

JOANNA BUJAK

PATRYCJA KOPYTKO

Katedra i Zakład Fizjologii

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

e-mail: joanna.bujak@pum.edu.pl

## CZY GARCINOL MOŻE OKAZAĆ SIĘ SKUTECZNYM LEKIEM EPIGENETYCZNYM?

## CAN GARCINOL BE AN EFFECTIVE EPIGENETIC DRUG?

## STRESZCZENIE

EPIGENETYKA jest szybko rozwijającym się działem współczesnej biologii molekularnej. Zmiany epigenetyczne obejmują nabyte i dziedziczne modyfikacje chromatyny, regulujące ekspresję i funkcję genów, bez wpływu na sekwencję DNA. Modyfikacje te powstają na skutek obróbki biochemicznej nici DNA lub białek histonowych. Proces acetylacji i deacetylacji białek histonowych ma istotny wpływ na kondensację chromatyny. Acetylacja białek histonowych jest katalizowana przez acetylotransferazy histonów (HAT, ang. histone acetyltransferase), natomiast za usunięcie grup acetylowych z reszt lizynowo-argininowych odpowiadają deacetylazy histonów (HDAC, ang. histone deacetylase). Podczas acetylacji białek histonowych chromatyna jest aktywna transkrypcyjnie, natomiast deacetylacja powoduje jej inaktywację. Wykazano pozytywną korelację poziomu HAT z inicjacją nowotworzenia. Zablockowanie aktywności HAT może okazać się atrakcyjnym celem terapii chorób onkologicznych. Substancja zdolna do aktywacji lub inhibicji enzymów kształtujących wzór epigenetyczny komórek zyskała miano leku epigenetycznego. Największym zainteresowaniem cieszą się substancje odpowiadające za zahamowanie aktywności deacetylazy histonowej oraz inhibitory acetylotransferazy histonowej. Jednym z inhibitorów acetylotransferazy histonowej (HATi) jest garcinol. Garcinol jest substancją pochodzenia naturalnego, wykorzystywaną w wielu badaniach onkolo-

gicznych, a jego skuteczność została potwierdzona w wielu badaniach *in vitro* i *in vivo*. W niniejszej pracy skupiono się na omówieniu garcinolu, jako leku wykorzystywanego w terapii chorób nowotworowych. Wykazano, że garcinol może kontrolować ekspresję genów odpowiedzialnych za regulację cyklu komórkowego oraz apoptozy. Dodatkowo substancja ta może powodować różnicowanie komórek nowotworowych i uwrażliwiać je na standardową terapię. Wykorzystanie leków epigenetycznych w leczeniu chorób nowotworowych stanowi atrakcyjną alternatywę, ze względu na ich mniejszą toksyczność i wysoką skuteczność.

SŁOWA KLUCZOWE: epigenetyka, acetylotransferazy histonowe, leki epigenetyczne, nowotwór.

## ABSTRACT

EPIGENETICS is a fast growing branch of modern molecular biology. Epigenetic changes include acquired and heritable chromatin modifications, regulating the expression and function of the genes, without affecting the DNA sequence. These modifications are due to the biochemical processing of DNA strands or histone proteins. The acetylation and deacetylation of histone proteins has a significant effect on chromatin condensation. Acetylation of histone proteins is catalysed by histone acetyltransferases (HAT), but the removal of acetyl groups from lysine-arginine residues corresponds to histone deacetylases (HDAC). During the

acetylation of histone proteins, chromatin is active in transcription, whereas deacetylation results in its inactivation. The elevated HAT level has been shown to correlate with the cancer development and progression of leukemia, colorectal, breast and prostate cancer. Blocking HAT activity may prove to be an attractive target for the treatment of oncological diseases. A substance capable of activating or inhibiting the enzymes that shape the epigenetic state of cells has been known as an epigenetic drug. Histone deacetylase inhibitors and histone acetyltransferase inhibitors are of great interest. Garcinol is one of the histone acetyltransferase inhibitors (HATi). It is a naturally occurring substance used in many oncological studies and its efficacy has been confirmed in many *in vitro* and *in vivo* studies. This paper focuses on the discussion of garcinol as a drug used in the treatment of cancer. Garcinol has been shown to control the expression of genes responsible for cell cycle regulation and apoptosis. In addition, this substance can cause differentiation of cancer cells and sensitize them to standard therapy. The use of epigenetic drugs in the treatment of cancer is an attractive alternative because of their lower toxicity and high efficacy.

