

Graham L. Patrick



Accedi
all'ebook >>>

Chimica Farmaceutica

Edizione integrata a cura di Gabriele Costantino

III edizione

M.L. Bolognesi
P. Conti
G. Costantino
G. Cristalli
R. Fruttero
L. Lazzarato
G. Lentini
M. Macchia
A. Macchiarulo
A. Mai
C. Manera
G. Marucci
F. Minutolo
M. Mor
G. Sbardella
R. Volpini



Graham L. Patrick

Chimica Farmaceutica

TERZA EDIZIONE

Edizione integrata a cura di

Gabriele Costantino



Prefazione alla Quinta Edizione Americana

Questo libro è diretto a studenti, laureandi o dottorandi, che già posseggono basi di chimica e che intendono sostenere gli esami di chimica farmaceutica. Questo libro prova a trasmettere, attraverso uno stile leggibile ed accattivante, la comprensione delle fasi della progettazione dei farmaci e del meccanismo molecolare attraverso cui un farmaco esplica la sua azione in un organismo. In questo percorso il libro sottolineerà sovente l'importanza della chimica farmaceutica nelle nostre vite ed il fascino di una disciplina che abbraccia la chimica, la biochimica, la fisiologia, la microbiologia, la biologia cellulare e la farmacologia. Il libro sarà perciò di interesse per tutti quegli studenti cui piacerebbe una carriera futura nell'industria farmaceutica.

Novità di questa edizione

Sulla base del successo delle prime quattro edizioni, ma anche dei suggerimenti e delle opinioni dei lettori, abbiamo introdotto una riorganizzazione ed un aggiornamento dei capitoli, in particolar modo di quelli della Parte E. I capitoli sono stati modificati in modo da riflettere gli argomenti e i metodi di insegnamento contemporanei. Le modifiche includono:

- la trattazione di 99 farmaci che non erano presenti nell'edizione precedente;
- sei nuovi riquadri, relativi ad argomenti quali 'Ciclodestrine come spazzini di farmaci', 'Progettazione basata sulla struttura del farmaco crizotinib' e 'Progettazione di un agonista dei glucocorticoidi non steroideo'.
- oltre 25 nuovi paragrafi che forniscono un approfondimento su temi quali 'Catene e punti di ancoraggio' e ' β -Bloccanti a breve durata d'azione';
- domande di fine capitolo aggiuntive;
- letture consigliate aggiornate..

Struttura del testo

Dopo un capitolo introduttivo, il testo è diviso in cinque parti:

- La Parte A contiene sei capitoli che trattano la struttura e la funzione di importanti bersagli per farmaci, quali recettori, enzimi e acidi nucleici. Gli studenti che hanno già familiarità con la biochimica troveranno questi capitoli un utile ripasso.

- La Parte B copre la farmacodinamica nei Capitoli 7-10 e la farmacocinetica nel Capitolo 11. La farmacodinamica è lo studio di come un farmaco interagisce con il suo bersaglio molecolare e delle conseguenze di questa interazione. La farmacocinetica studia i fenomeni che consentono al farmaco di raggiungere il suo sito d'azione.
- La Parte C tratta i principi generali e le strategie adottate nella scoperta e nella progettazione di nuovi farmaci e nel loro sviluppo fino alla clinica.
- La Parte D si occupa dei cosiddetti 'ferri del mestiere' del chimico farmaceutico, ovvero di QSAR, chimica combinatoriale e progettazione assistita da computer.
- La Parte E tratta una selezione di argomenti specifici di chimica farmaceutica: antibatterici, antivirali ed anticancro; agenti colinergici e anticolinesterasici; adrenergici, analgesici oppioidi e farmaci antiulcera. In un certo senso, questi capitoli riflettono il cambio di interesse nella chimica farmaceutica. Agenti antibatterici, colinergici, adrenergici ed oppiacei hanno una lunga storia e gran parte del loro sviluppo è stato basato su variazioni casuali della loro struttura, attraverso un approccio per 'tentativi ed errori'. Questo approccio, lungi dall'essere ottimale, ha portato comunque all'individuazione e alla definizione di varie strategie che potrebbero essere usate in maniera più razionale nella progettazione e nello sviluppo dei farmaci. Lo sviluppo della cimetidina, un farmaco antiulcera (Capitolo 31), rappresenta uno dei primi esempi di approccio razionale alla progettazione dei farmaci. Tuttavia, la vera rivoluzione nella chimica farmaceutica è consistita negli enormi progressi della biologia molecolare e della genetica, che hanno consentito di apprezzare in maniera dettagliata la struttura ed il funzionamento delle macromolecole bersaglio di farmaci. Questo, affiancato dal sempre più frequente uso della modellistica molecolare e della cristallografia ai raggi X, ha rivoluzionato la chimica farmaceutica. Lo sviluppo di inibitori delle proteasi come agenti antivirali (Capitolo 20), di inibitori delle chinasi come agenti anticancro (Capitolo 21) e delle statine come agenti ipコレsterolemizzanti (Esempio applicativo 1) sono esempi brillanti di questo approccio moderno.

G. L. P.
Novembre 2012

Guida per gli studenti

La nuova edizione di *Chimica Farmaceutica* offre allo studente molti strumenti didattici. Questa sezione ne illustra i contenuti e spiega come possono essere convenientemente utilizzati per comprendere meglio questa affascinante disciplina.

Parole chiave in grassetto

La terminologia specifica è stampata in grassetto e definita in un Glossario, in fondo al libro. Il Glossario aiuterà ad acquisire familiarità con il linguaggio della chimica farmaceutica.

mente alla macromolecola, con una forza di legame circa $200-400 \text{ kJ mol}^{-1}$. La gran parte di essi, però, interagisce attraverso legami non covalenti, più deboli. Queste forme di interazioni sono solitamente descritte come legami **intermolecolari** e comprendono legami elettrostatici (ionici), legami ad idrogeno, interazioni dipolo-dipolo e interazioni idrofobiche. (Occorre osservare che lo stesso tipo di interazioni possono stabilirsi all'interno della stessa molecola, ed in questo caso sono definite **interazioni intramolecolari**, ved ad esempio la loro importanza nella struttura delle proteine: cap. 6, 2.3 e 2.7). Nei casi

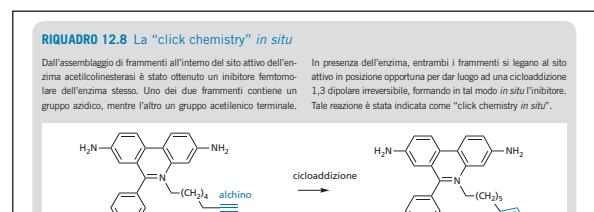
di legame. Lo studio di come i farmaci interagiscono con i loro bersagli macromolecolari attraverso le interazioni di legame viene definito **farmacodinamica**. Consideriamo ora un po' più in dettaglio i vari tipi di interazioni intermolecolari.

1.3 Forze di legame intermolecolari

Esistono diversi tipo di interazioni di legame intermolecolare che si differenziano nella forma di legame. Il più

Riquadri

I Riquadri sono usati per presentare in dettaglio alcuni argomenti selezionati, e per mostrare come concetti di chimica farmaceutica siano applicati nella pratica.



Concetti chiave

Alla fine dei paragrafi principali, dei rapidi sommari sottolineano i concetti più importanti e forniscono un utile strumento di ripasso.

CONCETTI CHIAVE

- Le strategie volte al direzionamento dei farmaci verso determinati tessuti o cellule portano, con buona probabilità, a farmaci più sicuri perché caratterizzati da minori effetti collaterali.
- I farmaci possono essere legati ad amminoacidi o alle basi degli acidi核ici per essere direzionati verso le cellule in stato di rapida riproduzione e crescita.
- L'azione dei farmaci può essere confinata al tratto gastrointestinale propagandone varianti completamente ionizzate o altamente polarizzate; in questa forma non riescono ad attraversare le pareti intestinali.

che essi siano efficacemente convertiti nelle corrispondenti forme attive dopo l'assorbimento nel torrente circolatorio ed è anche importante assicurarsi che tutti i prodotti derivanti dall'attivazione non siano tossici.

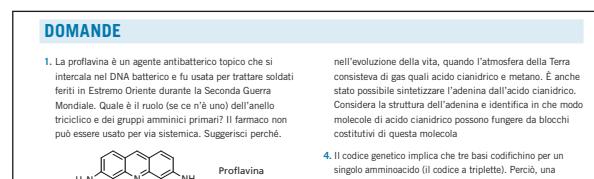
14.6.1 I profarmaci come mezzo per migliorare la permeabilità di membrana

14.6.1.1 Esteri come profarmaci

I profarmaci si trovano dimostrati utilizzando per mezzo delle

Domande

Alla fine di ogni capitolo, una serie di domande aiuterà a valutare il grado di comprensione e di apprendimento dei concetti presentati nel capitolo.



Letture consigliate

Una lista di letture consigliate aiuterà ad approfondire argomenti di particolare interesse.

LETTURE CONSIGLIATE

Berg, C., Neumeyer, K., and Kirkpatrick, P. (2003) Teriparatide. *Nature Reviews Drug Discovery*, **2**, 257–258.

Burke, M. (2002) Pharnas market. *Chemistry in Britain*, June, 30–32 (antibodies).

Duncan, R. (2003) The dawning era of polymer therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, **2**, 347–360.

Ezell, C. (2001) Magic bullets fly again. *Scientific American*, **284**, 20–21 (fragile odds).

Matthews, T., et al. (2004) Enfuvirtide: the first therapy to inhibit the entry of HIV-1 into host CD4 lymphocytes. *Nature Reviews Drug Discovery*, **3**, 215–225.

Morland, L., Bate, G., and Kirkpatrick, P. (2006) Abacaptac. *Nature Reviews Drug Discov.*, **5**, 185–186.

Opalinska, J.B., and Gewirtz, A.M. (2002) Nucleic-acid therapeutics: basic principles and recent applications. *Nature Reviews in Disease*, **1**, 603–614.

Appendici

Alla fine del testo sono presenti varie Appendici ed un ricco Glossario per una rapida consultazione.

Appendix 3

Trattamenti statistici impiegati nelle QSAR

Per illustrare come alcuni parametri statistici quali r , s e F sono derivati ed impiegati, faremo uso del seguente esempio numerico. Lo studio comprende 6 composti ($n = 6$). Y_{ij} è il logaritmo dell'attività biologica osservata per ciascun composto i e X è un parametro chimico-fisico.

$\bar{Y}_{\text{exp}} - \bar{Y}_{\text{pred}}$ (Fig. A3.1). Questa differenza è elevata al quadrato per ciascun composto e i valori così ottenuti sono sommati a dare la "somma dei quadrati" (sum of squares, SS_A).

SS_A è una misura di quanto l'attività sperimentale differisce dalla media di tutte le attività sperimentali, e rappresenta

Supporti per i docenti

I docenti che utilizzano il testo a scopo didattico possono scaricare dal sito www.edises.it, previa registrazione all'area docenti, le immagini del libro in formato PowerPoint.

Prefazione alla Terza Edizione Italiana

Con questa ‘Chimica Farmaceutica’ di G.L. Patrick, EdiSES propone nel mercato editoriale italiano non solo una terza edizione italiana di un testo ampiamente impiegato ed apprezzato, ma un’opera completamente rivista ed ampliata che ha l’ambizione di diventare punto di riferimento nell’insegnamento della Chimica Farmaceutica in Italia.

Alla Chimica Farmaceutica del Patrick è stato sempre riconosciuto il pregio di essere un testo omogeneo e fortemente orientato alla parte metodologica piuttosto che alla parte descrittiva della disciplina. In questo senso, l’opera del Patrick è stata in grado di mantenersi al passo con i rapidissimi progressi che la disciplina ha compiuto dagli anni ’90 in poi ed è in grado di proporre allo studente una chiave di lettura ed un vocabolario che consentono di seguirne anche gli sviluppi scientifici più recenti. La scelta originaria dell’Autore è stata quella di dedicare spazio descrittivo a pochi argomenti selezionati, con lo scopo, molto ben riuscito, di indicare al lettore come la base metodologica descritta nella prima parte del testo possa esser convenientemente impiegata per discutere e capire la base molecolare dell’azione di alcune classi di farmaci.

Questa scelta, pur condivisibile ed apprezzabile dal punto di vista tecnico, a volte ha costituito un limite nell’impiego nei corsi di Chimica Farmaceutica nelle Facoltà e nei Dipartimenti di Farmacia, dove è presente una forte necessità di discussione sistematica di tutte le più importanti classi di farmaci.

Sebbene questo limite possa esser convenientemente superato, su argomenti specifici, attraverso l’integrazione con gli appunti di lezione, l’Editore italiano ha deciso di ampliare significativamente la parte sistematica dell’opera, coprendo ora in maniera integrale tutte le classi di farmaci.

Nell’ottica dell’Editore e del Curatore dell’opera, questo sforzo va anche nella direzione di favorire il riavvicinamento dello studente al libro di testo. Questa è un’epoca in cui la multimedialità consente un rapidissimo accesso alle informazioni, che a volte viene pagato in termini di approfondimento ed elaborazione personale.

La stesura dei Capitoli integrativi, curati da Paola Conti, Marco Macchia, Filippo Minutolo, Clementina Manera, Giovanni Lentini, Maria Laura Bolognesi, Gloria Cristalli, Rosaria Volpini, Gabriella Marucci, Marco Mor, Antonello Mai, Gianluca Sbardella, Antonio

Macchiarulo, Roberta Fruttero, Loretta Lazzarato e Gabriele Costantino, ha tentato di mantenere il più possibile lo stile e l’omogeneità dei capitoli metodologici. Il lettore giudicherà se questo tentativo è riuscito, ma senza dubbio il fatto che molti degli Autori siano già stati coinvolti nella traduzione del testo inglese ha favorito un’ampia integrazione.

I capitoli integrativi mantengono tutte le caratteristiche dell’opera originale, incluse una parte di domande e una serie di letture consigliate. Egualmente, si è fatto molto uso dei ‘Riquadri’ per coprire in maggior dettaglio alcuni argomenti specifici senza che questo vada a scapito della fluidità di lettura. Sono stati trattati, in particolare, argomenti che sono senz’altro presenti nei corsi di Chimica Farmaceutica I e II delle Lauree in CTF e Farmacia, tra cui farmaci antimicotici, antiallergici, antitrombotici, antipertensivi e per l’insufficienza cardiaca. Sono stati aggiunti due grandi capitoli, su farmaci antinfiammatori non steroidei e su ormoni steroidei e recettori nucleari. È stata aggiunta una copertura capillare dei farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e sono stati proposti capitoli su argomenti apparentemente di nicchia, ma di grande rilevanza non solo scientifica ma anche socio-economica, quali quelli su farmaci per il diabete, per le dislipidemie, per le disfunzioni tiroidee e per la disfunzione erettile.

Con questo testo, offriamo ai colleghi docenti un supporto completo per la preparazione dei corsi ed agli studenti uno strumento di studio ed approfondimento che dovrebbe consentire loro di preparare gran parte degli esami di Chimica Farmaceutica I e II. Parimenti, il testo può esser visto anche come un’utilissima introduzione alla disciplina per studenti di Chimica, Biotecnologie, Biologia che desiderano avvicinarsi alla materia. Per la ricchezza di materiale e di bibliografia, il testo può anche considerarsi un manuale di consultazione per ricercatori e cultori della materia.

Infine, come curatore dell’opera è mio desiderio ringraziare i colleghi che hanno dedicato intelligenza e tempo alla stesura dei capitoli e, soprattutto, l’Editore, che non solo ha reso possibile il progetto ma lo ha proposto e promosso.

