diversos procesos celulares, lo que le otorga un interés terapéutico significativo.

Su capacidad para modular el sistema inmunológico lo convierte en un objetivo prometedor en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, ya que regula la producción de citocinas proinflamatorias y controla la diferenciación de células T reguladoras, fundamentales para mantener la homeostasis inmunológica. Así mismo, HDAC11 ha demostrado ser un mediador crucial en la proliferación y supervivencia celular, lo que sugiere su potencial como blanco terapéutico en oncología. La inhibición de HDAC11 reduce la proliferación celular y favorece la apoptosis en varios tipos de cáncer, incluyendo linfomas y leucemias. Además, su capacidad para desacetilar proteínas no histonas, que influyen en la señalización celular, añade una capa de complejidad a su función reguladora, abriendo nuevas vías para su uso en tratamientos dirigidos. Por último, su papel neuroprotector lo convierte en

una diana terapéutica atractiva para enfermedades neurodegenerativas, lo que refuerza aún más su relevancia en la medicina moderna.

Lo anterior nos permite ver que cada clase de HDAC tiene implicaciones terapéuticas específicas, lo que hace que sean objetivos clave para el desarrollo de nuevos tratamientos en el cáncer, enfermedades metabólicas, neurodegenerativas e inmunológicas.

Es importante mencionar que las HDACs también tienen como objetivo proteínas no histonas, como factores de transcripción, moléculas de señalización y otras proteínas involucradas en procesos celulares. Esto amplía su papel más allá de la expresión génica para incluir funciones como la estabilidad de proteínas, la interacción proteína-ADN y la señalización celular.

La tabla 3 proporciona una visión general de la relevancia terapéutica de las diferentes clases de HDAC en el contexto de diversas enfermedades y tratamientos potenciales.

Tabla 3. Relevancia Terapéutica de las clases de HDAC

| Clase de HDAC | Funciones Principales | Relevancia Terapéutica | Áreas Terapéuticas |
|-----------------------|--|--|---|
| Clase I | <p>Represión de genes clave, incluyendo genes supresores de tumores.</p> <p>Regulación del ciclo celular.</p> | <p>Objetivo para el tratamiento de cánceres.</p> <p>Inhibidores de HDACs (HDACi) pueden reactivar genes suprimidos, inducir apoptosis y detener la proliferación celular.</p> | <p>Tratamiento de diferentes tipos de cáncer.</p> |
| Clase II | <p>Regulación de la cromatina y proteínas no histonas.</p> <p>Translocación entre núcleo y citoplasma.</p> | <p>Desarrollo de inhibidores específicos para tratamiento de enfermedades cardíacas y neurodegenerativas.</p> <p>Efectos neuroprotectores y modulación de la función cardíaca.</p> | <p>Cáncer</p> <p>Enfermedades cardíacas (hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca)</p> <p>Enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson).</p> |
| Clase III (Sirtuinas) | <p>Regulación de procesos de envejecimiento, metabolismo, cáncer y enfermedades neurodegenerativas.</p> <p>Dependencia de NAD⁺ para su función.</p> | <p>Objetivo para terapias en enfermedades relacionadas con el envejecimiento, metabolismo y neurodegeneración.</p> <p>Regulación de la respuesta al estrés y longevidad celular.</p> | <p>Envejecimiento</p> <p>Metabolismo</p> <p>Cáncer</p> <p>Enfermedades neurodegenerativas.</p> |
| Clase IV (HDAC11) | <p>Regulación del sistema inmune, metabolismo y expresión génica.</p> <p>Funciones distintivas y únicas.</p> | <p>Potencial terapéutico en la modulación del sistema inmune y metabolismo.</p> <p>Áreas de investigación emergentes.</p> | <p>Sistema inmune</p> <p>Metabolismo</p> <p>Expresión génica.</p> |

CONCLUSIÓN

Las características y funciones de las HDAC, desde su capacidad para remodelar la cromatina hasta su influencia en la expresión génica y la regulación de proteínas no histonas, subrayan su papel central en numerosos procesos celulares críticos.

Esta versatilidad funcional no solo las hace esenciales para el mantenimiento de la homeostasis celular, sino que también las posiciona como objetivos terapéuticos de gran relevancia. Al intervenir en procesos clave como la proliferación celular, la apoptosis, y la respuesta al estrés, las HDAC están directamente implicadas en la etiología de diversas enfermedades, incluyendo el cáncer, trastornos metabólicos, y enfermedades neurodegenerativas. Por ello, la comprensión detallada de sus mecanismos de acción no solo proporciona una base sólida para la investigación biomédica, sino que también abre nuevas vías para el

desarrollo de terapias innovadoras que puedan modificar de manera efectiva estas rutas patológicas.

Referencias

- [1] King, J., Patel, M., & Chandrasekaran, S. (2021). Metabolism, HDACs, and HDAC inhibitors: A systems biology perspective. *Metabolites*, 11(11), 792. <https://doi.org/10.3390/metabo11110792>
- [2] Marks, P. A., & Xu, W. S. (2009). Histone deacetylase inhibitors: Potential in cancer therapy. *Journal of Cellular Biochemistry*, 107(4), 600-608. <https://doi.org/10.1002/jcb.22185>
- [3] Yang, X.-J., & Seto, E. (2008). The Rpd3/Hda1 family of lysine deacetylases: From bacteria and yeast to mice and men. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(3), 206-218. <https://doi.org/10.1038/nrm2346>
- [4] West, A. C., & Johnstone, R. W. (2014). New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *Journal of Clinical Investigation*, 124(1), 30-39. <https://doi.org/10.1172/JCI69738>