

MORBO DI ALZHEIMER

AD: Alzheimer Disease

Patologia

Descrizione di una demenza senile non correlabile semplicemente all'età

Sintomi

- Perdita della memoria
- Disorientamento
- Confusione
- Allucinazioni
- Paranoia
- Agitazione
- Aggressività
- Ansia
- Depressione
- Insonnia



1906, Alois Alzheimer

Patologia

10% dei soggetti con più di 65 anni che vivono in comunità
50% dei residenti negli ospizi

Quarta causa di morte nei paesi industrializzati
(malattie cardiovascolari, cancro, ictus)

Demenza: diagnosi clinica. Diagnosi definitiva in sede autoptica

Malattia progressiva

Patologia

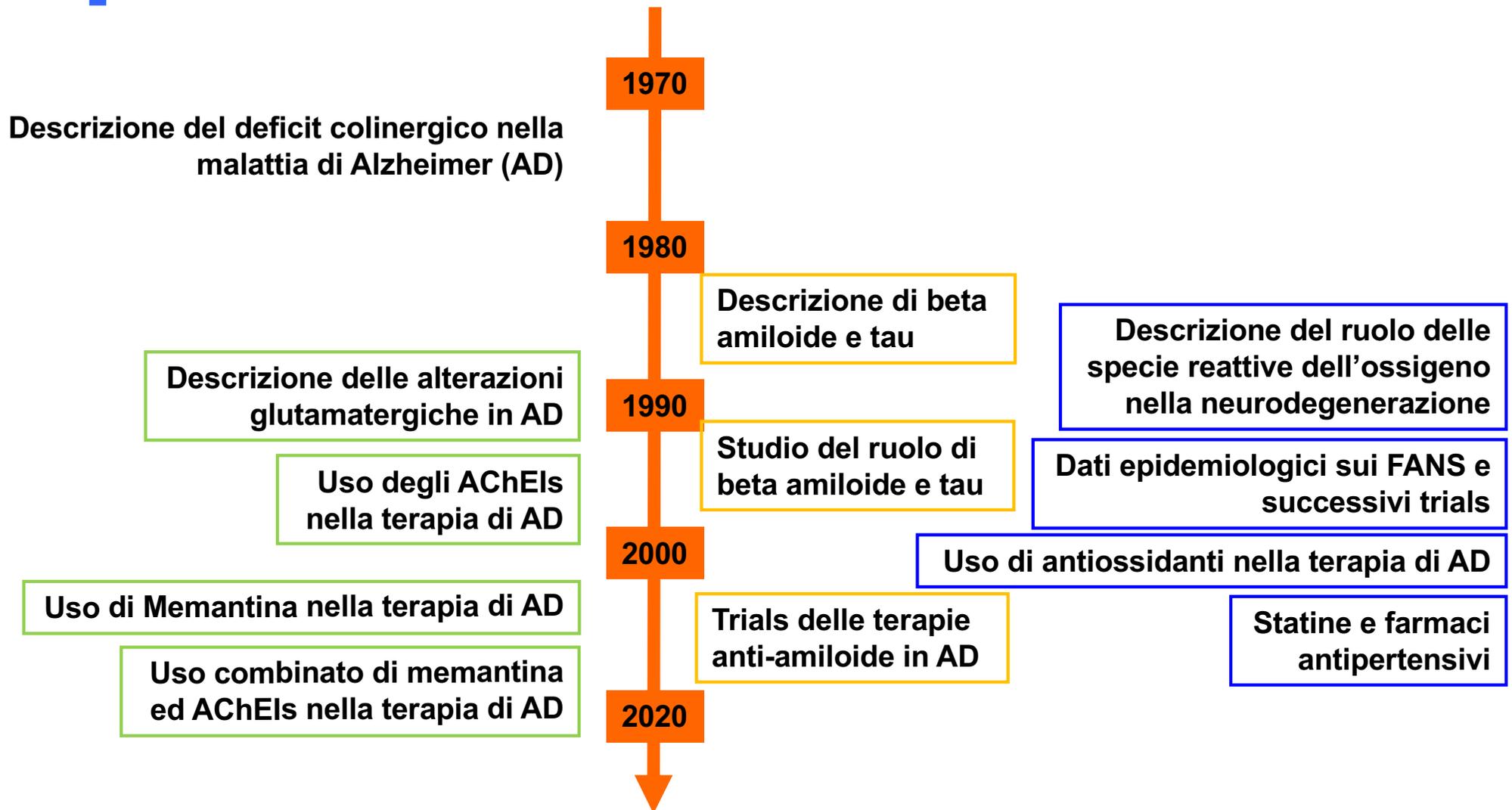
Alzheimer lieve: ridotta capacità di svolgere compiti occupazionali e sociali complessi. Dura generalmente un paio di anni

Alzheimer moderato: interferenza con la vita indipendente in comunità (difficoltà a preparare bevande semplici come tea o caffè, incapacità a ricordare che anno è). Dura generalmente un po' meno di due anni

Alzheimer moderatamente grave: incapacità di vestirsi, lavarsi, a camminare da soli, comportamento disturbato. Dura generalmente un paio d'anni

Alzheimer grave: incontinenza, urla, pianti, linguaggio limitato. Dura generalmente un anno e mezzo

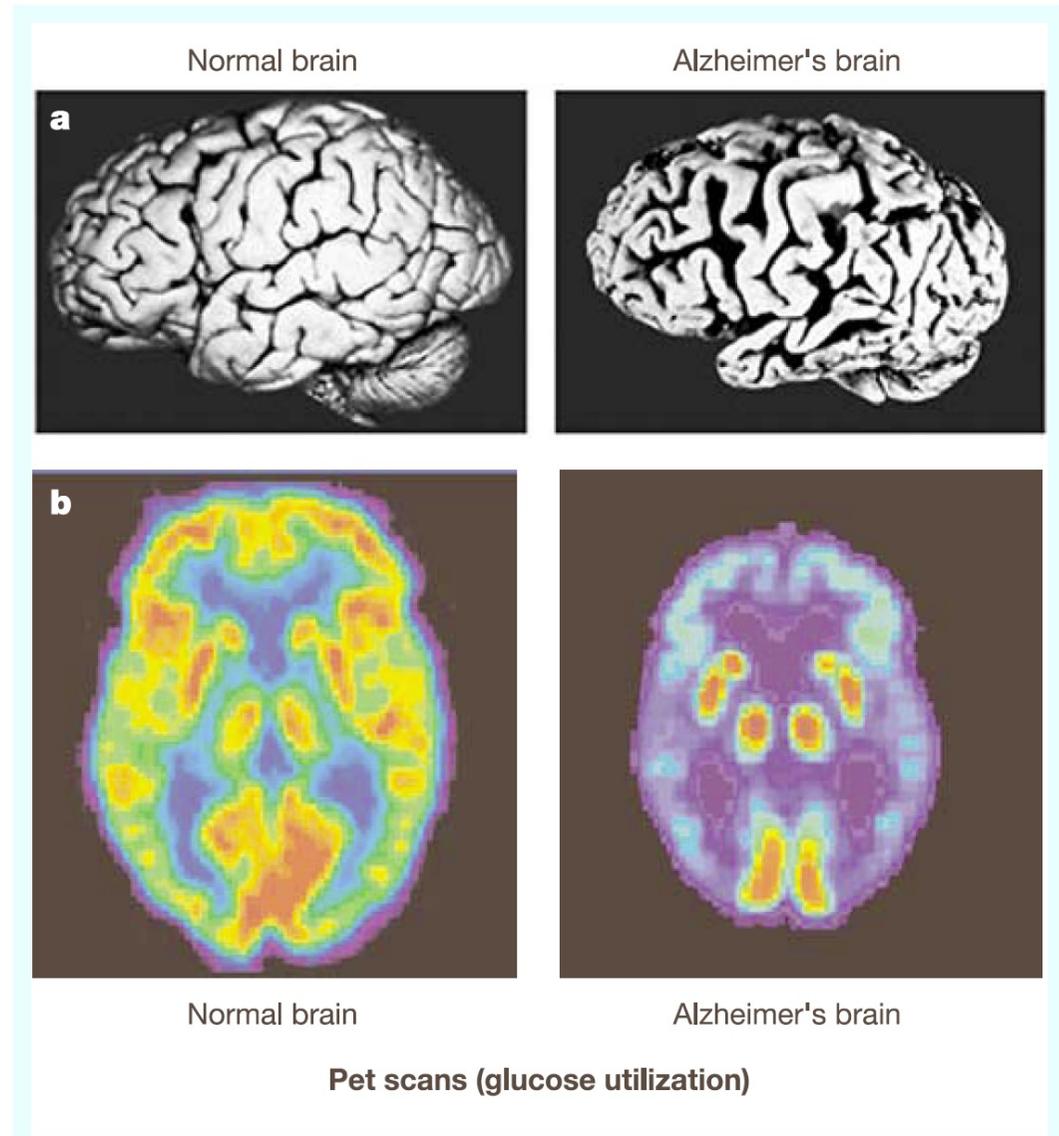
Patologia



Patologia neurodegenerativa

Neuropatologia:
lesioni del tessuto neuronale con
interruzione della trasmissione
sinaptica

Le regioni del cervello coinvolte
nei processi di apprendimento e
memoria risultano ridotte



Hallmarks

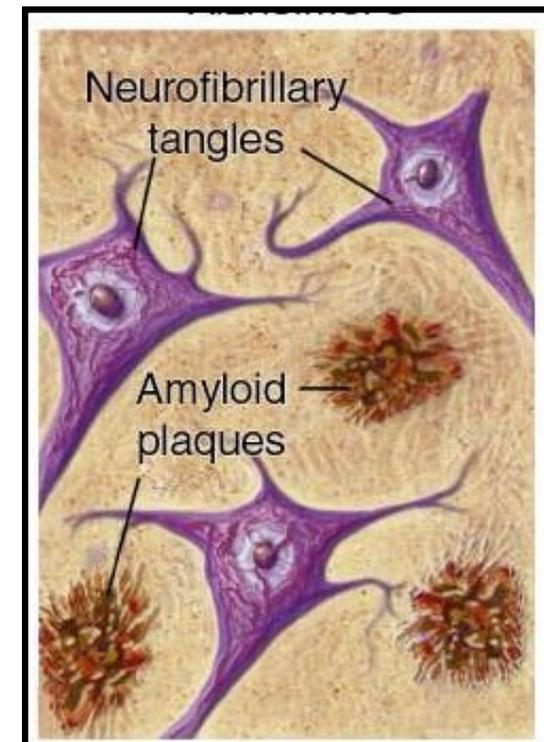
- **Placche cerebrali (*cerebral plaques*)**

Densi accumuli extracellulari di natura proteica ($A\beta$, β -amiloide come principale componente) circondati da neuroni danneggiati

- **Ammassi neurofibrillari (*neurofibrillary tangles*)**

Aggregati intracellulari costituiti prevalentemente da una forma iperfosforilata della proteina TAU

- Sono semplicemente “indicatori” o anche cause della patologia?
- Se cause, quale delle due è associata agli eventi iniziali della patologia?



Strategie terapeutiche

A) Trattamento dei sintomi

Symptoms management therapies

- Unici farmaci in commercio;
- Intervento farmacologico finalizzato a ridurre i sintomi della patologia;
- Non arrestano il decorso della patologia

B) Trattamento della causa (approccio eziologico)

Disease modifying therapies

Intervento farmacologico sulle cause della patologia

Strategie terapeutiche sintomatiche

- **Farmaci colinergici (inibitori acetilcolinesterasi)**
- **Antagonisti del recettore NMDA del glutamato**

Sistema colinergico

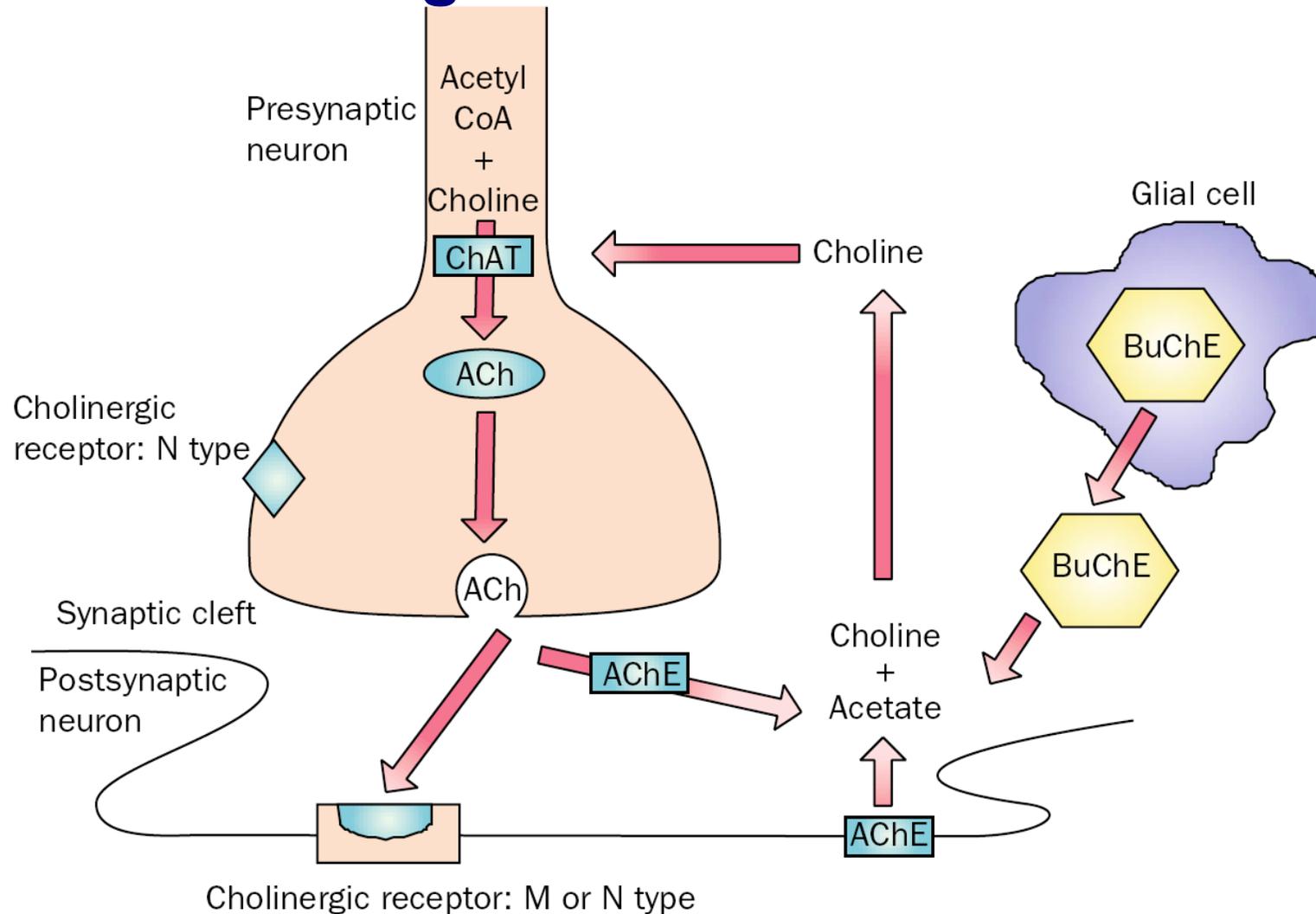


Figure 2. Functional features of the cholinergic system. ACh=acetylcholine; AChE=acetylcholinesterase; BuChE=butyrylcholinesterase; ChAT=choline acetyltransferase; CoA = coenzyme A.

Neurochimica dell'acetilcolina

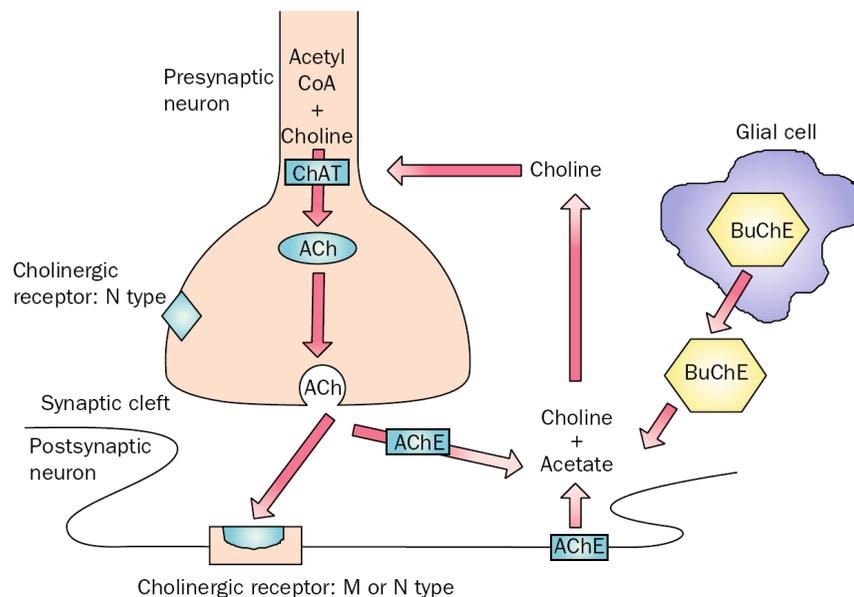


Figure 2. Functional features of the cholinergic system. ACh=acetylcholine; AChE=acetylcholinesterase; BuChE=butyrylcholinesterase; ChAT=choline acetyltransferase; CoA = coenzyme A.

Biosintesi

Nei neuroni colinergici ad opera della colinaacetiltransferasi



Deposito

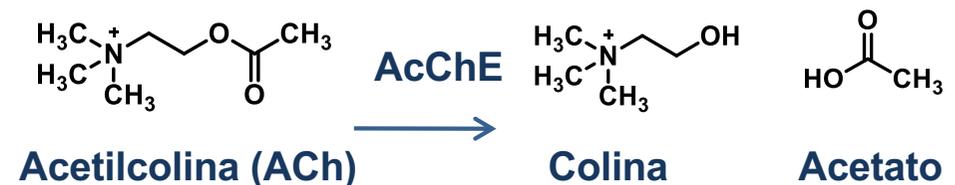
ACh trasportata attivamente in vescicole di deposito

Rilascio

Per esocitosi regolata dal calcio

Metabolismo

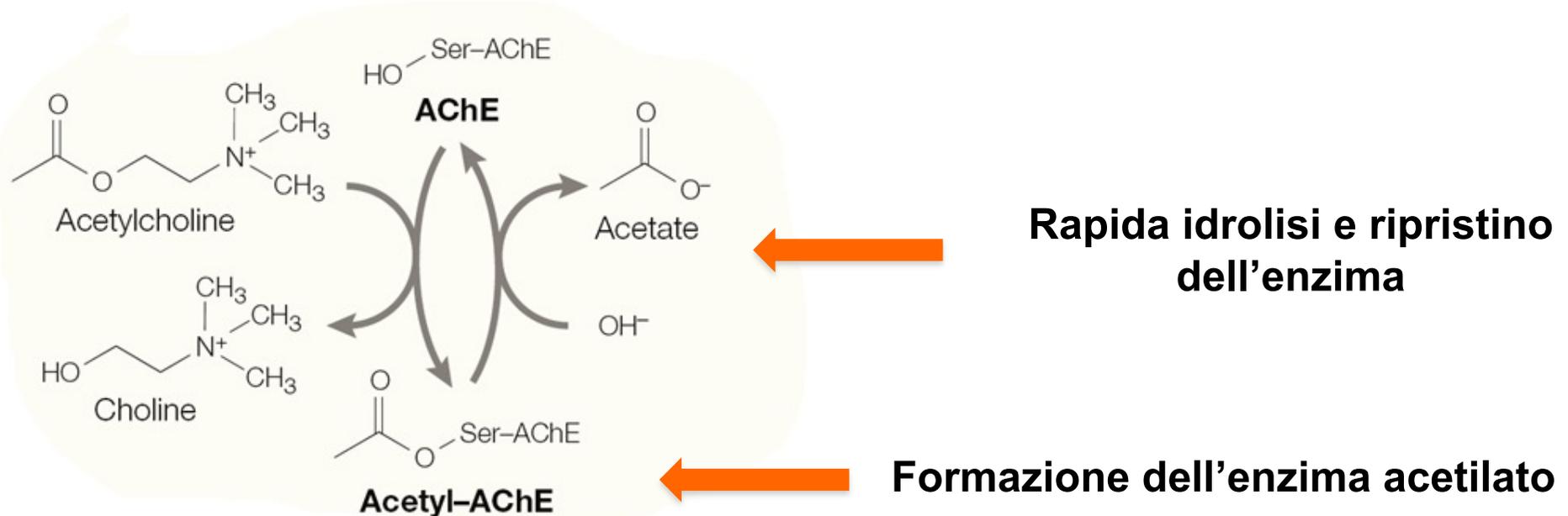
Idrolizzata dalla acetilcolinesterasi (AChE) nello spazio presinaptico