Gabriele Costantino

Parma, Settembre 2015

Indice generale

Elenco dei riquadri	XXVII		
1 Farmaci e bersagli dei farmaci: una panoramica	1	2.7.1 Proteine strutturali	26
1.1 Cos'è un farmaco?	1	2.7.2 Proteine di trasporto	27
1.2 Bersagli dei farmaci	3	2.7.3 Enzimi e recettori	27
1.2.1 Struttura della cellula	3	2.7.4 Proteine varie ed interazioni proteina-proteina	28
1.2.2 Bersagli dei farmaci a livello molecolare	4		
1.3 Forze di legame intermolecolari	5	3 Enzimi: struttura e funzione	30
1.3.1 Legami elettrostatici o ionici	5	3.1 Enzimi come catalizzatori	30
1.3.2 Legami a idrogeno	6	3.2 In che modo gli enzimi catalizzano le reazioni?	31
1.3.3 Interazioni di van der Waals	8	3.3 Il sito attivo di un enzima	31
1.3.4 Interazioni dipolo-dipolo e ione-dipolo	8	3.4 Il legame del substrato al sito attivo	32
1.3.5 Interazioni repulsive	9	3.5 Il ruolo catalitico degli enzimi	32
1.3.6 Ruolo dell'acqua ed interazioni idrofobiche	10	3.5.1 Interazioni di legame	32
1.4 Problematiche farmacocinetiche e medicine	11	3.5.2 Catalisi acido-base	33
1.5 Classificazione dei farmaci	11	3.5.3 Gruppi nucleofili	34
1.6 Nomenclatura dei farmaci	12	3.5.4 Cofattori	35
		3.5.5 Denominazione e classificazione degli enzimi	35
		3.5.6 Polimorfismo genetico ed enzimi	35
		3.6 Regolazione degli enzimi	36
		Riquadro 3.1 Il controllo esterno di enzimi da parte dell'ossido nitrico	38
		3.7 Isozimi	39
		3.8 Cinetica enzimatica	39
2 Proteine: struttura e funzione	17	17	
2.1 Struttura primaria delle proteine	17	3.8.1 L'equazione di Michaelis-Menten	39
2.2 Struttura secondaria delle proteine	18	3.8.2 Grafici di Lineweaver-Burk	40
2.2.1 α -Eliche	18		
2.2.2 Foglietti β	18	4 Recettori: struttura e funzione	42
2.2.3 Piegamenti β	18	4.1 Ruolo dei recettori	42
2.3 Struttura terziaria delle proteine	19	4.2 Neurotrasmettitori e ormoni	42
2.3.1 Legami covalenti: legami disolfuro	21	4.3 Tipi e sottotipi di recettori	45
2.3.2 Legami ionici o elettrostatici	21	4.4 Attivazione dei recettori	45
2.3.3 Legami a idrogeno	21	4.5 Come cambia forma il sito di legame?	45
2.3.4 Interazioni di van der Waals ed idrofobiche	22	4.6 Recettori canale	47
2.3.5 Importanza relativa delle interazioni di legame	23	4.6.1 Principi generali	47
2.3.6 Ruolo del legame peptidico planare	23	4.6.2 Struttura	48
2.4 Struttura quaternaria delle proteine	23	4.6.3 Apertura e chiusura	49
2.5 Modifiche traduzionali e post-traduzionali	25	4.6.4 Canali ionici ligando-dipendenti e voltaggio-dipendenti	49
2.6 Proteomica	26	4.7 Recettori accoppiati a proteine G	50
2.7 Funzioni delle proteine	26	4.7.1 Principi generali	50
		4.7.2 Struttura	51
		4.7.3 La famiglia rodopsina-simile di recettori accoppiati a proteine G	51

XII Indice generale

4.7.4 Dimerizzazione di recettori accoppiati a proteine G	53	6.1.5 Polimorfismo genetico e medicina personalizzata	76
4.8 Recettori associati a chinasi	53	6.2 Acido ribonucleico e sintesi proteica	76
4.8.1 Principi generali	53	6.2.1 Struttura dell'RNA	76
4.8.2 Struttura dei recettori tirosina chinasici	54	6.2.2 Trascrizione e traduzione	77
4.8.3 Meccanismo di attivazione dei recettori tirosina chinasici	54	6.2.3 Piccoli RNA nucleari	79
4.8.4 Recettori associati a tirosina chinasi	54	6.3 Malattie genetiche	79
4.9 Recettori intracellulari	55	6.4 Biologia molecolare e ingegneria genetica	81
4.10 Regolazione dell'attività recettoriale	56		
4.11 Polimorfismo genetico e recettori	56	PARTE B Farmacodinamica e farmacocinetica	
5 Recettori e trasduzione del segnale	58	7 Enzimi come bersagli di farmaci	87
5.1 Vie di trasduzione del segnale per recettori accoppiati a proteine G	58	7.1 Inibitori che agiscono a livello del sito attivo di un enzima	87
5.1.1 Interazione del complesso ligando-recettore con proteine G	58	7.1.1 Inibitori reversibili	87
5.1.2 Vie di trasduzione del segnale che coinvolgono la subunità α	59	Riquadro 7.1 Una cura per l'avvelenamento da antigelo	88
5.2 Trasduzione del segnale che coinvolge proteine G e adenilato ciclasi	60	7.1.2 Inibitori irreversibili	89
5.2.1 Attivazione dell'adenilato ciclasi da parte della subunità α_s	60	7.2 Inibitori che agiscono a livello di siti di legame allosterici	89
5.2.2 Attivazione della proteina chinasi A	62	Riquadro 7.2 Inibizione irreversibile per il trattamento dell'obesità	90
5.2.3 Proteine G_i	62	7.3 Inibitori incompetitivi e non competitivi	90
5.2.4 Aspetti generali della cascata di segnalazione che coinvolge l'AMP ciclico	62	7.4 Analoghi dello stato di transizione: inibitori della renina	90
5.2.5 Ruolo del dimero $\beta\gamma$	63	7.5 Substrati suicidi	92
5.2.6 Fosforilazione	63	7.6 Inibitori isozima-selettivi	93
5.3 Trasduzione del segnale che coinvolge proteine G e fosfolipasi C	64	7.7 Usi terapeutici degli inibitori enzimatici	93
5.3.1 Effetto della proteina G sulla fosfolipasi C	64	7.7.1 Inibitori enzimatici usati contro microrganismi	93
5.3.2 Azione del secondo messaggero diacilglicerolo	65	Riquadro 7.3 Substrati suicidi	94
5.3.3 Azione del secondo messaggero inositolo trisfosfato	65	7.7.2 Inibitori enzimatici usati contro virus	95
5.3.4 Resintesi di fosfatidilinositolo bisfosfato	65	7.7.3 Inibitori usati contro enzimi propri del nostro organismo	95
5.4 Trasduzione del segnale che coinvolge recettori associati a chinasi	66	Riquadro 7.4 Progettare farmaci selettivi per isozimi	95
5.4.1 Attivazione di proteine di segnalazione ed enzimi	66	Riquadro 7.5 Azione di tossine su enzimi	96
5.4.2 Piccole proteine G	67	7.8 Cinetica enzimatica	97
5.4.3 Attivazione della guanilato ciclasi da parte di recettori chinasici	68	7.8.1 Grafici di Lineweaver-Burk	97
6 Acidi nucleici: struttura e funzione	71	7.8.2 Confronto di inibitori	99
6.1 Struttura del DNA	71	8 Recettori come bersagli di farmaci	102
6.1.1 Struttura primaria del DNA	71	8.1 Introduzione	102
6.1.2 Struttura secondaria del DNA	71	8.2 La progettazione di agonisti	102
6.1.3 Struttura terziaria del DNA	74	8.2.1 I gruppi di legame	102
6.1.4 Cromatine	76	8.2.2 Posizione dei gruppi di legame	104
		8.2.3 Dimensione e forma	105
		8.2.4 Altre strategie di progettazione	105

8.2.5 Farmacodinamica e farmacocinetica	105	Riquadro 10.2 Modulazione delle interazioni	
Riquadro 8.1 Un agonista non previsto	106	fattore di trascrizione-coattivatore	140
8.2.6 Esempi di agonisti	106	10.6 Lipidi come bersagli di farmaci	143
8.2.7 Modulatori allosterici	106	10.6.1 Molecole ad 'effetto tunnel'	143
8.3 La progettazione di antagonisti	107	10.6.2 Trasportatori di ioni	146
8.3.1 Antagonisti che agiscono a livello del sito di legame	107	10.6.3 Catene e punti di ancoraggio	147
Riquadro 8.2 L'estradiolo ed il recettore degli estrogeni	109	10.7 Carboidrati come bersagli di farmaci	148
8.3.2 Antagonisti che agiscono fuori dal sito di legame	110	10.7.1 Glicomica	148
8.4 Agonisti parziali	111	10.7.2 Antigeni e anticorpi	149
8.5 Agonisti inversi	112	Riquadro 10.3 Ciclodestrine come spazzini di farmaci	150
8.6 Desensibilizzazione e sensibilizzazione	112	10.7.3 Ciclodestrine	151
8.7 Tolleranza e dipendenza	114	11 Farmacocinetica ed argomenti correlati	153
8.8 Tipi e sottotipi recettoriali	114	11.1 Le tre fasi dell'azione dei farmaci	153
8.9 Affinità, efficacia e potenza	116	11.2 Un tipico viaggio nell'organismo di un farmaco attivo oralmente	153
9 Acidi nucleici come bersagli di farmaci	120	11.3 Assorbimento dei farmaci	154
9.1 Farmaci intercalanti che agiscono sul DNA	120	11.4 Distribuzione dei farmaci	156
9.2 Veleni delle topoisomerasi: non intercalanti	121	11.4.1 Distribuzione nel circolo sanguigno	156
9.3 Agenti alchilanti e metallanti	123	11.4.2 Distribuzione ai tessuti	156
9.3.1 Mostarde azotate	124	11.4.3 Distribuzione alle cellule	156
9.3.2 Nitrosuree	124	11.4.4 Altri fattori di distribuzione	156
9.3.3 Busulfan	124	11.4.5 La barriera emato-encefalica	156
9.3.4 Cisplatino	125	11.4.6 La barriera placentare	157
9.3.5 Dacarbazina e procarbazina	126	11.4.7 Interazioni tra farmaci	157
9.3.6 Mitomicina C	127	11.5 Metabolismo dei farmaci	157
9.4 Tagliatori di catena	128	11.5.1 Metabolismo di fase I e di fase II	158
9.5 Terminatori di catena	129	11.5.2 Trasformazioni di fase I catalizzate da enzimi citocromo P450	158
9.6 Controllo della trascrizione genica	130	11.5.3 Trasformazioni di fase I catalizzate da monoossigenasi flavina-dipendenti	160
9.7 Agenti che agiscono sull'RNA	131	11.5.4 Trasformazioni di fase I catalizzate da altri enzimi	160
9.7.1 Agenti che legano i ribosomi	131	11.5.5 Trasformazioni di fase II	160
9.7.2 Terapia antisenso	131	11.5.6 Stabilità metabolica	163
10 Altri bersagli di farmaci	135	Riquadro 11.1 Metabolismo di un agente antivirale	164
10.1 Proteine di trasporto come bersagli di farmaci	135	11.5.7 L'effetto di primo passaggio	167
10.2 Proteine strutturali come bersagli di farmaci	135	11.6 Eliminazione dei farmaci	167
10.2.1 Proteine strutturali virali come bersagli di farmaci	135	11.7 Somministrazione dei farmaci	168
10.2.2 La tubulina come bersaglio di farmaci	135	11.7.1 Somministrazione orale	169
Riquadro 10.1 Farmaci antidepressivi che agiscono su proteine di trasporto	136	11.7.2 Assorbimento attraverso le membrane mucose	169
10.3 Unità biosintetiche di costruzione come bersagli di farmaci	138	11.7.3 Somministrazione rettale	169
10.4 Processi biosintetici come bersagli di farmaci: terminatori di catena	139	11.7.4 Somministrazione topica	169
10.5 Interazioni proteina-proteina	139	11.7.5 Inalazione	170
		11.7.6 Iniezione	170
		11.7.7 Impianti	171

XIV Indice generale

11.8 Dosaggio dei farmaci	171	12.4.4 Farmaci già esistenti	203
11.8.1 Emivita di un farmaco	172	12.4.5 Progettazione di farmaci a partire da ligandi o modulatori naturali	204
11.8.2 Concentrazione allo stato stazionario	172	Riquadro 12.4 Ottimizzazione selettiva degli effetti collaterali (SOSA)	205
11.8.3 Tolleranza al farmaco	173	Riquadro 12.5 Prototipi da ligandi naturali	206
11.8.4 Biodisponibilità	173	12.4.6 Sintesi combinatoriale e sintesi in parallelo	207
11.9 Formulazione	173	12.4.7 Progettazione di prototipi assistita dal computer	207
11.10 Veicolazione dei farmaci	174	12.4.8 La serendipità e la mente preparata	207
■ Esempio applicativo 1: Le statine	178	Riquadro 12.6 Esempi di casi fortuiti (serendipità)	207

PARTE C Scoperta, progettazione e sviluppo dei farmaci

12 Scoperta dei farmaci: identificazione di un prototipo	189	12.4.9 Ricerca assistita da computer in banche dati strutturali	209
12.1 La scelta della malattia	189	12.4.10 La scoperta di prototipi attraverso l'uso di frammenti molecolari	209
12.2 La scelta del bersaglio	189	Riquadro 12.7 L'uso della spettroscopia NMR per la ricerca di prototipi	209
12.2.1 I bersagli dei farmaci	189	Riquadro 12.8 La 'click chemistry' <i>in situ</i>	211
12.2.2 La scoperta dei bersagli dei farmaci	189	12.4.11 Proprietà dei prototipi	211
Riquadro 12.1 Bersagli scoperti negli ultimi anni: le caspasi	190	12.5 Isolamento e purificazione	212
12.2.3 Specificità verso il bersaglio e selettività tra le specie	191	12.6 Determinazione della struttura	212
12.2.4 Specificità verso il bersaglio e selettività nell'organismo umano	191	12.7 Medicamenti erboristici	212
12.2.5 Selettività dei farmaci nei confronti di organi e tessuti specifici	192	13 Progettazione dei farmaci: ottimizzazione delle interazioni con il bersaglio	215
12.2.6 Le insidie	192	13.1 Relazioni struttura-attività	215
Riquadro 12.2 Le insidie connesse con la scelta di determinati bersagli	192	13.1.1 Ruolo dei gruppi alcolici e fenolici nell'interazione con il bersaglio	216
12.2.7 Farmaci multibersaglio	193	13.1.2 Ruolo degli anelli aromatici nell'interazione con il bersaglio	217
Riquadro 12.3 Indagini iniziali per valutare la potenziale tossicità	193	13.1.3 Ruolo degli alcheni nell'interazione con il bersaglio	218
12.3 L'identificazione del saggio biologico	195	13.1.4 Ruolo dei chetoni e delle aldeidi nell'interazione con il bersaglio	218
12.3.1 La scelta del saggio biologico	195	13.1.5 Ruolo delle ammine nell'interazione con il bersaglio	218
12.3.2 Saggi <i>in vitro</i>	195	13.1.6 Ruolo delle ammidi nell'interazione con il bersaglio	219
12.3.3 Saggi <i>in vivo</i>	195	13.1.7 Ruolo dei sali di ammonio quaternari nell'interazione con il bersaglio	221
12.3.4 Validità dei saggi	196	13.1.8 Ruolo degli acidi carbossilici nell'interazione con il bersaglio	221
12.3.5 Screening ad alta produttività	196	13.1.9 Ruolo degli esteri nell'interazione con il bersaglio	222
12.3.6 Screening basato sulla risonanza magnetica nucleare (NMR)	197	13.1.10 Ruolo degli alogenuri alchilici e arilici nell'interazione con il bersaglio	222
12.3.7 Screening di affinità	197	13.1.11 Ruolo dei tioli e degli eteri nell'interazione con il bersaglio	223
12.3.8 Risonanza plasmonica di superficie	197		
12.3.9 Test di scintillazione per prossimità	198		
12.3.10 Calorimetria isotermica di titolazione	198		
12.3.11 Screening virtuale	199		
12.4 L'identificazione di un prototipo	199		
12.4.1 Screening di sostanze di origine naturale	199		
12.4.2 Medicina popolare	202		
12.4.3 Screening di 'librerie' di prodotti di sintesi	202		

