



**Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Verona  
Anno Accademico 2014-15**

# **Corso di Farmacologia Generale**

**Il meccanismo d'azione dei farmaci**

**Prof. Guido Fumagalli**

# **Definizione generale di farmaco: principio attivo**

Qualunque molecola dotata di attività biologica

Qualunque molecola che interagendo con l'organismo genera un effetto

Due parole chiave:

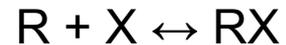
Interazione

Effetto

## INTERAZIONE FARMACO-RECETTORE

*corpora non agunt nisi fixata*

Interazione: formazione del complesso



**A seguito della formazione del complesso si genera l'effetto**

$RX \rightarrow (RX)^* \dashrightarrow$  (evento biochimico cellulare)  $\dashrightarrow$  effetto finale

# Attenzione

Il termine “recettore” in farmacologia è sinonimo di  
Sito di legame  
Bersaglio  
Target

## BERSAGLI DI FARMACI

1 Recettori classici - benzodiazepine, oppiacei

Macromolecole deputate al riconoscimento di sostanze chimiche (endogene) utilizzate tra le cellule per comunicare tra loro o con il mondo esterno e capaci di indurre risposte biologiche

2 Enzimi - aspirina, digitale

3 Canali ionici - anestetici locali, calcio-antagonisti

4 Proteine strutturali - colchicina

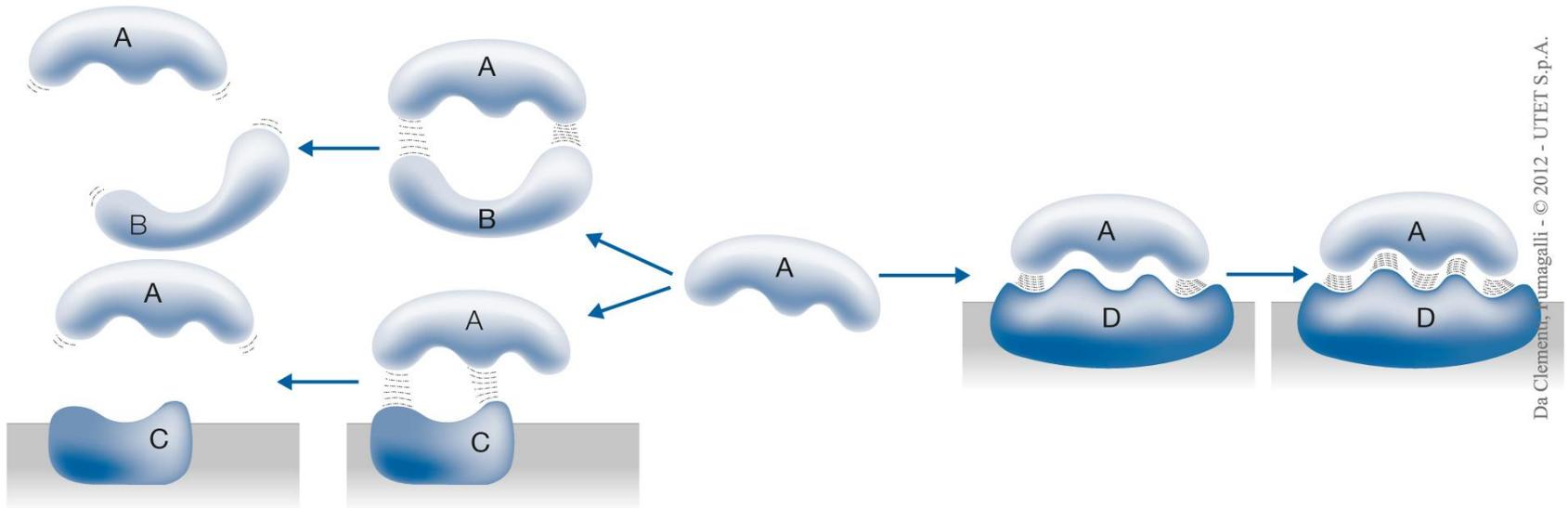
5 Acidi nucleici - cisplatino, sRNA

## FARMACI SENZA RECETTORE/BERSAGLIO

bicarbonato  
disinfettanti

# INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

- 1** **MODELLO FISICO:** efficienza e stabilità dell'interazione è funzione del numero di legami chimici coinvolti e quindi della struttura chimica del farmaco e del recettore



# INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

## 2 TIPI DI LEGAMI CHIMICI

	distanza in nm	Forza necessaria per rompere (Kcal/mol)	
<b>Covalenti</b>	<b>0.15</b>	<b>90</b>	
<b>Ionici</b>	<b>0.25</b>	<b>≈ 1</b>	-tra cariche di segno opposto
<b>Idrogeno</b>	<b>0.30</b>	<b>≈ 1</b>	-spartiti tra atomi (-) (O, N)
<b>Van der Waals</b>	<b>0.10-0.20</b>	<b>≈ 1</b>	- molto numerosi;

ogni atomo ha raggio al quale la forza è massima:

H = 0.12 nm

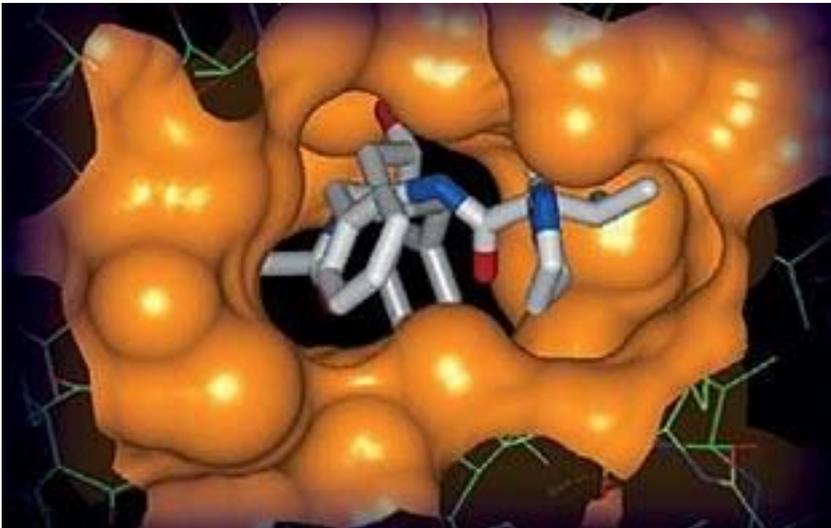
C = 0.20

N = 0.15

O = 0.14

La forza dell'interazione F/R dipende dal numero di legami spartiti e quindi dalle reciproche strutture chimiche di F e R

**IL MODELLO CHIAVE-SERRATURA**



# RELAZIONI FARMACO/RECETTORE

- 3 **IL FARMACO NON CREA L'EFFETTO MA MODULA UNA FUNZIONE PREESISTENTE** connessa con l'attività del recettore per il farmaco
  
- 4 **UN RECETTORE** (inteso come macromolecola che lega il farmaco) **PUÒ ESSERE LEGATO/MODULATO DA:**
  - **Farmaci della stessa classe** ma struttura chimica diverse  
Es. Moltitudine di FANS
  - **Farmaci appartenenti a classi diverse**  
Es. Recettore GABAA modulato da benzodiazepine (ansiolitici) e da barbiturici (ipnotici-sedativi)
  
- 5 **UN FARMACO PUO' LEGARE PIÙ RECETTORI/BERSAGLI (SPECIFICITÀ?)**  
ESEMPI  
Beta-bloccanti terza generazione (bloccano recettori beta ma anche attivano vasodilatazione con vari meccanismi)  
Amiloride (diuretico risparmiatore di potassio) modula l'attività di canali per il Na (non voltaggio-dipendenti) e del cotrasportatore H/Na

# RELAZIONI FARMACO/RECETTORE

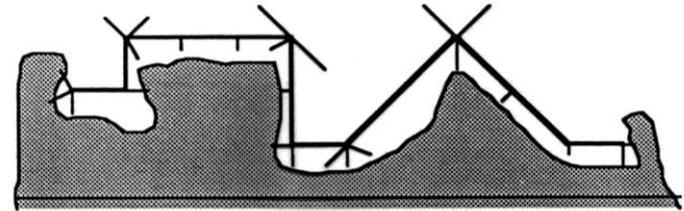
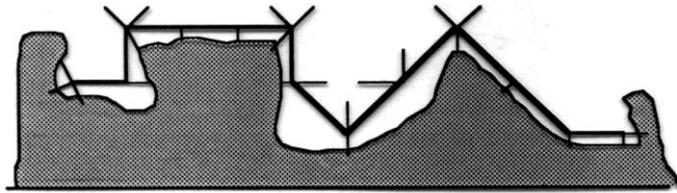
**6 SPESSO SI CONOSCE IL FARMACO E NON IL SUO RECETTORE**

**7 ANCOR PIÙ SPESSO SI CONOSCE IL RECETTORE MA NON SI HANNO FARMACI A DISPOSIZIONE**

Es. Malattie rare

# INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

Minime variazioni di forma/struttura di recettore o farmaco modificano il **numero di legami coinvolti**



Minime variazioni di forma/struttura di recettore o farmaco modificano l'interazione F/R e possono modificare l'attività biologica (effetto)

## Argomenti di studio di base

Cinetiche di interazione

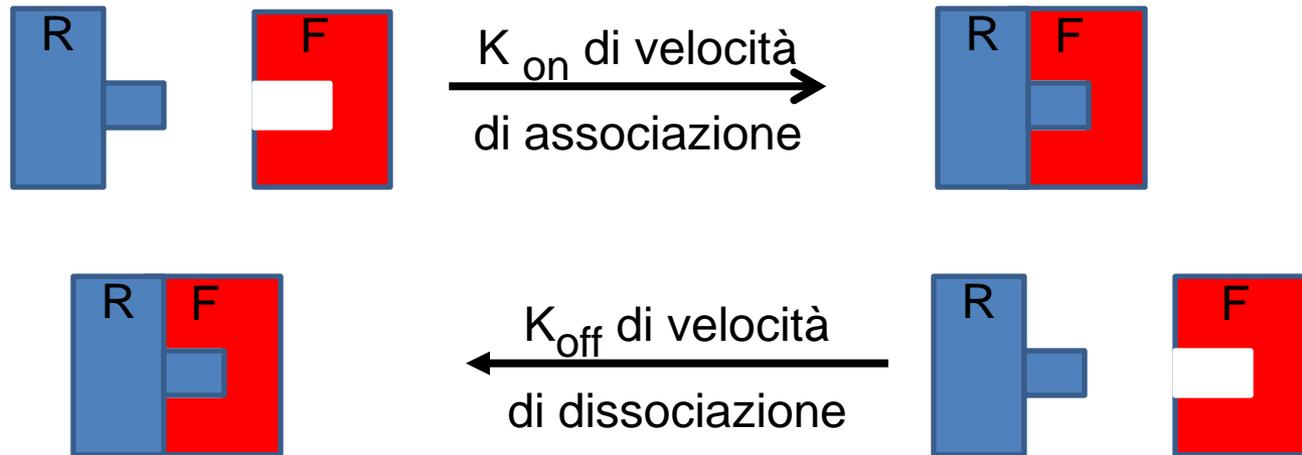
Generazione degli effetti

# INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

Parametri che caratterizzano l'interazione farmaco-recettore:

- 1- Le costanti cinetiche dell'interazione**
- 2- Costante di dissociazione**
- 3- Densità dei siti di legame**

# Parametri che caratterizzano l'interazione farmaco-recettore: 1- Cinetiche di legame



**Prendendo in considerazione una singola coppia di F/R**

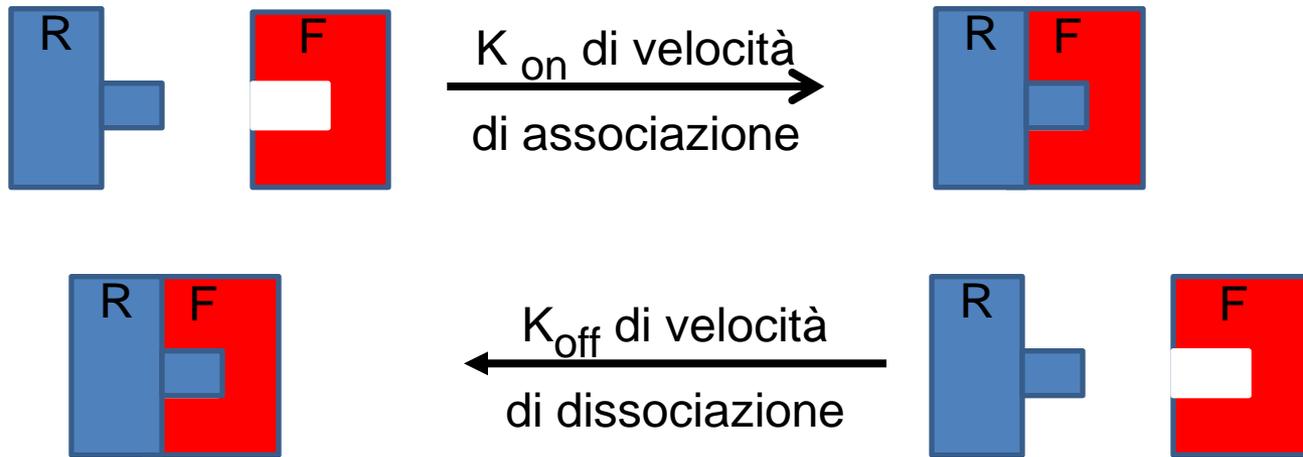
L'associazione/incontro tra F/R è un evento probabilistico e quindi dipende dalla concentrazione (di F)

La dissociazione dipende molto dai legami chimici spartiti fra F/R

# Parametri che caratterizzano l'interazione farmaco-recettore:

## 1- Cinetiche di legame

Prendendo in considerazione la popolazione di recettori esistenti nel sistema, si guarda al valore medio di occupazione di quella popolazione da parte del F



All'equilibrio: velocità di associazione = velocità di dissociazione

$$[R] \times [F] \times (K_{on}) = [RF] \times (K_{off})$$

$K_{on}$  dipende dalla capacità del F di entrare nella tasca di legame

$K_{off}$  dipende dalla stabilità del complesso FR e quindi dai legami spartiti

$$\frac{[R] \times [F]}{[RF]} = \frac{K_d}{K_a} = K_D$$

## Parametri che caratterizzano l'interazione farmaco-recettore: 2- Costante di dissociazione

La formazione del complesso farmaco-recettore è reversibile



quindi possiede una costante di equilibrio

$$K_a = \frac{[RX]}{[R][X]}$$

$K_a$  è definita costante di associazione/affinità ed è correlata alla forza del legame

Più comunemente la forza di legame si indica con la relazione inversa di dissociazione del complesso che ha le dimensioni di una concentrazione

$$K_d = \frac{[R][X]}{[RX]} = \frac{1}{K_a}$$

Quando R e RX sono uguali (50% di R libero e 50% legato)  $\rightarrow K_d = [X]$

$K_D$ : chiamata costante di dissociazione

# INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

$K_D$ :

chiamata costante di dissociazione

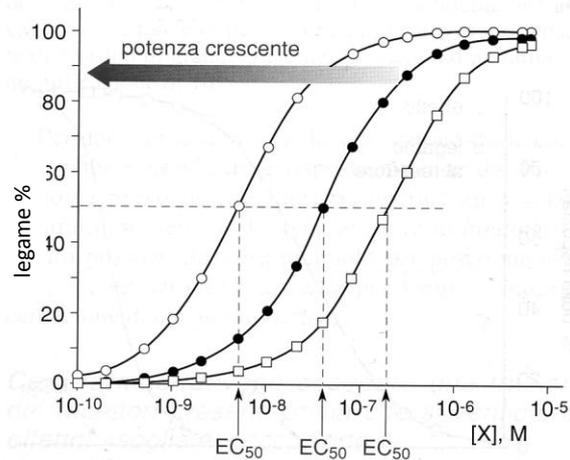
generalmente espressa in  $-\log(F_{50})$  = affinità

**affinità 9** = occorre una concentrazione di F pari  **$10^{-9}$  M** (nanomolare)  
per legare il 50% dei recettori presenti

**Più alta è affinità, maggiore è la POTENZA di un farmaco**

Il termine potenza è riferito al legame di un farmaco ad un recettore e non alla generazione di un effetto (efficacia)

# DIFFERENZA DI POTENZA TRA FARMACI



**Fig. 4.7.** Curve dose-risposta in scala semilogaritmica. Curve di farmaci con potenza diversa; un esempio di questo tipo potrebbe essere costituito dal rilassamento della muscolatura bronchiale da parte di farmaci  $\beta$ -adrenergici.  $EC_{50} = 5$  nM (tondini vuoti), 40 nM (tondini pieni) e 200 nM (quadrati vuoti).

Più farmaci possono legarsi ad un recettore: si differenziano anche in base alla potenza/affinità

## Parametri che caratterizzano l'interazione farmaco-recettore: 3- Densità dei siti di legame

Generalmente indicato con  $B_{\max}$  o  $R_T$

Numero massimo di siti di legame /cellula o / gr cellula o di tessuto

Determinato con studi di binding

Consistono nella valutazione quantitativa dell'interazione fra un ligando (marcato con un isotopo radioattivo) ed una preparazione contenente il recettore (o, eventualmente, il recettore isolato e purificato).

*Svantaggi:* impossibilità di distinguere fra le varie classi farmacodinamiche (es. agonisti, antagonisti ecc.); difficoltà di distinguere fra recettori funzionali e siti di legame di altra natura (enzimi, trasportatori, ecc.).

