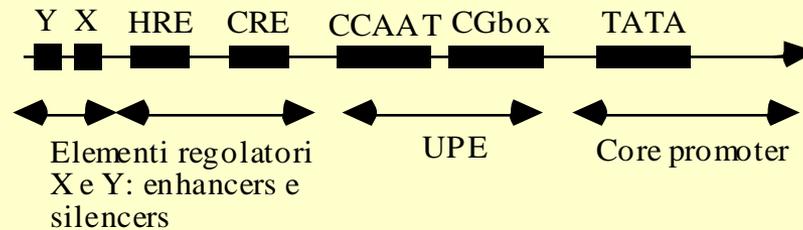


Modulazione farmacologica della trascrizione genica e recettori intracellulari



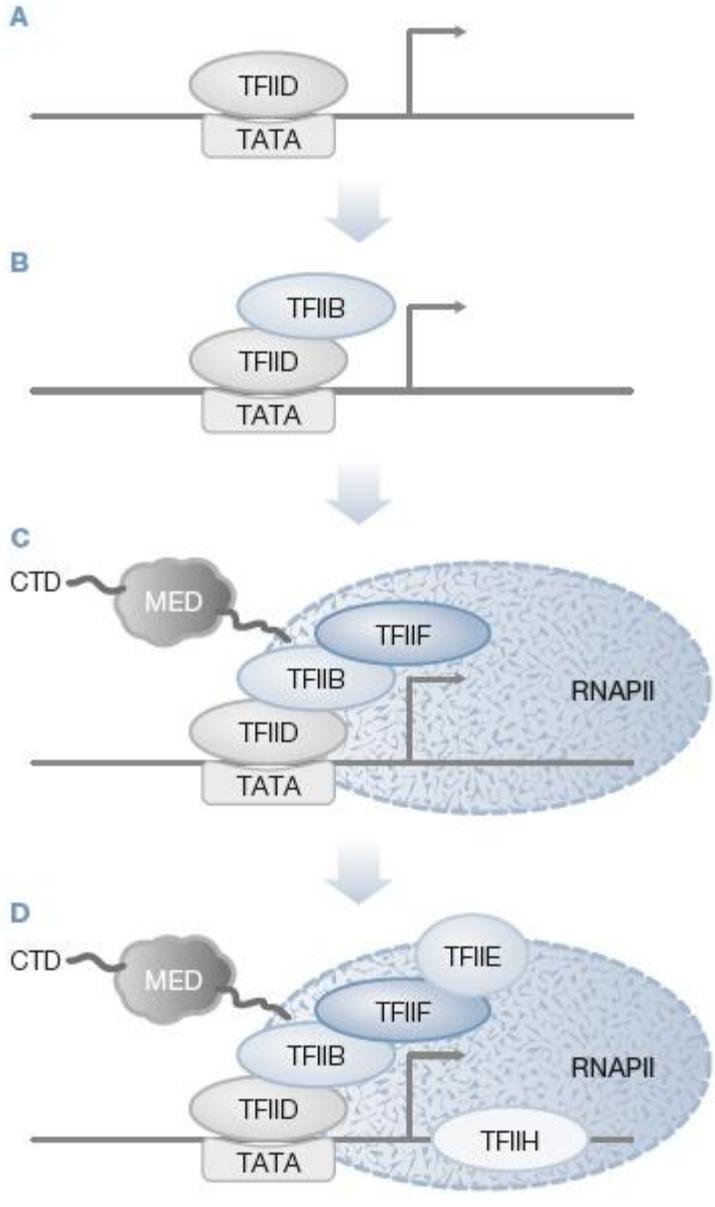
La trascrizione richiede il corretto posizionamento della RNAP II sulle sequenze specifiche che determinano la regione regolatoria del gene detta

PROMOTORE

I fattori generali della trascrizione garantiscono il riconoscimento e il corretto posizionamento di RNAP II sulla regione regolatoria del gene

RNAPoIII assistita da diversi GTF → General Transcription Factors (TFII)

Si inizia con TFIID che ha: TBD (TATA box binding domain)
TAF (Tbd Associated Factors)

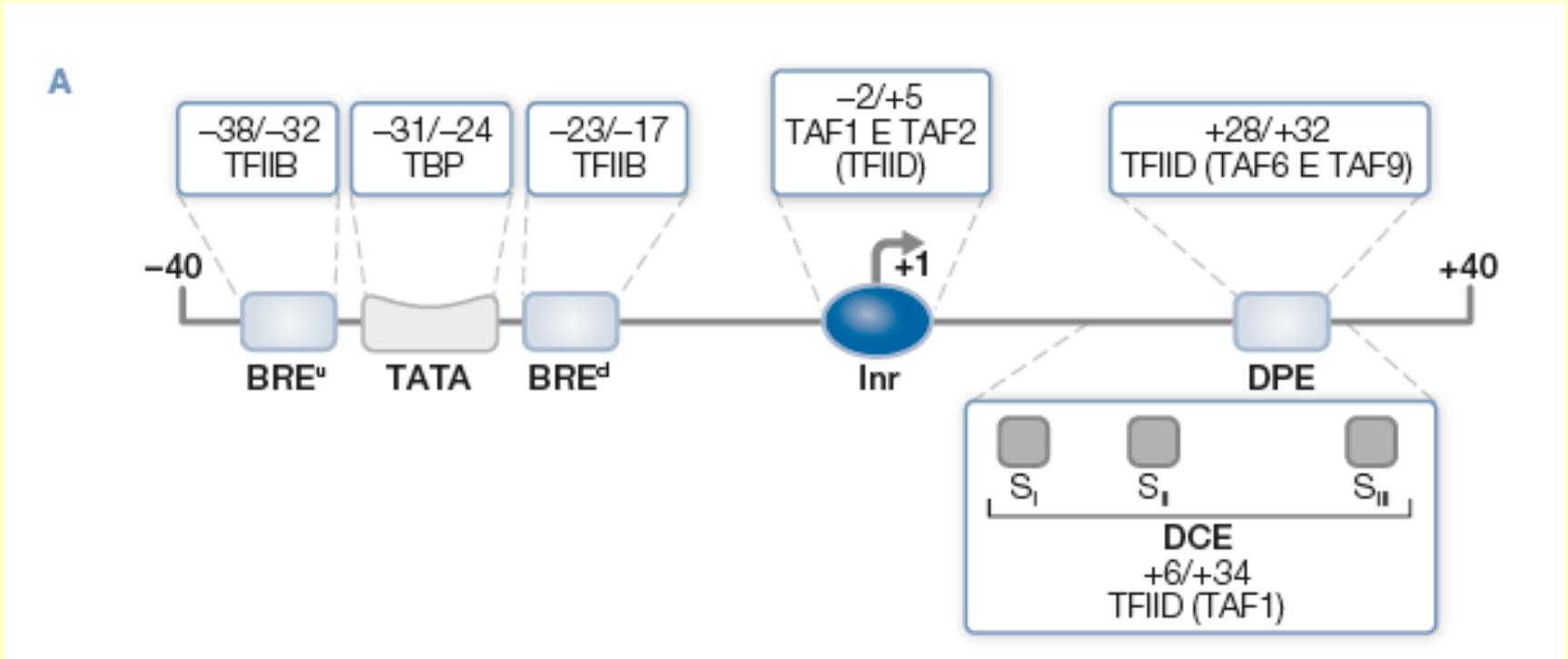


Il primo evento nella formazione del complesso d'inizio è il riconoscimento del TATA-box da parte di TFIIID costituito da TBP e 12 TAF

L'interazione di TFIIID con TFIIIB determina reclutamento e posizionamento di RNAPII sul DNA

TFIIH con attività elicastica che serve per srotolare e denaturazione locale del DNA; la coda C terminale di RNAPII lega MED(iator) che serve per l'elongazione

Il promotore è una struttura multifunzionale composta da elementi di regolazione positivi e negativi

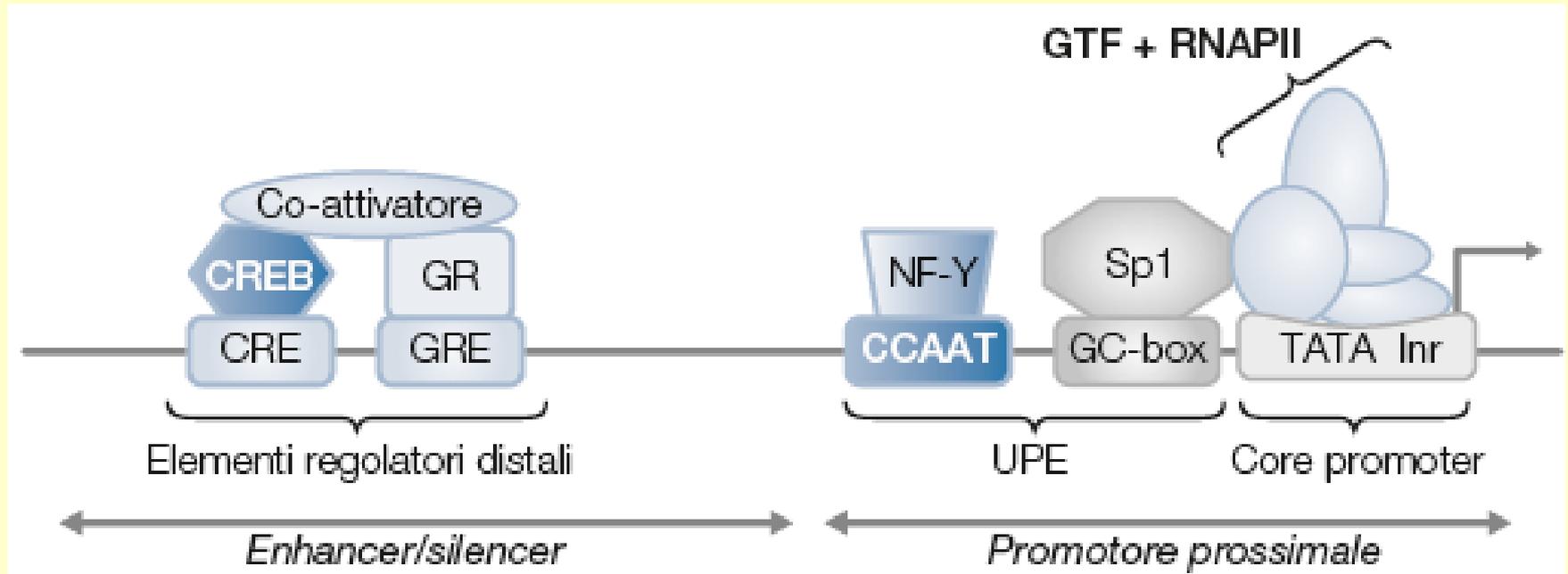


Per legare Fattori generali di trascrizione:

in 15% geni TATA-box
in altri Inziatore o DPE (Downstream Promoter Element)
BRE^u e BRE^d per legare up/downstream TFIIB

Attivatori e repressori

Attività del promotore può essere aumentata/silenziata da interazione di TFII con elementi *cis* e reclutamento di co-attivatori/repressori

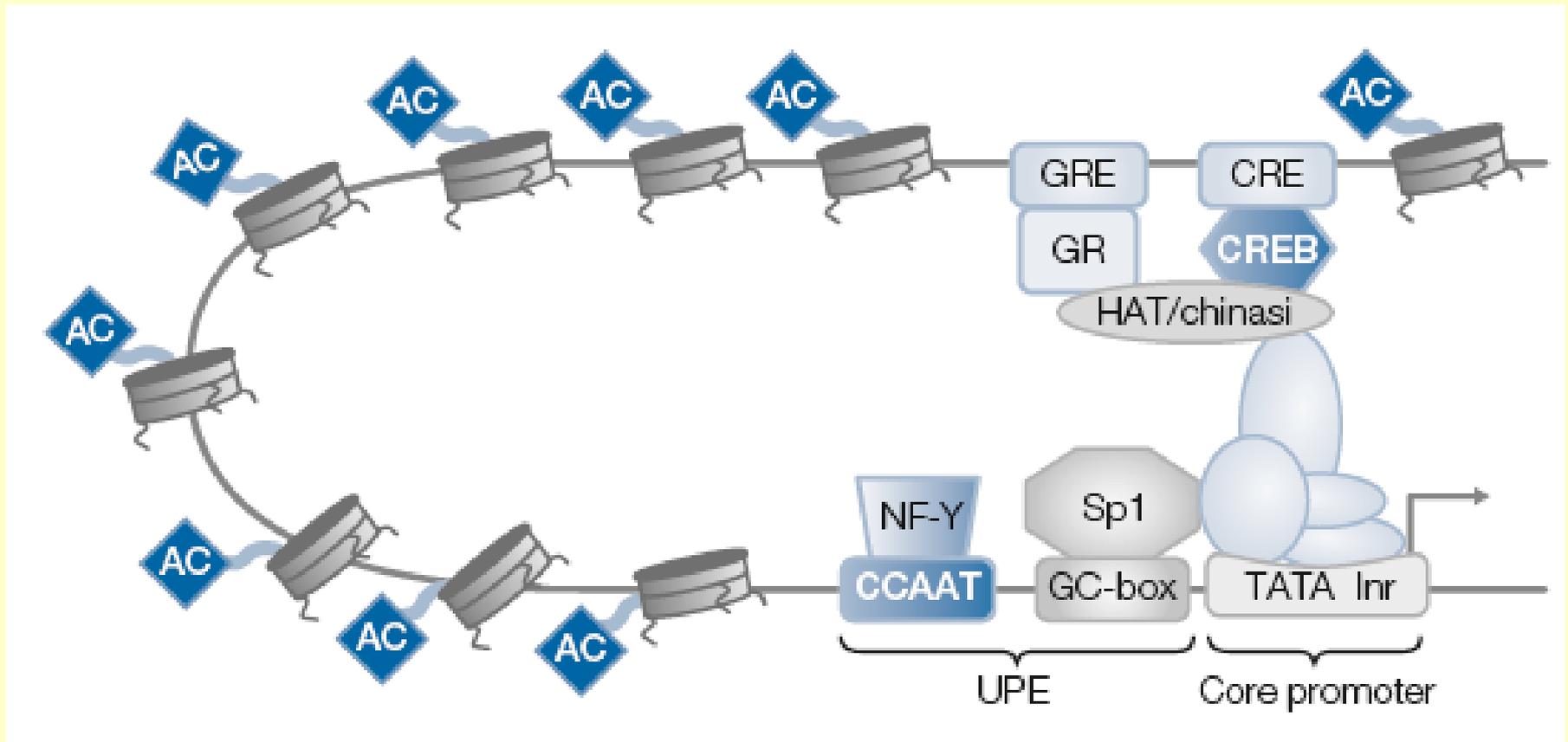


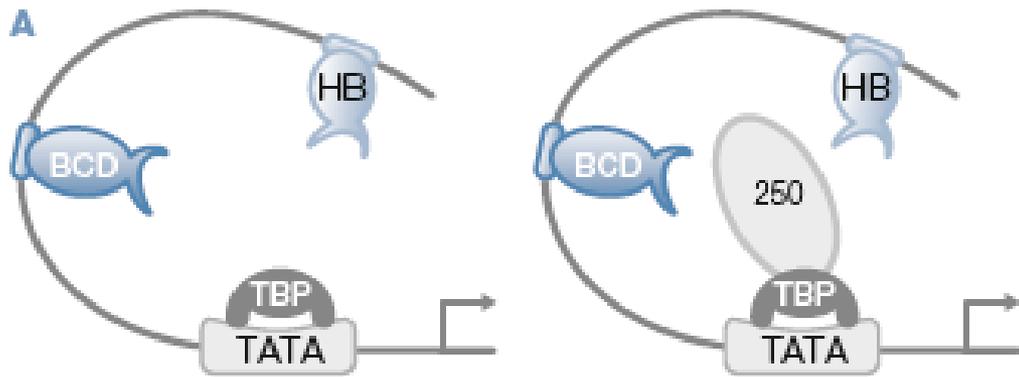
Gli elementi distali del promotore (enhancer e silencer) legano TF specifici che modulano lo stato di compattamento della cromatina e promuovono/inibiscono l'accessibilità del complesso di pre-inizio al promotore

