

AN OVERVIEW OF HDAC6 AND SELECTIVE HDAC6 INHIBITORS AS ANTICANCER AGENTS

Nguyen Duc Tu¹
Hoang Kim Ngoc²
Nguyen Phuong Ngan³
Duong Tien Anh⁴

^{1,2,3,4}Hanoi University of Pharmacy

Email: ¹ductu20112001@gmail.com; ²hoangkimngoc2304@gmail.com;

³phuongnganstem@gmail.com; ⁴anhdt@hup.edu.vn.

Received: 25/7/2023

Reviewed: 30/7/2023

Revised: 22/8/2023

Accepted: 25/8/2023

DOI: <https://doi.org/10.58902/tcnckhpt.v2i3.78>

Abstract:

Histone deacetylase 6 (HDAC6) is a member of the HDAC family of subtype I1b. This enzyme is found mainly in the cytoplasm of undifferentiated cells such as embryonic stem cells, neurons, and some cancer stem cell lines. HDAC6 is involved in the acetyl group removal of various substrates such as α -tubulin and HSP90 α . HDAC6 inhibitors have demonstrated therapeutic benefits in both initial and progressed stages of cancer, some neurodegenerative disorders, and other diseases. As a result, HDAC6 has emerged as a potential molecular target in contemporary research. This review aims to elucidate the distinctive structural characteristics of HDAC6's active site, provide a concise overview of studies exploring the structure-activity relationship of HDAC6 inhibitors, and outline the prospective design direction for selective inhibitors.

Keywords: Selective HDAC6 inhibitors; HDAC6; Cancer.

1. Đặt vấn đề

Ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong nhiều thập kỷ qua. Hiện nay, ngoài phương pháp điều trị truyền thống như xạ trị, hóa trị và phẫu thuật, phương pháp hướng đích đã và đang được áp dụng ngày càng rộng rãi trong việc điều trị ung thư trong hai thập kỷ qua với mục đích tăng hiệu quả và giảm độc tính toàn thân (Liu et al., 2020). Trong đó, HDAC được biết đến như một đích đầy tiềm năng (Li & Seto, 2016).

Histon deacetylase (HDAC) là các enzym xúc tác cho phản ứng tách loại nhóm acetyl khỏi gốc lysin trên đuôi histon và làm đóng xoắn cấu trúc chromatin (Drazic et al., 2016). Sự huy

động quá mức của các enzym HDAC có liên quan đến sự xuất hiện của nhiều bệnh lý ung thư (Ceccacci & Minucci, 2016). Cho đến thời điểm hiện tại, các nhà khoa học đã xác định được 18 loại HDAC có mặt ở con người. Chúng được chia thành 4 nhóm dựa trên sự tương đồng với các HDAC của nấm men. Nhóm I bao gồm các HDAC1-3, 8, có cấu trúc tương tự với enzym reduced potassium dependency-3 (Rpd3) của nấm men. Cấu trúc trung tâm hoạt động của nhóm II có nhiều điểm tương đồng với histon deacetylases 1 (HDAC1) nhưng kích thước lớn hơn nhóm I. Các HDAC nhóm này được chia làm hai phân nhóm nhỏ hơn là IIa (gồm HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC9) và IIb

(bao gồm HDAC6 và HDAC10). Các HDAC nhóm III có sự tương đồng với protein nấm men Sir2 (sirtuin), không hoạt động phụ thuộc vào coenzym NAD⁺ và bao gồm các sirtuin 1-7. Nhóm IV là nhóm không có sự tương đồng với nấm men và chỉ có duy nhất một đại diện là HDAC11. (Gray & Ekström, 2001), (Mottamal et al., 2015), (Roche & Bertrand, 2016).

Bốn chất ức chế HDAC (HDACi) đã được FDA phê duyệt sử dụng trong lâm sàng để điều trị ung thư. Chất ức chế HDAC đầu tiên được FDA phê duyệt là Vorinostat (SAHA) cho chỉ định u lympho tế bào T ở da. Sau đó, 3 chất ức chế HDAC khác cũng đã được FDA chấp thuận để điều trị một số loại ung thư máu khác như: Belinostat (PXD101) và Panobinostat (LBH589) cho đa u tủy, u lympho tế bào T ở da và u lympho tế bào T ngoại vi; Romidepsin (FK228) cho u lympho tế bào T ở da khó điều trị (Di Bello et al., 2022). Các chất ức chế HDAC này đều không chọn lọc nên gây ra rất nhiều các tác dụng không mong muốn như là mất nước, giảm tiểu cầu, chán ăn và loạn nhịp tim (Miyake et al., 2016), (Diyabalanage et al., 2013). Vì vậy, việc nghiên cứu phát triển các thuốc mới ức chế chọn lọc HDAC là cần thiết và có nhiều ý nghĩa thực tiễn.

HDAC6 là một thành viên thuộc nhóm IIb, được chứng minh có vai trò quan trọng trong một số bệnh lý ung thư như ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư vú, ung thư biểu mô tế bào gan... Bên cạnh đó, các chất ức chế chọn lọc HDAC6 ít gây độc tế bào thường hơn và ít tác dụng phụ hơn so với các chất ức chế HDAC không chọn lọc khác (pan-HDAC) (Govindarajan et al., 2013), (Kalin & Bergman, 2013). Điều này cho thấy HDAC6 là một mục tiêu phân tử được quan tâm nhiều trong phát triển thuốc chữa ung thư thế hệ mới (Seidel et al., 2015).

Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ trình bày tổng quan một số đặc điểm cấu trúc nổi bật về trung tâm hoạt động của histon deacetylase này, tổng hợp một số nghiên cứu đánh giá liên quan cấu trúc-tác dụng của các chất ức chế HDAC6 cũng như mô tả hướng thiết kế các chất ức chế chọn lọc.

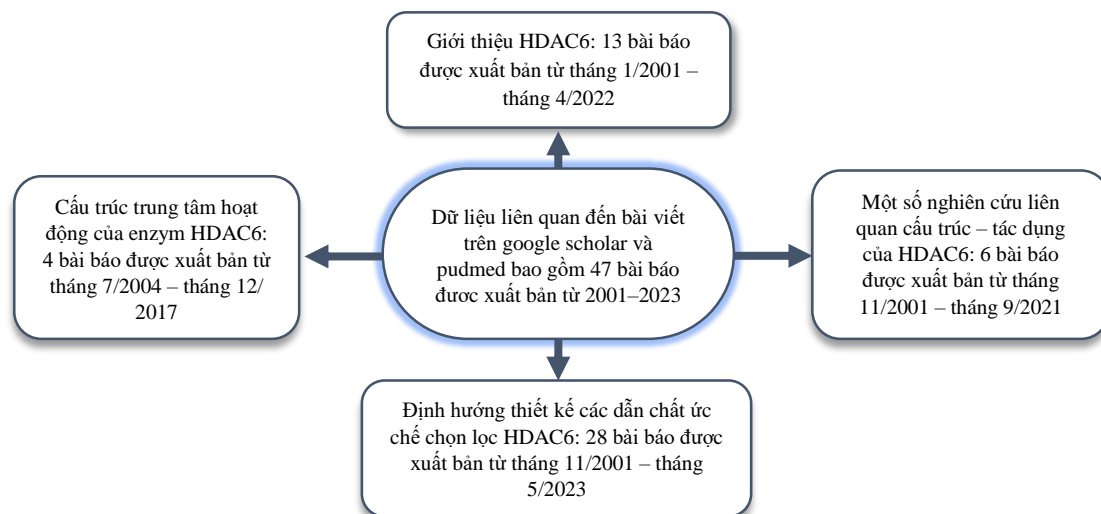
2. Tổng quan nghiên cứu

Với vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh ung thư, đặc biệt là một số dạng ung thư như ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư vú, ung thư biểu mô tế bào gan, HDAC6 gần đây đang là một trong những mục tiêu phân tử hấp dẫn của các nghiên cứu tìm kiếm, phát triển các thuốc ung thư mới. Tuy nhiên, những năm gần đây tại Việt Nam chưa có một nghiên cứu tổng quan nào hệ thống hóa lại những nghiên cứu về mục tiêu phân tử này. Do vậy, việc tìm hiểu và thực hiện một nghiên cứu tổng quan tài liệu về đặc điểm cấu trúc trung tâm hoạt động của enzym này, phân tích các đặc điểm liên quan giữa cấu trúc và tác dụng sinh học là cần thiết, từ đó có thể đưa ra những gợi ý cho việc định hướng thiết kế các dẫn chất ức chế chọn lọc mới.

3. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu trong bài là sử dụng các công cụ như Google Scholar, PubMed để tìm kiếm các nguồn tài liệu liên quan đến HDAC6, các chất ức chế chọn lọc HDAC6 cũng như tham khảo về định hướng thiết kế các dẫn chất tương ứng bằng các từ khóa liên quan. Sau đó, sắp xếp các thông tin thu nhận được thành 3 nội dung chính: cấu trúc trung tâm hoạt động của enzym HDAC6, tổng quan về mối liên quan giữa cấu trúc - tác dụng sinh học của một số nghiên cứu về các chất ức chế chọn lọc HDAC6 và định hướng trong thiết kế một số dẫn chất ức chế chọn lọc HDAC6. Phương pháp thực hiện nghiên cứu tổng quan này được minh họa bằng hình 1 được trình bày dưới đây.

Hình 1. Phương pháp nghiên cứu



4. Kết quả nghiên cứu

4.1. Cấu trúc trung tâm hoạt động của enzym HDAC6

HDAC6 có hai vùng xúc tác với đầy đủ chức năng (catalytic domain, CD) là CD1 và CD2 (Seidel et al., 2015). Cấu trúc của hai vùng này đều được chia thành hai phần chính tương tự như các HDAC khác bao gồm ion Zn^{2+} và kênh enzym (từ lối vào đến vùng gắn kẽm) (Seidel et al., 2015), (Somoza et al., 2004).

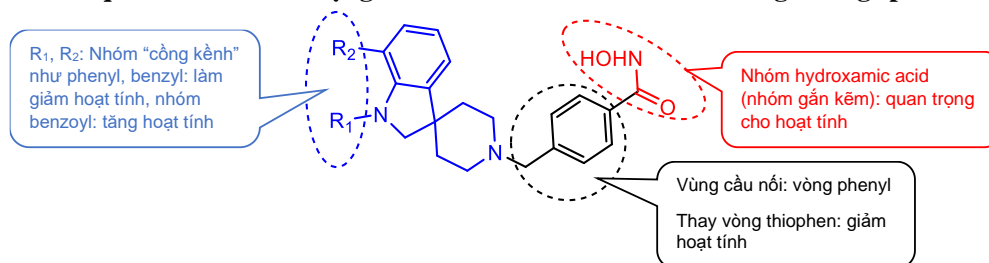
Vùng xúc tác 1 (CD1) đóng vai trò chủ yếu trong quá trình deacetyl hóa lysin ở đầu C tận của cơ chất, trong khi đó, CD2 tham gia vào xúc tác loại bỏ nhóm acetyl của α -tubulin. Hai vùng này được kết nối bằng một vòng lặp và tương tác với nhau thông qua vùng “domain-domain interface” (Seidel et al., 2015). Trong HDAC6, các vòng lặp L1 (His455-Glu465), L2 (Met517-Asn536) và L7 (Ala706-Gln716) có thể tương tác với phần chưa tham gia liên kết với trung tâm hoạt động của các chất ức chế (Seidel et al., 2015).

Cả hai vị trí hoạt động trên HDAC6 đều có kênh kỵ nước hẹp được hình thành từ các acid amin là Pro83, Gly201, Phe202 và Trp261 trong CD1, và Pro464, Gly582, Phe583, Phe643 và Leu712 trong CD2. Ion Zn^{2+} liên kết với các acid amin Asp230, His232 và Asp323 trong CD1 (Seidel et al., 2015). Cấu trúc của CD2 có ion kẽm ở đáy kênh sâu khoảng 10 Å và được phối trí bởi Asp612, His614, Asp705 và một phân tử nước. Phân tử nước này có thể tạo liên kết hydro với His573 và His574. Ion kẽm còn trống một vị trí liên kết cho phép tạo liên kết phối trí với Trp745 (Hình 2) (Seidel et al., 2015). So với các HDAC khác, trung tâm hoạt động của HDAC6 được mở rộng và nông hơn giúp cho enzym này có thể liên kết tốt với các chất ức chế có cấu trúc cồng kềnh (Miyake et al., 2016), (Porter et al., 2017).

4.2. Một số nghiên cứu về liên quan cấu trúc – tác dụng sinh học của các chất ức chế HDAC6

4.2.1. Các chất ức chế HDAC6 mang khung spiroindolin

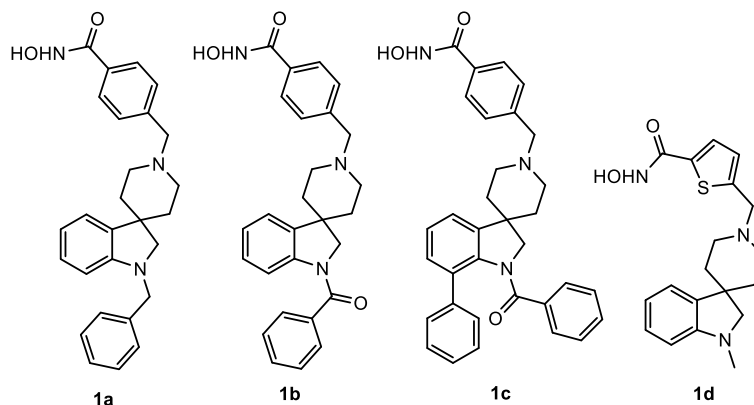
Hình 2. Liên quan cấu trúc tác dụng của các chất ức chế HDAC6 mang khung spiroindolin



Năm 2020, A. Prasanth Saraswati và cộng sự đã thiết kế và thay đổi nhóm thế trên các chất ức chế chọn lọc HDAC6 có vùng nhận diện bề mặt là nhóm spiroindolin. Cụ thể, khi so sánh hai dẫn chất có cùng nhóm thế R₁ là benzoyl, hoạt tính ức chế chọn lọc HDAC6 của dẫn chất **1c** với nhóm thế R₂ là benzyl kém hơn so với dẫn chất **1b** không thể. Tương tự, dẫn chất **1b** với nhóm thế R₁ là benzoyl cho thấy khả năng ức chế HDAC6 cao hơn so với dẫn chất **1a** với nhóm thế benzyl. Điều này được lý giải là do nhóm carbonyl của hợp phần benzoyl tạo được liên kết