Generalmente i farmaci usati alle concentrazioni terapeutiche occupano solo una frazione dei recettori disponibili nel corpo → modulazione non blocco o attivazione completa

Differenziare tra recettore e accettore

# Criteri di identificazione di un recettore di un farmaco

Criteri generici:

saturabilità  
affinità  
selettività

Criteri farmacologici specifici:

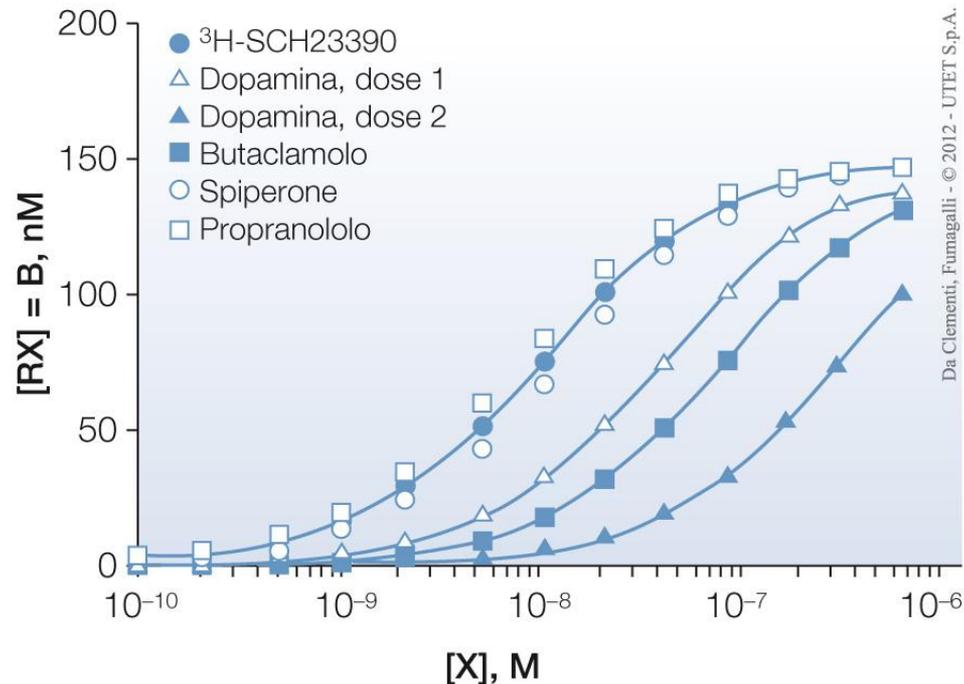
specificità farmacologica del sito di legame  
(qualunque agonista per quel recettore fornisce sempre le  
stesse risposte)  
profilo farmacologico  
(ordine di potenza)  
correlazione tra legame e effetto

# Farmaci diversi possono competere per il legame ad uno stesso recettore

Legame dipende dalla affinità

A parità di concentrazione, farmaco con affinità 9 si lega mille volte di più rispetto a farmaco con affinità 6

Concetto di competizione per legame reversibile e di spostamento a destra della curva di legame



# **INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE**

## **Legame reversibile/irreversibile?**

**COSA SUCCEDA QUANDO DUE FARMACI/MOLECOLE DIVERSE SI LEGANO ALLO STESSO RECETTORE**

**ad esempio: adrenalina si lega al suo recettore ma contemporaneamente il paziente ha assunto un farmaco che si lega allo stesso recettore dell'adrenalina: chi prevale e dei quanto?**

**A SECONDA DEL TIPO E DEL NUMERO DI LEGAMI CHIMICI COINVOLTI, L'INTERAZIONE FARMACO-RECETTORE PUÒ ESSERE REVERSIBILE O IRREVERSIBILE**

**Non sempre covalente vuol dire irreversibile: es fisostigmina**

**IL CONCETTO DI COMPETIZIONE TRA FARMACI**

## LEGAME DEI FARMACI E SUA MISURAZIONE

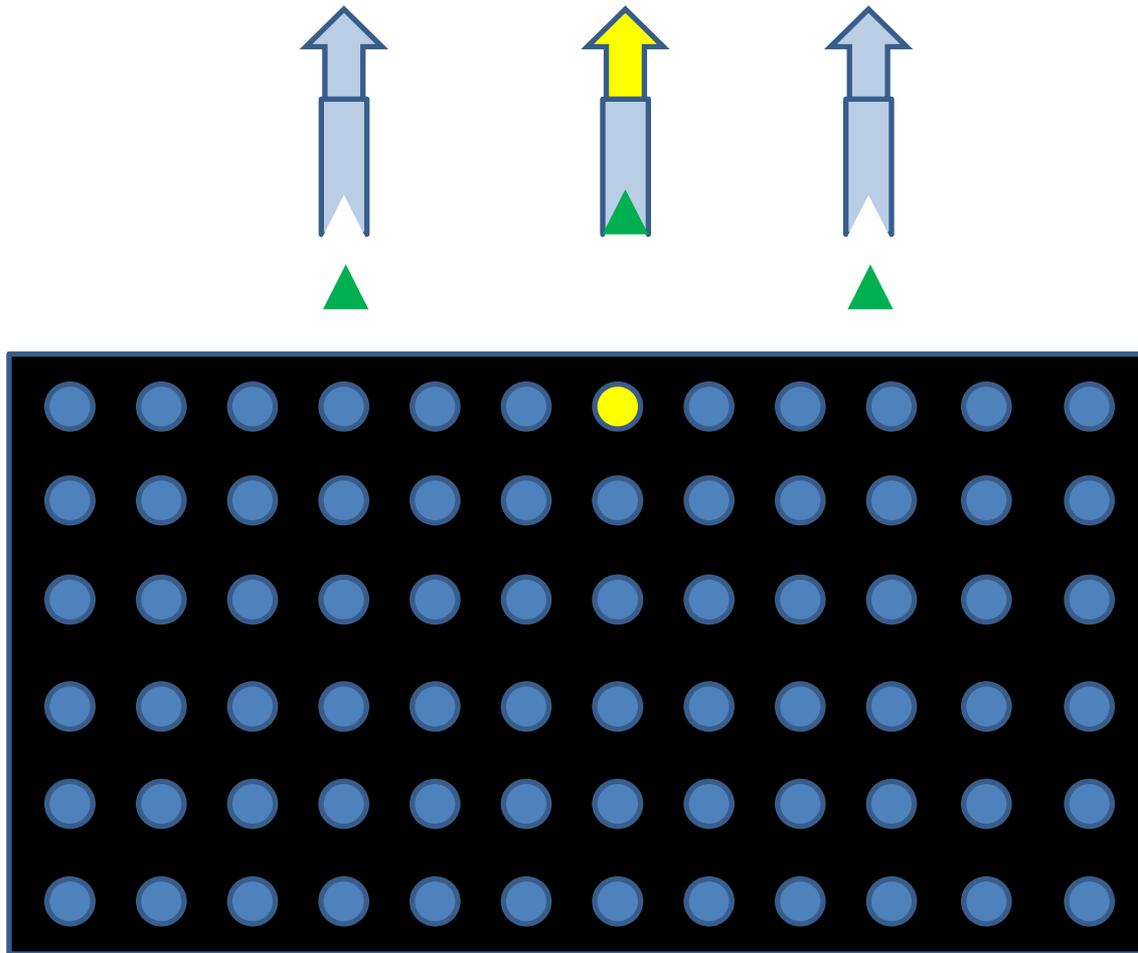
Tutti voi siete in un'enorme palestra buia con pavimento scivoloso. Nella sala sono presenti 100 pali, ognuno dotato di un pulsante che, quando tenuto schiacciato, accende una lampadina sul tetto esterno della palestra.

A causa del pavimento scivoloso e del buio continuate a cadere e ad andare in giro senza meta; quando vi imbattete in un palo, vi aggrappate con una mano e con l'altra riuscite a tenere schiacciato il pulsante per un secondo; poi scivolote via.

All'esterno qualcuno fotografa il tetto e conta le lampadine accese in quel momento. All'inizio in media risultano accese ad ogni fotografia 20 lampadine.

**Domanda: cosa fare per avere il 50% delle lampadine accese**

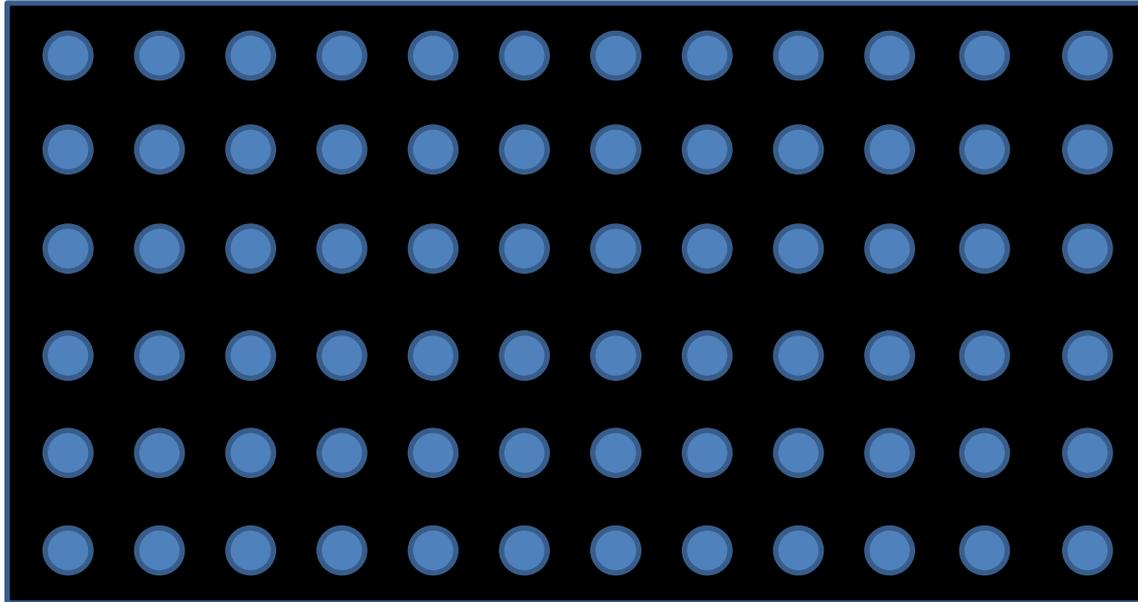
# Relazioni concentrazione-legame



Si misurano le luci accese

# Relazioni concentrazione-legame

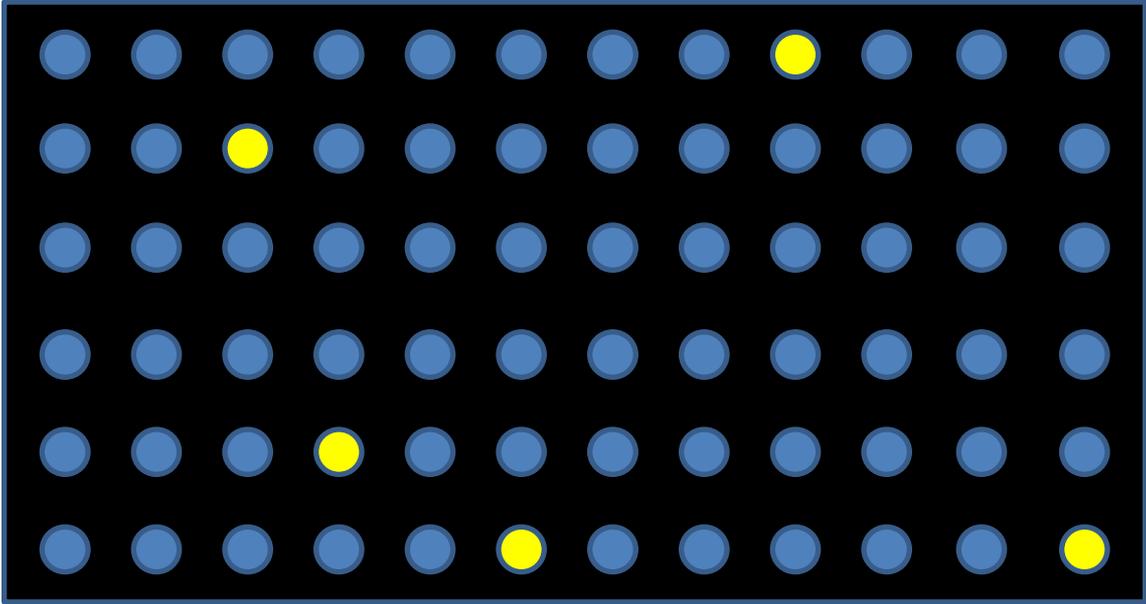
Luci  
accese



tempo

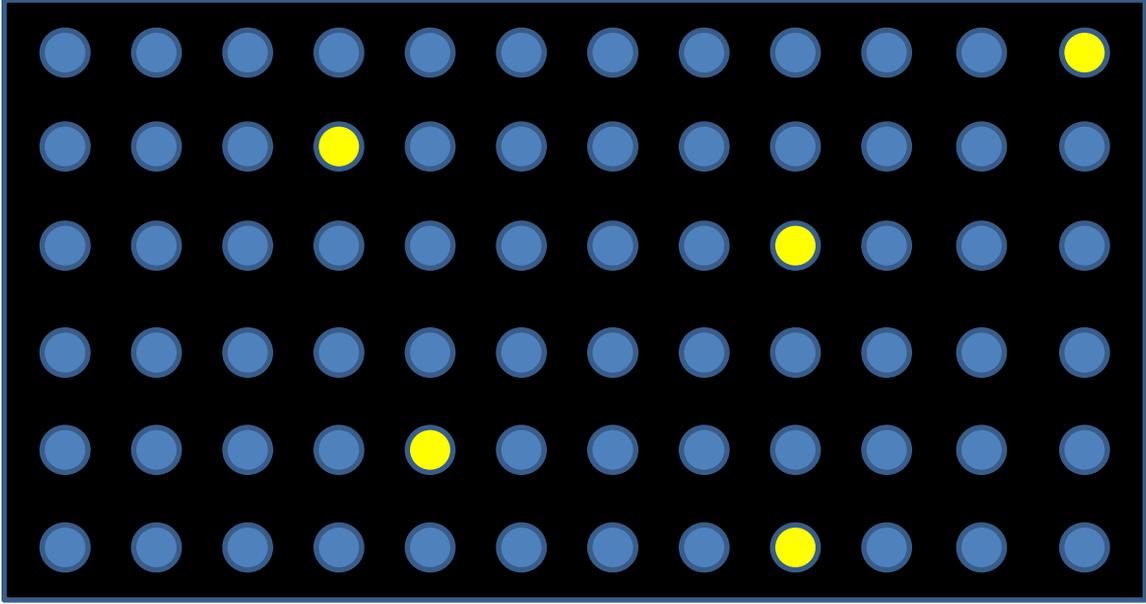
**AGGIUNGERE ATTIVATORE a  
concentrazione 1**

