

Química Medicinal

Prof. Dr. Andrei Leitão

Exemplo - sunitinib

POLYPHARMACOLOGY IN DRUG DISCOVERY

Edited by

Jens-Uwe Peters

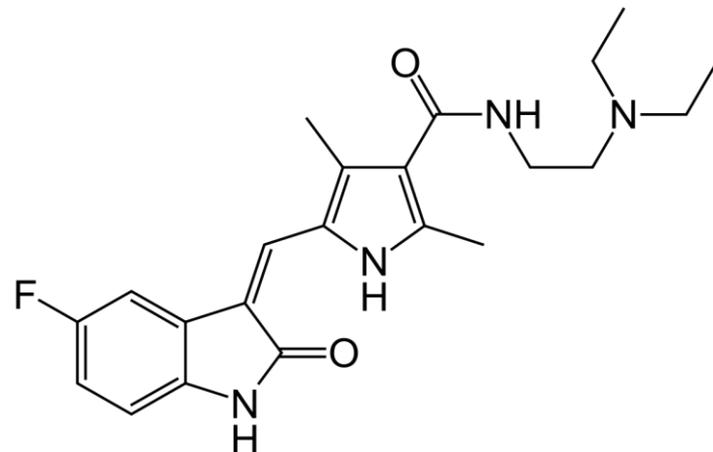
F. Hoffmann-La Roche Ltd. Basel, Switzerland

Copyright © 2012 by John Wiley & Sons, Inc.

