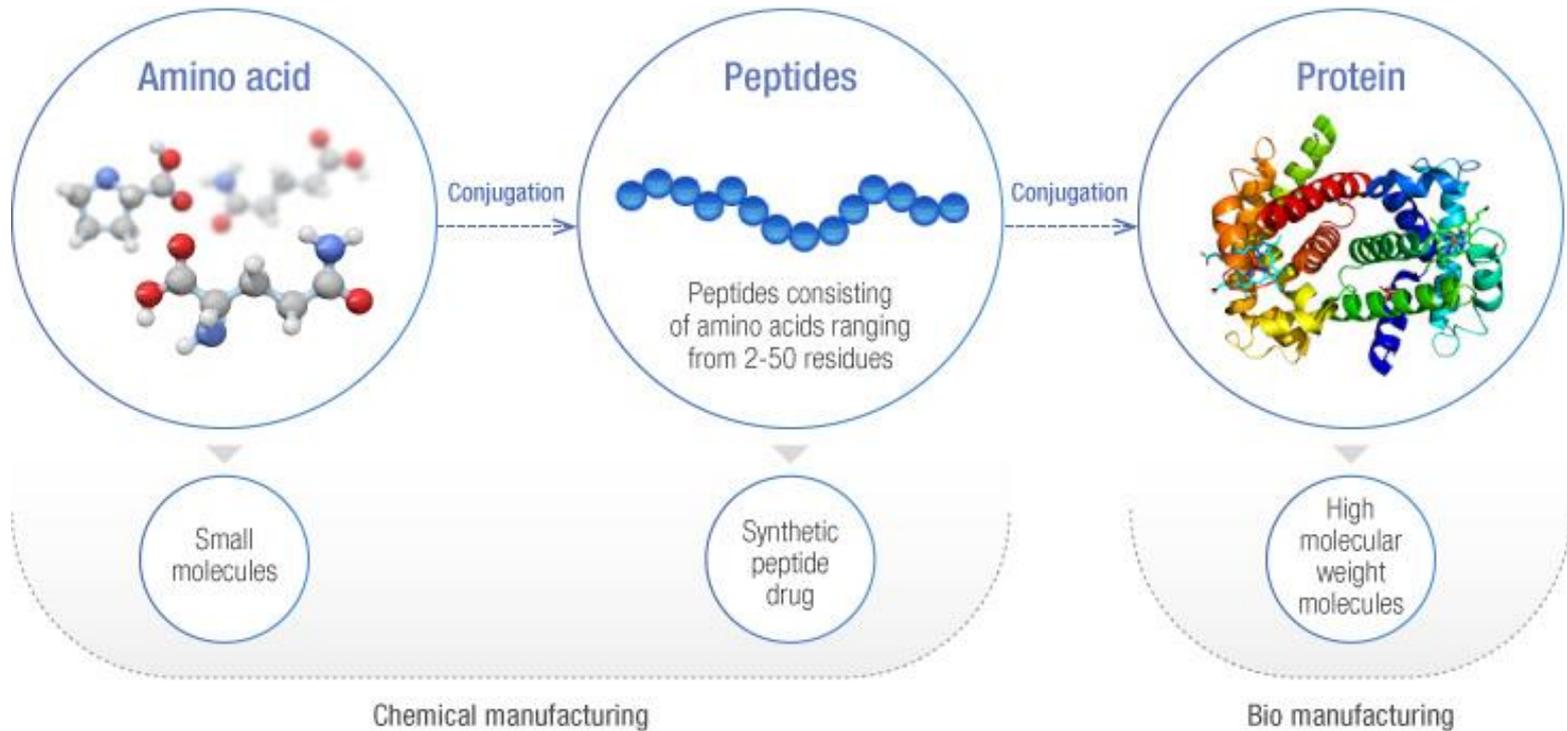


PEPTIDI/PROTEINE TERAPEUTICHE



FARMACO PEPTIDICO

PM medio 120 dalton
(ASPIRINA: PM = 180)

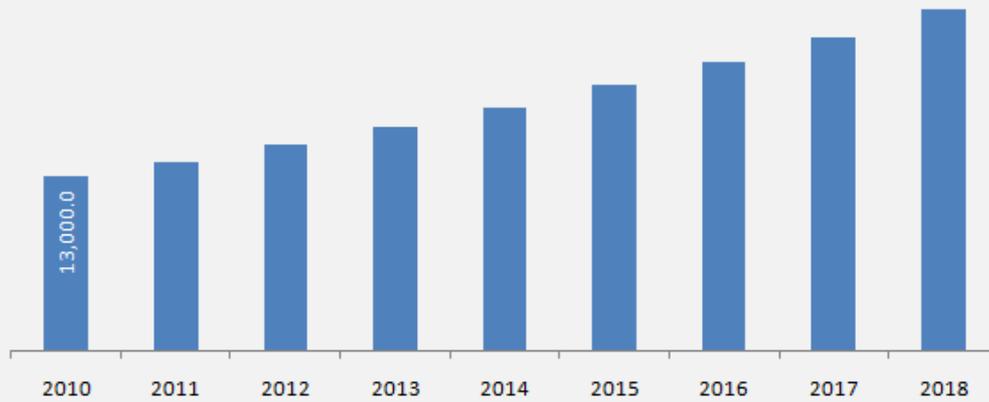
INSULINA
PM = 5.800 dalton

FARMACO BIOTECNOLOGICO

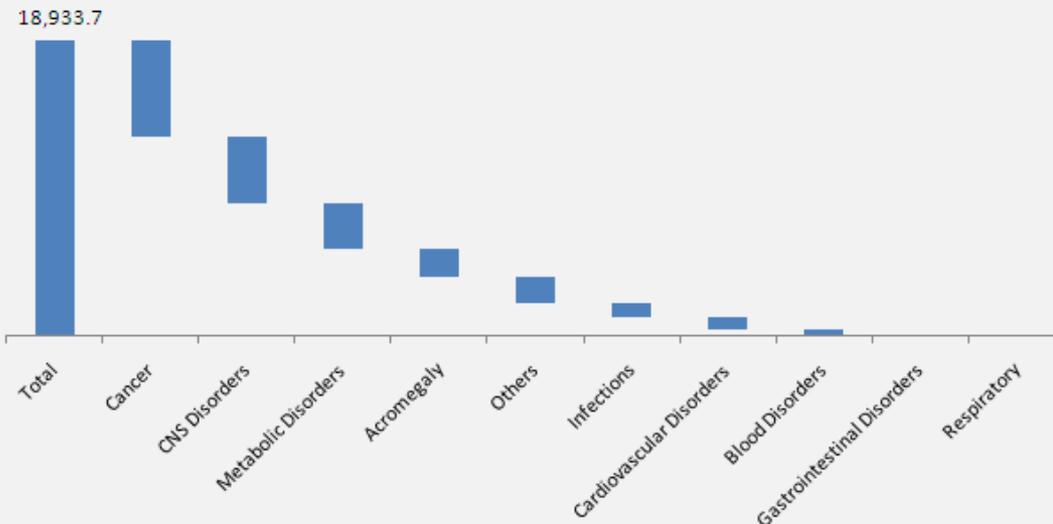
ANTICORPI MONOCLONALI
Fino a 150.000 dalton

FARMACI PEPTIDICI: Il mercato

Global peptide therapeutics market, by revenue, 2010 – 2018 (USD Million)



Global Peptide Therapeutics Market Revenue, by Application, 2013 (USD Million)



Attualmente, ci sono più **di 60 farmaci peptidici** approvati dalla US Food and Drug Administration (FDA) sul mercato e questo dato è destinato a crescere in modo significativo, con circa **140 farmaci peptidici attualmente in sperimentazione clinica** e più di **500 peptidi terapeutici in fase preclinica**.

Negli ultimi dieci anni, i peptidi hanno conquistato una vasta gamma di applicazioni nel campo della medicina e delle biotecnologie, e il settore sta sperimentando una rinascita anche per ragioni commerciali.

The Current State of Peptide Drug Discovery: Back to the Future?

Antoine Henninot,[†] James C. Collins,[†] and John M. Nuss*[Ⓞ]

Ferring Research Institute, 4245 Sorrento Valley Boulevard, San Diego, California 92121, United States

Table 1. Non-insulin Peptides Approved in the Years 2000–2016, Including Region of Launch

generic name	year of approval	therapeutic area	country of approval	generic name	year of approval	therapeutic area	country of approval
atosiban	2000	obstetrics	EU	mifamurtide	2009	oncology	EU
taltirelin	2000	CNS	JP	liraglutide	2009	metabolic disease	EU
aviptadil	2000	urology	EU	tesamorelin	2010	antiinfective	US
carbetocin	2001	obstetrics	EU	lucinactant	2012	pulmonary	US
nesiritide	2001	cardiovascular	US	peginesatide	2012	hematology	US
teriparatide	2002	osteoporosis	US	pasireotide	2012	endocrinology	EU
enfuvirtide	2003	antiinfective	US	carfilzomib	2012	oncology	US
abarelix	2003	oncology	US	linaclotide	2012	gastroenterology	US
ziconotide	2004	pain	US	teduglutide	2012	gastroenterology	EU
pramlintide	2005	metabolic disease	US	lixisenatide	2013	metabolic disease	EU
exenatide	2005	metabolic disease	US	albiglutide	2014	metabolic disease	EU
icatibant	2008	hematology	EU	oritavancin	2014	antiinfective	US
romiplostim	2008	hematology	US	dulaglutide	2014	metabolic disease	US
degarelix	2008	oncology	US	afamelanotide	2014	dermatology	EU

FARMACI PEPTIDICI: Vantaggi e svantaggi rispetto alle small molecules

S

Strengths

- Good efficacy, safety, and tolerability
- High selectivity and potency
- Predictable metabolism
- Shorter time to market
- Lower attrition rates
- Standard synthetic protocols

W

Weaknesses

- Chemically and physically instable
- Prone to hydrolysis and oxidation
- Tendency for aggregation
- Short half-life and fast elimination
- Usually not orally available
- Low membrane permeability

O

Opportunities

- Discovery of new peptides,
- Optimized designed sequences
- Formulation development
- Alternative delivery routes besides parental

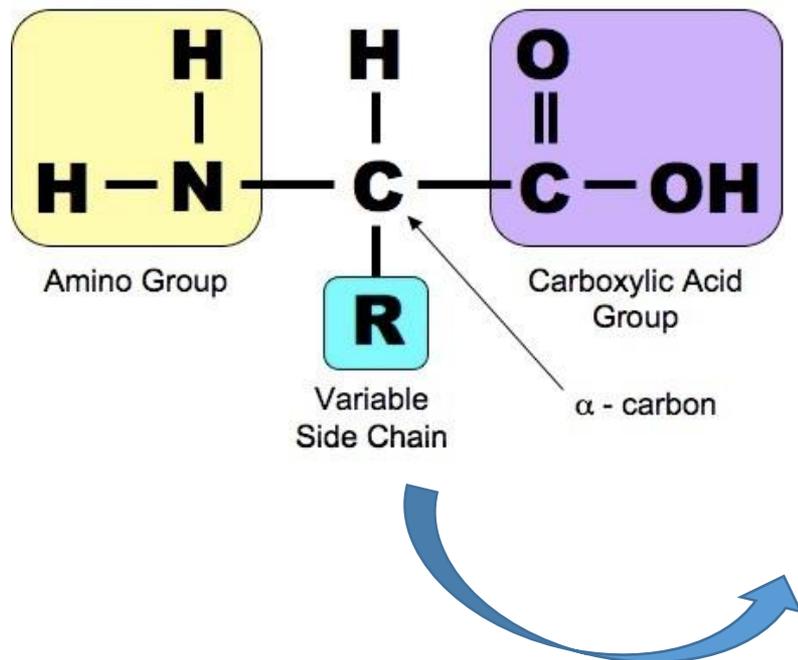
T

Threats

- Immunogenicity
- Price and reimbursement environment

STRUTTURA DEGLI AMMINOACIDI PROTEINOGENICI

- Ogni amminoacido possiede un carbonio centrale, chiamato *carbonio α* , al quale sono legati quattro differenti gruppi:
- un *gruppo amminico* basico (-NH₂)
- un *gruppo carbossilico* acido (-COOH)
- un *atomo di idrogeno* (-H)
- una *catena laterale*, diversa per ciascun amminoacido (-R)



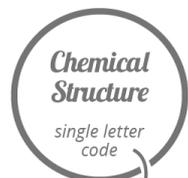
Gli amminoacidi possono essere classificati in base alle proprietà chimico-fisiche delle loro catene laterali che si differenziano considerevolmente per

- Dimensioni
- Polarità
- Acidità-basicità
- Aromaticità
- Flessibilità conformazionale
- Reattività chimica
- Tendenza a formare legami idrogeno.

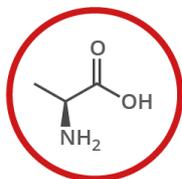
A GUIDE TO THE TWENTY COMMON AMINO ACIDS

AMINO ACIDS ARE THE BUILDING BLOCKS OF PROTEINS IN LIVING ORGANISMS. THERE ARE OVER 500 AMINO ACIDS FOUND IN NATURE - HOWEVER, THE HUMAN GENETIC CODE ONLY DIRECTLY ENCODES 20. 'ESSENTIAL' AMINO ACIDS MUST BE OBTAINED FROM THE DIET, WHILST NON-ESSENTIAL AMINO ACIDS CAN BE SYNTHESISED IN THE BODY.

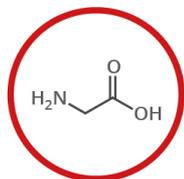
Chart Key: ● ALIPHATIC ● AROMATIC ● ACIDIC ● BASIC ● HYDROXYLIC ● SULFUR-CONTAINING ● AMIDIC ○ NON-ESSENTIAL ○ ESSENTIAL



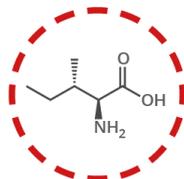
NAME **A**
three letter code
DNA codons



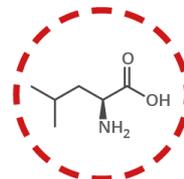
ALANINE **A**
Ala
GCT, GCC, GCA, GCG



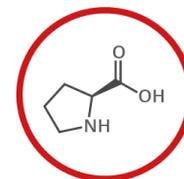
GLYCINE **G**
Gly
GGT, GGC, GGA, GGG



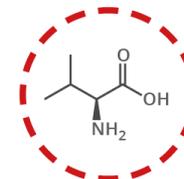
ISOLEUCINE **I**
Ile
ATT, ATC, ATA



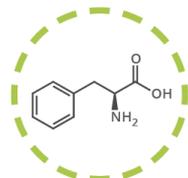
LEUCINE **L**
Leu
CTT, CTC, CTA, CTG, TTA, TTG



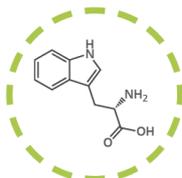
PROLINE **P**
Pro
CCT, CCC, CCA, CCG



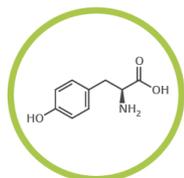
VALINE **V**
Val
GTT, GTC, GTA, GTG



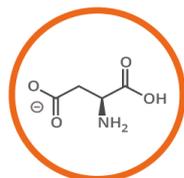
PHENYLALANINE **F**
Phe
TTT, TTC



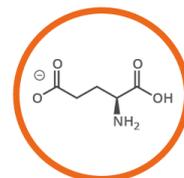
TRYPTOPHAN **W**
Trp
TGG



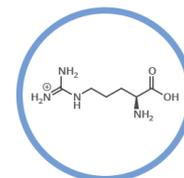
TYROSINE **Y**
Tyr
TAT, TAC



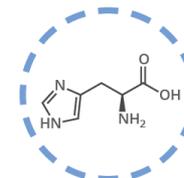
ASPARTIC ACID **D**
Asp
GAT, GAC



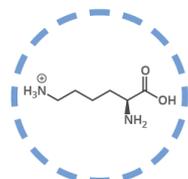
GLUTAMIC ACID **E**
Glu
GAA, GAG



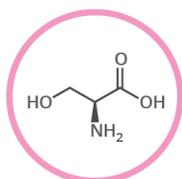
ARGININE **R**
Arg
CGT, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG



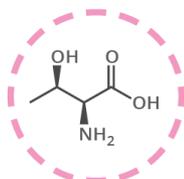
HISTIDINE **H**
His
CAT, CAC



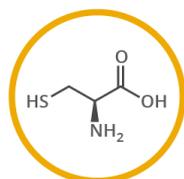
LYSINE **K**
Lys
AAA, AAG



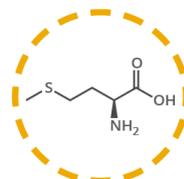
SERINE **S**
Ser
TCT, TCC, TCA, TCG, AGT, AGC



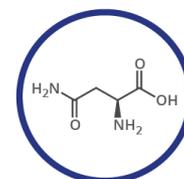
THREONINE **T**
Thr
ACT, ACC, ACA, AGC



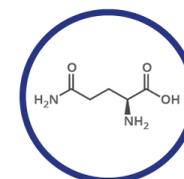
CYSTEINE **C**
Cys
TGT, TGC



METHIONINE **M**
Met
ATG



ASPARAGINE **N**
Asn
AAT, AAC

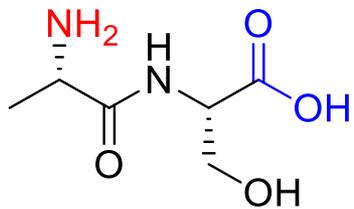
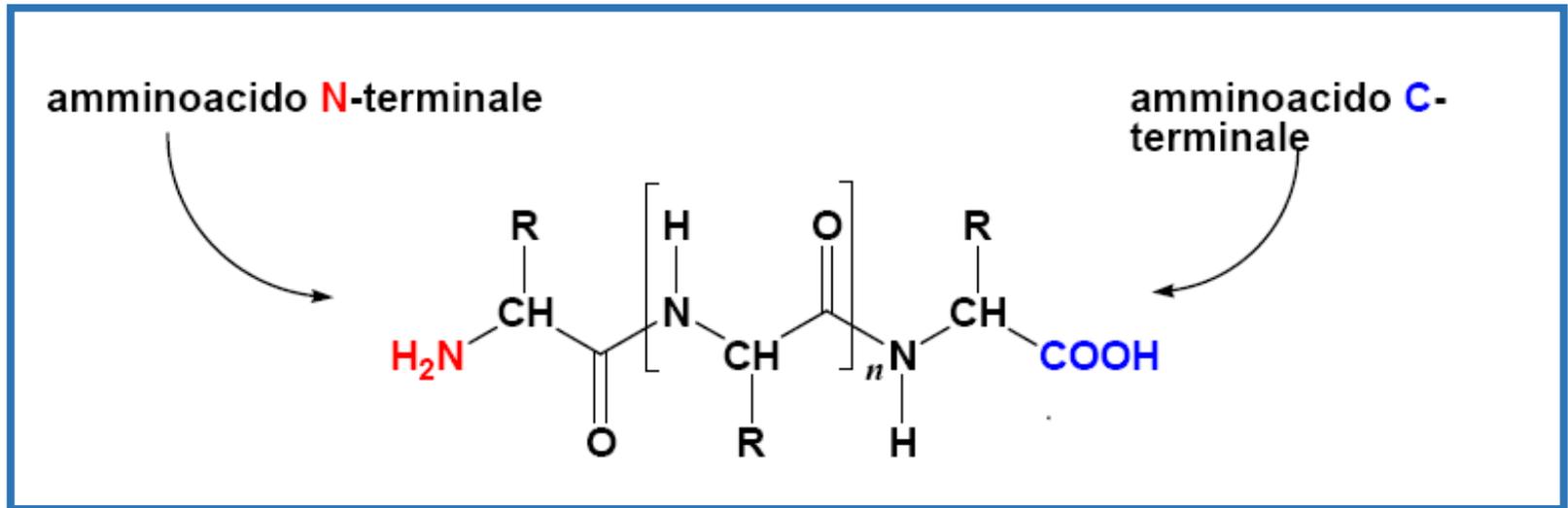


GLUTAMINE **Q**
Gln
CAA, CAG

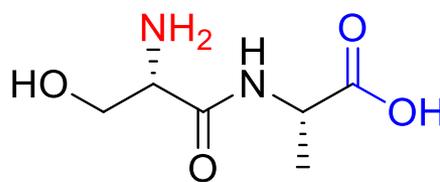
Note: This chart only shows those amino acids for which the human genetic code directly codes for. Selenocysteine is often referred to as the 21st amino acid, but is encoded in a special manner. In some cases, distinguishing between asparagine/aspartic acid and glutamine/glutamic acid is difficult. In these cases, the codes asx (B) and glx (Z) are respectively used.

La struttura primaria di una proteina è data dalla sequenza degli amminoacidi che la compongono.