**KEY WORDS:** epigenetics, histone acetyltransferases, epigenetics drugs, cancer.

## WPROWADZENIE

EPIGENETYKA stanowi dział biologii molekularnej, którego celem jest badanie dziedziczenia pozagenowego. W obrębie zainteresowań epigenetyki znajdują się wszystkie procesy, które wpływają na zmianę aktywności genów bez zmiany w sekwencji DNA (WEINHOLD, 2006). Zmiany epigenetyczne to nabyte i dziedziczne modyfikacje materiału genetycznego, powstające w wyniku obróbki biochemicznej białek histonowych lub nici DNA. Modyfikacje te odgrywają istotną rolę w regulacji procesów komórkowych, m.in.

w przebudowie chromatyny, różnicowaniu komórek, kontroli cyklu komórkowego oraz naprawie uszkodzeń DNA. Do najczęściej występujących procesów epigenetycznych zalicza się: metylację, acetylację, fosforylację, ubikwitynację oraz interferencję RNA (ADWAN I ZAWIA, 2013; HAN I HE, 2016). Są one naturalnymi procesami, niezbędnymi do prawidłowego funkcjonowania organizmu, lecz wszelkie nieprawidłowości zachodzące podczas obróbki biochemicznej materiału genetycznego mogą prowadzić do rozwoju stanów patologicznych, w szczególności chorób nowotworowych oraz cukrzycy (WEINHOLD, 2006).

## MODYFIKACJE STRUKTURY CHROMATYNY

CHROMATYNA jest włóknistą strukturą znajdującą się w jądrze komórkowym. Zbudowana jest z dwóch kopii histonów H2A, H2B, H3 i H4, które tworzą oktamer, wokół którego owinięta jest nić DNA, obejmująca około 146 bp. Struktura chromatyny jest dynamiczna i zależy od stopnia zagęszczenia i modyfikacji potranslacyjnych (PTM, ang. post-transcriptional modification) na N-końcach ogonów histonowych (WILSON I IN., 2017). Modyfikacje białek histonowych występują głównie w odsłoniętych końcach aminowych histonów i obejmują: acetylację lizyny, metylację lizyny, ubikwitynację oraz fosforylację treoniny i seryny. Zmiany te wpływają na wiązanie czynników transkrypcyjnych do ich odpowiednich elementów rdzenia promotora, powodując aktywację lub wyciszenie ekspresji genów (SUN I IN., 2017). Główną modyfikacją potranslacyjną wpływającą na strukturę chromatyny jest odwracalna acetylacja histonów, która katalizowana jest przez dwa przeciwstawne enzymy: acetylotransferazy histonowe (HAT, ang. histone acetyltransferase) oraz deacetylazy histonowe (HDAC, ang. histone deacetylase) (GATLA I IN., 2017).

Acetylotransferazy odpowiedzialne są za przyłączenie grupy acetylowej na N-końcu białek histonowych, powodując rozluźnienie struktury chromatyny, odsłaniając miejsca wiązania czynników transkrypcyjnych. Decetylaazy histonowe prowadzą do kondensacji struktury chromatyny, w efekcie czego chromatyna jest nieaktywna transkrypcyjnie (KHULLAR I IN., 2017).

## ACETYLOTANSFERAZY HISTONOWE

ACETYLOTANSFERAZY histonowe są grupą enzymów epigenetycznych, zaangażowanych w ważne procesy komórkowe, do których zaliczyć można: naprawę uszkodzeń nici DNA, łączenie się nukleosomów oraz regulację transkrypcji genów (GADHIA I IN., 2017). Acetylacja białek histonowych za pośrednictwem HAT zwiększa dostępność DNA dla czynników transkrypcyjnych w danym *locus* (HAERY I IN., 2015). HAT odpowiedzialne są za przeniesienie grupy acetylowej z acetylo-CoA do bocznych łańcuchów lizyny białek histonowych. Acetylowany N-końiec białka histonowego neutralizuje dodatnio naładowaną grupę  $\epsilon$ -aminową lizyny, co skutkuje zmniejszeniem oddziaływania pomiędzy białkami histonowymi i ujemnie naładowanym DNA (GADHIA I IN., 2017). Dotychczas poznano 17 ludzkich HAT, które zostały podzielone na większe rodziny: GNAT, MYST, p300/CBP i koaktywatory receptorów steroidowych (SRC). Powyższego podziału dokonano na podstawie stopnia podobieństwa sekwencji (GADHIA I IN., 2017; HAERY I IN., 2015). Natomiast ze względu na lokalizację komórkową acetylotransferaz histonowych, wyróżnia się dwie grupy HAT: A (występujące w jądrze komórkowym i katalizujące procesy transkrypcji) i B (zlokalizowane w cytoplazmie, ich zadaniem jest acetylacja nowo zsyntetyzowanych histonów) (SUN I IN., 2015).