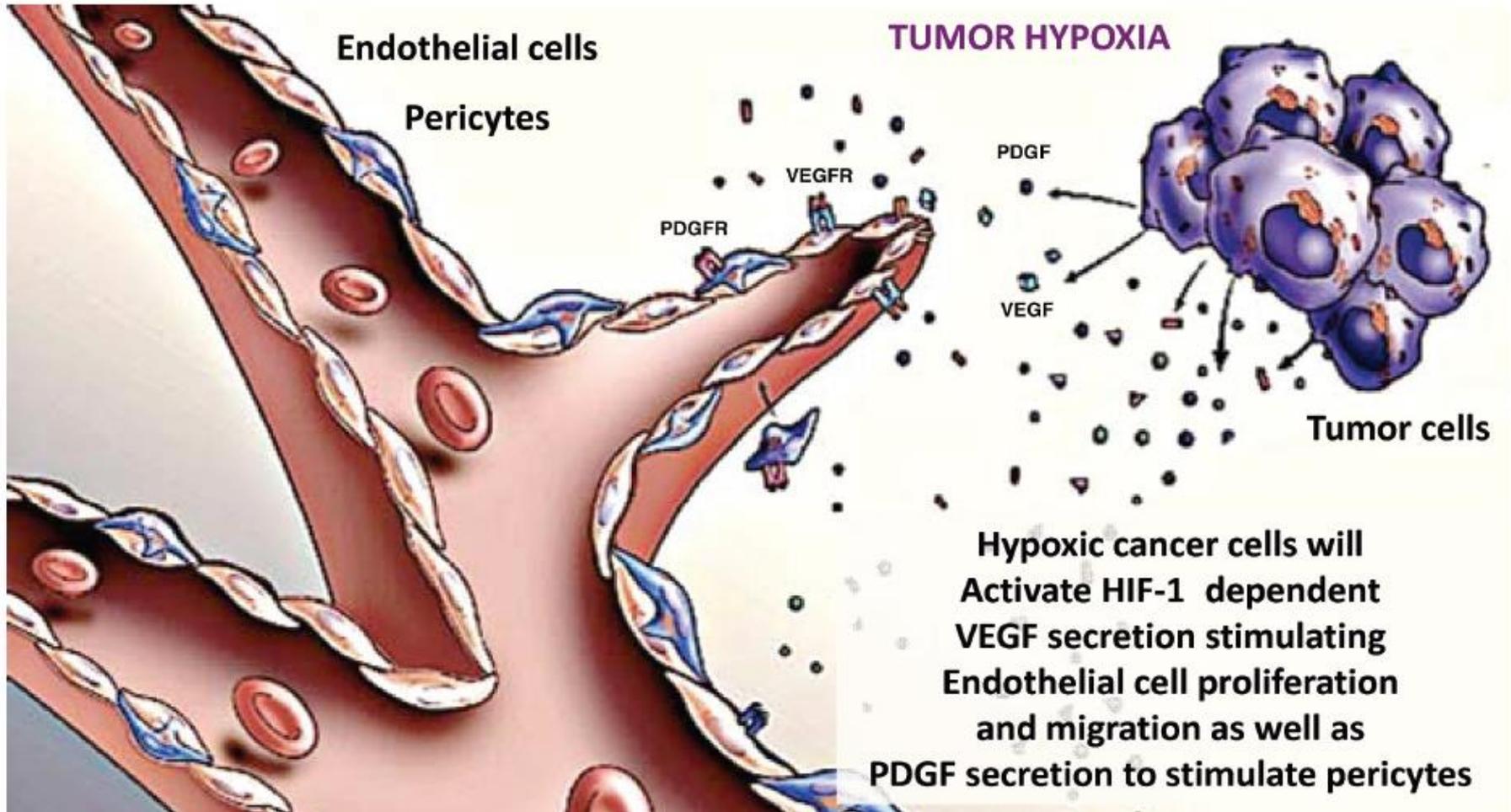
CHAPTER 16

Discovery of Sunitinib as a Multitarget Treatment of Cancer

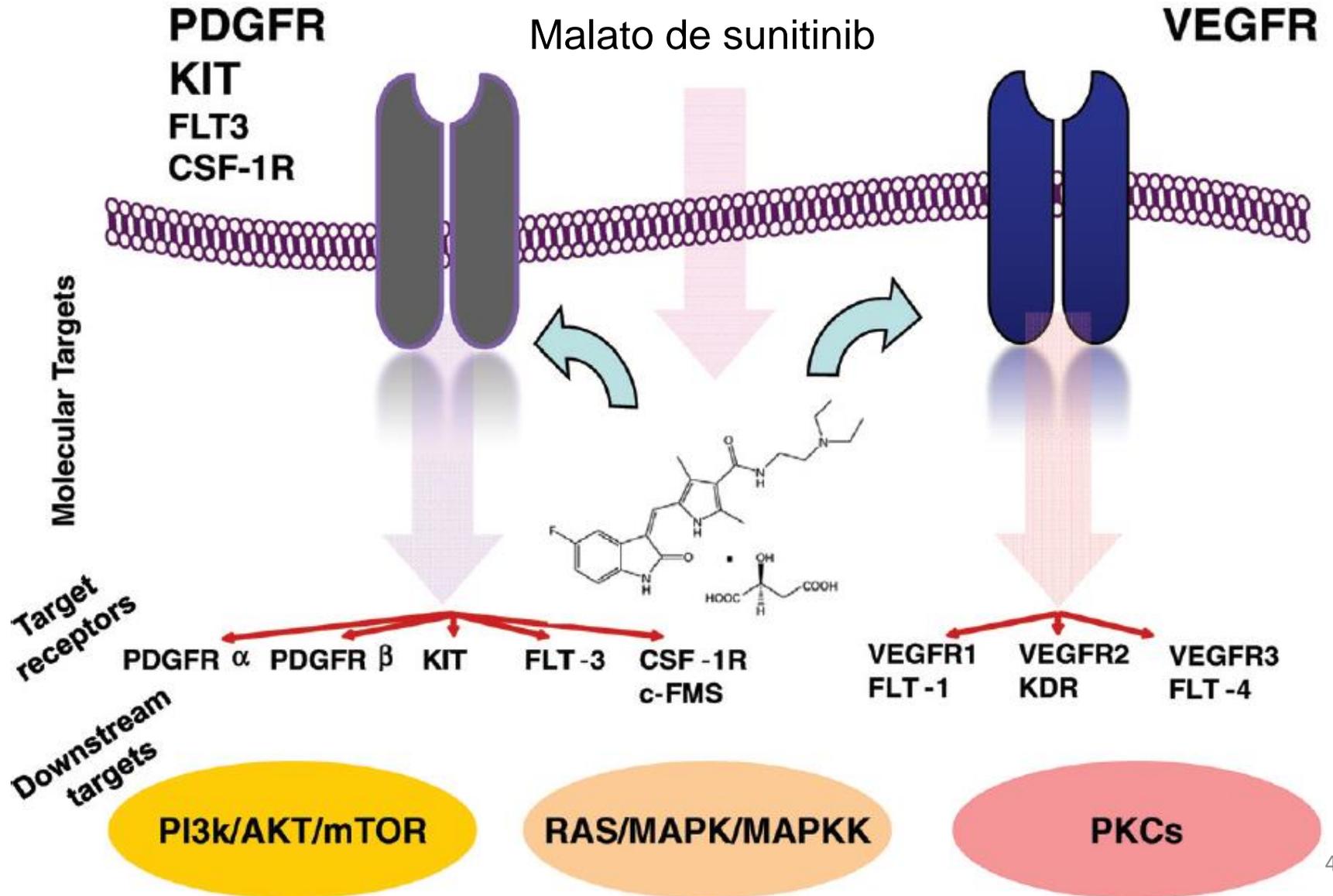
CATHERINE DELBALDO, CAMELIA COLICHI, MARIE-PAULE SABLIN,
CHANTAL DREYER, BERTRAND BILLEMONT, SANDRINE FAIVRE,
and ERIC RAYMOND



