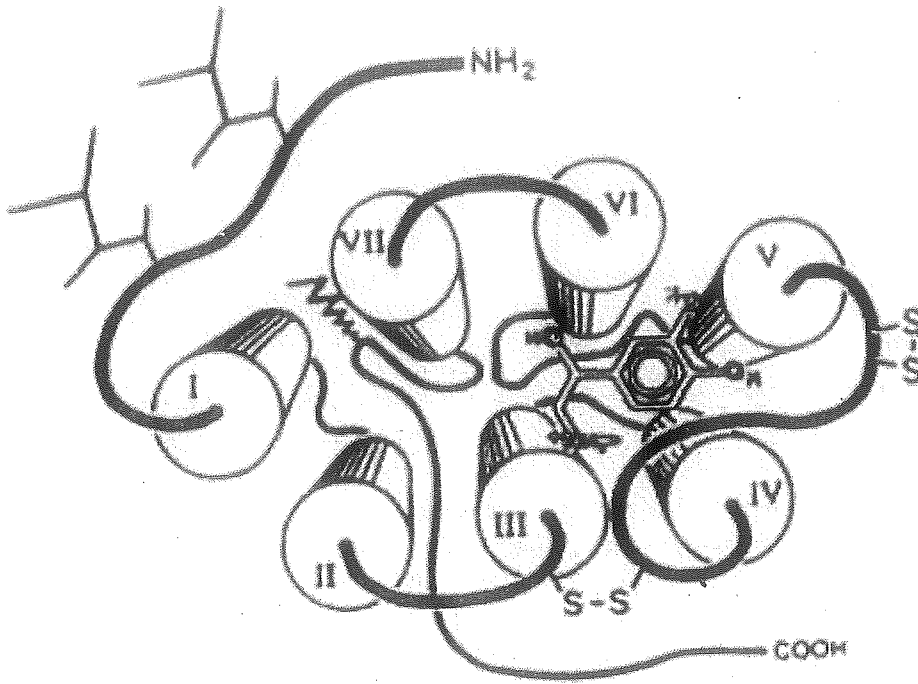


Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

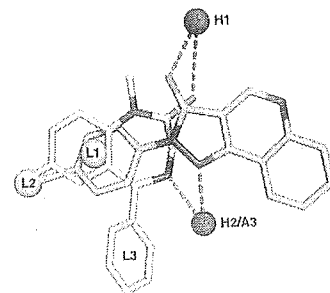


corso del prof. Ettore Novellino

Dispensa a cura dillario Sepe

II^a Edizione 2015

info e news alla pagina fb *Chimica Farmaceutica in pillole*



Introduzione - Principi di Chimica Farmaceutica

La chimica farmaceutica è una branca della chimica che si occupa della scoperta, dello sviluppo, dell'identificazione e dell'ottimizzazione dei metodi di sintesi delle sostanze ad uso terapeutico, studiando in relazione alla struttura chimica:

- il *meccanismo d'azione*
- le relazioni *struttura-attività*.
- gli aspetti di farmacocinetica

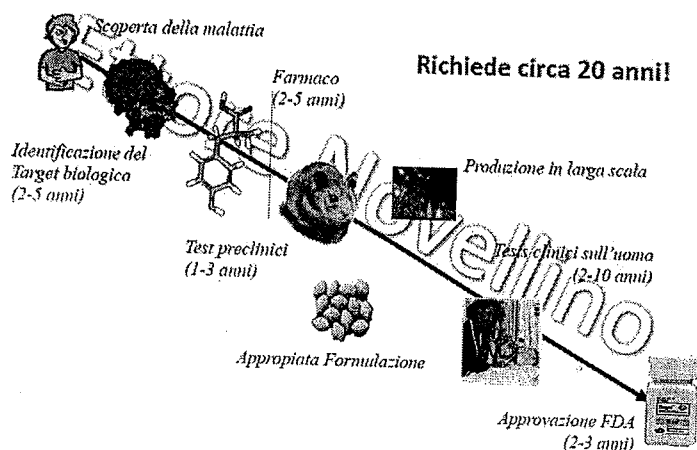
Se in una parte della farmaceutica si studiano farmaci che vanno a demolire strutture biologiche di agenti patogeni batterici o virali e quindi funzionano con meccanismi di veri e propri proiettili molecolari, ad es. con meccanismi in grado di interferire nel processo di trascrizione del Dna virale o lungo tutto il processo che conduce fino alla sintesi proteica, o mirato ad uccidere cellule tumorali, in questa parte si andranno ad affrontare tutti quei farmaci che intervengono come modulatori in grado di ottimizzare equilibri fisiologici preesistenti.

