

Chimica Farmaceutica e Tossicologica 2

- Malattie parassitarie;
- Antielmintici;
- Antiprotozoari:
- Antimalarici.

Malattie parassitarie (I)

- Originariamente solo in regioni tropicali; oggi presenti e potenzialmente diffusibili in nuove realtà multi-etniche;
- Circa **1 miliardo** di persone sono affette da una o più "*neglected tropical diseases (NTDs)*";
- Protozoi ed Elminti: maggiori responsabili;
- Farmaci non-ideali e molti introdotti negli anni '50-60';
- Dei 1300 nuovi farmaci introdotti tra il 1975 ed il 1999 solo 13 sono attualmente in uso;
- Nel 2000 solo 0.1% dell'investimento globale in R&D era riservato alla scoperta di nuovi farmaci per alcune patologie tropicali (**malattia, leishmaniosi e tripanosomiasi**) che invece contribuiscono per il 5% in termini epidemiologici.

Control of Neglected Tropical Diseases (NTD)

http://www.who.int/neglected_diseases/en/

- Bill and Melinda Gates Foundation;
- Medicines for Malaria Venture (MMV);
- Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi);
- Institute for One World Health (IOWH).

Queste infezioni trovano condizioni favorevoli nella totale o parziale mancanza delle più elementari norme igieniche.

~20 principali patologie rientrano nella classe NTDs e molte di esse possono essere debellate con una semplice prevenzione.

I bambini sono i più vulnerabili.

Buruli ulcer, Chagas disease, Dengue and Chikungunya, Dracunculiasis (guinea-worm disease), Echinococcosis, Foodborne trematodiasis, Human African trypanosomiasis (sleeping sickness), Leishmaniasis, Leprosy (Hansen's disease), Lymphatic filariasis, Mycetoma, chromoblastomycosis and other deep mycoses, Onchocerciasis (river blindness), Rabies, Scabies and other ectoparasites, Schistosomiasis, Soil-transmitted helminthiasis, Snakebite envenoming, Taeniasis/Cysticercosis, Trachoma, Yaws (Endemic treponematoses)

- R & D di nuovi farmaci per le patologie parassitarie non è intrinsecamente più onerosa;
- Generalmente per le patologie infettive i modelli preclinici sono più predittivi ed i trials clinici meno complessi e costosi rispetto a patologie croniche;
- Il costo medio di un nuovo antimalarico è ~ 300 milioni US\$ mentre per altri farmaci arriva ad 1200 milioni US\$;
- Il rischio di insuccesso per un antimalarico in Fase II dei trials clinici è ~ 50%;
- Molti farmaci antiparassitari sono stati sviluppati originariamente per altre patologie (*off-label*);



Neglected tropical diseases

[Neglected tropical diseases](#)
[About us](#)
[Diseases](#)
[Preventive chemotherapy and transmission control](#)
[Innovative and intensified disease management](#)
[Vector ecology and management](#)
[Neglected zoonotic diseases](#)
[Water, sanitation and hygiene](#)

Chengdu Declaration on cestode infections calls for global collaboration into research and control

13 December 2017 | Chengdu | Geneva — Delegates from 13 countries have signed the Chengdu Declaration, calling for the establishment of an international collaboration network to address global challenges posed by infections arising from echinococcosis and taeniasis/cysticercosis – two groups of diseases that are responsible for a significant burden and mortality among humans.

"Echinococcosis and taeniasis/cysticercosis are groups of parasitic diseases that are closely associated with poverty and with people who keep animals for subsistence," said Dr Bernadette Abela-Ridder, Team Leader, Neglected Zoonotic Diseases unit at WHO. "One of the reasons these diseases have not been prioritized is because of a lack of data and their being localized in populations with little political voice. Great benefits to the health and well-being of these people, especially children, can be achieved with modest investments in their control."



Related links

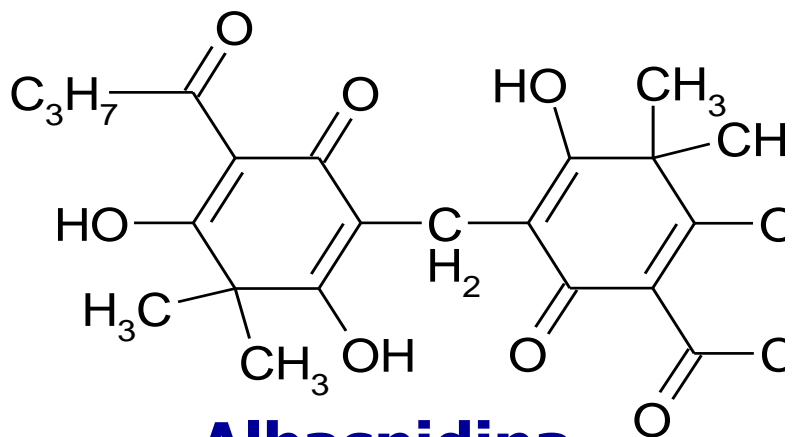
- Taeniasis/Cysticercosis website
- Echinococcosis website
- WHO | Universal Health Coverage



of people with epilepsy in endemic countries had neurocysticercosis



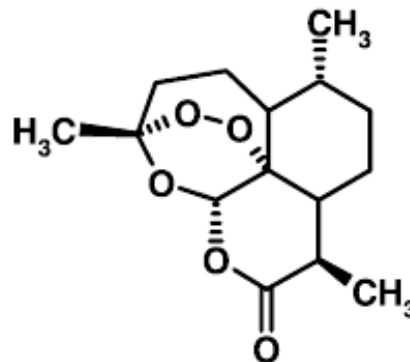
cases of epilepsy worldwide. One third occur in regions where Taenia solium is endemic



Albaspidina

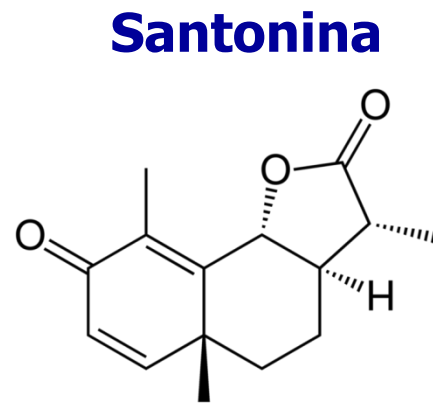
Ascaridi, tenie

azione anticestodea, che si realizza sia mediante paralisi della muscolatura delle tenie, sia per inibizione di processi metabolici fondamentali per la vita dei vermi.



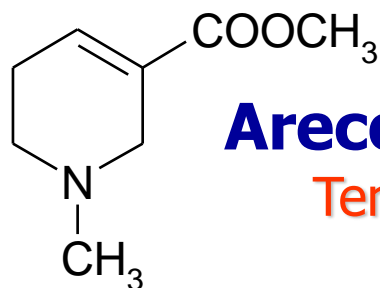
Artemisin(a)

Ascaridi e altri nematodi intestinali



Santonina

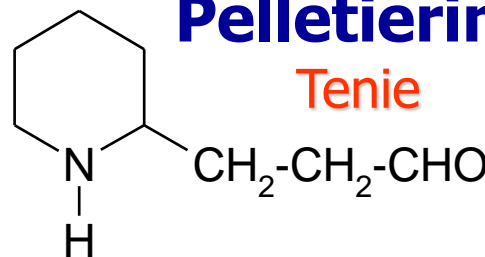
tetraidronaftofuran-dione



Arecolina

Tenie

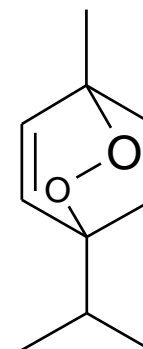
alcaloide naturale ottenuto dalle noci di Betel, frutto della pianta Areca catechu.



Pelletierina

Tenie

alcaloide naturale ottenuto dalle radici di Punica granatum,

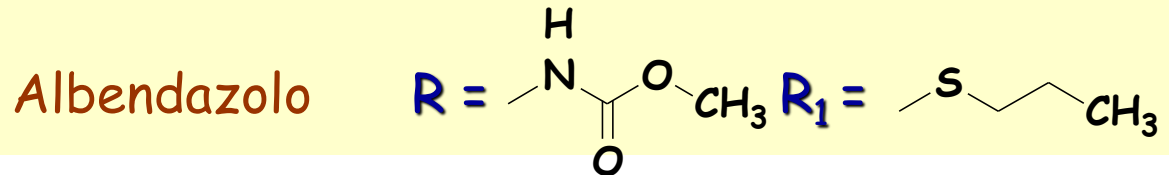
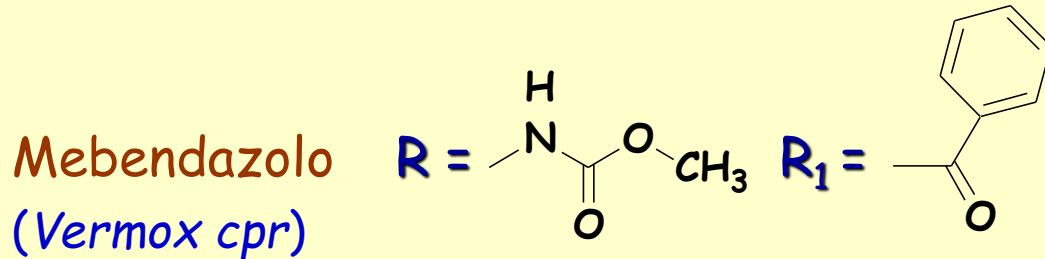
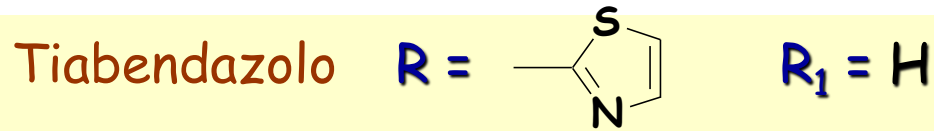
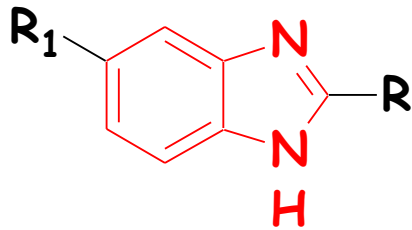


Ascaridolo

Ascaridi

ANTIELMINTICI DI SINTESI

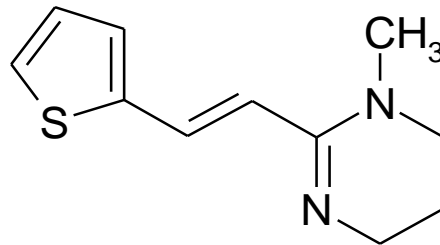
BENZIMIDAZOLI



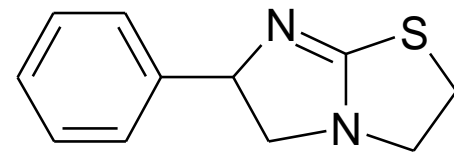
Ampio spettro: ascari, v. a nastro, uncinati

