

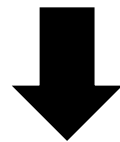
Ricerca e sviluppo del farmaco e aspetti regolatori



Ricerca per i nuovi farmaci

Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Scegliere la malattia da trattare!
- ✓ Scegliere il bersaglio molecolare (target)
- ✓ Identificare il saggio biologico opportuno
- ✓ Identificazione del prototipo
- ✓ Isolare e purificare il prototipo
- ✓ Determinare la struttura del prototipo



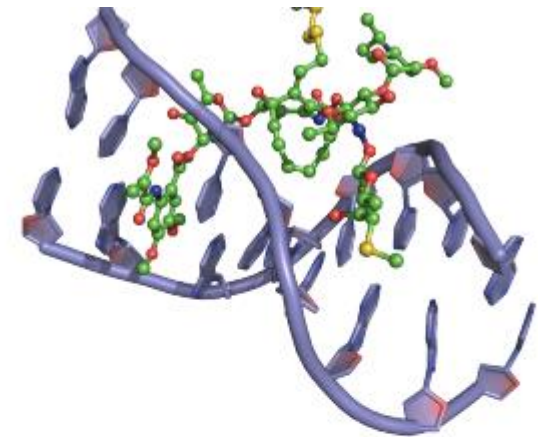
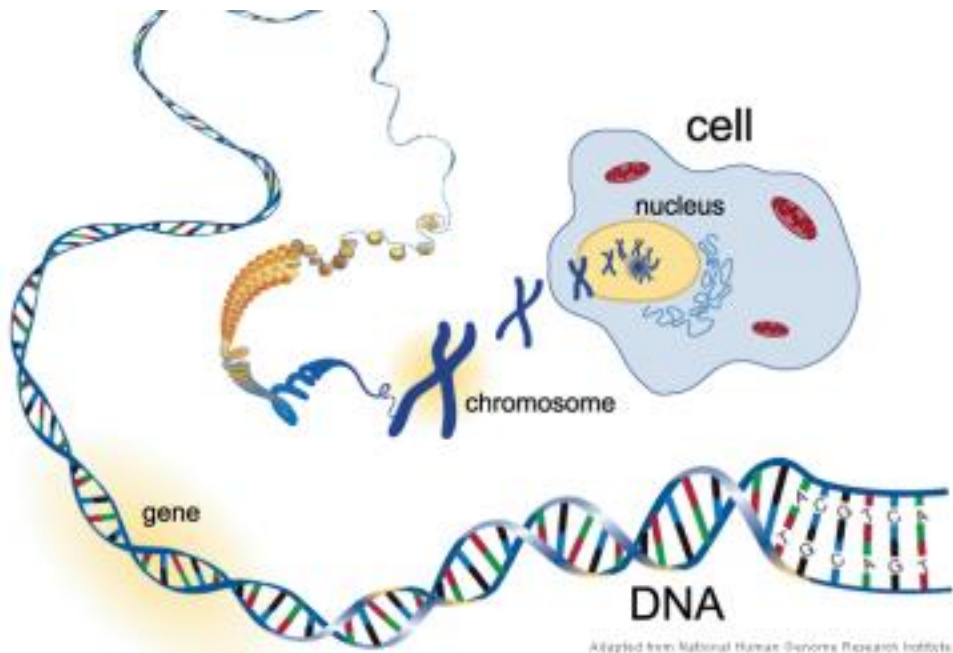
Lead compound

Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

Origine dei nuovi farmaci

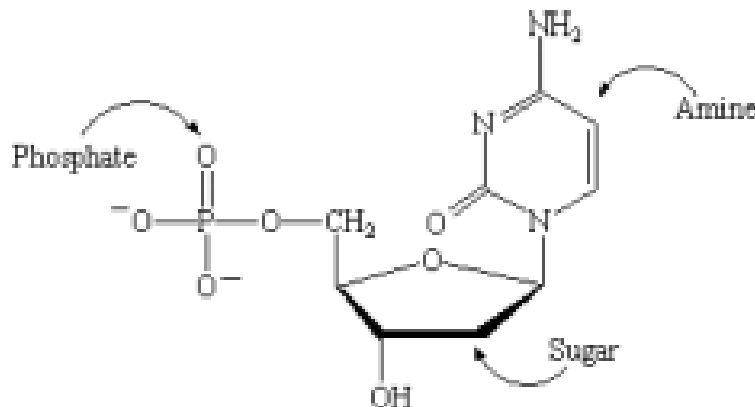
- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci