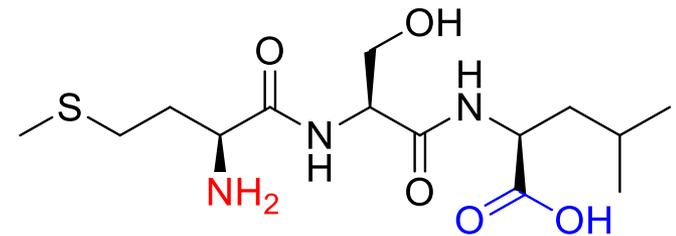
Per convenzione, i **peptidi** sono rappresentati ponendo a **sx** l'amminoacido con il **gruppo amminico libero** (a.a. *N*-terminale) e all'estremità di **dx** quello con il **gruppo carbossilico libero** (a.a. *C*-terminale)



H-Ala-Ser-OH

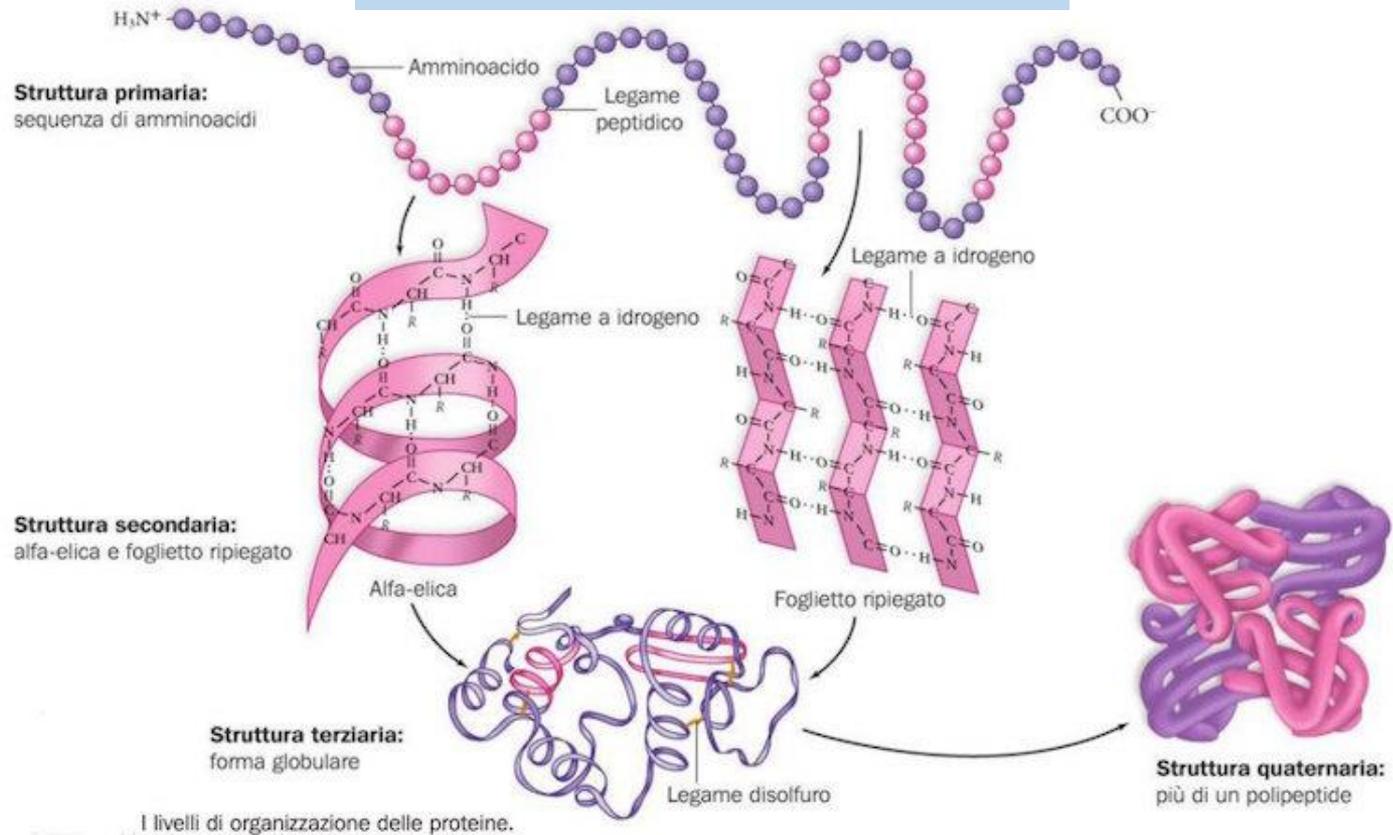


H-Ser-Ala-OH



H-Met-Ser-Leu-OH

I livelli della struttura proteica



Struttura primaria: la descrizione di tutti i legami covalenti (la sequenza, le reticolazioni)

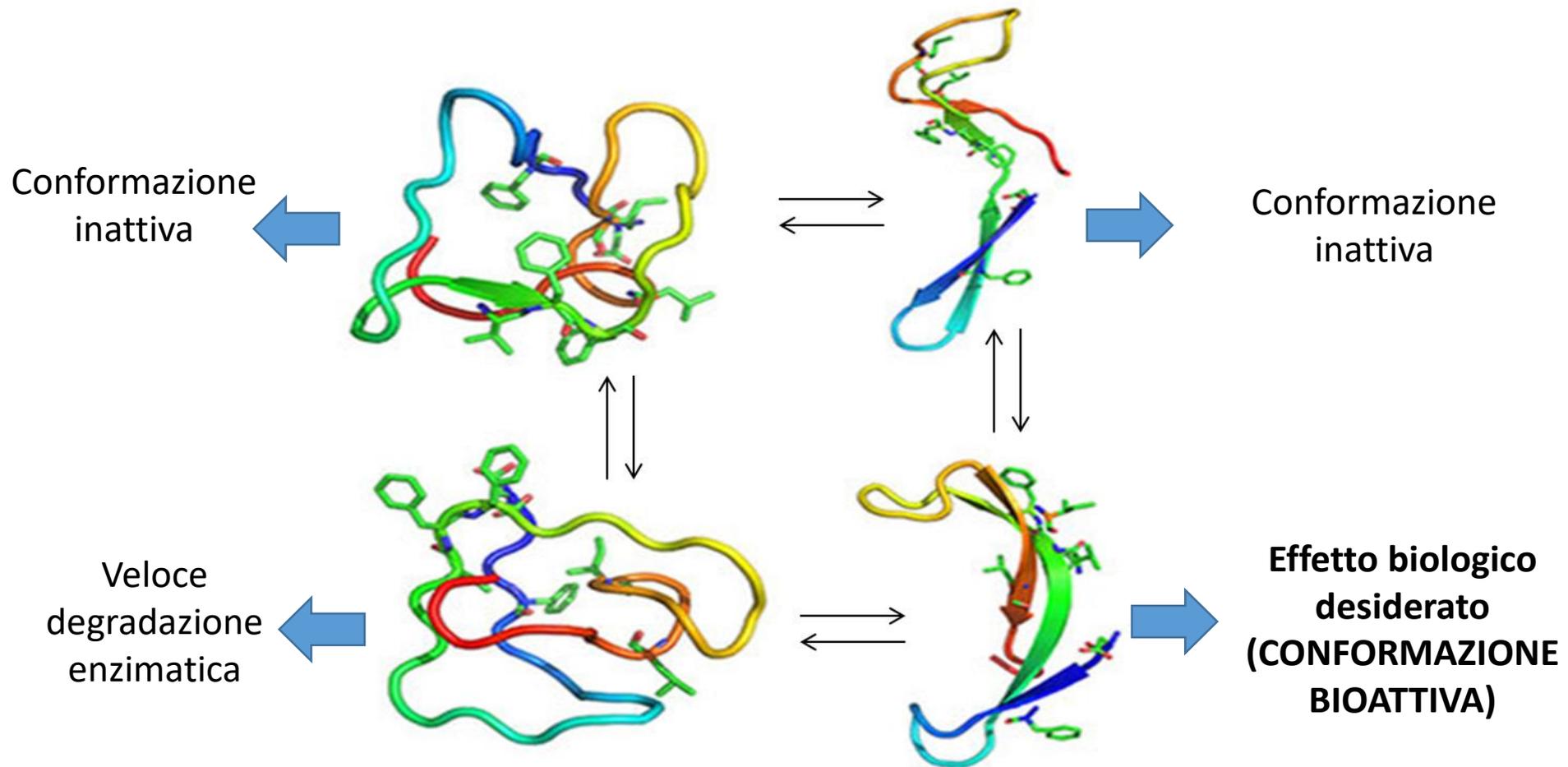
Struttura secondaria: l'organizzazione stabile degli amminoacidi in motivi strutturali ricorrenti

Struttura terziaria: il ripiegamento di un polipeptide in una particolare forma tridimensionale

Struttura quaternaria: la relazione strutturale delle diverse subunità (catene polipeptidiche distinte), se presenti

IN QUANTI MODI PUÒ FOLDARE UN FARMACO PEPTIDICO?

Generalmente peptidi di piccole/medie dimensioni (< 30 aa) sono molto flessibili e non strutturati. Questi esistono in una varietà di conformazioni in equilibrio dinamico tra loro.



**PEPTIDI E PROTEINE TERAPEUTICHE:
PROBLEMATICHE LEGATE ALLA LORO
FARMACOCINETICA**

ASSORBIMENTO

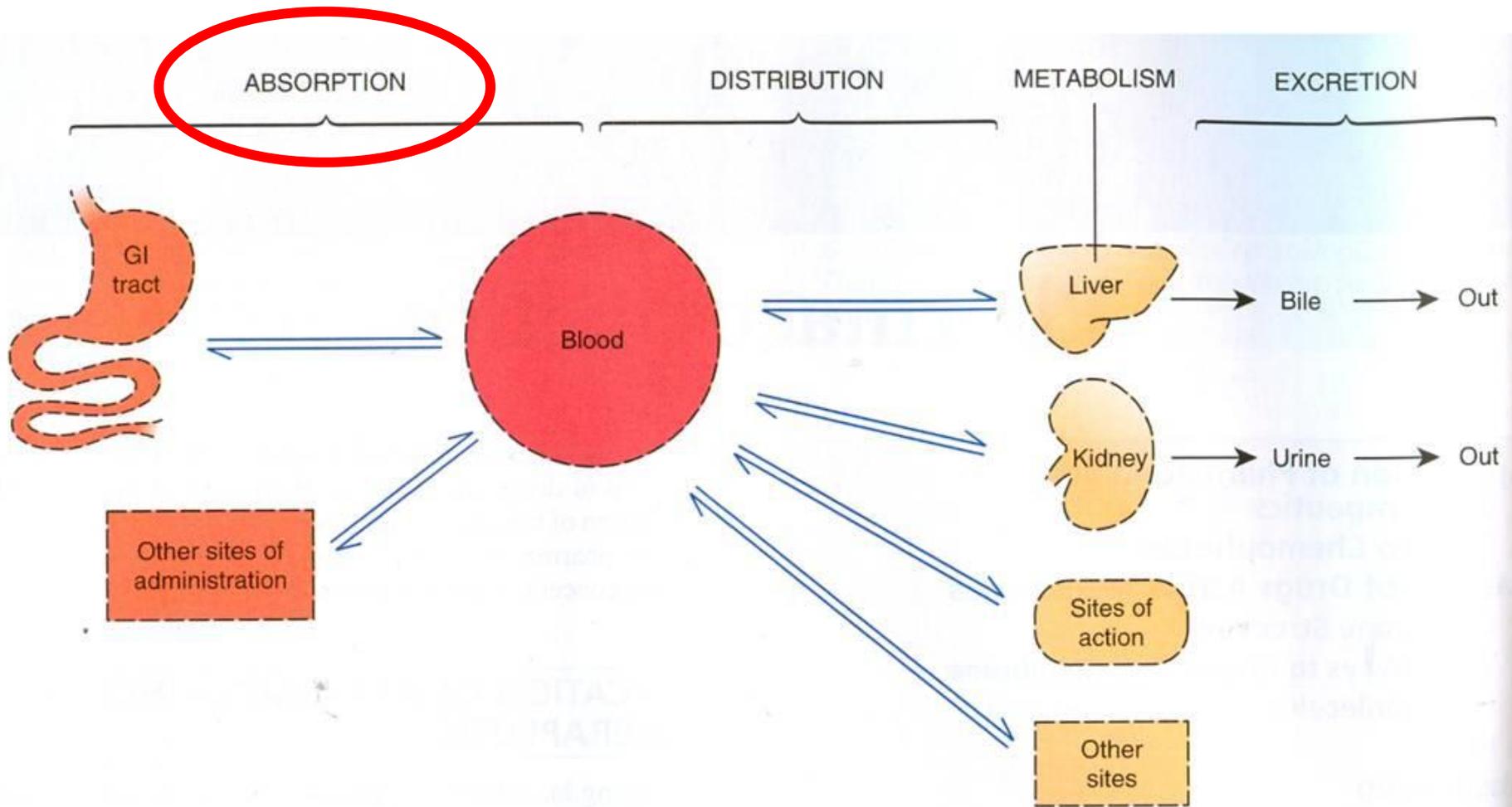
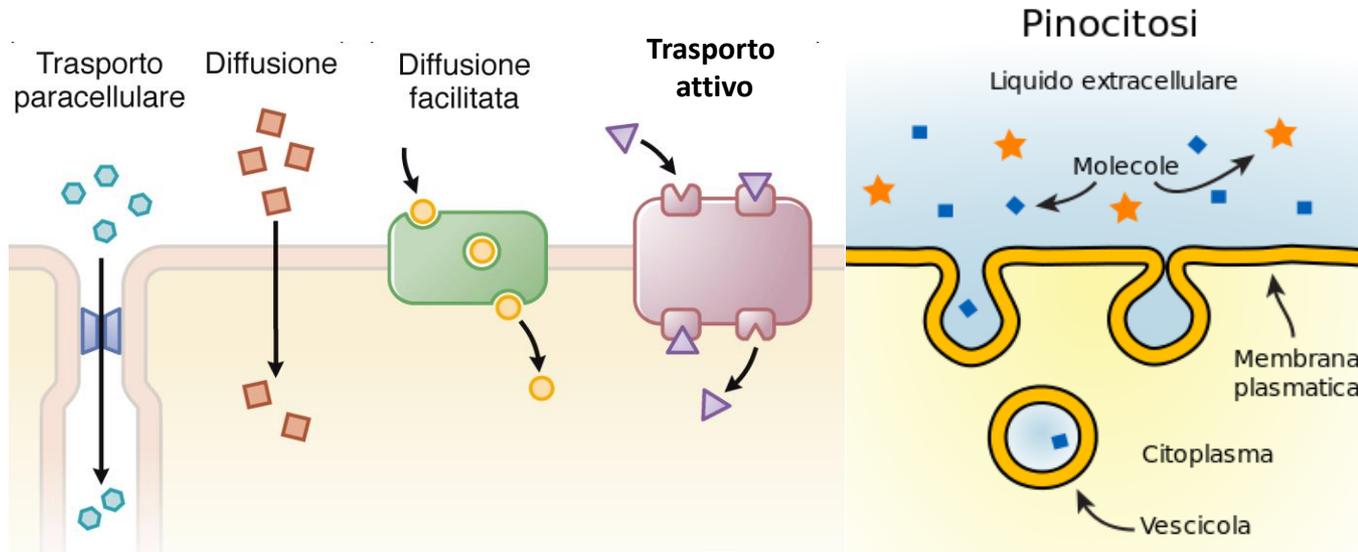


Figure 4-1 ■ The four basic pharmacokinetic processes. Dotted lines represent membranes that must be crossed as drugs move throughout the body.

ASSORBIMENTO DI FARMACI PEPTIDICI/PROTEICI



- Barriere fisiche epiteliali
- Barriere metaboliche (enzimi sulla superficie degli epiteli)

LIMITE DI DIMENSIONE E IDROFILIA PER I FARMACI PEPTIDICI /PROTEICI

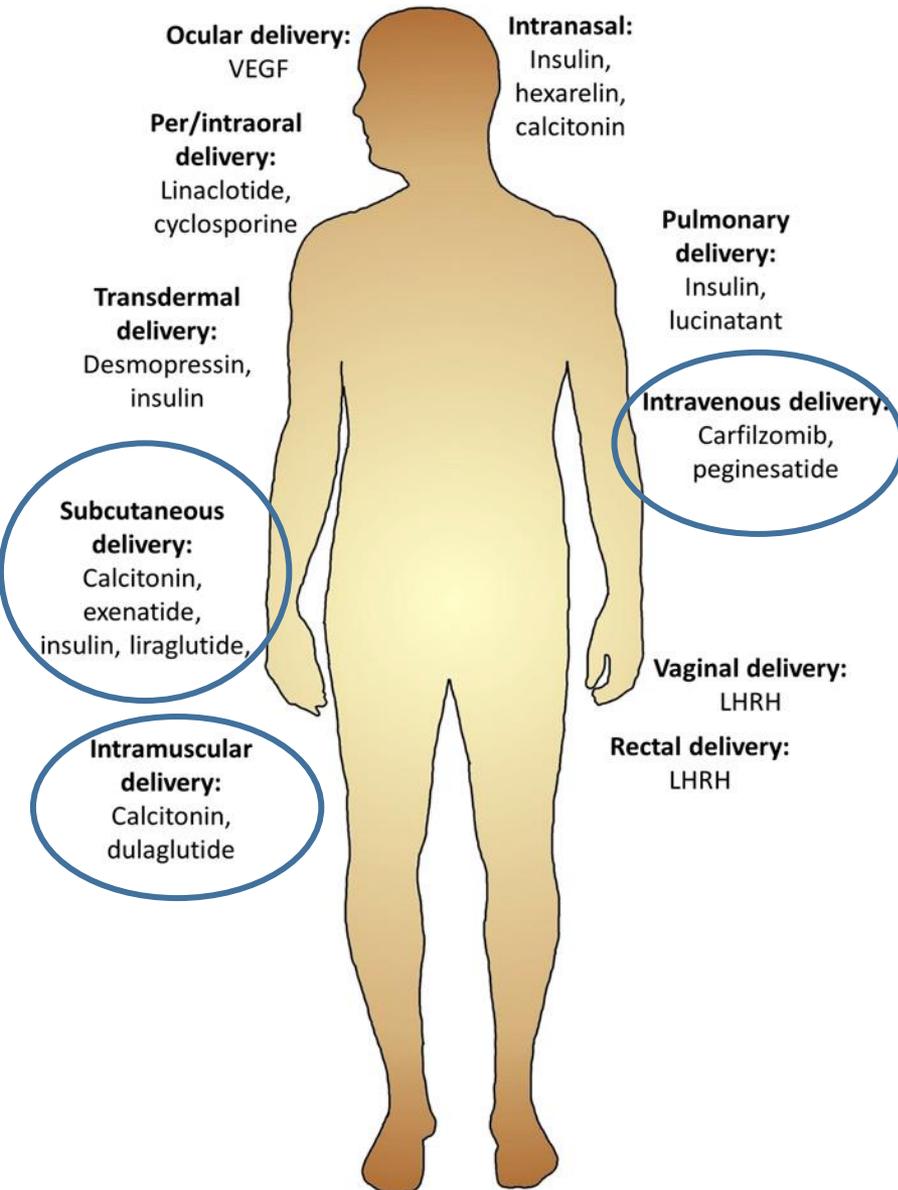
Diffusione passiva (-----): limite idrofilia

Assorbimento paracellulare (++++): limite dimensione

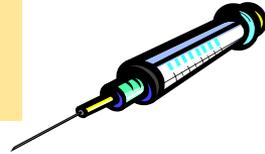
Fagocitosi (+)

Trasporto attivo (+)

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DI PEPTIDI



La via parenterale è quella di elezione per peptidi e proteine terapeutiche



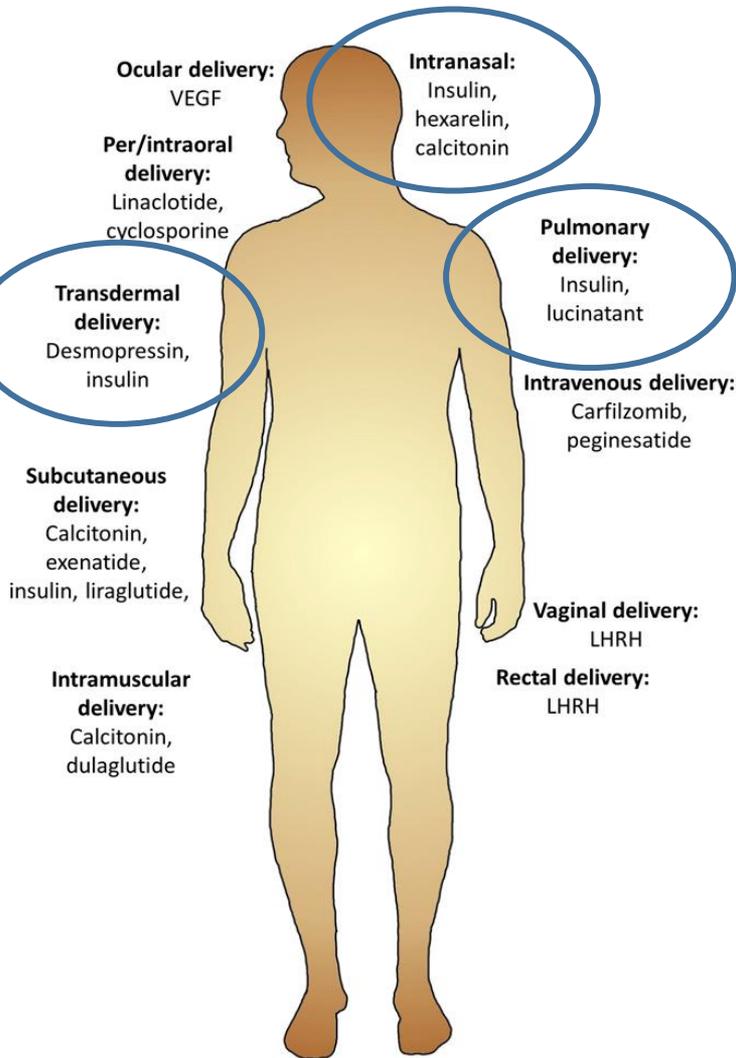
Via parenterale che comprende:

- ENDOVENOSA
- INTRAMUSCOLARE
- SOTTOCUTANEA

In particolare la sottocutanea:

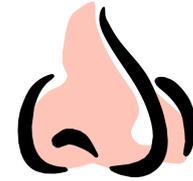
- è quella più impiegata per i peptidi perché più sicura rispetto all'endovenosa;
- Il volume di iniezione e la profondità di iniezione influenzano l'assorbimento del peptide.
- Inoltre la prolungata residenza nel sito d'iniezione aumenta l'esposizione a reazioni di degradazione (es. "insulino-resistenza" dovuta ad alte concentrazioni di peptidasi tissutali).