Enhancer: reclutano TF che decondensano cromatina; silencer l'opposto

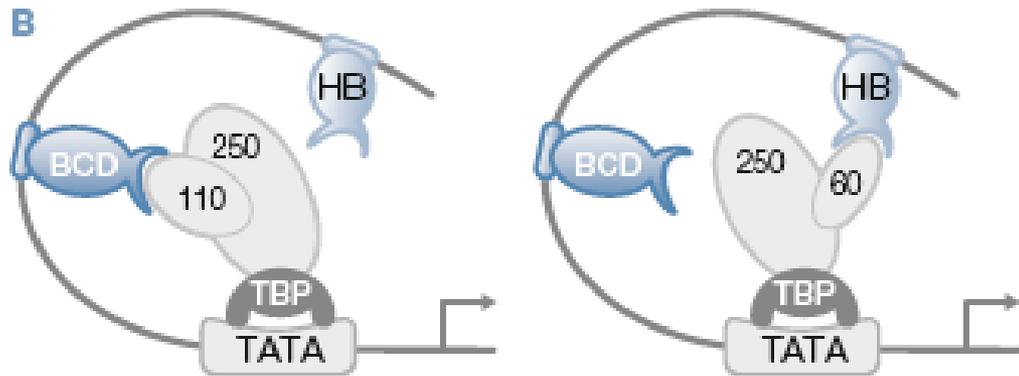
UPE = Upstream Promoter Elements subito a monte di core promoter; lega diversi TF;
UPE+core promoter= promoter

Il posizionamento di enhancer e silencer può anche essere lontano dal core promoter (loop di DNA)

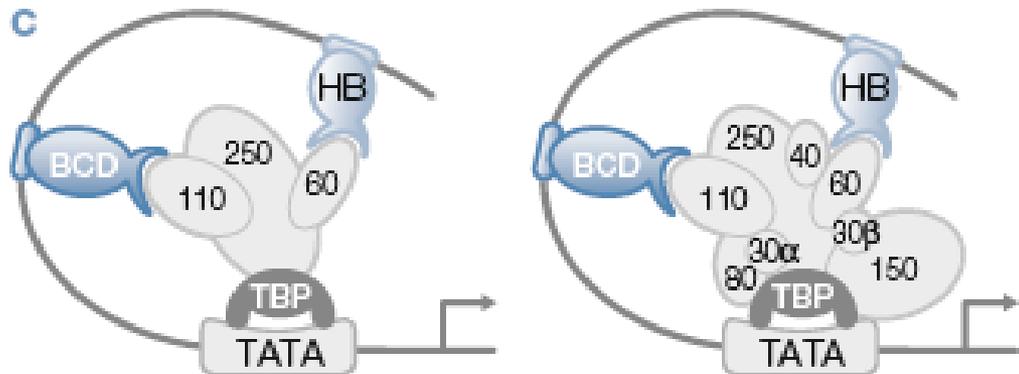




TAF e MEDIators: mettono in collegamento attivatori (BCD e HB) con TBP permettendo stabilizzazione complesso pre-inizio



HB e BCD agiscono separatamente



Oppure insieme

La specificità e l'inducibilità dell'espressione genica

La specificità e l'inducibilità dell'espressione genica sono garantite dalla presenza di **co-fattori specifici** che trasducono i segnali dall'ambiente extracellulare modulando selettivamente l'accessibilità al DNA dei fattori di trascrizione

I cofattori e la modulazione dell'accessibilità del DNA

I cofattori sono in grado di modificare la struttura della cromatina e di favorire/inibire l'accesso al DNA delle diverse TFII

Cofattori generali e specifici:

non contattano direttamente sequenze di DNA ma vengono reclutati da altre proteine

Circa 300 cofattori specifici

2 gruppi di co-regolatori

Gruppo I: modificano covalentemente istoni (acetilaz, metilaz, fosfor, ubiquitin, SUMO, ADP-ribosilaz)

Gruppo II: rimodellano cromatina ATP-dipendente

Attività enzimatiche modulabili farmacologicamente e usate x alcune terapie

TABELLA 19.1 Co-fattori della regolazione dell'espressione genica*

Co-fattori	Attività	Funzione fisiologica	Difetto patologico	Sindrome patologica	Terapia
CBP/p300	Istone acetiltransferasi		Difetti in acetilazione del DNA	Rubinstein-Taybi syndrome, ritardo mentale, difetto di crescita, anomalie scheletriche, alterata memoria a lungo termine	Inibitori HDAC per controbilanciare la mancata acetilazione degli istoni dovuti alla mancanza di attività acetiltransferasica
HDAC5	Deacetilasi istonica		Coinvolta in depressione		Inibitori HDAC
MECP2	Reduta HDACs			Rett syndrome	nd
SRC-3	I complessi contengono diverse attività, chinasi, ubiquitina ligasi, ATPasi, metiltransferasi, acetilasi	Coinvolto in espressione geni regolati da recettore estrogeni	Amplificato in tumori dipendenti da steroidi (cancro della mammella); conferisce resistenza a tamoxifene		nd
PGC-1 a	nd Agisce da piattaforma per reclutamento altri co-fattori, come HDAC della famiglia delle sirtuine	Ruolo in metabolismo energetico, biogenesi dei mitocondri, ossidazione acidi grassi, stimola gluconeogenesi	Diabete tipo 2, sindrome dell'ovaio policistico		Trattamento dei disturbi metabolici attraverso la modulazione delle sirtuine: resveratrolo
E6-AP coactivator				Angelman syndrome	
Sirtuine	HDAC			Sindrome metabolica	Resveratrolo attivatore di SIRT1 e migliora le funzioni metaboliche
p160	HAT	Sviluppo organi riproduttivi, metabolismo, crescita	Espressione aberrante in diversi tumori (mammella, prostata, ovaio)		Sono oggetto di studi peptidi che possano interferire con il legame recettore/co-fattore (vedi Box 1)
LSD1	Demetilasi		Espressione alterata in diversi tumori (ad esempio, prostata)	Inibitori identificati in piccole molecole che inibiscono monoamino e poliamino ossidasi omologhe a LSD1	

*I co-fattori sono componenti fondamentali nella regolazione dell'espressione genica e l'alterazione della loro attività e/o espressione porta all'insorgenza di patologie. MECP2: Metil-CpG-binding protein; CBP/p300: cAMP enhancer binding protein binding protein

Difetti di cofattori di gruppo I:

Malattie e potenziali target terapeutici

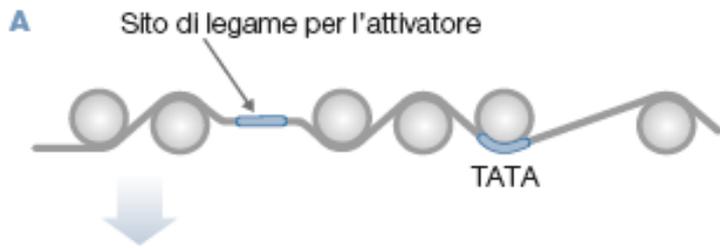
Farmaci per la trascrizione genica

TABELLA 19.3 Composti in grado di interferire con il legame al DNA di fattori di trascrizione

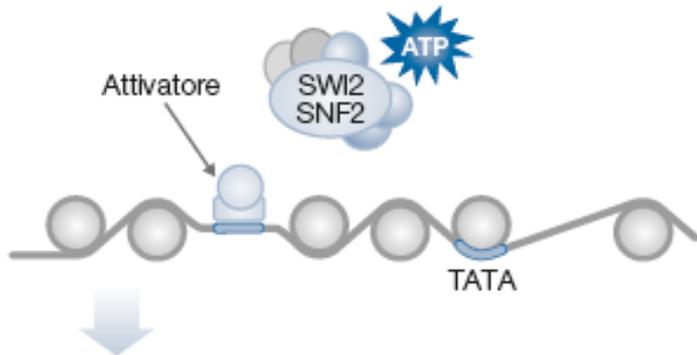
Gene	Molecola	Attività	IC50	Effetto biologico
c-Myc	Peptide mimetico IIA6B17	Inibitore della formazione del dimero c-Myc-Max	28 μM	Inibizione della trascrizione di un gene reporter
c-Myc	28RH-NCN-1 e #764 Derivato del tioossiazolidinone 10058-F4	Inibitore legame al DNA	29 μM e 4,6 μM	Inibizione della proliferazione di una linea cellulare leucemica HL60
HOXA13	Carbossamide lattamica	Inibitore legame al DNA	6,5 μM	Repressione della trascrizione valutato in vitro mediante sistemi reporter
E2F4	HLM006474	Inibitore legame al DNA	29,8 μM	Aumento dell'apoptosi; inibizione della proliferazione e dell'invasione di melanociti A375 nello strato dermico
STAT3	Galiellalactone (prodotto naturale)	Inibitore legame al DNA	nd	
STAT3	STA-21	Inibitore legame al DNA	nd	
EWS-FLI1	NSC635473 e suo derivato YK-4-279	Riducono legame a RNA elicasi A (RHA) in vitro	10 μM	Inibizione della trascrizione in un sistema reporter ed effetto antiproliferativo delle cellule ESFT (Ewing's Sarcoma Family Tumor)

STAT: *Signal Transducer and Activator of Transcription*; EWS-FLI1: proteina di fusione oncogenica coinvolta nell'insorgenza di sarcoma di Ewing; nd: non determinato

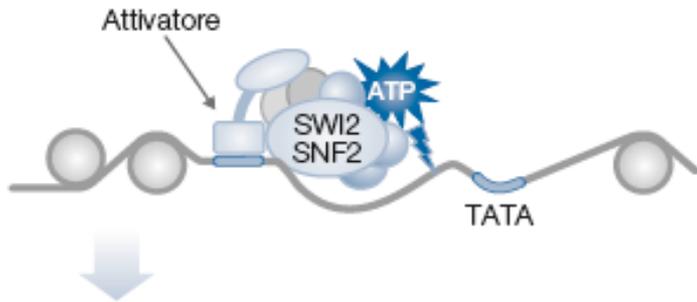
PS: solo sperimentazione pre-clinica



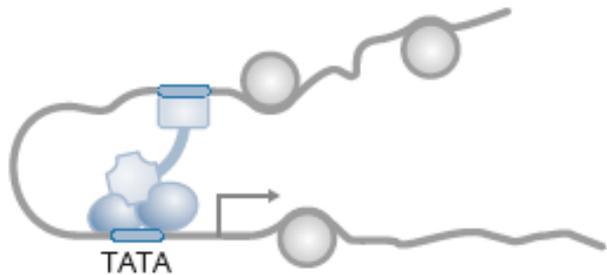
B L'attivatore recluta il rimodellatore ATP-dipendente



C L'attivatore disassembra il nucleosoma reclutando il complesso rimodellatore ATP - dipendente



D L'attivatore facilita l'assemblaggio dei TFs generali

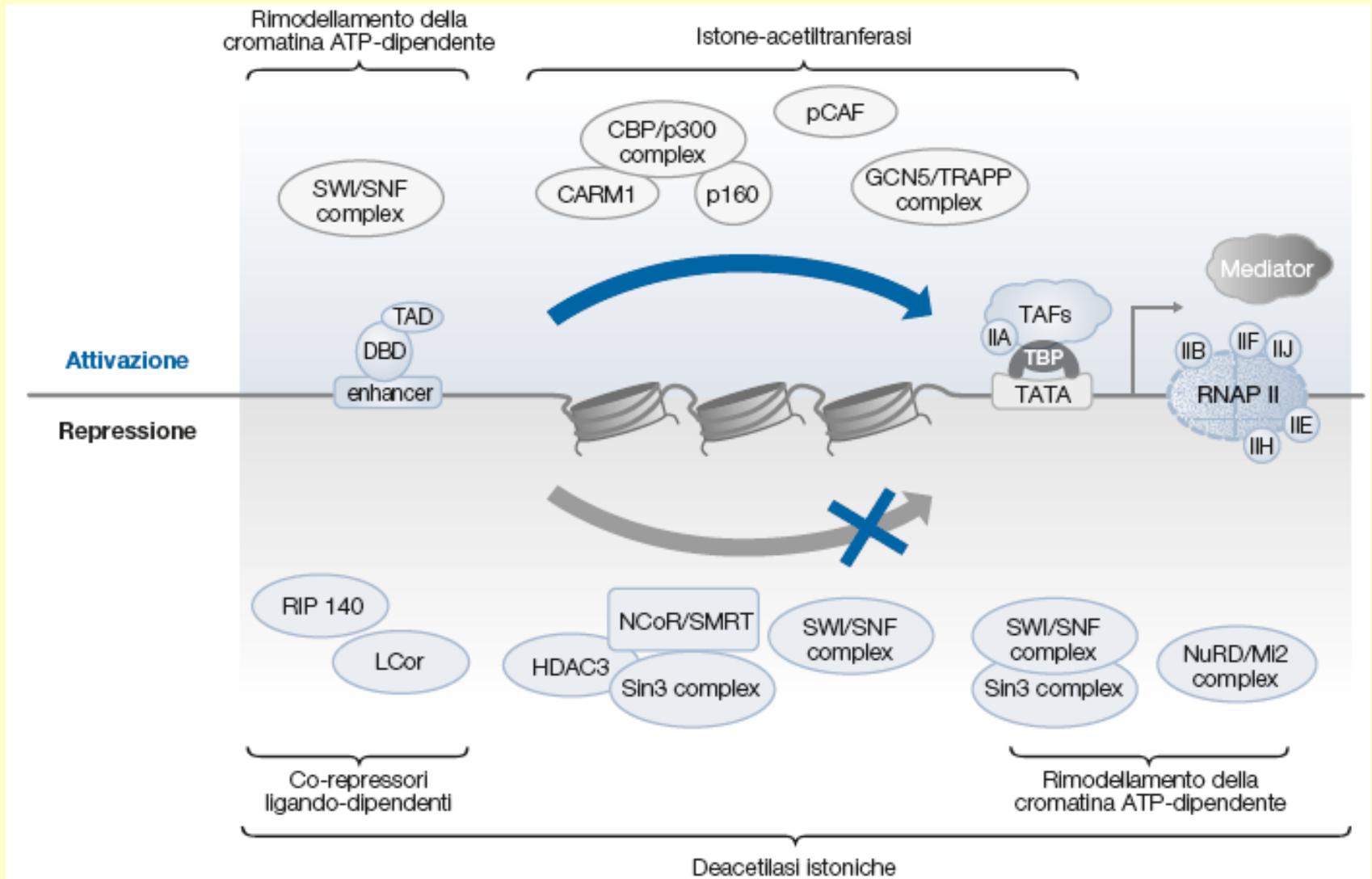


I cofattori di gruppo II

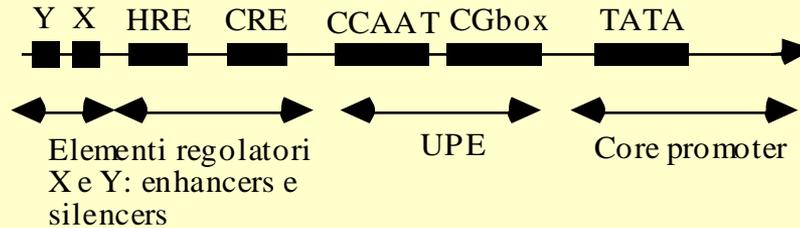
Regolazione dell'espressione genica da parte di complessi rimodellatori della cromatina ATP-dipendenti

L'attivatore prima "srotola" poi prende contatto con complesso d'inizio su core-promoter

Modello generale della trascrizione genica



Specificità della risposta è data dalla molteplicità e combinazione dei fattori attivabili



