

Module 5

Drug Development and Metabolism



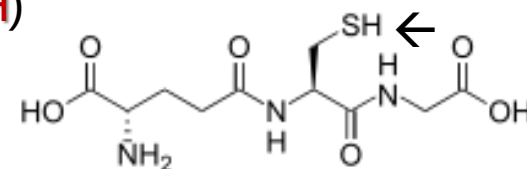
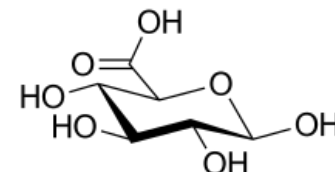
5_1 Drug development

5_2 Drug metabolism

5_3 Rational design of drugs

► ADMET – Metabolismo dei farmaci

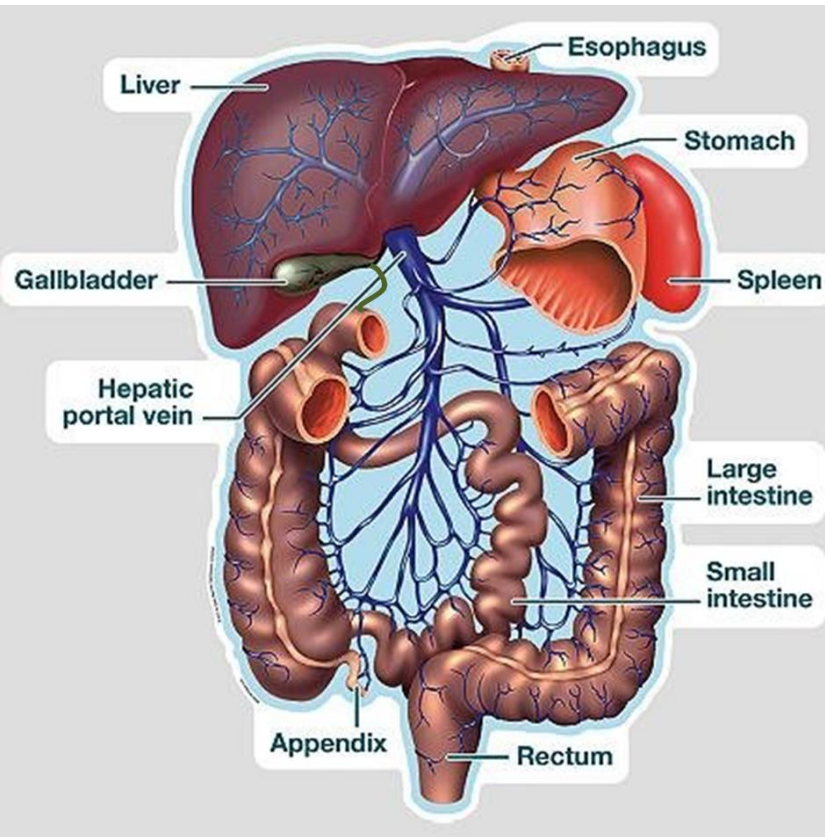
- We are constantly exposed to compounds that are not essential or nutritious and could potentially be harmful if they accumulate in tissues – these are known as **xenobiotics**.
 - **Environmental contaminants** ingested or absorbed through the skin and lungs
 - **Industrial chemicals** (pesticides, pollutants)
 - **Pyrolysis products** from cooking foodstuff
 - **Alkaloids** (nitrogenous substances produced in plants),
 - **Secondary metabolites** produced in plants
 - **Toxines** produced by fungi, plants and animals
 - **Drugs**
- **Xenobiotics (XB)**, including drugs, are **detoxified** by specific enzymes:
 - *Cytocromo p450 oxidases* → add functional groups with oxygen → **XB'**
 - *UDP-glucuronosyltransferases* → conjugate **XB'** to **glucuronic acid**
 - *Glutathione-S-transferases* → conjugate **XB'** to **glutathione (GSH)**
- **Xenobiotics** are often lipophylic substances
- Lipophilic drugs enter the enterohepatic circulation, which can increase their half-life and reduce their active doses (**advantage**) but also increase their liver toxicity (**disadvantage**).



XENOBIOTIC (DRUG) METABOLISM

► ADME – Lipophilic Drug Metabolism – Enterohepatic Circulation

- The concentration reached by a drug and the duration of its effects also depends on enterohepatic circulation

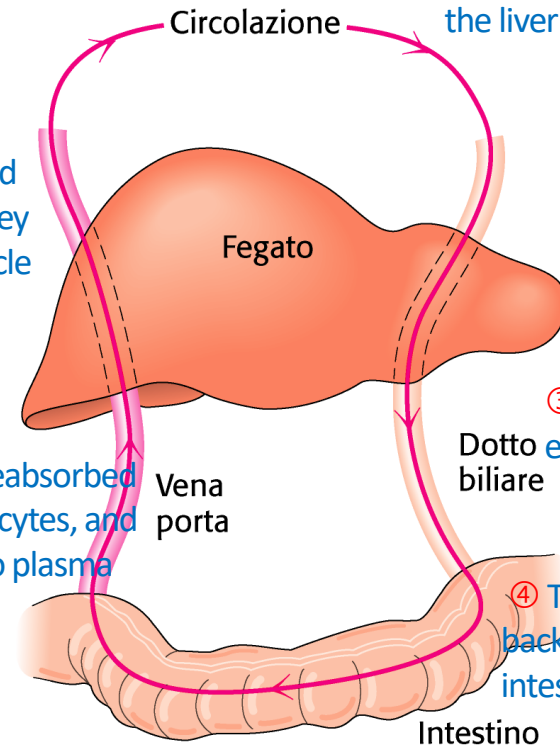


② In the liver they are partly transformed, e.g. conjugated with glucuronic acid, partly they enter the circulation.

②b They eventually return to the liver and are conjugated

⑥ Reabsorbed by the liver, they restart the cycle

⑤ They are reabsorbed by the enterocytes, and pass back into plasma



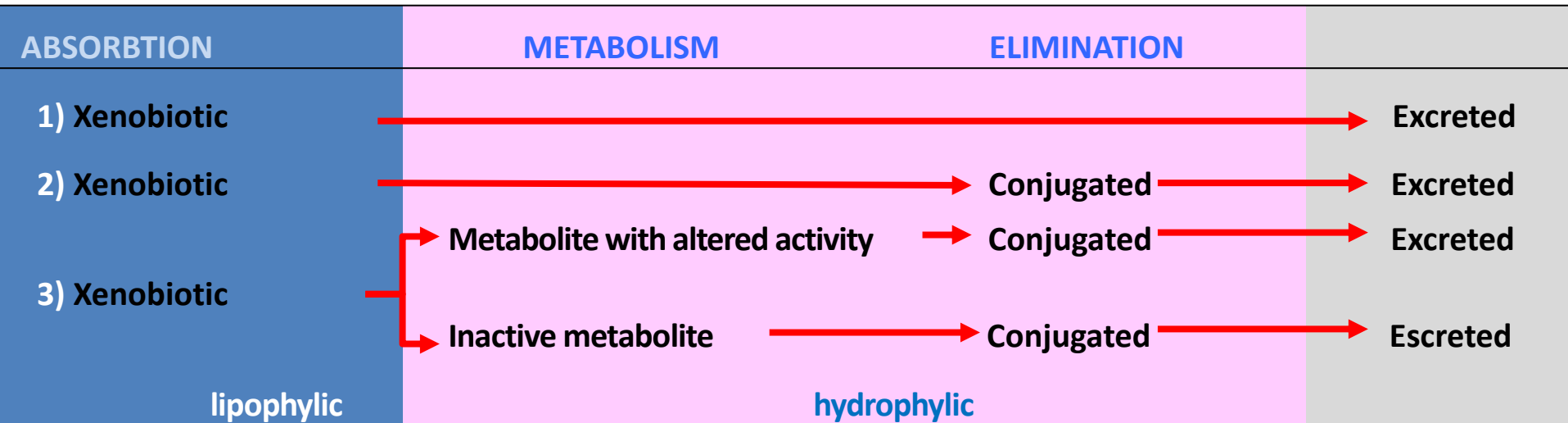
③ They are then excreted in bile

④ They are metabolized back into the free drug by intestinal bacteria

① Lipophilic drugs are absorbed by enterocytes, enter the circulation and are transported directly to the liver by the portal vein

XENOBIOTIC (DRUG) METABOLISM (cont.)

► Metabolism $\equiv$ biotransformation

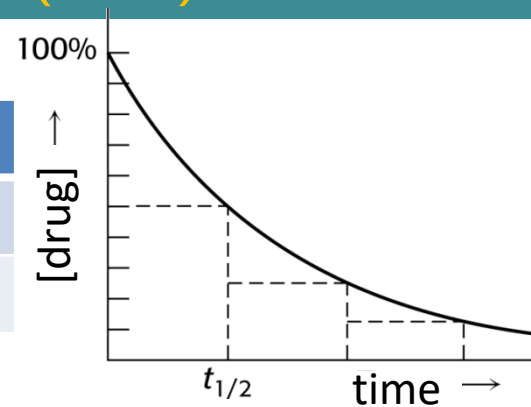


- Xenobiotics/drugs are often lipophilic – the renal system has difficulty eliminating them
- They would remain active for a very long time if they were not metabolized and excreted
- This requires their modification and/or conjugation to polar (charged) molecules
- Metabolites are often less active than the parent xenobiotic/drug, but can acquire toxic properties during the process (reactive intermediates)
- Some drugs, however, need to be metabolized to exert their effect- they are prodrugs, and the metabolite is the active principle
- The elimination of xenobiotics uses the enzymatic systems of fatty acid metabolism (desaturation), and for the synthesis of cholesterol, synthesis of steroid hormones and eicosanoids, for both biotransformation and conjugation to hydrophilic molecules.

XENOBIOTIC (DRUG) METABOLISM (cont.)

► Biotransformation and half-life

ABSORPTION	METABOLISM		ELIMINATION
	Phase 1	Phase 2	
xenobiotic	→ bioactivation	→ conjugation	→ excretion



– Eliminating xenobiotics requires:

1) **Bioactivation** - introduction of reactive functional groups

2) **Conjugation** - formation of a covalent bond to hydrophilic (charged) biomolecules

– Biotransformations are divided into two phases:

Phase 1: hydrolysis, oxidation-reduction, etc. → introduction or unmasking of a hydrophilic and reactive group (e.g. -OH, -SH, -NH₂).

Phase 2: conjugation with a physiological carrier (glucuronic acid, acetic acid, sulfuric acid, glutathione, AA – mainly Gly) that facilitates excretion

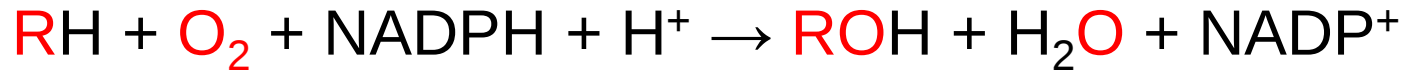
– Often **Phase 2** reactions precede **Phase 1** reactions; in other cases conjugated metabolites are modified i.e. **Phase 2 → Phase 1** or **Phase 1 → Phase 2 → Phase 1**

– Biotransformation reactions occur **primarily** in the liver, but also in the lungs, gastrointestinal system, and kidneys

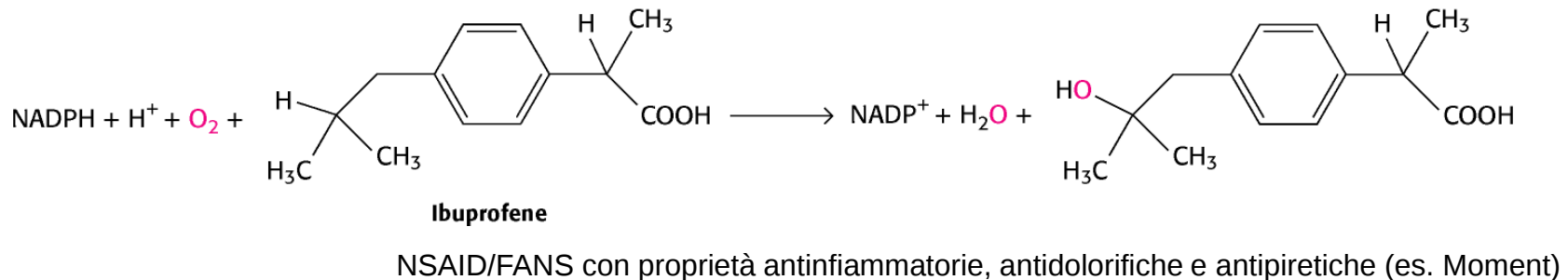
– **Cytochromes** play a key role, and are mostly located in the ER of liver cells.