Acetylotransferazy histonowe mogą również przyłączać grupę acetylową do niehistonowych substratów. Badania nad acetylomem wykazały, że HAT są odpowiedzialne za acetylację m.in.: AML1, AML1-ETO, p53, c-MYC, NF- $\kappa$ B (GORDON I IN., 2015; SUN I IN., 2015).

## —DEACETYLAZY HISTONOWE—

DEACETYLAZY histonowe zwane są ujemnymi regulatorami transkrypcji genów. HDAC indukują specyficzne zmiany w ekspresji genów poprzez deacetylację histonów lub białek niehistonowych (BLIXT I IN., 2017). Usunięcie grupy acetylowej z N-końca ogona histonowego prowadzi do spadku poziomu acetylacji i powstania bardziej zwartej konformacji chromatyny. Mocno upakowana struktura heterochromatyny uniemożliwia dostęp czynnikom transkrypcyjnym do DNA, tłumiąc ekspresję genu (TANG I IN., 2017; GLOZAK I SETO, 2007). Dotychczas u ssaków zidentyfikowano 18 HDAC, które podzielono na 4 klasy. Klasa I HDAC zazwyczaj wykrywana jest w jądrze komórkowym. W jej skład wchodzi: HDAC1, HDAC2, HDAC3 i HDAC8. Klasa II wykazuje ekspresję swoistą dla tkanki i może przemieszczać się pomiędzy jądrem komórkowym a cytoplazmą. W obrębie klasy II wyróżnia się dwie podklasy: klasę IIa (HDAC4, HDAC5, HDAC7 i HDAC9) i IIb (HDAC6, HDAC10). W skład klasy III HDAC wchodzi sirtuiny 1-7, natomiast do klasy IV należy wyłącznie HDAC14 (CHEN I IN., 2015). Deacetylaazy histonowe można podzielić na 2 grupy: klasyczne HDAC (klasy: I, II, IV) oraz sirtuiny (klasa III). Klasyczne deacetylaazy histonowe w centrum katalitycznym posiadają  $Zn^{2+}$ , a ich funkcjonowanie zależne jest od jonów chelatujących cynk. Jon cynku odpowiada za stabilizację acetylowanego substratu w centrum katalitycznym i polaryzuje grupę karbonylową. Kolejną wspólną cechą klasycznych HDAC jest fakt, że ich aktywność

może być hamowana przez inhibitory HDAC (HDACi, ang. histone deacetylase inhibitor) o szerokim spektrum działania, np. trichostatynę A (TSA) lub kwas suberanilohydroksamowy (SAHA). Z kolei sirtuiny do prawidłowego działania wymagają obecności dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD<sup>+</sup>) a ich aktywność enzymatyczna nie podlega regulacji z wykorzystaniem HDACi (CHEN I IN., 2015; KOPYTKO I IN., 2017; ECK-SCHLAGER I IN., 2017).

## — DYSREGULACJA HAT —

GWARANCJĄ prawidłowego funkcjonowania organizmu jest zachowanie równowagi pomiędzy poziomem acetylotransferaz histonowych i deacetylaz histonowych. Coraz więcej dowodów wskazuje, że HAT i HDAC zaangażowane są w regulację tempa proliferacji komórek, ich apoptozy oraz kontrolowania wewnątrzkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych (HOU I IN., 2017). Zaburzenia epigenomu mogą przyczynić się do rozwoju wielu stanów patologicznych, w szczególności chorób nowotworowych (WAPENAAR I DEKKER, 2016). Wykazano, że podwyższony poziom acetylotransferaz histonowych może wzmacniać postęp choroby nowotworowej. Nadmierna acetylacja białek histonowych powoduje zmianę konformacji chromatyny w jej aktywną formę - euchromatynę, prowadząc do zwiększonej transkrypcji genów. Jeżeli w organizmie doszło równocześnie do mutacji protoonkogenu, przekształcającej go w onkogen, wzmożona ekspresja nieprawidłowych genów stymuluje rozwój choroby nowotworowej (HOU I IN., 2017). Nadekspresję acetylotransferaz histonów odnotowano w przypadku białaczek, nowotworu jelita grubego, sutka oraz prostaty (SAWICKI I IN., 2015).