Origine dei nuovi farmaci

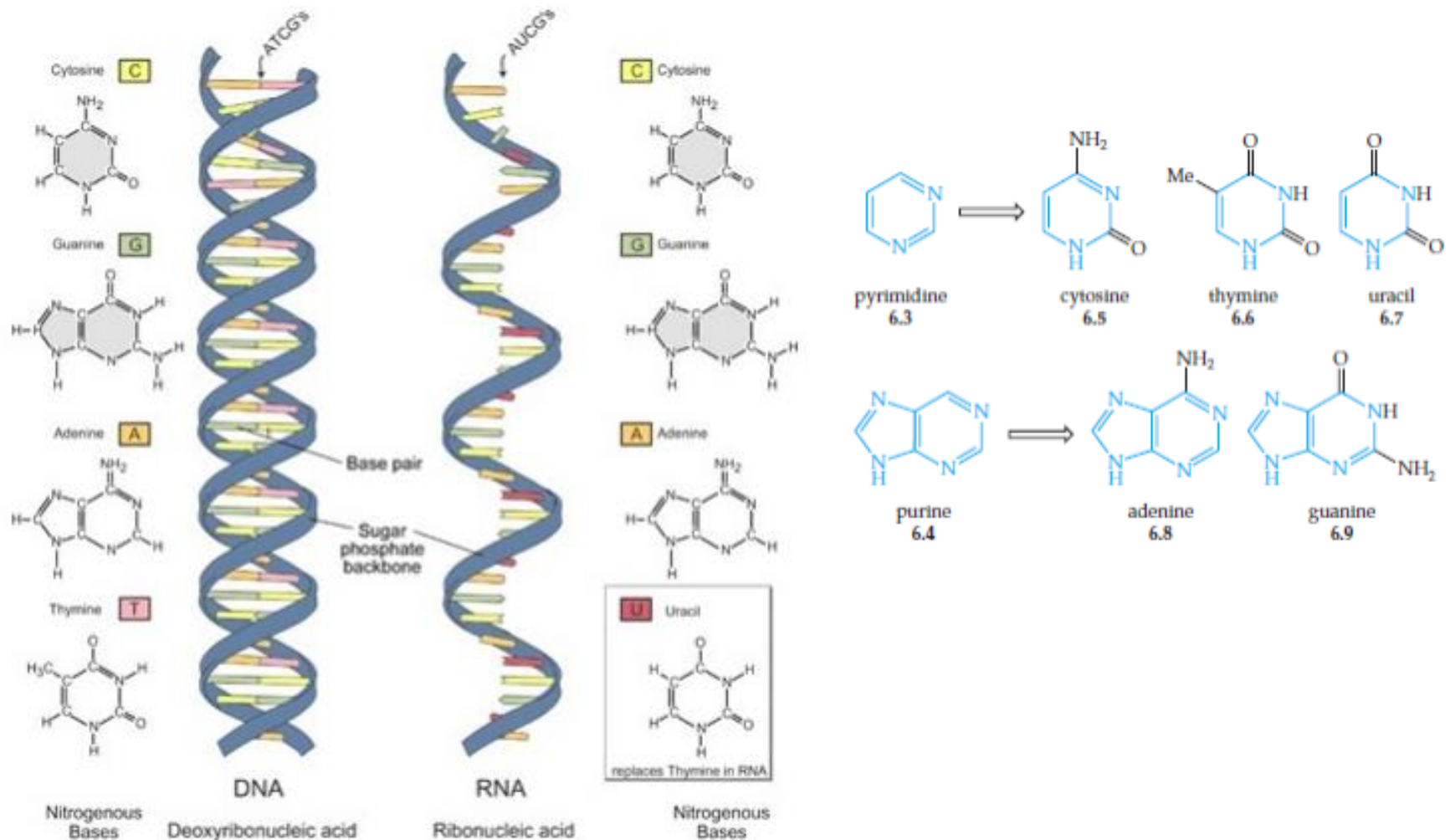
- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

Gli acidi nucleici (DNA, RNA) sono macromolecole costituite dalla ripetizione di unità (nucleotidi). I nucleotidi sono costituiti da nucleoside e gruppo fosfato. A sua volta il nucleoside è costituito da uno zucchero legato ad una base azotata.



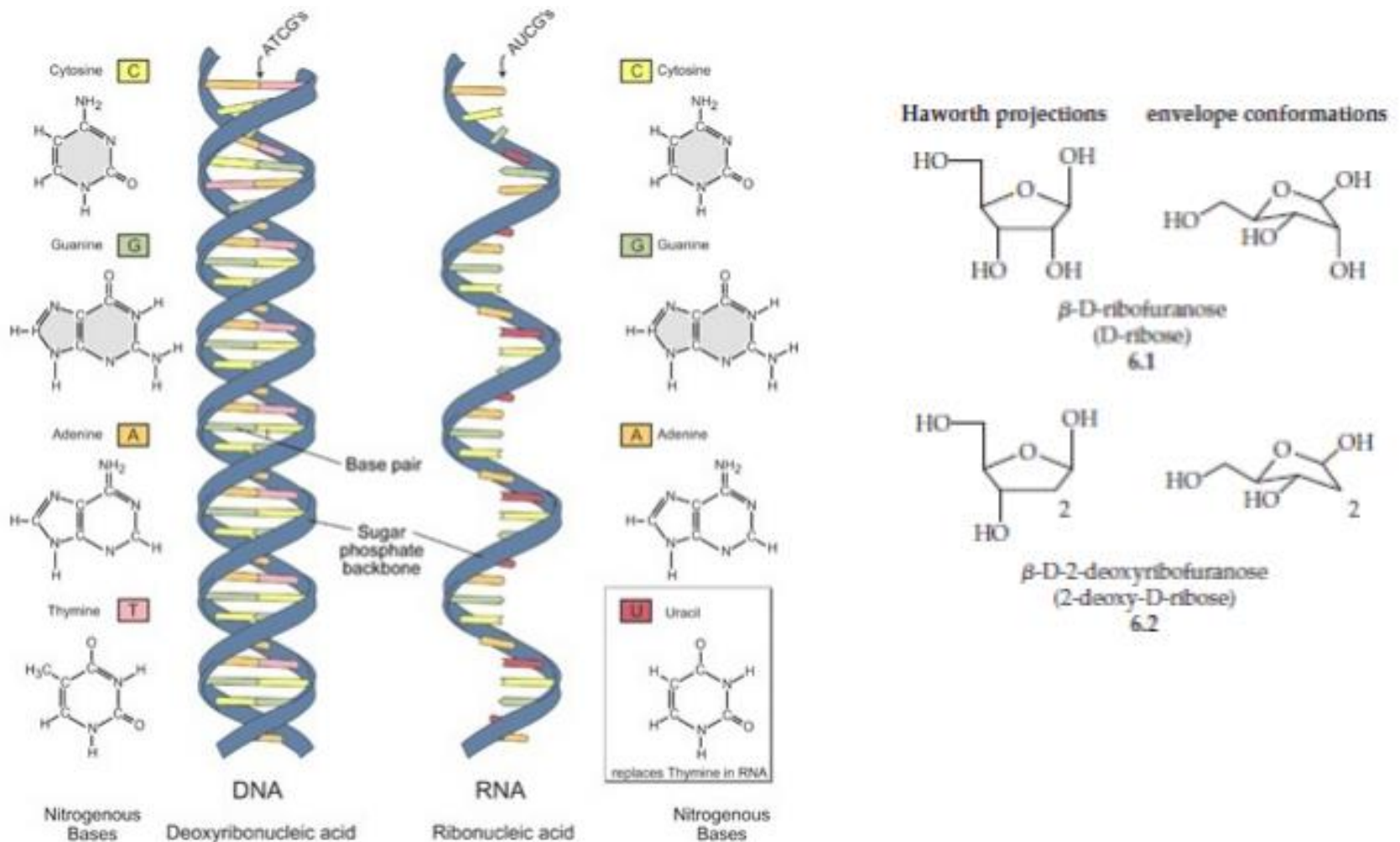
Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci