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DI PEPTIDI



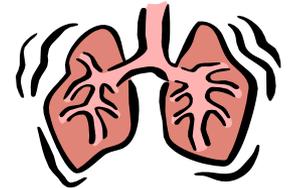
Via transdermica:

- barriera fisica dello strato corneo;
- barriera enzimatica di epidermide e derma.



Via intranasale:

- consente l'assorbimento di peptidi ad alto peso molecolare (> 2KDa);
- no metabolismo di primo passaggio epatico
- il muco tuttavia costituisce barriera fisica ed elettrostatica (carico negativamente).



Via polmonare:

- barriere epiteliali più sottili,
- ampia superficie esposta (100 m²),
- ricca vascolarizzazione,
- assenza metabolismo epatico,
- presenza di antiproteasi (l'alfa-1-antitripsina è una glicoproteina che costituisce il più importante sistema di difesa delle vie respiratorie inferiori contro i danni causati da queste proteasi sulle pareti degli alveoli).

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DI PEPTIDI

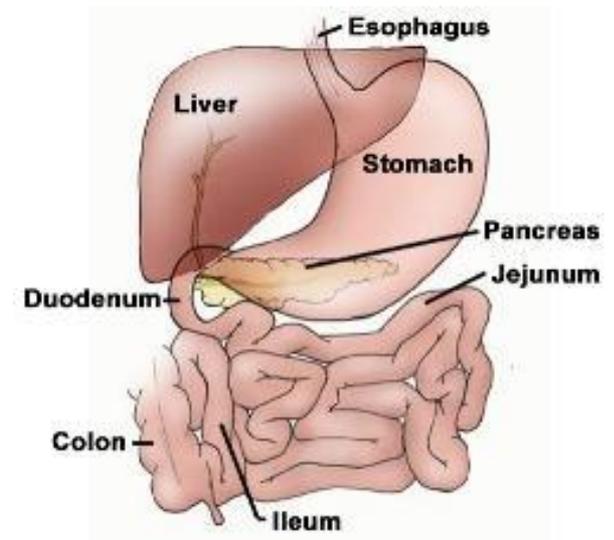
LA VIA ORALE CONTROINDICATA a causa di:

ELEVATA DEGRADAZIONE

- pH gastrico
- Endopeptidasi presenti a livello intestinale (pepsina, tripsina, chimotripsina, elastasi)
- Esopeptidasi (carbossipeptidasi A e B)
- Degradazione da parte della flora batterica

SCARSO ASSORBIMENTO

- Molecole di grande dimensioni
- Assenza di meccanismi di trasporto attivo
- Adsorbimento su cibi non digeribili



DISTRIBUZIONE

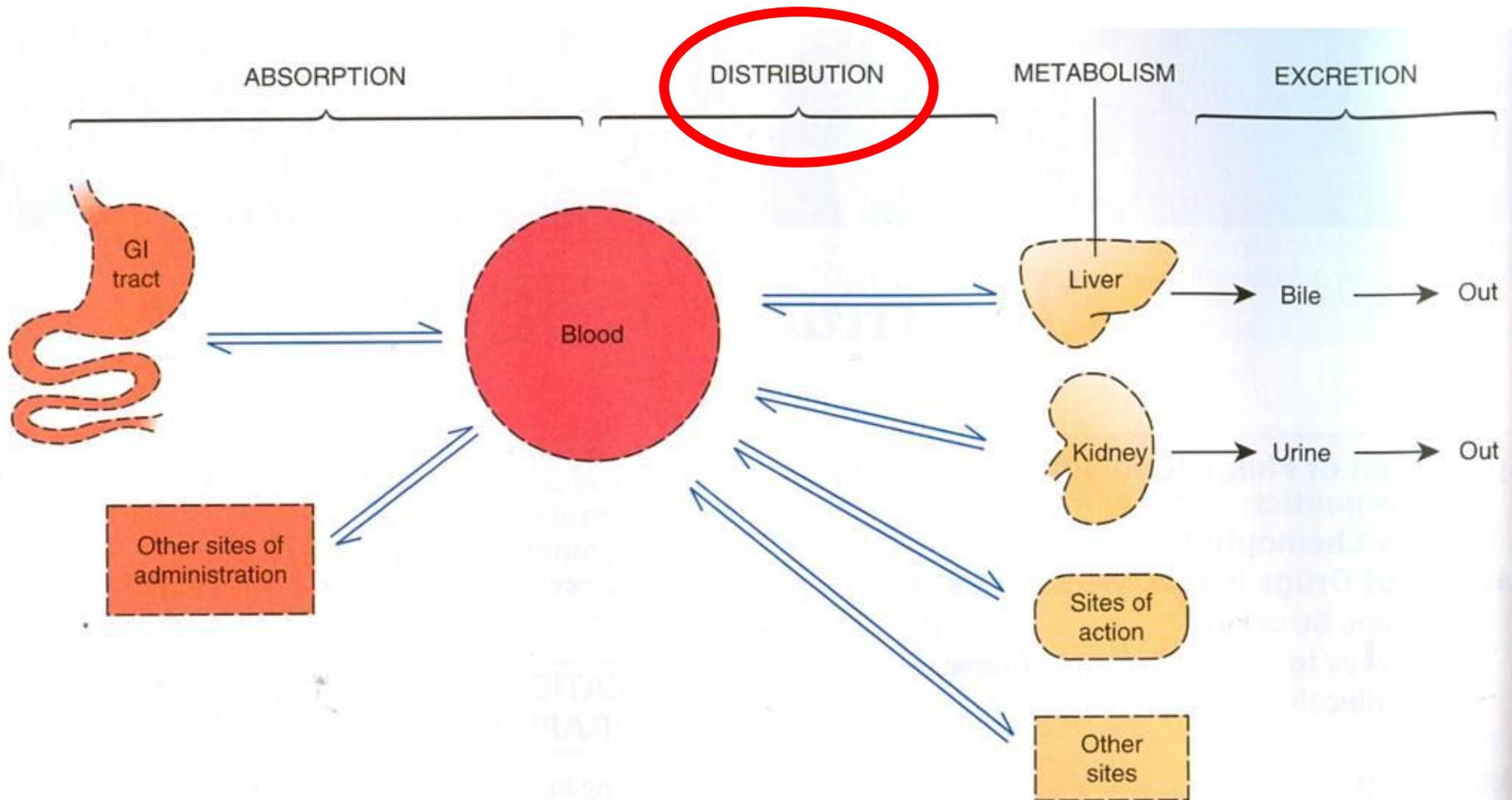


Figure 4-1 ■ The four basic pharmacokinetic processes. Dotted lines represent membranes that must be crossed as drugs move throughout the body.

DISTRIBUZIONE DI FARMACI PEPTIDICI NELL'ORGANISMO

- I peptidi di ridotte dimensioni (<500 Da) sono distribuiti principalmente per diffusione. Questo può anche verificarsi per proteine più grandi (0,5-10 kDa), sebbene il processo sia più lento e avvenga soprattutto attraverso i nanopori delle pareti capillari. Ne consegue che **il volume di distribuzione è relativamente piccolo**.
- Inoltre, **il legame di peptidi alle proteine plasmatiche interferisce in maniera importante con il processo di distribuzione** (65% di octreotide e 98% di liraglutide si legano alle proteine plasmatiche).
- A differenza dei farmaci sintetici, per i quali lo studio della biodistribuzione è necessario per **evitare l'accumulo di metaboliti tossici** in particolari tessuti, la biodistribuzione di proteine terapeutiche indica solo l'avvenuta distribuzione del farmaco in un particolare tessuto, dato che gli aminoacidi della proteina possono essere riutilizzati.

ELIMINAZIONE

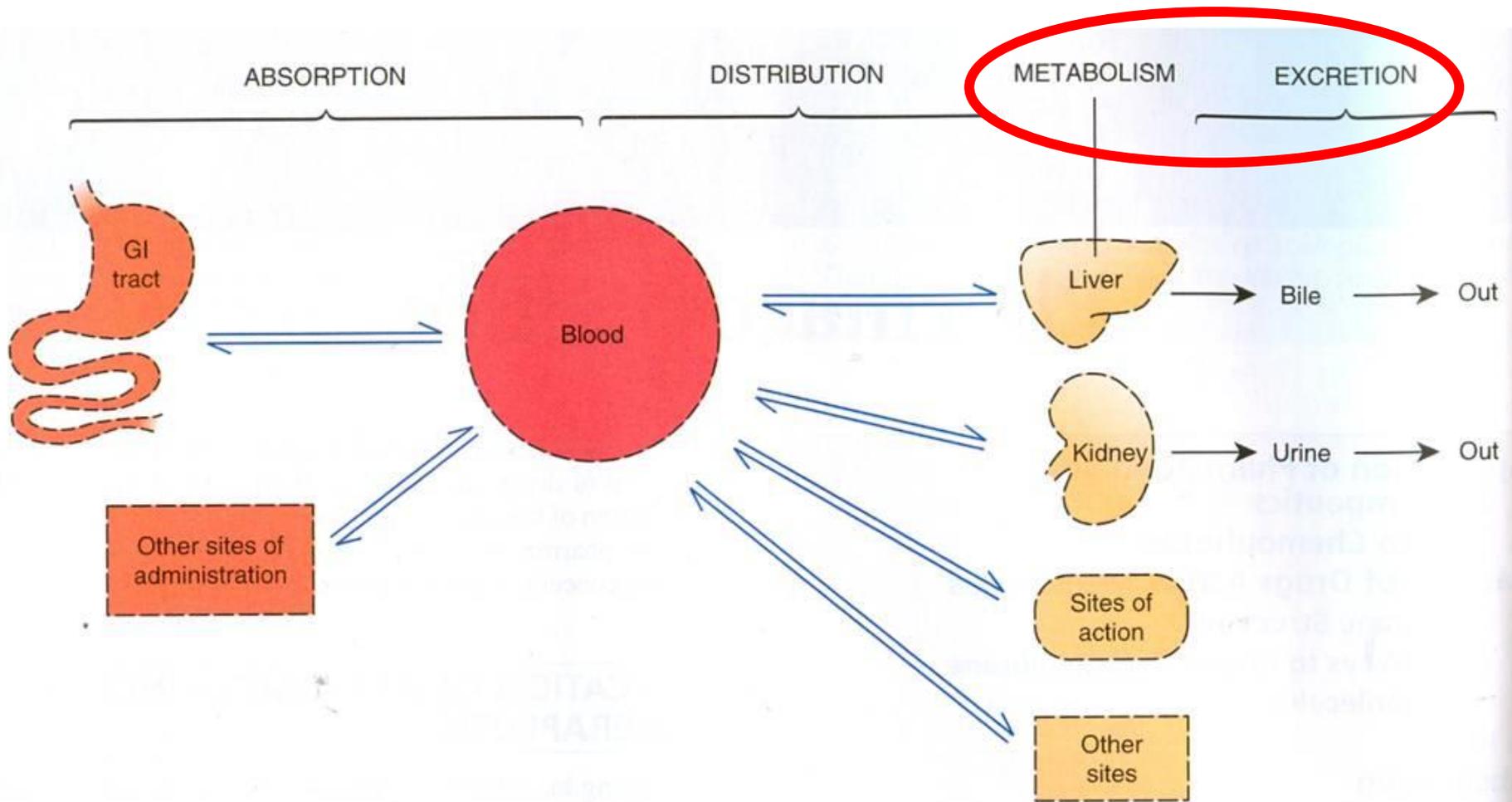


Figure 4-1 ■ The four basic pharmacokinetic processes. Dotted lines represent membranes that must be crossed as drugs move throughout the body.

ELIMINAZIONE DI FARMACI PEPTIDICI/PROTEICI

1. **PROTEOLISI**

Richiede in genere pochi minuti, il che spiega la loro breve emivita e gli effetti terapeutici limitati nel tempo. Le peptidasi (eso ed endo) sono ubiquitarie ma la maggior parte del processo avviene in sangue, fegato, reni, e piccolo intestino. Possono essere di membrana o solubili (sangue). Porta alla formazione di amminoacidi che vengono riutilizzati.

2. **METABOLISMO EPATICO**

Non è la principale via di eliminazione ma contribuisce in caso di piccoli peptidi (bortezomib) o in caso di peptidi assunti per via orale (ciclosporina).

3. **ESCREZIONE E METABOLISMO RENALE**

E' rilevante solo in peptidi modificati che resistono alle peptidasi (exenatide)

CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DI FARMACI PEPTIDICI

SCARSO ASSORBIMENTO



BASSA BIODISPONIBILITÀ

La biodisponibilità descrive la frazione di farmaco somministrato che raggiunge inalterato la circolazione sistemica rispetto al totale somministrato.

METABOLISMO VELOCE



SCARSA EMIVITA PLASMATICA

Per emivita plasmatica si indica il tempo richiesto per ridurre del 50% la quantità di un farmaco nel plasma.

STRATEGIE PER MIGLIORARE LE CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DI FARMACI PEPTIDICI

1) STRATEGIE FORMULATIVE PER LA SOMMINISTRAZIONE PARENTERALE

SISTEMI DI RILASCIO CONTROLLATO

- Sistemi depot parenterali
- Dispositivi impiantabili
- Sistemi lipidici per il delivery di proteine (liposomi)

2) STRATEGIE FORMULATIVE PER INCREMENTARE IL DELIVERY PER VIA ORALE

- Associazione con molecole che possano inibire la degradazione
- Associazione con molecole che possano incrementare l'assorbimento

3) MODIFICAZIONI CHIMICHE

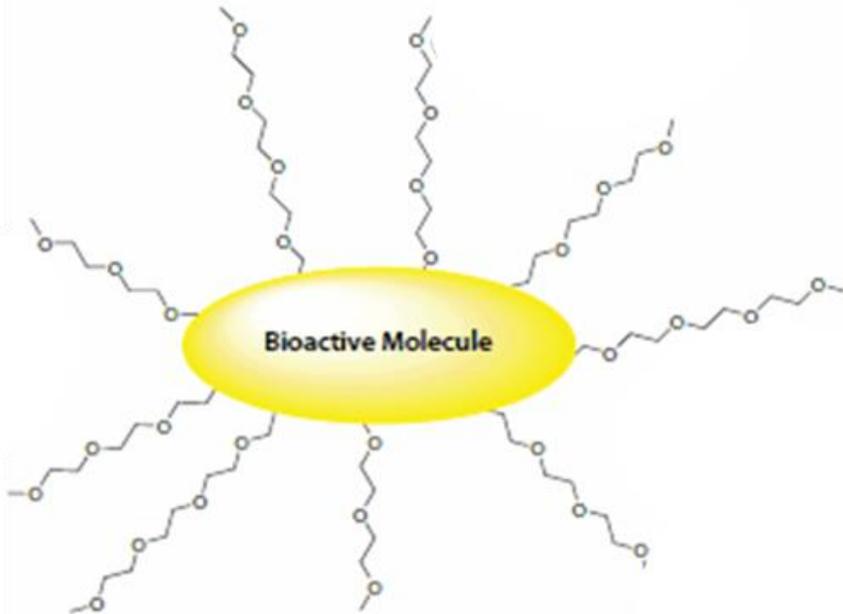
DERIVATIZZAZIONE/CONIUGAZIONE

- Coniugazione con cell penetrating peptides
- PEGilazione
- Coniugazione con il frammento Fc di una immunoglobulina G
- Coniugazione con Albumina

PEPTIDOMIMETICI

AUMENTO SOLUBILITÀ IN ACQUA

La porzione idrofila può incorporare un elevato numero di molecole di acqua .



RIDOTTA ELIMINAZIONE RENALE

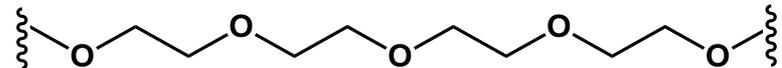
La proteina derivatizzata ha una maggiore dimensione che ostacola la filtrazione glomerulare.

RIDOTTA IMMUNOGENICITÀ

La flessibilità della porzione idrofila può coprire i determinanti antigenici della proteina.

Il glicole polietilenico (PEG)

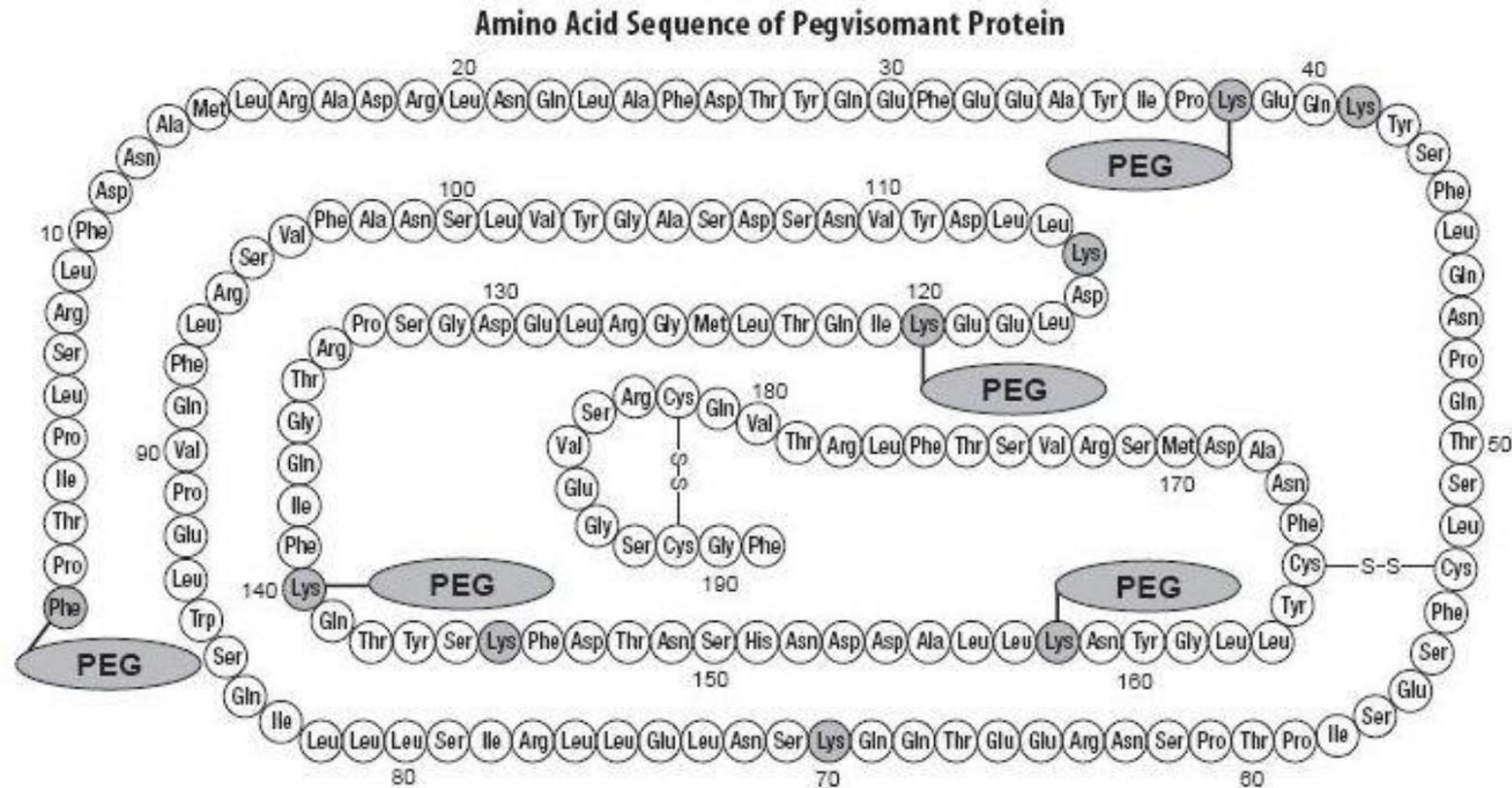
o **poliossietilene (POE)** è un polimero preparato per polimerizzazione dell'ossido di etilene.



AUMENTO DELLA RESISTENZA METABOLICA

Le catene di PEG costituiscono uno scudo protettivo nei confronti degli enzimi proteolitici.

ESEMPI DI PROTEINE TERAPEUTICHE PEGILATE IN TERAPIA



PEGVISOMANT (SOMAVERT)

È una proteina contenente 191 residui amminoacidici legata covalentemente a diversi polimeri di polietilene glicole. Progettato per **bloccare il recettore dell'ormone della crescita**. E' prodotto utilizzando batteri E. coli geneticamente modificati.

PEPTIDOMIMETICI: DEFINIZIONE

Peptidi **modificati chimicamente** con caratteristiche strutturali analoghe a quelle dei peptidi naturali ma con migliori proprietà farmacocinetiche tra cui un'umentata stabilità in vivo per una **MAGGIORE RESISTENZA ALLE PEPTIDASI**



Alcune altre proprietà, come la selettività recettoriale, possono essere notevolmente migliorate rispetto al peptide di riferimento.