## — LEKI EPIGENETYCZNE —

MODYFIKACJE epigenetyczne katal-

izowane są przez grupę specyficznych enzymów epigenetycznych (epi-enzymów, np. HAT, HDAC), których nadmierna aktywność może prowadzić do rozwoju chorób nowotworowych. Obecnie coraz więcej badań z zakresu onkologii skupia się na zahamowaniu nadmiernej aktywności enzymów epigenetycznych, co w konsekwencji może przyczynić się do przywrócenia prawidłowego wzoru epigenomu, czyniąc epi-enzymy atrakcyjnym celem terapeutycznym (FALAHI I IN., 2015). Lekiem epigenetycznym określana jest każda substancja posiadająca zdolność do wzbudzenia lub zahamowania aktywności enzymów kształtujących epigenom (GAJER I IN., 2015). Leki epigenetyczne obejmują przede wszystkim inhibitory: metylotransferazy DNA (DNMTi, ang. DNA methyltransferase inhibitor), deacetylazy histonowej (HDACi) oraz acetylotransferazy histonowej (HATi, ang. histone acetyltransferases inhibitor) (FALAHI I IN., 2015). Obecnie zahamowanie nieprawidłowych modyfikacji biochemicznych w genomie wykorzystywane jest w leczeniu chorób neurologicznych, schorzeniach układu krążenia oraz w niektórych typach nowotworów (HEERBOTH I IN., 2014).

## — INHIBITORY HAT —

INHIBITORY HAT tworzą heterogenną grupę, w której wyróżnia się: inhibitory bisubstratowe, związki syntetyczne oraz substancje pochodzenia naturalnego (RAGAZZONI I IN., 2013). Inhibitory bisubstratowe należą do związków wysoce selektywnych. Swoją budową przypominają substraty acetylotransferaz histonowych (posiadają acylo-CoA i peptyd przypominający substrat lizyny). Niestety ich wykorzystanie w terapii przeciwnowotworowej jest niemożliwe ze względu na peptydowy charakter substancji, co warunkuje ich małą stabilność i ograniczone przechodzenie przez błonę komórkową (GAJER I IN., 2015; RAGAZZONI I IN., 2013). W przeszłości istotną

rolę w leczeniu chorób onkologicznych mogą odegrać inhibitory syntetyczne. Obecnie ich poszukiwanie jest pracochłonne i opiera się na wyszukiwaniu i tworzeniu baz małych molekuł, wykazujących właściwości hamujące aktywność HAT i tworzeniu ich pochodnych (BROWN I IN., 2016). Alternatywną grupę inhibitorów acetylotransferaz histonów stanowią substancje pozyskiwane z produktów naturalnych, m.in.: garcinol, kurkumina oraz kwas anakardowy.

## WYKORZYSTANIE

### — GARCINOLU W TERAPII — CHORÓB NOWOTWOROWYCH

W niniejszej pracy skupiono się na omówieniu garcinolu, jako leku wykorzystywanego w terapii chorób nowotworowych. Garcinol ekstrahowany jest z suszonej skórki owocu *Garcinia indica*. Substancja ta zaliczana jest do grupy poliizoprenyloowanych benzofenonów (COLLINS I IN., 2013). W chińskiej medycynie ludowej garcinol wykorzystywany był od wieków do leczenia reumatyzmu, obrzęków i chorób wrzodowych (LI I IN., 2015). Ostatnio związek ten wzbudził ogromne zainteresowanie, ponieważ udowodniono jego właściwości przeciwnowotworowe (LI I IN., 2013). Pomimo wzrostu zainteresowania antynowotworową aktywnością garcinolu, niewiele wiadomo o jego molekularnym mechanizmie działania. Substancja ta odpowiedzialna jest za hamowanie aktywność HAT, przede wszystkim CBP/p300. OIKE I IN. zaobserwowali, że garcinol w sposób zależny od dawki hamuje tempo proliferacji komórek HeLa. Dodatkowo zespół zaobserwował, że zastosowana substancja uwrażliwiła komórki nowotworowe na radioterapię, blokując naprawę pęknięć dwuniciowych DNA (DBS, ang. double-strand breaks), powstałych podczas napromieniowania komórek. Interesujący jest fakt, iż garcinol w stosowanej bezpiecznej dawce nie oddziaływał na prawidłowe komórki, sugerując,