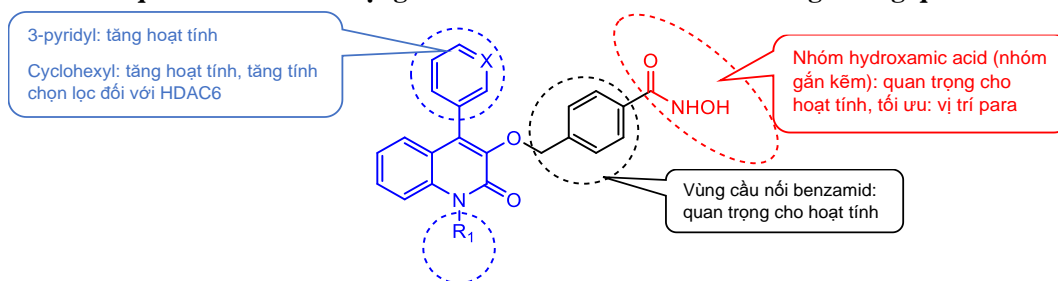
hydro với trung tâm hoạt động của HDAC6, giúp làm tăng ái lực của chất ức chế với enzym. Một kết luận khác được đưa ra là việc thay vùng cầu nối từ vòng phenyl (các chất **1a-c**) sang vòng thiophen (chất **1d**) làm giảm khả năng ức chế HDAC6 (Saraswati et al., 2020). Ngoài hai đặc điểm liên quan đến vùng nhận diện bề mặt và vùng cầu nối ở trên, hợp phần hydroxamic acid cũng được chứng minh là có vai trò quan trọng cho hoạt tính ức chế nhờ vào khả năng tạo phức chelat năm cạnh với coenzym Zn²⁺ (Porter et al., 2017).

Hình 3. Các chất ức chế HDAC6 mang khung spiroindolin 1a-d



4.2.2. Các chất ức chế HDAC6 mang khung quinolon

Hình 4. Liên quan cấu trúc tác dụng của các chất ức chế HDAC6 mang khung quinolon



Trong nghiên cứu của Nicola Relitti và cộng sự, các dẫn chất hydroxamic mang khung quinolon cũng cho thấy tiềm năng ức chế chọn lọc HDAC6 thông qua việc mở rộng vùng nhận diện bề mặt bằng cách thay đổi các nhóm thế khác nhau. Tại vị trí R₁, việc gắn thêm các nhóm alkyl hay các nhóm thế cồng kềnh khác (**2b-d**) làm giảm hoạt tính ức chế HDAC6. Điều này là do các nhóm thế này ngăn cản việc tạo thành liên kết hydro giữa các chất ức chế với trung tâm hoạt động của HDAC6. Các dẫn chất có nhóm thế R₁ là 4-pyridyl (**2e**) hay *N,N*-diethylaminomethylbenzyl (**2f**) cho kết quả hoạt

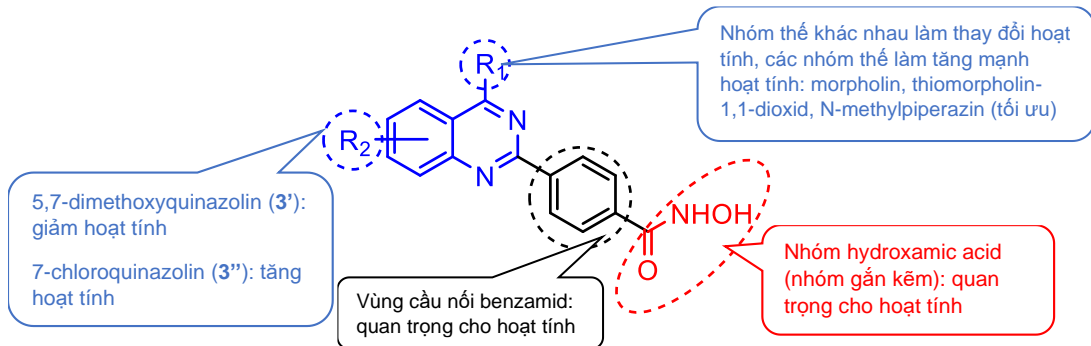
tính ức chế mạnh HDAC6 do khai thác được khả năng tạo liên kết hydro và cầu muối với các acid amin nằm trên trung tâm hoạt động của HDAC6. Bên cạnh đó, tác giả đưa ra là hầu hết việc thay vòng phenyl ở vị trí C4 bằng nhóm 3-pyridyl (**2g-j**) sẽ làm tăng khả năng ức chế HDAC6. Việc thay vòng phenyl bằng nhóm cyclohexyl (**2k**) sẽ tăng hoạt tính ức chế chọn lọc trên HDAC6. Tác giả còn đưa ra kết luận rằng nhóm chức hydroxamic acid sẽ thể hiện hoạt tính tối ưu khi đứng ở vị trí para trên vòng phenyl của vùng cầu nối (Relitti et al., 2021).

Bảng 1. Các chất ức chế HDAC6 mang khung quinolon

	Chất	R ₁	X	Chất	R ₁	X
	2a	H	C	2f		C
	2b	CH ₃	C	2g	CH ₃	N
	2c		C	2h	Benzyl	N
	2d	Benzyl	C	2i		N
	2e		C	2j		N

4.2.3. Các chất ức chế HDAC6 mang khung quinazolin

Hình 5. Liên quan cấu trúc tác dụng của các chất ức chế HDAC6 mang khung quinazolin



Dahong Yao và cộng sự đã công bố tiềm năng ức chế HDAC6 của các dẫn chất có khung quinazolin với các nhóm thế cycloalkanamin khác nhau. Tác giả cho rằng việc gắn nhóm thế ở vị trí R₁ là morpholin (**3d**) hay thiomorpholin-1,1-dioxid (**3e**) giúp tăng cường liên kết hydro với trung tâm hoạt động của HDAC6, từ đó làm tăng ái lực gắn của chất ức chế với enzym. Đối với dẫn chất **3g**, việc gắn nhóm thế R₁ là

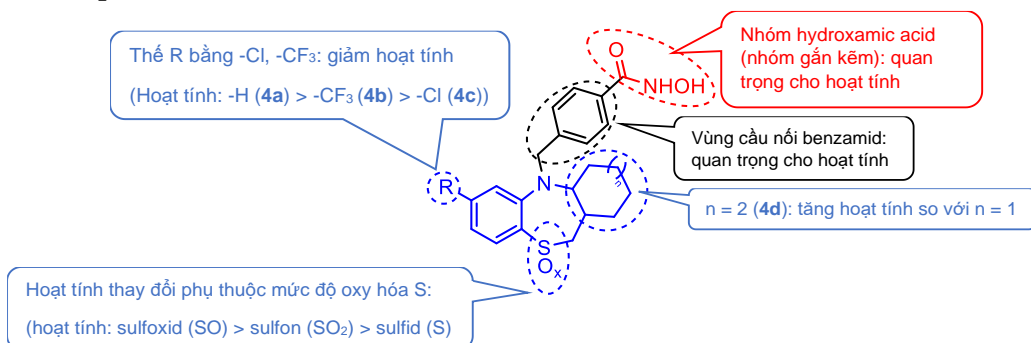
methylpiperazin đã tạo ra ba cầu muối mạnh với 3 acid amin ở vùng trung tâm hoạt động của HDAC6. Bên cạnh đó, một kết luận khác là khi các dẫn chất gắn nhóm thế methoxy vào vị trí 5' và 7' trên vòng quinazolin có hoạt tính ức chế HDAC6 kém hơn so với các dẫn chất không thế R₂. Ngược lại, việc gắn nhóm 7'-cloro hầu hết làm tăng hoạt tính của các dẫn chất thu được (D. Yao et al., 2021).

