

Contribuição dos autores: DFS coleta, análise dos dados e elaboração do manuscrito. IQMP orientação do projeto, delineamento do estudo e elaboração do manuscrito.

Agradecimento: Agradecemos à Coordenação do Curso de Biomedicina da Faculdade Internacional da Paraíba pelo apoio logístico para realização do presente trabalho.

Contato para correspondência:
Itácio Queiroz de Mello Padilha

E-mail:
itacio.padilha@animaeducacao.com.br

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Não há

Recebido: 17/12/2020
Aprovado: 17/01/2023



Avaliação *in silico* de propriedades farmacocinéticas de compostos antileucêmicos publicados por periódicos científicos

In silico evaluation of pharmacokinetic properties of antileukemic compounds published by scientific journals

Daniella Felix Silva¹; Itácio Queiroz de Mello Padilha¹

RESUMO

Introdução: O desenvolvimento de novas drogas anticâncer envolve laboriosas etapas de testes *in vitro*, avaliações das propriedades farmacocinética e testes *in vivo*. O uso de ferramentas *in silico*, ou seja, por simulação computacional, economiza tempo e esforço consideráveis, no desenvolvimento de drogas anticâncer, permitindo uma maior probabilidade de sucesso clínico. **Objetivo:** Avaliar, *in silico*, as propriedades farmacocinéticas (ADMET) de compostos com potencial antileucêmico publicados na literatura científica. **Métodos:** A pesquisa de caráter bibliográfico foi conduzida nas bases de dados SciELO, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram listadas 11 publicações (12 moléculas) e o Etoposídeo (controle) para análise dos parâmetros farmacocinéticos por meio do *software* pkCSM. Os resultados obtidos foram analisados atribuindo-se pesos aos diferentes parâmetros avaliados pelo pkCSM. **Resultados:** Os compostos com melhor perfil foram TC1 (Derivados de Orto-quinonas) e DHA (Dihidroartemisinina), apresentando melhores propriedades farmacocinéticas que o Etoposídeo; uma droga já utilizada no tratamento do câncer. Contudo, tais compostos ainda apresentam importantes características farmacocinéticas indesejáveis como solubilidade e toxicidade. **Conclusão:** Ao avaliar as propriedades farmacocinéticas (ADMET) dos compostos em estudo, mostra-se a importância das análises de triagem de moléculas e seus derivados bioativos como uma etapa inicial na busca por novos medicamentos. As avaliações *in silico* realizadas antes e durante os ensaios *in vitro* podem economizar recursos e tempo na busca por novos fármacos.

Palavras-chave: Antineoplásicos; Ações Farmacológicas; Simulação por Computador; Ações e Usos de Compostos Químicos.

ABSTRACT

Introduction: The development of new anticancer drugs comprises hard-working steps of *in vitro* testing; evaluation of pharmacokinetic properties and *in vivo* testing. The use of *in silico* tools, i.e. by computer simulation, can save considerable time and effort in anticancer drug development, allowing a higher probability of clinical success. **Objective:** To evaluate, *in silico*, the pharmacokinetic properties (ADMET) of compounds with antileukemic potential published in the scientific literature. **Methods:** A literature search was conducted on SciELO, PubMed and Virtual Health Library (VHL) databases. Eleven publications (12 molecules) and Etoposide (control) were listed for analysis of pharmacokinetic parameters using the pkCSM software. The results obtained were analyzed by assigning weights according to scores of the different parameters evaluated by pkCSM. **Results:** The compounds with the best profile were TC1 (Ortho-Qinone derivatives) and DHA (Dihydroartemisinin), showing better pharmacokinetic properties than Etoposide; a drug already used in cancer treatment. However, such compounds still exhibit important undesirable pharmacokinetic characteristics such as solubility and toxicity. **Conclusion:** Evaluating the pharmacokinetic properties (ADMET) of the compounds under study shows the importance of screening analyses of molecules as well as their bioactive derivatives as an initial step in the search for new drugs. *In silico* assessments performed before and during *in vitro* assays can save resources and time in the search for new drugs.

Keywords: Antineoplastic Agents; Pharmacologic Actions; Computer Simulation; Chemical Actions and Uses.