Biotrasformazione e coniugazione degli xenobiotici

- La reazione generale catalizzata da questi enzimi è:



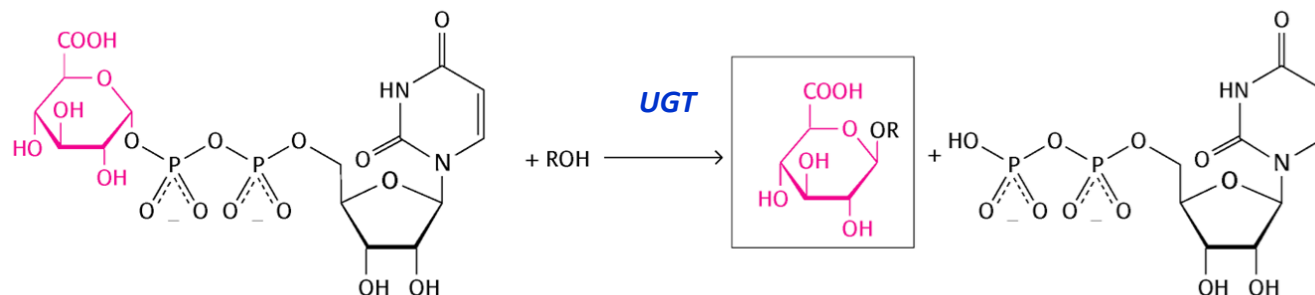
Esempio: modificazione dell'ibuprofene catalizzata da un *citocromo P450*



- La molecola e le sue varianti ossidate poi vengono **coniugate** ad una biomolecola (nel caso dell'ibuprofene all'acido glucuronico).
- Nella coniugazione si formano **legami covalenti con specie cariche** (polari) ad opera di **Trasferasi**, es. *Glutathione -S-trasferasi* (**GST**), *UDP-glucuronosil trasferasi* (**UGT**), *Sulfotrasferasi* (**SULT**)
- In minore misura *N-acetil trasferasi* (acetilano gruppi NH₂ o legano a glicina/acidi bilari) e *Metil trasferasi*

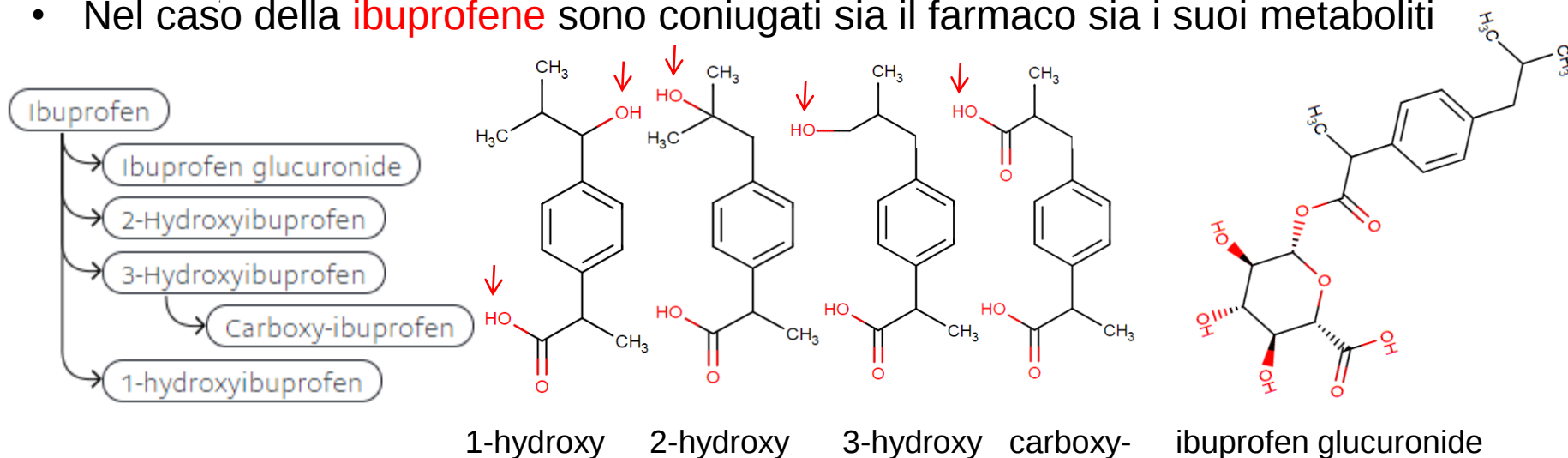
Reazioni di coniugazione - 1

- **UDP- α -D-glucuronato** – le **UGT** trasferiscono il glucuronato per formare un legame O-glicosidico, sono enzimi chiave nel metabolismo di sostanze endogene ed esogene.

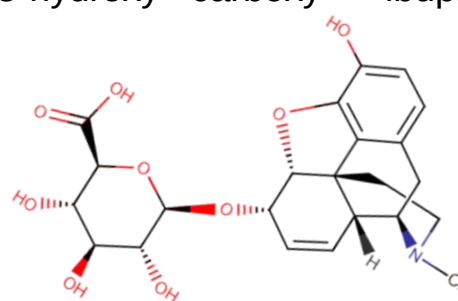


Oltre il 50% dei farmaci potrebbe essere metabolizzato in questo modo

- Nel caso della **ibuprofene** sono coniugati sia il farmaco sia i suoi metaboliti



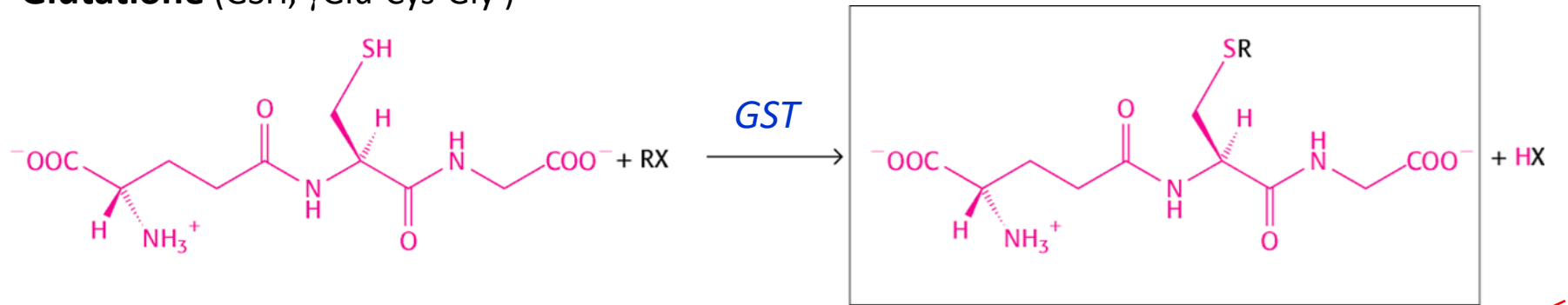
- Nel caso della **morfina** (analgesico) viene direttamente coniugato il farmaco
UGT = UDP-glucuronosyl transferase



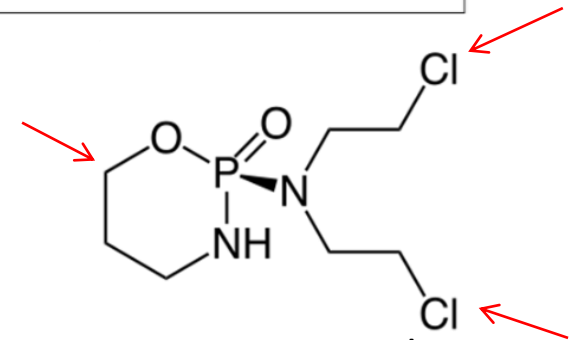
Morfina-6-glucuronide
(metabolite **attivo** della morfina)

Reazioni di coniugazione - 2

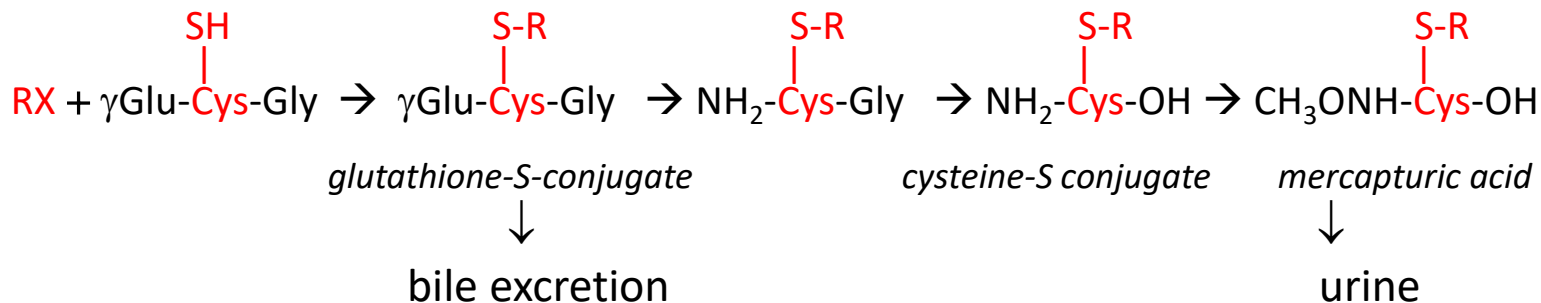
- Glutatione** (GSH, γ Glu-Cys-Gly)



es. RX = **ciclofosfamide** (chemioterapico, immunosoppressore)

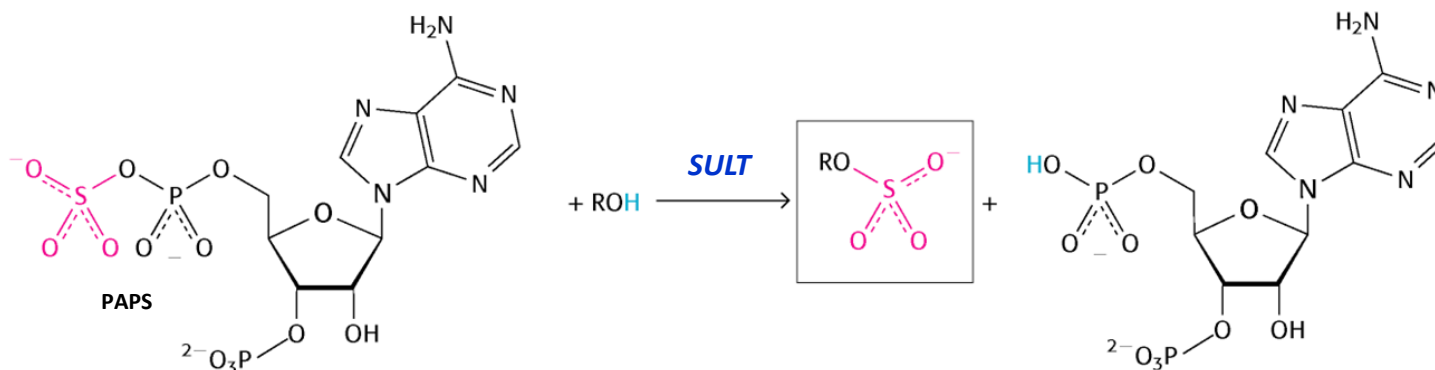


- Le *Glutatione S-trasferasi* (GST) agiscono in tandem con le *Cyp P450* per coniugare il metabolita a GSH
- Una volta coniugato, il glutatione può essere modificato (in modo simile a quello che avviene per i leukotrieni)

