

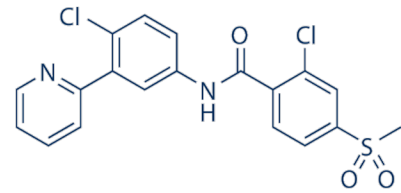
Vismodegib (Hedgehog/Smoothened抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SF6804-10mM	Vismodegib (Hedgehog/Smoothened抑制剂)	10mM×0.2ml
SF6804-5mg	Vismodegib (Hedgehog/Smoothened抑制剂)	5mg
SF6804-25mg	Vismodegib (Hedgehog/Smoothened抑制剂)	25mg

产品简介:

➤ 化学信息:

化学名	2-chloro-N-(4-chloro-3-pyridin-2-ylphenyl)-4-methylsulfonylbenzamide
简称	Vismodegib
别名	GDC0449, GDC-0449
中文名	N/A
化学式	C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃ S
分子量	421.3
CAS号	879085-55-9
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 84mg/ml; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入1.19ml DMSO, 或每4.21mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SF6804-10mM用DMSO配制。



➤ 生物信息:

产品描述	Vismodegib (GDC-0449)是一种新型有效的, 特异性hedgehog抑制剂, 无细胞试验中IC50为3nM, 也会抑制P-gp, IC50为3.0μM。				
信号通路	Stem Cells & Wnt; GPCR & G Protein				
靶点	Hedgehog	—	—	—	—
IC50	3nM	—	—	—	—
体外研究	GDC-0449有效抑制hedgehog通路, 是一种新型及特定合成的小分子抑制剂, IC50为3nM。GDC-0449作用于Hedgehog信号通路, 阻断Hedgehog配位体, 即细胞表面受体PTCH及SMO的活性, 从而阻断Hedgehog信号通路。在组织生长和修复方面, Hedgehog信号通路意义重大。Hedgehog通路信号的异常激活, 及不受控制的细胞增殖, 可能与Hedgehog配位体, 即细胞表面受体PTCH及SMO的突变有关。在体外, GDC-0449在不抑制胰脏细胞增殖的前提下阻止原代胰脏移植物的生长, 这项结果最近已经应用到临床。GDC-0449也抑制ABCG2、P-糖蛋白及和MDR有关联的重要MRP1 ABC载体。GDC-0449也阻断其他多种ABC载体。ABC载体属于一个膜蛋白家族, 它的过量表达和耐药性有关, 这也是治疗癌症的一个重大障碍。GDC-0449强抑制两种ABC载体, ABCG2/BCRP和ABCB1/P-糖蛋白, 也温和抑制ABCC1/MRP1。在ABCG2过量表达的HEK293细胞中, GDC-0449可以提高荧光ABCG2底物BODIPY-哌啶的保持力, 也可用米托蒽醌再次处理这些细胞, 产生抗肿瘤的ABCG2底物。实验使Madin-Darby犬的肾脏细胞中过量表达P糖蛋白或者MRP1, GDC-0449提高了钙黄绿素-AM的保持力, 然后载用秋水仙素处理这些细胞。另外, 用米托蒽醌、托泊替康、SN-38处理的过量表达ABCG2的人类非小细胞肺癌细胞NCI-H460/par和NCI-H460/MX20, 用GDC-0449再次处理。GDC-0449作用于ABCG2和Pgp的IC50值分别为1.4μM和3.0μM。GDC-0449改变细胞内Ca ²⁺ 平衡, 且作用于抗cisplatin的肺癌细胞, 抑制细胞生长。				
体内研究	GDC-0449已经用于治疗动物模型的髓母细胞瘤。GDC-0449 抑制原代胰脏移植瘤生长, 但是不抑制细胞增殖。GDC-0449按25mg/kg以上剂量口服给药髓母细胞瘤Ptc(+/-)异体移植瘤模型, 引起细胞衰退, 按92mg/kg剂量处理两种配位体依赖的结肠直肠癌模型D5123和1040830, 每天处理两次, 抑制肿瘤生长。分析Hh通路活性和PK/PD模型显示GDC-0449抑制Gli1, IC50值与GDC-0449作用于髓母细胞瘤和D5123模型的IC50值差不多(分别为0.165μM±11.5%和0.267μM±4.83%)。				
临床实验	N/A				
特征	N/A				

➤ 相关实验数据(此数据来自于公开文献, 碧云天并不保证其有效性):

酶活性检测实验

方法	N/A
----	-----

细胞实验	
细胞系	MDCKII细胞
浓度	20 μ M
处理时间	2小时
方法	MDCKII细胞按每孔 3×10^5 密度接种在24孔板中。培养液包含不同药物，实验组为50 μ M VP, 50 μ M 吡喹酮, 或者20 μ M GDC-0449溶解在DMSO中, 对照组只含有DMSO。然后加入非荧光的钙黄绿素-AM, 最终浓度达到1.0 μ M。然后在37°C温育2小时。细胞用含Ca ²⁺ , Mg ²⁺ 的Hank's平衡盐溶液buffer冲洗2次, 然后震荡1小时溶解在含0.01% Triton X-100的磷酸缓冲液中, 然后放在4°C下过夜。溶解的物质然后转移到96孔板上, 钙黄绿素引起的荧光信号用分光光度法定量。所有的实验操作需在暗中进行, 所有的读数用平均值 \pm SEM表示。

动物实验	
动物模型	Ptch(+/-)异体移植植物模型
配制	In 0.5% methyl-cellulose, 0.2% tween-80
剂量	25mg/kg, 92mg/kg
给药方式	口服

➤ 参考文献:

- 1.Scales SJ, et al. Trends Pharmacol Sci. 2009, 30(6), 303-312.
- 2.Zhang Y, et al. Neoplasia. 2009, 11(1), 96-101.
- 3.Tian F, et al. Anticancer Res. 2012, 32(1), 89-94.
- 4.Wong H, et al. Clin Cancer Res. 2011, 17(14), 4682-4692.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SF6804-10mM	Vismodegib (Hedgehog/Smoothened抑制剂)	10mM \times 0.2ml
SF6804-5mg	Vismodegib (Hedgehog/Smoothened抑制剂)	5mg
SF6804-25mg	Vismodegib (Hedgehog/Smoothened抑制剂)	25mg
—	说明书	1份

保存条件:

-20°C保存, 至少一年有效。5mg和25mg包装也可以室温保存, 至少6个月有效。如果溶于非DMSO溶剂, 建议分装后-80°C保存, 预计6个月有效。

注意事项:

- 本产品对人体有毒, 操作时请特别小心, 并注意有效防护以避免直接接触人体或吸入体内。
- 本产品仅限于专业人员的科学研究用, 不得用于临床诊断或治疗, 不得用于食品或药品, 不得存放于普通住宅内。
- 为了您的安全和健康, 请穿实验服并戴一次性手套操作。

使用说明:

1. 收到产品后请立即按照说明书推荐的条件保存。使用前可以在2,000-10,000g离心数秒, 以使液体或粉末充分沉淀至管底后再开盖使用。
2. 对于10mM溶液, 可直接稀释使用。对于固体, 请根据本产品的溶解性及实验目的选择相应溶剂配制高浓度的储备液(母液)后使用。
3. 具体的最佳工作浓度请参考本说明书中的体外、体内研究结果或其他相关文献, 或者根据实验目的, 以及所培养的特定细胞和组织, 通过实验进行摸索和优化。
4. 不同实验动物依据体表面积等效剂量转换表请参考如下网页:
<http://www.beyotime.com/support/animal-dose.htm>

Version 2017.11.01