Ne consegue una definizione di farmaco che non si limita solo ad essere lo strumento terapeutico atto a prevenire, curare e diagnosticare uno stato patologico, ma di questo tipo: *Il farmaco è una sostanza capace di intervenire in un meccanismo fisiologico alterato in modo da ripristinare il normale stato di omeostasi.*

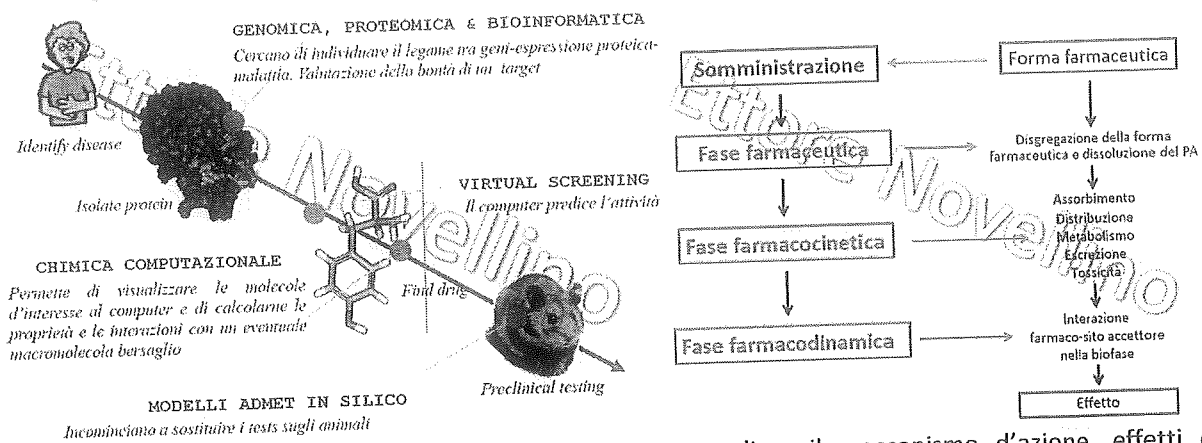
Cosa è l'omeostasi? È un intreccio di reazioni biochimiche di diversa natura (chimico-fisica, enzimatica, ormonale, nervosa, immunitaria) che assicurano una relativa indipendenza del sistema dall'ambiente esterno. Nel 1926 Walter Cannon introdusse tale termine per intendere che ogni sistema biologico scaturisce dal funzionamento integrato di più sottosistemi. L'omeostasi è la condizione di equilibrio finale che ogni sistema raggiunge. Quindi i meccanismi cellulari lavorano per conservare la vita mediante l'ambiente interno, infatti la cellula *non agisce ma reagisce* ad una perturbazione dell'ambiente esterno per minimizzare l'effetto sull'ambiente interno.

Il farmaco pertanto non crea effetti bensì si limita a modulare funzioni già in atto. Lo stato di patologia è lo sbilanciamento di tale omeostasi, l'incremento o la riduzione di una via metabolica rispetto a uno standard fisiologico. Tale alterazione si manifesta con una determinata sintomatologia e la maggioranza di farmaci in uso permette di ottenere solo il controllo della sintomatologia ma non del tutto di curare la malattia alla base, quindi intervenire all'eziologia. Lo studio della proteomica e quindi dell'espressione di determinate proteine è la strada per lo sviluppo di farmaci rivolti a una terapia genica. Rispetto al passato, l'approccio è totalmente stravolto, in quanto una volta la scoperta di farmaci era affidata a casi di serendipity, oggi si può addirittura progettare un farmaco al computer.

Scoperta e Sviluppo di un Farmaco



La prima fase nella scoperta è l'identificazione di leadcompounds dotati di una certa attività verso target biologici coinvolti nella patologia in quanto si sono fatti in precedenza tutta una serie di studi sull'identificazione della patologia stessa approfondendo il legame che c'è tra geni-espressione proteica-malattia. Sulla base di modelli virtuali si predice l'attività e si identificano possibili candidati. Su questo lead poi viene ottimizzata la sua capacità di azione, modificando la struttura e studiandone la SAR, ma si lavora anche sulla farmacocinetica per dare al farmaco un preciso percorso nell'organismo e minimizzare l'effetto tossico/collaterale, quindi conferire selettività. Infine si ottimizza il metodo di sintesi e la formulazione farmaceutica, in quanto da principio attivo la molecola dovrà diventare medicinale, ciò significa presentarlo in una determinata composizione e formulazione (garantire una certa compliance,aderenza alla terapia al paziente),compito della tecnologia farmaceutica.