że w przyszłości związek ten będzie mógł być wykorzystywany jako przydatny środek podawany podczas radioterapii pacjentów onkologicznych (OIKE I IN., 2012). Antyproliferacyjny charakter garcinolu został wykazany również w przypadku raka jelita grubego. Linię komórkową raka jelita grubego (HT-29) stymulowano garcinolem, a otrzymane wyniki jednoznacznie wskazują, że testowana substancja zmniejsza tempo namnażania komórek nowotworowych. Dodatkowo analiza ekspresji genów wykazała, że badany HATi zmniejsza ekspresję: MMP-2, MMP-9, HIF-1 $\alpha$  oraz VEGF. Otrzymane wyniki dowodzą, że garcinol zmniejsza potencjał komórek nowotworowych raka jelita grubego do dawania przerzutów odległych poprzez hamowanie tempa ich proliferacji, migracji oraz ograniczeniem zdolności do angiogenezy (RANJBARNEJAD I IN., 2017). Liczne badania wskazują, że garcinol posiada właściwości proapoptyczne. Wykazano, że substancja ta w istotny sposób wpływa na żywotność komórek raka trzustki. Związek skutecznie hamował wzrost komórek nowotworowych poprzez indukcję ich apoptozy. Komórki traktowane garcinolem zatrzymały się w fazie G0/G1 cyklu komórkowego. Zespół odnotował również aktywację kaspaz 3 i 9 biorących udział w apoptozie (PARASRAMKA I GUPTA, 2011). Natomiast WANG I IN. (2015) dowiedli, że garcinol wzmacniał apoptozę i hamował autofagię w komórkach raka prostaty. Stymulacja ustalonej linii komórkowej PC-3 spowodowała wzrost stosunku Bax/Bcl-2, świadcząc o apoptozie komórek. Uzyskane wyniki zostały potwierdzone w warunkach *in vivo*. Guzy myszy, które odpowiedziały na leczenie garcinolem były o około 80% mniejsze niż guzy myszy grupy kontrolnej. Bardzo często w komórkach nowotworowych dochodzi do dysregulacji ścieżki sygnalizacyjnej NF- $\kappa$ B, co stymuluje ich migrację i angiogenezę oraz zwiększa oporność na stosowane leczenie. Istnieją dowody, że podawanie garcinolu pacjen-

tom z chorobą nowotworową może polepszyć wyniki leczenia podczas standardowej chemioterapii. W przypadku nowotworów głowy i szyi (HNSCC) lekiem z wyboru jest cisplatyna. Połączenie cisplatyny z garcinolem wzmacnia antyproliferacyjny charakter cisplatyny (LI I IN., 2015). Ponadto garcinol obniża aktywność ścieżki sygnalizacyjnej AKT/mTOR/S6K1 w komórkach HNSCC, indukując apoptozę komórek nowotworowych i zmniejszając ich oporność na leki przeciwnowotworowe (LI I IN., 2013). W przypadku leczenia przerzutowego nowotworu sutka lekiem z wyboru jest taksol. Jednak stosowanie wysokich dawek leku może powodować wystąpienie oporności na zastosowaną terapię oraz powodować skutki uboczne. Z tego względu poszukuje się substancji, która pomogłaby uwrażliwić komórki nowotworowe na stosowany chemioterapeutyk. TU I IN. (2017) wykazali, że połączenie niskich dawek taksolu i garcinolu wykazuje synergistyczne efekty przeciwnowotworowe. W badaniu przeprowadzonym na myszach zespół udowodnił, że komórki nowotworowe u myszy leczonych taksolem i garcinolem zatrzymały się w fazie G2/M cyklu komórkowego. Dodatkowo u myszy zaobserwowano zwiększoną apoptozę komórek rakowych i zmniejszoną angiogenezę w porównaniu do osobników grupy kontrolnej (TU I IN., 2017).