13.1.12 Ruolo di altri gruppi funzionali nell'interazione con il bersaglio	223	14.1.3 Variare sostituenti idrofobici per modificare la polarità	250
13.1.13 Ruolo dei gruppi alchilici e dello scheletro carbonioso nell'interazione con il bersaglio	223	14.1.4 Variazione dei sostituenti <i>N</i> -alchilici per modificare il pK_a	250
13.1.14 Ruolo degli eterocicli nell'interazione con il bersaglio	224	14.1.5 Variazione dei sostituenti aromatici per modificare il pK_a	250
13.1.15 Isosteri	225	14.1.6 Bioisosteri dei gruppi polari	250
13.1.16 Saggi biologici	226	Riquadro 14.1 Uso dei bioisosteri per favorire l'assorbimento	251
13.1.17 SAR nell'ottimizzazione dei farmaci	226	14.2 Rendere i farmaci più resistenti alla degradazione chimica ed enzimatica	251
13.2 Identificazione di un farmacoforo	227	14.2.1 Scudi sterici	251
13.3 Ottimizzazione dei farmaci: strategie adottate nella progettazione	228	14.2.2 Effetti elettronici dei bioisosteri	252
13.3.1 Variazione dei sostituenti	228	14.2.3 Modificazioni stereoelettroniche	252
13.3.2 Estensione della struttura	231	14.2.4 Sostituenti che bloccano il metabolismo: 'metabolic blockers'	252
13.3.3 Allungamento/accorciamento di catene	231	14.2.5 Rimozione o sostituzione di gruppi sensibili al metabolismo	253
13.3.4 Espansione/contrazione di cicli	231	14.2.6 Spostamento di gruppi	253
Riquadro 13.1 Convertire un substrato enzimatico in un inibitore attraverso l'estensione della struttura	232	14.2.7 Variazione di anelli e di sostituenti sugli anelli	254
13.3.5 Variazione della natura dei cicli	233	14.3 Rendere i farmaci meno resistenti al metabolismo	255
13.3.6 Fusione di cicli	234	14.3.1 Introduzione di gruppi suscettibili al metabolismo	255
13.3.7 Isosteri e bioisosteri	234	Riquadro 14.2 Riduzione del tempo di vita di un farmaco	256
13.3.8 Semplificazioni strutturali	236	14.3.2 Farmaci che si autodistruggono	256
Riquadro 13.2 Semplificazione	237	14.4 Direzionamento dei farmaci	256
13.3.9 Irrigidimento della struttura	239	14.4.1 Direzionamento verso le cellule tumorali: farmaci 'cerca e distruggi'	257
Riquadro 13.3 Tattiche di irrigidimento nella progettazione dei farmaci	240	14.4.2 Direzionamento verso le infezioni gastroenteriche	257
13.3.10 Gruppi in grado di operare un blocco conformazionale	241	14.4.3 Direzionamento verso regioni periferiche rispetto al sistema nervoso centrale	257
13.3.11 Progettazione dei farmaci basata sulla struttura del sito d'interazione e modellistica molecolare	241	14.4.4 Direzionamento attraverso ancoraggi di membrana	257
Riquadro 13.4 Progettazione basata sulla struttura del farmaco crizotinib	242	14.5 Riduzione della tossicità	258
13.3.12 Progettazione dei farmaci mediante spettroscopia NMR	243	14.6 Profarmaci	259
13.3.13 Il contributo di fortuna e intuito	243	14.6.1 Profarmaci come mezzo per migliorare la permeabilità di membrana	259
13.3.14 Progettare farmaci che interagiscono con più di un bersaglio	243	Riquadro 14.3 Variazione dei gruppi esterei nei profarmaci	260
14 Progettazione dei farmaci: ottimizzazione dell'accesso al bersaglio	248	14.6.2 Profarmaci come mezzo per prolungare la durata d'azione	260
14.1 Ottimizzazione delle proprietà idrofiliche/idrofobiche	248	14.6.3 Profarmaci come mezzo per mascherare la tossicità e gli effetti collaterali dei farmaci	261
14.1.1 Mascherare gruppi funzionali polari per diminuire la polarità	249	Riquadro 14.4 Profarmaci come mezzo per mascherare tossicità ed effetti collaterali	262
14.1.2 Aggiungere o rimuovere gruppi funzionali polari per modificare la polarità	249		

XVI Indice generale

14.6.4 Profarmaci come mezzo per ridurre la solubilità in acqua	262	■ Esempio applicativo 2: La progettazione di ACE-inibitori	293
14.6.5 Profarmaci come mezzo per migliorare la solubilità in acqua	262	■ Esempio applicativo 3: Artemisinina e farmaci antimalarici correlati	301
Riquadro 14.5 Profarmaci come mezzo per migliorare la solubilità in acqua	263	■ Esempio applicativo 4: La progettazione della oxamnichina	307
14.6.6 Profarmaci usati per il direzionamento dei farmaci	263		
14.6.7 Profarmaci come mezzo per migliorare la stabilità chimica	264	PARTE D Metodi nella chimica farmaceutica	
14.6.8 Profarmaci attivati da fattori esterni (farmaci dormienti)	264	16 Sintesi combinatoriale e sintesi in parallelo	317
14.7 Associazioni di farmaci	264	16.1 La sintesi combinatoriale e la sintesi in parallelo nella chimica farmaceutica	317
14.7.1 Farmaci ‘sentinella’	264	16.2 Tecniche di sintesi in fase solida	317
14.7.2 Confinamento dell’attività di un farmaco in un’area specifica	265	16.2.1 Il supporto solido	318
14.7.3 Potenziamento dell’assorbimento	265	16.2.2 Il gruppo di ancoraggio (‘linker’)	319
14.8 Composti endogeni come farmaci	266	16.2.3 Esempi di sintesi in fase solida	321
14.8.1 Neurotrasmettitori	266	16.3 Pianificazione e progettazione di una libreria di composti	322
14.8.2 Ormoni, peptidi e proteine naturali come farmaci	266	16.3.1 ‘Nuclei centrali’ (‘scaffold’) a forma di ragno	322
14.8.3 Anticorpi come farmaci	268	16.3.2 Progettazione di molecole farmaco-simili (‘drug-like’)	322
14.9 Peptidi e peptidomimetici nella progettazione dei farmaci	269	16.3.3 Sintesi dei ‘nuclei centrali’ (‘scaffold’)	323
14.9.1 Peptidomimetici	269	16.3.4 Variazione dei sostituenti	323
14.9.2 Farmaci peptidici	271	16.3.5 Progettazione di librerie di composti per l’ottimizzazione del composto guida	323
14.10 Oligonucleotidi come farmaci	271	16.3.6 Librerie progettate al computer	323
	271	16.4 Valutazione dell’attività	323
		16.4.1 Screening ad alta efficienza	323
15 L’introduzione dei farmaci sul mercato	275	Riquadro 16.1 Esempi di ‘nuclei centrali’ (‘scaffold’)	324
15.1 Saggi preclinici e clinici	275	16.4.2 Saggio ‘su pallina’ o ‘fuori dalla pallina’ di resina	325
15.1.1 Saggi di tossicità	275	16.5 Sintesi in parallelo	326
15.1.2 Studi sul metabolismo dei farmaci	277	16.5.1 Estrazione in fase solida	326
Riquadro 15.1 Studi sul metabolismo nella progettazione dei farmaci	277	16.5.2 Uso di resine nella sintesi organica in soluzione (‘solution phase organic synthesis’, SPOS)	328
15.1.3 Saggi farmacologici, di formulazione e di stabilità	279	16.5.3 Reagenti su supporto solido: l’approccio ‘cattura e rilascia’ (‘catch and release’)	328
15.1.4 Saggi clinici	282	16.5.4 Tecnologia basata sull’impiego di microonde	330
15.2 La brevettagione e le norme regolatorie	282	16.5.5 Microfluidi nella sintesi in parallelo	330
15.2.1 I brevetti	284	16.6 Sintesi combinatoriale	332
15.2.2 Norme regolatorie	284	16.6.1 Metodo ‘combina e suddividi’ (‘mix and split’) nella sintesi combinatoriale	332
15.3 Lo sviluppo chimico e di processo	287	16.6.2 Determinazione della struttura dei composti attivi	333
15.3.1 Lo sviluppo chimico	287	16.6.3 Sintesi combinatoriale dinamica	335
15.3.2 Lo sviluppo di processo	288	Riquadro 16.2 Sintesi combinatoriale dinamica di dimeri della vancomicina	338
15.3.3 La scelta del farmaco candidato per l’immissione sul mercato	288		
15.3.4 I prodotti naturali	288		
Riquadro 15.2 La sintesi dell’ebalzotano	289		
Riquadro 15.3 Sintesi dell’ICI D7114	289		

17 Il computer nella chimica farmaceutica	341		
17.1 Meccanica molecolare e quanto-meccanica	341	17.12.5 Uso di griglie tridimensionali nei programmi di docking	365
17.1.1 Meccanica molecolare	341	17.12.6 Docking rigido mediante appaiamento di gruppi di legame a idrogeno	365
17.1.2 Quanto-meccanica	341	17.12.7 Docking rigido di ligandi flessibili: il programma FLOG	365
17.1.3 Scelta del metodo	342	17.12.8 Docking di ligandi flessibili: programmi di ricostruzione del ligando a partire da gruppi 'ancora'	366
17.2 Disegno di formule di struttura	342	17.12.9 Docking di ligandi flessibili: 'simulated annealing' ed algoritmi genetici	370
17.3 Strutture tridimensionali	342	17.13 Ricerca automatica di composti guida mediante screening virtuale di banche dati	370
17.4 Minimizzazione dell'energia	343	17.14 Mappatura dei siti di legame nelle proteine	370
17.5 Visualizzazione di molecole tridimensionali	343	17.14.1 Costruzione del modello di una proteina: modellistica per omologia	371
17.6 Dimensioni molecolari	343	17.14.2 Costruzione di un modello del sito di legame: pseudorecettori	372
Riquadro 17.1 Minimizzazione dell'energia di un modello dell'apomorfina		Riquadro 17.5 Costruzione di una mappa di un recettore	373
17.7 Proprietà molecolari	344	17.15 Progettazione <i>de novo</i>	374
17.7.1 Cariche parziali	345	17.15.1 Principi generali della progettazione <i>de novo</i>	374
17.7.2 Potenziali elettrostatici molecolari	346	17.15.2 Progettazione <i>de novo</i> automatica	375
17.7.3 Orbitali molecolari	347	Riquadro 17.6 Progettazione di un agonista dei glucocorticoidi non steroideo	382
17.7.4 Transizioni spettroscopiche	347	17.16 Pianificazione di una sintesi combinatoriale	383
17.7.5 Uso di griglie tridimensionali per misurare proprietà molecolari	347	17.17 Gestione di banche dati	383
Riquadro 17.2 Studio degli orbitali HOMO e LUMO			
17.8 Analisi conformazionale	348		
17.8.1 Minimi locali e globali di energia	349	18 Relazioni quantitative struttura chimica-attività biologica (QSAR)	387
17.8.2 Dinamica molecolare	349	18.1 Grafici ed equazioni	387
17.8.3 Rotazione graduale ('step-wise') dei legami	350	18.2 Proprietà chimico-fisiche	388
Riquadro 17.3 La dinamica molecolare per identificare conformazioni di strutture cicliche	351	18.2.1 Idrofobicità	389
17.8.4 Metodo Monte Carlo e algoritmo di Metropolis	352	Riquadro 18.1 Alterazione di log <i>P</i> per rimuovere effetti collaterali a carico del SNC	391
17.8.5 Algoritmi genetici ed evoluzionistici	354	18.2.2 Effetti elettronici	392
17.9 Confronto e sovrapposizione di strutture	355	Riquadro 18.2 Attività insetticida dei dietil fenilfosfati	394
17.10 Identificazione della conformazione attiva	356	18.2.3 Fattori sterici	395
17.10.1 Cristallografia ai raggi X	357	18.2.4 Altri parametri chimico-fisici	396
17.10.2 Confronto di ligandi rigidi e non rigidi	357	18.3 Equazione di Hansch	396
Riquadro 17.4 Identificazione di una conformazione attiva	357	Riquadro 18.3 Equazione di Hansch per una serie di composti antimalarici	397
17.11 Identificazione di un farmacoforo tridimensionale	358	18.4 Il grafico di Craig	397
17.11.1 Cristallografia ai raggi X	359	18.5 Lo schema di Topliss	398
17.11.2 Confronto strutturale di composti attivi	359	18.6 Bioisosteri	401
17.11.3 Identificazione automatica di farmacofori	359	18.7 L'approccio di Free-Wilson	401
17.12 Procedure di 'docking'	360	18.8 Pianificazione di uno studio QSAR	402
17.12.1 Docking manuale	360	18.9 Un caso particolare	402
17.12.2 Docking automatico	361		
17.12.3 Definizione della superficie molecolare del sito di legame	361		
17.12.4 Docking rigido sulla base della complementarità sterica	362		

XVIII Indice generale

18.10 3D QSAR	405	19.6 Agenti antibatterici che agiscono sulla struttura della membrana plasmatica	459
18.10.1 Definizione dei campi sterici ed elettrostatici	405	19.6.1 Valinomicina e gramicidina A	459
18.10.2 Correlare forma e distribuzione elettronica all'attività biologica di un composto	406	19.6.2 Polimixina B	459
18.10.3 Vantaggi della CoMFA rispetto alla QSAR tradizionale	408	19.6.3 Nanotubi killer	459
18.10.4 Potenziali problemi della CoMFA	408	19.6.4 Lipopeptidi ciclici	459
18.10.5 Altri metodi 3D QSAR	409	Riquadro 19.13 Aspetti clinici degli antibiotici agenti sulla membrana plasmatica	460
18.10.6 Un caso particolare: gli inibitori della polimerizzazione della tubulina	409	19.7 Agenti antibatterici che inibiscono la sintesi proteica: traduzione	460
■ Esempio applicativo 5: Progettazione di un inibitore della timidilato sintasi	413	19.7.1 Amminoglicosidi	461

PARTE E Chimica farmaceutica sistematica

19 Agenti antibatterici	421	19.7.2 Tetracicline	462
19.1 Storia degli agenti antibatterici	421	Riquadro 19.15 Aspetti clinici di tetracicline e cloramfenicolo	463
19.2 La cellula batterica	423	19.7.3 Cloramfenicolo	463
19.3 Meccanismi dell'azione antibatterica	423	19.7.4 Macrolidi	463
19.4 Agenti antibatterici che agiscono sul metabolismo cellulare (antimetaboliti)	424	19.7.5 Lincosamidi	465
19.4.1 Sulfamidici	424	19.7.6 Streptogramine	465
Riquadro 19.1 Analoghi dei sulfamidici con ridotta tossicità	425	19.7.7 Ossazolidinoni	465
Riquadro 19.2 Trattamento di infezioni intestinali	426	Riquadro 19.16 Aspetti clinici di macrolidi, lincosamidi, streptogramine e ossazolidinoni	465
19.4.2 Esempi di altri antimetaboliti	428	19.8 Farmaci che agiscono sulla trascrizione e sulla replicazione degli acidi nucleici	466
19.5 Agenti antibatterici che inibiscono la sintesi della parete cellulare	429	19.8.1 Chinoloni e fluorochinoloni	466
19.5.1 Penicilline	429	Riquadro 19.17 Sintesi della ciprofloxacina	467
Riquadro 19.3 Proprietà cliniche di benzilpenicillina e fenossimetilpenicillina	431	Riquadro 19.18 Aspetti clinici di chinoloni e fluorochinoloni	467
Riquadro 19.4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	434	19.8.2 Amminoacridine	468
Riquadro 19.5 Le isossazolil-penicilline	440	19.8.3 Rifamicine	468
Riquadro 19.6 Aspetti clinici delle penicilline β -lattamasi-resistenti	440	19.8.4 Nitroimidazoli e nitrofurantoina	468
Riquadro 19.7 Profarmaci dell'ampicillina	442	19.8.5 Inibitori della RNA polimerasi batterica	468
Riquadro 19.8 Aspetti clinici delle penicilline ad ampio spettro	444	19.9 Agenti antibatterici vari	468
19.5.2 Cefalosporine	444	Riquadro 19.19 Aspetti clinici di rifamicine ed agenti antibatterici vari	470
Riquadro 19.9 Sintesi delle cefalosporine 3-metilate	448	19.10 Resistenza ai farmaci	470
Riquadro 19.10 Aspetti clinici delle cefalosporine	450	19.10.1 Resistenza ai farmaci mediante mutazione	471
19.5.3 Altri antibiotici β -lattamici	451	19.10.2 Resistenza ai farmaci mediante trasmissione genetica	471
Riquadro 19.11 Aspetti clinici di vari antibiotici β -lattamici	452	19.10.3 Altri fattori che influenzano la farmaco-resistenza	472
19.5.4 Inibitori delle β -lattamasi	453	19.10.4 La strada futura	472
19.5.5 Altri farmaci che agiscono sulla biosintesi della parete cellulare batterica	454	Riquadro 19.20 Organoarsenicali come farmaci antiparassitari	474
Riquadro 19.12 Aspetti clinici di cicloserina, bacitracina e vancomicina	459	20 Farmaci antivirali	477
		20.1 Virus e malattie virali	477
		20.2 Struttura dei virus	478