Origine dei nuovi farmaci

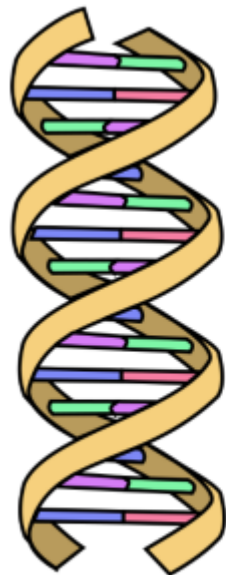
- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci



Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

Il DNA (acido desossi-ribonucleico) deriva dalla ripetizione ed accoppiamento di desossi-ribonucleotidi. Esso contiene l'informazione genetica codificante per gli elementi funzionali del nostro organismo (proteine, enzimi, recettori)



-  = Adenina
-  = Timina
-  = Citosina
-  = Guanina
-  = Struttura laterale (gruppo fosfato e 2-deossiribosio)

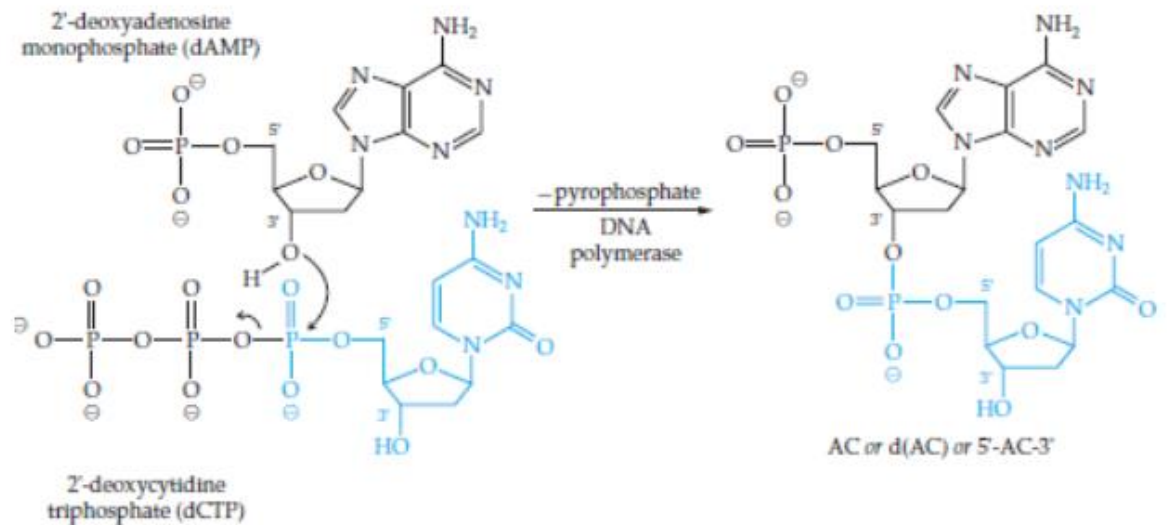
DNA



Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

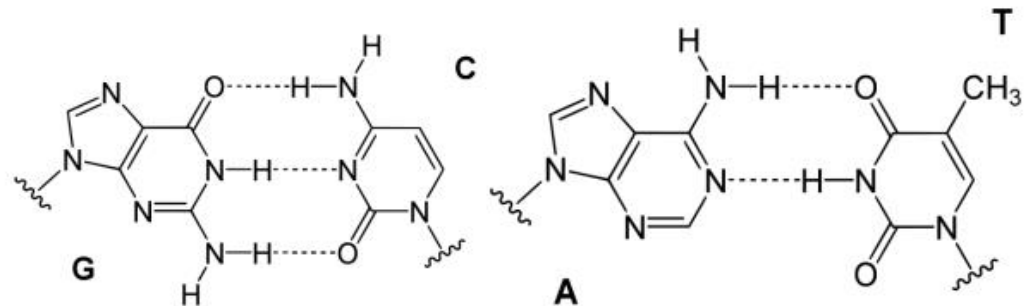
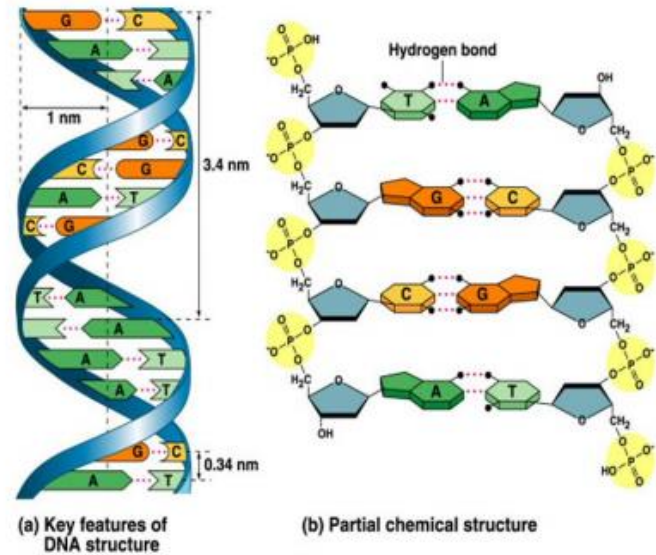
La formazione del polimero prevede la reazione dell'ossidrile in posizione 3' di un desossi-ribonucleotide con il gruppo fosfato di un nucleoside trifosfato. Il dimero così costituito può reagire con un nuovo nucleoside trifosfato permettendo l'allungamento della catena. La sintesi del DNA procede dunque nella direzione $5' \rightarrow 3'$, poiché in tal modo sarà sempre possibile il nuovo attacco di un OH. La sintesi del DNA è catalizzata da DNA polimerasi



Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

Il DNA ha una struttura a doppia elica con andamento destrorso. Ogni elica ha orientamento antiparallelo rispetto all'altro. La struttura a doppia elica è stabilizzata dalla formazione di legami H tra le basi azotate di un filamento e quelle del filamento ad orientamento antiparallelo e complementare.

