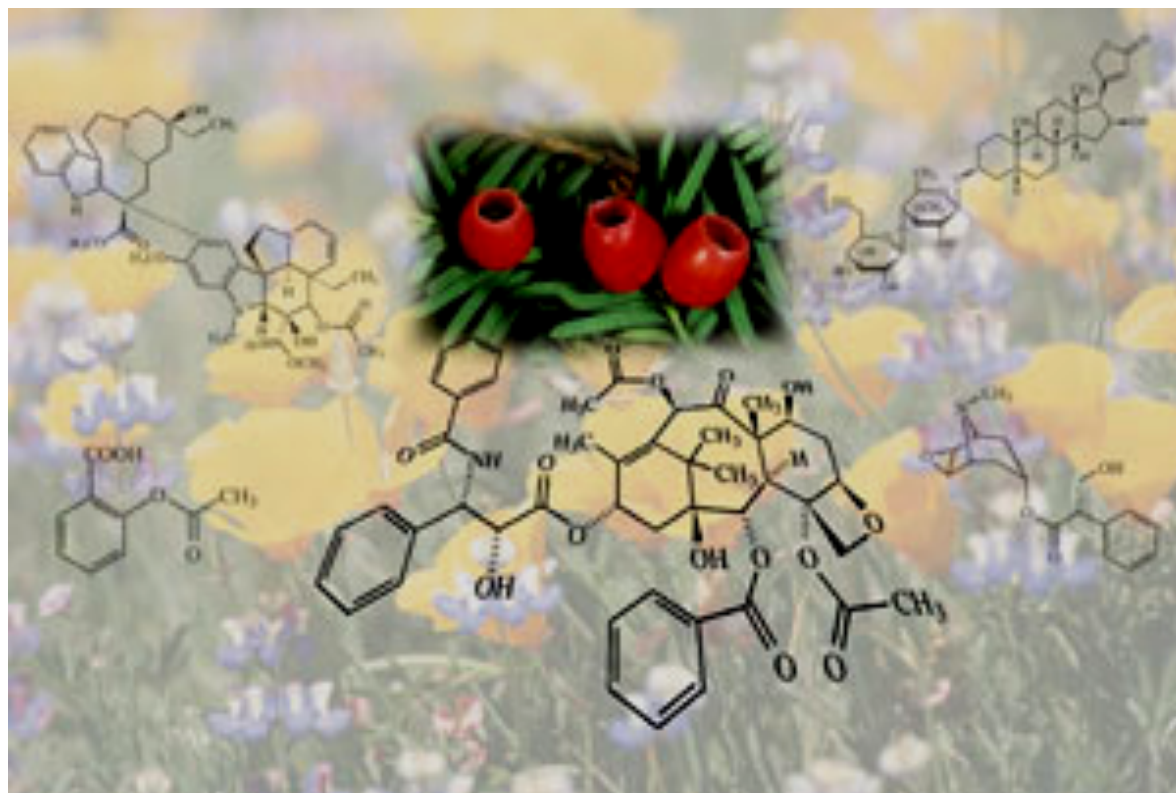
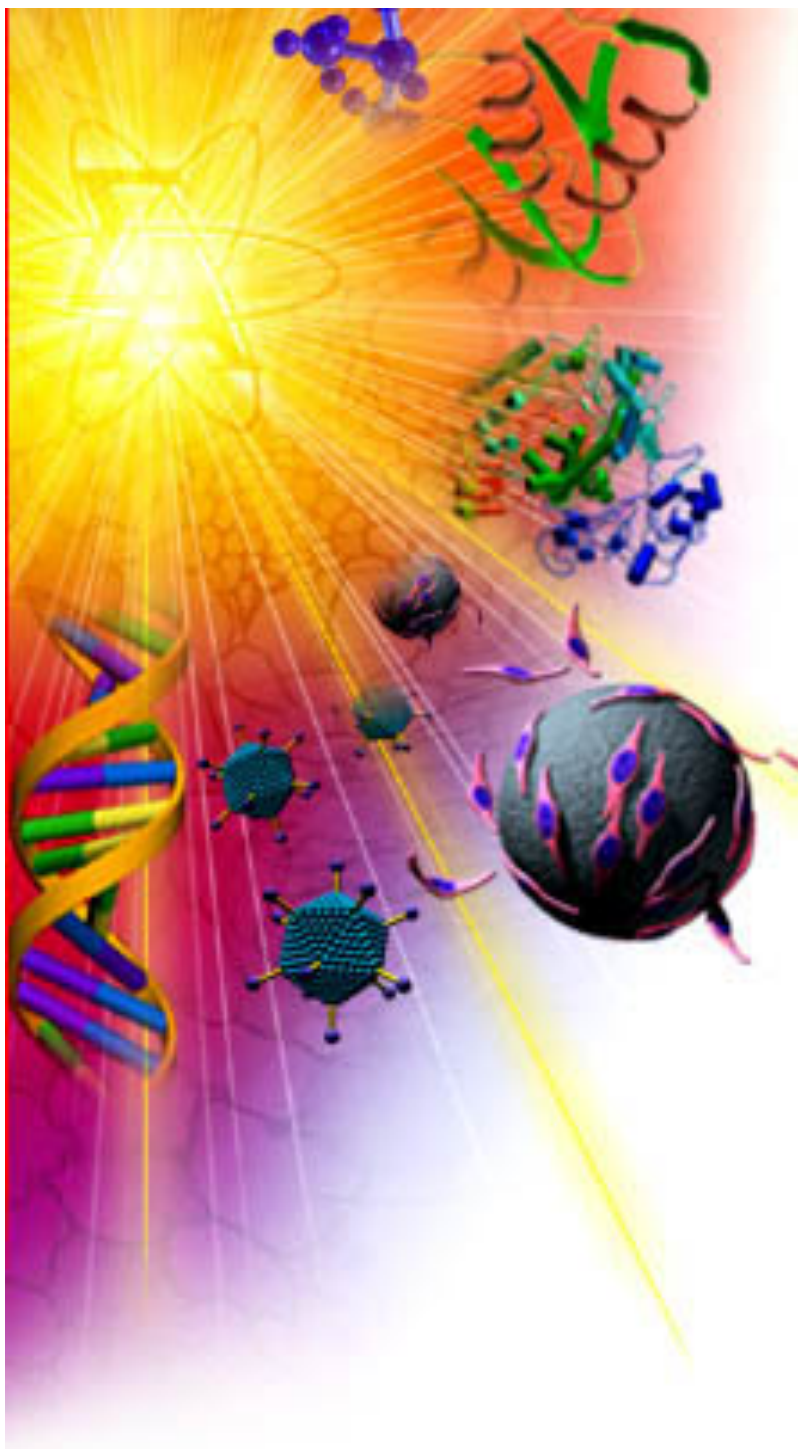


AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Profa. Mônica T. Pupo
Química Farmacêutica II



Bibliografia

G. L. PATRICK. *An introduction to medicinal chemistry*. Oxford University Press. 3rd Ed. Cap. 8. Anticancer agents, p.489-557, **2005**. OU 4th Ed. Cap. 21. Anticancer Agents. P.519-578, **2009**. OU 5th Ed. Anticancer agents. cap. 21, p. 514-577, **2013**.

V. F. ROCHE. *Cancer and Chemotherapy*. In: *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, D. A. WILLIAMS, T. L. LEMKE (Eds). 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, **2008**, p. 1147-1192. OU 7th Ed. . *Cancer and Chemotherapy*, cap. 37, p. 1199-1266, **2013**.

V. C. JORDAN. *Selective estrogen receptor modulators*. In: *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, D. A. WILLIAMS, T. L. LEMKE (Eds). 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, **2002**, p. 1059-1069.

R.B. SILVERMAN. *The organic chemistry of drug design and drug action*. 2nd Ed., Elsevier Academic Press, **2004**. (Cap. 6 *DNA-Interactive agents*. p. 323-403).

Artigos:

V. L. de ALMEIDA, A. LEITÃO, L. C. B. REINA, C. A. MONTANARI, C. L. DONNICI, M. T. P. LOPES. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química Nova* **2005**, 28, 118-129

J. LÖWE, H. LI, K. H. DOWING, E. NOGALES. Refined structure of α,β -tubulin at 3.5 Å resolution. *J. Mol. Biol.* **2001**, 313, 1045-1057.

B. L. STAKER, K. HJERRILD, M. D. FREESE, C. A. BEHNKE, A. B. BURGIN JR., L. STEWART. The mechanism of topoisomerase I poisoning by a camptothecin analog. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 15387-15392.

Quimioterapia

Origem: Wikipédia, a enciclopédia livre.

O termo quimioterapia refere-se ao tratamento de doenças por substâncias químicas que afetam o funcionamento celular. Popularmente, o termo refere-se à quimioterapia antineoplásica, um dos tratamentos do câncer onde são utilizadas drogas antineoplásicas.

.....

A primeira droga usada para a quimioterapia do câncer, entretanto, data por volta do século XX, através de uma substância que não foi primeiramente usada com este propósito. O **gás mostarda** foi usado na guerra química durante a Primeira Guerra Mundial e foi estudado posteriormente durante a Segunda Guerra Mundial.

Durante uma operação militar na Segunda Guerra Mundial, pessoas foram expostas acidentalmente ao gás mostarda e posteriormente descobriu-se que elas tiveram uma diminuição na contagem de leucócitos do sangue. Foi então deduzido que um agente que danificava rapidamente o crescimento de leucócitos deveria ter um efeito similar no câncer.

Depois disto, na década de 1940, muitos pacientes com linfoma avançado receberam a droga por via intravenosa, ao invés de inalar o gás. A melhora destes pacientes, embora temporária, foi notável. Esta experiência levou a pesquisas com outras substâncias que tinham efeito similar contra o câncer. Como resultado, muitas outras drogas foram sendo desenvolvidas no tratamento contra o câncer.

Quimioterapia - INCA

www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101

Saúde
Ministério da Saúde


INCA
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

INCA

Home » Quimioterapia

Quimioterapia

A quimioterapia é o método que utiliza compostos químicos, chamados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antilblástica.

O primeiro quimioterápico antineoplásico foi desenvolvido a partir do gás mostarda, usado nas duas Guerras Mundiais como arma química. Após a exposição de soldados a este agente, observou-se que eles desenvolveram hipoplasia medular e linfóide, o que levou ao seu uso no tratamento dos linfomas malignos. A partir da publicação, em 1946, dos estudos clínicos feitos com o gás mostarda e das observações sobre os efeitos do ácido fólico em crianças com leucemias, verificou-se avanço crescente da quimioterapia antineoplásica. Atualmente, quimioterápicos mais ativos e menos tóxicos encontram-se disponíveis para uso na prática clínica. Os avanços verificados nas últimas décadas, na área da quimioterapia antineoplásica, têm facilitado consideravelmente a aplicação de outros tipos de tratamento de câncer e permitido maior número de curas.

Mecanismos de ação e classificação das drogas antineoplásicas

Os agentes utilizados no tratamento do câncer afetam tanto as células normais como as neoplásicas.

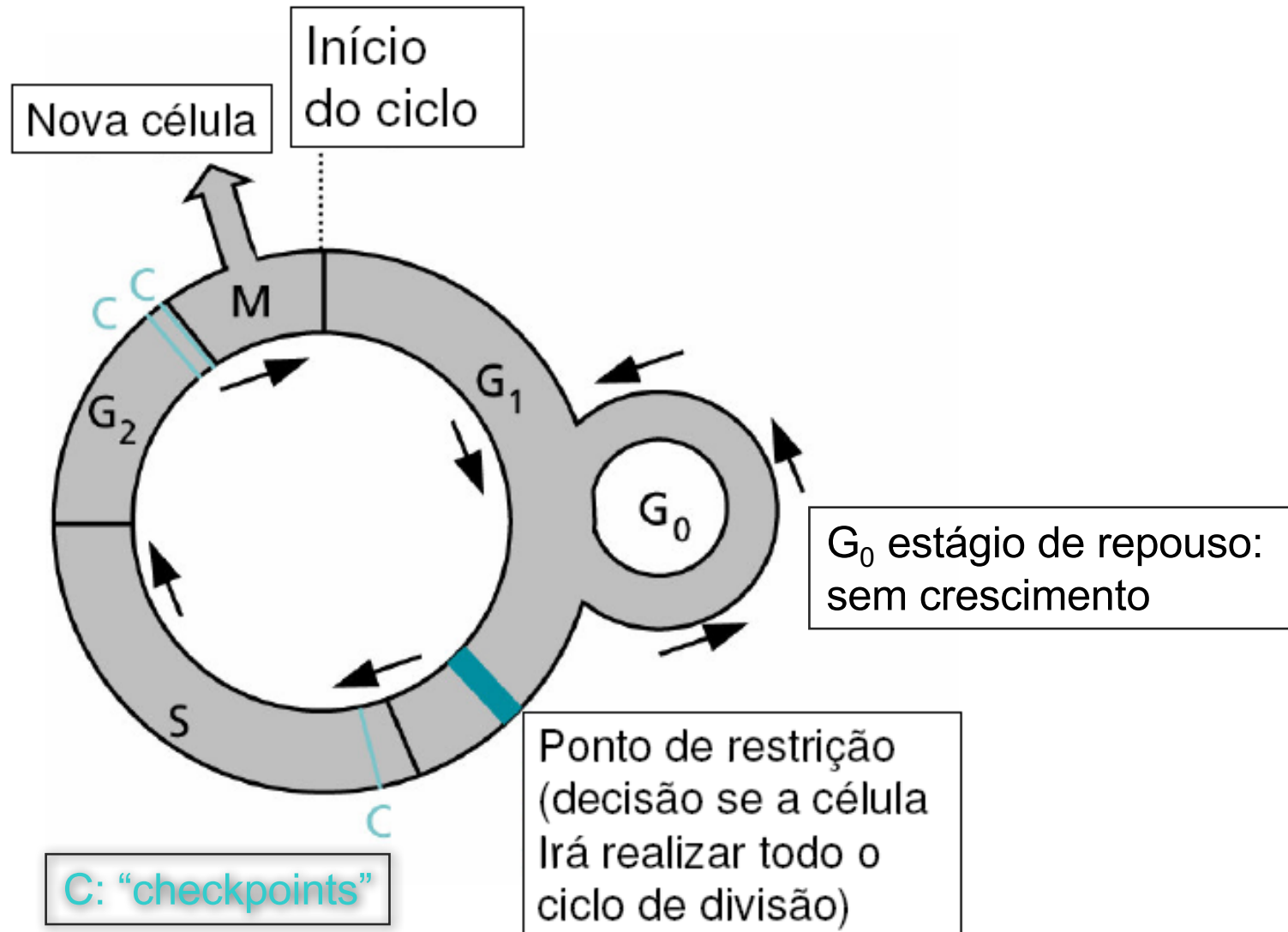
Busca

ok

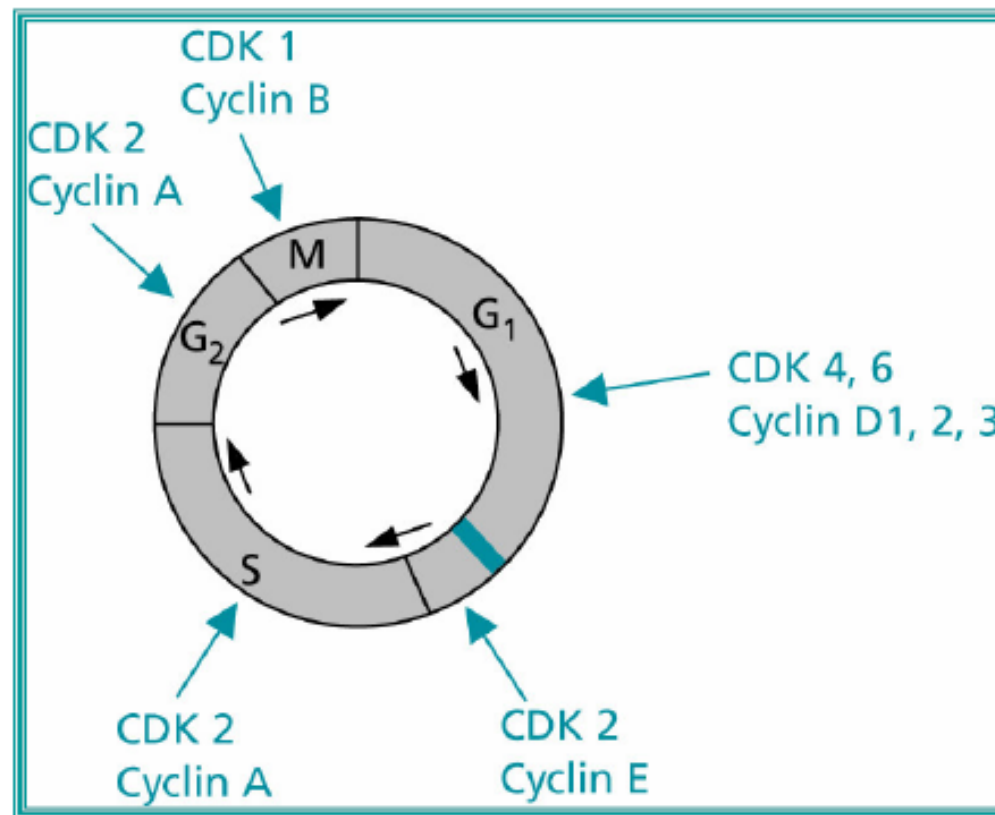
Fale conosco

Imprimir

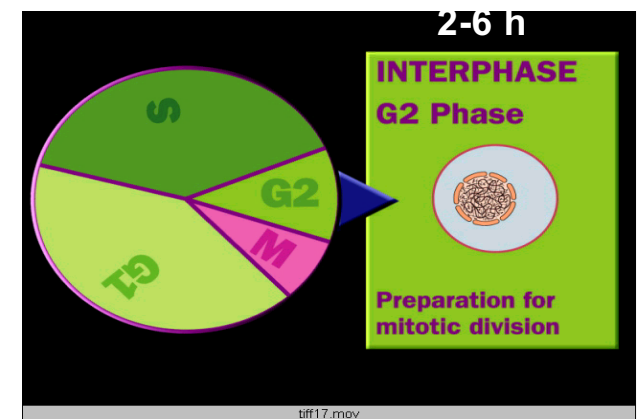
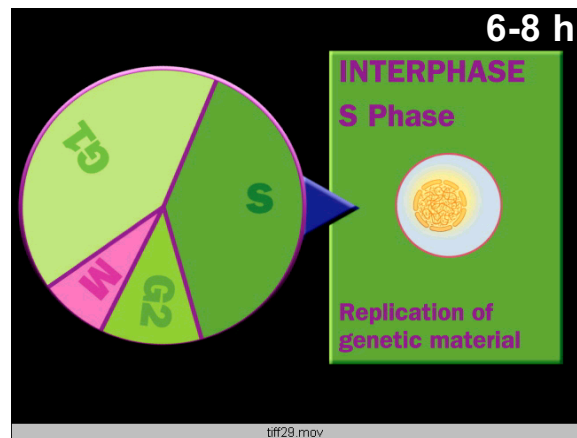
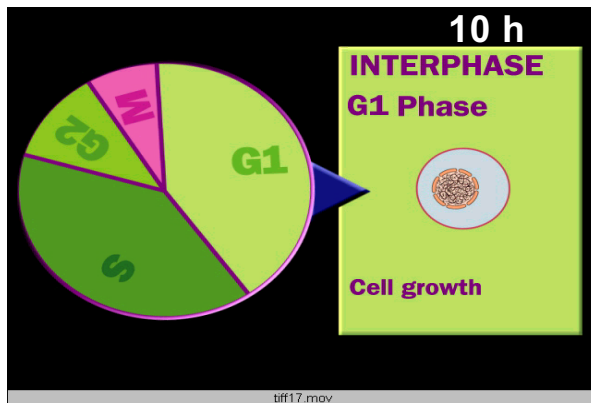
DIVISÃO CELULAR



Controle do ciclo celular envolve uma variedade de proteínas denominadas **ciclinas** e enzimas chamadas **Kinases dependentes de ciclina**, gerando um complexo que permite a progressão para nova etapa do ciclo.

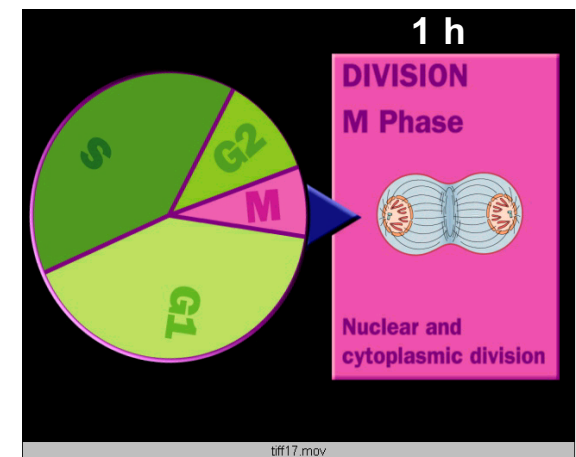


Defeitos neste sistema têm sido detectados em ~90% dos tumores



Ações dos antineoplásicos

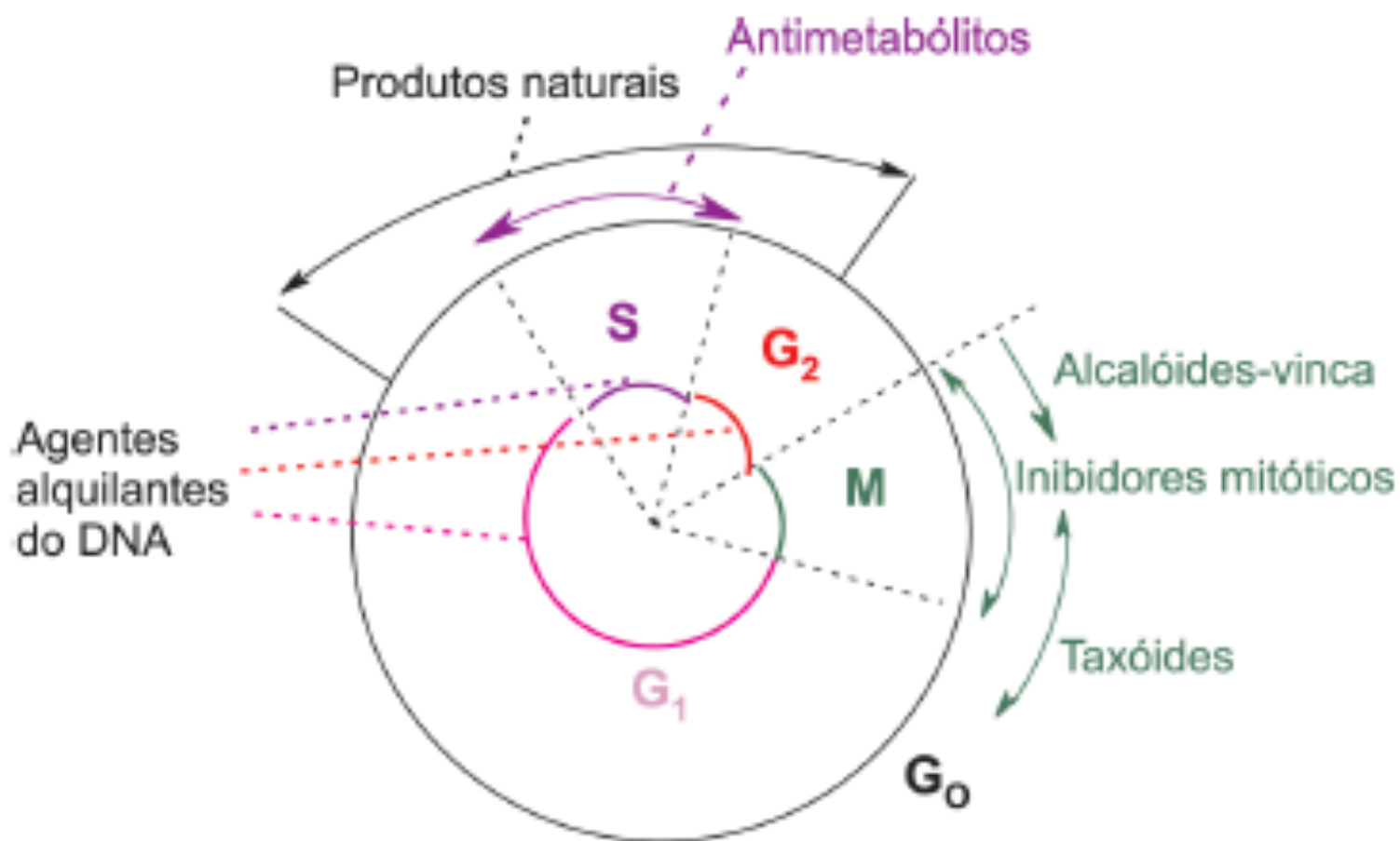
- bloqueiam biossíntese de ácidos nucleicos
- bloqueiam transcrição de ácidos nucleicos
- inibem divisão celular

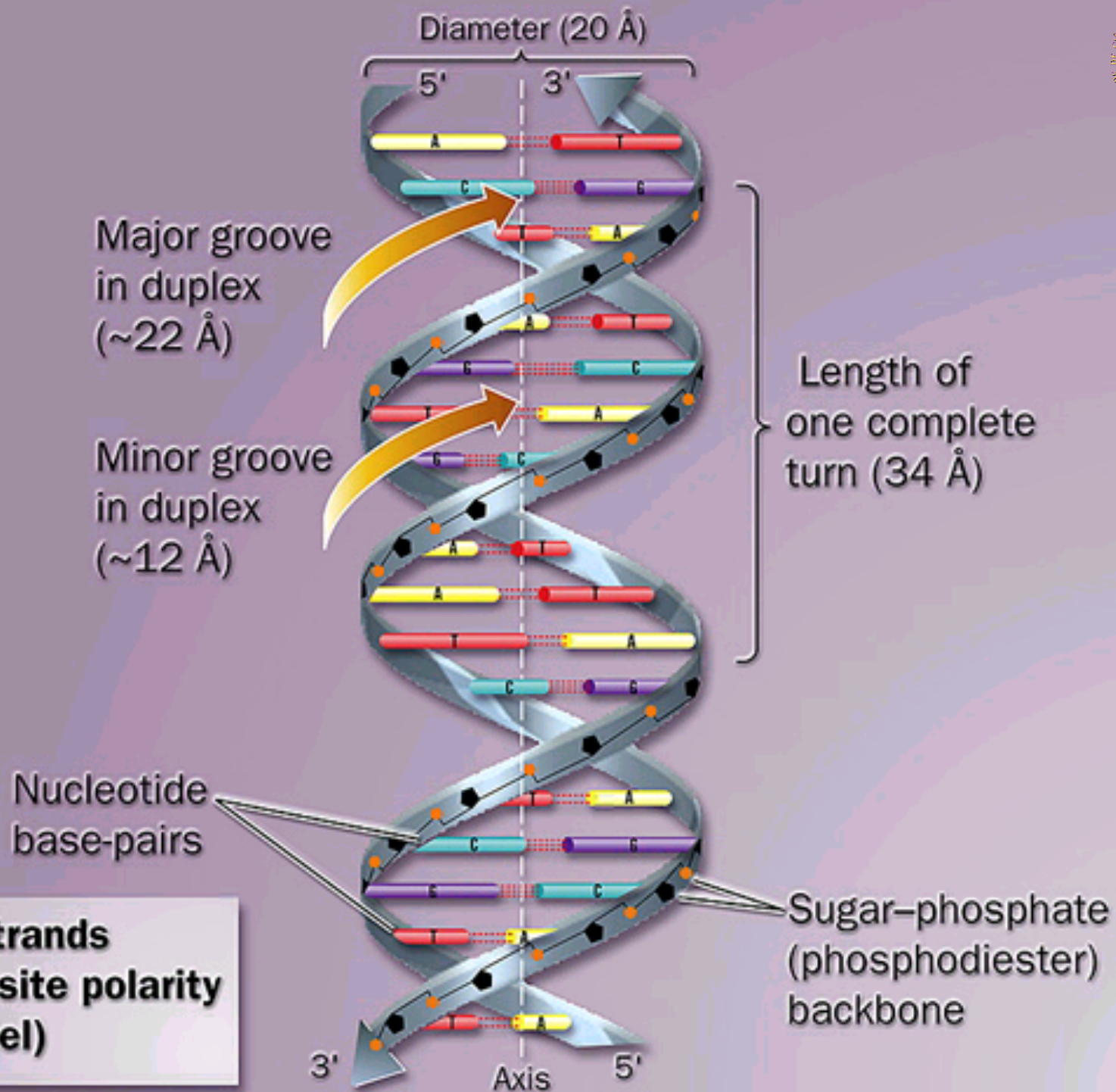


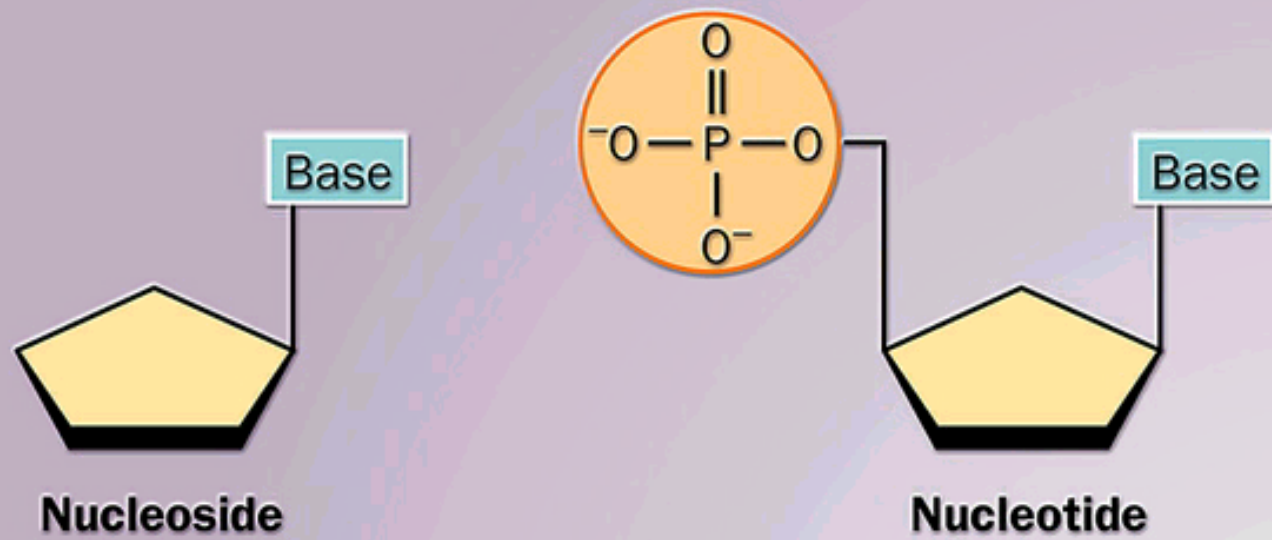
Principais alvos macromoleculares para fármacos antineoplásicos

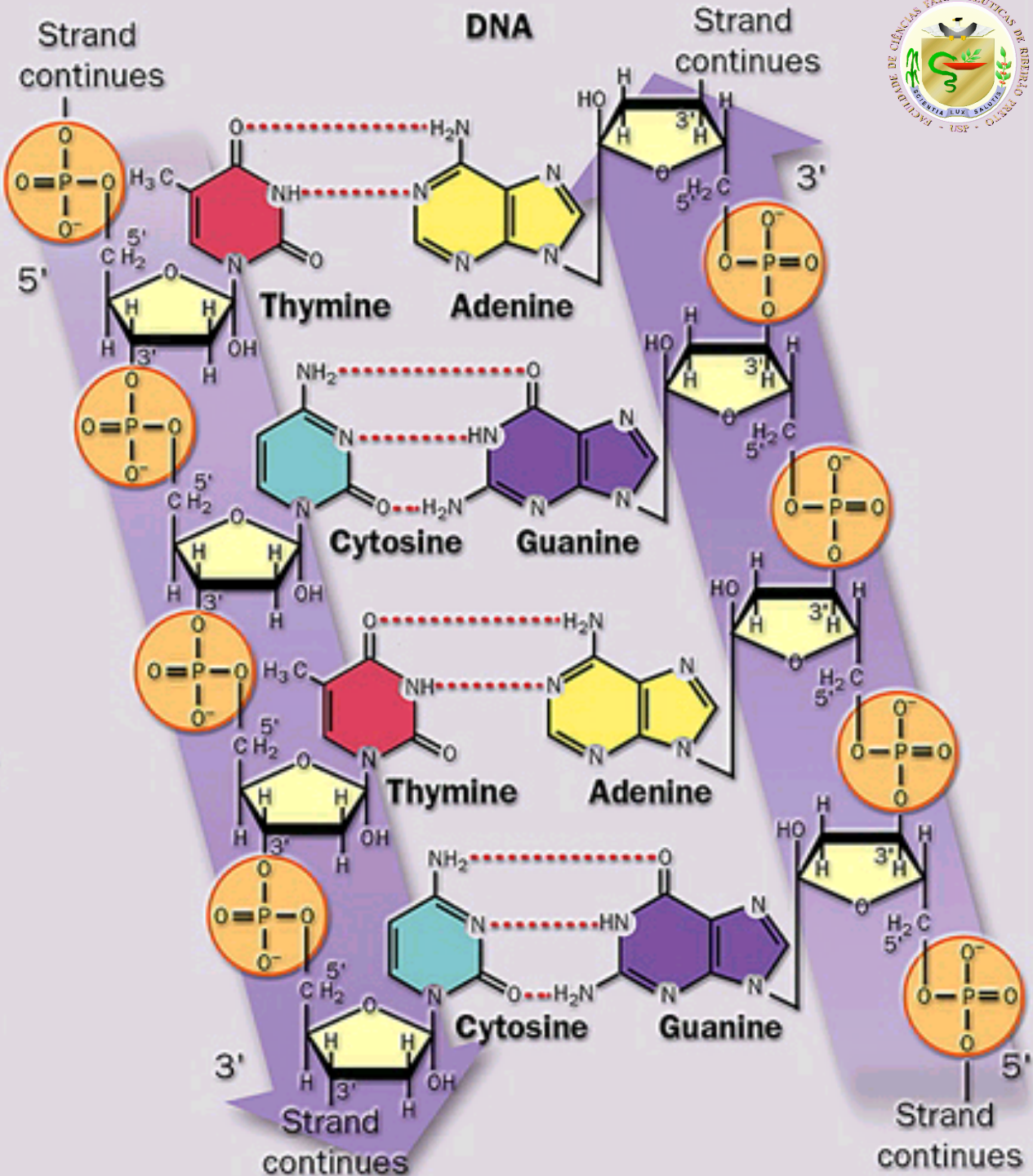
- DNA
- enzimas envolvidas na biossíntese de purinas e pirimidinas
- fuso mitótico
- receptores hormonais
- mecanismos de sinalização celular (proteínas)

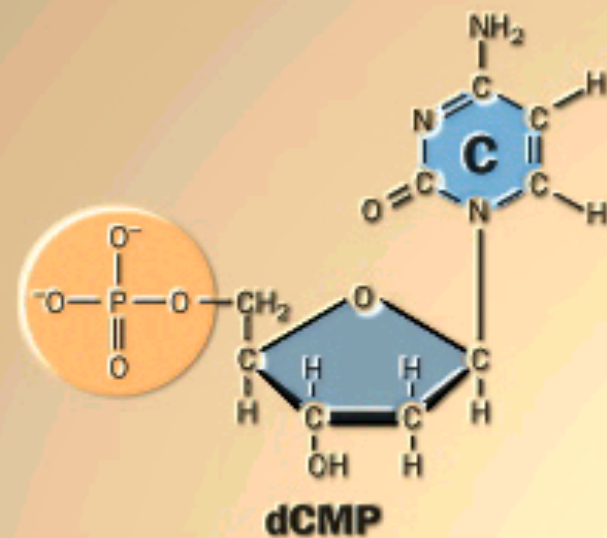
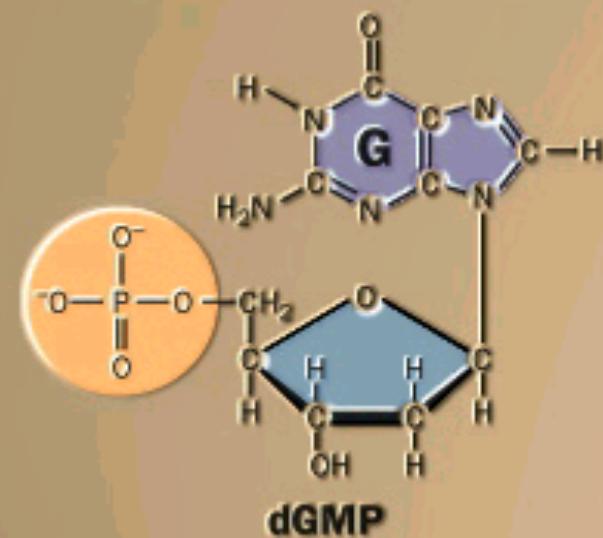
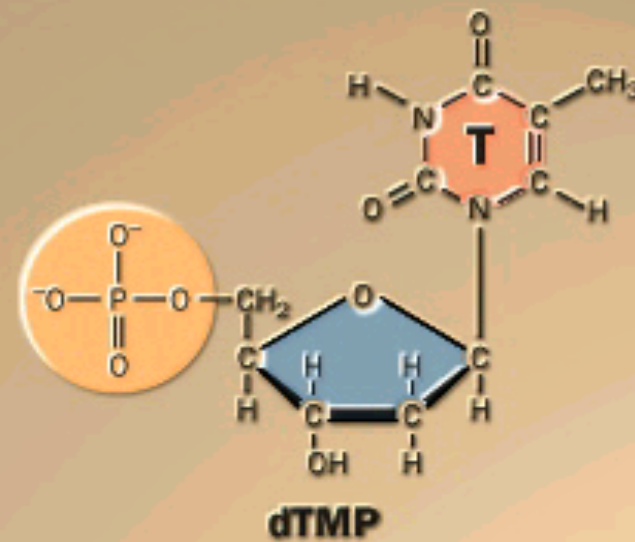
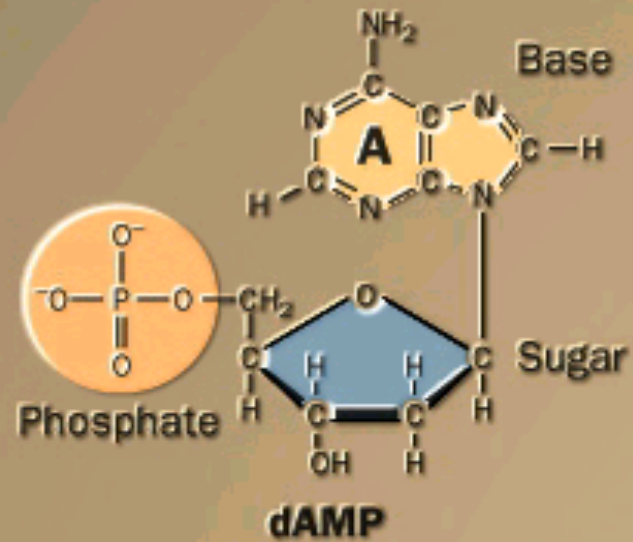




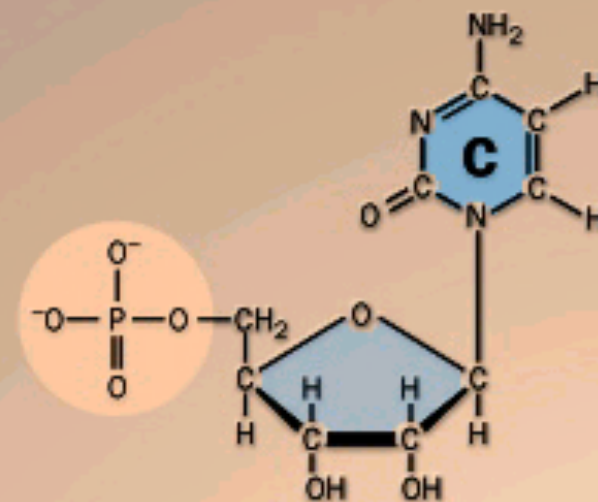
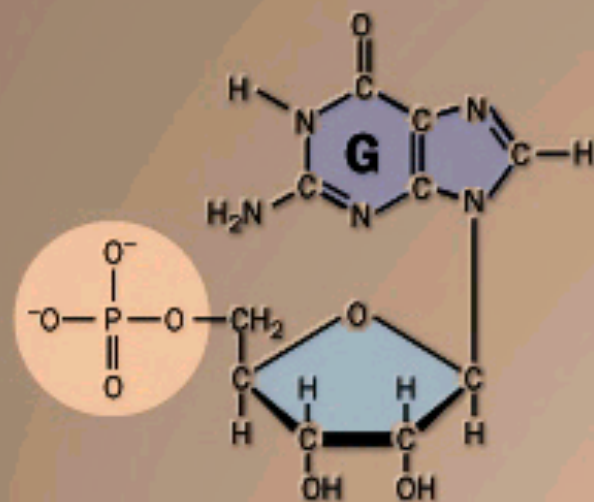
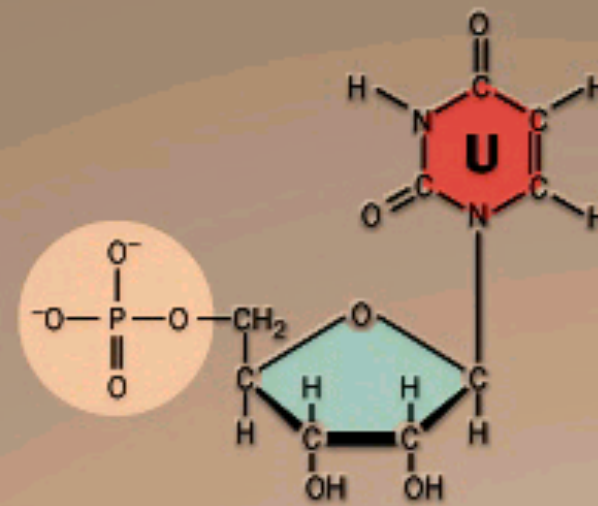
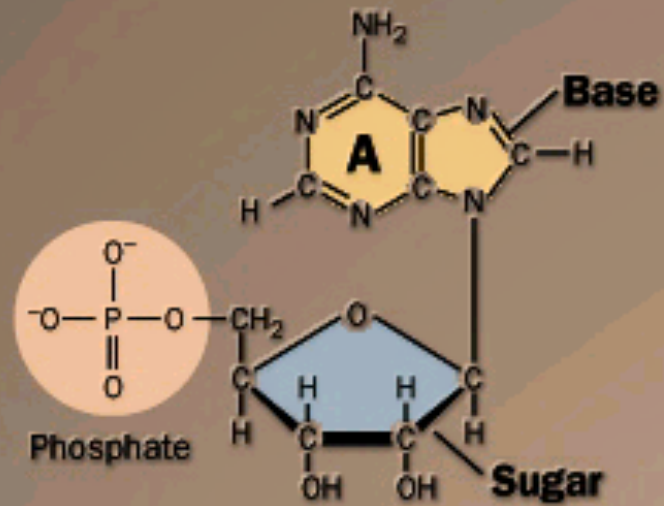






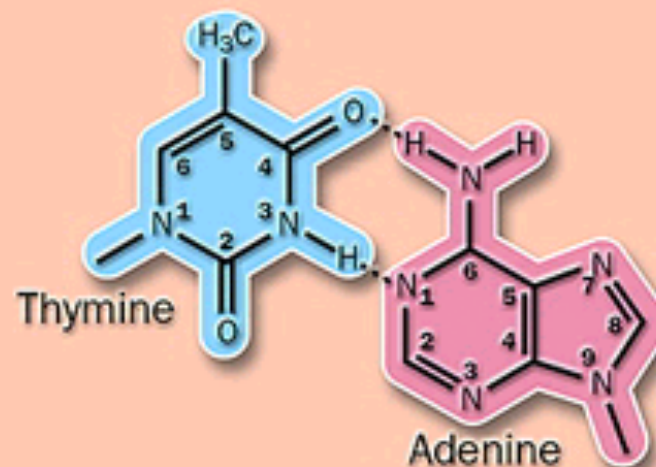
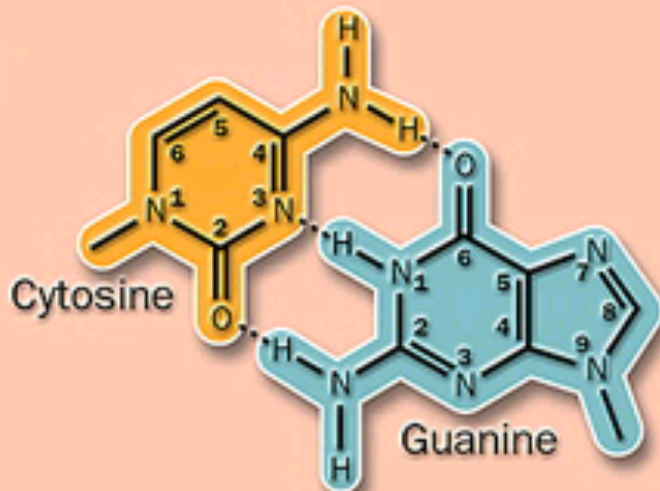


Deoxyribonucleotides

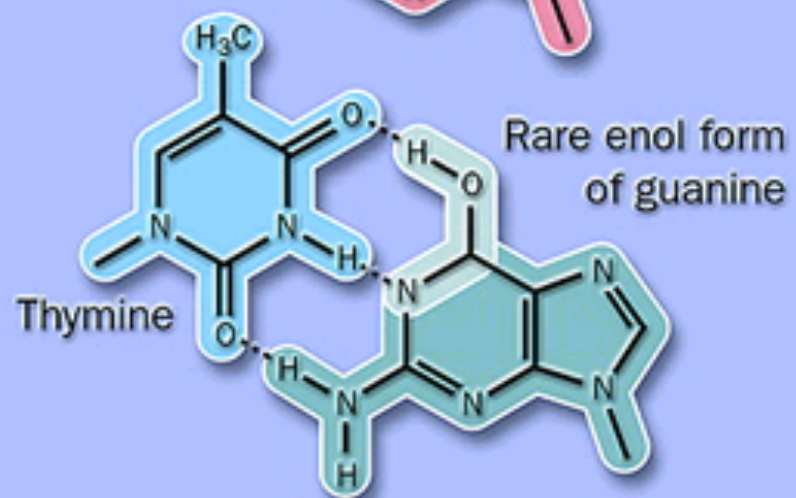
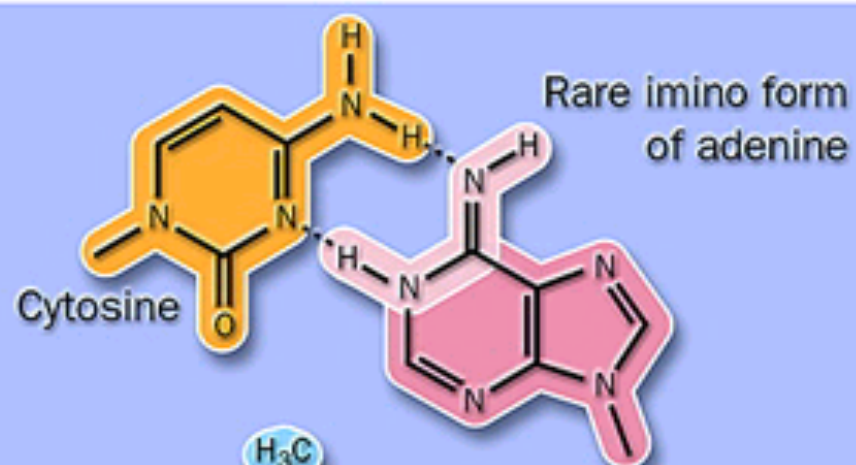
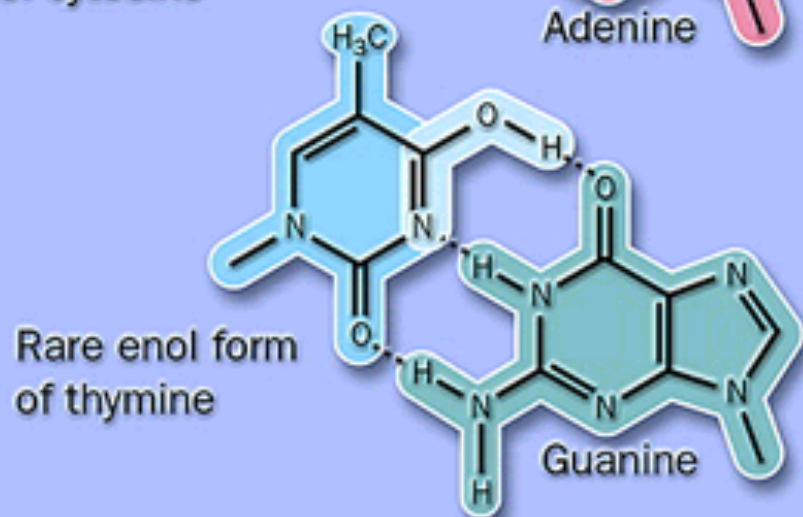
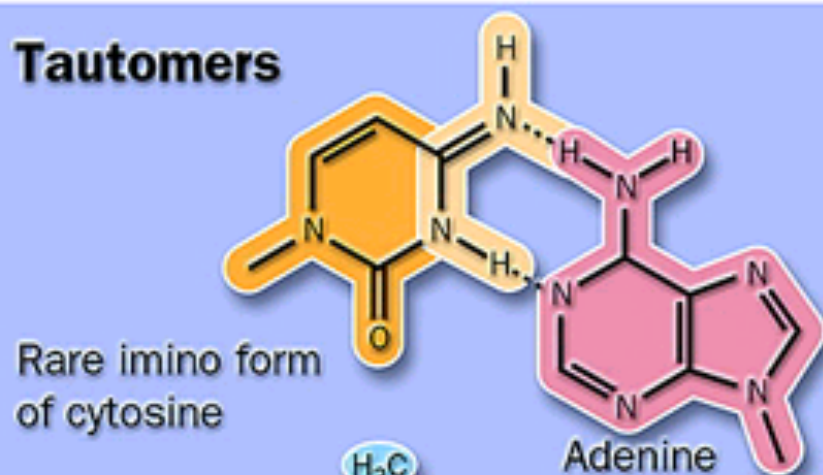


Ribonucleotide

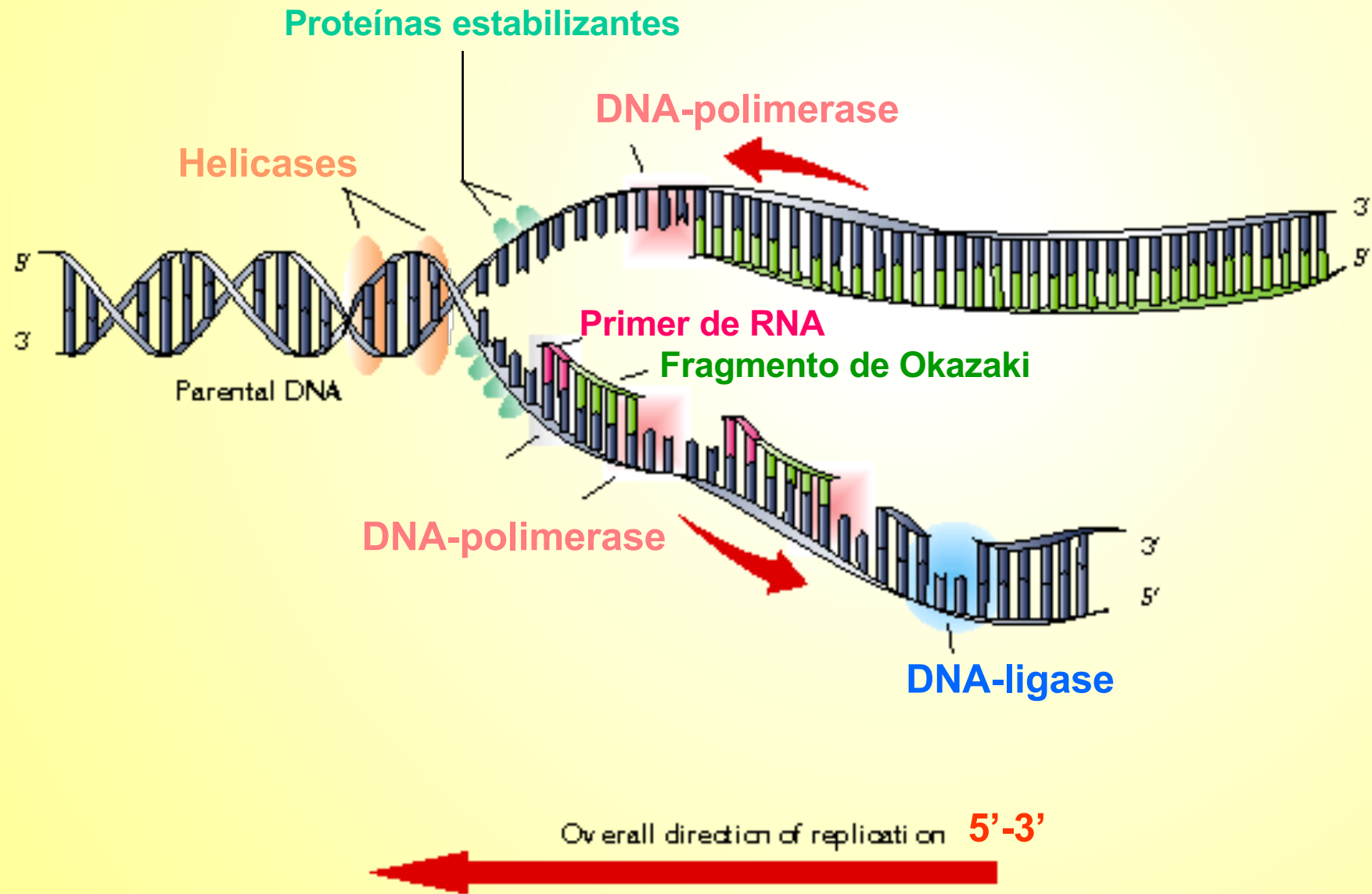
Normal



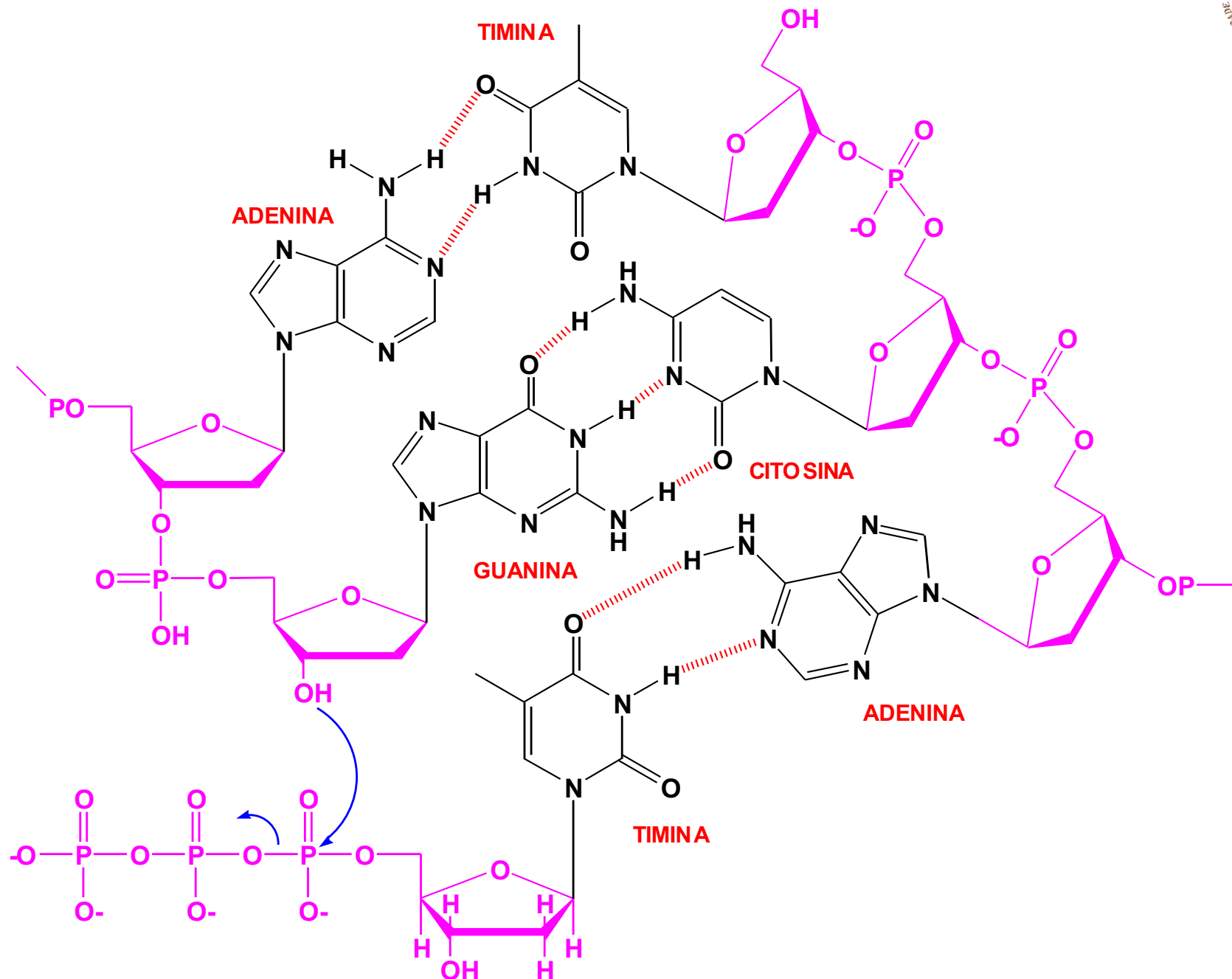
Tautomers



Summary of DNA Replication



Polimerização do DNA





Classe de Fármacos Anticancerígenos

Produtos naturais:

Microbianos – antibióticos (intercalantes)