20.3 Il ciclo replicativo dei virus	478	21.1.7 Apoptosi e proteina p53	527
20.4 La vaccinazione	479	21.1.8 I telomeri	528
20.5 Farmaci antivirali: principi generali	480	21.1.9 Angiogenesi	529
20.6 Farmaci antivirali contro virus a DNA	481	21.1.10 Invasione di tessuti e metastasi	530
20.6.1 Inibitori della DNA polimerasi virale	481	21.1.11 Trattamento del cancro	531
Riquadro 20.1 Aspetti clinici degli inibitori della DNA polimerasi virale	484	21.1.12 Resistenza	532
20.6.2 Inibitori della polimerizzazione della tubulina	484	21.2 Farmaci che agiscono direttamente sugli acidi nucleici	534
20.6.3 Terapia antisenso	485	21.2.1 Agenti intercalanti	534
20.7 Farmaci antivirali contro virus a RNA: HIV	485	Riquadro 21.1 Aspetti clinici degli agenti intercalanti	535
20.7.1 Struttura e ciclo replicativo dell'HIV	485	21.2.2 Agenti non intercalanti che inibiscono l'azione delle topoisomerasi sul DNA	536
20.7.2 Terapia antivirale contro l'HIV	486	21.2.3 Agenti alchilanti e metallanti	536
Riquadro 20.2 Aspetti clinici dei farmaci antivirali usati contro l'HIV	487	Riquadro 21.2 Aspetti clinici degli agenti non intercalanti che inibiscono l'azione delle topoisomerasi sul DNA	537
20.7.3 Inibitori della trascrittasi inversa	487	21.2.4 Tagliatori di catena	539
20.7.4 Inibitori della proteasi	490	21.2.5 Terapia antisenso	539
Riquadro 20.3 Aspetti clinici degli inibitori della trascrittasi inversa	490	Riquadro 21.3 Aspetti clinici degli agenti alchilanti e metallanti	540
Riquadro 20.4 Aspetti clinici degli inibitori della proteasi (IP)	503	21.3 Farmaci che agiscono su enzimi: antimetaboliti	541
20.7.5 Inibitori di altri bersagli	503	21.3.1 Inibitori della diidrofolato reduttasi	541
20.8 Farmaci antivirali agenti contro i virus a RNA: virus dell'influenza	505	21.3.2 Inibitori della timidilato sintasi	542
20.8.1 Struttura e ciclo replicativo del virus dell'influenza	505	Riquadro 21.4 Aspetti clinici degli antimetaboliti	543
20.8.2 Bloccanti del canale ionico: adamantani	507	21.3.3 Inibitori della ribonucleotide reduttasi	544
20.8.3 Inibitori della neuramminidasi	508	21.3.4 Inibitori dell'adenosina deaminasi	545
20.9 Farmaci antivirali contro virus a RNA: virus del raffreddore	516	21.3.5 Inibitori della DNA polimerasi	545
20.10 Farmaci antivirali contro i virus a RNA: epatite C	518	21.3.6 Antagonisti purinici	546
20.11 Agenti antivirali ad ampio spettro	519	21.3.7 Inibitori della poli(ADP-ribosio) polimerasi	546
20.11.1 Agenti contro la sintesi della citidina trifosfato	519	21.4 Terapie a base di ormoni	546
20.11.2 Agenti contro l'idrolasi della S-adenosilomocisteina	519	21.4.1 Glucocorticoidi, estrogeni, progestinici ed androgeni	547
20.11.3 Ribavirina (o virazolo)	519	21.4.2 Agonisti dell'LHRH	547
20.11.4 Interferoni	520	21.4.3 Antiestrogeni	548
20.11.5 Anticorpi e ribozimi	520	21.4.4 Antiandrogeni	548
20.12 Bioterrorismo e vaiolo	520	21.4.5 Inibitori dell'aromatasi	548
21 Agenti anticancro	523	21.5 Farmaci che agiscono su proteine strutturali	549
21.1 Cancro: un'introduzione	523	Riquadro 21.5 Aspetti clinici delle terapie a base di ormoni	550
21.1.1 Definizioni	523	21.5.1 Agenti inibitori della polimerizzazione della tubulina	550
21.1.2 Le cause del cancro	523	21.5.2 Agenti che inibiscono la depolimerizzazione della tubulina	552
21.1.3 I difetti genetici che causano il cancro: i proto-oncogeni e gli oncogeni	523	Riquadro 21.6 Aspetti clinici dei farmaci che agiscono sulle proteine strutturali	553
21.1.4 Vie di trasduzione del segnale alterate	524	21.6 Inibitori delle vie di trasduzione del segnale	554
21.1.5 Insensibilità ai segnali inibitori della crescita	525	21.6.1 Inibizione della farnesiltransferasi e della proteina Ras	554
21.1.6 Alterazioni nella regolazione del ciclo cellulare	525		

XX Indice generale

Riquadro 21.7 Sviluppo di un inibitore non peptidico della farnesiltransferasi	557	22.1.4 Ergosterolo: inibizione della sintesi	594
21.6.2 Inibitori delle proteina chinasi	558	Riquadro 22.2 Sintesi del miconazolo	597
Riquadro 21.8 Metodo generale per la sintesi del gefitinib e dei suoi analoghi	560	Riquadro 22.3 Sintesi del ketoconazolo	598
Riquadro 21.9 Sintesi generale dell'imatinib e di suoi analoghi	563	Riquadro 22.4 Altri usi del ketoconazolo	598
Riquadro 21.10 Progettazione del sorafenib	568	Riquadro 22.5 Sintesi del fluconazolo	599
Riquadro 21.11 Aspetti clinici degli inibitori delle chinasi	569	Riquadro 22.6 Sintesi del posaconazolo	601
21.7 Inibitori enzimatici di vario tipo	571	Riquadro 22.7 Sintesi della naftifina	602
21.7.1 Inibitori delle metalloproteasi di matrice	571	22.1.5 Bersagli molecolari intracellulari	603
21.7.2 Inibitori del proteasoma	573	Riquadro 22.8 Sintesi della flucitosina	604
21.7.3 Inibitori dell'istone deacetilasi	574	22.1.6 Prospettive future nel trattamento delle infezioni micotiche: anticorpi e vaccini	605
21.7.4 Altri bersagli enzimatici	574	22.2 Agenti antimicobatterici	606
21.8 Agenti anticancro vari	575	22.2.1 Tubercolosi	607
21.8.1 Agenti sintetici	575	Riquadro 22.9 Rifampicina e rifamicine: un successo della ricerca italiana	608
21.8.2 Composti di origine naturale	576	22.2.2 Lebbra	609
21.8.3 Terapia con proteine	577	22.3 Agenti antiprotozoari	610
21.8.4 Modulazione di interazioni tra fattore di trascrizione e coattivatore	577	22.3.1 Amebiasi e suo trattamento farmacologico	610
21.9 Anticorpi, anticorpi coniugati e terapia genica	578	Riquadro 22.10 Sintesi del metronidazolo	612
21.9.1 Anticorpi monoclonali	578	Riquadro 22.11 Sintesi dello iodochinolo	613
21.9.2 Coniugati farmaco-anticorpo	578	22.3.2 Altre infezioni protozoarie intestinali: giardiasi, balantidiasi, toxoplasmosi, criptosporidiosi e isosporiasi	613
Riquadro 21.12 Aspetti clinici degli anticorpi e dei coniugati farmaco-anticorpo	579	Riquadro 22.12 Sintesi della pentamidina	615
Riquadro 21.13 Gemtuzumab ozogamicin: un coniugato farmaco-anticorpo	581	22.3.3 Malattie tropicali provocate da protozoi: leishmaniosi e tripanosomiasi africana e americana	616
21.9.3 Terapia con complessi anticorpo-enzima attivatori di profarmaci ('Antibody-Directed Enzyme Prodrug Therapy', ADEPT)	581	Riquadro 22.13 Sintesi della suramina sodica	620
21.9.4 Terapia con complessi anticorpo-abzima attivatori di profarmaci ('Antibody-Directed Abzyme Prodrug Therapy', ADAPT)	583	Riquadro 22.14 Sintesi del melarsoprolo	621
21.9.5 Terapia con complessi gene-enzima attivatori di profarmaci ('Gene-Directed Enzyme Prodrug Therapy', GDEPT)	583	Riquadro 22.15 Sintesi della primachina	627
21.9.6 Altre forme di terapia genica	584	Riquadro 22.16 Sintesi della clorochina	628
21.10 Terapia fotodinamica	584	Riquadro 22.17 Sintesi della meflochina	629
22 Agenti antimicotici, antimicobatterici e antiprotozoari	589	Riquadro 22.18 Sintesi della pirimetamina	632
22.1 Agenti antimicotici	589	Riquadro 22.19 Sintesi del proguanil	633
22.1.1 Farmaci antimicotici e loro bersagli molecolari	589	23 Farmaci colinergici, anticolinergici e anticolinesterasici	637
22.1.2 Parete fungina: inibizione della sintesi (echinocandine)	590	23.1 Il sistema nervoso periferico	637
22.1.3 Membrana fungina: inibizione delle funzioni (antibiotici polienici)	592	23.2 Fibre nervose motorie del sistema nervoso periferico	637
Riquadro 22.1 Farmaci che agiscono sulla membrana cellulare	594	23.2.1 Il sistema nervoso motorio somatico	638
		23.2.2 Il sistema nervoso motorio autonomo	638
		23.2.3 Il sistema enterico	639
		23.2.4 Alterazioni nella trasmissione nel sistema nervoso motorio	639
		23.3 Il sistema colinergico	639
		23.3.1 La trasmissione del segnale nel sistema colinergico	639

23.3.2 Sistemi di controllo presinaptico	640	24.3 Agonisti endogeni dei recettori adrenergici	671
23.3.3 Cotrasmettitori	640	24.4 Biosintesi delle catecolammine	671
23.4 Agonisti del recettore colinergico	641	24.5 Metabolismo delle catecolammine	672
23.5 Acetilcolina: struttura, relazioni struttura-attività e legame al recettore	642	24.6 Neurotrasmissione	672
23.6 L'instabilità dell'acetilcolina	644	24.6.1 Il processo della neurotrasmissione	672
23.7 Progettazione di analoghi dell'acetilcolina	644	24.6.2 Cotrasmettitori	672
23.7.1 Impedimento sterico	644	24.6.3 Recettori presinaptici e controllo della neurotrasmissione	673
23.7.2 Effetti elettronici	645	24.7 Bersagli molecolari dei farmaci adrenergici	674
23.7.3 Combinazione di effetti sterici ed elettronici	645	24.8 Il sito di legame del recettore adrenergico	674
23.8 Uso clinico di agonisti colinergici	645	24.9 Relazioni struttura-attività	675
23.8.1 Agonisti muscarinici	645	24.9.1 Gruppi di legame importanti delle catecolammine	675
23.8.2 Agonisti nicotinici	646	24.9.2 Selettività per i recettori α - o β -adrenergici	676
23.9 Antagonisti del recettore colinergico muscarinico	646	24.10 Agonisti adrenergici	677
23.9.1 Azioni e uso clinico degli antagonisti muscarinici	646	24.10.1 Agonisti adrenergici generali	677
23.9.2 Antagonisti muscarinici	647	24.10.2 Agonisti α_1 -, α_2 -, β_1 - e β_2 -adrenergici	678
23.10 Antagonisti del recettore colinergico nicotinico	650	24.10.3 Agonisti β_2 -adrenergici e trattamento dell'asma	678
23.10.1 Applicazioni degli antagonisti nicotinici	650	Riquadro 24.2 Sintesi del salbutamolo	679
23.10.2 Antagonisti nicotinici	650	24.11 Antagonisti dei recettori adrenergici	680
23.11 Struttura dei recettori	654	24.11.1 α/β -BLOCCANTI generali	680
23.12 Acetylcolinesterasi ed anticolinesterasici	655	24.11.2 α -BLOCCANTI	681
23.12.1 Effetto degli anticolinesterasici	655	24.11.3 β -BLOCCANTI come farmaci del sistema cardiovascolare	682
23.12.2 Struttura dell'enzima acetylcolinesterasi	655	Riquadro 24.3 Sintesi delle arilossipropanolammine	683
23.12.3 Il sito attivo dell'acetylcolinesterasi	656	24.12 Altri farmaci che influenzano la trasmissione adrenergica	686
23.13 Farmaci anticolinesterasici	658	24.12.1 Farmaci che influenzano la biosintesi degli agenti adrenergici	687
23.13.1 I carbammati	658	24.12.2 Farmaci che inibiscono la ricaptazione della noradrenalina nelle vescicole di deposito	687
23.13.2 Composti organofosforici	660	24.12.3 Rilascio di noradrenalina dalle vescicole di deposito	687
23.14 Pralidossima: un antidoto per gli avvelenamenti da organofosforici	662	24.12.4 Inibitori della ricaptazione della noradrenalina nelle terminazioni nervose presinaptiche	688
23.15 Gli anticolinesterasici come farmaci nootropi ('smart drugs')	663	24.12.5 Inibizione degli enzimi metabolici	689
23.15.1 Inibitori dell'acetylcolinesterasi	663		
Riquadro 23.1 Il licopodio la sa lunga...	664		
23.15.2 Farmaci a doppia azione agenti sull'acetylcolinesterasi	665		
23.15.3 Ligandi multibersaglio agenti sull'acetylcolinesterasi e sui recettori colinergici M ₂	666		
24 Farmaci attivi sul sistema nervoso adrenergico			
24.1 Sistema nervoso adrenergico	669	25 Farmaci antipsicotici	693
24.1.1 Sistema nervoso periferico	669	25.1 Schizofrenia: definizioni	693
24.1.2 Sistema nervoso centrale	669	25.1.1 Eziologia della schizofrenia	694
24.2 Recettori adrenergici	669	25.2 Trattamento della schizofrenia	695
24.2.1 Tipi di recettore adrenergico	669	25.2.1 Elettroshock	695
24.2.2 Distribuzione dei recettori	670	25.2.2 Farmaci neurolettici	696
Riquadro 24.1 Aspetti clinici degli agenti adrenergici	671	Riquadro 25.1 Schizofrenia, dopamina e neurotrasmissione	698

XXII Indice generale

25.2.3 Antipsicotici atipici e teoria serotoninergica	701	28.2.2 Altri anticonvulsivanti	769
Riquadro 25.2 Serotoninina e psicosi	703	28.2.3 Sviluppi recenti	771
25.3 Uno sguardo al futuro: teoria glutammatergica della schizofrenia	704	29 Farmaci antidepressivi	774
Riquadro 25.3 Glutammato, recettori glutammatergici e schizofrenia	705	29.1 Introduzione	774
		29.2 Disturbi dell'umore	774
		29.2.1 Disturbo depressivo maggiore	774
	707	Riquadro 29.1 Depressione, un unico nome per tante patologie	775
	707	29.2.2 Disturbo bipolare I	775
	708	29.3 Substrato biologico della depressione e approccio farmacocentrico	776
	709	29.3.1 Primi farmaci per la depressione: inibitori delle MAO	776
	714	29.3.2 Antidepressivi triciclici	777
	716	29.4 Teoria monoamminergica della depressione	778
		29.4.1 Ipotesi noradrenergica	778
	716	29.4.2 Ipotesi serotoninergica	778
	717	Riquadro 29.2 Cosa differenzia, strutturalmente, un antipsicotico triciclico da un antidepressivo triciclico?	779
	718		
	721	29.5 Farmaci di nuova generazione	781
	723	29.6 Una visione integrata dell'eziopatologia della depressione	781
	725	Riquadro 29.3 Non solo depressione per gli antidepressivi...	782
	728		
	728	30 Analgesici oppioidi	784
		30.1 Storia dell'oppio	784
	728	30.2 Il principio attivo: la morfina	784
	729	30.2.1 Isolamento della morfina	784
	729	Riquadro 30.1 Aspetti clinici della morfina	785
	734	30.2.2 Struttura e proprietà	785
	734	30.3 Relazioni struttura-attività	785
	736	30.4 Bersagli molecolari della morfina: i recettori oppioidi	787
	747	30.5 Morfina: farmacodinamica e farmacocinetica	788
	748	30.6 Analoghi della morfina	790
		30.6.1 Variazione dei sostituenti	790
		30.6.2 Estensione del farmaco	790
	752	Riquadro 30.2 Sintesi degli analoghi della morfina N-alchilati	791
		30.6.3 Semplificazione o scomposizione del farmaco	792
	756	30.6.4 Rigidificazione	796
		Riquadro 30.3 Oppioidi come agenti antidiarroici	796
		Riquadro 30.4 Sintesi degli orvinoli	798
	759	30.7 Agonisti e antagonisti	799
28.1 Epilessia	752	30.8 Peptidi oppioidi e oppioidi endogeni	801
28.1.1 Natura delle crisi epilettiche e classificazione delle epilessie	753	30.8.1 Peptidi oppioidi endogeni	801
28.1.2 Recettori canale	756		
28.1.3 Principi generali della farmacoterapia anticonvulsivante	759		
28.2 Approcci terapeutici e classificazione dei farmaci anticonvulsivanti	760		
28.2.1 Farmaci impiegati nelle epilessie e sindromi epilettiche	760		