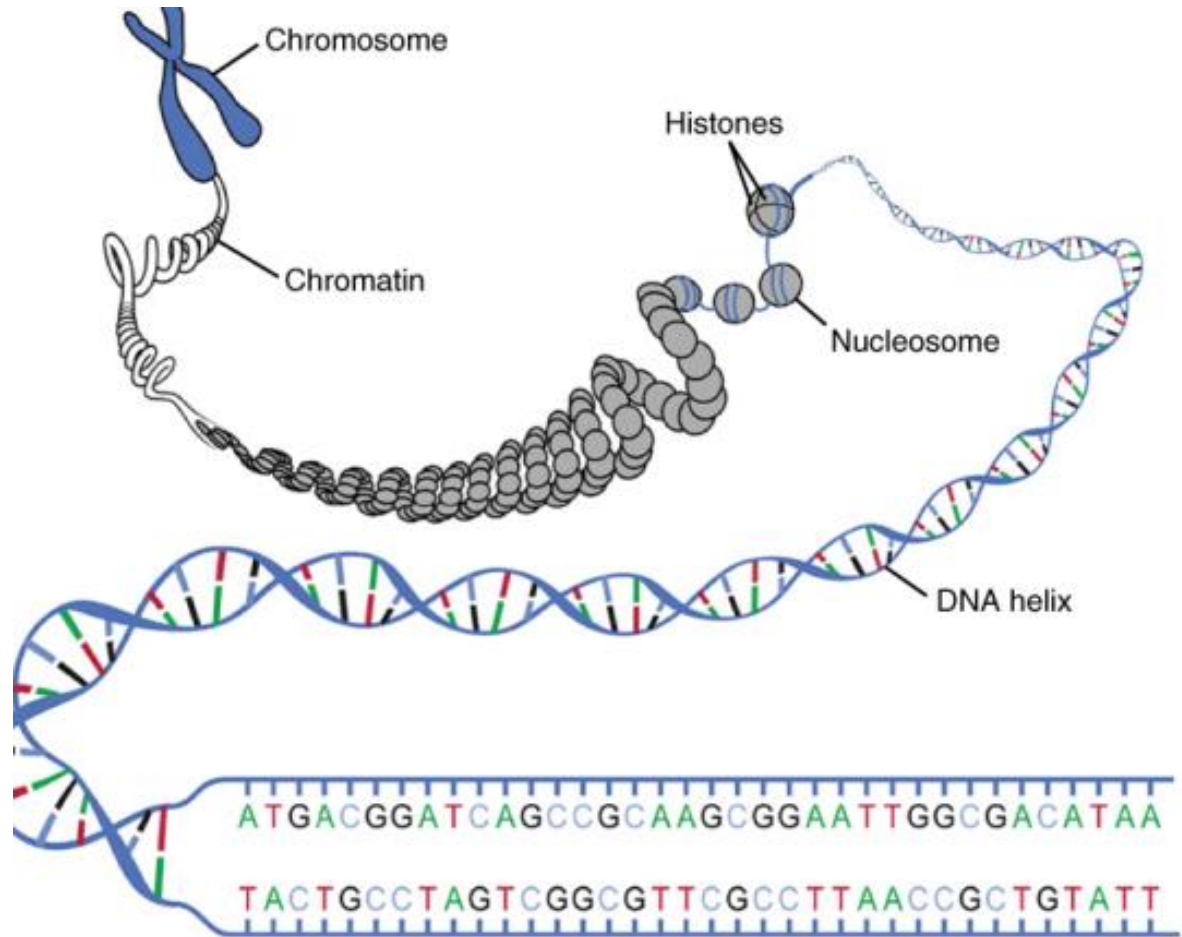


Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

DNA si localizza a livello nucleare in una forma estremamente compatta e superavvolta, minimizzando in tal modo il contatto con agenti intra ed extracellulari e prevenendone il danno.

A livello nucleare si ritrova la cromatina, costituita da DNA avvolto su proteine istoniche (nucleosoma) e non-istoniche



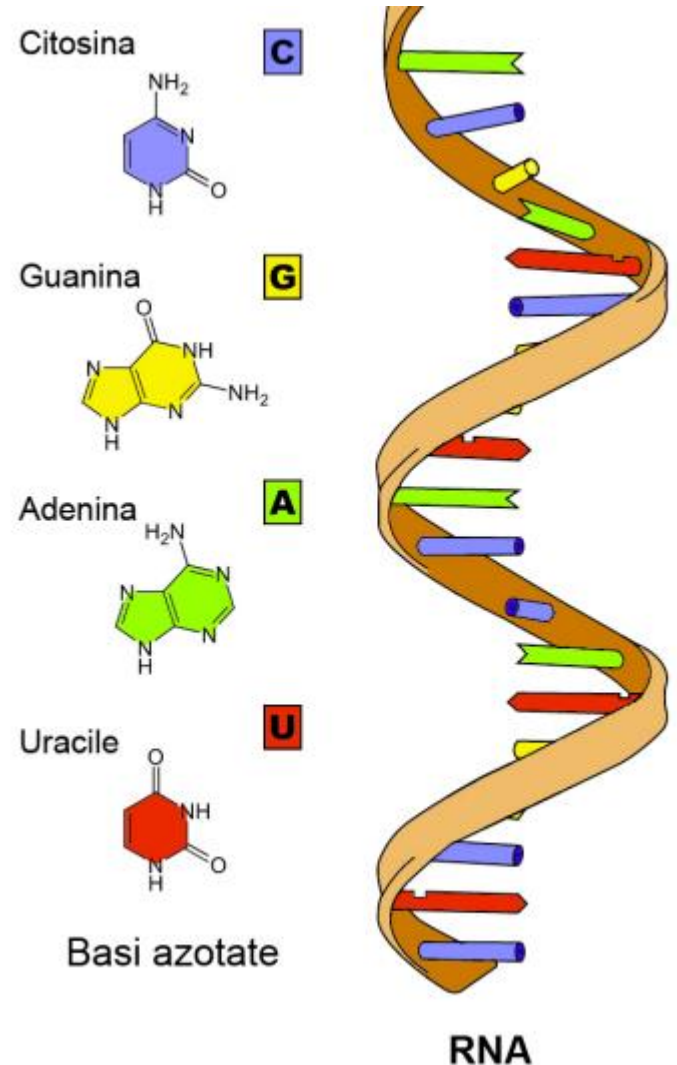
Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

A partire da un frammento di DNA, le RNA polimerasi ne catalizzano la trascrizione in RNA (acido ribonucleico) consentendo il passaggio dell'informazione genetica dal nucleo ad altri compartimenti cellulari (es ribosomi per la sintesi proteica).