5



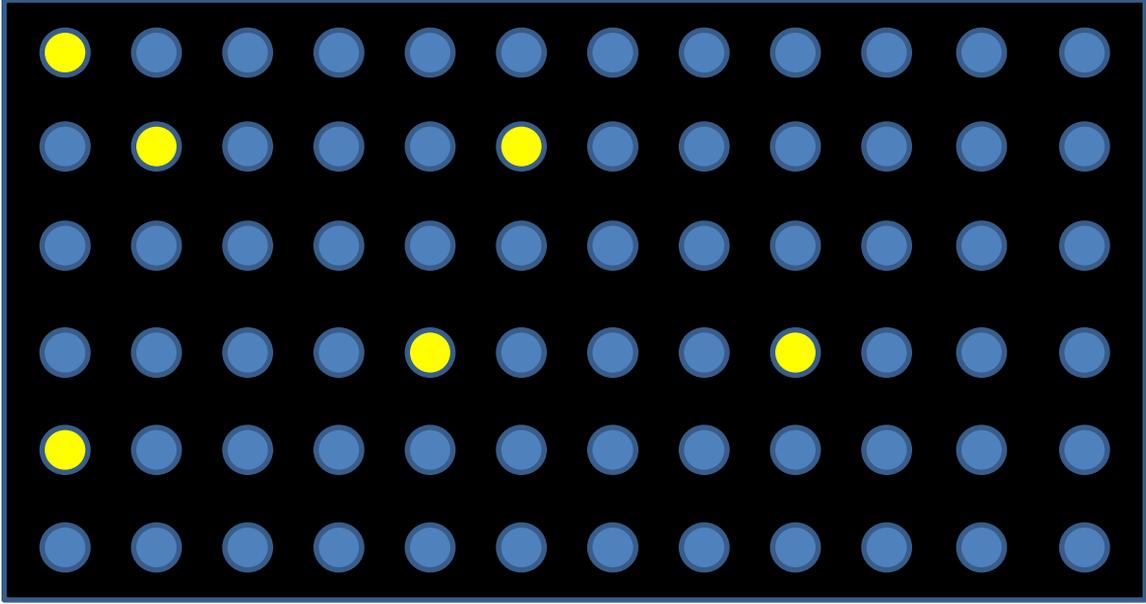
1

5



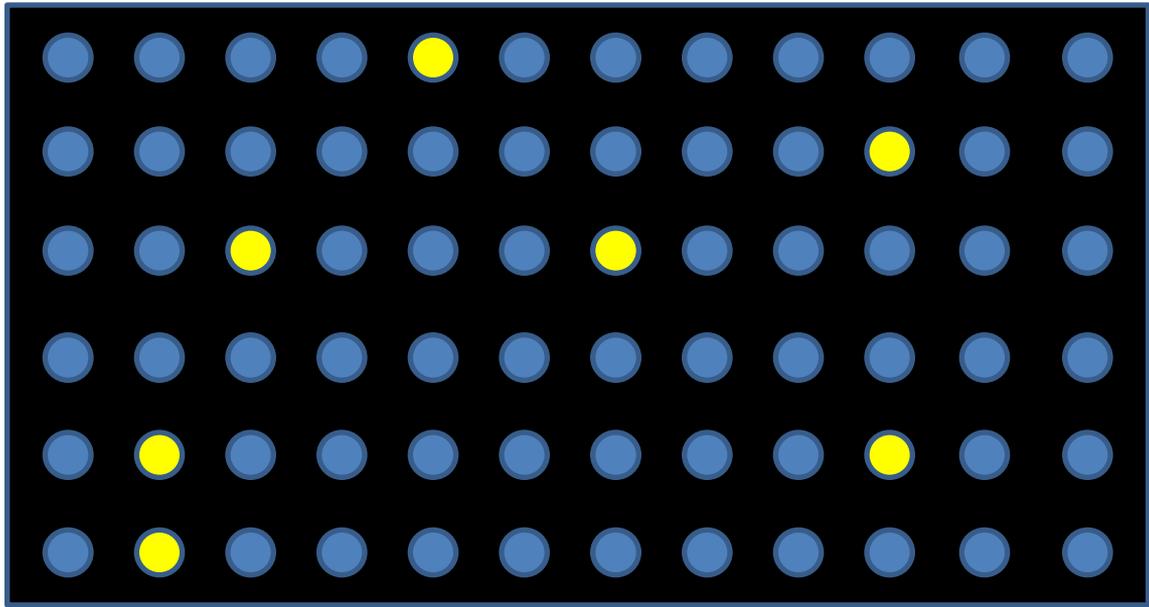
2

6



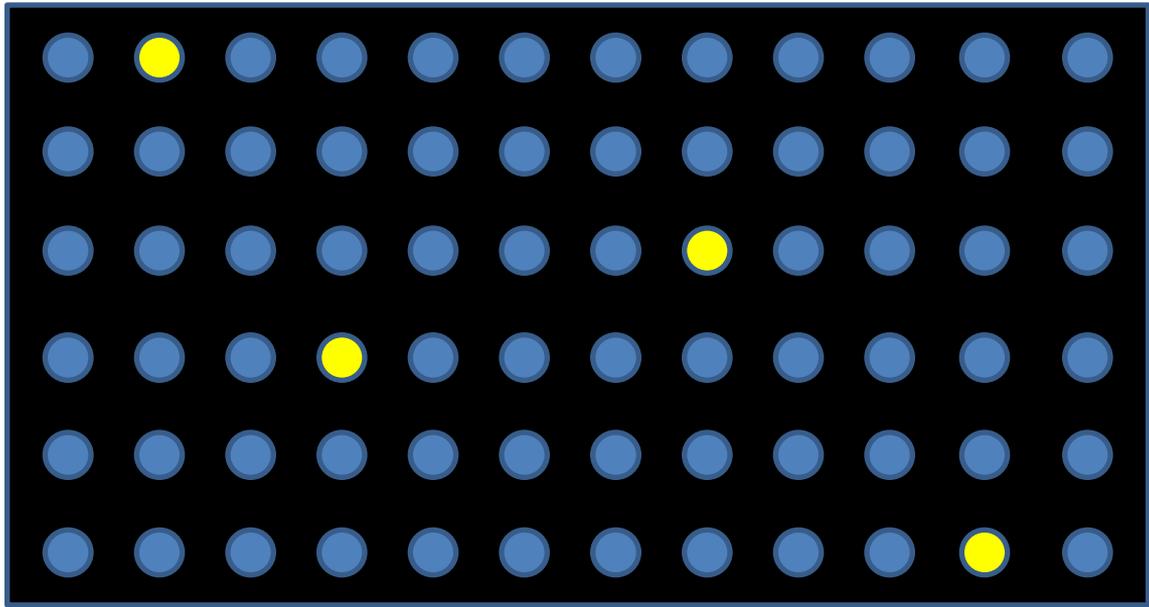
3

7



4

4

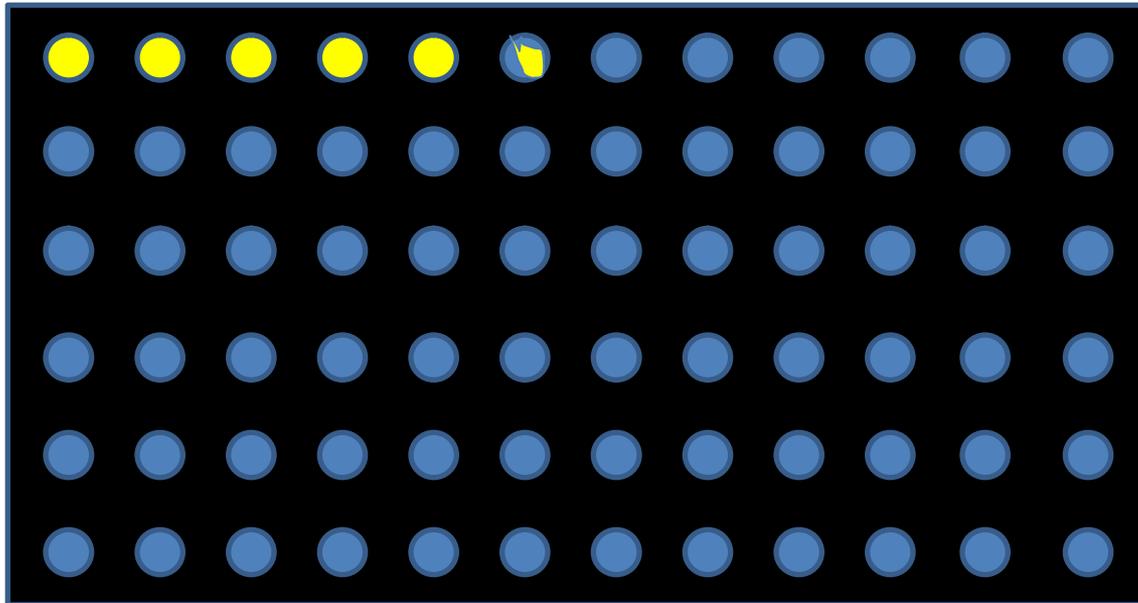


5

# Risultato dell'esperimento

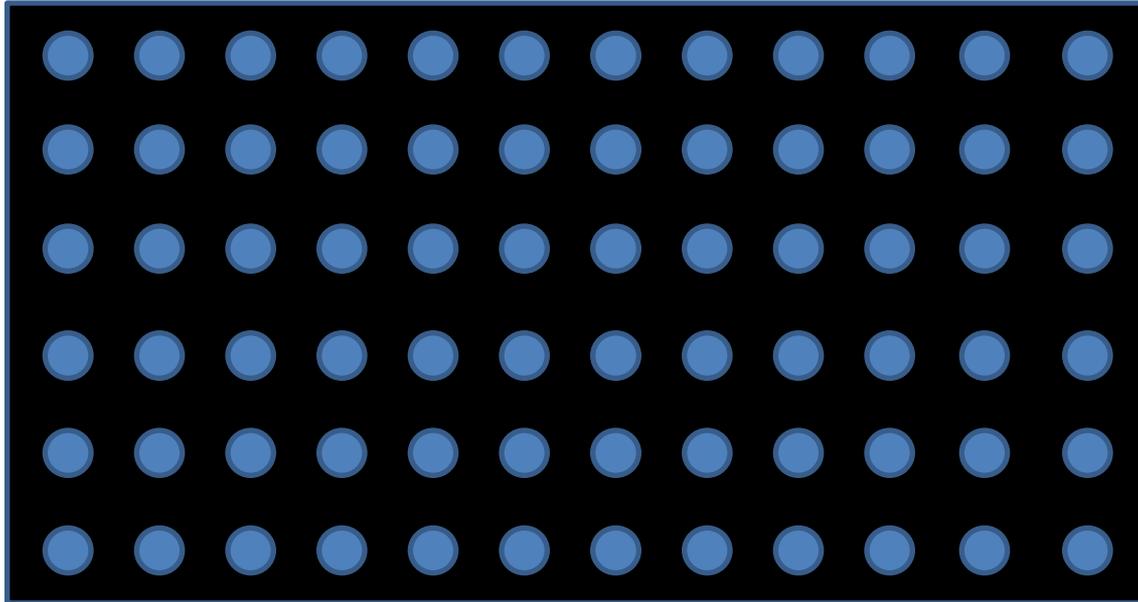
Luci accese in ogni quadro: 5 # 5 # 6 # 7 # 4

Media delle Luci accese: 5,4



# Nuovo esperimento

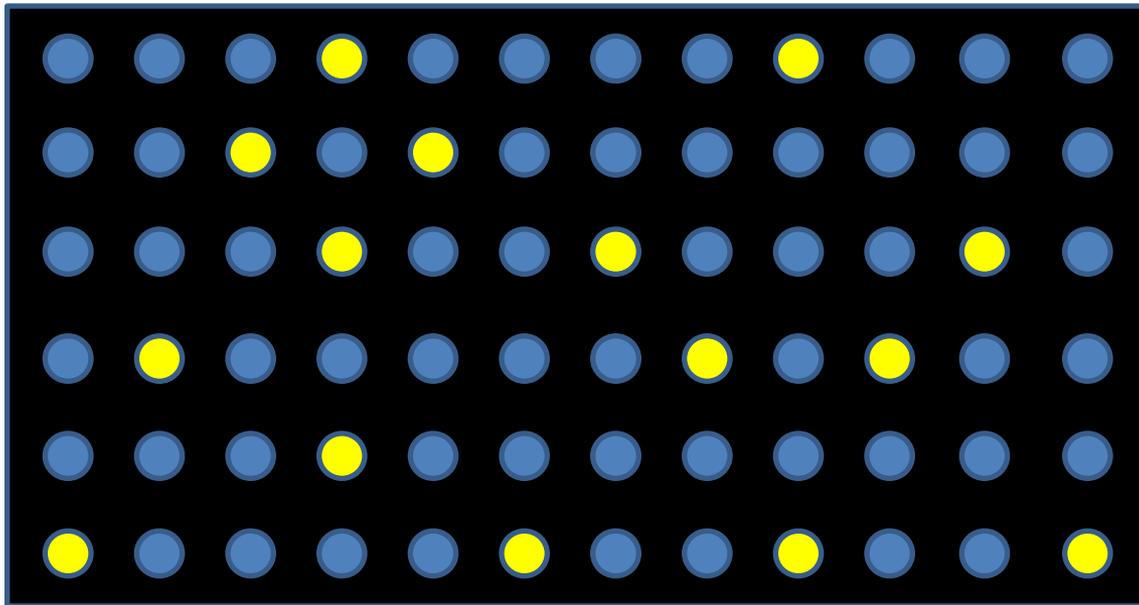
Luci  
accese



tempo

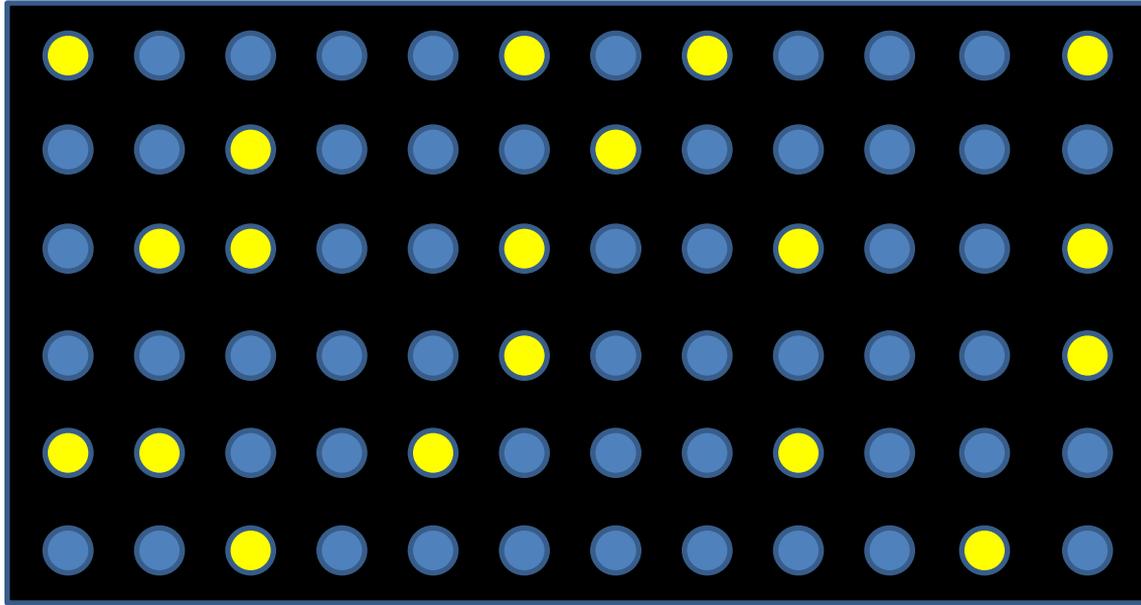
**AGGIUNGERE ATTIVATORE a  
concentrazione 10**