Acetilcolinesterasi (AChE)

- Ruolo: terminazione dell'impulso nervoso nelle sinapsi colinergiche (svolge anche funzioni non colinergiche sia a livello centrale che periferico)
- Appartiene alla famiglia delle Colinesterasi (AChE, BuChE,...)
- Caratterizzata da una elevata specificità di substrato

Reazione di idrolisi: modello



Inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEIs)

- Aggressivi chimici per uso bellico
- Insetticidi

Irreversibili

- Farmaci

Reversibili

- Avvelenamento da leptocurari
- Miastenia grave
- Glaucoma (abbassamento della pressione intraoculare)

- Morbo di Alzheimer

AChEIs

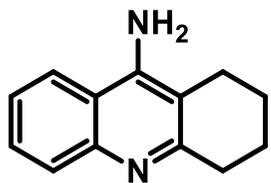
Razionale

AD: perdita dei neuroni colinergici

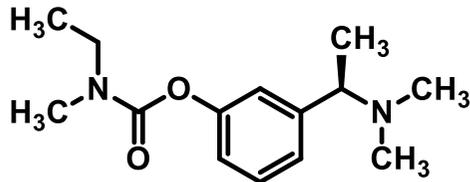
AChEIs: aumentando i livelli di ACh mantengono attivi i rimanenti neuroni

Azione neuroprotettiva degli AChEIs:

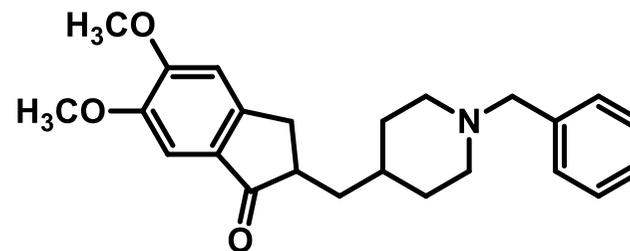
AChE è coinvolta nella trasformazione della β -amiloide in aggregati tossici



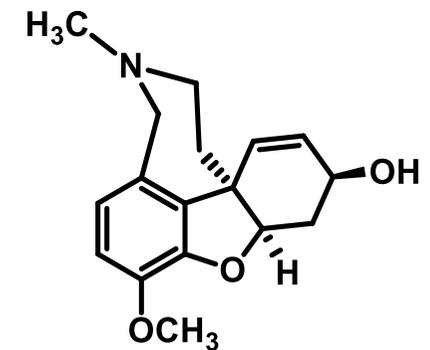
Tacrina
(Cognex)



Rivastigmina
(Exelon)



Donepezil
(Aricept)



Galantamina
(Razadyne)

Inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEs)

- Aggressivi chimici per uso bellico
- Insetticidi

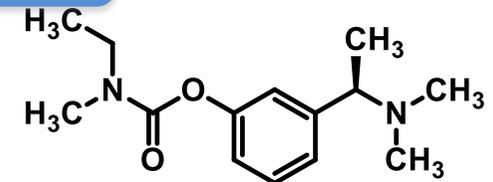
Irreversibili

- Farmaci

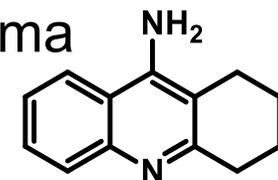
Reversibili

- con gruppo carbammico: legame covalente all'enzima

legame non covalente all'enzima



- senza gruppo carbammico: legame non covalente all'enzima



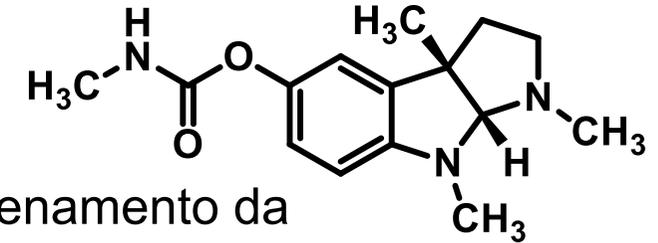
AChEs reversibili: Arilcarbammati



*Physostigma
venenosum*

- Alcaloide isolato da una leguminosa
- Disponibile sinteticamente dal 1935
- Passaggio della barriera ematoencefalica
- Instabile chimicamente
- Uso: oftalmologia, miastenia grave, avvelenamento da anticolinergici

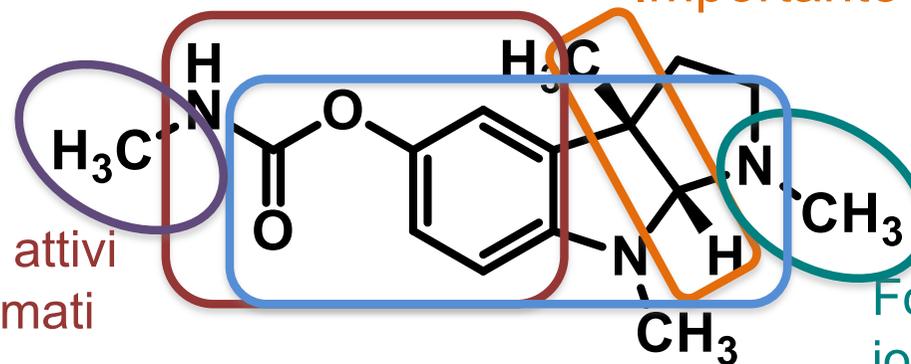
Fisostigmina, Eserina



Selettività tra AChE e BuChE

Importante la stereochimica

Arilcarbammati più attivi
degli alchil carbammati

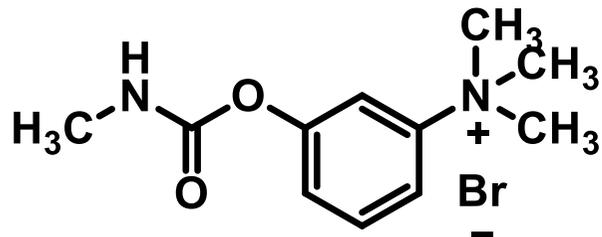


Fondamentale la testa
ionica quaternaria

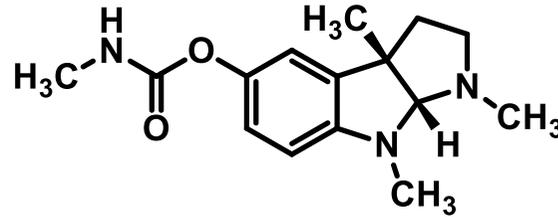
Critica la distanza tra C=O e N

N in 8 non importante

AChEs reversibili: Arilcarbammati di sintesi



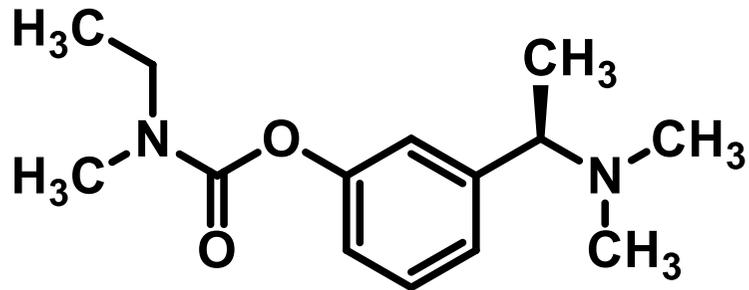
Neostigmina bromuro
(*Prostigmin*)



Piridostigmina bromuro
(*Mestinon*)

- **Semplificazione molecolare della fisostigmina**
- Più stabili della fisostigmina
- Non passano la BEE
- Uso: Miastenia grave
- In fase post-operatoria per antagonizzare gli effetti dei bloccanti neuromuscolari non polarizzanti

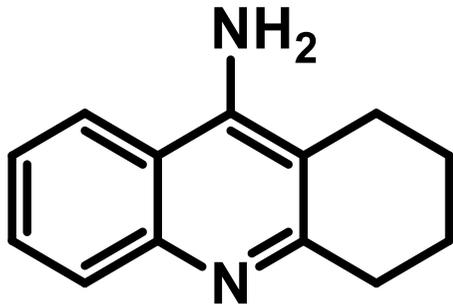
AChEIs reversibili: Arilcarbammmati di sintesi



Rivastigmina (*Exelon*)

- Approvato per il trattamento del AD (1997) e per il trattamento della demenza associata al morbo di Parkinson (2006)
- Emivita breve (2 h) ma blocca AChE per circa 10 h
- Blocca sia AChE che BuChE: effetti collaterali (nausea a vomito)
- Attività selettiva in zone del cervello clinicamente rilevanti

AChEIs reversibili (senza carbammato)

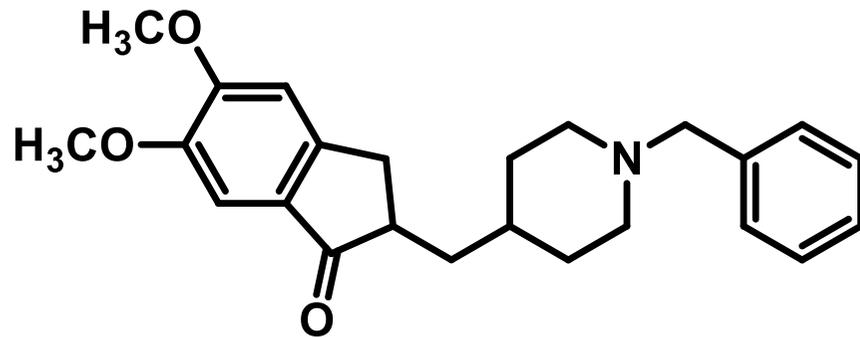


Tacrina
(Cognex)

- Sintetizzata nel 1930
- Primo farmaco approvato nel trattamento AD
- Non selettivo nei confronti della AChE: effetti collaterali (nausea, diarrea, incontinenza urinaria, grave epatotossicità)
- Scarsa biodisponibilità: sono necessarie 4 somministrazioni giornaliere

- Studio di sistemi dimerici
- Interazione con PAS

AChEIs reversibili (senza carbammato)



Donepezil (Aricept)

- Approvato dal FDA per il trattamento del AD nel 1996
- Ottime proprietà farmacocinetiche
- Ottima biodisponibilità orale
- Passa facilmente la BEE
- $t_{1/2} = 70$ h
- Selettivo nei confronti della AChE (1000 volte rispetto alla BuChE):
minori effetti collaterali (non dà epatotossicità)

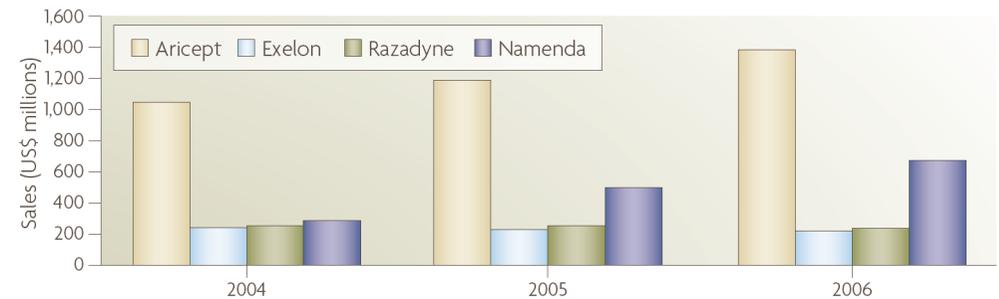
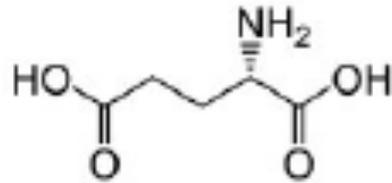


Figure 1 | US sales of marketed AD drugs. Source: IMS Health.

Recettori del Glutammato (GluRs)



Acido L- glutammico

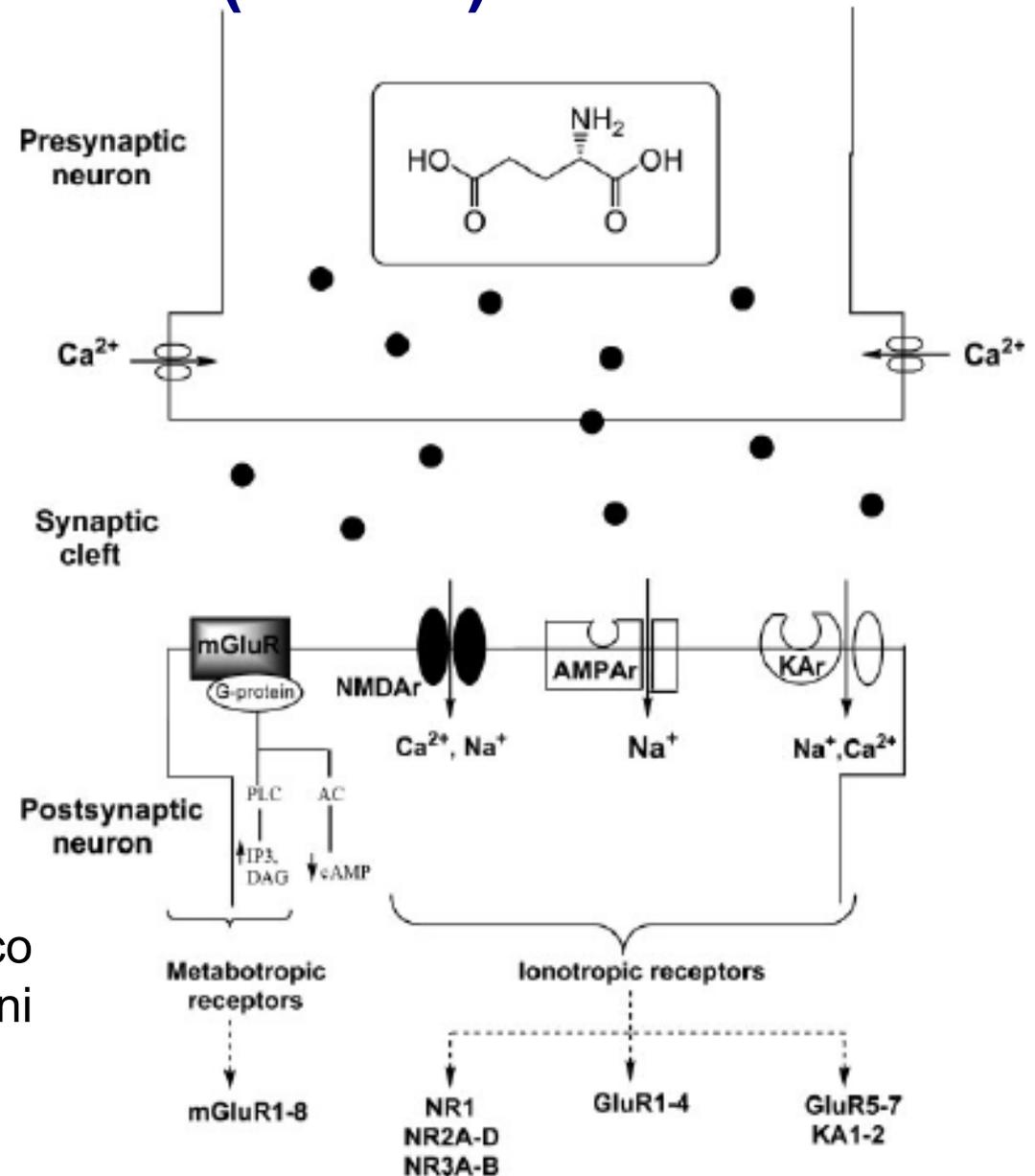
Principale aminoacido di tipo eccitatorio nel SNC

Ruolo fisiologico:

- Plasticità sinaptica
- Funzioni cognitive
- Apprendimento
- Memoria

Ruolo patologico:

- Eccitotossicità (danno neurologico associato a patologie quali lesioni traumatiche, l'ictus, AD, SLA)
- Epilessia
- Dolore neuropatico

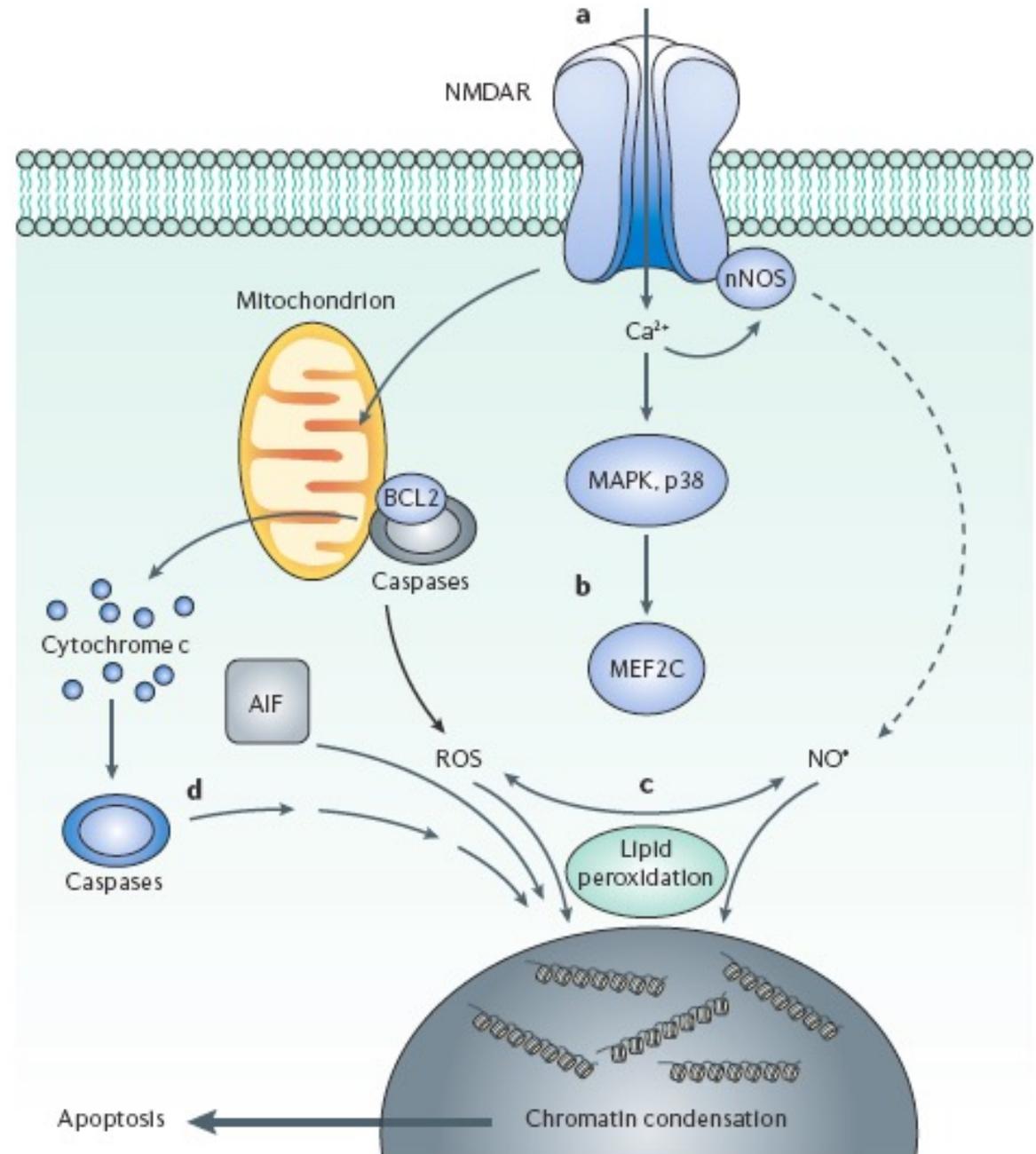


Eccitotossicità

Eccessiva attività dei recettori
NMDA del glutammato



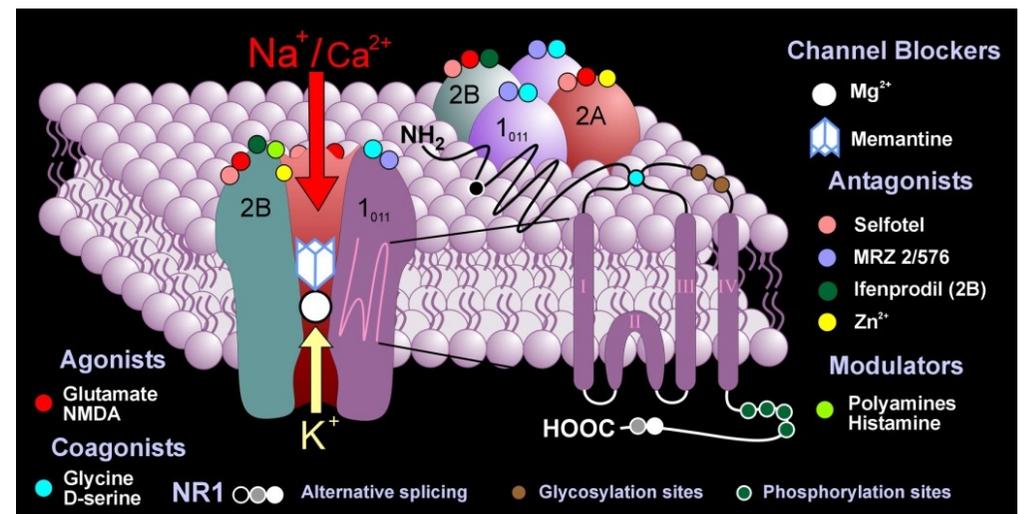
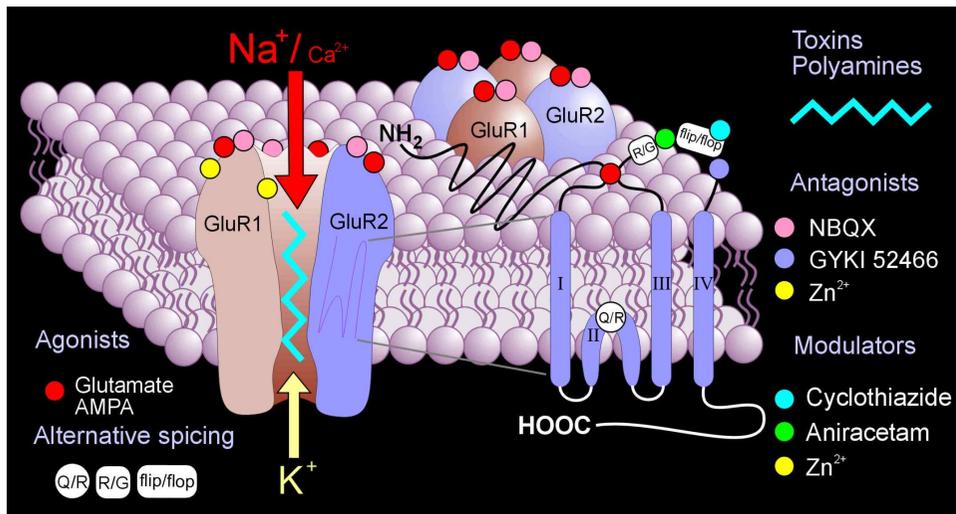
Danno apoptotico e morte
cellulare