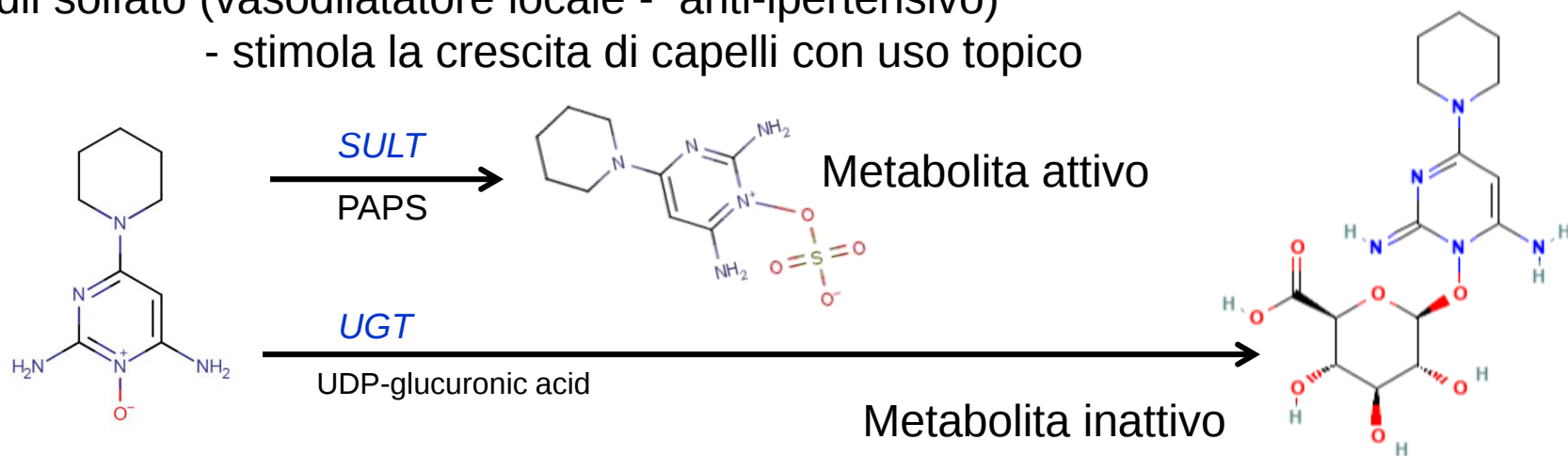


Reazioni di coniugazione - 3

- **Solfoconiugazione** (solfonazione) – importante via di coniugazione per sostanze endogene ed esogene.
- Le **SULT** generalmente trasferiscono -SO_3^- dal donatore universale **PAPS** (3'-fosfoadenosina-5'-phosphosolfato)



Minoxidil solfato (vasodilatatore locale - anti-ipertensivo)
- stimola la crescita di capelli con uso topico



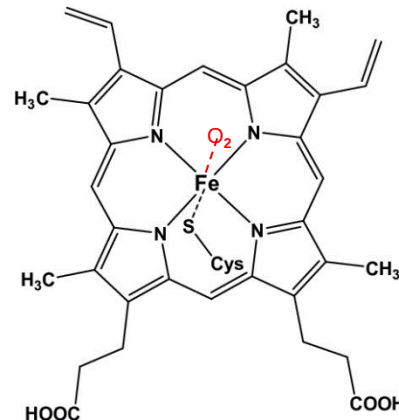
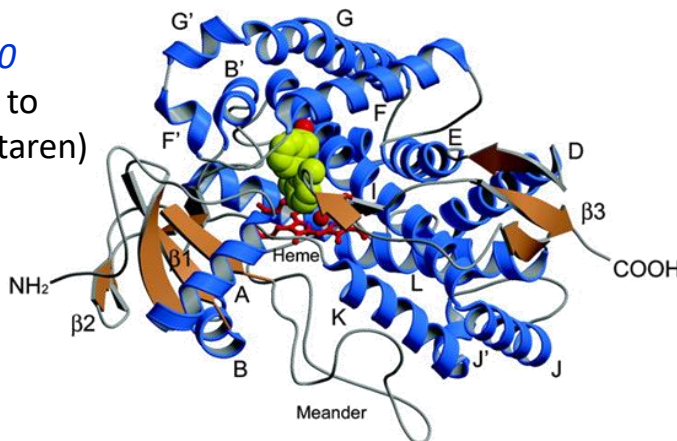
METABOLIC ENZYMES

► Cytochromes P450 (Cyt P450, CYP, monooxygenases)

- *Cytochrome P450s* are an enzymatic superfamily of **hemoproteins** present in all living things
- >300,000 distinct **CYPs** have been identified in animals, plants, fungi, bacteria, and viruses
- 57 human genes encode **CYPs** – 50 **CYPs** locate in the ER and 7 in mitochondria
- **CYPs** involved in detoxification are associated with the ER (microsomal) membranes
- **CYPs** act on many different substrates, both exogenous (xenobiotics, drugs, toxins of external origin) and endogenous (body waste products but also metabolic intermediates - e.g., in the synthesis of cholesterol and steroid hormones)
- **CYPs** belong to the subclass of **mixed-function oxidases (monooxygenases)** and are often the terminal enzymes in an electron transport chain in which **NADPH - Cyp P450 reductase** (a flavoprotein with FAD & FMN) plays a role.

Citocromo P450
CYP2C5 bound to
diclofenac (voltaren)

~50% α -helix

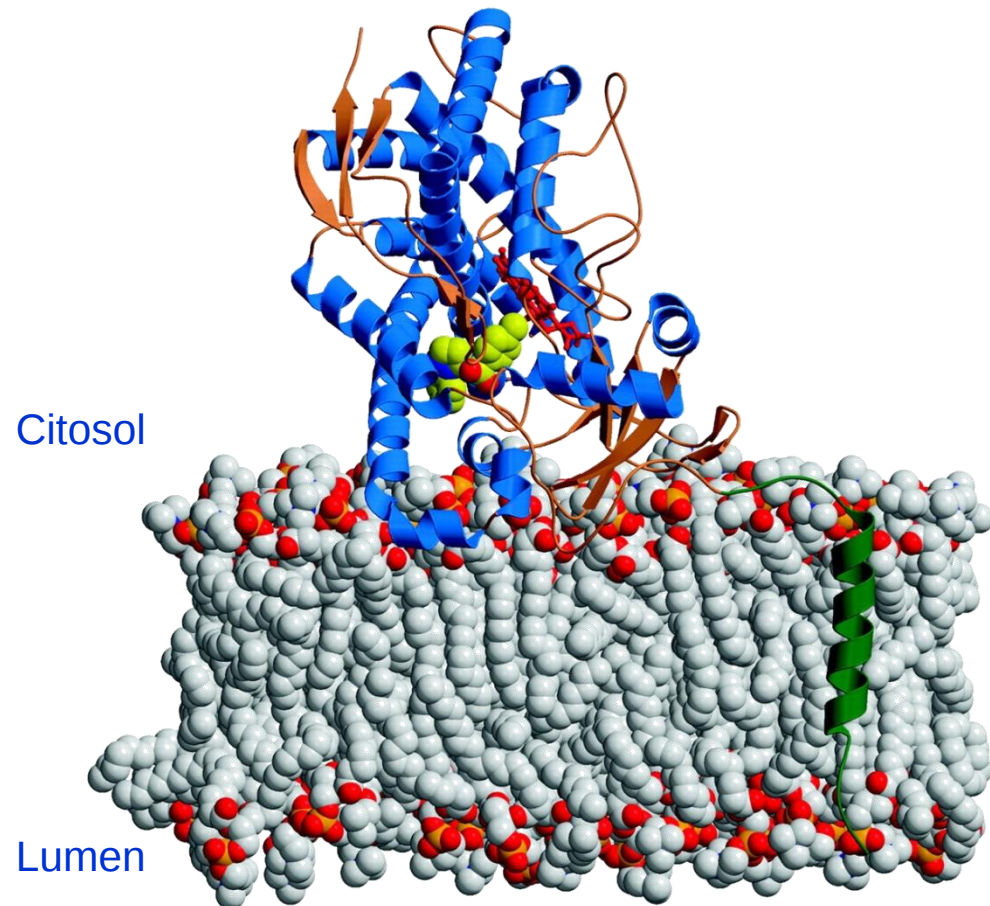
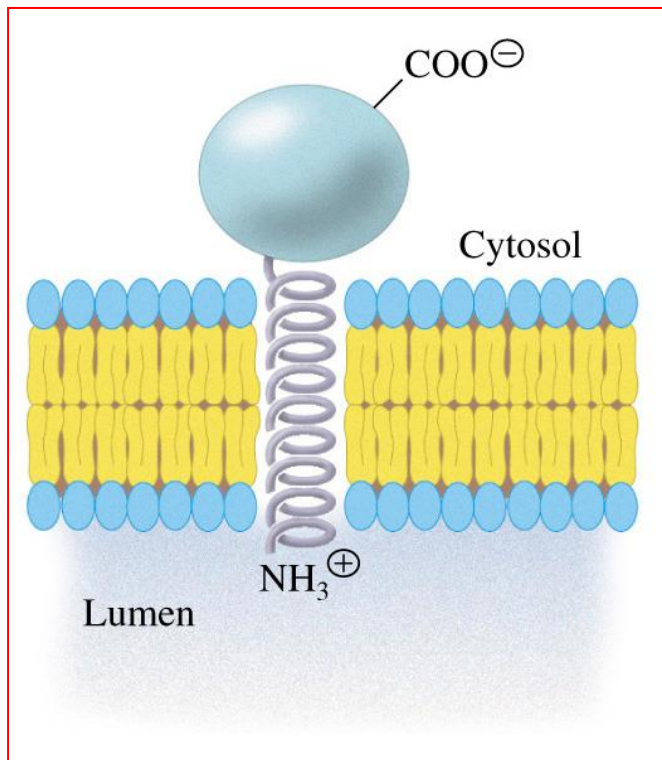


Protoporphyrin IX heme. In the axial position, the iron binds to the sulfur of a Cys residue and to O_2 . When bound to CO, it has an absorption spectrum with a maximum at 450 nm.

METABOLIC ENZYMES (cont.)

► Intracellular localization of *CYP*

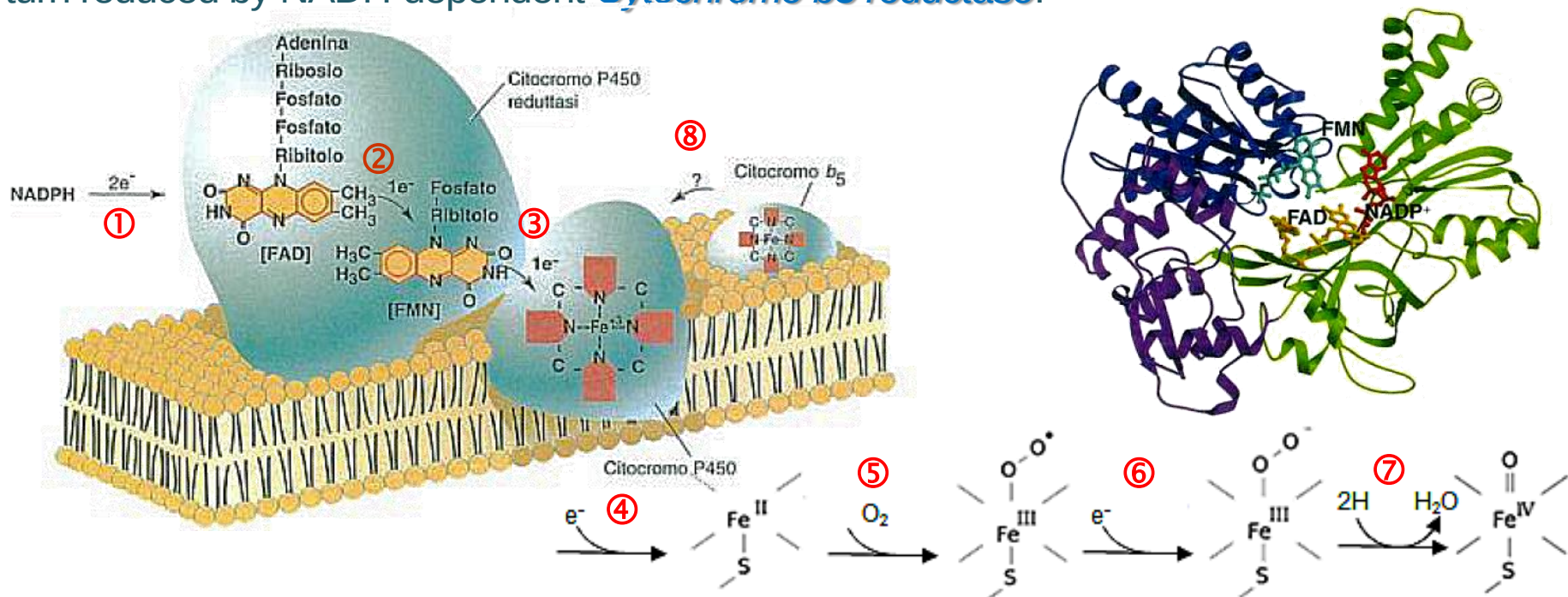
- In eukaryotes, *CYP*s are mostly anchored to cyto side of ER membrane (microsomal fraction)
- Some locate in the cytoplasm, and some in the mitochondrial membrane
- *CYP*s involved in xenobiotic metabolism are primarily found in the liver ER
- they are membrane-bound via a hydrophobic N-terminal region forming a single TM helix.