15



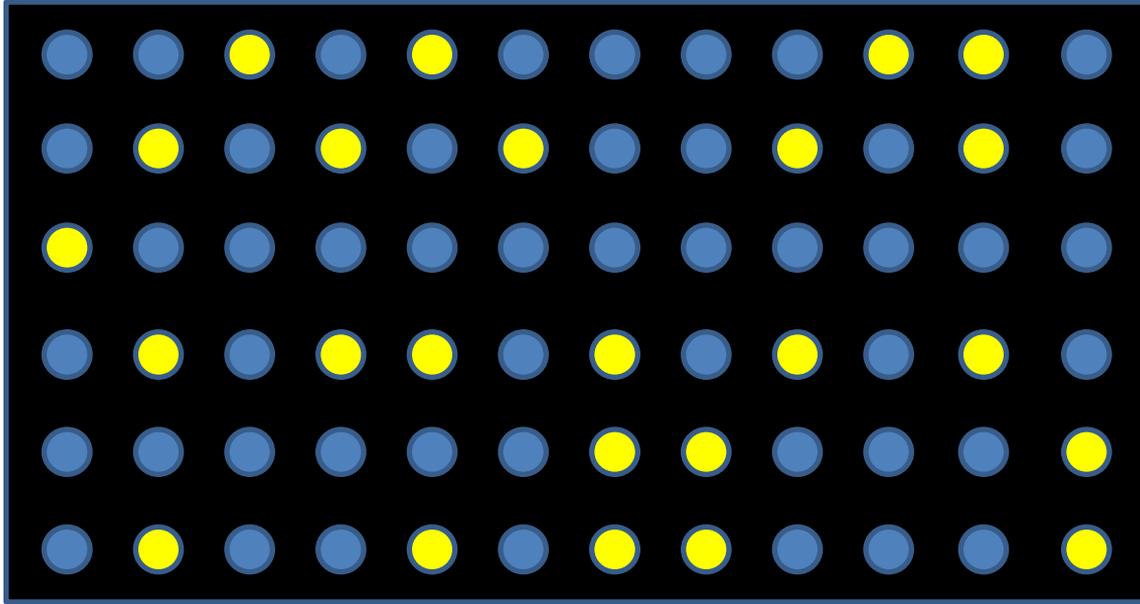
1

22



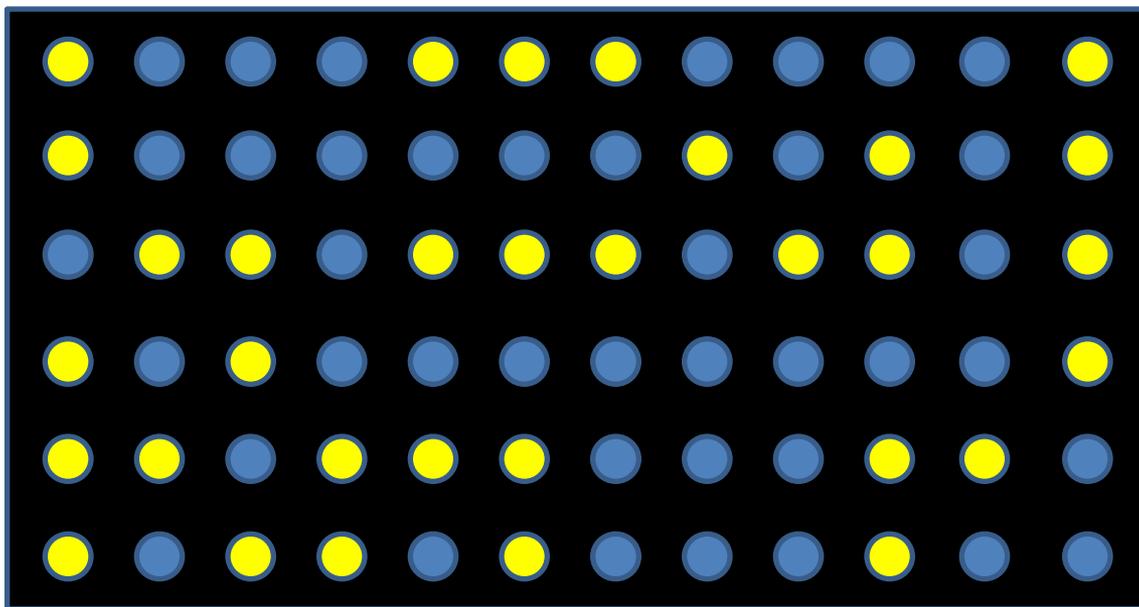
2

24



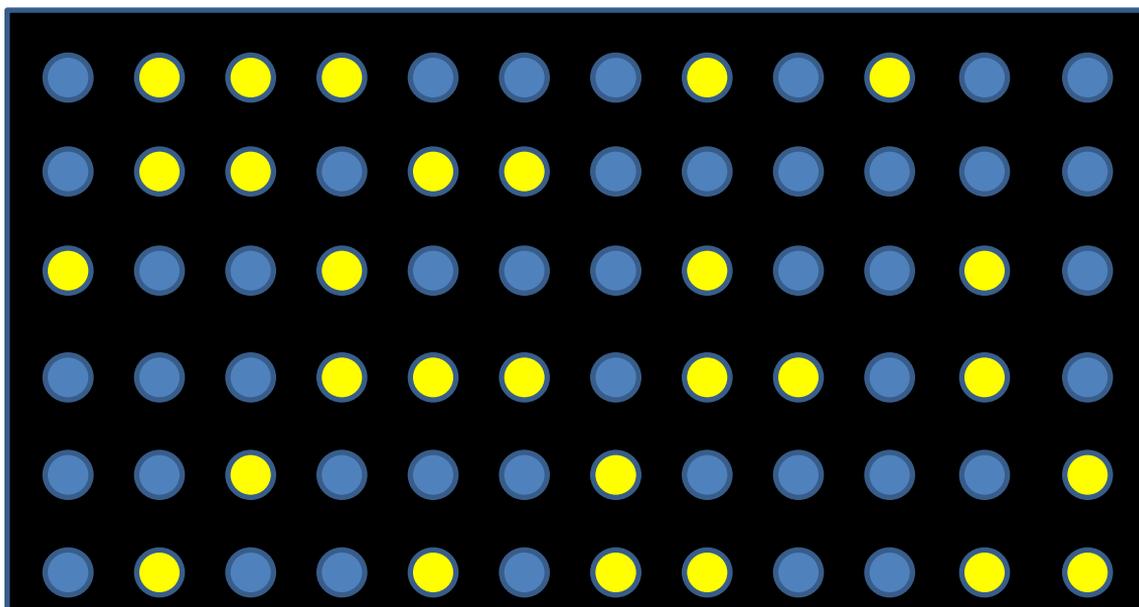
3

26



4

26

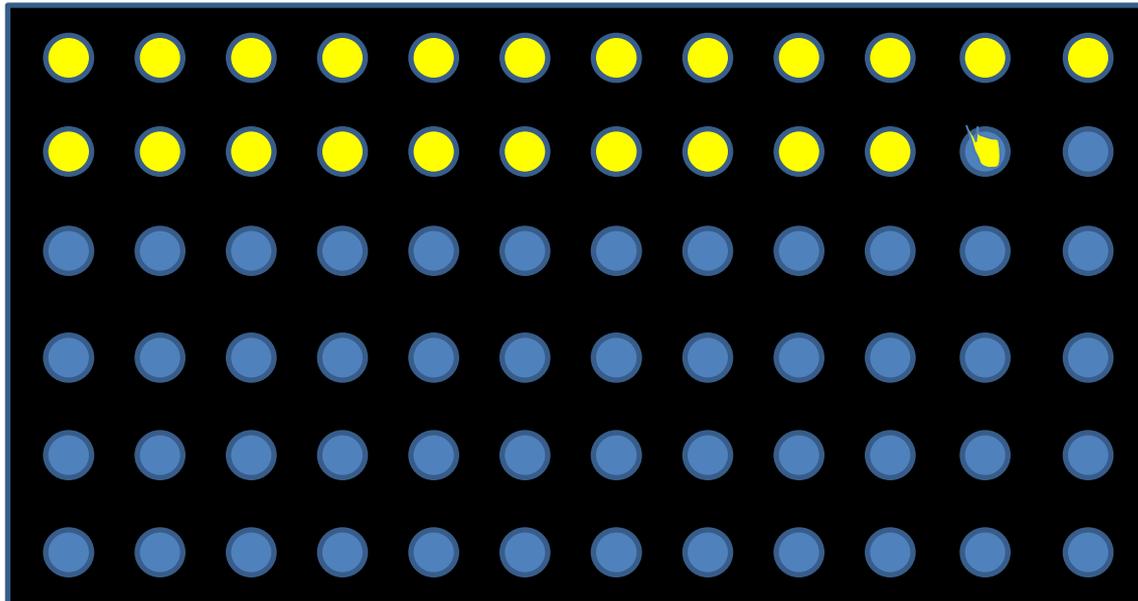


5

# Risultato dell'esperimento

Luci accese in ogni quadro: 15 # 22 # 24 # 26 # 6

Media delle Luci accese: 22,6



**All'aumentare della dose/concentrazione aumenta il numero di recettori legati**

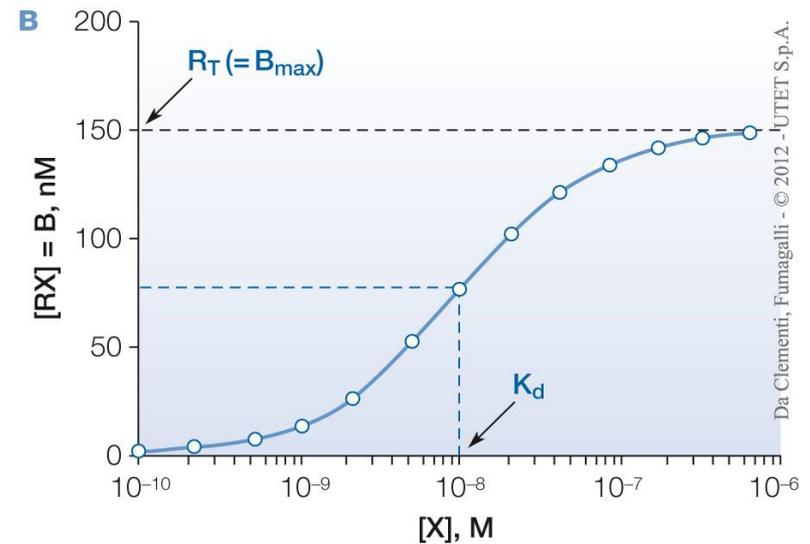
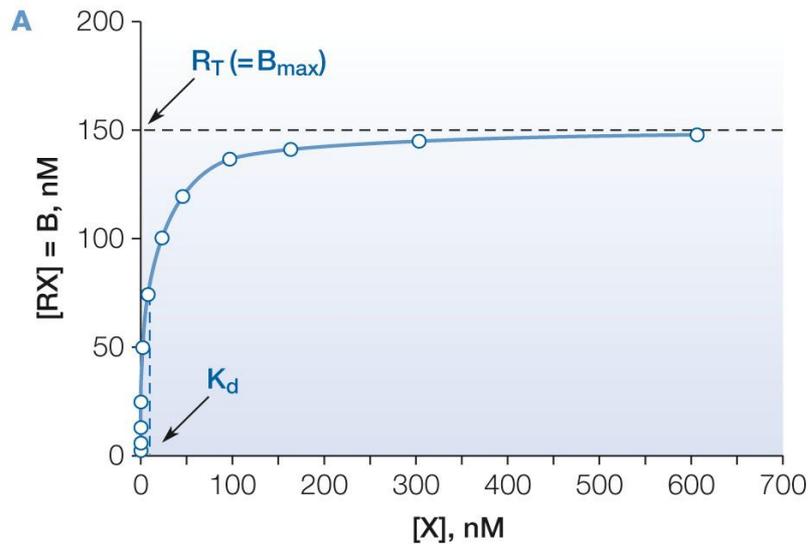
# LEGAME DEI FARMACI E SUA MISURAZIONE

**Domanda: cosa fare per avere il 50% delle lampadine accese?**

## Risposta 1

Viene mandata altra gente nella stanza; aumenta quindi la probabilità che qualcuno incontri un palo e accenda la lampadina

Concetto: all'aumentare della dose/concentrazione di F aumenta il numero di recettori legati



## LEGAME DEI FARMACI E SUA MISURAZIONE

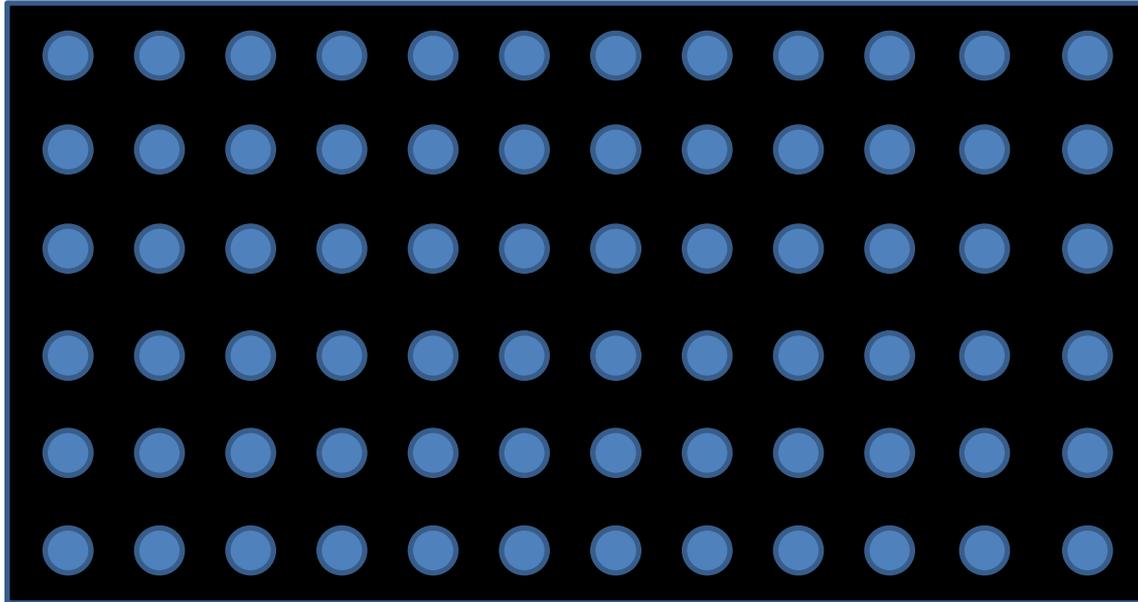
**Domanda: cosa fare per avere il 50% delle lampadine accese?**

### **Risposta 2 alternativa**

Vi mettete guanti gommati: quando incontrate un palo riuscite a rimanere attaccati per 10 sec invece che per 1

# Nuovo esperimento 3

Luci  
accese

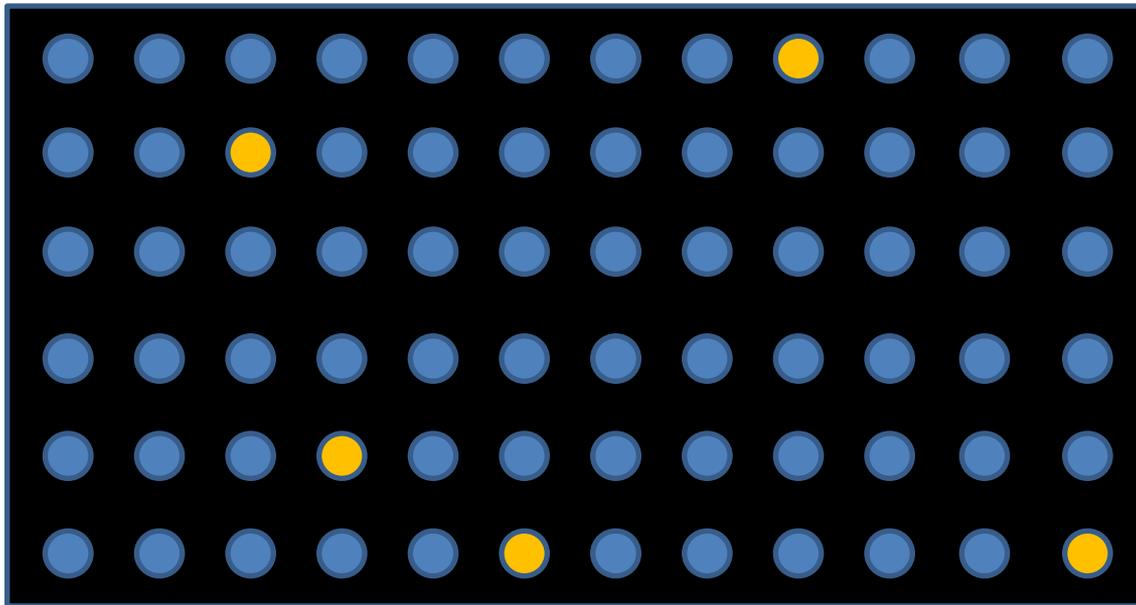


tempo

**AGGIUNGERE ATTIVATORE a  
concentrazione 1 ma che rimane  
attaccato più a lungo**

# Nuovo esperimento 3

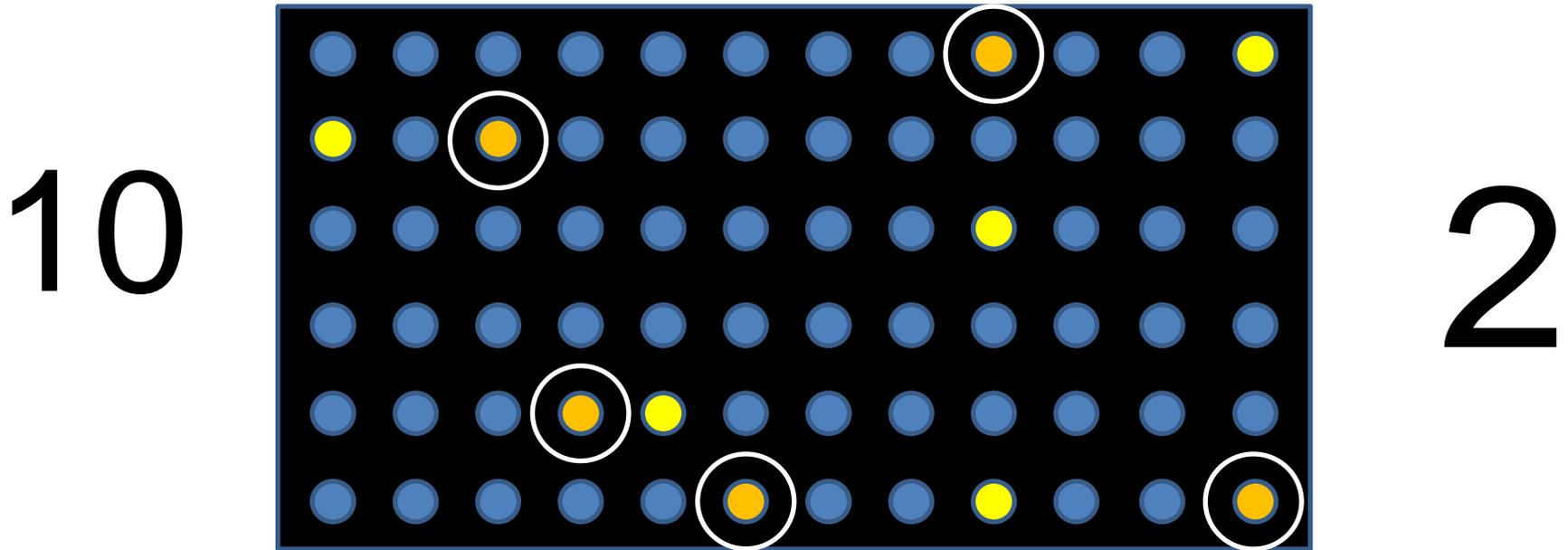
5



1

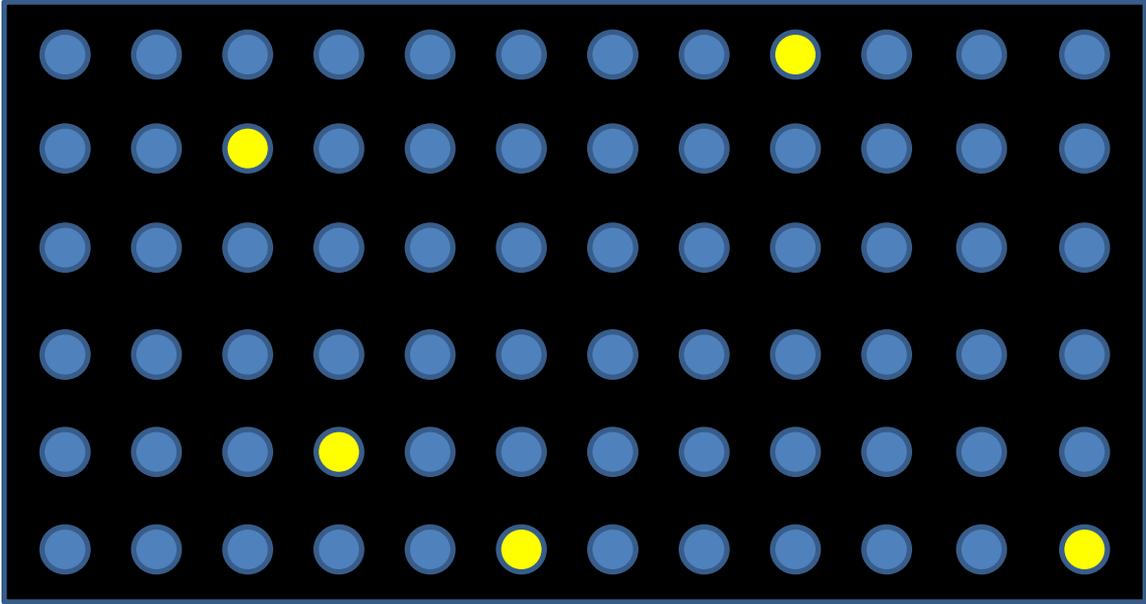
Attivatore che rimane attaccato per 2 riquadri