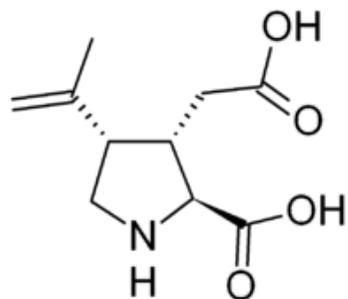
Recettori del Glu ionotropici (iGluRs)

AMPA/KA ($\uparrow Na^+$, $\uparrow Ca^{++}$)

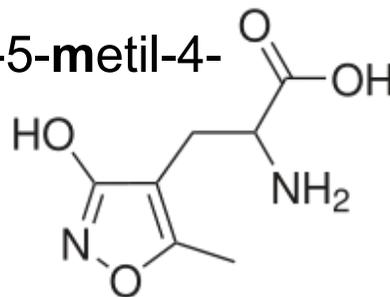
NMDA ($\uparrow Na^+$, $\uparrow Ca^{++}$)



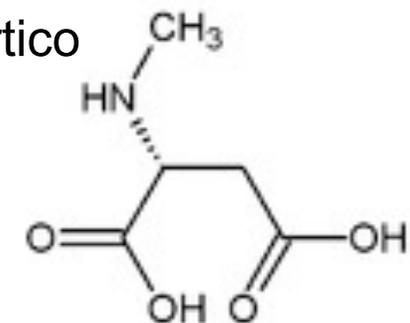
Acido α -amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolopropionico



Acido kainico

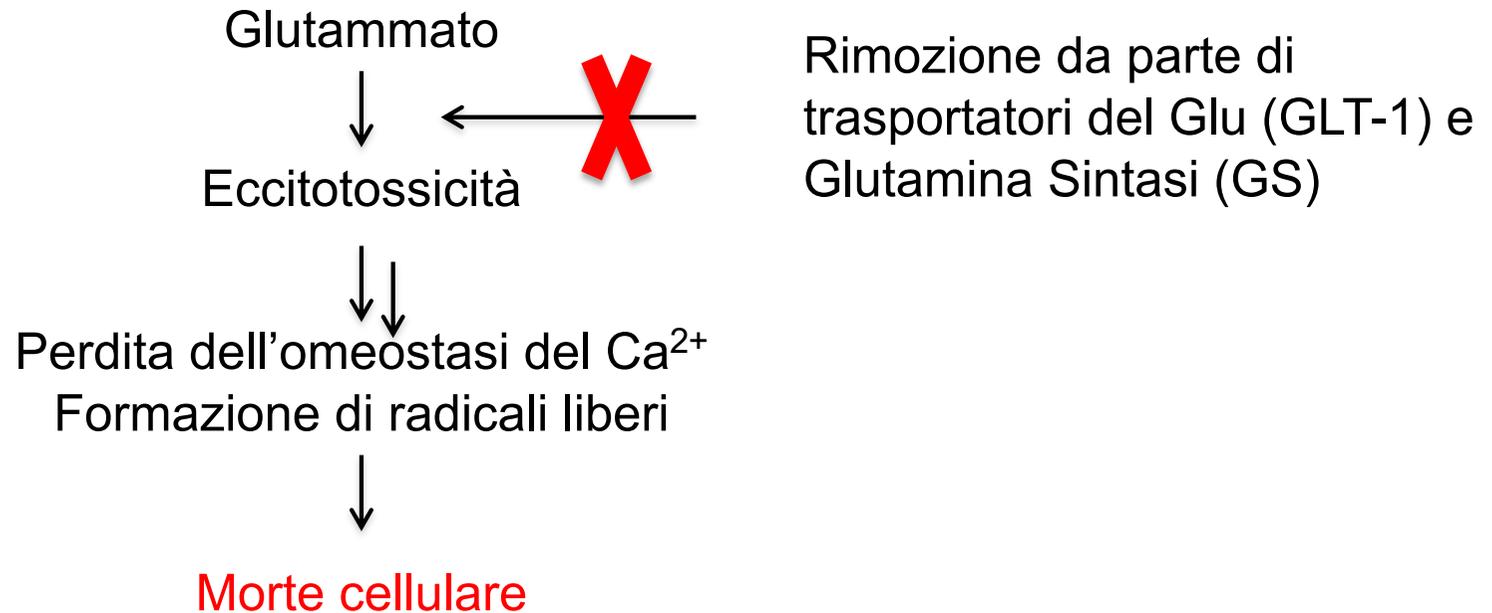


Acido N-metil-D-Aspartico



Antagonisti dei recettori NMDA

Razionale



- Aumento della concentrazione di Glu: danno eccitotossico
- $\text{A}\beta$: induzione di cambiamenti di tipo ossidativo che alterano la funzione dei trasportatori del Glu (GLT-1) e Glutamina Sintasi (GS)
- Elevata attività dei NMDARs: associata all'iperfosforilazione della proteina tau

Antagonisti dei recettori NMDA

Memantina
(*Namenda*)

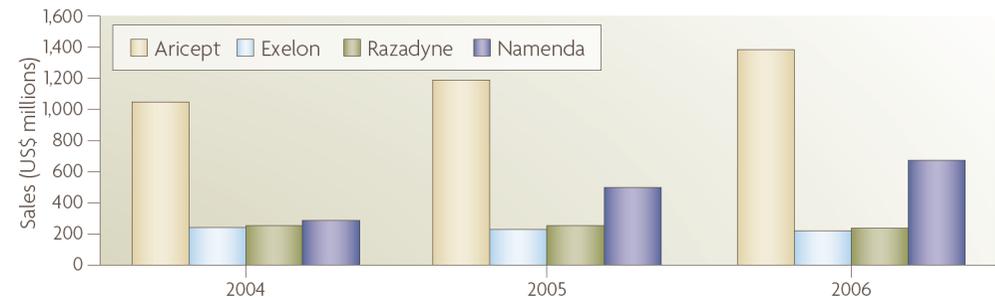
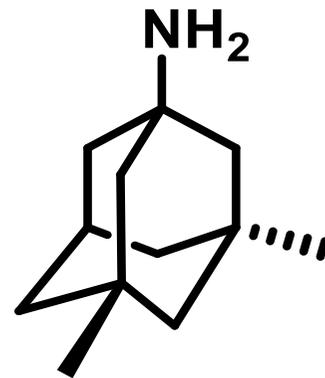
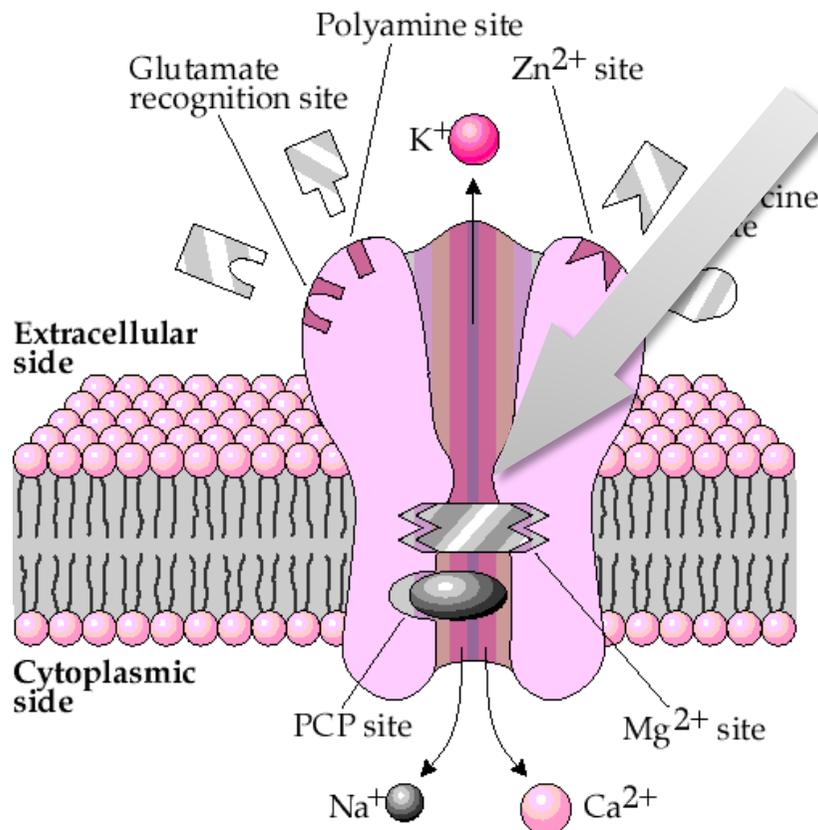


Figure 1 | US sales of marketed AD drugs. Source: IMS Health.



Sinauer Associates, Inc.
Feldman
Fundamentals of
Neuropharmacology
Fig. 10-10

- Antagonista non-competitivo
- Blocco del canale aperto
- Azione agonista-dipendente
- Permette una normale trasmissione glutammatergica in condizioni fisiologiche
- Inibisce l'eccessiva attivazione del NMDA in condizioni di eccessiva e cronica stimolazione
- Prevenzione del danno eccitotossico

Strategie terapeutiche

A) Trattamento dei sintomi

Symptoms management therapies

- Unici farmaci in commercio;
- Intervento farmacologico finalizzato a ridurre i sintomi della patologia;
- Non arrestano il decorso della patologia

B) Trattamento della causa (approccio eziologico)

Disease modifying therapies

Intervento farmacologico sulle cause della patologia

Strategie terapeutiche eziologiche (forse)

- **Modulatori delle secretasi**

Inibitori della attività della β -secretasi

Inibitori della attività della γ -secretasi

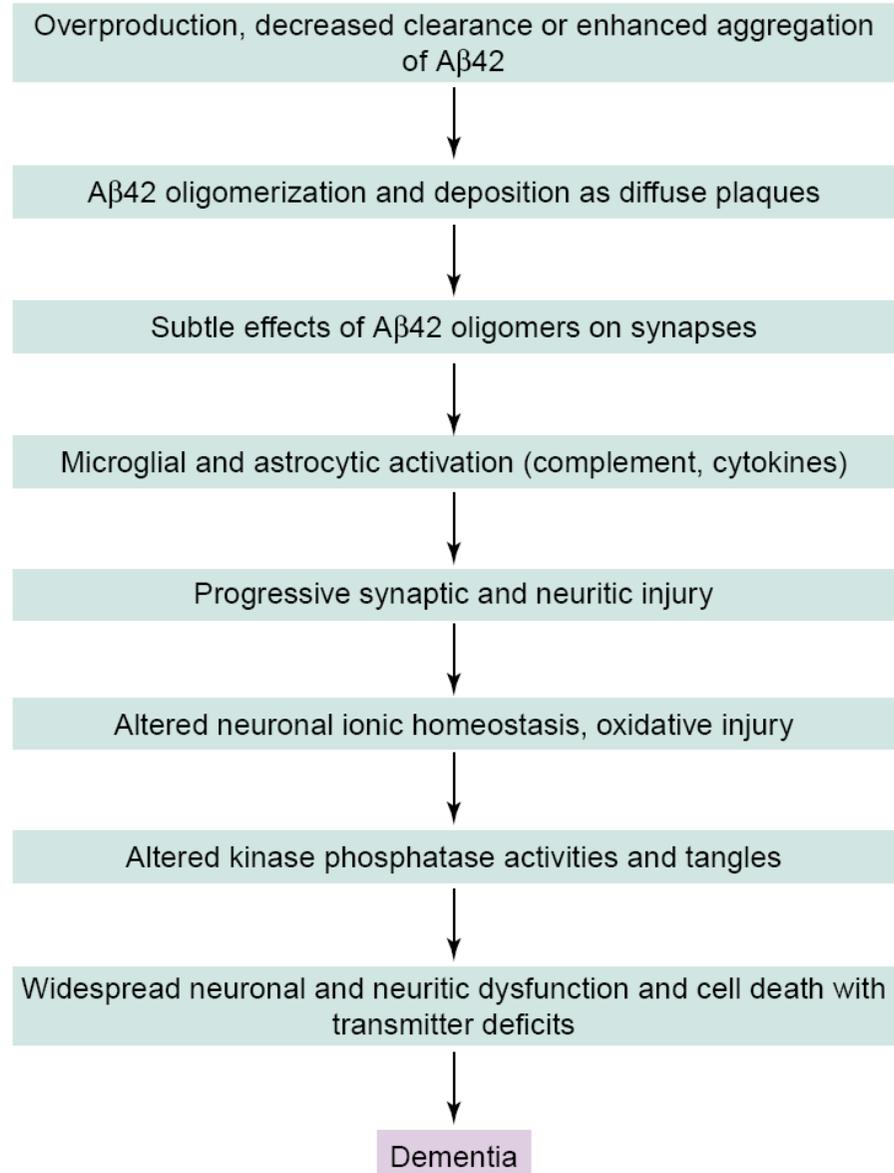
Induttori della attività della α -secretasi

- **Inibitori della biosintesi del colesterolo**

- **Inibitori della aggregazione della $A\beta$**

- **Approcci immunologici**

Ipotesi della cascata dell'amiloide



Produzione di aggregati di amiloide β42 (Aβ42)