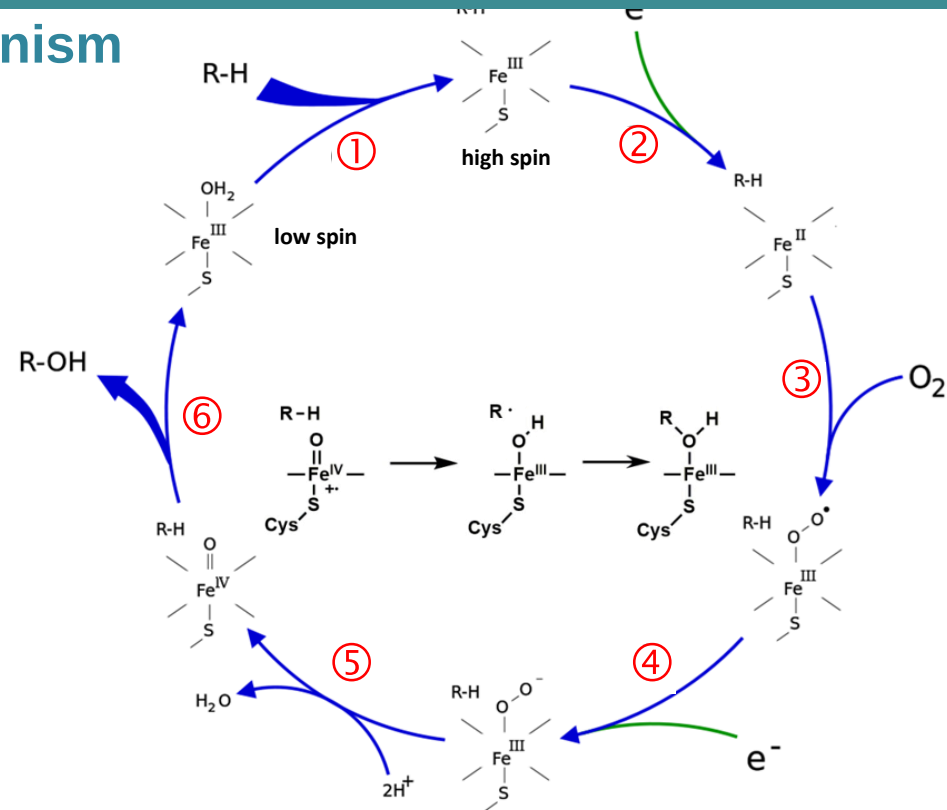
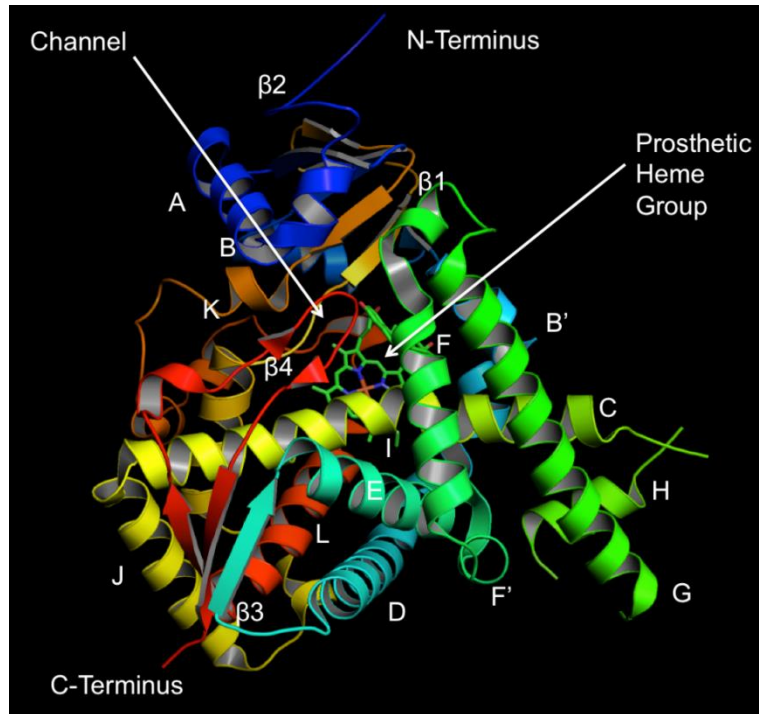
METABOLIC ENZYMES (cont.)

► Microsomal electron transfer chain to *cytochrome P450*

- In the ER, **NADPH** donates $2e^-$ to the flavoprotein *Cytochrome P450 reductase*
- This enzyme uses both **FAD** and **FMN** as prosthetic groups
- It has a **hydrophobic N-terminal portion** with which it anchors to the ER membrane
- **MECHANISM:** ① **FAD** receives $2e^-$ from **NADPH** and ② passes them one at a time in succession to **FMN**, which ③ transfers them to **Fe³⁺** in the heme of *Cyt P450*. ④ the **1st e⁻** reduces it to **Fe²⁺**; ⑤ Iron binds **O₂** which is reduced to a superoxide radical; ⑥ the **2nd e⁻** completes **O₂** reduction ⑦ allowing it to splitting and release **H₂O**.
- ⑧ For some reactions involving *Cyt P450*, the e^- can derive from *Cytochrome b5*, which is in turn reduced by NADH-dependent *Cytochrome b5 reductase*.



► Citocromo P450 catalytic mechanism



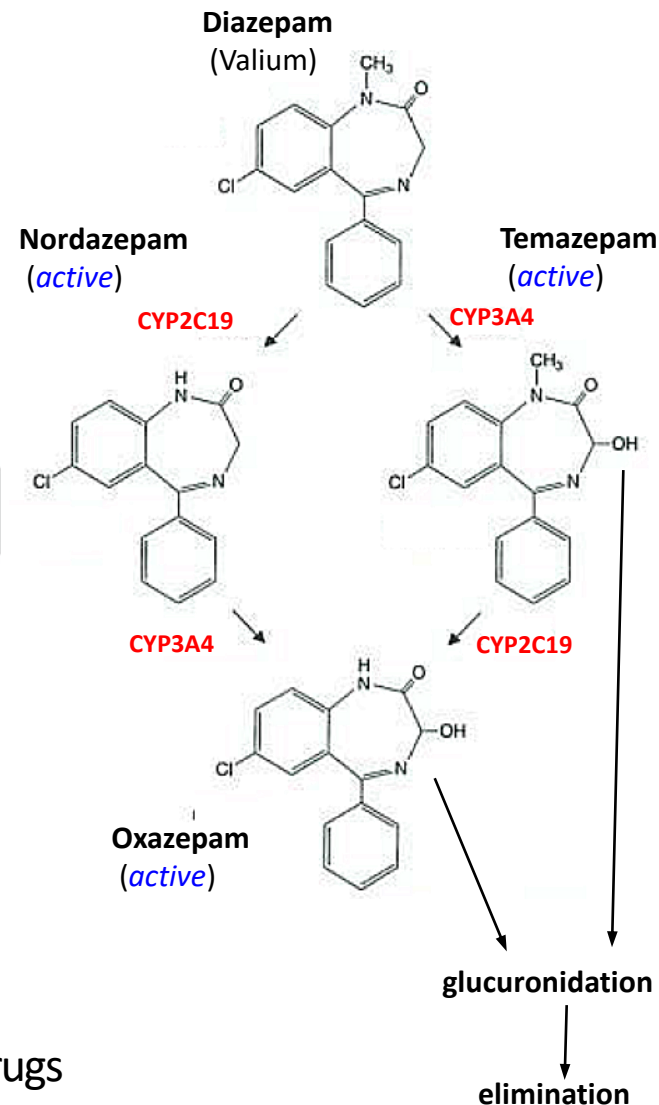
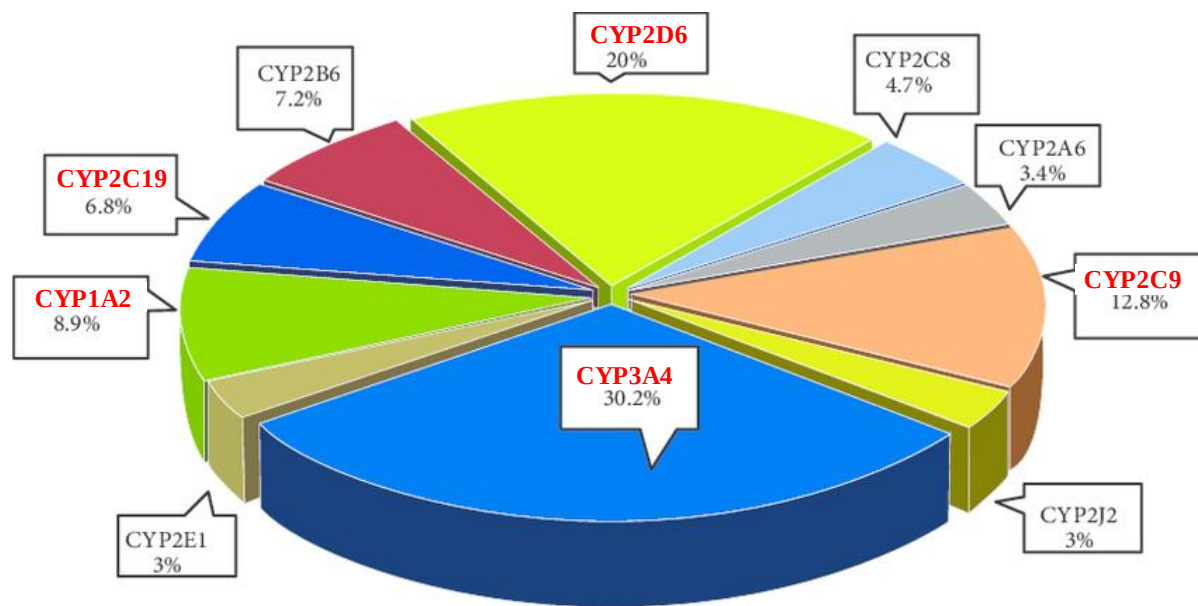
- ① Substrate binds near the heme on the axial side opposite Cys; this causes removal H_2O coordinated to Fe^{III} allowing it to be reduced
- ② The 1st e^- transferred from NADPH (by *CYP reductase*) reduces iron to Fe^{II}
- ③ O_2 binds to Fe^{II} and is reduced to the superoxide radical
- ④ The 2nd e^- transferred from NADPH forms a peroxide anion
- ⑤ The peroxide anion is rapidly protonated, and a H_2O detaches leading to the formation of a highly reactive ferryl iron (Fe^{IV} -oxo)
- ⑥ Depending on the *CYP* and the substrate, this can be used to catalyze different reactions (eg. hydroxylations)

Summary of the CYP genes and of the proteins they encode

- Humans have 57 genes encoding for *Cyp* enzymes and >59 pseudogenes
- They are divided into 18 families with numerous subfamilies (based on sequence identity)
- The proteins they encode are involved in lipid, cholesterol, steroid, prostaglandin, thromboxane, leukotriene, retinoic acid, vitamin D and bile acid metabolism
- A few are **relatively unspecific** and also involved in drug metabolism

