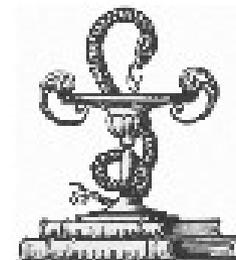




Università degli Studi di Torino
Facoltà di Farmacia

Via P. Giuria n.9 - 10125 Torino



Anno Accademico 2006/2007

Attività libera "Approfondimenti di Chimica Generale" (1 CFU)

Uso dei Metalli in Medicina

Dr. Enzo Terreno

(Via P. Giuria 7 - Tel.: 011-6707943, e-mail: enzo.terreno@unito.it)

Di norma le molecole che vengono impiegate in ambito farmaceutico sono organiche e contengono essenzialmente elementi non metallici (C, H, O, N, S, P, alogeni).

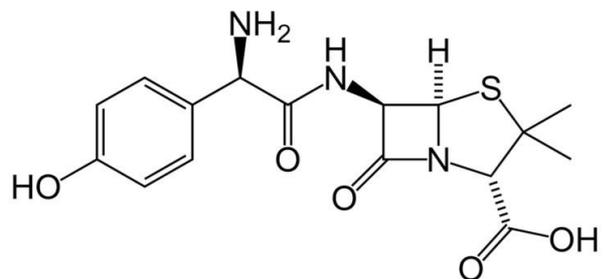
1A (1)		2A (2)												3A (13)				4A (14)	5A (15)	6A (16)	7A (17)	8 (18)
Idrogeno 1 H																		Idrogeno 1 H	Elio 2 He			
Litio 3 Li	Berillio 4 Be												Boro 5 B	Carbonio 6 C	Azoto 7 N	Ossigeno 8 O		Fluoro 9 F	Neon 10 Ne			
Sodio 11 Na	Magnesio 12 Mg												Alluminio 13 Al	Silicio 14 Si	Fosforo 15 P	Zolfo 16 S		Cloro 17 Cl	Argo 18 Ar			
Potassio 19 K	Calcio 20 Ca	Scandio 21 Sc	Titanio 22 Ti	Vanadio 23 V	Cromo 24 Cr	Manganese 25 Mn	Ferro 26 Fe	Cobalto 27 Co	Nichel 28 Ni	Rame 29 Cu	Zinco 30 Zn	Gallio 31 Ga	Germanio 32 Ge	Arsenico 33 As	Selenio 34 Se		Bromo 35 Br	Kripton 36 Kr				
Rubidio 37 Rb	Stronzio 38 Sr	Ittrio 39 Y	Zirconio 40 Zr	Niobio 41 Nb	Molibdeno 42 Mo	Tecnecio 43 Tc	Rutenio 44 Ru	Rodio 45 Rh	Palladio 46 Pd	Argento 47 Ag	Cadmio 48 Cd	Indio 49 In	Stagno 50 Sn	Antimonio 51 Sb	Tellurio 52 Te		Iodio 53 I	Xeno 54 Xe				
Cesio 55 Cs	Bario 56 Ba	Lantanio 57 *La	Affio 72 Hf	Tantalio 73 Ta	Tungsteno 74 W	Renio 75 Re	Osmio 76 Os	Iridio 77 Ir	Platino 78 Pt	Oro 79 Au	Mercurio 80 Hg	Tallio 81 Tl	Piombo 82 Pb	Bismuto 83 Bi	Polonio 84 Po		Astatina 85 At	Radon 86 Rn				
Francio 87 Fr	Radio 88 Ra	Attinio 89 **Ac	Rutherfordio 104 Rf	Hafnio 105 Ha	Seaborgio 106 Sg	Niobio 107 Ns	Hassium 108 Hs	Meitnerio 109 Mt	Scofield 110 Nov. 1994	Scandio 111 Dic. 1994												

* Serie di lantanidi

Cerio 58 Ce	Praseodimio 59 Pr	Neodimio 60 Nd	Promezio 61 Pm	Samario 62 Sm	Europio 63 Eu	Gadolinio 64 Gd	Terbio 65 Tb	Duprosio 66 Dy	Olmio 67 Ho	Erbio 68 Er	Tulio 69 Tm	Itterbio 70 Yb	Lutezio 71 Lu
-------------------	-------------------------	----------------------	----------------------	---------------------	---------------------	-----------------------	--------------------	----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	----------------------	---------------------

** Serie degli attinidi

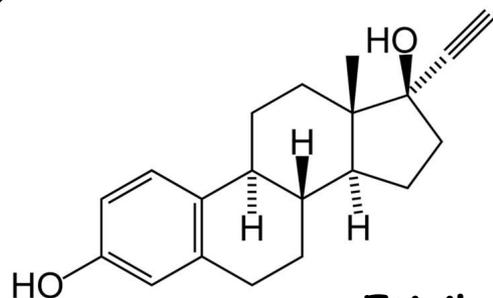
Torio 90 Th	Protattinidio 91 Pa	Uranio 92 U	Nettunio 93 Np	Plutonio 94 Pu	Americio 95 Am	Curio 96 Cm	Berkelio 97 Bk	Californio 98 Cf	Einsteinio 99 Es	Fermio 100 Fm	Mendelevio 101 Md	Nobelio 102 No	Lawrencio 103 Lr
-------------------	---------------------------	-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-------------------	----------------------	------------------------	------------------------	---------------------	-------------------------	----------------------	------------------------



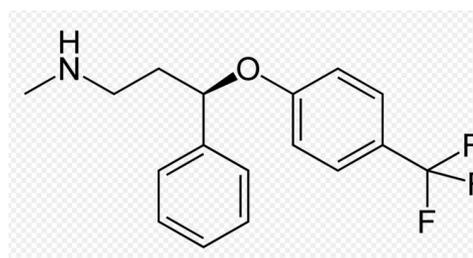
Amoxicillina



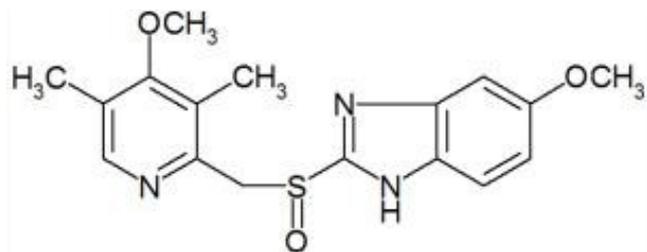
Aspirina



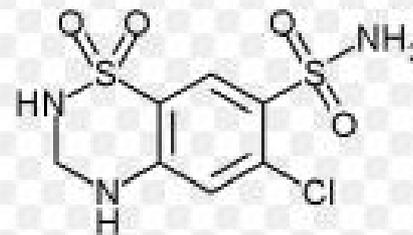
Etinilestradiolo



Fluoxetina



Omeprazolo



Idroclorotiazide

Anche l'uso di elementi metallici (e semimetallici) è importante in medicina sia in ambito terapeutico, sia, soprattutto in quello diagnostico.

Legend:

- Metallo (Blue)
- Metalloide (Grey)
- Non-metallo (Yellow)

1A (1)		2A (2)												3A (13)	4A (14)	5A (15)	6A (16)	7A (17)	8 (18)
Idrogeno 1 H																		Idrogeno 1 H	Elio 2 He
Litio 3 Li	Berillio 4 Be											Boro 5 B	Carbonio 6 C	Azoto 7 N	Ossigeno 8 O			Fluoro 9 F	Neon 10 Ne
Sodio 11 Na	Magnesio 12 Mg	3B (3)	4B (4)	5B (5)	6B (6)	7B (7)	8B (8) (9) (10)			1B (11)	2B (12)	Alluminio 13 Al	Silicio 14 Si	Fosforo 15 P	Zolfo 16 S			Cloro 17 Cl	Argo 18 Ar
Potassio 19 K	Calcio 20 Ca	Scandio 21 Sc	Titanio 22 Ti	Vanadio 23 V	Cromo 24 Cr	Manganese 25 Mn	Ferro 26 Fe	Cobalto 27 Co	Nichel 28 Ni	Rame 29 Cu	Zinco 30 Zn	Gallio 31 Ga	Germanio 32 Ge	Arsenico 33 As	Selenio 34 Se			Bromo 35 Br	Criptone 36 Kr
Rubidio 37 Rb	Stronzio 38 Sr	Ittrio 39 Y	Zirconio 40 Zr	Niobio 41 Nb	Molibdeno 42 Mo	Tecnizio 43 Tc	Rutenio 44 Ru	Rodio 45 Rh	Palladio 46 Pd	Argento 47 Ag	Cadmio 48 Cd	Indio 49 In	Stagno 50 Sn	Antimonio 51 Sb	Tellurio 52 Te			Iodio 53 I	Xenone 54 Xe
Cesio 55 Cs	Bario 56 Ba	Lantanio 57 *La	Aftinio 72 Hf	Tantalio 73 Ta	Tungsteno 74 W	Renio 75 Re	Osmio 76 Os	Iridio 77 Ir	Platino 78 Pt	Oro 79 Au	Mercurio 80 Hg	Tallio 81 Tl	Piombo 82 Pb	Bismuto 83 Bi	Polonio 84 Po			Astatina 85 At	Radone 86 Rn
Francio 87 Fr	Radio 88 Ra	Attinio 89 **Ac	Rutherfordio 104 Rf	Hafnio 105 Ha	Seaborgio 106 Sg	Niobio 107 Ns	Hassio 108 Hs	Meitnerio 109 Mt	Scofio 110 Nov. 1994	Scerfio 111 Dic. 1994									

* Serie di lantanidi

Cerio 58 Ce	Praseodimio 59 Pr	Neodimio 60 Nd	Promezio 61 Pm	Samario 62 Sm	Europio 63 Eu	Gadolinio 64 Gd	Terbio 65 Tb	Duprosio 66 Dy	Olmio 67 Ho	Erbio 68 Er	Tulio 69 Tm	Itterbio 70 Yb	Lutezio 71 Lu
-------------------	-------------------------	----------------------	----------------------	---------------------	---------------------	-----------------------	--------------------	----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	----------------------	---------------------

** Serie degli attinidi

Torio 90 Th	Protattinidio 91 Pa	Uranio 92 U	Nettunio 93 Np	Plutonio 94 Pu	Americio 95 Am	Curio 96 Cm	Berkelio 97 Bk	Californio 98 Cf	Einsteinio 99 Es	Fermio 100 Fm	Mendelevio 101 Md	Nobelio 102 No	Lawrencio 103 Lr
-------------------	---------------------------	-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-------------------	----------------------	------------------------	------------------------	---------------------	-------------------------	----------------------	------------------------

Metallo
 Metalloide
 Non-metallo

1A (1)												3A (13)				4A (14)	5A (15)	6A (16)	7A (17)	8 (18)
Idrogeno 1 H												Boro 5 B	Carbonio 6 C	Azoto 7 N	Ossigeno 8 O	Fluoro 9 F	Neon 10 Ne			
2A (2)		3B (3)	4B (4)	5B (5)	6B (6)	7B (7)	8B (8) (9) (10)			1B (11)	2B (12)	Alluminio 13 Al	Silicio 14 Si	Fosforo 15 P	Zolfo 16 S	Cloro 17 Cl	Argo 18 Ar			
Litio 3 Li	Berillio 4 Be	Sodio 11 Na	Magnesio 12 Mg	Scandio 21 Sc	Titanio 22 Ti	Vanadio 23 V	Cromo 24 Cr	Manganese 25 Mn	Ferro 26 Fe	Cobalto 27 Co	Nichel 28 Ni	Rame 29 Cu	Zinco 30 Zn	Gallio 31 Ga	Germanio 32 Ge	Arsenico 33 As	Selenio 34 Se	Bromo 35 Br	Cripto 36 Kr	
Potassio 19 K	Calcio 20 Ca	Rubidio 37 Rb	Stronzio 38 Sr	Itticio 39 Y	Zirconio 40 Zr	Niobio 41 Nb	Molibdeno 42 Mo	Tecnecio 43 Tc	Rutenio 44 Ru	Rodio 45 Rh	Palladio 46 Pd	Argento 47 Ag	Cadmio 48 Cd	Indio 49 In	Stagno 50 Sn	Antimonio 51 Sb	Tellurio 52 Te	Iodio 53 I	Xeno 54 Xe	
Cesio 55 Cs	Bario 56 Ba	Francio 87 Fr	Radio 88 Ra	Lantanio 57 La	Atmio 72 Hf	Tantalo 73 Ta	Tungsteno 74 W	Reno 75 Re	Osmio 76 Os	Iridio 77 Ir	Platino 78 Pt	Oro 79 Au	Mercurio 80 Hg	Tallio 81 Tl	Piombo 82 Pb	Bismuto 83 Bi	Polonio 84 Po	Astatio 85 At	Radon 86 Rn	
Francio 87 Fr	Radio 88 Ra	Actinio 89 Ac	Rutherfordio 104 Rf	Hafnio 105 Ha	Tantalo 106 Sg	Niobio 107 Ns	Molibdeno 108 Hs	Rutenio 109 Mt	Rodio 110 Nov. 1994	Palladio 111 Dic. 1994										

* Serie di lantanidi

Cerio 58 Ce	Praseodimio 59 Pr	Neodimio 60 Nd	Promezio 61 Pm	Samario 62 Sm	Europio 63 Eu	Gadolino 64 Gd	Terbio 65 Tb	Disprozio 66 Dy	Olmio 67 Ho	Erbio 68 Er	Tulio 69 Tm	Itterbio 70 Yb	Lutetio 71 Lu
-------------------	-------------------------	----------------------	----------------------	---------------------	---------------------	----------------------	--------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	----------------------	---------------------

** Serie degli attinidi

Torio 90 Th	Protattinidio 91 Pa	Uranio 92 U	Nettunio 93 Np	Plutonio 94 Pu	Americio 95 Am	Curio 96 Cm	Berkelio 97 Bk	Californio 98 Cf	Einsteinio 99 Es	Fermio 100 Fm	Mendelevio 101 Md	Nobelio 102 No	Lawrencio 103 Lr
-------------------	---------------------------	-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-------------------	----------------------	------------------------	------------------------	---------------------	-------------------------	----------------------	------------------------

Uso del Litio (Li)

E' l'elemento solido più piccolo e leggero della tavola periodica.

Sono molto noti i suoi usi nelle batterie, nelle leghe metalliche e nella produzione del vetro.