Riquadro 30.5 Confronto tra gli effetti dei diversi oppioidi sui loro recettori	801	31.4 L' <i>Helicobacter pylori</i> e l'uso di agenti antibatterici	838
30.8.2 Analoghi delle encefaline ed oppioidi delta-selettivi	802	31.4.1 Trattamento	839
30.8.3 Teorie di legame per le encefaline	803	31.5 Farmaci tradizionali e fitoterapici	839
Riquadro 30.6 Progettazione del naltrindolo	803	32 Farmaci antiallergici	841
30.8.4 Inibitori delle peptidasi	805	32.1 Introduzione	841
30.8.5 Morfina endogena	805	32.2 L'istamina ed i suoi recettori	842
30.9 Il futuro	805	32.2.1 Istamina	842
30.9.1 Il concetto messaggio-indirizzo	805	32.2.2 Recettori dell'istamina	843
30.9.2 Recettori dimerici	805	32.2.3 Agonisti ed antagonisti per i recettori dell'istamina	843
30.9.3 Agonisti oppioidi selettivi e oppioidi multibersaglio	806	32.3 Antagonisti H ₁	845
30.9.4 Oppioidi ad azione periferica	807	32.3.1 Cenni storici e generalità	845
30.10 Esempio applicativo: la progettazione della nalfurafina	807	32.3.2 Antistaminici di prima generazione	846
31 Farmaci antiulcera	811	Riquadro 32.1 Il recettore H ₁	848
31.1 L'ulcera peptica	811	32.3.3 Antistaminici di seconda generazione	849
31.1.1 Definizione	811	32.4 Altri farmaci antiallergici	851
31.1.2 Cause	811	33 Farmaci antinfiammatori non steroidei	853
31.1.3 Terapia	811	33.1 Infiammazione	853
31.1.4 La secrezione acida gastrica	811	Riquadro 33.1 Mediatori della risoluzione dell'infiammazione	854
31.2 Gli antagonisti H ₂	812	33.2 Prostanoidi e leucotrieni	855
31.2.1 L'istamina ed i recettori istaminergici	813	33.2.1 Biosintesi dei prostanoidi	855
31.2.2 La ricerca di un 'lead'	814	Riquadro 33.2 Isoforme dell'enzima COX	857
31.2.3 Sviluppo di un prototipo: teoria della chelazione	814	33.2.2 Biosintesi dei leucotrieni	857
31.2.4 Dagli agonisti parziali agli antagonisti: la scoperta della burimamide	817	33.3 Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, NSAID)	858
31.2.5 La scoperta della metiamide	817	33.3.1 Meccanismo d'azione dei FANS	858
31.2.6 La scoperta della cimetidina	819	33.3.2 Tossicità dei FANS tradizionali	859
31.2.7 Cimetidina	822	33.4 Classificazione e descrizione delle principali classi di FANS	861
Riquadro 31.1 Sintesi della cimetidina	823	Riquadro 33.3 Cenni storici sui FANS	861
31.2.8 Scoperta di analoghi della cimetidina	824	33.4.1 Salicilati	864
31.2.9 Altri antagonisti H ₂	825	33.4.2 Derivati pirazolonici	866
31.2.10 Confronto tra antagonisti H ₁ e H ₂	828	33.4.3 Acidi arilalcanoici	868
31.2.11 Gli antagonisti H ₂ ed i recettori H ₂	830	33.4.4 Acidi antranilici	873
31.3 Inibitori della pompa protonica	831	33.4.5 Acidi enolici (ossicami)	873
31.3.1 Le cellule parietali e la pompa protonica	831	33.4.6 Nimesulide	875
31.3.2 Gli inibitori della pompa protonica	832	33.4.7 Paracetamolo	875
31.3.3 Meccanismo dell'inibizione	833	33.4.8 Inibitori selettivi della COX-2 (COXib)	876
31.3.4 Metabolismo degli inibitori della pompa protonica	834	33.5 Inibitori della sintesi dei leucotrieni ed antagonisti dei loro recettori	878
31.3.5 Progettazione di omeprazolo ed esomeprazolo	834	33.6 Farmaci efficaci nel trattamento dell'artrite reumatoide	878
Riquadro 31.2 Sintesi di omeprazolo ed esomeprazolo	837	34 Farmaci cardiaci e diuretici	881
31.3.6 Altri inibitori della pompa protonica	837	34.1 Farmaci cardiaci	881
	837	34.1.1 Insufficienza cardiaca	881

XXIV Indice generale

34.1.2 Farmaci ad azione inotropa positiva	882	35.3.2 ADME	971
Riquadro 34.1 Trasferimento genico del gene di SERCA2	892	35.3.3 Meccanismo d'azione	973
Riquadro 34.2 Nuova sintesi di uree non simmetriche applicata alla preparazione dell'omecamtiv mecarbil	896	35.3.4 Relazioni struttura-attività	973
34.1.3 Patologie coronariche: angina pectoris ed infarto miocardico	901	Riquadro 35.7 Ruolo dell'anello aromatico nell'interazione dei derivati diidropirinidinici con il sito di legame: uno studio quanto-mecanico	974
34.1.4 Farmaci ad azione antianginosa	902	35.3.5 Associazioni con altri farmaci	975
Riquadro 34.3 Potenziali farmaci cardiaci a base di donatori di H ₂ S	905	35.3.6 Note cliniche	975
Riquadro 34.4 Fosfructosio (FBP) come antidoto per intossicazioni da digitalici	910	35.3.7 Altre applicazioni terapeutiche	976
34.1.5 Aritmia cardiaca	911	35.3.8 Effetti collaterali	977
34.1.6 Farmaci antiaritmici	912	Riquadro 35.8 Approccio <i>multi-target</i> – ibridi che rilasciano NO	977
Riquadro 34.5 Farmaci antiaritmici emergenti	925	Riquadro 35.9 Nifedipina sublinguale	978
34.2 Farmaci diuretici	926	35.3.9 Utilizzo in gravidanza e allattamento	978
34.2.1 Fisiologia del rene e produzione di urina	926	35.4 Farmaci che inibiscono i nervi simpatici o bloccano i recettori adrenergici (antiadrenergici in senso lato)	979
34.2.2 Usi terapeutici dei farmaci diuretici	927	35.4.1 β-Bloccanti (β-antagonisti)	979
34.2.3 Inibitori dell'anidrasi carbonica	927	Riquadro 35.10 Il propranololo, un β-bloccante che non finisce mai di stupire	986
34.2.4 Diuretici ad azione diuretica minore ('low ceiling')	929	35.4.2 Antiadrenergici a prevalente azione centrale	986
34.2.5 Diuretici ad azione diuretica maggiore ('high ceiling')	931	Riquadro 35.11 L'attività adrenergica nel tumore della mammella: α ₂ -agonisti come <i>tools</i> farmacologici nella ricerca di nuovi antitumorali	990
34.2.6 Risparmiatori di potassio	933	35.4.3 Antiadrenergici ad azione periferica	992
34.2.7 Altri diuretici	934	35.4.4 Bloccanti dei recettori adrenergici α ₁ (α ₁ -antagonisti)	994
35 Farmaci antipertensivi	941	35.5 Vasodilatatori	997
35.1 Introduzione	942	35.5.1 Vasodilatatori: segni particolari	997
35.1.1 La pressione arteriosa: aspetti fisiopatologici	942	35.5.2 ADMET	997
Riquadro 35.1 L'ipertensione: un sottoprodotto dell'intelligenza?	943	Riquadro 35.12 Tossicità dello ione cianuro	998
Riquadro 35.2 L'ipertensione e gli organi: vittime e carnefici	944	35.5.3 Meccanismo d'azione	998
Riquadro 35.3 Tipi di ipertensione	946	35.5.4 Note cliniche	998
35.1.2 Trattamento farmacologico dell'ipertensione: uno sguardo d'insieme	947	35.5.5 Altre applicazioni terapeutiche	998
35.2 Farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina (RAS)	948	35.6 Altri agenti antipertensivi	999
35.2.1 Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori)	950	35.6.1 Antagonisti delle endoteline: segni particolari	999
Riquadro 35.4 Tre ACE-inibitori dalla struttura peculiare	951	35.6.2 ADMET	999
35.2.2 Antagonisti o bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (sartani)	955	35.6.3 Meccanismo d'azione	999
Riquadro 35.5 Storia dello sviluppo del losartan	957	35.6.4 Note cliniche	999
35.2.3 Inibitori della renina	960	35.6.5 Altre applicazioni terapeutiche	1000
Riquadro 35.6 Storia dello sviluppo dell'aliskiren	961	36 Farmaci antitrombotici	1005
35.3 Calcioantagonisti (bloccanti dei canali del calcio)	966	36.1 Sistema emostatico	1005
35.3.1 Calcioantagonisti: segni particolari	969	36.2 La cascata della coagulazione	1006
		36.3 Malattie trombotiche	1007
		36.3.1 Aterosclerosi e trombosi	1008
		Riquadro 36.1 Coaguli, trombi, emboli	1008

36.4 Farmaci antitrombotici	1009	38.3.5 Il recettore dei mineralcorticoidi	1046
36.4.1 Farmaci antiaggreganti e farmaci anticoagulanti	1009	38.3.6 Ruoli fisiologici dei mineralcorticoidi	1046
36.5 Terapia anticoagulante	1009	38.3.7 Farmaci agenti sul recettore dei mineralcorticoidi	1046
36.5.1 Anticoagulanti orali	1009	38.3.8 Relazioni struttura-attività dei corticosteroidi	1047
Riquadro 36.2 Scoperta degli anticoagulanti cumarinici. Storia di mucche, uomini e topi	1011	38.3.9 Antagonisti dei corticosteroidi	1048
36.5.2 Eparina	1013	38.4 Ormoni sessuali femminili	1050
Riquadro 36.3 Zanzare e sanguisughe	1013	38.4.1 Il ciclo riproduttivo	1050
36.6 Terapia antiaggregante	1014	38.4.2 Biosintesi e metabolismo degli estrogeni	1051
36.6.1 Inibitori della sintesi di trombossano TxA_2 e acido acetilsalicilico	1014	38.4.3 Il recettore degli estrogeni	1052
36.6.2 Altri meccanismi	1015	38.4.4 Ruoli fisiologici degli estrogeni	1053
36.7 Fibrinolitici	1017	38.4.5 Farmaci steroidei agenti sui recettori degli estrogeni	1055
36.7.1 Attivatore del plasminogeno tissutale	1017	38.4.6 Farmaci non steroidei agenti sui recettori degli estrogeni	1056
36.7.2 Streptochinasi	1017	38.4.7 Relazioni struttura-attività	1056
36.7.3 Urochinasi	1017	38.4.8 Antagonisti degli estrogeni	1056
37 Farmaci tiroidei	1019	38.4.9 Biosintesi e metabolismo dei progestinici	1058
37.1 Ormoni tiroidei	1019	38.4.10 Il recettore del progesterone	1059
37.1.1 Biosintesi degli ormoni tiroidei	1019	38.4.11 Ruoli fisiologici dei progestinici	1060
37.1.2 Controllo della biosintesi degli OT	1021	38.4.12 Farmaci agenti sul recettore del progesterone	1060
37.1.3 Farmacocinetica degli ormoni tiroidei	1021	38.4.13 Relazioni struttura-attività	1062
37.1.4 Farmacodinamica degli ormoni tiroidei	1022	38.4.14 Antagonisti dei progestinici	1063
37.2 Malattie tiroidee	1023	38.5 Ormoni sessuali maschili	1064
37.3 Farmaci tiroidei	1024	38.5.1 Biosintesi e metabolismo degli androgeni	1064
37.3.1 Farmaci ad attività tiroidea	1024	38.5.2 Il recettore degli androgeni	1066
37.3.2 Farmaci ad attività antitiroidea	1025	38.5.3 Ruoli fisiologici degli androgeni	1066
Riquadro 37.1 Radiofarmaci iodurati	1025	38.5.4 Farmaci androgeni a nucleo steroideo	1066
38 Recettori nucleari e ormoni steroidei	1029	38.5.5 Farmaci androgeni a nucleo non steroideo	1068
38.1 Introduzione	1029	38.5.6 Relazioni struttura-attività	1069
38.2 I recettori nucleari	1031	38.5.7 Antagonisti degli androgeni	1069
38.2.1 Classificazione	1031	38.6 Sviluppi recenti nella ricerca di farmaci per i recettori nucleari	1071
38.2.2 Struttura	1032	38.6.1 SERM	1071
38.2.3 Basi molecolari dell'attività trascrizionale	1034	Riquadro 38.5 Modalità di interazione dell'estradiolo e del raloxifene con il recettore degli estrogeni	1072
Riquadro 38.1 Definizione di un ormone steroideo	1035	38.6.2 SGRM	1073
Riquadro 38.2 Nomenclatura e struttura chimica degli ormoni steroidei	1035	38.6.3 Farmaci per recettori nucleari metabolici	1073
Riquadro 38.3 Biosintesi degli ormoni steroidei	1036	39 Farmaci ipolipidemizzanti	1079
Riquadro 38.4 Meccanismo d'azione degli ormoni steroidei	1037	39.1 Iperlipoproteinemie e malattie cardiovascolari	1079
38.3 Corticosteroidi	1038	39.1.1 Il colesterolo e gli altri lipidi plasmatici	1079
38.3.1 Biosintesi e metabolismo dei corticosteroidi	1038	Riquadro 39.1 Biosintesi del colesterolo	1080
38.3.2 Il recettore dei glucocorticoidi	1040	39.1.2 Lipoproteine	1080
38.3.3 Ruoli fisiologici dei glucocorticoidi	1041	39.1.3 Iperlipoproteinemie	1081
38.3.4 Farmaci agenti sul recettore dei glucocorticoidi	1041	39.2 Approcci terapeutici	1082
		39.2.1 Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine)	1082