L'RNA ha struttura a singola elica e differisce dal DNA per la presenza del ribosio quale unità zuccherina e per la presenza dell'uracile al posto della timina.

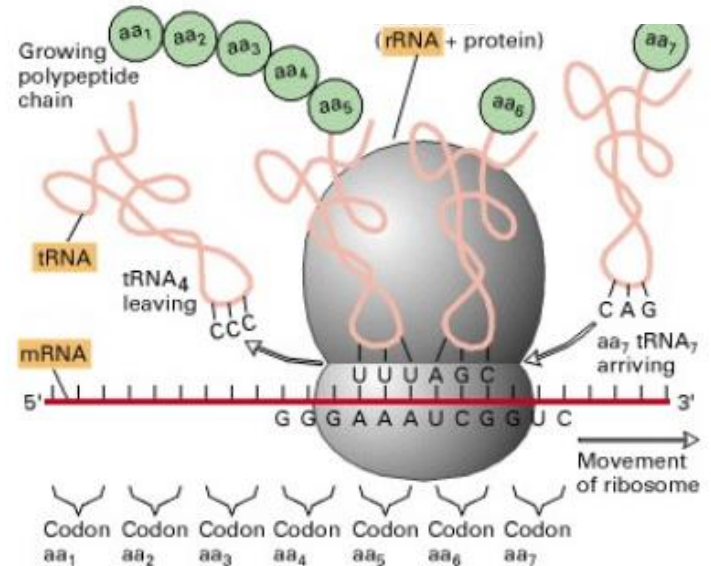
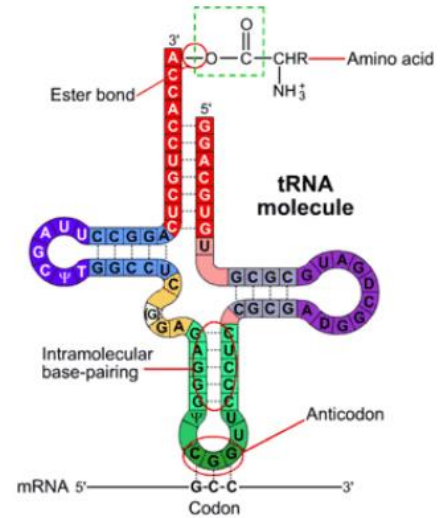
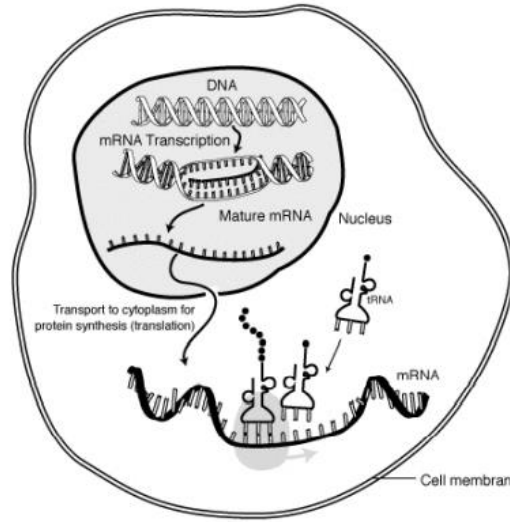
Esistono diverse forme di RNA



Origine dei nuovi farmaci

✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

- mRNA
- rRNA
- tRNA



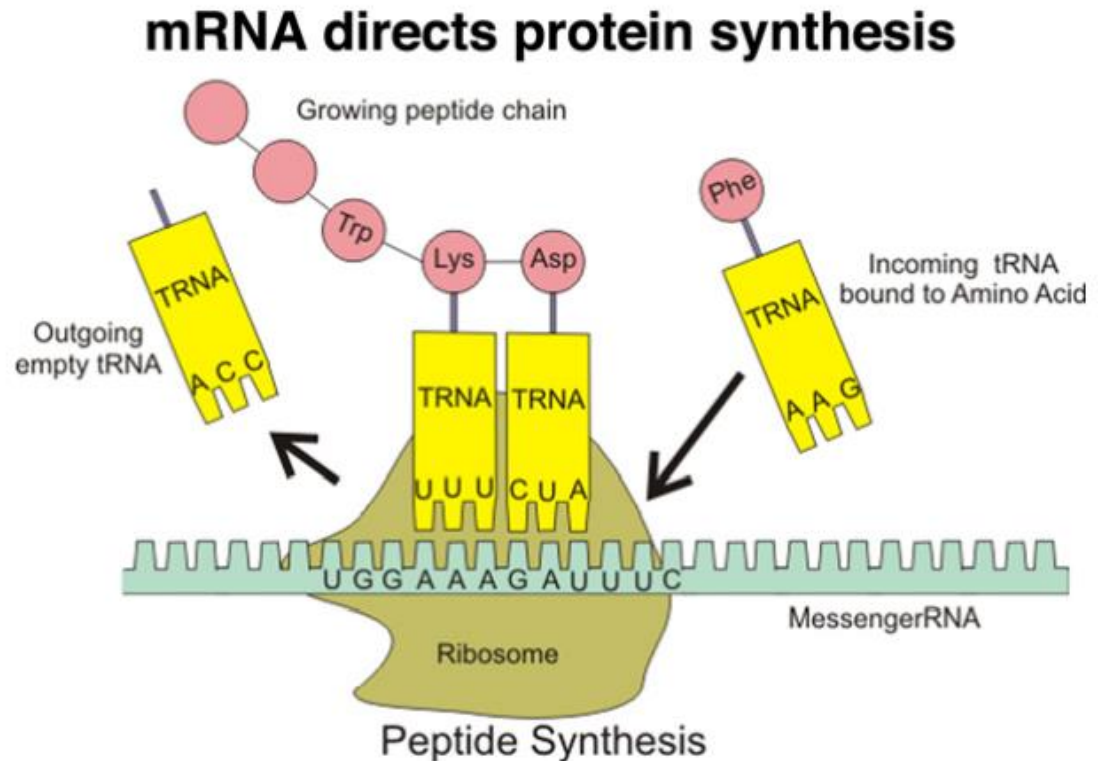
Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

Poiché esistono 64 diverse combinazioni di codoni e solo 20 amminoacidi codificanti, diversi codoni possono codificare per uno stesso amminoacido.