E' un metallo alcalino e la sua chimica è quella dello ione monopositivo Li^+ .

In ambito biologico può competere con lo ione essenziale Mg^{2+} (simile dimensioni) e può interagire con numerose proteine ed enzimi.

Nonostante ciò il suo effetto farmacologico è piuttosto specifico.

Il suo uso farmacologico risale al 1859. Venne inizialmente proposto per trattare l'artrite reumatoide e la gotta. La ragione è legata alla sua capacità di solubilizzare l'acido urico. Successivamente (1885) composti come il carbonato e il citrato di Li vennero proposti per il trattamento di turbe psichiche come le manie depressive bipolari.

Nello stesso periodo venne utilizzato anche nel settore alimentare. Per esempio nella composizione della 7UP (introdotta nel 1929) il Li venne rimosso solo nel 1950.

Dopo un periodo di silenzio, l'uso del Li nel trattamento delle manie depressive bipolari venne ripreso dopo il 1949 a seguito di alcuni studi che misero in evidenza la sua efficacia contro queste turbe all'epoca non facilmente trattabili. Poco dopo però venne bandito dalla FDA (Food and Drug Administration) a causa del decesso di 4 pazienti per sovradosaggio di Li. Tali pazienti furono trattati con elevate quantità di LiCl (14 g/giorno) pensando potesse essere utile come anti-ipertensivo.

Successivamente, nel 1972, l'uso del Li venne nuovamente autorizzato dalla FDA dopo aver dimostrato la sua efficacia nel trattamento delle manie depressive bipolari.

A tutt'oggi viene prescritto in quasi il 50% dei casi di questa turbe psichica da solo o spesso in combinazione con altri farmaci.

I principali prodotti sono Lithicarb®, Quilonum SR®, Lithotabs® e Librium®.

E' stato anche dimostrato che i composti di Li riducono il rischio di suicidio nei pazienti con disturbi dell'umore.

Viene somministrato per via orale sotto forma di carbonato (Li_2CO_3) e viene eliminato per via renale.

L'azione farmacologica del Li è legata alla sua capacità di inibire alcuni enzimi della famiglia delle monofosfoesterasi coinvolti nella produzione intracellulare di inositolo che viene prodotto in eccesso nei pazienti affetti dalla turbe.

Il Li⁺ ha un altro bersaglio intracellulare, inibendo un'altra famiglia di enzimi: GSK-3 chinasi. Questo effetto è il responsabile del ruolo neuroprotettivo del Li⁺ nei confronti di malattie neurodegenerative con il morbo di Alzheimer (che colpisce negli USA il 10% delle persone con più di 65 anni e il 48% di quelle con più di 85 anni).

Il Li⁺ è sotto indagine anche per la sua possibile azione terapeutica contro gli infarti e le ischemie cerebrali.

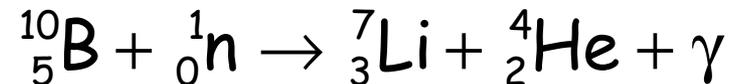
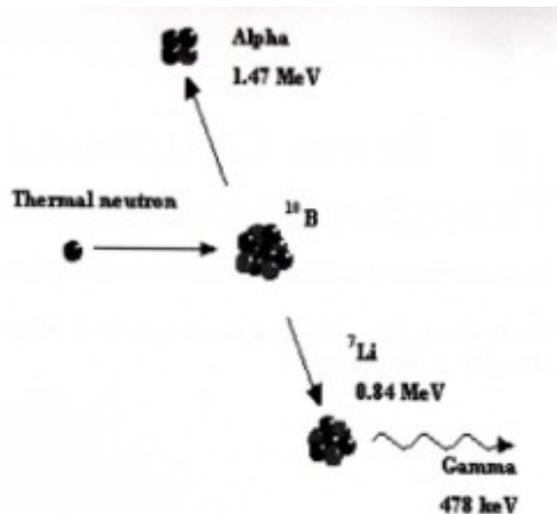
Il Li⁺ ha una finestra terapeutica piuttosto stretta e i principali effetti collaterali acuti nel caso di piccolo sovradosaggio sono: tremore alle mani e vuoti di memoria. La tossicità del Li⁺ è fortemente aumentata dalla co-somministrazione di antiinfiammatori non steroidei.

Uso del Boro (B)

Composti contenenti Boro hanno trovato importanti applicazioni in farmacologia, medicina, biochimica e in ambito nutrizionale.

L'applicazione principale dei composti contenenti Boro è come farmaci antitumorali da utilizzarsi in un trattamento terapeutico noto come Boron Neutron Capture Therapy (BNCT).

Questa terapia si basa sull'uso di un composto contenente l'isotopo ^{10}B (non radioattivo) che deve essere selettivamente accumulato nelle cellule tumorali. Successivamente la zona tumorale viene irradiata da un fascio di neutroni a bassa energia la cui interazione con i nuclei ^{10}B porta alla liberazione di particelle α , uno ione ^7Li ad alta energia e un fotone γ :



L'effetto delle particelle e dell'energia liberata a seguito della reazione nucleare si propaga per una distanza molto piccola, simile alle dimensioni di una cellula e in questo modo la tossicità nei confronti delle cellule circostanti è minima. Inoltre la capacità di assorbire neutroni da parte del ^{10}B è almeno 1000 volte superiore rispetto ad altri nuclei endogeni presenti.

La concentrazione di ^{10}B necessaria per indurre la morte cellulare è intorno a 10^9 atomi per cellula. Va ricordato che l'abbondanza naturale dell'isotopo ^{10}B è del 19.9 %. Per minimizzare la tossicità sulle cellule circostanti l'accumulo nelle cellule tumorali deve essere di circa 7:1.

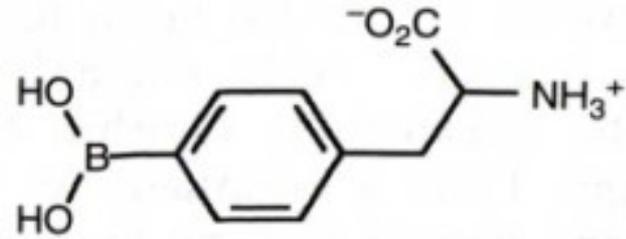
La principale indicazione della BNCT è nel trattamento di tumori maligni cerebrali che di norma non metastatizzano e la cui eradicazione consente di incrementare l'aspettativa di vita.

Al momento sono due i composti che si stanno studiando in fase clinica, BSH e BPA, ma i risultati non sono particolarmente incoraggianti rendendo così necessario lo sviluppo di molecole più efficaci.



BSH

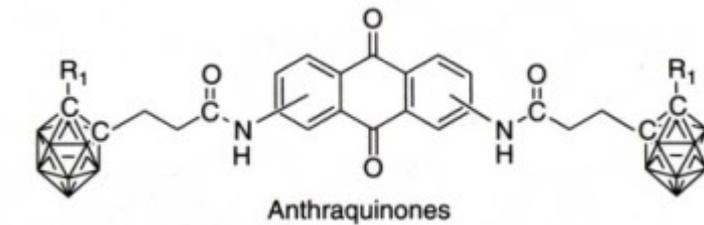
(icosaedro di borano)



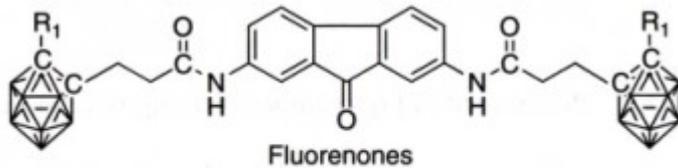
BPA

(derivato della fenilalanina)

Tra i composti che si stanno sviluppando particolare attenzione è stata dedicata a derivati del carborano contenenti strutture capaci di legare il DNA:

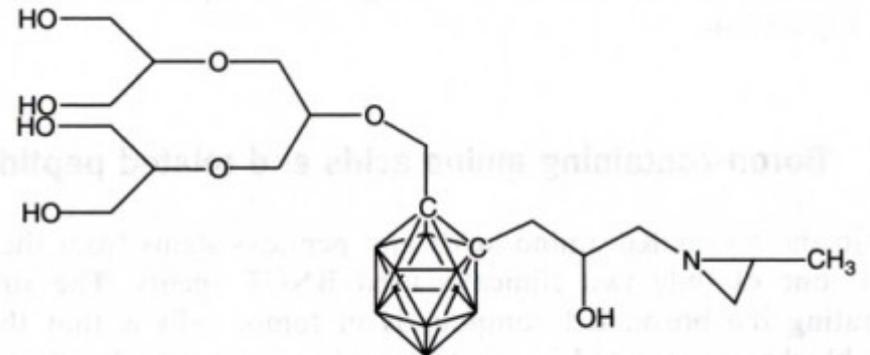


Anthraquinones



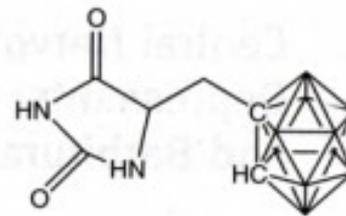
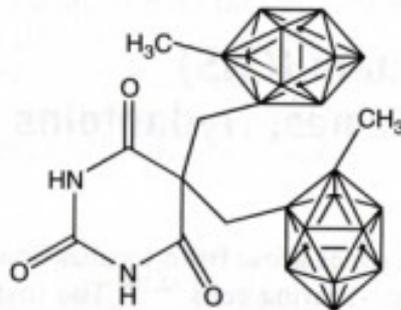
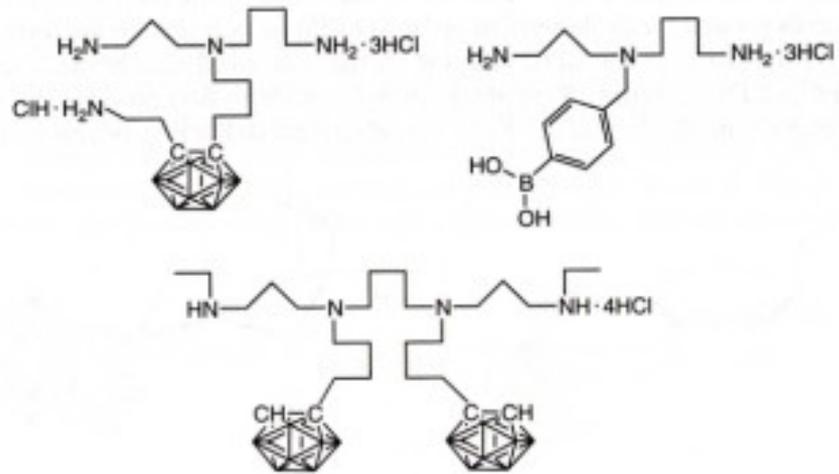
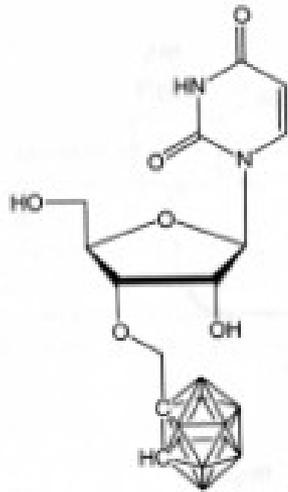
Fluorenones

$R_1 = H, CH_3, C_6H_5$



1-(carboranyl)-3-(2-methylaziridino)-2-propanol

Altri composti in esame sono i derivati di aminoacidi e peptidi capaci di accumularsi nelle cellule tumorali (derivati del BPA), derivati di precursori di acidi nucleici, derivati poliamminici, derivati di farmaci capaci di accumularsi nei tumori cerebrali (es. idantoine, barbiturici, promazine)



Uso del Magnesio (Mg)

Il Magnesio è il 4° catione più abbondante nell'organismo ed il 2° nel fluido intracellulare.

E' un essenziale cofattore per più di 300 enzimi intracellulari soprattutto quelli legati al trasferimento energetico.

La concentrazione totale intracellulare di Mg^{2+} è di circa 12 mM, di cui solo circa 0.3-1 mM è presente come ione idratato.

Circa il 50 % del Mg nell'organismo si trova nelle cellule, il restante 50 % nelle ossa e solo una piccola percentuale (< 1 %) è presente nel sangue.

Viene assunto con la dieta (quantità raccomandata 300-420 mg/giorno), assorbito a livello intestinale ed escreto per via renale.

Farmaci a base di Mg sono sotto studio per numerose indicazioni terapeutiche. Il composto più studiato è il solfato di Mg ($MgSO_4$) somministrato per via parenterale. Uno dei suoi grandi vantaggi è il basso costo.

Composti contenenti Mg sono già utilizzati come antiacido e come lassativi.

Composti di Mg sono stati proposti per il trattamento di:

- Ipertensione durante e post-gravidanza (pre-eclampsia ed eclampsia)**
- Asma**
- Infarti cerebrali ischemici**
- Infarti cardiaci**
- Aritmie cardiache**

Solo nel caso della prima indicazione ci sono degli studi che mostrano dei vantaggi nell'uso del $MgSO_4$ rispetto ad altri farmaci.

Negli altri casi gli studi clinici sinora effettuati non hanno evidenziato significativi vantaggi anche se saranno ancora necessari altri studi per poter giungere a conclusioni definitive.

L'unica eccezione sembra essere l'uso di $MgSO_4$ nel trattamento di una particolare forme di aritmia: la tachicardia polimorfica ventricolare.

Il meccanismo d'azione del Mg è legato alla sua capacità di inibire l'attivazione delle piastrine (attività anticoagulante) o di agire come competitore del Ca^{2+} .

Uso dell'Alluminio (Al)

I composti a base di Al sono attualmente studiati come:

- Adjuvanti
- Antiacidi e Gastroprotettivi
- Leganti del fosfato
- Antisettici
- Ipolipidemici
- Antimalarici

- Adjuvanti

Sono composti che uniti ad un particolare antigene potenziano la risposta immunitaria verso l'antigene. La loro azione è quella di adsorbire un numero elevato di antigeni in modo da favorire il riconoscimento da parte del sistema immunitario e stimolare la risposta.

Tra gli adjuvanti contenenti Al più utilizzati al momento troviamo l'idrossido di alluminio ($\text{Al}(\text{OH})_3$), il fosfato di alluminio (AlPO_4) e l'allume ($\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$).

Questi adjuvanti sono inclusi in numerosi vaccini.