Vegetais – antimitóticos

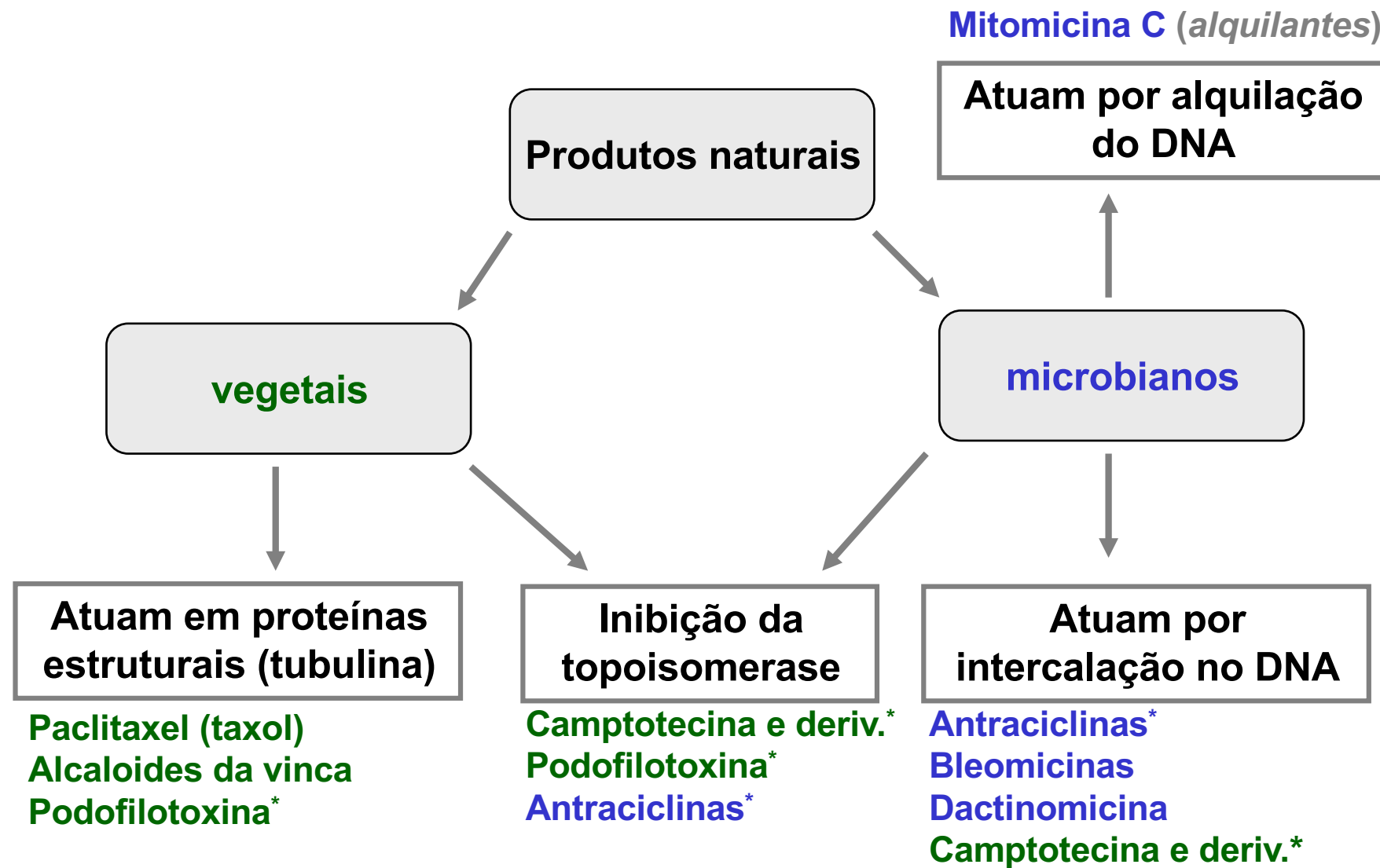
Agentes alquilantes

Antimetabólitos

Hormônios

Miscelânea / Inibidores de vias de sinalização

AULA 1

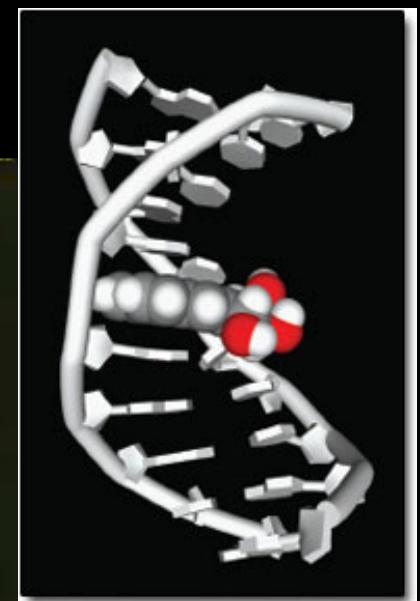
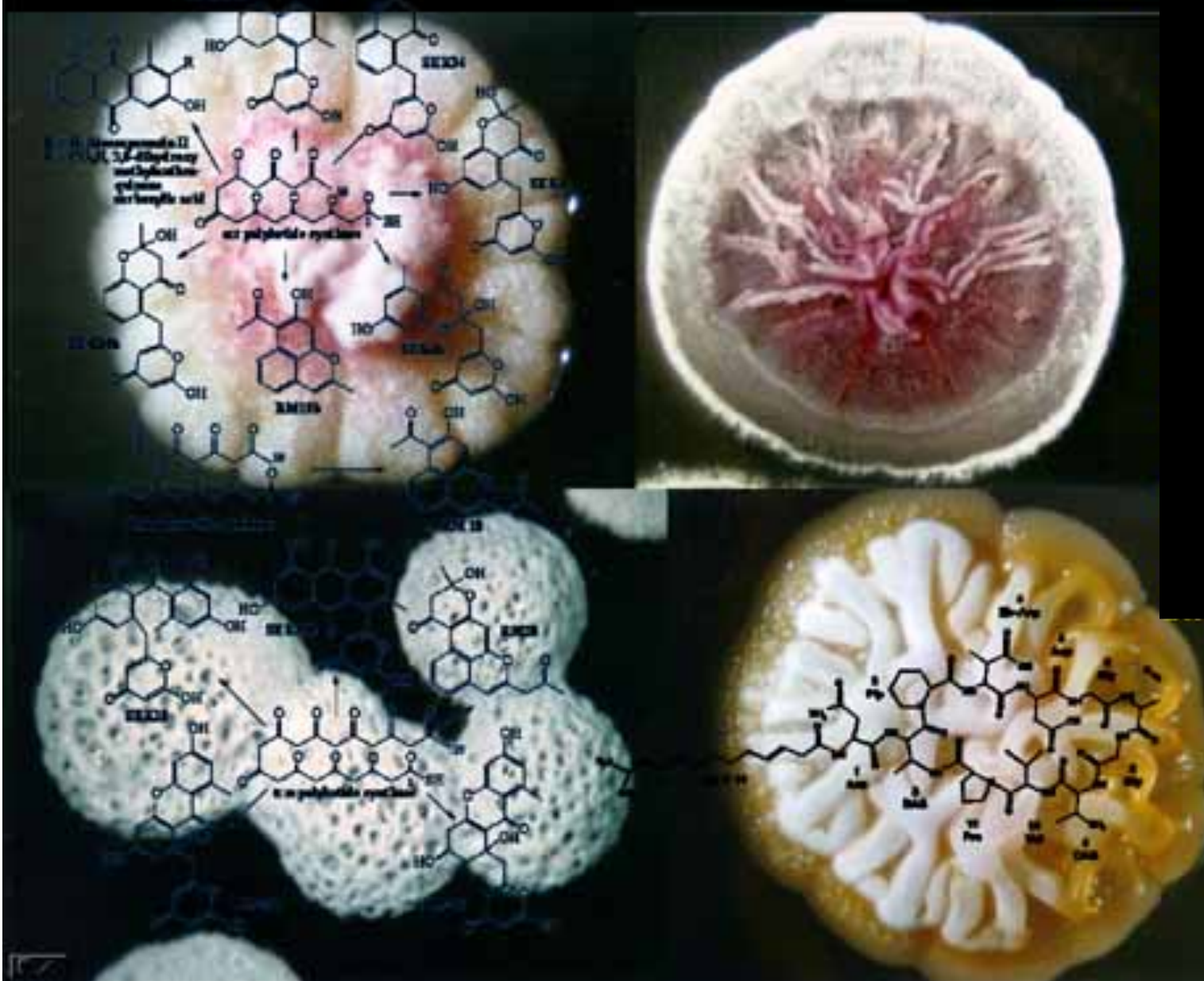


* Mecanismos mistos, origem vegetal em verde, origem microbiana em azul

Streptomyces

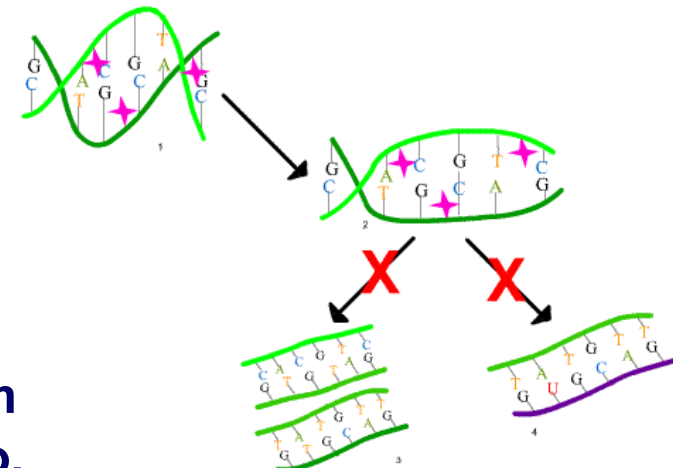
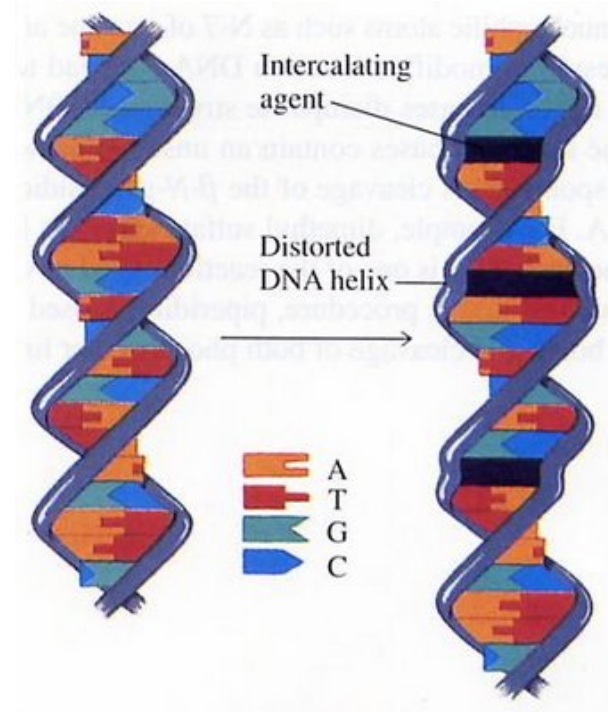
**Antibióticos
antitumorais**

**Agentes
intercalantes**

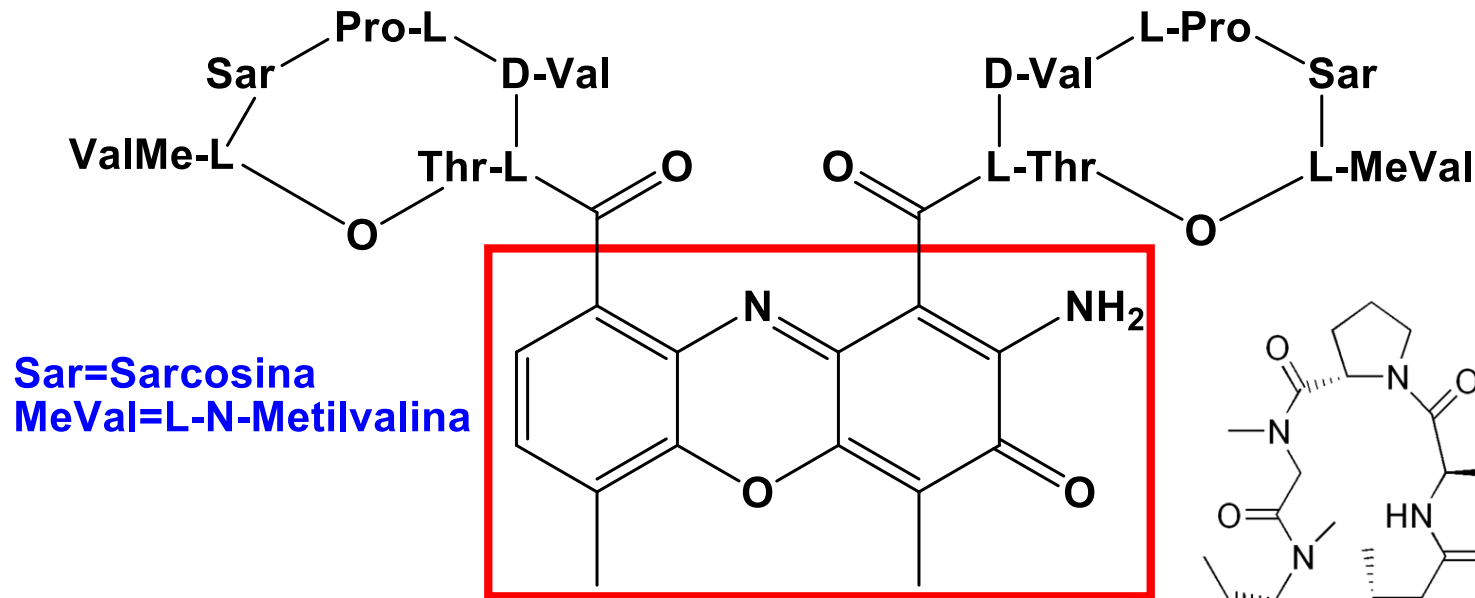


Agentes intercalantes:

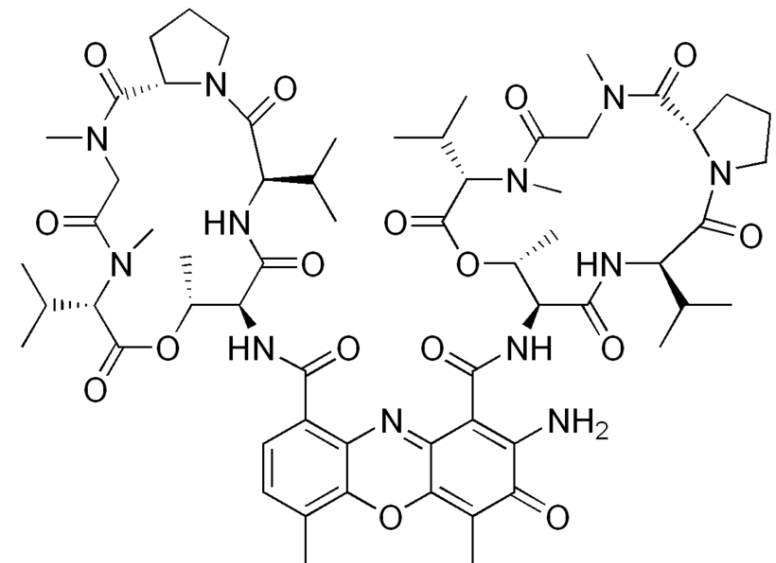
- são compostos que contêm características planares e/ou heteroaromáticas que permitem a acomodação entre os pares de bases da dupla hélice do DNA;
- os compostos se aproximam da hélice pelo sulco maior ou sulco menor;
- uma vez inseridos entre os pares de bases de ácidos nucleicos, eles interagem por forças de vdw com os pares de bases acima e abaixo;
- vários agentes intercalantes também contêm grupos ionizáveis, que interagem com os grupamentos fosfato carregados da estrutura do DNA, aumentando a interação;
- uma vez intercalados, outros processos podem acontecer para impedir a replicação e transcrição, levando à morte celular.



Dactinomicina (Actinomicina D) (*Streptomyces parvulus*, 1953)

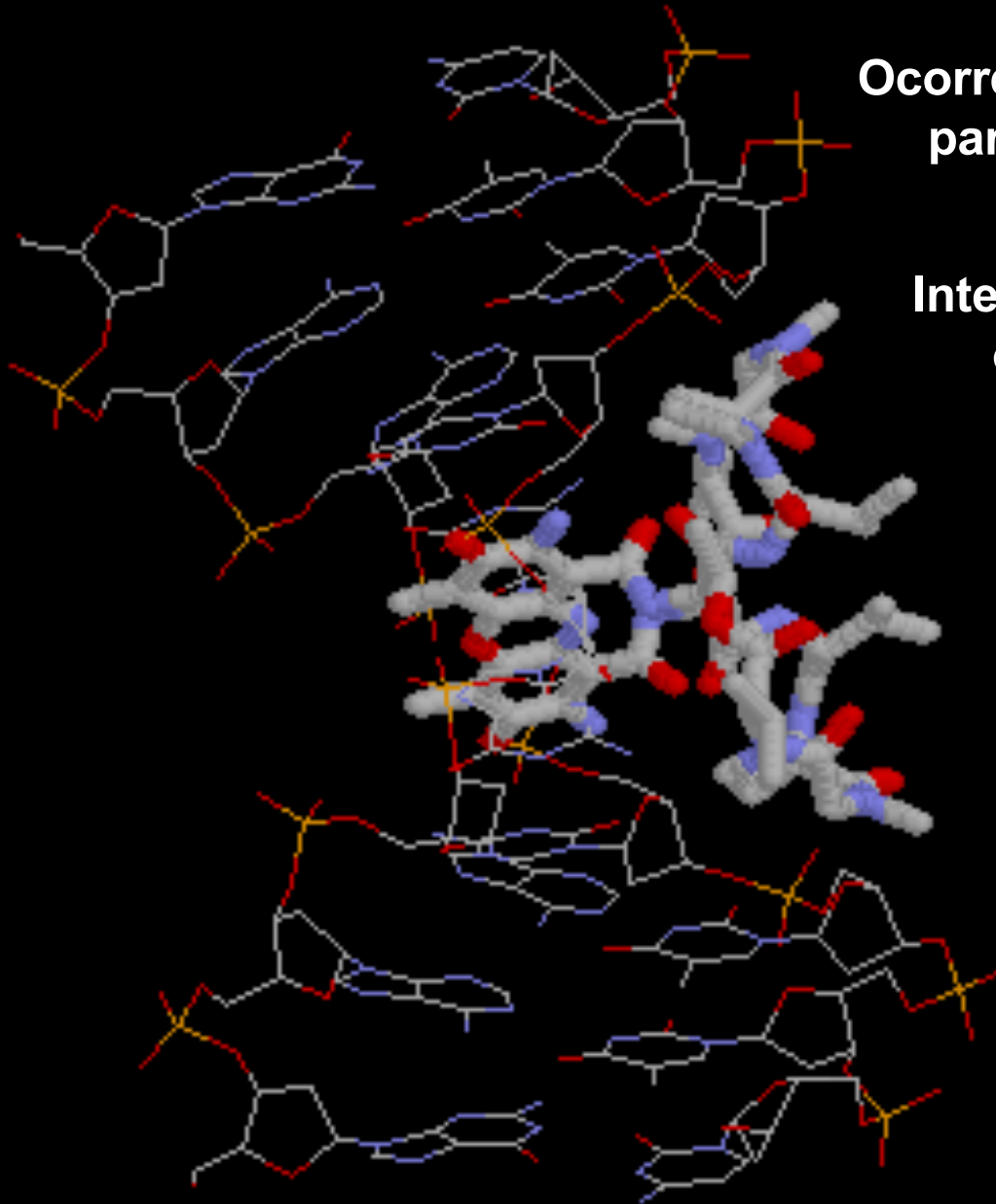


Ácido 3-fenoxazon-1,9-dicarboxílico



- ✓ Intercalação ou inserção entre 2 pares de bases do DNA, formando complexo altamente estável que impede o desenrolamento da dupla hélice
- ✓ A RNA polimerase dependente de DNA é impedida de catalisar a síntese de mRNA e a transcrição é inibida

Intercalação da actinomicina no DNA



Ocorre desenovelamento parcial da hélice para a acomodação da actinomicina

Interações π - π “stacking” estabilizam o complexo actinomicina-DNA

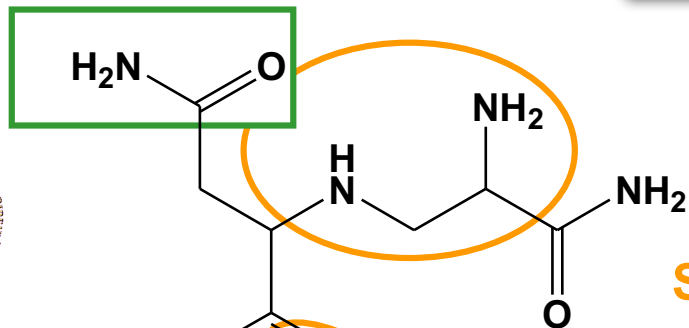
A distorção causada pela actinomicina na dupla hélice afeta a atividade da RNA polimerase DNA-dependente



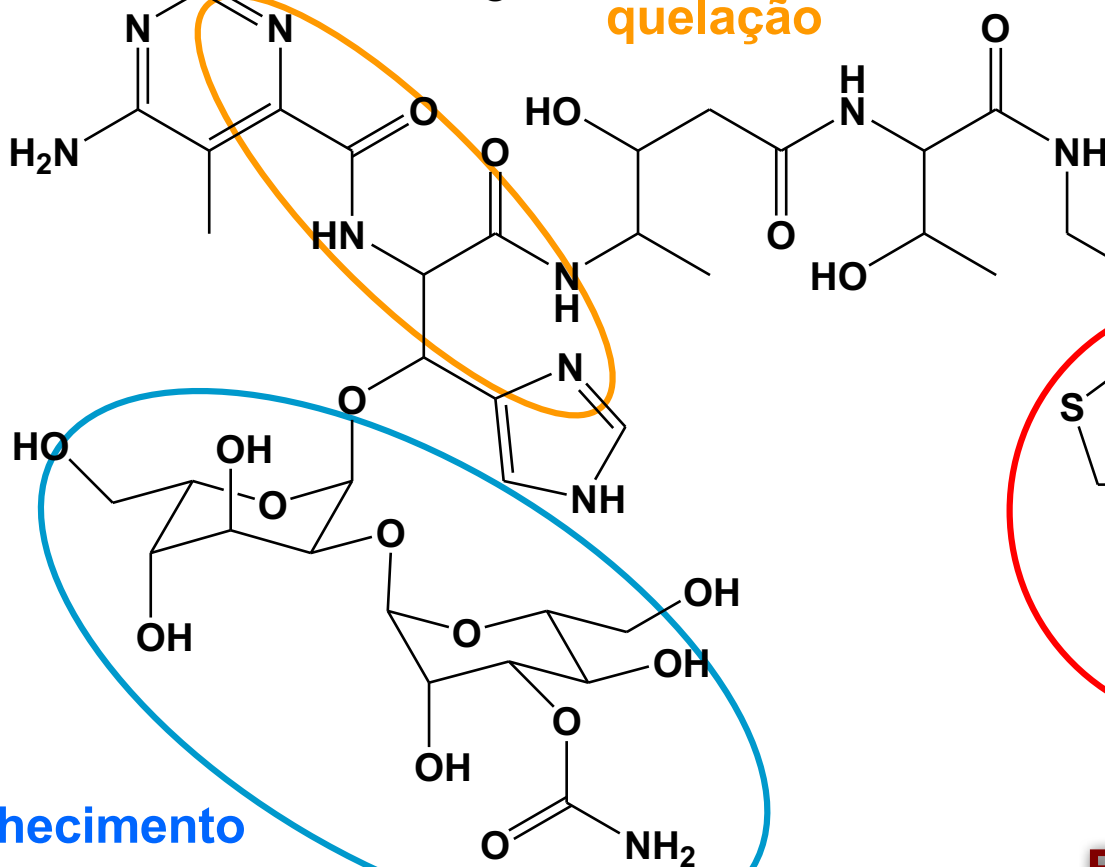
transcrição afetada



Sítio metabólico



Sítios de quelação



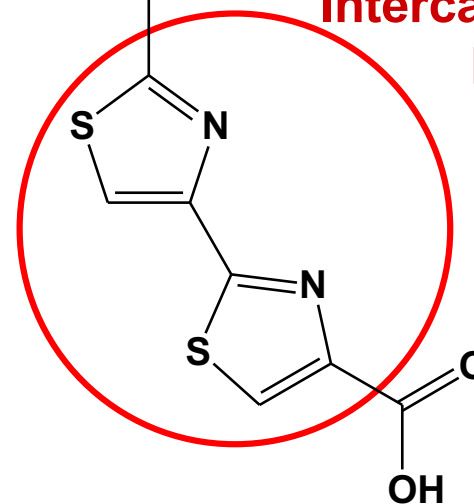
Reconhecimento celular

Ocorrem naturalmente como quelatos de cobre

Após a intercalação, os N formam quelatos com íon ferroso, que então interage com oxigênio e é oxidado a íon férrico

Liberação de radicais superóxido e hidroxílico (efeito citotóxico no DNA)

Intercalação com DNA



Bleomicina

(*Streptomyces verticillus*, 1962)

✓ Não causa depressão da medula óssea

Reconhecimento celular

Ligação com DNA



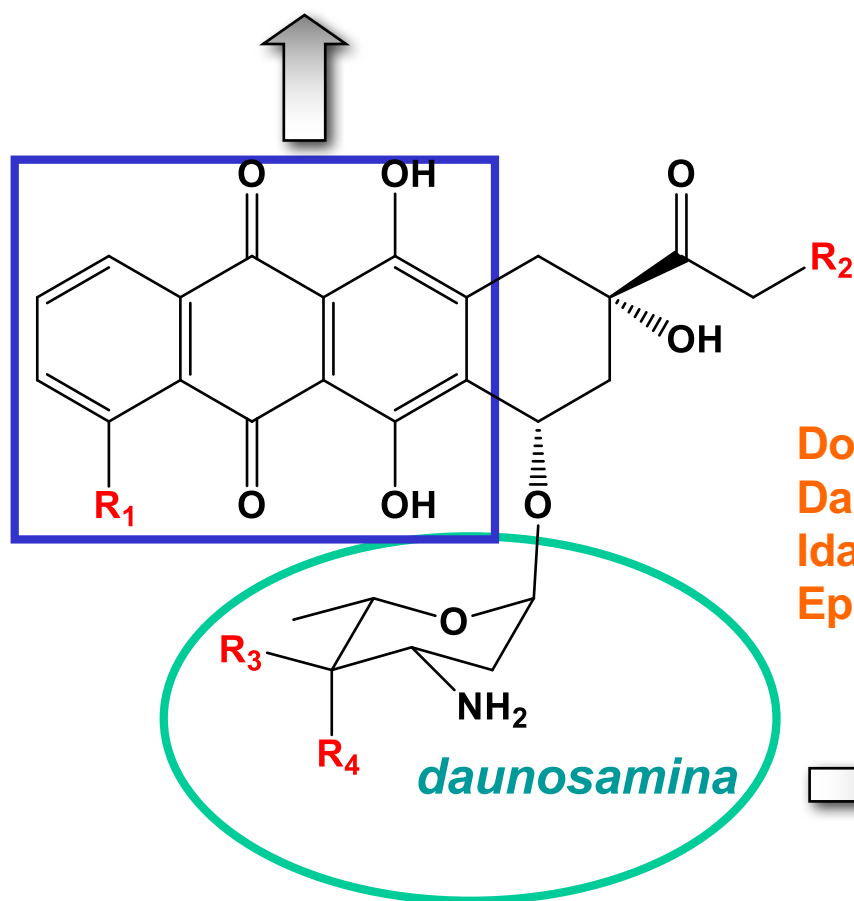
Sítios de quelação

Sítio metabólico

BLEOMICINA

Antraciclinas (*Streptomyces peucetius*)

Intercalação no DNA



- ✓ **Doxorrubicina**: um dos antineoplásicos mais efetivos já descobertos (1967);
- ✓ antraciclinas aproximam-se do DNA pelo sulco maior;
- ✓ intercalação e interação iônica
- ✓ **intercalação impede a função normal da TOPOISOMERASE II** (antraciclinas estabilizam o complexo DNA-enzima e bloqueiam o processo)
- ✓ hidroxiquinona: quela **ferro** gerando **espécies reativas de oxigênio** → quebra na fita simples de DNA e efeitos cardiotoxícos

Doxorrubicina R₁ = MeO; R₂ = OH; R₃ = H; R₄ = OH

Daunorrubicina R₁ = MeO; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = OH

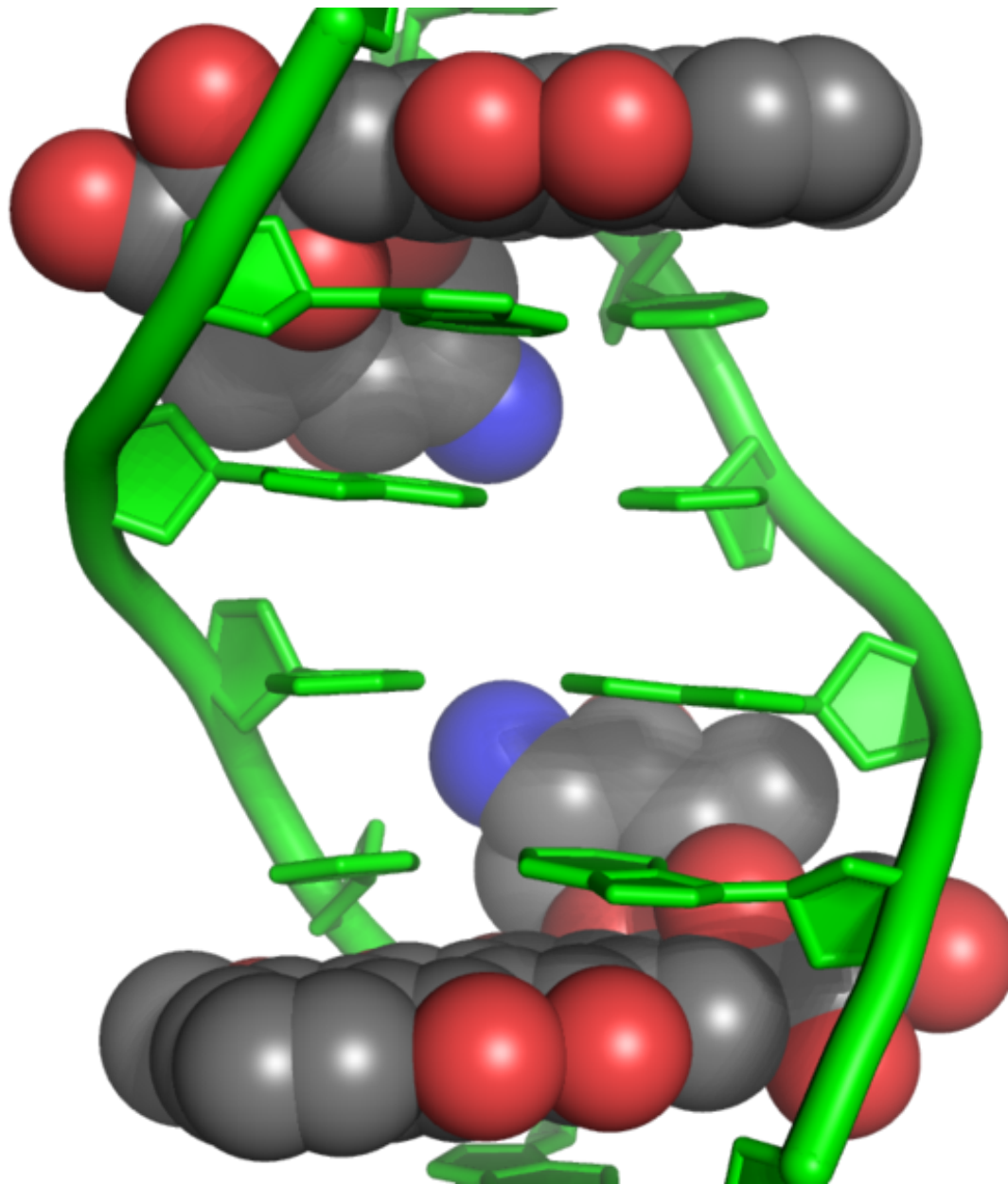
Idarrubicina R₁ = R₂ = R₃ = H; R₄ = OH

Epirubicina R₁ = MeO; R₂ = R₃ = OH; R₄ = H

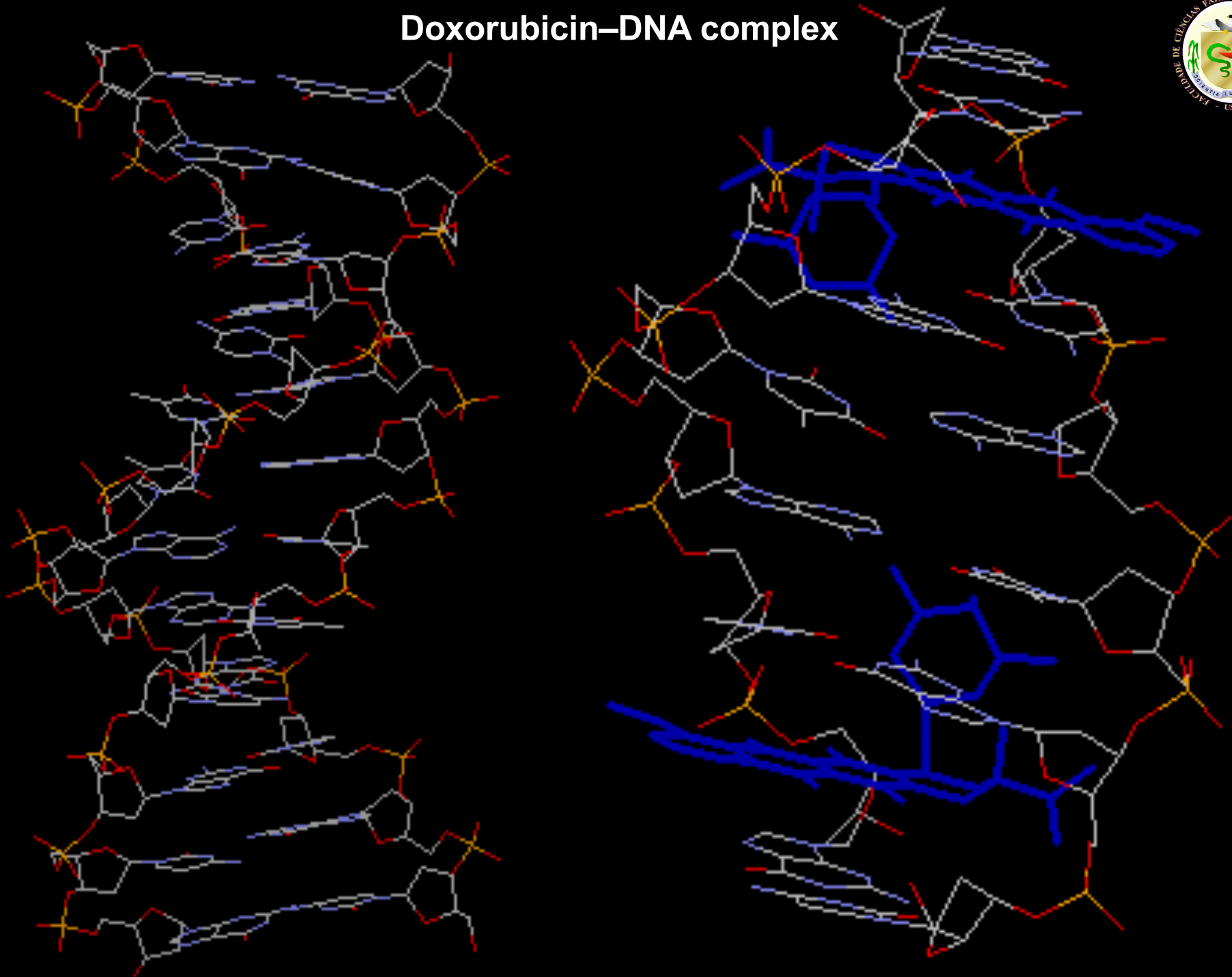
Interação iônica do –NH₃⁺ com a cadeia de açúcar do DNA

Derivados sem o aminoaçúcar apresentam fraca atividade

Doxorubicin–DNA complex 1D12.png



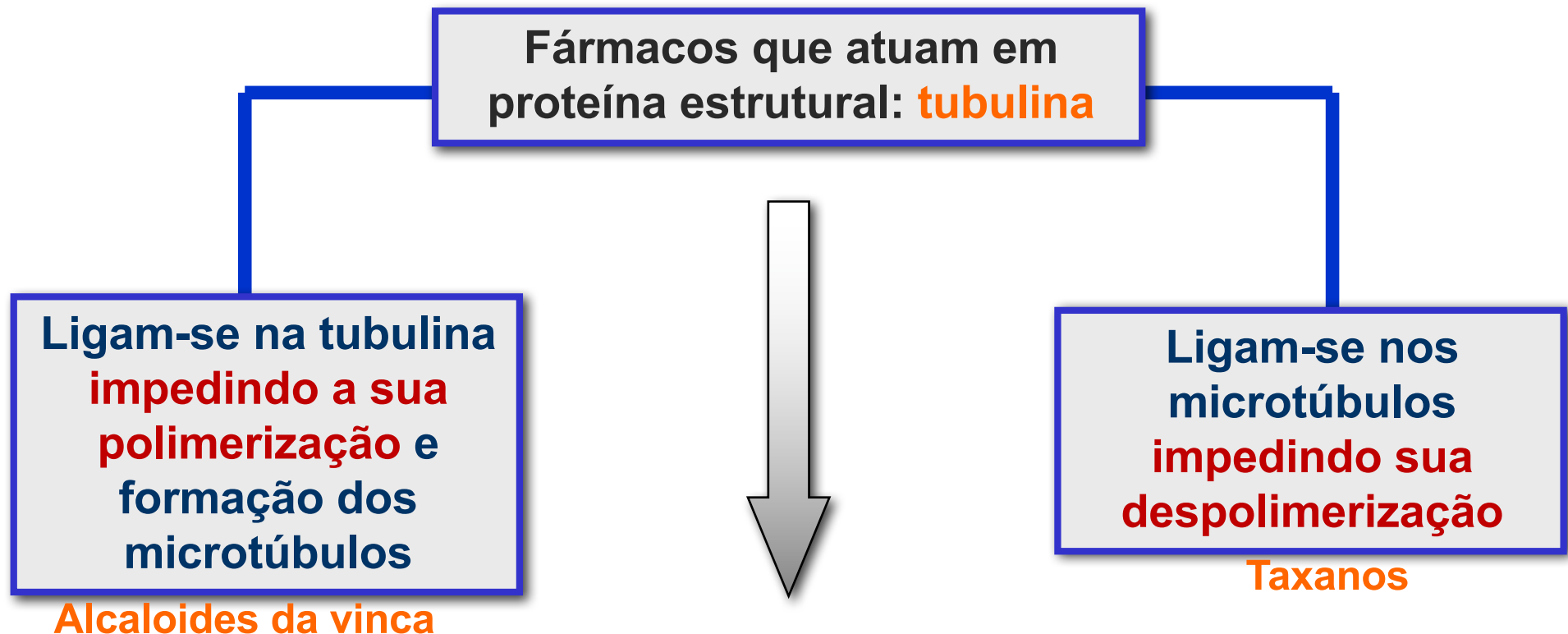
Doxorubicin–DNA complex



Agentes antimitóticos



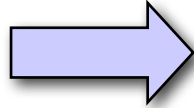
Produtos naturais vegetais:
Alcalóides da vinca e diterpenos taxanos



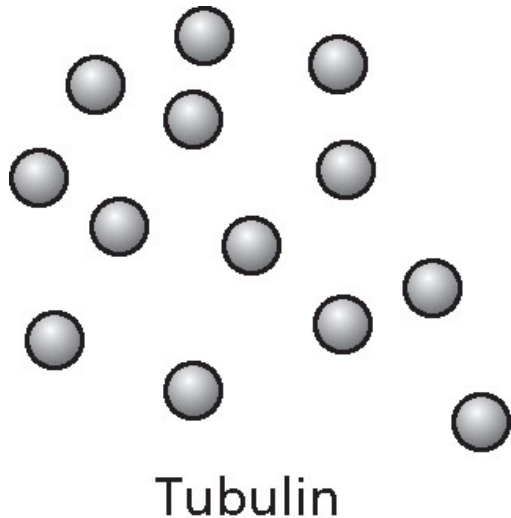
**Os cromossomos não segregam corretamente
(morte celular)**

Fármacos que atuam em proteínas estruturais

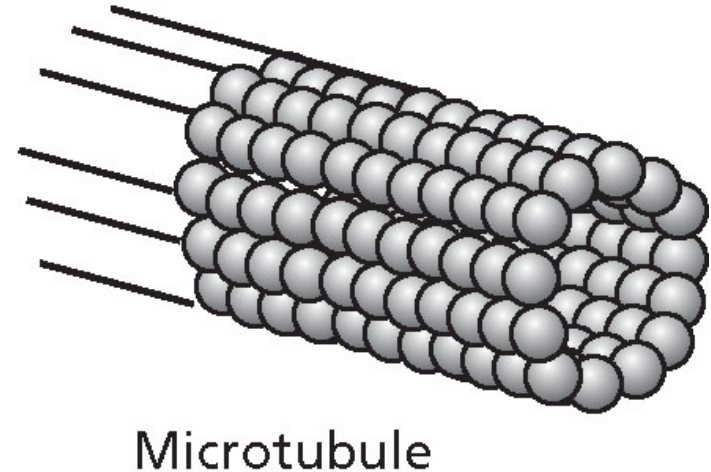
tubulina

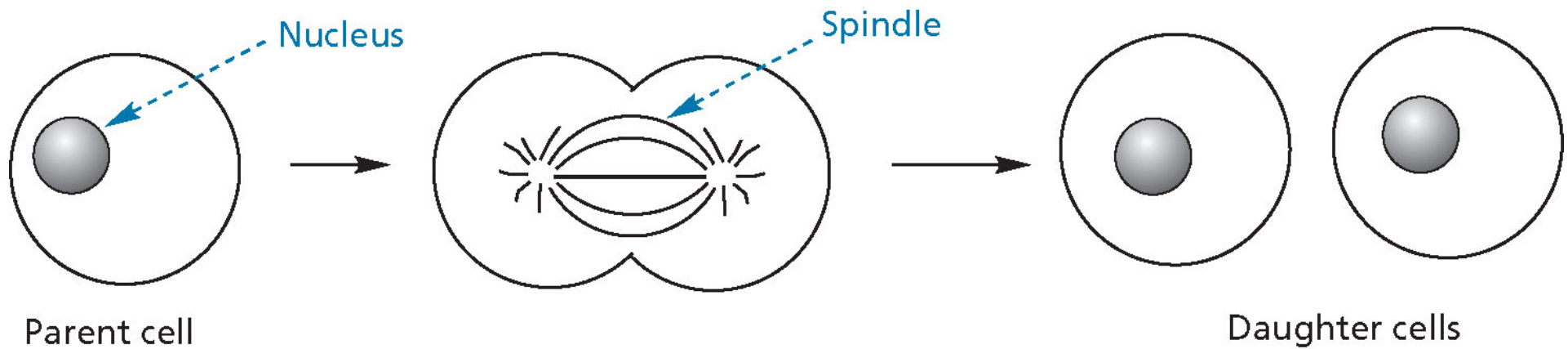


- ✓ Proteína estrutural crucial para divisão celular;
- ✓ moléculas de tubulina se polimerizam para formar os microtúbulos no citoplasma da célula;
- ✓ Atua, portanto, como bloco construtor para microtúbulos, que são *polimerizados e despolimerizados* durante a divisão celular

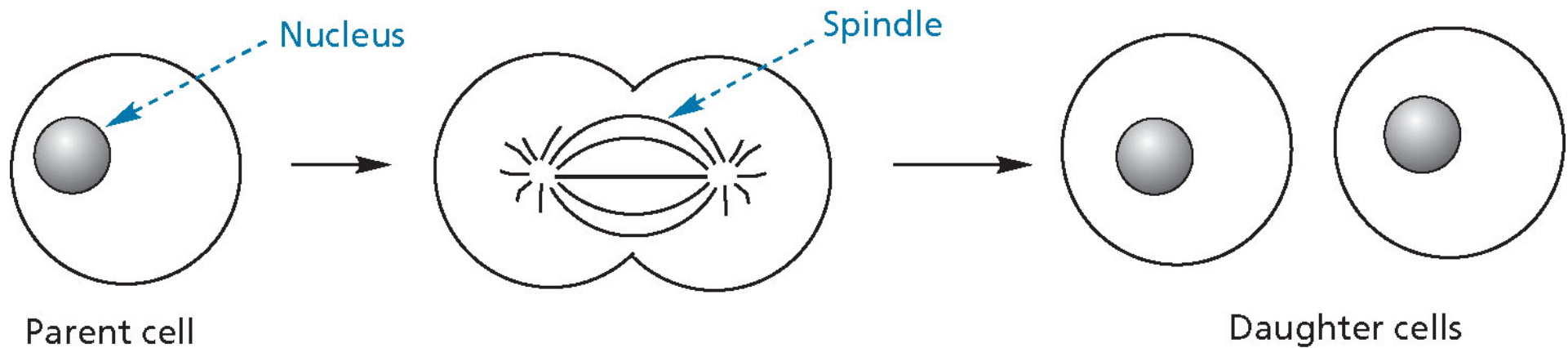


Polymerization
⇌
Depolymerization





- Quando a célula vai se dividir, seus microtúbulos de despolimerizam formando a tubulina;
- A tubulina é então repolimerizada para formar o fuso que separa as duas novas células e atua como estrutura na qual os cromossomos da célula original são transferidos para os núcleos das células filhas



fármacos podem impedir este processo

pela ligação na tubulina

impedindo polimerização

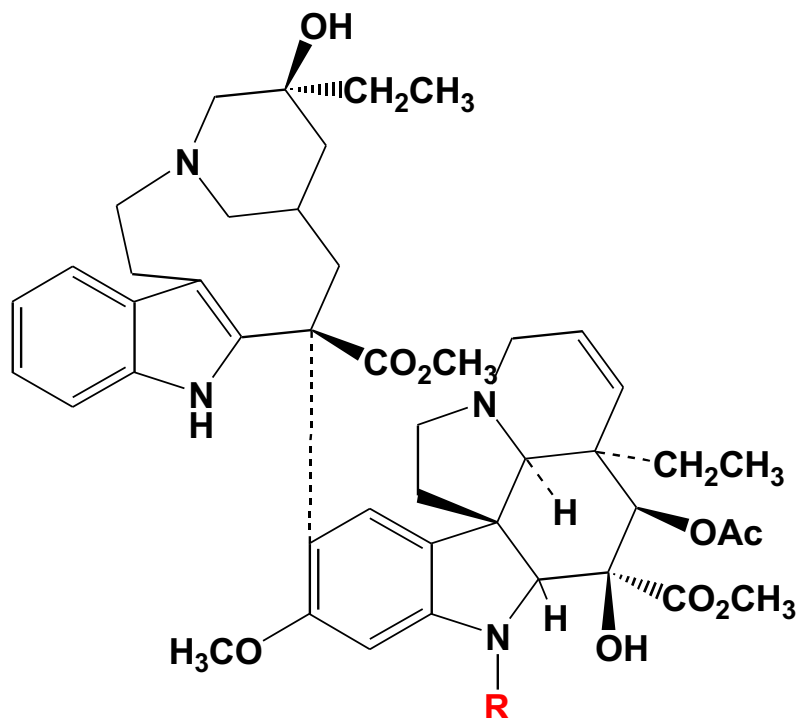
Ex: vincristina, vimblastina, vindesina, vinorelbina, podofilotoxina, epipodofilotoxina
Triagens: filantosídeo, espongiosatina I, criptoficina, maytansina 1, combreostatinas

pela ligação nos microtúbulos

impedindo despolimerização

Ex: paclitaxel (taxol)
Triagens: epotilonas, eleuterobin, discodermolídeo

Alcaloides da vinca (*Vinca rosea*)



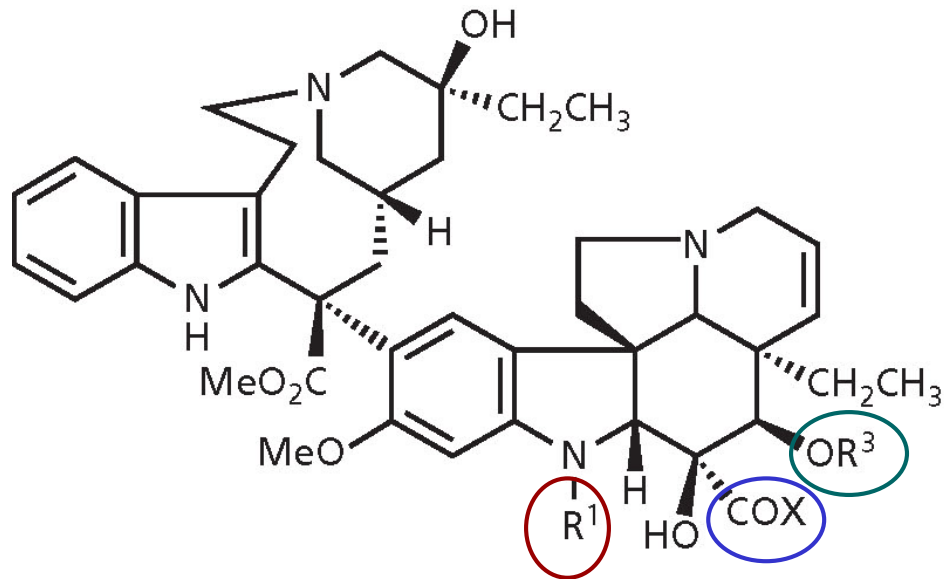
R=CH₃ vimblastina

R=CHO vincristina

Ligam-se à tubulina, impedindo sua polimerização e consequente formação dos microtúbulos



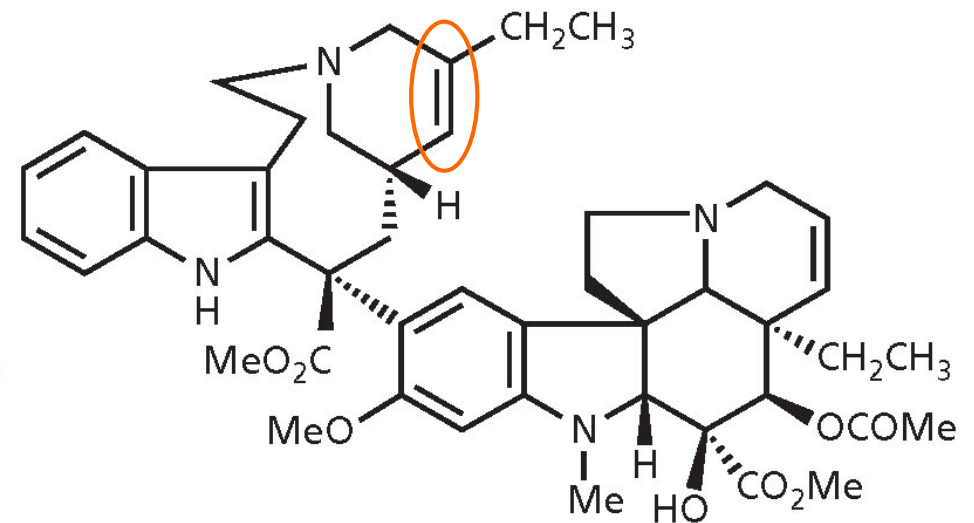
Alcalóides da vinca (*Vinca rosea*)



Vinblastine ($R^1=Me$; $X=OMe$; $R^3=COMe$)

Vincristine ($R^1=CHO$; $X=OMe$; $R^3=COMe$)

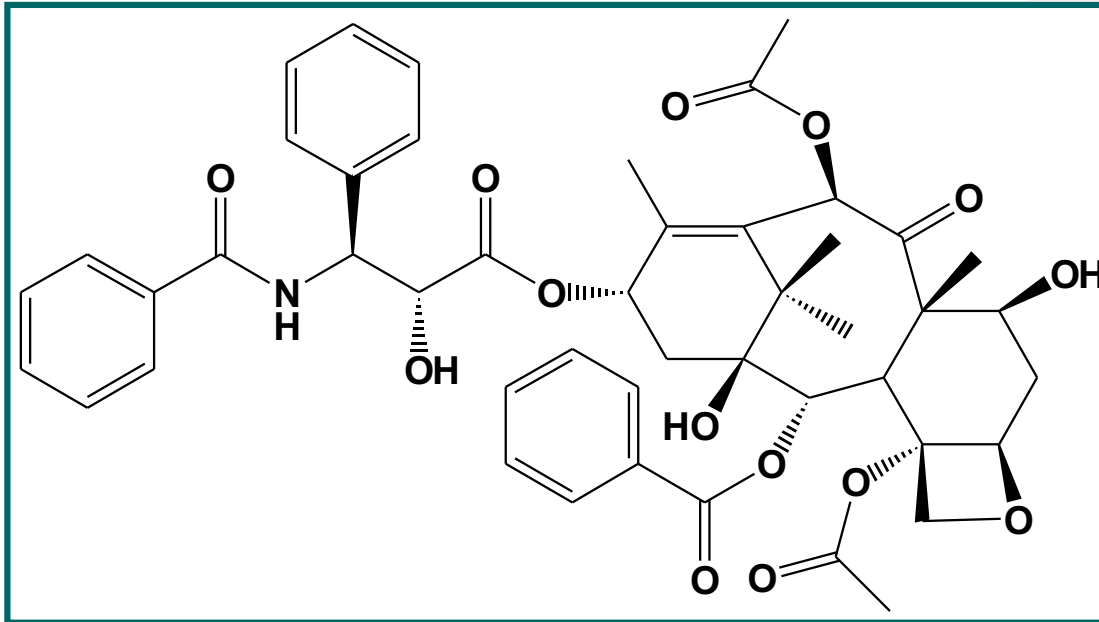
Vindesine ($R^1=Me$; $X=NH_2$; $R^3=H$)



Vinorelbine

**Ligam-se à tubulina, impedindo sua
polimerização**

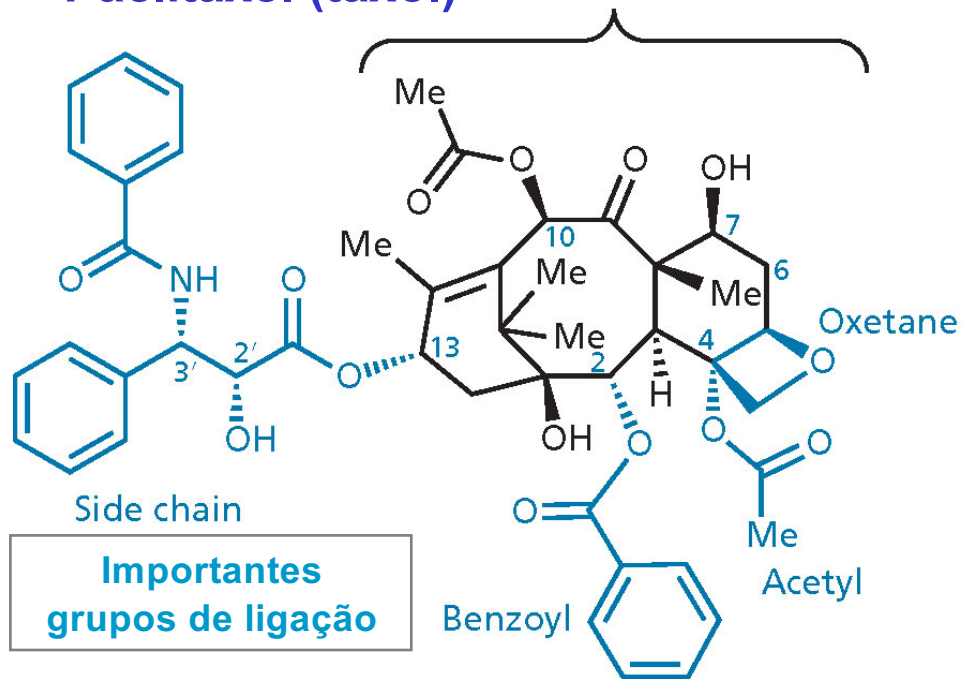
Taxol (*Taxus brevifolia*)



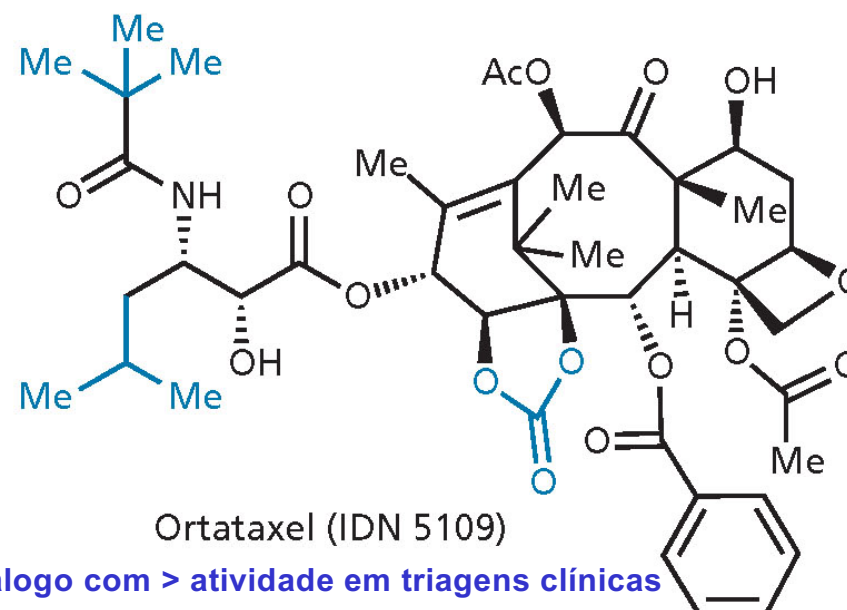
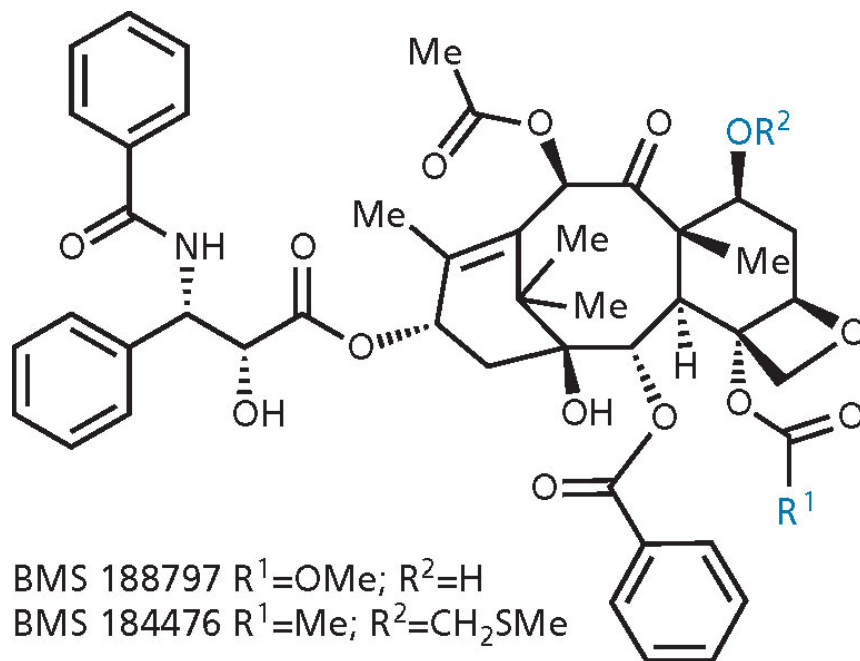
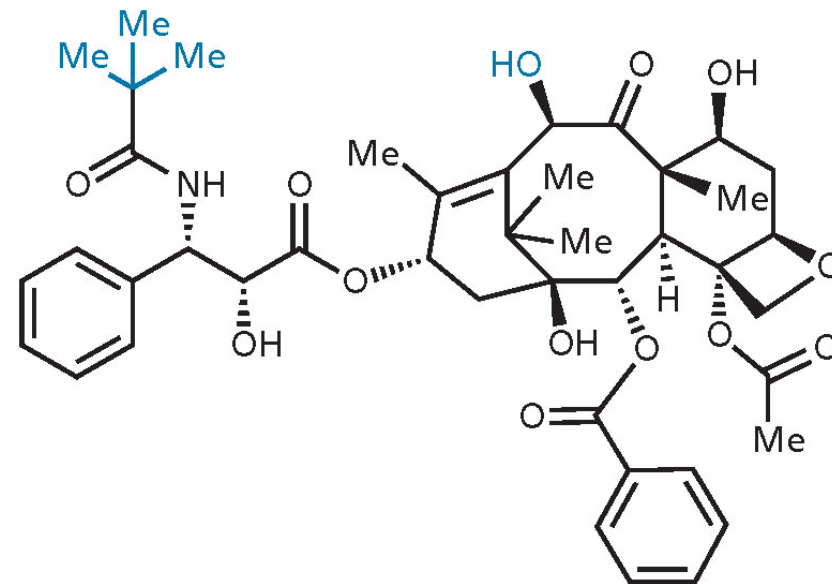
- ✓ A ligação dos taxoides na subunidade β da tubulina acelera a polimerização e estabiliza os microtúbulos formados
- ✓ A despolimerização da tubulina é inibida
- ✓ Ocorre supressão da mitose (morte celular)