INTRODUÇÃO

O processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos é complexo, longo e de alto custo, tendo suas raízes profundamente ligadas às inovações científicas e tecnológicas¹. Os avanços expressivos da Química, Biologia e a melhor

compreensão de vias bioquímicas, alvos moleculares e de mecanismos que levam ao aparecimento e desenvolvimento de doenças, tornaram possível a descoberta de inovações terapêuticas notáveis, proporcionando melhorias significativas na qualidade de vida das diversas populações do mundo¹.

O desenvolvimento de fármacos contempla os estudos farmacocinéticos, os quais abrangem os processos de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET), ou seja, “o que o organismo faz com o fármaco”. Adicionalmente, a farmacodinâmica está relacionada com a interação do fármaco com o seu alvo (receptor, enzimas etc.) e a consequente produção do efeito terapêutico, e pode ser entendida como “o que o fármaco faz no organismo”².

Neste sentido, a previsão dos processos de ADMET logo nos estágios iniciais da pesquisa é de extrema importância. A otimização destas propriedades, por meio de modificações moleculares de compostos promissores, é essencial na seleção de compostos candidatos com maiores probabilidades de não serem abandonados, mais adiante, na fase clínica. O fracasso na fase clínica representa grandes perdas de tempo e investimento².

O parâmetro farmacocinético de absorção trata da velocidade e da eficiência da absorção, que dependem do ambiente onde o fármaco é absorvido, das suas características químicas e da via de administração (o que influencia sua biodisponibilidade)³. Uma vez administrada e absorvida, a droga é distribuída, isto é, transportada pelo sangue e outros fluidos aos tecidos do corpo. Apesar de ser um todo funcional, o organismo divide-se em diferentes compartimentos, bem delimitados pelas membranas biológicas. No estudo da distribuição, procuramos conhecer os fatores que condicionam este movimento da droga de um compartimento para outro².

Já o metabolismo de fármacos compreende o conjunto de reações enzimáticas que convertem os fármacos em metabólitos de polaridade crescente para que sejam excretados pela urina. O metabolismo desempenha, assim, um importante papel na eliminação de fármacos e impede que estes compostos permaneçam por tempo indefinido no nosso organismo². O rim é o órgão mais importante para a excreção dos fármacos e seus metabólitos. O transportador de cátions orgânicos (OCT2) é expresso nos rins; e promove o transporte de cátions do sangue; para dentro das células do túbulo proximal, que representa o primeiro estágio no processo de secreção renal³.

Tais propriedades farmacocinéticas de compostos podem ser avaliadas com auxílio de programas *on-line* como o pkCSM⁴, que avalia as características das cinco principais classes de propriedades farmacocinéticas (ADMET) por meio de uma plataforma integrada para prever resultados farmacocinéticos e toxicológicos usando assinaturas baseadas em grafos. Estes, por sua vez, são uma representação matemática de entidades químicas. Juntamente com dados experimentais sobre propriedades particulares de interesse, tais descritores podem então serem usados para construção de modelos preditivos precisos por meio de algoritmos de aprendizado de máquina⁴.

A busca por novos medicamentos faz uso de uma imensa triagem de moléculas, das quais as que apresentam propriedades farmacocinéticas e de segurança indesejadas são prontamente descartadas. As abordagens computacionais podem ajudar a diminuir os custos e acelerar a realização dessa triagem molecular⁴. A busca por fármacos que auxiliem o combate a diversas enfermidades, a exemplo do câncer, é um trabalho constante dos pesquisadores em todo mundo.

O câncer é uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo e o número de casos de câncer tem aumentado gradualmente⁴. O principal problema do tratamento do câncer é a recorrência do tumor e os efeitos colaterais de medicamentos quimioterápicos. Portanto, existe uma demanda potencial para o desenvolvimento de novos e eficazes medicamentos anticâncer⁵. De fato, a indústria farmacêutica precisa avaliar uma grande quantidade de candidatos em estudos

pré-clínicos e clínicos devido à toxicidade ou atraso das propriedades farmacocinéticas ideais, resultando em altos custos e prazos maiores para o processo de descoberta de drogas⁶. Além disso, pesquisas nacionais e internacionais apresentam diferentes moléculas candidatas a fármacos anticâncer sem apresentar seus perfis farmacocinéticos nas etapas iniciais de triagem. Mesmo apresentando atividade anticâncer adequada, uma molécula candidata pode não apresentar propriedades fundamentais para se tornar um fármaco⁶.