Si dice che il codice genetico è ridondante.

Di solito i codoni codificanti per uno stesso amminoacido presentano gli stessi nucleotidi nelle prime due posizioni



Origine dei nuovi farmaci

✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

Ci sono farmaci che interagiscono con il DNA e farmaci che interagiscono con l'RNA.

Quelli che interagiscono con il DNA, possono essere raggruppati nelle seguenti categorie:

- Agenti intercalanti
- Veleni delle topoisomerasi (non intercalanti)
- Agenti alchilanti
- Tagliatori di catena
- Terminatori di catena

Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

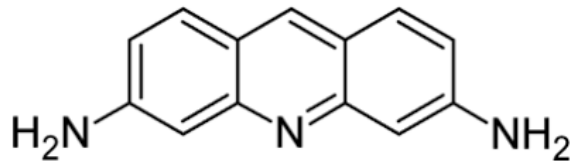
Agenti intercalanti

Sono composti a struttura planare, generalmente eteroaromatica, che si inseriscono tra gli strati di coppie di basi della doppia elica del DNA. Una volta che si sono inseriti, gli anelli aromatici sono trattenuti da interazione di van der Waals. Molti farmaci intercalanti contengono anche gruppi ionizzati che possono interagire con i gruppi fosfato rinforzando così l'interazione. Una volta che le strutture si sono intercalate, una varietà di processi che prevengono la replicazione e trascrizione possono aver luogo, portando così alla morte cellulare.

Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

Agenti intercalanti



Proflavina: antibatterico

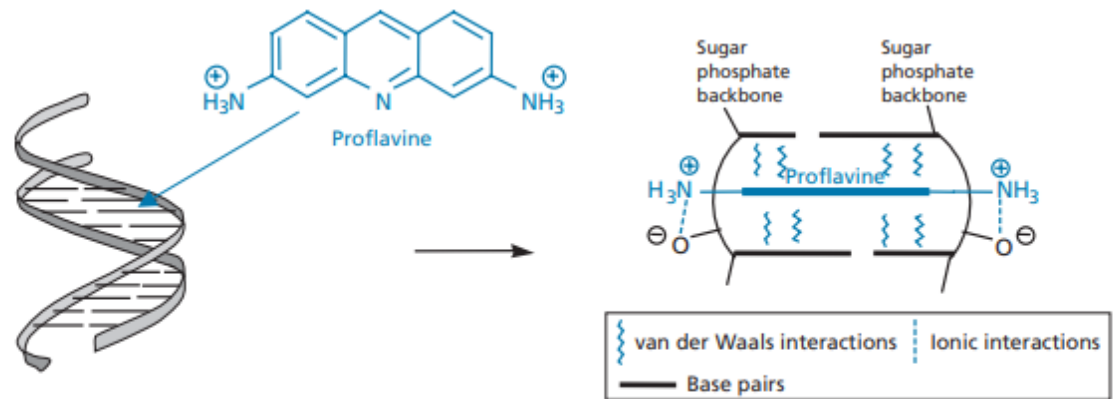
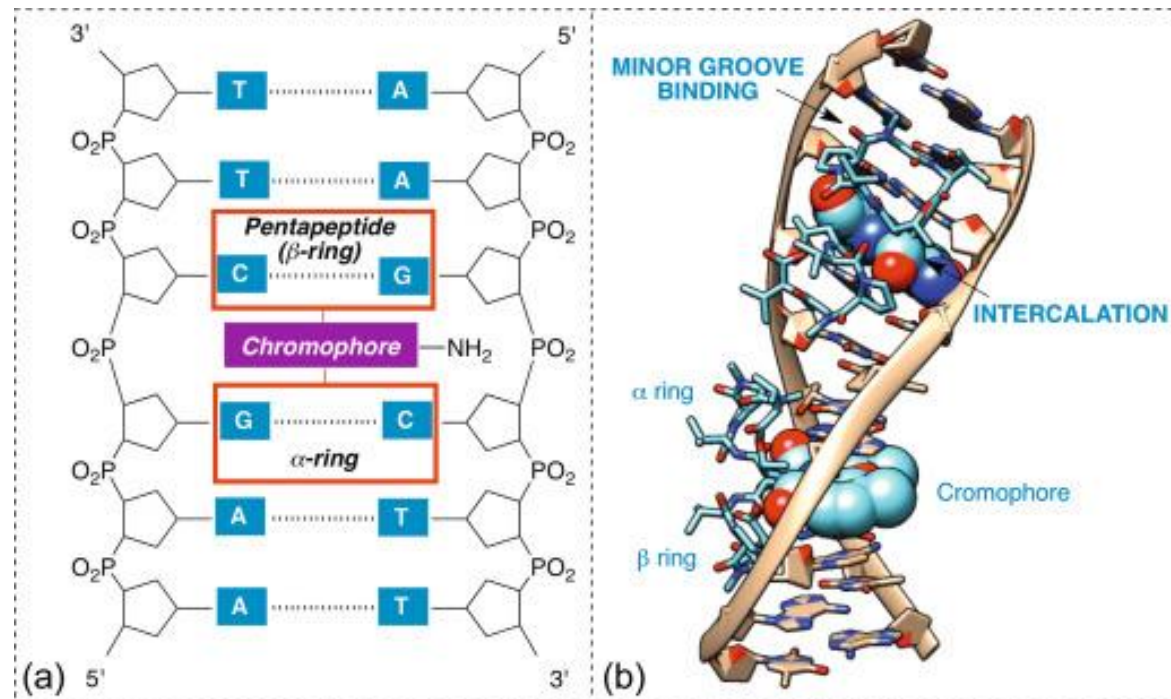
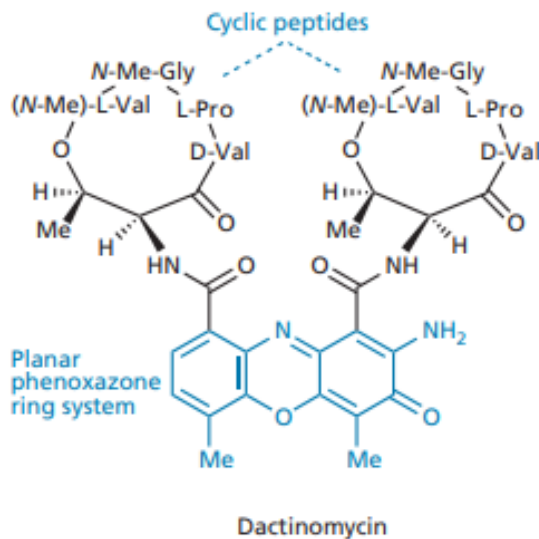