Family	Function	Members	Genes
CYP1	drug metabolism and steroid (especially <u>estrogen</u>) metabolism, <u>benzo[a]pyrene</u> toxification (forming (+)-benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide)	3 subfamilies, 3 genes	<u>CYP1A1</u> , <u>CYP1A2</u> , <u>CYP1B1</u>
CYP2	drug metabolism and <u>steroid</u> metabolism	13 subfamilies, 16 genes	<u>CYP2A6</u> , <u>CYP2A7</u> , <u>CYP2A13</u> , <u>CYP2B6</u> , <u>CYP2C8</u> , <u>CYP2C9</u> , <u>CYP2C18</u> , <u>CYP2C19</u> , <u>CYP2D6</u> , <u>CYP2E1</u> , <u>CYP2F1</u> , <u>CYP2J2</u> , <u>CYP2R1</u> , <u>CYP2S1</u> , <u>CYP2U1</u> , <u>CYP2W1</u>
CYP3	drug metabolism and <u>steroid</u> (including <u>testosterone</u>) metabolism	1 subfamily, 4 genes	<u>CYP3A4</u> , <u>CYP3A5</u> , <u>CYP3A7</u> , <u>CYP3A43</u>
CYP4	<u>arachidonic acid</u> or fatty acid metabolism	6 subfamilies, 12 genes	<u>CYP4A11</u> , <u>CYP4A22</u> , <u>CYP4B1</u> , <u>CYP4F2</u> , <u>CYP4F3</u> , <u>CYP4F8</u> , <u>CYP4F11</u> , <u>CYP4F12</u> , <u>CYP4F22</u> , <u>CYP4V2</u> , <u>CYP4X1</u> , <u>CYP4Z1</u>
CYP5	<u>thromboxane A₂</u> synthase	1 subfamily, 1 gene	<u>CYP5A1</u>
CYP7	<u>bile acid</u> biosynthesis 7-alpha hydroxylase of steroid nucleus	2 subfamilies, 2 genes	<u>CYP7A1</u> , <u>CYP7B1</u>
CYP8	varied	2 subfamilies, 2 genes	<u>CYP8A1</u> (prostaglandin synthase), <u>CYP8B1</u> (bile acid biosynthesis)
CYP11	<u>steroid</u> biosynthesis	2 subfamilies, 3 genes	<u>CYP11A1</u> , <u>CYP11B1</u> , <u>CYP11B2</u>
CYP17	<u>steroid</u> biosynthesis, 17-alpha hydroxylase	1 subfamily, 1 gene	<u>CYP17A1</u>
CYP19	<u>steroid</u> biosynthesis: <u>aromatase</u> synthesizes <u>estrogen</u>	1 subfamily, 1 gene	<u>CYP19A1</u>
CYP20	unknown function	1 subfamily, 1 gene	<u>CYP20A1</u>
CYP21	<u>steroid</u> biosynthesis	1 subfamilies, 1 gene, 1 pseudogene	<u>CYP21A2</u>
CYP24	<u>vitamin D</u> degradation	1 subfamily, 1 gene	<u>CYP24A1</u>
CYP26	<u>retinoic acid</u> hydroxylase	3 subfamilies, 3 genes	<u>CYP26A1</u> , <u>CYP26B1</u> , <u>CYP26C1</u>
CYP27	varied	3 subfamilies, 3 genes	<u>CYP27A1</u> (bile acid biosynthesis), <u>CYP27B1</u> (vitamin D ₃ 1-alpha hydroxylase, activates vitamin D ₃), <u>CYP27C1</u> (unknown function)
CYP39	7-alpha hydroxylation of 24-hydroxycholesterol	1 subfamily, 1 gene	<u>CYP39A1</u>
CYP46	<u>cholesterol</u> 24-hydroxylase	1 subfamily, 1 gene	<u>CYP46A1</u>
CYP51	<u>cholesterol</u> biosynthesis	1 subfamily, 1 gene	<u>CYP51A1</u> (lanosterol 14-alpha demethylase)

Hepatic metabolism of drugs currently in use



- Two CYP metabolize 50% and six CYP metabolise 90% of all drugs
- They are mostly involved in steroid metabolism as well as drug metabolism
- Drug metabolism can use different CYP and follow different pathways (e.g. diazepam)
- Most of these CYP are polymorphic, and this affects their activity.

CYP - fattori che influenzano il metabolismo dei farmaci

- I principali CYP che agiscono nel metabolismo dei farmaci sono: CYP1A2, 2E1, 2D6, 2C9, 2C19 e 3A4,
- CYP3A4 è l'isoforma più attiva, costituisce circa il 30% dei *Citocromi P450* espressi nel fegato e metabolizza dal 30-50% dei farmaci in uso.
- Alcuni farmaci (es. **fenitoina** anti-epilettico, ma anche **etanolo**), possono aumentare l'espressione di alcuni *Citocromi P450* (es. CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4) – sono **CYP INDUCERS**
- Agiscono attivando recettori nucleari che poi legano a *xenobiotic response elements* (XRE)
- Questo può **interferire con il metabolismo di altri farmaci**, che vengono o **degradati più rapidamente** (minore effetto al dosaggio) o **attivati più rapidamente** (effetto potenziato al dosaggio)
- Altri farmaci o sostanze (es. succo di pompelmo) sono **CYP INHIBITORS**. Agiscono come **inibitori competitivi** (per farmaci con struttura simile) o **allosterici (non-competitivi)**

INDUCERS

Carbamazepines
Rifampicin
Alcohol
Phenytoin
Griseofulvin
Phenobarbitone
Sulphonylureas

INHIBITORS

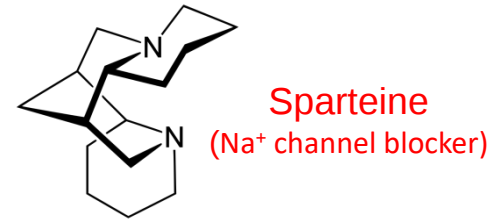
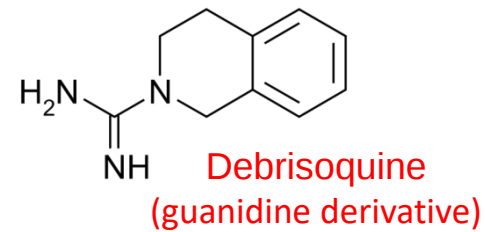
Sodium valproate
Isoniazid
Cimetidine
Ketoconazole
Fluconazole
Grapefruit juice
Chloramphenicol
Erythromycin
Sulfonamides
Ciprofloxacin

Metabolismo del farmaco e variabilità nel rapporto dose/risposta

- La famiglia dei **CYP** rappresenta il principale meccanismo di detossificazione dell'organismo per i farmaci, ed è alla base della **variabilità** nel rapporto **dose/risposta** in soggetti differenti che assumono lo stesso farmaco.
- La variazione nell'**intervallo di risposta** ad un farmaco può derivare da:
 - **fattori fisiologici** (età, sesso, stato di salute)
 - **velocità di metabolizzazione** del principio attivo
- La velocità di metabolizzazione deriva a sua volta dai **polimorfismi genetici** nei CYP (<https://www.pharmvar.org>)
- La **Farmacogenetica** studia le basi ereditarie delle differenze tra gli individui nell'azione dei farmaci.
- Individua **distinte classi fenotipiche di pazienti** associate a polimorfismi nella famiglia dei citocromi P450, ovvero:
 - **metabolizzatori lenti** (*poor metabolizers* - PM) (es. omozigoti per Δ o SNP nonfunz.)
 - **metabolizzatori intermedi** (*intermediate metabolizers* - IM) (es. eterozigoti per SNP)
 - **metabolizzatori rapidi/normali** (*extensive metabolizers* - EM/NM) (es. eterozigoti wt)
 - **metabolizzatori ultrarapidi** (*ultrarapid metabolisers* - UR) (CNV)
- Sono individuabili mediante test di **fenotipizzazione** o **tipizzazione genetica**, a seconda delle quali va calibrata la terapia farmacologica da adottare (**medicina personalizzata**).

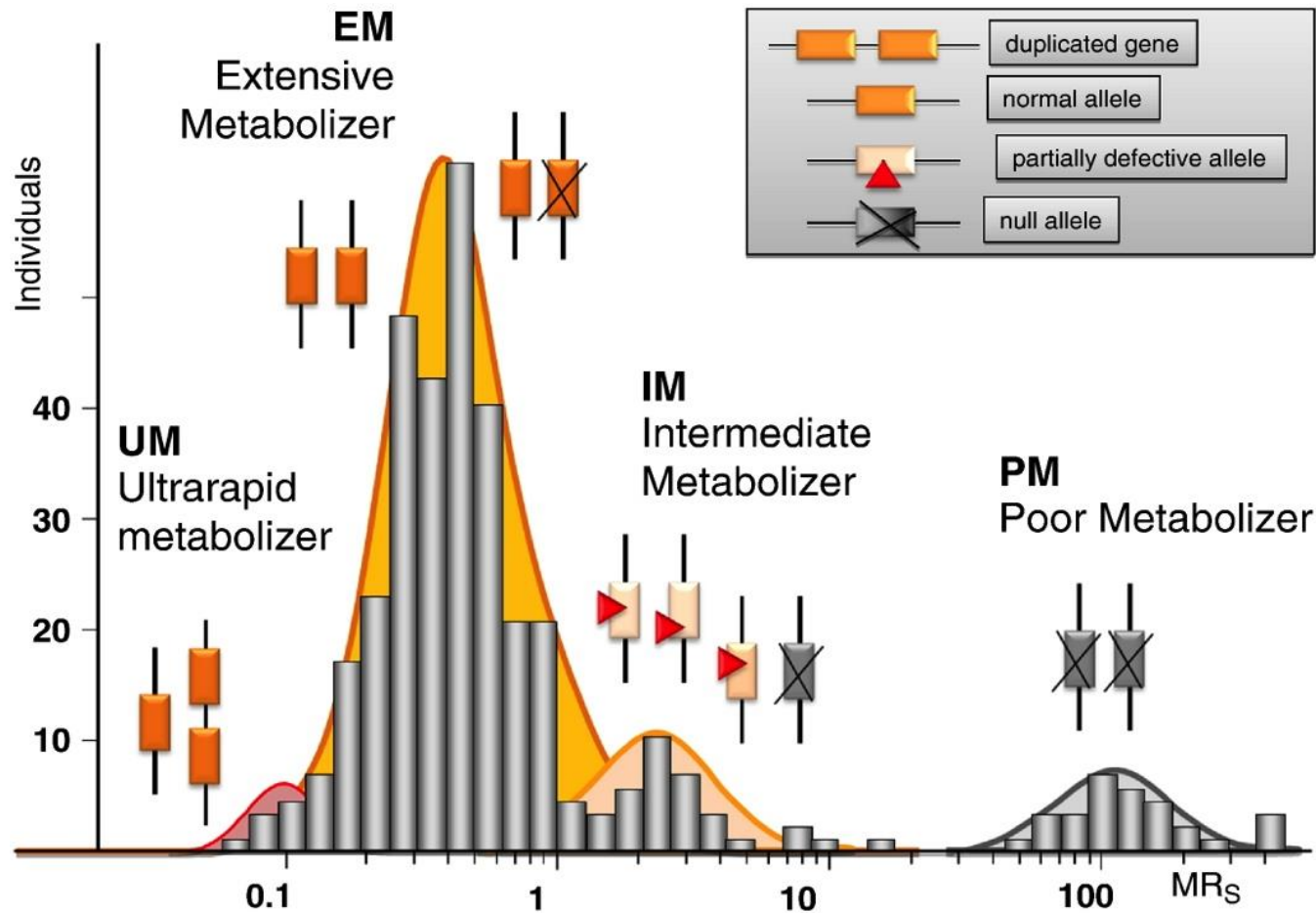
Tipizzazione nella Farmacogenetica

- Alcuni farmaci selettivamente metabolizzati dai diversi **CYP** sono utilizzati per la **fenotipizzazione** del metabolismo.
- Uno, per esempio, è la **debrisoquina** (farmaco antiipertensivo), utilizzato per valutare l'effetto di polimorfismi nel gene **CYP2D6**, che codifica l'enzima P450 con il maggior numero di varianti funzionali.



