

ABSTRACT

Le JHDM (demetilasi istoniche contenenti il dominio JmjC) rappresentano la più numerosa classe di enzimi ad attività demetilasica, contengono il dominio Jumonji C (JmjC) e tramite esso sono in grado di catalizzare la rimozione del gruppo metile da residui di lisina istonici tramite una reazione ossidativa che utilizza lo ione Fe(II) e l' α -chetoglutarato (2OG) come cofattori. Un'attività aberrante di questi enzimi, in particolare della sottofamiglia JMJD2, sembra essere correlata in maniera significativa alla genesi e alla progressione di diverse forme tumorali. Non sono stati ancora identificati inibitori potenti e specifici per questa classe enzimatica, la gran parte delle molecole ad oggi note, infatti, è affetta da caratteristiche indesiderabili come scarsa permeabilità cellulare e mancanza di selettività verso gli altri enzimi Fe(II)/2OG dipendenti.

In questo lavoro è descritta la scoperta tramite high throughput screening (HTS) di un gruppo di nuovi composti hit attivi contro KDM4 ed il successivo processo di validazione utilizzato per selezionare i derivati più interessanti per il futuro sviluppo. L'utilizzo di un approccio multiplo, combinato di differenti tecniche in vivo ha permesso di selezionare il composto **EML586**, punto di partenza per lo sviluppo di nuovi derivati ottimizzati.

La sostituzione dell'anello chinossalinico con porzioni più alifatiche ha portato all'ottenimento dei derivati **EML678** e **EML684**, che dimostrano una migliore attività inibitoria verso KDM4A umana rispetto al composto hit di partenza. Inoltre, tali derivati inducono una marcata riduzione del livello di metilazione delle lisine H3K9 e H3K27 in cellula insieme ad un evidente arresto del ciclo cellulare nella fase S.