STRATEGIE CHIMICHE

1. **Restrizioni conformazionali**
2. **Modifiche della catena laterale degli amminoacidi**
3. **Modificare il backbone e in particolare il legame ammidico**

PEPTIDI/PEPTIDOMIMETICI CON IMPIEGO NEL TRATTAMENTO DI VARIE FORME DI CANCRO

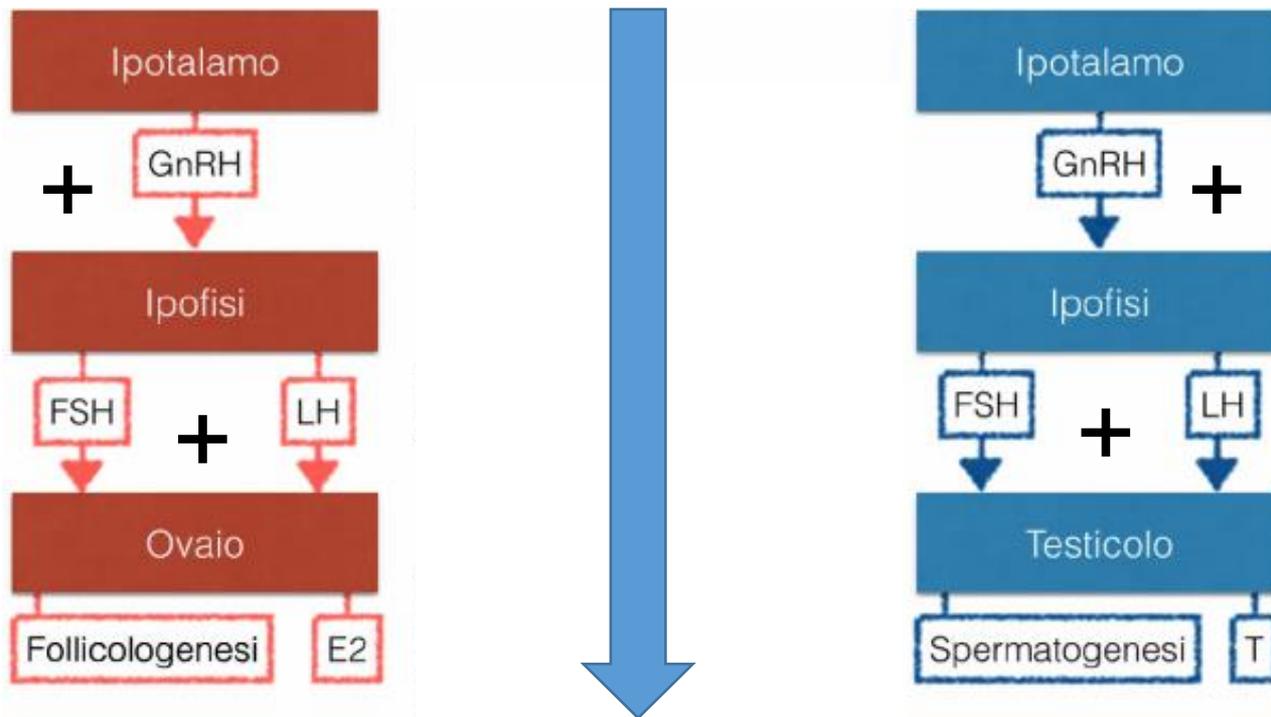
ANALOGHI SINTETICI DEL GnRH

ANALOGHI SINTETICI DELLA SOMATOSTATINA

INIBITORI DEL PROTEASOMA

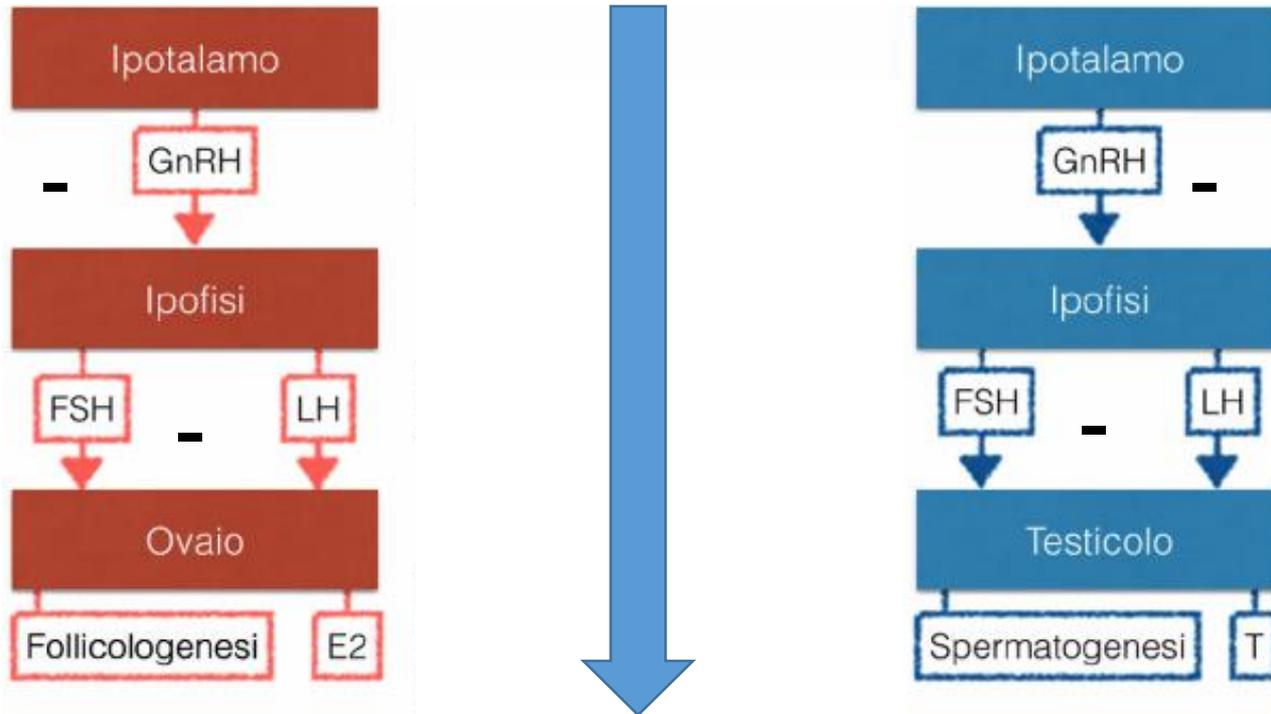
ORMONE DI RILASCIO DELLE GONADOTROPINE GnRH

A dosi fisiologiche intermittenti



Induzione di ovulazione e spermatogenesi
Rilascio di ormoni estrogeni e testosterone

ANALOGHI SINTETICI DEL GnRH

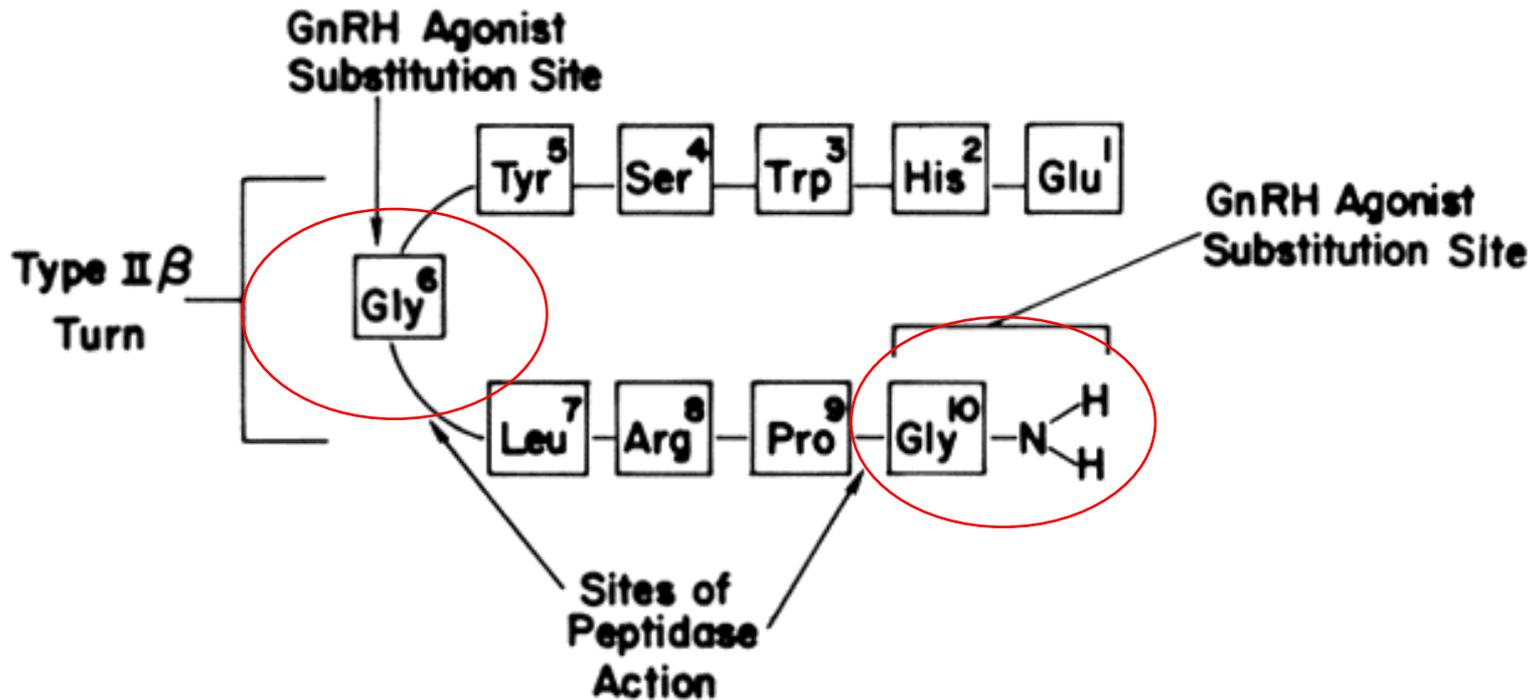


Inibizione di ovulazione e spermatogenesi
Inibizione del rilascio di ormoni estrogeni e testosterone

IMPIEGHI TERAPEUTICHE ANALOGHI SINTETICI DEL GnRH

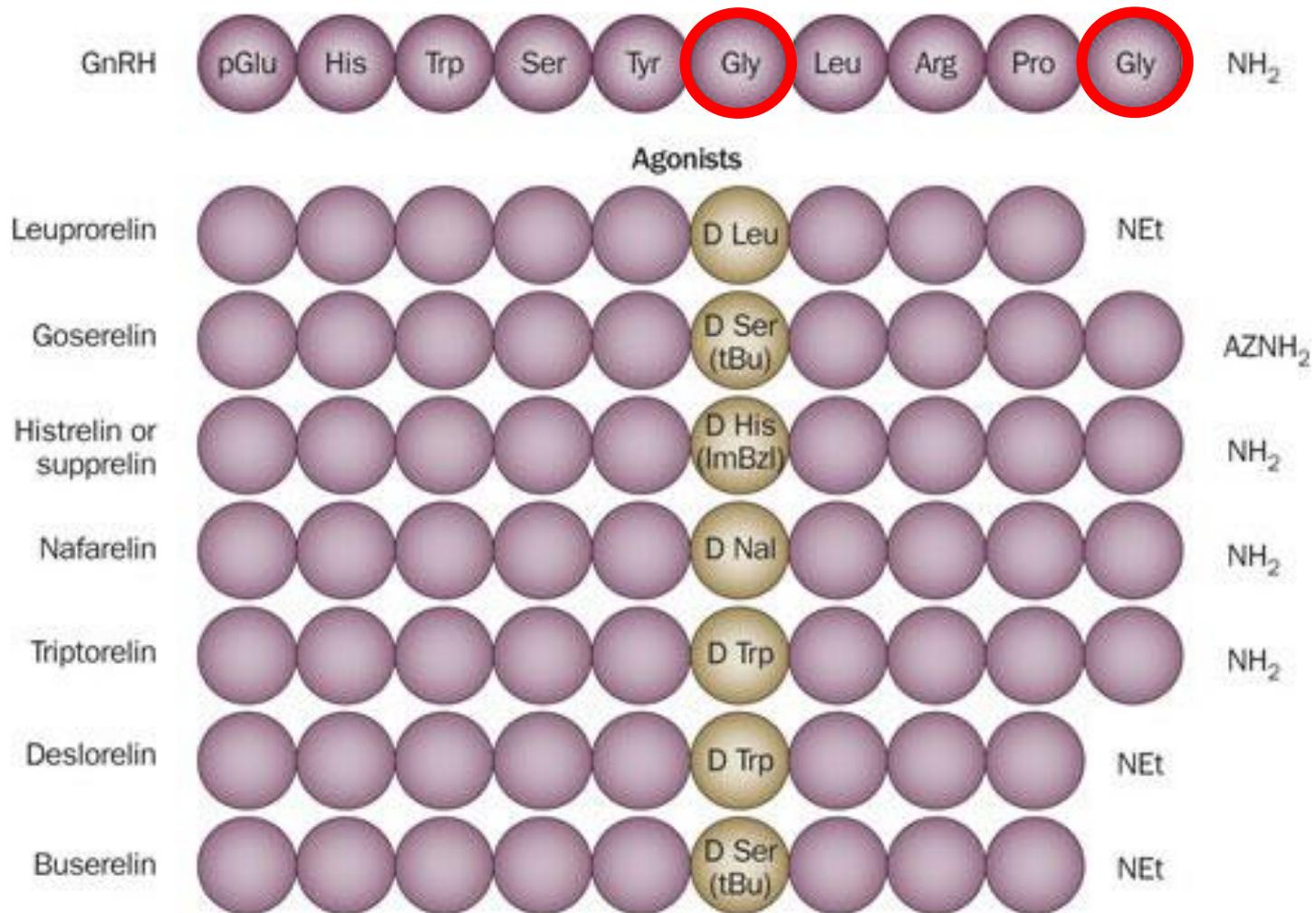
- Tumori ormono-dipendenti (CARCINOMA PROSTATICO E MAMMARIO)
- Tecniche di riproduzione assistita
- Pubertà precoce
- Endometriosi
- Irsutismo
- L'induzione dell'assottigliamento dell'endometrio prima di isterectomie dovute a grave sanguinamento mestruale (MENORRAGIA)

ORMONE DI RILASCIO DELLE GONADOTROPINE GnRH



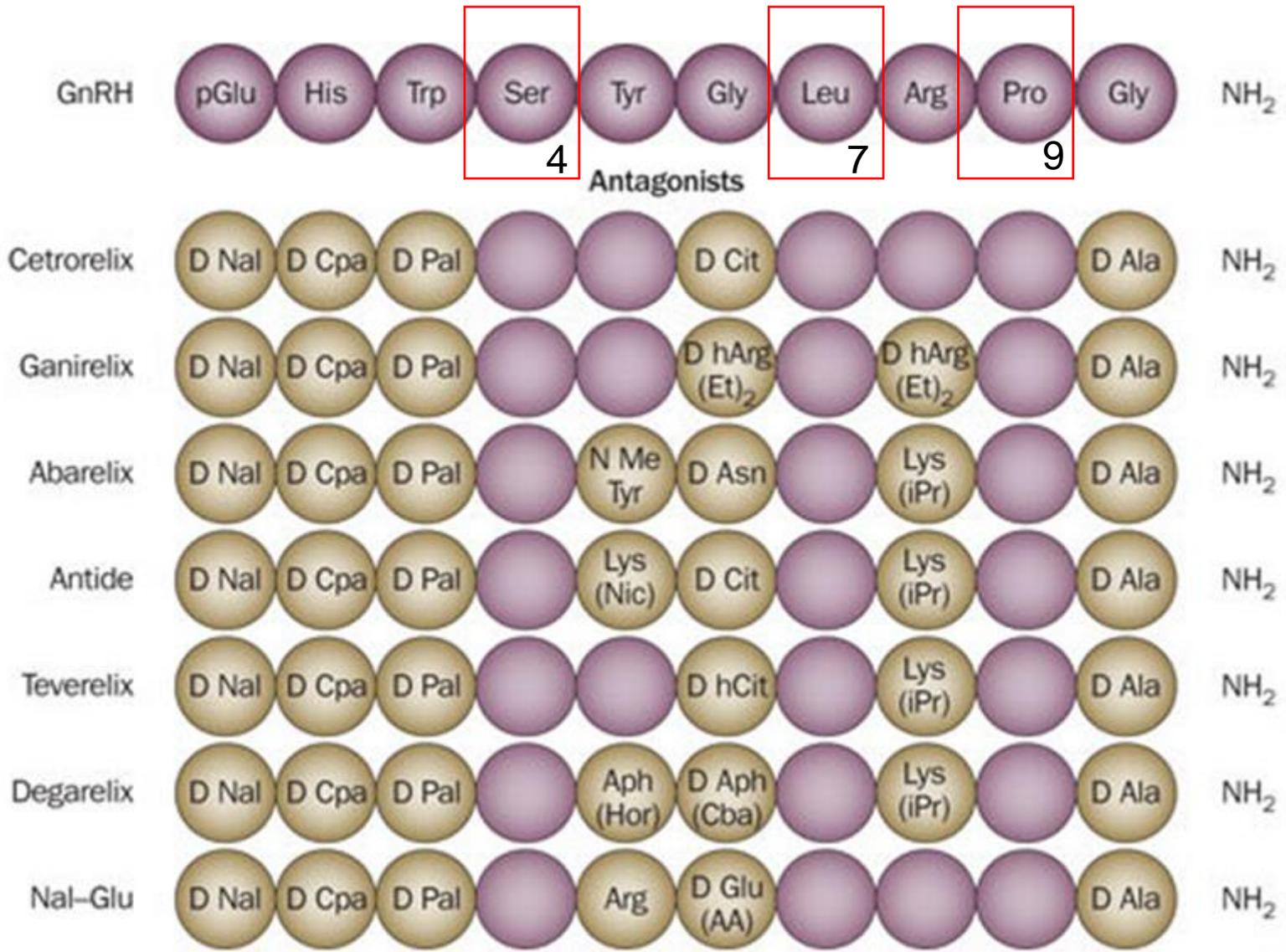
Il GnRH ha scarsa emivita plasmatica (2-5 min) e non può essere impiegato in terapia. Sono stati quindi progettati degli analoghi detti superagonisti che presentano maggiore attività ed emivita plasmatica.

ANALOGHI SINTETICI DEL GnRH superagonisti

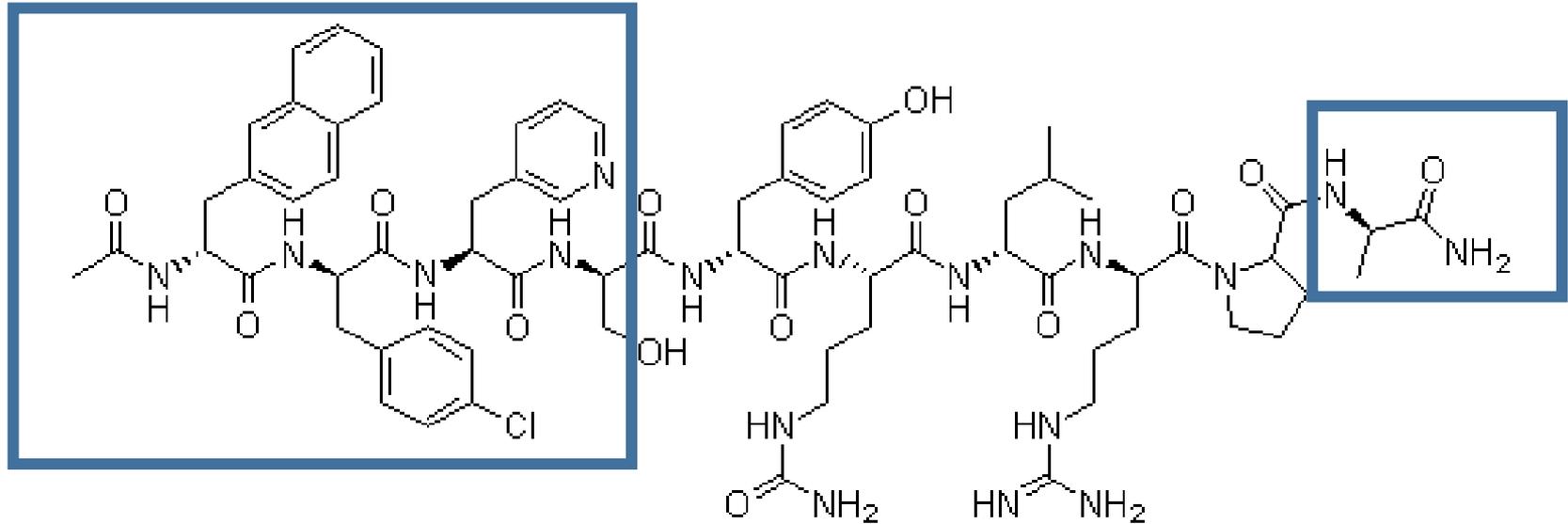


Tutti questi derivati presentano D-amminoacidi idrofobici in posizione 6 combinati o meno a diverse modifiche dell'estremità C terminale