- Poor metabolizers (PM).** (*tossicità ↑, efficacia ↓ per profarmaci*)
 - Incapacità di utilizzare la via del CYP2D6 (es. Δ gene)
 - 5-10% della popolazione caucasica, 8% africana e 1% asiatica)
 - gravemente compromessa la capacità di metabolizzare **> 20 tipi** di farmaci (inclusi antiaritmici, antagonisti dei β -adrenorecettori, antidepressivi, oppiacei e neurolettici)
- Metabolizzatori Intermedi (IM):** capacità fortemente diminuita (*tossicità ↑*)
- Metabolizzatori Normali (EM o NM):** capacità normale
- Metabolizzatori Ultrarapidi (UM):** capacità eccessiva (CNV) (*efficacia farmaci ↓*, *efficacia profarmaci ↑*)
- La tipizzazione è svolta direttamente sull'enzima (*reaction phenotyping*) oppure è stimata in base a dati genetici (diplotipi), ma che non sono necessariamente correlati
- La previsione del fenotipo dal diplotipo usa un **CYP2D6 Activity Score (AS)**.
 - allele per variante inattivo = 0; meno attivo = 0.5; attivo = 1
- AS = 0 $\rightarrow$ **PM**, = 0.5-1.0 $\rightarrow$ **IM**, = 1.5-2 $\rightarrow$ **NM**, $\geq 3 \rightarrow$ **UM**

Sparteine oxidation phenotype and genotype distribution



- German population (n=308). MR_S = urinary metabolic ratio for sparteine
- The population falls into a set of overlapping gaussian rate distributions

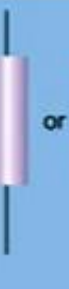
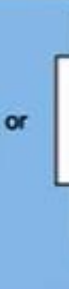
Before:
one-dose-fits-all
approach



100 mg



After: personalized medicine (from genotype to phenotype)

Genotype	 or 	 or 	 or 	 or 
Phenotype	Ultrarapid metabolizers	Extensive metabolizers	Intermediate metabolizers	Poor metabolizers

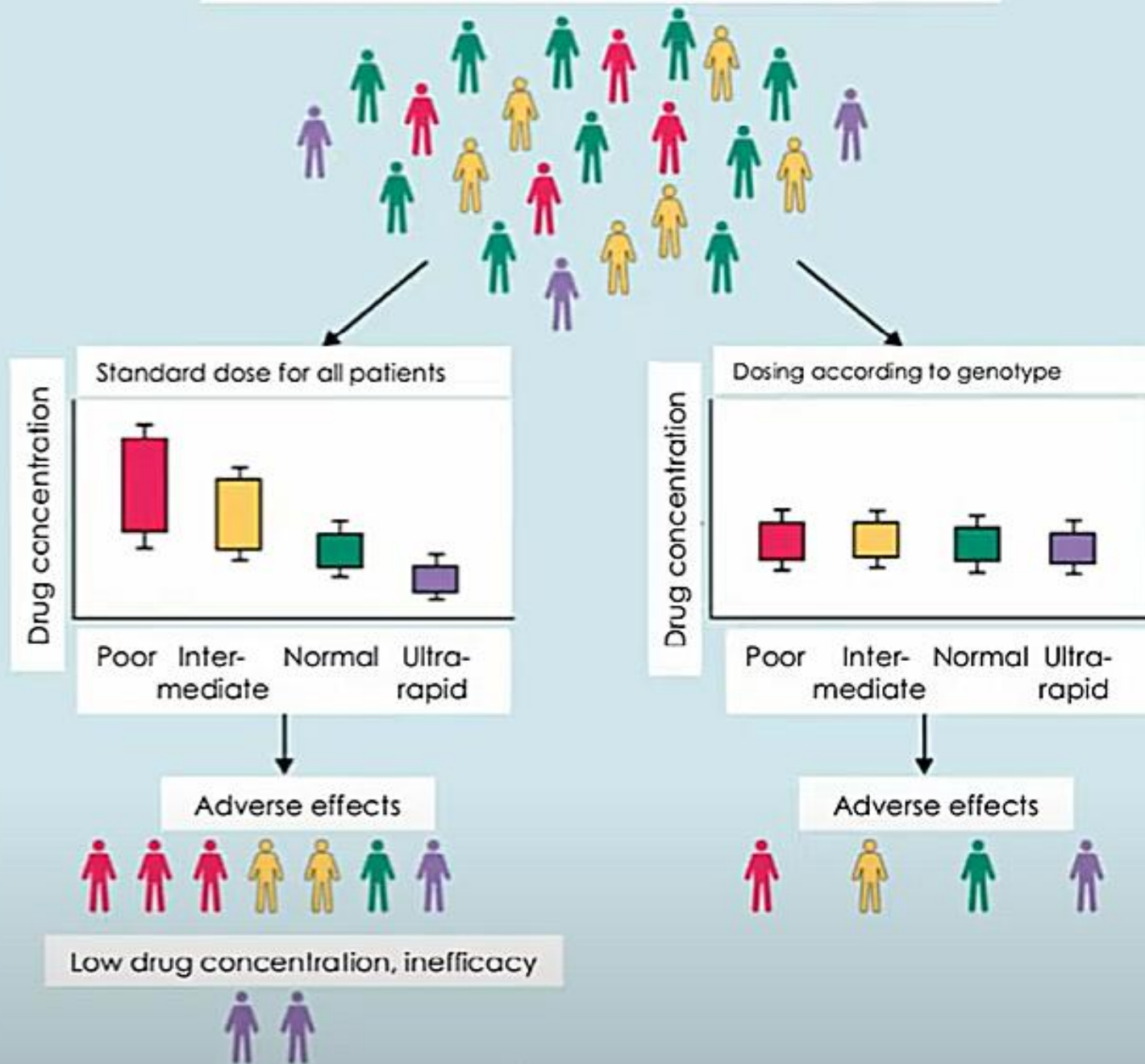


500 mg

100 mg

10 mg

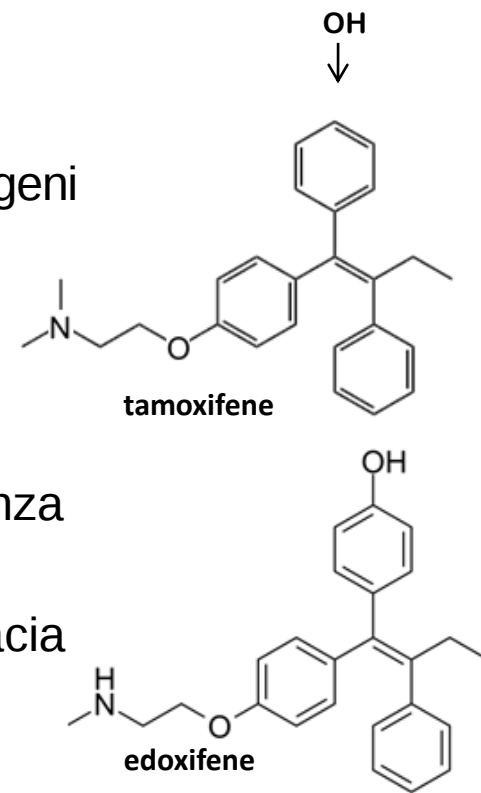
Genetic differences of metabolism in a population



Tipizzazione di polimorfismi - esempi

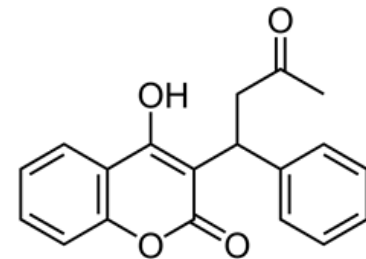
- Polimorfismi in **CYP2D6**

- il **tamoxifene**, un modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni (ER), è utilizzato come antitumorale per il cancro al seno.
- è un profarmaco trasformato nella forma attiva *4-idrossi* e poi *edoxifene* ad opera dei **CYP**.
- la presenza, sia in omozigosi che in eterozigosi, di alcune varianti alleliche di **CYP2D6** rende il soggetto “**PM**” e influenza fortemente la risposta al farmaco.
- L'analisi genetica permette all'oncologo di prevedere l'efficacia del tamoxifene nelle pazienti, e di evitare associazioni con CYP2D6 inhibitors.



- Polimorfismi in **CYP2C9**

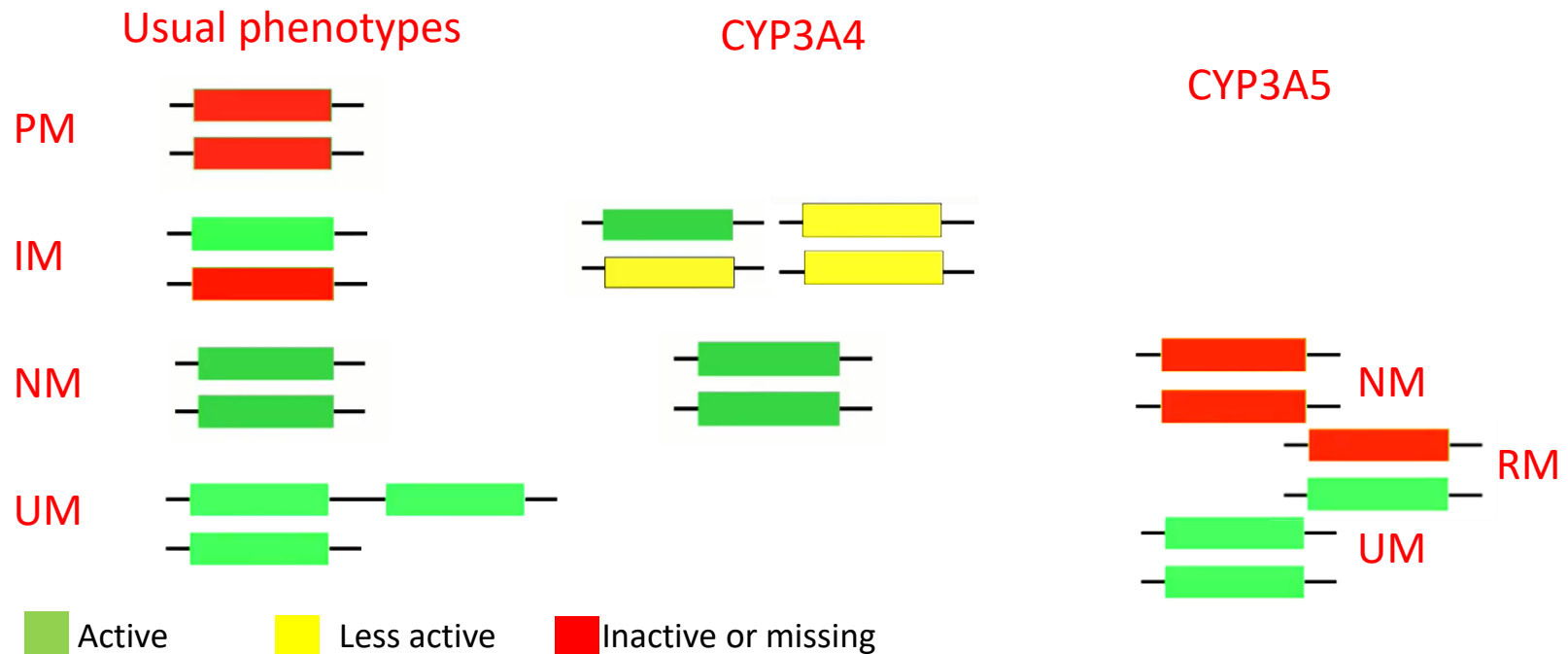
- la warfarina è un anticoagulante cumarinico antagonista della vitamina K (inibisce la *vitamina K epossido reduttasi*).
- test sui polimorfismi permette di determinare il dosaggio ed evitare seri effetti collaterali
- Individui “**PM**” con carenza di **CYP2C9** devono assumere 0.5-1 mg di warfarina/settimana contro 28-35 mg/settimana dei pazienti “**NM**” .



