

Síntese e Avaliação de Moduladores de Histona Acetiltransferases p300 Planejados a Partir do LCC, Candidatos a Agentes Antineoplásicos

Gabriella S. Heyn^{1,2,3} (PG), **Priscilla S. Alves**¹ (PQ), **Aline G. Arruda** (IC)¹ **Shanta ShantaKumar**⁴ (PQ), **Masoud Vedadi**⁴ (PQ), **Luiz A. S. Romeiro**^{*1,2,3} (PQ). E-mail: luizromeiro@unb.br

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, UCB-DF; ²Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UnB-DF UnB; ³Laboratório de Desenvolvimento de Inovações Terapêuticas - LDT/NMT/UnB; ⁴Structural Genomics Consortium, University of Toronto.

Palavras Chave: Antineoplásicos, LCC, Inibição de p300, Histona Acetiltransferases, Epigenética.

Abstract

Synthesis and evaluation of histone acetyltransferase p300 modulators designed from CNSL, as antineoplastic agents candidates. We describe the synthesis and p300 inhibition profile of compounds derivated from saturated anacardic acid.

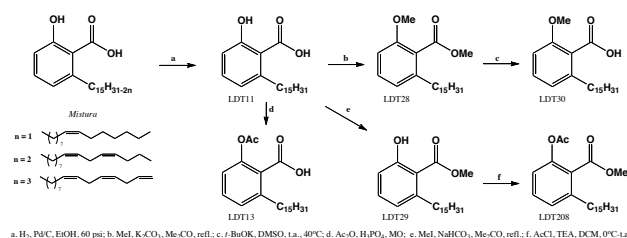
Introdução

O câncer caracteriza-se pela perda do controle da divisão celular e pela capacidade de invasão e multiplicação desordenada, sendo a segunda causa de óbitos no Brasil. As enzimas histonas acetiltransferases (HATs) atuam no controle celular e sua desregulação está associada ao desequilíbrio na expressão de genes oncogênicos.¹ O ácido anacárdico saturado (LDT11) inibe a enzima HAT p300, além de regular a expressão gênica através da acetilação de histonas. Sung *et al* (2008) relatam que o ácido anacárdico é capaz de suprimir NF-κB, por inibição da acetilação de p300. Descrevemos neste trabalho a síntese de derivados do ácido anacárdico e a avaliação frente à enzima p300.

Resultados e Discussão

A mistura de ácidos anacárdicos foi submetida à hidrogenação catalítica com Pd/C (60 psi) e forneceu o derivado LDT11, o qual foi submetido a reações de i) acetilação com Ac₂O/H₃PO₄ assistida por radiação microondas em aparelho doméstico fornecendo ao derivado LDT13; e ii) metilações com MeI/NaHCO₃ levando ao derivado LDT29 e MeI/K₂CO₃ que forneceu o derivado LDT28. LDT29 foi convertido ao diéster LDT208 pela reação com AcCl, TEA em DCM, enquanto LDT28 foi convertido no ácido LDT30 pela hidrólise na presença de tert-butoxido de potássio em DMSO.

Figura 1. Rota sintética dos derivados do ácido anacárdico.



O ensaio de avaliação da inibição enzimática da p300 foi realizado com 10 nM de p300, 2 μM da histona H3 (1-25) e 2,5 μM ³H-AcetylCoA em 50 mM de Hepes pH 7,5, 0,2 mM de EDTA e 0,01% de Triton, com 90 minutos de incubação à temperatura ambiente.

Tabela 1: Derivados com seus respectivos rendimentos, ponto de fusão e inibição de p300:

Derivado	R %	p.f. °C	Inibição P300			
			%	IC50 ^a	IC50 ^b	IC50 ^c
LDT11	90	81-84	95	3,0	--	21,0
LDT13	76	66-69	91	3,0	13,0	20,0
LDT30	98	75-77	88	10,0	--	15,0
LDT29	86	37-40	3	--	--	--
LDT208	58	33-35	0	--	--	--
LDT28	97	32-33	12	--	--	--

a. 50 μM; b. 1,5 a 100 μM; c. 100 μM

Os derivados ácidos apresentaram inibição significativa da enzima p300, os quais estão na forma de íons carboxilato em pH 7,4 e podem ser reconhecidos por interações íon-íon ou íon-dipolo pelo sítio da enzima p300. A hidroxila fenólica – considerando a ligação de hidrogênio intramolecular – e seus derivados metoxila e acetila podem atuar como aceptores de ligação de hidrogênio (ALH) ou por interações íon-dipolo com o resíduo R1410.

Conclusões

Os derivados-alvo foram obtidos em rendimentos de 76-98% e caracterizados por RMN. O grupo ácido carboxílico, na forma e íon carboxilato, caracteriza-se como importante grupo farmacofórico para esta classe de compostos. A obtenção de novos derivados e o estudo de seletividade frente a outras HATs compreendem as perspectivas deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES pela bolsa a GSH, ao CNPQ pelo auxílio financeiro e à UnB e à UCB pelo uso de facilidades em seus laboratórios.

¹Ghizzoni *et al*, M. *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 5826–5834.

² Sung *et al*, *Blood*, **2008**, 111, 4880–4891.