AMMIDINE Paralizzanti

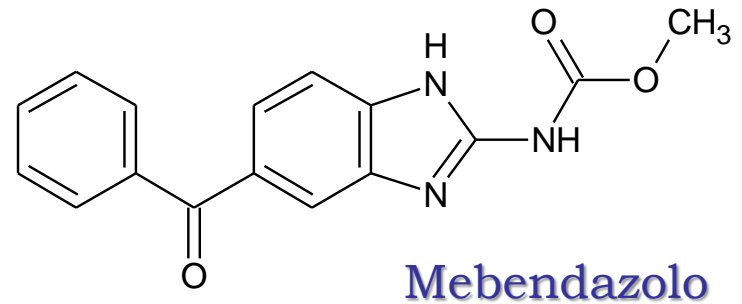
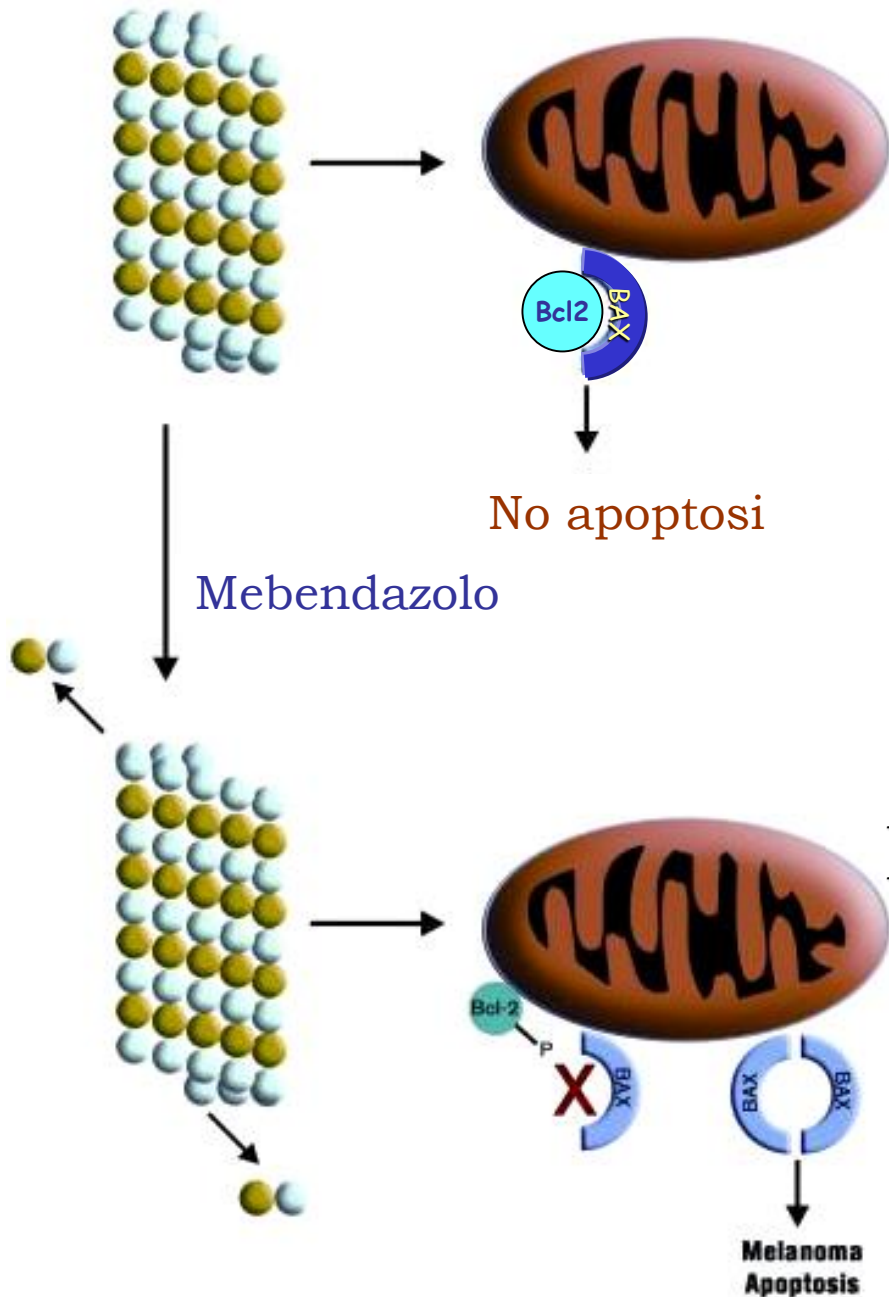
Spettro: efficace contro ascari in singola dose, ma anche ossiuri e uncinati



Pirantel (pamoato)
(Combantrin cpr)



Tetramisolo
(forma L: levamisolo)



Inibizione irreversibile uptake glucosio ed altri nutrienti a basso peso molecolare nell'intestino di elminti suscettibili (deplezione di glicogeno di riserva) → degenerazione dei microtubuli citoplasmatici → inibizione movimento organelli → accumulo granuli secreti intracellulari → rilascio enzimi proteolitici → autolisi cellulare → morte parassita

NYU Langone Medical Center / New York University School of Medicine. "Widely Prescribed Anti-parasite Drug Targets Cancer-causing Protein." ScienceDaily 13 August 2008. 7 November 2008: <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/08/080807082137.htm>. Off-label, melanoma resistente

PROTOZOI PARASSITI

INFUSORI
(ciliati)

Balantidie *Parassiti dei piccioni (talora dell'uomo)*

Plasmodi *Malaria nell'uomo e in animali*

Toxoplasmi *Parassiti di animali domestici e talvolta dell'uomo*

SPOROZOI

Coccidie *Parassiti di animali da cortile (polli, conigli, etc.)*

Babesie *Parassiti di animali da cortile (polli, conigli, etc.)*

Giardie *Parassiti intestinali (uomo)*

Trichomonas *Parassiti intestinali e vaginali*

MASTIGOFORI
(flagellati)

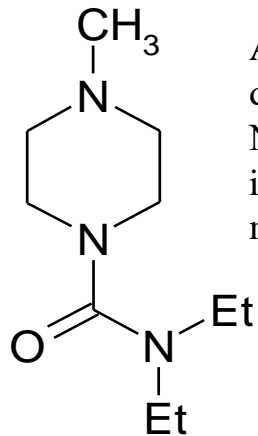
Leishmanie *Infez. mucocutanea (bottone d'oriente);
infezione sistemica (Kala-azar)*

Tripanosomi *Malattia del sonno (uomo e animali)*

RIZOPODI

Amebe *Amebiasi (dissenteria amebica)*

Dietilcarbamazina



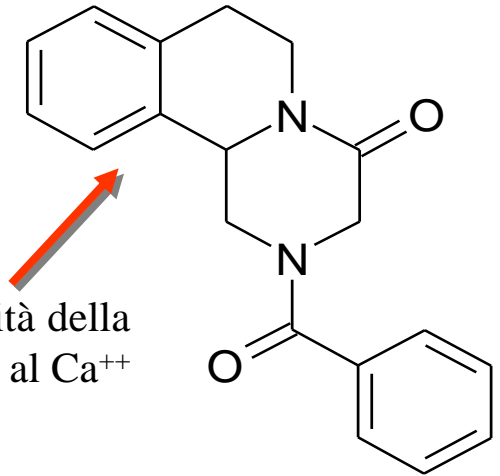
Alterazione metabolismo dell'acido arachidonico e di NO dell'ospite e conseguente immobilizzazione delle microfilarie

N,N-Dietil-4-metil-1-piperazincarbossamide

PIPERAZINE

Paralizzanti

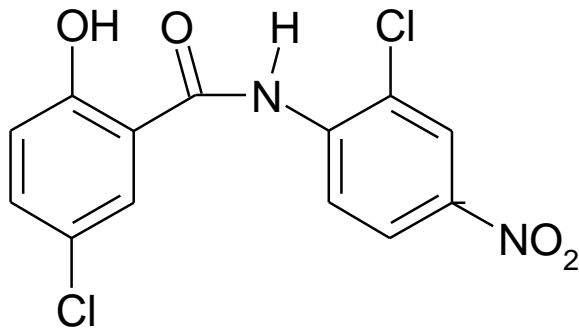
Praziquantel



Altera la permeabilità della membrana al Ca⁺⁺

2-cyclohexanecarbonyl-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-piperazino[2,1-a]isoquinolin-4-one

Niclosamide (Yomesan cpr)

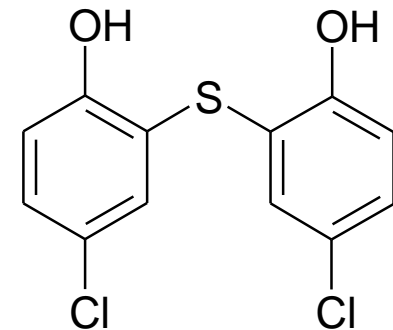


5-cloro-N-(2-cloro-4-nitrofenil)-2-idrossibenzamide

FENOLI

Disaccoppianti della fosforilazione ossidativa

Bitionolo



2-idrossi-3,5-diclorofenil solfuro

MALATTIE DI ORIGINE PROTOZOARIA

PROTOZOI

- ❖ Organismi unicellulari di dimensioni microscopiche ma più grandi dei batteri.
- ❖ Le forme più progredite sono in grado di compiere funzioni quali escrezione, respirazione e assunzione di particelle alimentari.
- ❖ Aspetto gelatinoso; per muoversi si servono di propaggini (tipo ciglia o frusta) chiamati "flagelli".

Alcuni P. sono parassiti di varie specie animali in diverse fasi del loro ciclo vitale. Circa 30 sono parassiti dell'uomo.

WORLD MALARIA REPORT 2017



2016

Cases

216 million (+5 *vs* 2015)

Deaths

445 000

Funding

2.7 billion Resources available for
malaria in 2016 (in US\$)

- 44 countries had fewer than 10000 malaria cases (+7 *vs* 2010);
- 16 countries reported reductions in malaria (+ 20% *vs* 2015-16);
- The WHO European region remains free of malaria;
- Several sub-Saharan Africa countries have achieved impressive improvements in surveillance systems;
- The malaria cases have marginally but consistently increased between 2014 and 2016 globally;
- The number of deaths remains largely unchanged from 446000 in 2015 to 445000 in 2016;
- The WHO African region continues to bear more than 90% of the burden of disease and accounts for most of the increases in cases; transmission levels in parts of central and west Africa may not be very different from those of 50 years ago;
- The case increases of 20% or more occurred in 25 countries between 2015 and 2016, (8 in the WHO African region and 9 in the Americas)

Malaria (XVII secolo: "mal aria", "aria cattiva")

Causata da parassiti (Genere Plasmodium)

Delle oltre 150 specie in grado di parassitare numerosi Vertebrati, solo 4 risultano patogene per l'uomo:

P. falciparum, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* .

Vettore

Zanzara (*Anopheles* spp.) femmina (ematofaga) distribuzione mondiale numerose specie (> 300):

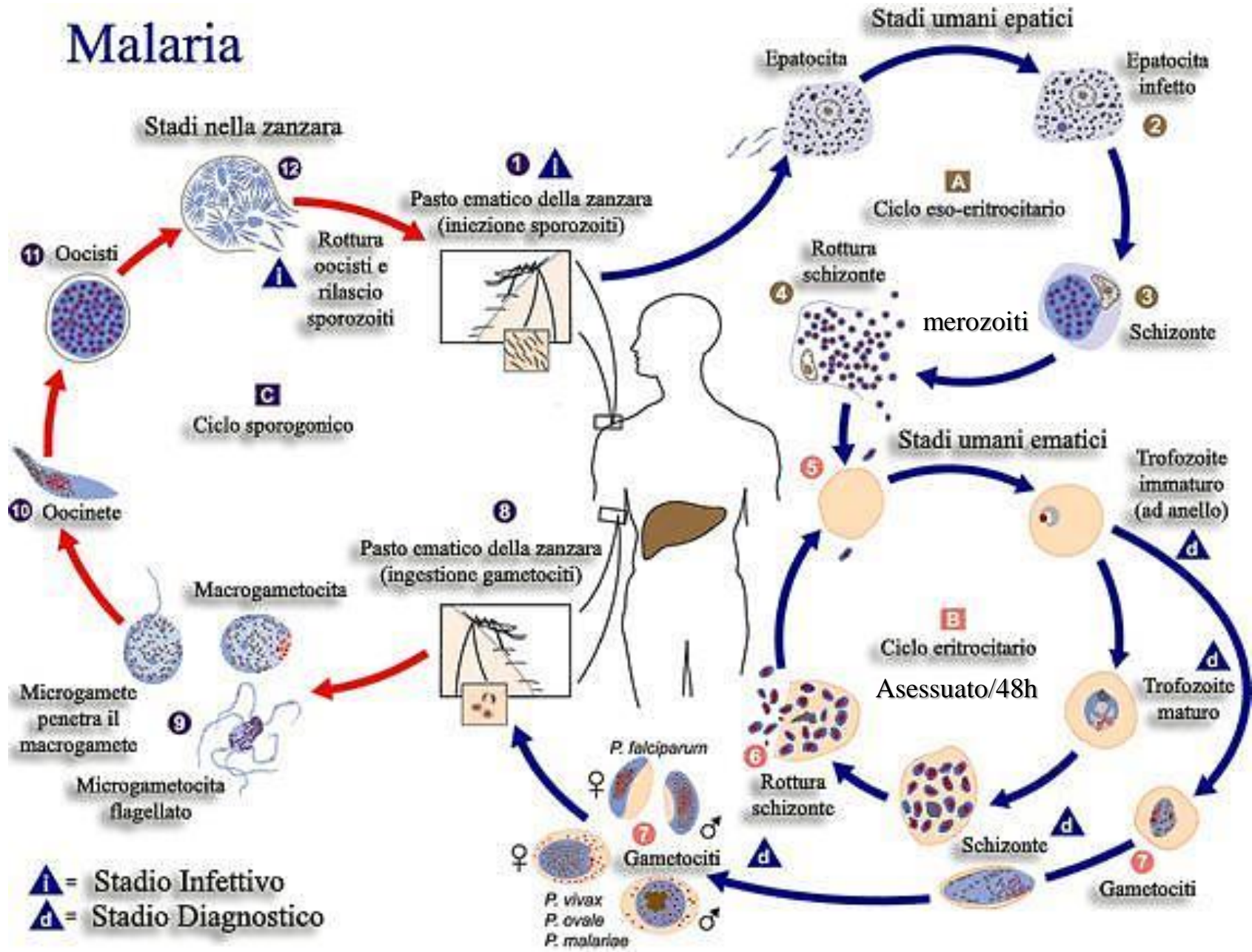
A. gambiae, *A. funestus* (Africa tropicale), *A. culicifacies*, *A. minimus*, *A. maculatus* (Asia), *A. aquasalis*, *A. darlingi* (America Latina),
A. maculipennis, *A. artroparvus* (Europa)

P. falciparum (Malaria **terzana maligna**): incubazione 7-10 gg, sintomi simil-influenzali (48h); nausea, vomito, diarrea, brividi ed accessi febbrili periodici forme gravi, potenzialmente letali con coinvolgimento del SNC (emorragia cerebrale, coma), grave insufficienza renale, grave anemia.