Bảng 2. Các chất ức chế HDAC6 mang khung quinazolin

Chất	a	b	c	d	e	f	g
R ₁							

4.2.4. Các chất ức chế HDAC6 mang khung 1,5-benzothiazepin

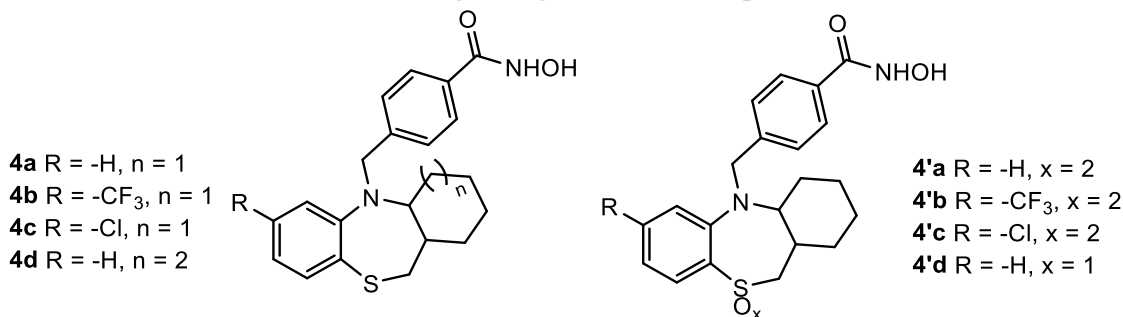
Hình 6. Liên quan cấu trúc tác dụng của các chất ức chế HDAC6 mang khung 1,5-benzothiazepin



Năm 2017, Rob De Vreese và cộng sự thiết kế và đánh giá khả năng ức chế chọn lọc HDAC6 của các dẫn chất có khung 1,5-benzothiazepin gắn vòng cyclohexan hoặc cycloheptan. Nhóm thế R khi được thay thế bằng -CF₃ (4b) hay -Cl (4c) làm giảm hoạt tính so với dẫn chất không thế 4a. Tương tự như nghiên cứu về các dẫn chất Tubathian mang dị vòng chứa lưu huỳnh mà Rob De Vreese và cộng sự đã thực hiện trước đó (De Vreese et al., 2016), khả năng ức chế HDAC6 của các dẫn chất sulfon (4'a-c)

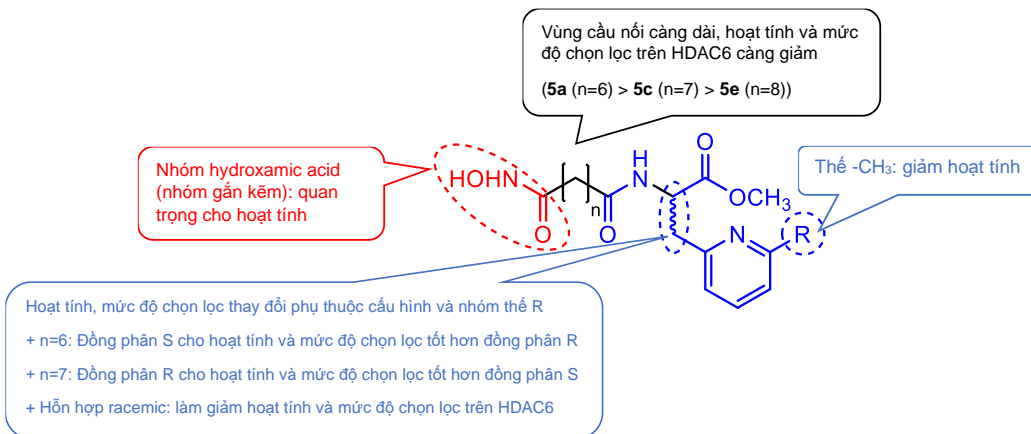
và sulfoxid (4'd) tốt hơn với các dẫn chất chứa lưu huỳnh (4a-c) khi so sánh với cùng một loại nhóm thế R. Thông qua việc mô phỏng động học, tác giả thấy rằng, nhóm serin ở vị trí 564 trên HDAC6 di chuyển đến gần một nguyên tử oxy của nhóm sulfon để hình thành liên kết hydro. Bên cạnh đó, khi thay vòng cyclohexan ở vùng nhận diện bề mặt bằng vòng cycloheptan, hoạt tính ức chế HDAC6 có sự tăng lên (De Vreese et al., 2017).

Hình 7. Các chất ức chế HDAC6 mang khung 1,5-benzothiazepin



4.2.5. Các dẫn chất pyridylalanin ức chế HDAC6

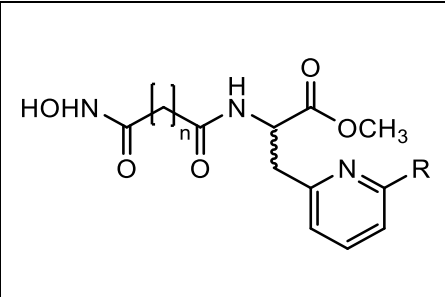
Hình 8. Liên quan cấu trúc tác dụng của các dẫn chất pyridylalanin ức chế HDAC6



Tiềm năng ức chế chọn lọc HDAC6 của các dẫn chất pyridylalanin được Stefan Schafer và cộng sự khai thác khi thiết kế, tổng hợp và đánh giá hoạt tính sinh học của các dẫn chất acid hydroxamic mới. Việc thay nhóm thế R trên vùng nhận diện bề mặt bằng nhóm methyl làm giảm khả năng ức chế enzym HDAC6. Khi đánh giá ảnh hưởng của sự thay đổi liên quan đến vùng nhận diện bề mặt với độ dài cầu nối có sáu nhóm methylen, tác giả cũng đưa ra kết luận đồng phân S thể hiện hoạt tính ức chế chọn lọc tốt hơn so với đồng phân R. Ngược lại, khi khảo

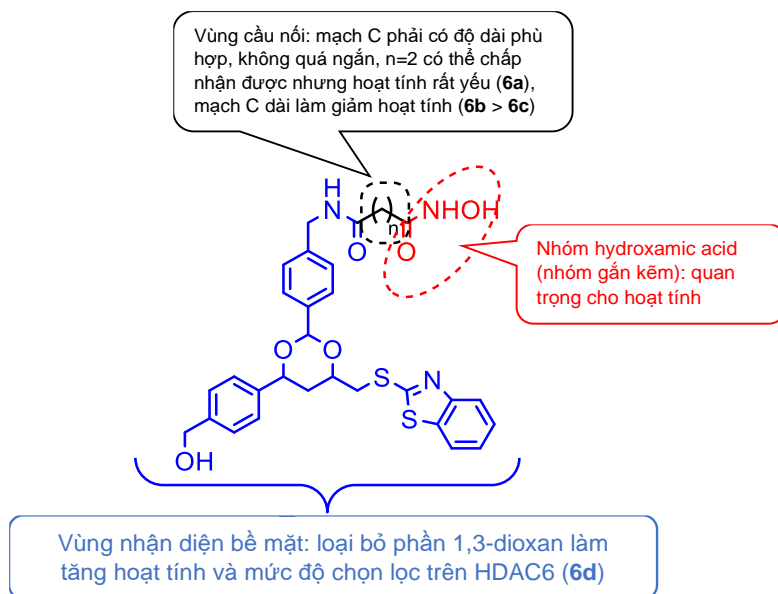
sát các dẫn chất có độ dài vùng cầu nối là bảy nhóm methylen, đồng phân R lại cho thấy tiềm năng tốt hơn. Tác giả cũng chứng minh hoạt tính ức chế độ chọn lọc trên HDAC6 của hỗn hợp racemic của hai đồng phân nhìn chung đều có xu hướng giảm. Thông qua việc thiết kế một loạt các dẫn chất hydroxamic acid với vùng cầu nối là mạch carbon bão hòa, không nhánh với độ dài khác nhau, tác giả cũng đưa ra vùng cầu nối ngắn thể hiện khả năng ức chế và mức độ chọn lọc đối với HDAC6 tốt hơn (Schäfer et al., 2009).

