



FM. SÍNTESE DOS INIBIDORES DE HISTONA DESACETILASE (HDACs) CLASSE I COMO AGENTE REVERSOR DA SUPRESSÃO DA p53 NO TRATAMENTO DE LEUCEMIAS

VITÓRIA CLARO GENICOLO GARCIA¹ e JEAN LEANDRO DOS SANTOS¹

¹Departamento de Fármacos e Medicamentos, Farmácia-bioquímica, Campus de Araraquara, UNESP

Introdução: A leucemia é uma neoplasia maligna que compromete as células sanguíneas produzidas na medula óssea, resultante de múltiplos fatores que promovem proliferação descontrolada e resistência à apoptose. Entre as alterações moleculares associadas, destaca-se o silenciamento da p53 — proteína regulada pelo gene TP53 — que, em células saudáveis, atua como supressor tumoral, controlando o ciclo celular e induzindo a morte programada de células danificadas. Embora as alterações nas células tumorais sejam diversas, a função da p53 é frequentemente inativada por mecanismos epigenéticos, como a hiperatividade das histona desacetilases (HDACs), que induzem o silenciamento gênico. As HDACs desempenham papel fisiológico fundamental na regulação da expressão gênica e apresentam 18 isoformas distribuídas em quatro classes: classe I (HDAC1, 2, 3 e 8), classe II (HDAC4, 5, 6, 7, 9 e 10), classe III (sirtuínas) e classe IV (HDAC11). O entinostat (MS-275), uma benzimida inibidora seletiva de HDACs de classe I, apresenta potencial para restaurar a atividade da p53 em células tumorais. **Objetivo:** Desenvolver e sintetizar derivados com maior seletividade para HDAC1 e HDAC3, visando reverter a supressão da p53 por mecanismos epigenéticos e explorar seu potencial como estratégia terapêutica no tratamento da leucemia. **Metodologia:** A síntese do entinostat foi conduzida em quatro etapas principais, envolvendo a formação do intermediário-chave VCG-02, correspondente à subunidade ligante da HDAC1, seguida da inserção de um anel de piridina por meio da formação de um grupamento carbamato, além das etapas necessárias de proteção e desproteção. Inicialmente, o ácido 4-(aminometil)benzóico (PAMBA) foi protegido com o grupamento tert-butiloxicarbonila (tert-butoxycarbonyl, BOC), utilizando bicarbonato de sódio como base e uma mistura de tetraidrofurano e água como solvente, originando o intermediário VCG-01. Em seguida, o VCG-01 foi acoplado à o-fenilenodiamina, empregando N,N-dimetilformamida (DMF) como solvente, trietilamina como base e O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) como agente de acoplamento, obtendo-se o intermediário VCG-02. A etapa subsequente consistiu na remoção do grupo protetor por hidrólise com ácido trifluoroacético, gerando o intermediário VCG-03. Finalmente, o VCG-03 foi acoplado à piridina-3-metanol por formação de um carbamato, utilizando carbodiimida imidazol (CDI) como agente de ativação, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como base e tetraidrofurano (THF) como solvente. As modificações planejadas nos carbamatos ocorrem no anel terminal, incluindo (i) substituição por anel tiofênico via reação de Suzuki e (ii) substituição pelo 4-aminobenzil álcool.

Resultados e Discussão: O entinostat foi obtido como um sólido branco, com rendimento de aproximadamente 63%. A caracterização estrutural por RMN de ¹H indicou a formação do produto desejado. Os sinais atribuídos à amina primária foram observados como simpleto em 4,88 ppm (2H); o hidrogênio da amida apareceu como simpleto em 9,62 ppm (1H); e o hidrogênio do carbamato foi detectado em 7,97 ppm (1H) como tripleto, devido ao acoplamento com o carbono metilênico adjacente, representado por um duplete em 4,58 ppm (2H). Um segundo carbono metilênico apresentou-se como simpleto em 5,10 ppm (2H). Os sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos também foram confirmados por experimentos bidimensionais (HSQC e HMBC). Os derivados encontram-se na etapa de determinação de massa e elucidação estrutural para posterior realização dos ensaios de identificação. A síntese do entinostat apresentou rendimento satisfatório, possibilitando a obtenção de novos derivados a partir dos intermediários gerados na rota sintética. As modificações planejadas preservam a amina aromática, funcionalidade essencial para a interação com o sítio ativo da enzima. **Conclusão:** Os derivados de entinostat em desenvolvimento apresentam potencial para modular a supressão da p53 por mecanismos epigenéticos. Estudos in silico serão fundamentais para orientar o planejamento estrutural, e ensaios biológicos subsequentes deverão ser conduzidos após a síntese completa das moléculas.

Palavras-chave: HDAC, entinostat, leucemia

Apoio financeiro: CNPq - PIBIC, processo N°123372/2024-0