A avaliação de moléculas candidatas a droga anticâncer por meio do estudo das propriedades farmacocinéticas (ADMET), utilizando-se ferramentas *in silico*, ou seja, por simulação computacional, permite a economia de tempo e esforço. Consideráveis no desenvolvimento de drogas anticâncer, permitindo uma maior probabilidade de sucesso clínico. Diante desse contexto, o presente artigo tem como objetivo avaliar as propriedades farmacocinéticas (ADMET) de diferentes moléculas candidatas com potencial antileucêmico, publicadas recentemente na literatura científica, utilizando-se o *software* pkCSM.

MÉTODOS

Obtenção de compostos com atividade antileucêmica

A obtenção de diferentes moléculas candidatas com potencial antileucêmico foi realizada a partir do método de pesquisa bibliográfica integrativa. Foi realizado levantamento de referências teóricas publicadas na forma de artigos científicos nas plataformas SciELO, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). O período limite das publicações foi entre janeiro de 2019 e setembro de 2020, utilizando-se os descritores: “*molecule*”, “*anticancer*” e “*humanleukemicells*”. Foram adotados como critérios de inclusão pesquisas clássicas disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol e que abordassem o estudo de moléculas com potencial anticâncer. Foram excluídos artigos que não publicaram a imagem da molécula em estudo, artigos de revisão, ensaios clínicos, artigos com avaliação de anticorpos, artigos que não apresentaram dados de IC₅₀ (50% da concentração inibitória máxima), artigos com extratos vegetais e artigos com pesquisa com células não humanas. A pesquisa encontrou 43 artigos no intervalo descrito anteriormente. Após aplicação dos critérios exclusão, 11 artigos foram selecionados para o presente estudo.

Avaliação das propriedades farmacocinéticas.

As moléculas candidatas selecionadas por meio da pesquisa bibliográfica tiveram sua estrutura molecular convertida em um código único, composto de letras e números em uma única linha contínua, que consiga guardar todas as informações sobre a estrutura e particularidades do composto (Código SMILES, Simplified Molecular Input LineEntrySpecification). A conversão em códigos SMILES foi realizada como auxílio da ferramenta SMILE Generator, disponível em: <http://www.cheminfo.org/flavor/malaria/Utilities/SMILES_generator__checker/index.html>.

O Código SMILE de cada molécula funcionou como arquivo de entrada para análise pelo *softwareon-line* pkCSM⁴, disponível em: <<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>>. Diferentes parâmetros foram avaliados dentro das seguintes classes de propriedades farmacocinéticas: absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade. Para avaliação dos resultados qualitativos e quantitativos gerados pelo *software* pkCSM, foram atribuídos pesos às propriedades avaliadas, a exemplo de menor peso (1) para absorção intestinal, considerando futuras drogas injetáveis, e maior peso (10) para aspectos como solubilidade e hepatotoxicidade. A atribuição

dos pesos foi aplicada com o auxílio do *software* LibreOffice Calc (Versão: 6.4.6.2) (Tabela Suplementar 1).

RESULTADOS

A triagem inicial de compostos com potencial anticâncer tem início com os testes *in vitro*. A Tabela 1 apresenta os 12 estudos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para esta Revisão Integrativa. Adicionalmente, foi incluída na análise o Etoposídeo, um derivado semissintético da podofilotoxina. A revisão bibliográfica apresenta resultados de diferentes estudos de citotoxicidade em linhagem celulares cancerígenas baseados nos valores de IC₅₀; os quais variaram entre 0,379 a 68,3 u M entre os diferentes tipos celulares avaliados (Tabela 1). Os ensaios de citotoxicidade contra a linhagem K562 mostram IC₅₀ mostram valores de 0,379 u M e 1,1-1,6 u M para TC1 (Derivados de Orto-quinonas) e DHA (Dihidroartemisinina), respectivamente. Apesar do alto potencial citotóxico, não há correlação direta entre os dados experimentais e os preditos.