Bảng 3. Các dẫn chất pyridylalanin ức chế HDAC6

	Chất	n	Đồng phân	R
	5a		6	S
5b		6	R	-H
5c		7	S	-H
5d		7	R	-H
5e		8	S	-H
5f		6	Racemic	-CH ₃
5g		7	Racemic	-CH ₃

4.2.6. Các chất ức chế HDAC6 tổng hợp dựa trên cấu trúc cơ bản của Trichostatin và Trapoxin

Hình 9. Liên quan cấu trúc tác dụng của các chất ức chế HDAC6 tổng hợp dựa trên cấu trúc cơ bản của Trichostatin và Trapoxin

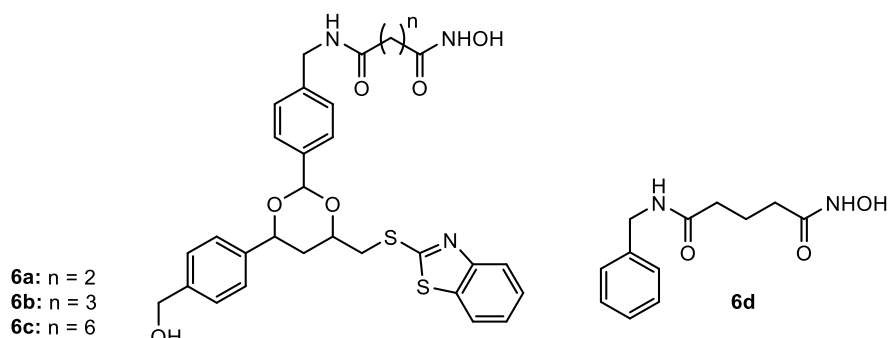


Dựa trên cấu trúc của Trichostatin và Trapoxin, S M Sternson và cộng sự đã thiết kế các dẫn chất hydroxamic có tiềm năng ức chế chọn lọc tốt trên enzym HDAC6. Khi đánh giá ảnh hưởng của chiều dài vùng cầu nối đến hoạt tính các chất, tác giả đưa ra kết luận với các dẫn

chất có cầu nối chứa ba nhóm methylen có khả năng ức chế HDAC6 tốt hơn so với các dẫn chất tương ứng chứa cầu nối sáu carbon và hai carbon. Bên cạnh đó, sự thay đổi trên vùng nhận diện bề mặt cũng ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính ức chế enzym và được chứng minh bằng

việc loại bỏ phần 1,3-dioxan giúp dẫn chất **6d** với dẫn chất **6a** (Sternson et al., 2001).
tăng hoạt tính ức chế chọn lọc trên HDAC6 so

Hình 10. Các chất ức chế HDAC6 tổng hợp dựa trên cấu trúc của Trichostatin và Trapoxin



4.3. Hướng thiết kế các chất ức chế HDAC6

Tương tự các chất ức chế HDAC (HDACi) khác, các chất ức chế chọn lọc HDAC6 cũng bao gồm ba phần: nhóm kết thúc gắn kẽm, vùng cầu nối, vùng nhận diện bề mặt (Ibrahim et al., 2020). Quá trình thiết kế các chất ức chế chọn lọc HDAC6 cũng tuân theo phương pháp chung khi thiết kế các dẫn chất HDACi mới, thường thay đổi linh hoạt nhóm kết thúc gắn kẽm, độ dài vùng cầu nối, các khung vòng thơm khác nhau ở vùng nhận diện bề mặt để khai thác được đặc điểm cấu trúc của HDAC6.

4.3.1. Nhóm gắn kẽm

Dựa trên cấu trúc hóa học của nhóm gắn kẽm, các chất ức chế HDAC được chia thành các nhóm bao gồm acid hydroxamic, acid béo chuỗi ngắn, benzamid và peptid vòng (Li & Seto, 2016). Do các dẫn chất acid hydroxamic có hoạt tính tốt và dễ tổng hợp nên cấu trúc này thường được sử dụng làm nhóm gắn kẽm. Nicholas J. Porter và cộng sự nghiên cứu mô hình tương tác giữa nhóm acid hydroxamic của những dẫn chất được biết tới có hoạt tính ức chế HDAC6 tốt với ion Zn^{2+} của HDAC6 (Porter et al., 2017). Điều này cho thấy, hợp phần hydroxamic vẫn phù hợp làm nhóm kết thúc gắn kẽm khi thiết kế các chất ức chế chọn lọc HDAC6.

Acid hydroxamic là nhóm kết thúc gắn kẽm đầy tiềm năng nhưng nhược điểm đáng chú ý là gây ra nhiều tác dụng không mong muốn như độc với tế bào thần kinh, giảm tiêu cầu do tương tác với một số enzym cũng có ion Zn^{2+} ở trung tâm hoạt động như aminopeptidase, carbonic anhydrase (Zhang et al., 2018). Vì vậy, các

hướng nghiên cứu hiện nay thiết kế thay thế nhóm gắn kẽm không phải nhóm acid hydroxamic cũng là một hướng đi đầy hứa hẹn, với kỳ vọng sẽ làm giảm tác dụng không mong muốn của các dẫn chất mới.

Năm 2005, Suzuki và các cộng sự sử dụng nhóm mercaptoacetamid thay thế acid hydroxamic dựa trên cấu trúc của chất dẫn đường SAHA. Nghiên cứu này cho thấy các dẫn chất mercaptoacetamid cũng cho khả năng ức chế HDAC tốt (Suzuki et al., 2005). Kozikowski và các cộng sự đã nghiên cứu liên quan cấu trúc của nhóm gắn kẽm với hoạt tính ức chế HDAC6 của hàng loạt nghiên cứu sử dụng nhóm mercaptoacetamid là nhóm kết thúc gắn kẽm (Kozikowski et al., 2007, 2008). Nghiên cứu chỉ ra các dẫn chất có nhóm -SH làm nhóm gắn kẽm cũng cho kết quả ức chế HDAC6 tốt và chọn lọc.

4.3.2. Vùng cầu nối

4.3.2.1. Vòng phenyl

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh các chất ức chế HDAC6 chọn lọc có vùng cầu nối là vòng thơm sẽ cho hoạt tính ức chế tốt hơn (De Vreese et al., 2013; Ho et al., 2018; Lee et al., 2018; Leonhardt et al., 2018; Senger et al., 2016; Yang et al., 2018). Điều này được giải thích nhờ việc các liên kết đôi C=C trên vòng thơm hình thành tương tác xếp chồng $\pi-\pi$ với các acid amin thơm Phe583- Phe643 trong cấu trúc vùng xúc tác CD2 trên HDAC6 giúp tăng hoạt tính ức chế chọn lọc trên enzym này (Porter et al., 2018).

Năm 2021, Feng He và các cộng sự đã thiết kế, tổng hợp các dẫn chất mang khung vùng nhận diện bề mặt và nhóm gắn kẽm giống nhau

đồng thời thay đổi cầu nối là nhóm phenyl và cinnamyl, kết quả cho thấy rằng các dẫn chất có cầu nối phenyl ức chế HDAC6 chọn lọc hơn so với dẫn chất cinnamyl (He et al., 2021). Từ đó, việc thiết kế các dẫn chất HDAC6i mới sử dụng cầu nối phenyl sẽ tối ưu được hoạt tính ức chế chọn lọc HDAC6.