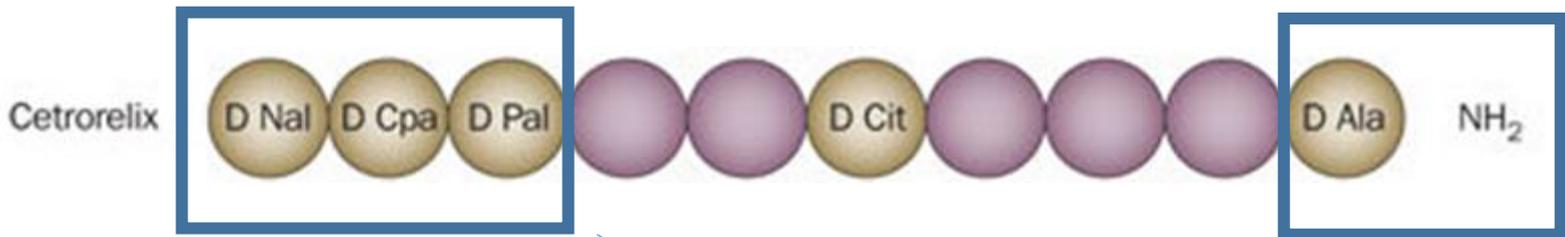
ANALOGHI SINTETICI DEL GnRH antagonisti



CETRORELIX

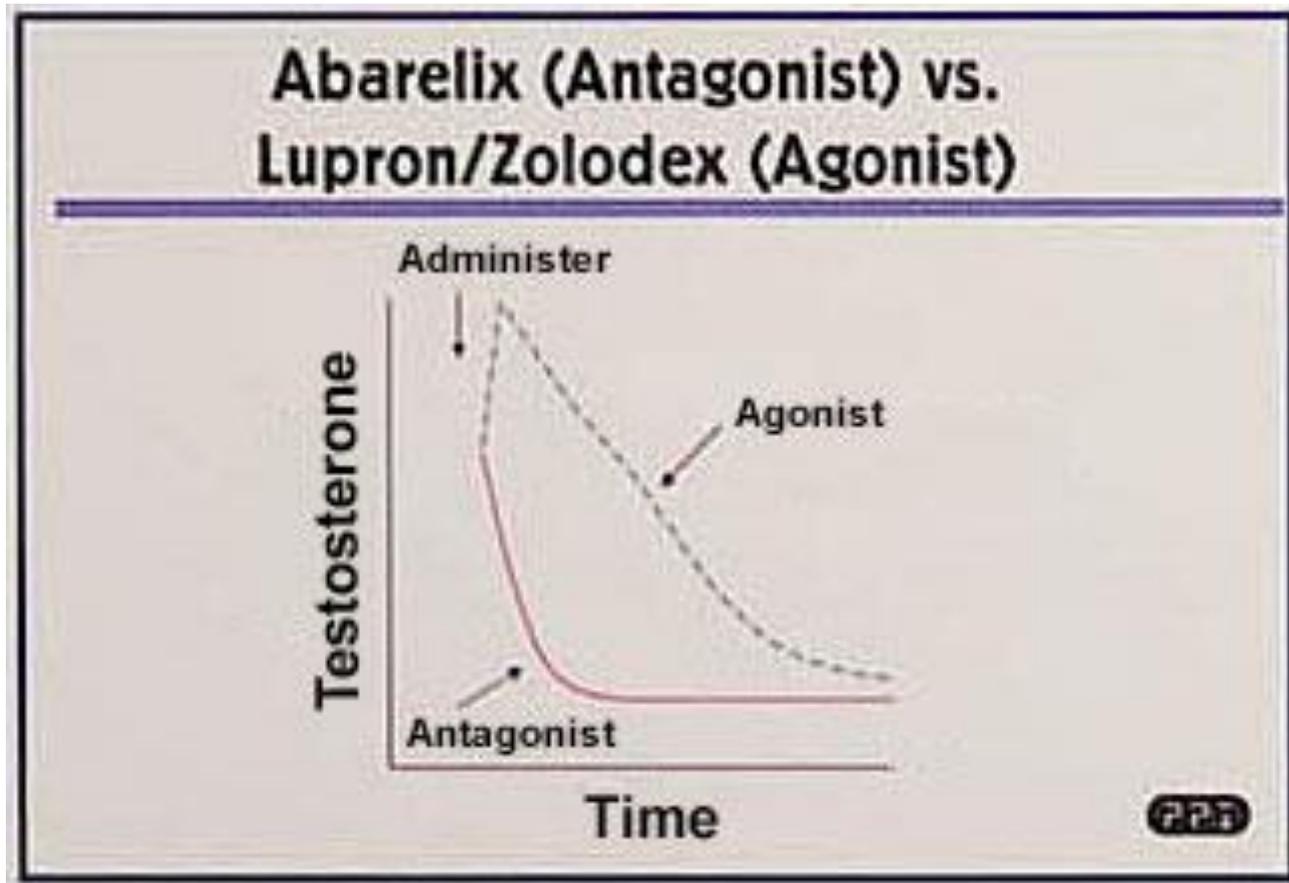


Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH₂



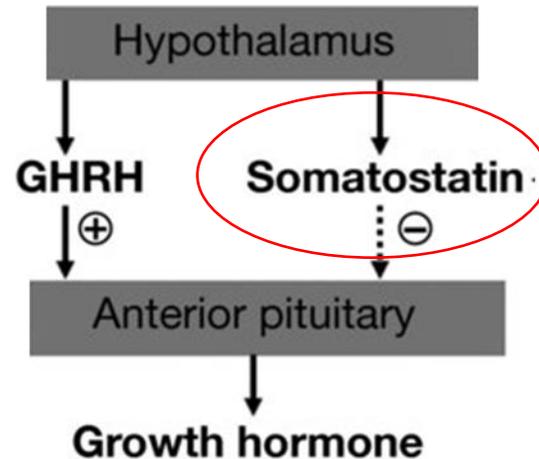
Antagonismo

ANALOGHI SINTETICI DEL GnRH antagonisti



Gli antagonisti hanno il vantaggio di non aumentare inizialmente i livelli di FSH e LH

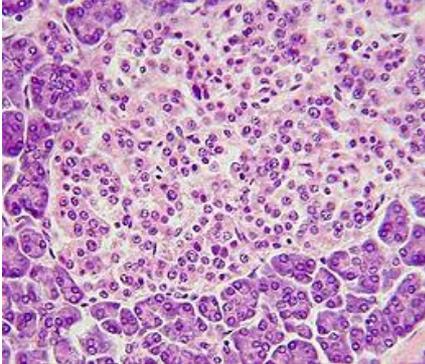
SOMATOSTATINA



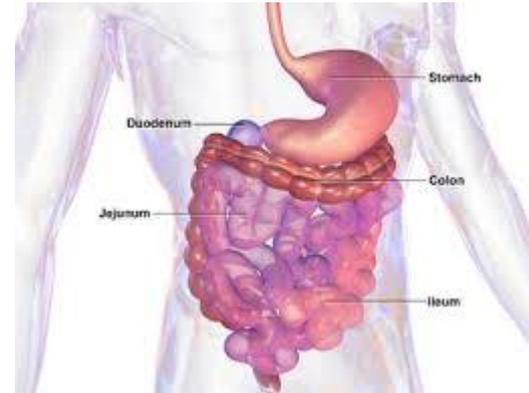
Un' eccessiva produzione di GH come in caso di tumori ipofisari causa **acromegalia**, una forma di **gigantismo**.

Viceversa una scarsa produzione di GH può causare **nanismo**.

SOMATOSTATINA



È prodotta anche da pancreas e tratto GI dove mantiene la sua funzione inibitoria



Cellule δ delle **isole di Langerhans**



Insulina
Glucagone

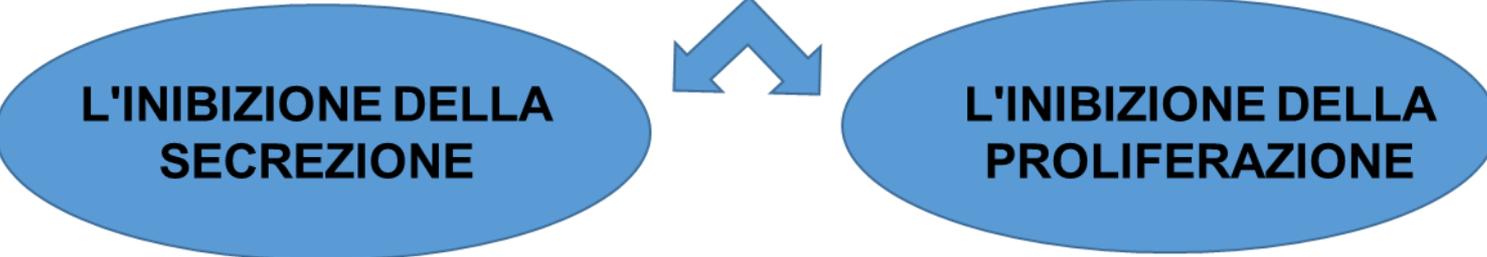


Gastrina
Acidi gastrici
Pepsina
Colecistochinica
Secretina
Motilina
Peptide vasoattivo intestinale

RECETTORI DELLA SOMATOSTATINA E CANCRO

In particolare i **TUMORI NEUROENDOCRINI (NET)** sono caratterizzati da un'elevata espressione dei recettori per la somatostatina sulla superficie cellulare. I NET colpiscono le cellule del sistema neuroendocrino diffuso, specializzate nella produzione di ormoni e di neuropeptidi specifici, la cui iperproduzione può rendersi responsabile di sindromi cliniche caratteristiche. Circa il 60-70% dei NET si presenta a livello del tratto gastro-entero-pancreatico (rispettivamente stomaco, intestino e pancreas) mentre più raramente sono interessati bronchi, polmoni e timo.

Praticamente tutti gli effetti della somatostatina nei diversi tessuti bersaglio possono essere ricondotti a due meccanismi biologici fondamentali

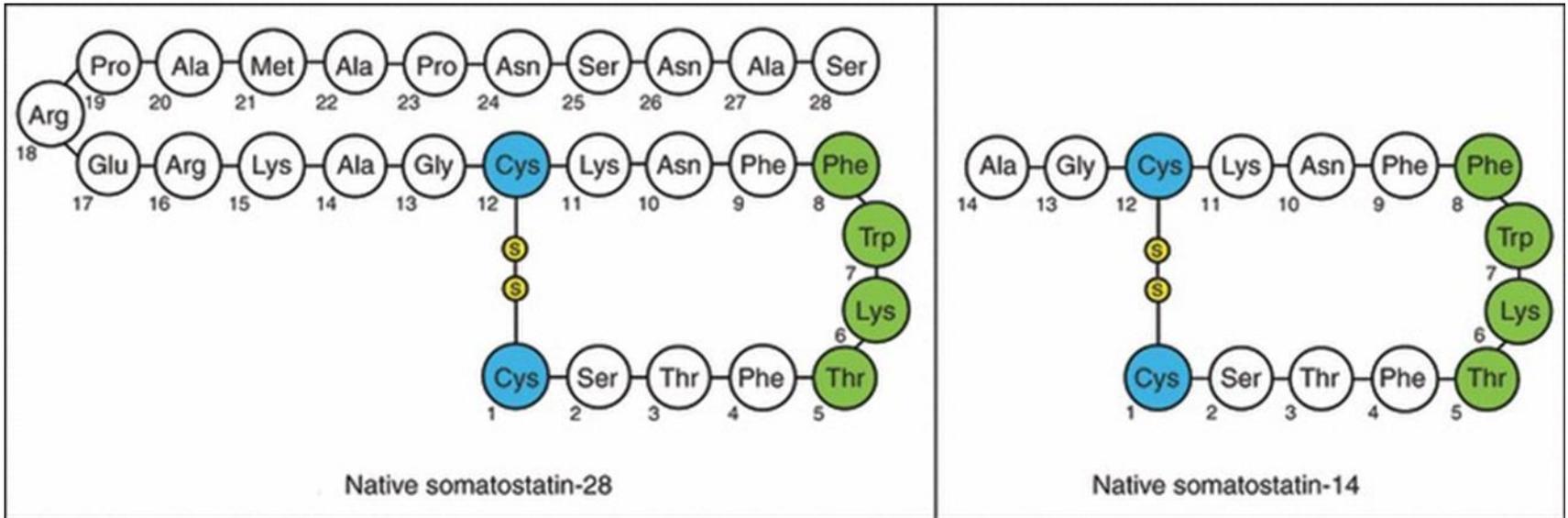


L'INIBIZIONE DELLA
SECREZIONE

L'INIBIZIONE DELLA
PROLIFERAZIONE

EFFETTO CITOSTATICO
EFFETTO APOPTOTICO
EFFETTO ANTIANGIOGENICO

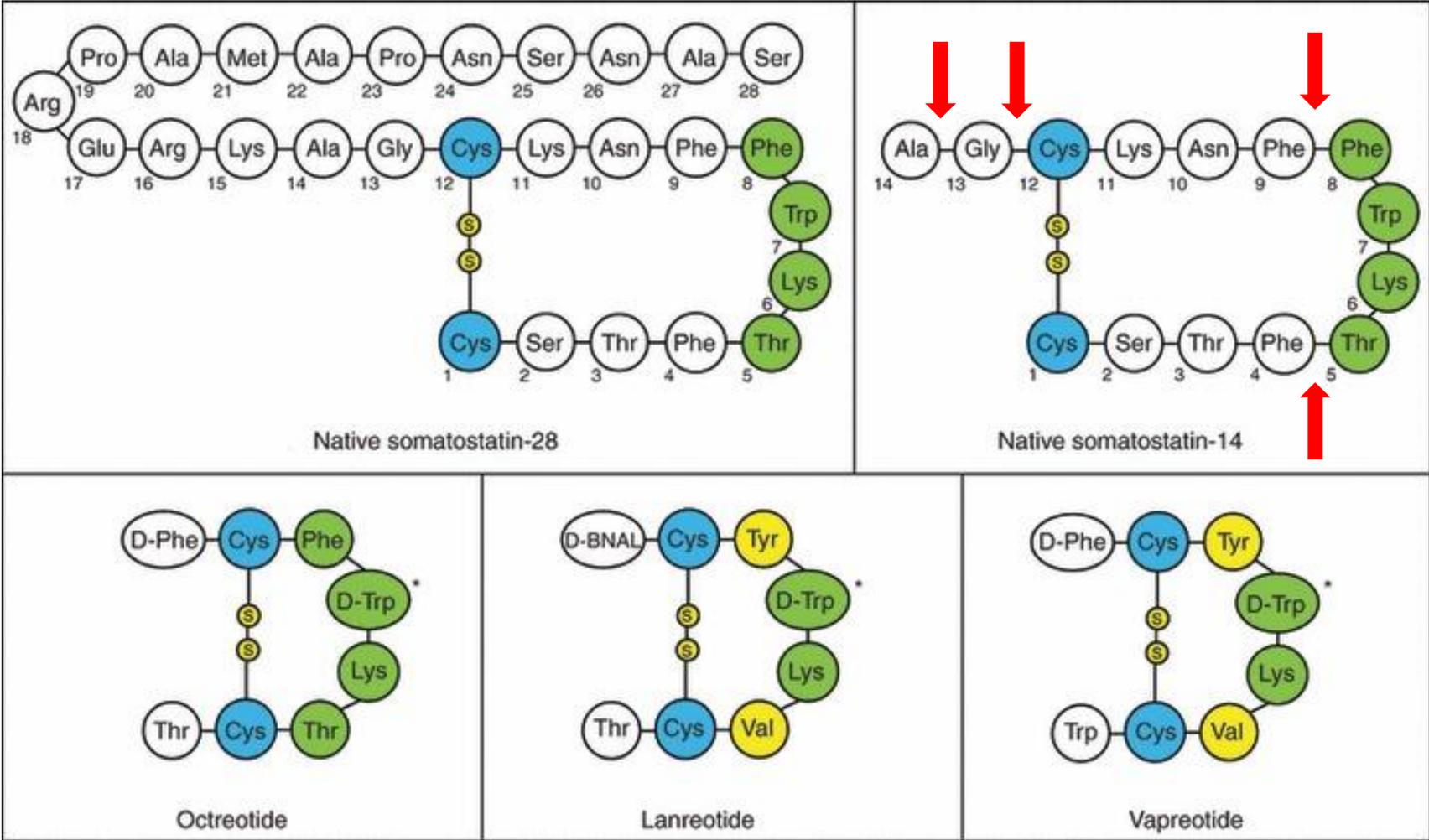
RECETTORI DELLA SOMATOSTATINA



Il sottotipo recettoriale più
espresso da cellule tumorali
umane è **hSSTR2**

ANALOGHI SINTETICI DELLA SOMATOSTATINA

Come tale la somatostatina 14 ha un'emivita di 3 minuti, le frecce indicano i principali siti di degradazione enzimatica



(Sandostatin®)

(Somatuline®)

(Sanvar®)

OCTREOTIDE (SANDOSTATIN)

Utilizzato per iniezione sottocutanea nel **trattamento palliativo di carcinomi metastatici a carico del sistema endocrino, del sistema GI e dei polmoni.**



Usato anche nel trattamento palliativo di tumori secernenti VIP (peptide intestinale vasoattivo, **VIPOMI**). Il **vipoma è una rara neoplasia endocrina del pancreas**, provoca una sindrome caratteristica con il manifestarsi di diarrea acquosa perfusa. Octreotide diminuisce il rilascio di secrezioni dannose da parte delle cellule tumorali intestinali.

Essendo in grado di diminuire la secrezione di GH viene utilizzato in pazienti affetti da **acromegalia**.

È usato nei trattamenti del **sanguinamento acuto da varici esofagee** che si verifica in circa la metà dei pazienti affetti da cirrosi epatica e rappresenta la causa di morte di circa un terzo dei pazienti (azione vasocostrittiva).

La maggior parte dei tumori neuroendocrini (NET) esprimono livelli elevati di SSTRs



TERANOSTICA



Possibilità di impiego di analoghi della somatostatina **radiomarcati da impiegare a scopo diagnostico** in ambito oncologico

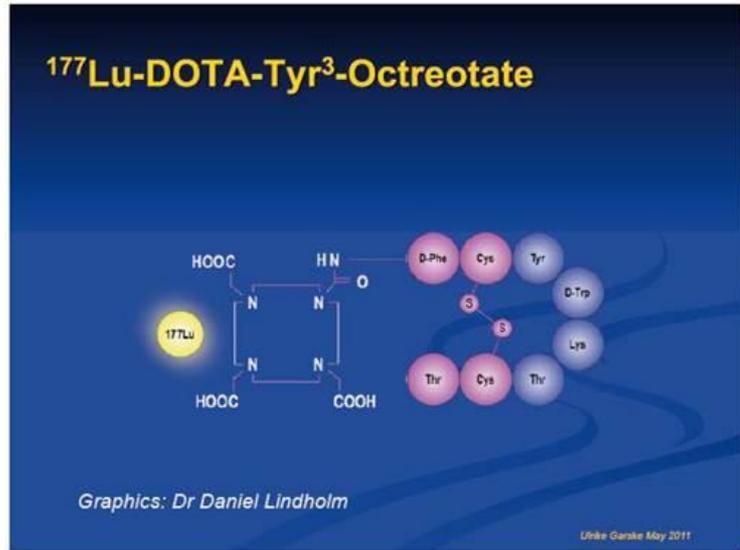
Possibilità di impiego di analoghi della somatostatina **radiomarcati da impiegare a scopo terapeutico** in ambito oncologico



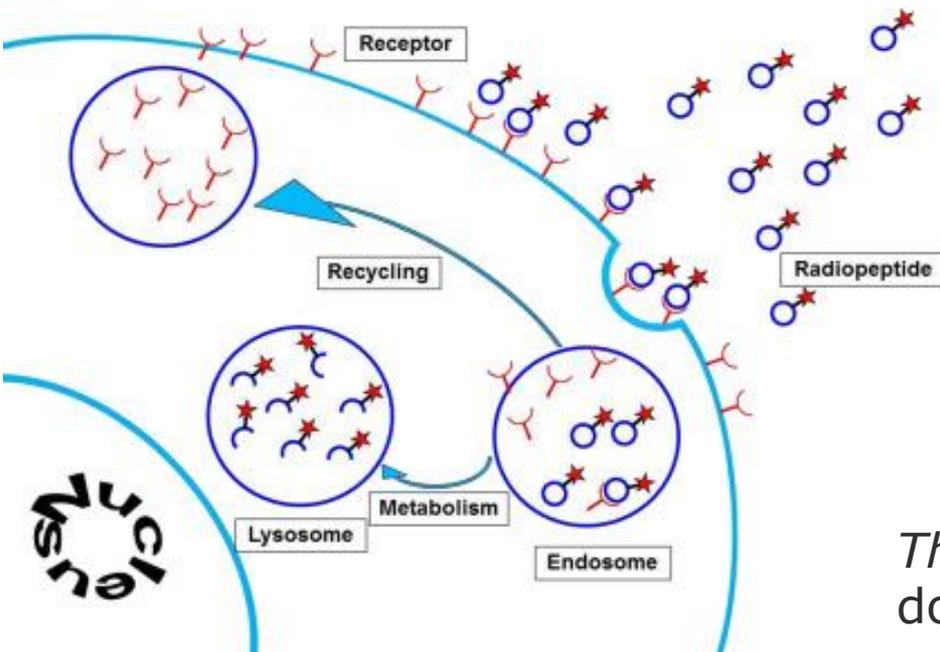
ANALOGHI SINTETICI DELLA SOMATOSTATINA RADIOMARCATI NELLA TERAPIA DEI TUMORI

L'octreotide marcato viene oggi utilizzato nella **terapia peptide/recettore** (*peptide receptor radionuclide therapy*) dei tumori neuroendocrini in caso di neoplasie neuroendocrine diffuse o inoperabili.

L'octreotide in questo caso viene **marcato con isotopi molto più radiotossici** dell'indio-111, quali l'ittrio-90 o lutezio-177, in grado di distruggere selettivamente le cellule neoplastiche.

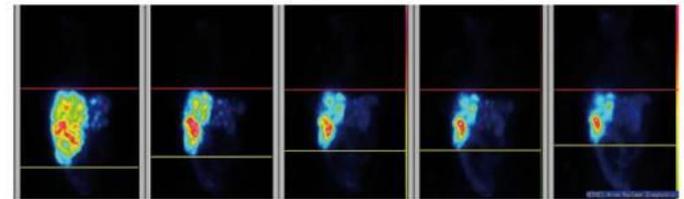


With courtesy from Ulrike Garske



Effect of therapy over time

Feb 09 Apr 09 July 09 Aug 09 Jan 10



With courtesy from Ulrike Garske

Treatment with ^{177}Lu -DOTA, Tyr³-octreotate in a patient with rectal carcinoid demonstrating effect of treatment over time.