Hipóxia e angiogênese



Sunitinib – mecanismo de ação



Sunitinib – alvos e efeitos

Múltiplos alvos de ação determinados em ensaios bioquímicos e celulares:

Cellular Targets

Lymphangiogenesis (PDGFR)
 Pericyte recruitment (PDGFR β)
 Breast cancer (CSF-1R bone metastasis)
 Gene amplification (PDGFR β)
 Mutation (KIT, PDGFR β - GIST)
 Translocations (α + β CMML, PDGF β DFSP)
 Autocrine loops (PDGFR glioma)

Endothelial cell growth
 Endothelial cell migration
 Vascular permeability
 Lymphangiogenesis (VEGFR3)
 Tumor cell survival

Antitumor effects

**Direct effects
 on cancer cells**

Induction of *direct* cancer cell
 death

Cytotoxic effects

potential for
 tumor regressions

**Anti-angiogenic
 therapy**

inhibition of *new*
 blood vessel formation

cytostatic

growth delay/dormancy/
 slow tumor regression

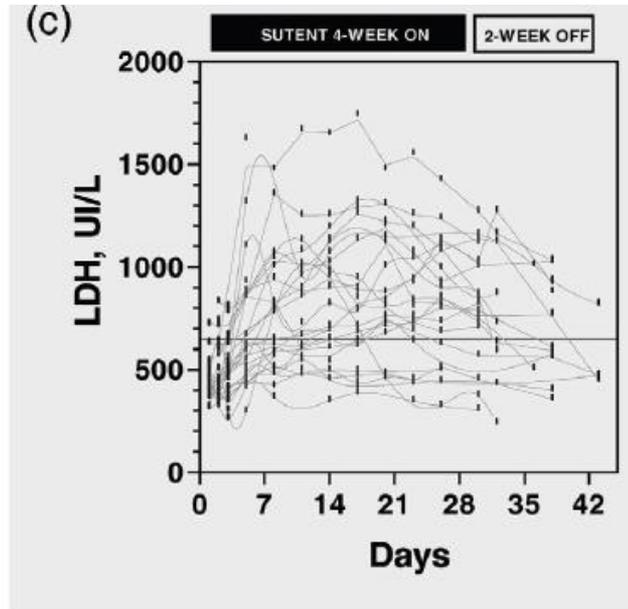
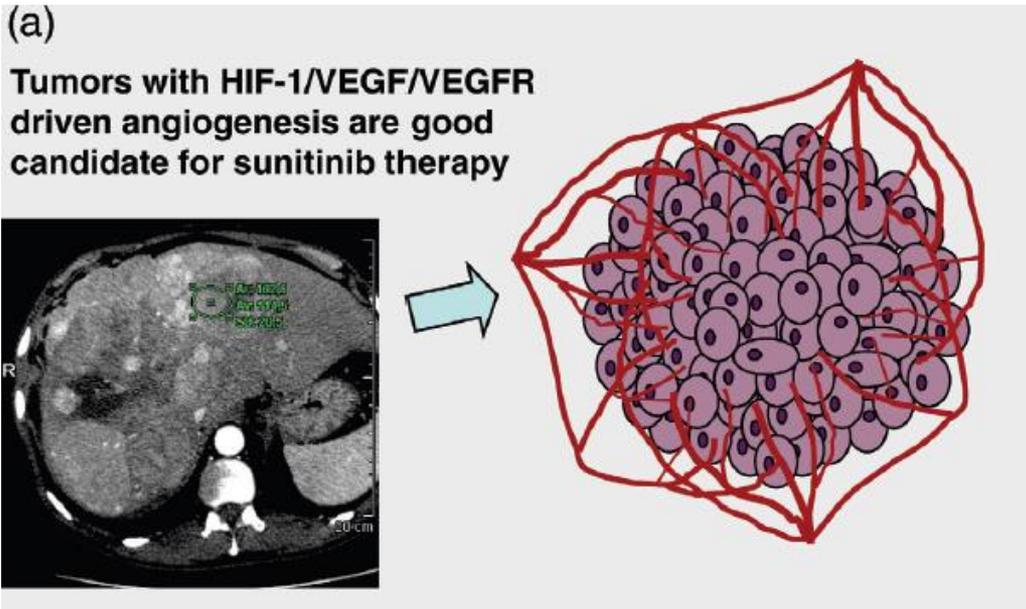
**Vascular
 targeting**