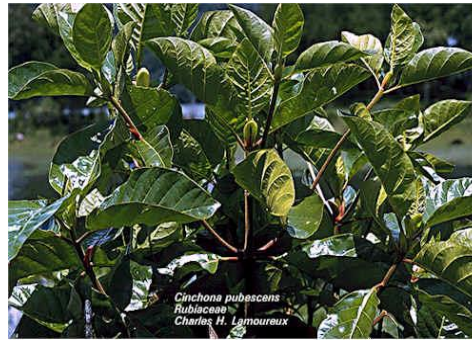
P. ovale, *P. vivax* (Malaria **terzana benigna**): incubazione 10-15 gg, accessi febbrili con periodicità simile alla forma maligna, quadro clinico molto più sfumato. Possibilità di recidive.

P. malariae (Malaria **quartana**): incubazione 18-40 gg, accessi febbrili periodici (ogni 72h); forme croniche latenti pauciparassitemiche

Malaria



Cinchona è un genere di piante arboree delle Ande, famiglia delle *Rubiaceae*, comprendenti specie conosciute col nome di china, con proprietà attribuite agli alcaloidi presenti nella corteccia. **Gli alcaloidi della china sono i più antichi antimalarici conosciuti (in Europa dal XVII sec.).** La corteccia di china iscritta nella London Pharmacopoeia nel 1677. Nel 1820 fu isolata la chinina (ca. 5% dell'estratto).



***Inflorescence of
Cinchona pubescens
(upper left)
Province of Carchi,
Ecuador***

Fruits of Cinchona succirubra

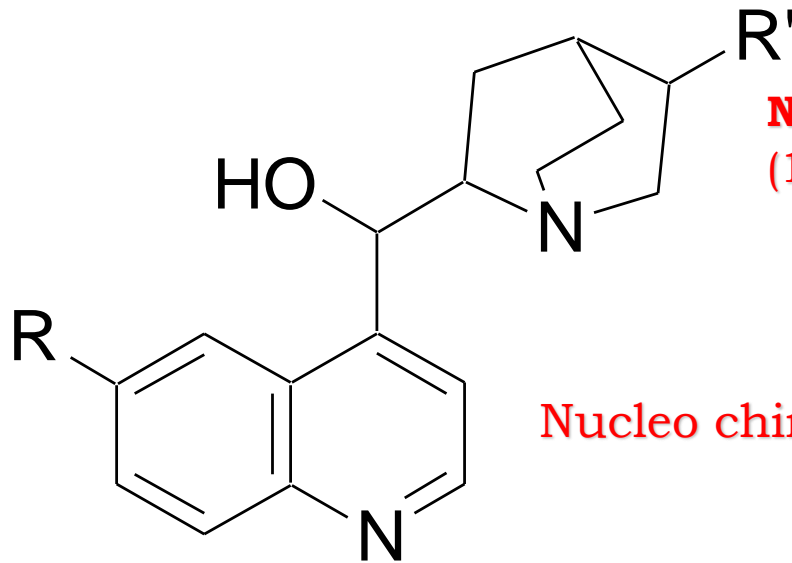
***Bark samples
(quinine bark) of
various
species of
Cinchona***



- 1650 Franciscus de la Boe (Dr. Sylvius). Università di Leiden (NL), bacche di ginepro (**jenever**) → distillato chiaro;
- Gran Bretagna → protestantesimo → usi & costumi → “coraggio olandese” → *genever* → *gen* → *gin*.
- XVII sec. Gesuiti → cura della malaria endemica a Roma;
- 1736 George Cleghorn (esercito GB, isola di Minorca) → tonico al chinino;
- 1794 Johann Jacob Schweppe

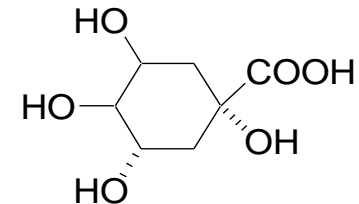
ALCALOIDI DELLA CORTECCIA DI CHINA (*Cinchona succiruba*)

Efficaci per la cura sintomatica degli accessi della malaria (agiscono sulle forme eritrocitarie e sugli schizonti). Hanno inoltre azione antipiretica



Nucleo chinuclidinico
(1-azabicyclo[2.2.2]ottano)

Nucleo chinolinico



Salificati con acido chinico

Con **HCl**

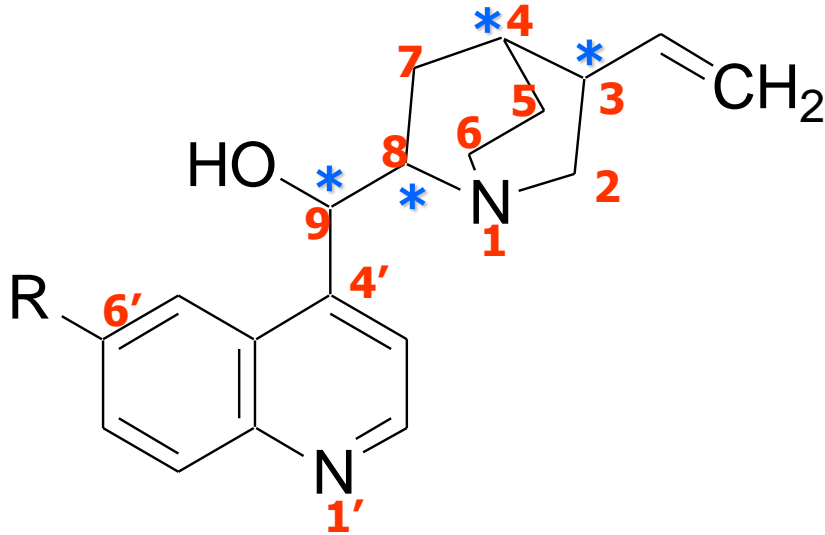
monocloridrato (cloridrato basico); poco solubile - reaz. neutra
bicloridrato (cloridrato neutro); solubile- reazione acida

Con **H₂SO₄**

Solfato basico : $2B + H_2SO_4$; poco solubile-reazione neutra
Solfato neutro: $B + H_2SO_4$; solubile- reazione acida
Solfato acido: $B + H_2SO_4$; m. solubile (fluorescente) reazione fortemente acida

DIASTEROISOMERIA E ATTIVITA'

Alcaloidi della China

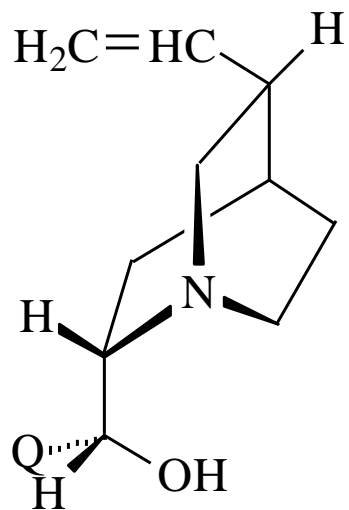


R = H { **Cinconina**
Cinconidina

R = OCH₃ { **Chinina**
Chinidina

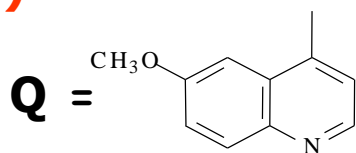
Attività antimalarica praticamente identica per tutti e 4 i diastereomeri. La chinidina è più efficace, ma ha effetti cardiaci indesiderati

Config. ass.	Diaster.	R = OCH ₃	R = H
3R, 4S, 8S , 9R	Eritro	Chinina (-) HCl, solfato	Cinconidina (-)
3R, 4S, 8R , 9S	Eritro	Chinidina (+) Idrochinidina (anche antiaritmico)	Cinconina (+)
3R, 4S, 8S , 9S	Treo	Epichinina (inattivo)	

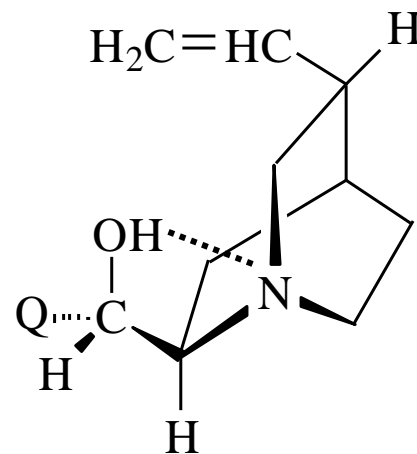
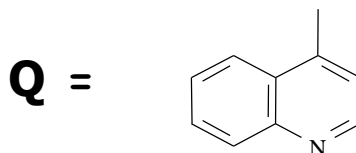


3R, 4S, 8S, 9R (eritro)

Chinina



Cinconidina



3R, 4S, 8R, 9S (treo)

Chinidina

Cinconina

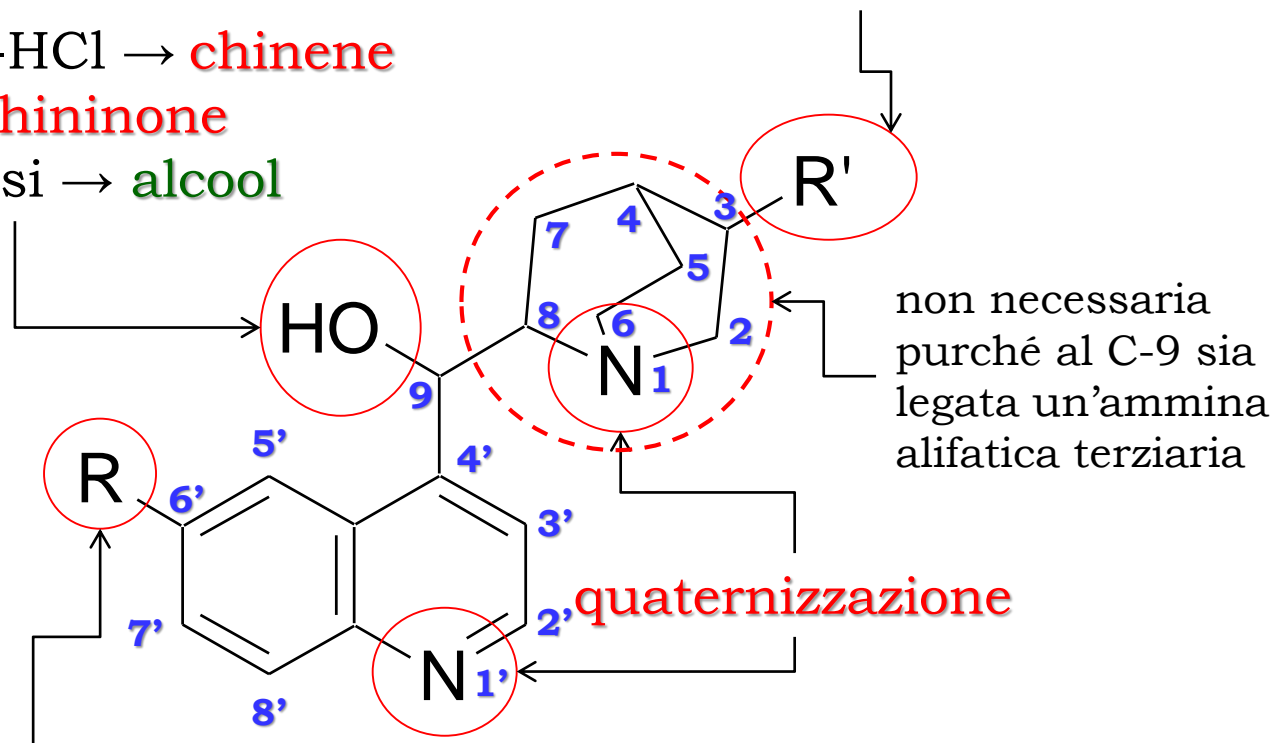
SAR

Vinile \rightarrow H₂ \rightarrow idrochinolina
 \rightarrow H⁺ \rightarrow apochinina (=CH-CH₃)
 \rightarrow O₃ \rightarrow COOH \rightarrow COOR

SOCl₂ \rightarrow Cl \rightarrow -HCl \rightarrow chinene

Ox \rightarrow C=O \rightarrow chininone

Esteri \rightarrow idrolisi \rightarrow alcool

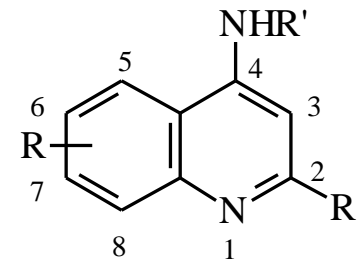


OCH₃ \rightarrow HBr \rightarrow OH (cupreina)