Theranostics 2012; 2(5):448-458.
doi:10.7150/thno.3931

PEPTIDOMIMETICI INIBITORI DEL PROTEASOMA

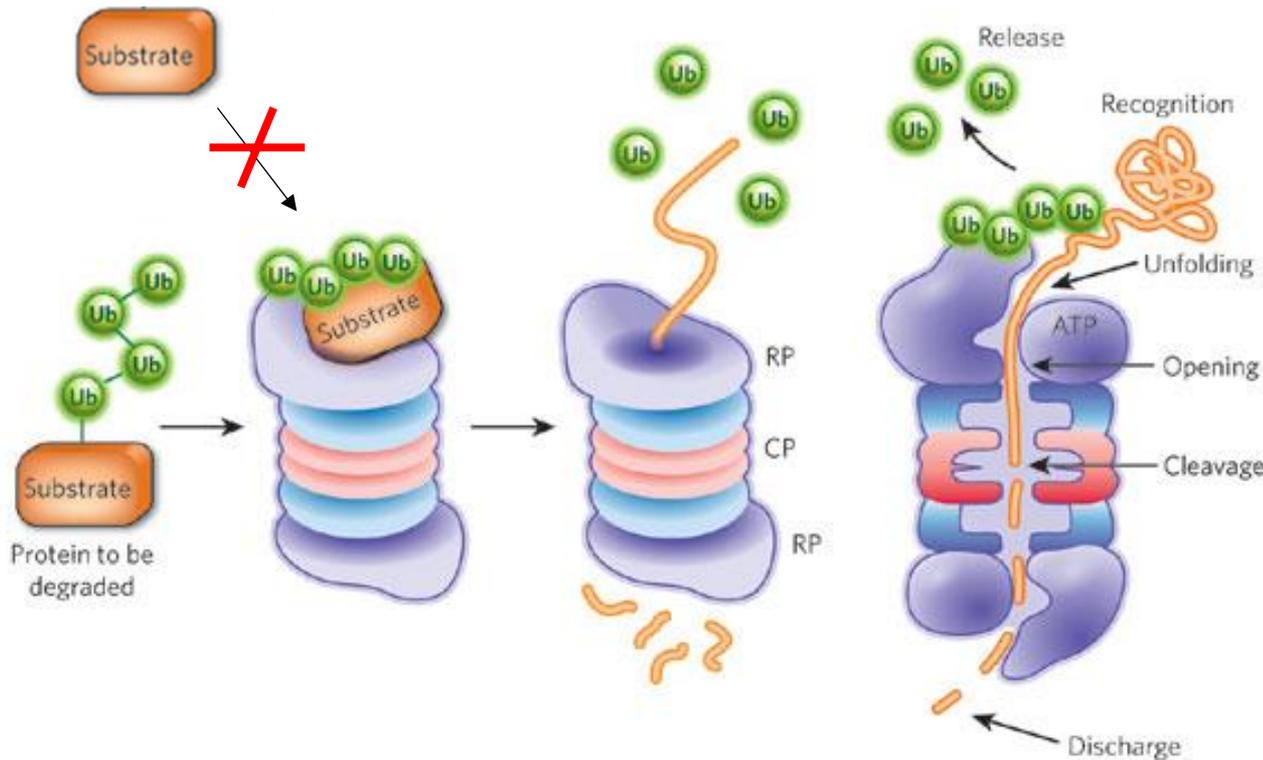
LA VIA UBIQUITINA-PROTEASOMA

È preposta alla degradazione di proteine citoplasmatiche, nucleari o provenienti dal reticolo endoplasmatico (80-90%).



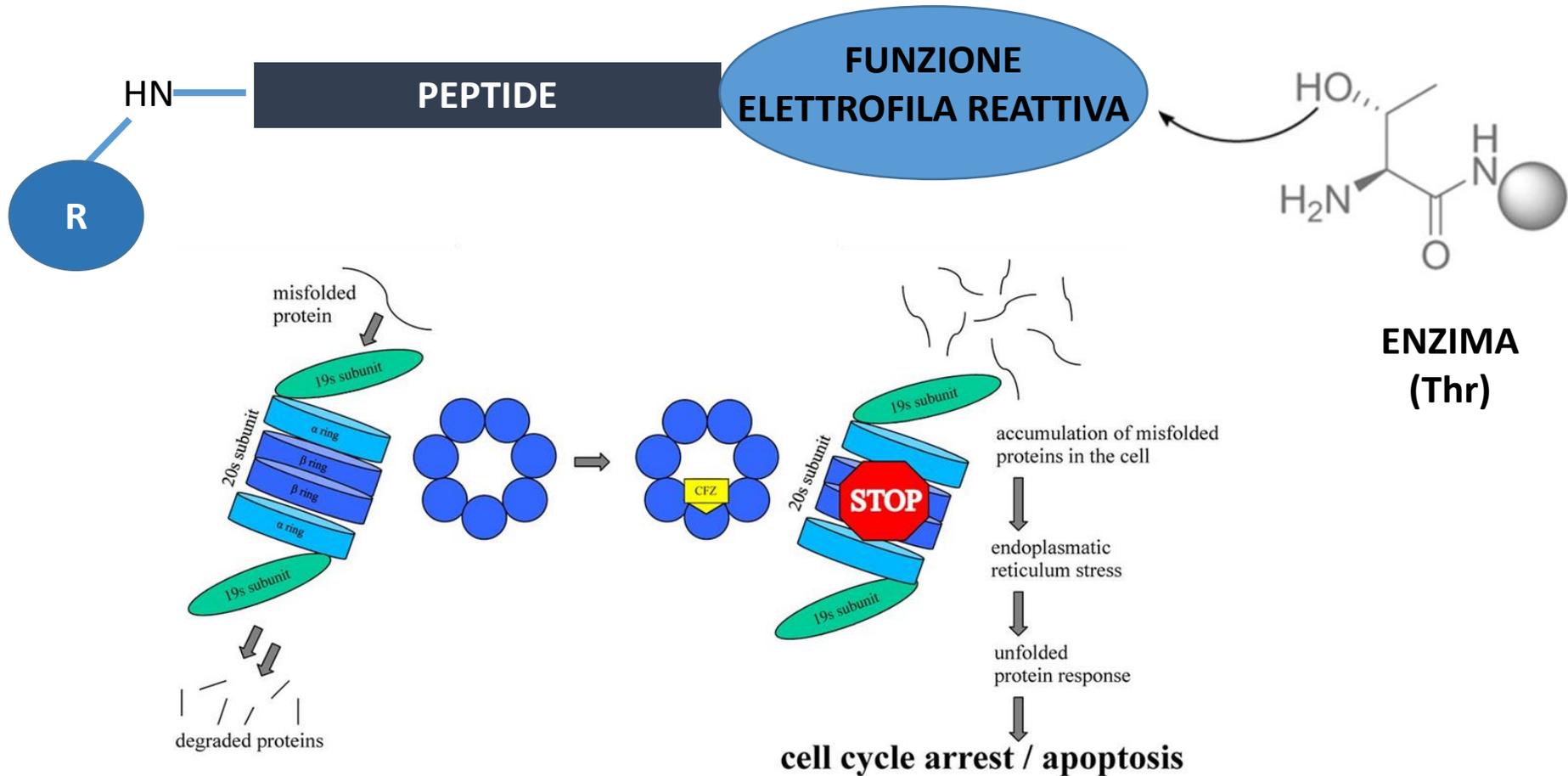
PROCESSO SELETTIVO

in quanto la proteina da rimuovere viene dapprima contrassegnata dal legame covalente con UBIQUITINA e successivamente diventa il substrato di un sistema complesso endocellulare, denominato proteasoma.

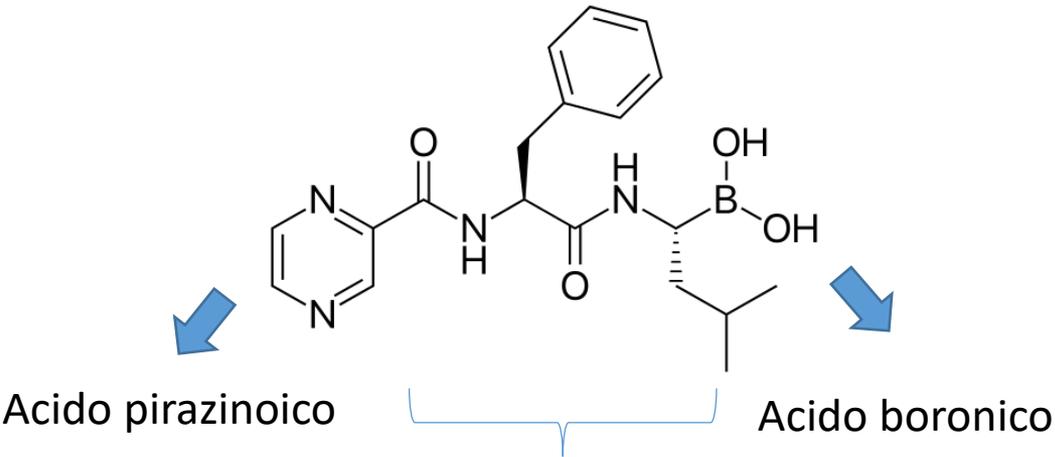


MECCANISMO D'AZIONE DEGLI INIBITORI DEL PROTEASOMA IN TERAPIA

Queste molecole hanno la capacità di reagire in maniera **covalente irreversibile o debolmente reversibile** con il residuo di treonina del proteasoma coinvolto nel meccanismo proteolitico. Il legame del farmaco alla treonina la rende quindi incapace di compiere l'attacco nucleofilo necessario per la degradazione proteolitica delle proteine.

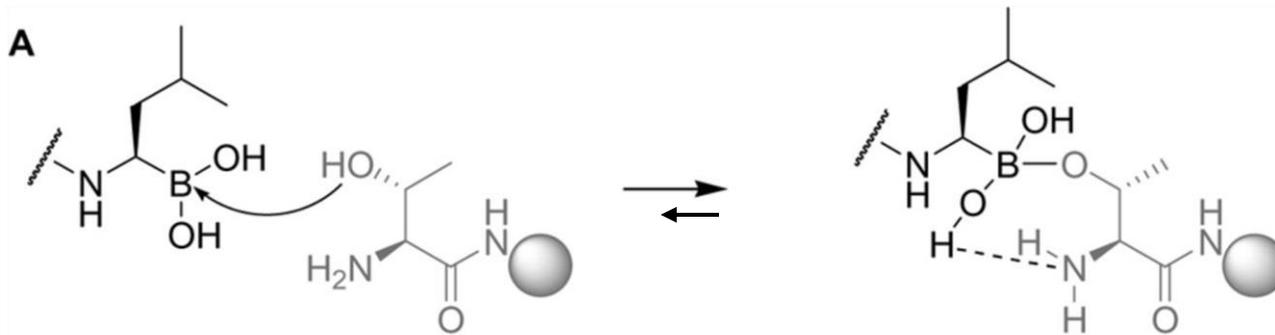


Bortezomib (trade name *Velcade*)



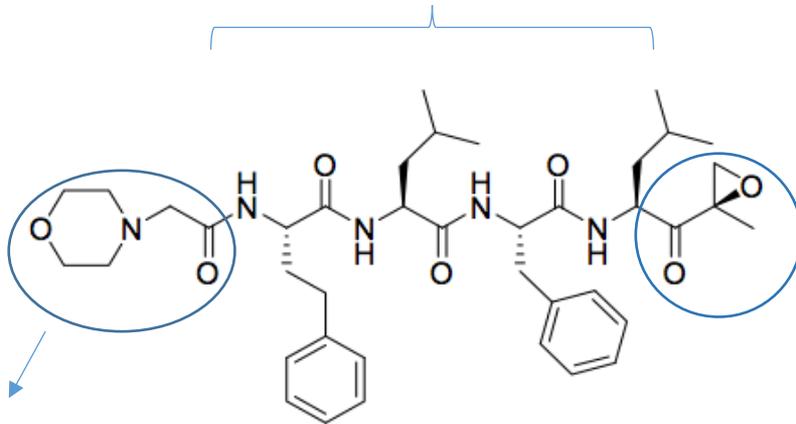
Dipeptide (Phe-Leu)

Somministrato per via parenterale viene impiegato per il trattamento del mieloma multiplo. Risposte cliniche piene sono state ottenute in pazienti con forme di tumore refrattario ad altri trattamenti e in rapida crescita.



Carfilzomib (trade name *Kiprolis*)

Tetrapeptide



Protezione
N-terminale

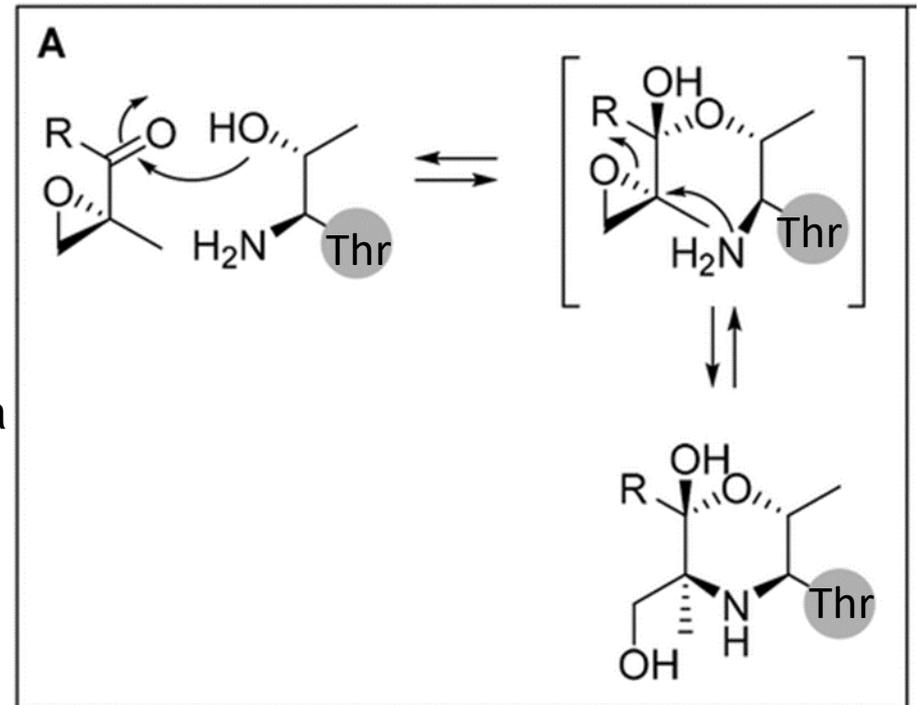
Approvato da FDA nel 2012.

Somministrato per via parenterale viene impiegato per il trattamento del mieloma multiplo.

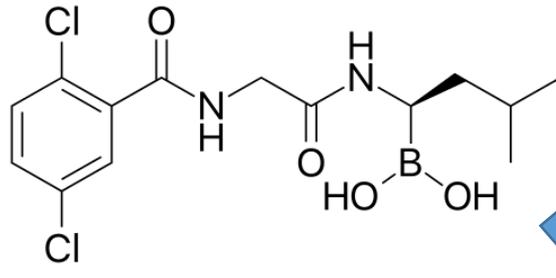
Ha un meccanismo di inibizione irreversibile ed è ancor più selettivo per la subunità $\beta 5$ rispetto a bortezomib.



EPOSSICHETONE



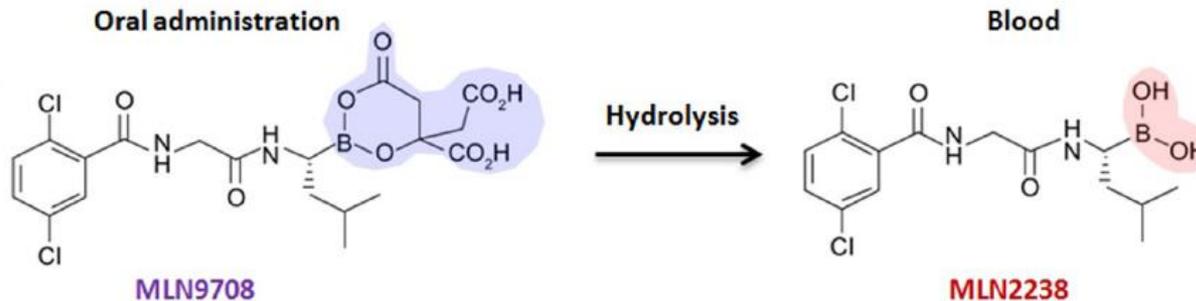
Ixazomib (trade name *Ninlaro*)



Acido
diclorobenzoico

Dipeptide (Gly-Leu)

Acido boronico



NINLARO è stato approvato nel 2015 per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo. Il farmaco viene assunto per via orale come profarmaco (IXAZOMIB CITRATO) costituito da un estere boronico. Questo idrolizza rapidamente in condizioni fisiologiche. Biodisponibilità 58%.

PEPTIDI IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO DI DISORDINI METABOLICI

- **ORMONI PANCREATICI**

Insulina e analoghi sintetici

Glucagone

Amilina

- **INCRETINO MIMETICI**

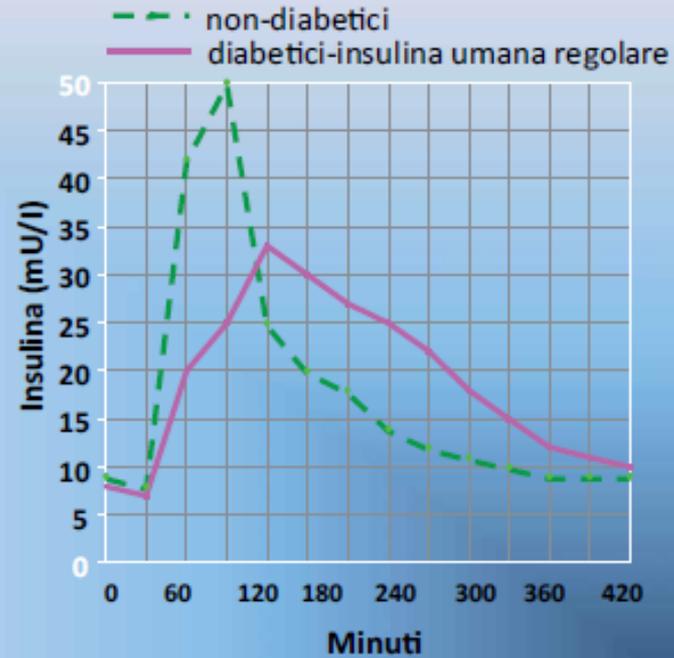
Agonisti del recettore dell'incetina GLP-1



Sono tutti coinvolti nel **metabolismo glucidico** che è dato dall'insieme di tutti i meccanismi ormonali che intervengono nel controllare l'utilizzo degli zuccheri da parte del nostro organismo.

