

# Síntese de novos híbridos adenina-peptídeos com potencial atividade antitumoral por mecanismos epigenéticos

Clara Lirian Javarini<sup>a</sup> (PG)\*, Carla Santana Francisco<sup>a</sup> (PQ), Paula Margarida V. S. T. Ferreira<sup>b</sup> (PQ), José Alberto R. Martins<sup>b</sup> (PQ), Álvaro Cunha Neto<sup>a</sup> (PQ), Pedro Alves B. Moraes<sup>c</sup> (PQ) e Valdemar Lacerda Junior<sup>a</sup> (PQ)

javarinic@gmail.com

<sup>a</sup>Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Espírito Santo, 29075910, Vitória, ES, Brasil;

<sup>b</sup>Escola de Ciências, Universidade do Minho, 4710057, Braga, Portugal;

<sup>c</sup>Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, 29500000, Alegre, ES, Brasil.

Palavras Chave: Histonas desacetilase, Inibidores enzimático, Biomoléculas, Docking molecular.

## Introdução

Uma das etapas mais importantes no desenvolvimento de novos medicamentos é a identificação de compostos com potencial terapêutico, processo que vem sendo aprimorado com o uso de tecnologias computacionais. Os estudos *in silico* permitem prever e analisar, com alta precisão, as interações entre moléculas e seus alvos biológicos.<sup>1</sup> Estruturas derivadas de adenina e peptídeos destacam-se por apresentarem diversas atividades, incluindo propriedades antitumorais.<sup>2</sup> Nesse contexto, a epigenética surge como uma abordagem promissora no combate ao câncer. As histonas desacetilases (HDACs) são alvos epigenéticos relevantes, cuja inibição pode reduzir a proliferação celular e aumentar a apoptose de células cancerígenas.<sup>3</sup> Diante disso, este trabalho descreve a síntese de compostos inéditos derivados de adenina e peptídeos, bem como a avaliação de suas interações com a HDAC2 por meio de estudos de *docking* molecular, visando o desenvolvimento de potenciais inibidores epigenéticos com ação antitumoral.

## Resultados e Discussão

O acoplamento de peptídeos com o derivado ácido-adenina (**1**), ocorre com o uso de HBTU, da mesma forma em que são gerados os peptídeos a partir de aminoácidos (Figura 1). Todos compostos sintetizados apresentaram interações *in silico* com o sítio ativo da enzima HDAC2, incluindo contatos com os mesmos resíduos do inibidor de referência SAHA, e também, realizaram ligação de coordenação com o íon  $Zn^{2+}$ , essencial para a inibição da atividade catalítica. Essa ligação impede a atuação do zinco como cofator, bloqueando o mecanismo de desacetilação e, consequentemente, inativando a enzima (Figura 2).

Figure 1: Esquema reacional para síntese dos derivados adenina-peptídeos **2 - 10**.

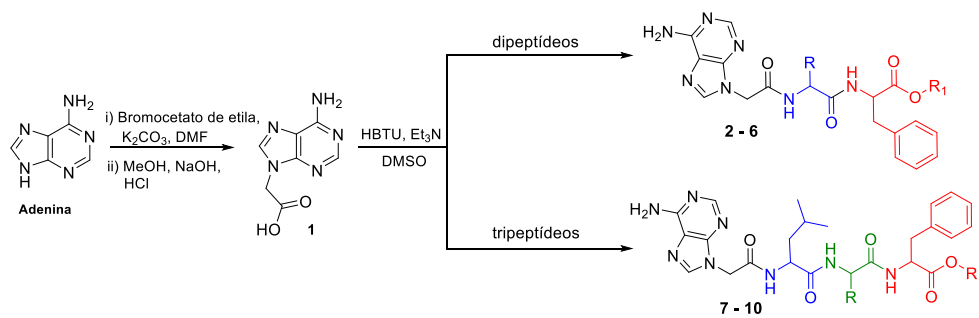
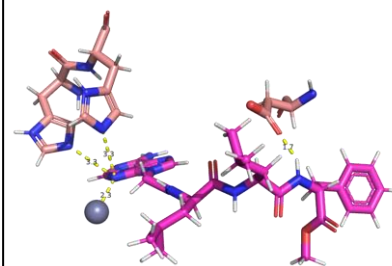


Figure 2: Complexo ligante-proteína do derivado **7** com HDAC2.



## Conclusões

No presente trabalho foram sintetizados nove derivados de adenina-peptídeos, sendo estas estruturas inéditas na literatura. Todos os compostos foram devidamente purificados e caracterizados por RMN e por espectrometria de massas. Os estudos *in silico* revelaram potencial atividade inibitória da HDAC2, sugerindo possível atividade antitumoral mediada por mecanismos epigenéticos. Diante desses resultados, os derivados serão avaliados *in vitro* com o intuito de identificar candidatos promissores ao desenvolvimento de novos fármacos.

## Agradecimentos

UFES, LabPetro, UMinho, FAPES, CAPES, CNPq.

<sup>1</sup> SHI, M., et al. *J Hematology and oncology*. 17, 37, 2024.

<sup>2</sup> IVANOV, V. T., DEIGIN, V. I. *J. Bioorganic Chemistry*. 49, 3, 2023.

<sup>3</sup> PIRES, G. S., et al. *Pharmaceuticals*. 18, 4, 2025.