- Antiacidi

Sono sostanze che mostrano un effetto citoprotettivo nei confronti della mucosa gastrica. Inoltre possono essere usati anche per curare le ulcere. Spesso usati in combinazione in modo da potenziarne l'effetto e ridurre la tossicità. Uno dei più usati è l'idrossido di Al (per es. nel Maalox®).

Il diidrossiglicinato di Al viene usato in associazione con l'idrossido di Al contro l'ulcera peptica.

Diversi altri prodotti, come l'idrotalcite (idrossido carbonato di Al e Mg, Talcid®), sono in grado di curare i siti ulcerati.

L'idrossido di alluminio è anche uno dei componenti principali delle formulazioni a base di alginato (polisaccaride naturale) e bicarbonato che vengono impiegate contro i sintomi del reflusso gastro-esofageo.

- Leganti del fosfato

Sono utili nel trattamento della iperfosfatemia associata a disfunzioni renali. Ancora una volta vengono utilizzati prodotti a base di idrossido di alluminio.

Ai valori di pH dell'intestino (6-8.5) l'Al che viene liberato a livello gastrico (pH acido) forma un precipitato colloidale di $Al(OH)_3$ capace di adsorbire il fosfato.

- Antisettici

Ci sono alcune patologie autoimmuni dell'età avanzata (indotte da farmaci o da altre alterazioni fisiologiche) che si manifestano attraverso la comparsa di vesciche sulla cute e sulle mucose. Tra i trattamenti topici si usa l'alluminio subacetato (soluzione basica di acetato di Al) in virtù della sua azione antisettica.

- Disfunzioni metaboliche

Alterazioni nel metabolismo lipidico portano a numerosi sintomi con gravi conseguenze. Alufibrato® è un prodotto comunemente impiegato per la regolazione del metabolismo lipidico capace di diminuire la concentrazione plasmatica di trigliceridi e colesterolo. Per questo motivo è usato per combattere aterosclerosi e ipertensione. Chimicamente è il sale basico di Al dell'acido clofibrico.

- Antimalaria

Un complesso di Al(III) si è rivelato efficace nel trattamento delle forme di malaria resistenti alla Cloroquina agendo sui parassiti all'interno dei globuli rossi in una specifica fase del loro sviluppo.

Uso del Calcio (Ca)

È l'elemento inorganico più abbondante nel corpo umano e gioca un ruolo fondamentale in molti processi vitali. È uno dei messaggeri intracellulari più importanti. È fondamentale, tra l'altro, per la contrazione muscolare, per il rilascio degli ormoni e dei neurotransmettitori e per il processo di coagulazione sanguigna. Tutti questi processi richiedono che la quantità di Ca^{2+} intracellulare sia controllata con attenzione.

Un uomo adulto contiene circa 1 kg di Ca, il cui 99% è extracellulare trovandosi principalmente nelle ossa e nei denti. Le ossa costituiscono una sorta di deposito di Ca da cui il metallo può essere all'occorrenza liberato. Questi processi sono controllati da alcuni ormoni calciotropi (calcitonina, PTH, estrogeni).

Esiste una grandissima differenza tra la concentrazione di Ca^{2+} intracellulare (circa 1×10^{-7} M) ed extracellulare (circa 1×10^{-3} M). Questa differenza viene mantenuta attraverso tutta una serie di meccanismi di trasporto a livello della membrana cellulare. Il Ca^{2+} entra nella cellula attraverso canali di membrana proteici dipendenti dal potenziale di membrana e dalla presenza di ormoni ed esce attraverso sistemi di pompaggio attivi.

L'apporto di Ca con la dieta è un elemento fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi e per evitare l'insorgenza di stati patologici associati con la carenza di Ca. Le dosi giornaliere raccomandate dipendono fortemente dall'età:

Table 6.3 Optimal daily calcium intake according to NIH consensus conference¹²

Age	mg/day
Neonates	
0-6 months	400
6 months to 1 year	600
Children	
1-5 years	800
6-10 years	800-1200
Adolescents	
11-24 years	1200-1500
Male adults	
25-65 years	1000
Elderly (>65 years)	1500
Female adults	
20-25 years	1000
Pregnant and nursing	1200-1500
Postmenopausal (>50 years)	1500
Elderly (>65 years)	1500

Soprattutto nell'età avanzata l'apporto giornaliero di Ca può essere molto inferiore a quanto raccomandato. Oltre agli alimenti ricchi di Ca, diventa in questi casi importante supportare la dieta con prodotti a base di Ca.

- Osteoporosi

E' la maggior causa di fratture ossee nelle donne post-menopausa e in genere nell'età avanzata. E' legata ad un minor apporto di Ca che ne determina un rilascio dai depositi ossei. Di norma viene somministrato Ca (1.2-1.5 g/giorno) anche in associazione con vitamina D (che ne aiuta l'assorbimento)

- Ipertensione

La somministrazione di Ca può essere benefica anche per il trattamento dell'ipertensione soprattutto per alcune forme di ipertensione e per pazienti anziani.

- Cancro del colon

Ci sono evidenze cliniche che indicano che il Ca può aiutare la prevenzione del cancro del colon anche se questo sembra legato alla quantità somministrata (1.2 g/giorno). Quantità molto inferiori sembrano invece aumentare il rischio.

- Calcoli renali

A differenza di quanto affermato per molto tempo, non solo la somministrazione di Ca non sembra aumentare i rischi di formazione di calcoli renali, ma addirittura sembra che ne riduca la probabilità di insorgenza.

**Il materiale proposto in questa attività libera potrà
essere reperito a partire da mercoledì 17 gennaio
all'indirizzo web:**

<http://nmr.ch.unito.it/studenti-farmacia>

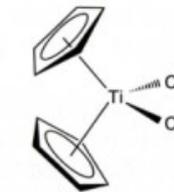
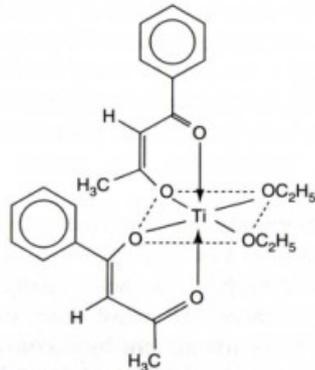
Uso del Titanio (Ti)

È il 7° metallo più abbondante nella crosta terrestre dopo Al, Fe, Ca, Na, Mg e K. Il suo stato di ossidazione più stabile e comune è +4.

Come Al non è un metallo essenziale per l'organismo, ma è molto biocompatibile e resistente alla corrosione. È per questo molto utilizzato, sotto forma di leghe e ceramiche, nella fabbricazione di protesi ortopediche, pacemaker cardiaci, cateteri, impianti dentali.

L'uso principale del Ti in ambito farmaceutico è nello sviluppo di farmaci antitumorali. Interesse nato dopo la scoperta nel 1969 dell'attività antitumorale del cisplatino, che ha stimolato numerose ricerche volte ad identificare farmaci antitumorali contenenti metalli diversi dal platino.

Due composti a base di Ti(IV) sono arrivati alle fasi cliniche di sperimentazione:



II: Cp_2TiCl_2
Titanocene dichloride

Il meccanismo d'azione di questi due farmaci è analogo a quello del cisplatino e coinvolge il legame di questi composti (o dei loro derivati che si formano all'interno della cellula) con alcune basi azotate del DNA e conseguente danno nelle funzioni dell'acido nucleico. Lo spettro d'azione è però diverso e i composti a base di Ti(IV) si sono dimostrati attivi nei confronti di tumori a crescita lenta come quelli gastrointestinali. In alcuni casi questi composti sono attivi nei confronti di neoplasie verso le quali il cisplatino è inattivo. E' possibile che i composti di Ti(IV) abbiano un diverso sito di legame con il DNA. Un'altra ipotesi prevede che una volta somministrato il Ti(IV) venga trasportato come ione metallico dalla transferrina plasmatica che lo rilascerebbe all'interno della cellula per andare a legarsi ai gruppi fosfato o alle basi azotate del DNA nucleare.

Gli studi clinici sul Budotitano, iniziati nel 1986, si sono interrotti a causa di problemi insorti con la formulazione galenica impiegata.

Diverse sperimentazioni cliniche sono state effettuate utilizzando il Titanocene dicloruro, ma in nessuna di esse sono stati ottenuti risultati particolarmente positivi.

Uso del Vanadio (V)

E' un metallo presente in tracce (10^{-8} M) nelle cellule vegetali ed animali sotto forma di specie chimiche piuttosto complesse (tipo il vanadato $[HVO_4]^{2-}$ o $[H_2VO_4]^-$ o il catione vanadile VO^{2+}) in cui il V mostra numeri di ossidazione +5 e +4.

E' un cofattore di alcuni enzimi.

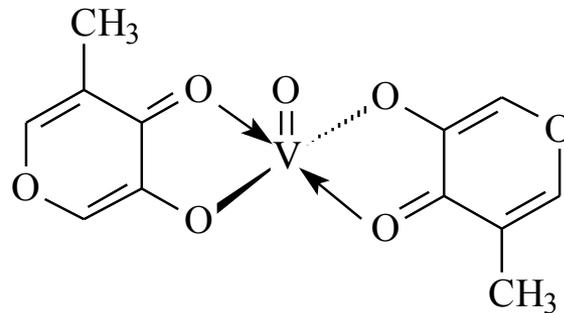
Composti di V sono stati studiati come antitumorali e antivirali, ma la loro più importante potenziale applicazione farmaceutica è nel trattamento del diabete sia nella sua forma dipendente che in quella indipendente dall'insulina.

Il diabete è una patologia che provoca una iperglicemia cronica provocata da una mancanza (assoluta o relativa) di insulina (tipo I) o dall'insorgenza di una resistenza all'insulina (tipo 2). Per il trattamento del diabete tipo 2 si utilizzano numerosi farmaci, mentre per il diabete tipo 1 è necessaria la somministrazione giornaliera di insulina. Questo ormone, secreto dal pancreas, promuove l'assorbimento cellulare del glucosio in diversi tessuti ed organi.

Il V può promuovere l'assorbimento del glucosio anche se la sua azione non può sostituire del tutto la presenza di insulina.

Sul meccanismo d'azione insulino-simile dei composti di V ci sono diverse ipotesi. Sembra che il V provochi processi cellulari analoghi a quelli prodotti dall'attivazione dei recettori dell'insulina (in particolare la fosforilazione dei residui di tirosina di alcune proteine cellulari).

Numerosi composti di V sono stati studiati su modelli cellulari ed animali. Tra questi l'unico che è arrivato in fase clinica sull'uomo è il complesso:



VO(IV)-maltolato

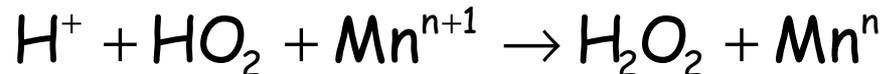
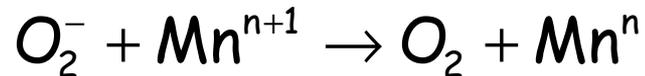
I principali problemi dei composti di V sono legati alla loro accumulazione tissutale e alla difficoltà di definirne il dosaggio.

Uso del Manganese (Mn)

Il Mn è piuttosto diffuso sulla terra. E' uno degli elementi che può possedere più numeri di ossidazione (da -3 a +7). In natura lo stato di ossidazione più comune è +2. Le sue principali applicazioni sono nel settore metallurgico dell'acciaio, nella produzione del vetro, ceramiche, batterie, industria tessile. Negli USA si consumano circa 500000 tonnellate di Mn all'anno.

E' un metallo essenziale il cui apporto giornaliero raccomandato è di circa 2 mg/giorno.

E' un cofattore di numerosi enzimi tra i quali il più importante è il MnSOD (Manganese superossido dismutasi) che agisce ossidando i radicali superossido che si formano durante la respirazione cellulare:



L'acqua ossigenata viene successivamente convertita in H_2O e O_2 da altri enzimi come la glutatione perossidasi o la catalasi.

Il primo utilizzo terapeutico del Mn è stato nel trattamento della psoriasi in combinazione della vitamina B₁ nel 1966. Da allora diversi composti a base di Mn sono stati impiegati per il trattamento di numerose patologie.

- Artriti

Le osteoartriti coinvolgono una lenta degenerazione delle cartilagini articolari e della proliferazione ossea. L'artrite reumatoide è un'inflammatione cronica in cui le membrane sinoviali delle giunture articolari si degradano a seguito di una reazione autoimmune. In entrambi i casi si osserva una iperproduzione di specie radicaliche. L'uso del Mn si è rivelato vantaggioso per la sua azione attivante nei confronti delle SOD e di altri enzimi. In particolare la somministrazione di Mn ascorbato in combinazione di condroitina solfato e glucosamina (che rigenerano il collagene) si è dimostrata efficace contro i sintomi dell'osteoartrite del ginocchio.

- Cancro

Mn può avere un ruolo nel trattamento di alcuni tumori caratterizzati da una bassa quantità di SOD e da un'elevata quantità di ROS (Radical Oxygen Species).

Al momento successi in questa direzione sono stati ottenuti solo su modelli cellulari o animali.

- Patologie cardiovascolari

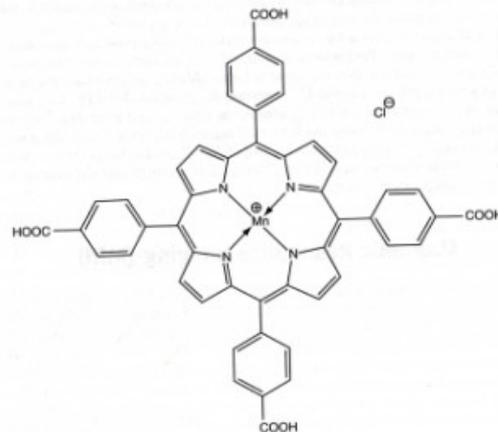
Un'eccessiva produzione di superossido sembra essere un fattore comune di numerose patologie cardiovascolari come l'ipertensione, l'aterosclerosi e l'iperlipidemia. Diversi mimetici di MnSOD sono attualmente in studio per il trattamento di queste malattie.

- Antidolorifico

Recentemente è stato proposto l'uso di un mimetico di MnSOD come antidolorifico in caso di infiammazioni. E' stato suggerito che gli anioni superossido generati a seguito di un processo infiammatorio possano agire come mediatori del dolore. Anche in questo caso al momento gli studi sono fermi alla fase pre-clinica.

