

Capitolo 25

1. Il colesterolo è il precursore di tutti gli ormoni steroidei.
 - Il primo step è la rimozione enzimatica di tutti tranne due degli atomi di carbonio della catena laterale dell'anello del colesterolo, creando così lo scheletro del pregnano presente nel progesterone e nei corticosteroidi. L'enzima coinvolto è il P450_{SCC} (*side chain cleavage*).
 - Il secondo step richiede il taglio degli ultimi due carboni rimasti dalla catena originale del colesterolo. Questo porta allo scheletro dell'androstano, presente negli androgeni. P450_{C17}, che ha attività liasica su C17,20 oltre che idrossilasi su C17, media la rimozione dei carboni 20 e 21.
 - Infine, la rimozione del carbonio C19 alla giunzione tra gli anelli A e B e la seguente aromatizzazione dell'anello A porta allo scheletro dell'estrano, presente negli estrogeni. L'aromatasi media il taglio ossidativo di C19 e l'aromatizzazione dell'anello A per formare il fenolo richiesto.
2. Il tamoxifene e il raloxifene sono indicati come SERM. A differenza dell'estradiolo, che è un agonista in tutti i tessuti, i SERM possono avere sia azione agonista sia azione antagonista in base al tessuto. Questo comportamento atipico è dovuto alle diverse modalità di legame di ciascun composto al sito di legame del recettore per gli estrogeni, e alla capacità di reclutare diversi coattivanti e corepressori. Per avere una trascrizione (o una soppressione di trascrizione) efficace, è necessario che più coattivatori/corepressori siano presenti al recettore per gli estrogeni, in modo da formare il complesso di trascrizione attivo. Nei tessuti mammari, sia il tamoxifene sia il raloxifene, legati al recettore per estrogeni, reclutano corepressori, causando un'azione antagonista. Questo accade anche nell'endometrio per il raloxifene, ma in questo contesto il tamoxifene recluta un coattivatore, diventando quindi un agonista. Nelle ossa, entrambi si comportano da agonisti.
3. Il levonorgestrel è un derivato del nortestosterone, piuttosto che del progesterone. La rimozione del metile in C19 dal progesterone ha solo un piccolo effetto sull'attività progestinica, mentre l'aggiunta di un gruppo alchinile in 17 al testosterone porta a una molecola con attività più progestinica che androgenica. La combinazione di questi due cambiamenti porta ai nortestosteroni progestinici, che hanno buona attività orale, dovuta in parte alla prevenzione dell'ossidazione del 17-idrossile. Il progesterone ha un'attività orale molto debole a causa del suo rapido metabolismo. I cambiamenti strutturali addizionali del levonorgestrel (un gruppo etile in C13 al posto del metile) riducono gli effetti androgenici osservati con i nortestosteroni progestinici metilati in C13.
4. Tutte le tre strutture sono esteri lipofili di ormoni steroidei usati nelle iniezioni intramuscolari, in quanto consentono una durata d'azione più lunga grazie al lento rilascio dal sito d'iniezione. Il composto A è un progestinico, il B è un androgeno e il C è un estrogeno. B e C sono profarmaci esterei che richiedono idrolisi dell'estere per rilasciare l'androgeno e l'estrogeno attivi. A, invece, non è un profarmaco e la sua attività progestinica richiede tutta la molecola inalterata. L'idrolisi dell'estere in A porta all'idrossiprogesterone, che non ha attività. L'estere in 17 inoltre ostacola la riduzione del carbonile in C20, aumentando così la durata d'azione.
5. L'aromatasi è un target utile nel trattamento del cancro al seno, mentre la 5 α -reduttasi è un bersaglio per il trattamento dell'IPB. L'aromatasi converte l'androstenedione in estrone e il testosterone in estradiolo; la 5 α -reduttasi riduce il testosterone in un androgeno più potente, il 5 α -diidrotosterone. L'anastrozolo, il letrozolo e l'exemestano sono esempi di inibitori dell'aromatasi, mentre la finasteride e la dutasteride sono inibitori della 5 α -reduttasi disponibili per trattare l'IPB.
6. Il composto C dovrebbe avere l'azione antinfiammatoria maggiore, con minima attività di ritenzione salina. B dovrebbe avere l'attività antinfiammatoria minore, a causa della presenza del gruppo chetonico in posizione 11. Un idrossile in 11 è necessario per una buona attività antinfiammatoria. A, con il fluoro in 9, dovrebbe avere buone proprietà antinfiammatorie, ma con alta ritenzione salina. Esso però ha anche il gruppo metilico in 16, che ne elimina l'attività di ritenzione. Anche l'1-ene aumenta l'azione antinfiammatoria, diminuendo leggermente l'azione di ritenzione.