Paclitaxel (taxol)

Core (baccatin III)



Docetaxel (taxotere)



Análogo com > atividade em triagens clínicas

tubulin α, β dimer

GTP

taxol

GDP

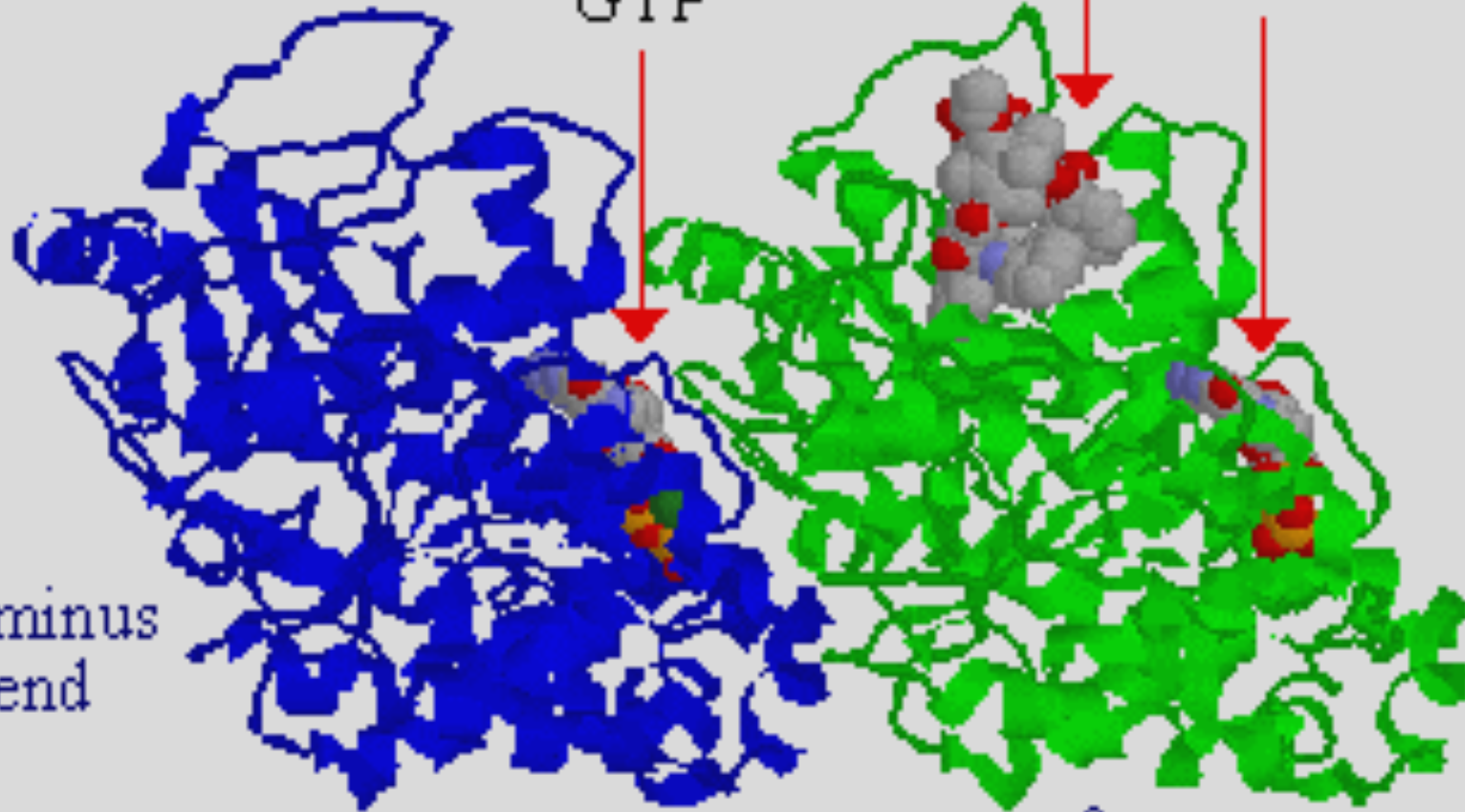
minus
end

plus
end

α

β

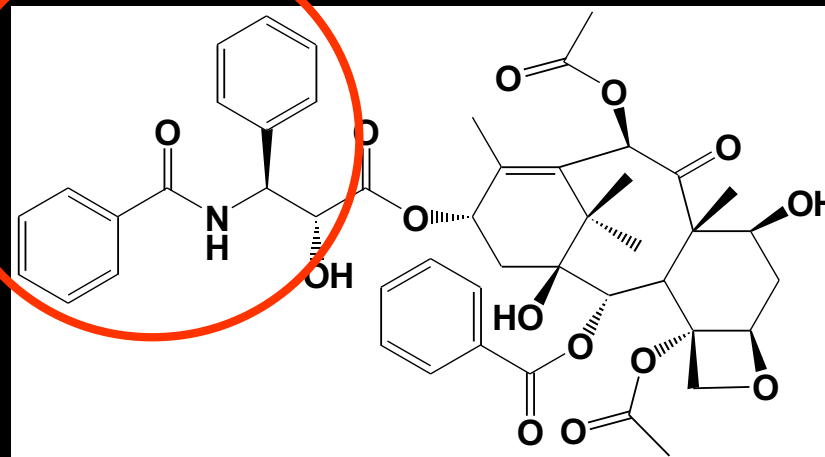
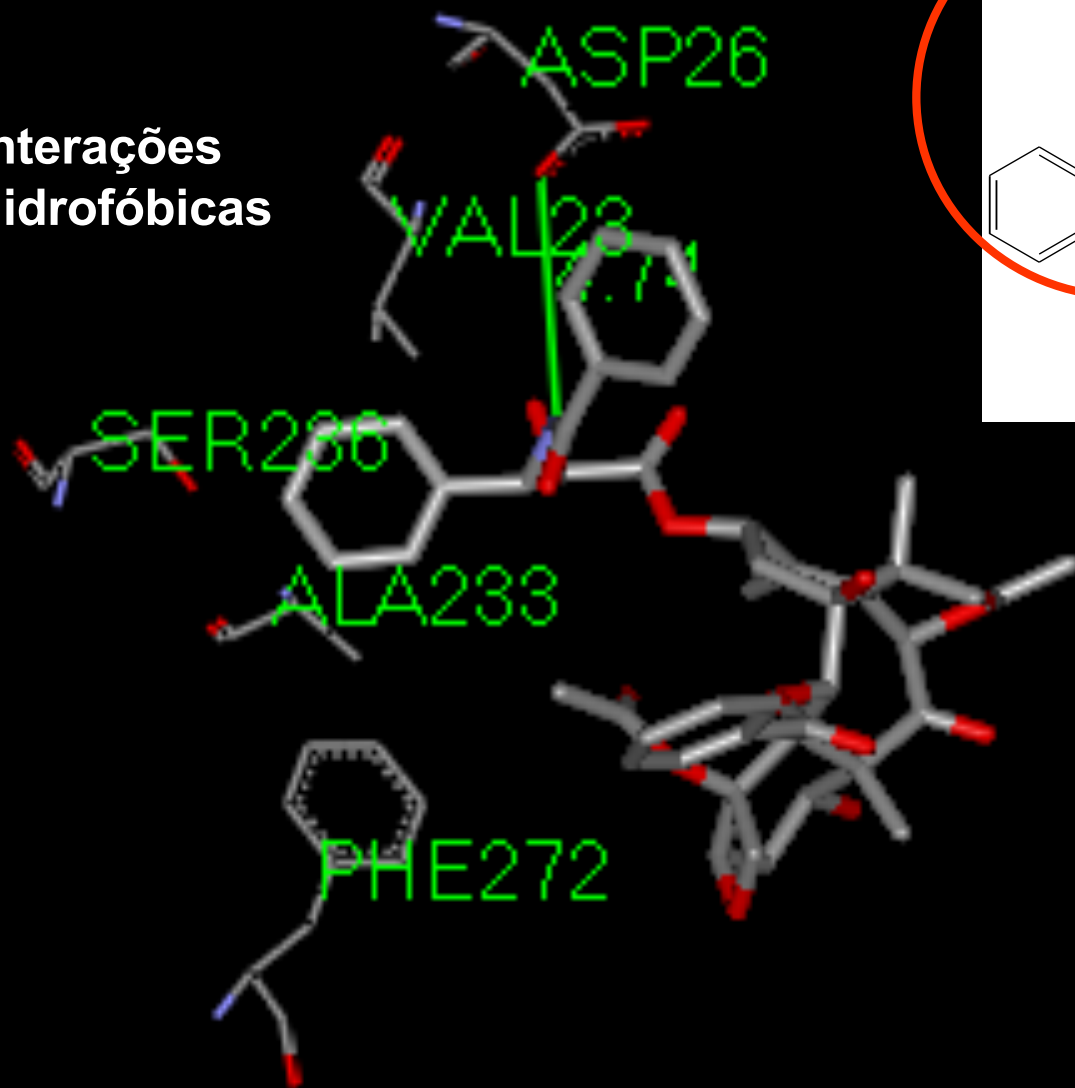
PDB 1JFF



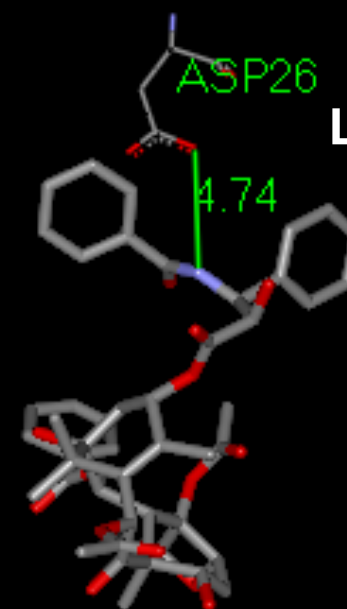
Reconhecimento molecular TAXOL / tubulina



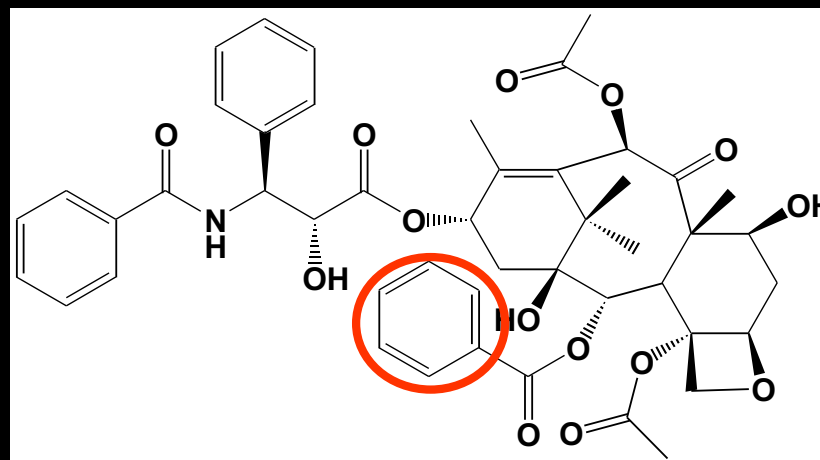
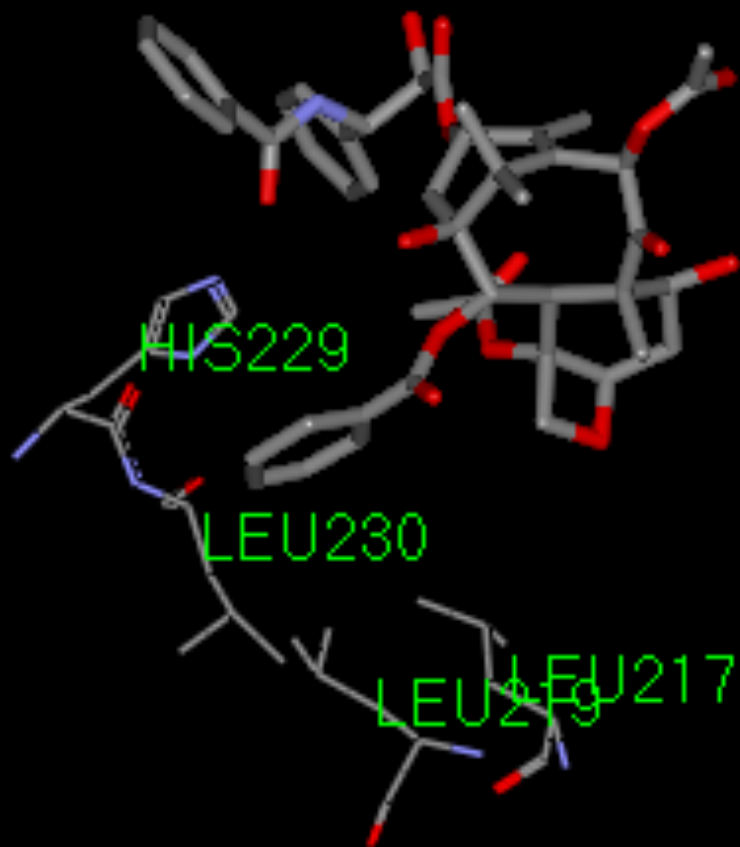
Interações
hidrofóbicas



Ligação H

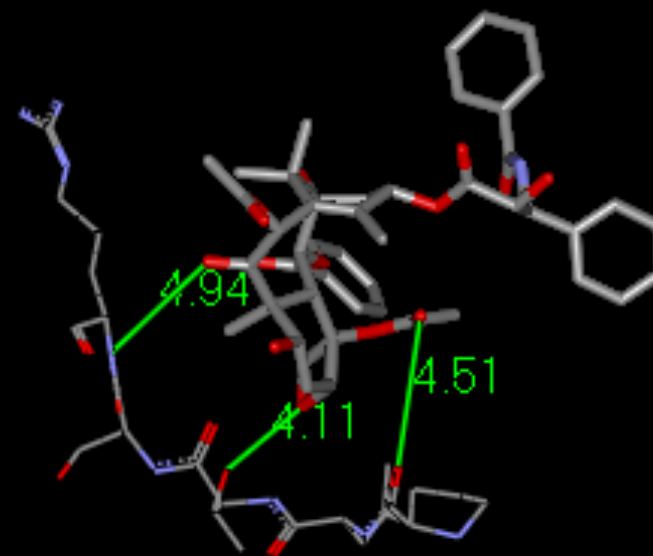
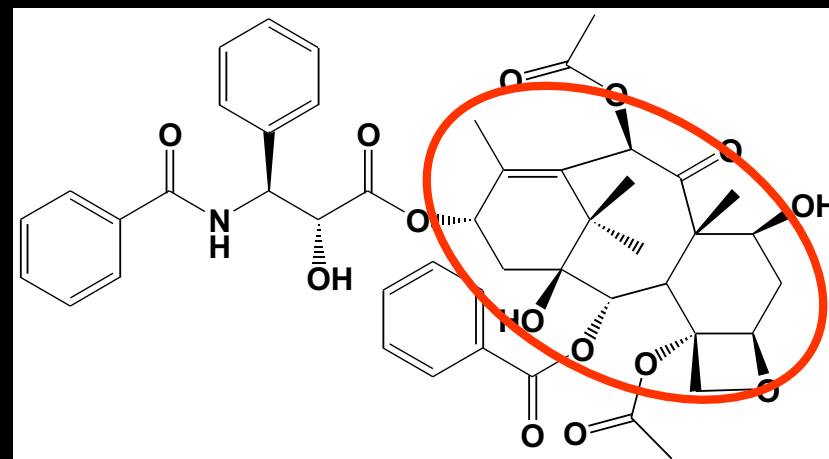


Reconhecimento molecular TAXOL / tubulina

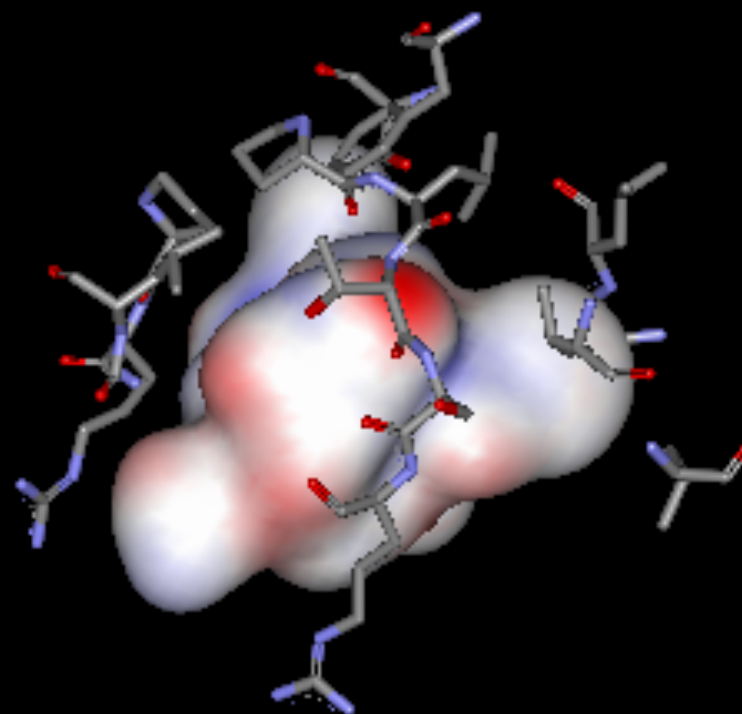
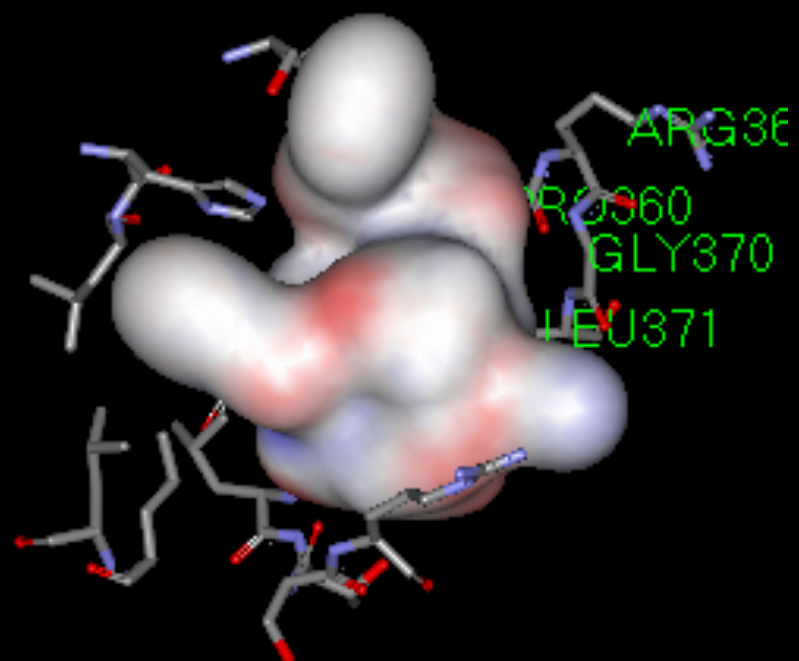


Interações hidrofóbicas

Reconhecimento molecular TAXOL / tubulina



Reconhecimento molecular TAXOL / tubulina

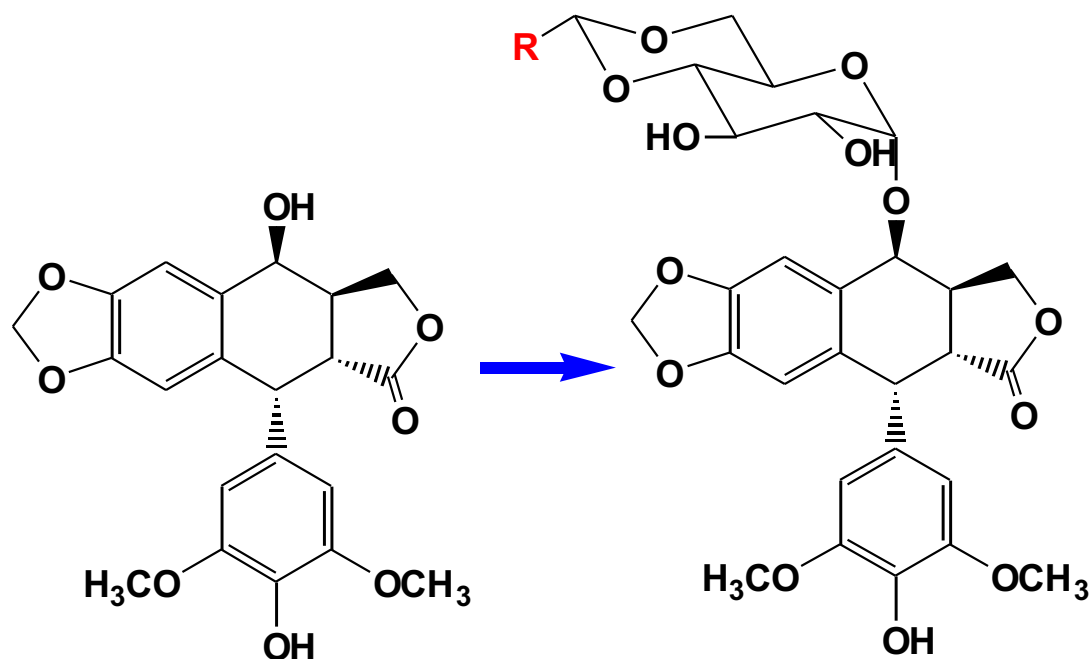




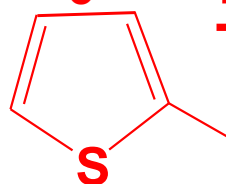
PNs Antineoplásicos de ação mista



Epipodofilotoxinas (*Podophyllum peltatum*)

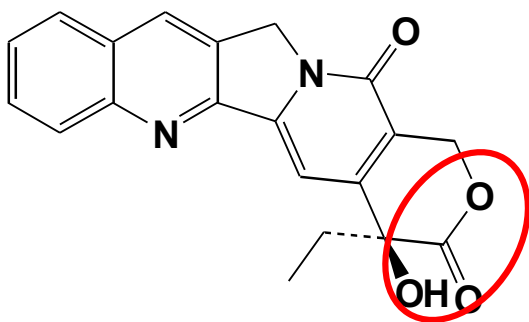


podofilotoxina

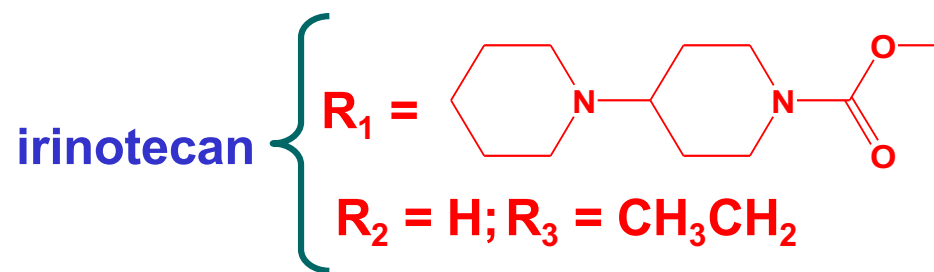
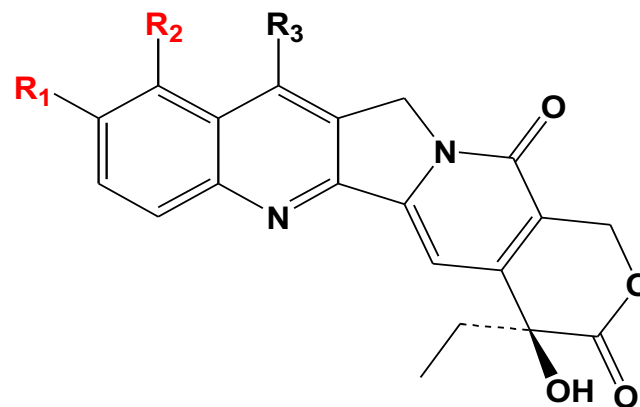
R= CH₃ Etoposídeo
R=  Tenoposídeo

- Ligam-se à tubulina em locais diferentes dos alcalóides da Vinca e não afetam a estrutura microtubular normal
- Inibição da topoisomerase II, que leva a quebra da fita de DNA





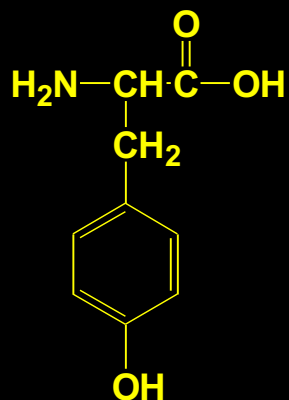
Camptotecina
(*Camptotheca acuminata*)



Topotecan $R_1 = \text{OH}; R_2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2; R_3 = \text{H}$



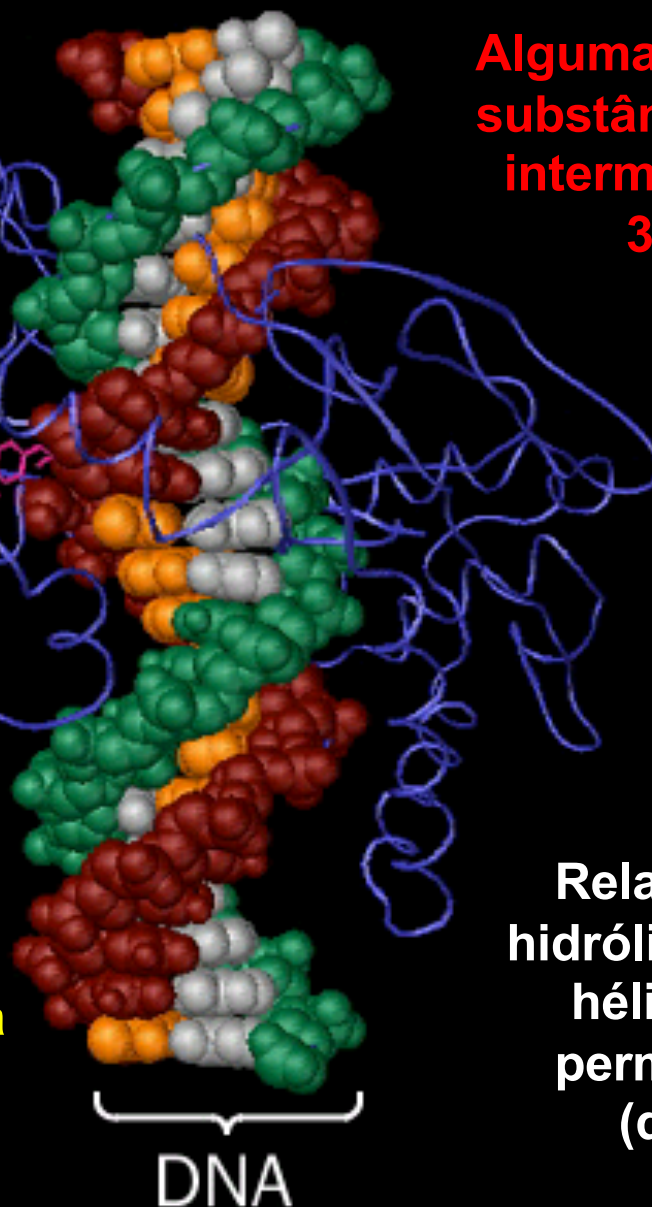
- Inibição da topoisomerase I
- Causam quebra da fita simples do DNA



Tyrosine

Tyr-723: é esterificada pela lig. fosfodiéster do DNA (complexo covalente DNA-Topo I)

Após a relaxação, ocorre a liberação do resíduo de Tyr pela 5'-OH da fita quebrada (mais rápido)



DNA

Topoisomerase I

Algumas lesões no DNA e substâncias estabilizam o intermediário covalente 3'-fosfotirosil



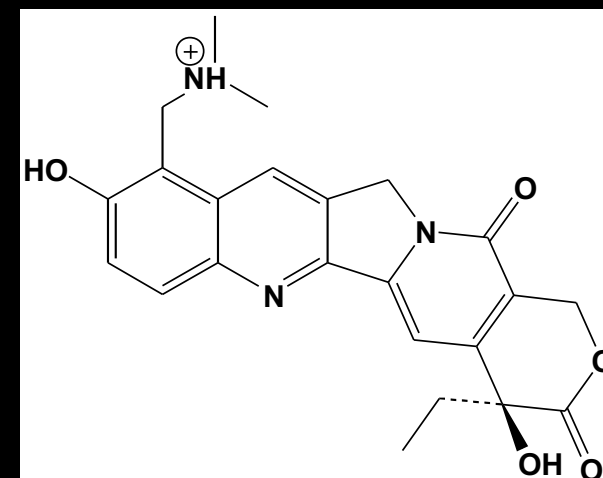
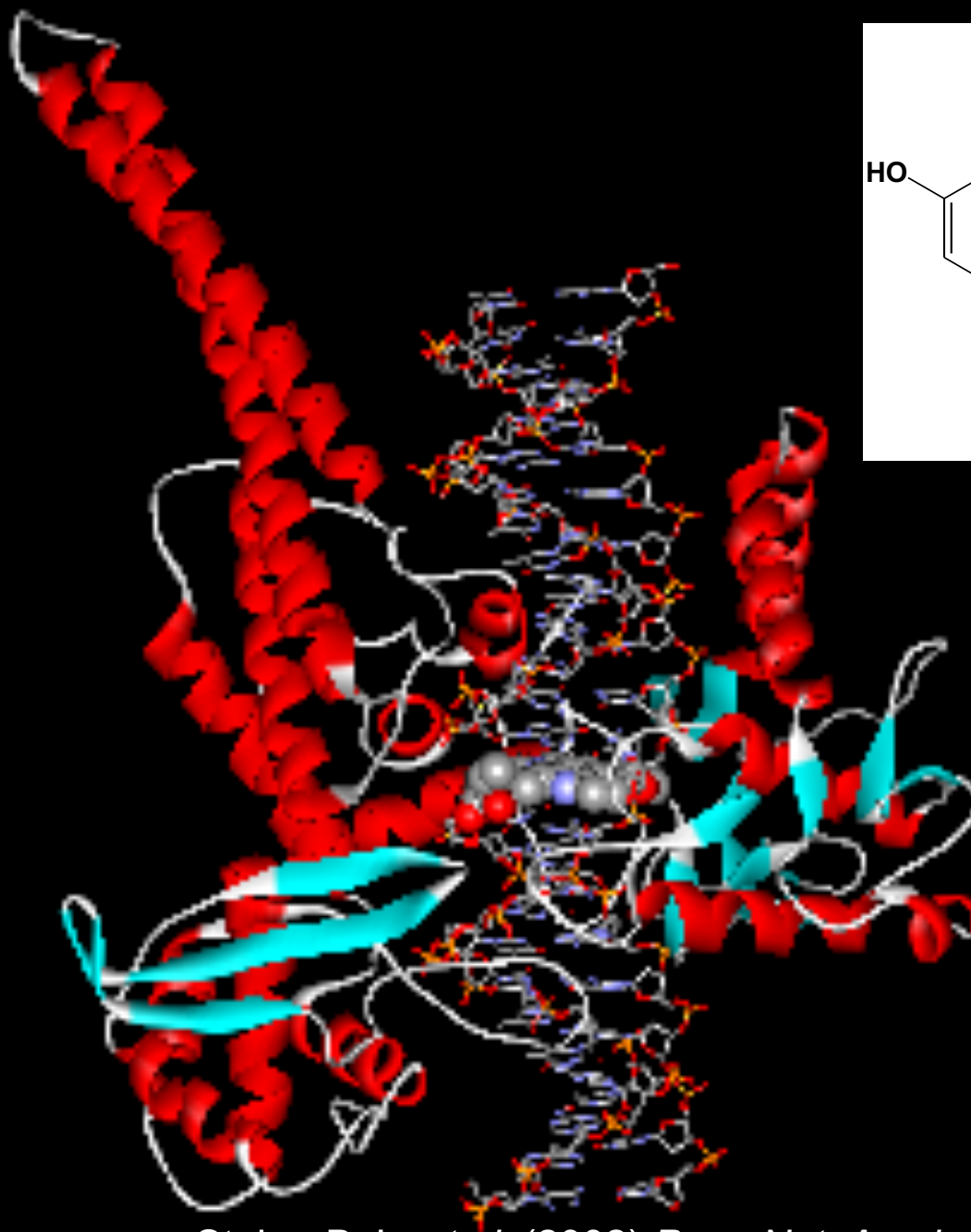
Camptotecina e análogos

Relaxa, às custas da hidrólise de ATP, a dupla hélice do DNA para permitir a replicação (quebra na fita)

Também promove reparos no DNA

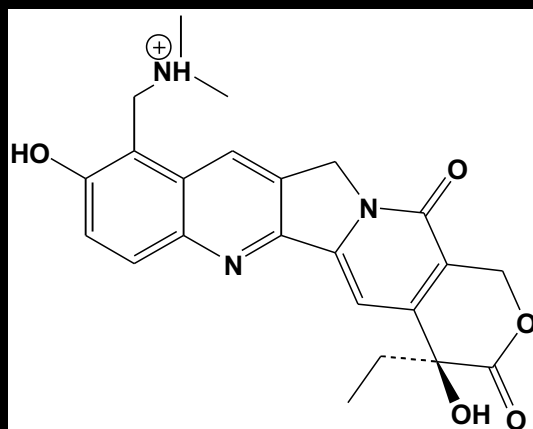


Complexo DNA-topotecan-topoisomerase I

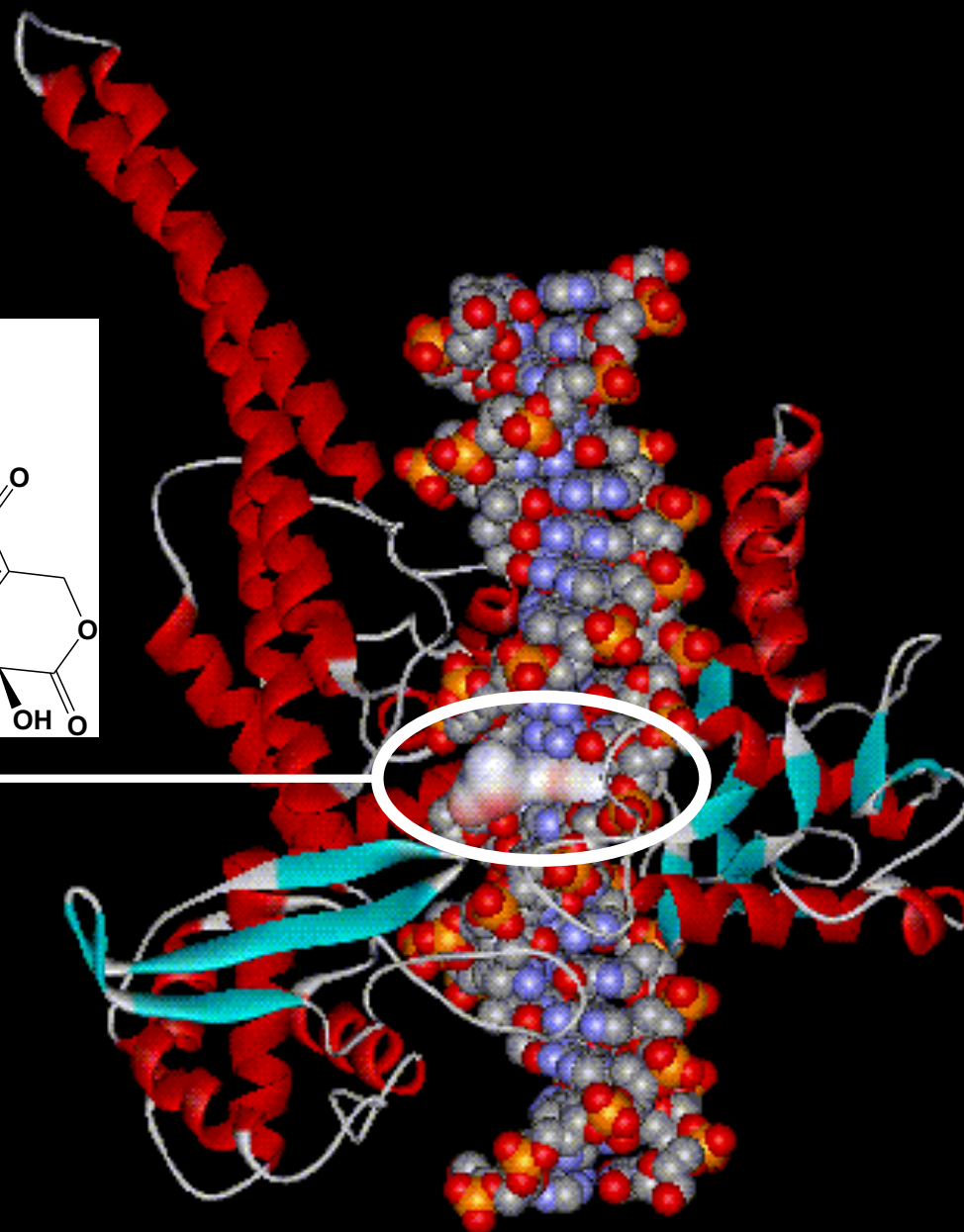


Staker B. L. et al. (2002) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **99** (24), 15387.

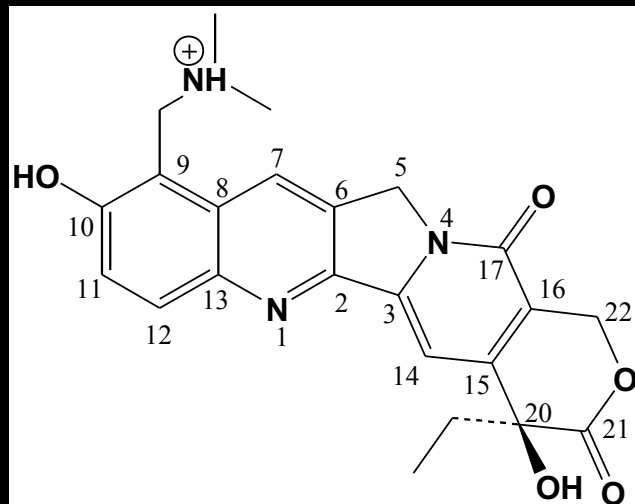
Complexo DNA-topotecan-topoisomerase I



topotecan

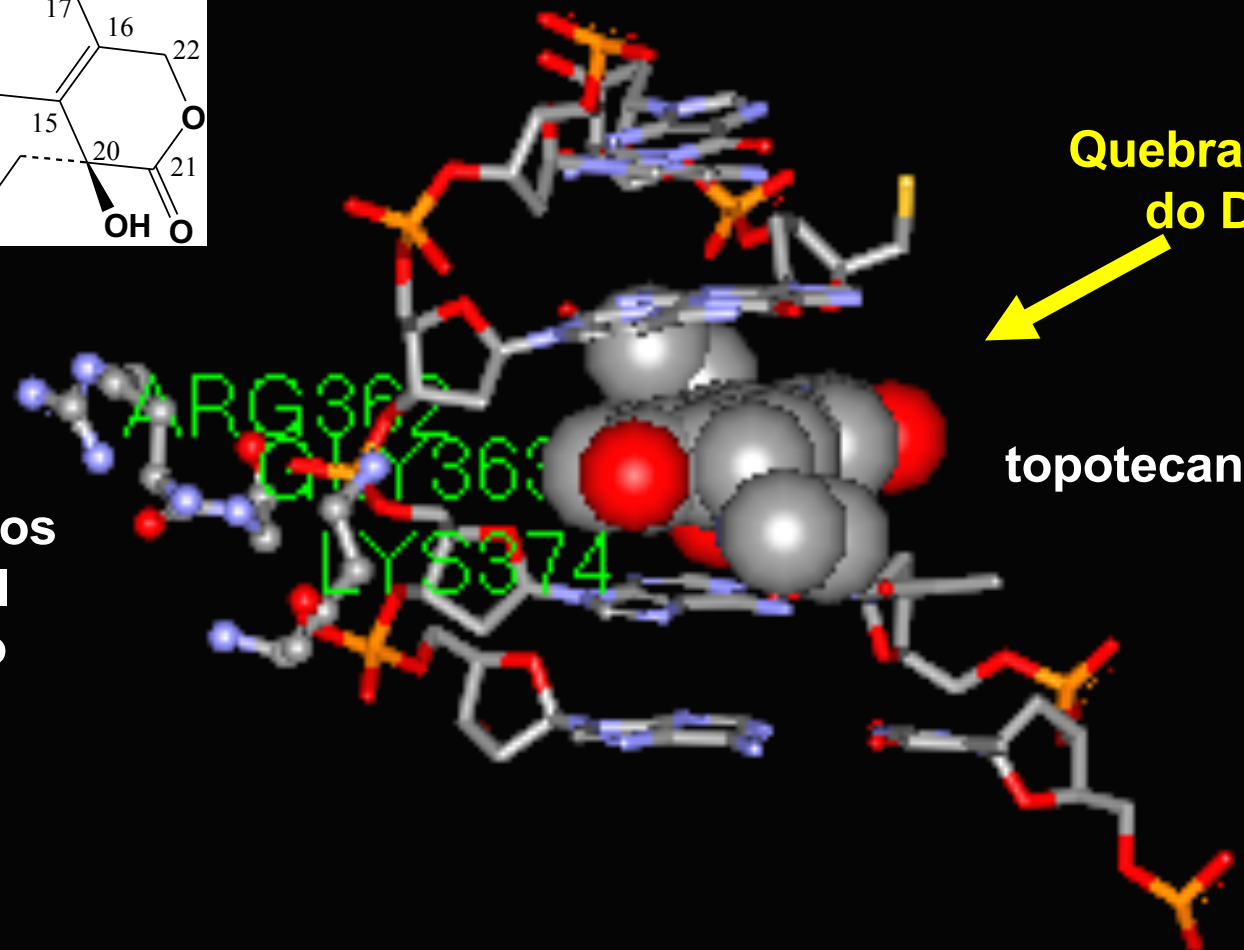


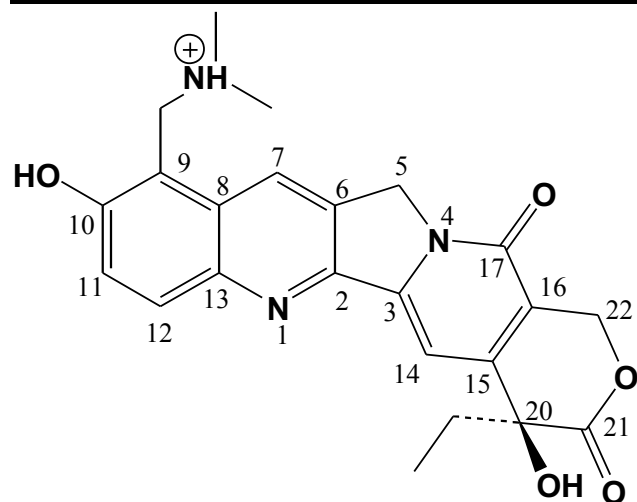
Staker B. L. et al. (2002) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **99** (24), 15387.



Complexo DNA-topotecan-topoisomerase I

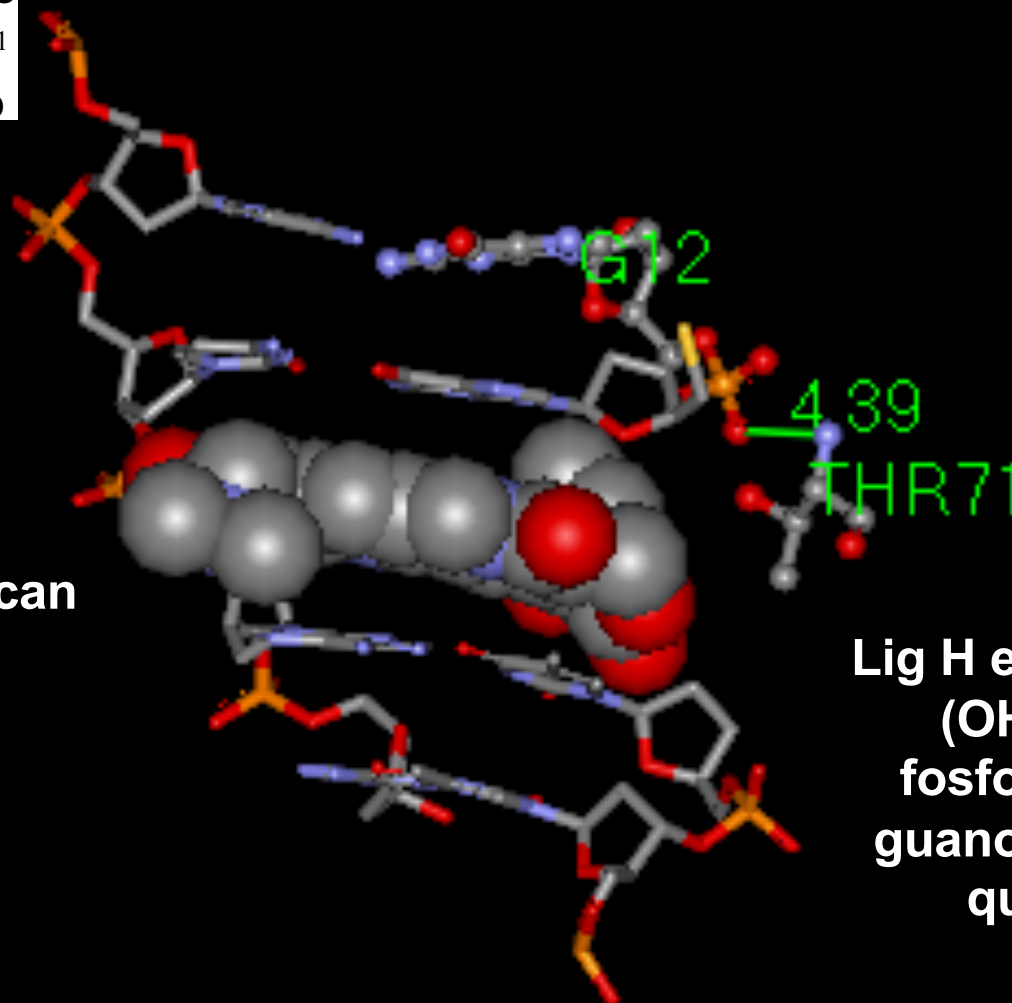
Interações (Lig H) dos
resíduos da topo I
que posicionam o
fosfodiéster no
complexo





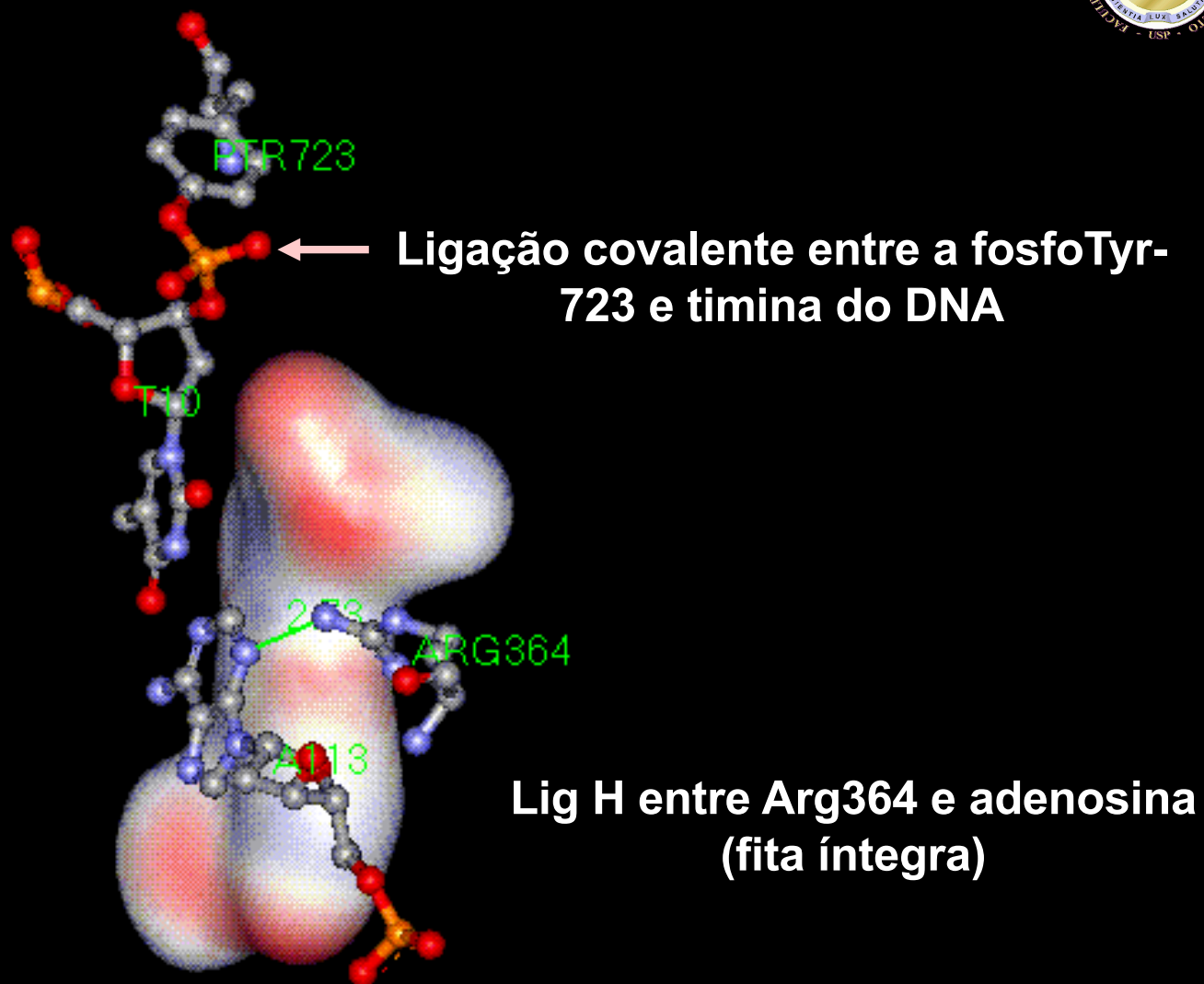
Complexo DNA-topotecan-topoisomerase I

topotecan

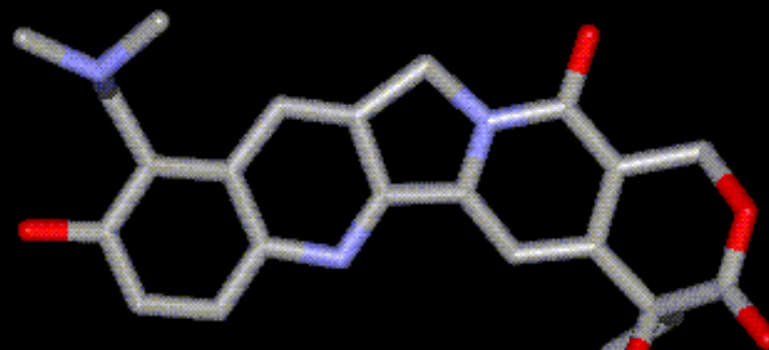


Lig H entre Thr-718
(OH) e O do
fosfodiéster da
guanosina da fita
quebrada

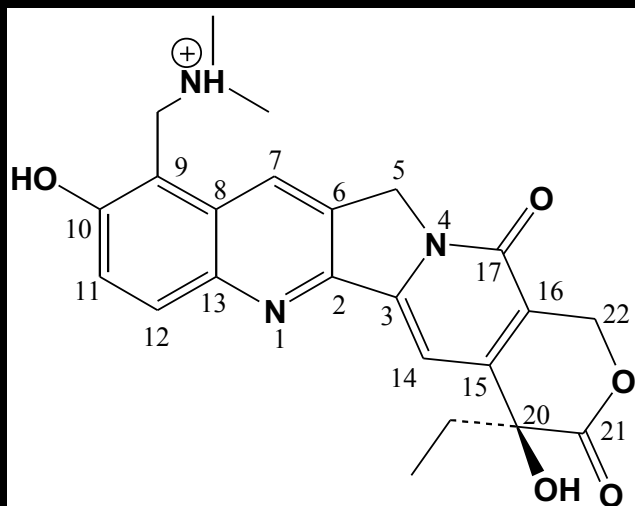
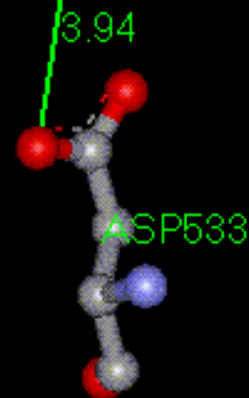
Complexo DNA-topotecan-topoisomerase I



Complexo DNA-topotecan-topoisomerase I



Lig H entre Asp533 e 20S OH

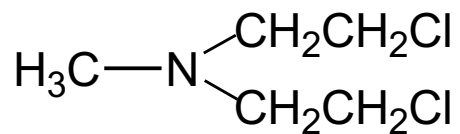


AULA 2 - ALQUILANTES

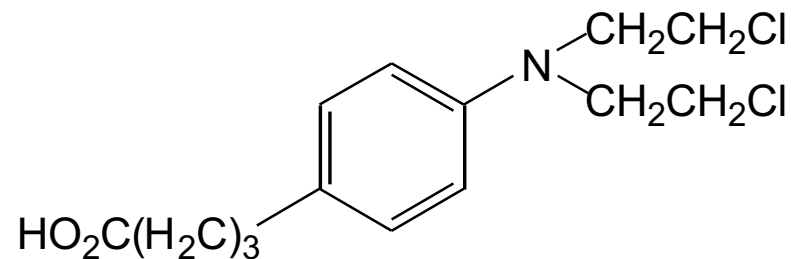
ALQUILANTES — agentes altamente eletrofílicos, que reagem com nucleófilos formando ligações covalentes fortes



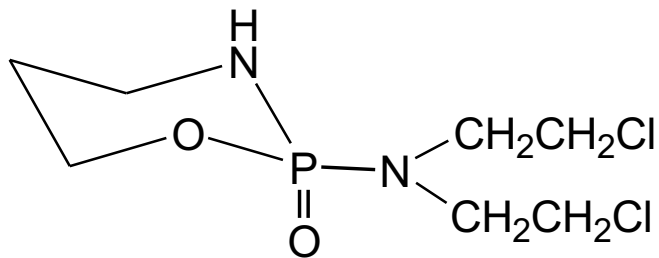
Mostardas nitrogenadas:



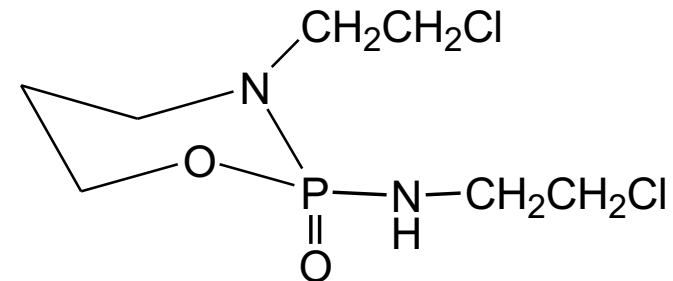
Mecloretamina
ou Clormetina



Clorambucil

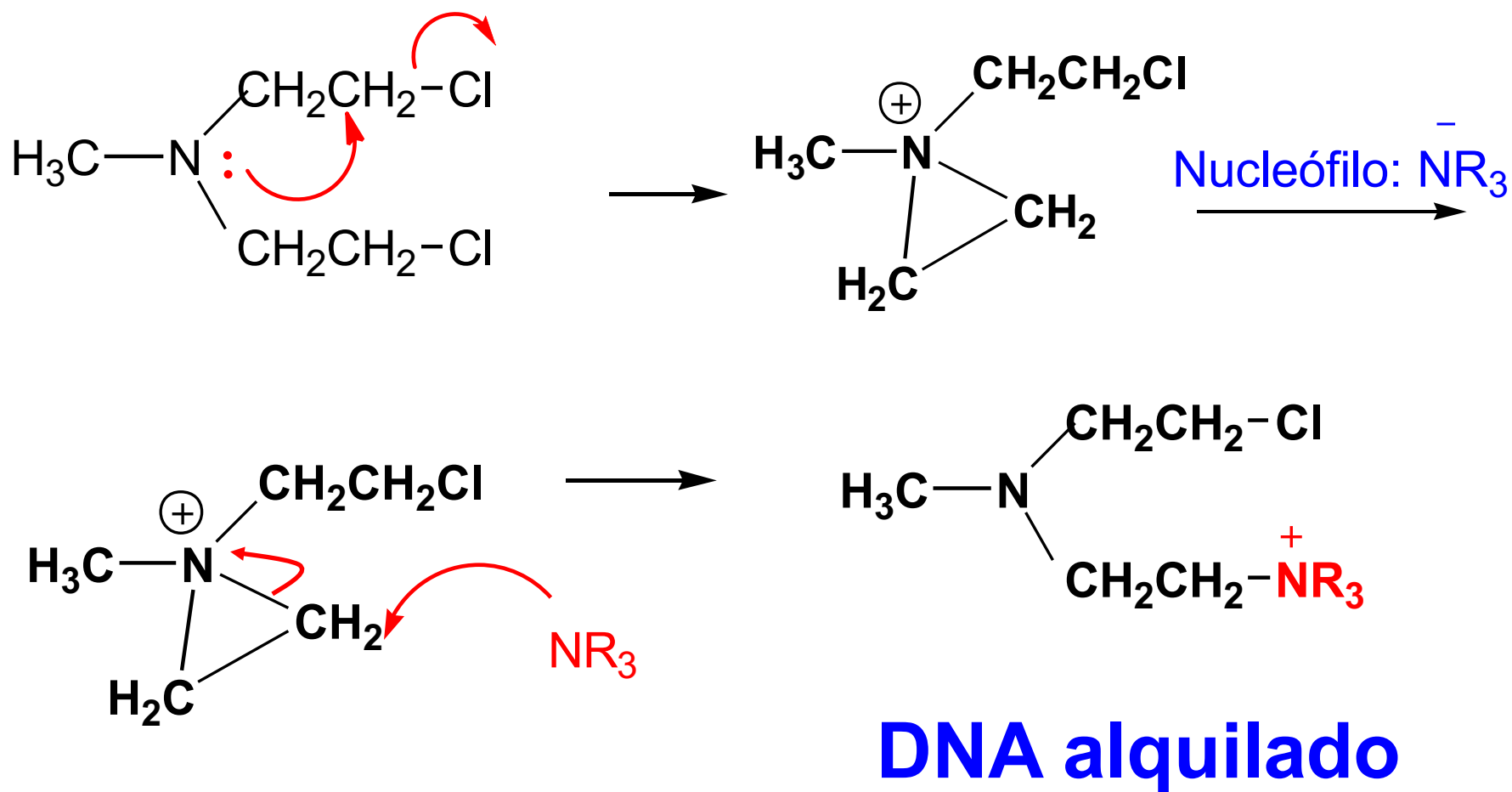


Ciclofosfamida

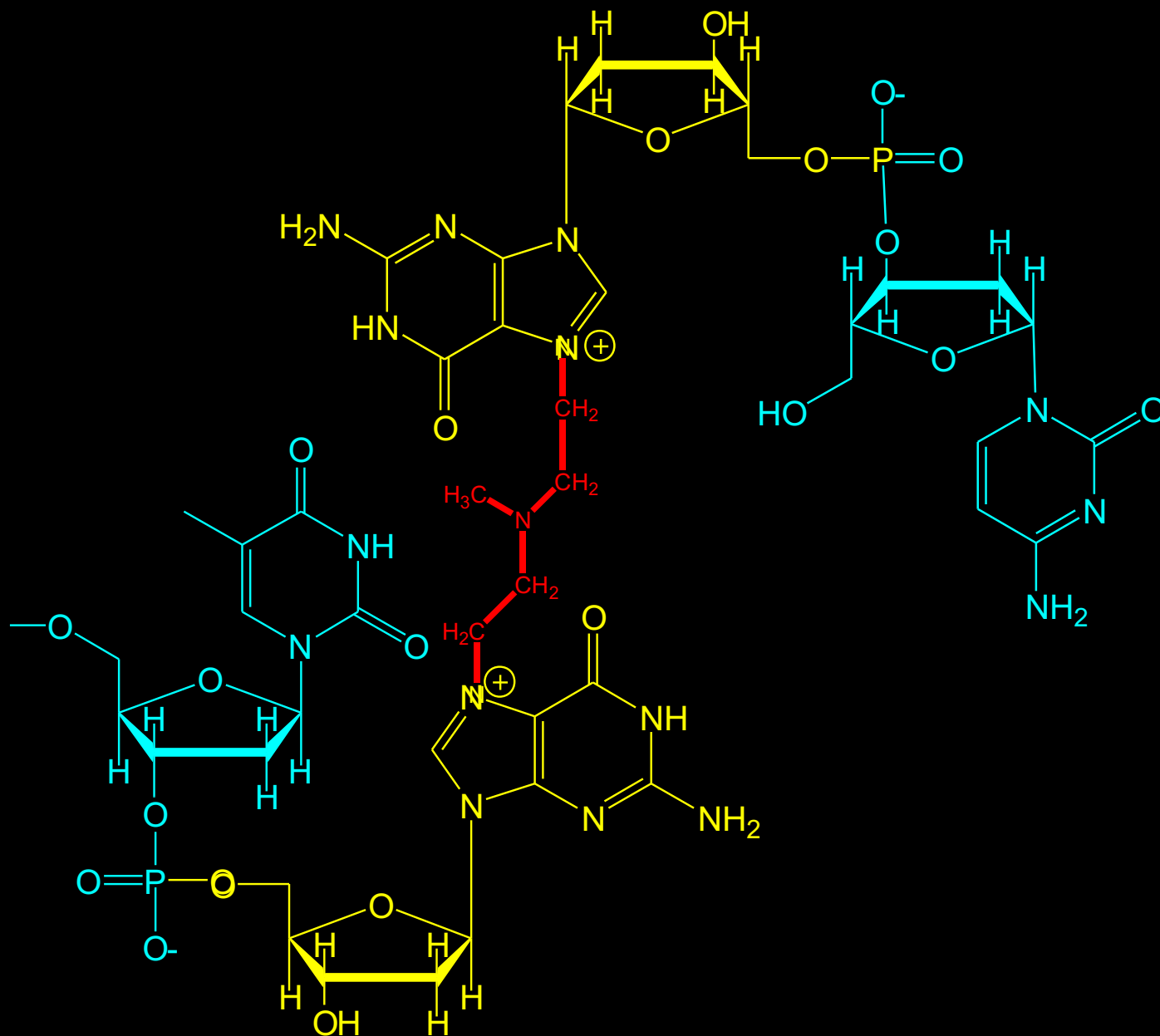


Ifosfamida

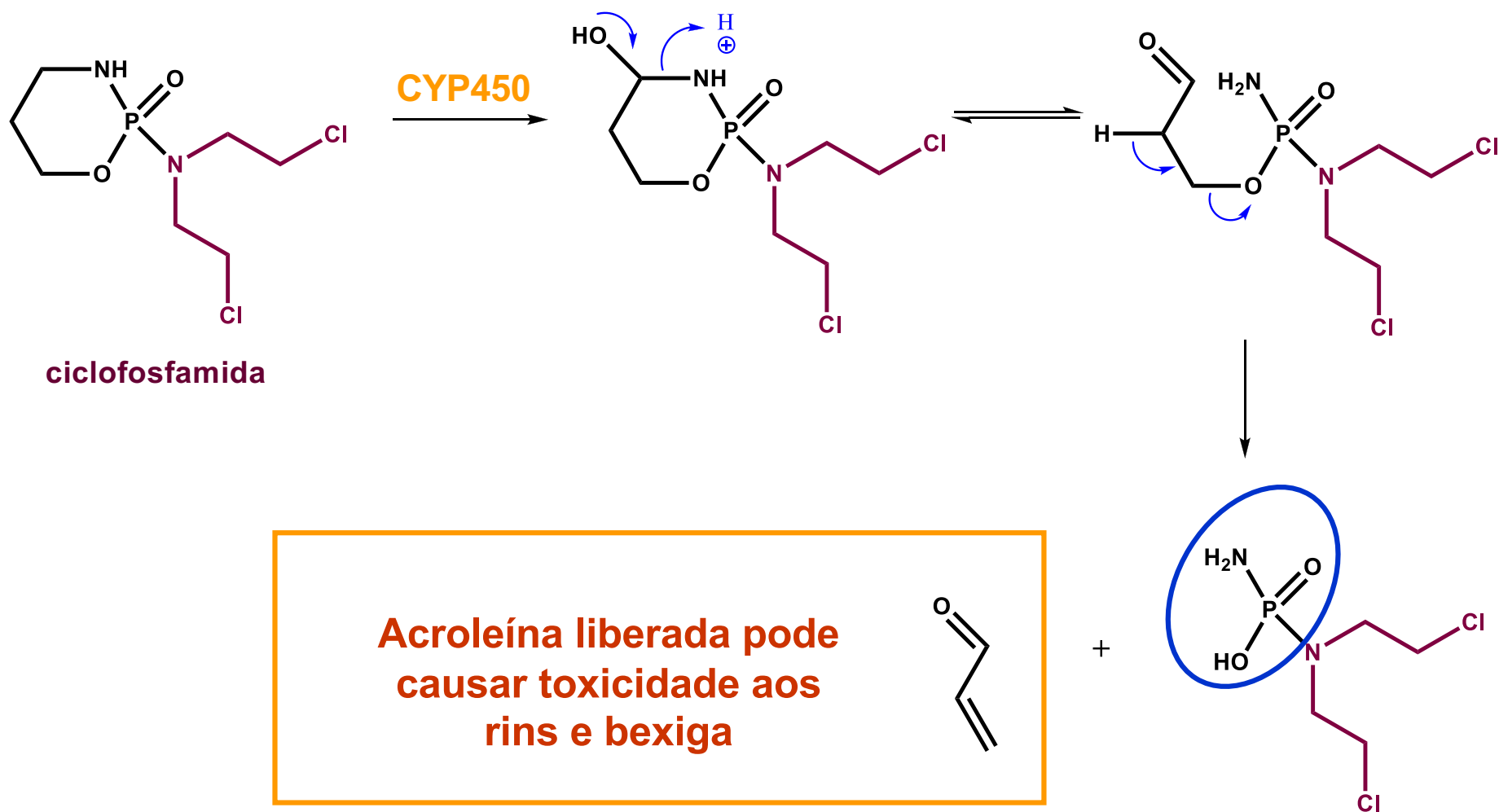
Mecanismo de ação das mostardas nitrogenadas



Exemplo de alquilação na base nitrogenada de guanina

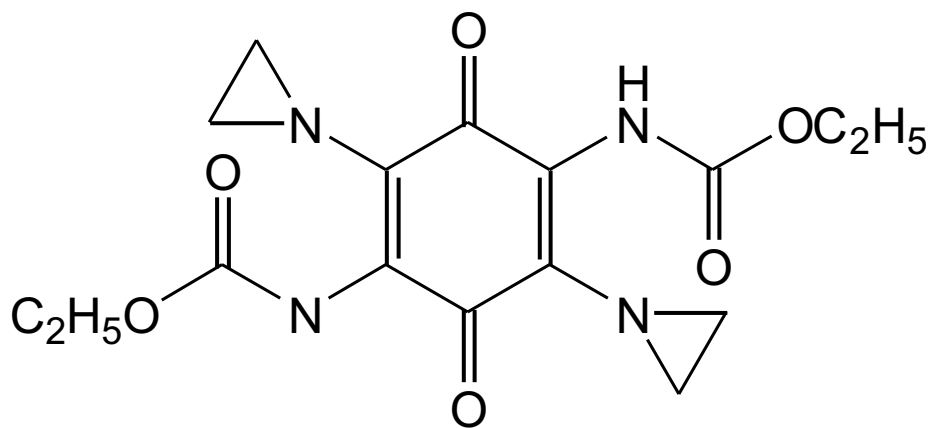


Ciclofosfamida: agente alquilante mais usado na quimioterapia do câncer

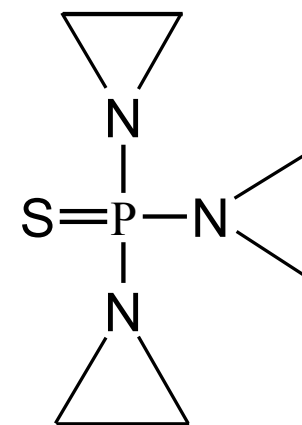


Grupo fosforamida: diminui a nucleofilicidade do N, assim o agente alquilante é mais seletivo frente a nucleófilos fortes (ex.: guanina)

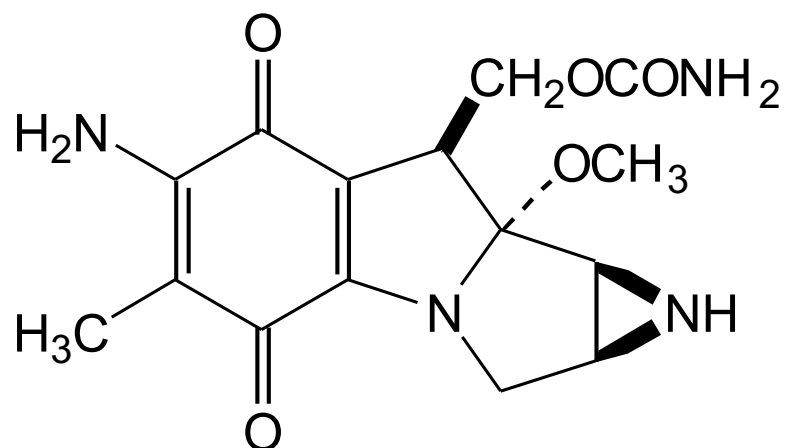
Alquilantes: aziridinas



Diaziquinona

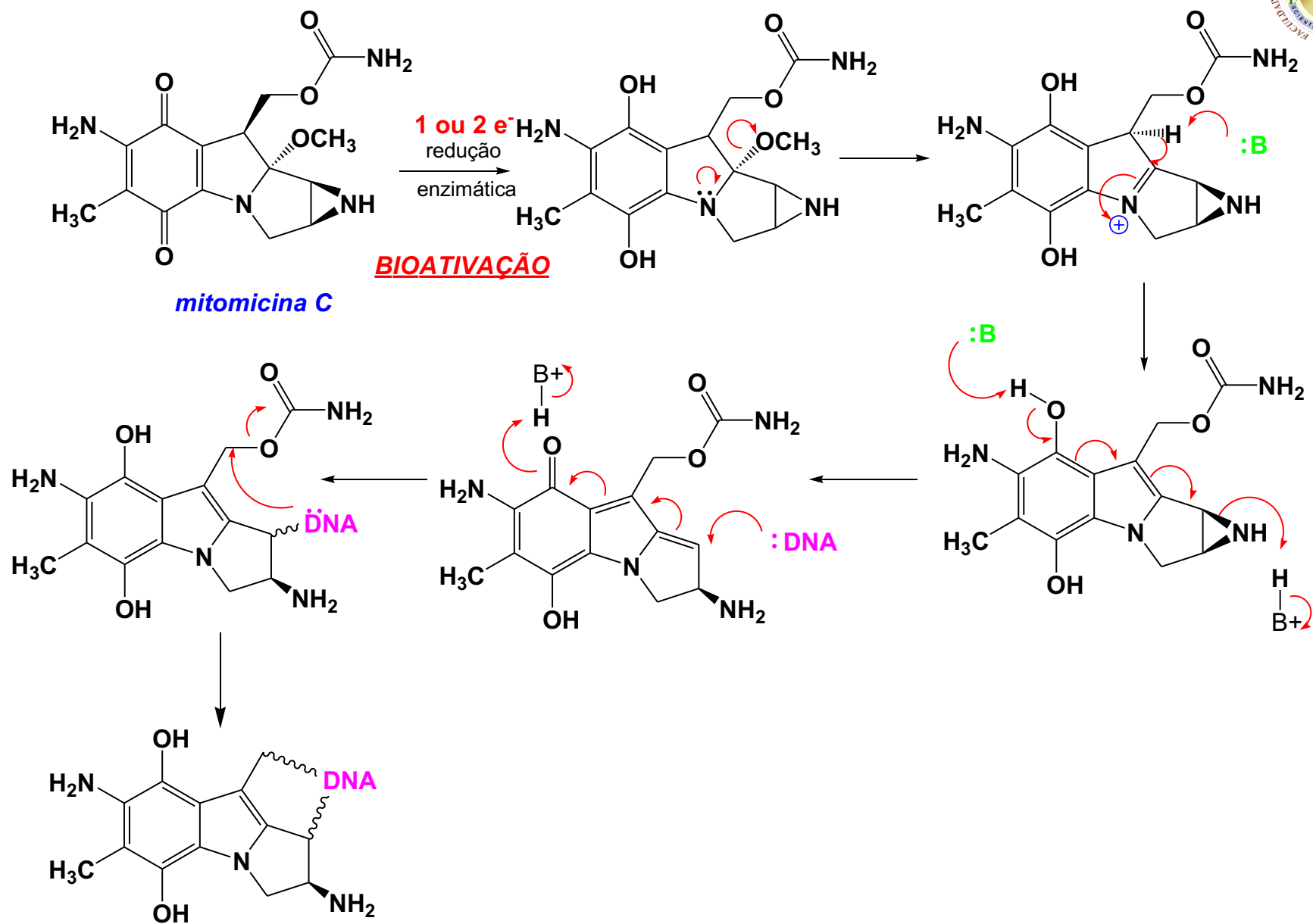


Tiotepa



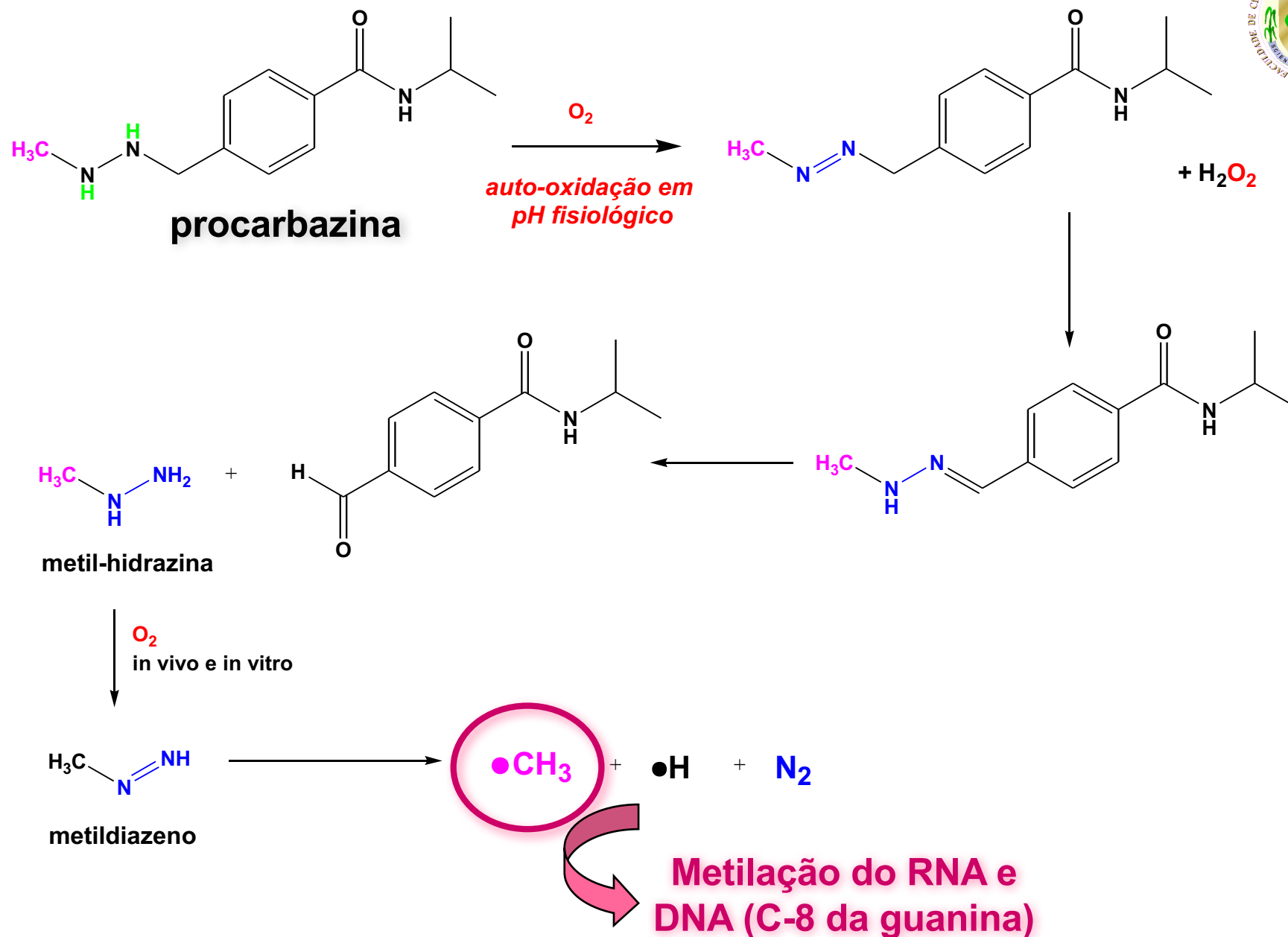
Mitomicina

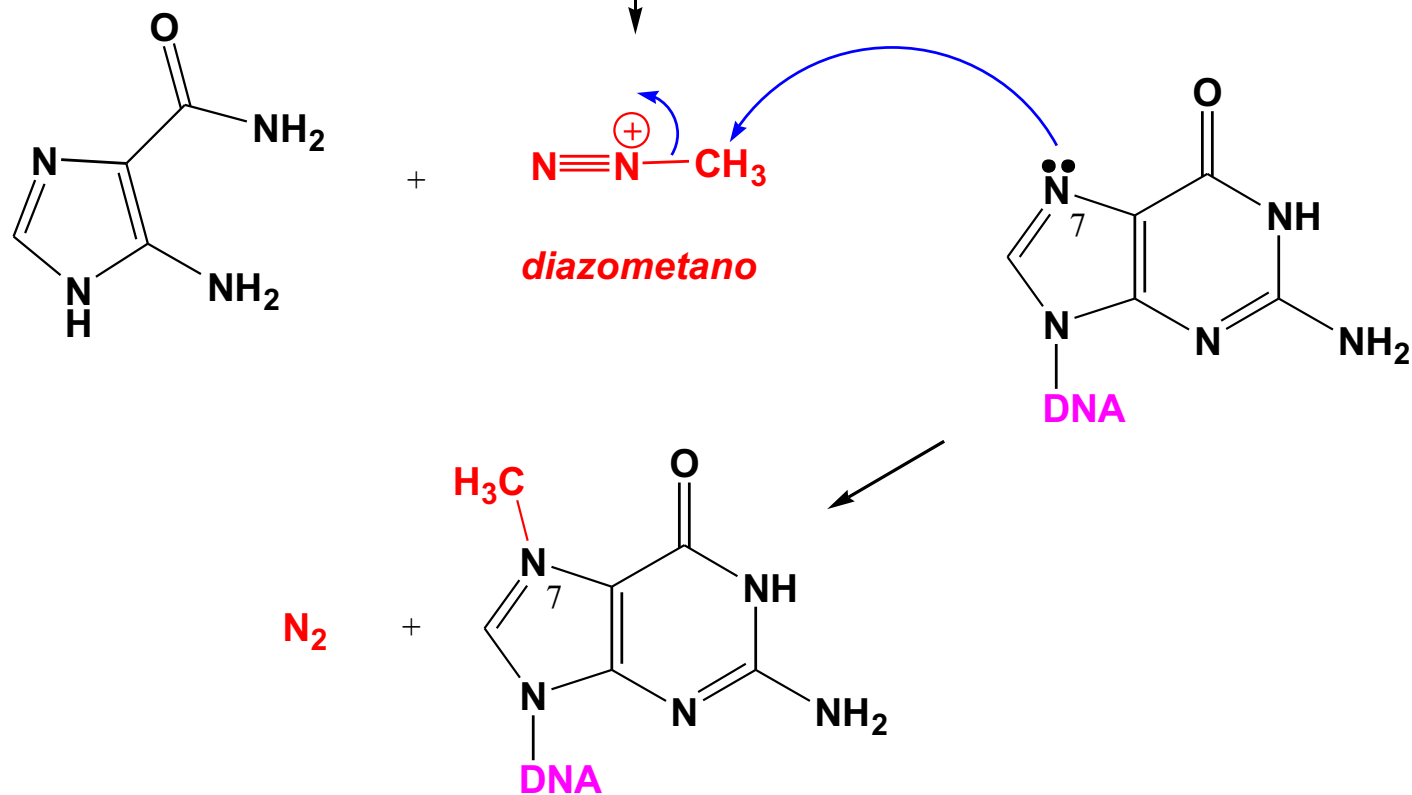
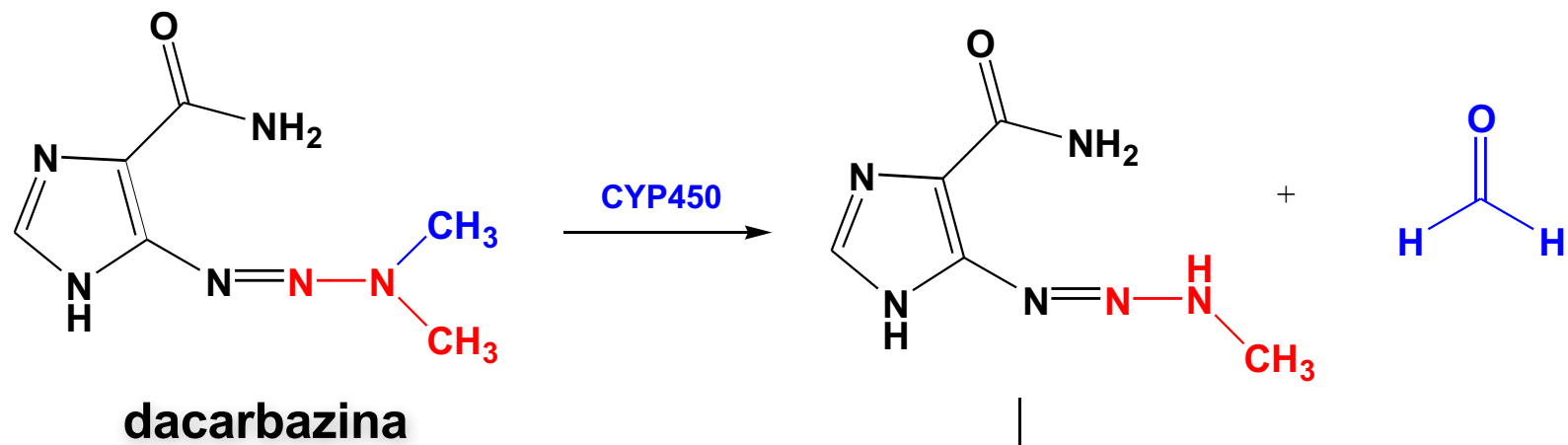
Mitomicina C (*Streptomyces caespitosus*) – alquilação do DNA



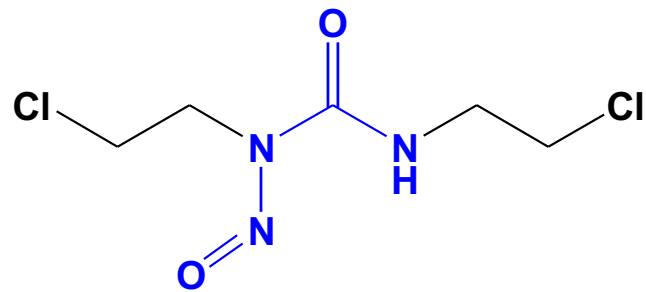
Ligação cruzada na dupla hélice de DNA

ALQUILAÇÃO do DNA via RADICAIS LIVRES – HIDRAZINAS SUBSTITUÍDAS

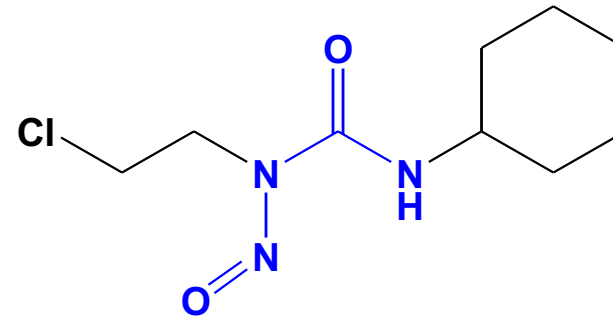




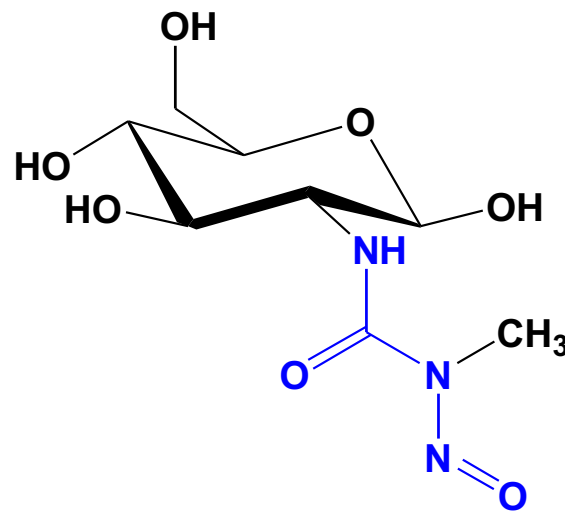
NITROSOURÉIAS



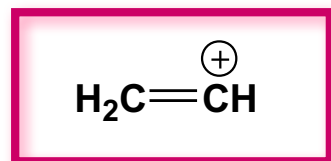
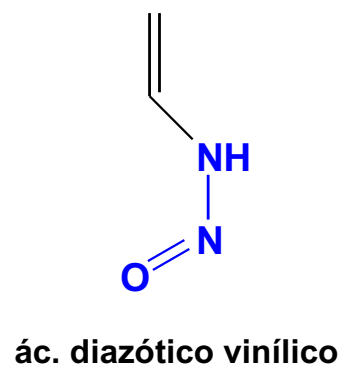
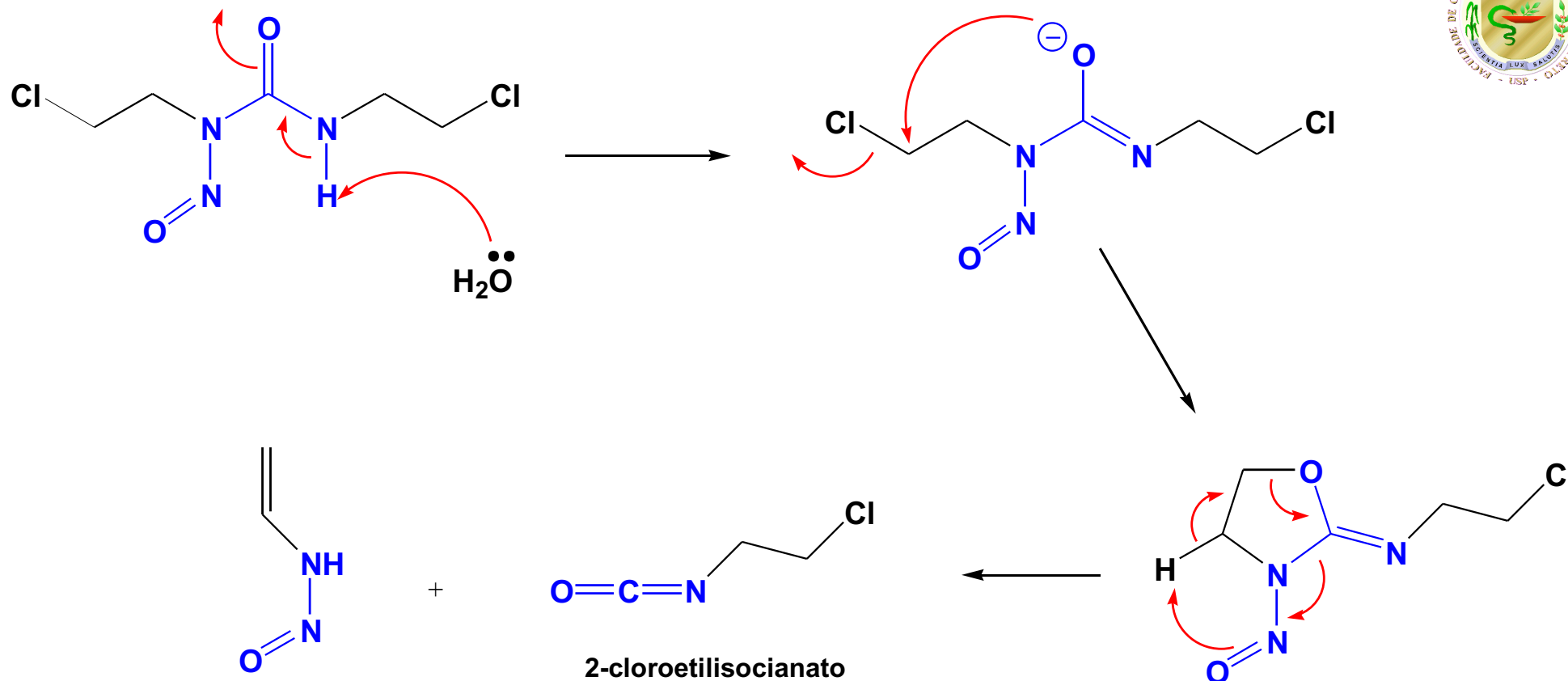
carmustina



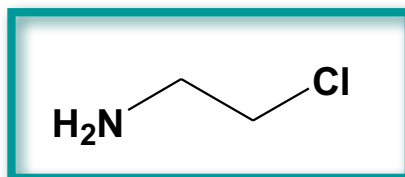
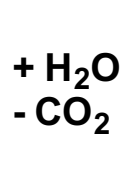
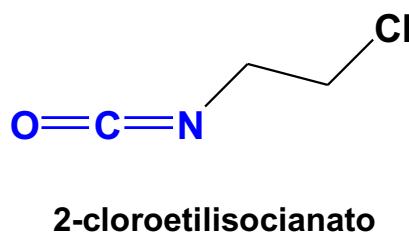
lomustina



estreptozocina



Cátion vinílico

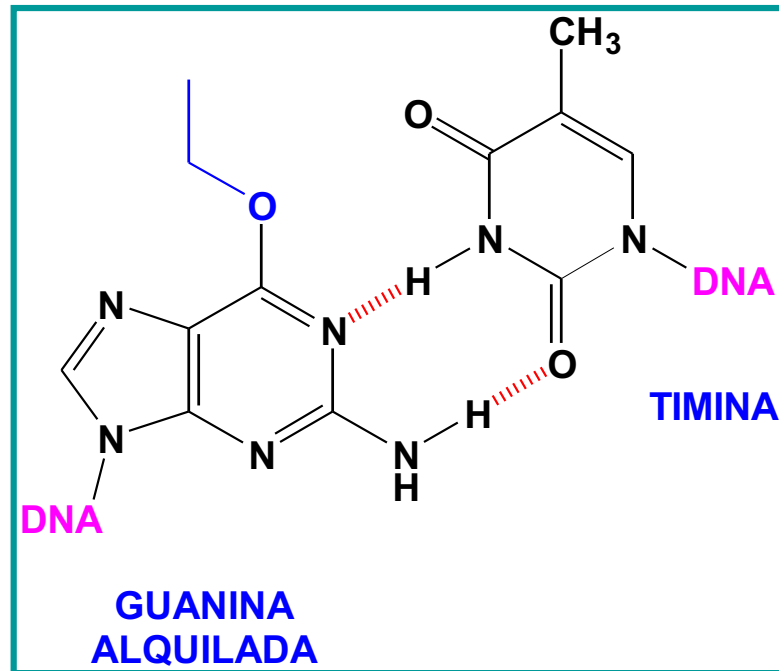


2-cloroetilamina

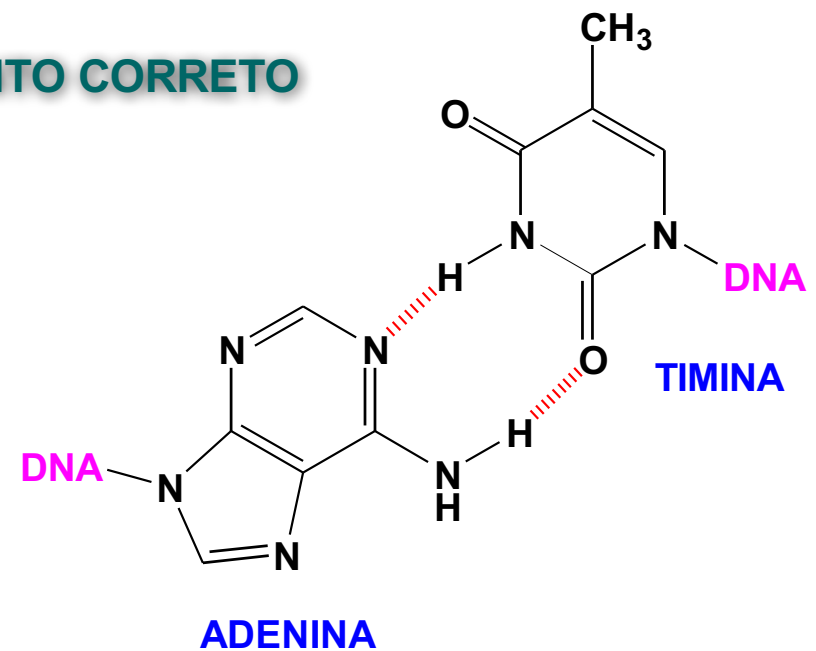
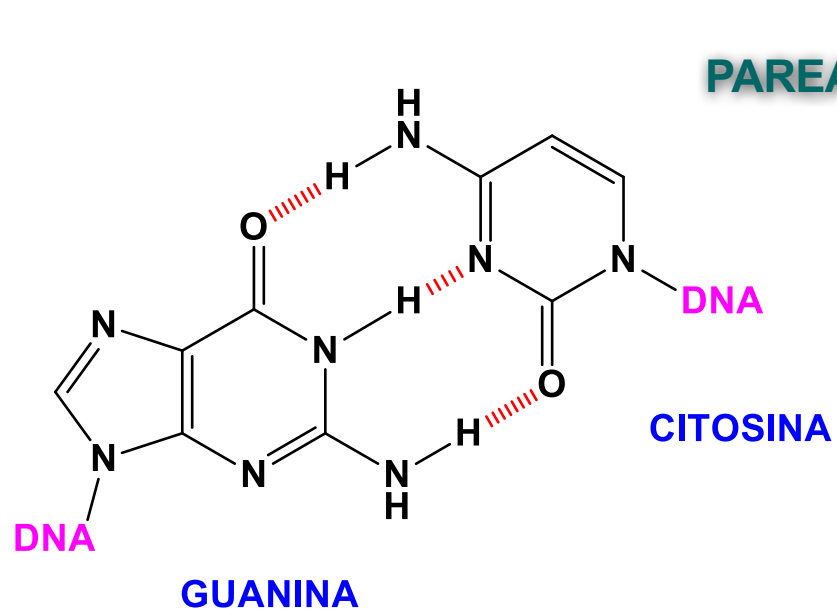


Agentes alquilantes

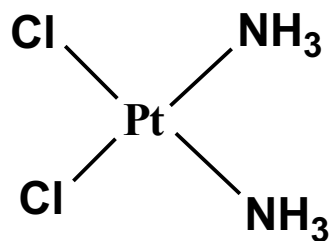
PAREAMENTO ERRÔNEO



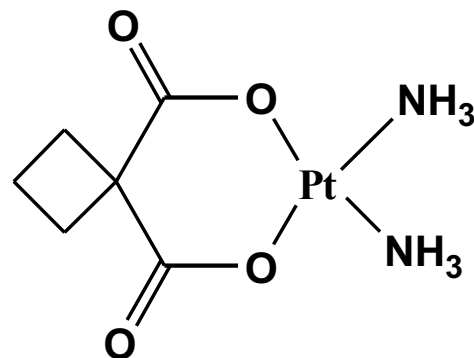
PAREAMENTO CORRETO



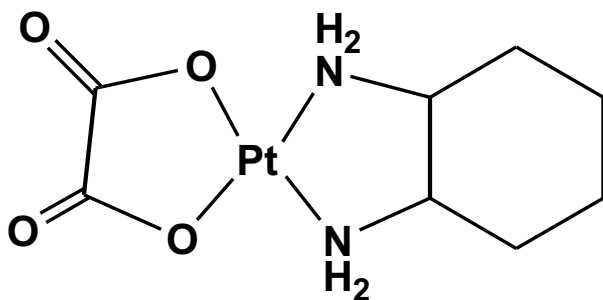
Outros agentes antineoplásicos



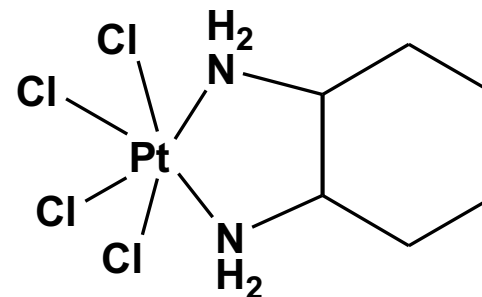
Cisplatina



Carboplatina

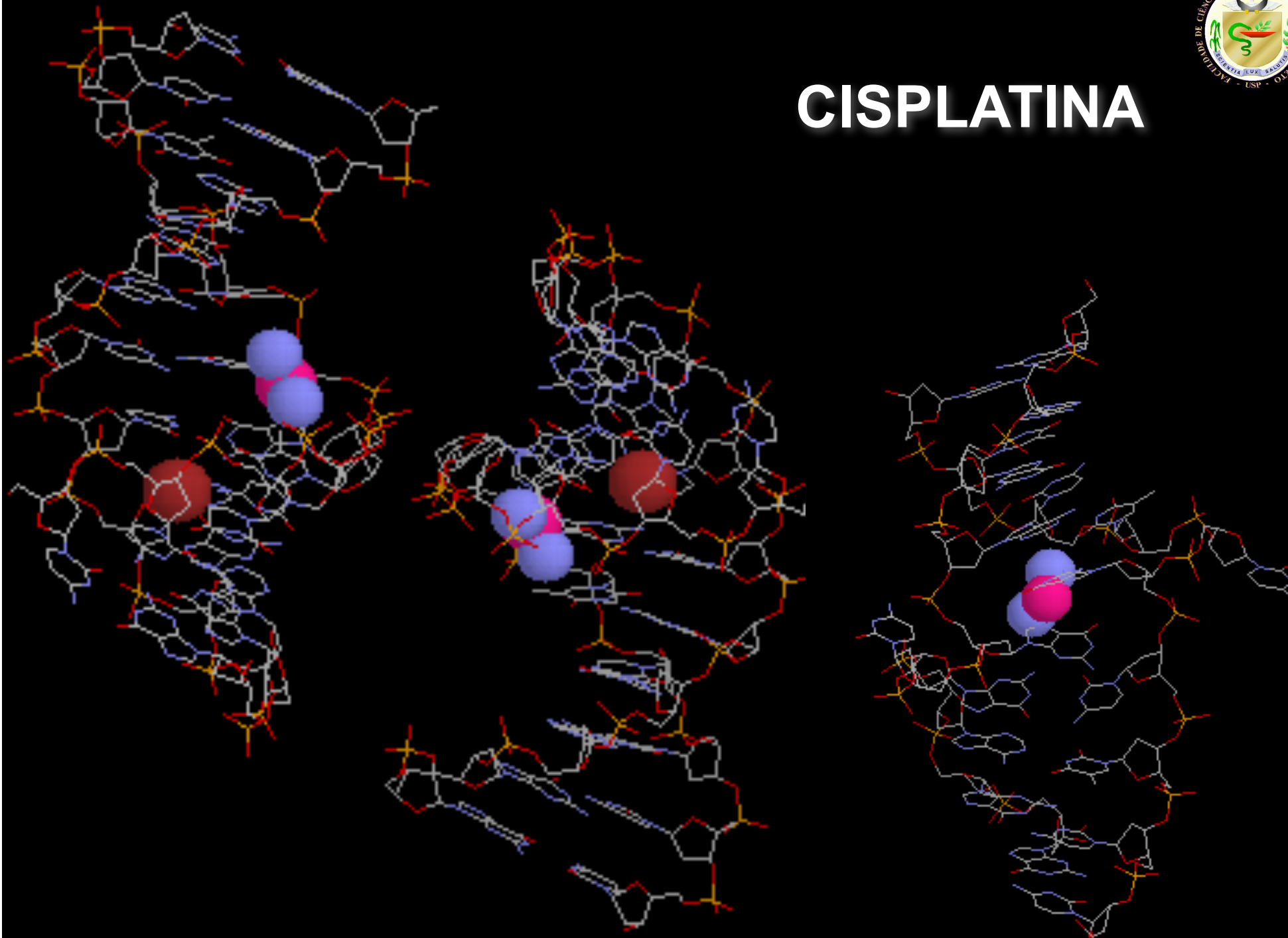


Oxaliplatina



Ormaplatina

CISPLATINA





FÁRMACOS ANTIMETABÓLITOS

Antimetabólitos de pirimidinas

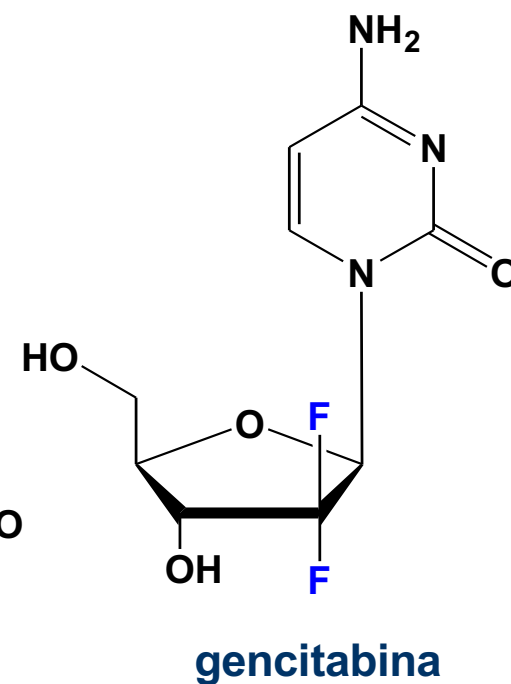
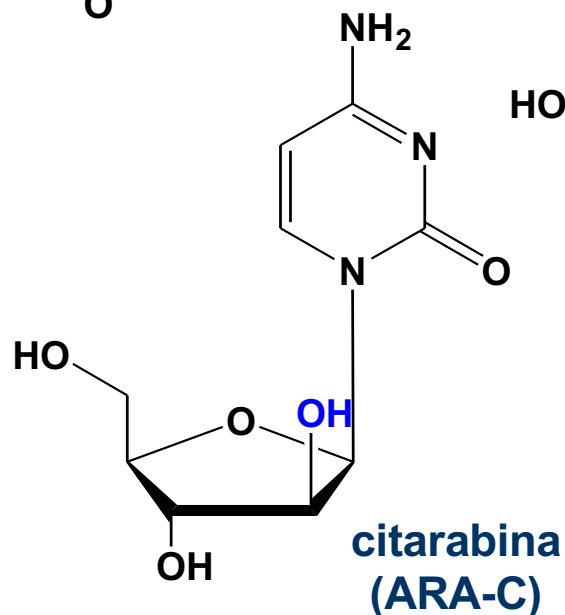
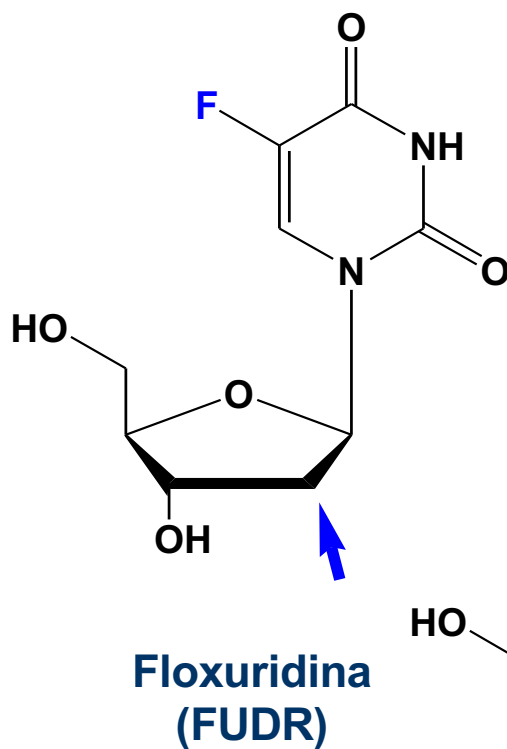
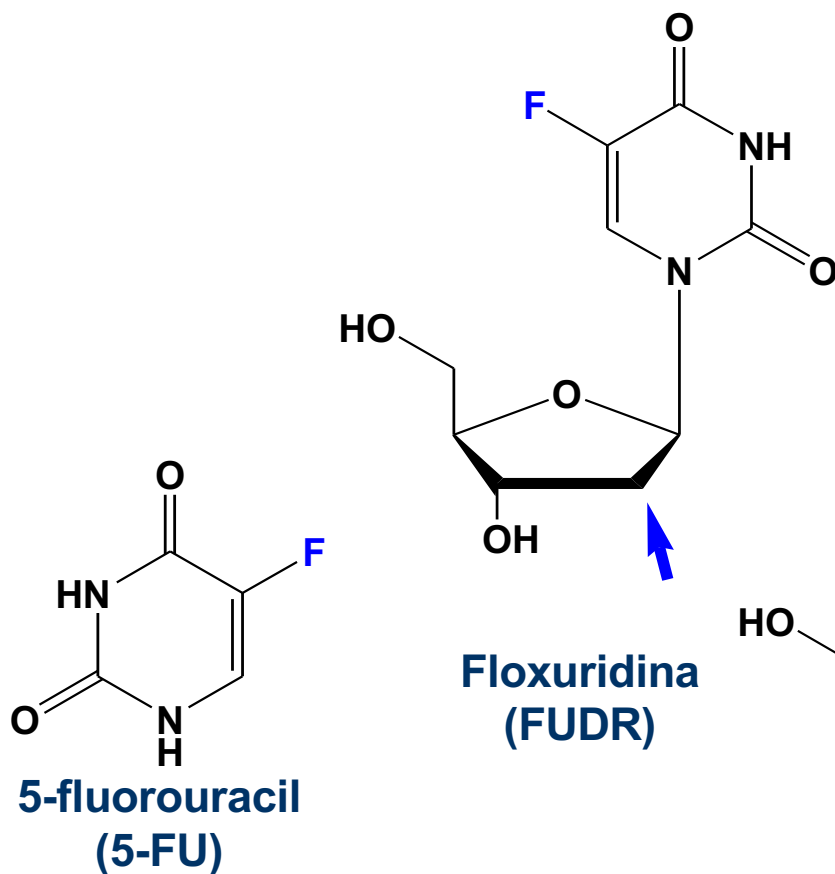
Antimetabólitos de purinas

Antimetabólitos do ácido fólico

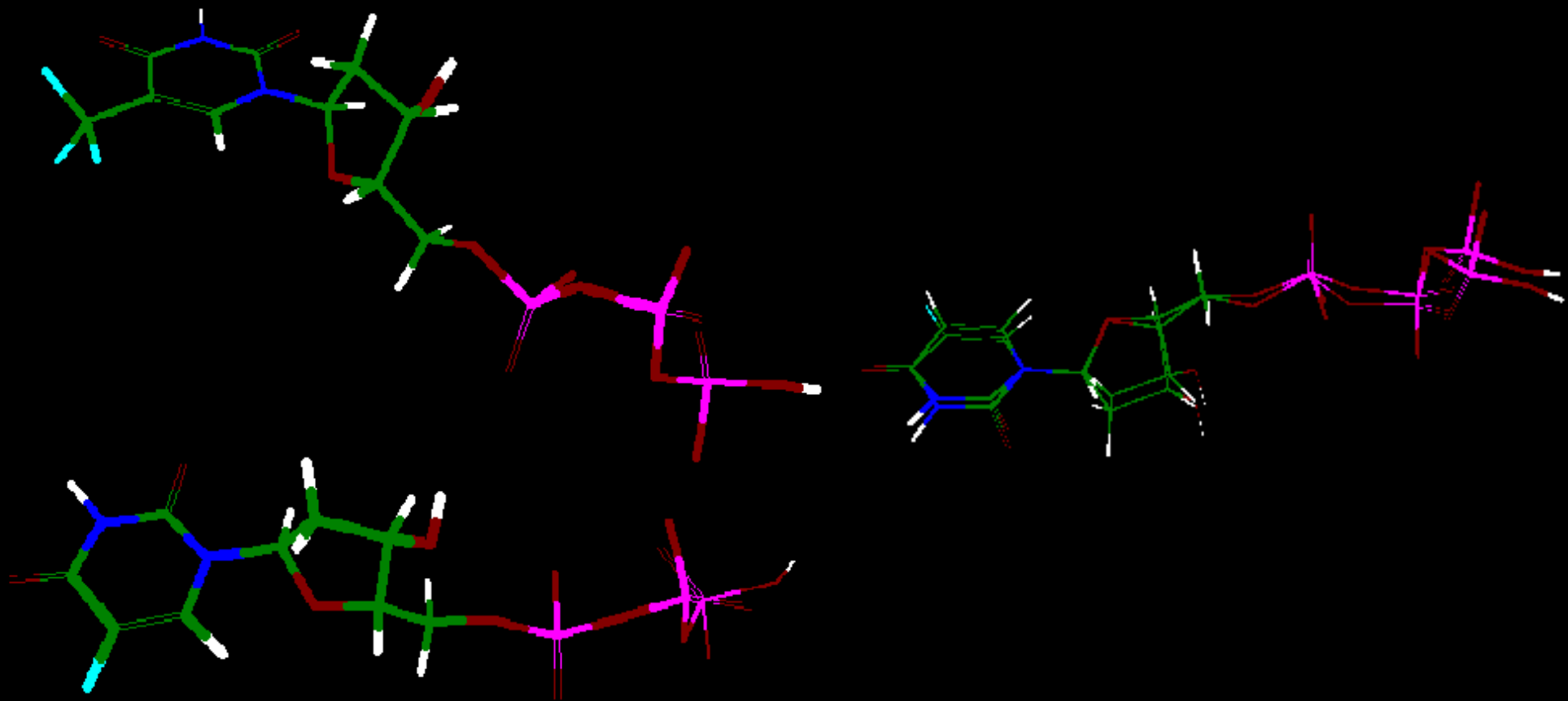


ANTIMETABÓLITOS DE PIRIMIDINAS

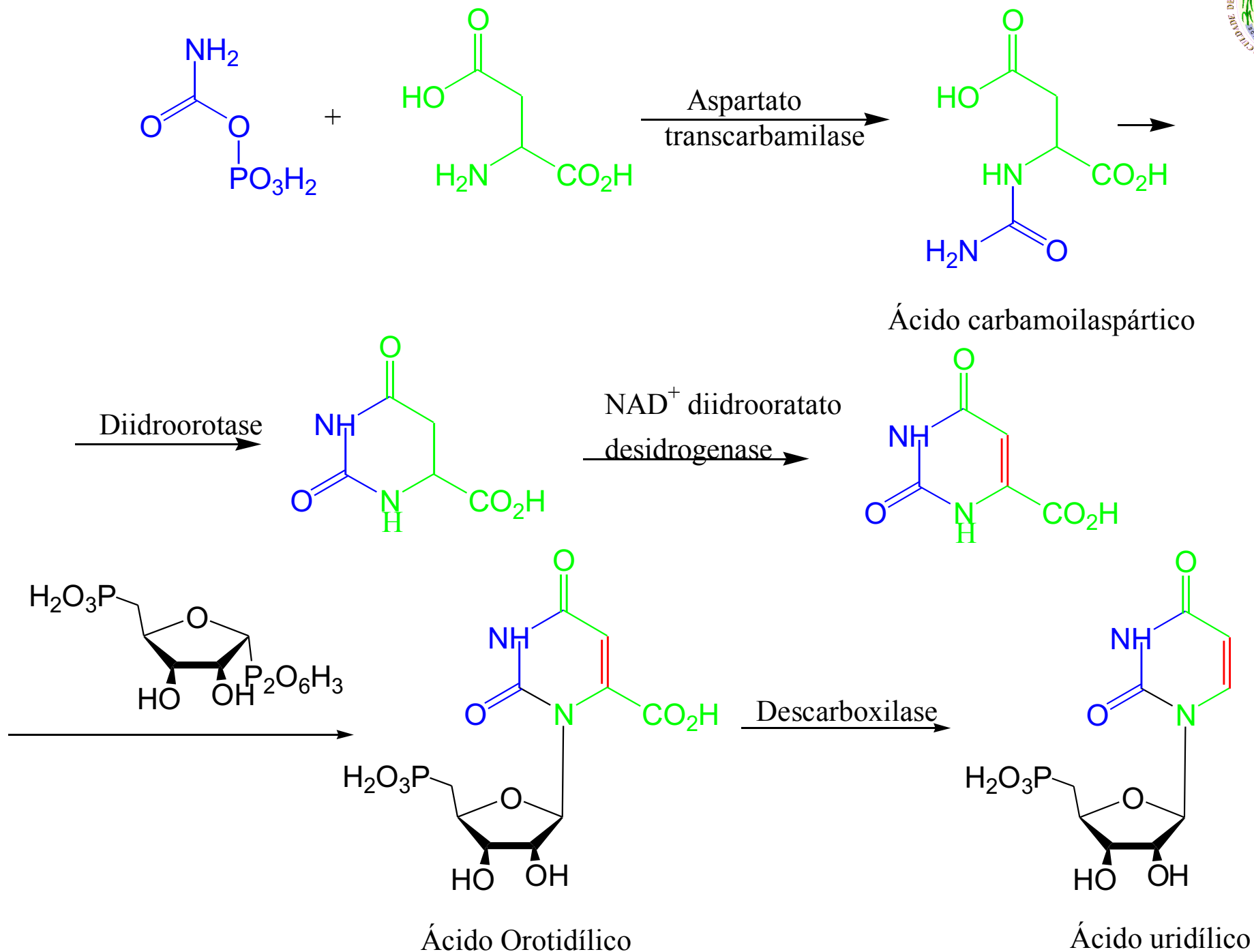
- inibição de quinases;
- inibição de enzimas da biossíntese de pirimidinas;
- inibição da DNA polimerase;
- incorporação no RNA ou DNA.