La specificità e l'inducibilità dell'espressione genica

Funzioni del promotore

- Core promoter: posizionamento RNAPolIII via TFIID ma nessuna attività trascrizionale
- UPE: posizionamento di fattori di stabilizzazione es. Sp1

I cofattori specifici

- Garantiscono la specificità e l'inducibilità dell'espressione genica
- Trasducono i segnali dall'ambiente extracellulare modulando selettivamente l'accessibilità al DNA dei fattori di trascrizione
- I cofattori sono in grado di modificare la struttura della cromatina e di favorire/inibire l'accesso al DNA delle diverse TFII

La regolazione della trascrizione

da fattori di trascrizione di tipo:

costitutivo

ubiquitario

tessuto specifici (MyoD, NF-AT)

inducibile

Tre classi di TF inducibili

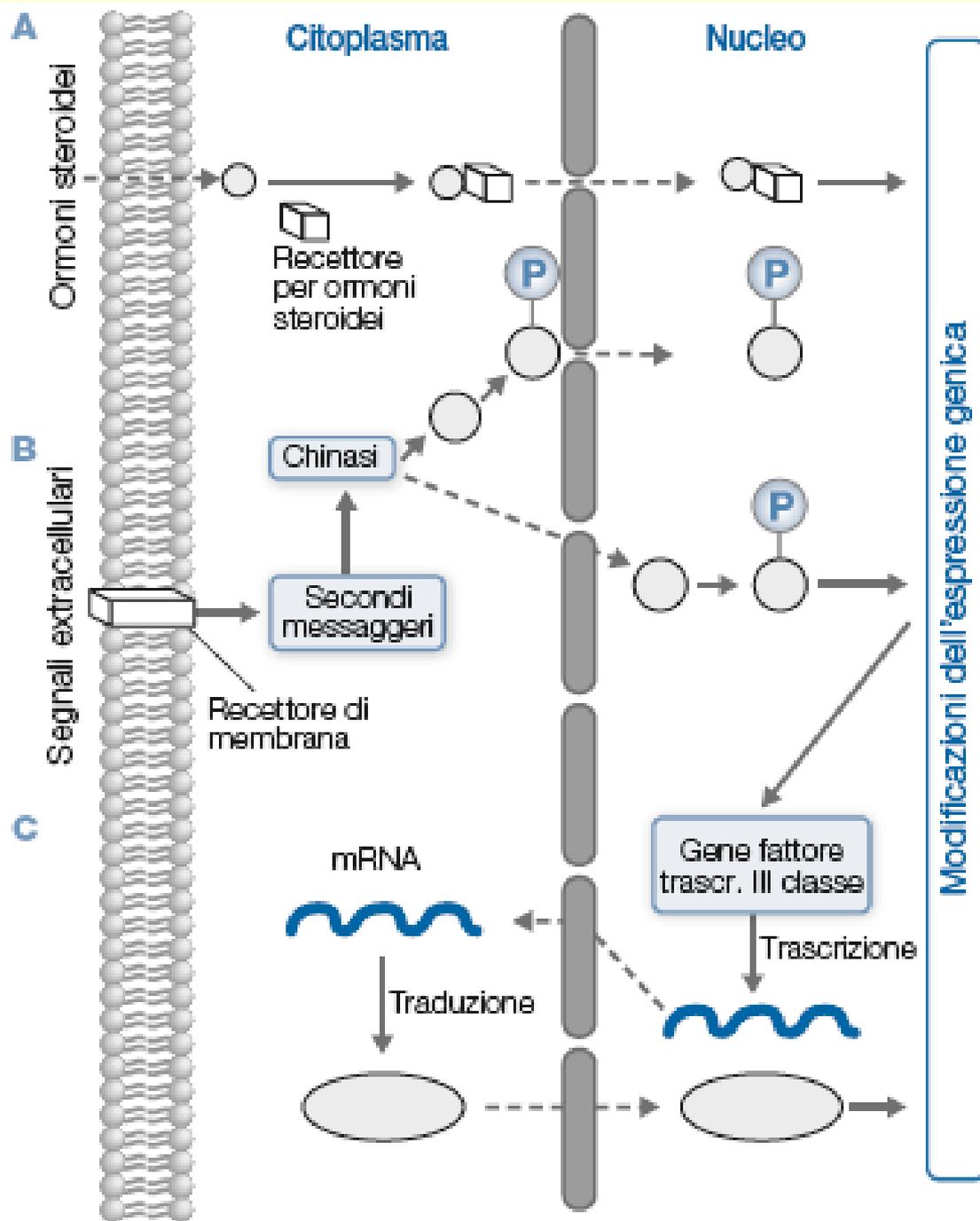
1- Recettori intracellulari

2- Fattori di trascrizione modulati da modificazioni posttraduzionali → sempre presenti ma attivati da stimoli

es MAPK, CaCalin, Calcineurina, CREB, STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), NF-κB

3- Fattori di trascrizione la cui espressione è modulata

es: c-fos, fra 1 e 2, c-Jun, JunB, JunD ecc



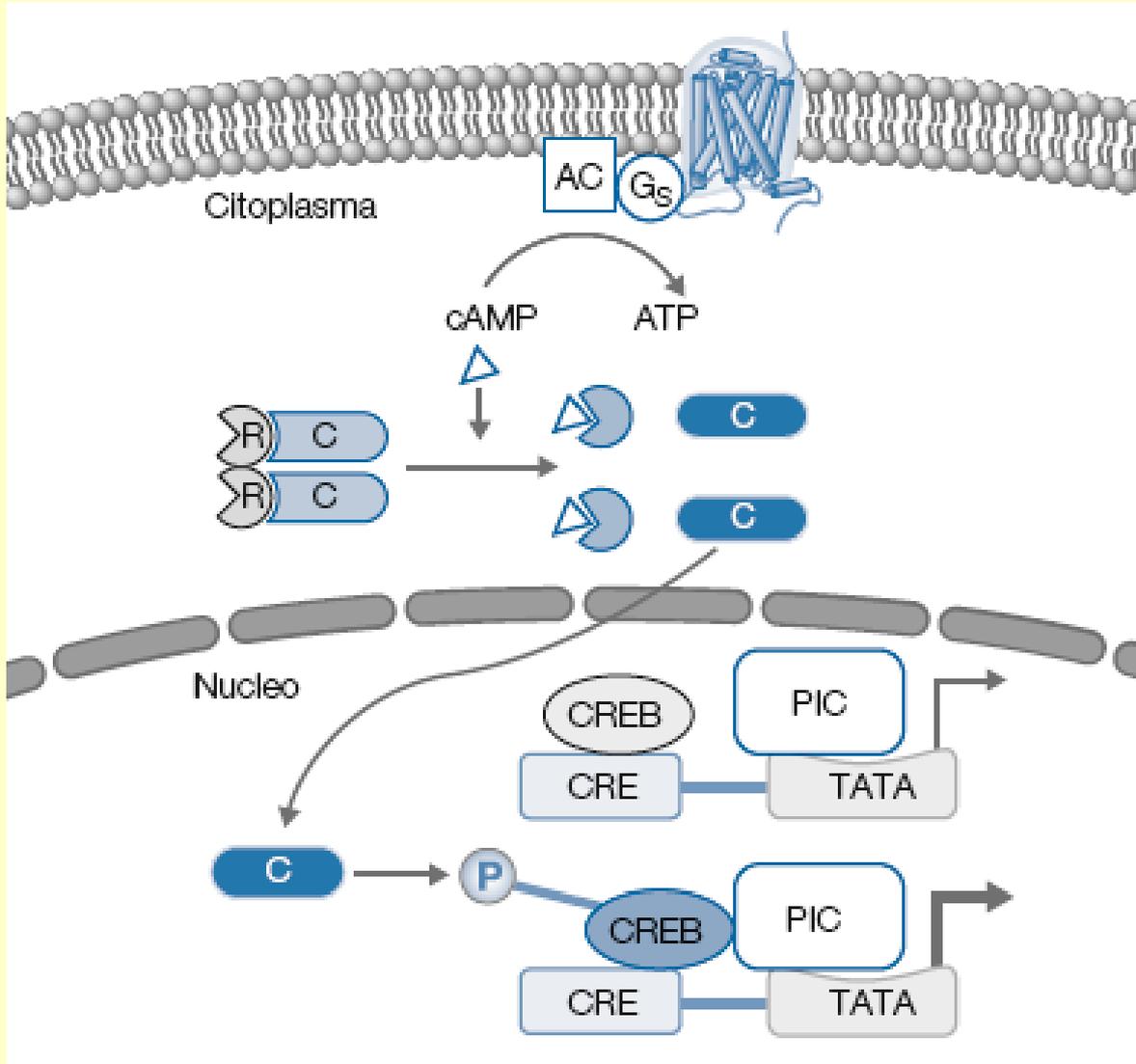
Trascrizione da stimoli extracellulari

Da ligando

Da fosforilazione

Da espressione modulata

Modulazione da cAMP



CREB legato a suo RE ma inattivo

CREB si attiva se fosforilato da PKA

Recettori intracellulari

Caratteristiche generali

Legano DNA in corrispondenza di sequenze specifiche dette HRE

Sono attivati da ligando

Attivano/reprimono la trascrizione di geni

Recettori intracellulari

6 sottofamiglie, 49 membri di cui 24 con ligando noto e il resto “orfani”

NR1, 2 e 3: ligandi noti + qualche orfano;

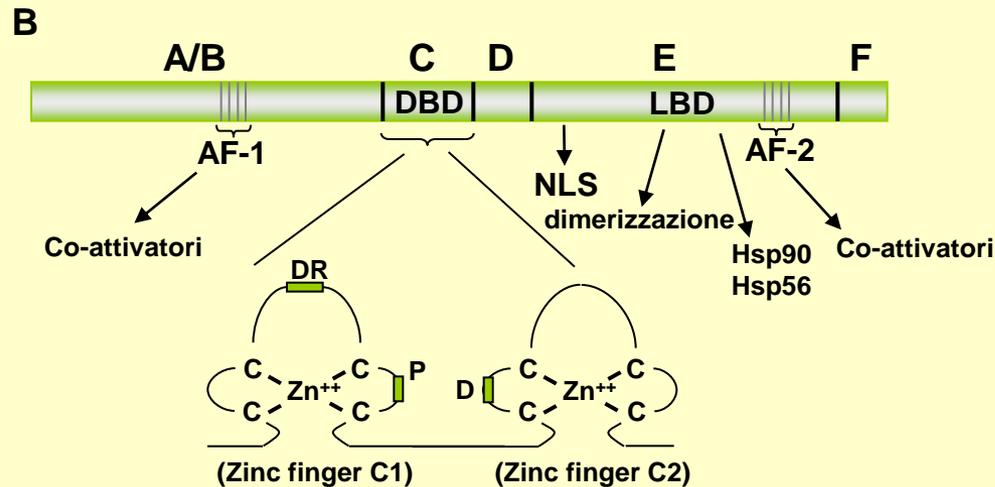
NR4, 5 e 6: orfani

A

Nomenclatura					
Classe	Sottoclasse	Recettore	Ligando	HRE	Dimeri
NR1	NR1A1	TR α	Ormoni tiroidei	RGGTCA; Pal, DR-4, PI	E
	NR1A2	TR β			
	NR1B1	RAR α	Acido retinoico	AGTTCA; DR-2, DR-5	E
	NR1B2	RAR β			
	NR1B3	RAR γ			
	NR1C1	PPAR α	Acidi grassi, PGJ2	AGGTCA; DR-1	E
	NR1C2	PPAR β			
	NR1C3	PPAR γ			
	NR1F1	ROR α	Colesterolo, colesteril solfato acido retinoico		E
	NR1F2	ROR β			
	NR1F3	ROR γ			
	NR1H3	LXR α	Ossisteroli	RGKTCA; DR-4	E
	NR1H2	LXR β			
	NR1H4	FXR α	Acidi biliari	AGATCA; DR-4, IR-1	E
	NR1H5	FXR β	Lanosterolo		
	NR1I1	VDR	Vitamina D, 1,25-diidrovitD	RGKTCA; DR-3, PI-9	E
NR1I2	PXR	Xenobiotici	RGKTCA; DR-3	E	
NR1I3	CAR	Xenobiotici, fenobarbital	RGKTCA; DR-4	E	
NR2	NR2B1	RXR α	Acido 9-cis retinoico	AGGTCA; Pal, DR-1	O, E
	NR2B2	RXR β			
	NR2B3	RXR γ			
NR3	NR3A1	ER α	Estrogeni	RGGTCA; Pal	O
	NR3A2	ER β			
	NR3C1	GR	Cortisolo	AGAACA; Pal	O
	NR3C2	MR	Aldosterone	AGAACA; Pal	O
	NR3C3	PR	Progesterone	AGAACA; Pal	O
	NR3C4	AR	Testosterone	AGAACA; Pal	O

Da Clementi, Fumagalli - © 2012 - UTET S.p.A.

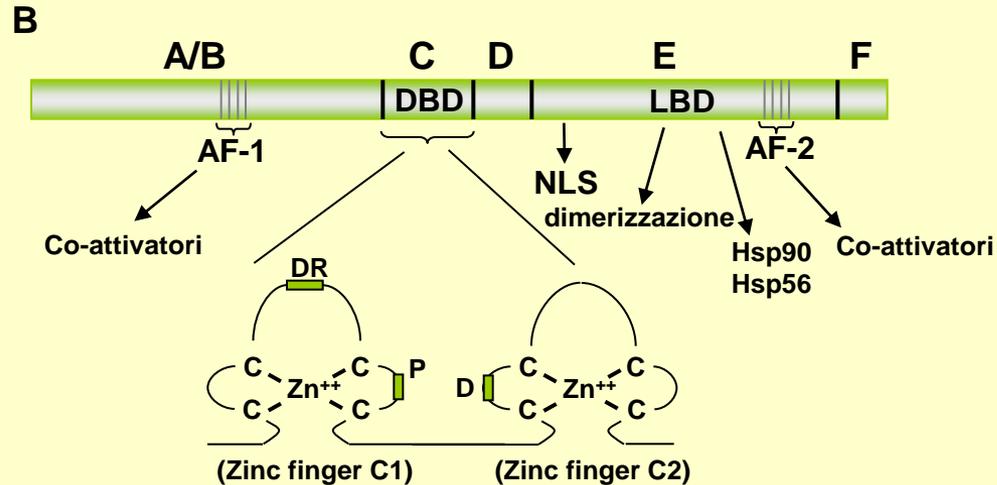
Caratteristiche strutturali comuni



Domini caratterizzanti: DNA-binding domain (DBD)
 Ligand binding domain (LBD)

Regione A/B: altamente variabile x sequenza e dimensioni
 contiene il dominio di attivazione della trascrizione AF-1 (che può
 funzionare anche in assenza del ligando)
 bersaglio di modificazioni post-traduzionali importanti per l'attività