Nella fase farmacodinamica ovviamente si andranno a studiare il meccanismo d'azione, effetti di interazione con altri farmaci, ottimizzazione dose alla biofase, e effetti di farmaco resistenza di alcuni soggetti. Già agli inizi del 900 Paul Ehrlich discusse sul concetto che una sostanza non è efficace se non è in grado di legare un'altra "corpora non aguntisifixata" ma è con Fisher che si ha il primo modello chiave-serratura, ossia il concepire una interazione dipendente dalla geometria e complementarietà tra substrato e enzima. I target possono essere svariati: enzimi, recettori, canali ionici, trasportatori, DNA.

Attraverso quello che è un determinato percorso farmacocinetico (che è uno dei punti fondamentali per andare anche a definire una selettività tissutale) il farmaco deve mostrare al sito recettoriale o al target, un farmaco-foro che è la porzione molecolare complementare alla controparte biologica, in modo tale da formare un complesso ligando-recettore.

Definizione di Farmacoforo

«La più piccola unità strutturale di un farmaco, costituita da un insieme di gruppi funzionali disposti opportunamente nelle tre dimensioni spaziali che, interagendo specificatamente con un recettore, è responsabile dell'attività biologica.»



Paul Ehrlich

La conoscenza della struttura tridimensionale del farmacoforo è indispensabile per una progettazione razionale dei farmaci

Il farmacoforo dunque non è un concetto bidimensionale, non bisogna capire soltanto quali sono i gruppi chimici che determinano l'attività biologica e che conferiscono alla molecola affinità, ma bisogna capire soprattutto come questi gruppi chimici sono disposti nello spazio. Il farmacoforo dunque è un'entità tridimensionale ed è importante capire da che cosa è costituito, da quali distanze, per capire i farmaci come agiscono e per capire come progettare razionalmente un nuovo farmaco.

Le molecole ad azione terapeutica esistono da sempre in natura ma i farmaci realmente capaci di avere una azione terapeutica propriamente detta ed efficace, in grado di mantenere un equilibrio omeostatico, non esistono da sempre ma dal 1950-1960 circa.

Dal 1960 in poi si è avuto un incremento della vita media, perché? Perché in questi anni si sono avuti farmaci in grado di curare le varie patologie virali e metaboliche. Tutto questo ha portato ad un incremento dello stato di salute, tutto ciò è dovuto alle varie conquiste nell'ambito medico ed alla maggiore capacità diagnostica cioè riuscire a capire di cosa la persona fosse malata e alla possibilità di un armamentario terapeutico capace di interferire su vari meccanismi metabolici alterati riportandoli ad un livello metabolico stabile. Perché oggi la vita non aumenta? Perché gli stili di vita che si adottano volutamente e non in funzione della società in cui si vive, sono stili di vita non salutistici e non consoni a quelli necessari al nostro organismo motivo per cui le patologie ce le andiamo a procurare, e infatti si tratta per la maggior parte di dismetabolismi indotti ad esempio da stili alimentari non corretti in quanto la quantità di cibo che ingeriamo e il consumo di energia è tale che la quantità di cibo ingerita è di molto maggiore, e ciò determina un sovraccarico del nostro organismo per svolgere le funzioni metaboliche. Mentre inizialmente l'eccesso è accumulato nei tessuti adiposi, ad un certo punto quando i tessuti adiposi sono pieni, tutta la quantità di glucidi e lipidi e colesterolo ingeriti in più non vengono compartimentalizzati, rimangono nel torrente circolatorio e quindi alterano la viscosità del sangue per cui questa alterazione richiede una maggiore spinta idrostatica per mantenere inalterata la velocità di flusso e chiaramente questa maggiore spinta idrostatica è a spese del muscolo cardiaco il quale dopo un po' va in deficit per cui si affatica con un conseguente infarto. I dismetabolismi all'inizio non danno sintomatologia e quando compare il sintomo (vena occlusa, ictus emorragico o ischemico etc...) è già tardi. Questo problema è molto accentuato nelle generazioni dopo il 1980 ed infatti la popolazione è in sovrappeso.

La possibilità di aver compreso bene dagli anni 70 i target ed i recettori, ha permesso di cambiare l'approccio terapeutico e di andare a costruire sempre più farmaci mirati, prima gli studi farmacologici erano fatti somministrando il farmaco all'animale e vedendo se si otteneva l'effetto desiderato senza conoscere i motivi per cui questo succedeva, poi da studi generali si è passati alla biologia tissutale poi diventata cellulare e di pari passo anche la farmacologia è diventata cellulare, fino a quando la biologia è arrivata ad un grado di approfondimento subcellulare arrivando a livello citosolico e poi ancora nucleare.

La farmacologia è diventata molecolare e cioè capace di andare a vedere come una molecola interagiva con la sua proteina (recettore di membrana, citosolico, nucleare) e a capire da quella interazione cosa succedesse, ed ecco che la chimica farmaceutica si è evoluta.