FIGURE 9.1 The intercalation of proflavine with DNA.

Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

Agenti intercalanti: antitumorali

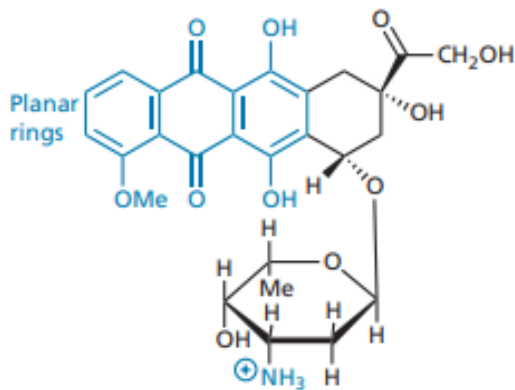


Dactinomycin (actinomycin D): blocco RNA- polimerasi DNA dipendente

Origine dei nuovi farmaci

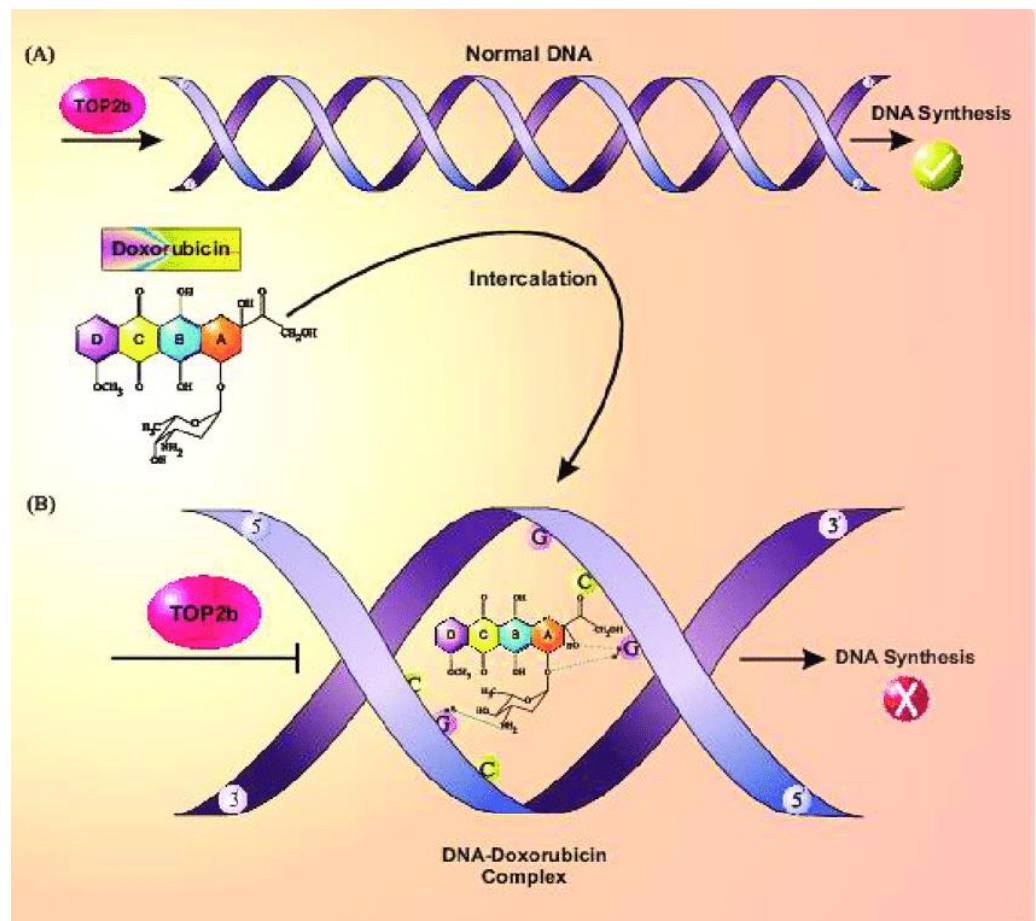
- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

Agenti intercalanti: antitumorali



Doxorubicin

Doxorubicina: blocco
Topoisomerasi II



Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

Agenti che agiscono sull'RNA:

Un gran numero di agenti antibatterici impedisce la sintesi proteica nelle cellule batteriche legandosi ai ribosomi ed inibendo il processo di traduzione.