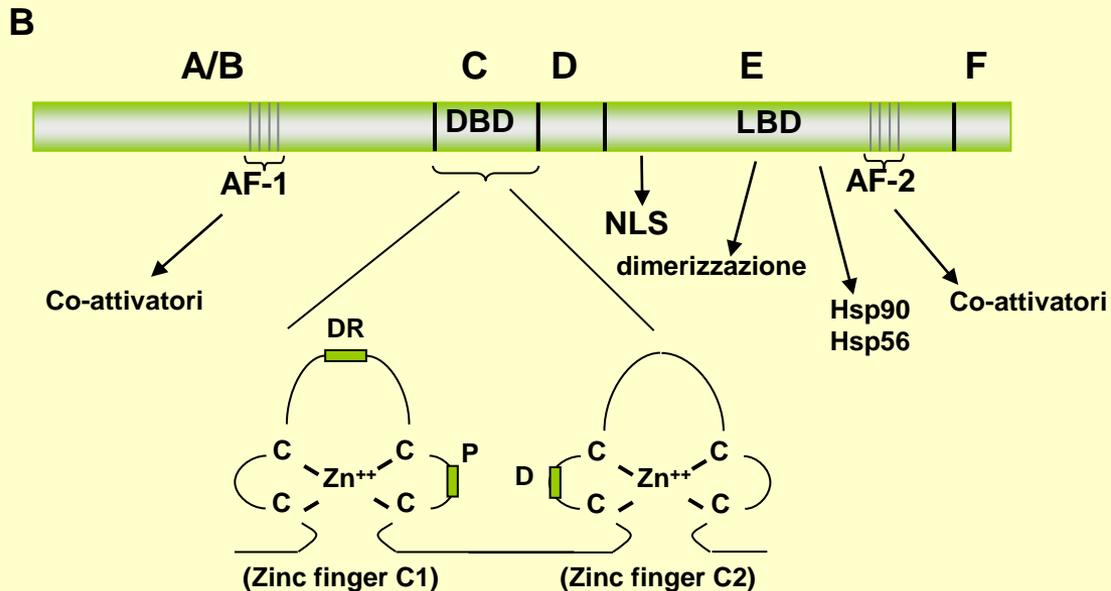
Caratteristiche strutturali comuni - il DBD



Regione C: dominio di legame con il DNA, o DBD che contiene 2 zinc-finger separati da 6 aac;
P-box con aac carichi che fanno ponti con basi di HRE
D-box serve per riconoscimento spaziatori fra due elementi HRE
Nuclear localization signal
Interazione con cofattori trascrizionali

Regione D: dimensioni variabili e poco conservata, funge da collegamento fra i domini DBD e LBD e permette l'assunzione di diverse conformazioni senza problemi di ingombro sterico

Caratteristiche strutturali comuni - il LBD



Regione E: contiene LBD con:

- ligand binding pocket
- superficie di dimerizzazione (interazione tra 2 LBD): omodimeri x NR3, etero gli altri
- legame co-regolatori
- alfa eliche formano AF-2 con funzioni di attivazione di trascrizione esposto dopo binding attivatore
- legame con HSP
- segnale di localizzazione nucleare (NLS) e di interazione con hsp

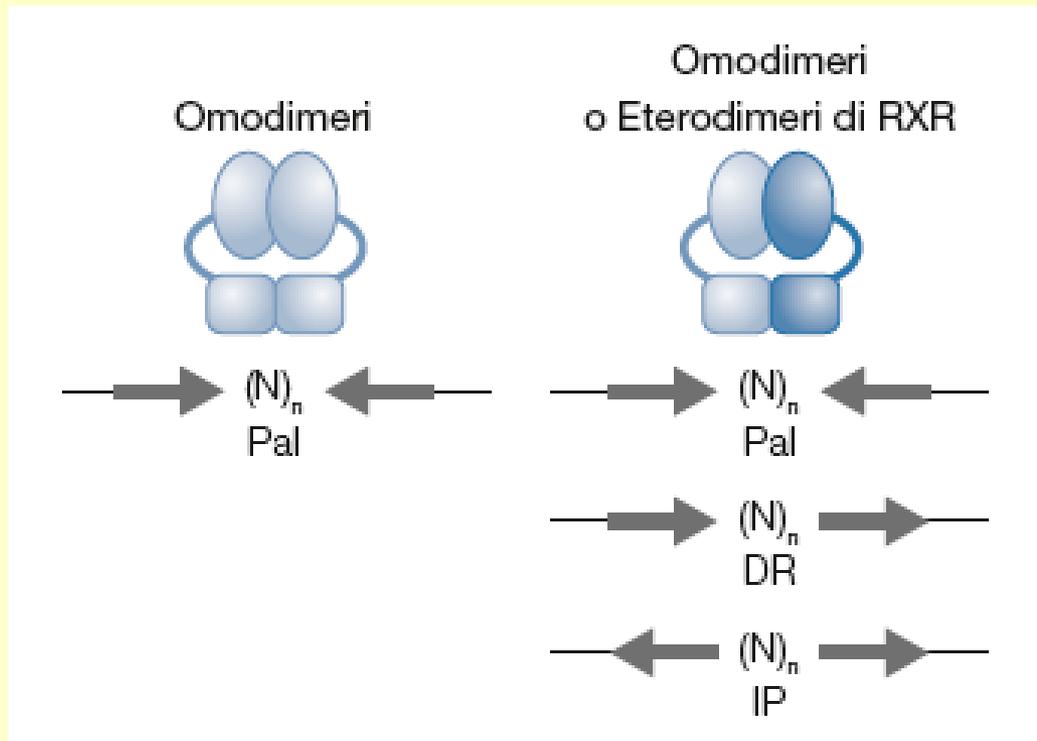
Regione F: non è presente in tutti i recettori intracellulari
funzione poco conosciuta.

Recettori attivati formano omo- o eterodimeri

Omodimeri: NR3 e NR2B1 → HRE è palindrome

Eterodimeri: gli altri con RXR

→ HRE ha attacco su sequenze ripetute in modo diretto (direct repeats) o inverso (inverse repeats) tra loro distanziate



Hormon Responsive Element: HRE

15 basi con 5-6 basi di sequenza palindromica e spaziatore di 1-3 basi

Lega co-attivatori/repressori

Stesso R può intragire con co-attivatore o repressore a seconda di quale è il ligando

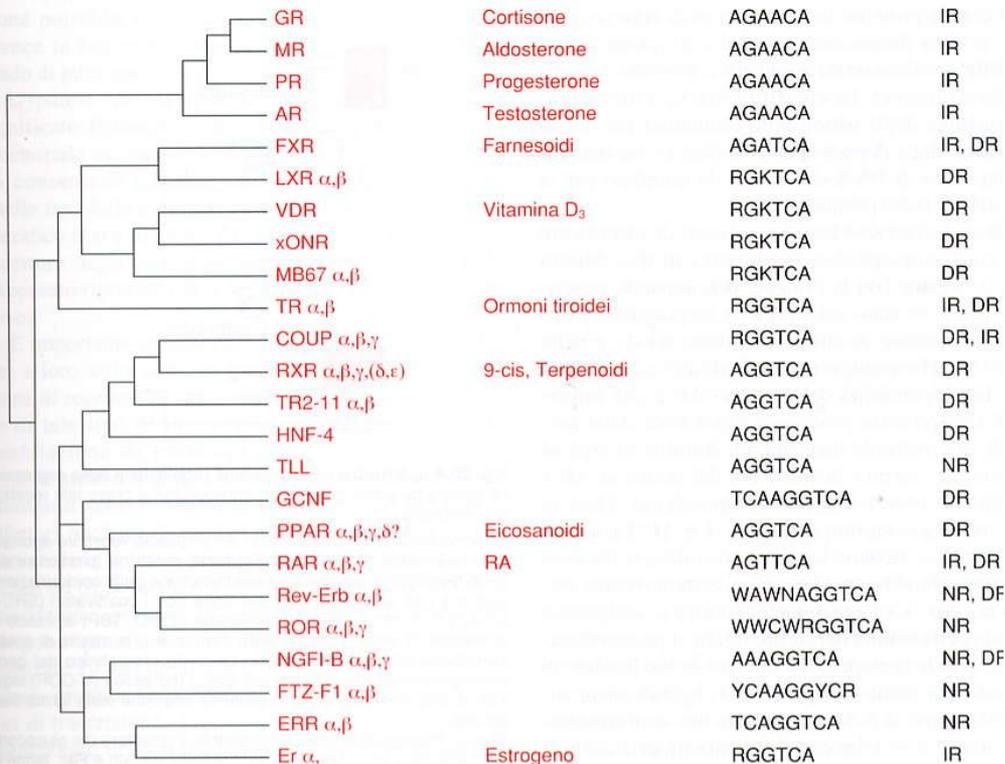
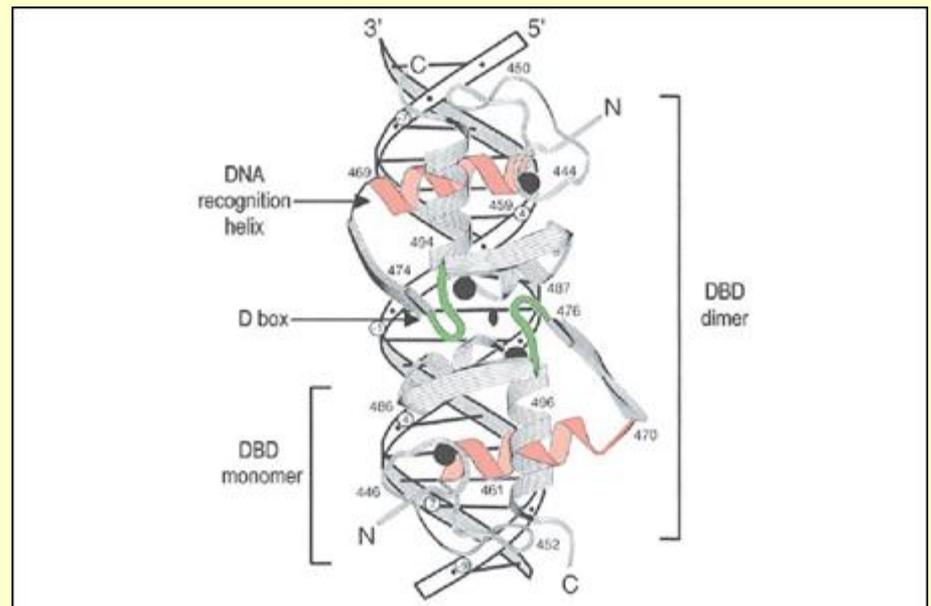
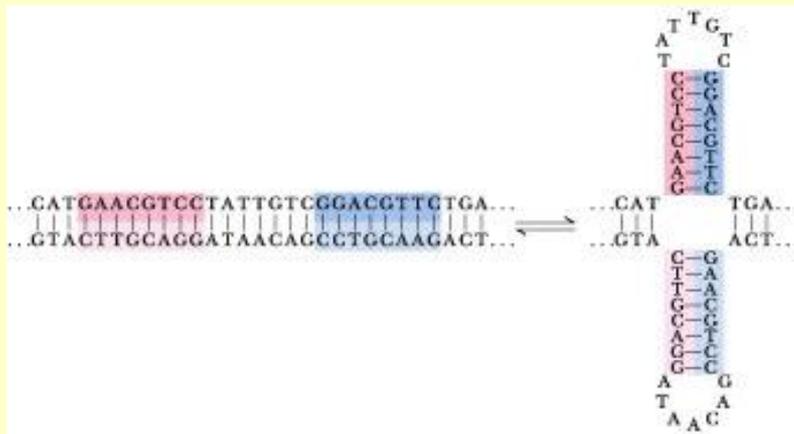


Fig. 20.3. I membri della superfamiglia dei recettori intracellulari presenti nei vertebrati. Il diagramma rappresenta le relazioni strutturali tra i diversi membri della famiglia genica ed è stato ottenuto allineando gli am del dominio di legame al DNA. A destra sono riportati, quando noti, gli HRE riconosciuti dai diversi recettori e la loro config (IR palindromica; DR ripetuta n volte, NR, non ripetuta; R = A o G; K = G o T, W, A o T; Y = C o T, N = A, C, G o T).

Nomenclatura			
Classe	Sottoclasse	HRE	Dimeri
NR1	NR1A1	RGGTCA; Pal, DR-4, PI	E
	NR1A2		
	NR1B1	AGTTCA; DR-2, DR-5	E
	NR1B2		
	NR1B3		
	NR1C1	AGGTCA; DR-1	E
	NR1C2		
	NR1C3		
	NR1F1		E
	NR1F2		
	NR1F3		
	NR1H3	RGKTCA; DR-4	E
	NR1H2		
	NR1H4	AGATCA; DR-4, IR-1	E
	NR1H5		
NR2	NR2B1	AGGTCA; Pal, DR-1	O, E
	NR2B2		
	NR2B3		
NR3	NR3A1	RGGTCA; Pal	O
	NR3A2		
	NR3C1	AGAACA; Pal	O
	NR3C2	AGAACA; Pal	O
	NR3C3	AGAACA; Pal	O
	NR3C4	AGAACA; Pal	O

Recettore interagisce con sequenze di DNA palindromiche



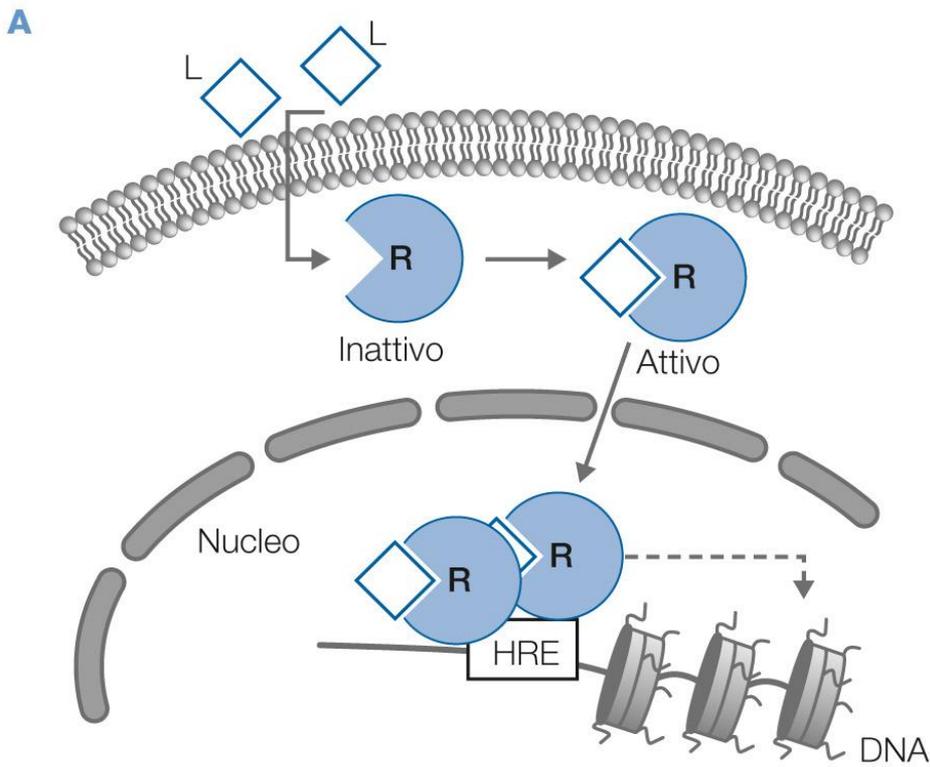
Attivazione del recettore

Modello classico:

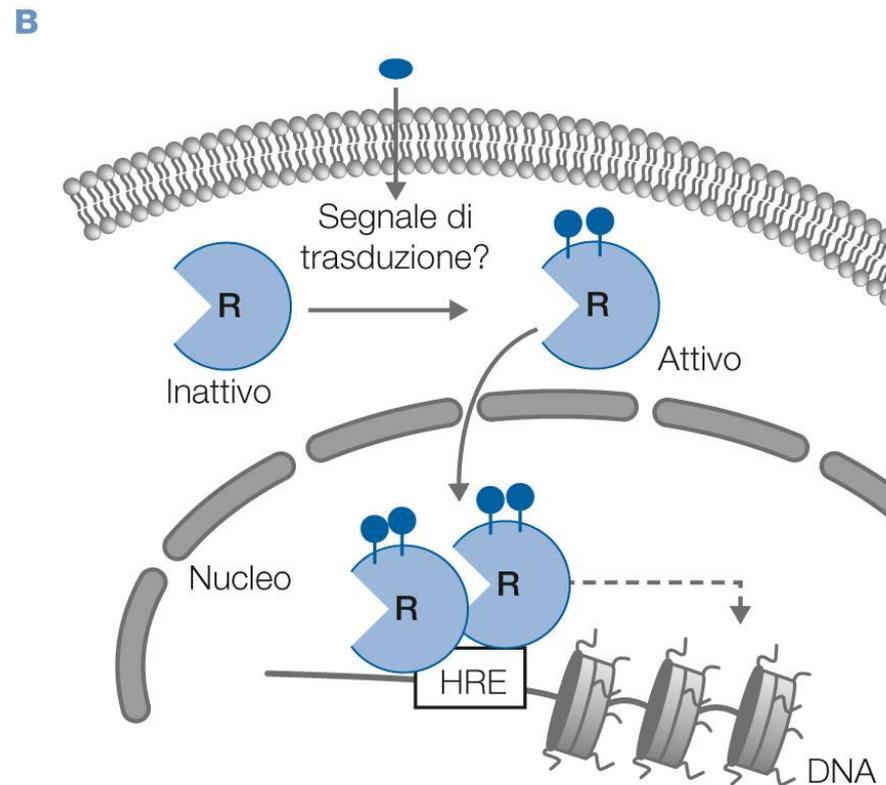
Legame ligando in tasca idrofobica → sposta alfa-elica 12 che va a bloccare tasca → rilascio HSP → fosforilazione e acetilazione DBD, dimerizzazione → binding a HRE con sito DBD