I cerchi indicano quelli che erano accesi già nel quadro precedente



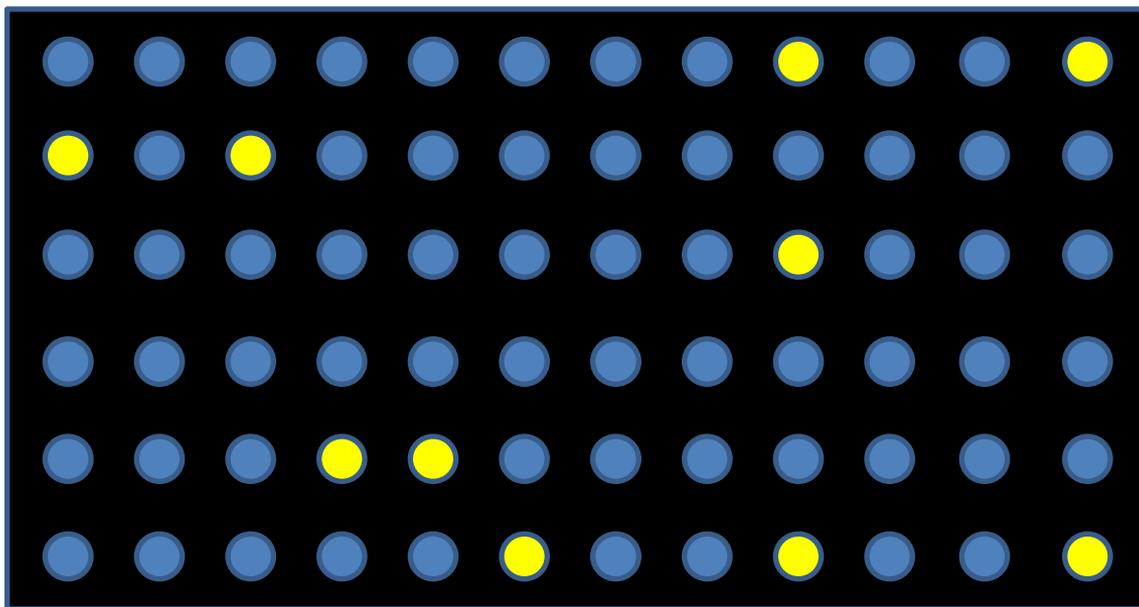
Riprendiamo dal quadro iniziale

5



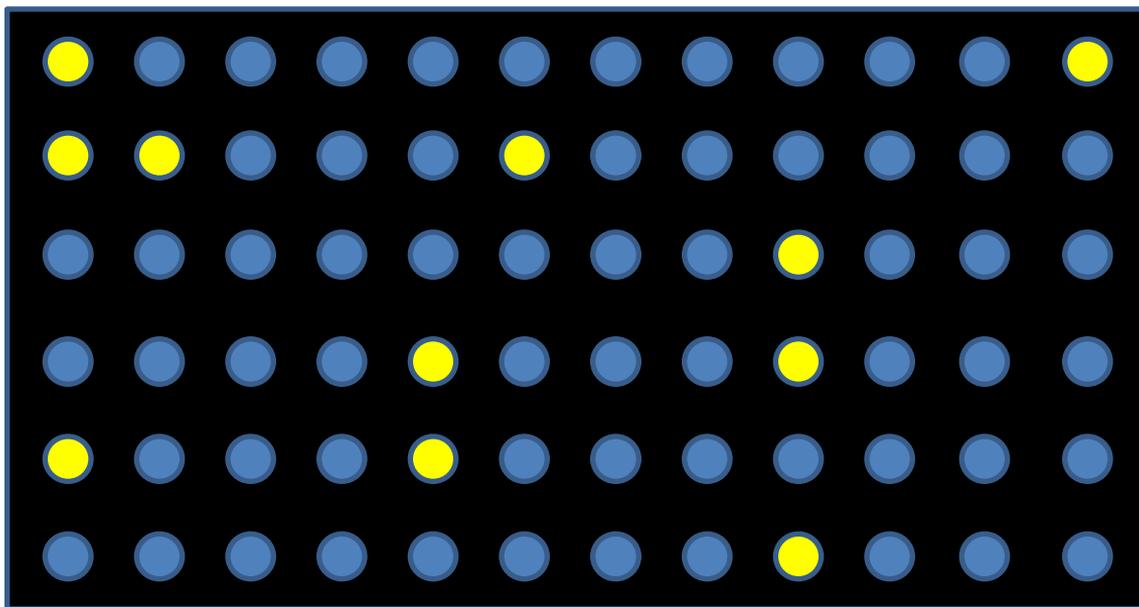
1

10



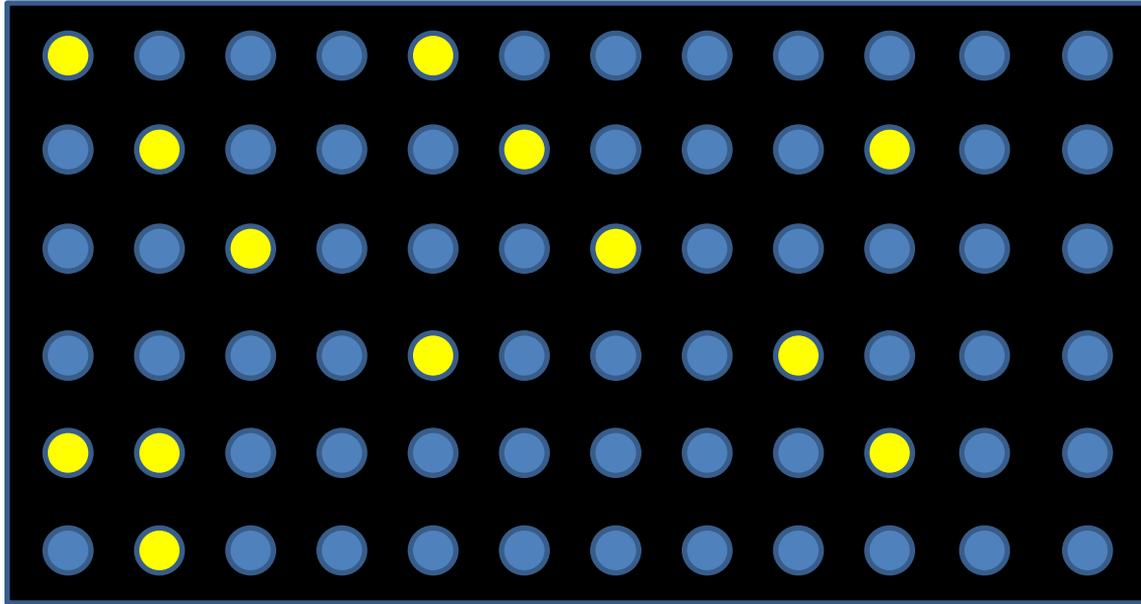
2

11



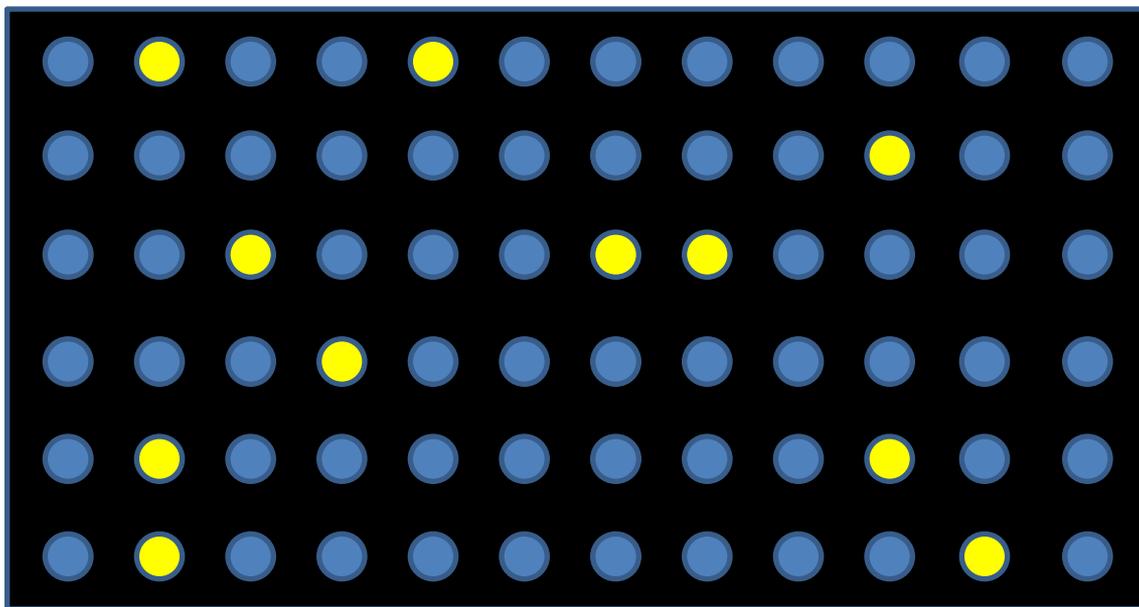
3

13



4

11

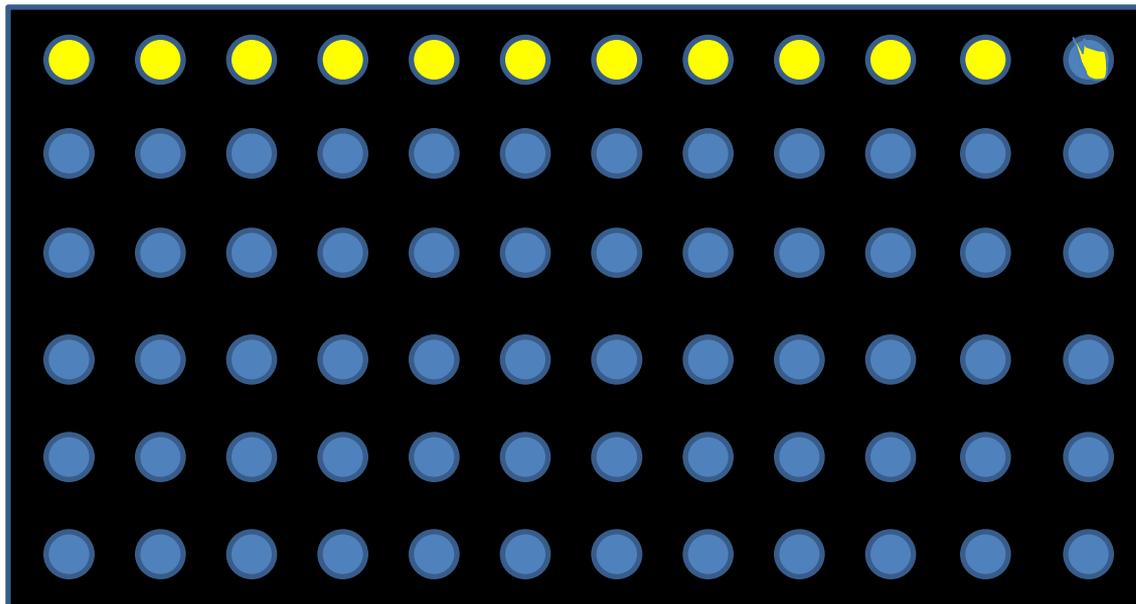


5

# Risultato dell'esperimento

Luci accese in ogni quadro: 10 # 11 # 13 # 11

Media delle Luci accese: 11,3



**Se cambia la capacità di legame, a parità di concentrazione cambia il numero di recettori legati**

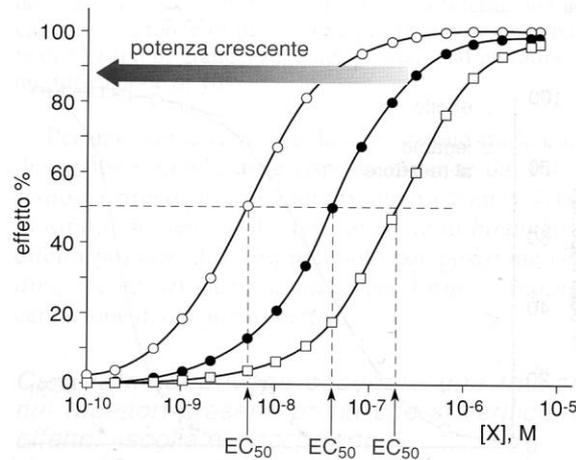
# LEGAME DEI FARMACI E SUA MISURAZIONE

**Domanda: cosa fare per avere il 50% delle lampadine accese?**

## Risposta 2

Vi mettete **guanti gommati**: quando incontrate un palo riuscite a rimanere attaccati per 10 sec invece che per 1

**Concetto: modificazioni chimiche** di un farmaco ne possono modificare la potenza (affinità)



**Fig. 4.7.** Curve dose-risposta in scala semilogaritmica. Curve di farmaci con potenza diversa; un esempio di questo tipo potrebbe essere costituito dal rilassamento della muscolatura bronchiale da parte di farmaci  $\beta$ -adrenergici.  $EC_{50} = 5$  nM (tondini vuoti), 40 nM (tondini pieni) e 200 nM (quadrati vuoti).

# IL CONCETTO DI COMPETIZIONE TRA FARMACI

Vengono immessi nella palestra (buia e scivolosa) dei grossi palloni che tendono ad attaccarsi ai pali e vi ostacolano nei vostri tentativi di schiacciare i pulsanti

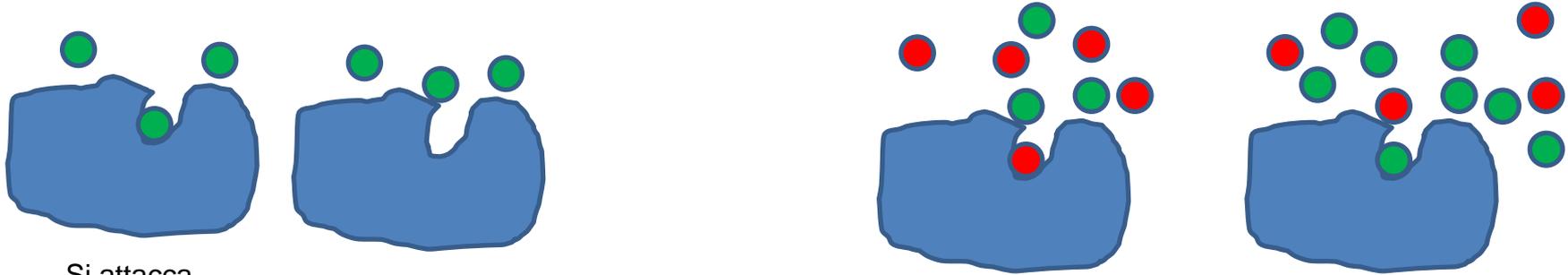
All'esterno fotografano e misurano una riduzione del numero di lampadine accese pur essendoci lo stesso numero di studenti in palestra

Concetto: due sostanze possono competere per legare lo stesso recettore e questo causa una (apparente) riduzione di affinità di un farmaco per il recettore

**Domanda: Cosa fare per contrastare la riduzione del numero di lampadine accese ad ogni fotografia?**

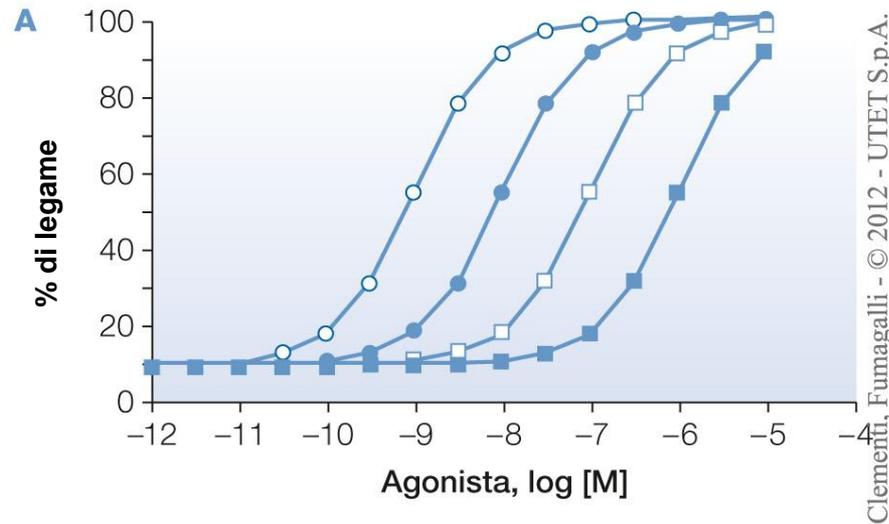
# Competizione di legame

Tra farmaci che si legano nello stesso sito



Si attacca

**Concetto:** due sostanze possono competere per legare lo stesso recettore e questo causa una (apparente) riduzione di affinità di un farmaco per il recettore



La competizione di legame sposta a destra la curva conc/legame (diminuisce affinità apparente)

# IL CONCETTO DI COMPETIZIONE REVERSIBILE

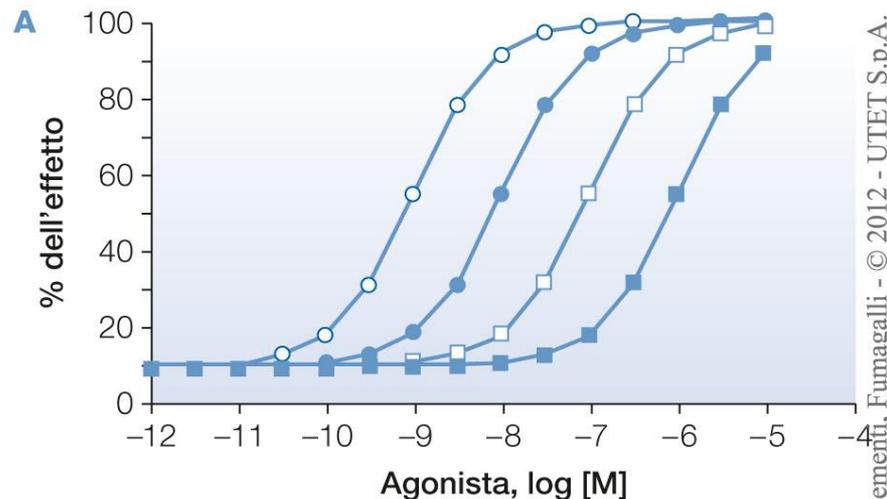
**Domanda: Cosa fare per contrastare la riduzione del numero di lampadine accese ad ogni fotografia?**

Viene aumentato il numero di studenti immessi nella palestra. Aumentano così le probabilità che sia uno studente e non un pallone ad attaccarsi al palo e ad accendere la lampadina.