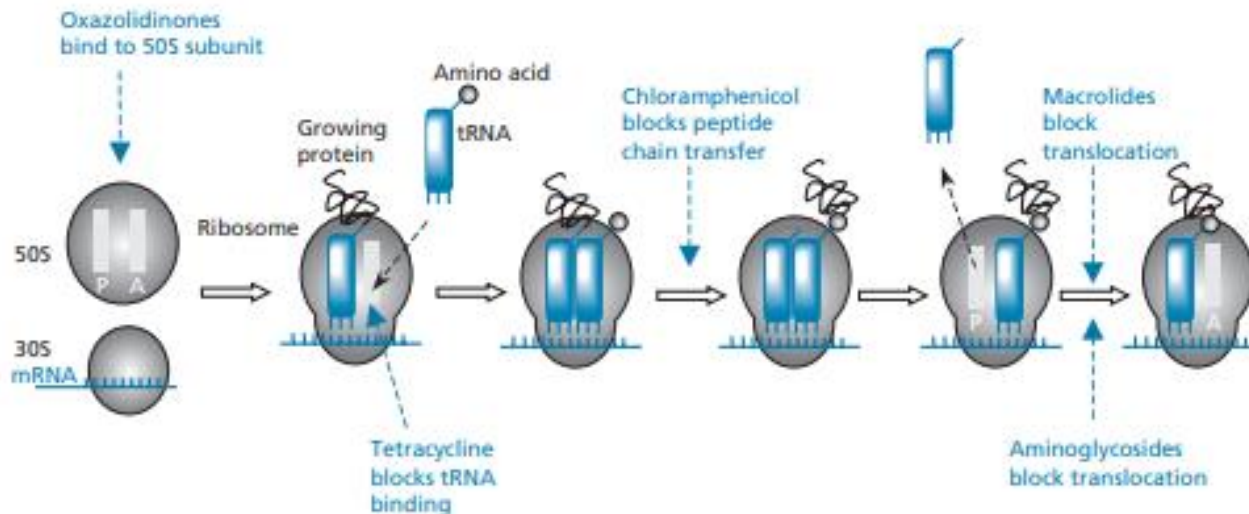


FIGURE 19.64 Stages at which antibacterial agents inhibit translation.

Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

Agenti che agiscono sull'RNA: Terapia antisense.

Assumendo che sia nota la sequenza primaria di una molecola di mRNA, si può sintetizzare un oligonucleotide contenete basi che sono complementari ad uno specifico segmento della molecola di mRNA (oligonucleotide antisense) → blocco della sintesi proteica

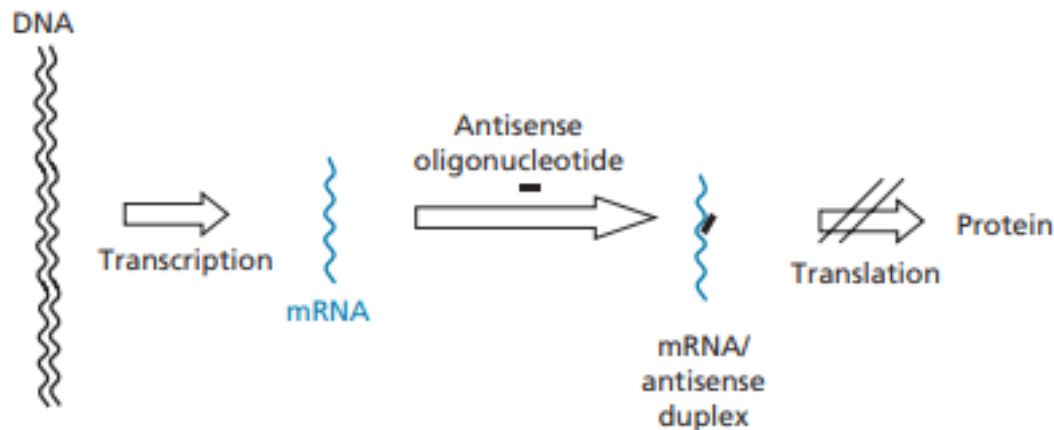
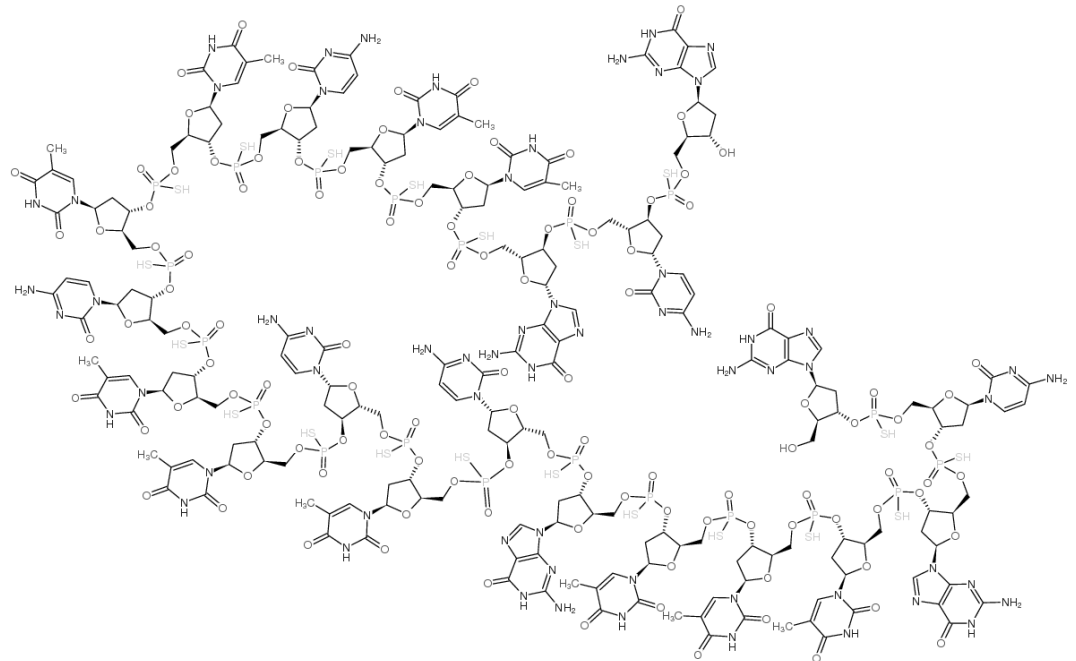


FIGURE 9.23 The principles of antisense therapy.

Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Acidi nucleici come bersagli di farmaci

Agenti che agiscono sull'RNA: Terapia antisenso.



Utilizzato nel trattamento della retinopatia da citomegalovirus nei soggetti immunocompromessi come, ad esempio, nei soggetti affetti da HIV. Viene utilizzato per via intravitreale (iniezione diretta nel globo oculare).

In quanto oligonucleotide fosforotioato il composto si presenta resistente alla degradazione operata dalle nucleasi.