Tabela 1. Artigos utilizados na avaliação *in silico* de propriedades farmacocinéticas de compostos antileucêmicos, publicados entre 2019 e 2020. Dados experimentais sobre avaliação da citotoxicidade das moléculas selecionadas sobre diferentes linhagens celulares em valores de IC₅₀.

Principal objetivo	Moléculas selecionada	Linhagem celular	IC ₅₀ (uM/24 horas)
Avaliar o efeito de conjugados de curcunina na maquinaria apoptótica de células cancerígenas	1	CCRF-CEM *	68,30 ⁵
Avaliar o potencial anticâncer de análogos de Didehidroepiandrosterona.	10L	CEM *	1,5 ⁷
Avaliar a síntese <i>in vitro</i> e citotoxicidade de novos 1,2,3-Triazol-5-yl-Fosfonatos	22	HL-60 [†]	9,7 [†]
Avaliar a inibição da proliferação de células leucêmicas pela regulação do metabolismo realizado pela Dihidroartemisinina(DHA)	DHA	K562 [‡]	1,1–2,6 [§]
Avaliar a citotoxicidade do terpenóideDavanona em linhagens celulares de leucemia mielóide aguda.	Davanona	AML-193 [¶]	12,5 ¹⁸
Avaliar a ação de um novo híbrido de δ-Lactona que induz apoptose em linhagem de HL-60.	DL-247	HL-60 [†]	1,15 ¹⁰
Avaliar as vias de morte celular induzida por K313 em linhagens celulares cancerígenas Nalm-6 e Daudi.	K313	Nalm-6 [†] Daudi [†]	3,4 ¹¹ 6,4
Avaliar a atividade antiproliferativa de derivados Hidrazida de ácidos N-substituídos de 5-Cloro-3-Metilisotiazol-4-Carboxil.	3	MV4-11 ^{**}	14,0 ⁹
Avaliar a citotoxicidade de novos análogos de Orto-quinonas indutores de apoptose.	TC1	K562 [‡]	0,379 ¹²
Avaliar a ação de pequenas moléculas que induzem diferenciação de megacariócitos e suprimem a leucemia por meio da ativação da via de sinalização PKCδ/ERK1/2 em células eritroleucêmicas.	KCR	HEL ^{††} K562 [‡]	3,18 ¹³ 5,92
Avaliar o potencial anticâncer de novos derivados de Faosfaerida A (PPA).	Etoposídeo (Controle)	K562 [‡] THP-1 [§]	8,47 ¹⁴ 0,83

Linhagens celulares: *Leucemia linfoblástica aguda; †Leucemia promielocítica aguda; ‡Leucemia mielóide crônica; ††Leucemia monocítica aguda; †††Leucemia aguda de Célula T; ††††Linfoma de Burkitt; †††††Leucemia mielomonocíticabifenotípica B; ††††††Leucemia Eritróide.

A partir dos dados estruturais publicados, as estruturas moleculares foram convertidas em códigos SMILES, que é um modo de representação de estruturas químicas somente com caracteres normais ASCII (*American Standard Code for Information Interchange*), composto de letras e números em uma única linha contínua que consiga guardar todas as informações sobre a estrutura e particularidades do composto (Tabela Suplementar 2). A conversão em código SMILES é essencial para análises farmacocinéticas; uma vez que é o arquivo de entrada para análise *on-line* pelo pkCSM, com o qual as características de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade foram preditas. Os resultados da análise das moléculas pelo pkCSM estão descritos na Tabela Suplementar 3. Para a análise integrada dos resultados qualitativos e quantitativos, foram atribuídos pesos aos parâmetros avaliados focando nas características mais importantes para uma nova droga com ação anticâncer (Tabela Suplementar 1). Dessa forma, foi possível ranquear as moléculas a partir dos parâmetros farmacocinéticos (Tabela 2). Os resultados mostram que duas moléculas se destacaram: TC1 e DHA. Apesar do Etoposídeo ser uma droga já utilizada no combate ao câncer, a partir dos parâmetros avaliados obteve a oitava posição entre as 13 moléculas avaliadas.

Tabela 2. Artigos utilizados na avaliação *in silico* de propriedades farmacocinéticas de compostos antileucêmicos, publicados entre 2019 e 2020. Ranqueamento das moléculas baseado na pontuação dos resultados obtidos pela análise do *software* pkCSM.