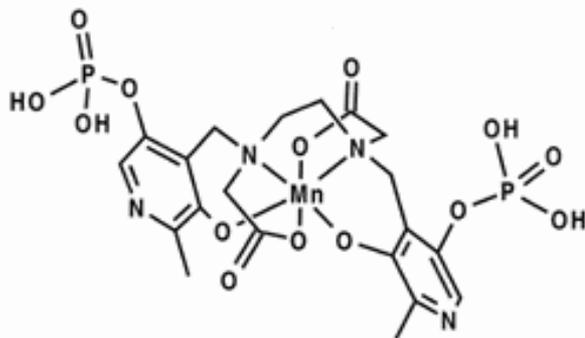
- Anti-invecchiamento

Un mimetico di MnSOD a struttura porfirinica è stata studiata in modelli animali come farmaco "anti-invecchiamento" dando buoni risultati.



- Agenti diagnostici per Tomografia NMR

Un complesso di Mn(II) paramagnetico è stato approvato per l'uso clinico per la diagnosi di patologie del fegato.



[Mn-DPDP]

Teslascan®



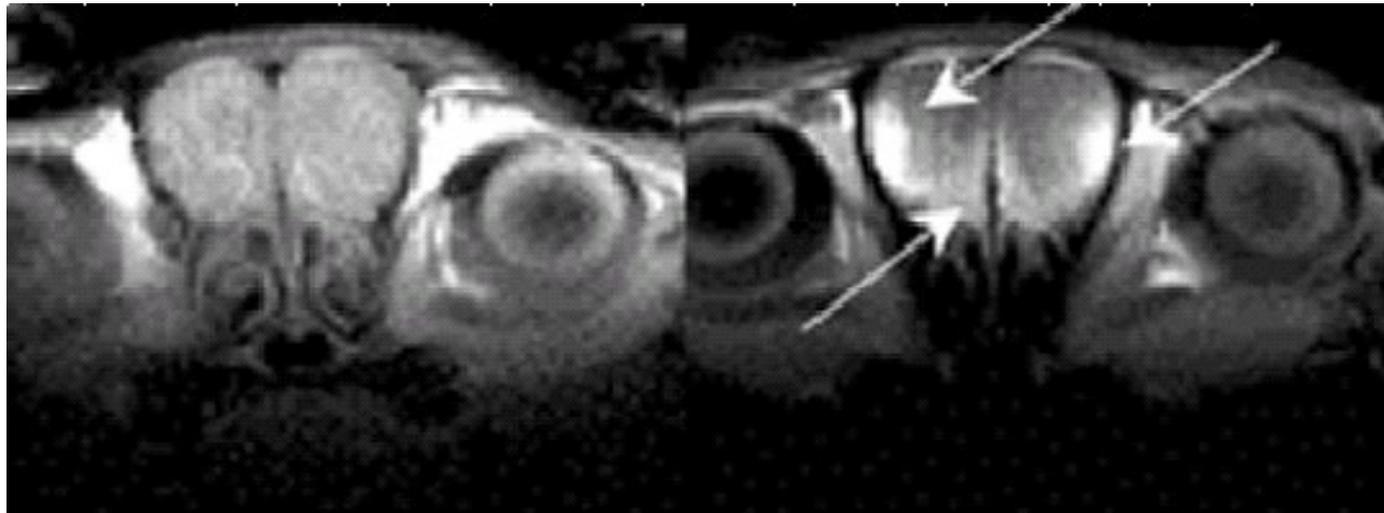
Pre-contrasto



Post-contrasto

Il Mn tende ad accumularsi nelle cellule attive, probabilmente utilizzando i canali del Ca(II). E' anche in grado di spostarsi lungo una connessione neuronale. Queste careatteristiche lo rendono particolarmente interessante nella visualizzazione in vivo dei centri nervosi coinvolti nella risposta ad uno stimolo.

In questo esperimento un topo è stato esposto a $MnCl_2$ in combinazione con uno specifico odore. Il Mn(II) si accumula inizialmente nei neuroni nasali attivati dall'odore e successivamente (dopo 1.2 ore) è possibile visualizzarlo in alcune regioni del bulbo olfattorio.



Nessun odore

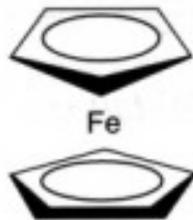
Acetato di amile

Uso del Ferro (Fe)

Il Fe è probabilmente l'elemento metallico il cui uso in ambito medico è noto da più anni. Diversi medicinali contenenti Fe vennero usati nei secoli scorsi per il trattamento di diverse patologie tra cui le anemie, prima ancora che la carenza di Fe venisse identificata, intorno al 1930, come causa di questa malattia.

A tutt'oggi la carenza di Fe è probabilmente la carenza nutrizionale più diffusa nel mondo. Per questo motivo l'uso principale del Fe in ambito farmaceutico è nel trattamento delle anemie sotto forma di FeSO_4 (somministrazione orale) oppure come Fe-destrano (somministrazione parenterale).

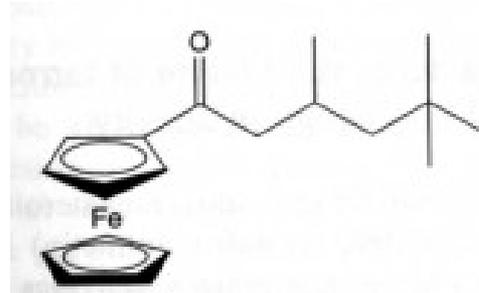
Un particolare composto a base di Fe che si sta studiando per i suoi effetti farmacologici è il Ferrocene:



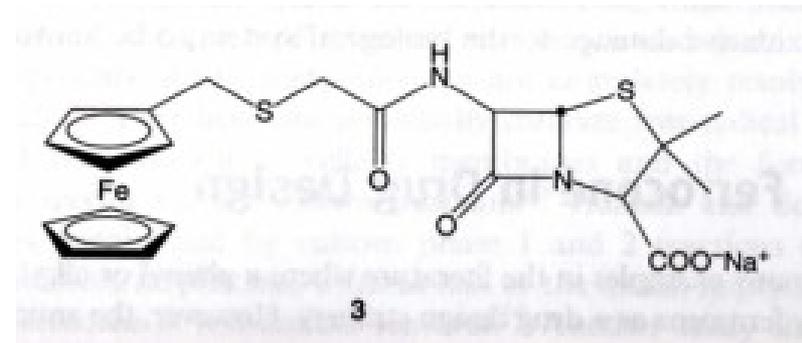
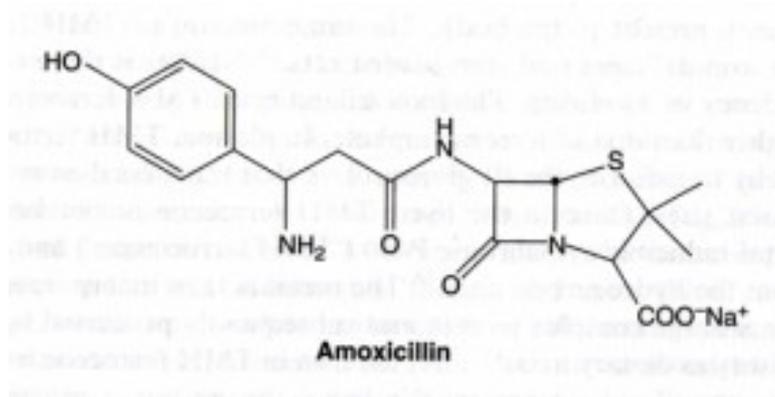
Si tratta di un composto molto stabile la cui lipofilia è superiore a quella del benzene.

Il ferrocene è stato utilizzato come sostituente chimico per studiare l'effetto della sua introduzione in strutture aventi già attività farmacologica.

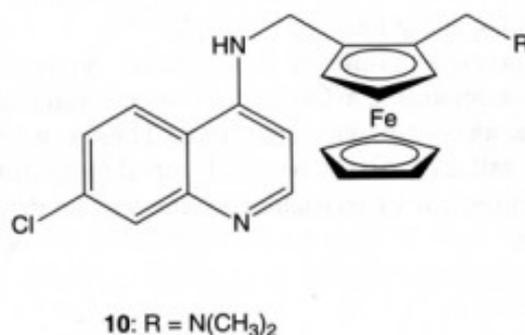
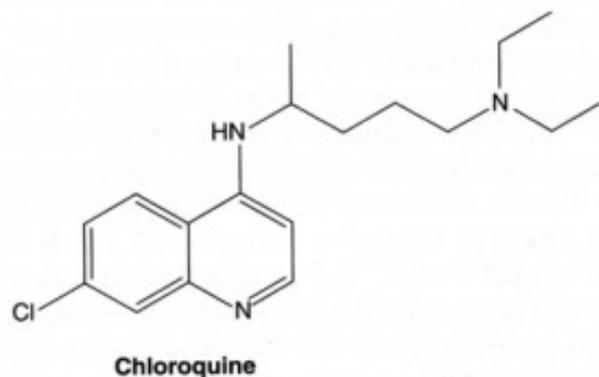
La stabilità del ferrocene rende minimo il rilascio di Fe, ma l'introduzione di particolari gruppi chimici ne facilita il rilascio, come ad esempio nel TMH-ferrocene:



In molti casi l'introduzione del ferrocene non influenza, o influenza negativamente, l'attività farmacologica del composto investigato (per es. in farmaci anti-infiammatori o nelle penicilline).



Il principale successo nella derivatizzazione di un farmaco con il ferrocene è quello della cloroquina, il più importante farmaco antimalarico:

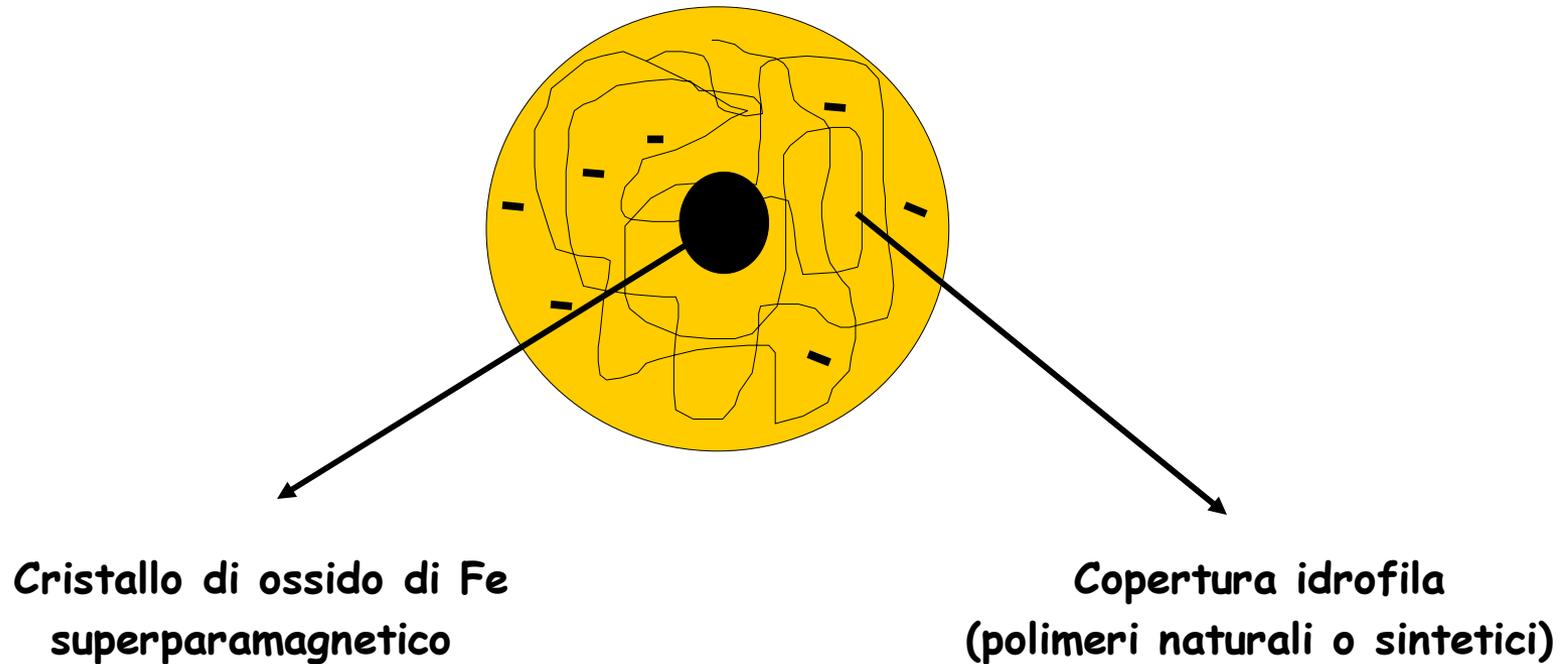


La ferrocloroquina si è dimostrata particolarmente attiva contro i ceppi del plasmodio della malaria resistente alla cloroquina.

Su questa base sono state sintetizzate e studiate molte molecole in cui il gruppo ferrocene è stato inserito in punti diversi nella struttura della cloroquina.

Analogamente al Mn, anche il Fe può formare composti paramagnetici e superparamagnetici che vengono utilizzati nella pratica clinica come agenti diagnostici in Tomografia NMR.

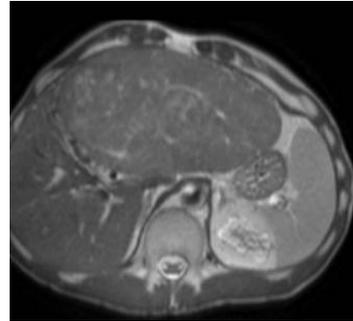
Vengono usate nanoparticelle di ossidi di Fe ricoperte da materiale biocompatibile.