## PODSUMOWANIE

SUBSTANCJE kształtujące epigenom stanowią szybko rozwijającą się gałąź nowoczesnej farmakologii. Zastosowanie inhibitorów HAT może okazać się skuteczną formą terapii chorób onkologicznych. Garcinol, który jest naturalnym inhibitorem acetylotransferazy histonowej wykazuje wiele cech, pozwalających zaliczyć go do grona substancji przeciwnowotworowych. Inhibitor ten skutecznie zmniejsza tempo proliferacji komórek nowotworowych, stymuluje ich apoptozę, hamuje migrację

i obniża zdolność do angiogenezy. Dodatkowo garcinol uwrażliwia komórki nowotworowe na stosowanie radio- i chemioterapii co podnosi skuteczność stosowanego leczenia i zmniejsza jego skutki uboczne. Obiecujące wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* zachęcają do dalszych badań, w tym potwierdzenia jego korzystnego wpływu na hamowanie rozwoju chorób nowotworowych w badaniach klinicznych.

## LITERATURA

- ADWAN L., ZAWIAN H. 2013. Epigenetics: a novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther.* 139, 1, 41-50.
- BLIXT N. C., FAULKNER B. K., ASTLEFORD K., LELICH R., SCHERING J., ET AL. 2017. Class II and IV HDACs function as inhibitors of osteoclast differentiation. *PLoS One.* 12, 9, 1371-1392.
- BROWN J., BOURKE E., ERIKSSON L., KERIN M. 2016. Targeting cancer using KAT inhibitors to mimic lethal knockouts. *Biochem Soc Trans.* 44, 4, 979-986.
- CHEN H. P., ZHAO Y. T., ZHAO T. C. 2015. Histone Deacetylases and Mechanisms of Regulation of Gene Expression (Histone deacetylases in cancer). *Crit Rev Oncog.* 20, 35-47.
- COLLINS H. M., ABDELGHANY M. K., MESSMER M., YOU B., DEEVES S.E., ET AL. 2013. Differential effects of garcinol and curcumin on histone and p53 modifications in tumour cells. *BMC Cancer.* 13, 37-47.
- ECKSCHLAGER T., PLCH J., STIBOROVA M., HRABETA J. 2017. Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Drugs. *Int J Mol Sci.* 7, 1414-1438.

- FALAH F., SGRO A., BLANCAFORT P. 2015. Epigenome Engineering in Cancer: Fairytale or a Realistic Path to the Clinic? *Front Oncol.* 5, 22-31.
- GADHIA S., SHRIMP J. H., MEIER J. L., MCGEE J. E., DAHLIN J. L., ET AL. 2017. Histone Acetyltransferase Assays in Drug and Chemical Probe Discovery. *Assay Guidance Manual.* 1, 1-50.
- GAJER J. M., FURDAS S.D., GRUNDER A., GOTHWAL M., HEINICKE U., ET AL. 2015. Histone acetyltransferase inhibitors block neuroblastoma cell growth *in vivo*. *Oncogenesis.* 4, 137-146.
- GATLA H. R., ZOU Y., UDDIN M. M., VANCUROVA I. 2017. Epigenetic regulation of interleukin-8 expression by class I HDAC and CBP in ovarian cancer cells. *Oncotarget.* 8, 41, 70798-70810.
- GLOZAK M. A., SETO E. 2007. Histone deacetylases and cancer oncogene. *Oncogene.* 26, 5420-5432.
- GORDON J. A., STEIN J.L., WESTENDORF J. J., VAN WIJNEN A. J. 2015. Chromatin modifiers and histone modifications in bone formation, regeneration, and therapeutic intervention for bone-related disease. *Bone.* 81, 739-745.
- HAERY L., THOMPSON R. C., GILMORE T. D. 2015. Histone acetyltransferases and histone deacetylases in B- and T-cell development, physiology and malignancy. *Genes Cancer.* 6, 184-213.
- HAN Y., HE X. 2016. Integrating Epigenomics into the Understanding of Biomedical Insight. *Bioinform Biol Insights.* 10, 267-289.
- HEERBOTH S., LAPINSKA K., SNYDER N., LEARY M., ROLLINSON S., ET AL. 2014. Use of epigenetic drugs in disease: an overview. *Genet Epigenet.* 6, 9-19.
- HOU H., ZHENG X., ZHANG H., YUE M., HU Y., ET AL. 2017. Histone Deacetylase Is Required for GA-Induced Programmed Cell Death in Maize Aleurone Layers. *Plant Physiol.* 175, 3, 1484-1496.
- KHULLAR M., CHEEMA B. S., RAUT S. K. 2017. Emerging Evidence of Epigenetic Modifications in Vascular Complication of Diabetes. 8, 237-250.
- KOPYTKO P., BUJAK J., LUBECKA M. 2017. Inhibitory HDAC w terapii chorób nowotworowych. *Nauka, Badania i Doniesienia Naukowe.* 1, 278-287.
- LI F., SHANMUGAN M. K., SIVEEN K. S., WANG F., ONG T.H., ET AL. 2015. Garcinol sensitizes human head and neck carcinoma to cisplatin in a xenograft mouse model despite downregulation of proliferative biomarkers. *Oncotarget.* 7, 5147-5163.
- LI F., SHANMUGAN M. K., SIVEEN K. S., WANG F., ONG T.H., ET AL. 2013. Garcinol, a polyisoprenylated benzophenone modulates multiple proinflammatory signaling cascades leading to the suppression of growth and survival of head and neck carcinoma. *Cancer Prev Res.* 8, 843-54.
- OIKE T., OGIWARA H., TORIKAI K., NAKANO T., YOKOTA J., ET AL. 2012. Garcinol, a histone acetyltransferase inhibitor, radiosensitizes cancer cells by inhibiting non-homologous end joining. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 84, 3, 815-821.
- PARASRAMKA M. A., GUPTA S. V. 2011.