Tipizzazione di polimorfismi - esempi

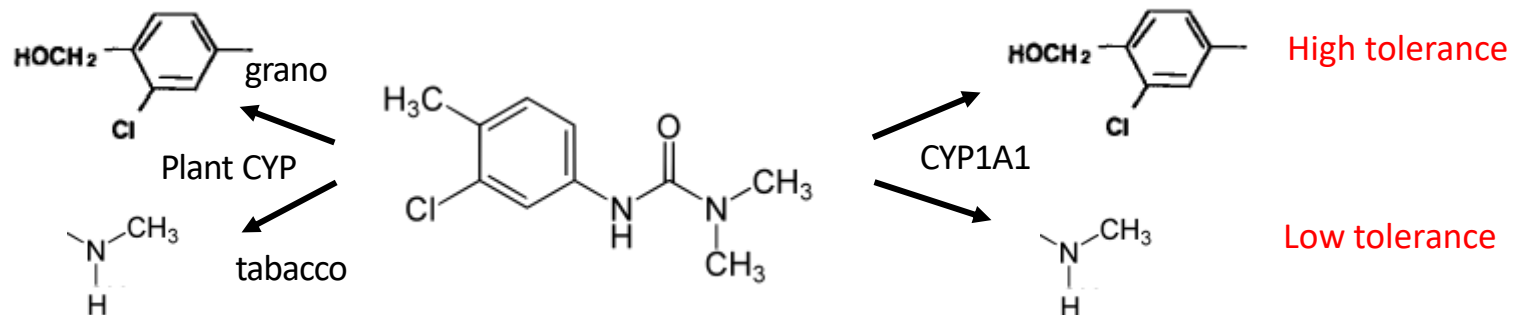
- Polimorfismi in CYP3A4/5

- CYP3A4 è meno variabile ma metabolizza fino al 50% dei farmaci, e mostra comunque una variazione in attività tra individui. Non si conforma alla normale valutazione dei polimorfismi
- Un allele scoperto nel 2011 porta ad una diminuzione del 60% nell'espressione/attività.
- CYP3A4 e 5 hanno un'omologia dell'80%, ma non sono espressi nello stesso modo
- Per CYP3A4, il 95% degli europei è NM mentre il 5% è IM.
- Per CYP3A5, invece, per il 93% degli NM è inattivo, mentre nel 7% che è attivo diventano UM. Per gli Africani, è attivo in fino al 70% della popolazione, che è quindi UM.



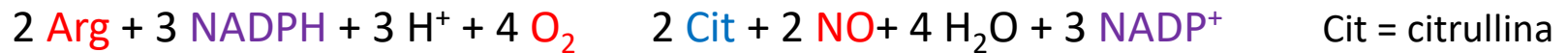
Ruolo dei CYP nelle piante

- Citocromi P450 hanno un **ruolo importante nel metabolismo 2°** delle piante superiori.
- **CYP possono conferire resistenza agli erbicidi**, metabolizzandoli e permettendo la coniugazione dei metaboliti con GST.
- Anche **alcuni CYP di mammifero metabolizzano erbicidi** (es. CYP1A1 e CYP2B6) che hanno diversi meccanismi d'azione (es. inibiscono processi fotosintetici, o la sintesi di AA e di proteine, o impediscono la divisione cellulare).
- I geni per CYP1A1 e 2B6 sono stati introdotti in **piante transgeniche** di patata e riso.
- Patate transgeniche per CYP1A1 **diventano resistenti all'erbicida chlorotruloron** (inibisce il trasporto elettronico nella fotosintesi), un erbicida selettivo per piante a foglia larga, che agisce sia per assorbimento radicale che per contatto fogliare.

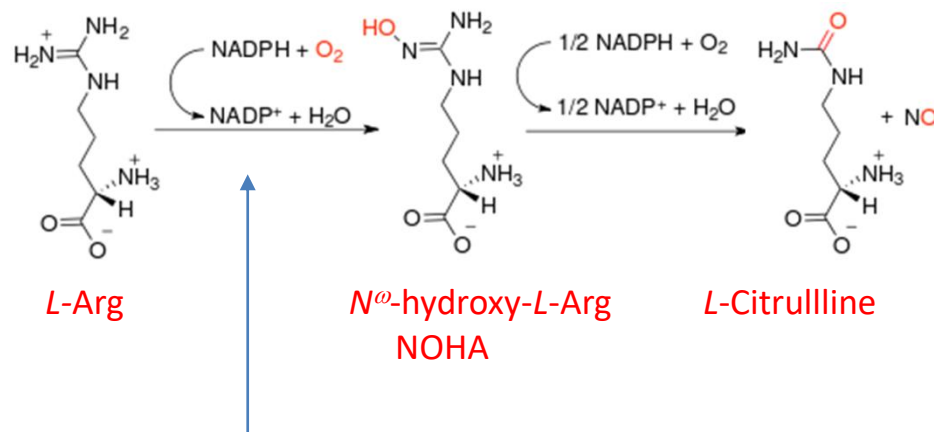


LE OSSIDO NITRICO SINTASI (*NO sintasi*)

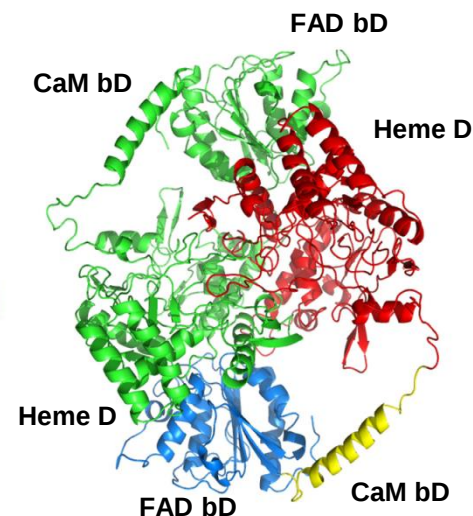
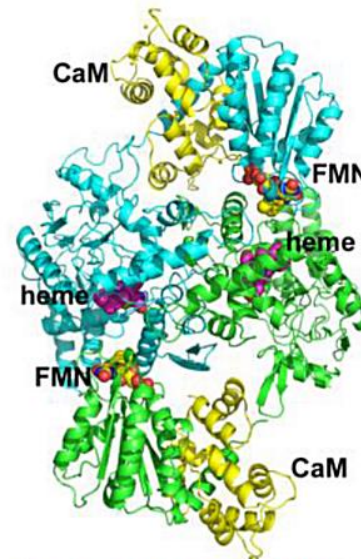
- Le *NO sintasi* (*NOS*) sono enzimi con gruppi flavinici ed eme, che catalizzano la produzione dell'ossido nitrico (NO) dall'arginina. NO è un importante segnale molecolare che modula il tono vascolare e delle vie aeree, la peristalsi, l'angiogenesi e anche la secrezione dell'insulina.
- Utilizza due reazioni di monossigenazione per ogni NO prodotto:



- Hanno una *struttura eterodimerica* con *due domini principali* per catena – il *dominio ossigenasico* contiene l'eme ma è strutturalmente diverso dai CYP – il *dominio flavinico* e ha una *attività reduttasica*, analoga a quella delle CYP reduttasi (trasferisce e⁻ da NADPH a FAD poi FMN poi Fe^{eme}).
- I due domini sono connessi da una regione che contiene un sito di legame per la *Calmodulina*. Il legame del calcio è necessario per la sua attivazione.

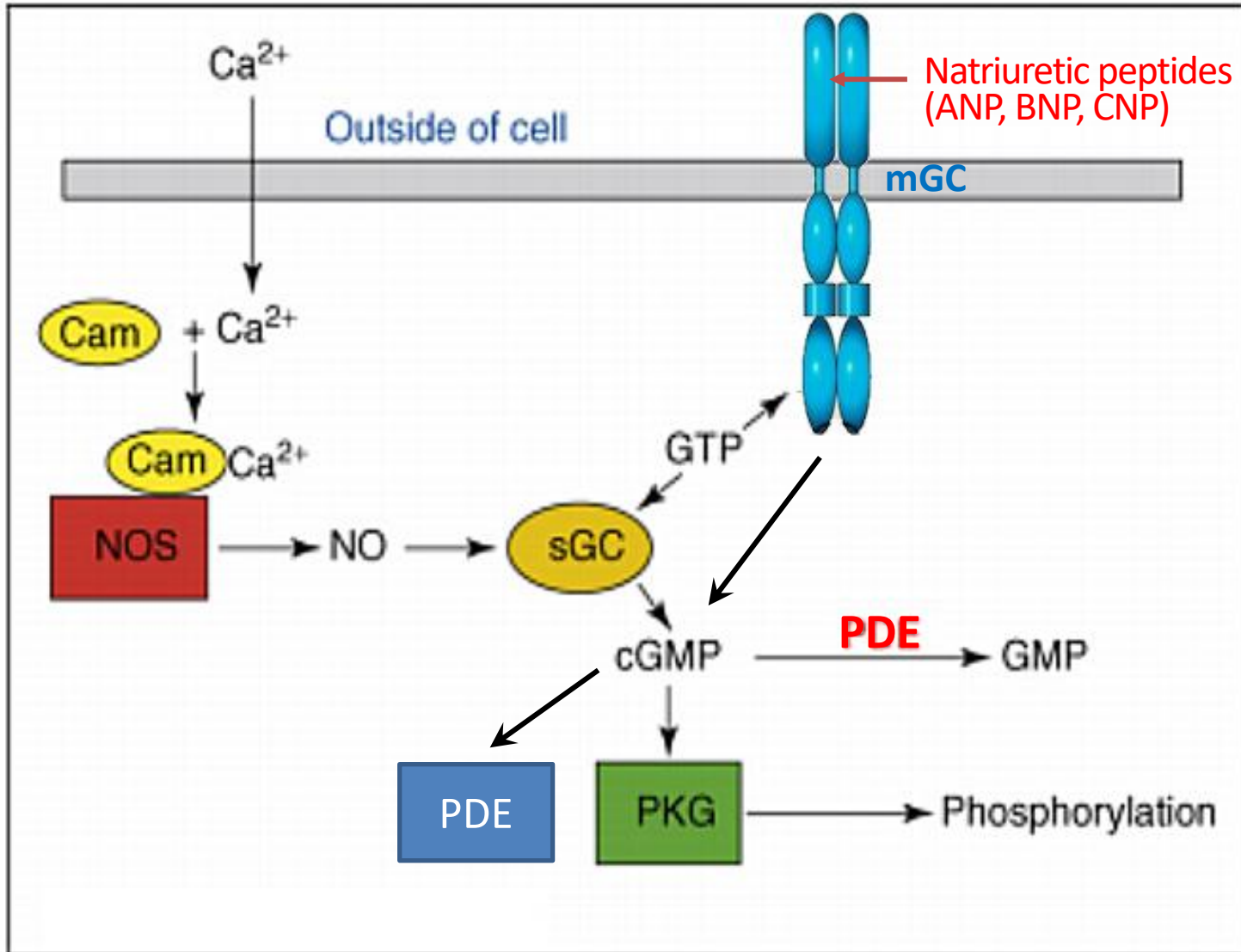


Meccanismo simile alla CYP450 (slide 12)