L'effetto è tanto maggiore quanto più grande è il numero di studenti immessi nella palestra

**Concetto:** La perdita (apparente) di affinità può essere contrastata aumentando la dose del farmaco

**Legame competitivo**



# IL CONCETTO DI COMPETIZIONE REVERSIBILE

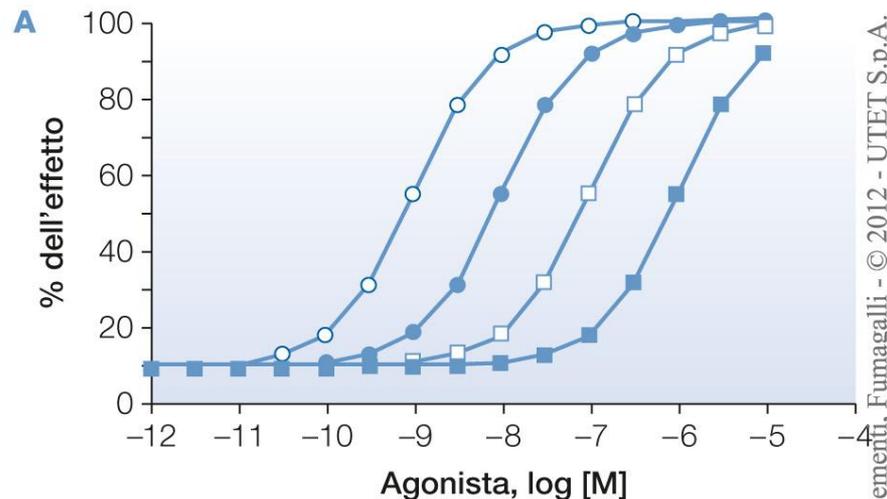
**Domanda: Cosa fare per contrastare la riduzione del numero di lampadine accese ad ogni fotografia?**

Viene aumentato il numero di studenti immessi nella palestra. Aumentano così le probabilità che sia uno studente e non un pallone ad attaccarsi al palo e ad accendere la lampadina.

L'effetto è tanto maggiore quanto più grande è il numero di studenti immessi nella palestra

**Concetto:** La perdita (apparente) di affinità può essere contrastata aumentando la dose del farmaco

**Legame competitivo**



# IL CONCETTO DI COMPETIZIONE IRREVERSIBILE

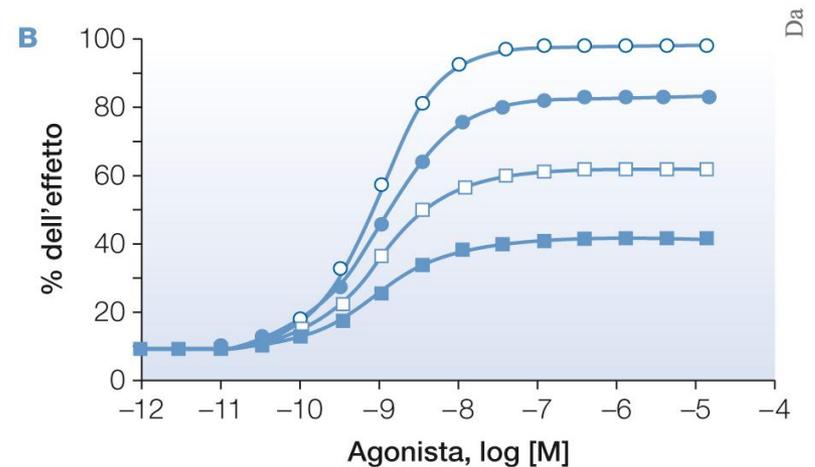
I grossi palloni vengono verniciati con un mastice che consente che essi si incollino al palo quando lo incontrano

Dato l'ingombro sterico, non riuscite più a schiacciare il bottone di quei pali a cui si sono incollati i palloni

**Concetto:** in presenza di legame irreversibile di un farmaco ad un recettore, sarà sempre impedito all'altro di legarsi

**L'entità dell'inibizione dipende dalla probabilità che accada il legame tra farmaco irreversibile e recettore**

Ciò dipende su tempi brevi dall'affinità; a tempi lunghi l'inibizione può essere totale anche in presenza di basse concentrazioni di farmaco



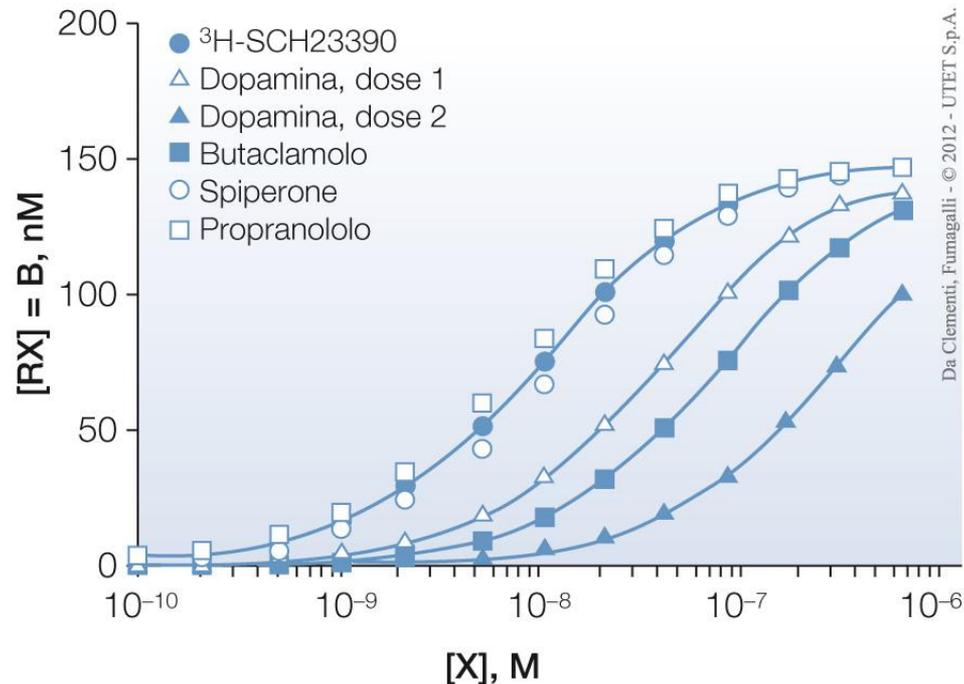
# Conclusioni

Farmaci diversi possono competere per il legame ad uno stesso recettore

1- Legame dipende dalla affinità

2- A parità di concentrazione, farmaco con affinità 9 si lega mille volte di più rispetto a farmaco con affinità 6

3- Concetto di competizione per legame reversibile e di spostamento a destra della curva di legame



# Differenze rispetto a legame irreversibile

Interazione non competitiva

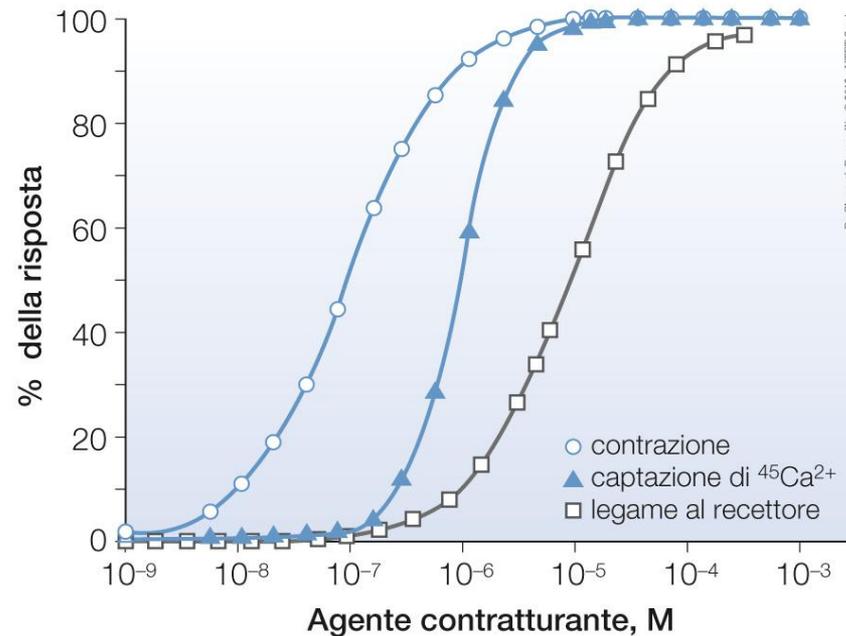
Il fattore determinante può essere il tempo

# CONCETTO DI EFFETTO

Un farmaco può produrre più di un effetto misurabile

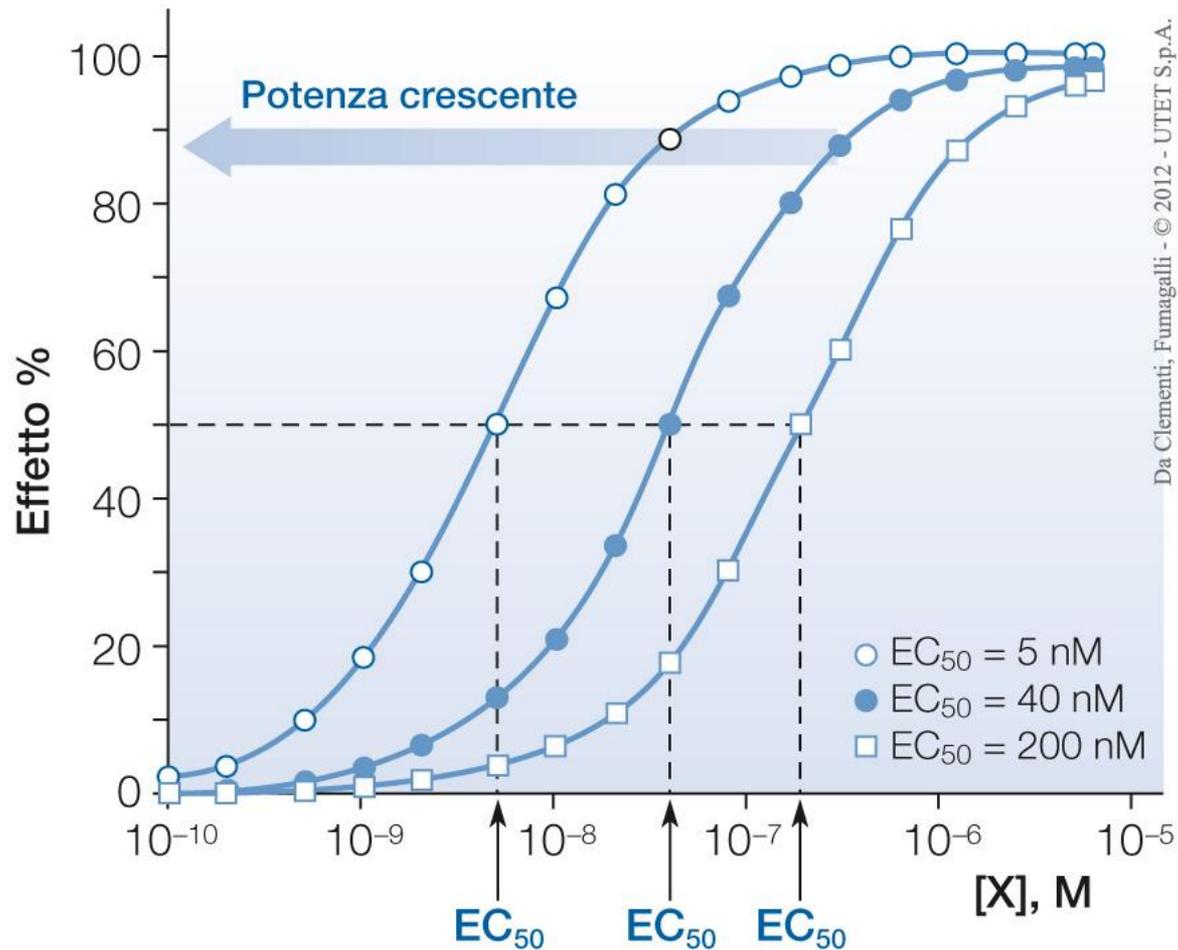
Curve dose-risposta diverse per forma e posizione nel grafico

Per uno stesso recettore, la separazione fra la curva di legame e quella dose-risposta dipende dalla tipo di risposta preso in considerazione



# Efficacia dei farmaci

Per ogni effetto è possibile misurare una  $EC_{50}$  = concentrazione capace di produrre il 50% dell'effetto massimo



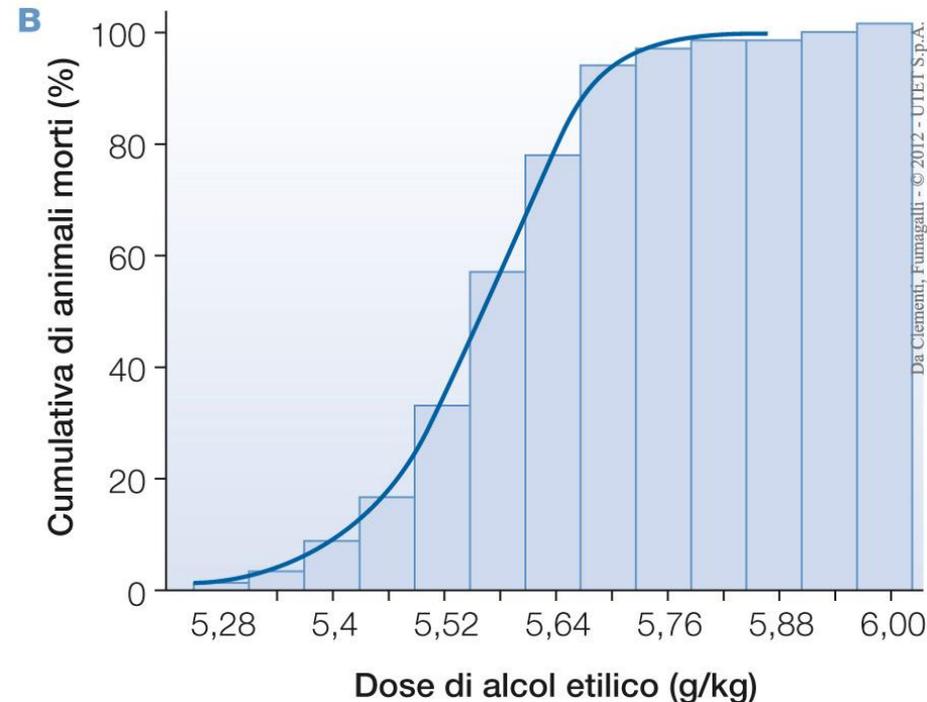
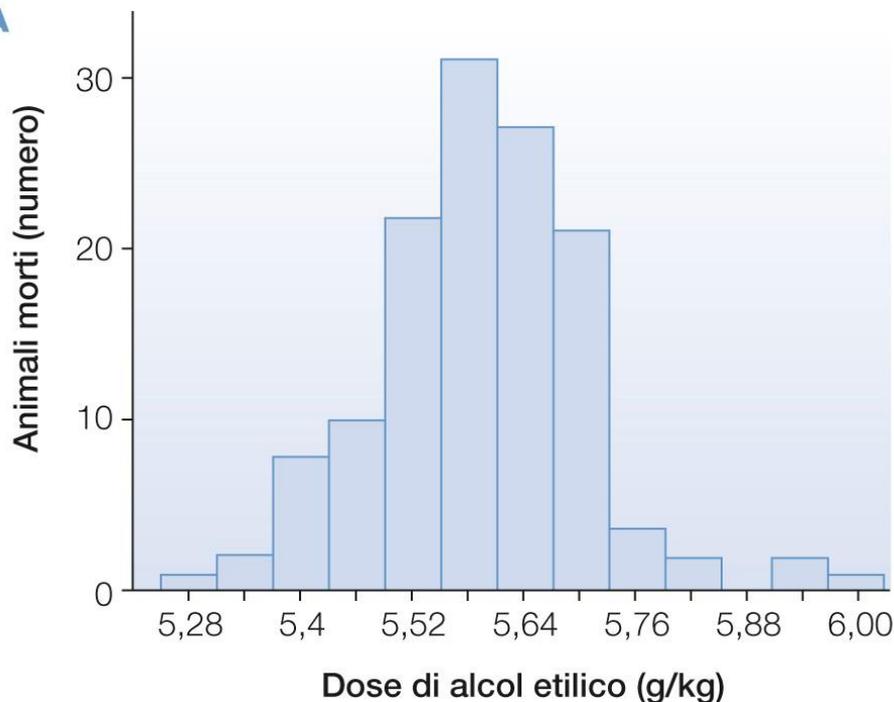
# Classificazione delle risposte ai farmaci

**Risposte graduali** fino al raggiungimento asintotico di un max

**Risposte non misurabili in continuo** ma che si possono ordinare con un voto (score) o uno stadio (stage)

**Risposte quantali** (tutto-o-nulla; es. remissione della malattia, morte)

Per le risposte quantali la rappresentazione grafica della relazione dose/effetto è generalmente un istogramma di popolazione



# Relazioni tra legame ed effetto

## Teoria dell'occupazione

Proposta da Clark anni '30: effetto del farmaco ( $\Delta$ ) proporzionale all'occupazione del recettore ( $[RX]$ ):  $\Delta = [RX] \rightarrow \Delta_{\max} = k [R_T]$

↓

$$\Delta = \frac{[X] \cdot \Delta_{\max}}{K_d + [X]}$$

Valida solo se la relazione F/R è reversibile, se all'equilibrio, se stechiometrica, se recettori indipendenti (legame non influenza altro legame)

Si rappresenta con le stesse curve della Dose/legame

### **TUTTAVIA**

Non tutti gli effetti sono spiegabili solo dalla semplice occupazione del recettore (tipo di risposta: agonista/antagonista)

Modificazioni della teoria dell'occupazione per accogliere agonisti parziali e curve dose/risposta non correlate a dose/legame

# L'EFFICACIA DEI FARMACI: il tipo di risposta

A seconda dell'effetto che produce, un farmaco può essere definito agonista/attivatore o antagonista/inibitore

I termini agonista/antagonista si riferiscono in genere a farmaci attivi su recettori (per neurotrasmettitori, ormoni, mediatori, ecc.)