\rightarrow H

\rightarrow HBr \rightarrow OH (cupreina) \rightarrow eteri

4-AMMINO-CHINOLINE

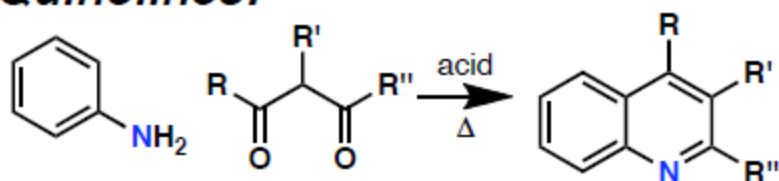


Nome	R	R'	R''	Attività
Amodiachina	7-Cl		H	Antimalarico
Clorochina	7-Cl	$\text{—CH}(\overset{\text{CH}_3}{ })\text{—}(\text{CH}_2)_3\text{—N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	Antitrematodi, antimalarico, antigiardiaco, antiameb. sist., antiartrosico
Idroclorochina	7-Cl	$\text{—CH}(\overset{\text{CH}_3}{ })\text{—}(\text{CH}_2)_3\text{—N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$	H	
Tricomonacide	6-CH ₃ O	$\text{—CH}(\overset{\text{CH}_3}{ })\text{—}(\text{CH}_2)_3\text{—N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		Antitrichomonas

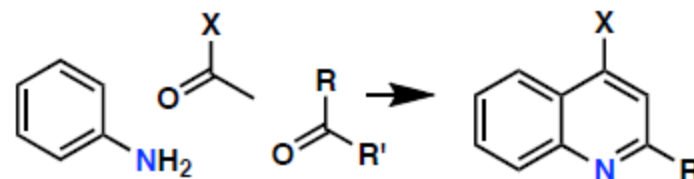
Amodiachina e idroclorochina meno attive di clorochina

Amodiachina più tossica di clorochina

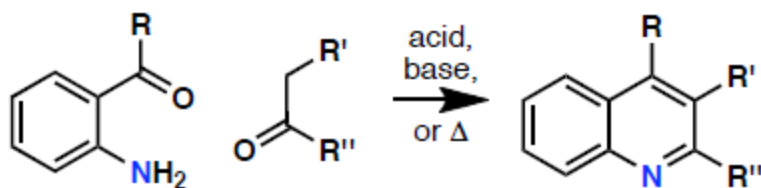
Quinolines:



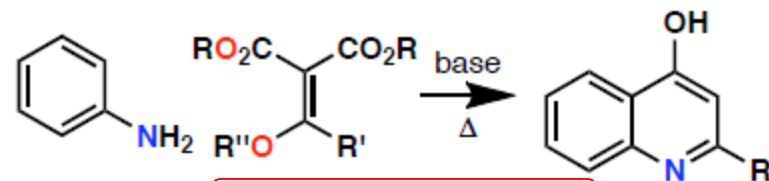
R = H/alkyl/aryl, R'' = H/alkyl/aryl **Combes Quinoline Synthesis**
R = O-alkyl/aryl, R'' = H/alkyl/aryl **Conrad-Limpach Reaction**
R = H/alkyl/aryl, R'' = O-alkyl **Knorr Quinoline Synthesis**



R' = H, X = CO₂H **Doebner Quinoline Synthesis**
R' = X = Me **Riehm Quinoline Synthesis**



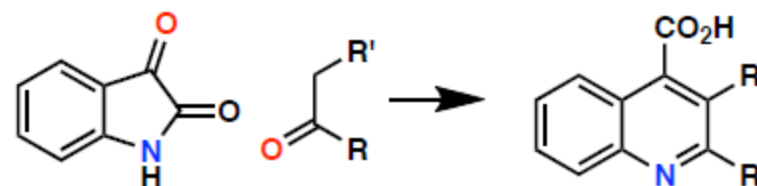
Friedländer Quinoline Synthesis



Gould-Jacobs Reaction

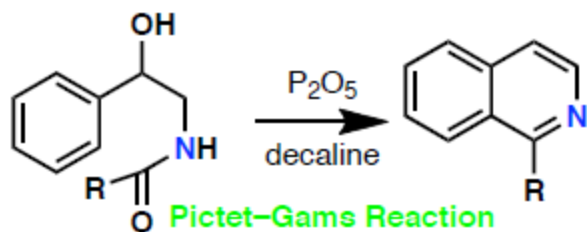


Meth-Cohn Quinoline Synthesis

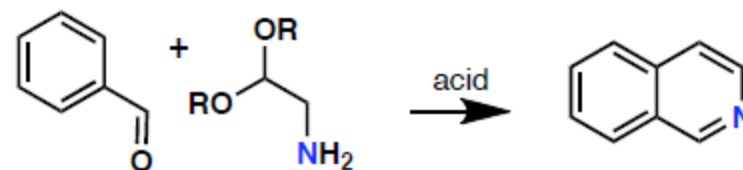


Pfitzinger Quinoline Synthesis

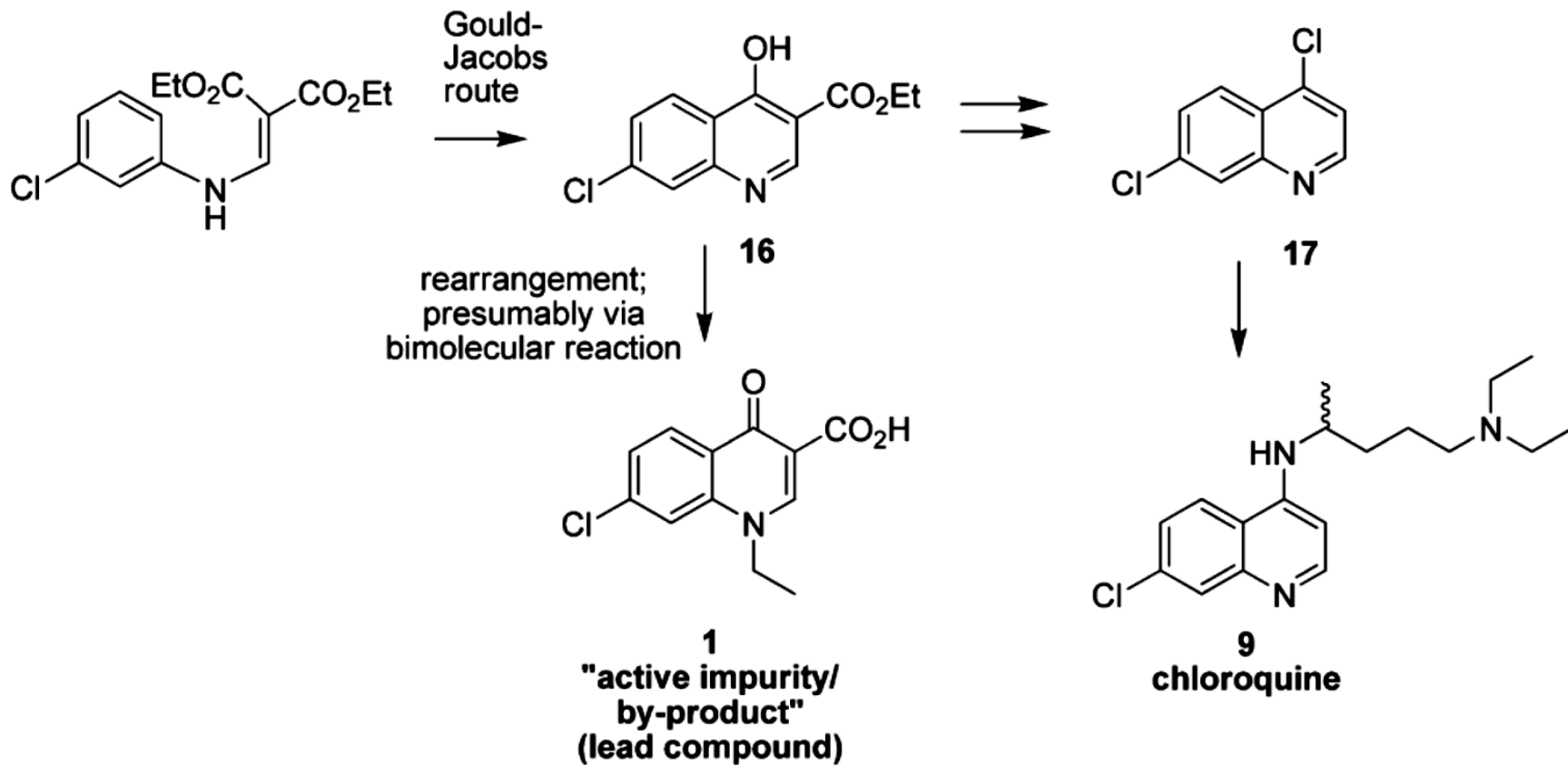
Isoquinolines:



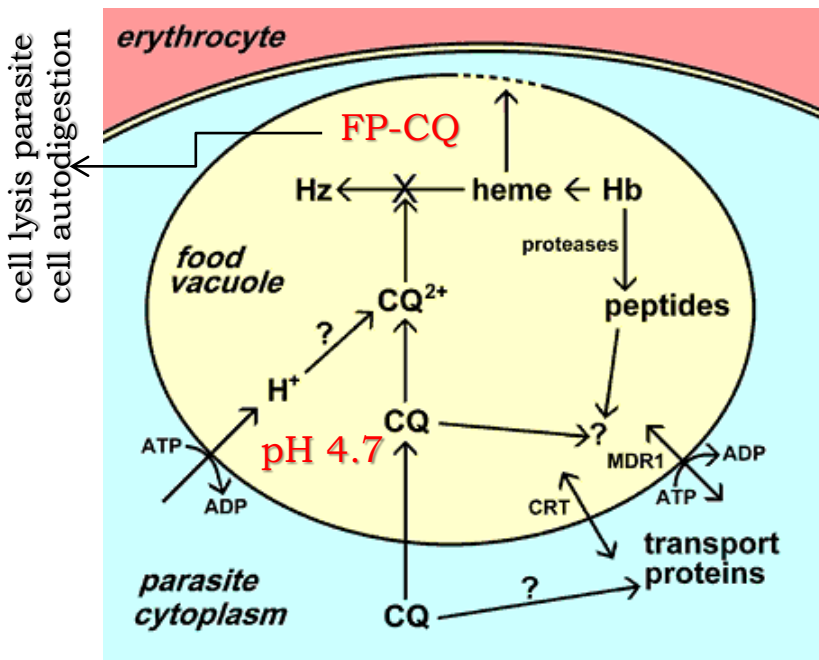
Pictet-Gams Reaction



Pomeranz-Fritsch Reaction

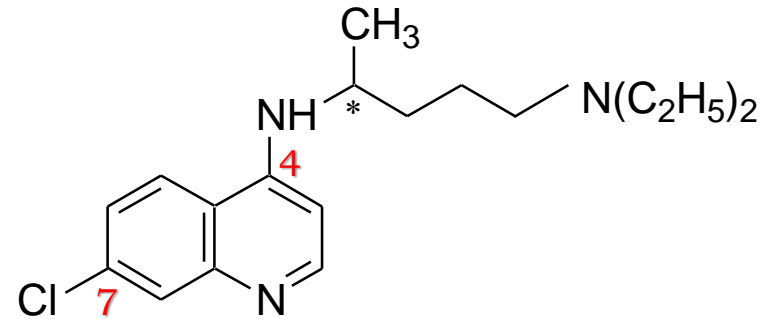


Sintesi della cloroquina via reazione di Gould-Jacobs.