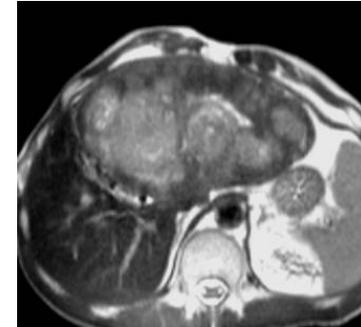
Applicazioni cliniche:

- Tumori epatici

pre

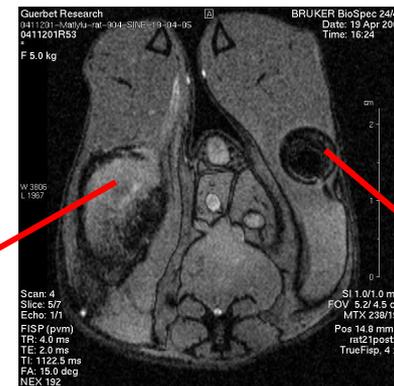


post



- Visualizzazione di metastasi linfonodali

metastasi



sano

- Angiografia



Uso del Cobalto (Co)

Il Co è un metallo abbastanza raro, ma è essenziale per la nostra vita. E' infatti il componente della vitamina B₁₂ (scoperta nel 1948).

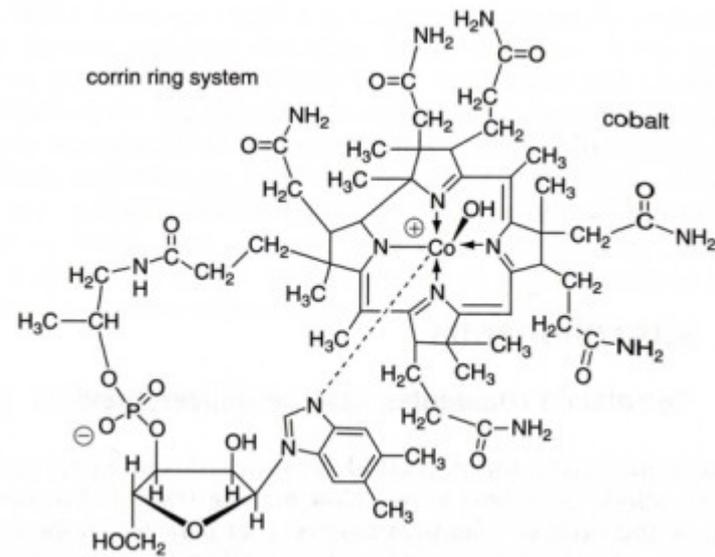
Composti a base di Co(III) sono stati studiati in diversi settori della medicina.

- Inibitori enzimatici

Diversi complessi di Co(III) sono in grado di inibire diverse famiglie di enzimi tra cui le serine proteasi (coinvolte nella coagulazione del sangue e di interesse per lo sviluppo di farmaci antibatterici e antivirali), topoisomerasi (coinvolte nella replicazione del DNA) ed emeossigenasi (che catalizzano la distruzione del gruppo eme dell'emoglobina).

- Delivery systems

Il principale problema con i farmaci antitumorali è la loro selettività nei confronti delle cellule tumorali. La cobalamina è un micronutriente essenziale per le cellule e richiesto in grande quantità dalle cellule che stanno replicando il proprio DNA prima di dividersi. Per questo motivo, le cellule tumorali sono in grado di sequestrare grandi quantità di cobalamina, fino a 50 volte superiori a quella utilizzata dalle cellule sane.



Per questo motivo sono stati sintetizzati numerosi farmaci coniugando la cobalamina a farmaci chemioterapici.

Una proprietà molto interessante di questi composti è che se sottoposti a radiazioni UV-visibili il legame Co-farmaco si rompe rilasciando il farmaco.

- Agenti selettivi per cellule in stato di ipossia

Cellule in stato di ipossia sono presenti in tumori solidi e sono di norma resistenti alle radiazioni ionizzanti e al trattamento chemioterapico. Alcuni complessi di Co(III) si sono dimostrati efficaci come agenti citotossici selettivi nei confronti di cellule mantenute in condizioni di ipossia.

- Agenti diagnostici per PET (Positron Emission Tomography)

La PET è una delle tecniche diagnostiche più interessanti nel panorama delle tecniche di immagine. Consiste nella somministrazione di agenti contenenti radioisotopi capaci di emettere positroni (β^+) che vengono rivelati all'esterno consentendo di risalire alla regione dell'organismo da cui provengono. La tecnica è caratterizzata da una sensibilità elevatissima, ma possiede una bassa risoluzione spaziale.

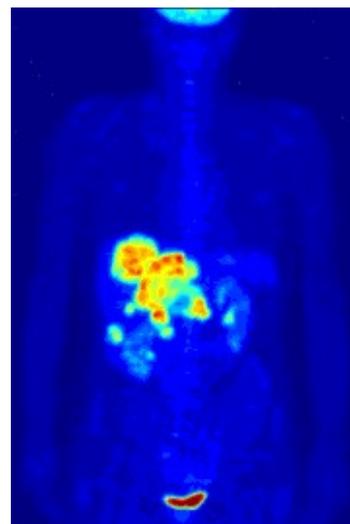
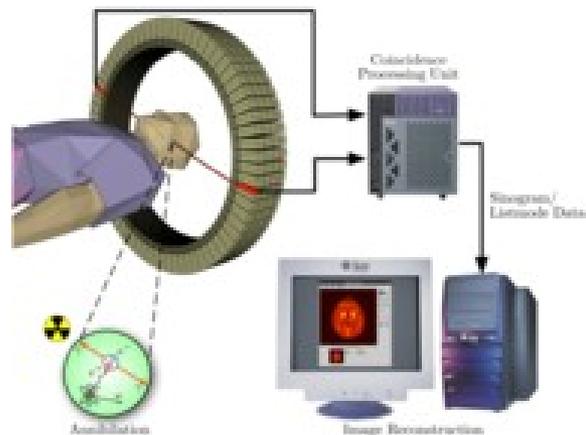
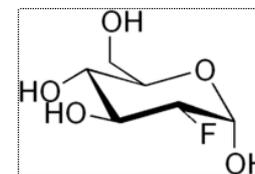


Immagine ottenuta
dopo somministrazione
di ^{18}F -FDG

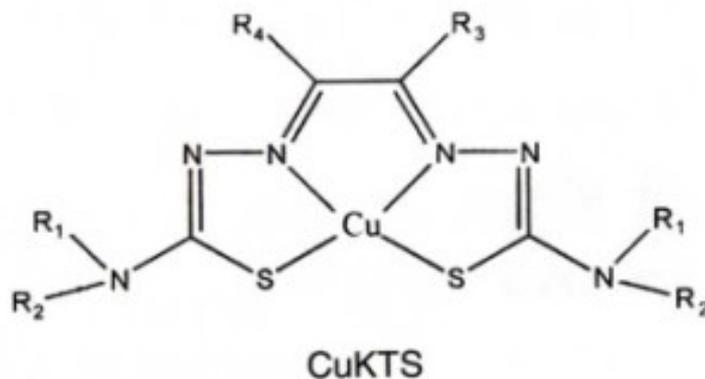


L'isotopo ^{55}Co ha un tempo di semivita relativamente lungo (18.2 ore) che consentirebbe di poter seguire in vivo il destino di cellule marcate con il radionuclide (per es. piastrine per visualizzare trombi o placche aterosclerotiche). Gli studi sono tuttora in corso.

Uso del Rame (Cu)

Il Cu è un metallo essenziale il cui interesse in ambito farmaceutico è principalmente legato alla progettazione di farmaci antitumorali sulla spinta della scoperta dell'attività citotossica del cis-platino.

La principale classe di complessi di Cu che ha mostrato attività antitumorale sia *in vitro* che *in vivo* è quella dei tiosemicarbazoni:



Il meccanismo di azione di questi composti, e di altri analoghi complessi che sono stati studiati, è legata all'inibizione dell'enzima ribonucleotide reduttasi, necessario nella sintesi dei precursori del DNA.

Uso dello Zinco (Zn)

Lo zinco è un elemento essenziale ed è coinvolto in numerosi processi vitali tra cui la proliferazione cellulare, la riproduzione, reazioni immunitarie, protezione contro i radicali. Una percentuale rilevante dello Zn intracellulare si trova nel nucleo.

Lo Zn è presente in più di 300 metalloenzimi e più di 2000 fattori di trascrizione.

Le 3 principali funzioni dello Zn sono quelle catalitiche, regolatorie e funzionali.

Queste ultime sono evidenti osservando le conseguenze della sua carenza.

Carenze gravi portano a ritardo o cessazione della crescita, maturazione sessuale ritardata, eruzioni cutanee, alopecia, deficienze del sistema immunitario, diminuzione di appetito, problemi di visione notturna e disturbi dell'umore.

Carenze lievi determinano nei bambini ritardi nella crescita e aumentata suscettibilità a infezioni quali polmoniti e malaria.

Esistono fattori che aumentano il rischio di carenza di Zn (malnutrizione, diarree, patologie che inducono malassorbimento, anoressia, anemie, alcolismo...).

L'apporto giornaliero raccomandato dipende dall'età ed è negli adulti intorno ai 10 mg/giorno. La quantità massima è 40 mg/giorno.

I principali usi terapeutici dello Zn sono:

- Malattia di Wilson

È una malattia genetica piuttosto rara caratterizzata da alti livelli di rame che provocano degenerazioni epatiche e neurologiche. La somministrazione di Zn riduce l'assorbimento del rame stimolando la mucosa intestinale a produrre la sintesi di metallotioneine che legano molto fortemente il rame.

- Degenerazione maculare

È la principale causa dei problemi di vista nell'età avanzata accompagnata da una riduzione della quantità di Zn a livello della retina. Al momento gli studi clinici non hanno ancora evidenziato un reale beneficio nella somministrazione di $ZnSO_4$.

- Infezione da HIV

Il ruolo fisiologico dello Zn nella risposta immunitaria ha stimolato l'interesse per l'uso di questo metallo nel trattamento delle infezioni da HIV. La somministrazione giornaliera di Zn si è rivelata utile nel ridurre l'incidenza di infezioni in pazienti colpiti da HIV. Purtroppo anche il virus HIV usa lo Zn per crescere e replicare per cui è fondamentale ottimizzare le dosi per evitare che la somministrazione di Zn acuisca la patologia.

Uso dell'Arsenico (As)

L'arsenico è uno degli elementi presenti in natura più tossici.

Nonostante ciò composti a base di As sono stati utilizzati a fini terapeutici già a partire dal 2000 A.C.

Paracelso (1493-1541, considerato il primo farmacista della storia) usava estensivamente As nei suoi prodotti pensando, giustamente, che anche composti tossici potessero avere una finestra terapeutica utile.

Nel 18° e 19° secolo la soluzione di Fowler (1 % di arsenito di potassio) veniva impiegata per il trattamento di numerose patologie (disturbi nutrizionali, reumatismi, asma, tubercolosi, diabete, malaria, sifilide,...) ed è stata la prima terapia per il trattamento della leucemia cronica.

Nel 1910, Ehrlich sintetizzò il Salvarsan che divenne il farmaco per eccellenza per il trattamento della sifilide sino alla scoperta della penicillina.

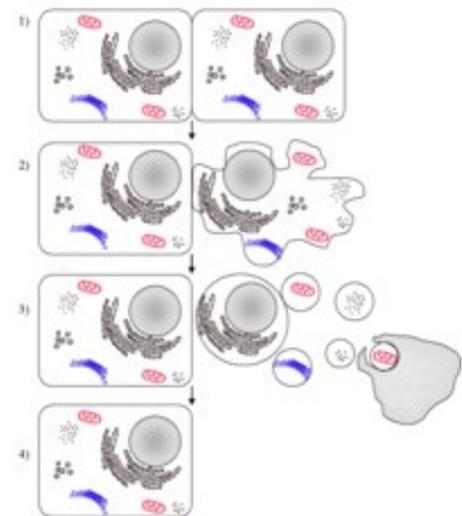
Anche se ora sono stati sviluppati farmaci più efficaci, l'uso dell'As per il trattamento delle infezioni da *Trypanosoma* è ancora diffuso. Il Melarsoprol è attualmente approvato per l'uso clinico contro le tripanosomiasi africane.

L'uso dell'As ebbe un forte impulso a partire dal 1970 quando l'uso di As_2O_3 si rivelò particolarmente utile nel trattamento di numerosi tumori (esofago, linfomi, leucemie). Nel 2000 la FDA ha approvato il suo uso (Trisenox®) per il trattamento di una forma acuta di leucemia in pazienti adulti resistenti agli altri trattamenti chemioterapici.

Il meccanismo di azione antitumorale dell'As coinvolge numerosi processi intracellulari tra cui l'induzione dell'apoptosi, l'inibizione della proliferazione e della neoangiogenesi e la stimolazione della differenziazione cellulare.

Tra questi sembra che l' As_2O_3 agisca soprattutto attraverso l'induzione dell'apoptosi e la parziale differenziazione delle cellule cancerose.

L'apoptosi è la cosiddetta "morte programmata di una cellula", meccanismo fisiologico ed ordinato per cui una cellula a seguito di vari segnali chimici e biochimici si "suicida", disponendo anche la rimozione dei corpi e dei frammenti prodotti.



L'induzione dell'apoptosi è un processo molto complicato che coinvolge l'azione e l'attivazione di numerosi processi extra- ed intra-cellulari, e costituisce una delle strategie più interessanti che si sta perseguendo per il trattamento dei tumori.

E' stato osservato che l'azione apoptotica di As_2O_3 potrebbe coinvolgere la produzione di specie radicaliche dell'ossigeno e l'attivazione delle caspasi, una famiglia di enzimi fortemente coinvolta nell'induzione dell'apoptosi essendo capace di frammentare importanti proteine cellulari e indurre condensazione e frammentazione nucleare.

L'azione antitumorale di As_2O_3 sembra manifestarsi anche grazie all'inibizione della neoangiogenesi che rappresenta il processo attraverso il quale nuovi vasi vengono formati all'interno del tumore allo scopo di garantirne la crescita. Anche questo è un importante bersaglio biologico sia per farmaci antitumorali che per gli agenti diagnostici.

As_2O_3 non mostra effetti collaterali molto severi, il principale è una forte leucocitosi che può essere comunque risolta senza grossi problemi.

Studi recenti hanno indicato la potenziale azione di As_2O_3 nei confronti di altri tumori come la leucemia cronica ed il mieloma multiplo.

Uso del Tecnezio (Tc)

Il Tc riveste un ruolo importante in ambito medico poiché uno dei suoi isotopi, il ^{99m}Tc , è il radionuclide più utilizzato nella diagnostica clinica nella tecnica SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). Questo isotopo possiede proprietà quasi ottimali, è facilmente reperibile e a costi relativamente bassi.