Posição	Molécula	Pontuação
1	TC1	120.873,2
2	DHA	120.619,1
3	3	113.211
4	1	110.116,6
5	K313	106.923
6	11C	106.849,3
7	22	102.017
8	Etoposídeo (Controle)	96.174
9	KCR	85.136
10	DDNO-1	77.350
11	Davanona	24.821,22
12	10L	17.487,14
13	DL-247	6.617,2

DISCUSSÃO

As pesquisas que envolvem a busca por novos candidatos a fármacos contra o câncer têm início com estudos *in vitro*, entre eles, estão os testes de citotoxicidade em linhagens normais e cancerígenas¹⁵. Todos os compostos avaliados apresentaram IC₅₀ sobre linhagens celulares cancerígenas igual ou inferior a 68,3 u M. Com a inclusão do Etoposídeo, uma droga introduzida no tratamento clínico e que tem tido uma participação muito importante no tratamento quimioterápico do câncer (sarcoma de Ewing, câncer de pulmão, câncer testicular, linfoma, leucemia não-linfocítica e glioblastoma multiforme)⁶, foi possível observar que os resultados foram tão melhores ou superiores aos encontrados com o uso de Etoposídeo, evidenciando o potencial citotóxico em células cancerígenas dos candidatos avaliados.

Os indicadores físico-químicos são usados durante o início do desenvolvimento de fármacos por fornecerem informações que se relacionam com as principais propriedades que afetam as funções biológicas¹². A ferramenta *on-line* pkCSM é utilizada para a predição da toxicidade de candidatos a fármacos a partir das propriedades

ADMET. Esta etapa é fundamental para prever se os potenciais fármacos apresentam os parâmetros adequados para a seleção de drogas, visando a administração no organismo humano. Por ser gratuito, não retém nenhuma informação enviada e fornece uma plataforma integrada capaz de avaliar de forma rápida propriedades farmacocinéticas e de toxicidade de candidatos a fármacos⁴.

Os aspectos de toxicidade de fármacos envolvem diferentes testes. Entre eles, o teste de Ames (potencial mutagênico); a dose tóxica em humanos em ensaios clínicos Fase I, e os estudos relacionados aos inibidores do canal de potássio codificado por hERG são importantes na aprovação do fármaco⁴⁻⁵. A partir da pontuação, os melhores potenciais farmacocinéticos foram obtidos pelas moléculas TC1 e DHA. TC1 faz parte de um grupo de novos análogos de Orto-quinonas indutores de apoptose¹⁶. DHA (Dihydroartemisinina) em combinação com piperquina é utilizada no tratamento da malária. Os derivados de DHA apresentam atividade anticâncer⁸.

O composto TC1 apresentou solubilidade próxima a encontrada no Etoposídeo, já DHA apresentou-se mais solúvel em água. As demais previsões de absorção e distribuição foram semelhantes às duas melhores moléculas, segundo o ranqueamento. DHA foi positivo para o teste de Ames, enquanto TC1 foi considerada hepatotóxica, resultado diferente ao encontrado com Etoposídeo, negativo em ambos os testes. DHA não foi considerado substrato para CYP3A4 e CYP1A2, já TC1 foi positivo para esses aspectos além de CYP2C19, mostrando facilidade para metabolização desse candidato a fármaco⁸⁻¹².

O teste de Ames caracteriza-se pelo uso de linhagens indicadoras de *Salmonella typhimutium*, sensíveis às substâncias capazes de induzir diferentes tipos de mutação. Na presença de agentes mutagênicos, estas linhagens reverterem seu caráter de auxotrofia para a síntese de histidina e passam a formar colônias em um meio desprovido deste aminoácido⁷. Desta forma, por meio da contagem de colônias por placa, é possível estabelecer a ação mutagênica de um composto em função da sua concentração⁷. O único composto avaliado com resultado positivo para o teste de Ames foi o DHA. O modelo preditivo do pkSCM é baseado em resultados experimentais de mais de oito mil compostos. De fato, para atuar como um composto antileucêmico; DHA deve passar por maiores avaliações ou até modificações racionais da sua estrutura, criando derivados com uma menor capacidade mutagênica¹³.