rapid destruction of *existing*
 tumor blood vessels

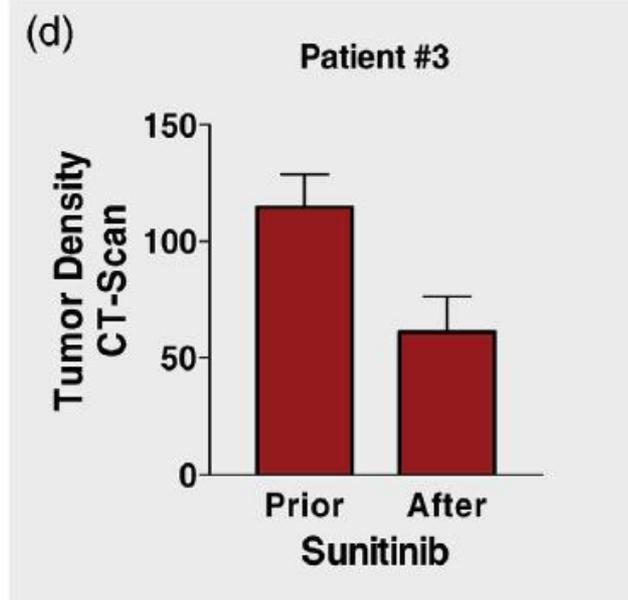
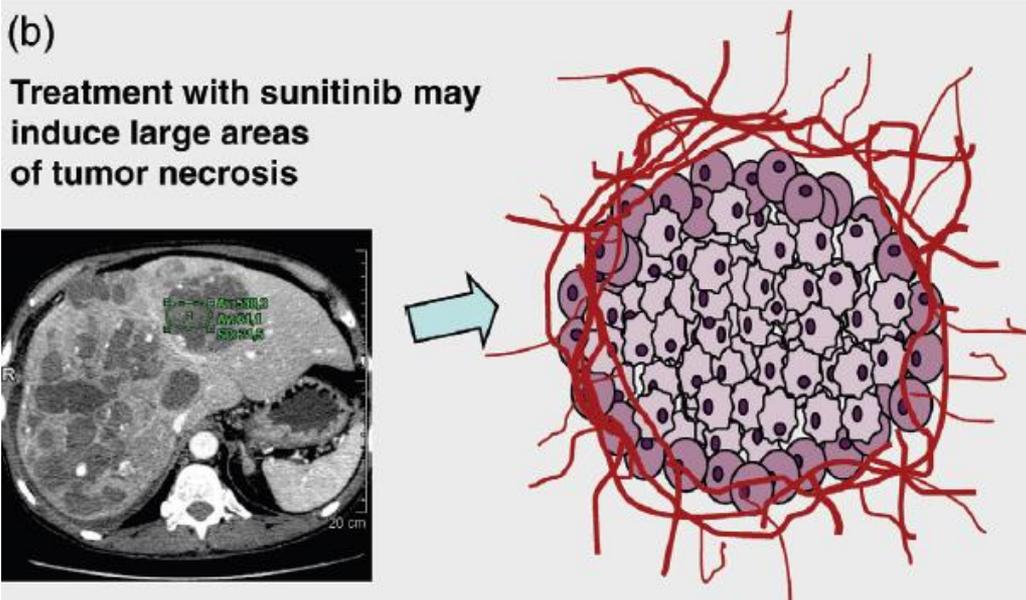
tumor cell *necrosis*

potential for acute
 tumor regressions

Efeito antiangiogênico em carcinoma hepatocelular



Hipóxia e Necrose



Necrose tumoral

Dados sobre o sunitinib

In vitro:

- Inibição da replicação de linhagens celulares por meio da inibição de VEGF, SCF e PDGF
- Indução da apoptose de células endoteliais da veia umbilical

In vivo:

- A potência antineoplásica é dose- e tempo-dependente em camundongos, com potente repressão da replicação de vários tumores xenográficos
- Metabolismo por citocromo P450 3A4, com formação de metabólito *N*-desetilado SU012662
- SU012662 é equitente ao composto parental nos ensaios bioquímicos com tirosina quinase e na proliferação celular, atuando em VEGFR, PDGFR e KIT
- SU012487 (metabólito *N*-oxidado) foi identificado somente em cachorro

Sunitinib – informações

In vivo:

- Excretado nas fezes em sua maior proporção (rato > 71%; macaco > 84%).
- Concentração plasmática de sunitinib para levar à inibição de PDGF β deve estar na faixa 50-100 ng/mL

Atividade tóxica:

- Depleção da medula óssea e efeitos no pâncreas de ratos e macacos
- Toxidez adrenal em ratos, com microhemorragias
- Aumento da pressão arterial em macacos e no intervalo QT em doses mais elevadas
- Inibição da fosforilação de FLT3 em células de blasto em humanos
- Estudo inicial envolvia administração contínua, mas as autoridades de saúde requeriram o estudo 4-semanas de administração/2-semanas de intervalo por causa dos efeitos na medula marrom e toxicidade adrenal observado nos animais