XXVI Indice generale

Riquadro 39.2 Produzione di statine per via fermentativa	1084	41.3.3 Fonti di insulina	1108
39.2.2 Sequestranti degli acidi biliari	1088	Riquadro 41.1 Produzione di insulina umana mediante semi-sintesi	1109
39.2.3 Ezetimibe	1089	41.3.4 Formulazioni a base di insulina umana utilizzate in terapia	1109
39.2.4 Agonisti del PPAR (fibrati)	1090	Riquadro 41.2 Sintesi totale dell'insulina	1110
Riquadro 39.3 Recettore PPAR	1090	Riquadro 41.3 Produzione di insulina umana ricombinante	1111
39.2.5 Acido nicotinico	1091	Riquadro 41.4 Formulazioni a base di insulina umana	1111
39.2.6 Nuovi approcci terapeutici in fase di studio	1091	41.3.5 Analoghi dell'insulina	1112
40 Farmaci per l'impotenza sessuale	1093	41.4 Ipoglicemizzanti orali	1114
40.1 Disfunzione erettile	1093	41.4.1 Solfoniluree	1114
40.1.1 Fisiologia dell'erezione	1093	41.4.2 Glinidi	1115
40.1.2 Forme di disfunzione erettile: classificazione e cause	1093	41.4.3 Biguanidi	1116
40.2 Inibitori selettivi della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5)	1094	41.4.4 Tiazolidindioni	1117
40.2.1 La superfamiglia delle fosfodiesterasi: struttura e attivazione	1094	Riquadro 41.5 Aspetti clinici delle biguanidi: la metformina	1117
40.2.2 Inibitori pirimidinonici	1095	Riquadro 41.6 Aspetti clinici dei tiazolidindioni	1118
Riquadro 40.1 Scoperta del sildenafil, la pillola blu	1096	41.4.5 Inibitori dell' α -glucosidasi	1118
40.2.3 Inibitori non pirimidinonici	1098	41.5 Farmaci che agiscono sul sistema incretinico	1119
40.3 Farmaci con meccanismi diversi	1099	41.5.1 Peptidi che mimano l'azione di GLP-1	1119
40.3.1 Apomorfina	1100	41.5.2 Inibitori della dipeptidil peptidasi IV	1120
40.3.2 Alprostadil	1100	Appendice 1: Amminoacidi proteinogenici	1125
40.3.3 Nuove molecole in fase di studio	1100	Appendice 2: Il codice genetico standard	1126
41 Farmaci per il trattamento del diabete	1103	Appendice 3: Trattamenti statistici impiegati nelle QSAR	1127
41.1 Diabete	1103	Appendice 4: Funzionamento del sistema nervoso	1130
41.1.1 Diabete di tipo 1	1103	Appendice 5: Microrganismi	1134
41.1.2 Diabete di tipo 2	1103	Appendice 6: Interazioni di legame a idrogeno	1136
41.1.3 Altre forme di diabete	1104	Glossario	1139
41.2 Omeostasi del glucosio	1104	Letture consigliate di carattere generale	1157
41.2.1 Ruolo dell'insulina	1104	Indice analitico	1159
41.2.2 Altri ormoni che controllano l'omeostasi del glucosio	1105		
41.3 Insulina	1105		
41.3.1 Struttura e stabilità chimica	1105		
41.3.2 Interazione con il recettore dell'insulina	1107		

a cura di **G. Costantino**

29.1 Introduzione

Ogni persona è dotata di un insieme di caratteristiche emotive che vengono definite ‘umore’. Il tono dell’umore caratterizza ciascuno di noi, diventa abitudine caratteriale ed entra a far parte della definizione del temperamento di una persona. Così, è nozione comune classificare le persone come tristi, allegre, dotate di atteggiamento positivo, di atteggiamento negativo, empatiche, e così via. Il tono dell’umore sembra essere, quindi, una caratteristica innata e permanente di ogni individuo, determinata geneticamente e plasmata dall’ambiente in cui l’individuo cresce e vive.

È anche consapevolezza comune che l’umore di ciascuno di noi possa variare, in maniera anche significativa e drammatica, in occasione di particolari accadimenti. Un lutto grave, una delusione sentimentale, un insuccesso professionale possono comunemente far precipitare l’individuo in uno stato di prostrazione e di visione pessimistica e senza speranza del proprio futuro, così come un avvenimento lieto, un successo sentimentale o professionale facilmente inducono uno stato di euforia e di apertura ottimistica verso gli avvenimenti futuri. In entrambi i casi, queste ‘oscillazioni’ del tono dell’umore hanno una causa esterna generalmente ben attribuibile e, con il passar del tempo, l’umore della persona si ristabilisce nel correlato emotivo di fondo che la caratterizza. L’individuo che ha subito un grave lutto passa da una situazione di profonda prostrazione (‘non ce la posso fare’) ad un’accettazione (l’elaborazione) che lo riporta nelle condizioni antecedenti. Vi sono dei casi, però, in cui il tono dell’umore è modificato non a causa di oscillazioni fisiologiche, ma in maniera patologica. In questo caso si parla di disturbi dell’umore.

29.2 Disturbi dell’umore

I **disturbi dell’umore**, a seconda della loro classificazione, hanno un’incidenza che va dal 3% al 25%. In particolare, il cosiddetto ‘disturbo depressivo maggiore’, con un’incidenza del 9-20%, è tale da esser considerato

la patologia psichiatrica più diffusa in assoluto. I due principali e più diffusi disturbi dell’umore sono il disturbo depressivo maggiore (depressione grave) e il disturbo bipolare I. Oltre a questi, sono classificabili altri tipi di disturbi dell’umore, che citeremo brevemente nel Riquadro 29.1.

29.2.1 Disturbo depressivo maggiore

Con il termine **disturbo depressivo maggiore** si intende un quadro clinico di modifica dell’umore caratterizzato da una serie di episodi depressivi maggiori intervallati da periodi di relativo benessere, e comunque non da episodi maniacali. Il disturbo depressivo maggiore, per esser definito tale e per distinguerlo dalle fasi depressive secondarie ad accadimenti negativi, deve compromettere l’adattamento sociale ed emotivo del soggetto. Gli episodi depressivi che concorrono a formare il disturbo depressivo maggiore devono avere una durata non inferiore alle due settimane (e generalmente non superiore ai 18 mesi) e sono caratterizzati, in termini generali, da un marcato abbassamento del tono dell’umore, di intensità tale da compromettere le funzioni lavorative, affettive e sociali del soggetto. Più in dettaglio, l’episodio depressivo maggiore è caratterizzato dalla presenza contemporanea e continuativa di almeno cinque dei seguenti sintomi:

- umore depresso continuativamente;
- *anedonia*: il soggetto mostra una marcata perdita di interesse per gran parte delle attività giornaliere, incluse quelle che normalmente sono fonte di piacere e soddisfazione;
- alterazione del peso corporeo ed alterazione dell’appetito. Possono verificarsi sia significativa perdita di peso che significativo aumento di peso;
- alterazione del ritmo del sonno. Può verificarsi sia insomnia che ipersonnia. Generalmente, il soggetto con episodio depressivo maggiore ha esperienza di risveglio molto precoce;
- alterazione dei riflessi psicomotori. Possono verificarsi sia agitazione che rallentamento psicomotorio;

Riquadro 29.1 Depressione, un unico nome per tante patologie

Il manuale delle malattie mentali, edito dalla *American Association of Psychiatry* e considerato la *Bibbia* della psichiatria moderna, cataloga la depressione all'interno dei disturbi dell'umore (Tabella 1) e definisce due grandi categorie: il **disturbo depressivo maggiore** e i **disturbi bipolari**.

All'interno di queste due categorie è elencata una grande varietà di casi, ciascuno riferibile ad una *categoria nosologica* ben definita clinicamente. Tra i casi più comuni citiamo:

- *depressione reattiva*, dovuta ad un evento scatenante come un lutto, una separazione, un fallimento, i cui sintomi però si dimostrano eccessivamente intensi e prolungati rispetto alla causa scatenante;
- *depressione endogena*, non riconducibile ad eventi scatenanti consci o semi-consci come nel caso della depressione reattiva, ma a cause genetico-biologiche o inconsce presenti nella personalità del paziente;
- *depressione ansiosa*, una forma di depressione in cui il disturbo dell'umore si accompagna all'ansia;

- *distimia* (o *disturbo distimico*), la presenza di umore cronicamente depresso per un periodo di almeno due anni. In questo caso i sintomi depressivi, nonostante la loro cronicità, sono meno gravi e non si perviene mai a un episodio depressivo maggiore;
- *disturbo dell'adattamento con umore depresso*, conseguenza di uno o più fattori stressanti. Si manifesta in genere entro tre mesi dall'inizio dell'evento con grave disagio psicologico e compromissione sociale;
- *depressione mascherata*, che si manifesta principalmente con sintomi cognitivi, somatici o comportamentali, a dispetto di quelli affettivi;
- *depressione secondaria*, dovuta a malattie psichiatriche, organiche o a farmaci.

Spesso alcune malattie mostrano come primi sintomi variazioni del tono dell'umore, fra le quali sclerosi multipla, disturbi neurologici degenerativi (malattia di Alzheimer e malattia di Parkinson), tumore cerebrale, malattia di Cushing, lupus eritematoso sistemico, disturbi della tiroide (ipotiroidismo, ipertiroidismo).

TABELLA 1 Sintomatologia dei disturbi dell'umore

Sintomi comunemente associati con la depressione	Sintomi comunemente associati con la mania
<ul style="list-style-type: none"> • Tristezza persistente • Insomnia (ma anche ipersonnia) • Diminuzione dell'appetito • Ritardo psicomotorio • Anedonia • Irritabilità • Apatia, mancanza di motivazioni • Sensazione di mancanza di speranza • Mancanza di autostima • Tendenze suicide 	<ul style="list-style-type: none"> • Umore persistentemente elevato o euforico • Grandiosità, inappropriata autostima • Agitazione psicomotoria • Diminuzione del sonno • Pensieri sfuggenti e distrazione • Scarso controllo o capacità di giudizio • Parlata rapida e compulsiva

- sensazione di mancanza di energia;
- perdita di autostima e presenza di senso di colpa, inappropriato e immotivato;
- diminuzione di alcune funzioni cognitive, quale la capacità di concentrarsi e di prendere decisioni;
- ricorrenti pensieri di morte e ricorrente elaborazione (e tentativo di messa in atto) di propositi suicidi.

Come detto, la diagnosi di disturbo depressivo maggiore richiede che si verifichino diversi episodi di durata superiore almeno a due settimane, in cui compaiono in maniera pressoché continuativa almeno cinque dei sintomi sopra elencati. A seconda della prevalenza dei sintomi e in dipendenza del correlato biologico del sog-

getto (età, educazione, sesso, ambiente di vita), si definiscono degli ambiti di disturbo, classificabili come ambiti emotivo, cognitivo, psicomotorio, somatovegetativo.

29.2 Disturbo bipolare I

Il **disturbo bipolare I**, o sindrome maniaco-depressiva, è caratterizzata dal fatto che episodi depressivi si alternano ad episodi maniacali. Tra gli episodi, non è raro che il soggetto trascorra periodi di relativo malessere intervallati da periodi di relativo benessere. L'episodio maniacale è definito come una condizione temporanea caratterizzata da un tono dell'umore particolarmente elevato.

In particolare, durante le fasi maniacali o di eccitamento la persona mostra una disinibizione eccessiva che porta, in genere, ad assumere comportamenti socialmente inappropriati. Il soggetto in fase maniacale è euforico e si considera invincibile, sovrastimando eccessivamente le proprie capacità personali. Questo può, a volte, condurre ad azioni impulsive che mettono frequentemente a rischio la propria sicurezza personale o quella di soggetti vicini. La sensazione di avere enormi potenzialità personali può aggravarsi fino a divenire delirio di onnipotenza. Questo quadro di sovrastima porta in definitiva ad uno stato di costante fallimento, in quanto il soggetto non è in grado di portare a termine nessuno dei progetti che ha ideato. Il comportamento è completamente disorganizzato e inconcludente, con azioni senza alcuna finalità e logica apparente.

In altri casi, invece, la fase maniacale è caratterizzata non da euforia, ma da disforia, con una sensazione di subire gravi ingiustizie. Questo quadro disforico si accompagna usualmente a irritabilità, scatti d'ira e intolleranza. La sindrome di persecuzione è propria di questa fase, che può assumere veri e propri connotati deliranti.

29.3 Substrato biologico della depressione e approccio farmacocentrico

La classificazione dei disturbi dell'umore riportata nei paragrafi precedenti deriva dalla necessità prettamente clinica di elaborare un linguaggio condiviso che serva alle necessità descrittive dei segni clinici e a definire protocolli accettati per la somministrazione delle cure. Ad esempio, la diagnosi di depressione maggiore che abbiamo sopra riportato richiede l'osservazione della persistenza di un certo numero di sintomi. Questa classificazione non richiede, in realtà, la presenza necessaria di una base biologica comune, ma in ogni caso che la depressione sia una malattia biologica del cervello (ma anche di altri organi) è nozione generalmente accettata. La traiettoria, nel corso della vita, del decorso clinico della depressione maggiore indica chiaramente l'esistenza di un substrato biologico. Ad esempio, la comparsa per molti pazienti di fasi ricorrenti di depressione, con severità dei sintomi sempre peggiore, intervallate da periodi di remissione sempre più brevi e meno frequenti, suggerisce un progressivo rafforzamento delle basi biologiche, qualunque siano, nel tempo.

La depressione, come altri disordini psichiatrici, si differenzia da altre malattie e patologie in quanto la manifestazione clinica si osserva al livello più elevato della scala biologica, ossia a livello di complessi sintomi comportamentali. Altre patologie si manifestano principalmente con alterazioni a livello d'organo o tessuto (ad es., il cancro) oppure a livello di omeostasi ormonale (dia-

bete di tipo 1) e, almeno in linea di principio (e in alcuni casi anche in pratica), è possibile identificare il gene responsabile dell'alterazione e tentare di correggerlo attraverso farmaci. La complessità della manifestazione neuropsichiatrica rende problematico pensare di identificare il 'gene della depressione' e, sebbene molti dati indichino la convergenza di alcuni sistemi, ad esempio quello delle ammine biogene, l'approccio riduzionista è ragionevolmente inefficace a spiegare (e a fornire strumenti per correggere) la complessità della malattia. Così, vedremo più avanti che i farmaci più usati contro la depressione sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Ebbene, sarebbe più corretto, ed anche clinicamente più utile, chiamare questi farmaci non 'farmaci antidepressivi', ma ristabilimenti del tono serotonergico. La correzione dei livelli di serotonina in molti casi correla positivamente con la risoluzione di alcuni sintomi legati alla sindrome depressiva, ma il numero di pazienti che non rispondono alla terapia è sempre alto e, da un punto di vista opposto, il potenziale terapeutico di questi farmaci va oltre la depressione maggiore.

Così come per altre malattie neuropsichiatriche, l'impiego clinico di farmaci, anche molto efficaci, ha preceduto di molto la comprensione delle basi meccanicistiche della patologia. Anzi, è stata proprio l'osservazione che certi farmaci, con un dato meccanismo d'azione, sono efficaci contro la depressione a permettere di formulare teorie sulla eziopatogenesi. Si tratta di un altro esempio di approccio 'farmacocentrico'.

29.3.1 Primi farmaci per la depressione: inibitori delle MAO

Nei primi anni 1950, farmaci a struttura idrazidica furono introdotti nel trattamento della tubercolosi (tra questi, l'isoniazide è ancora il farmaco di prima linea per il trattamento dell'infezione). In uno studio iniziato nel 1952, fu osservato per serendipità che due idrazidi antitubercolari, l'**isoniazide** e l'**iproniazide**, avevano effetti diversi a livello del sistema nervoso centrale, essendo l'iproniazide uno stimolante centrale significativamente migliore. In realtà quest'effetto fu subito caratterizzato come effetto collaterale. I pazienti affetti da tubercolosi trattati con iproniazide mostraronon una ripresa di vitalità inaspettata, con un deciso miglioramento del tono dell'umore (Fig. 29.1).

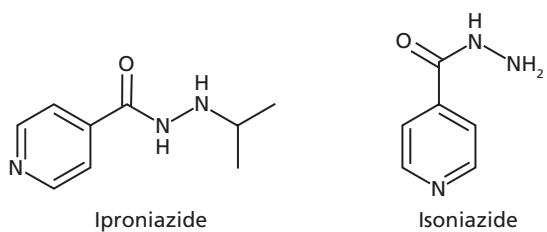


FIGURA 29.1 Iproniazide e isoniazide, prototipi di farmaci antitubercolari ad attività antidepressiva.

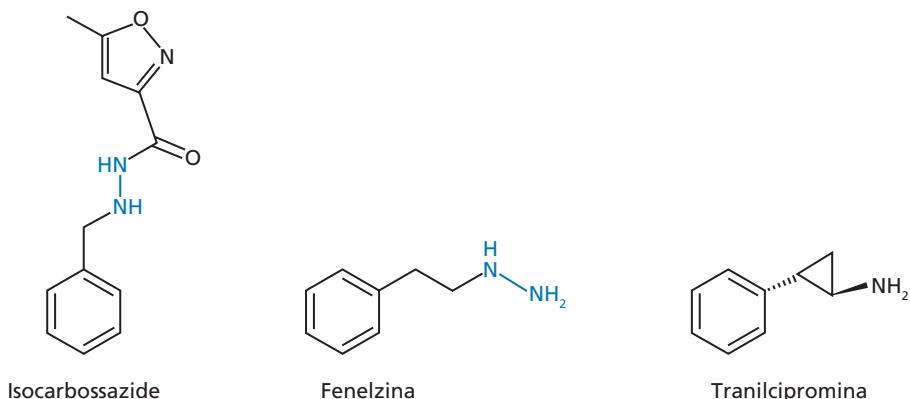


FIGURA 29.2 Esempi di inibitori delle MAO ad azione antidepressiva introdotti nell'uso clinico.
La struttura idrazinica è evidenziata in azzurro.