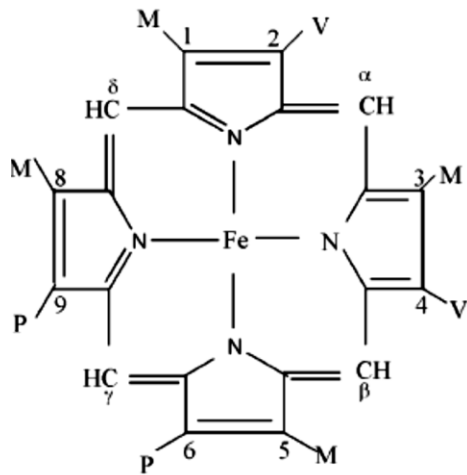
4-AMMINOCHINOLINE

CLOROCHINA



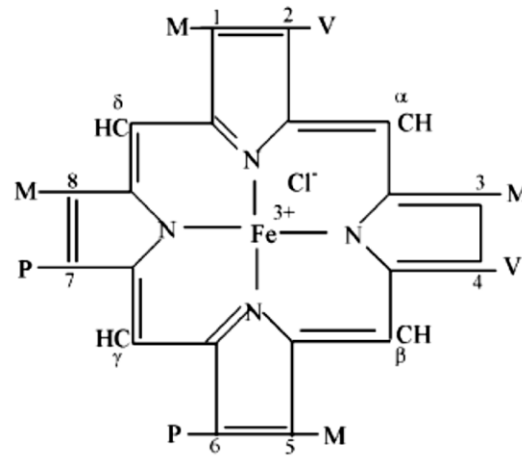
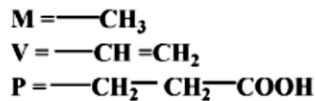
Attiva vs forme eritrocitiche da *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*, *P. falciparum* sensibili e ai gametociti di *P. vivax*. (d) > (l)

- il parassita della malaria deve degradare l'emoglobina per procurarsi gli aminoacidi essenziali per le necessarie proteine e per il metabolismo energetico. Durante questo processo il parassita produce eme, Fe(II)-protoporfirina IX (FP), tossica e solubile.
- **CQ** inibisce la eme-polimerasi (parassita ematofago) che converte la specie eme tossica in emazoina, non tossica, prodotto del catabolismo digestivo del sangue; l'accumulo di eme è tossico per il parassita.
- **CQ** lega eme per formare il complesso FP-cloroquina, tossico per la cellula e in grado di distruggere le funzioni della membrana; ne segue lisi cellulare e autodigestione del parassita.



eme (ferroprotoporfirina)

neutra



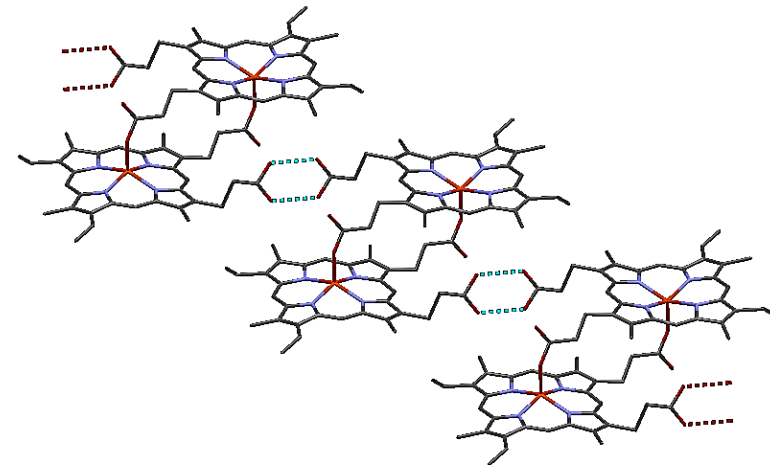
emina (ferriprotoporfirina)

positiva



Costituente prostetico (lipofilo) di tutte le emoproteine eccetto CYP

Emozoina (Fe³⁺ V, legami ionici, dimero ciclico o polimero lineare)



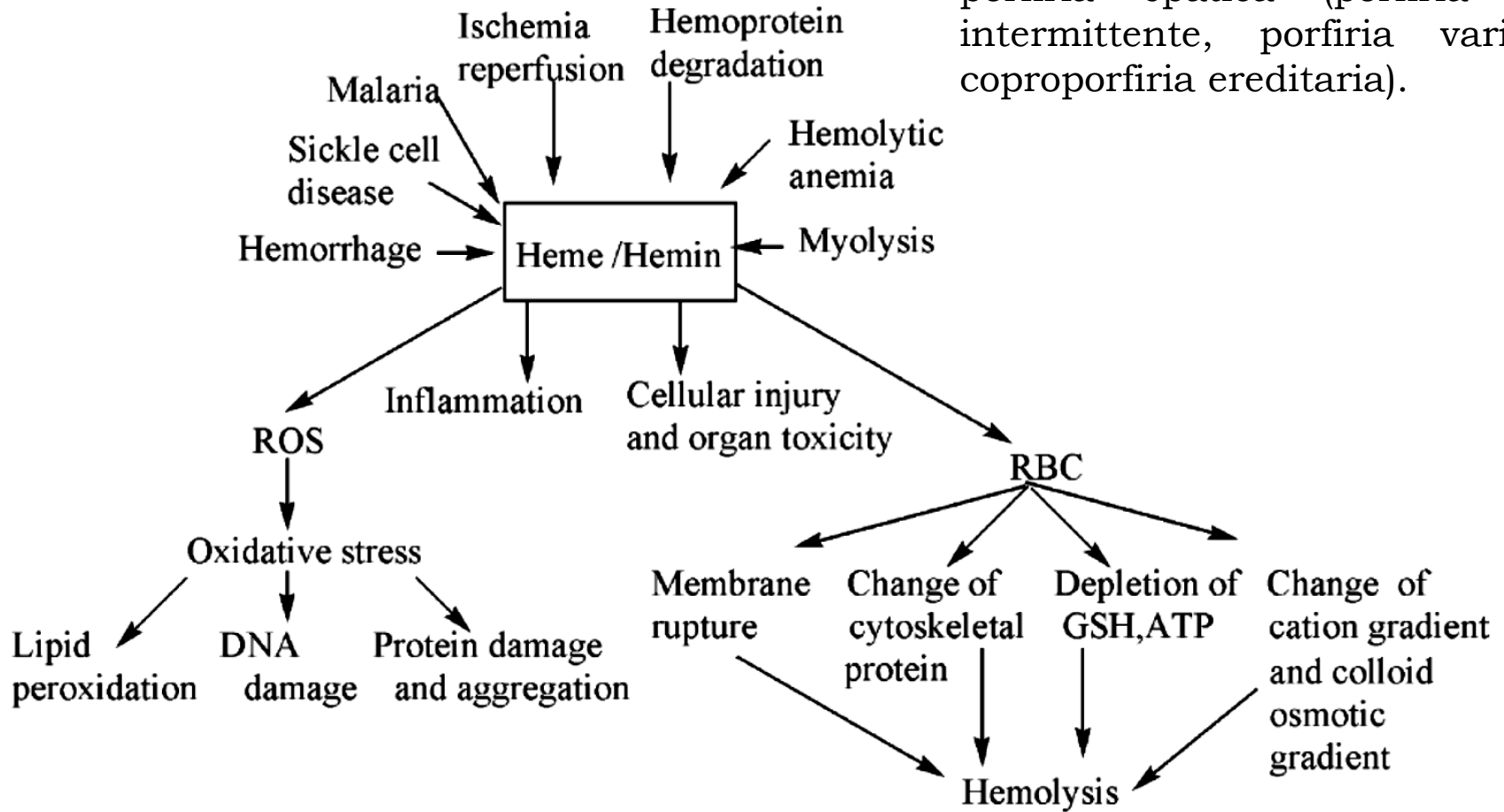
Le *Plasmodium spp* sono prive della eme ossigenasi, presente in tutti i vertebrati.

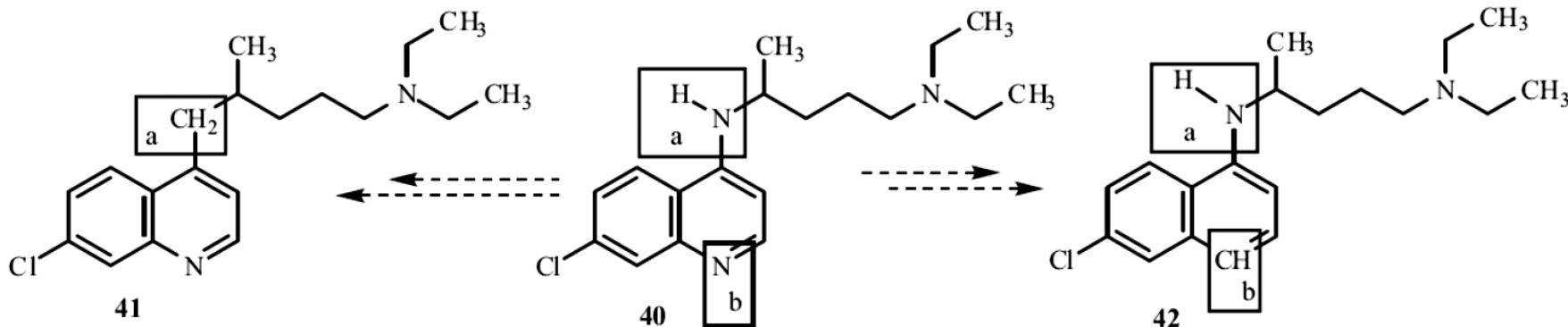
Il parassita adotta una via alternativa: digestione dell'emoglobina → **α-ematina** (ferriprotoporphyrin IX) tossica → **emozoina** (β-ematina) (paramagnetica) formazione biocristallina inerte (insolubile)

Emina umana

(Normosang)

Trattamento delle crisi acute di porfiria epatica (porfiria acuta intermittente, porfiria variegata, coproporfiria ereditaria).





inattivo

$IC_{50} = 1500 \mu M$

$IC_{50} = 80 \mu M$

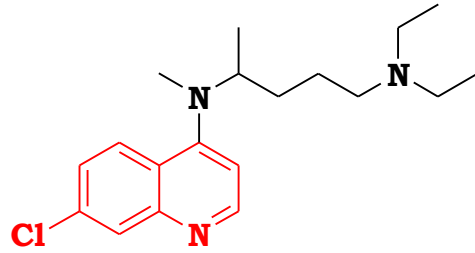
inattivo

$IC_{50} = >2500 \mu M$

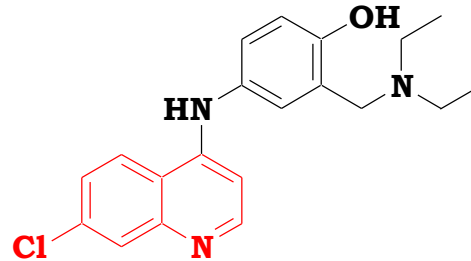
I carboisosteri della CQ sono inattivi anche ad alte concentrazioni e non inibiscono la formazione di emozoina.

hypothesis of the importance of N-quinolinic interaction process with hematine, the molecular target of antimalarial action of 4-aminoquinoline drugs

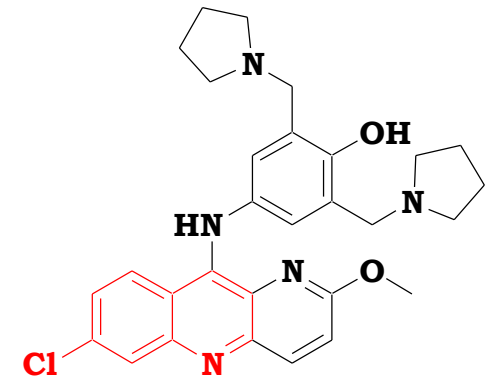
4-amino-quinoline



Cloroquina (idrossi)
(equiv; Plaquenil)

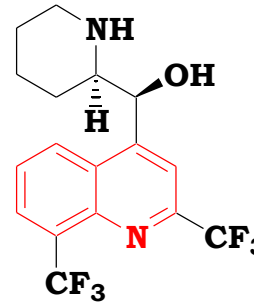
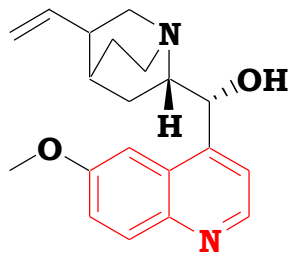


amodiachina
List of Essential Medicines, WHO



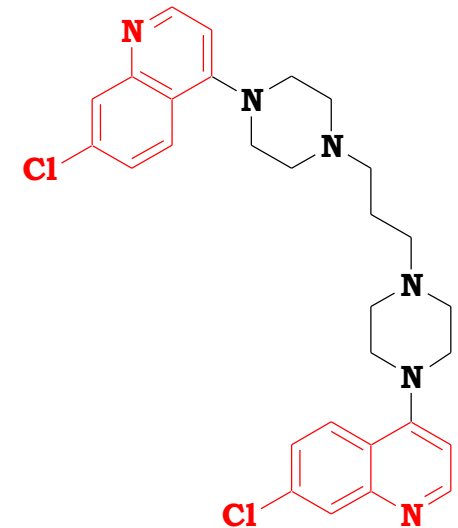
pironaridina

Chinina (idro)
(equiv)

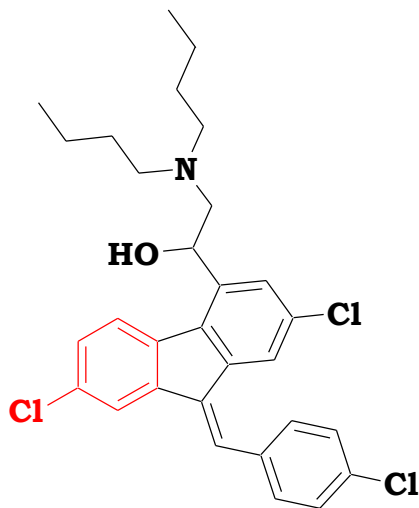


Meflochina
(Lariam)

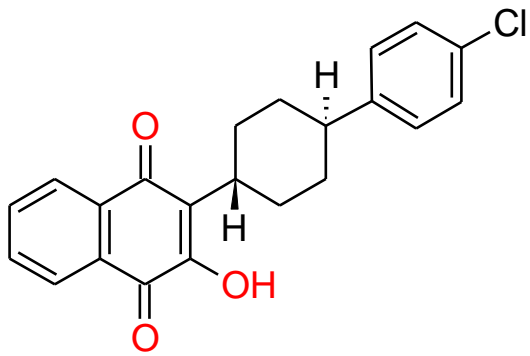
List of Essential Medicines, WHO



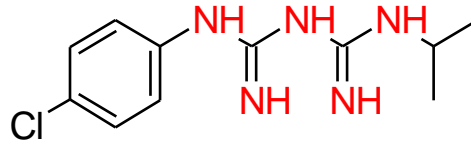
Piperachina
(Eurartesim+artemisina)



lumefantrina



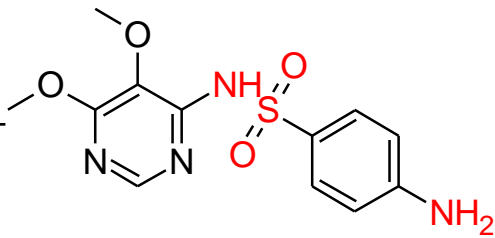
Atovaquone
(Wellvone, Malarone
(+proguanile))



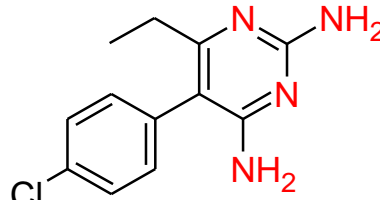
Proguanil
(cicloguanil)

Atovaquone: idrossi-1,4-naftochinone (an. ubiquinone), citocromo bc1 (complesso III, catena trasporto e- *via* ubiquinone → effetti metabolici, inib sintesi acidi nucleici e ATP).