I termini attivatore/inibitore si riferiscono a farmaci attivi su molecole non propriamente classificabili come recettori (es. enzimi, DNA, ecc.)

**Agonista** un farmaco che si lega ad un recettore in modo tale da generare una risposta biologica di per sé; generalmente, un agonista mima gli effetti di composti endogeni

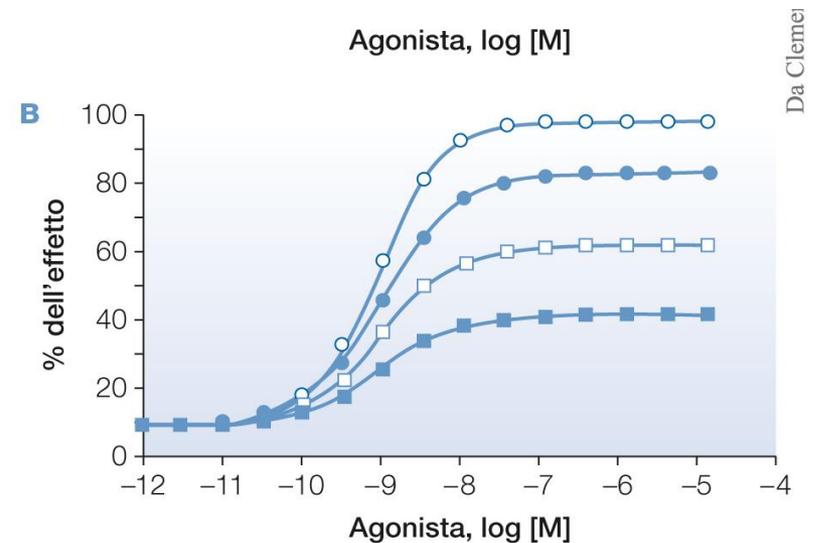
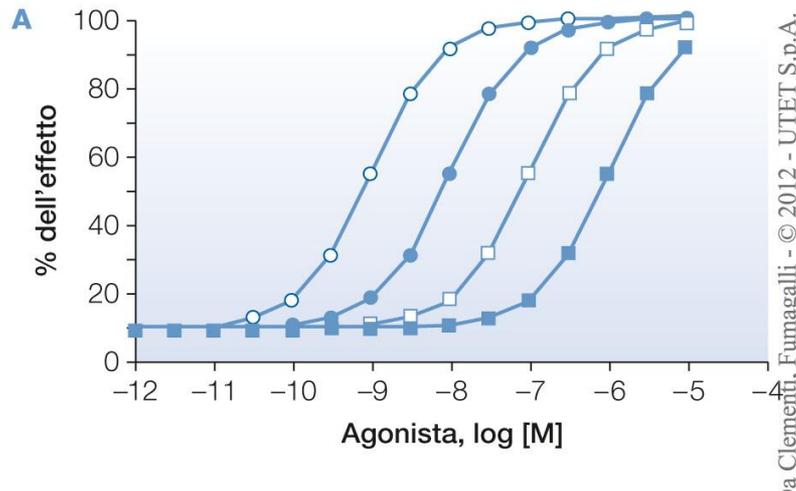
**Antagonista** in senso stretto si intende un antagonista recettoriale, cioè un farmaco che, pur legandosi ad un recettore, è incapace di produrre un effetto di per sé, ma inibisce (parzialmente o completamente, a seconda della concentrazione) l'effetto di un agonista che agisca attraverso lo stesso recettore

**Antagonismo funzionale:** il farmaco produce attraverso l'inibizione di un recettore un effetto che è mediato da un altro neurotrasmettitore (es. bradicardia da beta bloccante non dovuta a farmaco ma a "libertà d'azione" del parasimpatico)

# Antagonisti recettoriali

Competitivi: legame sul recettore mutuamente esclusivo con legame di neurotrasmettitore/ormone

Gli antagonisti recettoriali possono produrre un effetto "sormontabile" (competitivo: A) o "insormontabile" (non-competitivo: B)



N.B.: la curva B è per i tempi brevi; a tempi lunghi anche conc minime possono saturare i siti di legame

# Modulatori allosterici

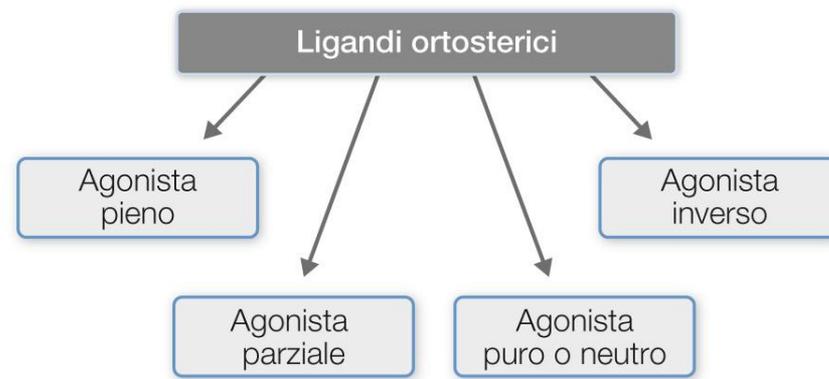
Agonisti allosterici: attivano il recettore senza legarsi al sito ortosterico (dell'agonista naturale)

Potenziatori allosterici: capaci di aumentare potenza/efficacia dell'agonista; da soli non hanno effetti (BDZ)

Antagonisti allosterici: spostano a dx la curva D/R dell'agonista in modo:  
a) non parallelo modificandone l'efficacia e non la potenza  
b) parallelo modificando sia efficacia che potenza

Ligandi allosterici nulli: si legano a sito allosterico senza modificare D/R di agonista





## Agonisti parziali

### Teoria dell'efficacia o dell'attività intrinseca

Proposta da Ariens e Stephenson, conferisce due proprietà ai farmaci:

**Affinità**

**Attività intrinseca**: capacità del F di dare inizio alla risposta biologica

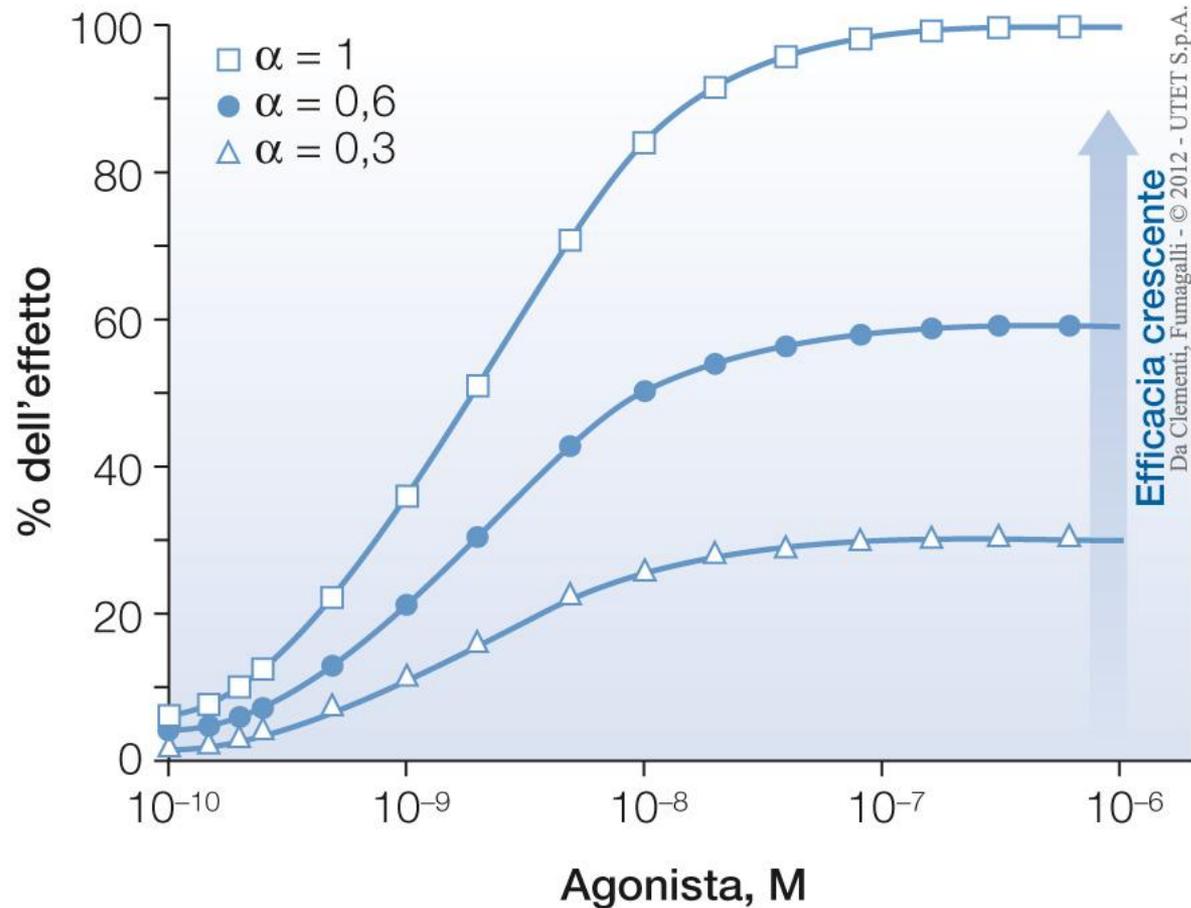
Per cui: 
$$\Delta = \frac{[X] \cdot \Delta_{\max}}{K_d + [X]} \quad \longrightarrow \quad \bar{\Delta} = \frac{[X] \cdot \Delta_{\max} \cdot \alpha}{K_d + [X]}$$

Dove  $\alpha$  è attività intrinseca compresa tra 0 e 1

**Farmaci con  $\alpha$  intermedio: agonista parziale**

In altre parole: l'attivazione del recettore è incompleta (es.: un canale che si apre poco)

# Agonisti parziali



**Agonista parziale** un farmaco che attiva in modo parziale il suo recettore; in pratica ne impedisce l'attivazione completa da parte di un agonista

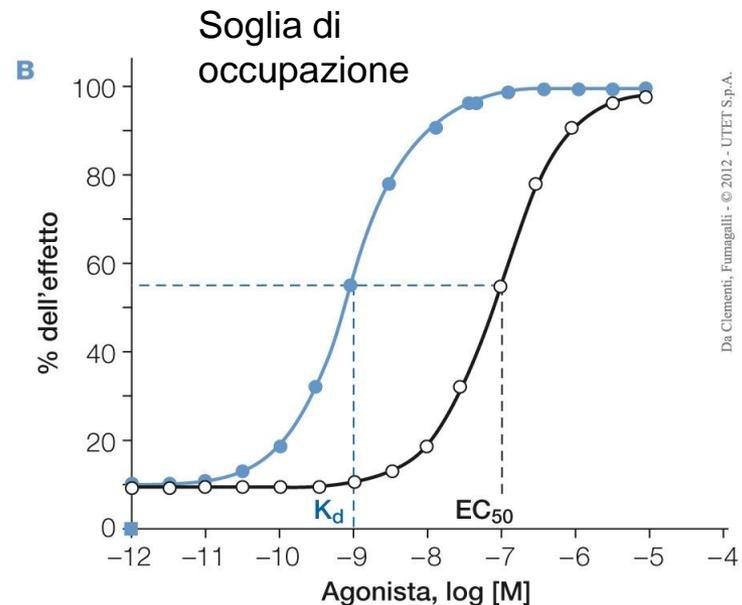
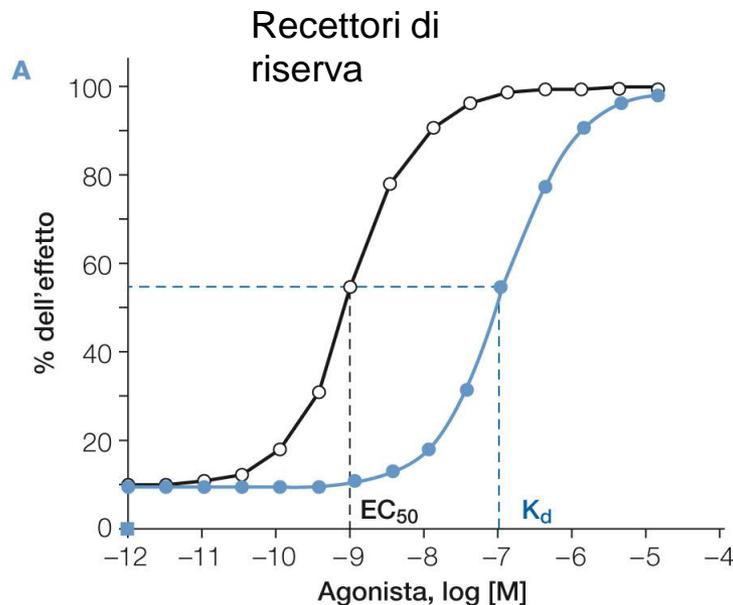
Utile se si vuole mantenere un certo livello di risposta ma impedire l'eccesso causato dall'agonista naturale

# Non linearità della relazione tra occupazione e risposta

Certi farmaci devono occupare una frazione dei recettori presenti prima che si verifichi un effetto: "soglia di occupazione"

es inibizione di enzima che non è rate limiting step: acetazolamide e inibizione anidrasi carbonica – inibizione del 50% prima di osservare un effetto biologico, il 99.7% per ottenere un effetto pari a metà dell'effetto massimo e per effetto massimo 99.98%.)

Viceversa la curva di efficacia è a sinistra se esistono recettori "di riserva"

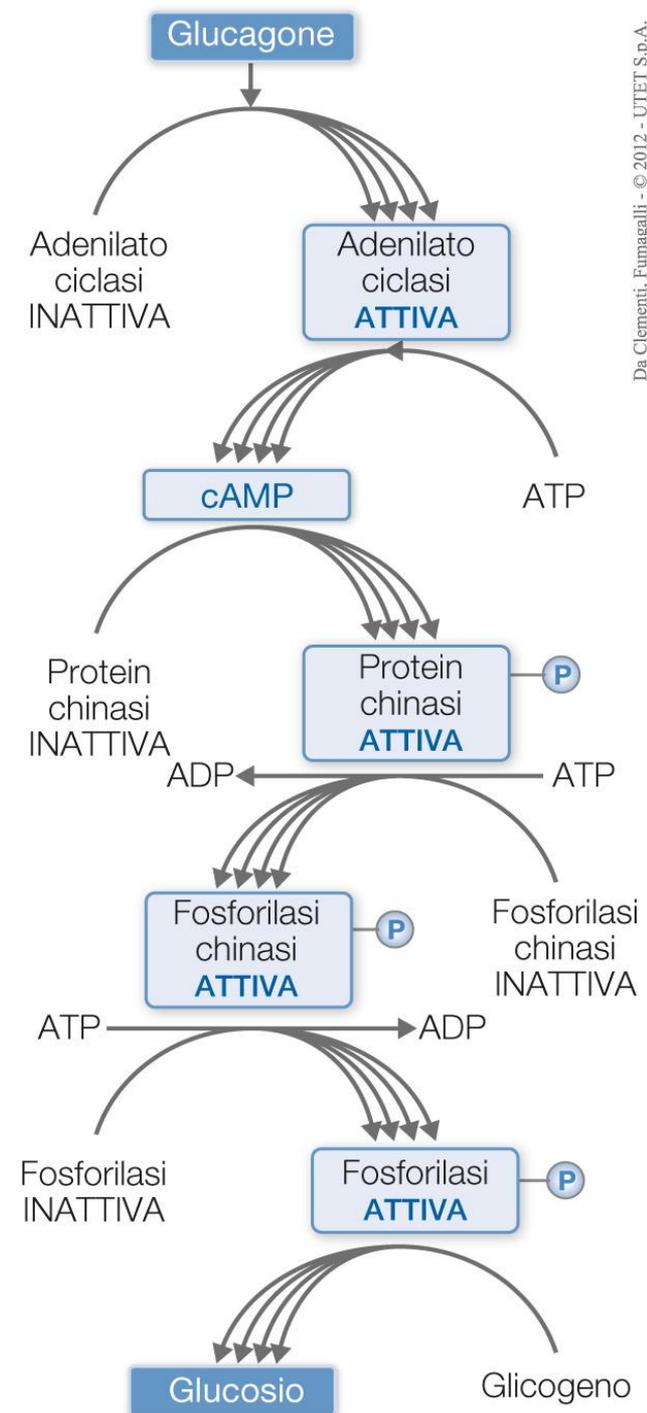


# Efficacia dei farmaci

## Effetto massimo con occupazione parziale

In diversi sistemi si può ottenere la risposta massima ad un farmaco occupando soltanto una frazione dei suoi recettori (es. sistema a cascata che amplifica la risposta)

