

## Plan Overview

---

*A Data Management Plan created using DMPTool*

**DMP ID:** <https://doi.org/10.48321/D116F6fcc7>

**Title:** Indução de hemoglobina fetal por intervenção no complexos repressores do gene de gama-globina contendo Histona Deacetilase (HDAC-1 e HDAC-2)

**Creator:** Jean leandro Dos santos - **ORCID:** [0000-0002-2460-2829](https://orcid.org/0000-0002-2460-2829)

**Affiliation:** São Paulo State University (unesp.br)

**Funder:** São Paulo Research Foundation (fapesp.br)

**Template:** Digital Curation Centre (português)

### **Project abstract:**

A busca por novos fármacos para tratamento da anemia falciforme (AF) ainda se mostra uma alternativa viável para atender limitações relacionadas aos pacientes e às novas abordagens como o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico ou a edição gênica. Entre as diversas estratégias para busca de novos fármacos, a indução de hemoglobina fetal (HbF) é válida e se mostra efetiva na redução da morbidade e mortalidade dos pacientes. A regulação gênica de gama-globina no cromossoma 11 é realizada por complexos repressores e enzimas envolvidas em mecanismos epigenéticos, como a histona deacetilase (HDAC). Foi demonstrado recentemente que inibidores da HDAC classe I, especialmente HDAC-1 e HDAC-2 possuem capacidade de aumentar a produção de HbF. Estudos clínicos de fase I demonstraram os promissores resultados *in vivo* do inibidor de HDAC -1/-2, denominado ACY-957 e desenvolvido pela empresa Acetylon Pharmaceuticals. Apesar de animadores, sabe-se que as HDAC -1/-2 não atuam isoladamente, e sim formando a subunidade catalítica de múltiplos complexos regulatórios transcricionais (ex. NurD e CoREST). Uma estratégia terapêutica mais eficaz para indução de HbF pode, portanto, ser o desenvolvimento de inibidores que tenham como alvo um determinado complexo. Isso é importante, pois esses complexos têm funções biológicas distintas e, portanto, faz sentido se direcionar a um determinado complexo em vez de, por exemplo, direcionar simultaneamente a todos os complexos que contêm HDAC -1/-2. Neste projeto, propomos a utilização de duas estratégias direcionadas aos complexos em que: a) induza a degradação de HDAC -1/-2 utilizando a abordagem de PROTACs e; b) desenho de conjugados que inibam ambas as enzimas LSD-1 / HDAC -1 / -2 presentes no complexo CoREST. Espera-se avaliar o efeito dessas novas abordagens na indução da expressão gênica de gama-globina e de HbF, a fim de identificar uma nova alternativa terapêutica à hidroxiuréia no tratamento da anemia falciforme.

**Start date:** 07-01-2024

**End date:** 06-30-2026

**Last modified:** 02-16-2024

**Copyright information:**

The above plan creator(s) have agreed that others may use as much of the text of this plan as they would like in their own plans, and customize it as necessary. You do not need to credit the creator(s) as the source of the language used, but using any of the plan's text does not imply that the creator(s) endorse, or have any relationship to, your project or proposal

---

## **Indução de hemoglobina fetal por intervenção no complexos repressores do gene de gama-globina contendo Histona Deacetilase (HDAC-1 e HDAC-2)**

Os desafios científicos e tecnológicos compreendem: a) as etapas de síntese e avaliação farmacológica das novas PROTACs visando a degradação de HDAC classe I (principalmente HDAC-1 e HDAC-2) e; b) as etapas de síntese e avaliação farmacológica dos novos inibidores duais LSD-1 / HDAC -1/ -2. Esquemáticamente para identificação de novos candidatos à fármacos para tratamento de anemia falciforme será seguido o seguinte fluxo de trabalho: a) modelagem molecular; b) síntese química das PROTACs e inibidores duais LSD-1/HDAC -1/ -2; c) inibição HDACs in vitro e ensaios de citotoxicidade; d) ensaio celular de inibição dos complexos contendo as HDACs (NURD e CoREST); e) avaliação da expressão gênica de gama globina e produção de HbF; f) avaliação das propriedades ADME e toxicidade dos compostos mais ativos identificados em ensaios anteriores; g) avaliação in vivo do efeito de indução de HbF usando animais falciformes transgênicos.

Os dados serão gerados no estudo por meio de ensaios experimentais.

Question not answered.

Os experimentos utilizando sangue de pacientes foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas (CAAE: 64716622.7.3001.5426) a fim receber o parecer favorável previamente à sua execução, e está em fase de análise.

Por se tratar de pesquisa de caráter tecnológico, antes da divulgação dos resultados pretende-se proteger intelectualmente os novos compostos e os métodos de preparação através de patente, em acordo com os procedimentos e políticas da FAPESP. Os dados serão mantidos em sigilo até possível proteção dos dados por patentes, se for o caso.

Os dados gerados na pesquisa serão mantidos arquivados em HD externo físico que serão atualizados durante a pesquisa e também mantidos em formato digital (nuvem) a fim de garantir acesso aos dados brutos quando for necessário.

O HD externo contendo as informações relacionadas ao projeto de pesquisa será guardado em local seguro (armários) com acesso por meio de chaves. Os dados da nuvem serão arquivados por sistema de dupla verificação. Os dados envolvendo a pesquisa com humanos serão mantidas em segurança, conforme descrito no procedimento submetido ao Comitê de Ética em humanos.

Os dados serão mantidos preservados por período mínimo de 5 anos.

Manutenção dos dados em nuvem eletrônica.

Os dados brutos serão disponibilizados aos interessados no repositório institucional da UNESP.

Somente dados relacionados ao indivíduos conforme protocolos aprovados pelo CEP local.

Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos (pesquisador principal)

Dr. Éverton Alves Tordato

Não se aplica.