Cascata di reazioni patogeniche

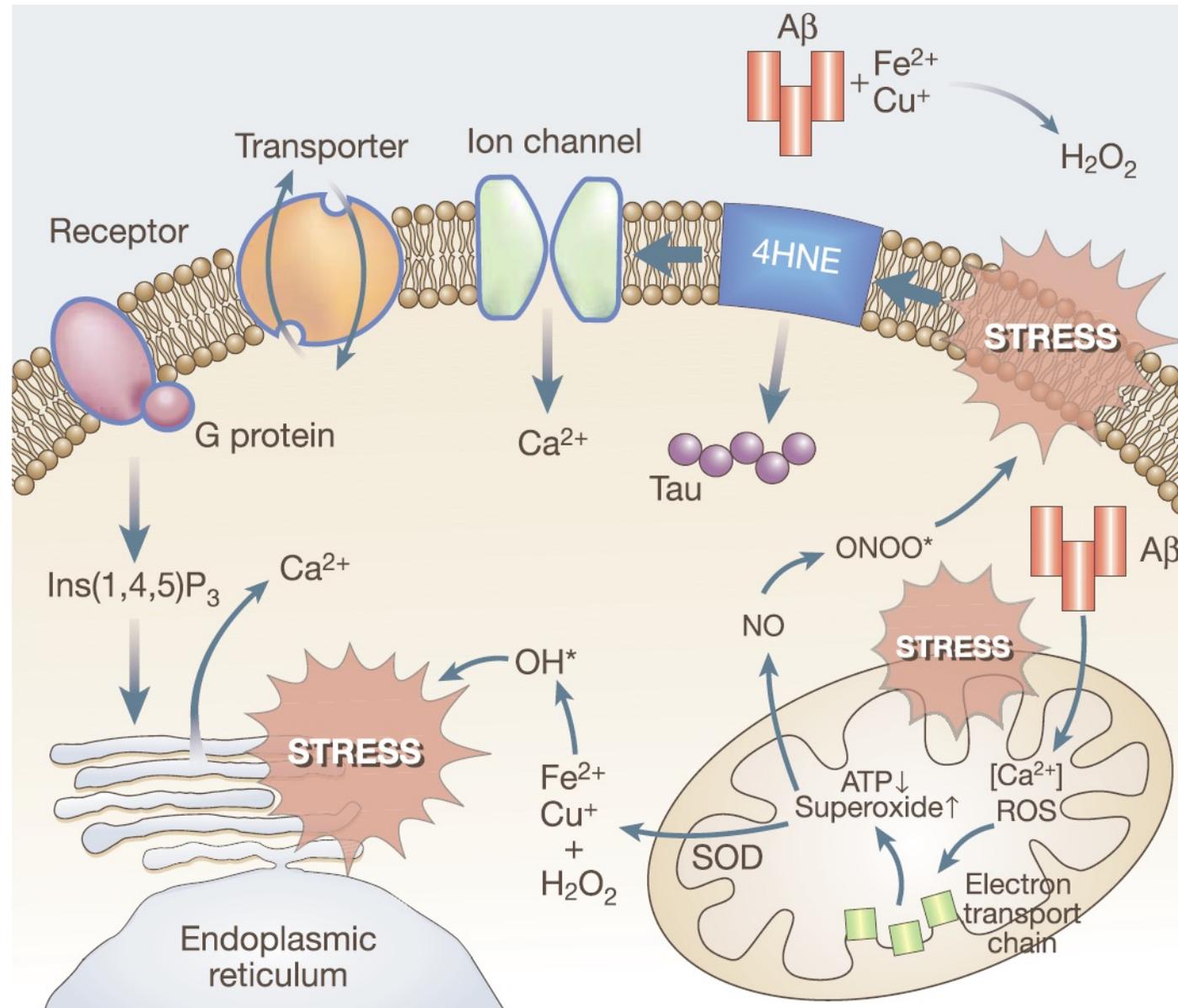


Danno neuronale



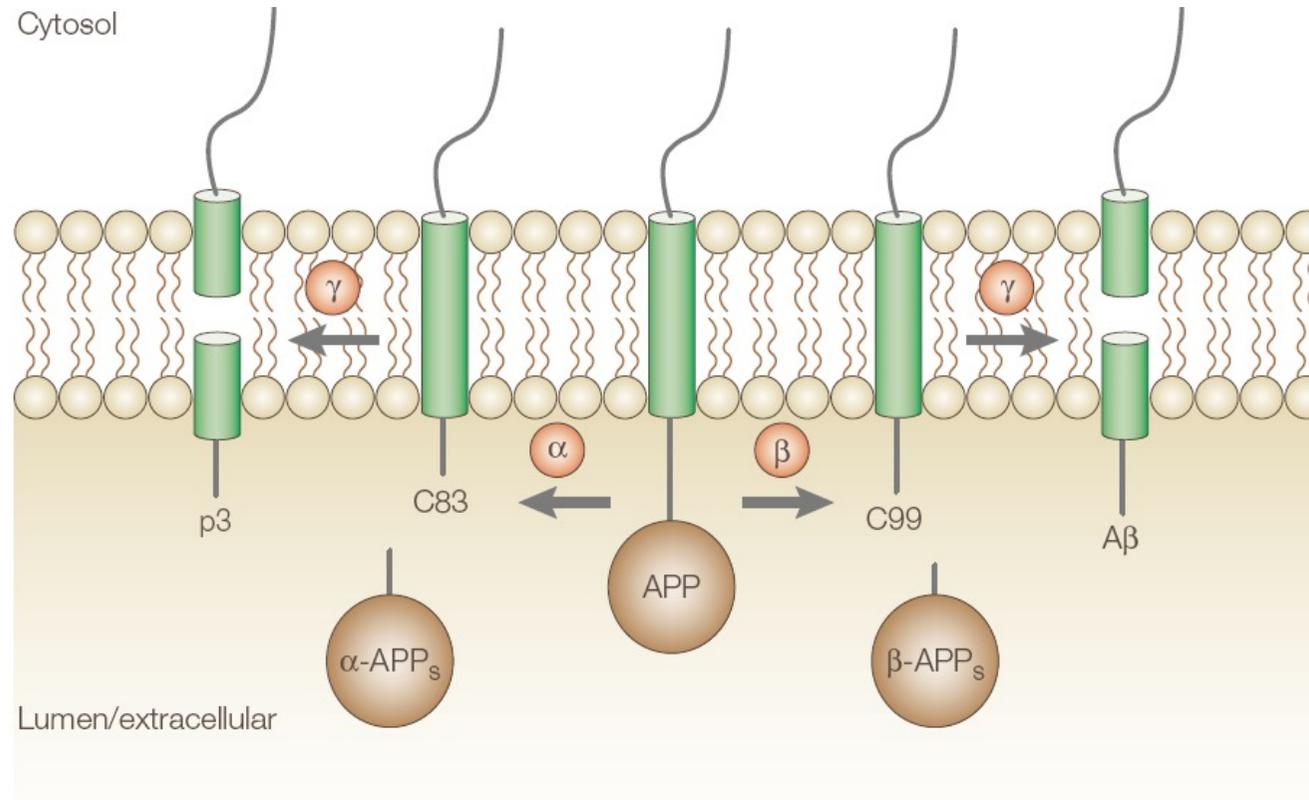
Demenza

Neurotossicità del β -amiloide



Formazione del β -amiloide

Processo antiamiloidogenico **Processo amiloidogenico**



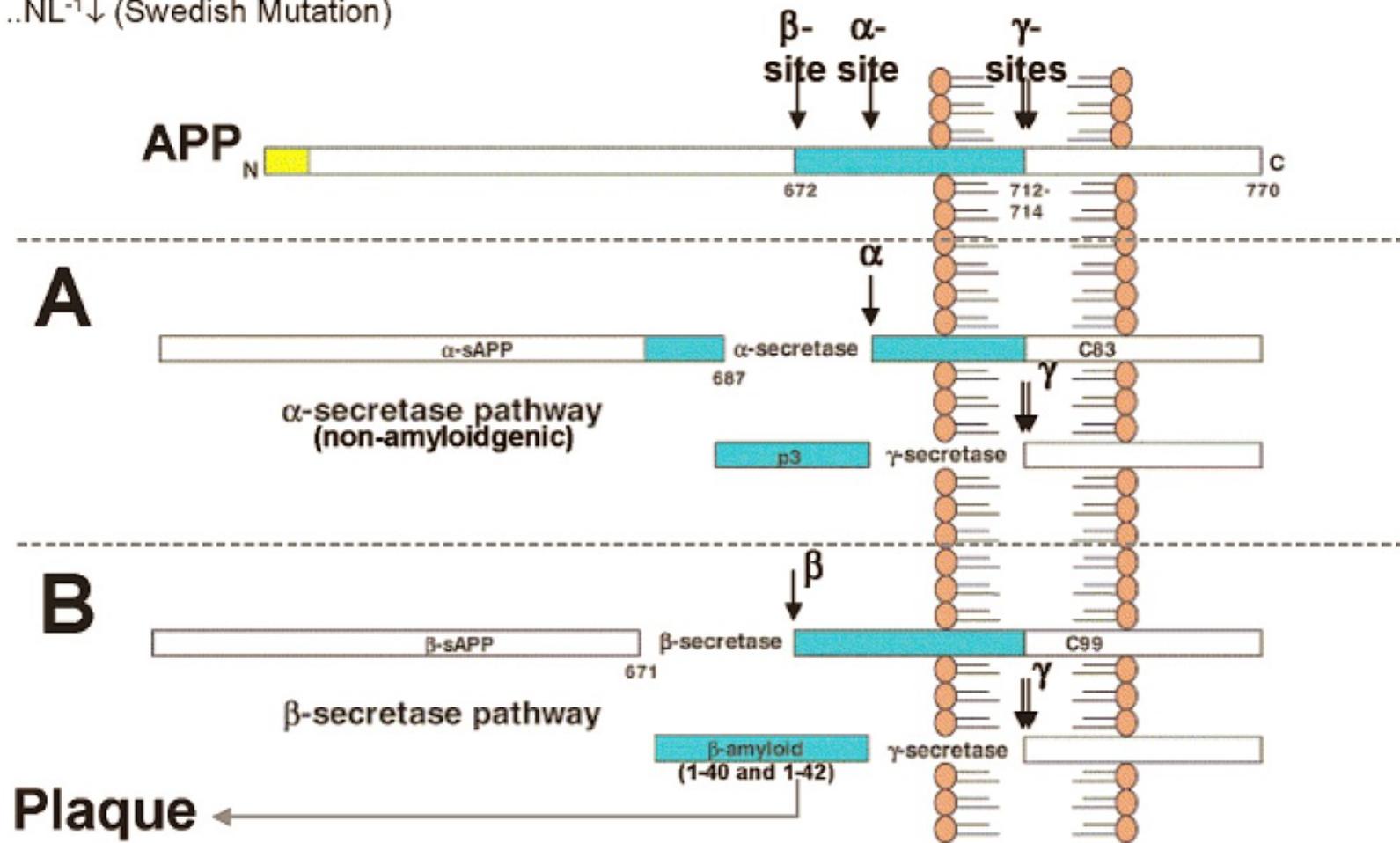
APP: proteina precursore della amiloide (*amyloid- β precursor protein*)

A β : A β 40 e A β 42 (proteine implicate nella patogenesi dell'AD)

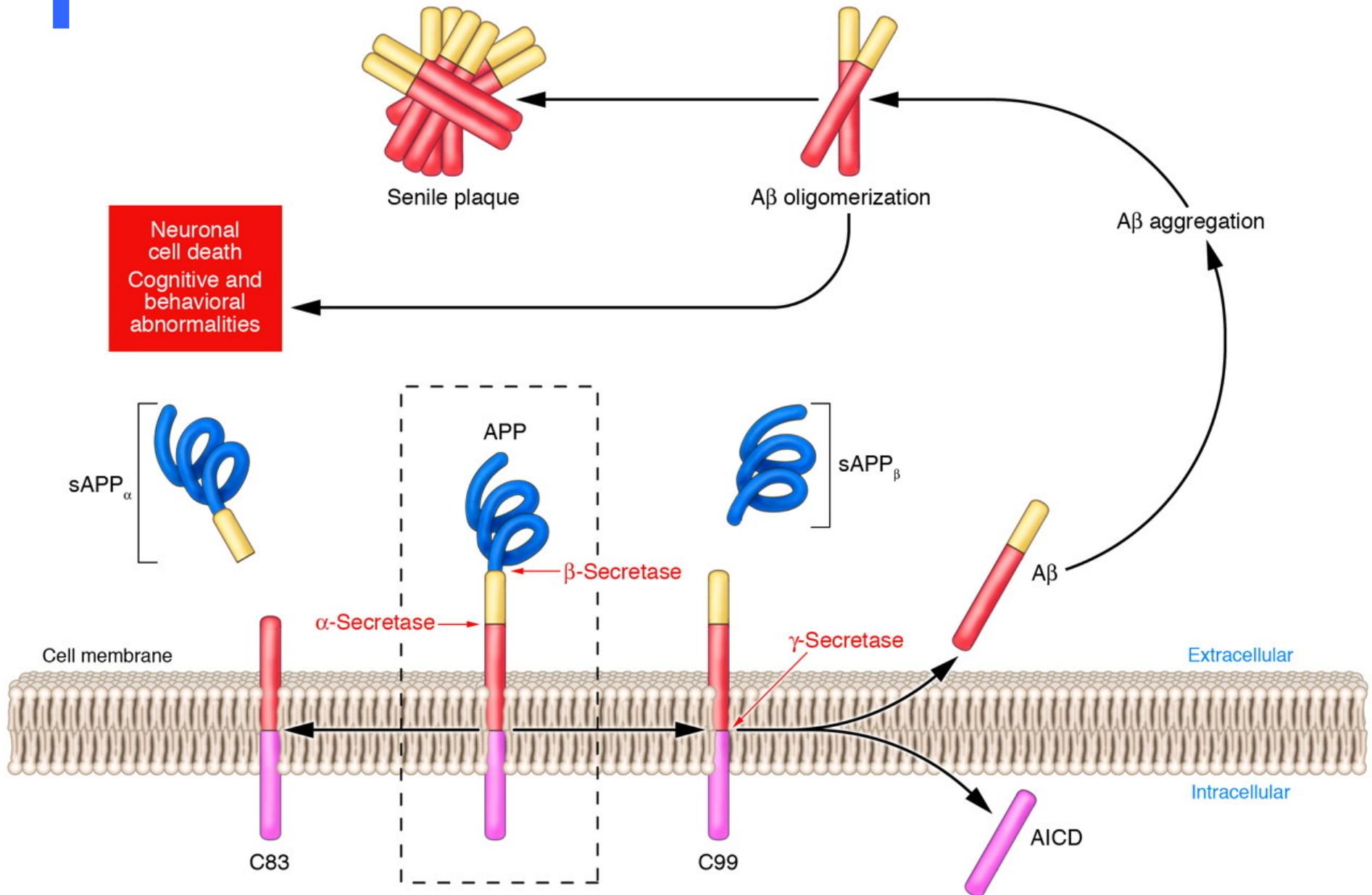
Enzimi coinvolti : β secretasi, α secretasi, γ secretasi

Formazione del β -amiloide

β -Secretase α -Secretase γ -Secretase
 ..KM⁻¹↓D¹AEFRHDSGY↓EVHHQK¹⁶↓LVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVV⁴⁰↓IA⁴²↓TVIVITLVMLK..
 ..NL⁻¹↓ (Swedish Mutation)



Formazione del β -amiloide



Formazione del β -amiloide

Domande ancora senza risposta

β -amiloide, prodotto fisiologico del metabolismo di APP: a cosa serve?

β -amiloide: altri ruoli oltre a dare origine a specie neurotossiche?

Specie neurotossiche del peptide:

forme di 42 amminoacidi o di 40 amminoacidi?

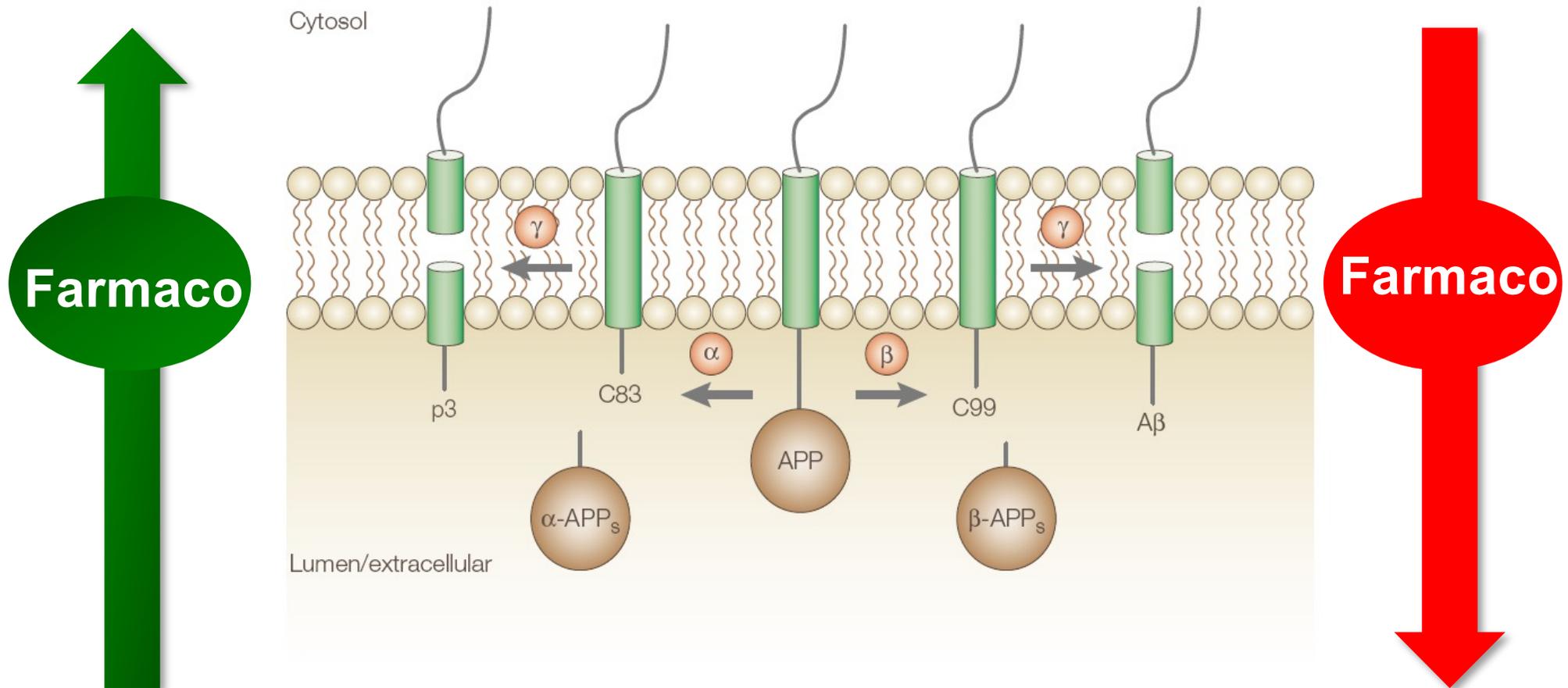
forme solubili o quelle aggregate in placche?

I farmaci che oggi vengono usati per la malattia di Alzheimer modificano il β -amiloide?

Formazione del β -amiloide

Processo antiamiloidogenico

Processo amiloidogenico



APP: proteina precursore della amiloide (amyloid- β precursor protein)

A β : A β 40 e A β 42 (proteine implicate nella patogenesi dell'AD)

Enzimi coinvolti : β secretasi, α secretasi, γ secretasi

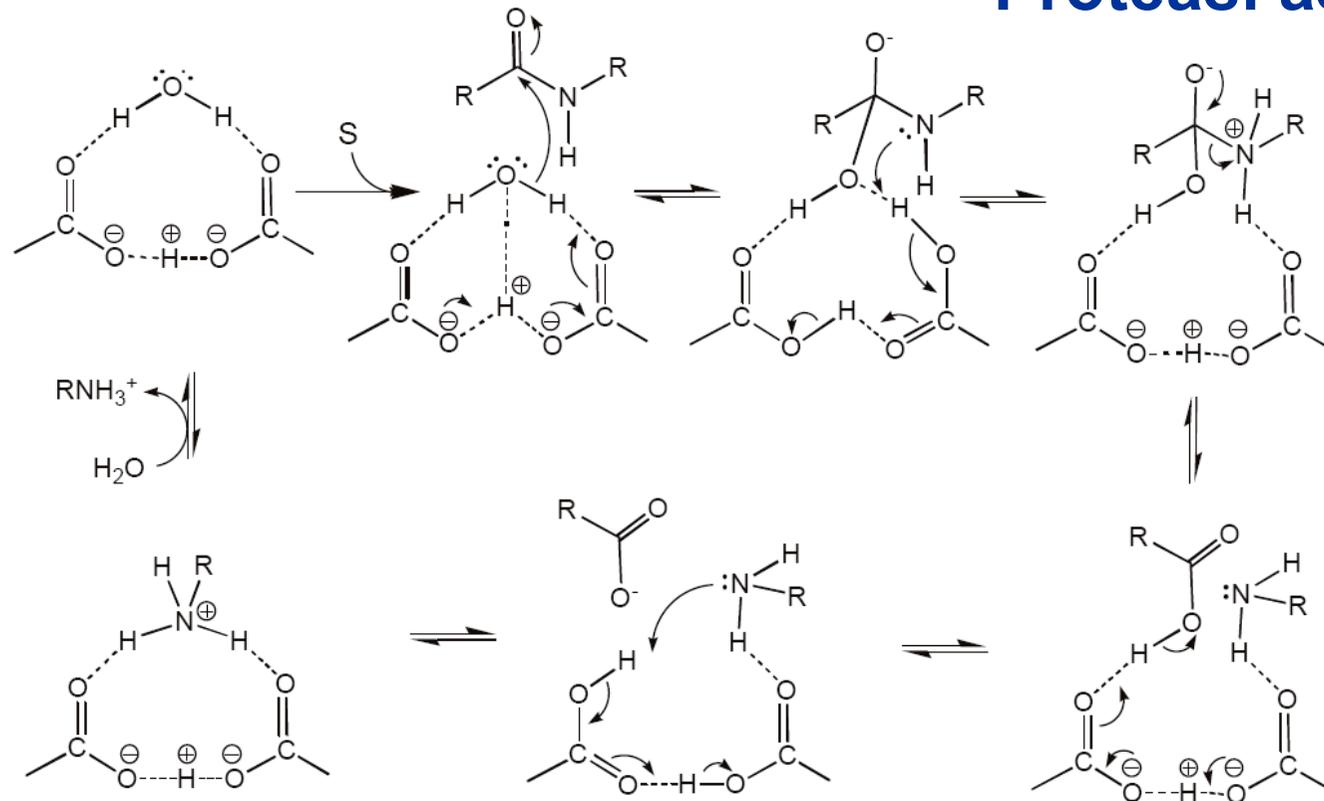
Inibitori della β -secretasi

β -secretasi

BACE-1 (*β site amyloid precursor cleaving enzyme*)

Memapsina-2

Proteasi aspartica



β -secretasi: struttura, inibitori



- Proteina integrale di membrana
- Molti aspetti in comune con le altre proteasi aspartiche

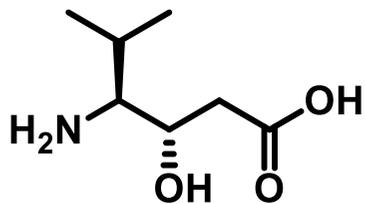
Schematic representation of the three-dimensional structure of the BACE (β -secretase) catalytic unit complexed with the inhibitor OM-99-1 (red), as determined by X-ray crystallography

- **Inibitori basati sulla struttura del substrato**
Substrate based approach
- **Inibitori non peptidomimetici**
Small molecules

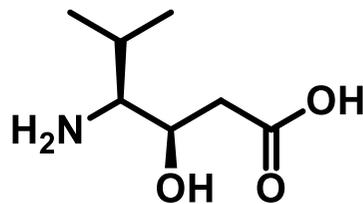
Inibitori della β -secretasi (peptidomimetici)

Approccio dell'analogo dello stato di transizione:

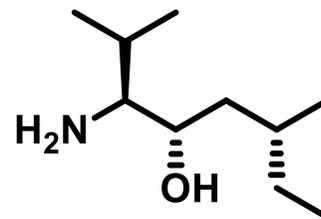
sostituzione del legame scissile ammidico con un gruppo bioisosterico non idrolizzabile