4.3.2.2. Vùng cầu nối alkyl mạch thẳng

Năm 2020, Ritu Ojha và cộng sự đã tổng hợp dãy dẫn chất isoindolin với nhóm acid hydroxamic làm nhóm gắn kẽm và chỉ thay đổi cầu nối như mạch thẳng alkyl có độ dài từ 2C đến 8C và cầu nối phenyl. Do cầu nối mạch thẳng có cấu trúc không gian ít cồng kềnh hơn so với vòng thơm cùng số cacbon nên ít bị cản trở không gian của nhóm gắn kẽm từ đó ức chế HDAC6 mạnh hơn, từ đó chứng minh rằng cùng có 8C ở cầu nối, dẫn chất có mạch alkyl thẳng có hoạt tính ức chế enzym HDAC6 mạnh hơn dẫn chất mang cầu phenyl (Ojha et al., 2020).

Isozym HDAC đều có độ dài vùng kị nước khác nhau nên độ dài của vùng liên kết quyết định sự chọn lọc trên các HDAC. Bởi vì nếu độ dài vùng liên kết dài quá hay ngắn quá so với vùng kị nước thì đều ảnh hưởng đến vùng nhận diện bề mặt tương tác với bề mặt enzym hay nhóm gắn kẽm tương tác với ion Zn^{2+} . Năm 2020, Jeremy D. Osko và cộng sự đã đưa ra độ dài vùng liên kết là 3-7Å phù hợp cho hoạt tính ức chế chọn lọc HDAC6 (Osکو & Christianson, 2020).

4.3.3. Vùng nhận diện bề mặt

4.3.3.1. Khung vòng thơm và dị vòng cồng kềnh

Bởi vì mỗi HDAC có chiều rộng khác nhau ở vùng nhận diện với các acid amin bề mặt kênh enzym nên việc thiết kế vùng nhận diện bề mặt phù hợp bề mặt enzym cũng sẽ giúp thể hiện tác dụng ức chế chọn lọc với các HDAC. Vùng bề mặt của HDAC6 có kích thước khoảng 17.5 Å và rộng hơn so với các HDAC khác (Butler et al., 2010). Do đó, hướng thiết kế các dẫn chất có vùng nhận diện bề mặt có chứa hệ thống các vòng thơm và dị vòng cồng kềnh thường có khả năng ức chế chọn lọc HDAC6 (Khetmalis et al., 2023; Moi et al., 2022; L. Yao et al., 2018).

4.3.3.2. Các khung cấu trúc có dạng chạc chữ Y

Gần đây, nhiều nghiên cứu đã chứng minh ưu điểm hoạt tính sinh học của chạc chữ Y với vùng nhận diện bề mặt của HDAC6 do đó đã tạo nên một hướng thiết kế mới của các dẫn chất ức chế chọn lọc enzym HDAC6 (Depetter et al., 2019; Hashimoto et al., 2022; Hideshima et al., 2016; Huang et al., 2017; Ruzic et al., 2022). Điều này giải thích theo các giả thuyết của L. Santo (Santo et al., 2012) và P. Huang (Huang et al., 2017), một số dẫn chất có liên kết carbonyl ở bên cạnh chạc chữ Y có tạo liên kết hydro với S531 ở vùng L1 chỉ có trên vùng bề mặt trung tâm hoạt động của HDAC6 (Porter et al., 2017). Bên cạnh đó, các vòng thơm phân nhánh cũng tạo nên tương tác với vùng lặp L1 và L7 trong cấu trúc của enzym HDAC6 (Porter et al., 2017).

5. Bàn luận

So với các enzym cùng loại, trung tâm hoạt động của HDAC6 có lòng kênh enzym ngắn hơn và mở rộng hơn về phần miệng túi. Từ đặc điểm cấu trúc này, các dẫn chất ức chế tương ứng thường có phần cầu nối ngắn hơn như alkyl mạch ngắn hay benzamid giúp tăng tương tác xếp chồng π - π với các acid amin thơm Phe583 và Phe643 từ đó tăng tính chọn lọc trên HDAC6 so với các enzym trong họ. Với cấu trúc vòng acid amin trên miệng túi enzym mở rộng hơn, những chất ức chế có cấu trúc nhóm nhận diện bề mặt chứa các hệ vòng thơm và cồng kềnh sẽ khai thác được các tương tác với các acid amin vùng này. Bên cạnh đó, HDAC6 có 3 vòng lặp L1, L2, L7 thì việc thiết kế các dẫn chất HDAC6i có các khung cấu trúc phân nhánh chạc chữ Y sẽ làm tăng tương tác với các vòng lặp từ đó cũng tăng tính chọn lọc trên HDAC6. Các tương tác này giúp cho chất ức chế có khả năng gắn chặt hơn với HDAC6, từ đó làm tăng hiệu quả và mức độ chọn lọc ức chế enzym này. Đồng thời, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng phân kết thúc gắn kẽm là yếu tố quyết định hoạt tính ức chế HDAC6 do phần này đóng vai trò tạo phức chelat đơn cang hoặc hai cang với coenzym Zn^{2+} ở đáy của kênh enzym. Nhiều cấu trúc cũng cho thấy sự phù hợp để nhóm gắn kẽm như nhóm acid hydroxamic hay mercaptoacetamid.

Định hướng thiết kế các dẫn chất chọn lọc ức chế HDAC6 có thể bắt đầu từ việc mở rộng, thể

nhóm công kênh hoặc các khung phân nhánh chạc chữ Y trên các vòng thơm có nhiều hoạt tính sinh học đã được chứng minh như quinolin, fluorobenzen, diketoperazin, quinazolin, indirubin, benzimidazol... Tiếp theo, vùng cầu nối các dẫn chất dùng nhóm phenyl giúp tăng tính chọn lọc trên HDAC6 hay mạch alkyl ngắn (4-5 carbon) để tăng hoạt tính ức chế HDAC6. Cuối cùng, nhóm gắn kèm có thể dùng nhóm hydroxamic acid để gắn chặt với enzym Zn^{2+} tăng hoạt tính ức chế HDAC6 hoặc nhóm mercaptoacetamid từ đó giảm tác dụng phụ do nhóm hydroxamic acid gây ra và tăng tính chọn lọc trên HDAC6.

6. Kết luận

Bài viết đã giới thiệu về enzym histon deacetylase 6 với tiềm năng được biết đến trong điều trị ung thư. Từ các nghiên cứu về đặc điểm

cấu trúc trung tâm hoạt động và liên quan cấu trúc tác dụng của các chất ức chế trên HDAC6, chúng ta có thể thấy rằng hoạt tính ức chế chọn lọc trên HDAC6 so với các enzym HDAC khác bị ảnh hưởng bởi việc thay đổi các nhóm thế hoặc độ công kênh trên cấu trúc khung ở vùng nhận diện bề mặt, độ dài của vùng cầu nối cũng như sự thay đổi nhóm gắn kèm. Quá trình thiết kế đảm bảo cho việc tối ưu hóa khả năng liên kết với trung tâm hoạt động của HDAC6 và khai thác được những đặc điểm khác biệt của enzym HDAC6 để đưa ra những cấu trúc mới nhằm định hướng tăng khả năng ức chế chọn lọc enzym này. Việc hệ thống hóa các nghiên cứu về enzym HDAC6 cũng như các chất ức chế chọn lọc trong nghiên cứu tổng quan giúp đưa ra những gợi ý để phát triển hướng thiết kế chọn lọc các dẫn chất này.

Tài liệu tham khảo.