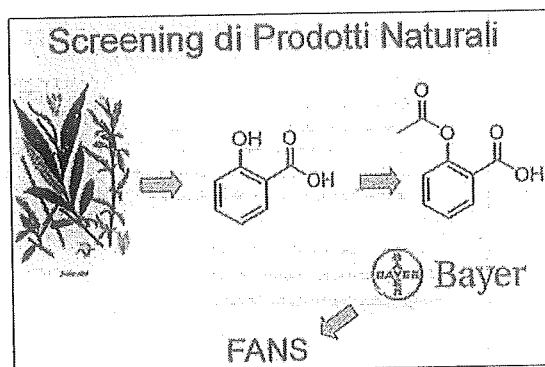
Ritornando a come è strutturato un farmacoforo bisogna ovviamente avere la preventiva conoscenza della classe delle molecole che hanno attività verso un determinato target. Se ad esempio un farmacoforo è costituito da un gruppo carbonilico, un gruppo lipofilo (un anello aromatico) e un gruppo carbossilico, questo lo possiamo asserire soltanto andando a vedere le molecole che hanno un'affinità verso il target biologico e vedendo che questi sono i gruppi funzionali comuni tra le varie strutture. Quindi il farmacoforo può servire per costruire nuove molecole ma abbiamo bisogno della preventiva conoscenza della classe di molecole attive su quel determinato target biologico, e tutto questo è stato possibile con lo sviluppo dei sistemi informatici.

Tramite la cristallografia a raggi X si è potuti importare i dati ottenuti ed avere la mappa della proteina stessa e via via che la capacità di calcolo si è velocizzata con lo sviluppo informatico si son individuati i siti di interazione con la proteina, quello che succedeva alla proteina una volta che il ligando endogeno si era legato. Il farmaco deve pertanto possedere la struttura del ligando endogeno e poi andandone a definire i contorni su cui si legava il ligando endogeno si poteva vedere vedere di apportare variazioni strutturali sul farmaco tali da garantirne un percorso farmacocinetico corretto (assorbimento, legame a proteine plasmatiche, rilasciato dalle proteine plasmatiche, metabolismo, arrivo alla zona di interazione).

I punti chiave di una drug discovery sono: individuazione del target e validazione, cioè comprendere se quando quella proteina bersaglio è mal funzionante è responsabile di una determinata patologia. Individuazione di una molecola esogena avente in sé le caratteristiche strutturali del ligando endogeno (lead discovery), ottimizzare l'attività e la selettività d'azione (lead optimization), studi preclinici dove si saggia il lead e si tenta di migliorare la farmacocinetica, diminuirne la tossicità, analizzare le relazioni struttura-attività aggiungendo sostituenti in grado di migliorare la farmacocinetica ma senza alterare significativamente l'interazione a livello del recettore dopo averla ottimizzata, studi clinici sull'uomo fino all'ottimizzare il processo sintetico industriale e preparare formulazioni farmaceutiche ottimali. Il segreto nella progettazione dei farmaci o nella drug discovery è partire da un lead che sia già una buona molecola, perché se si pensa di partire da un lead che di base non è un buon composto, dopo non si ottiene nulla e si investono molti soldi a vuoto, per cui qualsiasi problematica è valutata scrupolosamente nelle fasi iniziali. Come si scoprono nuovi farmaci?

Caratterizzazione del Farmacoforo

- Per costruire un modello farmacoforico è necessaria la preventiva scoperta di un gruppo di molecole che si legano ad un determinato target modificandone la funzionalità biologica
- La scoperta di queste molecole può essere attuata attraverso diversi approcci:
 - Screening di prodotti naturali
 - Screening casuale di prodotti di sintesi
 - Progettazione razionale
 - Scoperta di nuovi farmaci attraverso l'osservazione di effetti collaterali



Screening di Prodotti Naturali

- Fino alla fine del XIX secolo lo sviluppo di nuove entità chimiche per scopi medicinali era principalmente assicurato dallo studio di composti naturali

Da prodotti vegetali o anche metaboliti di organismi marini o terrestri è possibile estrarre molecole che abbiano una determinata attività biologica. Ad es. la cocaina che è stata estratta dalle piante di Coca, oppure la morfina che deriva dal *Papaverum Somniferum*. Gli anestetici locali infatti sono derivati della cocaina e sono molecole che contengono lo stesso farmacoforo di quest'ultima. Un altro esempio è l'acido salicilico estratto dal salice che mostrava proprietà antinfiammatorie. L'acido salicilico però non poteva essere utilizzato perché è un potente cheratolitico per cui generava ulcere gastriche non solo per le sue proprietà acide. Si cercò così di modificare la sua struttura, di renderlo più lipofilo e si arrivò all'acido acetilsalicilico (Aspirina). Oppure molte scoperte furono completamente casuali (serendipity, es. Fleming).