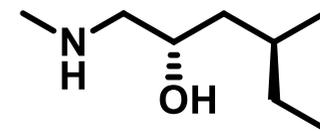
statina



omostatina



idrossietile

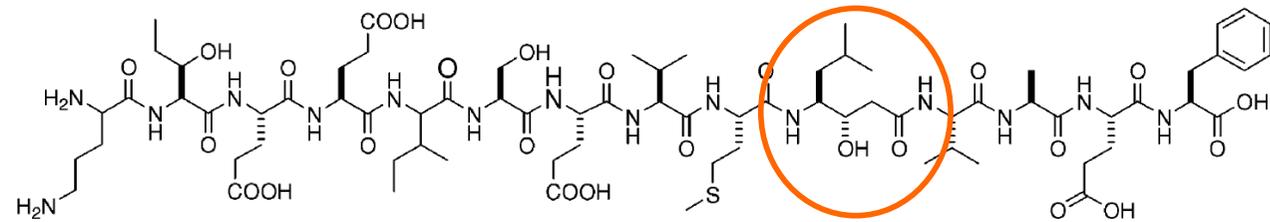
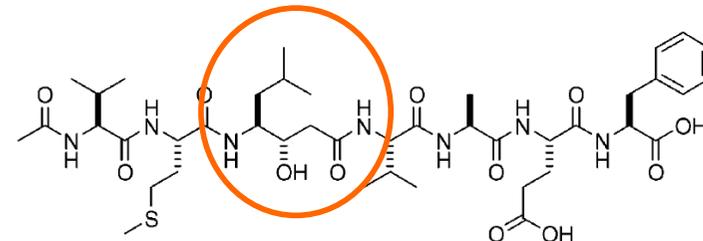
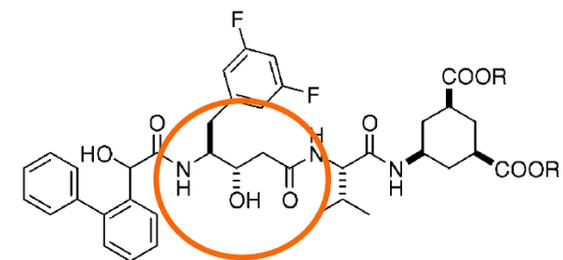


idrossietilammina

- Gruppo –OH: coordinazione con i 2 residui di aspartato
- Spiazzamento della molecola d'acqua
- Natura peptidica o peptidomimetica: scarse caratteristiche farmacocinetiche
- Possibilità di ottimizzazione

Statina: γ -aa presente nella sequenza della pepstatina, inibitore della pepsina e di altre proteasi

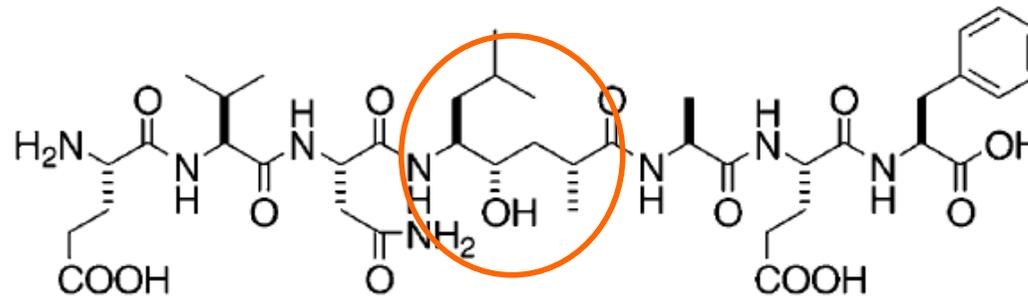
Inibitori della β -secretasi (peptidomimetici)

peptide statine based BACE inhibitor **3** $IC_{50} = .030 \mu M$ peptide statine based BACE inhibitor **4** $IC_{50} = 0.3 \mu M$ R=H statine inhibitor **6** $IC_{50} = 0.02 \mu M$ $EC_{50} > 10 \mu M$ R=CH3 statine inhibitor **5** $IC_{50} = 0.120 \mu M$ $EC_{50} = 4 \mu M$

Identificazione della minima
sequenza amminoacidica necessaria

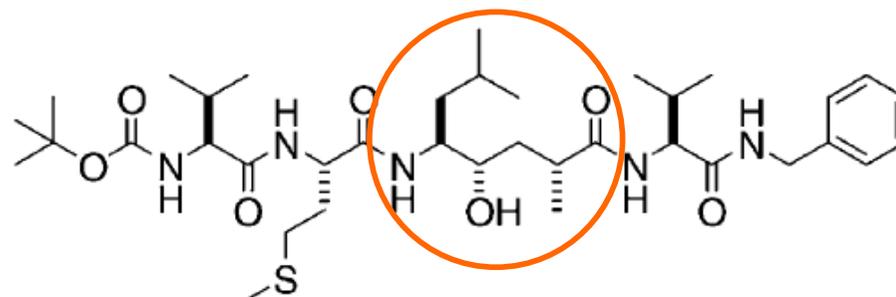
Sequenziale ottimizzazione delle
porzione C-terminale, N-terminale e la
porzione statinica centrale

Inibitori della β -secretasi (peptidomimetici)



peptidic hydroxyethylene BACE inhibitor 1 (**OM99-2**)

$IC_{50} = .002 \mu\text{M}$

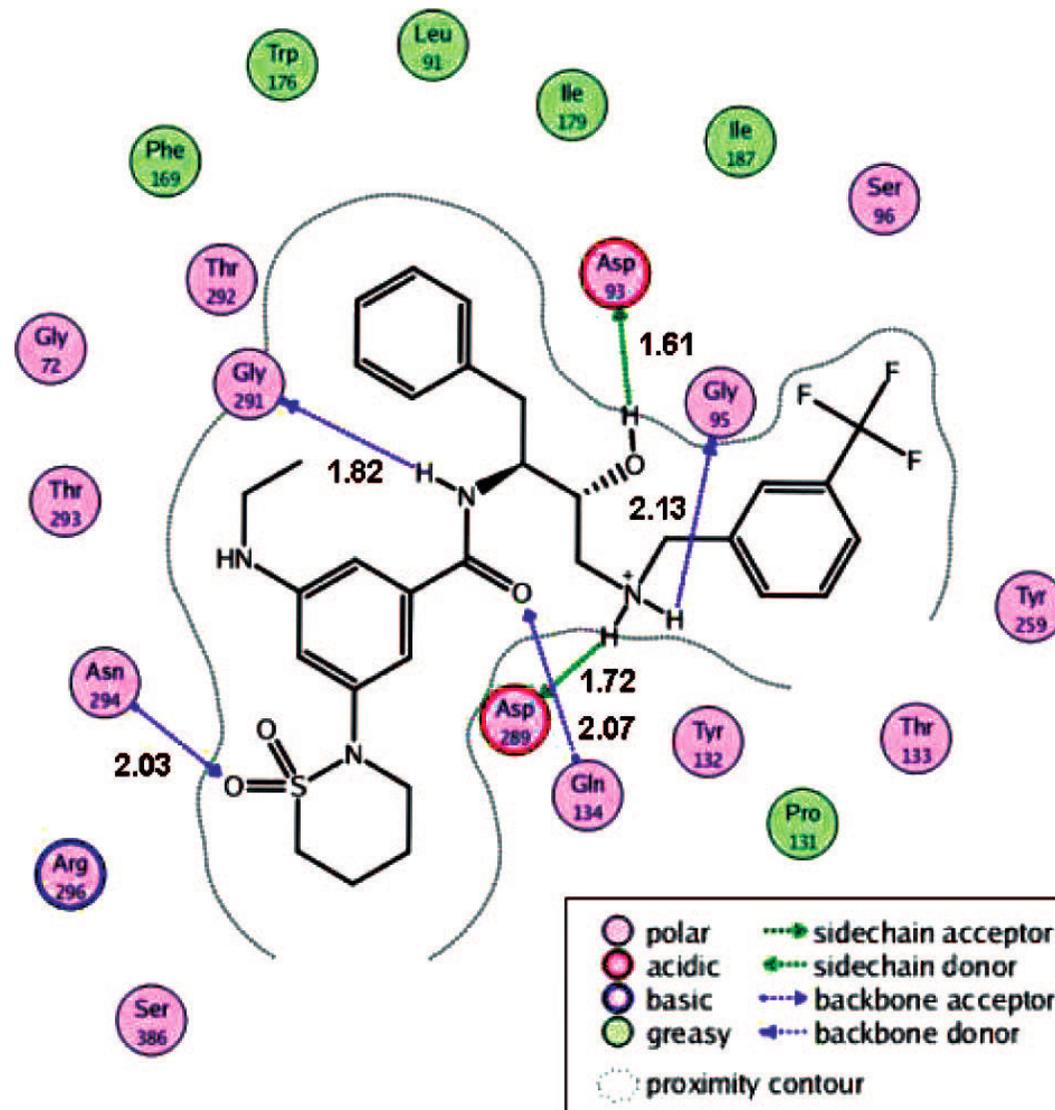


hydroxyethylene BACE inhibitor 2

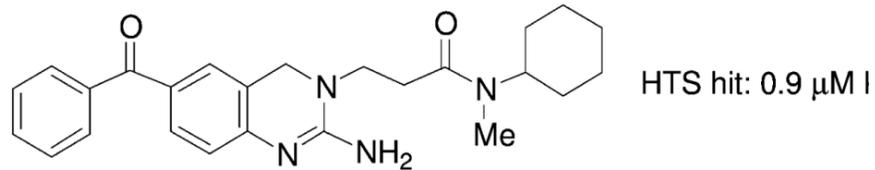
$IC_{50} = .002 \mu\text{M}$

Inibitori della β -secretasi (peptidomimetici)

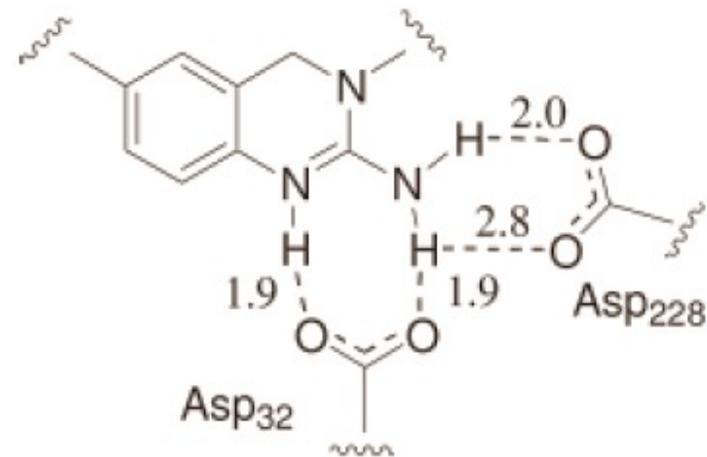
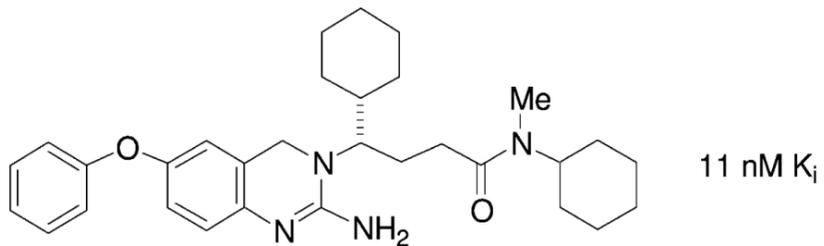
Inibitori a base **idrossietilamminica**: interazioni con l'enzima



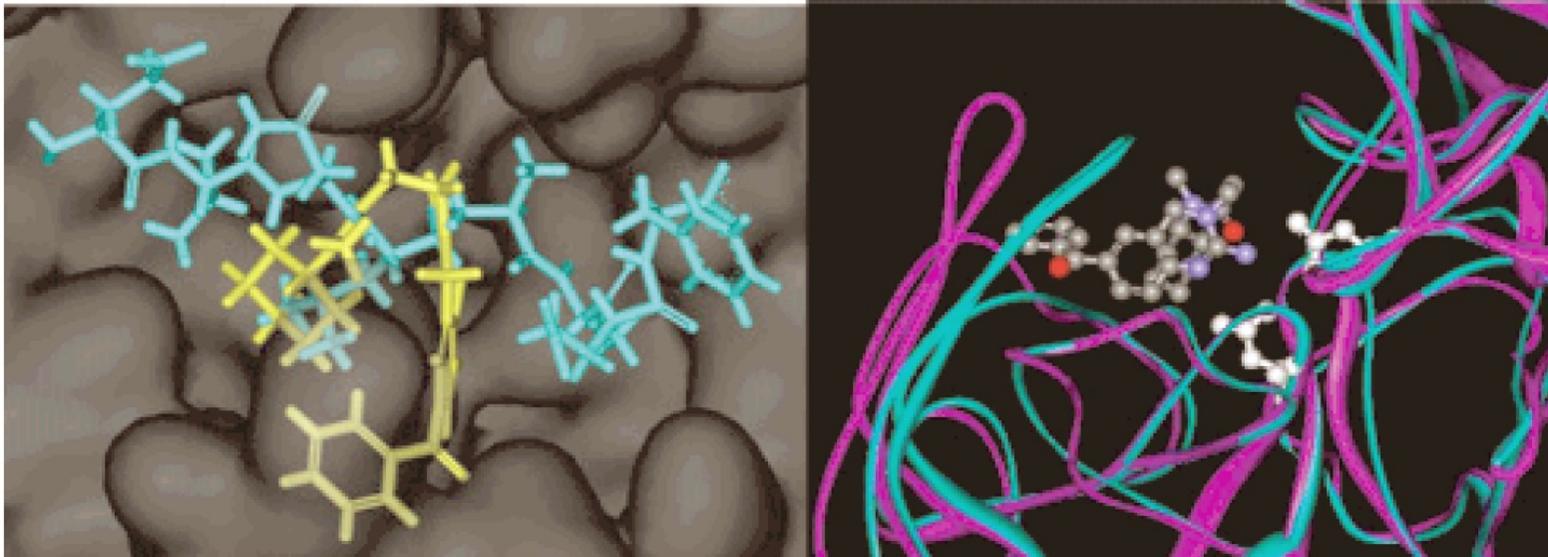
Inibitori della β -secretasi (non peptidomimetici)



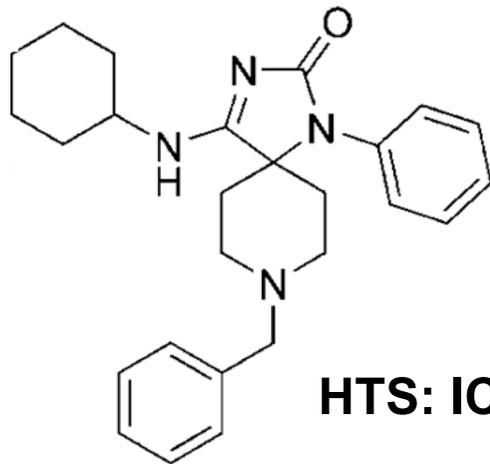
X-ray structure-based
drug design process



2-amino-3,4-dihydroquinazoline



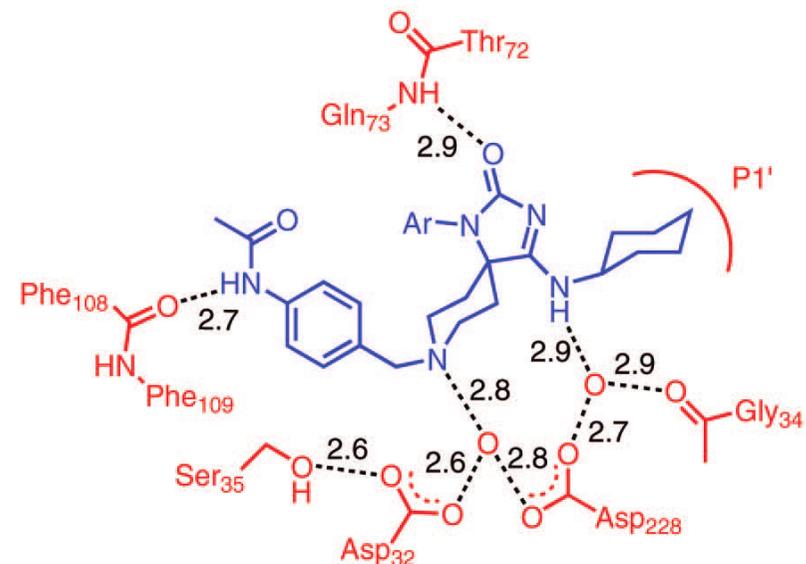
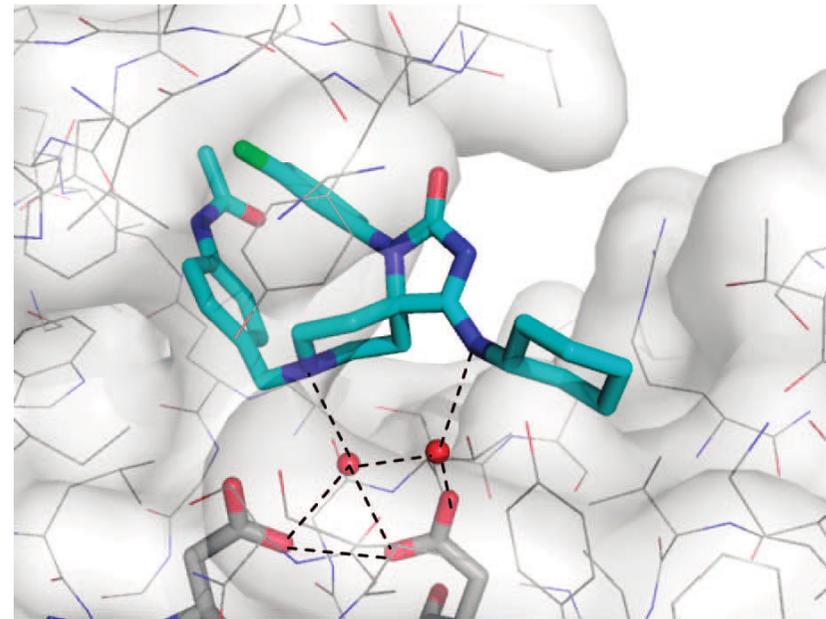
Inibitori della β -secretasi (non peptidomimetici)



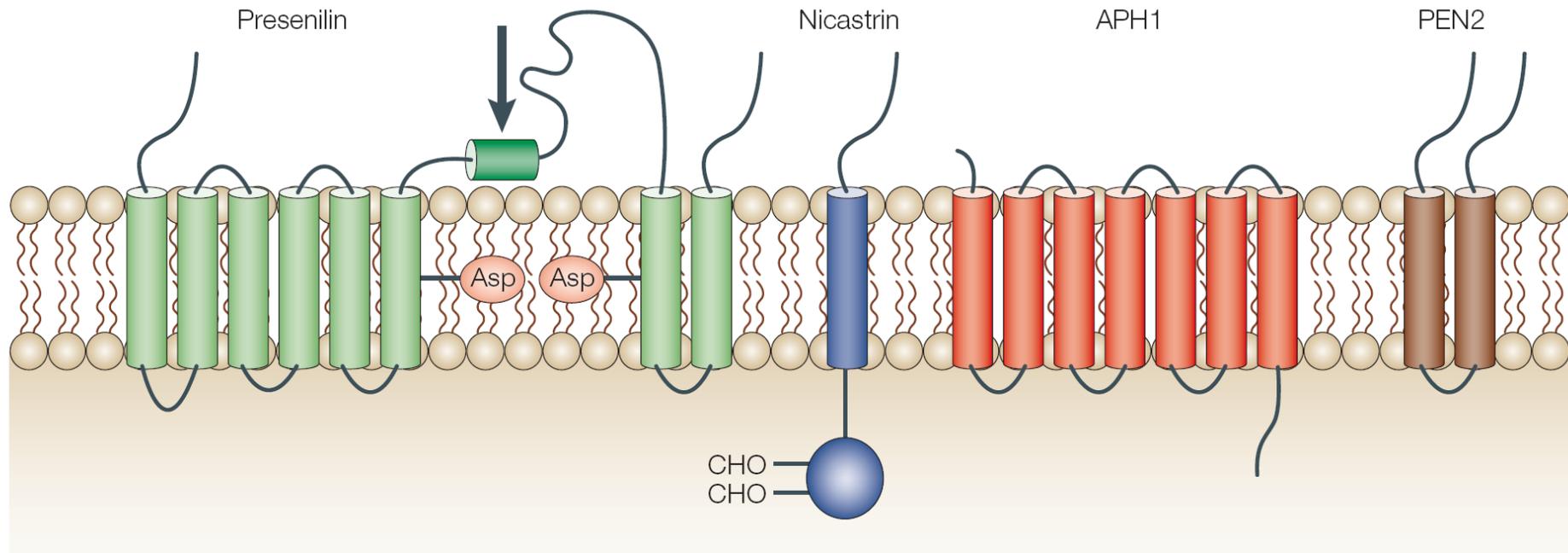
HTS: $IC_{50} = 22 \mu M$

spiropiperidine iminohydantoin

- Nuova modalità di legame
- Interazione con i residui di aspartato mediata da una molecola d'acqua
- Struttura cristallina
- Progettati e sintetizzati composti potenti e in grado di passare la BEE