- Butler, K. V., Kalin, J., Brochier, C., Vistoli, G., Langley, B., & Kozikowski, A. P. (2010). Rational design and simple chemistry yield a superior, neuroprotective HDAC6 inhibitor, tubastatin A. *Journal of the American Chemical Society*, 132(31), 10842–10846.
- Ceccacci, E., & Minucci, S. (2016). Inhibition of histone deacetylases in cancer therapy: lessons from leukaemia. *British Journal of Cancer*, 114(6), 605–611.
- Depetter, Y., Geurs, S., De Vreese, R., Goethals, S., Vandoorn, E., Laevens, A., Steenbrugge, J., Meyer, E., de Tullio, P., & Bracke, M. (2019). Selective pharmacological inhibitors of HDAC6 reveal biochemical activity but functional tolerance in cancer models. *International Journal of Cancer*, 145(3), 735–747.
- De Vreese, R., Depetter, Y., Verhaeghe, T., Desmet, T., Benoy, V., Haeck, W., Van Den Bosch, L., & Matthias, D. (2016). Synthesis and SAR assessment of novel Tubastatin analogs in the pursuit of potent and selective HDAC6 inhibitors. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14(8), 2537–2549.
- De Vreese, R., Galle, L., Depetter, Y., Franceus, J., Desmet, T., Van Hecke, K., Benoy, V., Van Den Bosch, L., & D'hooghe, M. (2017). Synthesis of Potent and Selective HDAC6 Inhibitors Bearing a Cyclohexane-or Cycloheptane-Annulated 1, 5-Benzothiazepine Scaffold. *Chemistry–A European Journal*, 23(1), 128–136.
- De Vreese, R., Verhaeghe, T., Desmet, T., & D'hooghe, M. (2013). Potent and selective HDAC6 inhibitory activity of N-(4-hydroxycarbamoylbenzyl)-1,2,4,9-tetrahydro-3-thia-9-azafluorenes as novel sulfur analogues of Tubastatin A. *Chemical Communications*, 49(36), 3775–3777. <https://doi.org/10.1039/C3CC41422A>
- Di Bello, E., Noce, B., Fioravanti, R., & Mai, A. (2022). Current HDAC Inhibitors in Clinical Trials. *Chimia*, 76(5), 448.
- Diyabalanage, H. V. K., Granda, M. L., & Hooker, J. M. (2013). Combination therapy: histone deacetylase inhibitors and platinum-based chemotherapeutics for cancer. *Cancer Letters*, 329(1), 1–8.
- Drazic, A., Myklebust, L. M., Ree, R., & Arnesen, T. (2016). The world of protein acetylation. *Biochimica et Biophysica Acta*

- (BBA)-Proteins and Proteomics, 1864(10), 1372–1401.
- Govindarajan, N., Rao, P., Burkhardt, S., Sananbenesi, F., Schlüter, O. M., Bradke, F., Lu, J., & Fischer, A. (2013). Reducing HDAC6 ameliorates cognitive deficits in a mouse model for Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine*, 5(1), 52–63.
- Gray, S. G., & Ekström, T. J. (2001). The human histone deacetylase family. *Experimental Cell Research*, 262(2), 75–83.
- Hashimoto, K., Ide, S., Arata, M., Nakata, A., Ito, A., Ito, T. K., Kudo, N., Lin, B., Nunomura, K., & Tsuganezawa, K. (2022). Discovery of Benzylpiperazine Derivatives as CNS-Penetrant and Selective Histone Deacetylase 6 Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 13(7), 1077–1082.
- He, F., Chou, C. J., Scheiner, M., Poeta, E., Yuan Chen, N., Gunesch, S., Hoffmann, M., Sottriffer, C., Monti, B., & Maurice, T. (2021). Melatonin-and ferulic acid-based HDAC6 selective inhibitors exhibit pronounced immunomodulatory effects in vitro and neuroprotective effects in a pharmacological Alzheimer's disease mouse model. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(7), 3794–3812.
- Hideshima, T., Qi, J., Paranal, R. M., Tang, W., Greenberg, E., West, N., Colling, M. E., Estiu, G., Mazitschek, R., & Perry, J. A. (2016). Discovery of selective small-molecule HDAC6 inhibitor for overcoming proteasome inhibitor resistance in multiple myeloma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(46), 13162–13167.
- Ho, Y.-H., Wang, K.-J., Hung, P.-Y., Cheng, Y.-S., Liu, J.-R., Fung, S.-T., Liang, P.-H., Chern, J.-W., & Yu, C.-W. (2018). A highly HDAC6-selective inhibitor acts as a fluorescent probe. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 16(42), 7820–7832.
- Huang, P., Almeciga-Pinto, I., Jarpe, M., van Duzer, J. H., Mazitschek, R., Yang, M., Jones, S. S., & Quayle, S. N. (2017). Selective HDAC inhibition by ACY-241 enhances the activity of paclitaxel in solid tumor models. *Oncotarget*, 8(2), 2694.
- Ibrahim, M. T., Uzairu, A., Shallangwa, G. A., & Uba, S. (2020). Structure-based design of some quinazoline derivatives as epidermal growth factor receptor inhibitors. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 21, 1–12.
- Kalin, J. H., & Bergman, J. A. (2013). Development and therapeutic implications of selective histone deacetylase 6 inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(16), 6297–6313.
- Khetmalis, Y. M., Fathima, A., Schweipert, M., Debarnot, C., Bandaru, N. V. M. R., Murugesan, S., Jamma, T., Meyer-Almes, F.-J., & Sekhar, K. V. G. C. (2023). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Quinazolin-4 (3H)-One-Based Histone Deacetylase 6 (HDAC6) Inhibitors for Anticancer Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 11044.
- Kozikowski, A. P., Chen, Y., Gaysin, A., Chen, B., D'Annibale, M. A., Suto, C. M., & Langley, B. C. (2007). Functional Differences in Epigenetic Modulators Superiority of Mercaptoacetamide-Based Histone Deacetylase Inhibitors Relative to Hydroxamates in Cortical Neuron Neuroprotection Studies. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(13), 3054–3061. <https://doi.org/10.1021/jm070178x>
- Kozikowski, A. P., Chen, Y., Gaysin, A. M., Savoy, D. N., Billadeau, D. D., & Kim, K. H. (2008). Chemistry, Biology, and QSAR Studies of Substituted Biaryl Hydroxamates and Mercaptoacetamides as HDAC Inhibitors—Nanomolar-Potency Inhibitors of Pancreatic Cancer Cell Growth. *ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery*, 3(3), 487–501.
- Lee, H.-Y., Fan, S.-J., Huang, F.-I., Chao, H.-Y., Hsu, K.-C., Lin, T. E., Yeh, T.-K., Lai, M.-J., Li, Y.-H., & Huang, H.-L. (2018). 5-Aroylindoles act as selective histone deacetylase 6 inhibitors ameliorating Alzheimer's disease phenotypes. *Journal of*