LIMITI INSULINA UMANA REGOLARE

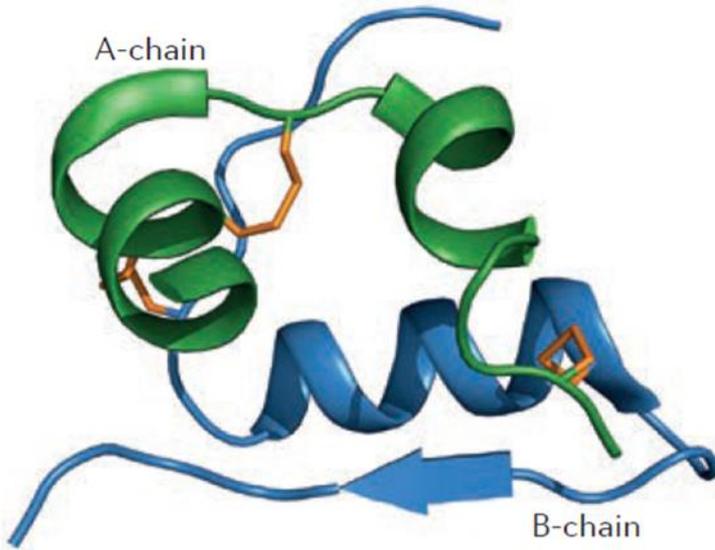
- **LENTO** inizio dell'attività
 - Inconveniente per il paziente: somministrare 30' prima del pasto
- **LUNGA** durata d'azione
 - Potenziale rischio di ipoglicemia postprandiale tardiva (4-6 ore)
 - Iperglicemia postprandiale



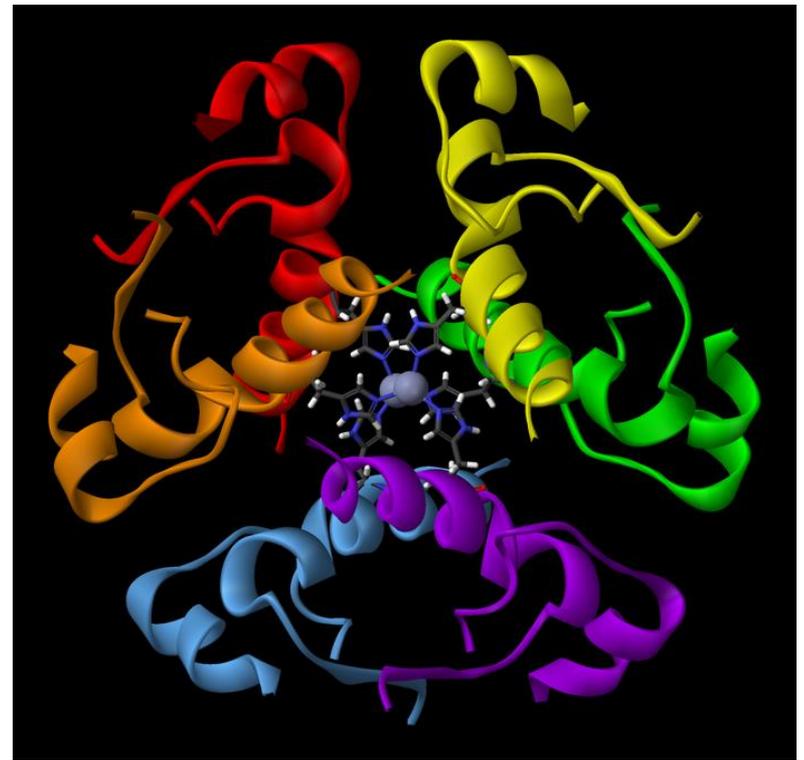
30-60 min prima del pasto

a

INSULINA



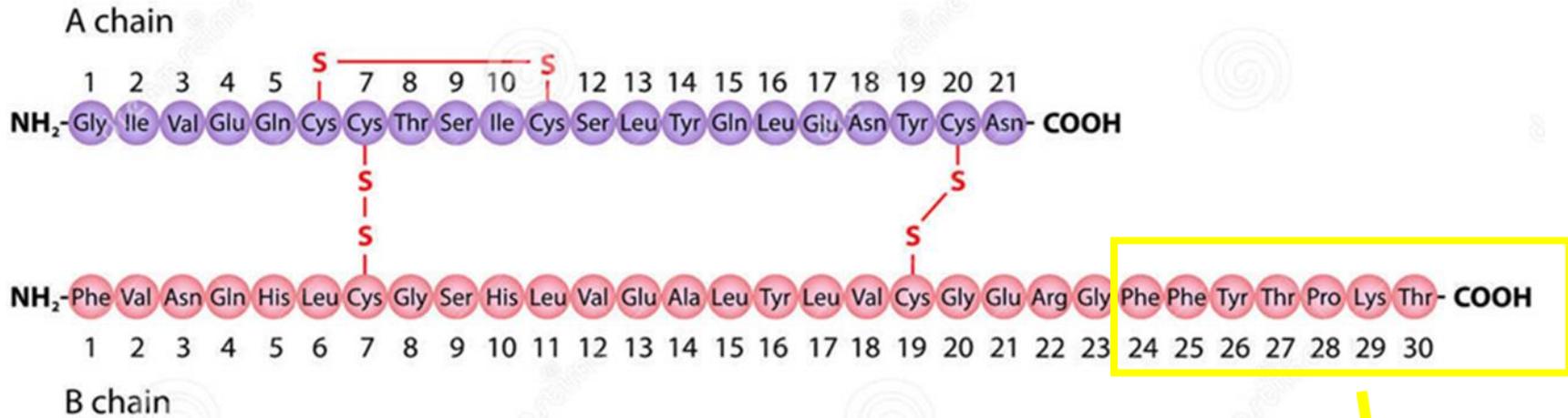
**MONOMERO FORMA ATTIVA:
AZIONE AD INSORGENZA RAPIDA E
DI BREVE DURATA**



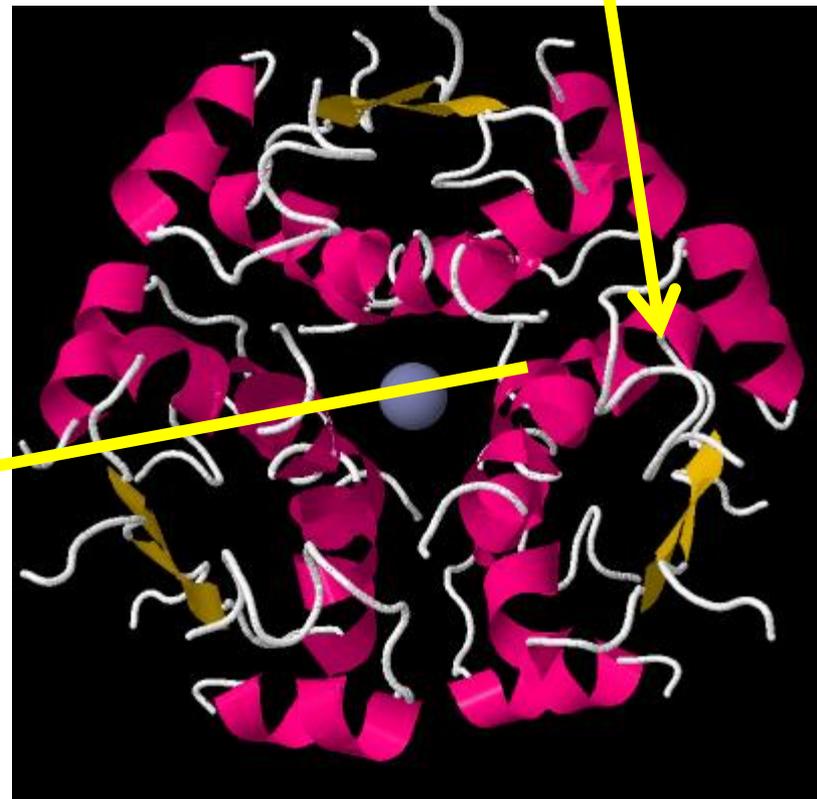
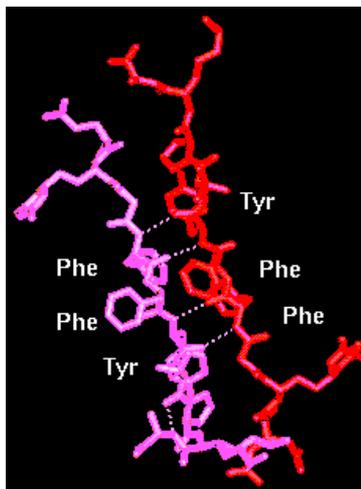
**ESAMERO FORMA IMMAGAZZINATA:
AZIONE AD INSORGENZA LENTA E DI
LUNGA DURATA**

Nella forma immagazzinata sei molecole di insulina sono assemblate in un esamero. Uno ione zinco mantiene insieme le sei molecole (le sfere al centro), ed i residui di istidina (bastoni viola che collegano le sfere con le molecole) solo coinvolti nel legame zinco. Nella forma attiva (rilasciata nel sangue) invece l'insulina è un monomero, ovvero vi è una singola molecola separata dalle altre.

INSULINA



Ponti ad H tra le estremità C-terminali della catena B in giallo.



INSULINA GLARGINE (LANTUS)

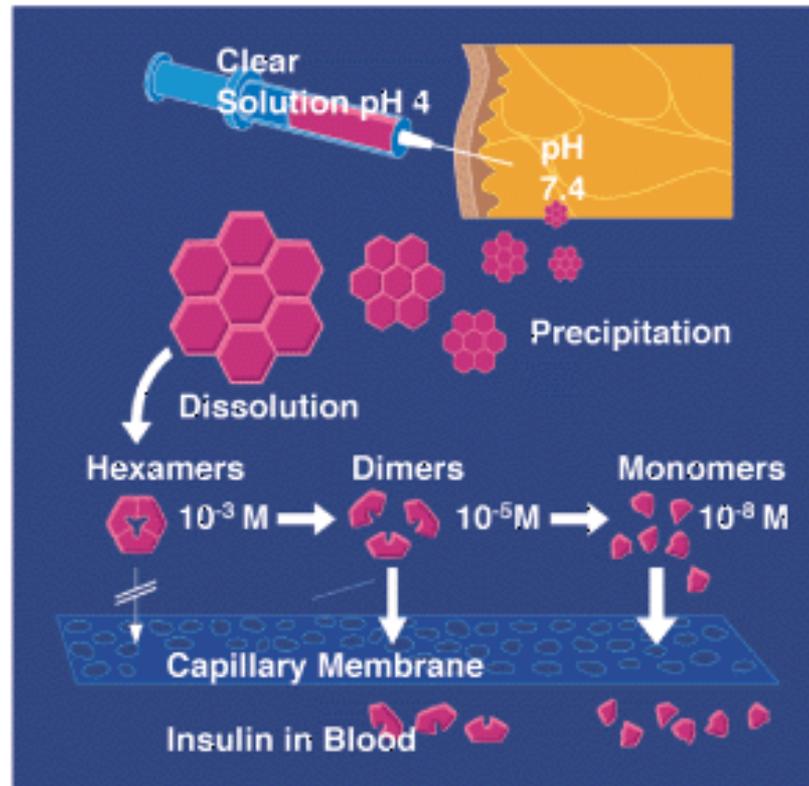
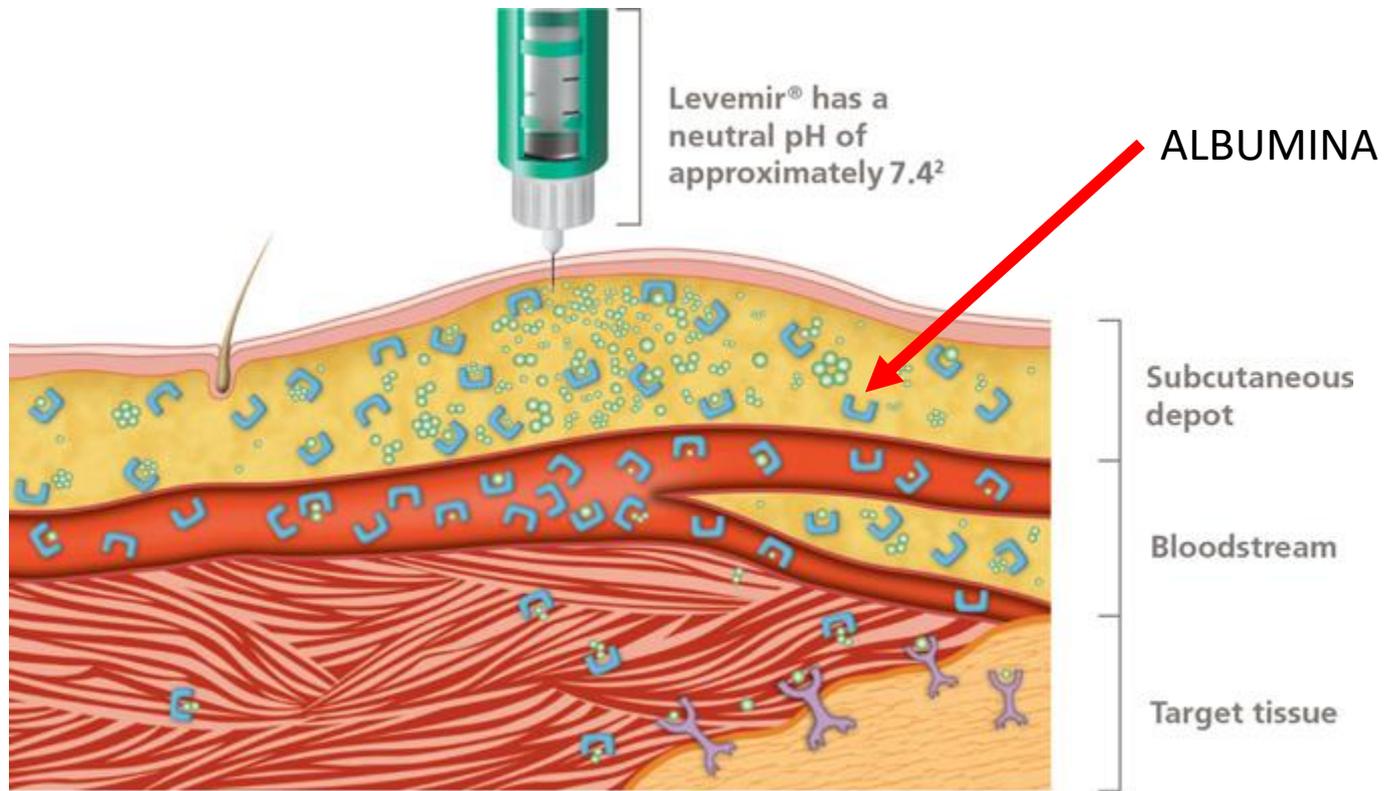


Figure 3. Mechanism of action of insulin glargine. Glargine, which has an acidic pH, is injected into subcutaneous space with normal pH, where it forms microprecipitates. Microprecipitates dissociate to hexamers, dimers, and finally, to monomers, which are absorbed across the capillaries.

Adapted from Kramer W. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999;107(Suppl 2): P42.

DETEMIR (LEVEMIR)



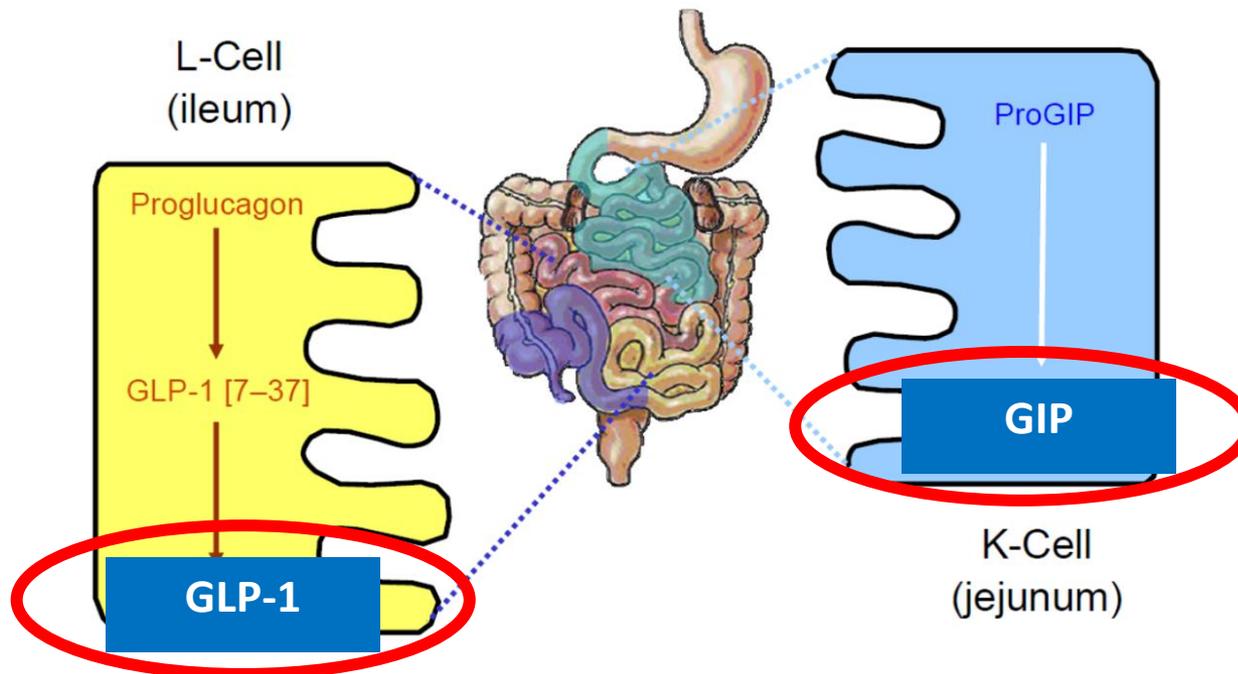
Levemir® molecules are absorbed from the injection site at a slow, sustained rate, due to strong molecular self-association and binding to a small amount of albumin.

More than 98% of Levemir® in the bloodstream is bound to albumin

IL SISTEMA DELLE INCRETINE

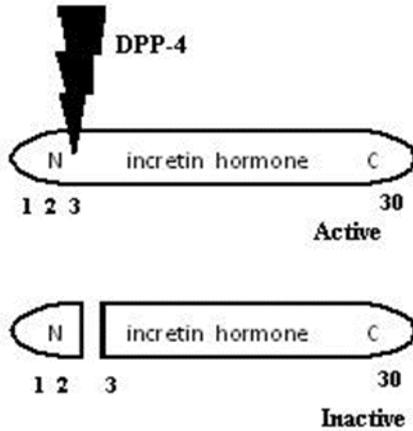
Le incretine più importanti dal punto di vista fisiopatologico sono:

- ***GIP (Glucose-dependent insulinotropic peptide)***
 - ***GLP-1 (Glucagon-like peptide 1)***

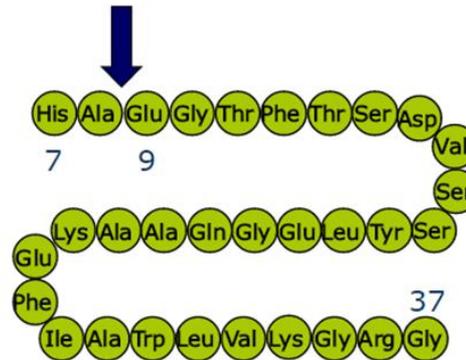


GLP-1 ENDOGENO

Viene prodotto in due forme equipotenti GLP-1(7-36) e GLP-1(7-37) per scissione del proglucagone nel tratto GI.

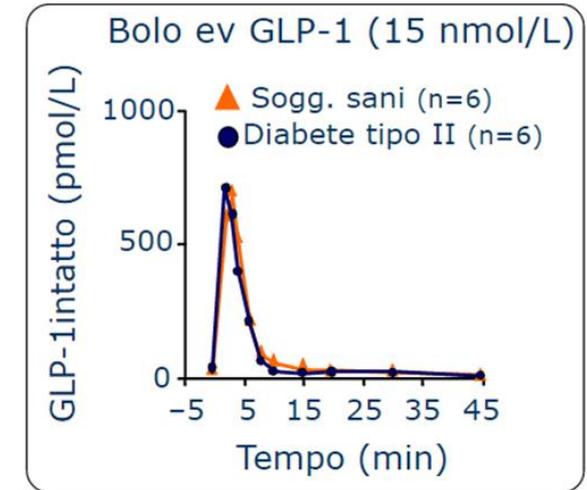


Inattivazione proteolitica da parte di DPP-IV



Clivaggio enzimatico

Clearance elevata
(4-9 L/min)



$t_{1/2} = 1.5-2.1$ min
(bolo ev 2.5-25.0 nmol/L)

Il GLP-1, secreto o infuso per via venosa, viene rapidamente inattivato ad opera del DPP-4 (dipeptidil-peptidasi IV).



A tal fine sono stati sviluppati analoghi del GLP-1 (incretino-mimetici) resistenti all'azione dell'enzima DPP-4.

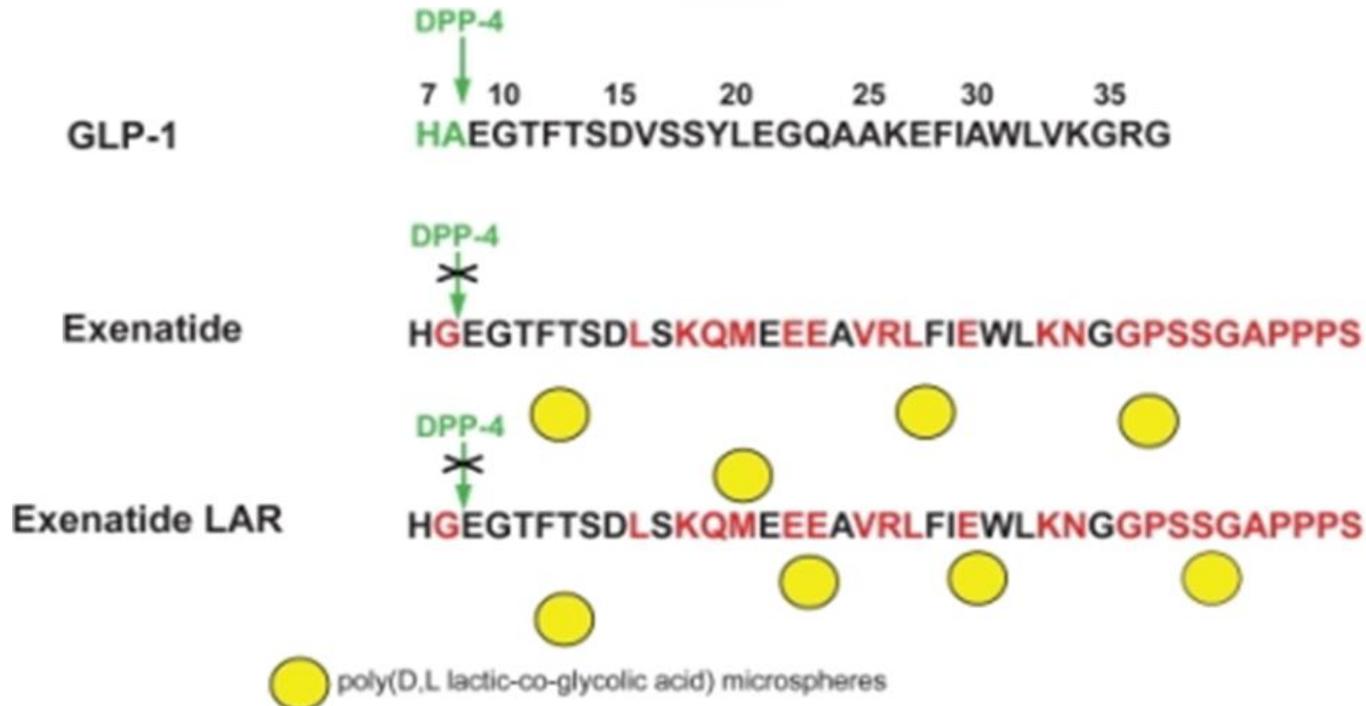
EXENATIDE



Derivato sintetico dell'ormone exendin-4
prodotto della Gila Monster

Byetta (exenatide a somministrazione giornaliera, approvato nel 2005)

Bydureon (exenatide a somministrazione settimanale approvato nel 2012)



LIRAGLUTIDE (VICTOZA)