Attualmente composti marcati con ^{99m}Tc vengono utilizzati per la visualizzazione di diversi organi e per la diagnosi di varie patologie a livello cardiaco, renale e per la diagnosi di tumori ossei.

Il Tc possiede ben 25 isotopi da ^{86}Tc a ^{118}Tc , tutti radioattivi, con tempi di semivita molto variabili (da $1.1 \mu\text{s}$, ^{86m}Tc , a 4.2×10^6 anni, ^{98}Tc).

Il Tc è presente in natura in piccole quantità in minerali contenenti uranio.

Il ^{99}Tc si può ottenere dai prodotti della fissione di ^{235}U (il costo è circa 100 \$ al grammo).

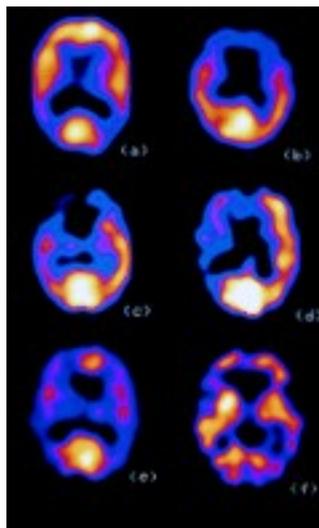
L'isotopo ^{99m}Tc (isomero nucleare metastabile di ^{99}Tc) ha un $t_{1/2}$ di 6 ore ed emette una radiazione γ di energia sufficiente per poter essere visualizzato nell'organismo una volta somministrato.

Un importantissimo passo avanti nell'uso del ^{99m}Tc in clinica è legato alla possibilità di produrre l'isotopo direttamente in ospedale utilizzando il generatore $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. L'efficienza del decadimento del ^{99}Mo a ^{99m}Tc è dell'87%.

Il generatore è costituito da una colonna contenente ^{99}Mo sotto forma di MoO_4^- adsorbito su allumina. Quando la colonna viene eluita con soluzione fisiologica (NaCl 0.9 %), si raccoglie $^{99m}\text{TcO}_4^-$ già in soluzione sterile, apirogena e isotonica.



Anche se il semplice $^{99m}\text{TcO}_4^-$ può essere visualizzato in vivo (tiroide, ghiandole salivari, mucosa gastrica), è richiesta la sua trasformazione in composti diversi (composti di coordinazione) in modo da poter utilizzare il radionuclide per diagnosi diverse.



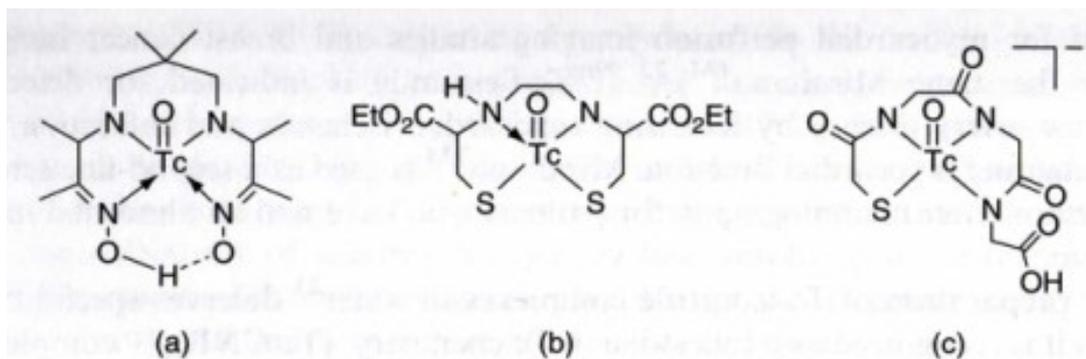
Pattern di flussi
sanguigni cerebrali
anormali ottenuti con la
tecnica SPECT
somministrando
Ceretec™

Per fare questo la soluzione di $^{99m}\text{TcO}_4^-$ viene fatta reagire con il legante prescelto in presenza di un riducente (SnCl_2 , boroidruri,...) per produrre Tc(V) o Tc(I). Anche in questo caso sono stati sviluppati kit contenenti tutte le componenti necessarie in modo da trasformare all'istante il $^{99m}\text{TcO}_4^-$ prodotto dal generatore nel composto da somministrare.

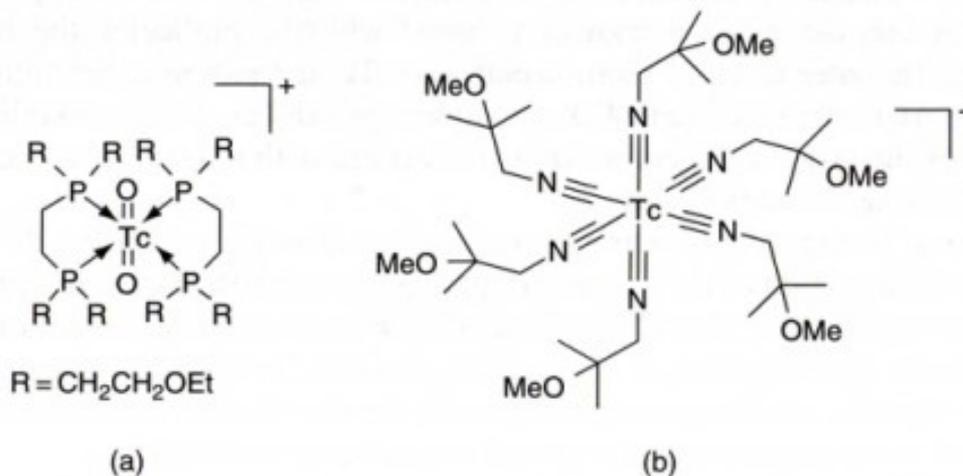
Le quantità di composto marcato in ^{99m}Tc è così piccola (10^{-7} - 10^{-10} M) da non permettere studi strutturali. Questi possono essere eseguiti o utilizzando l'isomero ^{99}Tc (meno pericoloso) oppure composti non radioattivi di Re.

La prima generazione di composti a base di ^{99m}Tc è basata su complessi a struttura semplice modulandone le dimensioni, carica e bilancio idrofilo/lipofilo (composti essenziali).

Tra questi troviamo il CeretecTM (a) e il NeuroliteTM (b), usati per visualizzare il flusso sanguigno cerebrale, il MAG₃ (c) per valutare la funzionalità renale:

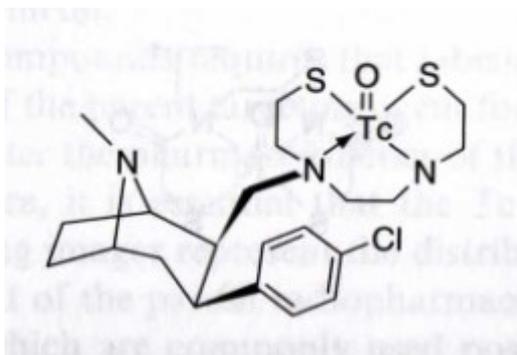
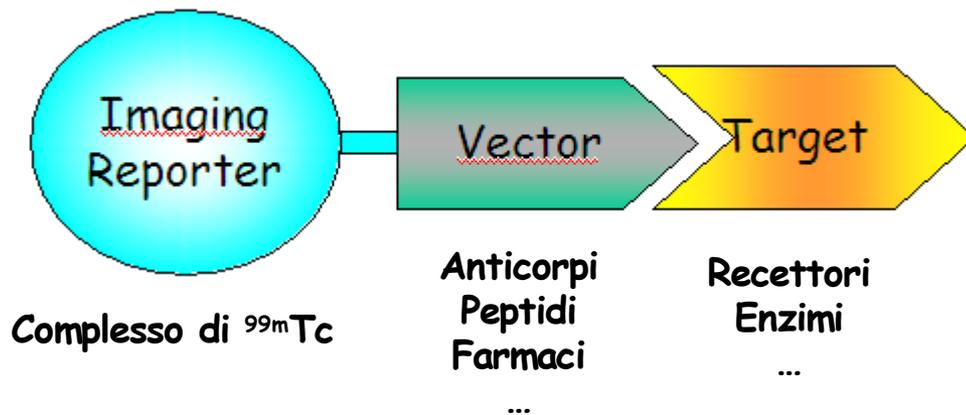


MyoviewTM, CardiotecTM (a) e CardioliteTM(b), per valutare quella cardiaca:



Successivamente sono stati progettati e sintetizzati composti capaci di riconoscere selettivamente specifiche strutture cellulari e molecolari, per esempio recettori di membrana, coinvolte in processi patologici (composti targettanti).

Dato che biomolecole capaci di riconoscere i target biologici non hanno i requisiti necessari per coordinare il ^{99m}Tc in modo stabile senza influenzarne la funzione, la strategia migliore è quella di legare il ^{99m}Tc con un legante capace di essere bioconiugato al vettore che riconosce il bersaglio biologico.



Usato per riconoscere i recettori cerebrali della dopamina coinvolti nel Morbo di Parkinson

Oltre al ^{99m}Tc , un altro isotopo radioattivo è stato studiato come agente diagnostico per la PET, il ^{94m}Tc ($t_{1/2}$ 52 min). La PET ha dei vantaggi rispetto alla SPECT: è più sensibile e permette di fare degli studi quantitativi. L'isotopo ^{94m}Tc presenta però alcuni svantaggi rispetto a ^{18}F e ^{11}C per quello che riguarda le sue proprietà radioisotopiche.

Al momento, lo sviluppo dei diagnostici a base di Tc segue diverse linee di ricerca:

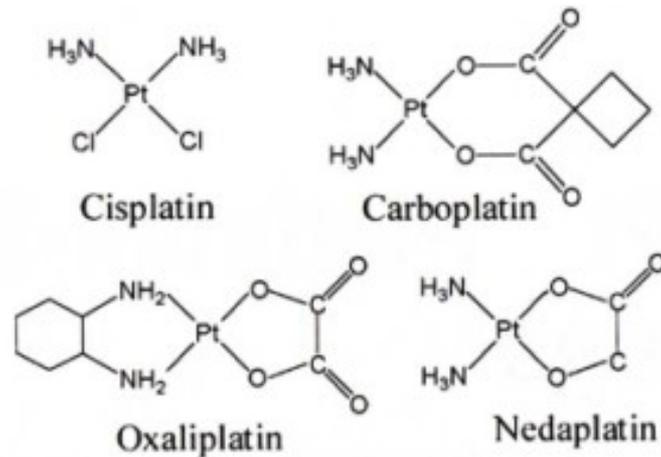
- esplorare nuovi leganti del Tc e gruppi capaci di migliorare e velocizzare la produzione del radiodiagnostico (es. $\text{Tc}(\text{CO})_3^+$)
- combinare la potenzialità diagnostica dei composti di Tc con quella terapeutica di altri radioisotopi chimicamente simili, come quelli a base di Re.
- sfruttare gli strumenti dedicati agli studi pre-clinici su piccoli animali (migliore risoluzione spaziale) per eseguire uno screening dei composti in più realistico rispetto a quanto è possibile fare su modelli cellulari.

Uso del Platino (Pt)

I composti a base di Pt rappresentano un'importante classe di farmaci ampiamente utilizzata per la sua azione antitumorale e antivirale.

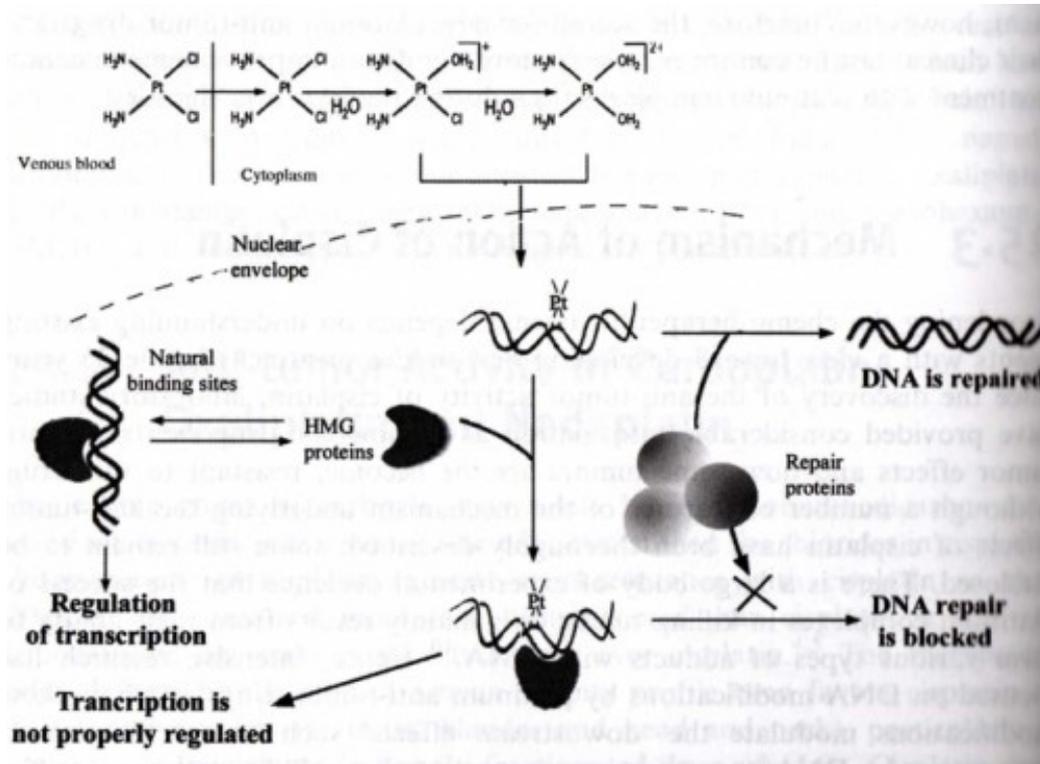
L'uso del Pt nasce nel 1960 con la scoperta, casuale, dell'attività inibitoria nei confronti della divisione cellulare di complessi di Pt.

Il composto più famoso è il cisplatino, il primo farmaco a base di Pt approvato per l'uso clinico come antitumorale.



Il cisplatino è particolarmente efficace nel trattamento dei tumori testicolari ed ovarici ed è impiegato in combinazione con altri chemioterapici in altri carcinomi (vescica, polmoni,...). L'insorgenza di resistenza e la comparsa di effetti collaterali abbastanza severi hanno portato alla sintesi di composti analoghi (approvati per l'uso clinico) più efficaci e meno tossici.