NR1 è costitutivamente legato a DNA che reprime: ligando sposta co-repressore che viene ubiquitinato e degradato

Attivazione ligando indipendente: es RG attivato da EGF, IGF-1, TGF
spesso attività fermata con ubiquitinazione



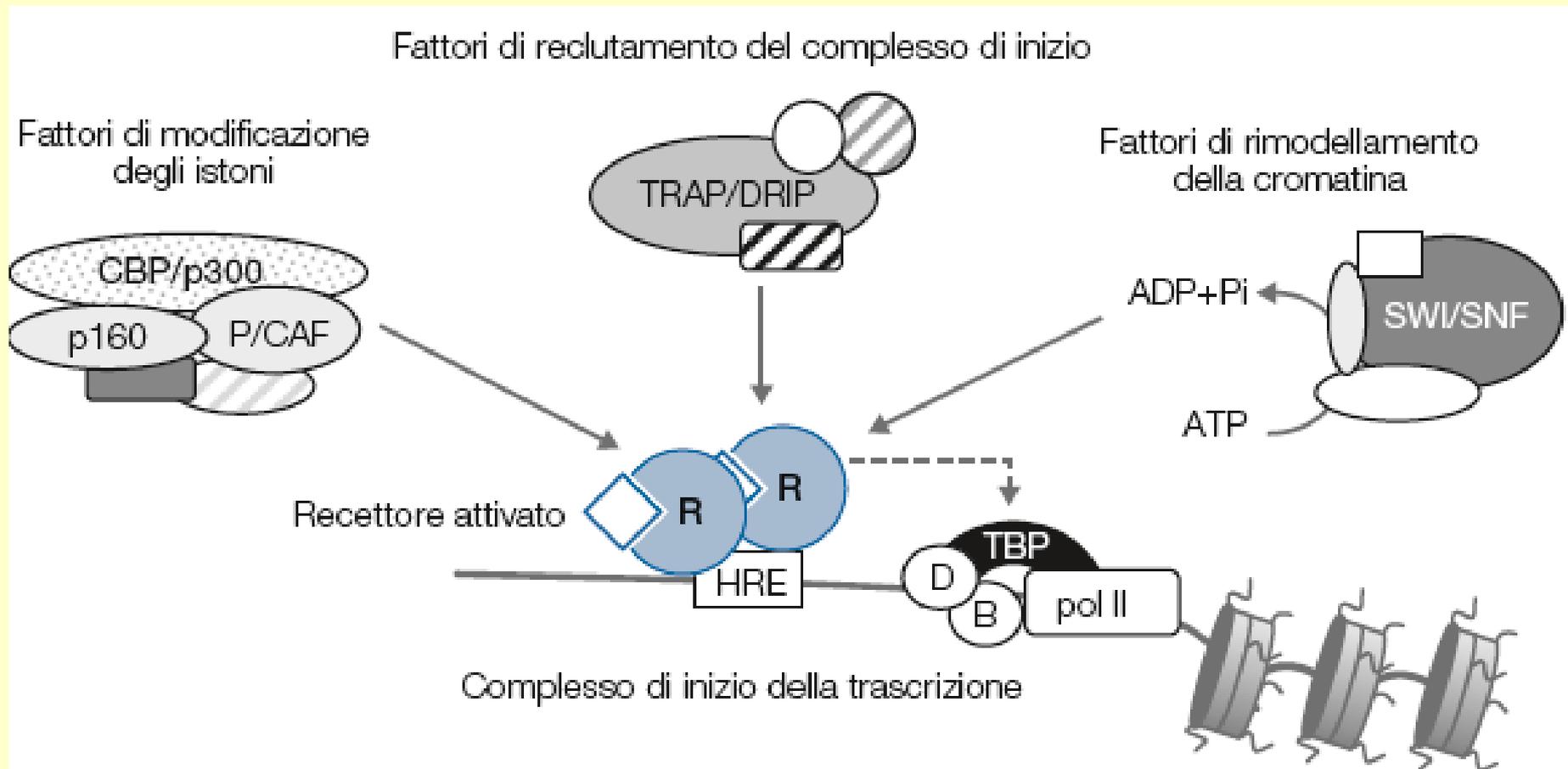
Modello classico



Modello di attivazione indipendente dal ligando

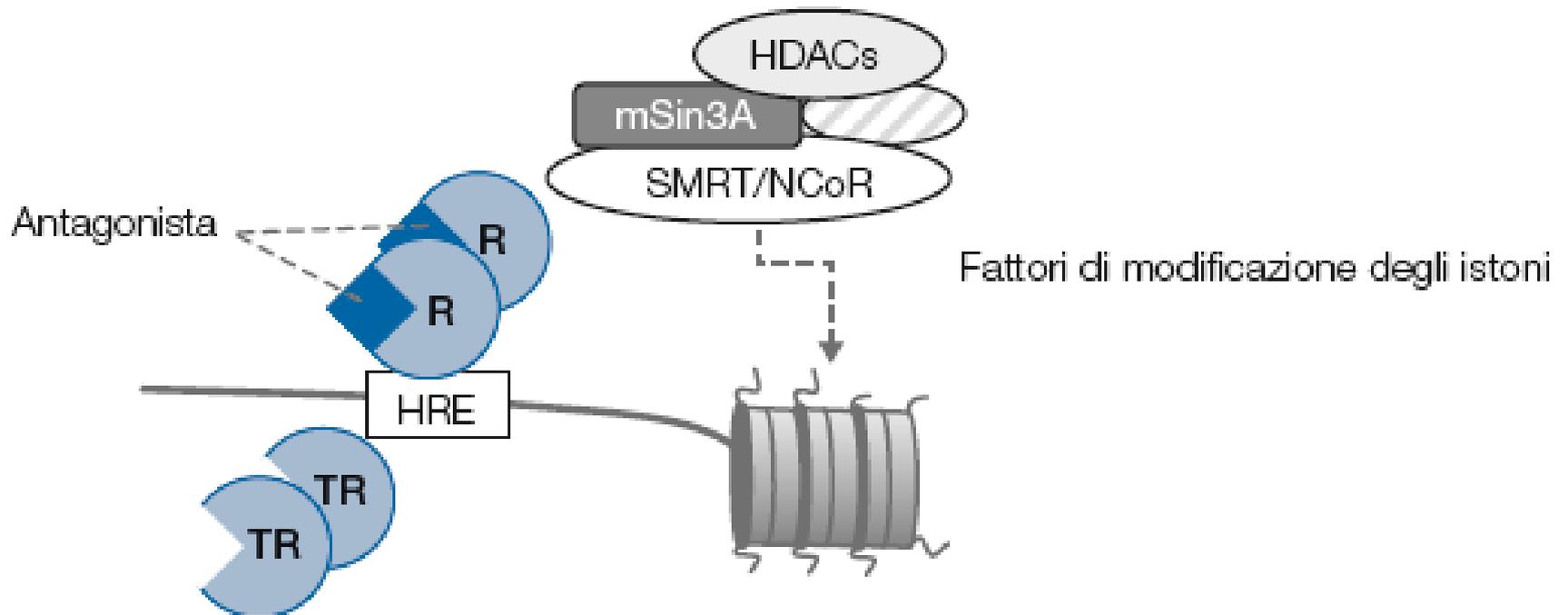
Recettori intracellulari e co-attivatori

- Il complesso di modificazione degli istoni è fatto da co-attivatori dei R intracellulari con cui interagiscono a livello dei domini AF2
- I co-attivatori acetilano lisine istoniche e facilitano svolgimento doppia elica DNA
- R reclutano anche i fattori di rimodellamento della cromatina e richiamano il complesso d'inizio



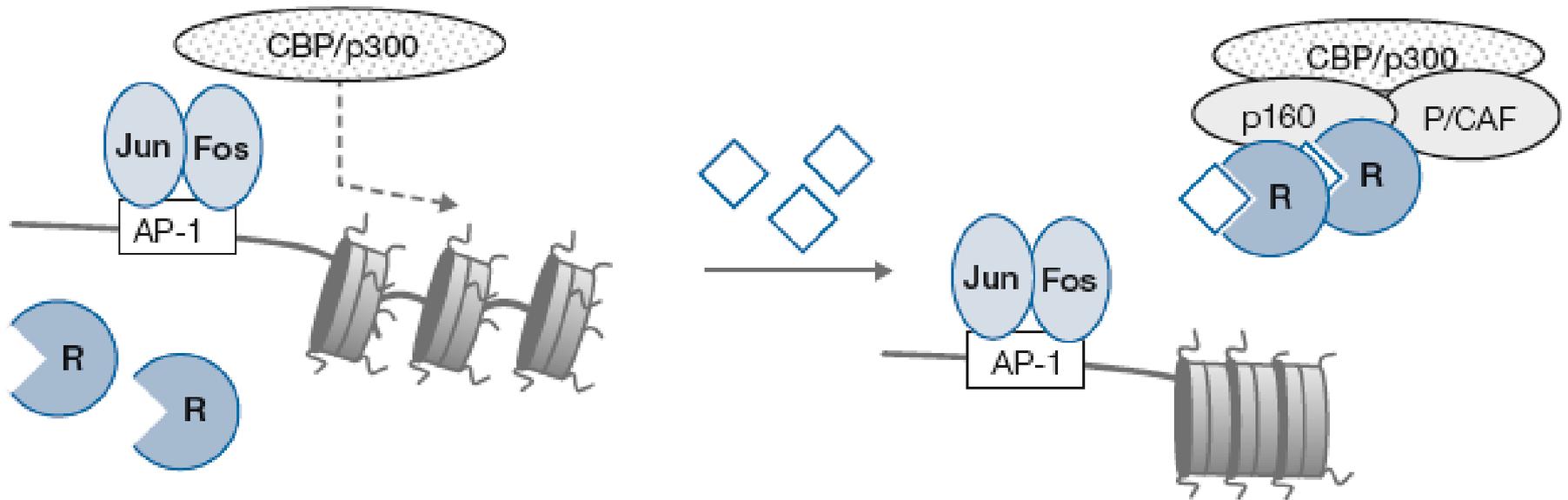
Rimozione dell'inibizione da RI

- Alcuni recettori, come TR e RAR, in assenza del proprio ligando sono legati all'HRE e reprimono la trascrizione genica per reclutamento di repressori (es. SMRT ed NcoR) → al legame con h l'inibizione viene rilasciata e si attiva la trascrizione
- Co-repressori reclutano sul promotore proteine deacetilasiche, che deacetilano gli istoni e mantengono la cromatina in uno stato inattivo.
- Alcuni antagonisti di RE facilitano legame di repressori (tamoxifene) !!!!!



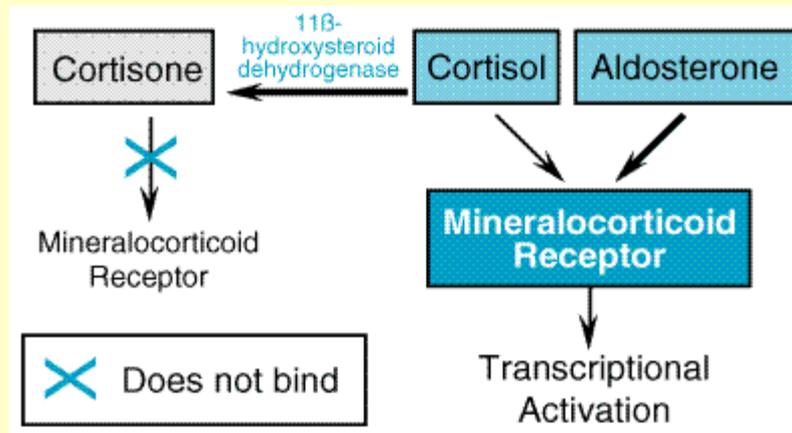
Regolazione espressione genica da sottrazione

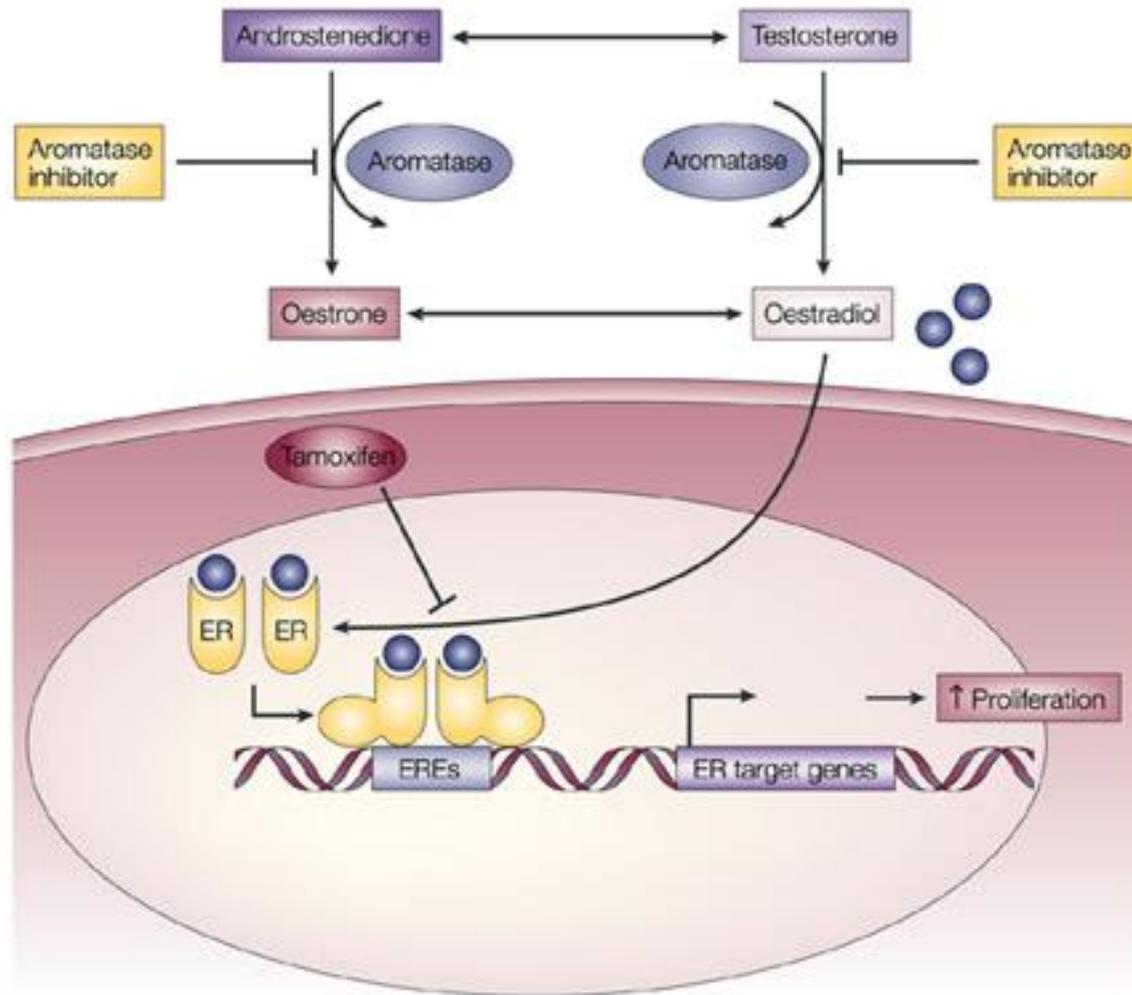
In alcuni casi i RI inibiscono la trasduzione da altri fattori di trascrizione in quanto reclutano complesso d'inizio sottraendolo es. NF-kB, AP-1