Tuttavia, l'iproniazide si dimostrò un antitubercolare molto meno efficace dell'isoniazide e fu praticamente abbandonata. Fu grazie alla lungimiranza di alcuni medici, che intravidero nell'effetto collaterale dell'iproniazide un potenziale effetto primario, che gli studi su questa molecola ripresero, focalizzandosi questa volta sulle sue attività centrali, descritte di volta in volta come proprietà 'tranquillizzanti', 'stimolanti', 'ristabilenti l'umore'. Nel frattempo, era noto che l'iproniazide (ma non l'isoniazide) agiva da inibitore di un enzima, caratterizzato a metà degli anni 1930 e chiamato **monoammino ossidasi (MAO)**. Era anche noto che questo enzima metabolizzava la serotonina in acido 5-idrossi-indolacético e la somministrazione di iproniazide in animali da laboratorio innalzava significativamente i livelli di serotonina.

Nel 1957, sebbene i dati sull'effetto sul tono dell'umore di pazienti tubercolosici prodotto da isoniazide e iproniazide fossero noti e pubblicati, avvenne l'esperimento chiave che portò alla definizione dell'iproniazide quale 'antidepressivo' in pazienti senza alcun'altra patologia organica ed infettiva. L'iproniazide si dimostrò efficace in oltre il 70% dei pazienti depressi trattati e questa osservazione fu talmente eccitante che si propose l'uso del farmaco per una varietà di altre patologie psichiatriche e non. Già nel 1958, oltre 400.000 pazienti depressi furono trattati con iproniazide, sebbene la sua indicazione fosse allora solo quella di antitubercolare, apprendo la strada all'impiego di inibitori delle MAO, chiamati 'timeretici', quali agenti antidepressivi.

Rapidamente, altri inibitori delle MAO a struttura idrazinica furono introdotti nell'uso clinico. Tra questi, citiamo l'**isocarbrossazide**, la **fenelzina** e la **tranilcipromina** (Fig. 29.2). Quest'ultima, in particolare, raccolse un grande interesse, in quanto la mancanza della struttura idrazinica fu associata a una minore comparsa di effetti collaterali. Di fatto, alla fine degli anni 1980, tranilcipromina e fenelzina coprivano oltre il 90% del mercato degli inibitori delle MAO antidepressivi.

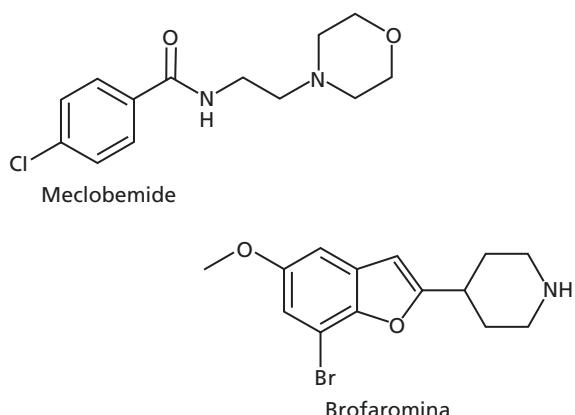


FIGURA 29.3 Esempi di inibitori delle MAO selettivi per l'isoforma A e ad azione reversibile.

All'inizio degli anni 1970 si chiarì l'esistenza di due isoforme di MAO: la MAO-A, deputata al metabolismo di noradrenalina, serotonina e adrenalina, e la MAO-B, più specifica per tiramina e β -feniletilammina. Questa scoperta suggerì che l'inibizione selettiva della MAO-A potesse mantenere l'attività metabolica sistemica della isoforma B, con vantaggi di sicurezza (pensiamo alla *wine and cheese syndrome*, legata all'assunzione contemporanea di alimenti ricchi di tiramina e inibitori della MAO-B). Sulla stessa linea, si pensò che inibitori reversibili, a differenza della tranielcipromina o delle idrazine, potessero essere spiazzati da dosi elevate di altri substrati, quale appunto la tiramina.

La fine degli anni 1970 vide perciò la comparsa di inibitori selettivi della MAO-A reversibili, tra cui la **moclobemide** e la **brofaromina** (Fig. 29.3).

29.3.2 Antidepressivi triciclici

Negli stessi anni in cui si stava imponendo l'uso dell'iproniazide e poi di altri inibitori delle MAO nei pazienti depressi venne scoperta la spettacolare attività antipsicotica

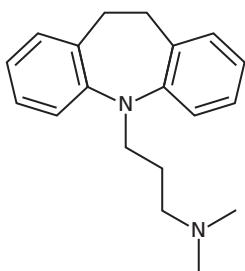


FIGURA 29.4 Imipramina, il primo antidepressivo triciclico.

di una fenotiazina, nota poi come **clorpromazina** e discussa nel Capitolo 25. L'attività della clorpromazina suggerì rapidamente la riconsiderazione di molte molecole a potenziale attività antistaminica (l'originale target delle fenotiazine) per le loro proprietà psicoattive. Nel 1956 venne saggia per le sue attività antipsicotiche una molecola, identificata con la sigla G-22355, che aveva la stessa catena laterale della clorpromazina, ma in cui l'atomo di zolfo del sistema fenotiazinico era sostituito da un ponte etilenico.

Questa molecola, nota ora con il nome **imipramina**, non ebbe nessun risultato come neurolettico, anzi i pa-

zienti precedentemente trattati con clorpromazina cui venne somministrata imipramina ebbero un peggioramento dei sintomi. Fu con stupore, però, che si realizzò che, somministrata a tre pazienti con disturbo depressivo maggiore, l'imipramina migliorava significativamente la loro sintomatologia. Questi risultati furono rapidamente replicati su altri e più ampi panel di pazienti; l'imipramina fu così introdotta nell'uso clinico come antidepressivo e da allora è nota come il primo antidepressivo triciclico (Fig. 29.4).

Nonostante il grande successo dell'imipramina, per trovare il secondo antidepressivo triciclico di uso clinico occorre attendere il 1961, quando fu introdotta l'**amitriptilina**. Poi, nel corso degli anni 1960, numerosi altri triciclici furono sviluppati ed applicati clinicamente. Tra questi, citiamo la **nortriptilina**, la **desipramina**, la **protriptilina**, la **clomipramina** e la **doxepina** (Fig. 29.5).

Alcuni commenti su similarità e differenze tra antidepressivi triciclici e antipsicotici triciclici (vedi Capitolo 25) sono riportati nel Riquadro 29.2.

Da un punto di vista del meccanismo d'azione, esperimenti chiave condotti a metà degli anni 1960 indicarono abbastanza chiaramente che il trattamento con imipramina produceva una riduzione della ricaptazione della noradrenalina nei terminali sinaptici e questa osservazione gettò le basi di quella che divenne l'ipotesi del deficit di catecolammime nell'eziologia della depressione.

29.4 Teoria monoamminergica della depressione

29.4.1 Ipotesi noradrenergica

Le osservazioni che l'iproniazide (un MAO-inibitore) blocca la degradazione sinaptica di **noradrenalina**, che l'imipramina (e gli altri antidepressivi triciclici) blocca la ricaptazione di noradrenalina e che la reserpina (che induce depressione nell'animale modello) provoca deplezione di noradrenalina nelle vescicole presinaptiche convergono nel suggerire che la depressione (o per lo meno molti tipi di depressione) è legata ad una ridotta attività noradrenergica. Inoltre, il litio, utile nel disordine bipolare, diminuisce i livelli di noradrenalina, coerentemente con la sua attività antimaniacale.

29.4.2 Ipotesi serotoninergica

Negli stessi anni in cui si imponeva la teoria noradrenergica, molti studi convergevano su un possibile ruolo di un altro neurotrasmettore monamminergico, la **serotonina**. Inizialmente, la teoria si impose senza un chiaro correlato biologico a livello del SNC e fu basata su osservazioni relative, ad esempio, al miglioramento della terapia con MAO-inibitori associati a triptofano (il

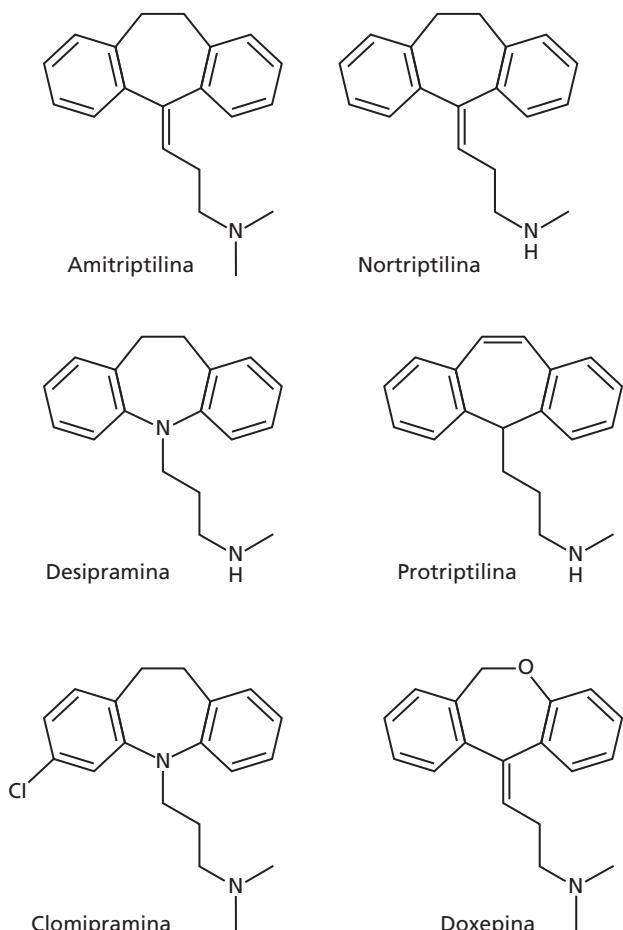


FIGURA 29.5 Alcuni degli antidepressivi triciclici più diffusi nell'uso clinico.

Riquadro 29.2 Cosa differenzia, strutturalmente, un antipsicotico triciclico da un antidepressivo triciclico?

Se confrontiamo le strutture di due tra le più conosciute molecole tricicliche ad azione sul SNC, la **clorpromazina** e la **imipramina**, potremmo a buon diritto aspettarci un profilo farmacologico simile (Fig. 1).

In realtà, sebbene sia la clorpromazina che l'imipramina siano tutt'altro che molecole selettive, la cross-reattività tra di loro è molto bassa e di fatto l'imipramina non ha nessuna azione antipsicotica e non interagisce con i recettori dopaminergici, mentre la clorpromazina non ha potenziale antidepressivo e non inibisce la ricaptazione di noradrenalina e serotonina. Ciò che differenzia le due strutture è la presenza di un sistema 6-6-6 fenotiazinico nella clorpromazina, sostituito da un sistema 6-7-6 dibenzo[b,f]azepinico nell'imipramina. D'altra parte, la sostituzione tra un

ponte etilenico (nell'azepina) con un atomo di zolfo (nella fenotiazina) è generalmente vista come una sostituzione potenzialmente bioisosterica, in quanto l'atomo di zolfo ha dimensioni significativamente più grandi di un metilene, vicine a quelle di un etilene. Un effetto però che produce l'atomo di zolfo è quello di 'allargare' l'angolo tra i due anelli aromatici. Il sistema fenotiazinico è quindi più prossimo alla planarità di quello dibenzo[b,f]azepinico. Possiamo quindi ipotizzare che la minore ampiezza dell'angolo formato dai due anelli aromatici nel caso dell'imipramina (angolo β in Fig. 2) determini l'abolizione dell'interazione con i recettori dopaminergici postsinaptici e la comparsa dell'azione di blocco della ricaptazione presinaptica del neuromediatore (NE > 5-HT > DA).

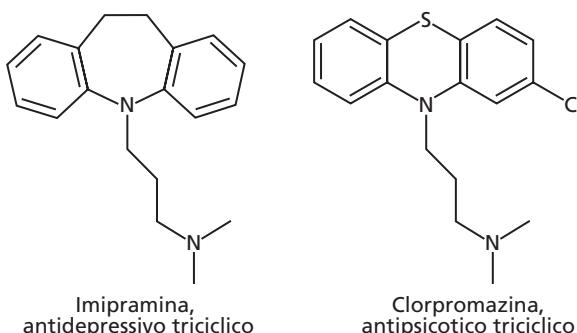


FIGURA 1 Clorpromazina e imipramina.

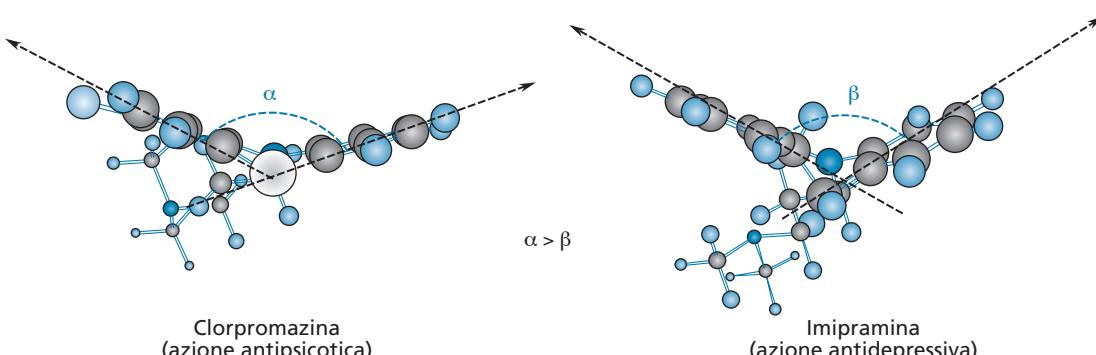


FIGURA 2 Gli anelli aromatici dell'imipramina formano un angolo più stretto rispetto agli analoghi anelli della clorpromazina.

precursore della serotonina). Fu solo alla fine degli 1960 che fu chiarito che gli antidepressivi triciclici bloccavano anche la ricaptazione della serotonina, oltre che della noradrenalina, a livello sinaptico. In particolare, fu chiarito come gli antidepressivi triciclici alterano la trasmissione

serotoninergica (oltre che quella noradrenergica), promuovendo e migliorando l'efficienza della trasmissione mediata dal recettore 5-HT_{1A}, attraverso la sua sensibilizzazione postsinaptica oppure la desensibilizzazione presinaptica.

29.4.2.1 Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

La formulazione dell'ipotesi serotoninergica generò molto entusiasmo e molto interesse nello sviluppo di agenti in grado di interagire selettivamente con le vie di trasmissione serotoninergiche. Questi studi portarono, agli inizi degli anni 1970, alla scoperta della **fluoxetina**, un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI, dall'inglese *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*), che può esser a ben diritto citata come il primo esempio di farmaco per malattie psichiatriche ad esser

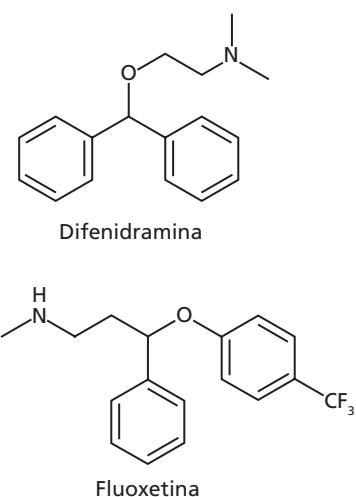


FIGURA 29.6 Verso gli antidepressivi di seconda generazione, selettivi per la ricaptazione della serotonina. La difenidramina è un antistaminico H₁, mentre la fluoxetina è il principio attivo del Prozac®.

stato progettato ‘razionalmente’, avendo cioè ben in mente l’effetto biologico della interazione con il bersaglio scelto e l’utilità clinica che ne deriva.

La preparazione della fluoxetina prese avvio dall’osservazione che alcuni antistaminici, e in particolare la difenidramina, erano in grado di bloccare, in sistemi modello, la ricaptazione della serotonina al pari dell’imipramina. Fu così sintetizzata una serie di analoghi della fenidramina a scheletro fenossi-fenilpropilaminico (Fig. 29.6).