Proguanil (cicloguanil): inibisce la **diidrofolato reduttasi** del *plasmodium* (blocco sintesi purine e pirimidine)



Sulfadoxina*



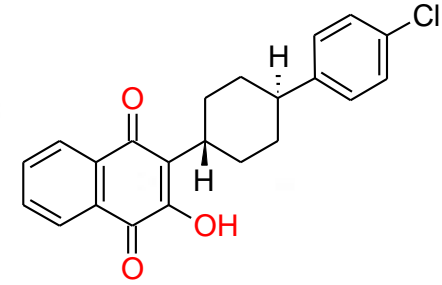
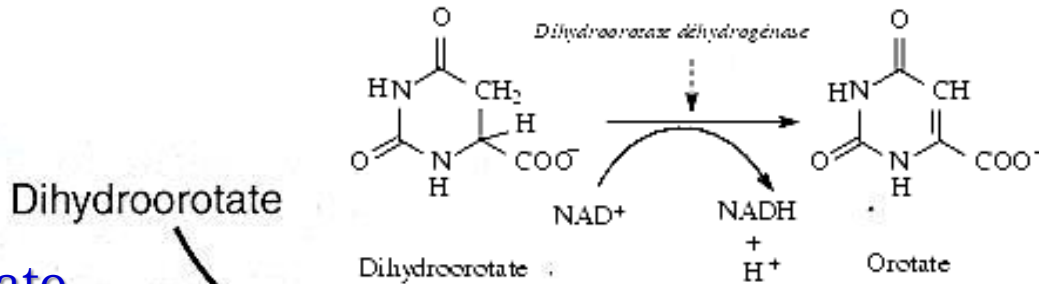
Pirimetamina

Sulfadoxina: inib la **diidrofolato sintasi**, inib comp PABA (blocco sintesi purine e pirimidine)

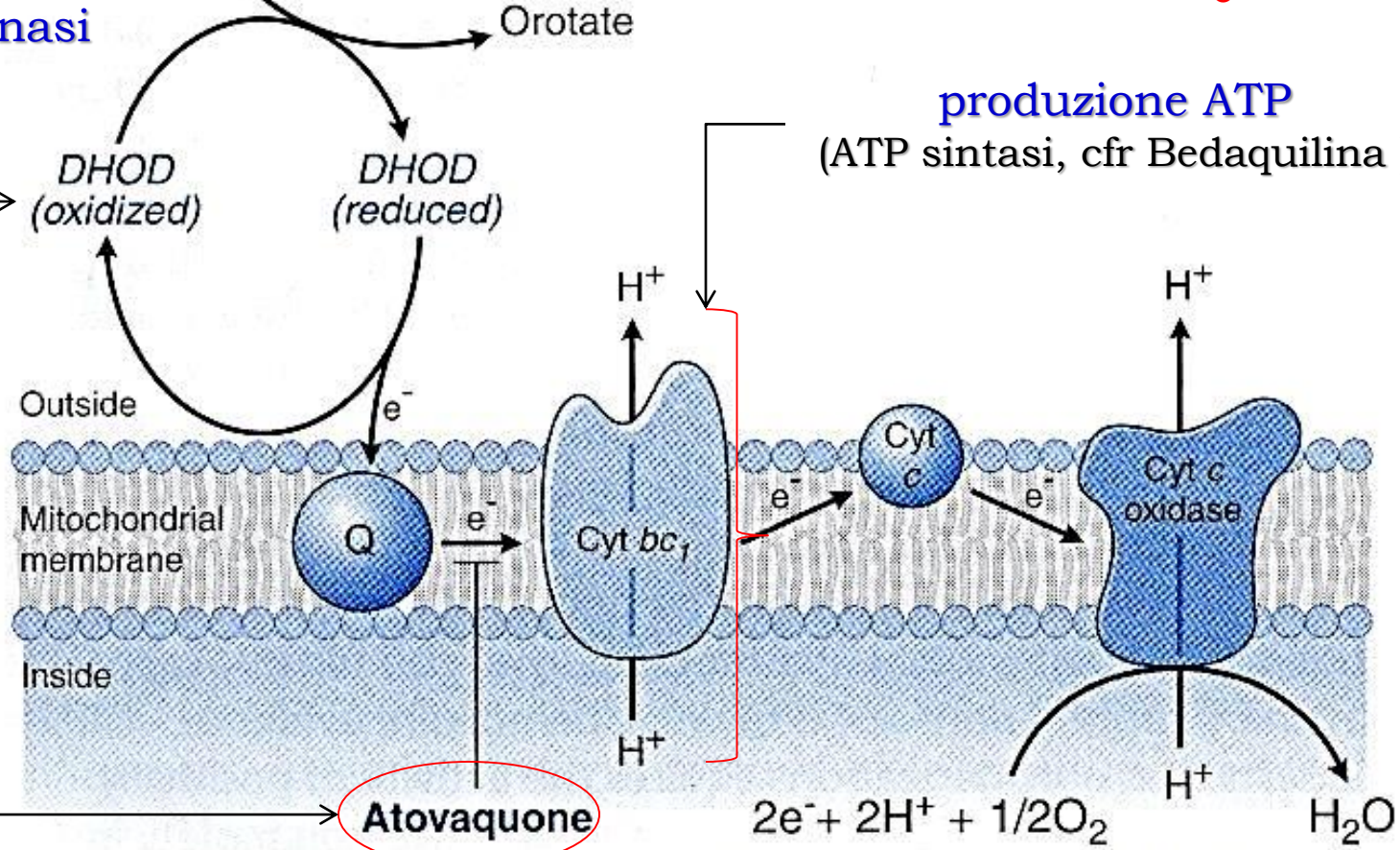
Pirimetamina: inibisce la **diidrofolato reduttasi** (blocco sintesi purine e pirimidine).

*solfametopirazina (*Metakelfin*)

diidroorotato
deidrogenasi

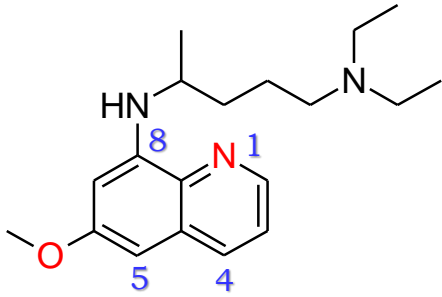


produzione ATP
(ATP sintasi, cfr Bedaquilina)

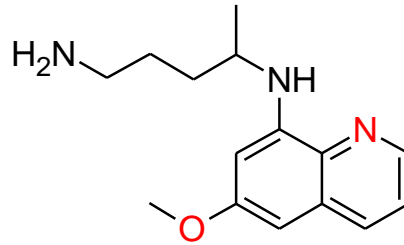


Blocco sintesi pirimidine attraverso l'inibizione delle DHOD ossidata

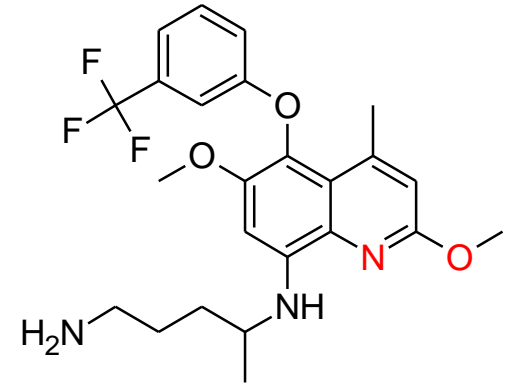
8-amino-quinoline



Pamachina



Primachina



Tafenochina

Primachina: genera ROS che interferiscono con il trasporto di elettroni; può legarsi ed alterare le proprietà del DNA protozario.

Autorizzata come anti-malarico nel 1952 (FDA). Unico farmaco attivo sulle **forma intra-epatiche** necessita di associazione con agente schizonticida ematico (Malaria Journal 2011, 10:351). Seri effetti collaterali come emolisi in soggetti deficitari in glucosio-6-fosfato-deidrogenasi.

Tafenochina: forse l'erede più accreditato a succedere alla primachina in futuro; efficacia comparabile sia in termini di eradicazione della malattia che di profilassi.



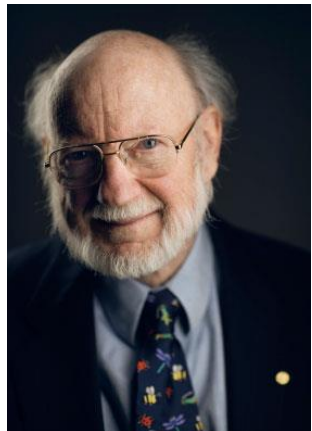
Youyou Tu

(Nobel Medicina 2015: "or her discoveries concerning a novel therapy against Malaria. In the 1970s, after studies of traditional herbal medicines, Youyou Tu managed to extract a substance, artemisinin, which inhibits the malaria parasite. Drugs based on artemisinin have led to the survival and improved health of millions of people.