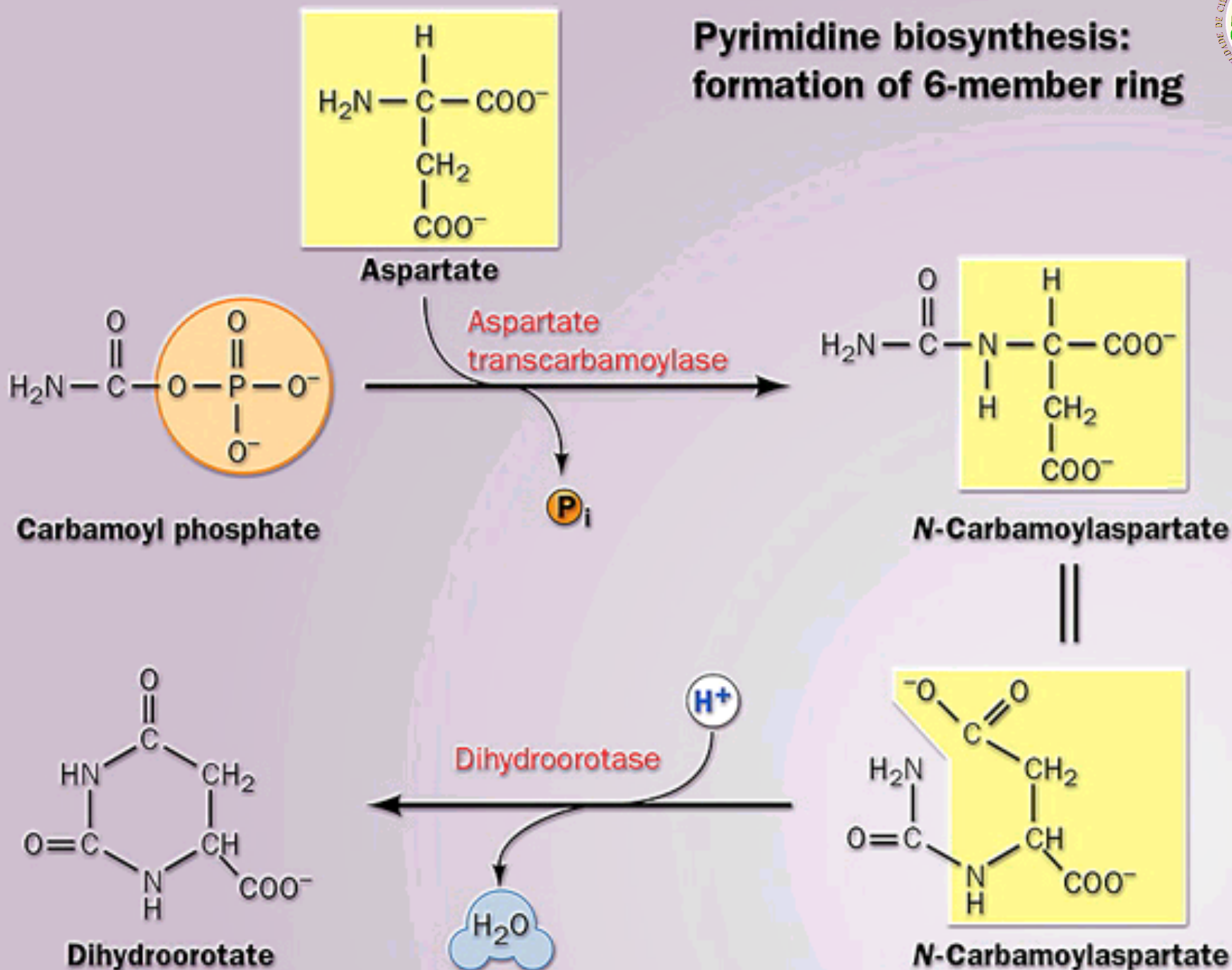
Semelhança Estrutural com os metabólitos



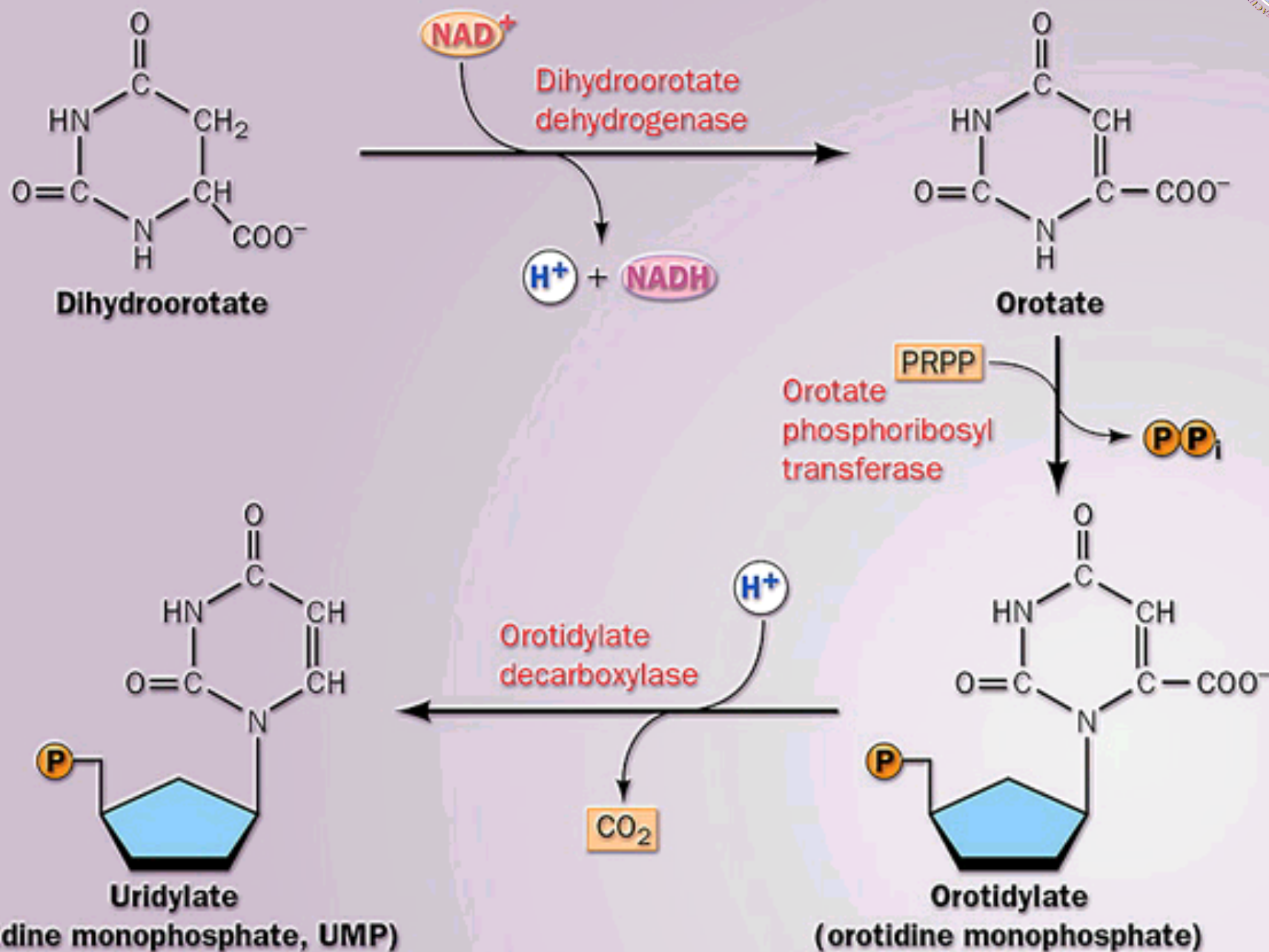
Síntese "De Novo" de Nucleotídeos pirimidínicos:

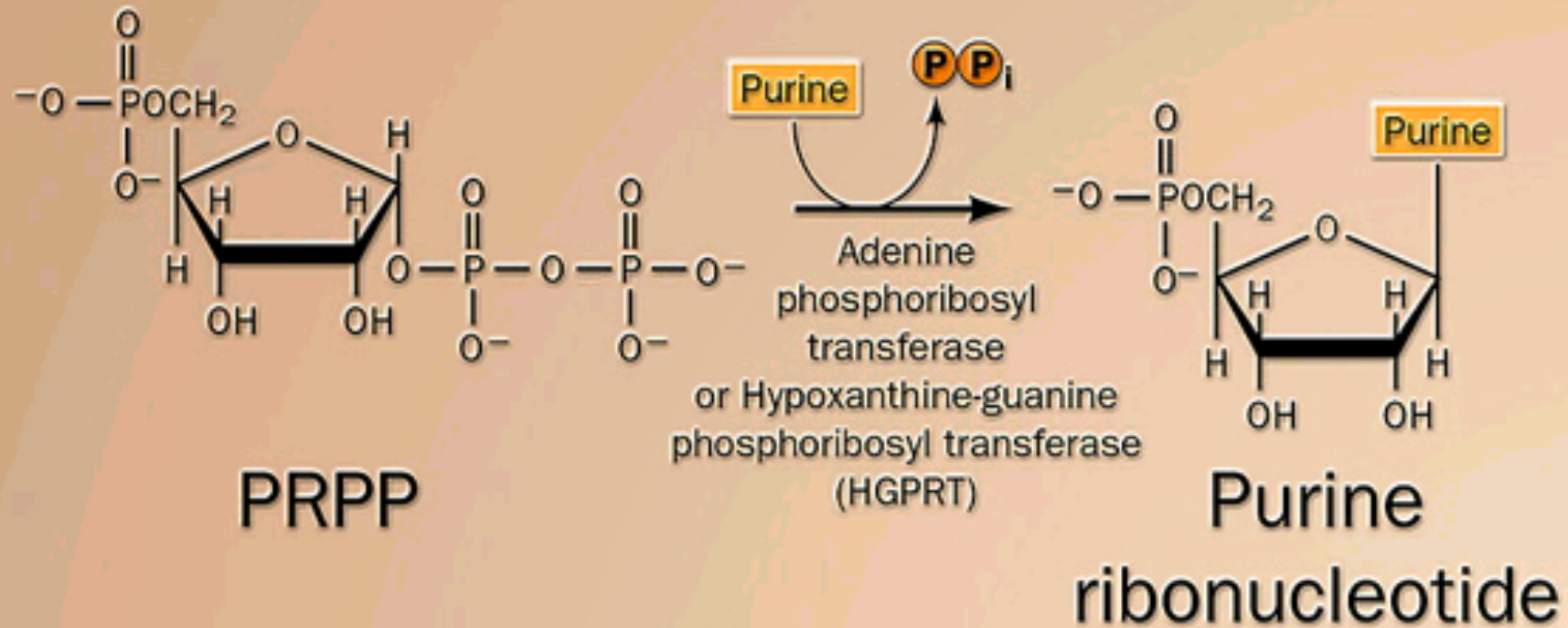


Pyrimidine biosynthesis: formation of 6-member ring

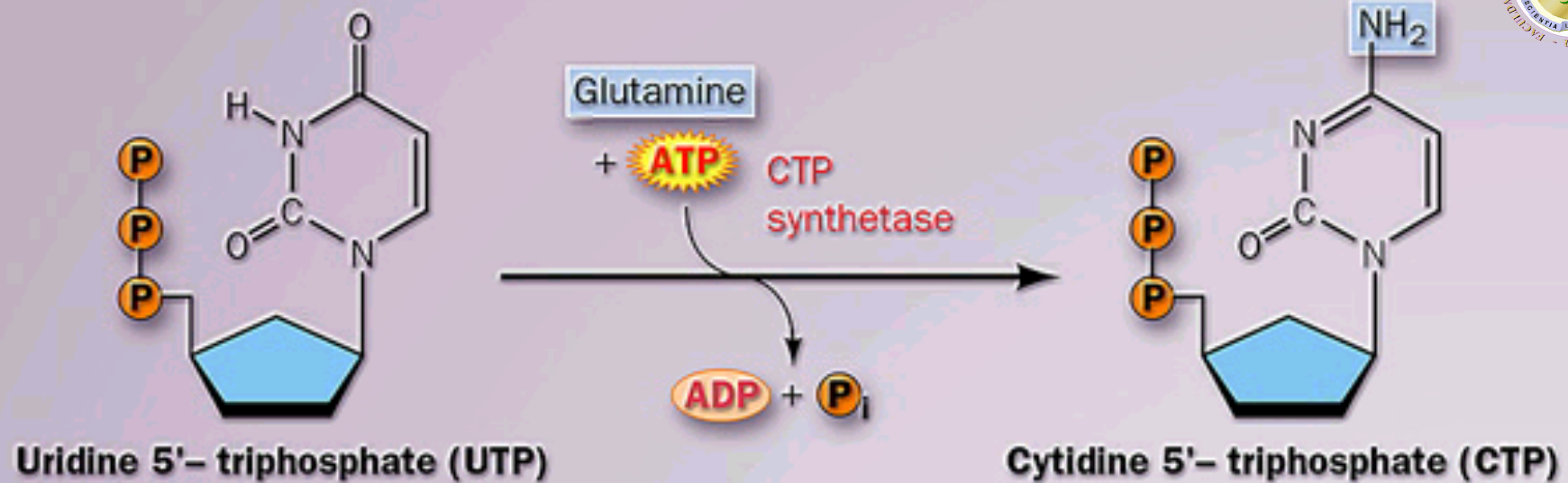


Pyrimidine biosynthesis: Addition of ribose phosphate

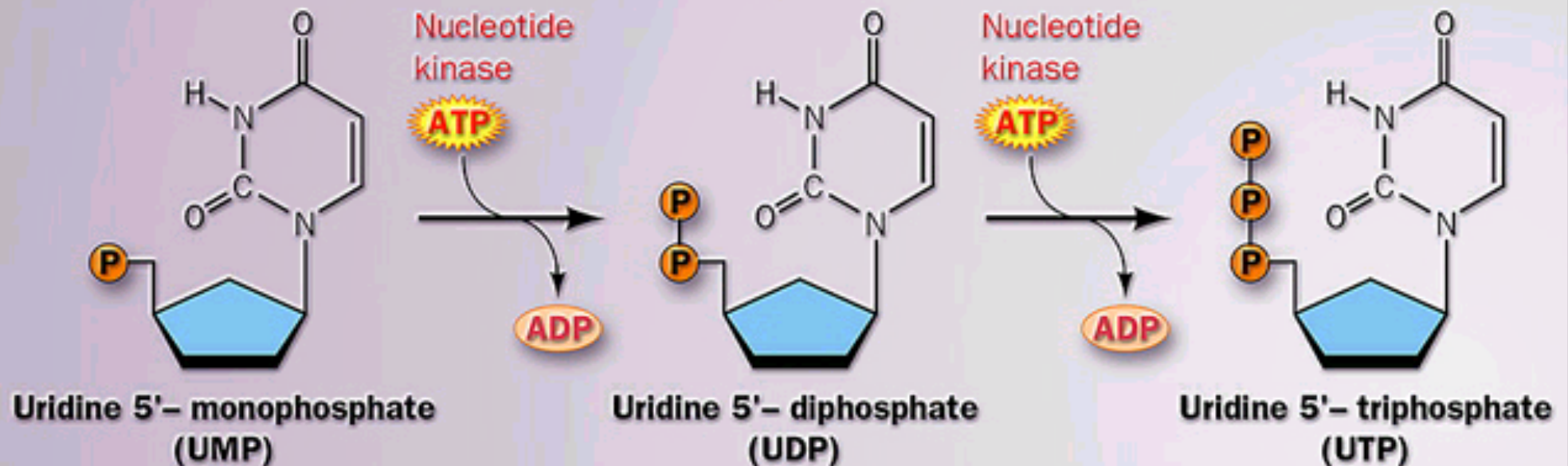


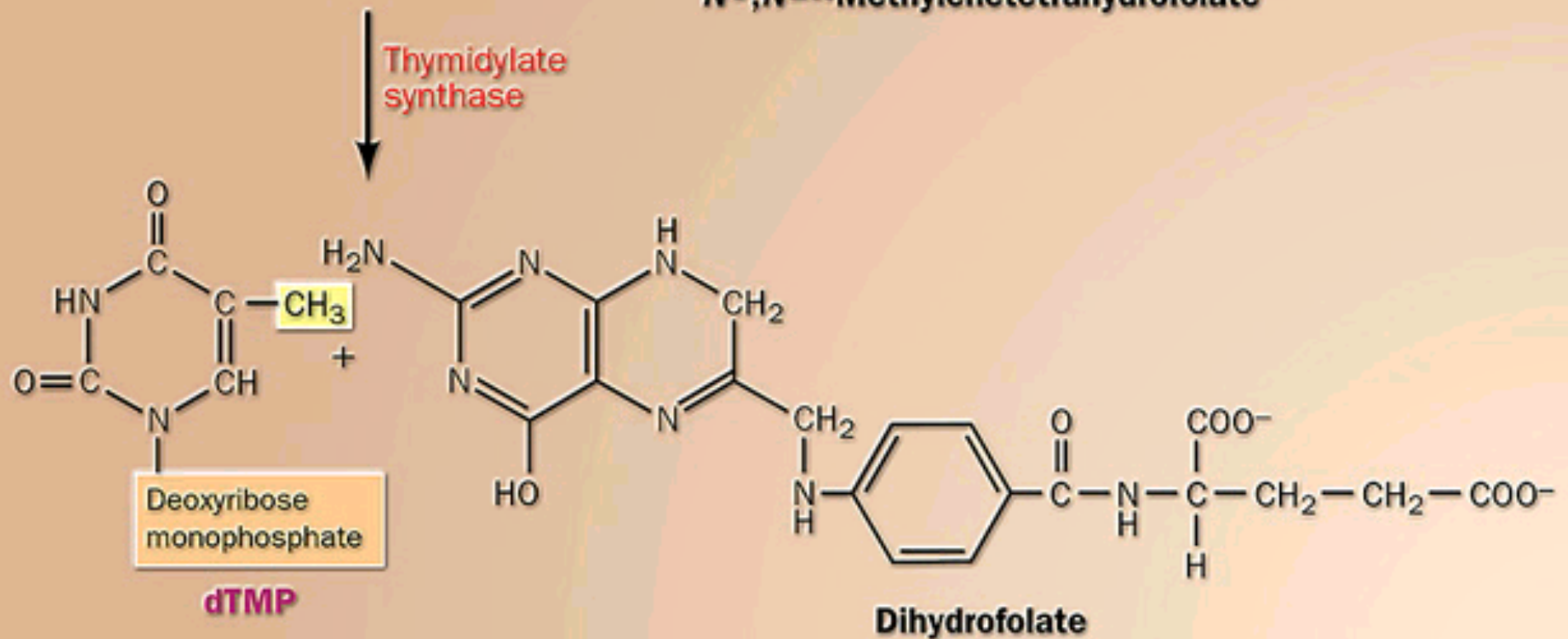
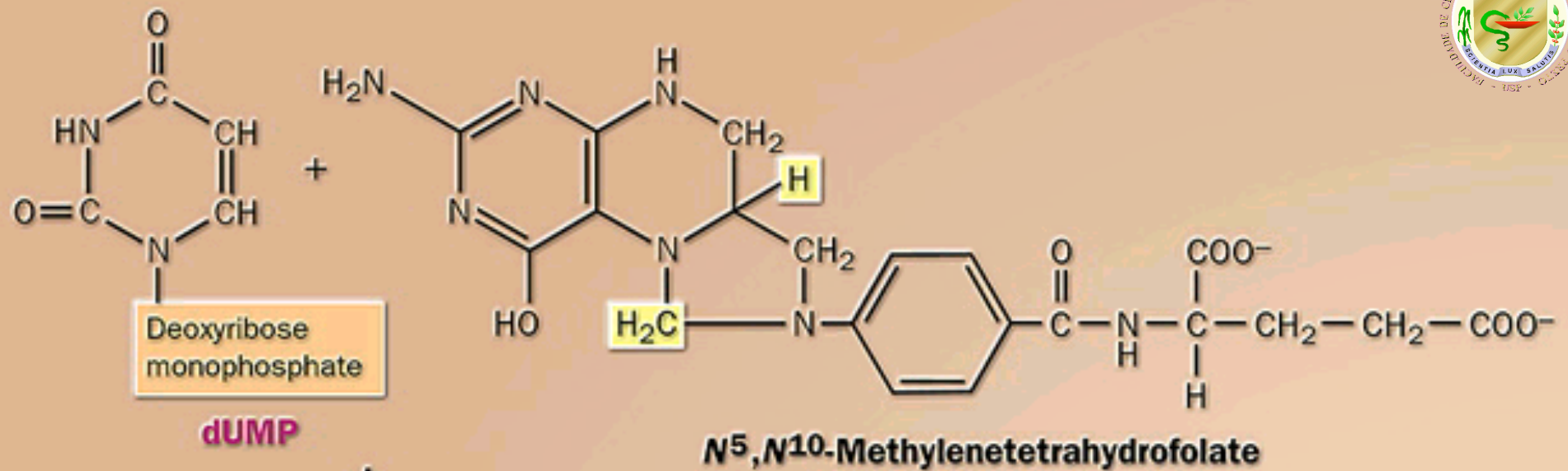


Conversion of UTP to CTP

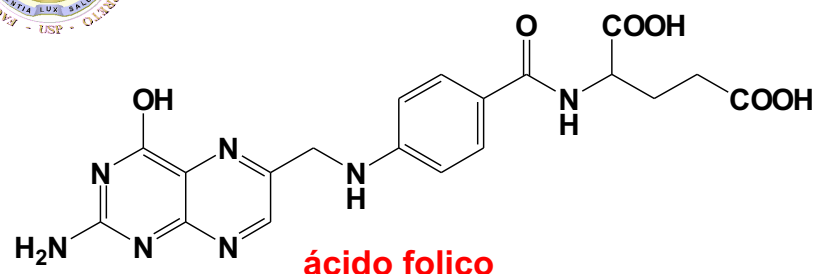


UTP synthesis



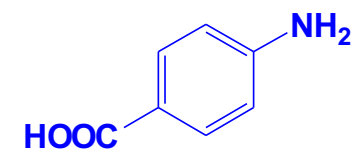
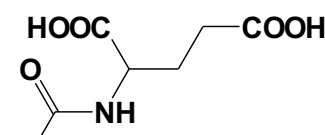
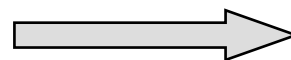


Importância dos co-fatores derivados do ácido fólico

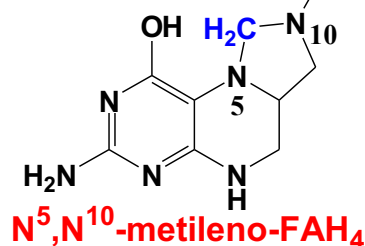


Humanos - dieta

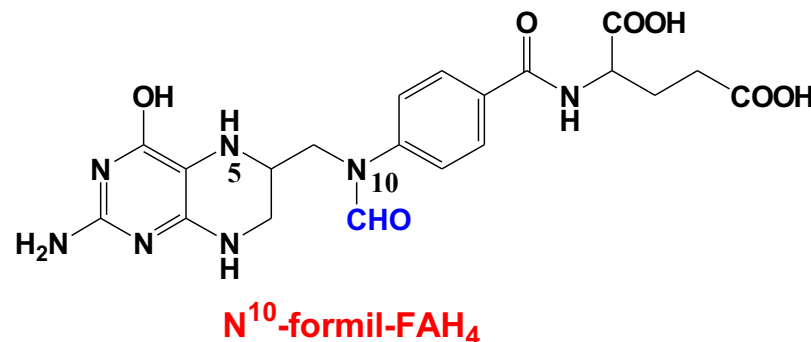
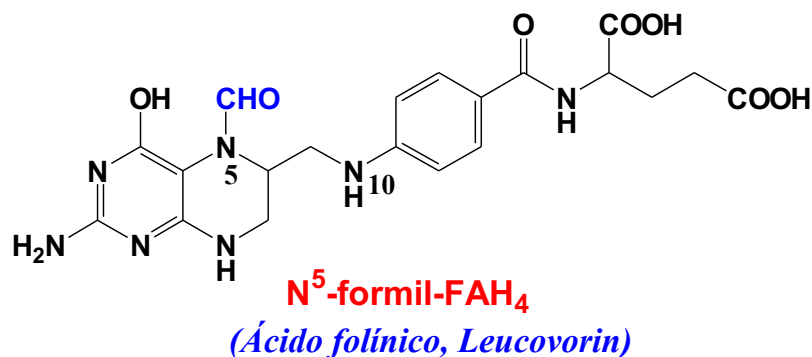
metabolismo



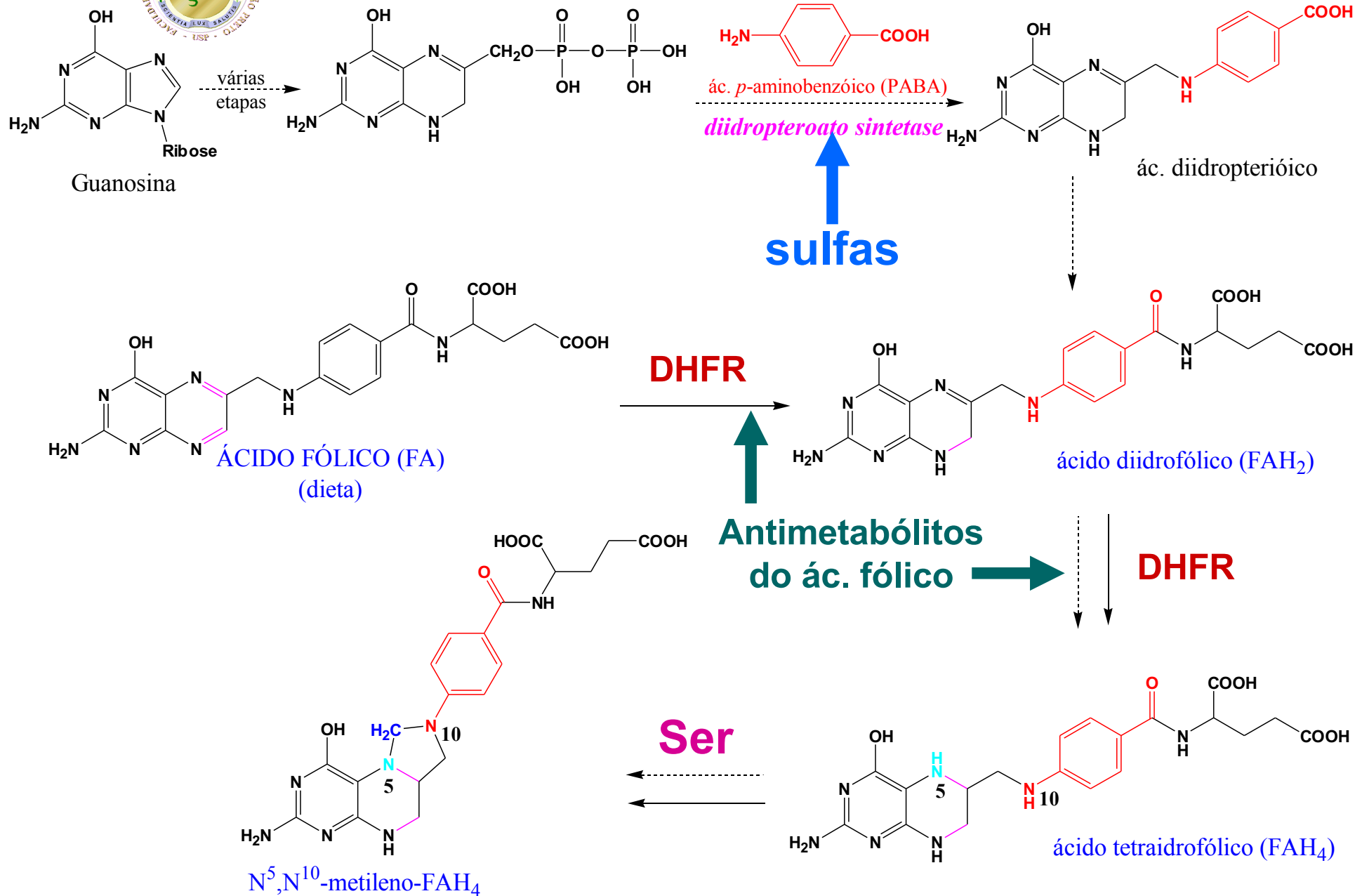
PABA
bactérias
parasitas



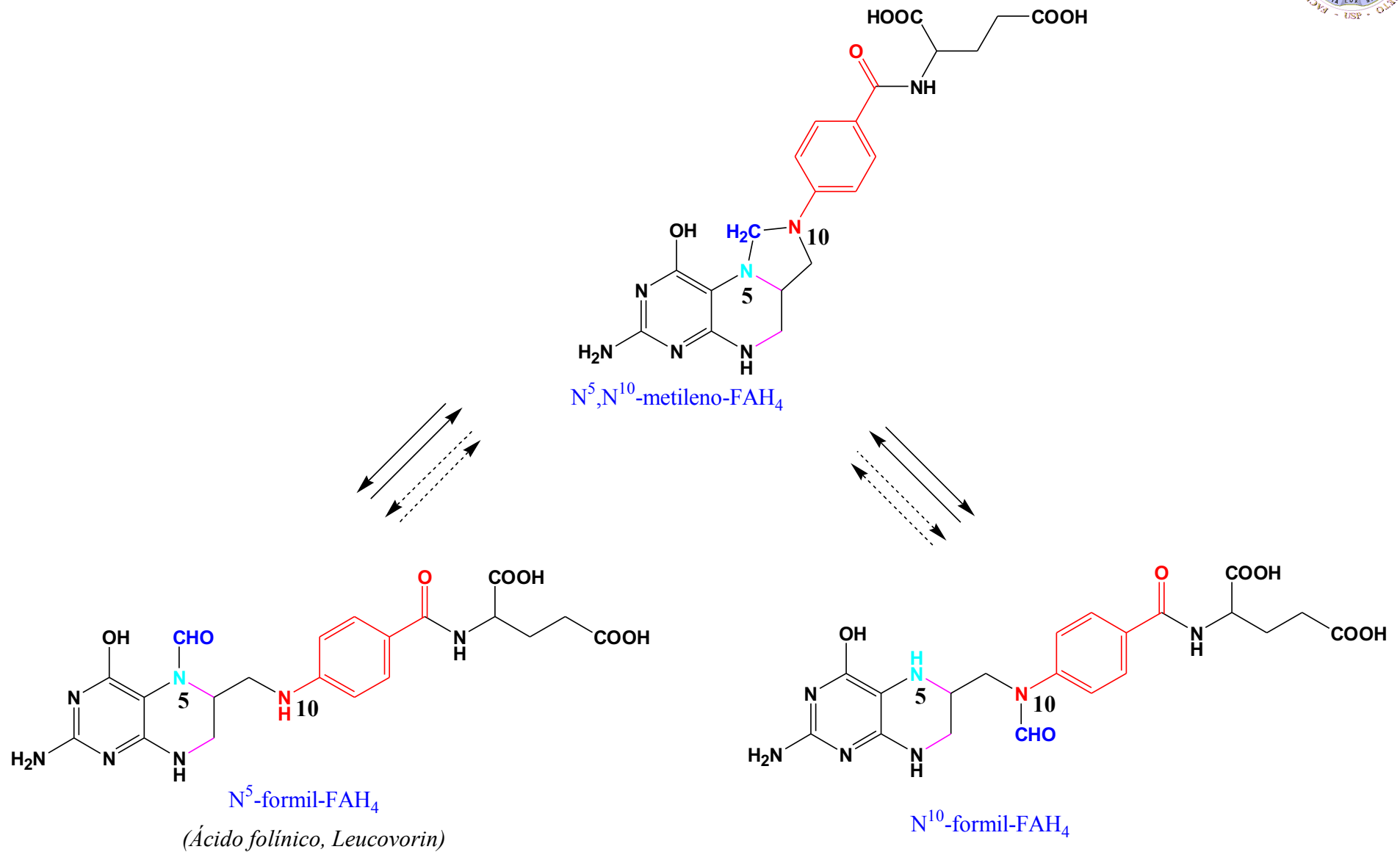
Participam como co-fatores
de reações de biossíntese
das bases nitrogenadas
dos ácidos nucleicos



ANTICANCERÍGENOS, ANTIBACTERIANOS, ANTIPARASITÁRIOS



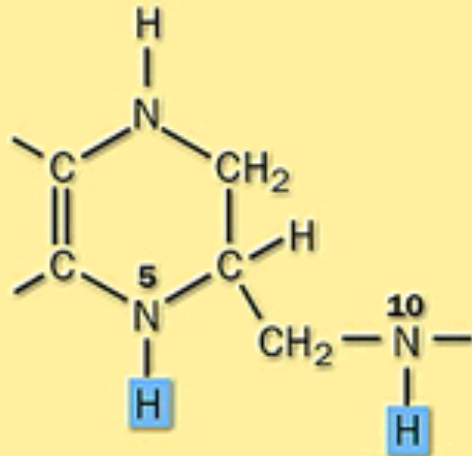
Formação dos co-fatores do ácido fólico II



Nomenclatura correcta

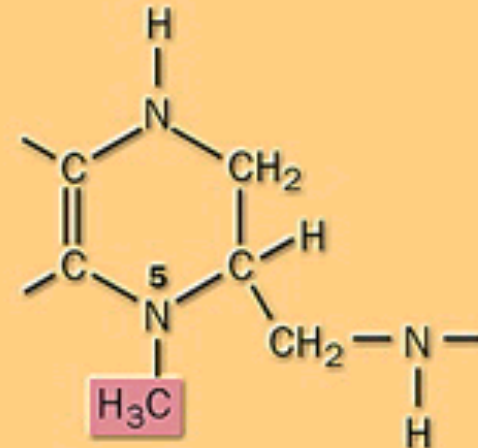


Reactive part of Tetrahydrofolate



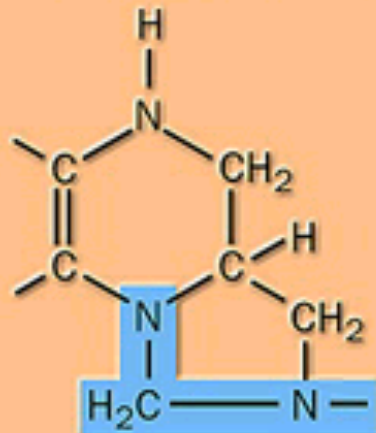
N⁵-Methyltetrahydrofolate

—CH₃
Methyl



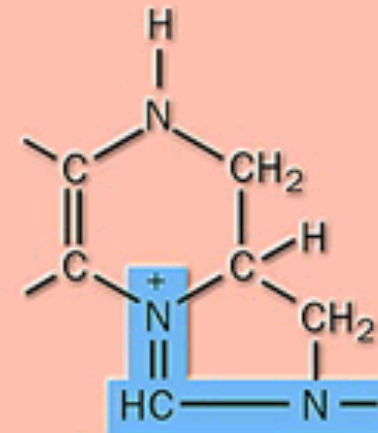
N⁵,N¹⁰-Methylenetetrahydrofolate

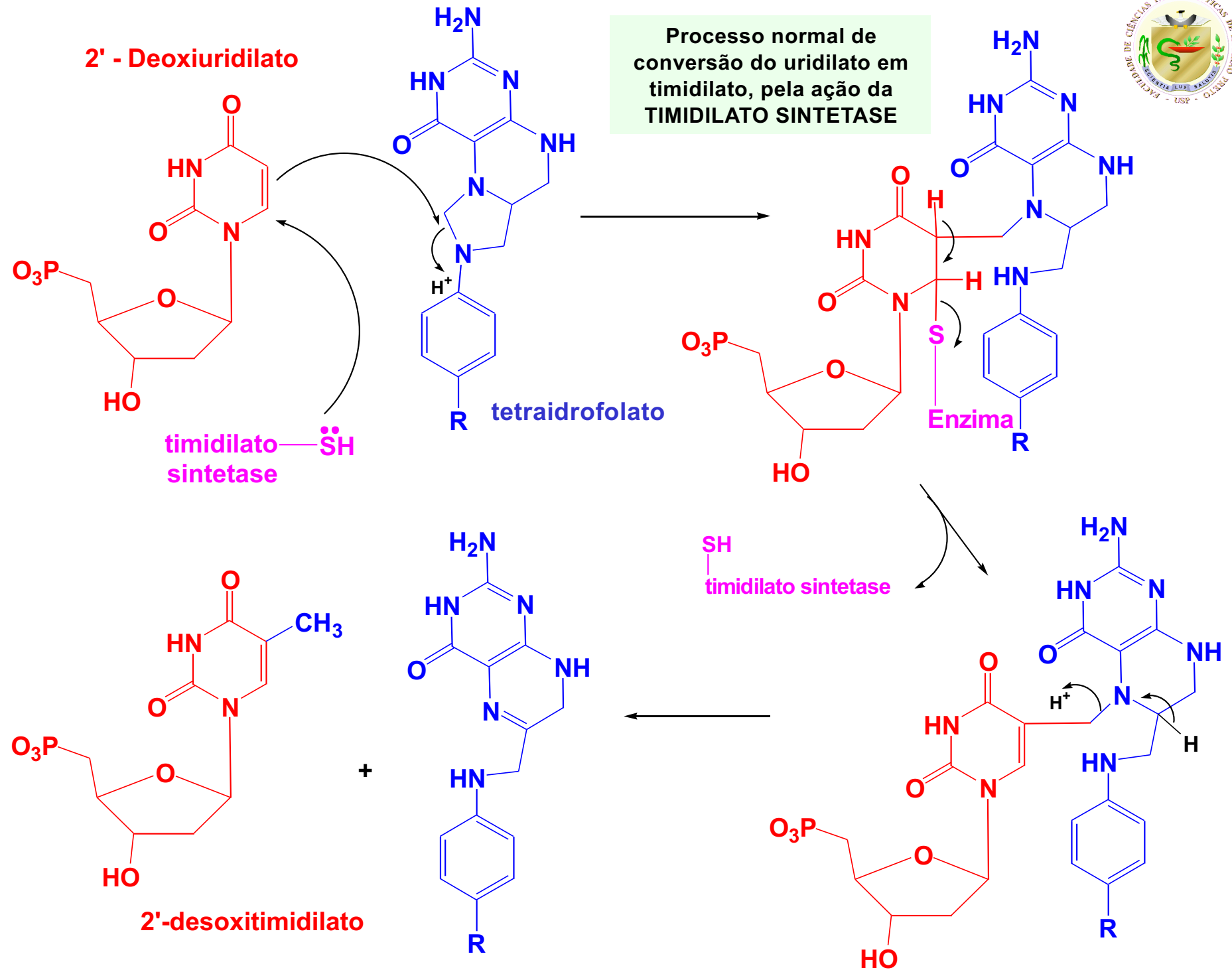
—CH₂—
Methylene



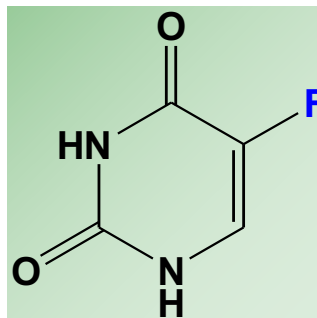
N⁵,N¹⁰-Methenyltetrahydrofolate

—CH=
Methenyl



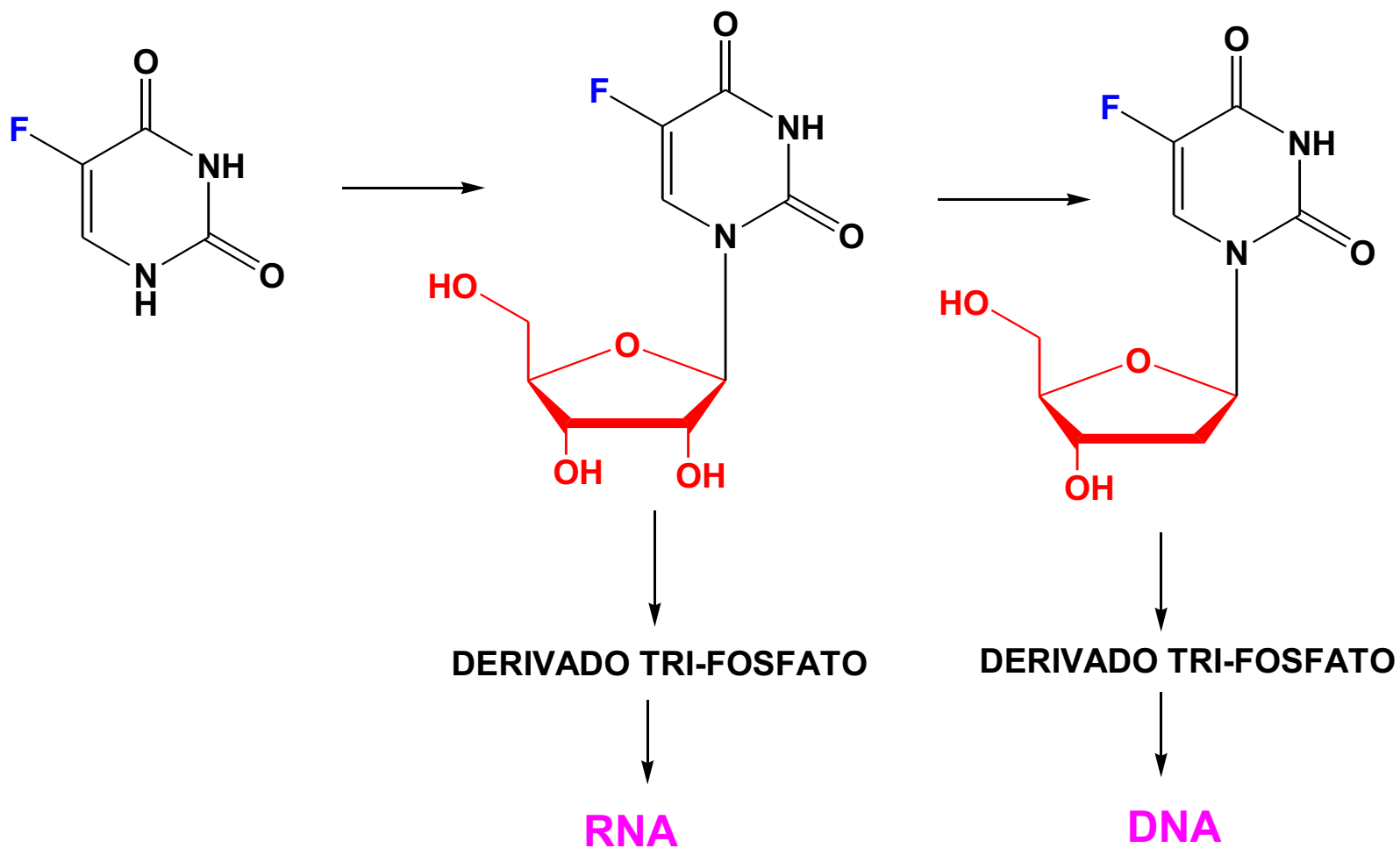


5-Fluorouracil (5-FU)

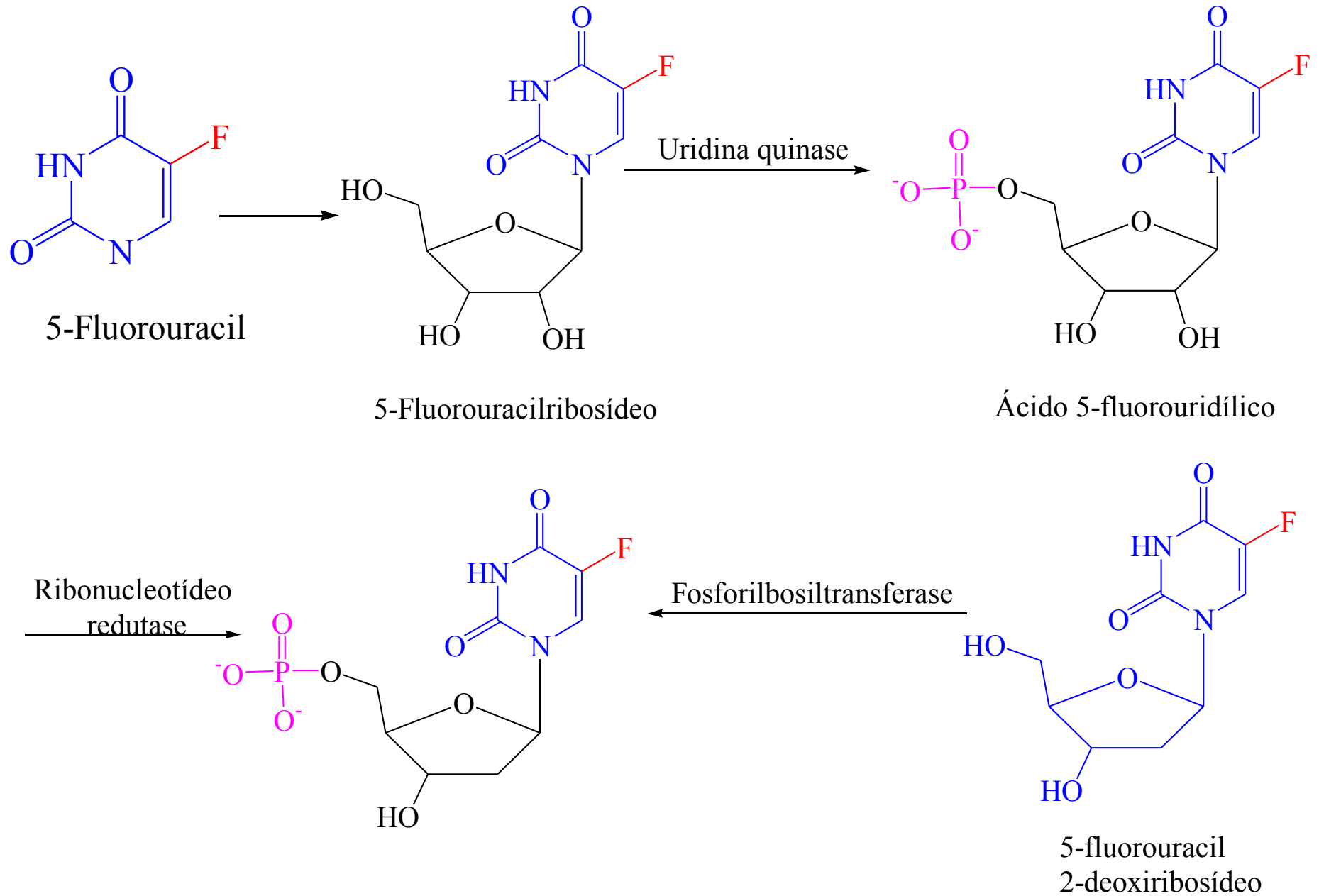


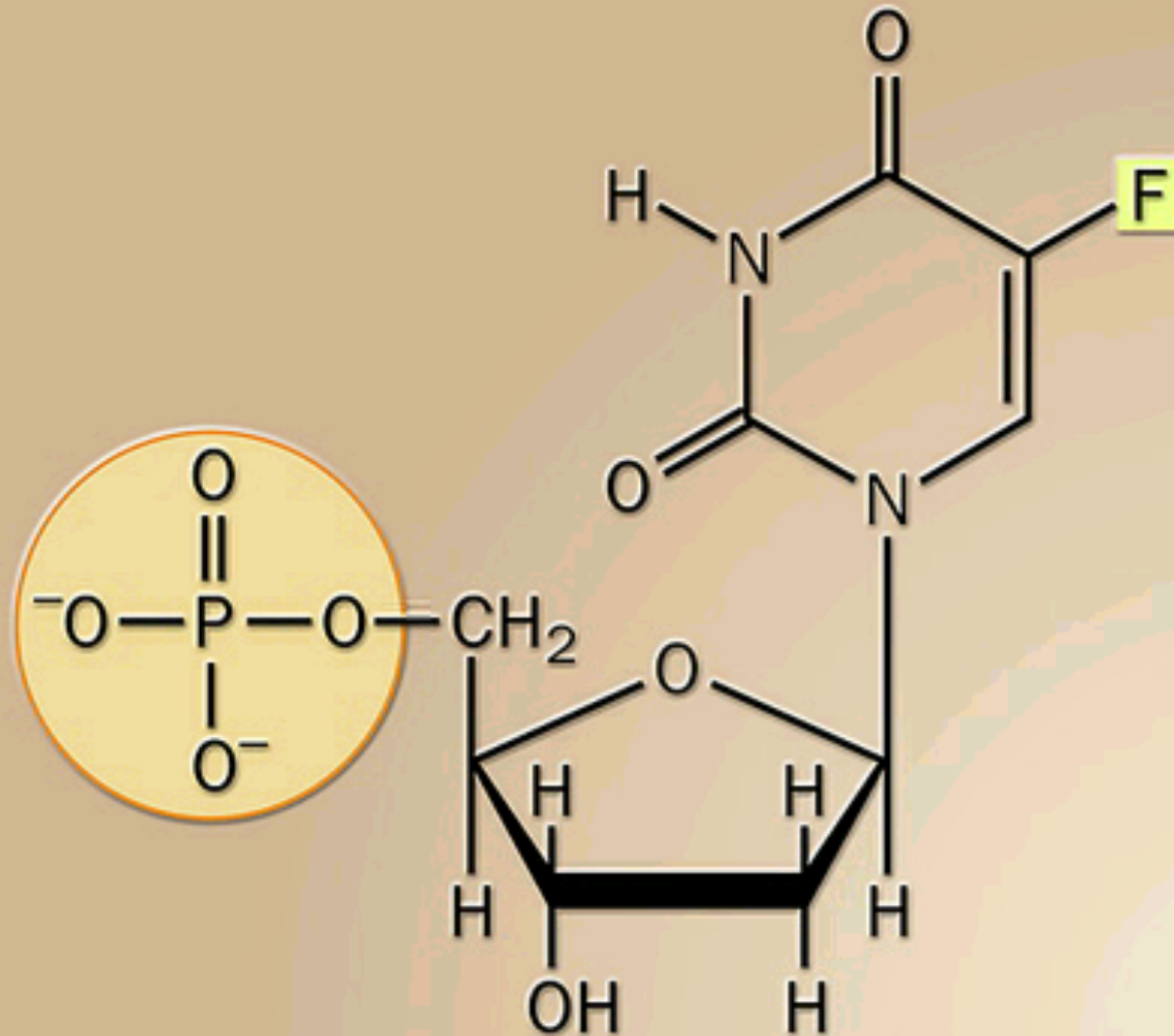
Planejado (1957) com base na observação que alguns tumores usavam preferencialmente a URACILA ao invés do ácido orótico na biossíntese de pirimidinas

BIOATIVAÇÃO METABÓLICA

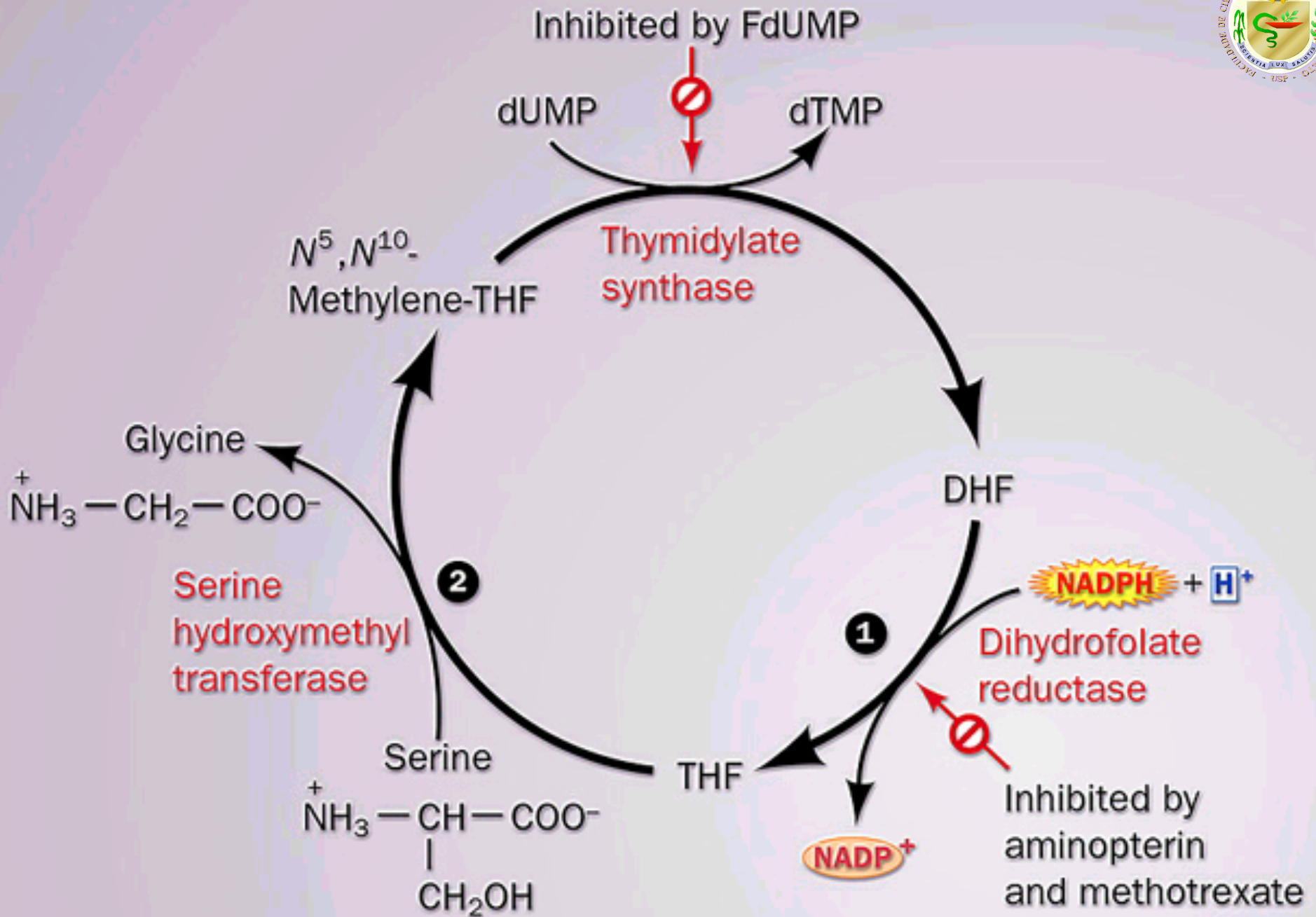


ATIVAÇÃO DE 5-FLUORURACIL

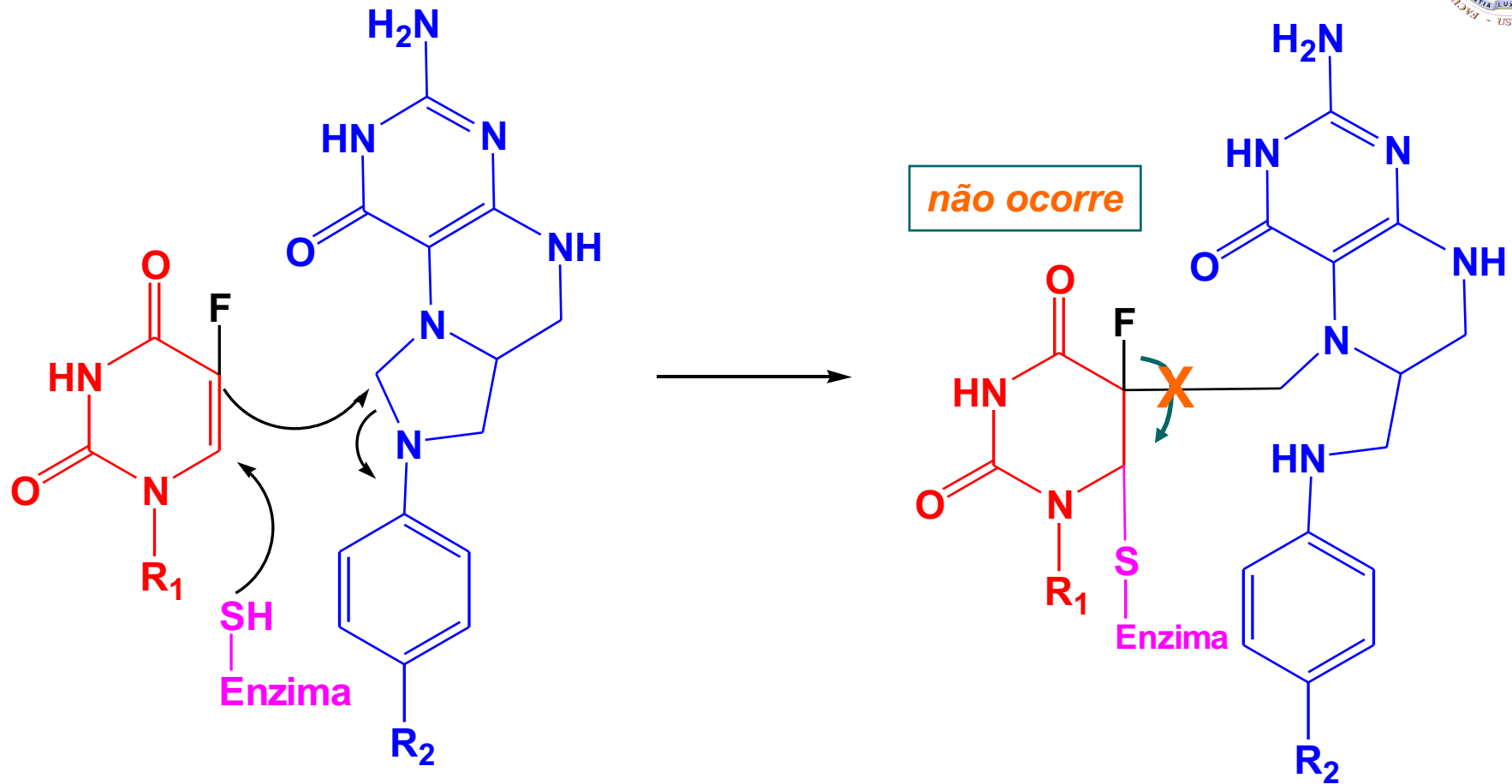


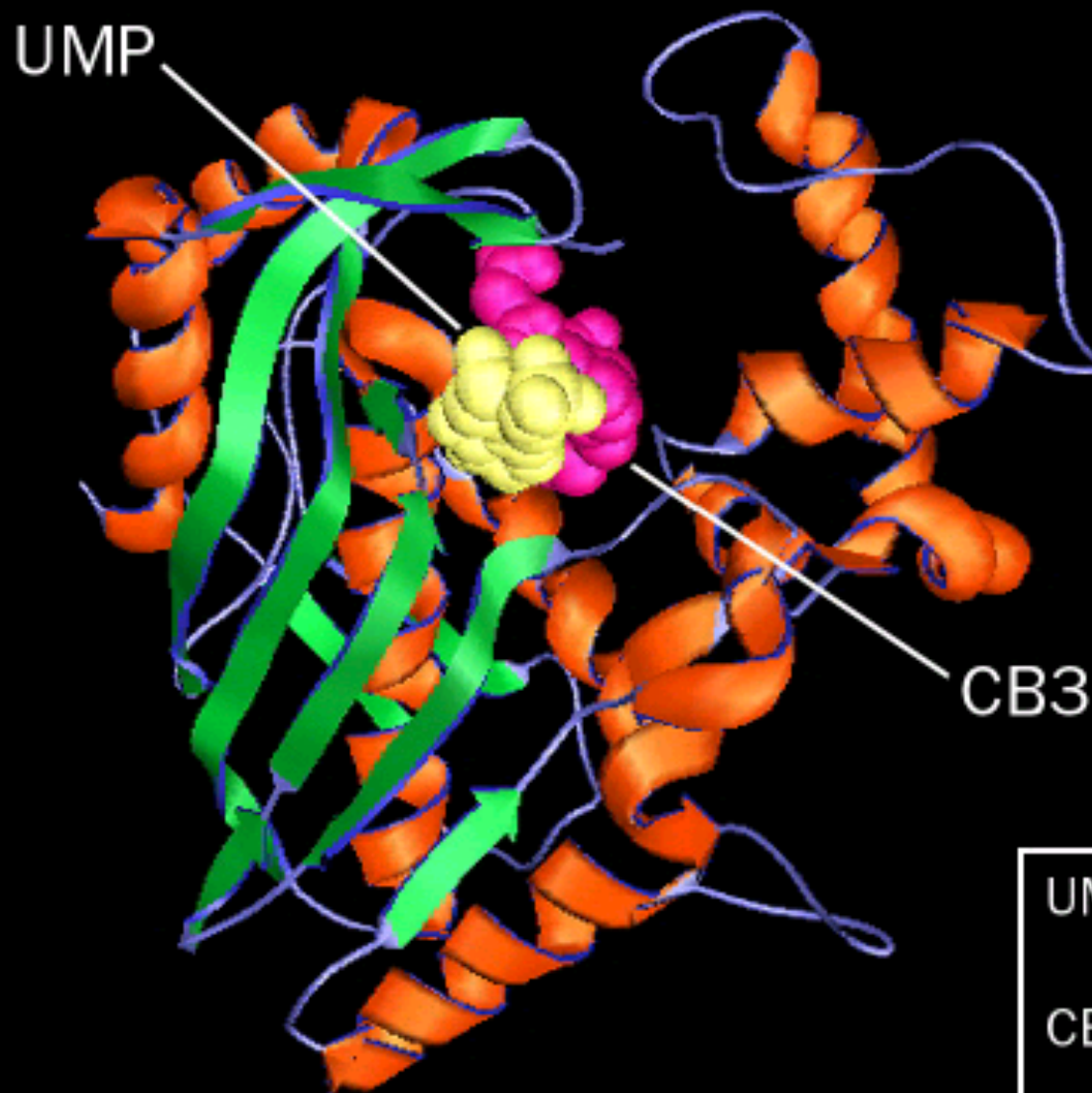


5-Fluorodeoxyuridylate (FdUMP)