La fluoxetina, come cloridrato, fu identificata come la più potente in una serie di oltre 60 derivati e dimostrò di essere in grado di inibire la ricaptazione della serotonina con una selettività di oltre 100 volte rispetto alla ricaptazione della noradrenalina.

La fluoxetina fu introdotta nell’uso clinico con il nome **Prozac®** nel 1987. La grande selettività della fluoxetina rende ragione dei suoi modesti effetti collaterali, soprattutto se confrontata con gli antidepressivi triciclici di prima generazione. Negli anni 1990 il Prozac ebbe un successo clinico e commerciale enorme e nel 1994 strappò allo Zantac, un antistaminico antiulcera, il primato di farmaco più venduto al mondo. Questo successo fu reso possibile da un cambio di scenario culturale che avvenne, in quegli anni, soprattutto negli Stati Uniti, dove l’impiego di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina divenne pratica medica socialmente accettata e, anzi, ricercata.

Diversi farmaci, che condividono il meccanismo d’azione della fluoxetina, sono apparsi sul mercato. Tra questi, citiamo il **citalopram**, la **fluvoxamina**, la **paroxetina** e la **sertralina** (Fig. 29.7).

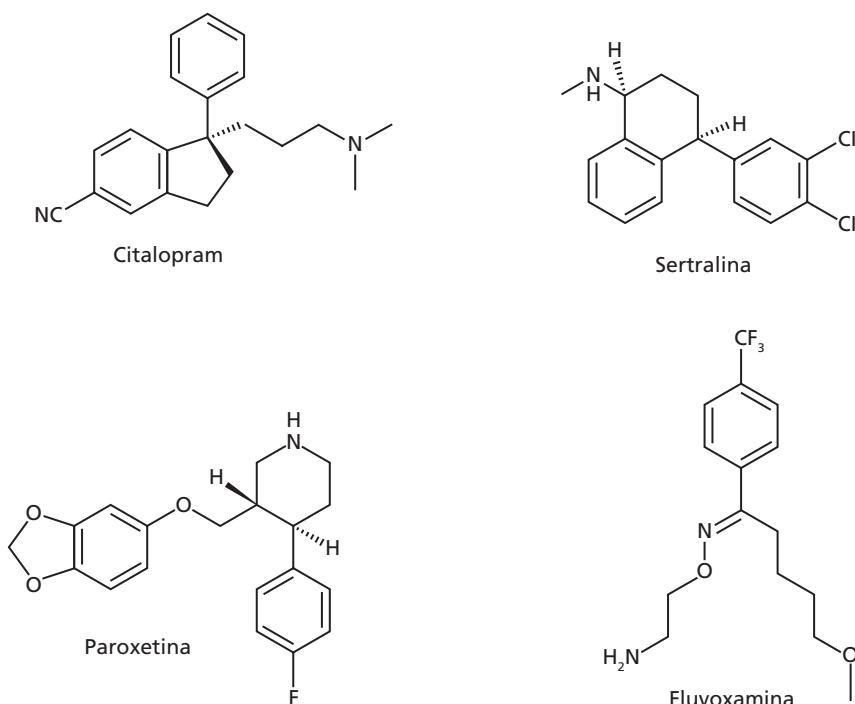


FIGURA 29.7 Esempi di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina di nuova generazione.

29.5 Farmaci di nuova generazione

La fluoxetina e i suoi congeneri hanno mostrato una serie di vantaggi clinici dovuti alla loro significativa selettività per il sistema di ricaptazione della serotonina, vantaggi che si traducono anche in tollerabilità, sicurezza e scarso impatto di effetti collaterali. Ciò non vuol dire, tuttavia, che la fluoxetina sia il farmaco ideale. Alcuni dei problemi visti già negli anni 1960 con gli antidepressivi triciclici rimangono presenti, tra cui il fatto che una porzione non indifferente di pazienti (circa il 30%) non risponde alla terapia. Sono state introdotte, quindi, negli ultimi anni, molecole diverse, che ampliano il repertorio terapeutico a disposizione del medico per trattare ogni particolare caso di depressione, ma, sebbene con meccanismi diversi, tutti i farmaci di nuova generazione continuano a condividere il fatto che modulano la trasmissione serotoninergica ed adrenergica. Così, **venlafaxina** e **duloxetina** sono inibitori duali della ricaptazione di serotonina e adrenalina; il **nefazodone** è un antagonista dei recettori serotoninergici 5-HT₂; la **mirtazapina** è un agente specifico per recettori presinaptici noradrenergici e serotoninergici; la **reboxatina** è un inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina (Fig. 29.8).

29.6 Una visione integrata dell'eziopatologia della depressione

La teoria monoamminergica della depressione, sostanzialmente dall'efficacia delle molte classi di farmaci che agiscono ripristinando la trasmissione noradrenergica e serotoninergica, non è però in grado di fornire una visione completa e integrata dell'eziopatologia della malattia.

Ad esempio, negli anni 1980 apparve chiaro che l'esordio dell'efficacia degli antidepressivi è molto ritardato nel tempo (Fig. 29.9). Occorre attendere almeno 4-5 settimane di trattamento prima di osservare segni stabili di remissione clinica, mentre benefici immediati, seppur non infrequentemente, portano generalmente ad una recrudescenza della sintomatologia depressiva. A ben rifletterci, questo esordio 'ritardato' dell'efficacia degli antidepressivi non è compatibile con un puro effetto sinaptico recettoriale. In effetti, come descritto nel Riquadro 29.3, antidepressivi vengono impiegati per trattare una varietà di altre patologie che spaziano dal dolore cronico ad alcune forme di disfunzione sessuale. In molti di questi casi l'effetto è immediato, tant'è che il farmaco può essere assunto 'on demand'. Dunque,

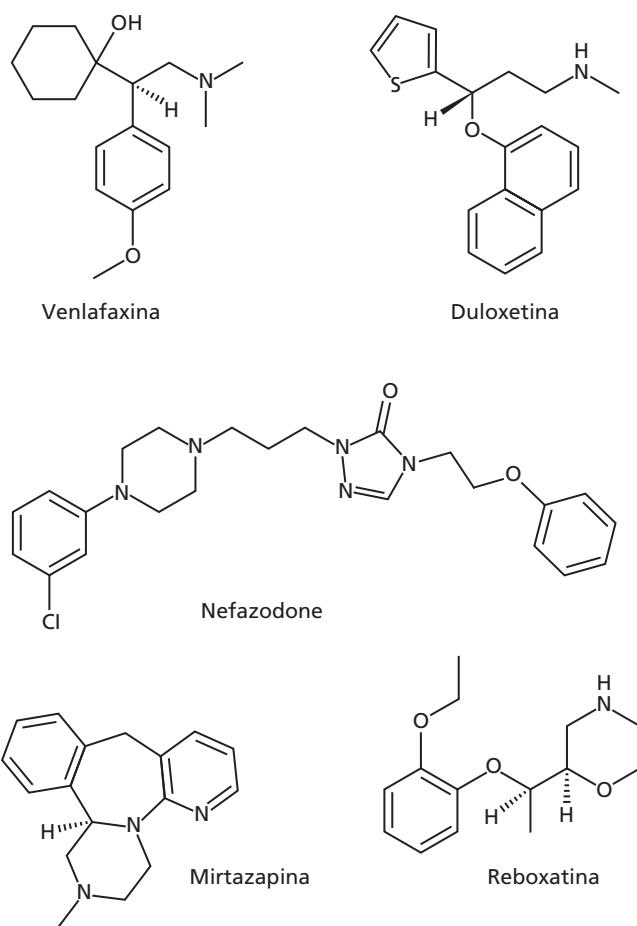


FIGURA 29.8 Antidepressivi di nuova generazione con differenti meccanismi d'azione.

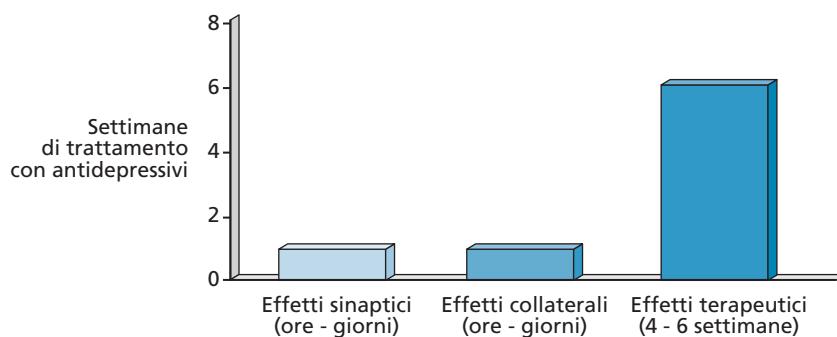


FIGURA 29.9 Dinamica temporale degli effetti degli antidepressivi.

cos'è che rende diverso il trattamento della depressione? Un punto da considerare è che il trattamento della depressione è, appunto, non 'on demand' e deve essere prolungato nel tempo. Cosa accade, a livello sinaptico e intracellulare, quando si ha un sostenuto aumento della concentrazione di neurotrasmettore? Un possibile effetto è che il neurotrasmettore, e in particolare la serotonina, attivi in maniera sostenuta non solo i recettori postsinaptici, ma anche i recettori presinaptici che fungono da autorecettori. In effetti, gli SSRI potenzianno la neurotrasmissione serotoninergica non solo bloccando la ricaptazione della serotonina, ma anche desensibilizzando i recettori presinaptici 5-HT_{1A}. Questi recettori, localizzati sul soma e sui dendriti dei neuroni serotoninergici, svolgono un ruolo inibitorio sul 'firing' degli stessi neuroni. L'iniziale trattamento con l'inibitore della ricaptazione aumenta i livelli di serotonina, che interagisce anche con i recettori 5-HT_{1A}, producendo così un'inibizione e non un potenziamento del firing seroto-

ninergico. Affinché il potenziamento prenda il sopravvento, occorre che i recettori 5-HT_{1A} si desensibilizzino, perdendo così la loro capacità inibitoria. La ritardata comparsa dell'effetto terapeutico degli SSRI potrebbe derivare proprio dal tempo necessario all'instaurarsi della desensibilizzazione dei recettori 5-HT_{1A}. Da questa osservazione è derivata una teoria, chiamata 'adattativa' (o 'di adattamento recettoriale'), che però non è in grado di spiegare molte osservazioni cliniche, tra cui il fatto che il fenomeno non è universalmente condiviso tra tutti gli antidepressivi e che esiste una grande variabilità tra pazienti diversi. È stata proposta quindi una teoria ulteriore (della 'disregolazione') che suggerisce come la depressione dovrebbe implicare una disfunzione di differenti aree del cervello, in particolare la corteccia frontale, l'ippocampo, l'amigdala, i gangli della base, che a loro volta sono modulate da diversi sistemi di trasmissione monoamminergica. Quindi, fattori diversi, ed in particolar modo lo stress, potrebbero influenzare

Riquadro 29.3 Non solo depressione per gli antidepressivi...

L'introduzione della fluoxetina, con il nome **Prozac®**, nella seconda metà degli anni 1980 ha in un certo senso determinato l'accettazione sociale di terapie psichiatriche. Questo, tra le altre cose, ha consentito che venissero esplorati più facilmente campi di applicazione non canonici per i farmaci ristabilenti il tono noradrenergico e, soprattutto, serotoninergico. Oggi, 28 anni dopo l'introduzione del Prozac, il potenziale di applicazione per gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) è molto ampio e, accanto a nuove opportunità, pone nuovi problemi.

Un primo ambito di applicazione non convenzionale per gli inibitori della ricaptazione della serotonina è quello dei disordini ossessivo-compulsivi. Il disordine (o sindrome) ossessivo-compulsivo è caratterizzato da pensieri ossessivi associati a compulsioni (azioni particolari o rituali da eseguire) che tentano di neutralizzare l'ossessione. Sebbene catalogato come disturbo ansioso nel *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, il disordine ossessivo-

compulsivo è frequentemente refrattario al trattamento con ansiolitici, mentre risponde al trattamento con SSRI. Tuttavia, mentre nel caso della depressione maggiore il risultato più frequente è la risoluzione dei sintomi in 4-8 settimane, nel caso di questo disordine una risoluzione solo parziale è generalmente ottenuta dopo anche 26 settimane con dosaggi iniziali molto alti.

Un secondo ambito di applicazione è la crisi di panico, in cui si ottiene frequentemente remissione totale (soprattutto se in combinazione con benzodiazepine) con trattamenti di 3-8 settimane.

Gli SSRI trovano inoltre utile applicazione nelle fobie sociali (ad es., la paura di parlare in pubblico) e nel trattamento dei cosiddetti disordini da stress post-traumatico.

Gli SSRI producono una sostenuta remissione del sintomo nel caso di bulimia, con una risposta al trattamento pressoché immediata e, infine, vengono utilizzati come farmaci 'on demand' per il trattamento di disfunzioni sessuali quali l'eiaculazione precoce.

il corretto funzionamento di queste aree, sia in forma selettiva che in forma generalizzata, concorrendo così a riapprezzare la classica visione di una eziologia ‘eterogenea’ per i disturbi depressivi. Da ultimo, ma molto importante per i futuri sviluppi di ricerca, va segnalato il fatto che possono subentrare delle evidenti alterazioni anche nei meccanismi di trasduzione intraneuronale. Questo è molto interessante perché offre, in prospettiva, nuovi bersagli molecolari su cui indirizzare farmaci antidepressivi sempre più efficaci e sicuri.

CONCETTI CHIAVE

- Con il termine depressione si intende uno stato patologico, cronico, estremamente eterogeneo, in cui le componenti principali sono perdita dell'autostima, anedonia e tendenze suicide.
- Teorie sull'eziopatologia della depressione sono prettamente 'farmacocentriche', basate cioè sull'osservazione

dell'effetto di farmaci che sono stati identificati per se rendipità.

- Inibitori delle MAO aumentano il tono sinaptico di trasmettitori monoamminergici.
- Gli inibitori triciclici di prima generazione interferiscono con il sistema di ricaptazione dell'adrenalina e della serotonina.
- Gli antidepressivi di nuova generazione sono largamente basati su un meccanismo di inibizione selettiva della ricaptazione della serotonina e sono caratterizzati da un profilo di efficacia e sicurezza generalmente elevato.
- Non è ancora disponibile una teoria generale sull'eziopatologia della depressione, che si conferma essere una patologia di grande eterogeneità e complessità.
- Gli ambiti dell'impiego terapeutico degli antidepressivi di nuova generazione sono molto ampi e vanno ben oltre il trattamento del disturbo depressivo maggiore.

DOMANDE

1. La desipramina è l'analogo monometilato dell'imipramina. Che tipo di vantaggi è possibile prevedere circa l'uso della desipramina rispetto alla imipramina?
2. La co-somministrazione di fluoxetina (o di un altro SSRI) con un inibitore delle MAO può addirittura avere esiti letali. Come mai?
3. È possibile definire un unico farmacoforo che descriva gli antidepressivi triciclici e gli SSRI di nuova generazione?
4. A cosa può essere ascritta la selettività della fluoxetina per il sistema di ricaptazione della serotonina?

LETTURE CONSIGLIATE

- Lopez-Munoz, F. M. and Alamo, C. (2009) Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Curr. Pharma. Des.* **15**, 1563-1586.
- Sibille, E. and French, B. (2013) Biological substrates underpinning diagnosis of major depression. *Int. J. Neuropsychopharmacology* **14**, 1-17.
- Stahl, S. M., Lee-Zimmerman, C., Cartwright, S., and Morissette, D. A. (2013) Serotonergic drugs for

depression and beyond. *Curr. Drug Targets* **14**, 578-585.

Wong, D. T., Perry, K. W., and Bymaster, F. P. (2005) Case history: the discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nat. Rev. Drug. Discov.* **4**, 764-774.

Per altri titoli di tipo più generale si rimanda alla sezione 'Letture consigliate di carattere generale'.



Graham L. Patrick

Chimica Farmaceutica

Edizione integrata a cura di Gabriele Costantino

Accedi all'ebook e ai
contenuti digitali

▶ Espandi le tue risorse

▶ con un libro che **non pesa** e si **adatta**
alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi.
L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **24 mesi dalla attivazione del servizio**.