Garcinol inhibits cell proliferation and promotes apoptosis in pancreatic adenocarcinoma cells. *Nutr Cancer*. 63, 3, 456-465.

RAGAZZONI Y., DESIDERI M., GABELLINI C., DE LUCA T., CARRADORI S., ET AL. 2013. The thiazole derivative CPTH6 impairs autophagy. *Cell Death Dis*. 4, 524-534.

RANJBARNEJAD T., SAIDIJAM M., TAFAK M. S., POURJAFAR M., TALEBZADEH F., ET AL. 2017. Garcinol exhibits anti-proliferative activities by targeting microsomal prostaglandin E synthase-1 in human colon cancer cells. *Hum Exp Toxicol*. 36, 7, 692-700.

SAWICKI W., MALEJCZYK J., WRÓBLEWSKA M. 2015. Ujarzmianie starzenia: sirtuiny, NFκB, mTOR, GH/IGF1 i ograniczenie kaloryczne. *Gerontologia Polska*. 23, 4, 200-205.

SUN J., WANG Y., CUI W. 2017. Role of Epigenetic Histone Modifications in Diabetic Kidney Disease Involving Renal Fibrosis. *Journal of Diabetes Research*. 1, 7242384-7242394.

SUN X. J., MAN N., TAN Y., NIMER S. D., WANG L. 2015. The Role of Histone Acetyltransferases in Normal and Malignant Hematopoiesis. *Front Oncol*. 5, 108-118.

TANG Y., LIN Y. H., NI H. Y., DONG J., YUAN H. J., ET AL. 2017. Inhibiting Histone Deacetylase 2 (HDAC2) Promotes Functional Recovery From Stroke. *J Am Heart Assoc*. 6, 10, 7236-7263.

TU S. H., CHIOU Y. S., KALYANAM N., HO C. T., CHEN L. C., ET AL. 2017. Garcinol sensitizes breast cancer cells to Taxol through the suppression of caspase-3/iPLA2 and NF-κB/Twist1 signaling pathways in a mouse 4T1 breast tumor model. *Food Funct*.

8, 3, 1067-1079.

WANG Y., TSAI M. L., CHIOU L. Y., HO C. T., PAN M. H. 2015. Antitumor Activity of Garcinol in Human Prostate Cancer Cells and Xenograft Mice. 63, 41, 9047-9052.

WAPENAAR H., DEKKER F. J. 2016. Histone acetyltransferases: challenges in targeting bi-substrate enzymes. *Clin Epigenetics*. 8, 59-69.

WEINHOLD B. 2006. Epigenetics: The Science of Change. *Environ Health Perspect*. 114, 3, 160-167.

WILSON C. L., MANN D. A., BORTHWICK L. A. 2017. Epigenetic reprogramming in liver fibrosis and cancer. *Drug Deliv Rev*. 121, 124-132.