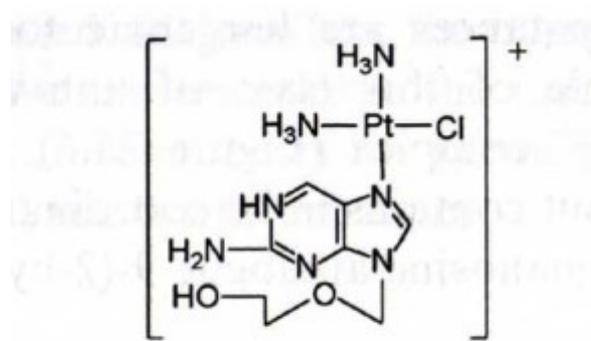
Il meccanismo di azione del cisplatino coinvolge la sostituzione, nel comparto intracellulare, dei due atomi di Cl, che hanno un legame labile, con due molecole di acqua.



La forma idratata entra nel nucleo e il Pt si coordina intercalandosi alle basi azotate del DNA. Inoltre, il DNA alterato viene riconosciuto da proteine cellulari che bloccano i meccanismi di riparazione del DNA e perturbano la regolazione della trascrizione. Anche gli analoghi del cisplatino agiscono con un meccanismo simile.

Diversi composti di Pt manifestano anche attività anti-virale.

Per potenziarne l'effetto sono stati progettati farmaci in cui il Pt è coordinato da molecole con nota attività antivirale:

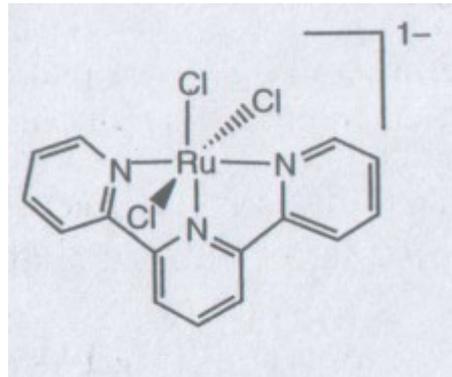


$cis-[PtCl(NH_3)_2(N7-ACV)]^+$

Uso del Rutenio (Ru)

Il principale interesse nei confronti di questo metallo è legato allo sviluppo di farmaci antitumorali alternativi al cisplatino.

In questo filone di ricerca, sono stati studiati numerosi complessi di Ru(II) e Ru(III) che in alcuni casi hanno evidenziato interessanti attività antimetastatiche non osservate nei derivati di platino. Il composto più importante è il NAMI-A, attualmente in fase clinica contro le metastasi polmonari.

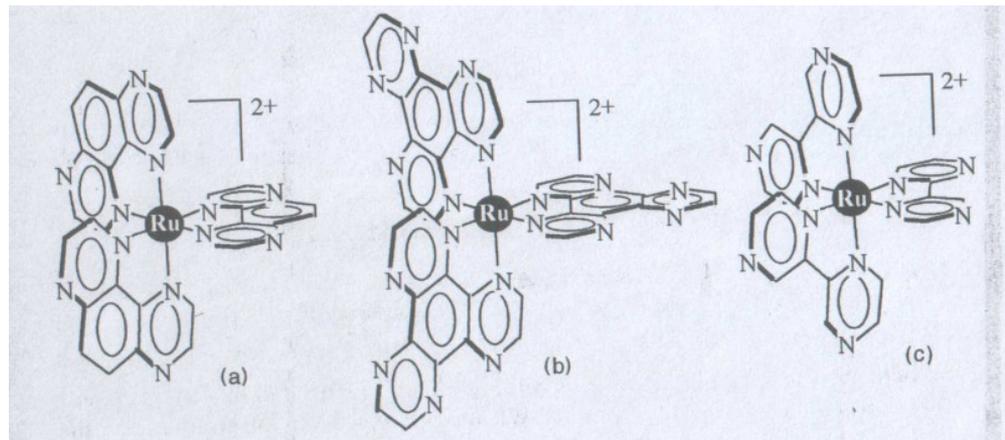


Un importante filone di ricerca dei complessi di Ru è legato alla sintesi di composti che basano il loro meccanismo di azione sulla loro particolare fotoreattività.

Le tecniche fototerapiche fanno uso della luce per curare stati patologici.

Di norma i fotoni di luce vengono assorbiti da una molecola fotosensibile che a seguito dell'assorbimento di luce reagisce con il bersaglio biologico (per es. O_2 o DNA) attraverso meccanismi di "energy" o "electron transfer".

E' stato osservato che alcuni composti poliazaromatici di Ru possono agire da fotoossidanti dando luogo a fenomeni di trasferimento elettronico, indotto dalla luce, capaci di danneggiare il DNA.



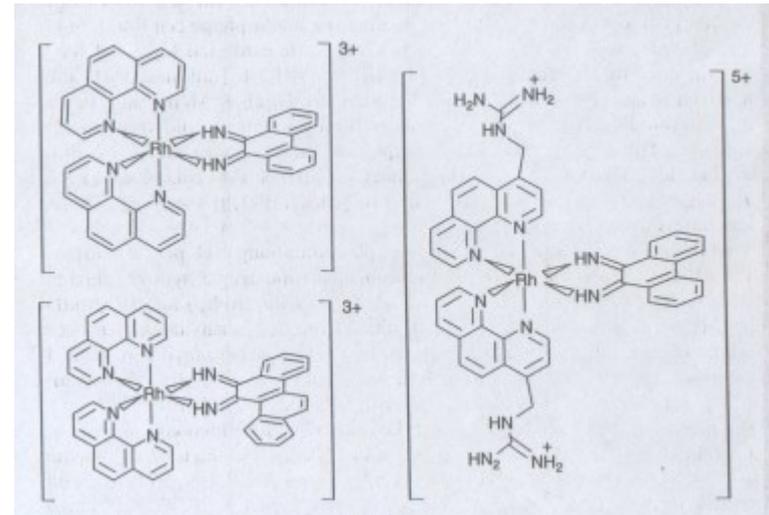
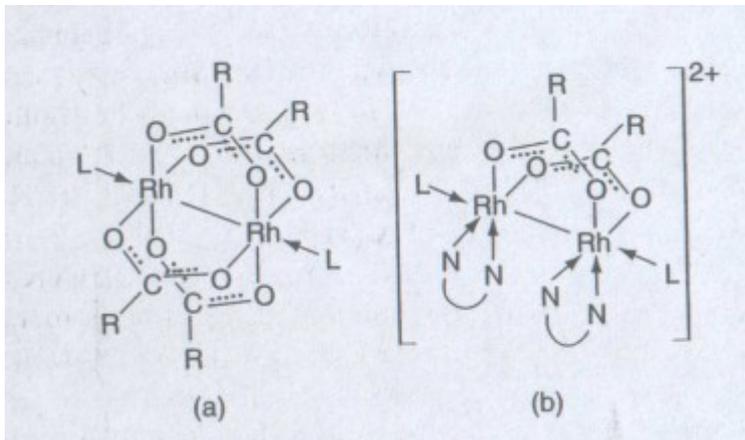
Uso del Rodio (Rh)

Anche in questo caso l'interesse principale nei confronti di questo metallo è legato al fatto che le sue proprietà chimiche lo rendono simile al platino.

Rh(I). Rh(II) e Rh(III) sono isoelettronici di Pt(II), Pt(III) e Pt(IV).

Composti di Rh(I) mostrano risultati simili a quelli del cisplatino.

I complessi binucleari di Rh(II) sono i più promettenti composti di Rh ad attività antitumorale.



Numerosi composti di Rh manifestano anche attività antibatterica e antiparassitaria.

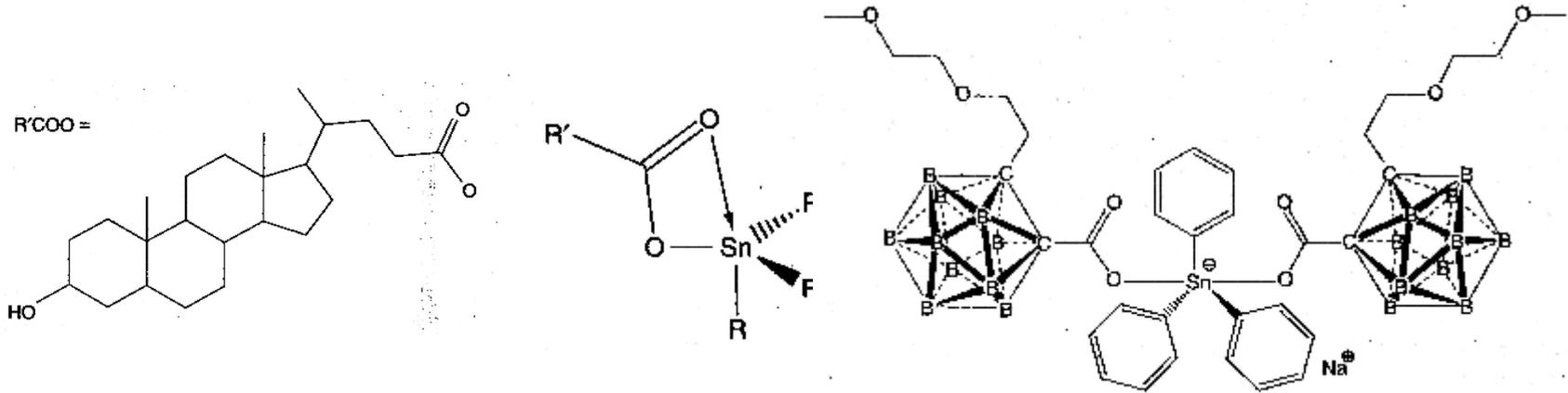
Uso dello Stagno (Sn)

Lo stagno è uno degli elementi utilizzati dall'uomo sin dall'antichità. L'età del bronzo è infatti legata alla produzione di una lega Cu-Sn.

Dopo la scoperta dell'attività antitumorale del cisplatino diversi ricercatori iniziarono a studiare composti organometallici di Sn.

Numerosi composti sono stati sintetizzati a questo scopo ed alcuni di essi si sono rivelati particolarmente citotossici nei confronti di diverse linee cellulari tumorali.

Tra questi vanno menzionati complessi contenenti tre gruppi organici ed un gruppo steroidico, oppure quelli contenenti unità carboraniche (di interesse anche per BNCT):



Il potenziale di questi composti deve ancora essere valutato in vivo. Al momento uno dei limiti di questi composti è rappresentato dalla loro scarsa solubilità.

Uso dell'Antimonio (Sb)

L'uso dell'antimonio a scopi curativi risale al periodo degli Egizi che lo utilizzavano per il trattamento di febbri ed irritazioni cutanee.

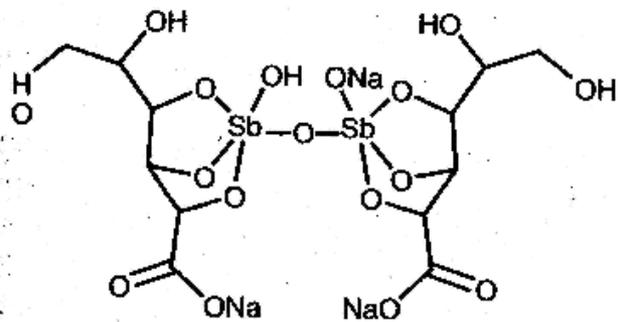
All'inizio del 20° secolo è stato principalmente impiegato nel trattamento di malattie tropicali, in particolare contro le Leishmaniosi.

Chimicamente è un metalloide con numeri di ossidazioni principali +3 e +5. Si trova in natura in alcuni minerali come la stibnite (Sb_2S_3).

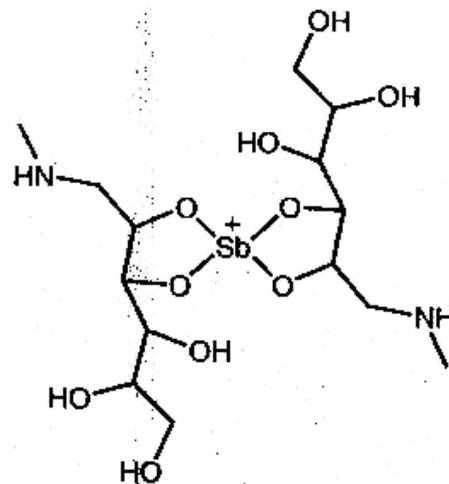
Le Leishmaniosi è una parassitosi che può manifestarsi in varie forme (sia locali che sistemiche) ed è provocata da alcuni protozoi che vengono veicolati nell'uomo attraverso la puntura di insetti infettati.

Numerosi composti a base di Sb sono stati approvati per l'uso clinico contro diverse forme di questa parassitosi. Inizialmente vennero impiegati complessi di Sb(III), ma successivamente è stato messo in evidenza come i complessi di Sb(V) avessero un indice terapeutico molto più favorevole essendo molto meno tossici.

Tra di essi particolarmente usati sono il Glucantime® (a) e il Pentosam® (b).



(a)



(b)

Il meccanismo di azione di questi composti non è ancora stato chiarito. E' probabile che i composti di Sb(V) agiscano da pro-drug e che la forma attiva richieda la loro riduzione a Sb(III). A prova di ciò va notato che la quantità di Sb(III) che si riscontra nel sangue e nelle urine di pazienti trattati con farmaci a base di Sb(V) è particolarmente rilevante (sino al 50% della dose somministrata). L'attivazione del farmaco può avvenire sia nei macrofagi dell'organismo ospite, sia nelle cellule del protozoo.

Uso dell'Oro (Au)

L'oro è un elemento fortemente legato alle attività umane. E' stato uno dei primi elementi ad essere utilizzato per fare attrezzi, armi, gioielli e successivamente monete. L'Au è l'elemento con la maggiore duttilità e malleabilità. 1 grammo di Au può essere trasformato in un filo lungo alcuni km! E' uno dei metalli più stabili ed è l'unico inerte all'ossigeno e allo zolfo anche ad alta temperatura. Può essere invece attaccato dagli alogeni e in acqua regia (miscela di HCl e HNO₃).