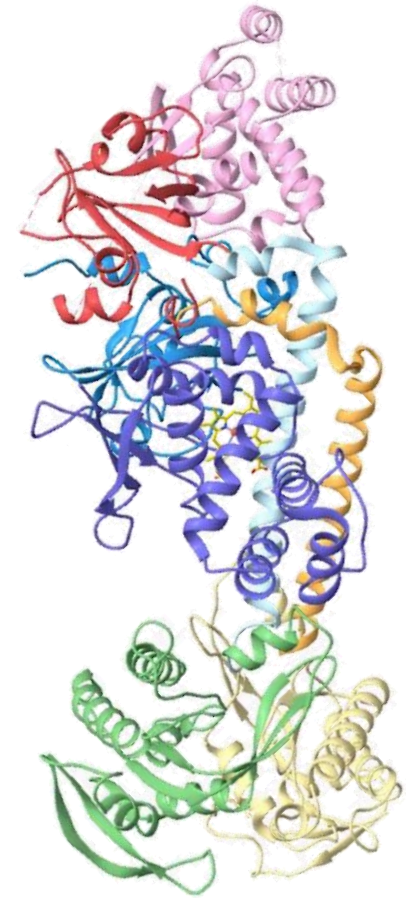
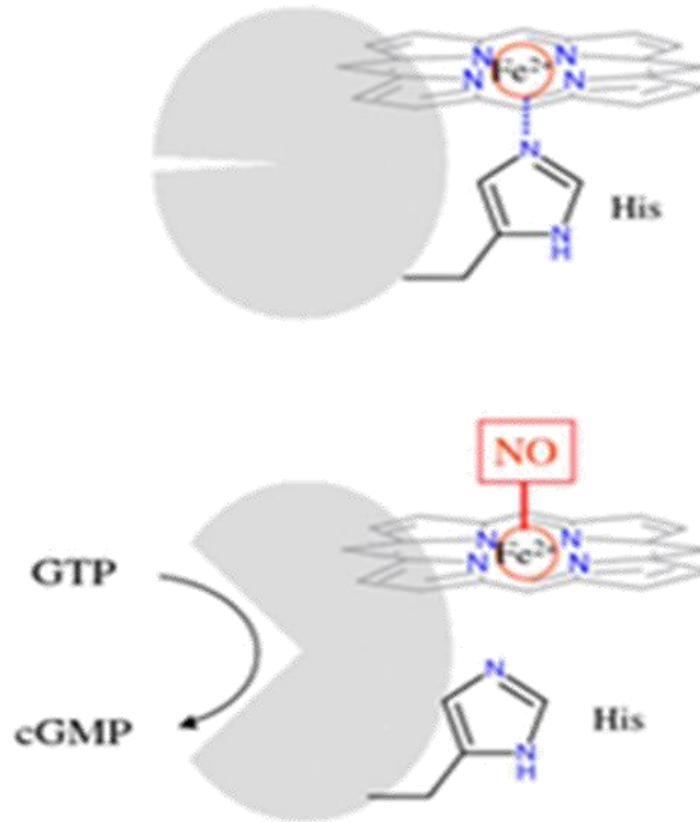
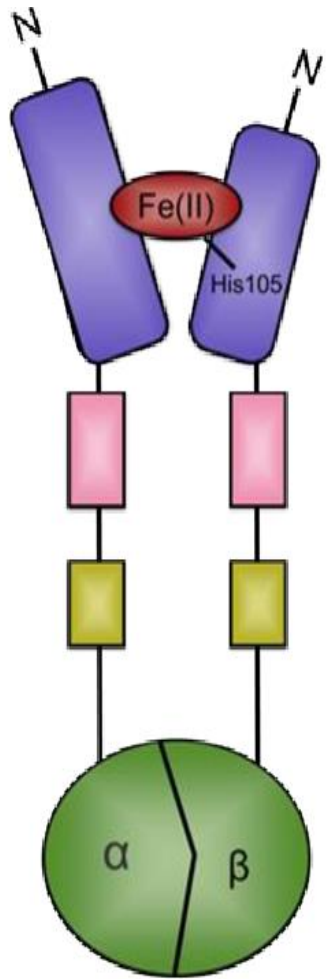


Produzione ed effetti dell'ossido nitrico

Membrane guanylate cyclases (**mGC**) and soluble guanylate cyclases (**sGC**)

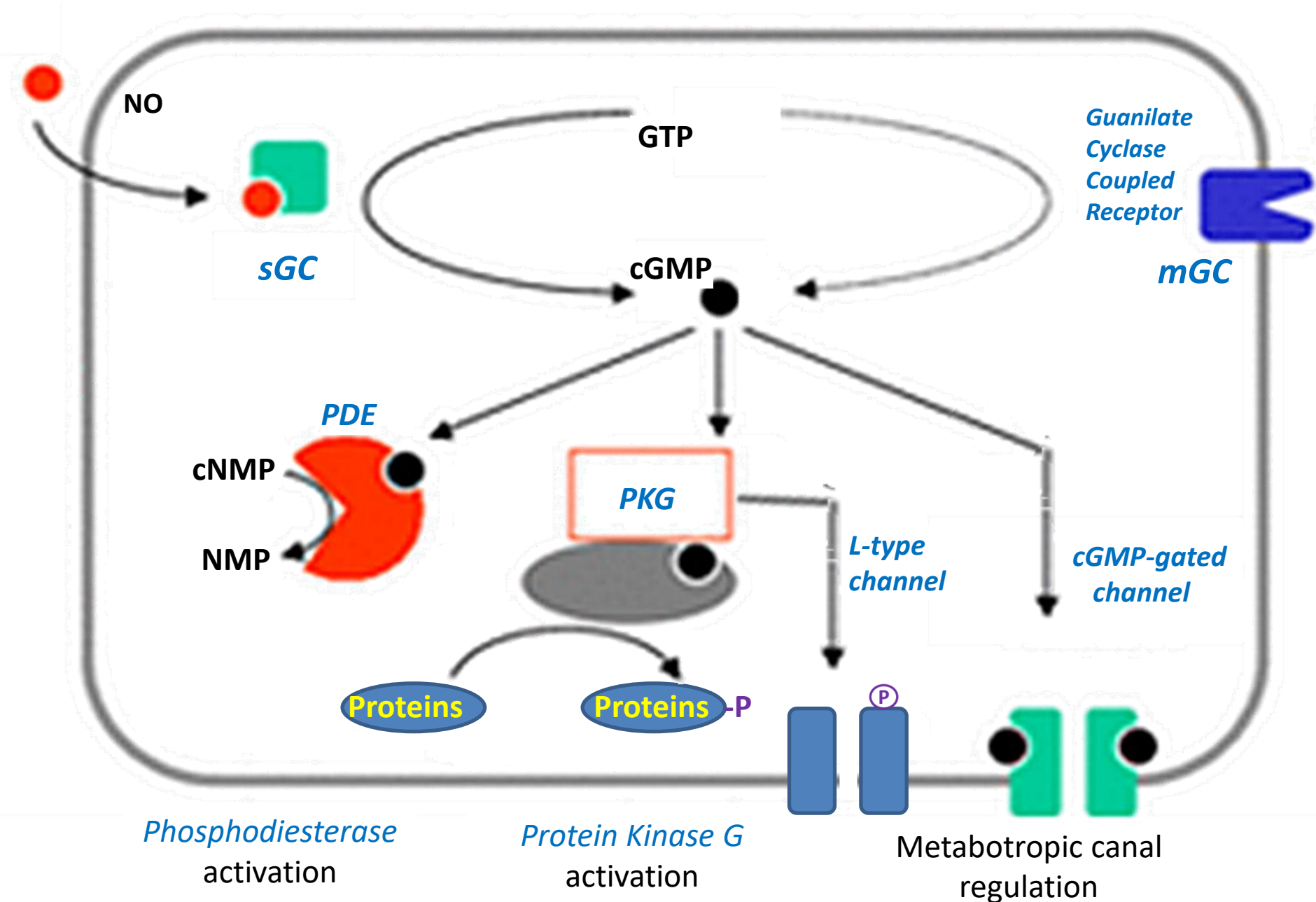


Soluble guanylate cyclase activation mechanism



video

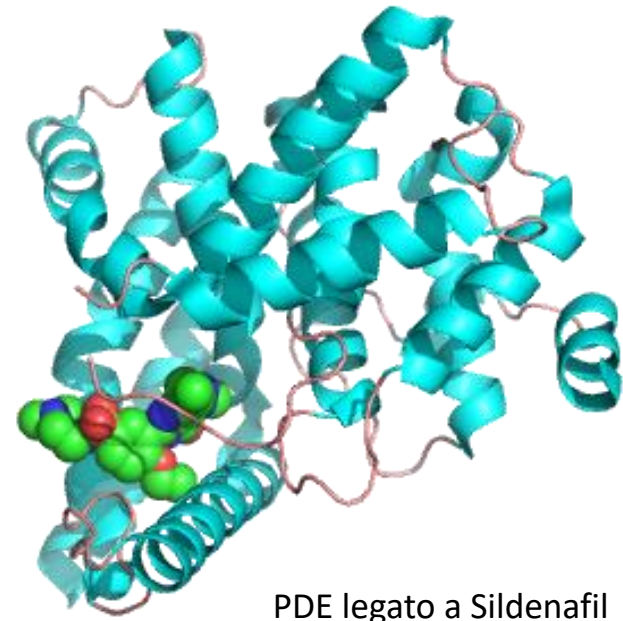
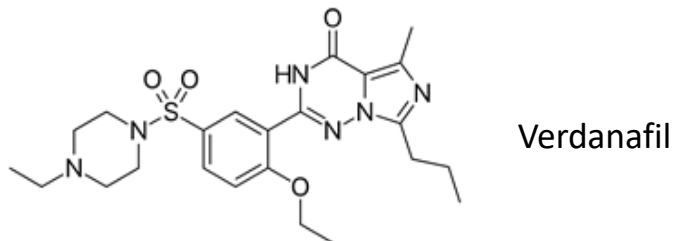
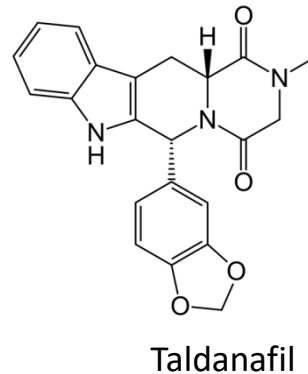
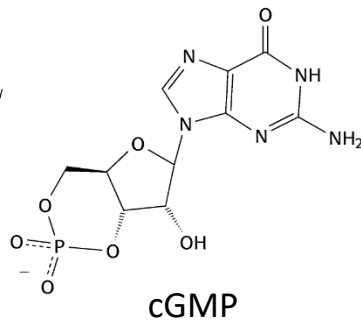
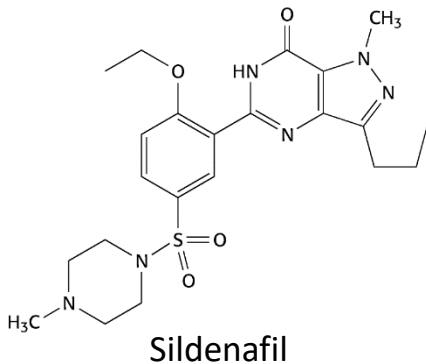
Effects of cGMP production



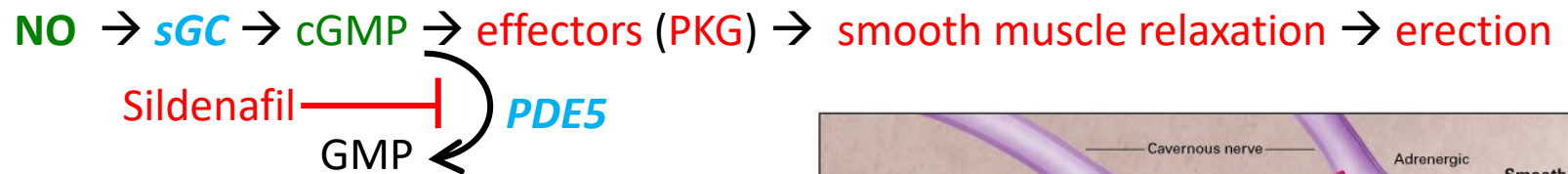
Inibitori delle fosfodiesterasi

- PDE – le *fosfodiesterasi cAMP* e *cGMP* specifiche sono **importanti bersagli terapeutici**
- Ci sono varie famiglie di *fosfodiesterasi* (*PDE*, 11 nei mammiferi) con diverse selettività
- Inibitori di *cAMP PDE* e *cGMP PDE* (cAMP- e cGMP-specifiche) causano un aumento di **cAMP** e **cGMP**, rispettivamente (con effetti potenzialmente utili).
- Le **Metilxantine** (**teofillina**, **teobromina**, **cafeina**) sono inibitori di *PDE3* (più specifica per cAMP che per cGMP) (stimolano la contrattilità cardiaca)
- **Viagra** (Sildenafil), **Cialis** (Tadalafil) e **Levitra** (Vardenafil) sono inibitori di *PDE5* (cGMP-specifica)

BOTH	1	2	3	10	11
cAMP	4	7	8		
cGMP	5	6	9		



Azione del Sildenafil



- Sildenafil inibisce PDE5 e protegge cGMP dalla degradazione nel corpo cavernoso.
- Biodisponibilità: ca. 40%; viaggia nel sangue legato a proteine plasmatiche.
- Metabolizzato a livello epatico dai citocromi CYP3A4 e CYP2C9.
- Sia il farmaco sia i suoi metaboliti vengono eliminati, principalmente attraverso la bile e nelle feci.

