

**F.M Avaliação do uso de PROTAC na indução de HbF na anemia falciforme**

Ana Lydssen da Silva Neves Nunes<sup>1</sup>, Aline Renata Pavan<sup>1</sup>, Victor Gabriel de Faria Pastre<sup>2</sup>, Carolina Lanaro<sup>2</sup>, Daniela Pinheiro Leonardo<sup>2</sup>, Dulcinéia Martins de Albuquerque<sup>2</sup>, Fernando Ferreira Costa<sup>2</sup>, Jean Leandro dos Santos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, UNESP. <sup>2</sup>Centro de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, 13083-878, Brasil

**Introdução:** A anemia falciforme (AF) é causada por mutação no gene da  $\beta$ -globina, levando à produção de hemoglobina S (HbS) que, em baixa oxigenação, polimeriza e deforma os eritrócitos. A indução de hemoglobina fetal (HbF) é uma estratégia terapêutica promissora, sendo a inibição ou degradação seletiva de histona deacetilase (HDAC) -1 e -2 um alvo relevante. Este estudo avalia a abordagem das PROTACs (*Proteolysis Targeting Chimeras*), especificamente PROTAC ALY-14, para degradação de HDAC -1 e -2 e indução de HbF. **Objetivos:** investigar o efeito da ALY-14 na expressão de gama-globina e na proporção de células HbF-positivas. **Metodologia:** Células HUDEP-2 foram tratadas com ALY-14 (500 e 750 nM, 72 e 96 h) ou hidroxiuréia (HU, 100  $\mu$ M). A expressão de gama-globina foi quantificada por qPCR e a proporção de células HbF-positivas por citometria de fluxo. **Resultados e discussão:** ALY-14 aumentou a expressão de gama-globina em até 44,5 vezes e a população HbF-positiva em até 10,6 vezes, superando a HU na indução gênica (>40x vs. 10x) e apresentando eficácia celular semelhante, mas em concentrações até 200 vezes menores. Embora a proporção de células HbF-positivas tenha sido semelhante à obtida com HU, a potência e o mecanismo de degradação seletiva de HDAC1/2 sugerem um efeito epigenético mais profundo e sustentado, possivelmente pela desestabilização de complexos repressores como o NuRD. Esses resultados reforçam o potencial das PROTACs como indutores de HbF mais potentes e seletivos, com perspectivas promissoras para terapias inovadoras na anemia falciforme, desde que confirmados em modelos pré-clínicos e avaliados quanto à segurança e seletividade. **Conclusão:** A PROTAC ALY-14 demonstrou alta potência para indução de HbF, reforçando seu potencial como nova estratégia terapêutica para AF e justificando estudos pré-clínicos adicionais.

**Palavras-chave:** PROTAC, hemoglobina fetal, gama-globina, anemia falciforme.

**Apoio:** Fapesp, processo N° 2023/13763-4.