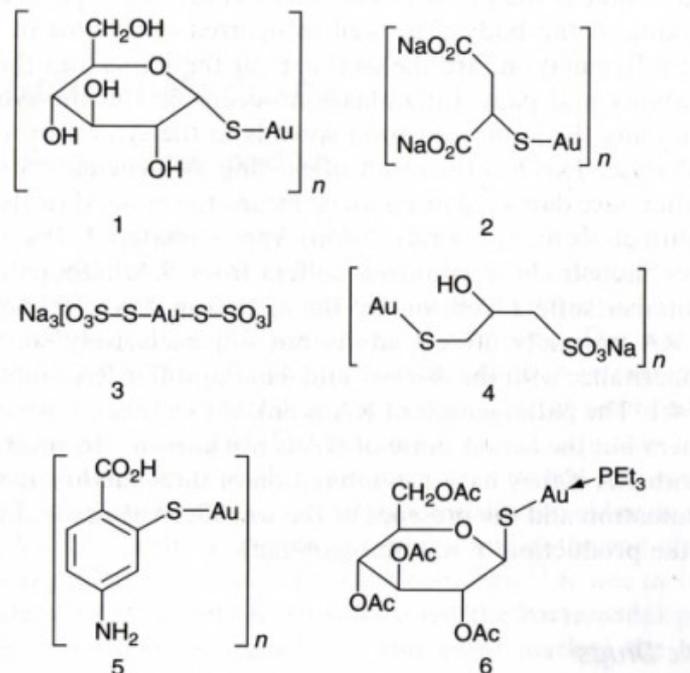
I suoi principali stati di ossidazione sono +1 e +3.

L'uso dell'oro in ambito medico risale addirittura al periodo avanti Cristo.

Nel 19° secolo è stato impiegato per il trattamento della sifilide e per trattare l'alcolismo cronico. Alla fine del secolo venne scoperta l'attività antibatterica del cianuro di Au nei confronti del bacillo della tubercolosi. Terapie a base di Au vennero successivamente estese per il trattamento dell'artrite reumatoide secondo la credenza (sbagliata) che fosse una malattia batterica. Altre indicazioni sono contro il lupus eritematosus (malattia autoimmune) e coliti ulcerose.

Attualmente l'uso dell'Au nel trattamento dell'artrite reumatoide rappresenta una sorta di ultima scelta.

La prima generazione di composti di Au(I) impiegati contro l'artrite reumatoide sono tiolati:



I principali problemi con questi farmaci sono il necessario continuo controllo medico, l'insorgenza di effetti collaterali soprattutto a carico dei reni e la lentezza nella comparsa degli effetti benefici (almeno 6 mesi).

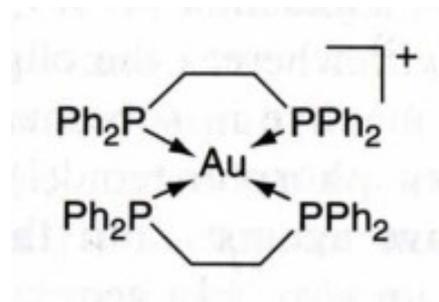
L'Auranofin (6) è il capostipite della seconda generazione con somministrazione orale e minore accumulo a livello renale. Nonostante ciò gli effetti collaterali sono sempre severi, ma bisogna considerare che ci sono poche altre cure possibili per questa malattia.

Anche se al momento il principale uso clinico dei composti di Au è nel trattamento dell'artrite reumatoide, molte altre applicazioni cliniche per l'Au stanno emergendo (antibatterici, antimalarici, antiasma bronchiale, antiHIV):

- Antitumorali

E' stata dimostrata l'esistenza di una correlazione tra lo sviluppo dei tumori e processi infiammatori. Alcuni farmaci antitumorali mostrano anche attività antiinfiammatoria e questo ha spinto i ricercatori a investigare l'eventualità che composti di Au possano mostrare attività antitumorale. Inoltre l'Au(III) è isoelettronico con il Pt(II) e adotta simili strutture quadrato planari nei suoi complessi. Dei primi composti studiati, solo l'Auranofin ha mostrato attività citotossica nei confronti di alcune linee cellulari tumorali.

Composti di Au(I) con gruppi coordinanti fosfinici si sono dimostrati molto citotossici anche in vivo, ma il composto al momento più promettente non ha raggiunto la fase clinica a causa dei severi effetti collaterali:



Uso del Bismuto (Bi)

I metalli pesanti sono noti per la loro elevata tossicità. Il Bi rappresenta un'eccezione. Anche se è il metallo stabile più pesante, è relativamente poco tossico. La somministrazione di quantità dell'ordine di 15 g sono ben tollerate.

Gli usi principali di composti a base di Bi sono come antibatterici e come gastroprotettivi.

Il nitrato di Bi fu usato nel 17° secolo per il trattamento della sifilide e altre infezioni batteriche.

Diverse preparazioni a base di Bi sono state approvate per l'uso clinico nel trattamento di diverse patologie a carico dell'apparato gastro-intestinale (Pepto-Bismol® contenente salicilato di Bi e il De-Nol, contenente il citrato di Bi).

L'uso in combinazione di questi prodotti con un antibiotico e un antiacido si è dimostrato particolarmente efficace nel trattamento delle ulcere gastriche e duodenali associate alla presenza di infezioni batteriche.

Uso del Gadolinio (Gd)

Il Gd è un elemento che appartiene alla serie dei lantanidi (terre rare) e quindi possiede elettroni di valenza in orbitali di tipo f.

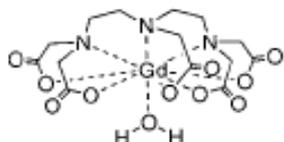
Il numero di ossidazione principale è +3, il che significa che questo ione possiede ben 7 elettroni spaiati ($4f^7$) e per questo manifesta un forte paramagnetismo.

Questa sua caratteristica lo rende particolarmente interessante come agente diagnostico in Tomografia NMR.

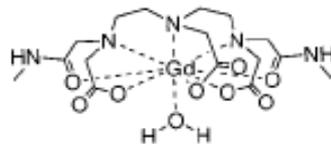
Questa è una tecnica diagnostica di elezione, grazie alla quale è possibile ottenere immagini ad elevatissima risoluzione spaziale (inferiore al mm), con una minima invasività e, in linea di principio, senza la somministrazione di mezzi di contrasto:



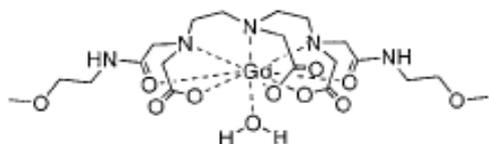
Lo ione Gd(III) come tale è troppo tossico e perciò viene somministrato sotto forma di complessi molto stabili dai quali il metallo non fuoriesce.



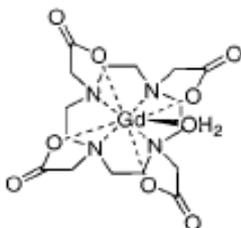
[Gd(DTPA)(H₂O)]²⁻ (Magnevist™)



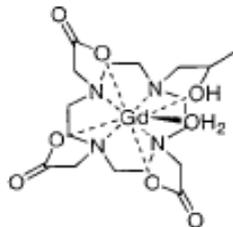
[Gd(DTPA-BMA)(H₂O)] (Omniscan™)



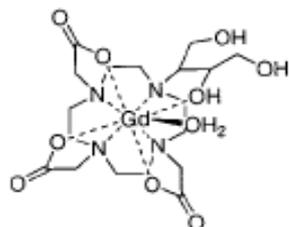
[Gd(DTPA-BMEA)(H₂O)] (OptiMARK™)



[Gd(DOTA)(H₂O)]⁻ (Dotarem™)

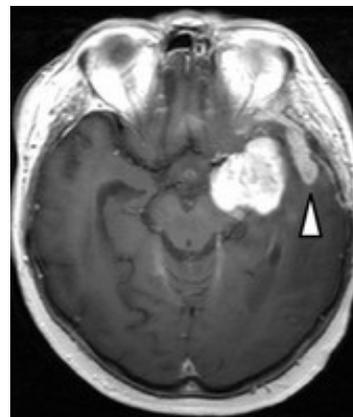


[Gd(HP-DO3A)(H₂O)] (ProHance™)



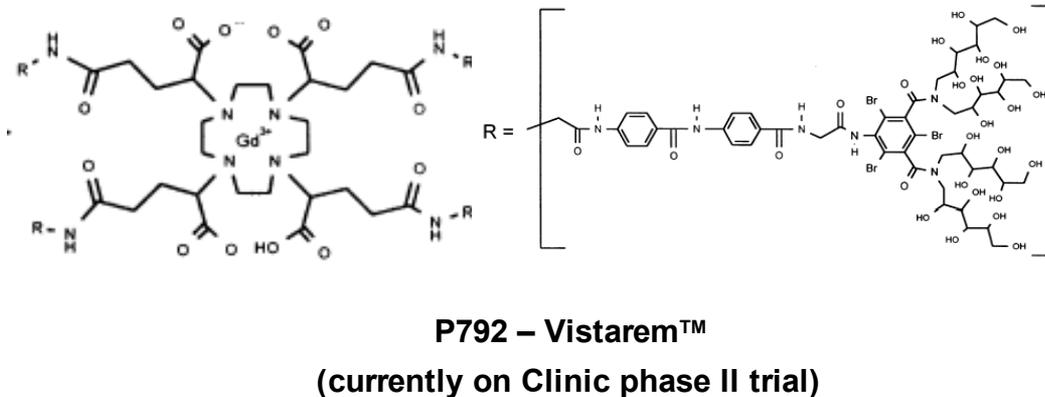
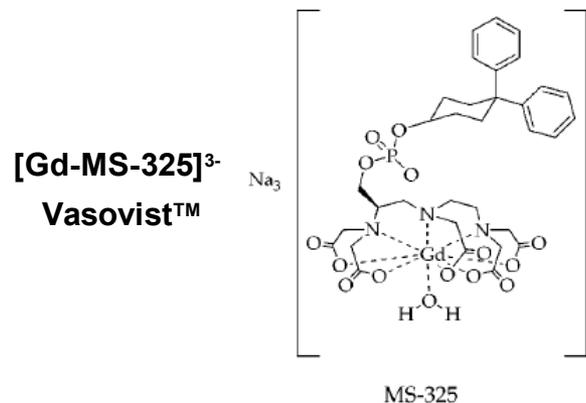
[Gd(DO3A-butrol)(H₂O)] (Gadovist™)

Questi agenti sono detti extracellulari poiché una volta somministrati per via endovenosa si distribuiscono tra il comparto vascolare e quello extracellulare. Non si accumulano in nessun organo e vengono eliminati molto rapidamente per via urinaria.



glioma

Ancora più recentemente sono stati sviluppati agenti da impiegare in esami angiografici:



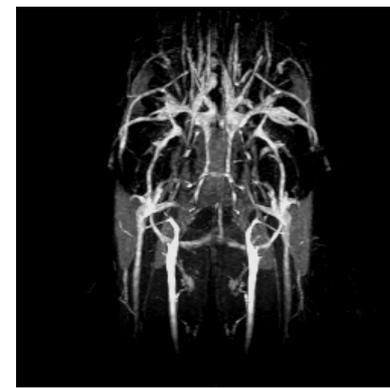
Sezione sagittale
 di una testa di ratto



pre-contrasto



5 min. dopo
 agente
 extracellulare

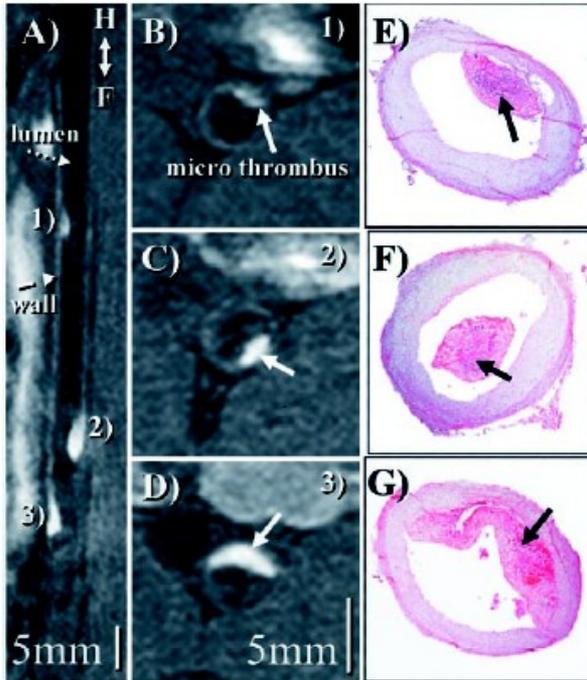


5 min. dopo
 agente
 angiografico

Gli agenti angiografici permettono di eseguire diagnosi molto accurate di patologie a carico del sistema vascolare

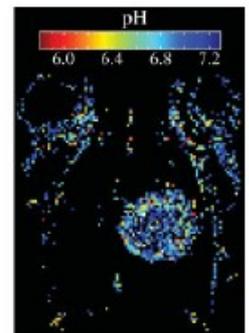
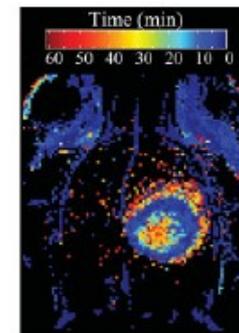
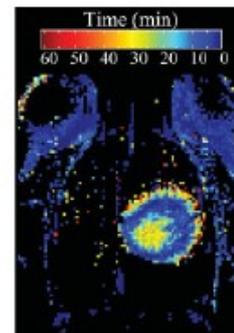
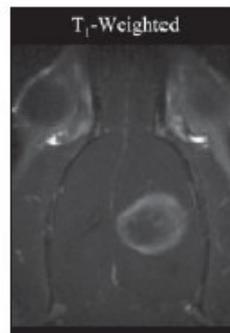


Al momento la ricerca in questo settore si è orientata allo sviluppo di agenti capaci di riconoscere strutture cellulari e molecolari, agenti capaci di misurare in vivo parametri di interesse diagnostico (per es. pH), oppure lo sviluppo di tecniche capaci di seguire la migrazione e differenziazione di cellule staminali.



Visualizzazione di trombi in un modello animale (confronto con l'analisi istologica) utilizzando un complesso di Gd(III) capace di riconoscere la fibrina.

Misura del pH in vivo nei reni di un topo.



Migrazione di cellule staminali (marcate con ossidi di Fe) in un modello ischemico cerebrale di ratto