Specificità di R omologhi con HRE uguali

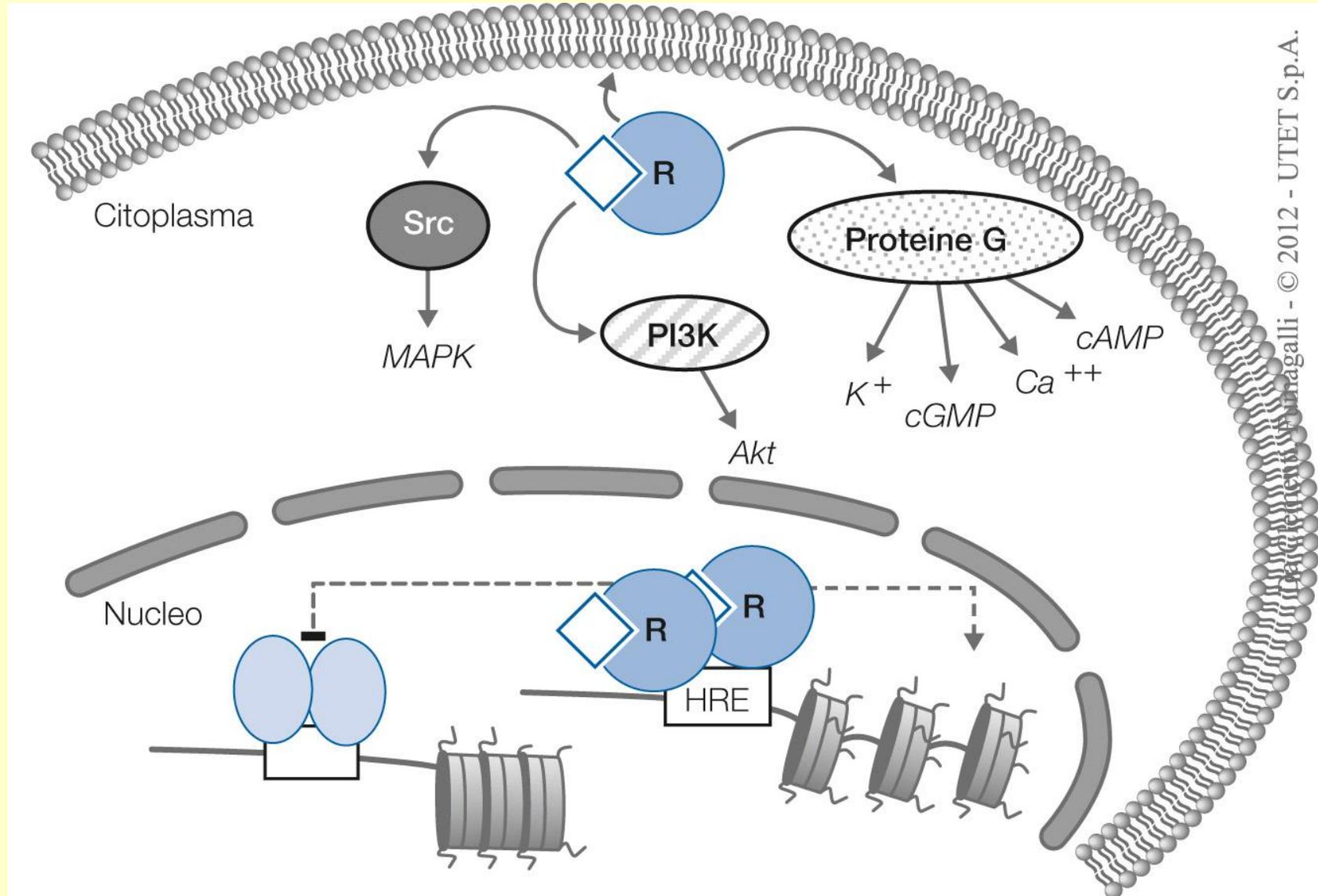
- 1- diversa espressione tissutale di R
- 2- interazioni con co-regolatori e fattori nucleari tessuto-specifici
- 3- per ormoni steroidei, metabolismo dell'ormone può essere tessuto specifico (vedi anche diapo successiva)





Attività nucleare e citoplasmatica del recettore degli estrogeni

A livello nucleare RE regola in senso sia positivo che negativo la trascrizione genica
Nel citoplasma in seguito all'attivazione dovuta al legame con l'ormone, interagisce con altre vie di trasduzione del segnale, come Src, PI3K e le proteine G, stimolandone l'attività.



Ligandi per RI

- | | |
|----------------------|--|
| 1- Ormoni steroidei | Kd: 0,01-1 nM |
| 2- Lipidi alimentari | Kd 1-10 uM x PPAR, LXR, FXR, SXR/PXR
e CAE
Conc non regolata
Controllano omeostasi lipidica |
| 3- Intermedi | Derivano da ligandi alimentari (ac retinoico)
o necessitano di elementi essenziali come
UV (Vit D) o Iodio |

Agonisti endogeni di recettori intracellulari

Ormoni steroidei:

Glucocorticoidi: Cortisolo

Mineralcorticoidi: Aldosterone

Ormoni sessuali: Estrogeni

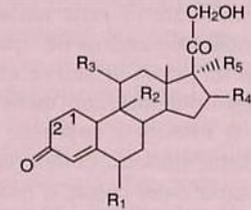
Progesterone

Androgeni

Vitamina D

Ormoni tiroidei

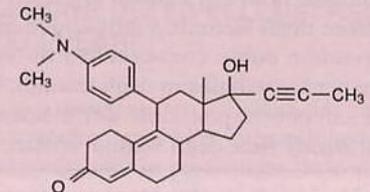
Acido retinoico



AGONISTI		C ₁ -C ₂	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
GR (C21)	Cortisone	C-C	H	H	=O	H	OH
	Prednisone	C=C	H	H	=O	H	OH
	Prednisolone	C=C	H	H	OH	H	OH
	Metilprednisolone	C=C	CH ₃	H	OH	H	OH
	Betametasona	C=C	H	F	OH	CH ₃	OH
	Triamcinolone	C=C	H	F	OH	OH	OH
MR (C21)	Desametasona	C=C	H	F	OH	CH ₃	OH
	Fludrocortisone	C-C	H	F	OH	OH	H

ANTAGONISTI

GR RU38486



MR Spironolattone

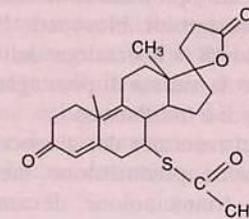
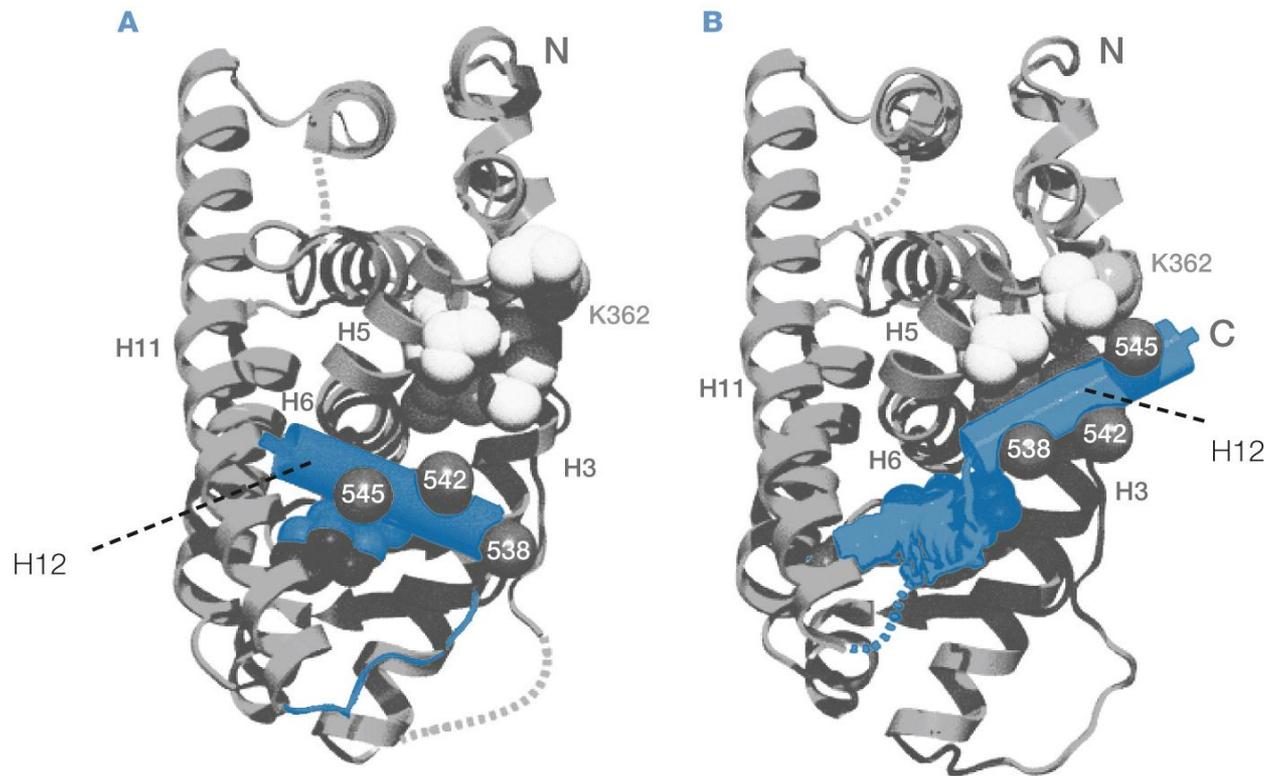


Fig. 20.5. Ligandi dei recettori dei glucocorticoidi (GR) e dei mineralcorticoidi (MR).

Agonisti e antagonisti



La posizione della H12, in presenza di un agonista, è un requisito indispensabile per l'attivazione della trascrizione e genera una superficie di interazione, AF-2, competente per l'interazione con i co-attivatori.

Il posizionamento della H12 indotto dall'antagonista raloxifene (**B**) coinvolge invece una rotazione della H12 verso la porzione N-terminale dell'LBD, che invece maschera AF-2, portando a esporre superfici di interazione con i co-repressori

Le risposte del recettore sono dipendenti dal ligando

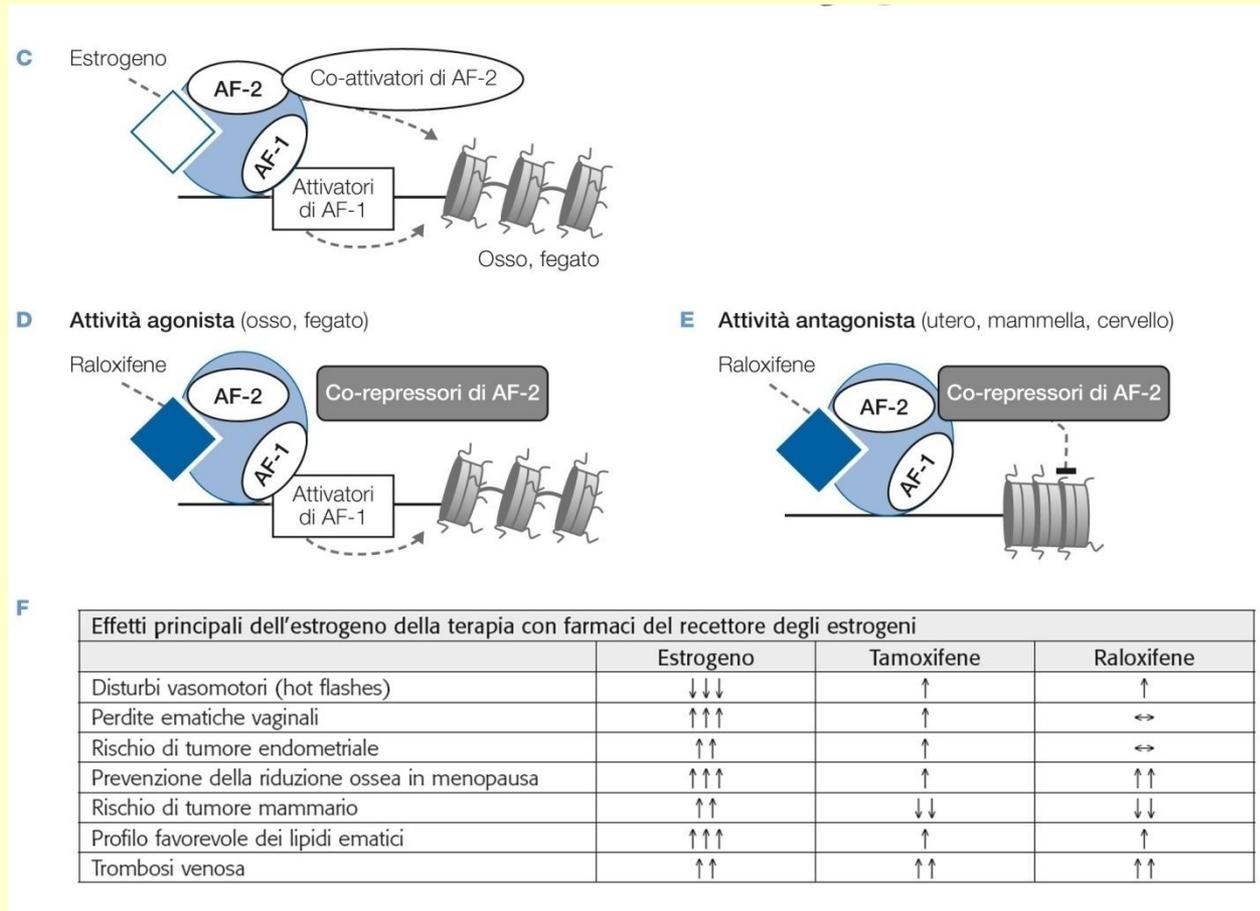
Agonisti e antagonisti

Coinvolgimento dei domini AF-1 e AF-2 nell'azione dell'estradiolo.

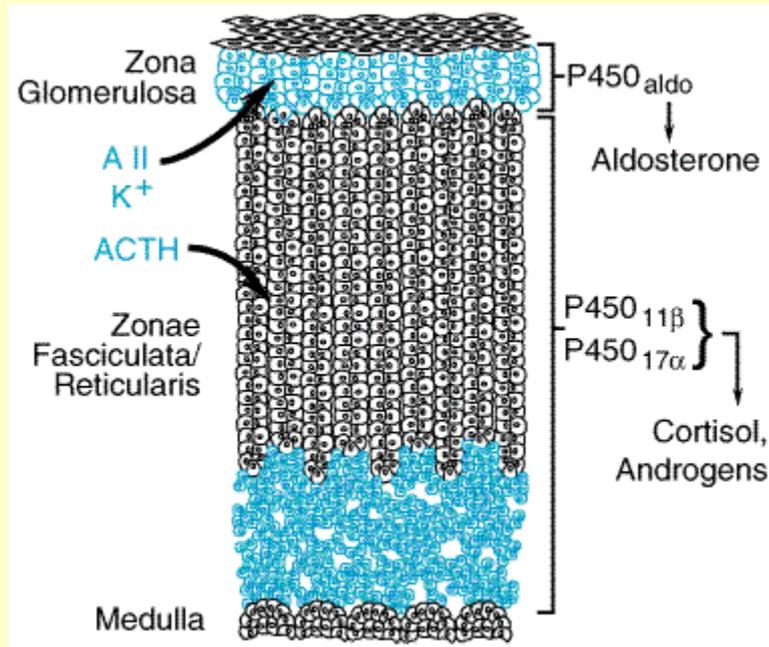
Attività agonista e antagonista del raloxifene nei diversi tessuti; la differente disponibilità di co-regolatori delle funzioni AF-1 e AF-2 è alla base dell'effetto selettivo, tessuto-specifico dei farmaci di ER.