Mecanismo de inibição da timidilato sintetase com 5-fluorouracil



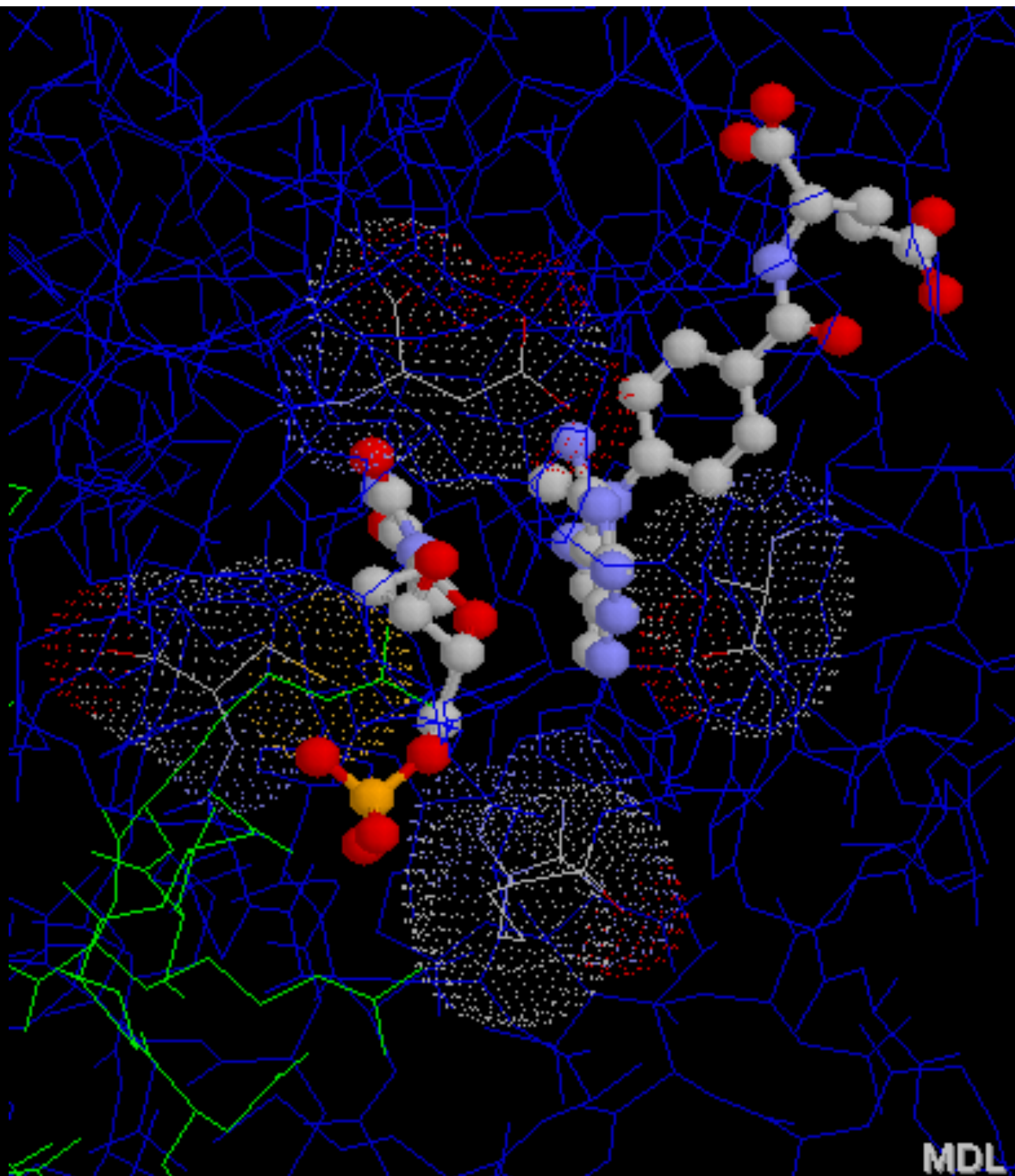


UMP= 2'- Dexoyuridine-
5'- monophosphate
CB3= 10'- Prosparyl-
5,8'- dideazofolic acid

Thymidylate synthase

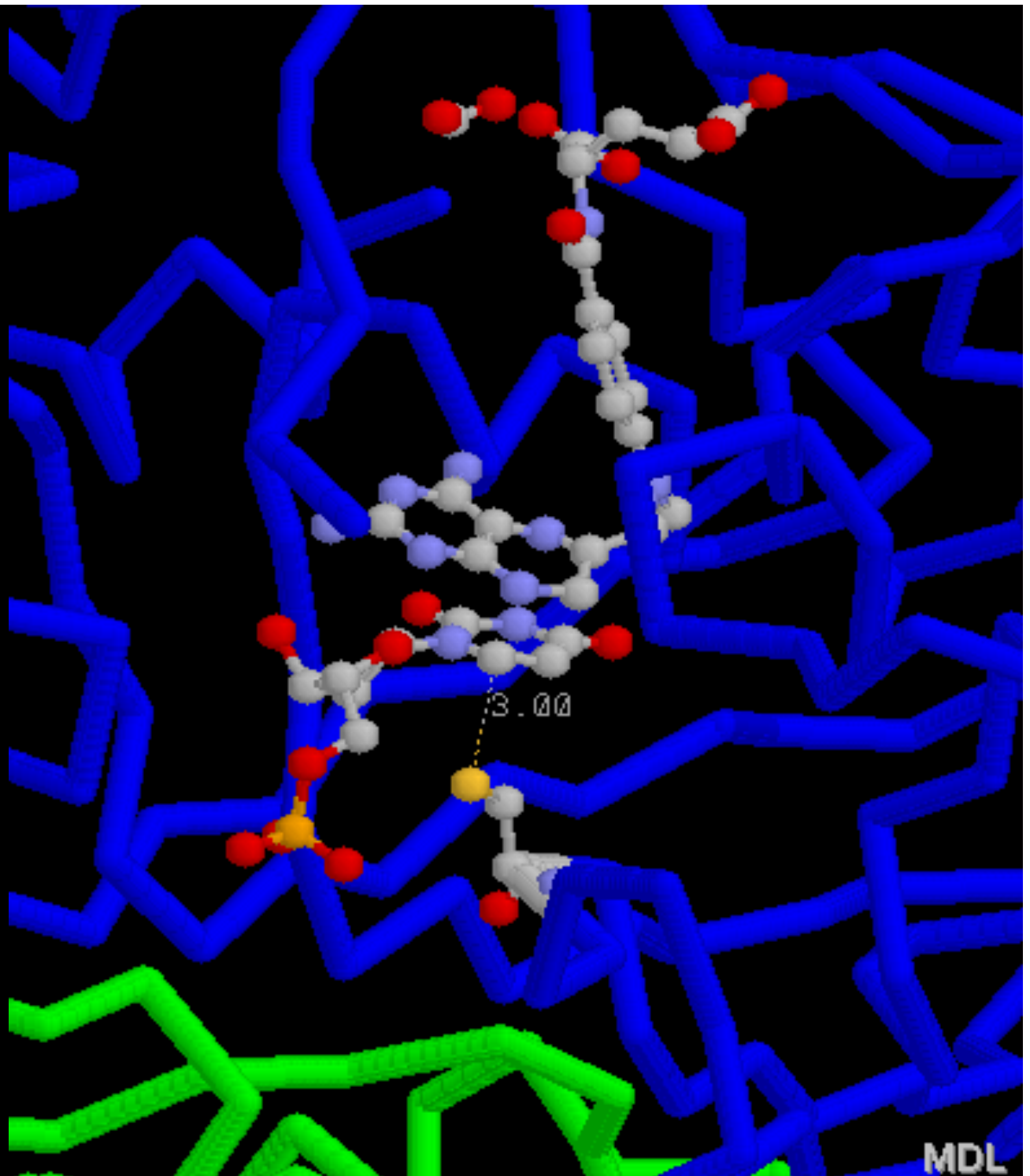


***Timidilato sintase:
enzima
responsável pela
produção do
nucleotídeo timina
à partir do ácido 2-
deoxiuridílico***

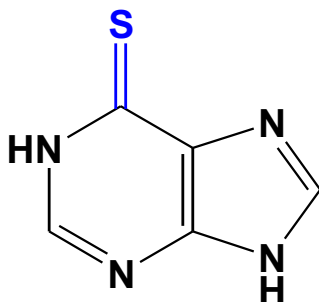




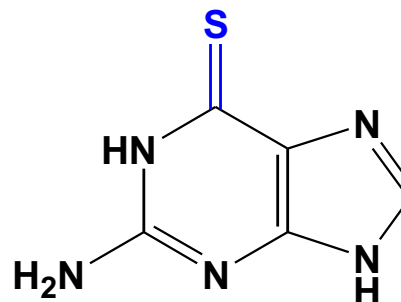
**Distância entre
o substrato e
o grupo –SH do
resíduo de
cisteína 146 do
sítio ativo
da enzima**



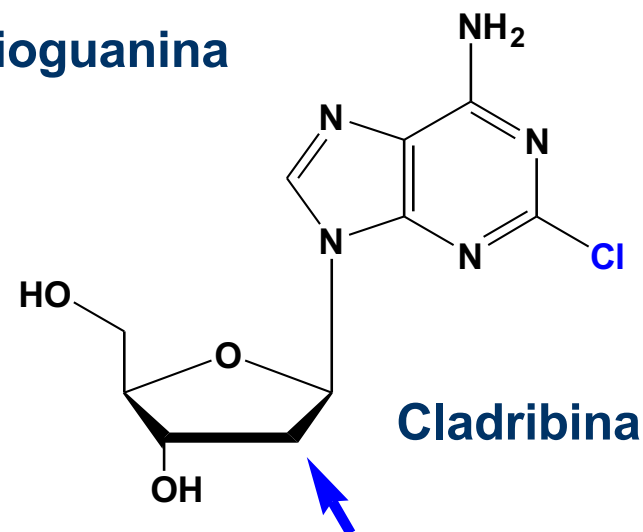
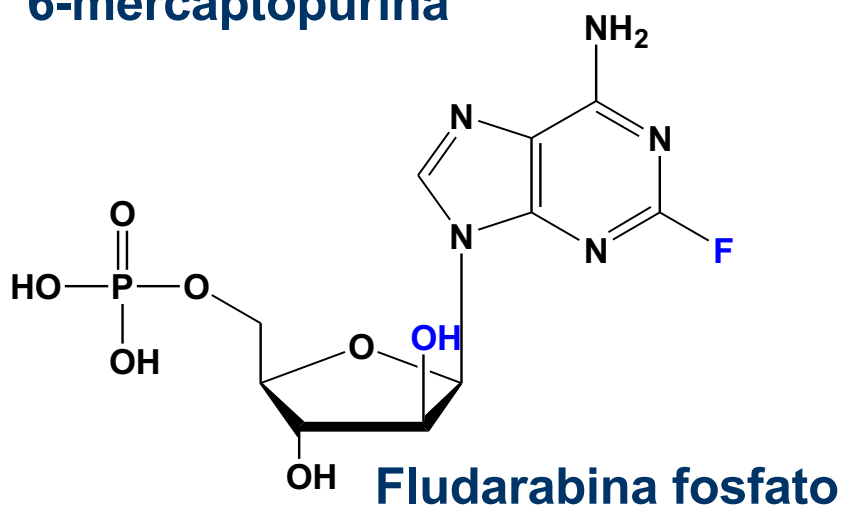
ANTIMETABÓLITOS DE PURINAS



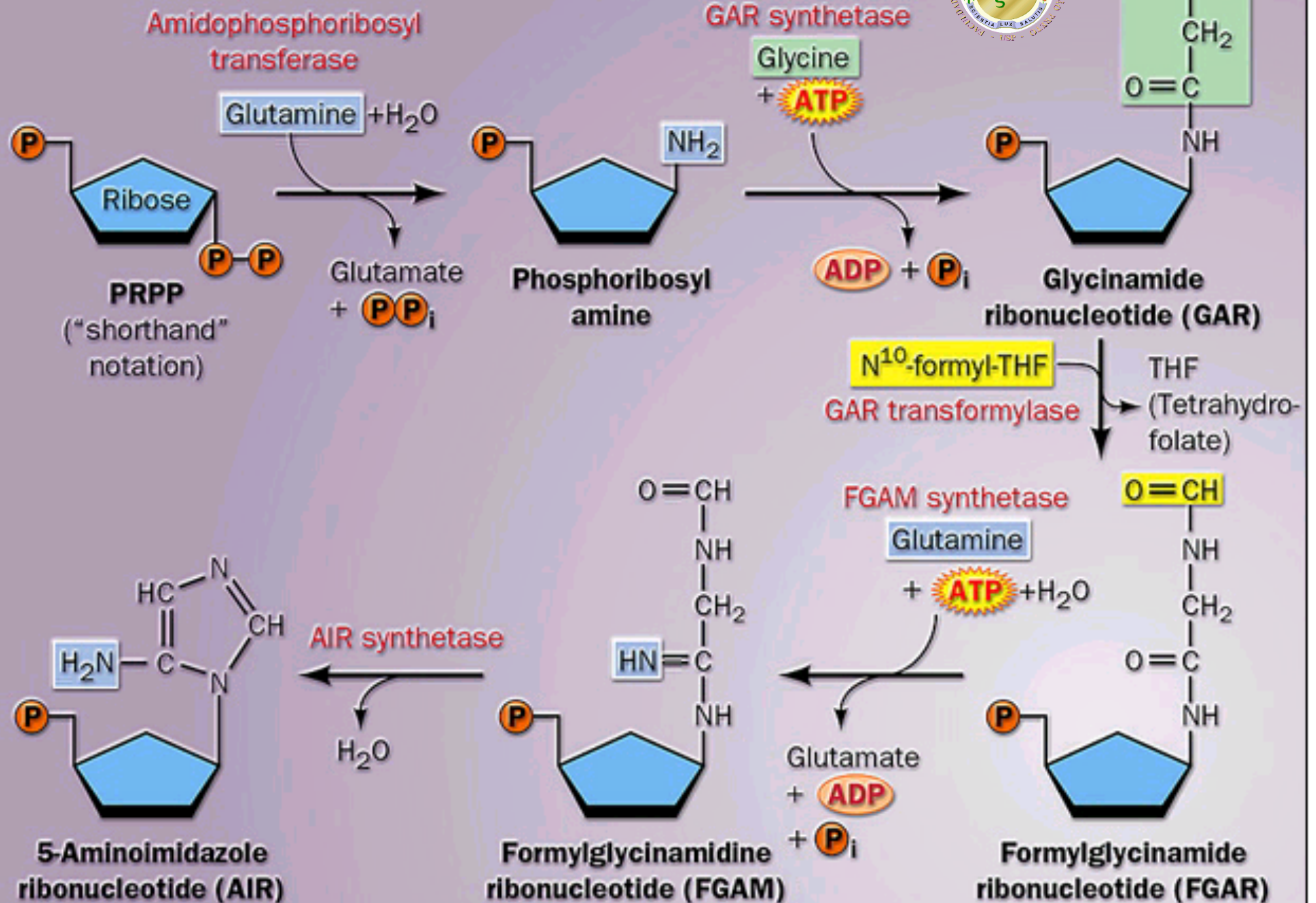
6-mercaptopurina

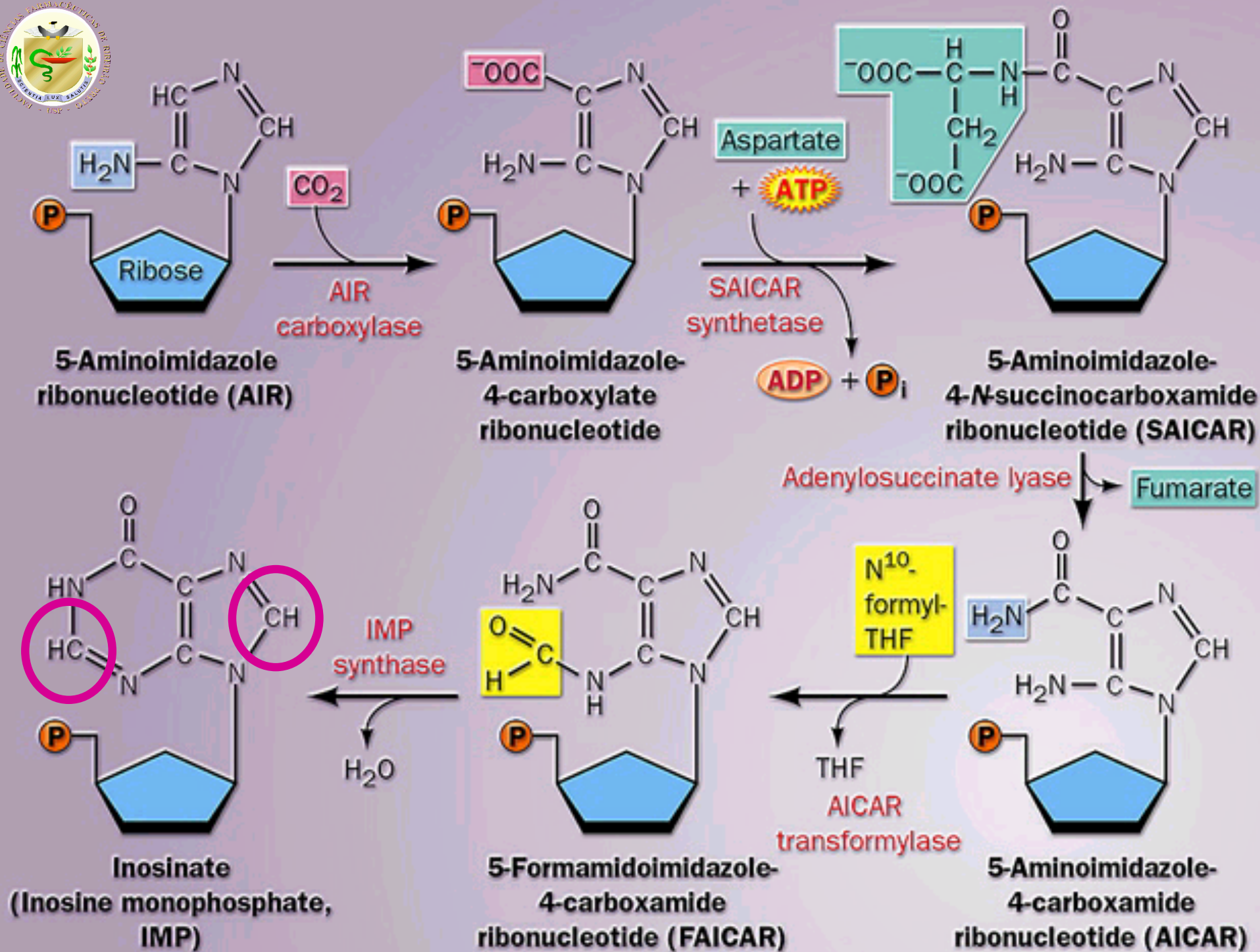


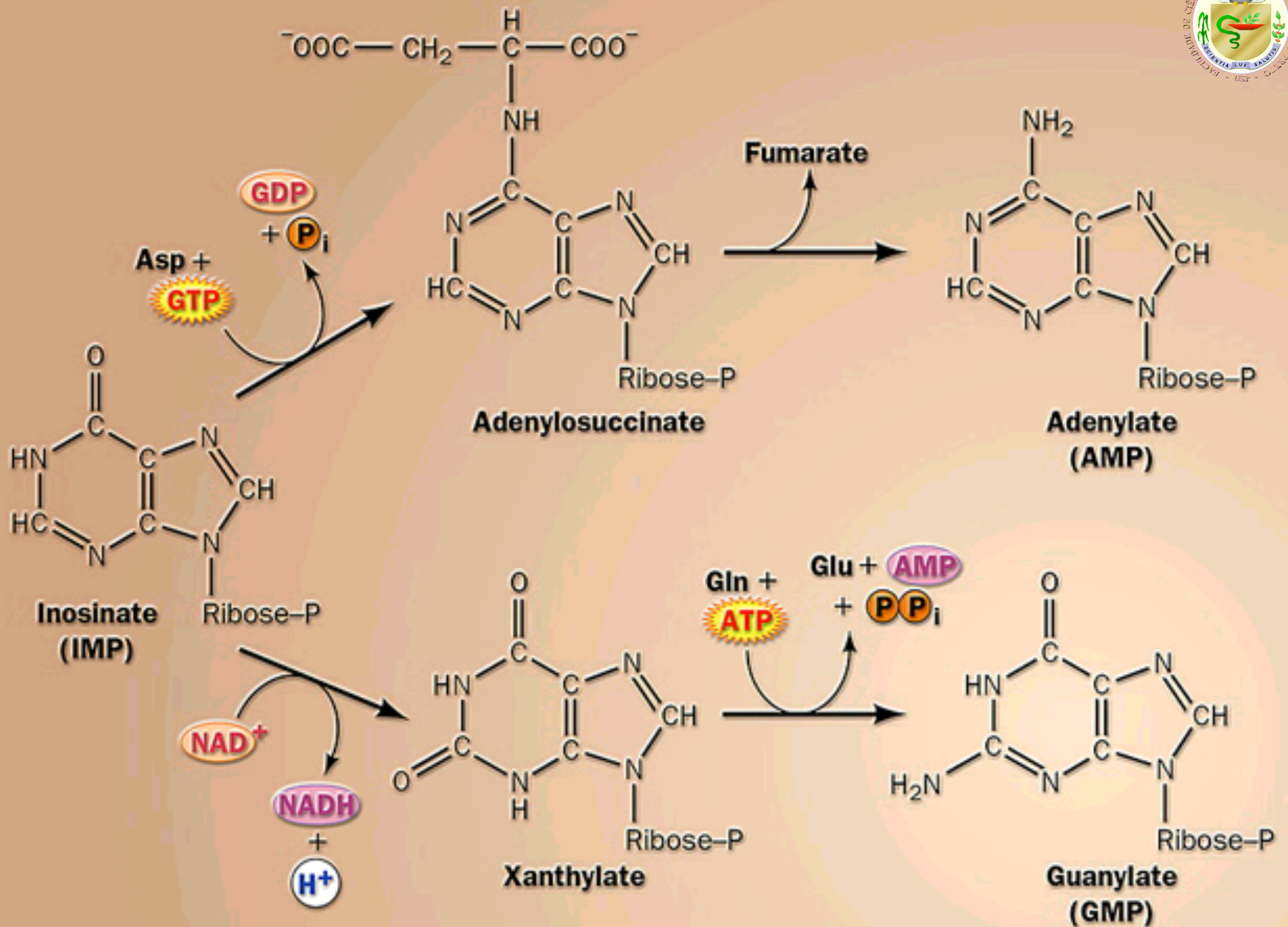
6-tioguanina



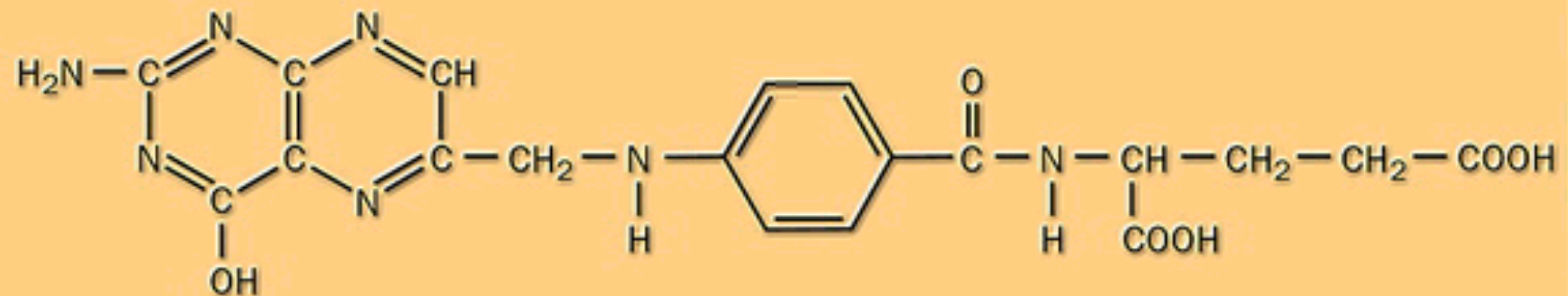
Purine biosynthesis, formation of 5-member ring



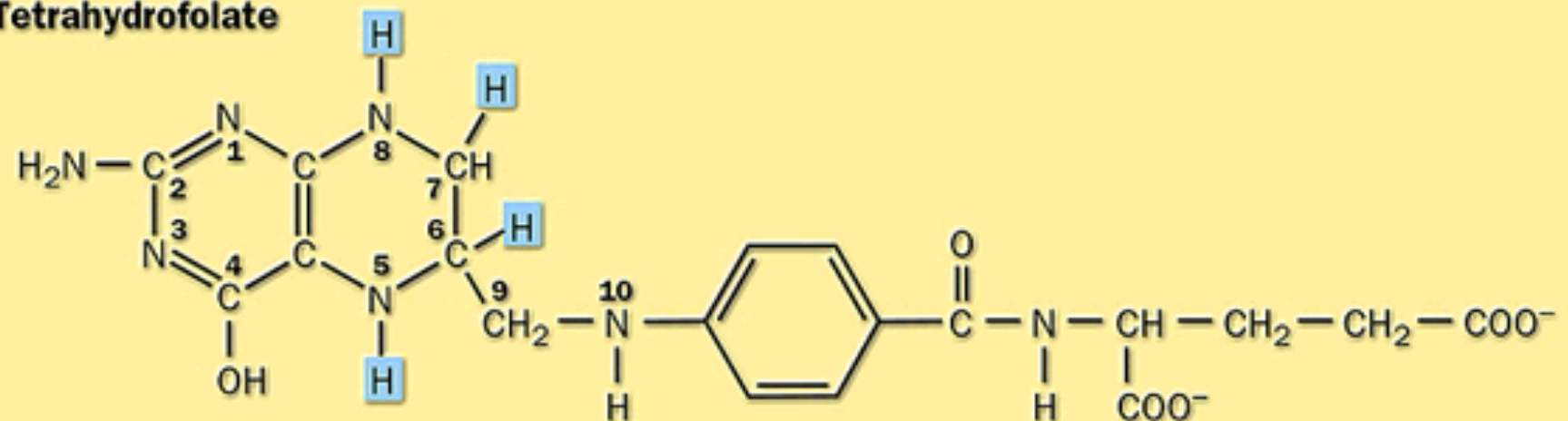




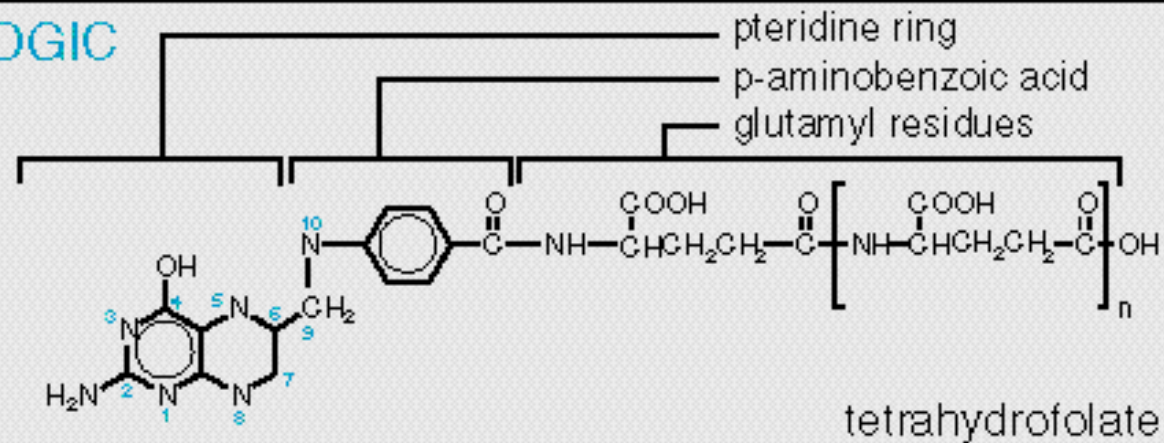
Folic Acid



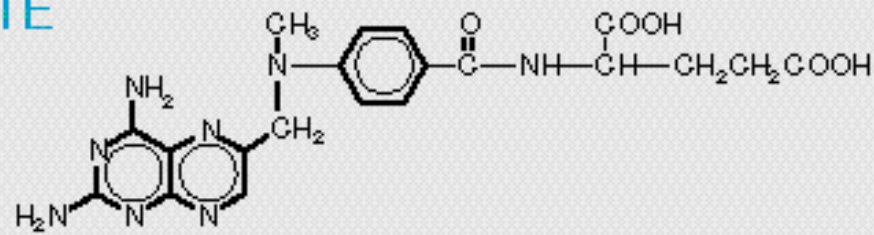
Tetrahydrofolate



PHYSIOLOGIC FOLATE



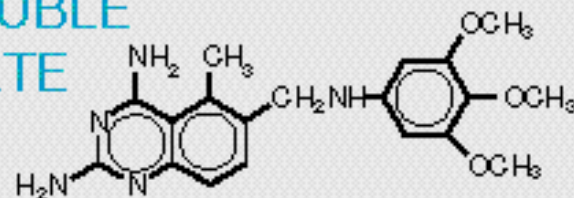
ANTIFOLATE



approved for cancer chemotherapy

methotrexate

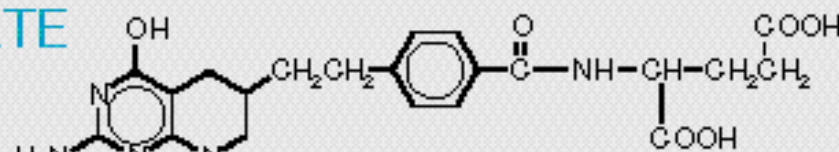
LIPID SOLUBLE ANTIFOLATE



approved for antiparasitic therapy

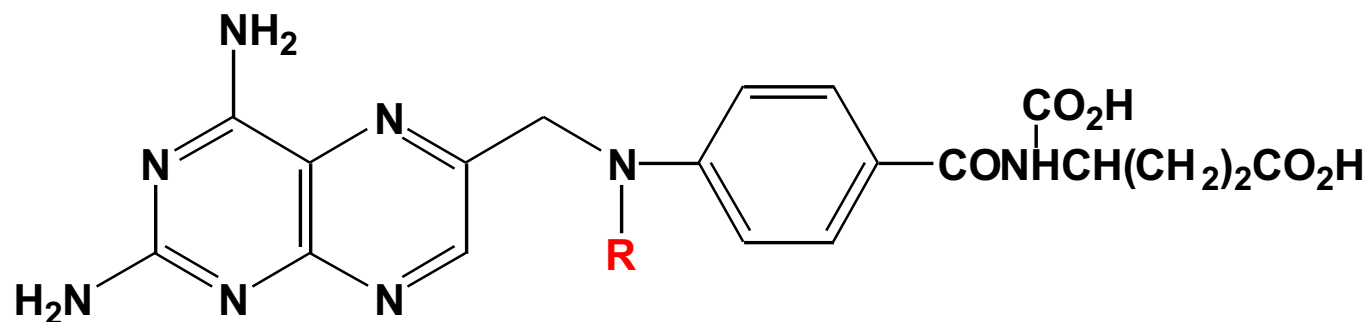
trimetrexate

EXPERIMENTAL ANTIFOLATE



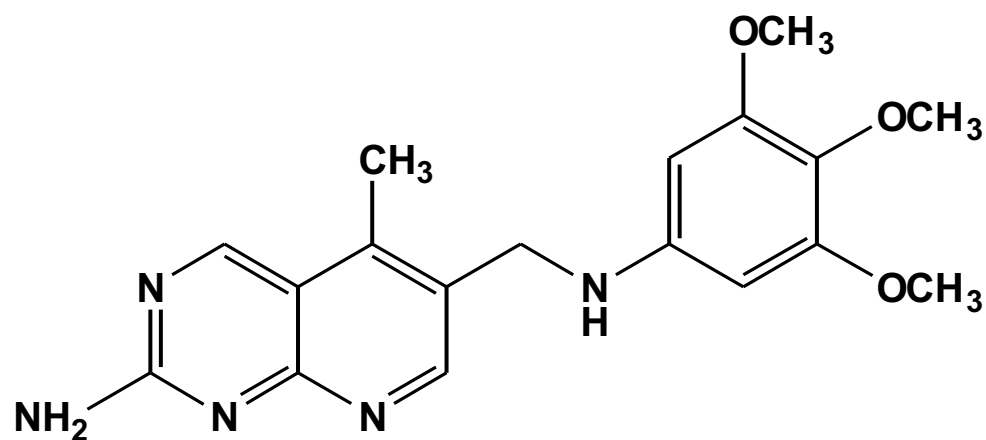
5,10-dideazatetrahydrofolate

ANTIMETABÓLITOS DO ÁCIDO FÓLICO

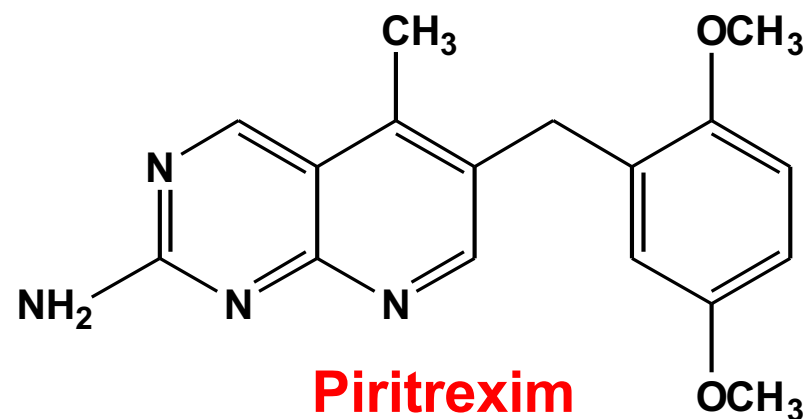


R=H Aminoptertina

R=CH₃ Metotrexato

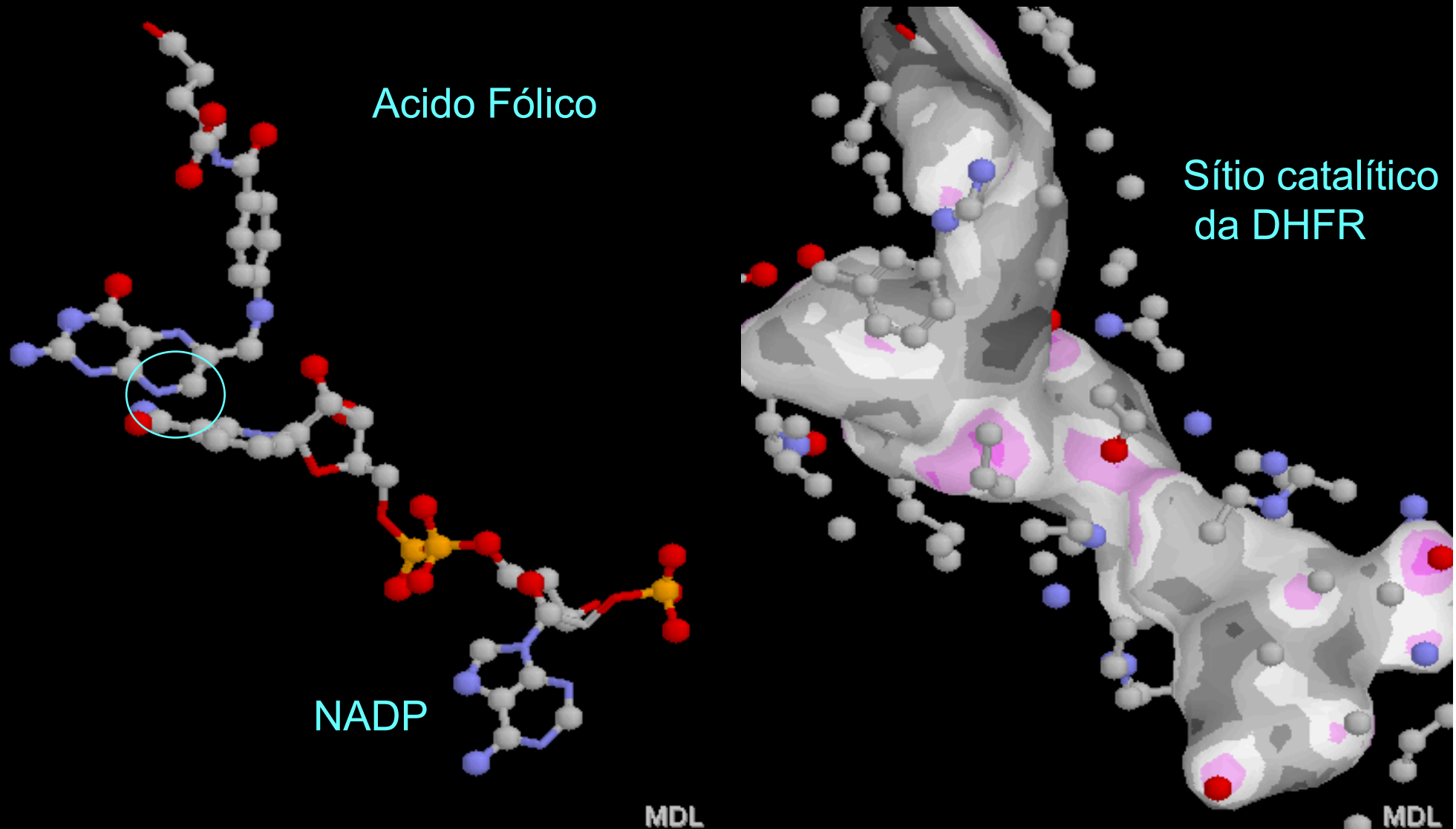


Trimetotrexato

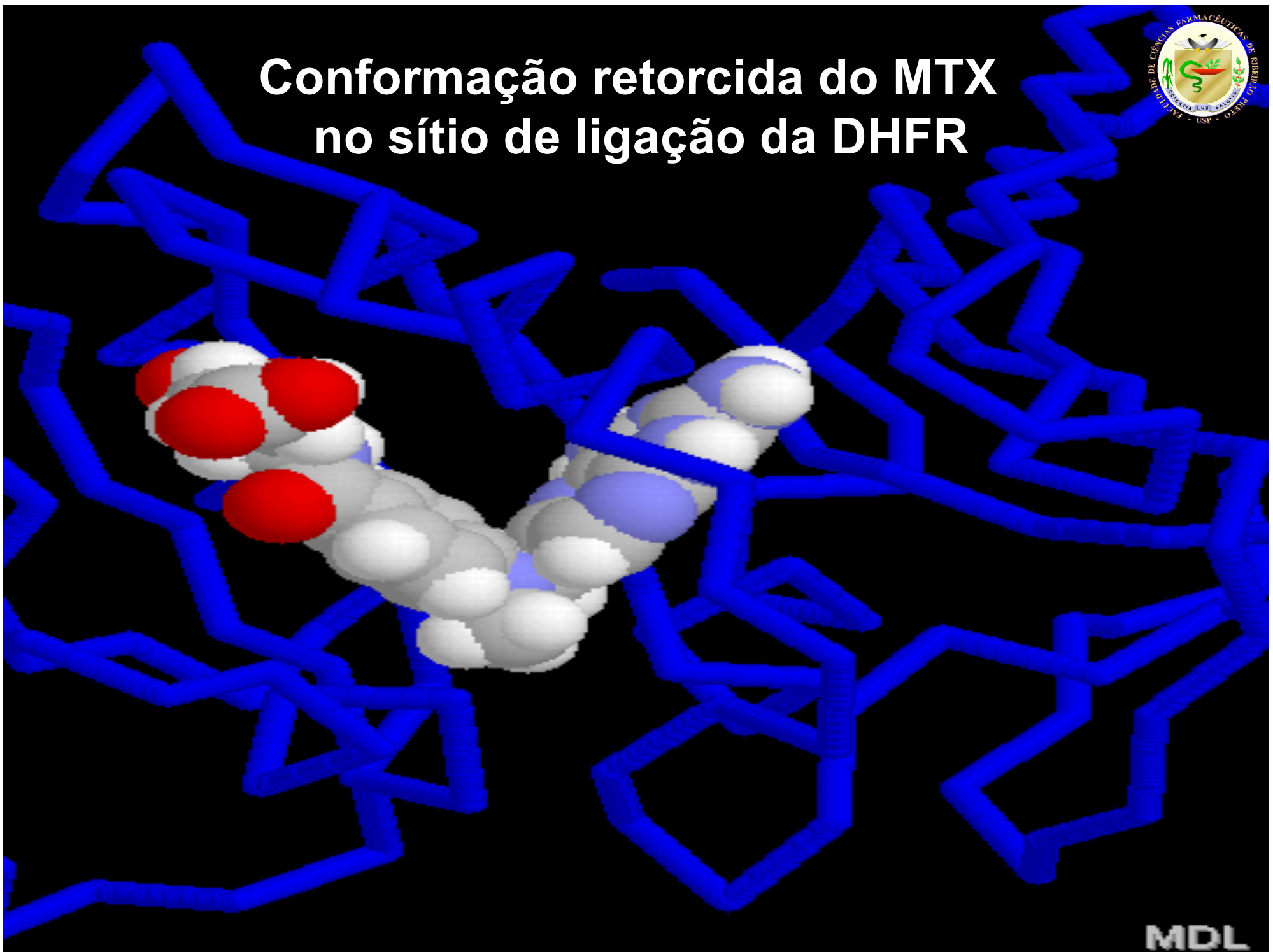


Piritrexim

Substrato e cofator redox no sítio catalítico



Conformação retorcida do MTX no sítio de ligação da DHFR

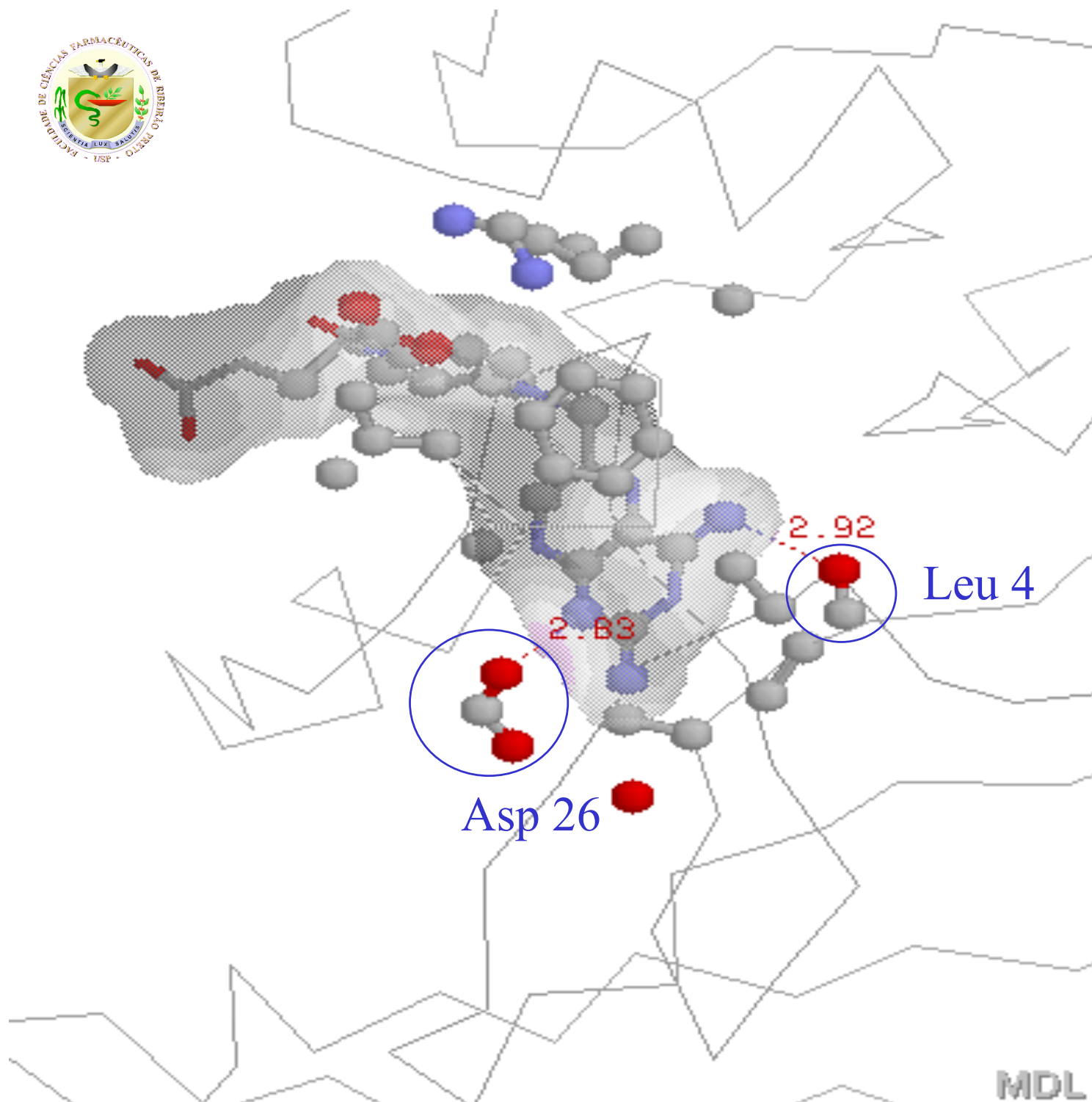


MDL



DHFR humana

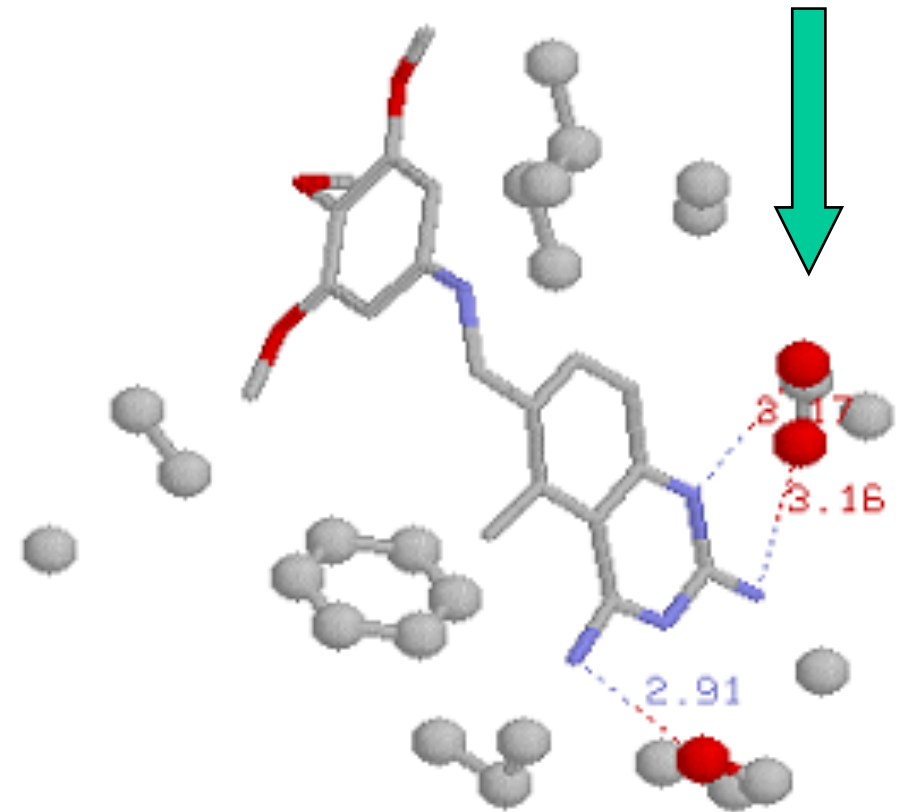
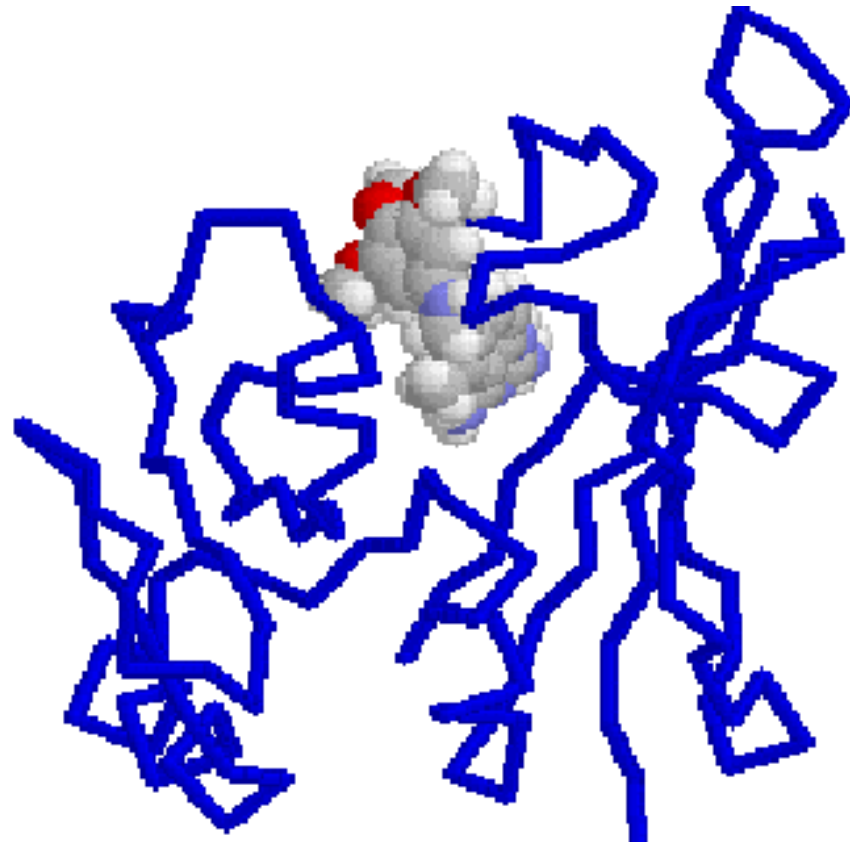
O metotrexato
(MTX) se liga
fortemente por
Ligações H



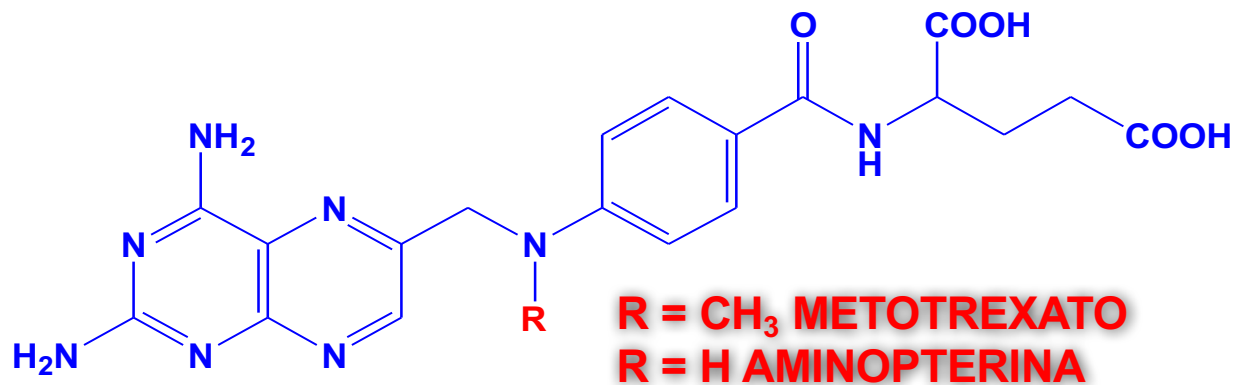
TRIMETREXATO COMPLEXADO COM A DIIDROFOLATO REDUTASE



Aspartato 26



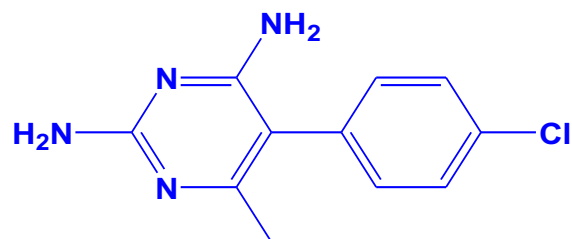
Leucina 4



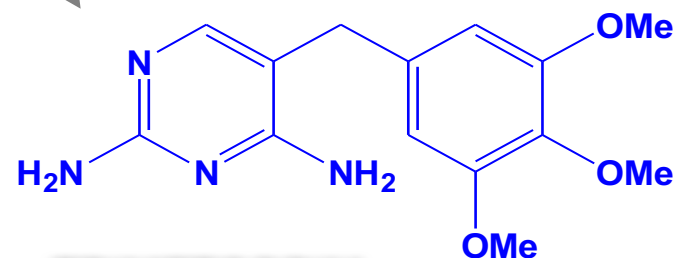
MTX - não penetra nas células bacterianas
Toxicidade para as células humanas



Grupos lipofílicos



PIRIMETAMINA
antimalárico

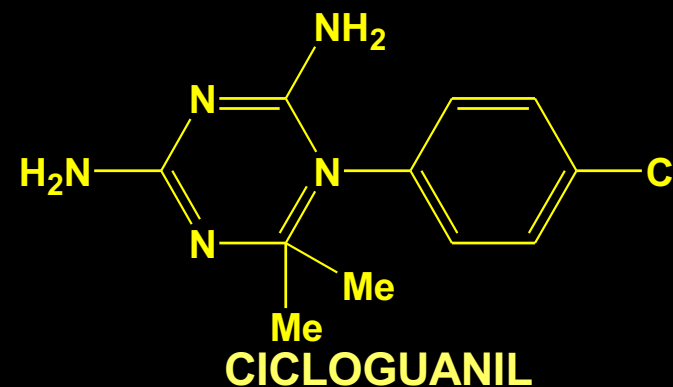
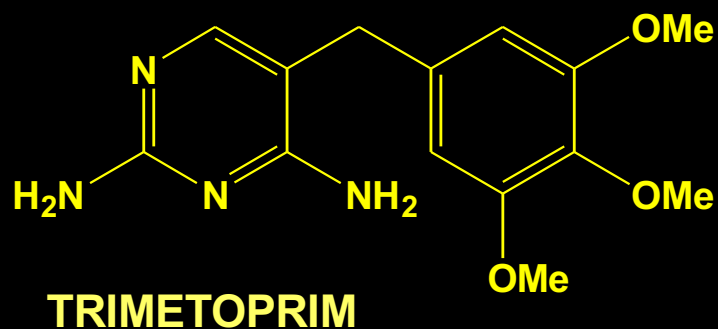
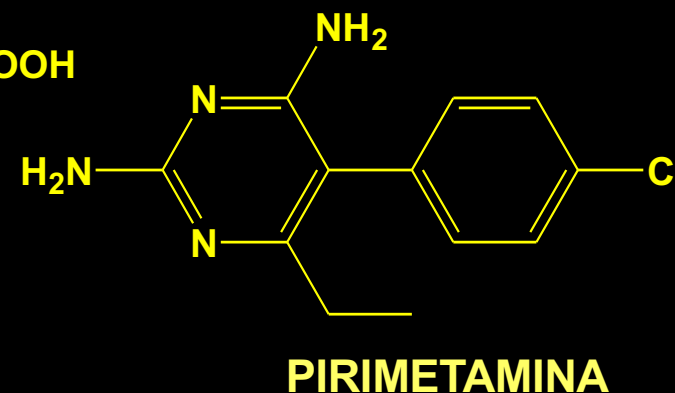
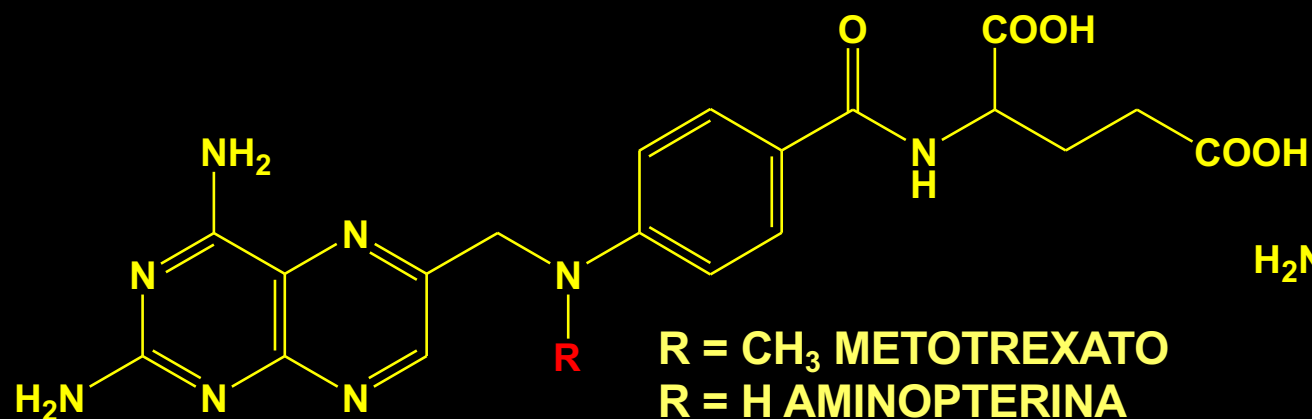