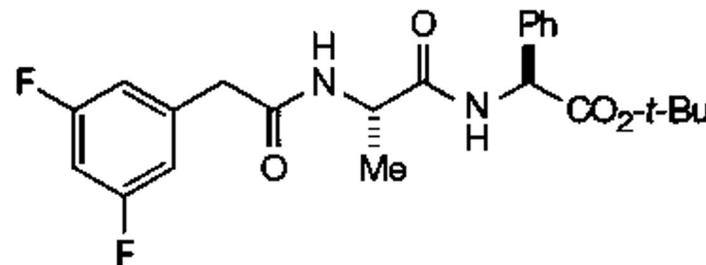
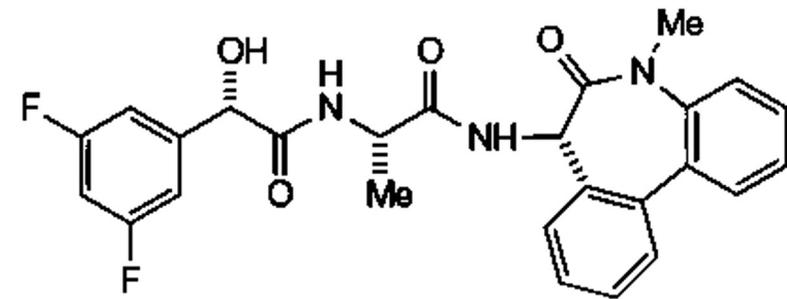
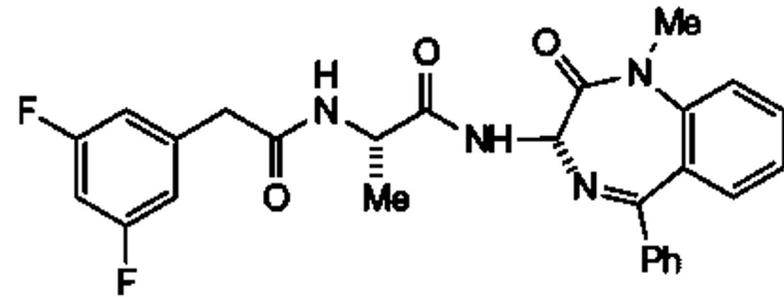
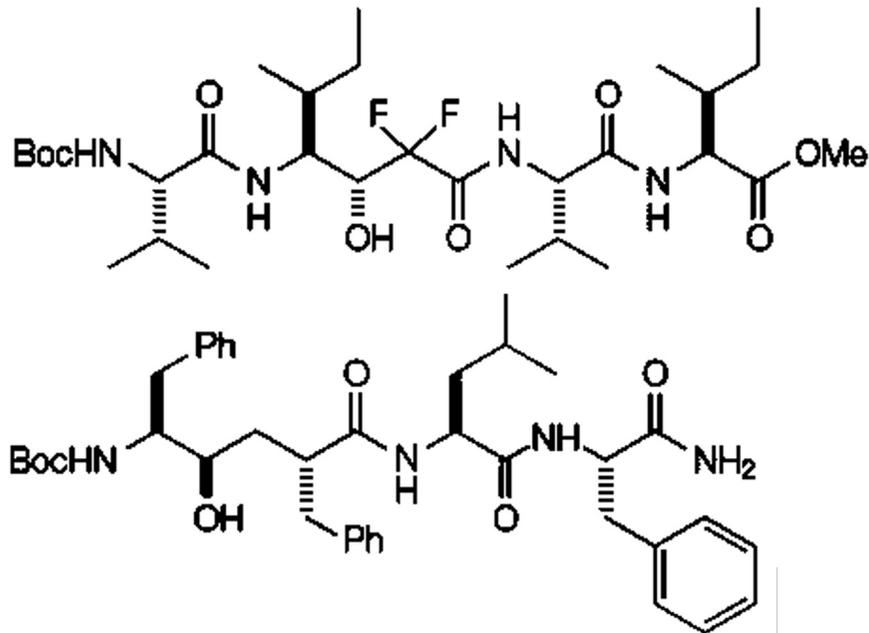


Inibitori della γ -secretasi



- Sistema enzimatico più complesso (costituito da 4 componenti)
- Target più semplice:
 - sito attivo è idrofobico
 - inibitori idrofobici
 - molecole che passano più agevolmente le membrane

Inibitori della γ -secretasi



FANS e γ -secretasi

- Studi epidemiologici
- FANS: riduzione dei rischi per AD
- Azione non correlata all'inibizione della COX
- Riduzione della formazione del frammento amiloidogenico A β 42
- Modulazione dell'azione della γ -secretasi

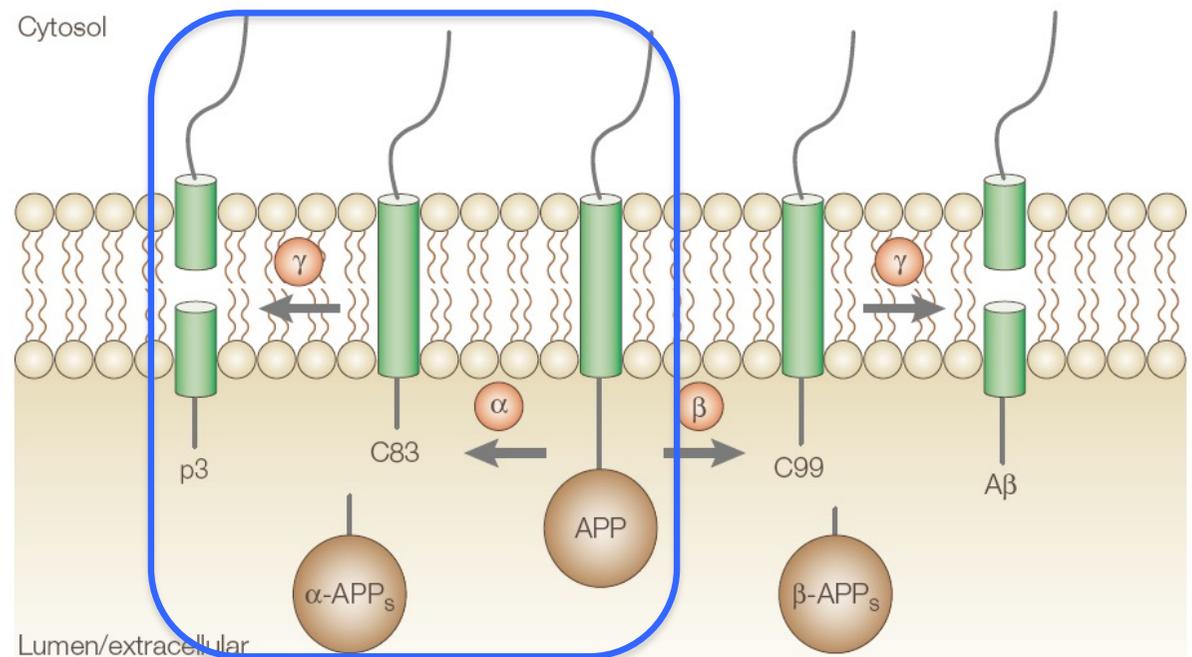
Attivatori dell' α -secretasi

Razionale

- α -secretasi: catalisi del processo antiamiloidogenico
- Aumento dell'azione dell'enzima: APP convertito in peptidi diversi da A β 42

Attivatori della α -secretasi

Agonisti M₁ e M₃



Inibitori dell'aggregazione del β -amiloide

Razionale

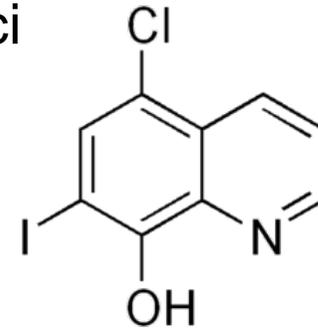
- Monomeri $A\beta$: no neurotossicità



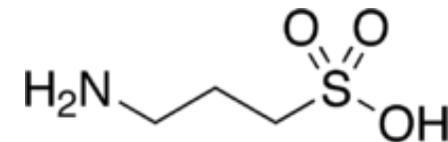
- Blocco della loro aggregazione: no tossicità

B sheet breakers

Chelanti dello Zn^{2+} e del Cu^{2+} (clioquinolo); studi clinici
(Antiamebico)



Tramiprosato (Omotaurina, Alzhemed™); studi clinici



Inibitori della biosintesi del colesterolo

Correlazione tra il metabolismo del colesterolo e AD

- Studi epidemiologici correlano alti livelli di colesterolo con l'incremento della incidenza di AD
- Terapia con statine: diminuzione dell'incidenza di AD
- Esperimenti su animali
- Meccanismo: non noto
- Ipotesi:
 - diversi livelli di colesterolo, diversa modulazione della fluidità delle membrane, diversa modulazione dell'attività delle secretasi

Farmaci:

- Statine
- Inibitori ACAT (Acyl-CoA cholesterol acyltransferase)

Classificazione dei lipidi

Lipidi semplici

Colesterolo

- Componente strutturale
- Precursore di ormoni ed acidi biliari
- 25% del colesterolo plasmatico

Acidi grassi

- Saturi, monoinsaturi, polinsaturi
- Importante fonte energetica
- Sintesi delle prostaglandine

Lipidi complessi

Esteri del colesterolo Esteri del glicerolo Altri esteri

- Colesterolo + AG
- Non polare
- 75% del colesterolo plasmatico

- Terpeni (vit. K, E, A)
- Sfingolipidi (SNC)

Trigliceridi

- Glicerolo + AG
- Non polare
- Riserva energetica
- Tessuto adiposo

Fosfolipidi

- Glicerolo + AG + fosfato
- Testa polare, coda apolare;
- Membrane cellulari

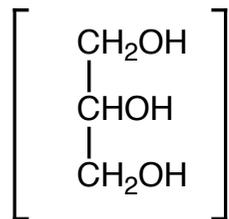
Classificazione dei lipidi

Lipidi complessi

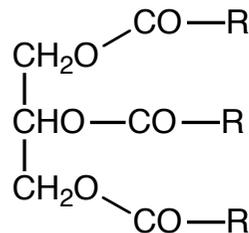
Esteri del colesterolo Esteri del glicerolo Altri esteri

- **Colesterolo + AG**
- **Non polare**
- **75% del colesterolo plasmatico**

- **Terpeni (vit. K, E, A)**
- **Sfingolipidi (SNC)**

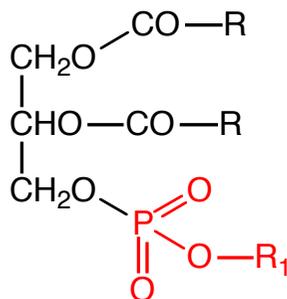


Glicerina



Trigliceride

R = catena lipofilica
R₁ = residuo carico
o comunque molto
idrofilico



Fosfolipide

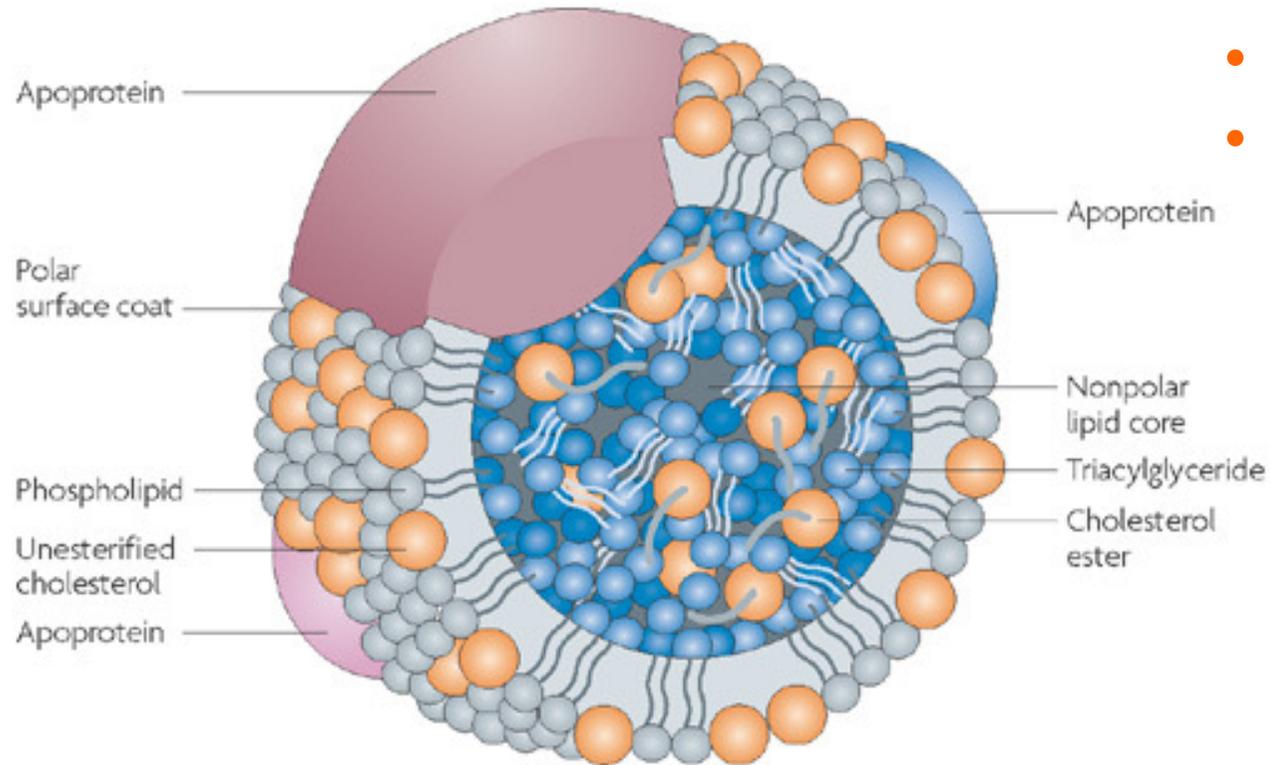
Trigliceridi

- **Glicerolo + AG**
- **Non polare**
- **Riserva energetica**
- **Tessuto adiposo**

Fosfolipidi

- **Glicerolo + AG + fosfato**
- **Testa polare, coda apolare;**
- **Membrane cellulari**

Lipoproteine



- **Core idrofobico**
- **Singolo strato di molecole anfipatiche**

Diverse per

» Dimensione

- Densità
- Composizione
- Motilità elettroforetica

Nature Reviews | Drug Discovery

Associazione non covalente

- Scambio di lipidi tra lipoproteine e tessuti
- Separazione per ultracentrifugazione

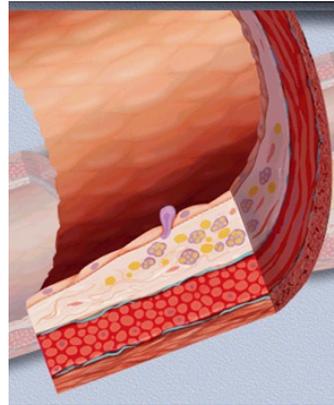
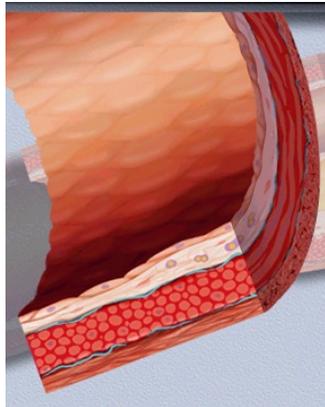
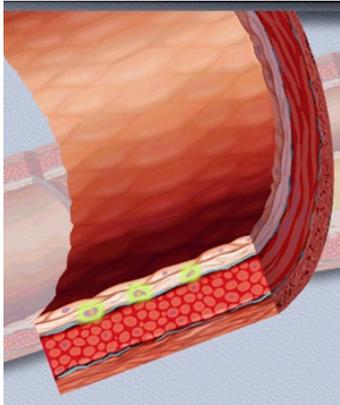
Classificazione delle lipoproteine

Classe	Trigliceridi (% p/p)	Colesterolo libero (% p/p)	Colesterolo esteri (% p/p)	Proteine (% p/p)	Principali apoproteine	Funzione
Chilomicroni	80-95	1-3	2-4	1-2	A-I, A-IV, A-V, B-48, C-I, C-II, C-III, E	Trasporto dei lipidi (colesterolo e trigliceridi) esogeni
VLDL	45-65	4-8	16-22	6-10	B-100, C-I, C-II, C-III, E	Sintetizzate dal fegato; Trasportano i lipidi endogeni dal fegato ai tessuti periferici
LDL	4-8	6-8	45-50	18-22	B-100	Riconoscono specifici recettori; Trasportano colesterolo ai tessuti periferici
HDL	2-7	3-5	15-20	45-55	A-1, A-II, E	Responsabili del trasporto inverso del colesterolo dai tessuti al fegato

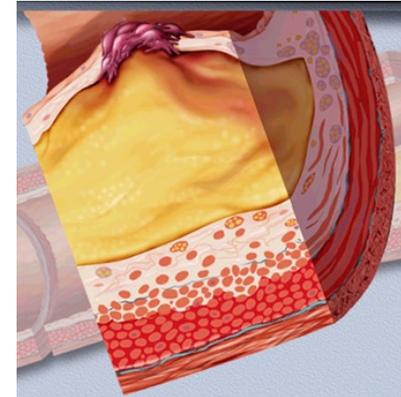
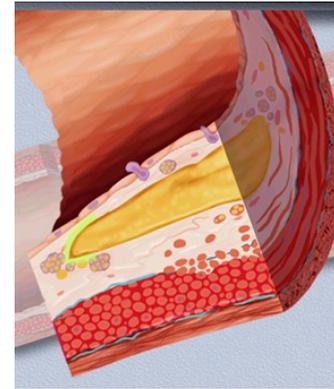
Classificazione delle lipoproteine



Dislipidemie



Formazione dell'ateroma



- **Ossidazione delle LDL** che penetrano attraverso l'endotelio (in condizioni d'ipertensione, fumo, stress, diabete)
- LDL ossidate mediano una risposta di tipo infiammatorio da parte dell'endotelio
- Stria lipidica e migrazione delle cellule muscolari
- Lesione fibroadiposa (fibroateroma) con migrazione delle cellule muscolari lisce aumento del collagene
- Aggregazione e adesione piastrinica, migrazione delle cellule muscolari lisce, aumento del collagene

Terapia delle dislipidemie

- Diminuire i lipidi circolanti (colesterolo e trigliceridi)
- Diminuire la concentrazione di LDL
- Aumentare la concentrazione di HDL

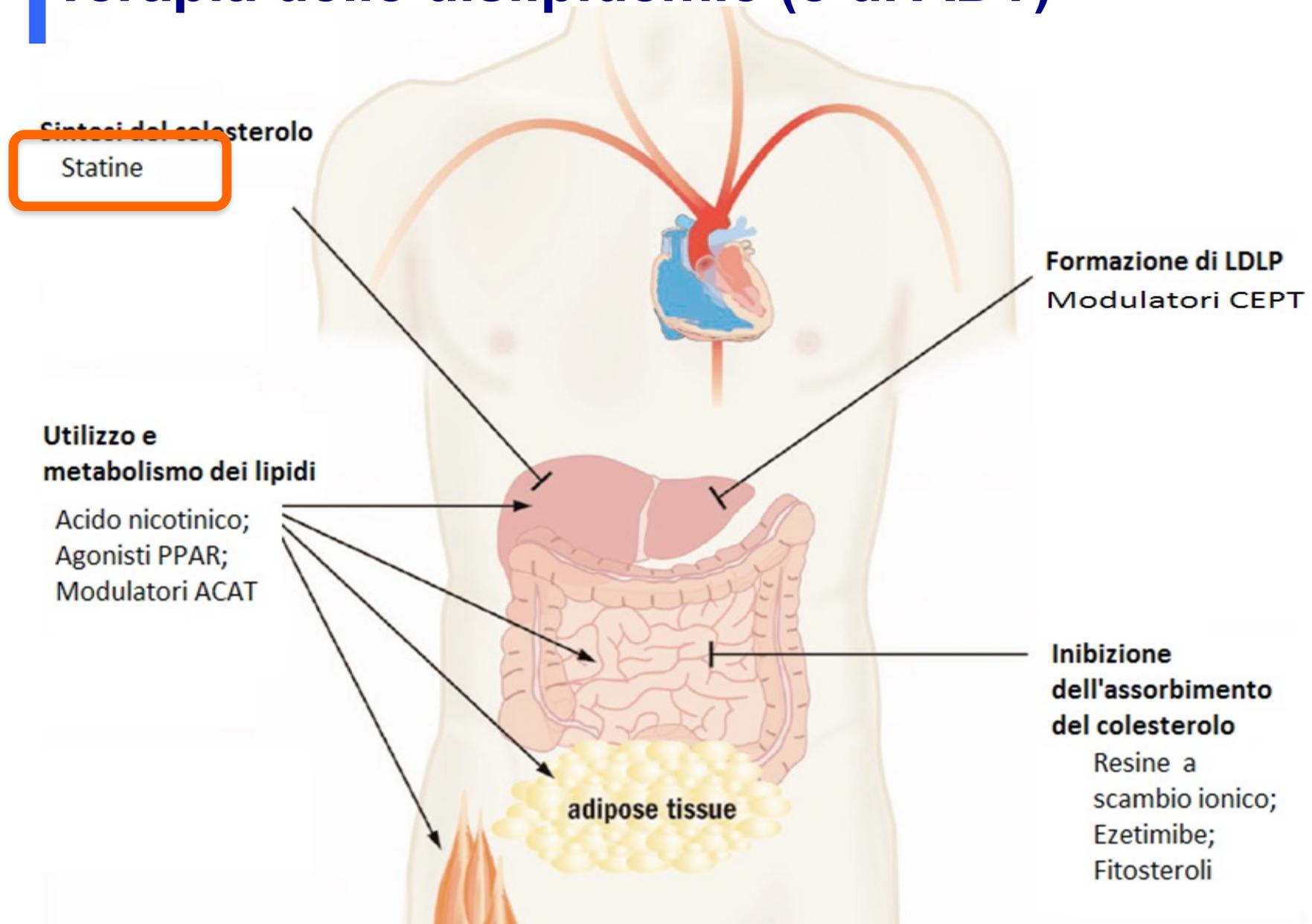
Farmaci

- Sequestranti degli acidi biliari (resine a scambio ionico)
- Ezetimibe
- Acido nicotinico
- Agonisti PPAR: Fibrati
- Statine