Nel caso di glucagone, curva di binding e di produzione gluosio spostate di 8 ordini di grandezza



# Recettori costitutivamente attivi e agonisti inversi

Frequente con GPCR e TKR

Recettore a due stati: R e R\*

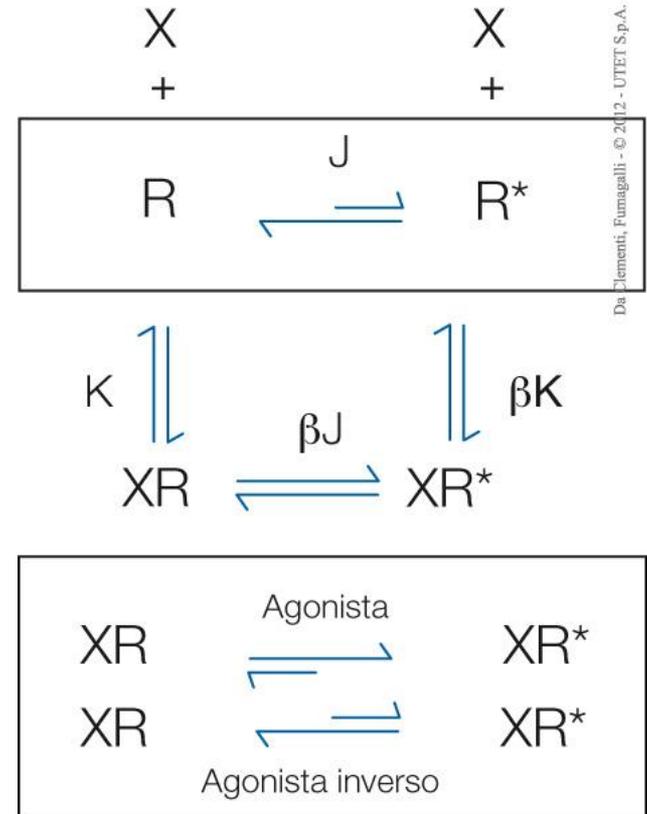
Agonista è più affine per R\* e quindi sposta l'equilibrio forzando conversione R in R\*

Agonista inverso è più affine per R e quindi sposta l'equilibrio forzando conversione R\* in R: in pratica si riduce l'attività basale

Agonista inverso:  $\alpha$  è tra 0 e -1

Esempi di agonisti inversi:

Prazosin	(alfa1)
Metoprololo	(beta 1)
Losartan	(AT1)
Aloperidolo	(D2)
Cetriina	(H1)
Cimetidina	(H2)



# Modulazione delle risposte recettoriali

## Causate da eccesso di stimolazione

### Desensitizzazione

Condizione per cui un recettore non risponde più all'agonista pur essendo presente sia il farmaco che il recettore

Fenomeno che ha luogo per molti recettori (anche non di tipo recettore-canale)

Spesso legato a fosforilazione modulata da altri recettori

### Downregulation

## Causate da mancanza di stimolazione

### Upregulation

# Controllo della capacità di risposta all'agonista/farmaci

**La desensitizzazione:** Condizione per cui un recettore non risponde più all'agonista pur essendo presente sia il farmaco che il recettore

R: a riposo;

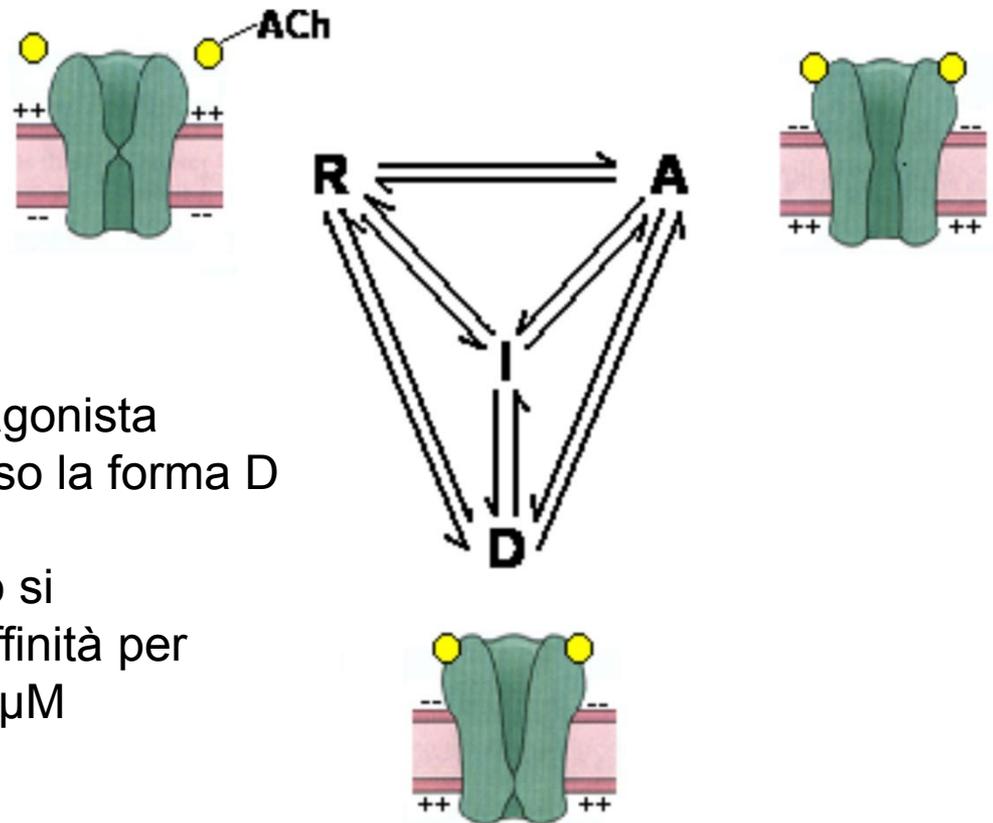
A: attivo;

I: desensitizzato (fase rapida);

D: desensitizzato (fase lenta).

I quattro stati sono interconvertibili. L'agonista sposta l'equilibrio tra i quattro stati verso la forma D

L'insorgenza dello stato desensitizzato si accompagna a notevoli aumenti dell'affinità per l'agonista ( $K_d$  stato R  $\approx 100 \mu\text{M}$ , D  $\approx 1 \mu\text{M}$  e I  $\approx 5 \mu\text{M}$ )



# Modulazione delle risposte recettoriali

## Causate da eccesso di stimolazione

### Desensitizzazione

Condizione per cui un recettore non risponde più all'agonista pur essendo presente sia il farmaco che il recettore  
Fenomeno che ha luogo per molti recettori (anche non di tipo recettore-canale)  
Spesso legato a fosforilazione modulata da altri recettori

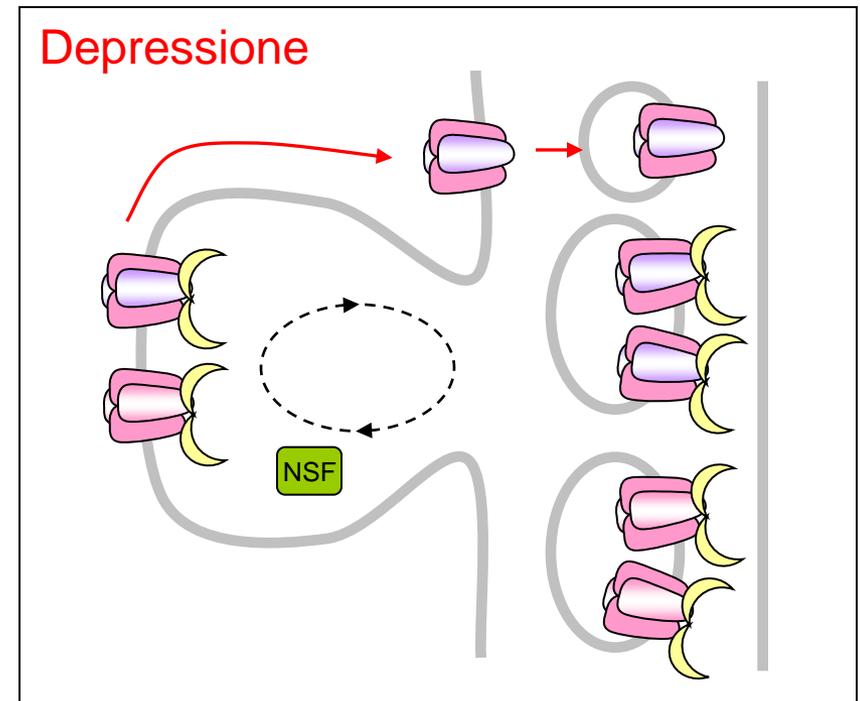
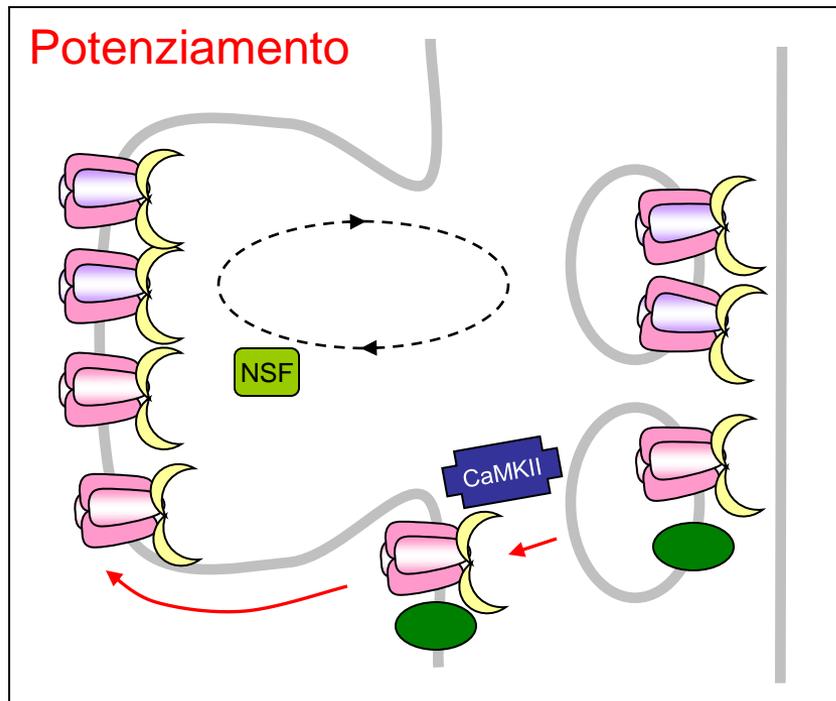
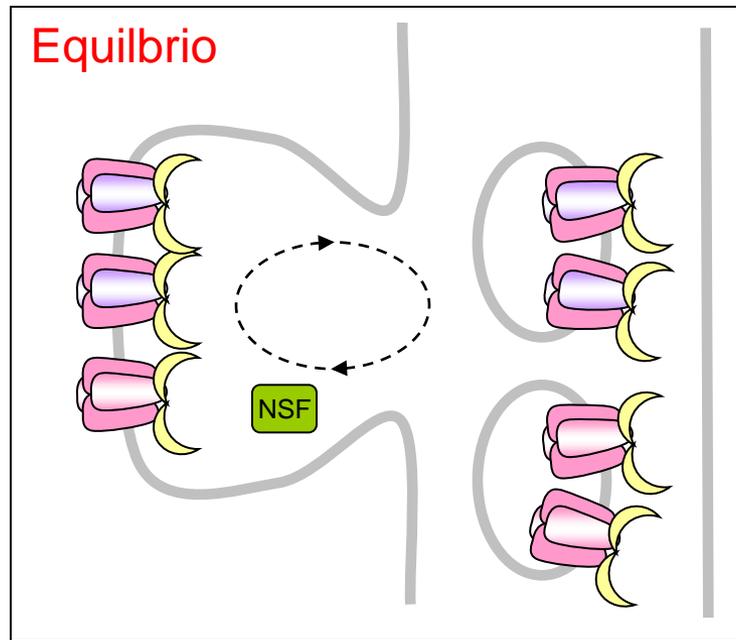
### Downregulation

Condizione per cui una cellula riduce la risposta ad un agente/farmaco riducendo il numero di recettori presenti per quella sostanza

## Causate da mancanza di stimolazione

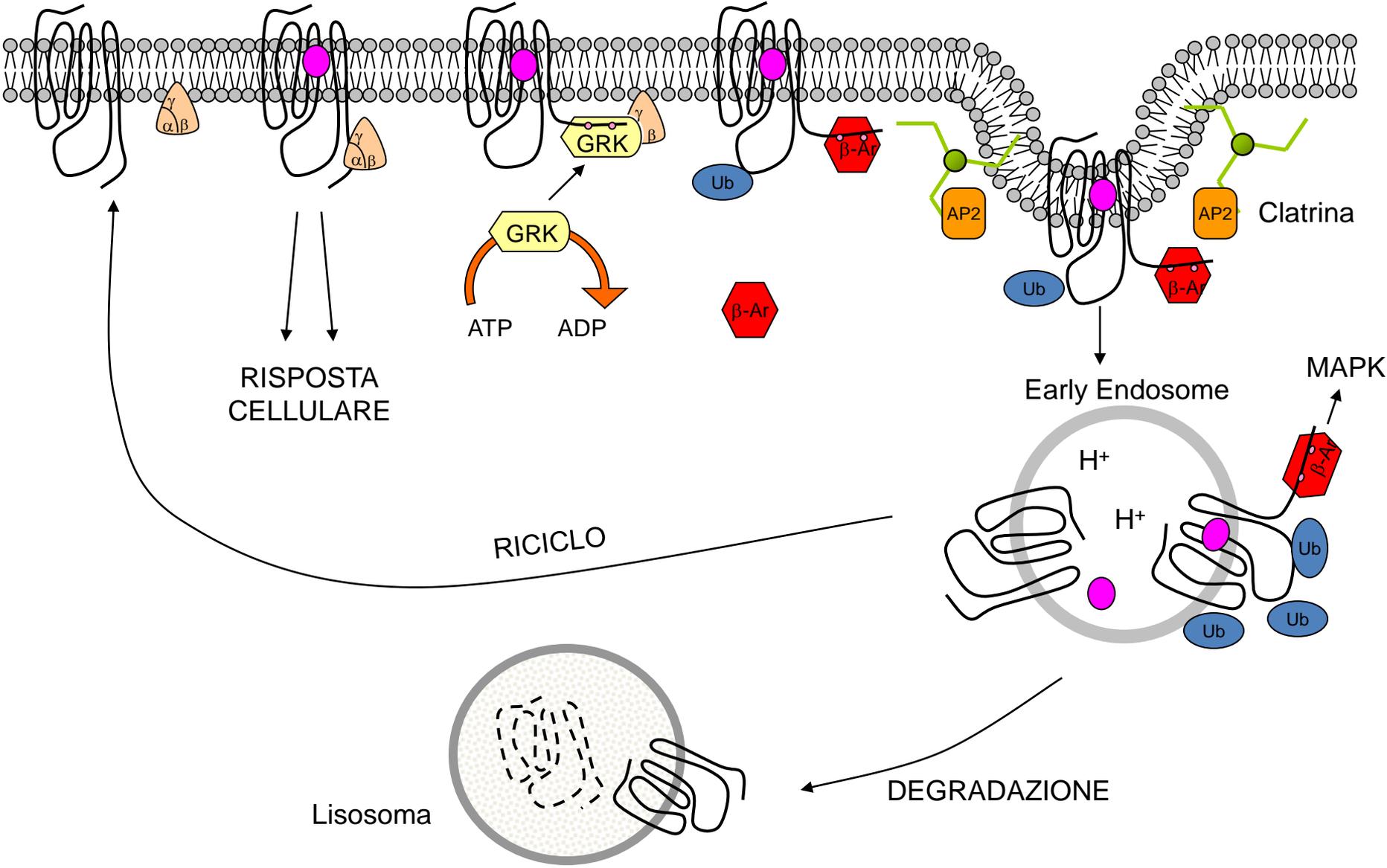
### Upregulation

# Up- down- regulation di recettori canali



# Traffico di GPCR modulato da agonista

● Agonista



# Modulazione delle risposte recettoriali

## Causate da eccesso di stimolazione

### Desensitizzazione

Condizione per cui un recettore non risponde più all'agonista pur essendo presente sia il farmaco che il recettore  
Fenomeno che ha luogo per molti recettori (anche non di tipo recettore-canale)  
Spesso legato a fosforilazione modulata da altri recettori

### Downregulation

Condizione per cui una cellula riduce la risposta ad un agente/farmaco riducendo il numero di recettori presenti per quella sostanza

## Causate da mancanza di stimolazione

### Upregulation

Condizione per cui una cellula aumenta la propria sensibilità all'agente/farmaco mancante aumentando il numero di recettori presenti per quella sostanza  
Provoca iperreattività  
Situazione classica: denervazione o uso cronico di antagonisti

# Terminologia critica

1. Potenza
2. Efficacia
3. Pendenza
4. Specificità
5. Finestra (indice, range) terapeutica