- Medicinal Chemistry*, 61(16), 7087–7102.
- Leonhardt, M., Sellmer, A., Krämer, O. H., Dove, S., Elz, S., Kraus, B., Beyer, M., & Mahboobi, S. (2018). Design and biological evaluation of tetrahydro- β -carboline derivatives as highly potent histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 152, 329–357.
- Liu, J., Zhou, J., He, F., Gao, L., Wen, Y., Gao, L., Wang, P., Kang, D., & Hu, L. (2020). Design, synthesis and biological evaluation of novel indazole-based derivatives as potent HDAC inhibitors via fragment-based virtual screening. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 192, 112189.
- Li, Y., & Seto, E. (2016). HDACs and HDAC inhibitors in cancer development and therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(10).
- Miyake, Y., Keusch, J. J., Wang, L., Saito, M., Hess, D., Wang, X., Melancon, B. J., Helquist, P., Gut, H., & Matthias, P. (2016). Structural insights into HDAC6 tubulin deacetylation and its selective inhibition. *Nature Chemical Biology*, 12(9), 748–754.
- Moi, D., Citarella, A., Bonanni, D., Pinzi, L., Passarella, D., Silvani, A., Giannini, C., & Rastelli, G. (2022). Synthesis of potent and selective HDAC6 inhibitors led to unexpected opening of a quinazoline ring. *RSC Advances*, 12(18), 11548–11556.
- Mottamal, M., Zheng, S., Huang, T. L., & Wang, G. (2015). Histone deacetylase inhibitors in clinical studies as templates for new anticancer agents. *Molecules*, 20(3), 3898–3941.
- Ojha, R., Nepali, K., Chen, C.-H., Chuang, K.-H., Wu, T.-Y., Lin, T. E., Hsu, K.-C., Chao, M.-W., Lai, M.-J., & Lin, M.-H. (2020). Isoindoline scaffold-based dual inhibitors of HDAC6 and HSP90 suppressing the growth of lung cancer in vitro and in vivo. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 190, 112086.
- Osko, J. D., & Christianson, D. W. (2020). Structural determinants of affinity and selectivity in the binding of inhibitors to histone deacetylase 6. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(8), 127023.
- Porter, N. J., Mahendran, A., Breslow, R., & Christianson, D. W. (2017). Unusual zinc-binding mode of HDAC6-selective hydroxamate inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(51), 13459–13464.
- Porter, N. J., Wagner, F. F., & Christianson, D. W. (2018). Entropy as a driver of selectivity for inhibitor binding to histone deacetylase 6. *Biochemistry*, 57(26), 3916–3924.
- Relitti, N., Saraswati, A. P., Chemi, G., Brindisi, M., Brogi, S., Herp, D., Schmidtkunz, K., Saccoccia, F., Ruberti, G., & Ulivieri, C. (2021). Novel quinolone-based potent and selective HDAC6 inhibitors: Synthesis, molecular modeling studies and biological investigation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 212, 112998.
- Roche, J., & Bertrand, P. (2016). Inside HDACs with more selective HDAC inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 121, 451–483.
- Ruzic, D., Ellinger, B., Djokovic, N., Santibanez, J. F., Gul, S., Beljkas, M., Djuric, A., Ganesan, A., Pavic, A., & Srdic-Rajic, T. (2022). Discovery of 1-benzhydryl-piperazine-based HDAC inhibitors with anti-breast cancer activity: synthesis, molecular modeling, in vitro and in vivo biological evaluation. *Pharmaceutics*, 14(12), 2600.
- Santo, L., Hideshima, T., Kung, A. L., Tseng, J.-C., Tamang, D., Yang, M., Jarpe, M., van Duzer, J. H., Mazitschek, R., & Ogier, W. C. (2012). Preclinical activity, pharmacodynamic, and pharmacokinetic properties of a selective HDAC6 inhibitor, ACY-1215, in combination with bortezomib in multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119(11), 2579–2589.
- Saraswati, A. P., Relitti, N., Brindisi, M., Osko, J. D., Chemi, G., Federico, S., Grillo, A., Brogi, S., McCabe, N. H., & Turkington, R. C. (2020). Spiroindoline-capped selective

- HDAC6 inhibitors: design, synthesis, structural analysis, and biological evaluation. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 11(11), 2268–2276.
- Schäfer, S., Saunders, L., Schlimme, S., Valkov, V., Wagner, J. M., Kratz, F., Sippl, W., Verdin, E., & Jung, M. (2009). Pyridylalanine-containing hydroxamic acids as selective HDAC6 inhibitors. *ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery*, 4(2), 283–290.
- Seidel, C., Schnekenburger, M., Dicato, M., & Diederich, M. (2015). Histone deacetylase 6 in health and disease. *Epigenomics*, 7(1), 103–118.
- Senger, J., Melesina, J., Marek, M., Romier, C., Oehme, I., Witt, O., Sippl, W., & Jung, M. (2016). Synthesis and biological investigation of oxazole hydroxamates as highly selective histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(4), 1545–1555.
- Somoza, J. R., Skene, R. J., Katz, B. A., Mol, C., Ho, J. D., Jennings, A. J., Luong, C., Arvai, A., Buggy, J. J., & Chi, E. (2004). Structural snapshots of human HDAC8 provide insights into the class I histone deacetylases. *Structure*, 12(7), 1325–1334.
- Sternson, S. M., Wong, J. C., Grozinger, C. M., & Schreiber, S. L. (2001). Synthesis of 7200 small molecules based on a substructural analysis of the histone deacetylase inhibitors trichostatin and trapoxin. *Organic Letters*, 3(26), 4239–4242.
- Suzuki, T., Matsuura, A., Kouketsu, A., Nakagawa, H., & Miyata, N. (2005). Identification of a potent non-hydroxamate histone deacetylase inhibitor by mechanism-based drug design. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(2), 331–335.
- Yang, J., Cheng, G., Xu, Q., Luan, S., Wang, S., Liu, D., & Zhao, L. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of novel hydroxamic acid based histone deacetylase 6 selective inhibitors bearing phenylpyrazol scaffold as surface recognition motif. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(8), 1418–1425.
- Yao, D., Jiang, J., Zhang, H., Huang, Y., Huang, J., & Wang, J. (2021). Design, synthesis and biological evaluation of dual mTOR/HDAC6 inhibitors in MDA-MB-231 cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 47, 128204.
- Yao, L., Ramanujulu, P. M., Poulsen, A., Ohlson, S., & Dymock, B. W. (2018). Merging of ruxolitinib and vorinostat leads to highly potent inhibitors of JAK2 and histone deacetylase 6 (HDAC6). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28(15), 2636–2640.
- Zhang, L., Zhang, J., Jiang, Q., Zhang, L., & Song, W. (2018). Zinc binding groups for histone deacetylase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 33(1), 714–721.

TỔNG QUAN VỀ HDAC6 VÀ CÁC CHẤT ỨC CHẾ CHỌN LỌC HDAC6 HƯỚNG TÁC DỤNG KHÁNG UNG THƯ

Nguyễn Đức Tú¹

Hoàng Kim Ngọc²

Nguyễn Phương Ngân³

Dương Tiến Anh⁴

^{1,2,3,4}Trường Đại học Dược Hà Nội

Email: ¹ductu20112001@gmail.com; ²hoangkimngoc2304@gmail.com;

³phuongnganstem@gmail.com; ⁴anhdt@hup.edu.vn.

Ngày nhận bài: 25/7/2023

Ngày phản biện: 30/7/2023

Ngày tác giả sửa: 22/8/2023

Ngày duyệt đăng: 25/8/2023

DOI: <https://doi.org/10.58902/tcnckhpt.v2i3.78>

Tóm tắt:

Histon deacetylase 6 (HDAC6) là một thành viên của họ HDAC thuộc phân nhóm IIb. Enzym này được tìm thấy chủ yếu trong tế bào chất của các tế bào chưa phân hóa như tế bào gốc phôi, tế bào thần kinh và một số dòng tế bào gốc ung thư. HDAC6 tham gia vào quá trình loại bỏ nhóm acetyl của nhiều cơ chất khác nhau như α -tubulin và HSP90 α . Các chất ức chế HDAC6 được chứng minh là có tác dụng cho điều trị trong các loại ung thư ở giai đoạn sớm và tiến triển, một số rối loạn thoái hóa thần kinh và các bệnh lý khác. Do đó, HDAC6 là một trong những mục tiêu phân tử tiềm năng trong nhiều năm gần đây. Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ trình bày tổng quan một số đặc điểm cấu trúc nổi bật về trung tâm hoạt động của histon deacetylase này, tổng hợp một số nghiên cứu đánh giá liên quan cấu trúc-tác dụng của các chất ức chế HDAC6 cũng như mô tả định hướng thiết kế các chất ức chế chọn lọc.

Từ khóa: *Chất ức chế chọn lọc HDAC6; HDAC6; Ung thư.*