Tamoxifene è antagonista su cell mammarie e agonista parziale su endometrio e osso

Raloxifene è **antagonista** in endometrio e **agonista** in osso

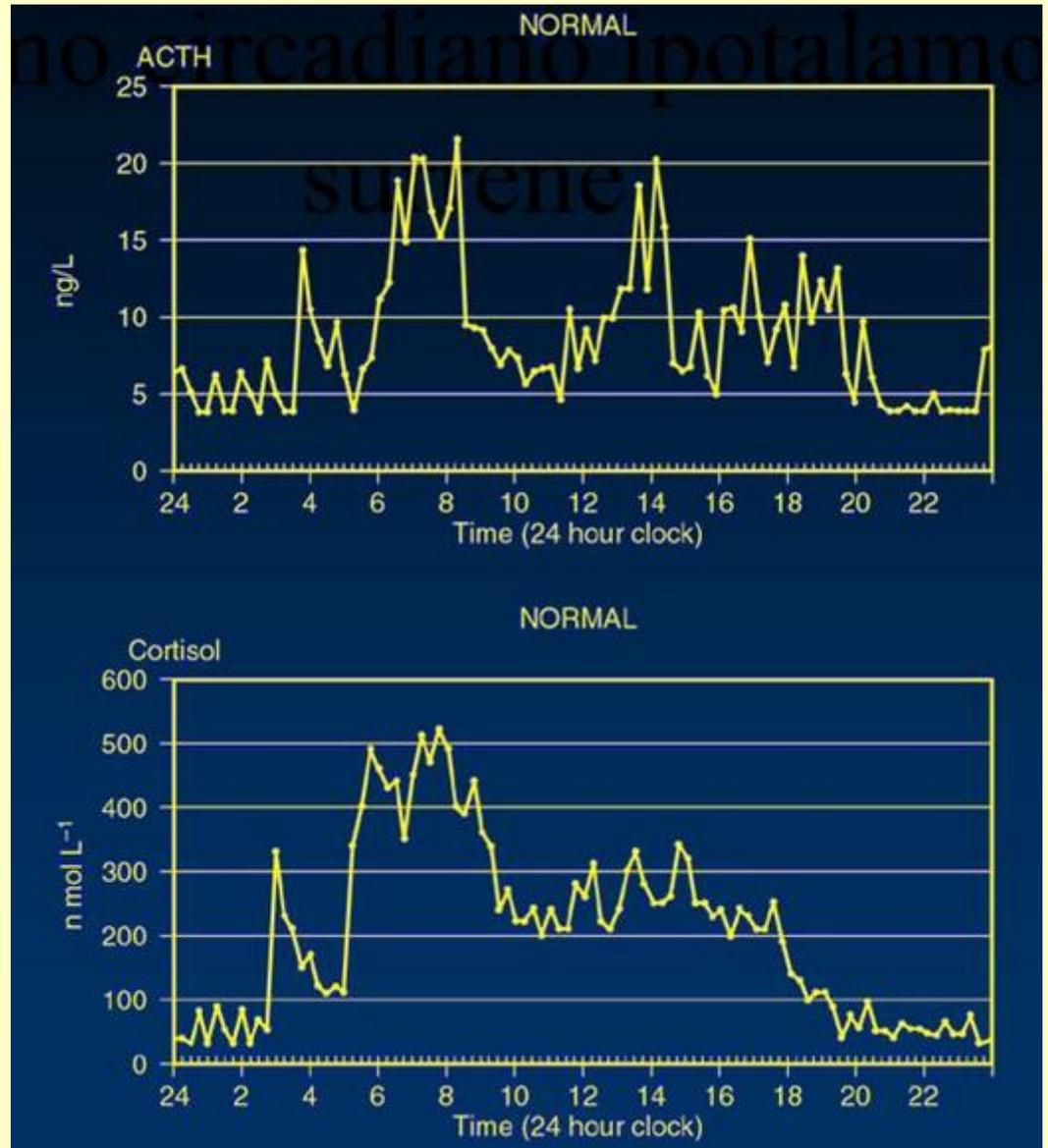


Ormoni glucocorticosteroidi

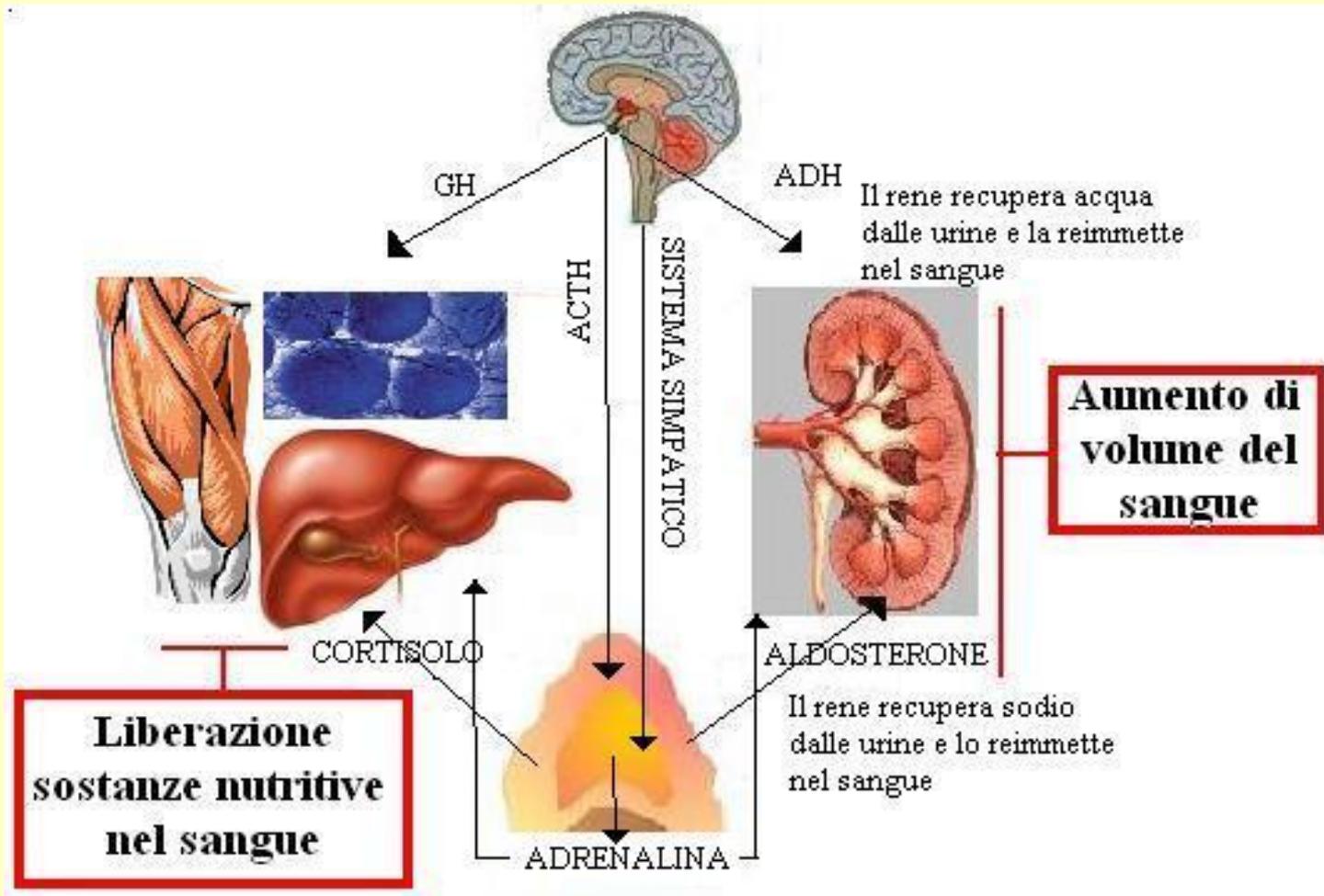


Origine

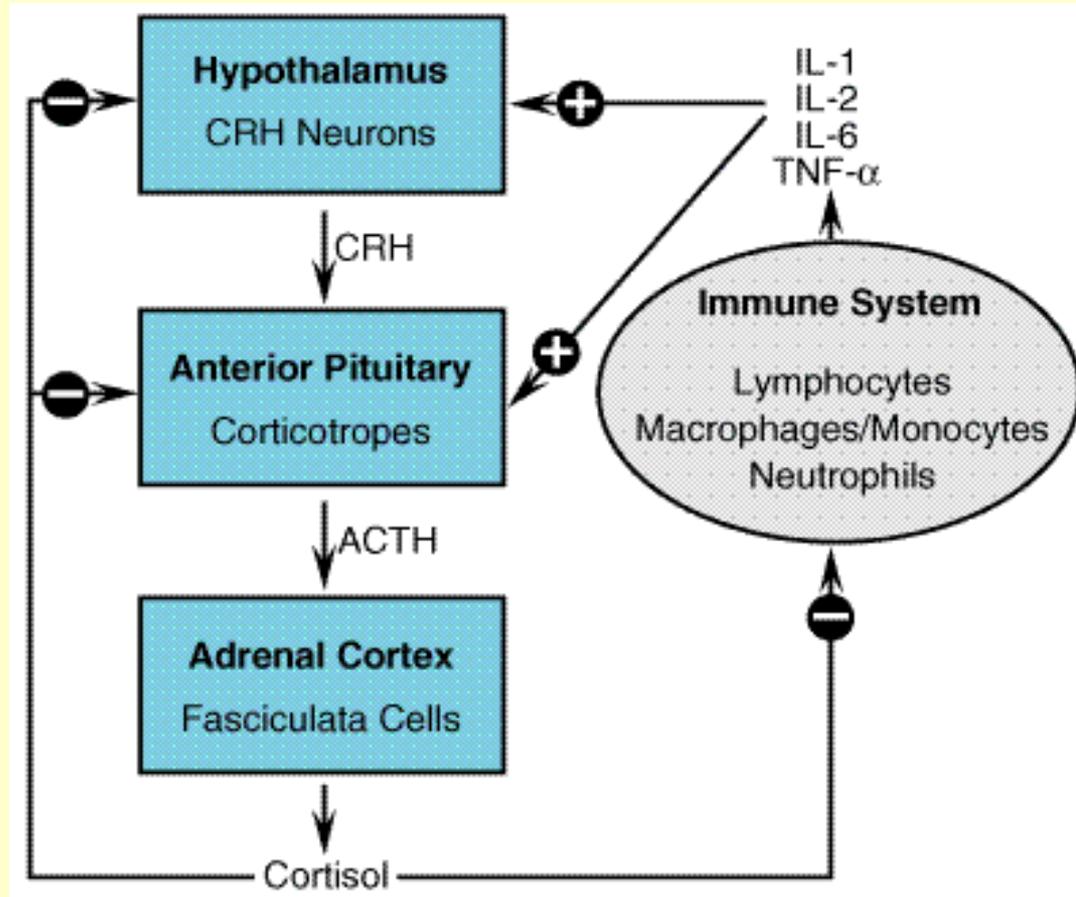
Ritmo circadiano di ACTH e Cortisolo



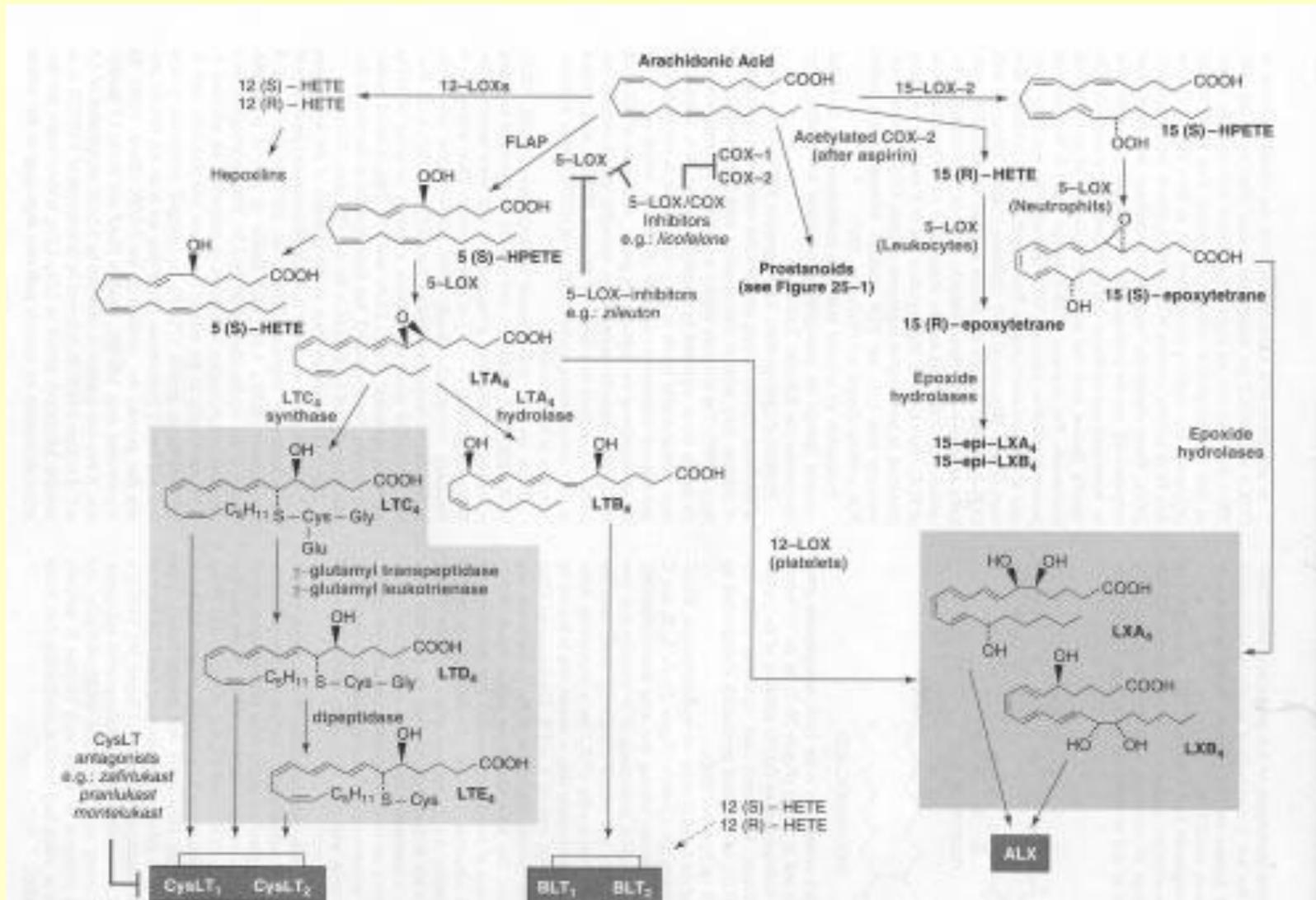
Glucocorticoidi e asse ipotalamo-ipofisi-surrene



Rapporti tra glucocorticoidi e sistema immunitario



Metabolismo acido arachidonico, autacoidi e infiammazione



Metabolismo acido arachidonico, autacoidi e infiammazione

Liberazione dell'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana

- 1) Nella maggior parte dei casi, stimoli fisiologici su recettori accoppiati a proteine G che attivano le fosfolipasi (A2, C e D)
- 2) In alcuni casi, stimoli fisiologici che attivano PLC o producono aumenti della $[Ca^{2+}]_i$ che possono attivare le fosfolipasi
- 3) Rilascio di acido arachidonico esterificato da LDL
- 4) Stimoli fisici come shear stress e ischemia