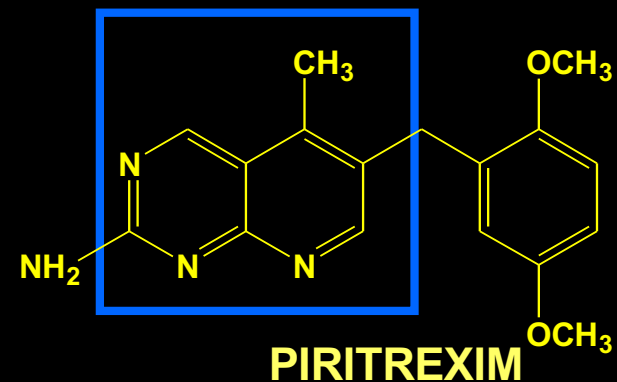
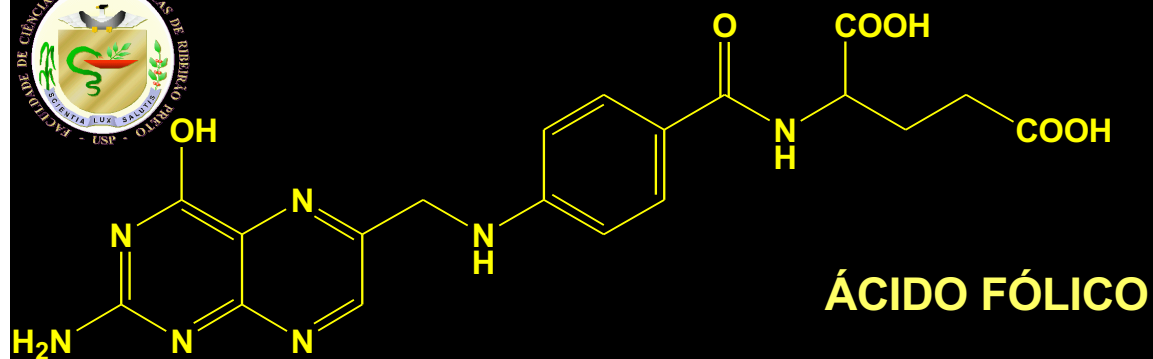
TRIMETOPRIM
antibacteriano

Aumento nas
interações de VDW

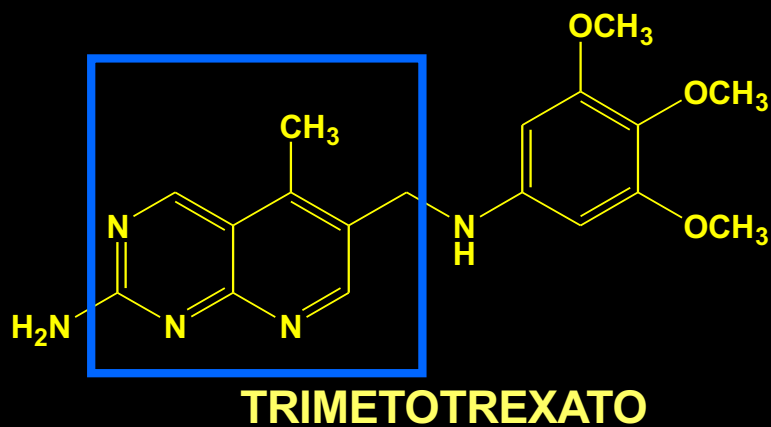
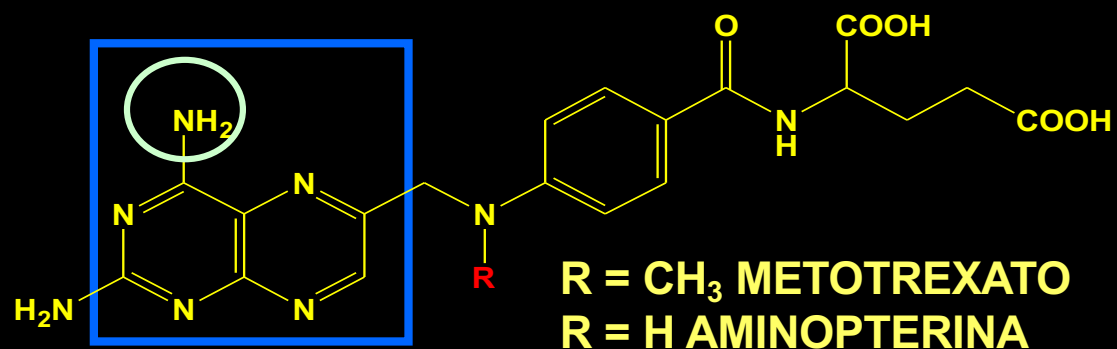
Seletividade na inibição da DHFR (IC_{50} em nm)

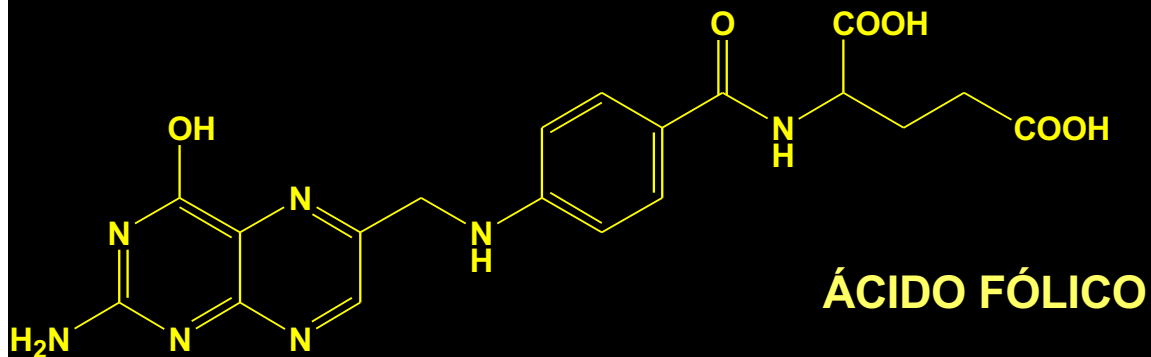
Fonte da enzima	pirimetamina	trimetoprim	cicloguanil	metotrexato
<i>Plasmodium berghei</i>	0,5	70	3,6	0,7
<i>E. coli</i>	25.000	5	-	1
Fígado humano	1.800	300.000	-	90
Fígado rato	700	260.000	-	2
Eritrócito rato	1.000	1.000.000	1.600	-



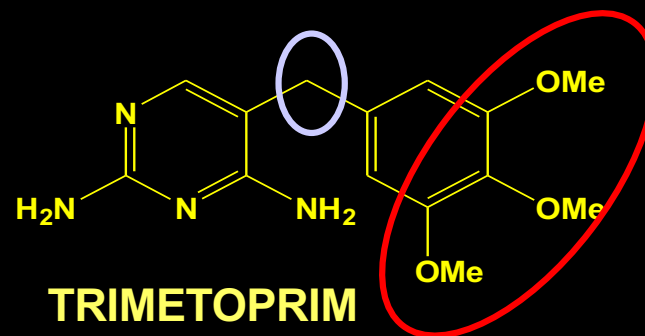


Antimetabólitos antineoplásicos

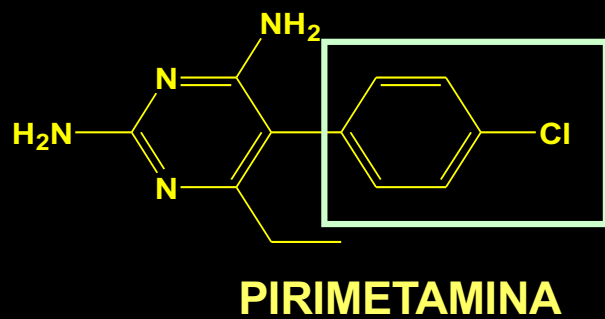




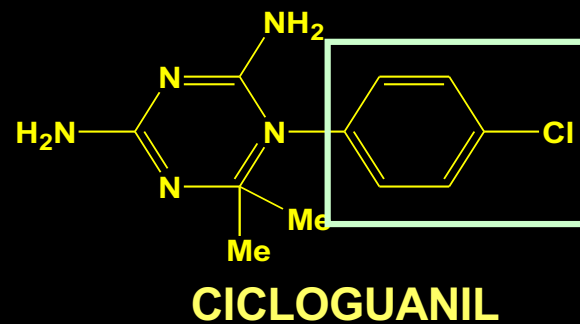
**Antimetabólitos
antimicrobianos**



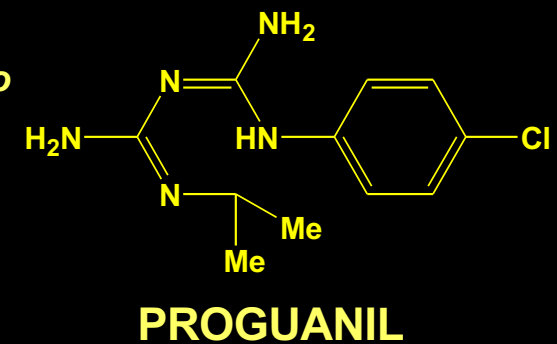
antibacteriano



antimaláricos



In vivo

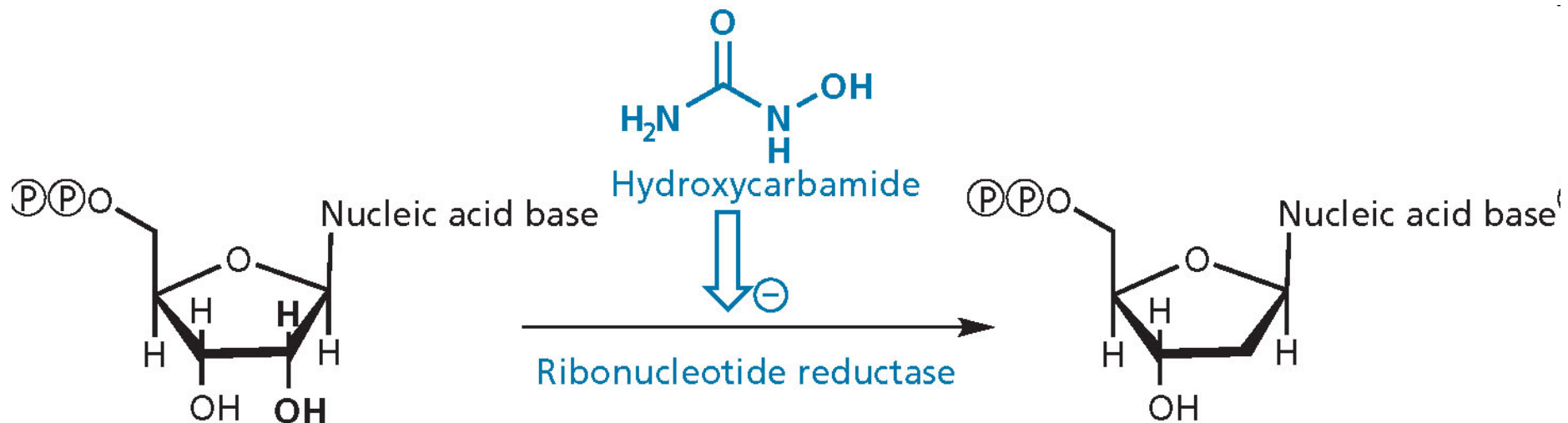


Inibidores da ribonucleotídeo redutase

Ribonucleotídeo redutase: converte ribonucleotídeos difosfatos em desoxirribonucleotídeos

Contém co-fator essencial que envolve FERRO que reage com resíduo de tirosina para gerar e estabilizar tirosina radicalar, a qual abstrai próton do substrato e inicia o mecanismo;

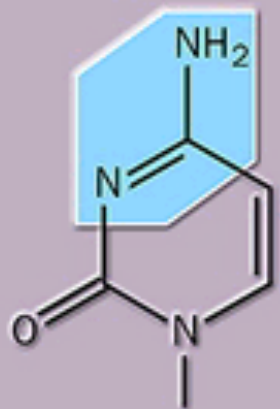
HIDROXICARBAMIDA – clinicamente útil por desestabilizar o centro que contém FERRO



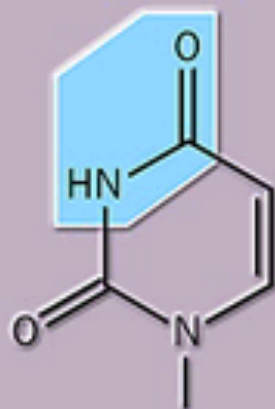
Ribonucleotídeo redutase: inibida diretamente por HIDROXICARBAMIDA mas também pode ser inibida indiretamente pelo aumento do nível de inibidores alostéricos como **dATP**

Enzima **adenosina desaminase – catalisa desaminação da adenosina e sua inibição aumenta [dATP], inibindo a ribonucleotídeo redutase**

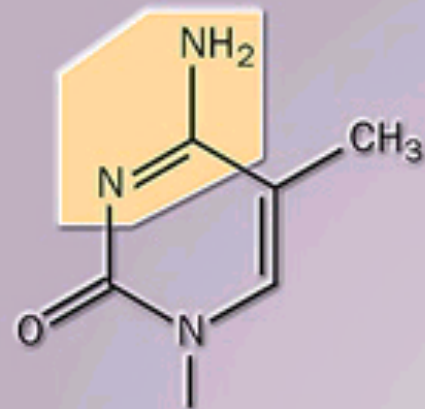
Deamination



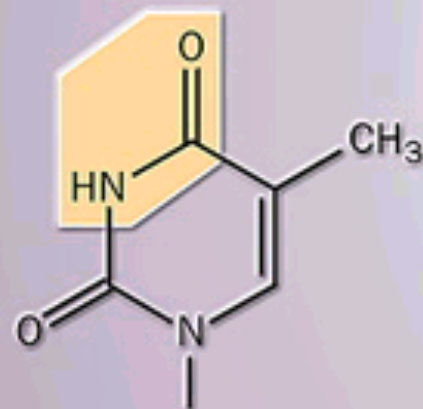
Cytosine



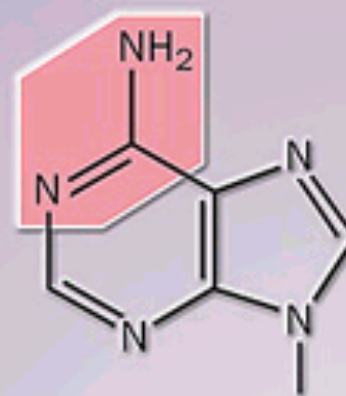
Uracil



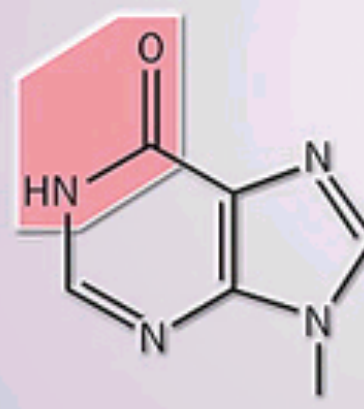
5-Methylcytosine



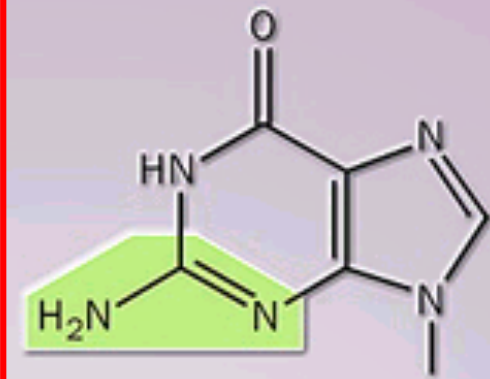
Thymine



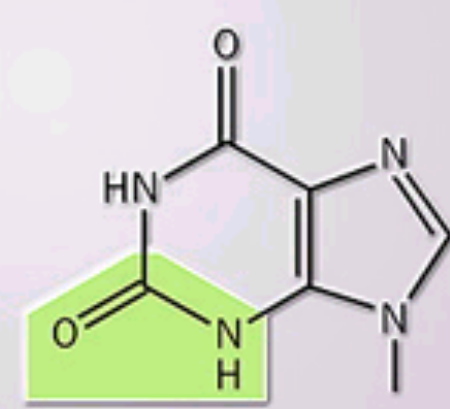
Adenine



Hypoxanthine

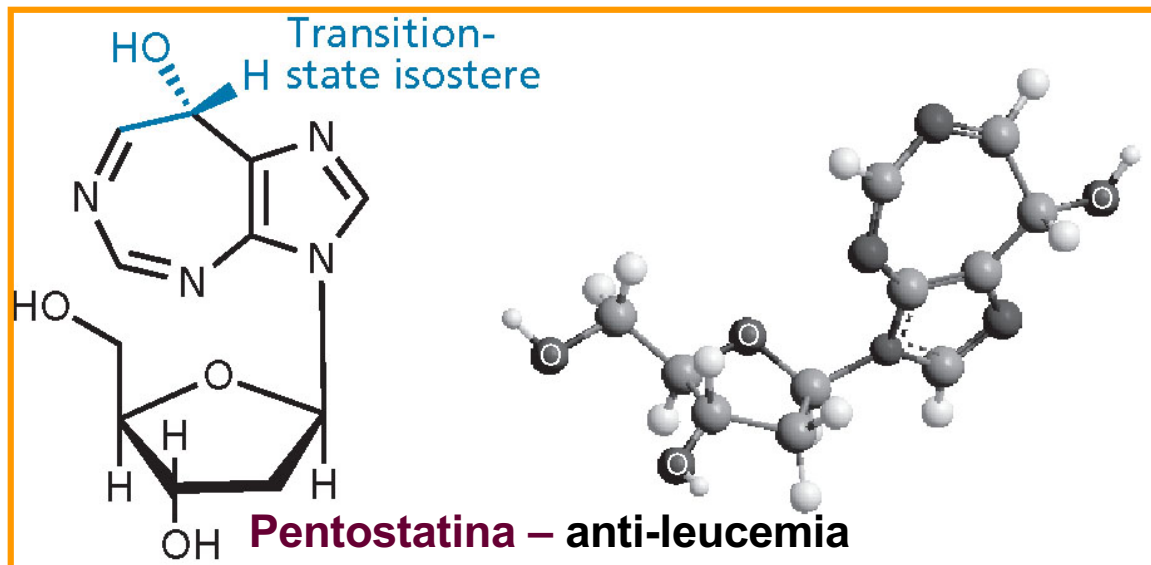
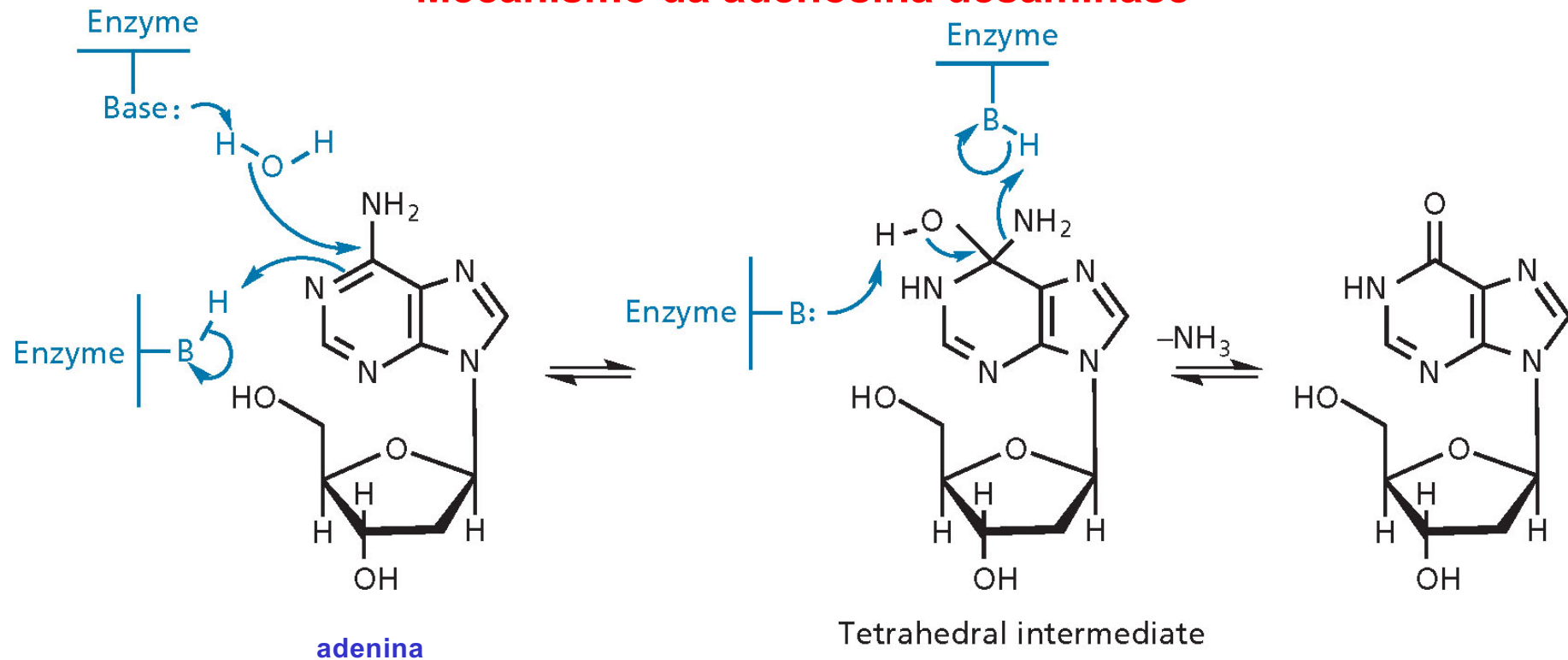


Guanine



Xanthine

Mecanismo da adenosina desaminase



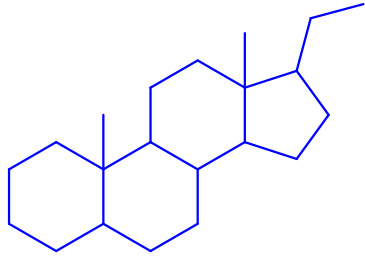
Pentostatina: produto natural produzido por *Streptomyces antibioticus*. Potente inibidor da adenosina desaminase ($K_i = 2,5 \text{ pM}$)

AULA 4- Terapias baseadas em hormônios

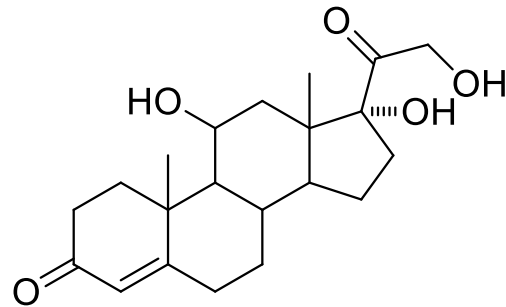
- ✓ Usados em cânceres dependentes de hormônios
- ✓ Câncer de mama – antiestrogênios
- ✓ Câncer de próstata – antiandrogênios e
 - agonistas do hormônio de liberação de gonadotrofina
- ✓ Hormônios esteroides interagem com receptores intracelulares formando complexos que atuam como fatores de transcrição nucleares ⇒ **controlam se a transcrição ocorre ou não**

Moduladores seletivos do receptor de estrógeno:

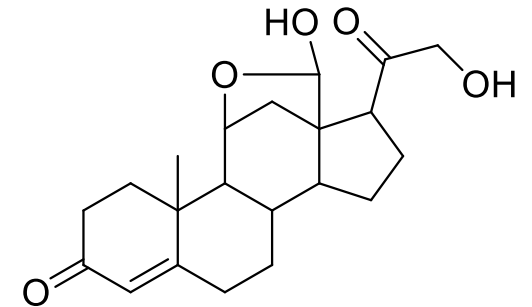
Podem bloquear a ação do estrógeno na mama e no útero, mantendo a densidade óssea e reduzir os níveis de colesterol circulante



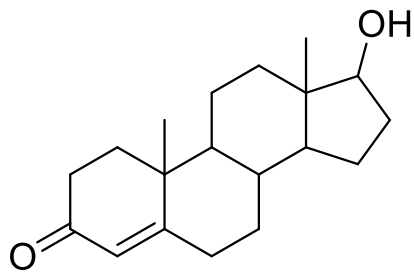
núcleo esteroidal



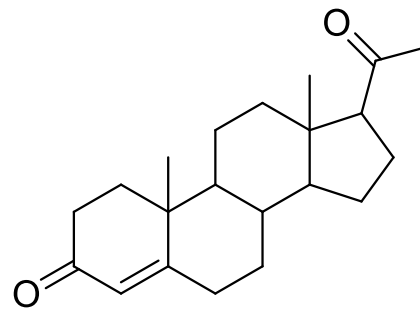
cortisol



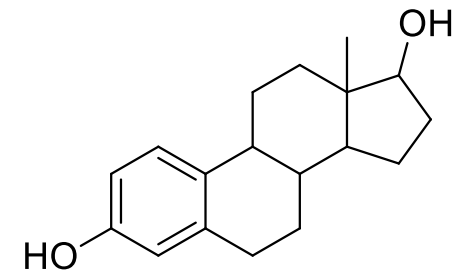
aldosterona



testosterona

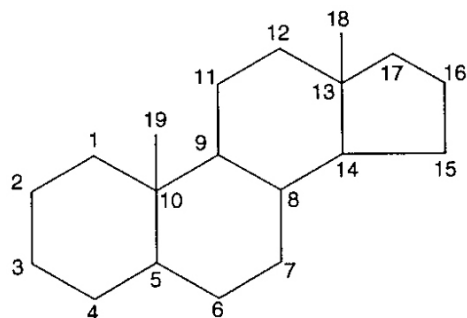


progesterona

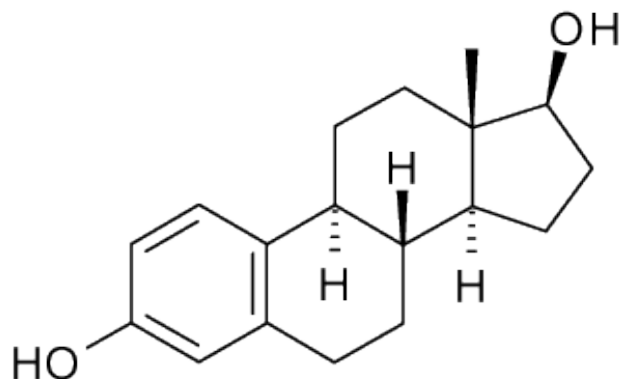


estradiol

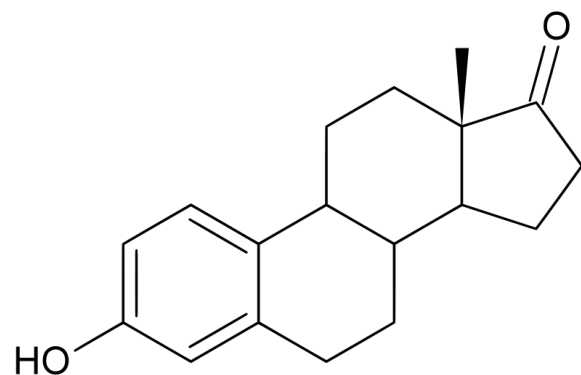
Antiestrogênicos



Núcleo androstano



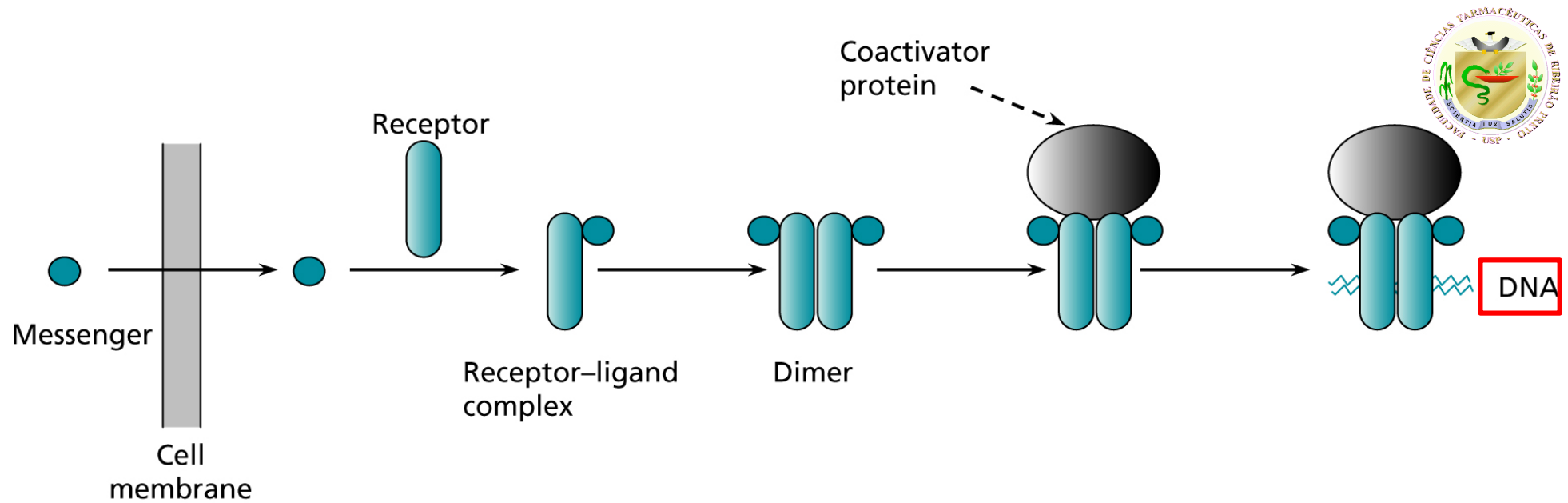
estradiol



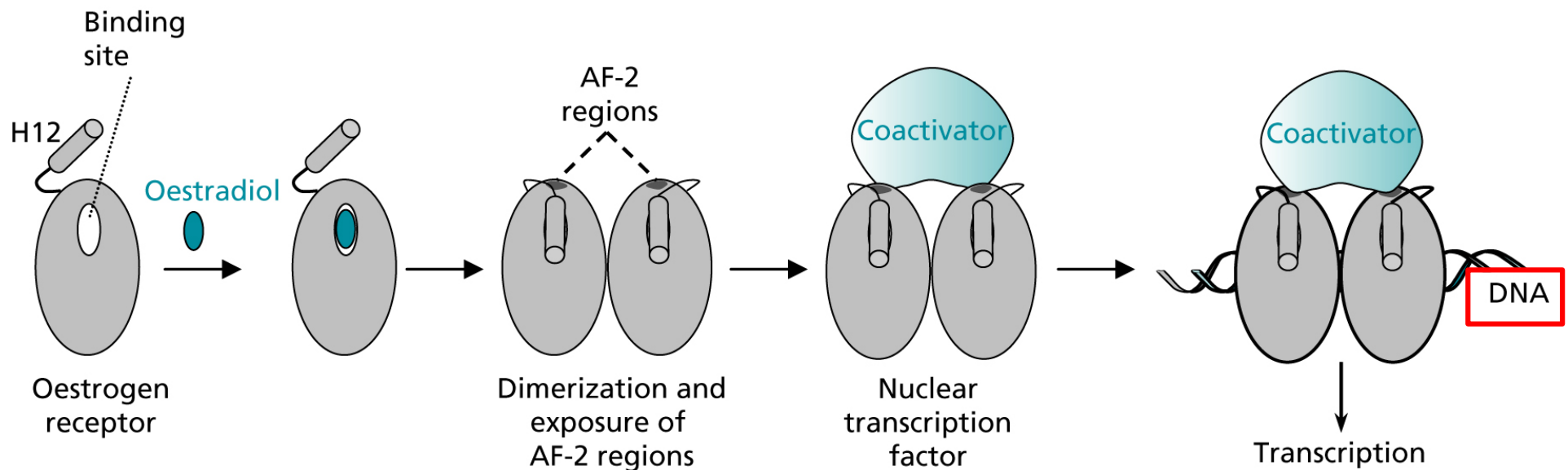
estrone

As principais formas do estrógeno humano produzidas por mulheres são *estradiol* e *estrone*.

Ambas são produzidas e secretadas pelos ovários. Estrone também é produzida nas glândulas adrenais e outros órgãos.

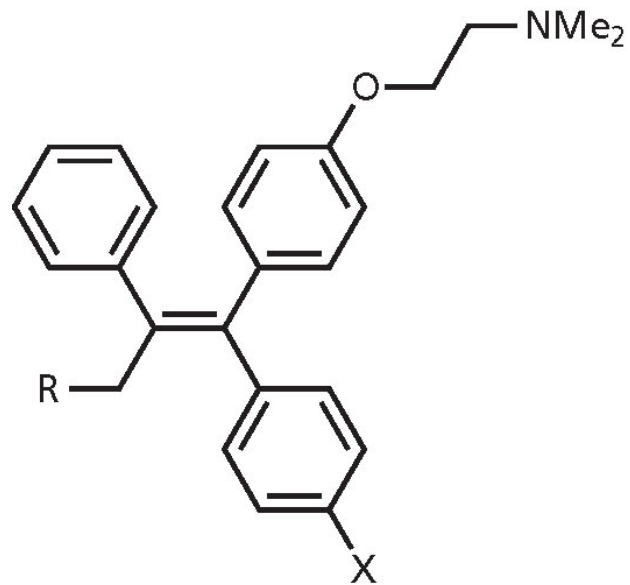


Funcionamento de receptores intracelulares pela ligação com o mensageiro (ligante)

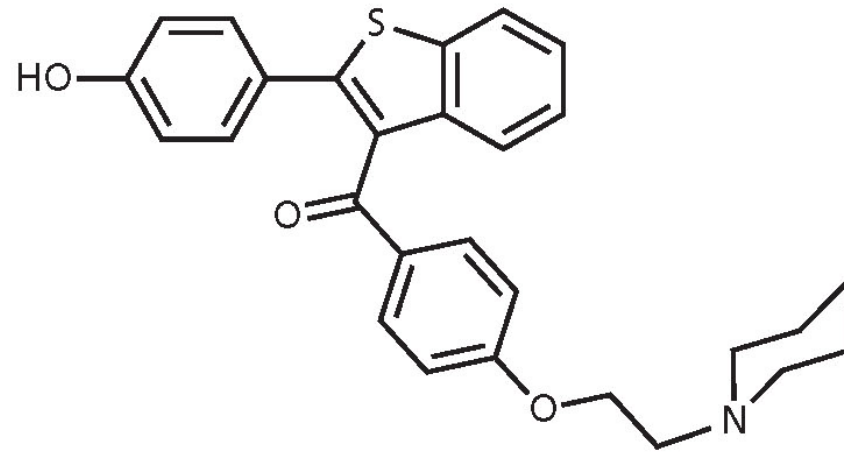


Controle da transcrição pelo receptor de estrógeno

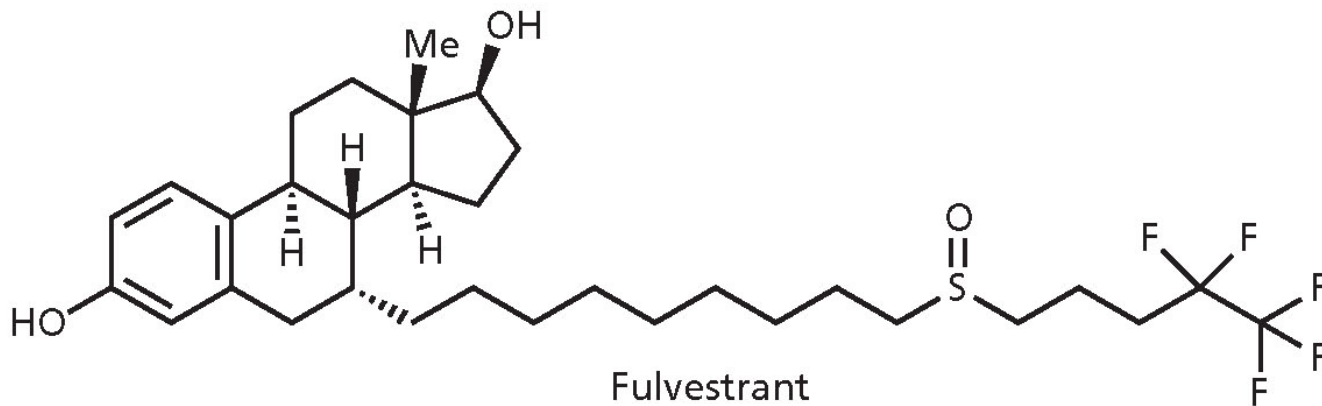
Antiestrogênios



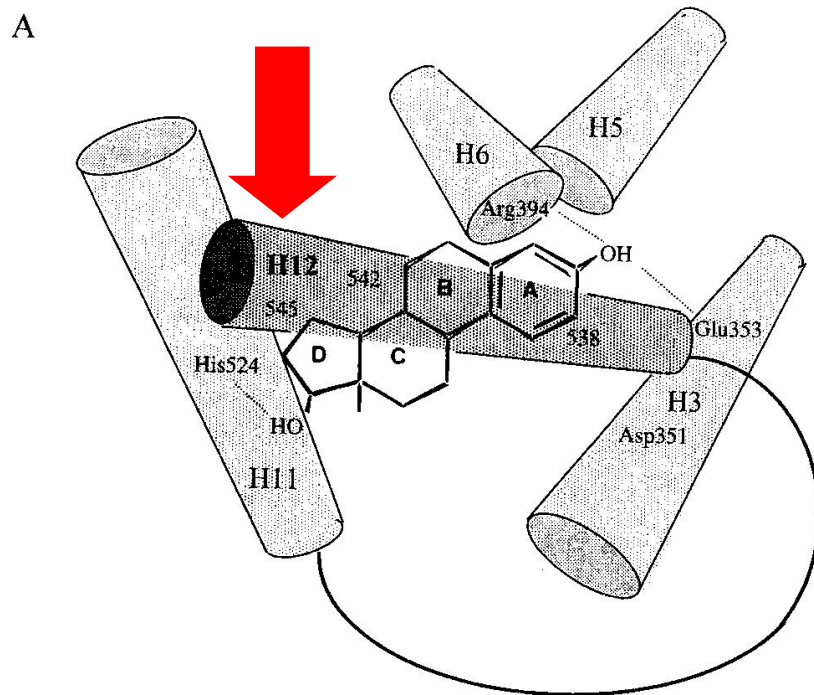
Tamoxifen; $\text{X}=\text{H}$, $\text{R}=\text{Me}$
 4-Hydroxytamoxifen; $\text{X}=\text{OH}$, $\text{R}=\text{Me}$
 Toremifene ; $\text{X}=\text{H}$, $\text{R}=\text{CH}_2\text{Cl}$



Raloxifene

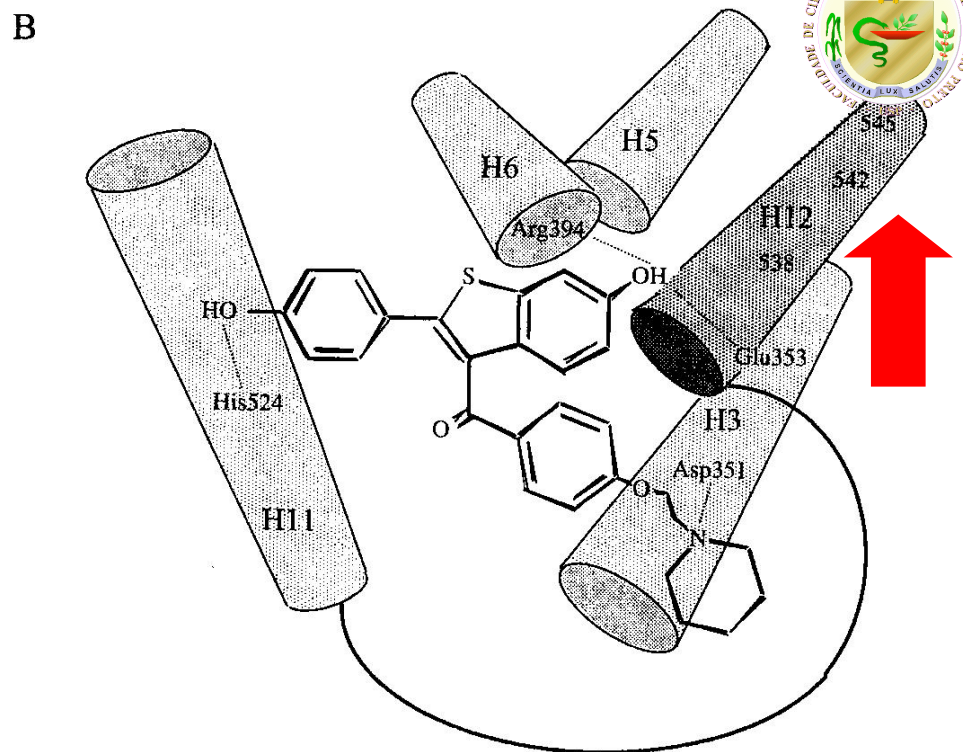


Fulvestrant



A) Estradiol / domínio de ligação do ligante no receptor

A hélice-12 fecha o ligante no bolsão hidrofóbico. Acredita-se que esta conformação permita a ligação do coativador.

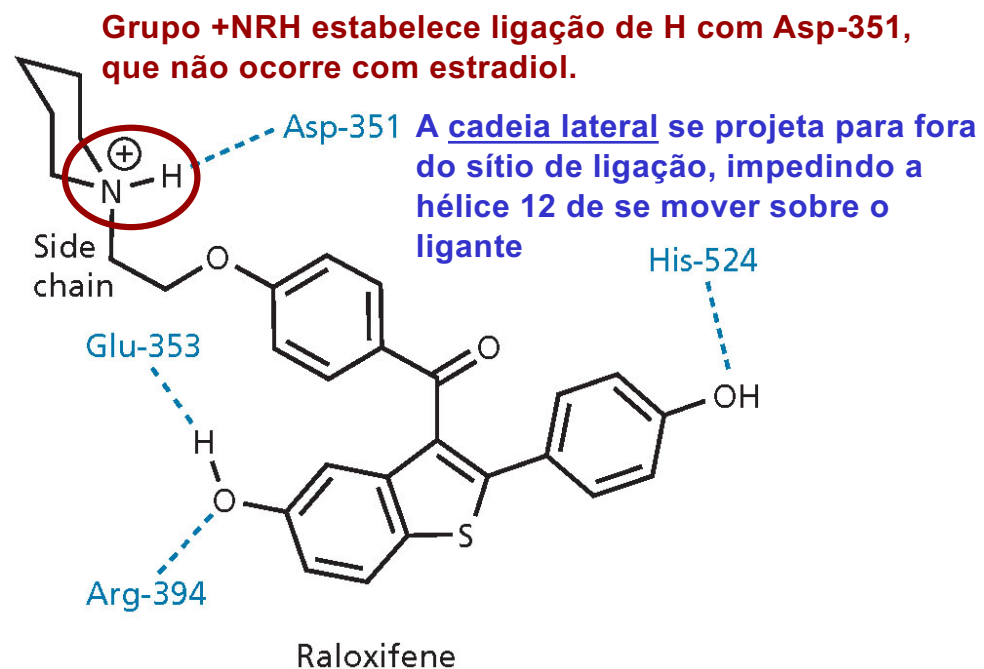
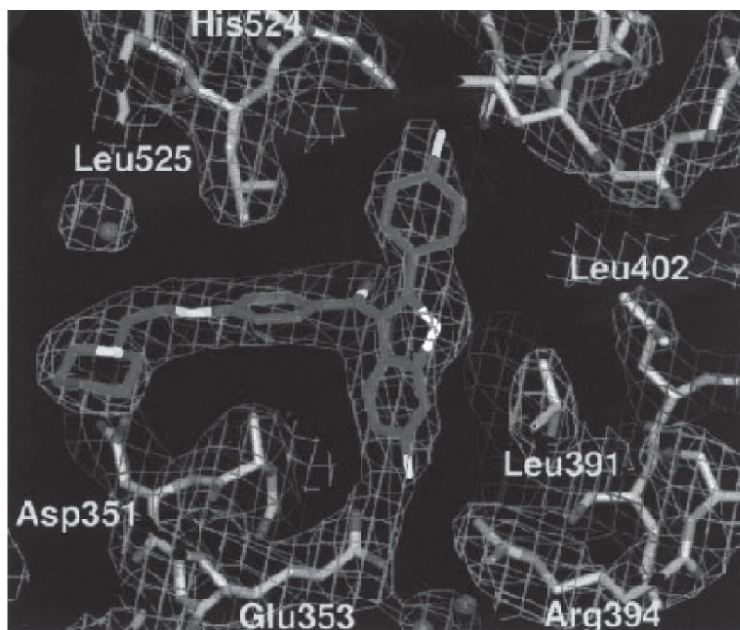
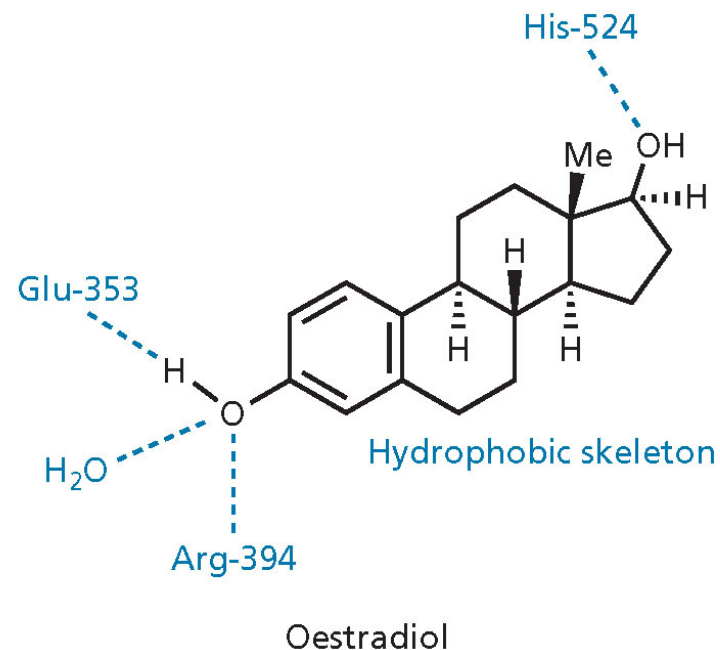
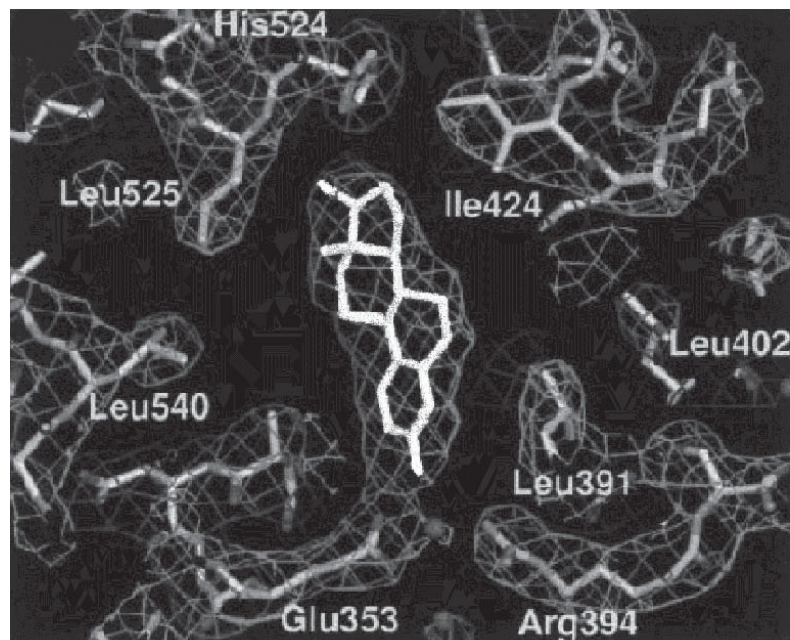


B) Raloxifeno / domínio de ligação do ligante no receptor

A hélice-12 NÃO fecha o ligante no bolsão hidrofóbico. A transcrição não ocorre porque os coativadores não podem ligar.

A posição da hélice-12 é essencial para a ligação dos coativadores (CoA) para formar um complexo de transcrição no gene responsivo ao estrogênio

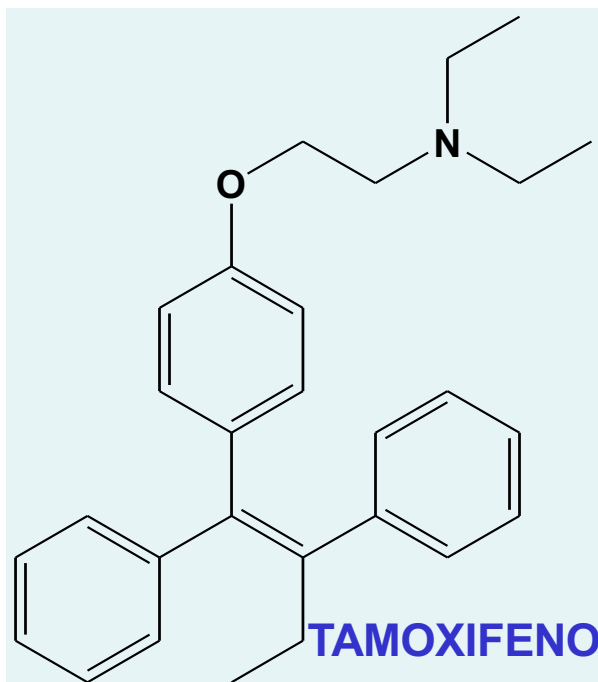
Modos de ligação de estradiol e raloxifeno (*antagonista*) no receptor estrogênico



Ações seletivas do tamoxifeno em diferentes tecidos alvo de estrógeno no mesmo hospedeiro: diferentes sinais regulatórios em um sítio e em outro

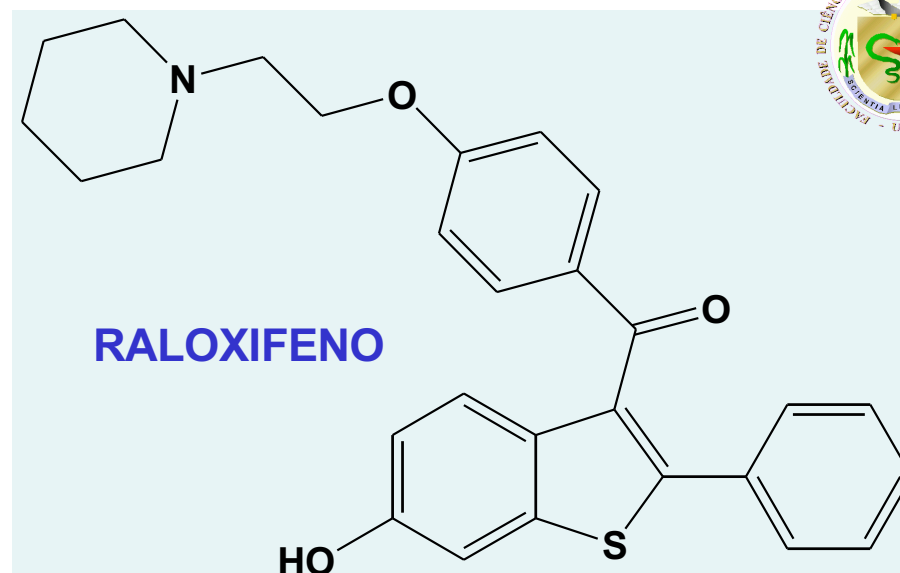


Mudanças conformacionais dos receptores, atraindo novos coativadores ou correpresores para modular a ação do estrógeno em diferentes tecidos



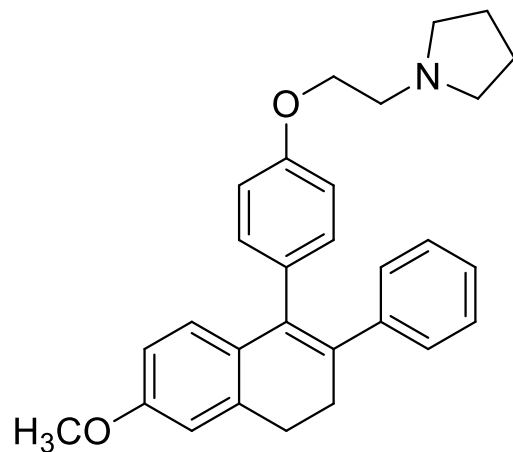
Ambos antiestrogênios:

- Funcionam como estrogênio nos ossos, mantendo sua força e aumentando sua densidade (como estradiol).
- Diminuem os níveis de LDL, diminuindo os riscos de doenças cardíacas.
- Causam modesto aumento no risco de câncer do endométrio, como estradiol.
- Causam efeito antiestrogênio nas mamas - inibem o câncer de mama.
- Causam aumento nas ondas de calor (antiestrogênio) e aumento na incidência de coágulos sanguíneos (estrogênio)

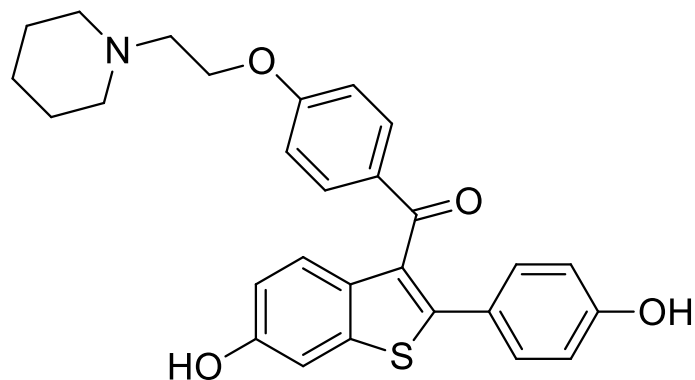


Raloxifeno, aprovado pelo FDA em 1997 para prevenção de osteoporose em mulheres pós-menopausa

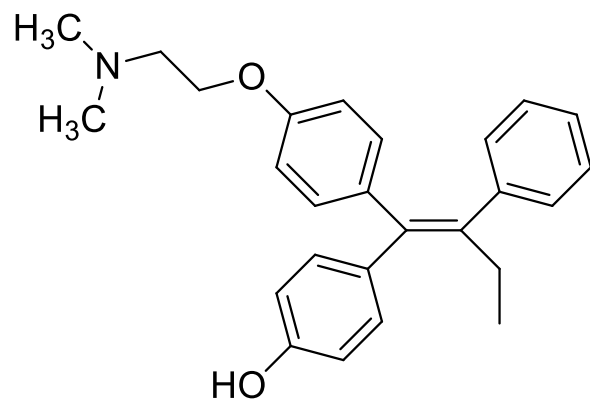
Análogos rígidos do trifenilestilbeno



nafoxidina



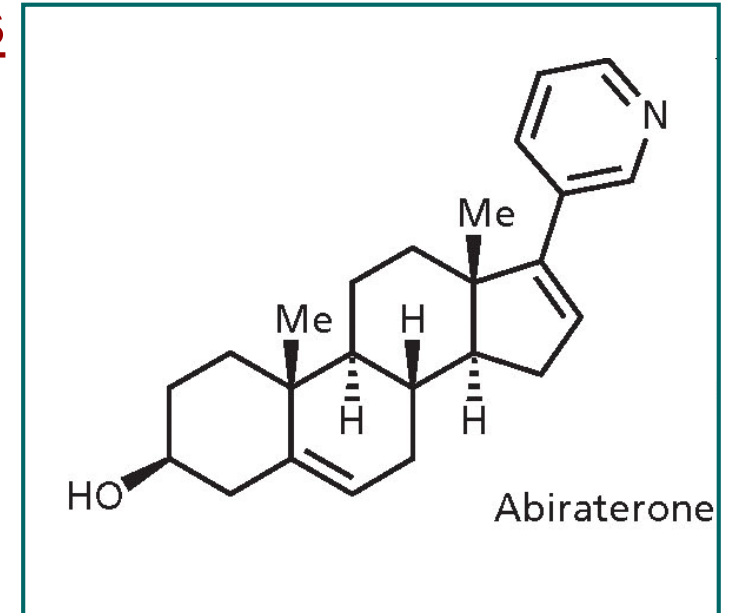
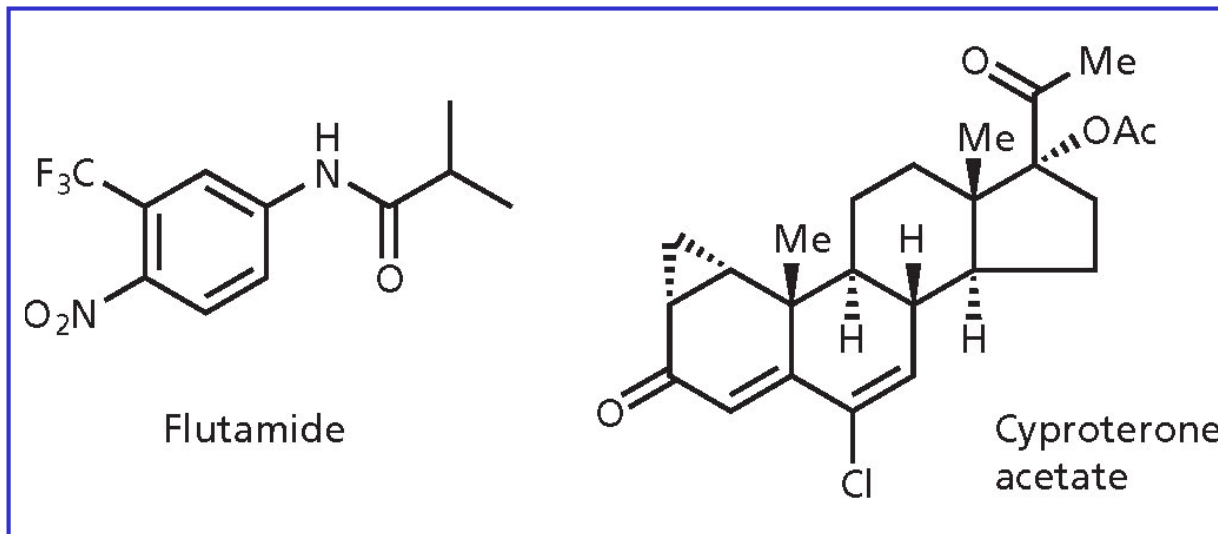
raloxifeno



4-hidróxitamoxifem

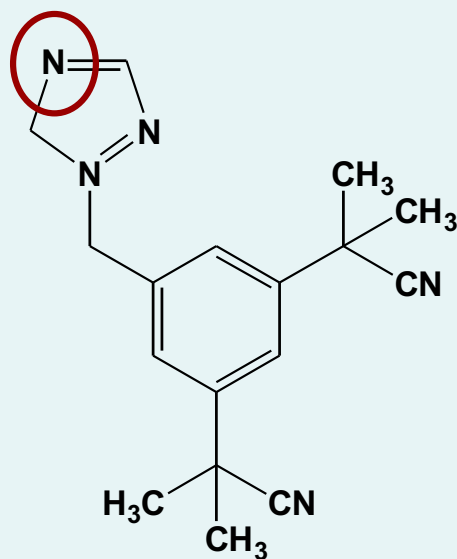
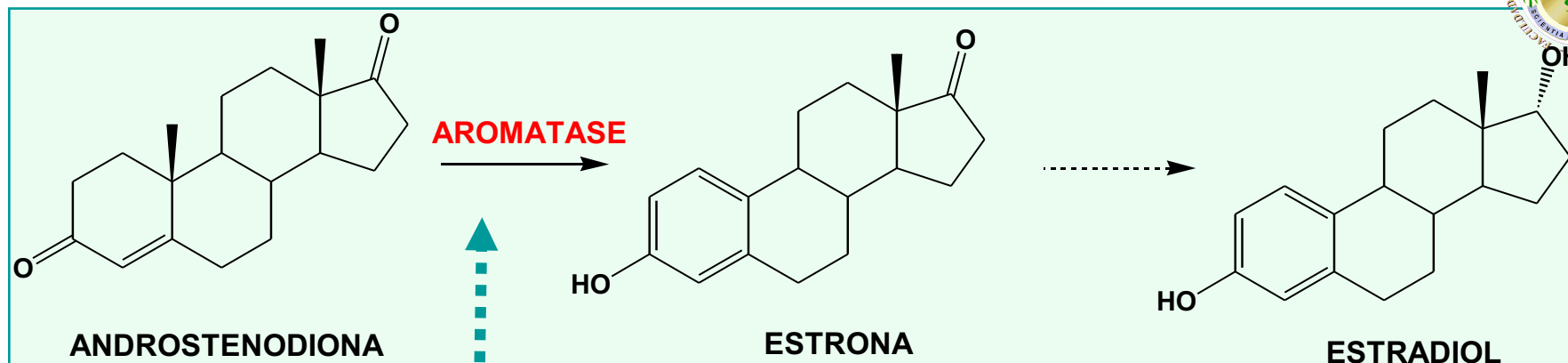
✓ O desafio para os químicos medicinais é manter ação antiestrogênica absoluta nas mamas e útero.

