

„*Synteza i charakterystyka inhibitorów deacetylaz histonów*”.

Synthesis of HDAC inhibitors and their biological assays (cytotoxicity, HDAC, inhibition).

STRESZCZENIE

Epigenetyka reprezentuje wszystkie dziedziczne i stabilne zmiany w ekspresji genów, bez zmiany sekwencji nukleinowej DNA. Jednym z głównych mechanizmów regulujących ekspresję genów jest przebudowa chromatyny. Może ona występować w formie rozluźnionej lub skondensowanej, umożliwiającej lub uniemożliwiającej transkrypcję genów. Jedną z potranslacyjnych modyfikacji histonów zachodzi poprzez acetylotransferazy histonów (HAT) i deacetylazy histonów (HDAC). Do tej pory zidentyfikowano 18 ludzkich HDAC i podzielono je na cztery klasy w zależności od ich sekwencji homologicznej z różnymi HDAC drożdży, ich lokalizacji i masy cząsteczkowej. Wszystkie klasy HDAC mają aktywność zależną od cynku, z wyjątkiem klasy III, której aktywność jest zależna od NAD⁺.

Nieprawidłowo zwiększona i zmniejszona ekspresja HDAC jest skorelowana z wieloma chorobami, takimi jak uzależnienie od alkoholu, choroby neurodegeneracyjne, choroby autoimmunologiczne, a także choroby układu krążenia i nowotwory. Obecnie dostępne związki stosowane jako inhibitory HDAC (HDACI) nie są selektywne i powodują wiele skutków ubocznych. Dlatego istotne jest ukierunkowanie na selektywność jednej izoformy spośród 11 znanych HDAC zależnych od cynku. HDACI charakteryzują się wspólnym farmakoforem z trzema kluczowymi elementami interakcji inhibitor-enzym: domena wiążąca cynk (ZBG), która oddziałuje z miejscem aktywnym, łącznik (który zajmuje kanał enzymu) oraz grupa rozpoznawania powierzchniowego (cap), która oddziałuje z zewnętrzną powierzchnią enzymu. Celem pracy było zaprojektowanie selektywnych inhibitorów izoformy HDAC1 (klasa I). W tym celu skoncentrowaliśmy się na farmakomodulacjach ZBG, łącznika i grupy cap znanych cząsteczek, takich jak MS-275 (selektywnej dla klasy I HDAC), SAHA i TSA o silnym działaniu hamującym w stosunku do HDAC, ale nieselektywnych. Zaprojektowano i zsyntetyzowano bibliotekę 57 nowych związków w trzech seriach. Badane ZBG naszych związków to grupy sulfonylohydrazydowe i katecholowe. Zaprojektowano serię indolopirydazynonów i opracowano syntezę szkieletu, ale tylko dwie pierwsze serie zostały przetestowane pod kątem ich aktywności hamującej wobec HDAC klasy I i IIa. Żaden ze związków nie wykazał zadowalającej aktywności hamującej. Ponadto wybrano pewne

związki w celu zweryfikowania ich cytotoksyczności na czterech liniach komórkowych: HaCaT, V79-4, SH-SY5Y i PC12. Nie wykazały one działania cytotoksycznego na liniach komórek neuronalnych, co czyni je bezpiecznymi w potencjalnym leczeniu uzależnienia od alkoholu i chorób neurodegeneracyjnych. Dokowanie molekularne okazało się niewystarczające, aby przewidzieć aktywność nowego ZBG, takiego jak katechol, jak pierwotnie zakładaliśmy. Na podstawie tych badań możliwe jest stworzenie nowych związków z serii indolopirydazynonu w celu sprawdzenia ich właściwości inhibitorowych.