GLP-1 nativo umano



Degradazione enzimatica da parte del DPP-4

$T_{1/2} = 1.5 - 2.1 \text{ min}$

Liraglutide

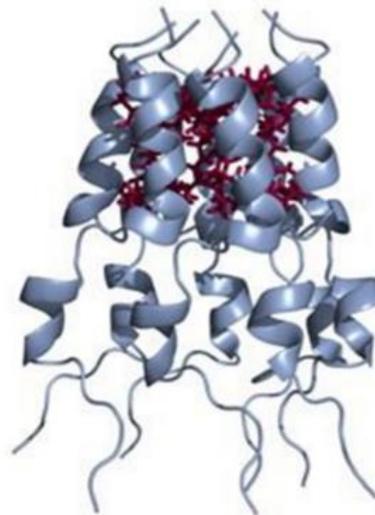


97% degli Aa sono omologhi al GLP-1 umano;
PK migliorata: legame all'albumina
auto-associazione

- Lento assorbimento dal sottocute
- Resistente al DPP-4
- Lunga emivita ($T_{1/2} = 13 \text{ h}$)

Liraglutide viene assorbita lentamente dal sottocute

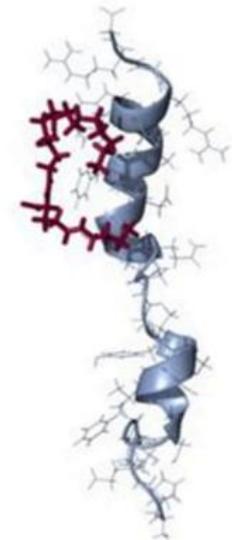
Eptameri nella preparazione farmaceutica e nel sottocute



Monomeri e complesso con l'albumina in circolo

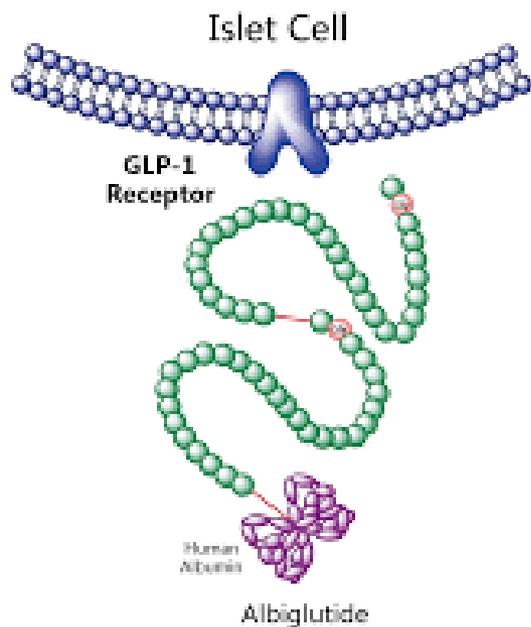


■ Peptide
■ Acido grasso



ALBIGLUTIDE (EPERZAN AND TANZEUM)

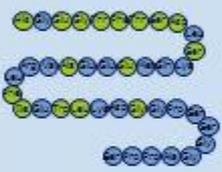
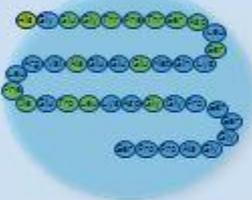
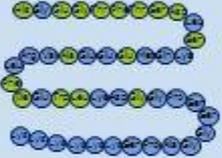
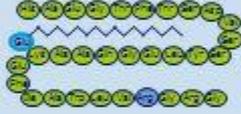
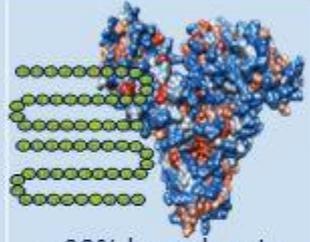
Figure 1: Schematic Representation of Albiglutide



EMIVITA PLASMATICA DI 7 GIORNI

La dose raccomandata di Eperzan è di 30 mg alla settimana, somministrati per via sottocutanea (approvato nel 2014)

GLP-1 receptor agonists (RAs)

	Exenatide (Byetta®)	Exenatide (Bydureon®)	Lixisenatide (Lyxumia®▼)	Liraglutide (Victoza®)	Albiglutide (Eperzan®▼)
Amino acid sequence (vs. native GLP-1)	 <p>53% homology to GLP-1⁷</p>	 <p>53% homology to GLP-1⁷</p>	 <p>~50% homology to GLP-1⁶</p>	<p>C-16 fatty acid</p>  <p>97% homology to GLP-1⁴</p>	 <p>>90% homology to GLP-1⁸</p>
Dose	5 µg (initial dose) - 10 µg ¹	2 mg ²	10 µg (initial dose) - 20 µg ³	0.6 mg (initial dose) - 1.8 mg ⁴	30-50 mg ⁵
Frequency	Twice daily ¹	Once weekly ²	Once daily ³	Once daily ⁴	Once weekly ⁵
Administration	Subcutaneous injection ¹	Subcutaneous injection ²	Subcutaneous injection ³	Subcutaneous injection ⁴	Subcutaneous injection ⁵

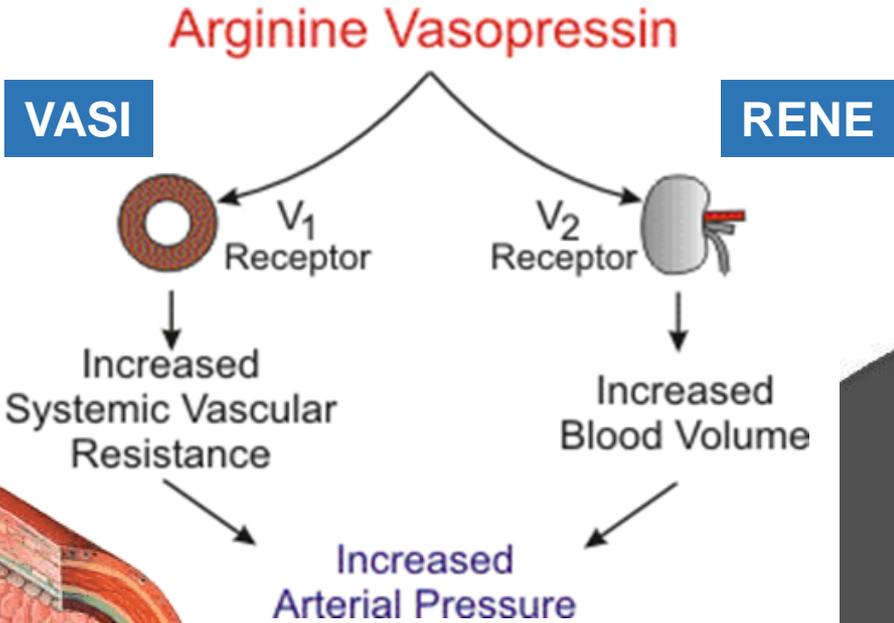
PEPTIDI TERAPEUTICI ATTIVI PER VIA ORALE

- Desmopressina
- Ciclosporina

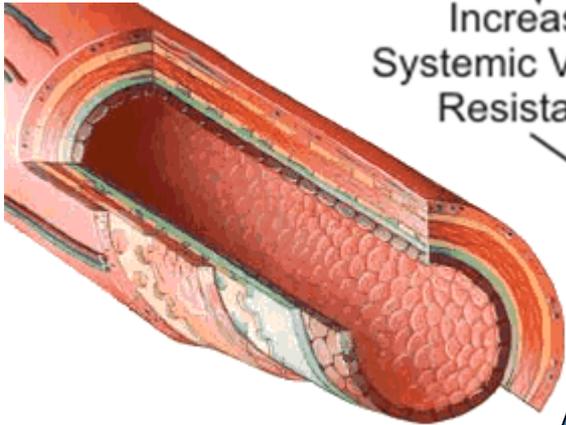
VASOPRESSINA ORMONE ANTIDIURETICO



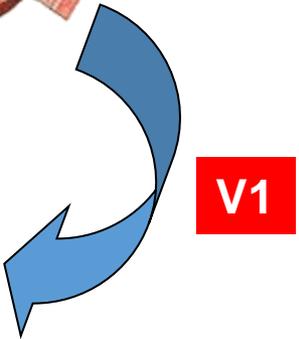
Ad alte conc
causa contrazione
delle arteriole o
dei capillari



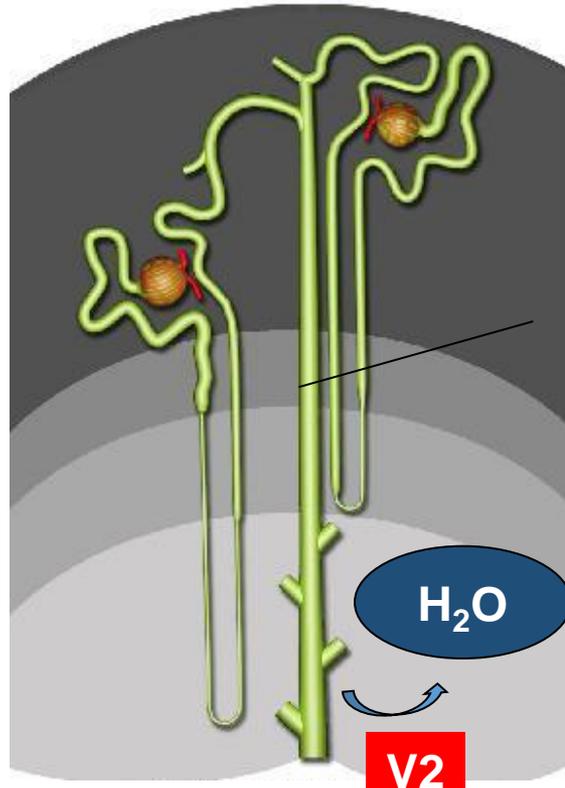
Promuove il
riassorbimento di
acqua e solute dai
dotti collettori



VASOCOSTRIZIONE



V1



V2

VASOPRESSINA: FARMACI

➤ VASOPRESSINA (Pitressin®):

- Regola la quantità di sali nel sangue e controlla quantità e frequenza di urinazione per evitare eccessiva perdita d'acqua: trattamento del **diabete insipido (ipotalamico o nefrogenico)**.
- L'infusione di vasopressina è stata utilizzata come trattamento di seconda scelta nello **shock settico** non rispondente ad alte dosi di inotropi (ad esempio dopamina e noradrenalina)
- Somministrazione parenterale (intramuscolo o sottocutanea) o nasale.
- La relativa durata di azione varia da 3 a 6 ore

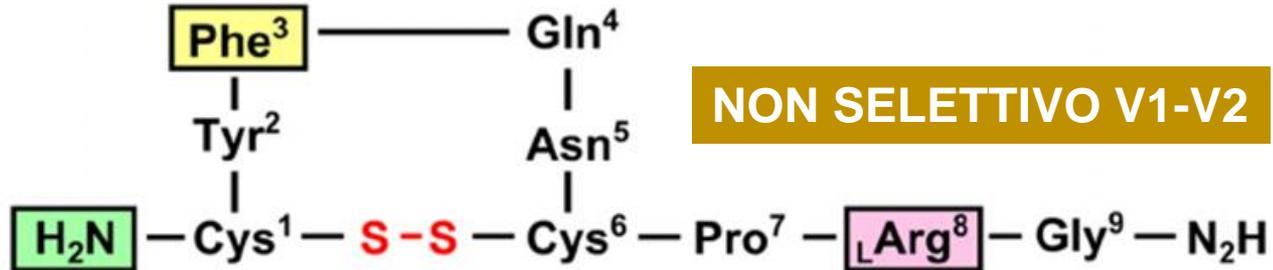


NON SELETTIVO V1-V2

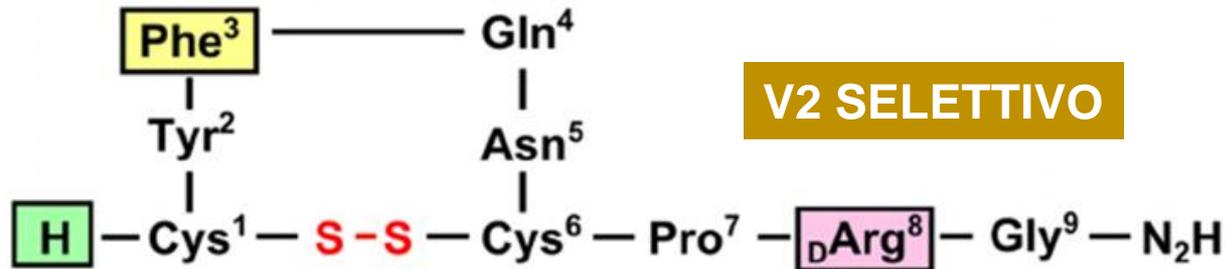


DESMOPRESSINA

Arginine vasopressin (AVP)



Desmopressin (dDAVP)



AGONISTA SELETTIVO V2
> EFFETTO ANTIDIURETICO (3000 volte)
< VASOCOSTRIZIONE
DURATA EFFETTO > 4-5 VOLTE
ATTIVO PER VIA ORALE

DESMOPRESSINA (MINIRIN)

Disponibile in formulazioni per uso parenterale, ORALE , sublinguale e nasale

INDICAZIONI

- DIABETE INSIPIDO
- POLIDIPSIA
- POLIURIA
- DISIDRATAZIONE
- TRATTAMENTO ENURESIS NOTTURNA (mancato innalzamento notturno di ADH)



ORALE

CICLOSPORINA A

La ciclosporina è un peptide naturale impiegato come farmaco **immunosoppressore**. Questi farmaci sono utilizzati nel trattamento di condizioni accomunate da alterata o indesiderata risposta del sistema immunitario.



RIGETTO D'ORGANO

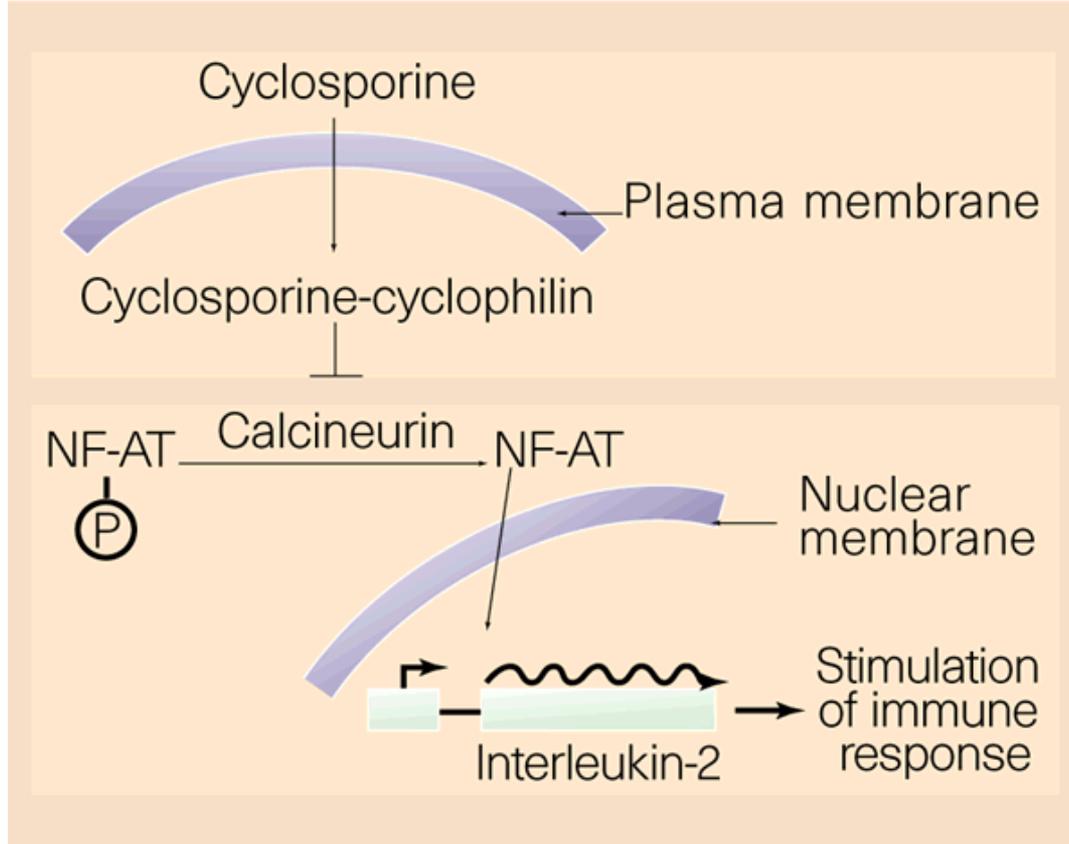
Il sistema immunitario di un paziente che è stato sottoposto a trapianto attacca il nuovo organo, riconoscendolo come non-self.

MALATTIE AUTOIMMUNI

Sono delle condizioni patologiche determinate da una reazione immunitaria che viene diretta contro elementi costituenti del proprio organismo, i quali vengono scambiati per agenti esterni.

Ciclosporina agisce come **inibitore dell'attivazione linfocitaria interferendo nelle fasi iniziali dell'attivazione antigene-indotta dei linfociti T, bloccando la produzione di citochine**, cruciale per la successiva cascata di eventi immunologici che conducono al rigetto dell'organo trapiantato.

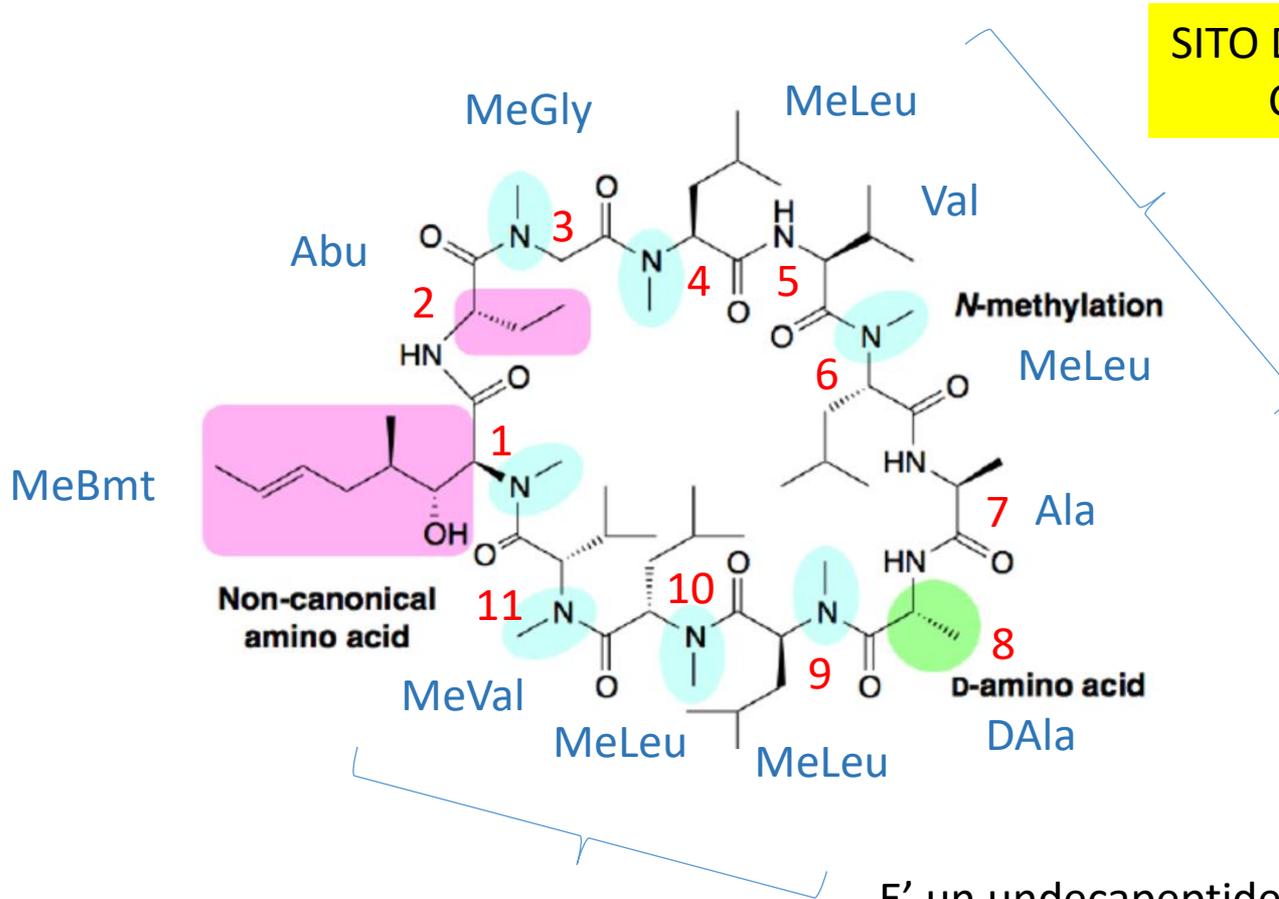
CICLOSPORINA MECCANISMO DI AZIONE



Assieme a Tacrolimus fa parte della classe di immunosoppressori **INIBITORI DELLA CALCINEURINA**

Sottoforma di complesso con una proteina specifica (**ciclofilina**), inibisce l'attività fosfatase della calcineurina necessaria per il passaggio nel nucleo cellulare delle subunità citoplasmatiche dei fattori di trascrizione nucleare richiesti per l'espressione genica delle citochine. La calcineurina rappresenta quindi la molecola target coinvolta nel processo immunosoppressivo della ciclosporina.

CICLOSPORINA A



SITO DI LEGAME CON LA CALCINEURINA

SITO DI LEGAME CON LA CICLOFILINA

E' un undecapeptide lipofilo naturale estratto dai funghi *Tolypocladium inflatum*. E' il capostipite di una famiglia di molecole con la stessa derivazione (CICLOSPORINE A-H).

CICLOSPORINA FORME FARMACEUTICHE DISPONIBILI



Sandimmun Neoral
microemulsione orale 100
mg/ml



Sandimmun Neoral
capsule molli da 10, 25, 50 e 100 mg
Microemulsione



UNGUENTO OFTALMICO



EMULSIONE OFTALMICA



SOLUZIONE INIETTABILE

Biodisponibilità orale circa 50%.