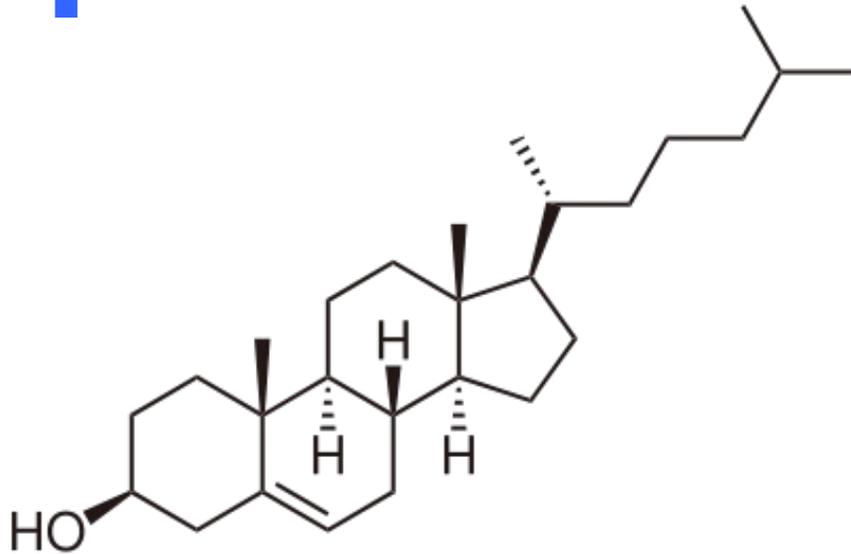
In fase di sperimentazione

- Inibitori di ACAT (*Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase*)
- Inibitori di CETP (*Cholesteryl ester transfer protein*)

Terapia delle dislipidemie (e di AD?)



Colesterolo

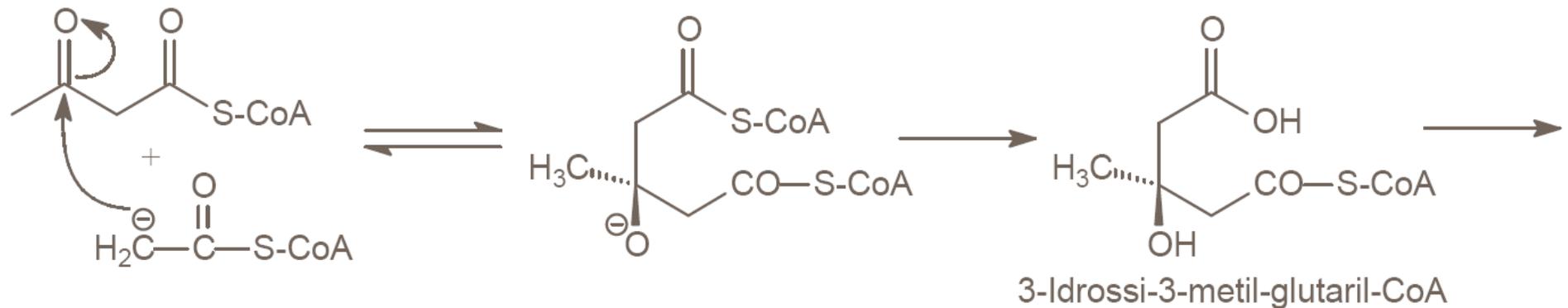
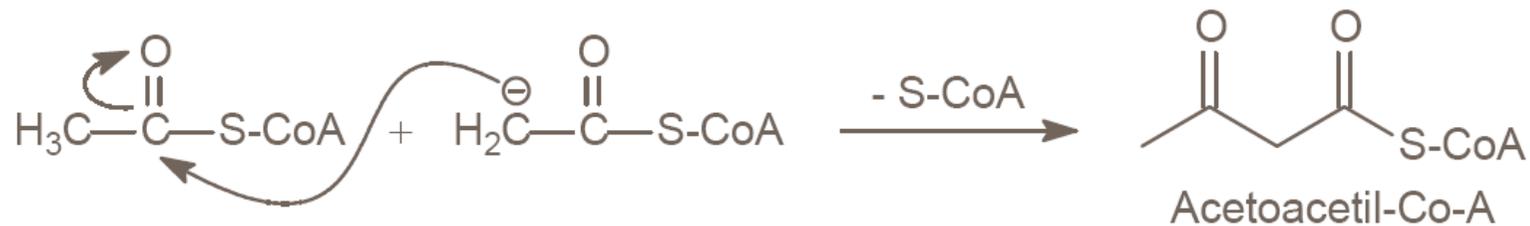
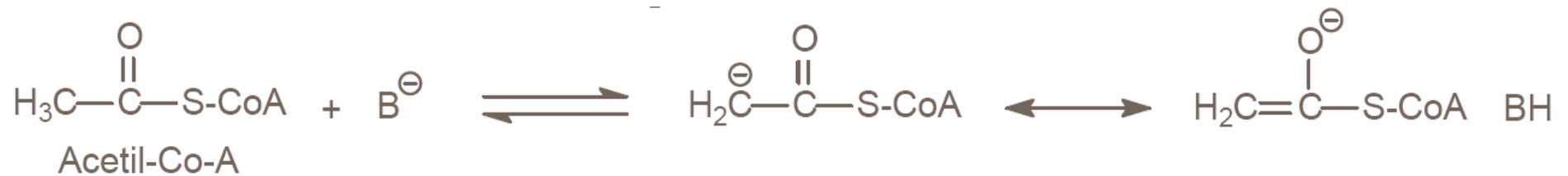


- Componente delle membrane cellulari
- Precursore di:
 - Acidi biliari
 - Vitamina D
 - Ormoni steroidei

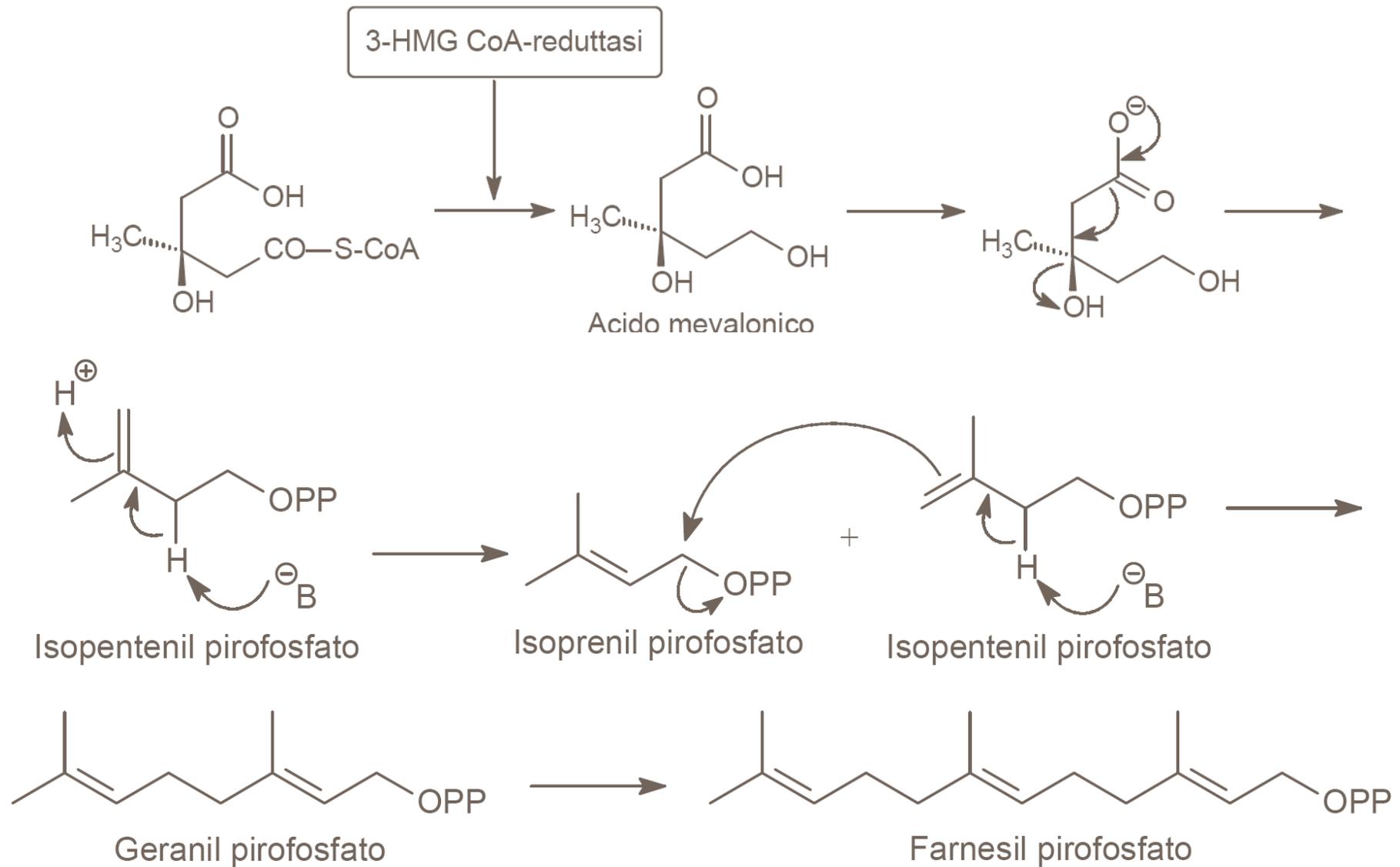
Fonti

- Colesterolo dietetico (dai 300 ai 450 mg/giorno)
- Colesterolo dai tessuti extra-epatici (<10%, Trasporto inverso via HDL)
- Sintesi de novo

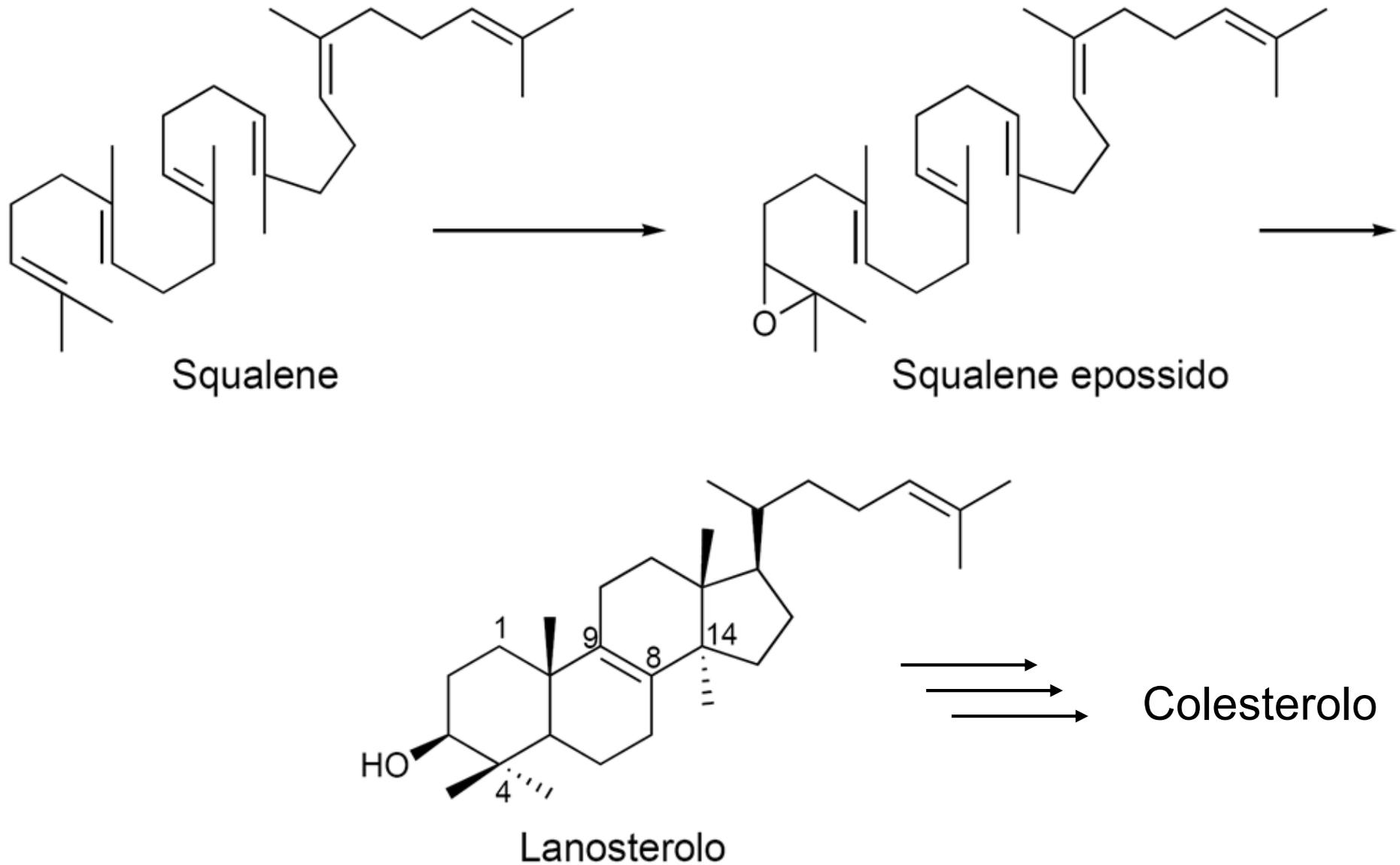
Colesterolo: biosintesi



Colesterolo: biosintesi

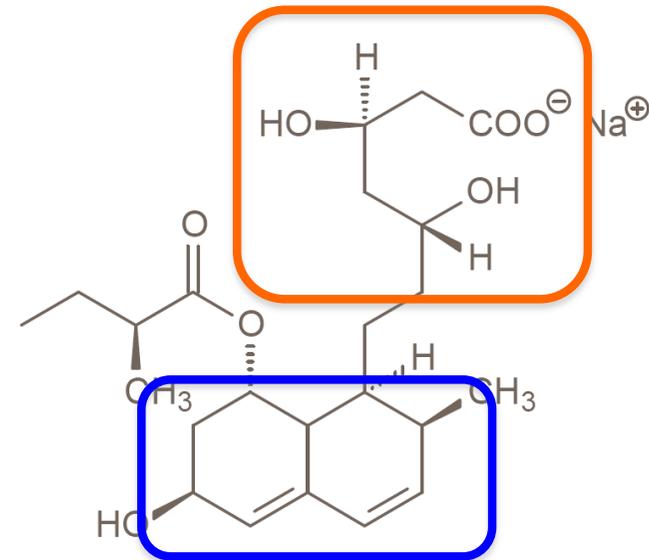
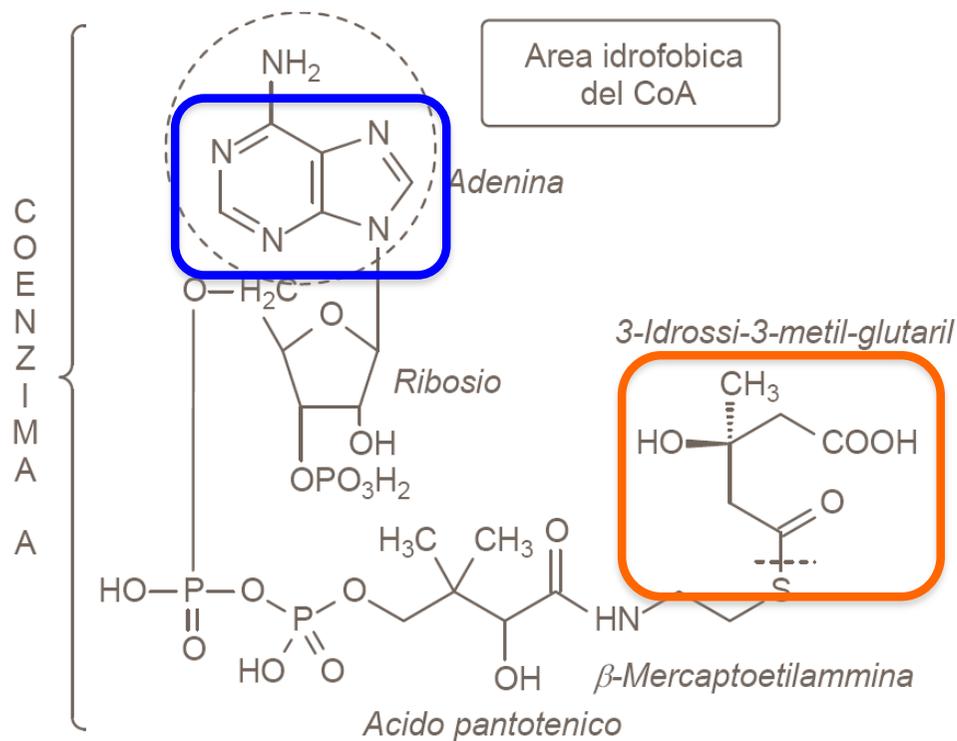
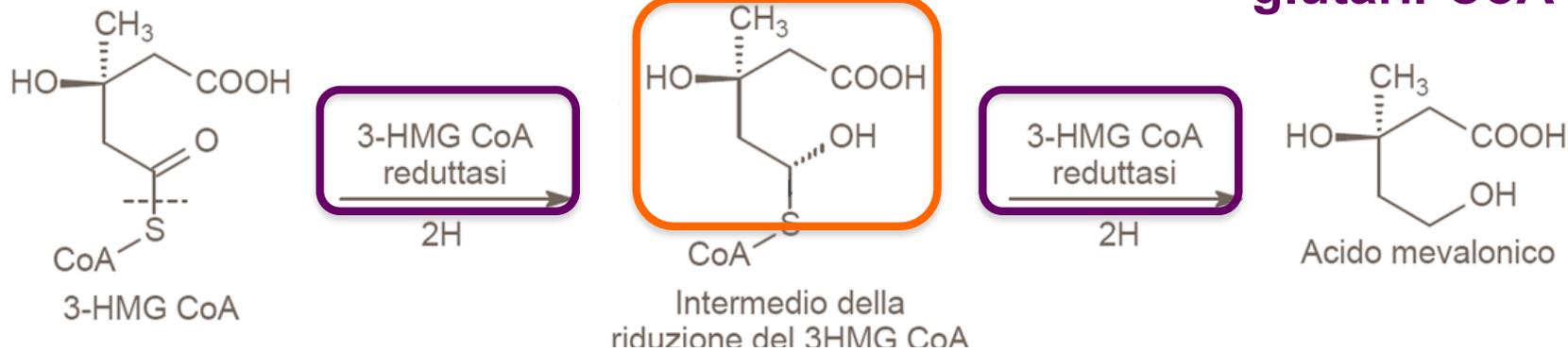


Colesterolo: biosintesi



Statine

Inibizione competitiva della 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA reduttasi



- Affinità nM
- 10.000 volte maggiore rispetto al substrato naturale

Statine

Inibizione competitiva della 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA reduttasi

Conseguenza: Riduzione dei livelli di malonato

Riduzione della sintesi del colesterolo*

Meccanismi compensatori

- Stimolata l'espressione della HMG-CoA reduttasi
 - **Aumenta l'espressione dei recettori per le LDL**
- **Marcato aumento dell'assorbimento del colesterolo mediato dai recettori LDL**
 - **Diminuzione LDL circolanti**
- **Lieve diminuzione della sintesi del colesterolo***

Statine

Table 1 | **Mortality by cause in 4S**

Cause of death	Simvastatin (n = 2,221)	Placebo (n = 2,223)	Risk reduction
Coronary	111	189	42% ($p < 0.00001$)
Other cardiovascular	18	25	
Non-cardiovascular	46	49	
All causes	182	256	30% ($p = 0.0003$)

4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study.