Antiandrogênios

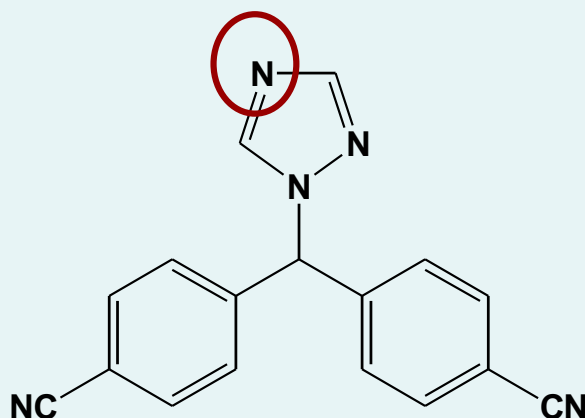


- ✓ Flutamida e acetato de ciproterona são usados para tratar câncer de próstata e bloqueiam a ação dos androgênios nos seus receptores.
- ✓ *Tratamento atual de câncer de próstata: antiandrogênio + agonista de LHRH* (agonista de liberação do hormônio luteinizante).
- ✓ Agonistas LHRH: hormônios decapeptídeos que se ligam aos receptores nas células pituitárias e estimulam a liberação de hormônio luteinizante (LH).
- ✓ Em exposição prolongada a LHRH, o receptor se torna dessensibilizado, levando a queda dos níveis de LH.
- ✓ Uma vez que LH estimula a síntese de testosterona, a [testosterona] irá *diminuir*.
- ✓ Outra estratégia terapêutica: Abiraterona - agente que inibe CYP450_{17a} – enzima envolvida na formação dos androgênios. Aprovada em 2011 para câncer de próstata.

INIBIDORES DA AROMATASE



ANASTRAZOL



LETROZOL

✓ Segunda linha de fármacos para tratamento de câncer de mama resistente ao tamoxifeno

- Inibidores reversíveis
- O N do anel triazol é importante na interação com íon Fe do grupo heme da aromatase

Inibidores de vias de sinalização

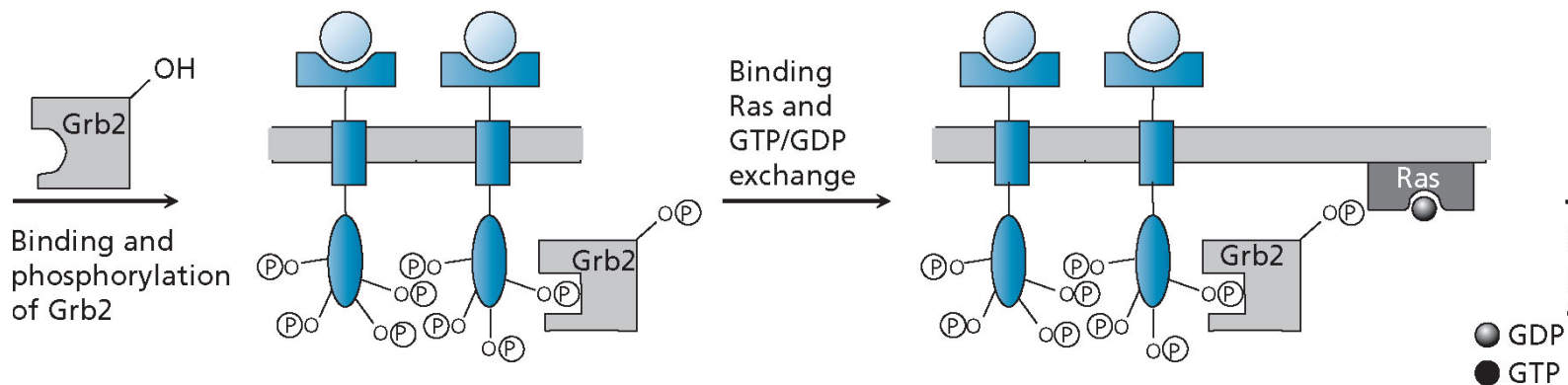
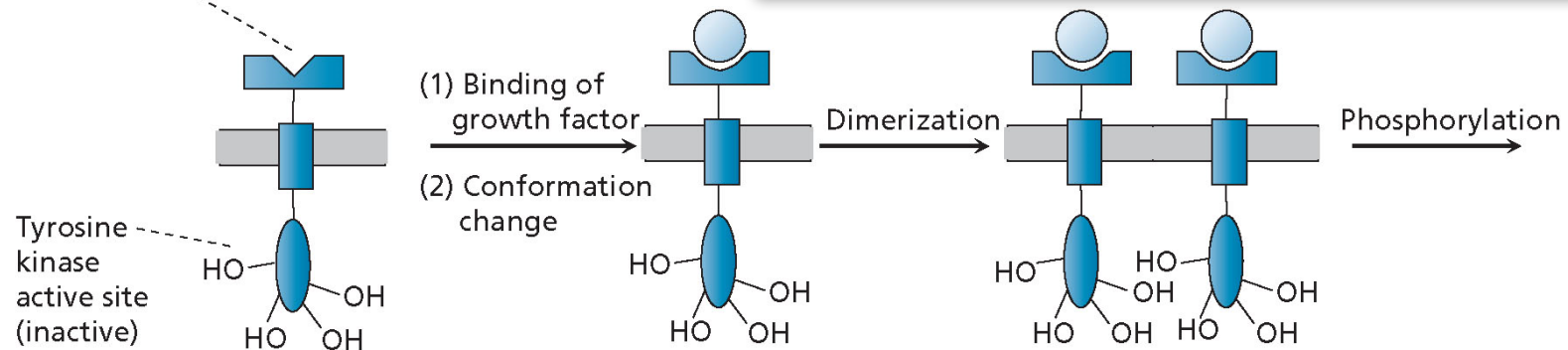
- ✓ desenvolvidos graças aos avanços na genética e biologia molecular, que têm permitido um maior entendimento dos processos moleculares envolvidos em cânceres específicos,
- ✓ e também à identificação de vários alvos moleculares que ou são únicos a uma célula cancerígena ou são super-expressos comparados às células normais
- ✓ fármacos mais recentes, mais seletivos para células tumorais, e menos tóxicos

- Inibidores da farnesil transferase e da proteína Ras
- Inibidores de proteínas quinases

Receptor binding site

Growth factor

Do fator de crescimento à transcrição gênica



Raf (inactive) → Raf (active)

Mek (inactive) → Mek (active)

Map kinase (inactive) → Map kinase (active)

Transcription factor (inactive)

Transcription factor (active)

Gene transcription

Crescimento e divisão celular

Grb2: proteína

Ras: proteína de membrana

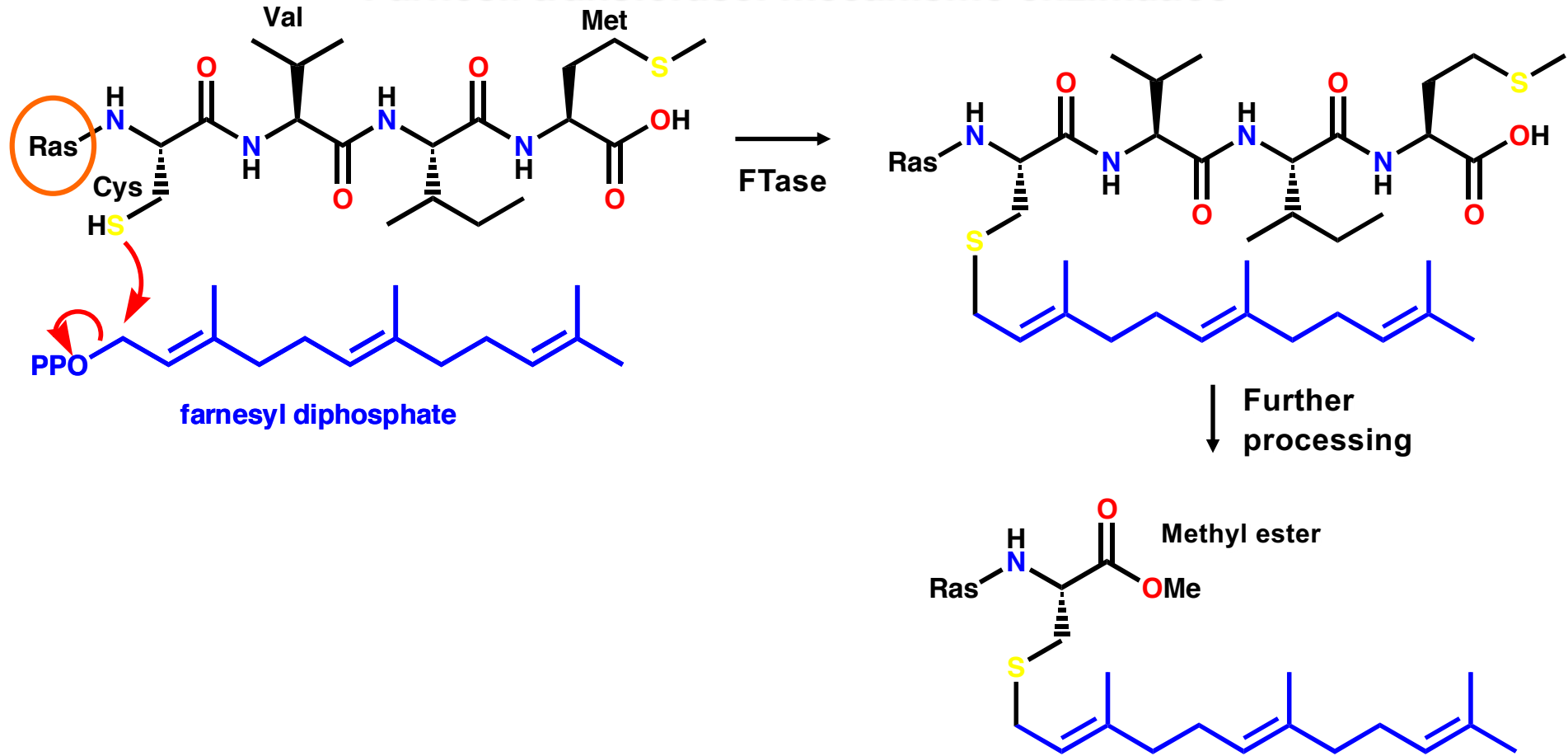
Raf: ser-thr-quinase

Mek: tyr-thr-quinase

Map quinase: quinase ativada por mitogênio

- ✓ Função anormal da proteína de sinalização Ras está presente em 30% dos cânceres humanos, e é principalmente prevalente em cânceres de cólon e pâncreas;
- ✓ Ras anormal deriva de mutação no gene *ras*;
- ✓ Ras ligada a GDP: estado de repouso / Ras ligada a GTP: estado ativo
- ✓ Os mutantes ligam-se persistentemente ao GTP e não conseguem hidrolisá-lo, portanto ficam constantemente ativos;
- ✓ Ras é parte de um sistema integral de vias de sinalização que controla crescimento e divisão celular, portanto acredita-se que isso contribua para o desenvolvimento do câncer;
- ✓ Métodos para neutralizar Ras – úteis no tratamento do câncer;
- ✓ Enzima farnesil transferase (zinco-metaloenzima): responsável pela ligação de um grupo farnesila (C-15) à proteína Ras no citoplasma.
O grupo farnesila é hidrofóbico e atua como uma âncora para segurar a proteína Ras na superfície interna da membrana celular – necessário para a interação da Ras com outros elementos do processo de transdução do sinal.
- ✓ Inibidores da Farnesil Transferase – controlam células cancerígenas que contêm o oncogene *ras* in vitro

Farnesil transferase: mecanismo enzimático



- Farnesil difosfato (FPP) liga-se primeiro no sítio ativo
- FPP auxilia a ligação da proteína Ras no sítio ativo
- Íons **magnésio** e **ferro** estão presentes como cofatores
- **Magnésio** interage com grupo pirofosfato, resultando em melhor grupo abandonador
- **Ferro** interage com grupo tiol da cisteína, resultando em melhor nucleófilo

Substratos da farnesil transferase compartilham uma sub-unidade tetrapeptídica terminal denominada peptídeo CaaX

C-a-a-X

Substrato

- C = cysteine
- a = valine, isoleucine or leucine
- X = methionine, glutamine or serine

Inibidores da FT devem apresentar

- Boa atividade inibitória da enzima
- Capacidade de cruzar a membrana celular para chegar na enzima
- Estabilidade metabólica
- Solubilidade aquosa
- Absorção oral
- Propriedades farmacocinéticas favoráveis

Inibidores da FT

C-a-a-X

Substrato

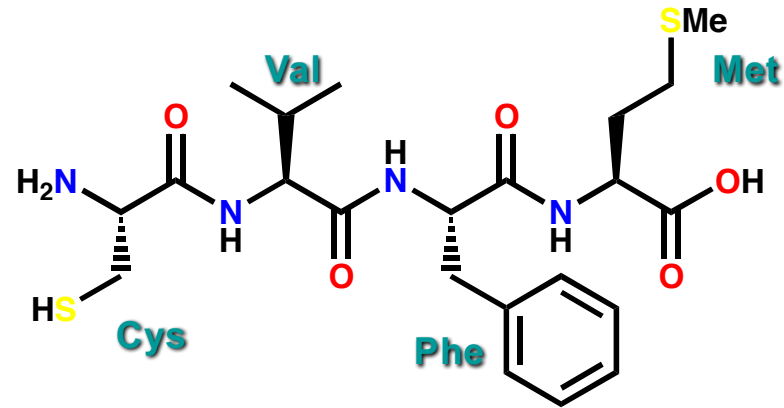
C-a-Phe-X

Inibidor

- C = cysteine
- a = valine, isoleucine or leucine
- X = methionine, glutamine or serine

- Inibidores foram desenvolvidos para mimetizar o tetrapeptideo terminal - CaaX
- Tetrapeptideos com Phe próximo ao X atuam como inibidores
- *Lead compounds*

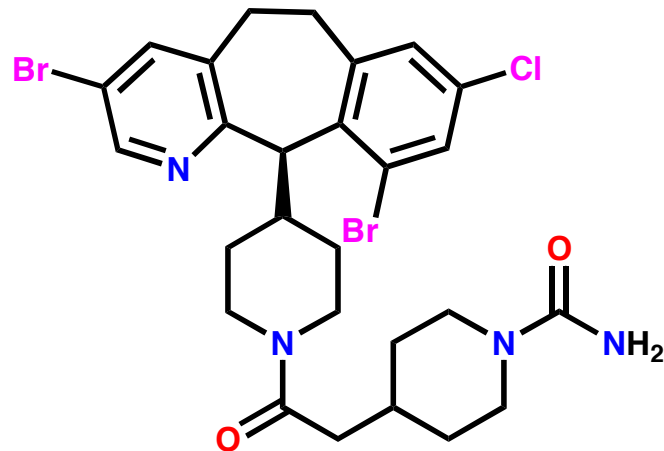
Lead compound



Desvantagens

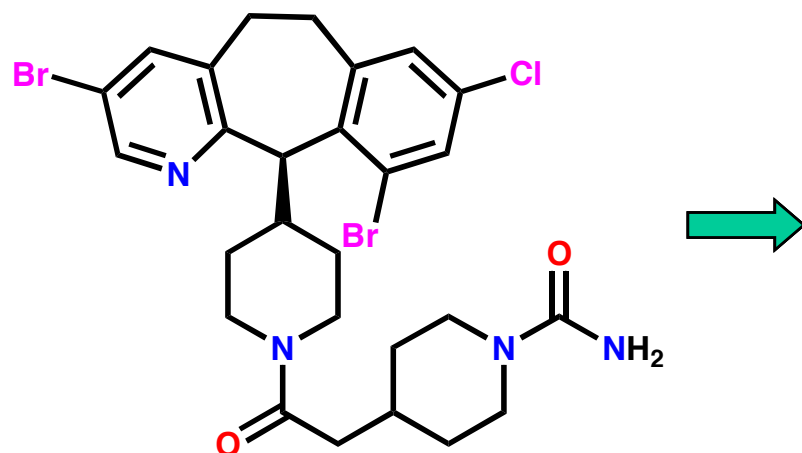
- Ácido carboxílico terminal ionizável – ruim para absorção
- Ligações peptídicas susceptíveis a hidrólise enzimática
- Fracá estabilidade frente a enzimas digestivas e metabólicas (e.g. aminopeptidases)

Exemplos de inibidores de FT

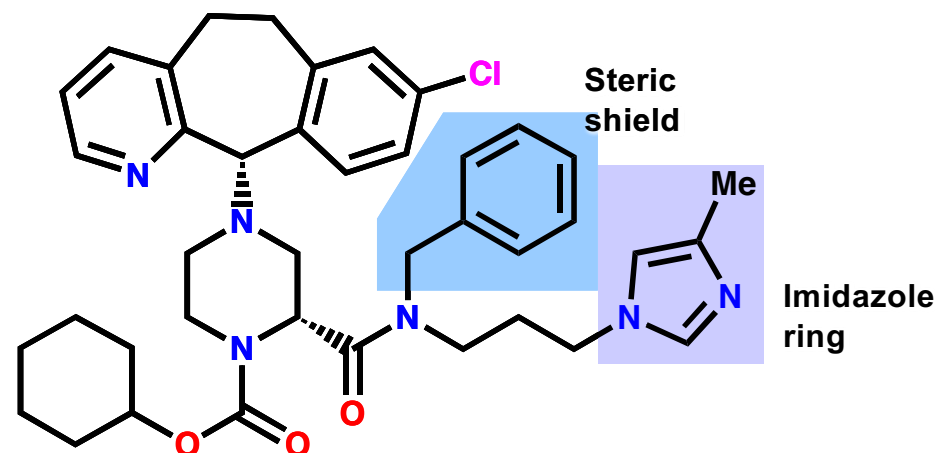


Lonafarnib
IC₅₀ 1.9 nM

- Não peptídico
- Desenvolvido a partir de um *lead compound* descoberto por triagem de coleções de compostos
- 10,000 vezes mais ativo que o *lead compound*



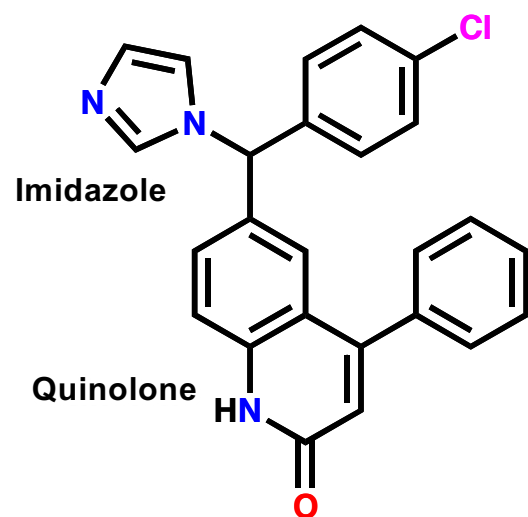
Lonafarnib
IC₅₀ 1.9 nM



Sch 226374
IC₅₀ 0.36 nM

- Inibidor FT não peptídico
- Desenvolvido a partir do lonafarnibe por desenho baseado em estrutura
- Anel imidazólico foi introduzido como ligante do zinco
- Anel aromático introduzido como bloqueio estérico contra o metabolismo

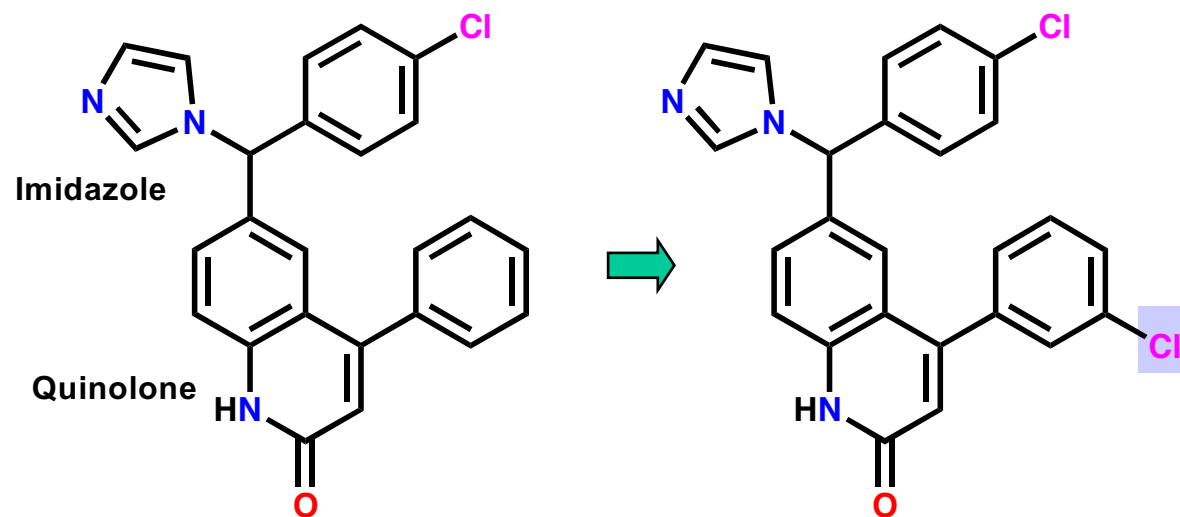
Desenvolvimento do Tipifarnibe



I; IC₅₀ 180 nM

- *Lead compound*
- Identificado pela triagem de coleções de compostos
- Imidazol – ligante do zinco
- Ambos anéis aromáticos são importantes para atividade

Desenvolvimento do Tipifarnibe

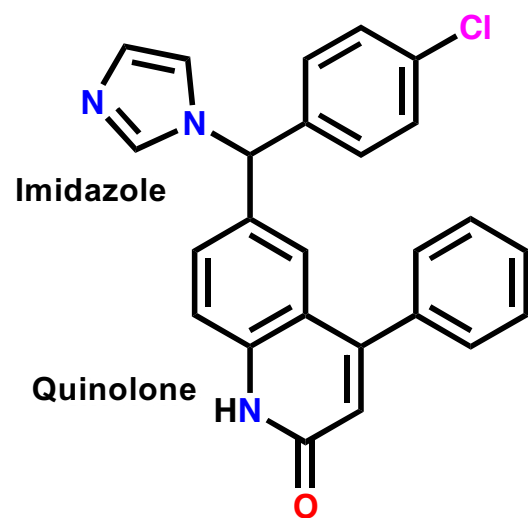


I; IC₅₀ 180 nM

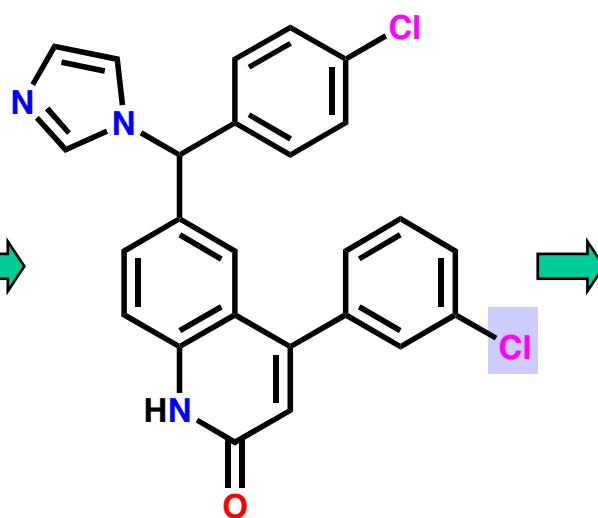
II; IC₅₀ 35 nM

- estratégia – variação dos substituintes
- Atividade aumenta com a introdução de substituinte *meta*-cloro

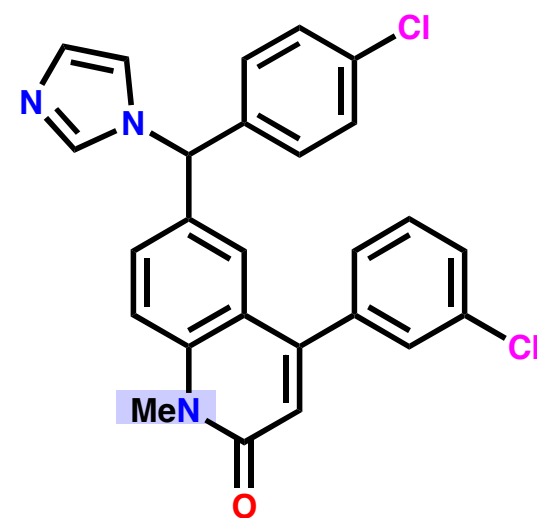
Desenvolvimento do Tipifarnibe



I; IC₅₀ 180 nM



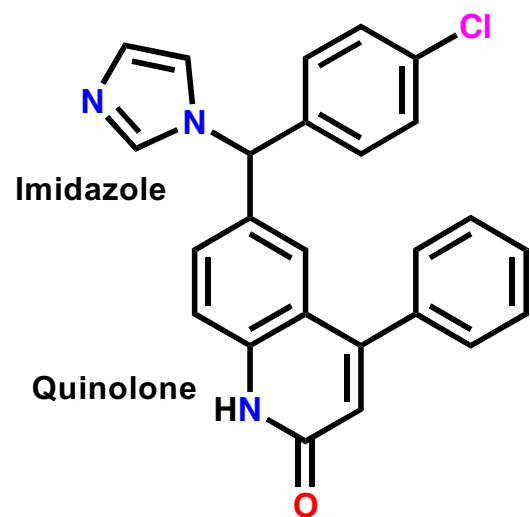
II; IC₅₀ 35 nM



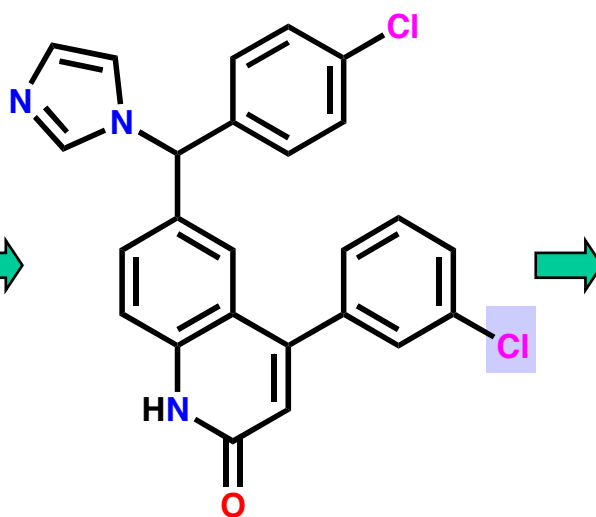
III; IC₅₀ 15 nM

- Estratégia – variação dos substituintes
- Atividade aumenta com introdução do substituinte *N*-metílico

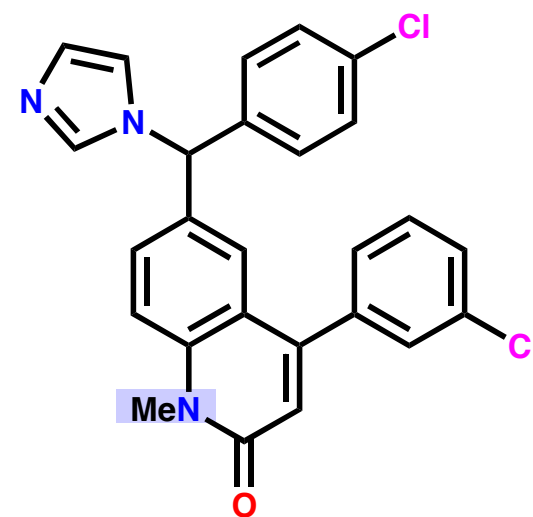
Desenvolvimento do Tipifarnibe



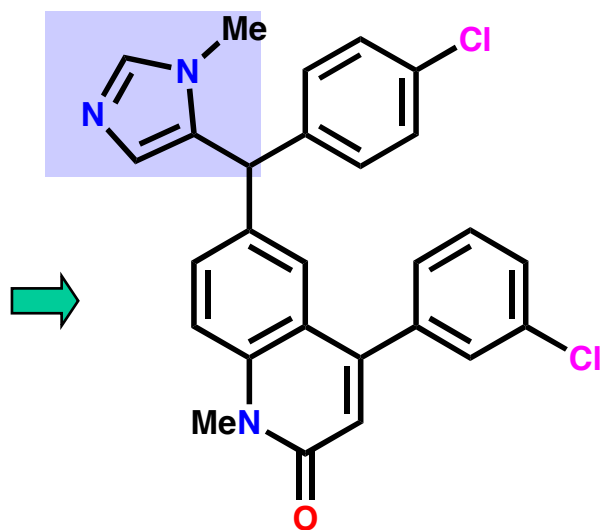
I; IC_{50} 180 nM



II; IC_{50} 35 nM



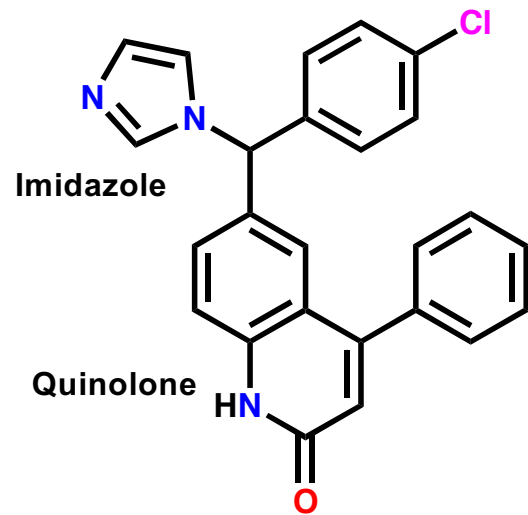
III; IC_{50} 15 nM



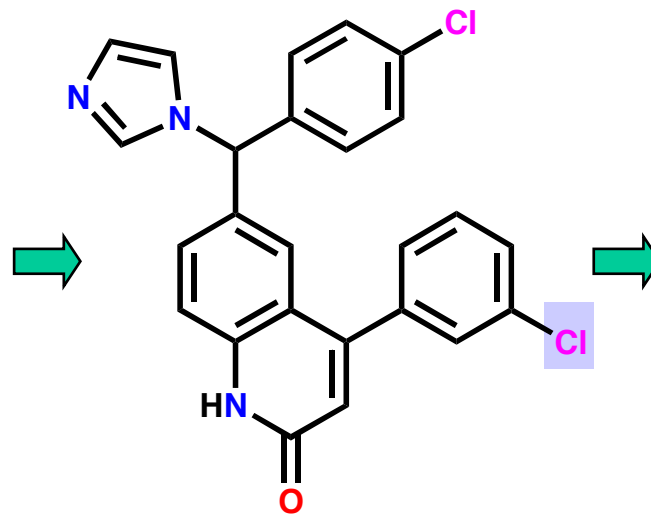
IV; IC_{50} 2.5 nM

- Estratégia – variação da substituição do anel
- Atividade aumenta

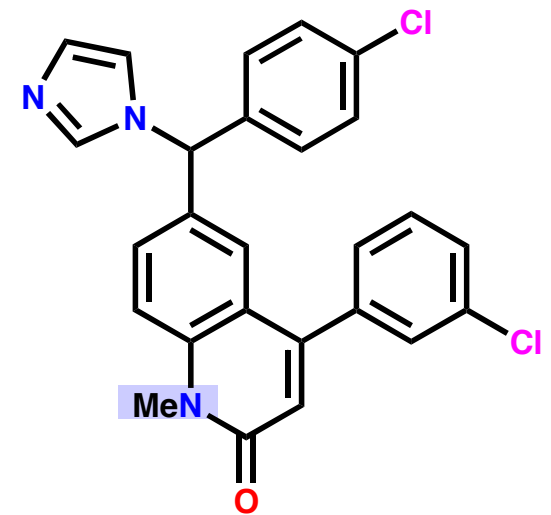
Desenvolvimento do Tipifarnibe



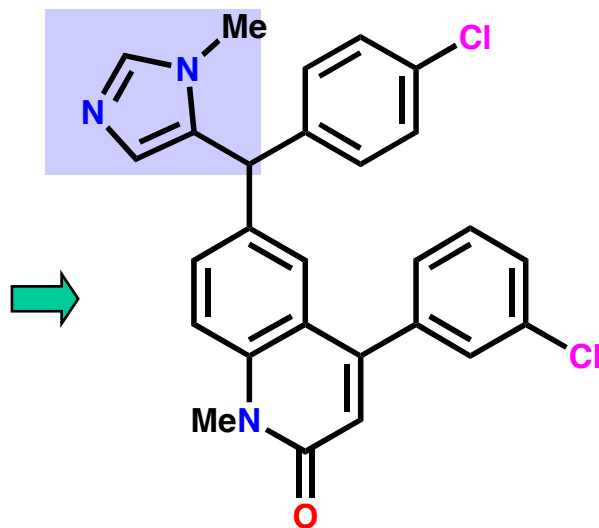
I; IC₅₀ 180 nM



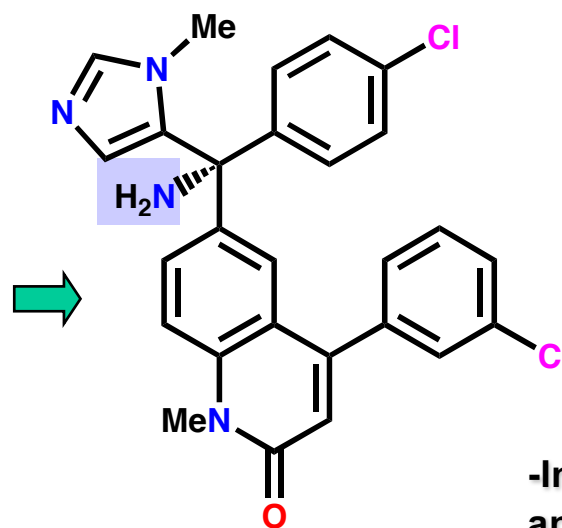
II; IC₅₀ 35 nM



III; IC₅₀ 15 nM



IV; IC₅₀ 2.5 nM



Tipifarnibe; IC₅₀ 0.6 nM

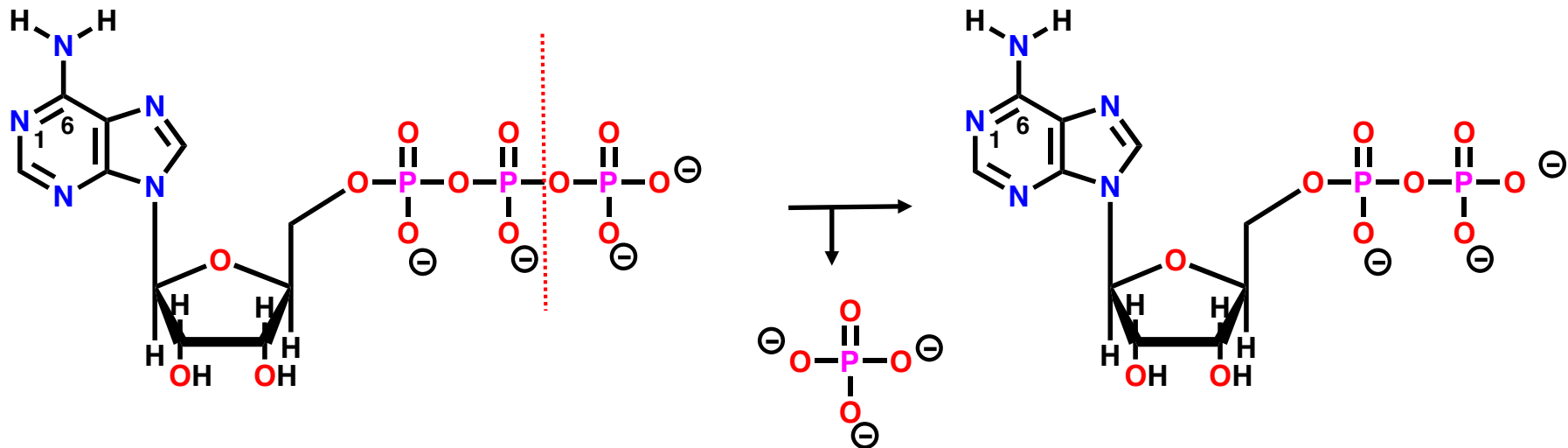
- Estratégia- extensão
- Grupo funcional extra
- Interações de ligação extra
- Atividade aumenta

-Inibidores FT: potencial ag. anticancerígenos

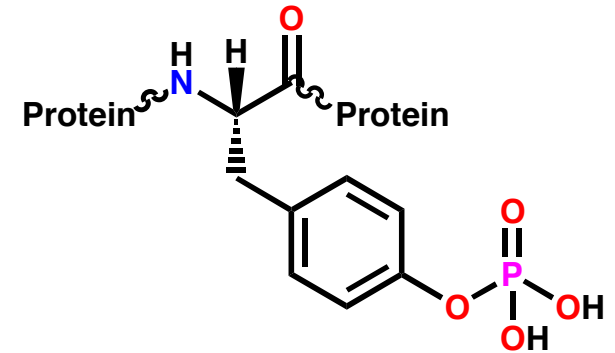
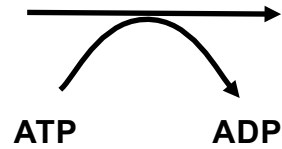
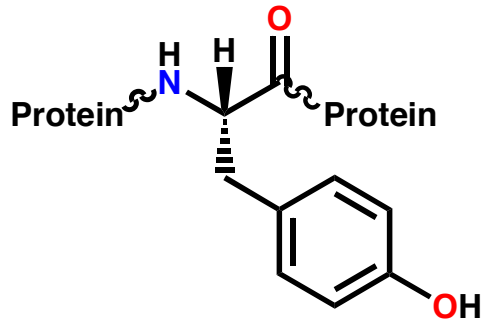
-Atividade não é necessariamente apenas devida à inibição da FT

Inibidores de Proteína quinases

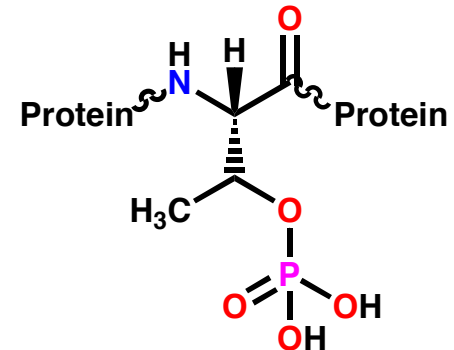
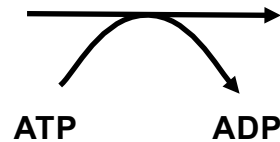
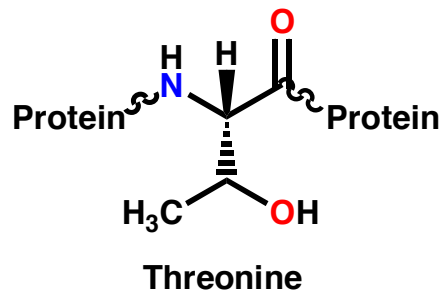
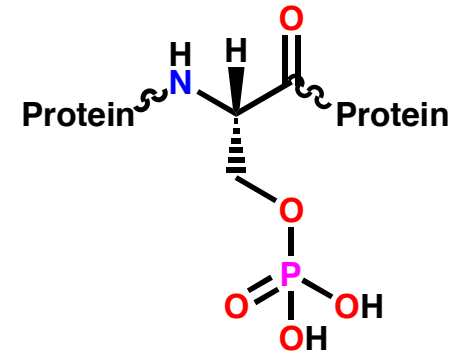
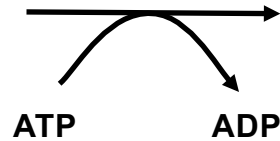
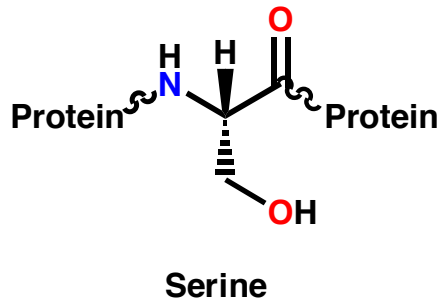
- Enzimas que catalisam reações de fosforilação em substratos proteicos
- 500-2000 proteínas quinases na célula
- Proteínas quinases estão presentes no citoplasma
- Receptores de Proteínas quinases – função dupla como receptor e enzima
- Super-expressão pode resultar em cancer
- Tirosina quinases, serina-treonina quinases e histidina quinases
- ATP usado como cofator enzimático – agente de fosforilação



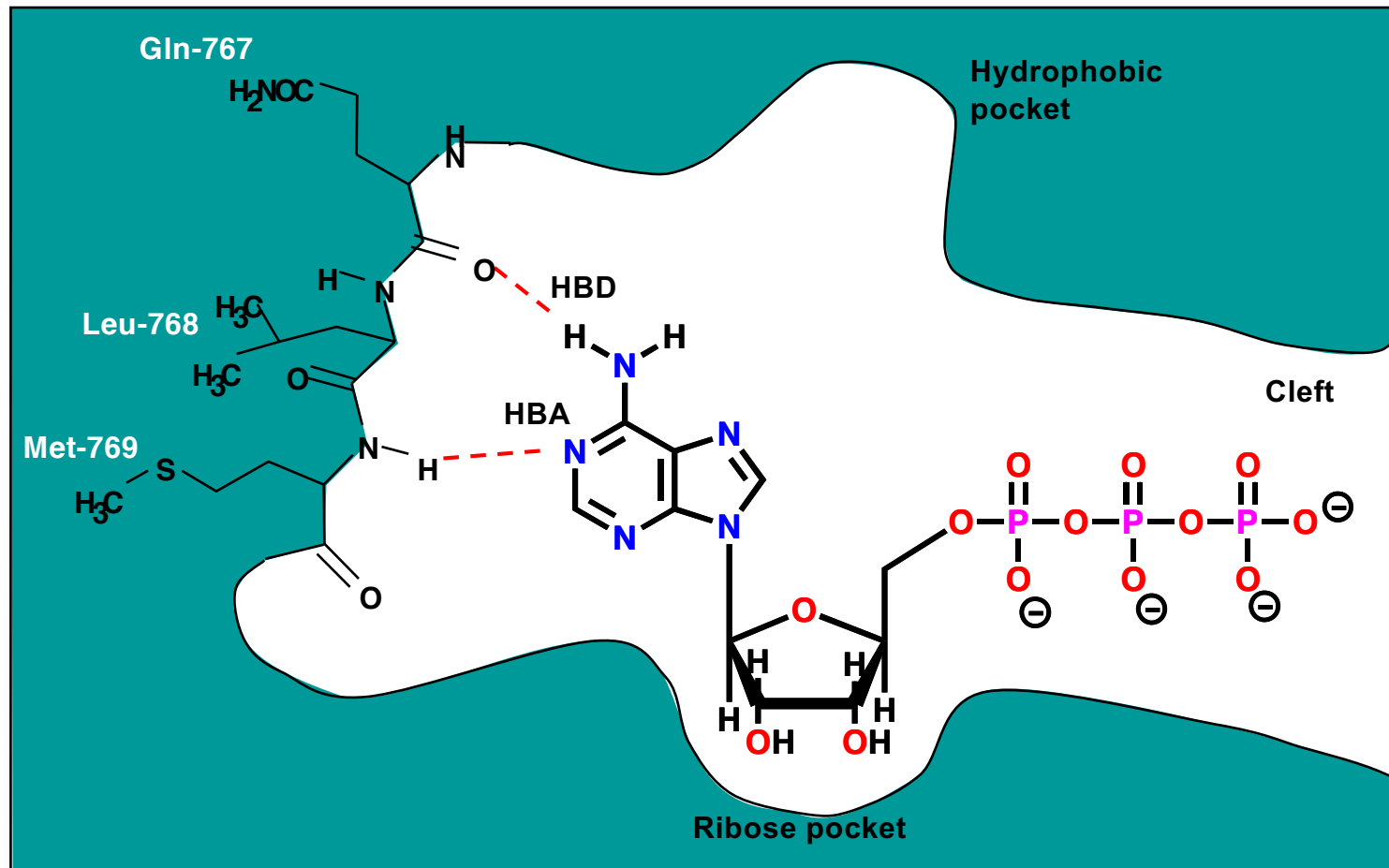
Tyrosine kinases



Serine-threonine kinases



ATP binding site



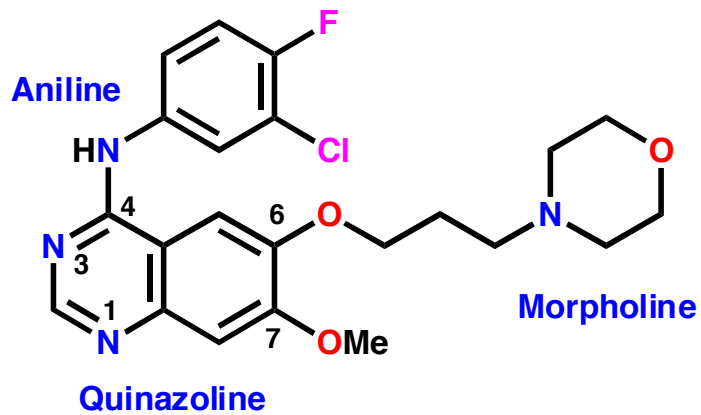
Inibidores de proteína quinase

Inibidores Tipo I

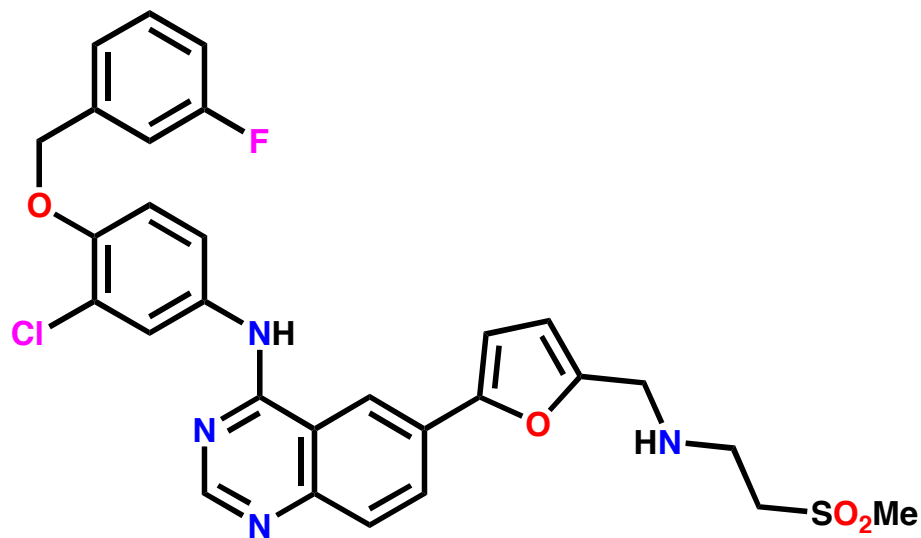
- atuam na conformação ativa da enzima
- ligam no sítio de interação do ATP e bloqueiam o acesso do ATP
- ex: gefitinibe, erlotinibe, SU11248 e seliciclibe

Inibidores Tipo II

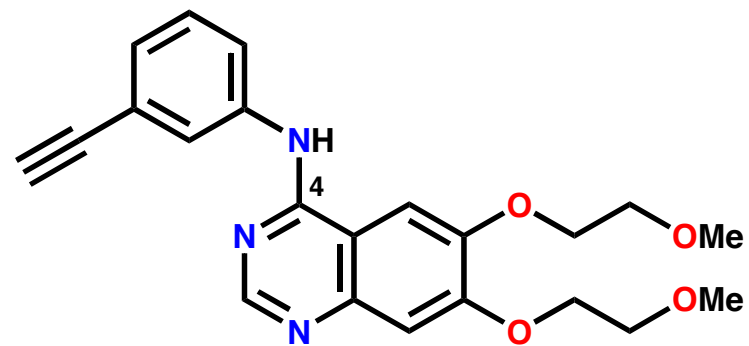
- atuam na conformação inativa da enzima
- ligam na enzima e estabilizam a conformação inativa
- provavelmente são mais seletivos
- ex: imatinibe, lapatinibe, sorafenibe e vatalanibe



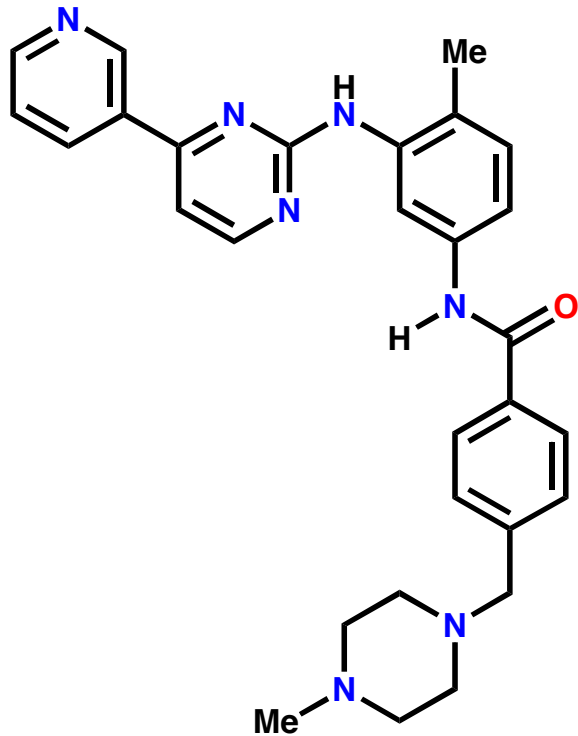
Gefitinibe (Iressa) – tipo I



Lapatinibe – tipo II

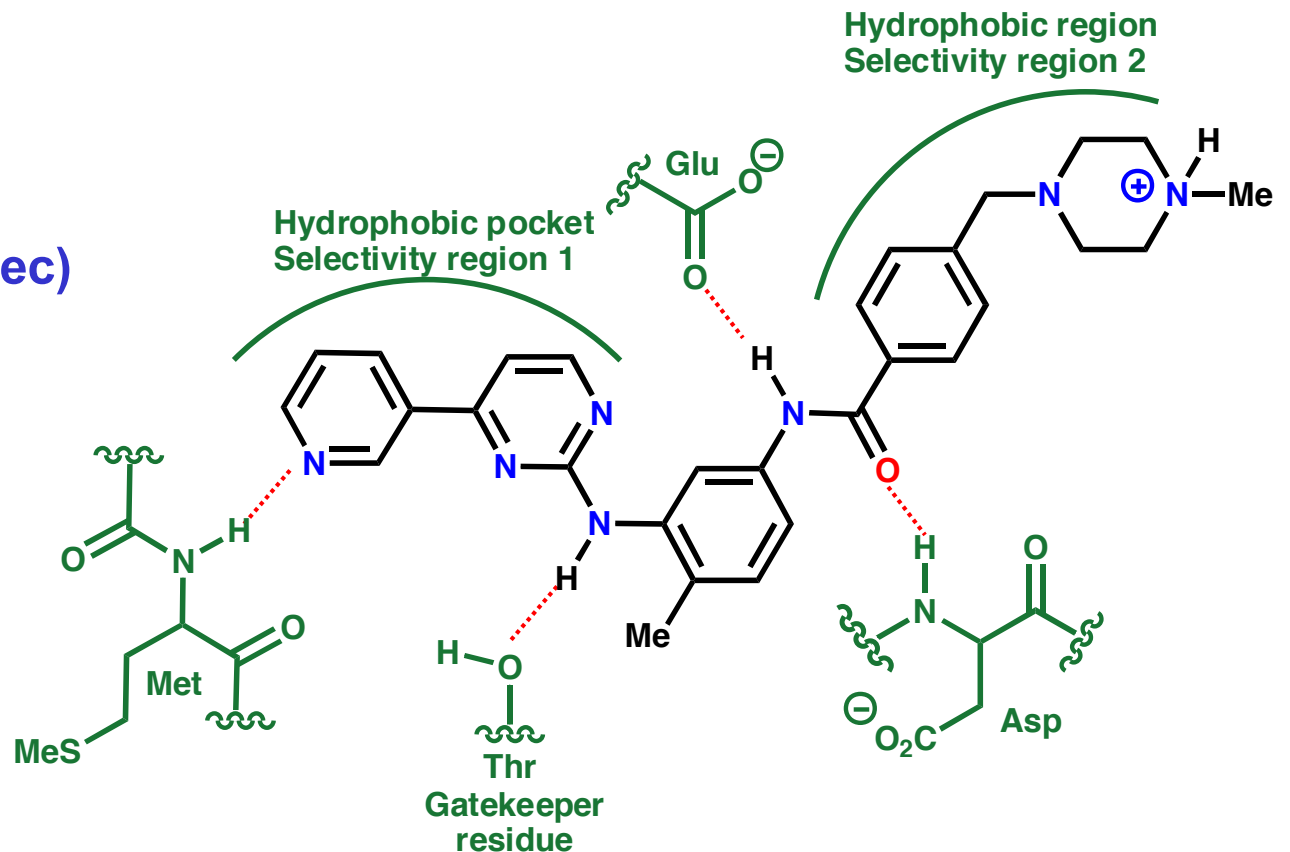


Erlotinibe (Tarceva) – tipo I
IC₅₀ 2 nM

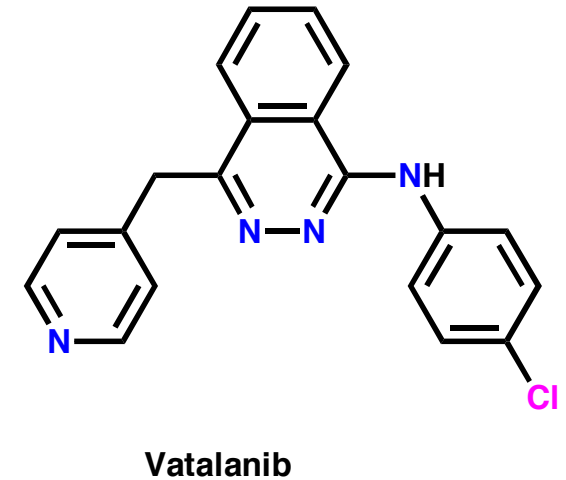
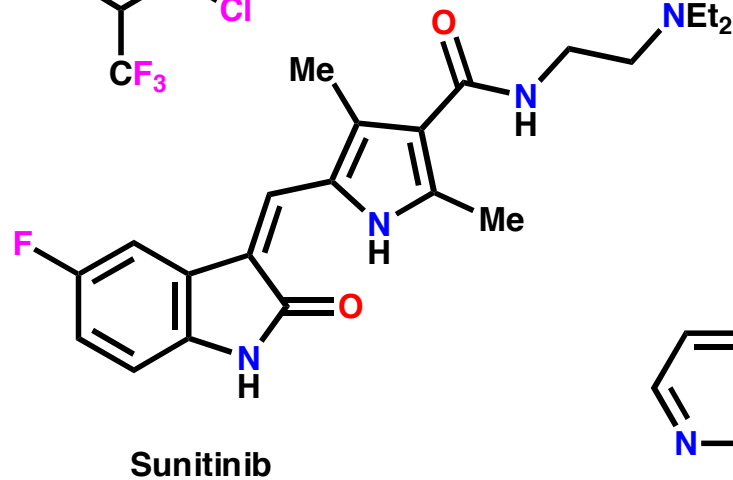
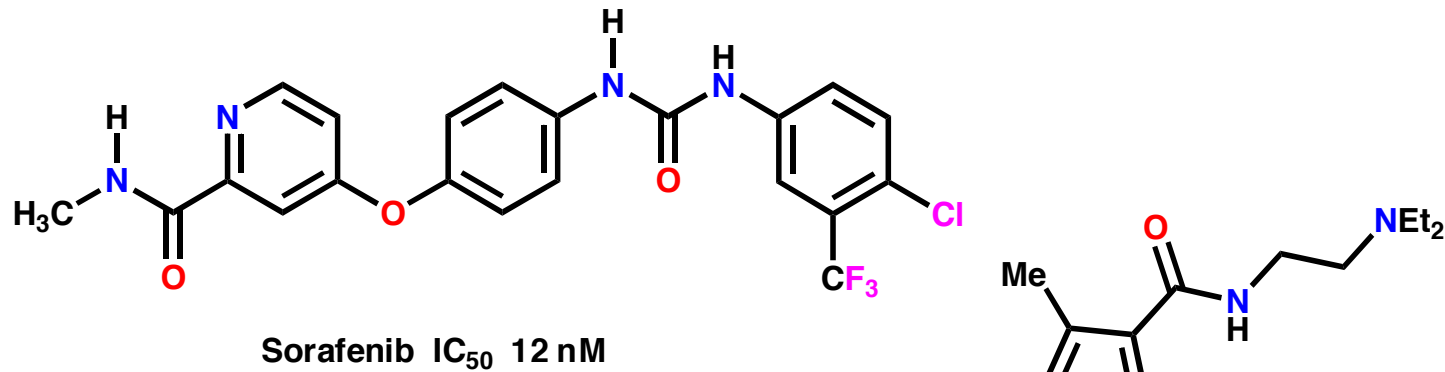


Imatinibe (Glivec ou Gleevec)
tipo II

- Primeiro inibidor a PK a chegar ao mercado (FDA: 2001)
- Seletivo para um híbrido tirosina kinase (Bcr-Abl)
- Bcr-Abl é ativa em certas células tumorais
- **Imatinibe**: indicação para tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) – **inovação terapêutica** (CombChem-HTS)



Inibidores receptor-multi-tirosina quinases



- Sorafenibe aprovado como inibidor de VEGF-R quinase
- Sunitinibe aprovado em 2006 - inibe VEGF-R, PDGF-R e receptor KIT quinases
- Vatalanibe em triagens clínicas