A máxima dose tolerada em humanos é um parâmetro importante na Fase I de testes clínicos, os quais são baseados em extrapolação de dados obtidos com animais. Para um determinado composto, a máxima dose tolerada em humanos menor que log de 0,477 (mg/kg/dia) é considerada baixa, enquanto valores acima deste são considerados altos. Os compostos mais bem ranqueados apresentam máxima dose tolerada em humanos consideradas altas¹¹.

Danos no fígado causados por medicamentos é uma grande preocupação durante o desenvolvimento de novas drogas. O modelo preditivo de hepatotoxicidade do pkCSM utiliza os efeitos colaterais associados ao fígado de 531 compostos avaliados em humanos. Um composto é considerado hepatotóxico quando é predito pelos mesmos eventos patológico ou fisiológico associados ao funcionamento do fígado. Entre os compostos avaliados mais bem ranqueados; TC1, 1 e K313 foram positivos para o teste de hepatotoxicidade. As pesquisas que envolvem estes compostos devem avaliar a dose hepatotóxica máxima, bem como, derivados menos tóxicos¹⁷.

O desenvolvimento de medicamentos requer em média 13 anos de pesquisas. Além do projeto e da produção, é necessário

examinar a eficácia, a toxicidade e os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos da droga em estudos baseados em células e animais¹¹. Os resultados obtidos mostram a importância das análises do potencial farmacocinético durante a triagem de moléculas e seus derivados bioativos. As avaliações *in silico* realizadas antes e durante os ensaios *in vitro* podem economizar recursos e tempo na busca por novos fármacos¹⁷⁻¹⁸.

CONCLUSÃO

A busca por novos fármacos com potencial antileucêmico é de extrema importância e tem início com os testes *in vitro*. A triagem de candidatos pode estar atrelada à análise *in silico* das propriedades farmacocinéticas. As moléculas escolhidas para a presente análise apresentam alto potencial citotóxico em linhagens celulares leucêmicas, mas apresentaram perfis farmacocinéticos preditos variados. Os resultados mostram que mesmo os compostos mais bem avaliados apresentam propriedades que podem ser melhoradas, utilizando metodologias de desenho racional de drogas, nas quais modificações subsequentes podem ser realizadas para aprimorar a molécula ligante e torná-la mais específica para um determinado alvo, incrementando suas características farmacológicas. As triagens e análises virtuais das propriedades farmacocinéticas dos compostos avaliados podem aumentar a probabilidade de sucesso nos ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS

- Guido R, Andricopulo A, Oliva G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. *Estud Av [periódico na Internet]*. 2010 [acesso em 2020 mar 16];24(70):81–98. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142010000300006>
- Pereira DG. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. *Quim Nova [periódico na Internet]*. 2007 [acesso em 2020 mar 16]; 30(1):171–7. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000100029>
- Costa ACC. Disposição cinética e excreção renal da gabapentina: o papel dos transportadores para cátions orgânicos e o efeito do controle glicêmico em pacientes com dor neuropática [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2019.
- Pires DE, Blundell TL, Ascher DB. Pkscm: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J Med Chem [periódico na Internet]*. 2015 [acesso em 2020 jan 13]; 58(9):4066–72. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Seghetti F, Martino RM, Catanzaro E, Bisi A, Gobbi S, Rampa A, et al. Curcumin-1,2,3-triazole conjugation for targeting the cancer apoptosis machinery. *Molecules [periódico na Internet]*. 2020 [acesso em 2020 mar 27]; 25(1):3066. DOI: [10.3390/molecules25133066](https://doi.org/10.3390/molecules25133066)
- Kinch MSA, Haynesworth A, Kinch SL, Hoyer D. An overview of FDA-approved new molecular entities: 1827–2013. *DrugDiscov Today [periódico na Internet]*. 2014 [acesso em 2020 mar 16]; 19(8):1033–9. DOI: [10.1016/j.drudis.2014.03.018](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.03.018)
- Solum E, Liekens S, Hansen TV. Synthesis and biological evaluation of analogs of dihydroepiandrosterone as potential new anticancer agents. *Molecules [periódico na Internet]*. 2020 [acesso em 2020 ago 10]; 25(13):15–7. DOI: [10.3390/molecules25133052](https://doi.org/10.3390/molecules25133052)
- Gao P, Shen S, Li X, Liu D, Meng Y, Liu Y, et al. Dihydroartemisinin inhibits the proliferation of leukemia cells K562 by suppressing pkm2 and glut1 mediated aerobic glycolysis. *Drug Des DevelTher [periódico na Internet]*. 2020 [acesso em 2020 ago 10]; 14(1):2091–100. DOI: [10.2147/DDDT.S248872](https://doi.org/10.2147/DDDT.S248872)
- Jéskowiak I, Ryng S, Switalska M, Wietrzyk J, Bryndal I, Lis T, et al. The n'-substituted derivatives of 5-chloro-3-methylisothiazole-4-carboxylic acid hydrazide with antiproliferative activity. *Molecules [periódico na Internet]*. 2020 [acesso em 2020 ago 12]; 25(1):88. DOI: [10.3390/molecules25010088](https://doi.org/10.3390/molecules25010088)
- Gach-Janczak K, Drogosz-Stachowicz J, Długosz-Pokorska A, Jakubowski R, JANEKI T, Szymański J, et al. A new hybrid δ -lactone induces apoptosis and potentiates anticancer activity of taxol in HL-60 human leukemia cells. *Molecules [periódico na Internet]*. 2020 [acesso em 2020 ago 10]; 25(7):1479. DOI: [10.3390/molecules25071479](https://doi.org/10.3390/molecules25071479)
- Zhang Z, Zhou L, Xie N, Nice EC, Zhang T, Cui Y, et al. Overcoming cancer therapeutic bottleneck by drug repurposing. *Signal Transduct Target Ther [periódico na Internet]*. 2020 [acesso em 2020 ago 12];5:113. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-00213-8>
- Li SY, Sun ZK, Zeng XY, Zhang Y, Wang ML, Hu SC, et al. Potent Cytotoxicity of novel l-shaped ortho-quinone analogs through inducing apoptosis sheng-you. *Molecules [periódico na Internet]*. 2019 [acesso em 2020 ago 13]; 24(22):4138. DOI: [10.3390/molecules24224138](https://doi.org/10.3390/molecules24224138)
- Yang J, Qiu J, Hu Y, Zhang Y, Chen L, Long Q, et al. A natural small molecule induces megakaryocytic differentiation and suppresses leukemogenesis through activation of PKC δ /ERK1/2 signaling pathway in erythroleukemia cells. *BiomedPharmacother [periódico na Internet]*. 2019 [acesso em 2020 ago 10];118:109265. DOI: [10.1016/j.biopha.2019.109265](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109265)

14. Abzianidze V, Belyukov P, Zakharenkova S, Moiseeva N, Mejia J, Holder A, et al. Synthesis and biological evaluation of phaeosphaeride derivatives as antitumor agents. *Molecules* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 ago 10];23(11):3048. DOI: 10.3390/molecules23113043
15. Andrade E, Bento A, Cavalli J, Oliveira S, Freitas C, Marcon R, et al. Non-clinical studies required for new drug development – Part I: Early in silico and in vitro studies, new target discovery and validation, proof of principles and robustness of animal studies. *Brazilian J Med Biol Res* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 ago 10];49(11):e5644. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20165644>
16. Li S, Sun Z, Zeng X, Zhang Y, Wang M, Hu SC, Song JR, et al. Potent cytotoxicity of novel I-shaped ortho-quinone analogs through inducing apoptosis. *Molecules* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 set 01];24(1):4138. DOI: 10.3390/molecules24224138
17. Silva FD, Alves F. Docking molecular para determinação de fármacos com maior afinidade aos alvos candidatos para o tratamento de adenocarcinoma gástrico. *Rev NBC* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 set 01];9(17):97-107. Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas/revistas-izabela/index.php/bio/article/view/1676>
18. Xiao Y, Deng T, Wang D. Davanone terpenoid inhibits cisplatin-resistant acute myeloid leukemia cancer cell growth by inducing caspase-dependent apoptosis, loss of mitochondrial membrane potential, inhibition of cell migration and invasion and targeting PI3K/AKT/MAPK signalling pathway. *J Buon* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 set 01];25(3):1607-13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32862611/>