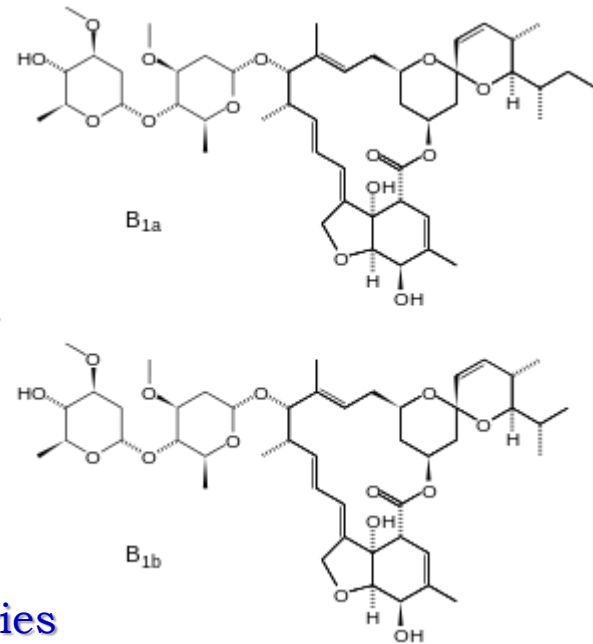
Satoshi Ōmura

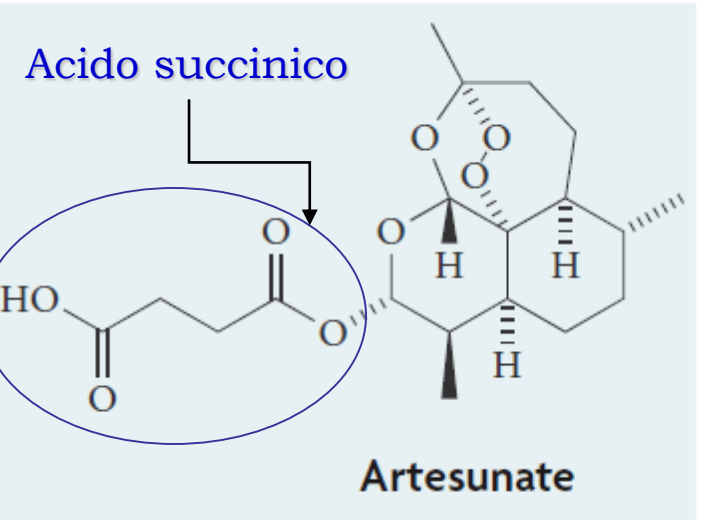
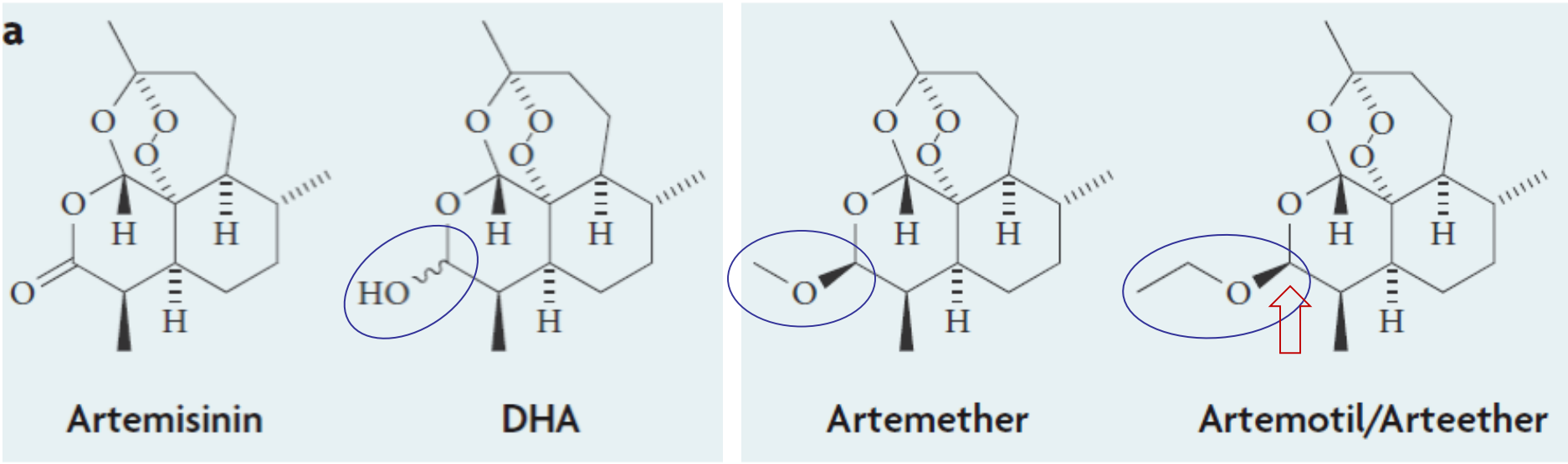
(Nobel Medicina 2015: "for their discoveries concerning a novel therapy against infections caused by roundworm parasite. (see William C. Campbell")



William C. Campbell

(Nobel Medicina 2015: "for their discoveries concerning a novel therapy against infections caused by roundworm parasites. In 1978 he succeeded in culturing a strain from which William Campbell purified a substance, avermectin, which in a chemically modified form, ivermectin, proved effective against river blindness and elephantiasis.





60s-70s: Qing hao su (*Artemisia annua*, Asteraceae) diidroartemisinina (1972, DHA→ metabolita).

Arteether/artemotil) sono insolubili; artesunate ha buona solubilità (i.v., o.s.).

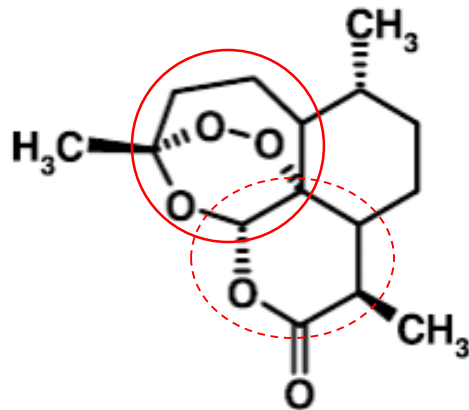
Attivi vs tutti i ceppi resistenti di *P. falciparum*.

Azione molto più rapida in tutti gli stadi ematici (eritrociti concentrano artimisinina fino a 100 volte vs cellule non infette), periodo febbrile ridotto rispetto agli altri antimalarici e minore propagazione dell'infezione.

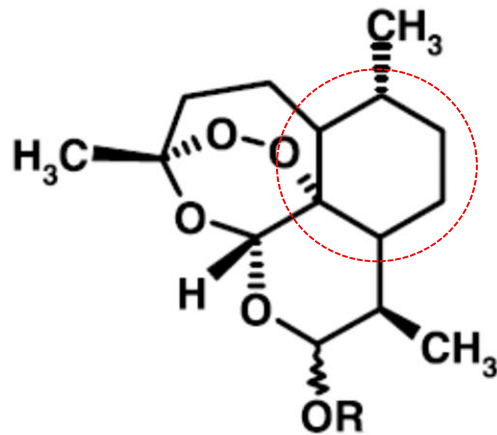
artemisinin-based combination therapies (ACTs).

2006: WHO ha prodotto nuove linee guida per la cura di forme di malaria non complicate (*P. falciparum*); il trattamento dovrebbe essere una combinazione di due o più antimalarici con diverso meccanismo d'azione.

Artemisina (1)



sesquiterpene (3 unità isopreniche) lattonico (con perossido) **1,2,4-trioxano**, **3 cicli**: **7** (oxepano), **6** (tetraidropiranone, **6** (cicloesano))



(1.1) dihydroartemisin; R = H ($\alpha + \beta$)

(1.2) artemether; R = CH₃ (β)

(1.3) arteether; R = CH₂CH₃ (β)

(1.4) artelinate; R = CH₂C₆H₄COONa (β)

(1.5) artesunate; R = COCH₂CH₂COONa (α)

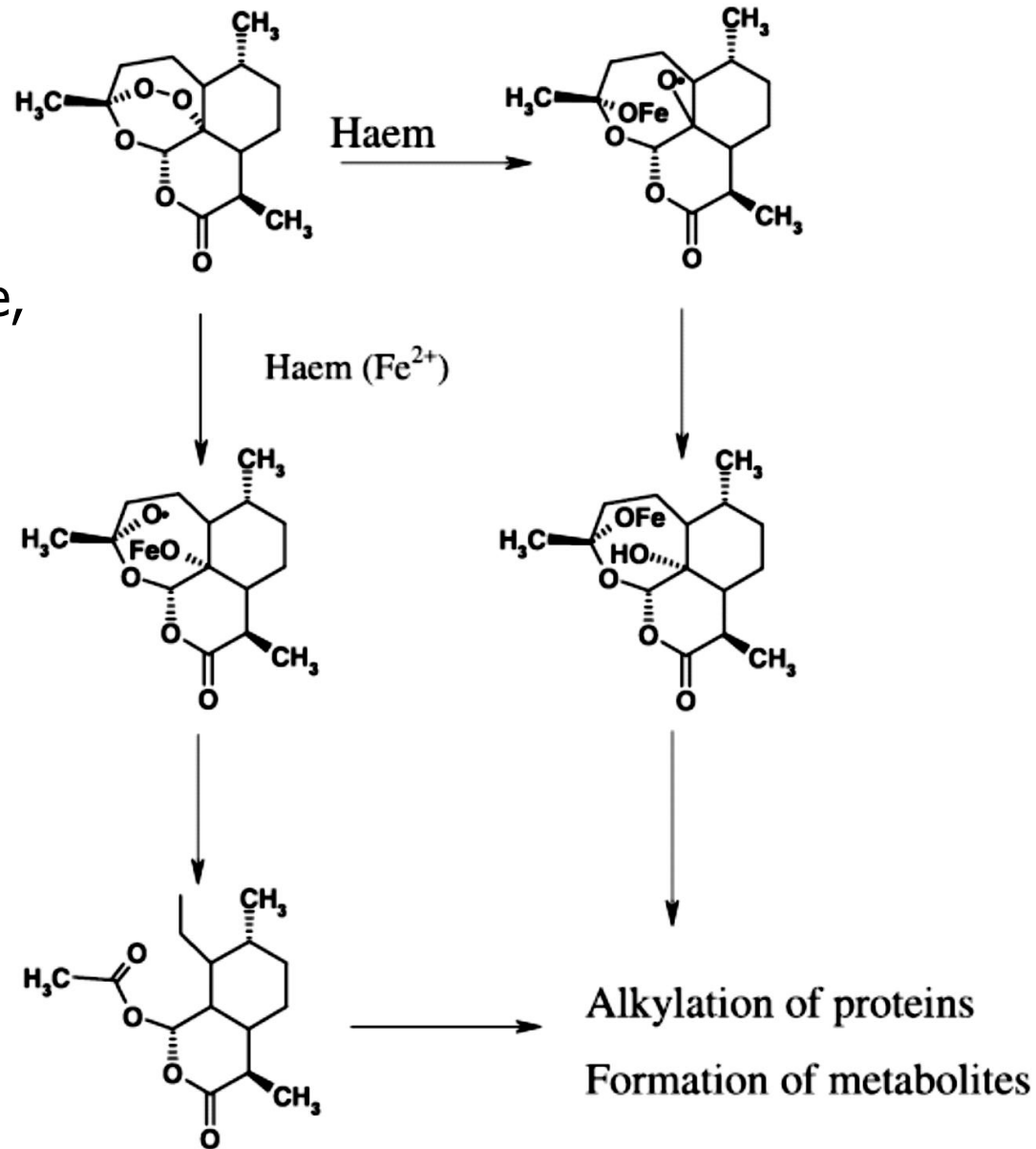
Artemisina (2)

attività verso le forme trofozoarie,
non attiva verso gametociti.

Stadio eritrocitario

~~Stadio epatocitario~~

Meccanismo d'azione basato sull'apertura dell'endoperossido da parte di Fe^{2+} (eme da digestione emoglobina) e formazione di radicali liberi, tossici per il parassita.



Box 1 | **Strengths and weaknesses of artemisinin combination therapies**

Strengths

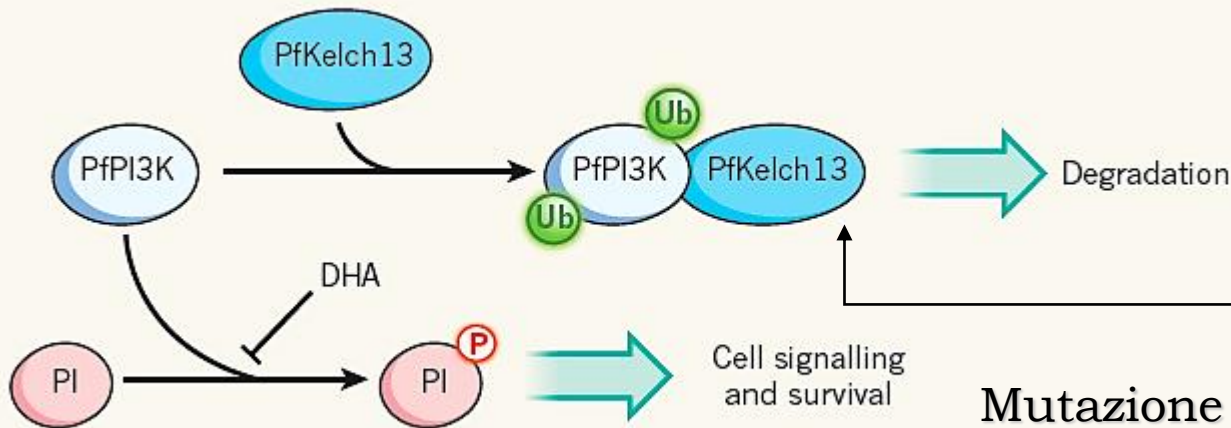
- Activity against all asexual blood stages of the parasite
- High parasite killing rates per intra-erythrocytic cycle
- Rapid parasite and fever clearance
- High efficacy against chloroquine-resistant and sulphadoxine–pyrimethamine-resistant strains
- Low adverse-event levels
- Gametocytocidal activity resulting in transmission-blocking activity

Weaknesses

- Lack of activity against the hypnozoite stage of *Plasmodium vivax*, so they do not result in a radical cure of the malaria caused by this species
- Lack of causal prophylactic activity and the short half-life of artemisinin derivatives means that their use in prophylaxis is contraindicated
- The potential for a mismatch in pharmacokinetics between partner drugs, which enhances the risk of resistance generation: the artemisinin derivative is protected from the rapid development of resistance as it circulates in the presence of the long-lived component, but the long-lived component is not protected by the artemisinin

Fosfatidilinositolo-3-kinasi (**PfPI3K**) fosforila fosfatidilinositolo (**PI**) e produce fosfatidilinositolo-3-fosfato (**PIP**) durante la fase anulare (trofozoita).

Proteina regolatrice dei livelli di PfPI3K (substrato) cui lega ubiquitine, segnali di degradazione.



Mutazione in PfKelch13 impedisce il binding con PfPI3K che aumenta; azione DHA non più sufficiente → **resistenza**.