Effetti collaterali

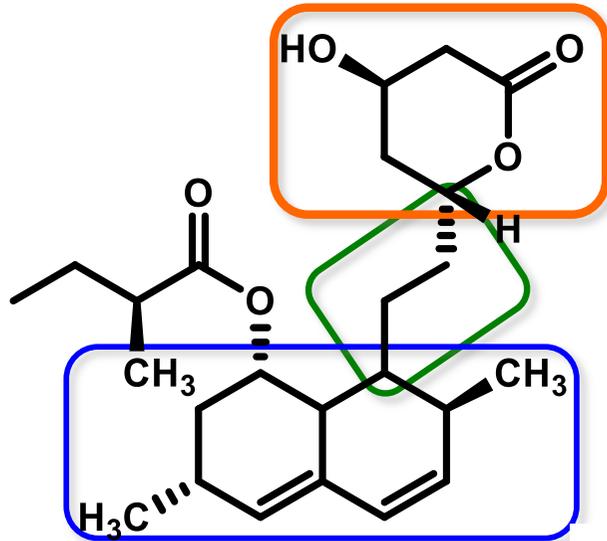
- Alterazione dei test di funzionalità epatica
- Miotossicità
 - Meccanismo non noto
 - Incidenza: < 0.1%
 - Reversibile
 - Dose-dipendente
 - Incrementata dall'associazione con fibrati (soprattutto gemfibrozil), niacina, farmaci inibitori del CYP P450 3A4

Statine

Metabolismo e interazioni tra farmaci

	Drugs causing interaction	Increase plasma level of	Decrease plasma level of
CYP3A4 Induction	Barbiturates, carbamazepine, griseofulvin, nafcillin, phenytoin, rifampin, troglitazone		Atorvastatin Lovastatin Simvastatin
CYP3A4 Inhibition	Amiodarone, clarithromycin, erythromycin, cimetidine, cyclosporine, fluoxetine, fluvoxamine, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, verapamil, diltiazem HIV antivirals: delaviridine, indanavir, nelfinavir, ritonavir, zalcitabine	Atorvastatin Lovastatin Simvastatin	
CYP2C9 Induction	Barbiturates, carbamazepine, phenytoin, primidone, rifampin		Fluvastatin
CYP2C9 Inhibition	Amiodarone, cimetidine, trimethoprim-sulfamethoxazole, fluoxetine, fluvoxamine, isoniazid, itraconazole, ketoconazole, fluconazole, metronidazole, sulfapyrazole, ticlopidine	Fluvastatin Rosuvastatin (\pm)	

Statine

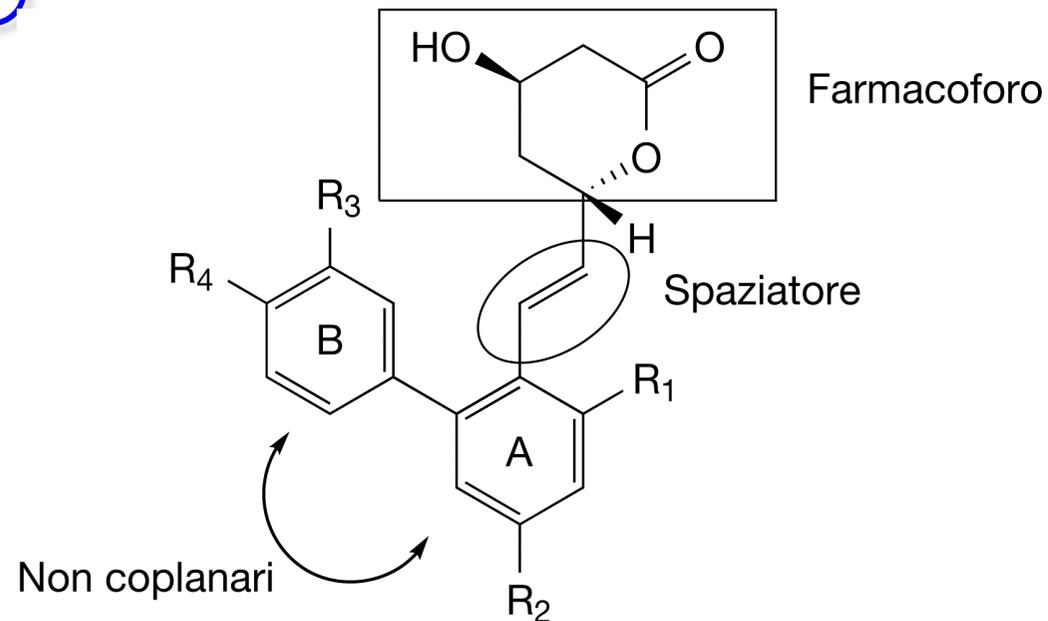


LATTONE

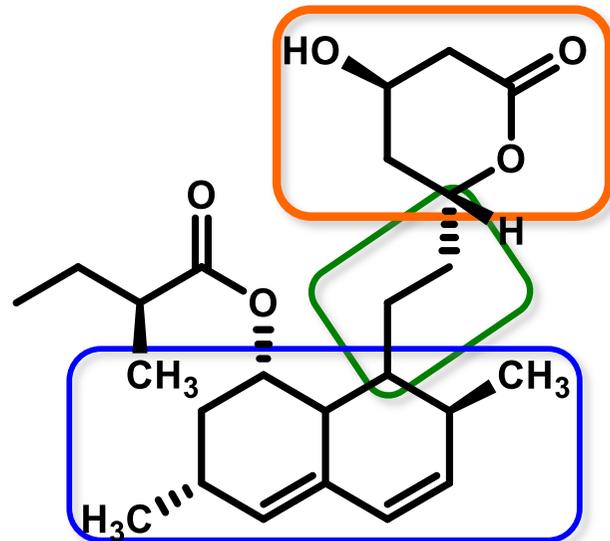
- Fondamentale idrolisi
- Fondamentale la stereochimica

LINKER

- Fondamentale la lunghezza
- Può essere etilenico o etenilico



Statine



LATTONE

- Fondamentale idrolisi
- Fondamentale la stereochimica

LINKER

- Fondamentale la lunghezza
- Può essere etilenico o etenilico

SISTEMA BICICLICO

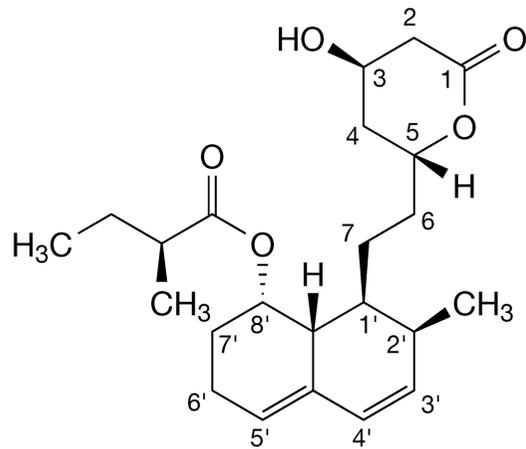
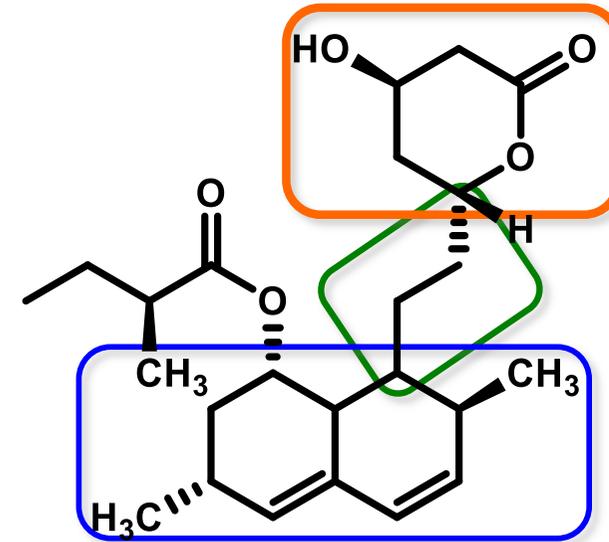
- Variamente funzionalizzato
- SOSTITUIBILE con sistemi eteroaromatici a 5 o 6 atomi

Tutti gli HMG CoA inibitori sono acidi 3,5-diidrossieptanoici variamente sostituiti in posizione 7

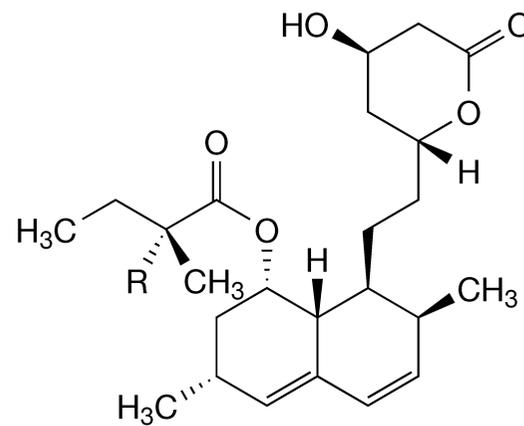
Possono essere:

- di origine naturale o semi-sintetica
- di origine sintetica

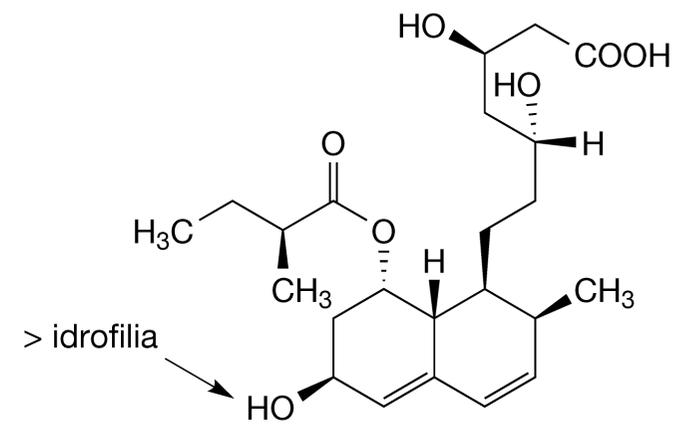
Statine



Mevastatina
(compactina)

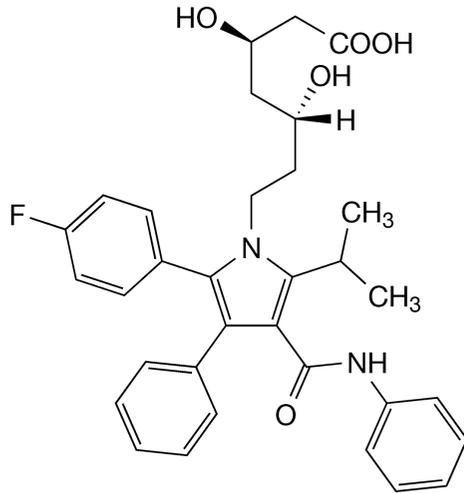


Lovastatina: R = H
Simvastatina: R = CH₃

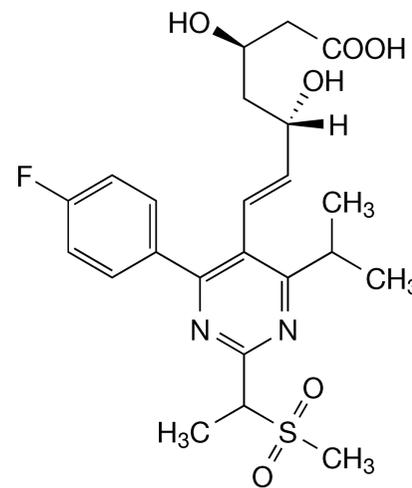


Pravastatina

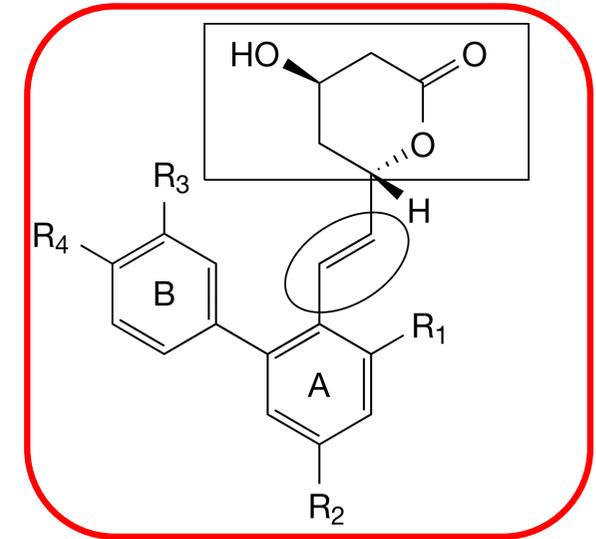
Statine



Atorvastatina

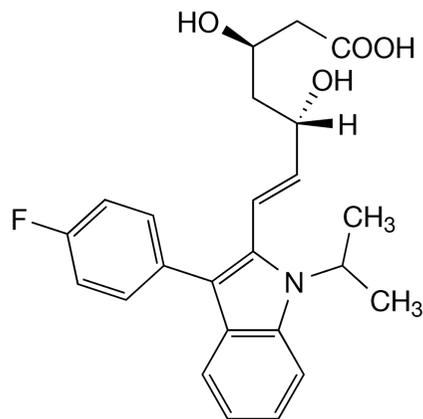


Rosuvastatina

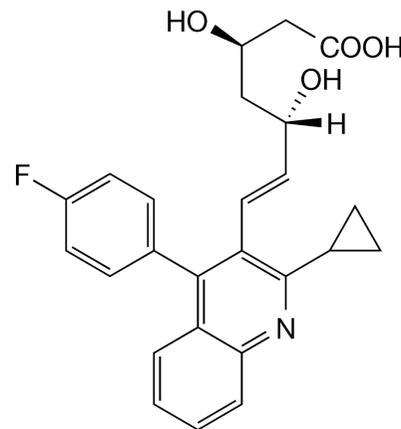


SISTEMA BICICLICO

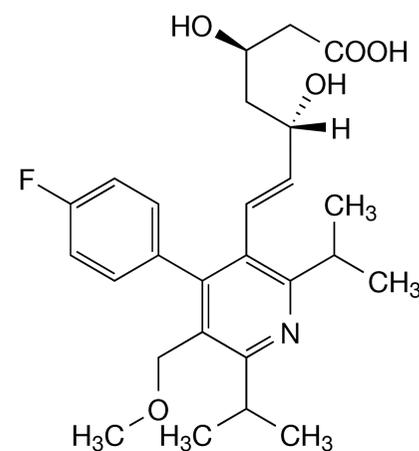
- Variamente funzionalizzato
- Sostituibile con sistemi eteroaromatici a 5 o 6 atomi



Fluvastatina



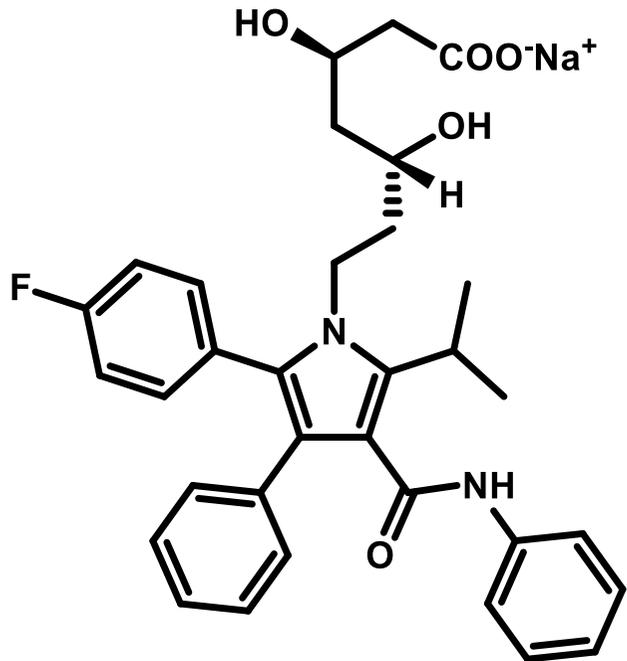
Pitavastatina



Cerivastatina

Statine

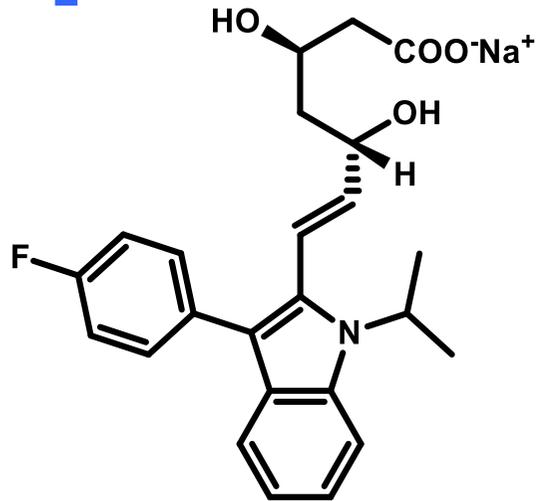
Atorvastatina (*Lipitor*)



- Di sintesi
- Anello pirrolico
- Sostituenti in 2 e in 5:
 - miglior alternativa possibile
- *p*-fluorofenile **non complanare** all'anello centrale

- Introdotta in commercio nel 1997 (Pfizer)
- Meccanismo d'azione simile alle altre statine nella riduzione del colesterolo

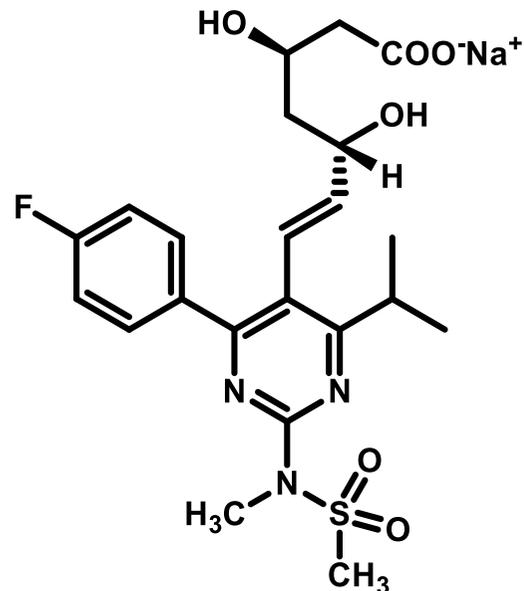
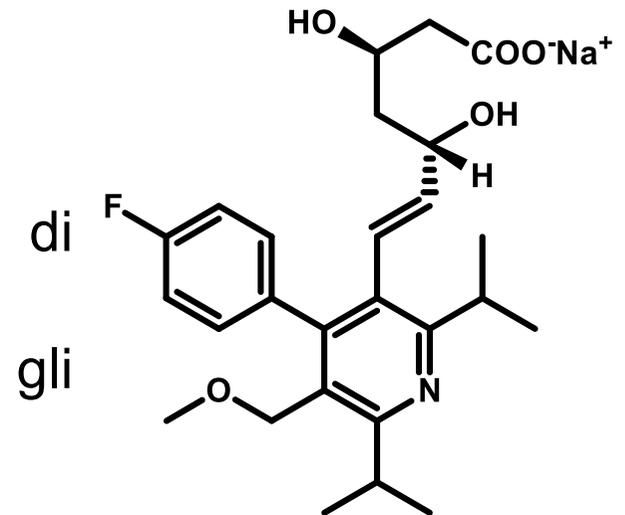
Statine



Fluvastatina (*Lescol*)
1994 (Novartis)

Cerivastatina (*Lipobay*)
1998 -2001 (Bayer)

- Maggiore incidenza di miotossicità (10-80 volte)
- Maggiore affinità per gli acidi grassi di membrana



Rosuvastatina (*Crestor*)
2003 (AstraZeneca)

“Pubblicizzata” come superiore alle altre statine sia per effetti terapeutici che per minore incidenza di miotossicità (mancano opportuni trials)