[A molecular mechanism of artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria](#)
Nature 520, 683–687 (30 April 2015)

Siete qui : [Home Page](#) > [La Nostra Azienda](#) > [I nostri stabilimenti](#) > Garessio**LA NOSTRA AZIENDA**[I NUMERI DI SANOFI](#)[LA NOSTRA STORIA](#)[MISSION E VALORI](#)[SANOFI IN ITALIA](#)**I NOSTRI STABILIMENTI**

- [ANAGNI](#)
- [BRINDISI](#)
- [GARESSIO](#)**
- [ORIGGIO](#)
- [SCOPPITO](#)
- [NOVENTA PADOVANA \(MERIAL\)](#)

[LE SOCIETÀ DEL GRUPPO](#)[PREMIO ZANIBELLI](#)**GARESSIO (CN)****Stabilimento in prima linea nel programma di Accesso ai Farmaci del Gruppo**

Fondato nel 1894 dalla famiglia Lepetit, lo Stabilimento di Garessio è **fra i più antichi insediamenti industriali farmaceutici italiani**. Si estende su una superficie di 264.000 mq e ha a disposizione **cinque impianti chimici "multi-purpose"**.

A partire dal 2008, lo stabilimento è entrato a far parte del **Programma Accesso ai Farmaci di Sanofi**, implementando la produzione di Artesunate, uno dei due principi attivi presenti nel farmaco antimalarico **ASAQ**, sviluppato da Sanofi in collaborazione con l'ONG DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiative) e reso disponibile nei Paesi in via di sviluppo al prezzo di costo, senza profitto né perdita.

Nell'ambito di questo programma, il sito di Garessio è stato scelto all'interno del network di 112 siti produttivi del Gruppo Sanofi per produrre l'**artemisinina** - il **principio attivo alla base dei principali antimalarici - per via semi-sintetica**. Il progetto è frutto di un'iniziativa della **Fondazione Bill & Melinda Gates**, in partnership con l'**Università della California Berkeley e OneWorld Health** - programma di sviluppo dei farmaci di PATH [1] - ed è nato per ovviare alle scarse risorse naturali della pianta di artemisia, da cui viene estratta, appunto, l'**artemisinina**, e assicurare una maggiore disponibilità dei farmaci contro la malaria per i molti Paesi in cui la malattia è endemica. Leggi la [notizia](#) relativa all'inaugurazione della nuova linea produttiva.

Certificazioni: Certificazione ambientale **ISO 14001:2004**, certificazione del sistema di gestione della sicurezza **OHSAS 18001:2007**, certificazione del **Sistema di Gestione rischi elevati** secondo il DM 9/08/2000 (Legge Seveso). Produzioni approvate **FDA**.

2016

HUVEPHARMA

ABOUT NEWS **PRODUCTS** GLOBAL PRESENCE CONTACTS

ENGLISH

Huvepharma products

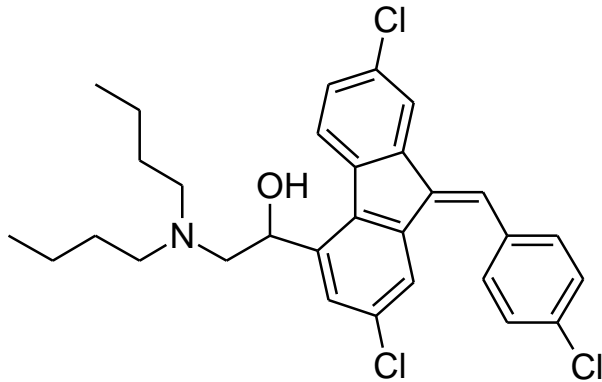
Please note that our product registrations may vary depending on each global region. Please choose the region of your interest from the menu below.

ITALY PRODUCT BY SPECIES APIs

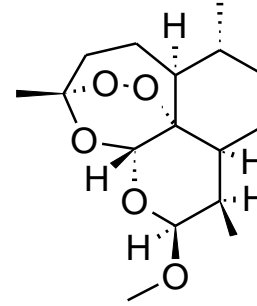
ENZYMES ANTICOCCIDIALS VETERINARY FEED ADDITIVES

P H A R M A

ASSOCIAZIONI



Lumefantrina





Artemether

- ❖ Meccanismo di azione riconducibile alla somma di quelli osservati per i due composti isolati
- ❖ Effetto sinergico perché entrambi agiscono sul processo di detossificazione dell'eme.
- ❖ L'associazione non dà gli effetti tossici osservati per la LUM (cardiotossicità) e l'ARTEM (tossicità neurologica)
- ❖ L'associazione fa parte di una nuova strategia antimalarica chiamata **ACT (Artemisin Combined Therapy)**


http://news.sciencemag.org/africa/2015/05/microscope-made-smart-phone-diagnoses-deadly-african-parasite?utm_campaign=email-news-latest&utm_src=email

AAAS.ORG | FEEDBACK | HELP | LIBRARIANS WELCOME GUEST | SIGN IN | ALERTS | ACCESS RIGHT!

Invitrogen™ **GeneArt® It**
New GeneArt® Gene Synthesis handbook [Request yours](#) 



Science Daily News [ADVANCED](#) [SUBSCRIBE](#)

 **NEWS** | SCIENCE JOURNALS | CAREERS | MULTIMEDIA | COLLECTIONS

[News Home](#) | [Hot Topics](#) | [Categories](#) | [From the Magazine](#) | [ScienceInsider](#) | [ScienceShots](#) | [Sifter](#) | [About Us](#)

News > Africa > Microscope made from smart phone diagnoses deadly African parasite

LATEST NEWS



Microscope made from smart phone diagnoses deadly African parasite

AAAS WEBINAR EXCLUSIVE
THE ELECTRIFYING WORLD OF
NIKOLA TESLA

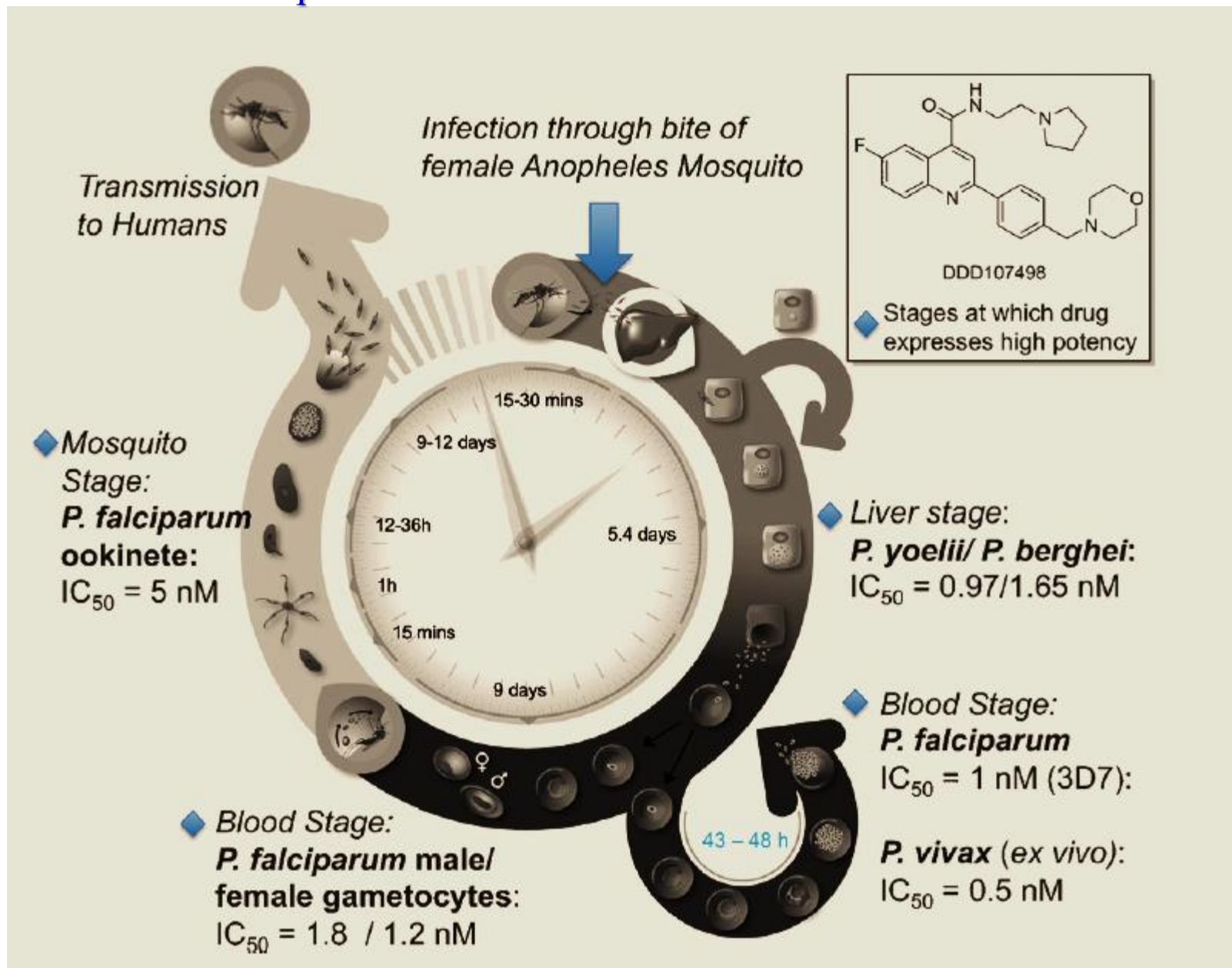


A new generation is working to make sure Nikola Tesla's contributions to society are not forgotten.

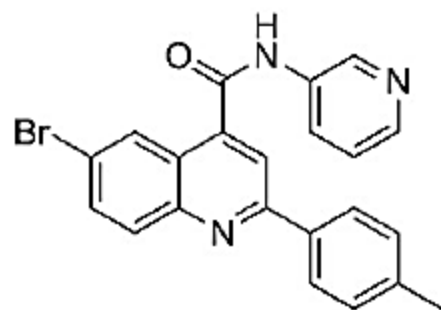
 MEMBERCENTRAL
#AAASwebinar [WATCH IT ON-DEMAND »](#)

QUIZ: SCIENCE DOES
JEOPARDY!

screen of over 4700 compounds

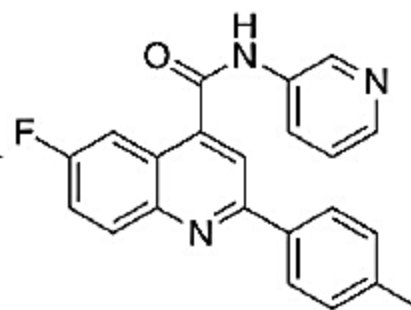


Screening Hit
from DDU Library



1, Pf IC₅₀ = 120 nM

Reduction
in Clog P

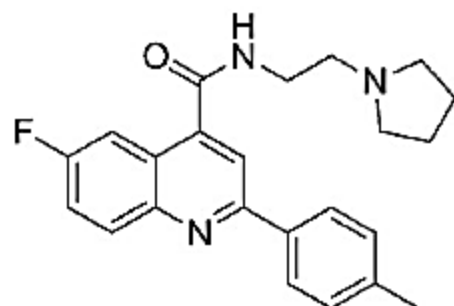


2, Pf IC₅₀ = 350 nM

Increase in solubility

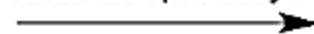


Increase in metabolic
stability

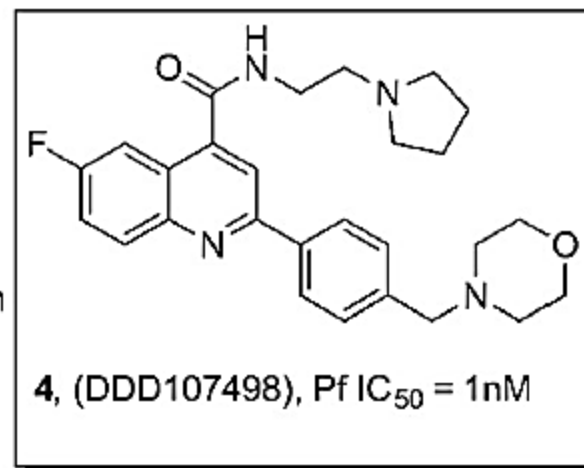


3, Pf IC₅₀ = 700 nM

Dramatic increase
in in vitro potency



Further reduction
in ClogP and increases in
metabolic stability and
solubility



4, (DDD107498), Pf IC₅₀ = 1nM

Malaria: Kenya, Ghana and Malawi get first vaccine

By James Gallagher
Health and science reporter, BBC News website

© 24 April 2017



The world's first vaccine against malaria will be introduced in three countries - Ghana, Kenya and Malawi - starting in 2018.

The RTS,S vaccine trains the immune system to attack the malaria parasite, which is spread by mosquito bites.

The World Health Organization (WHO) said the jab had the potential to save tens of thousands of lives.