LE FOSFOLIPASI CHE LIBERANO ACIDO ARACHIDONICO

- FOSFOLIPASI A2

idrolizza legame esterico sn-2 della fosfatidilcolina e libera AA; bloccata da lipocortina-1; è la via maggioritaria in quasi tutti i tessuti

-FOSFOLIPASI C

forma inositolo e 1,2digliceride da cui origina AA per azione di di- e monogliceride lipasi; in piastrine attivate da trombina, >50% AA liberato via PLC

-FOSFOLIPASI D

inizia cascata di eventi a partire da fosfatidil etanolamina

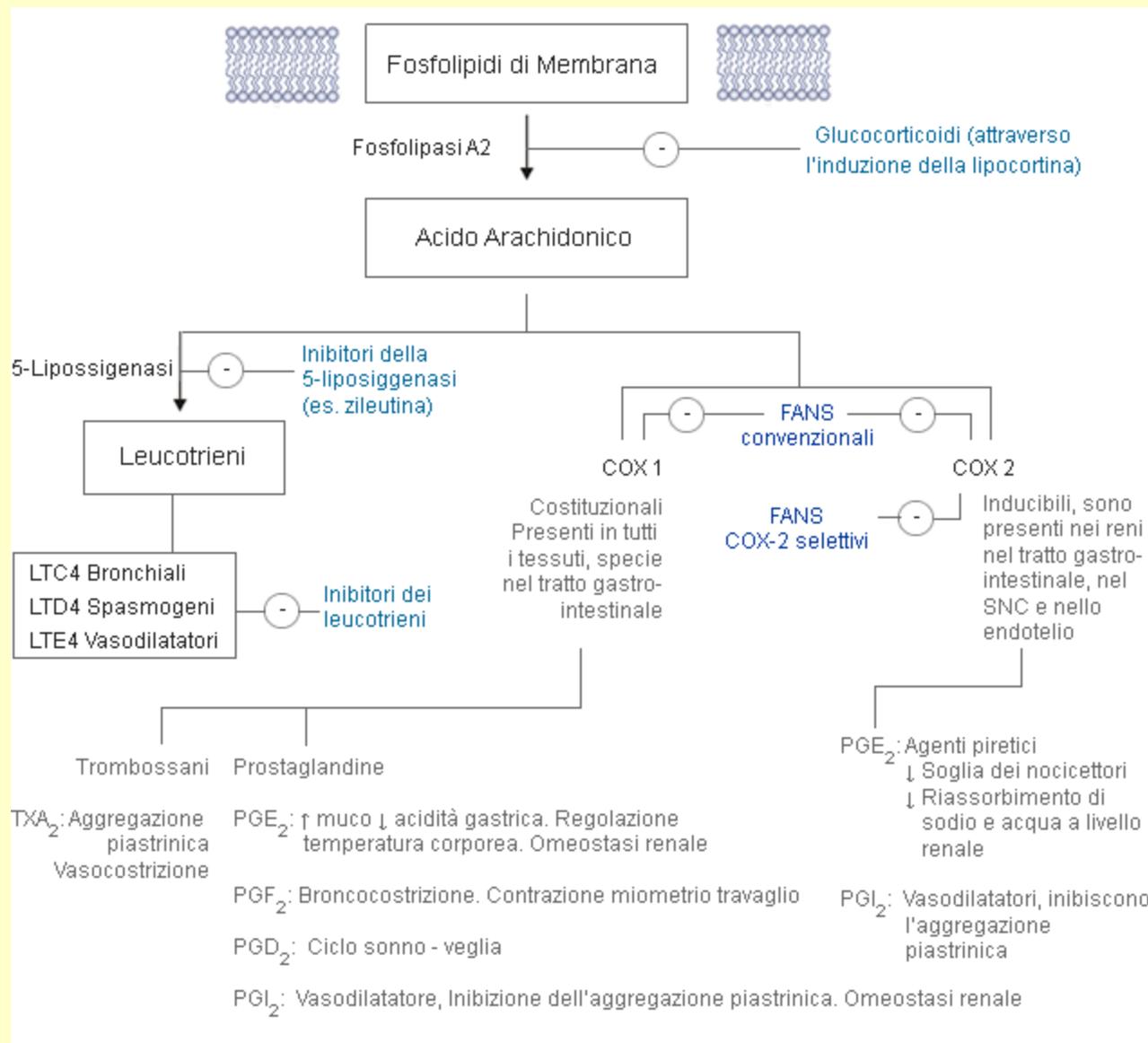
LE FOSFOLIPASI A2

Forma extracellulare di 14 kD: secreta da cellule infiammatorie stimolate da citochine; attiva sulla stessa cellula che l'ha secreta e su contigue

**IMPORTANTE PERCHE' TARGET MOLECOLARE DEL MECCANISMO ANTI-
INFIAMMATORIO DEI FARMACI ANTI-INFIAMMATORI STEROIDEI**
(glucocorticoidi via produzione di lipocortina-1)

Forma citoplasmatica di 85 kD: traslocata alla membrana da aumenti della $[Ca^{2+}]_i$; non inibita dalla lipocortina-1

Metabolismo acido arachidonico, autacoidi e infiammazione



Effetti antiinfiammatori dei glucocorticoidi

Tutti dipendenti da modulazione di espressione di proteine prodotte da geni bersaglio
Molti effetti anti-infiammatori sono riconducibili alla modulazione della sintesi di lipocortina-1 che inibisce l'attivazione di fosfolipasi A2 (PLA2)

Eventi dell'infiammazione inibiti dai corticosteroidi:

Iniziali: edema, vasodilatazione, chemotassi

Tardivi: proliferazione capillari, fibroblasti, deposizione collagene (effetti anticicatriziali)

Segnali infiammatori inibiti dai corticosteroidi

Metabolismo acido arachidonico (lipocortina)

Sintesi PAF (lipocortina)

Produzione TNF da macrofagi attivati

Produzione IL-1

Produzione pTA (inibizione chemotassi)

Effetti immunosoppressori dei glucocorticoidi

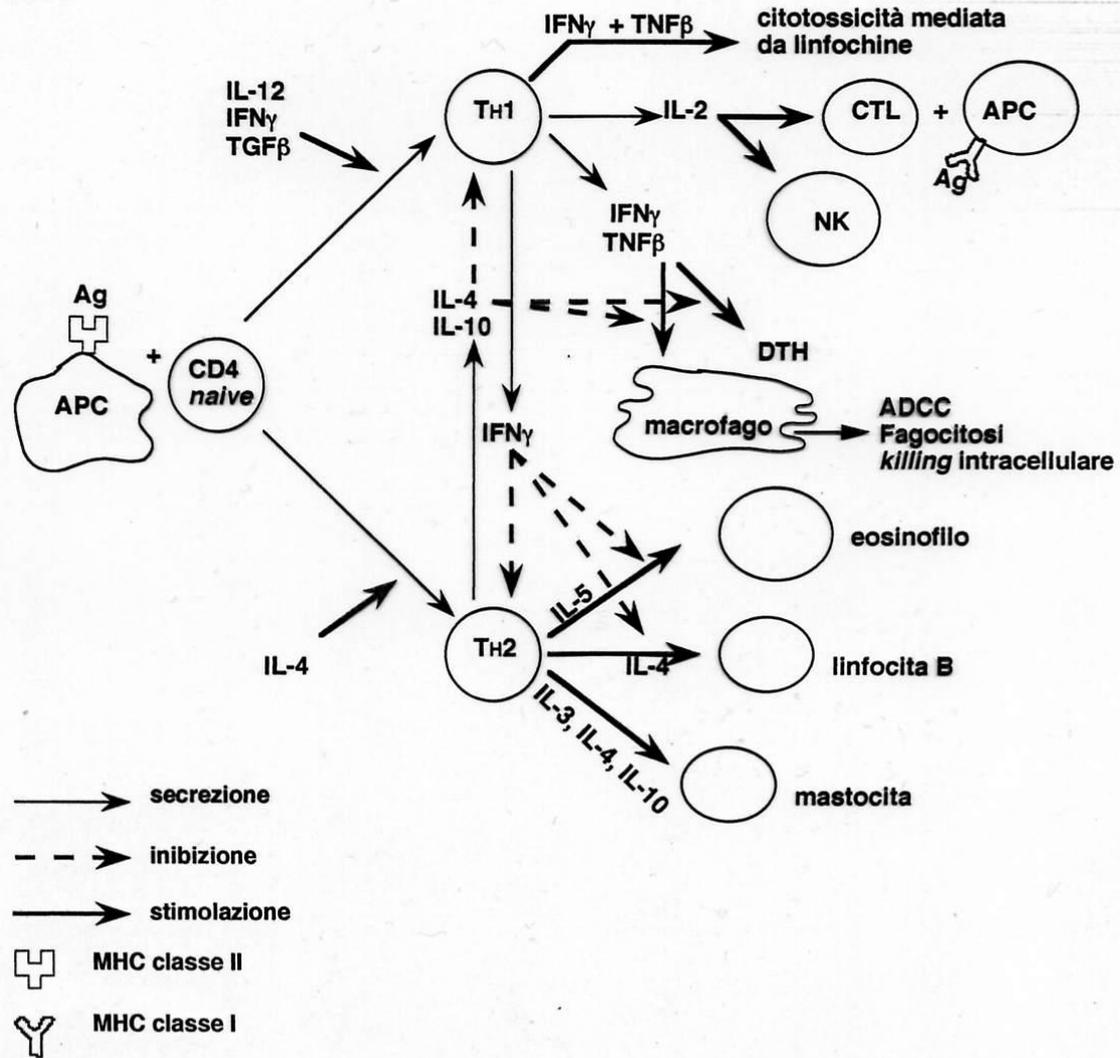
Inibizione produzione di citochine

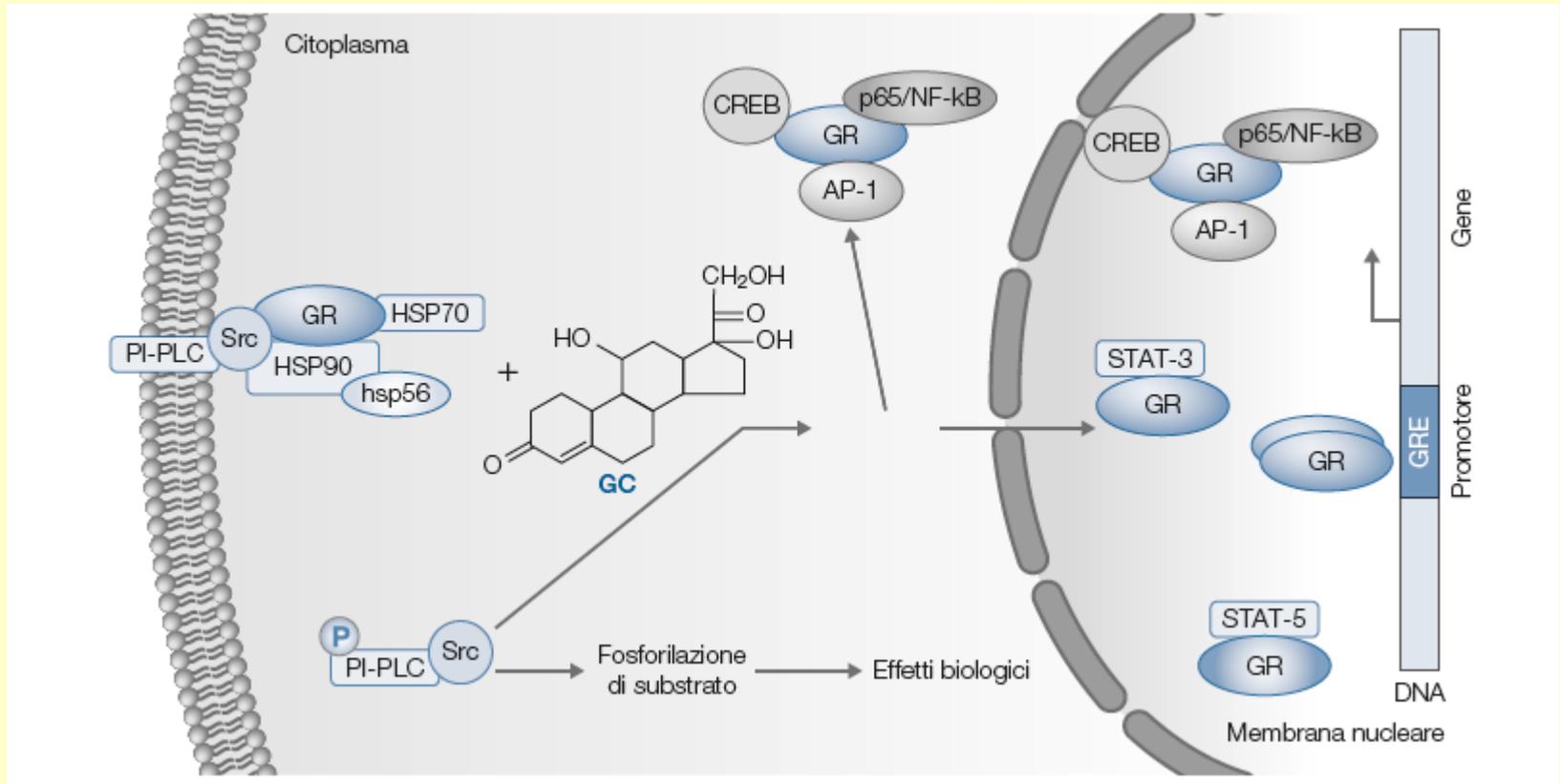
In particolare:

Inibizione produzione IL-2

Inibizione funzione macrofagica (MIF)

Inibizione processamento antigeni (da inibizione I κ B)





Modulazione espressione geni immunitari da GR

Diretta

Interazione negativa con AP-1, CREB, NF-kB

Interazione positiva con STAT-5

Induzione iNF-kB

Effetti glucocorticoidi

Metabolismo

- gluconeogenesi
- catabolismo proteico
- attivazione lipolisi
- riduzione consumo glucosio

Equilibrio idrosalino

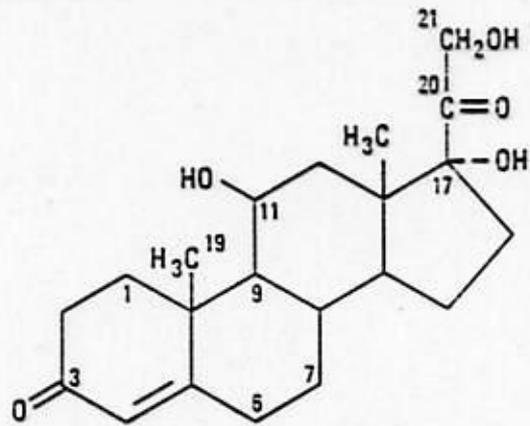
- Attività da aldosterone

Sistema cardio-vascolare

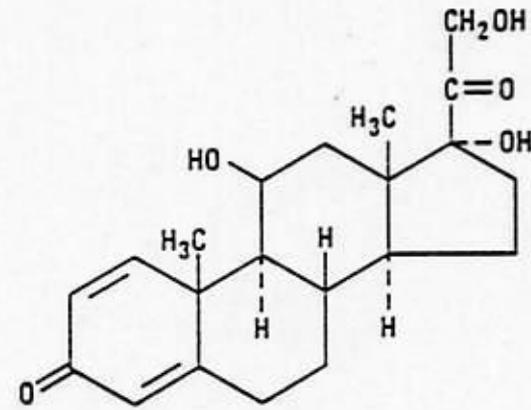
- effetti da ritenzione idrica legata ad attività mineralcorticoide (ma ipertensione è resistente a deplezione Na)
- aumento reattività cardiovascolare ad altri stimolanti (catecolamine, angiotensina II)

SNC

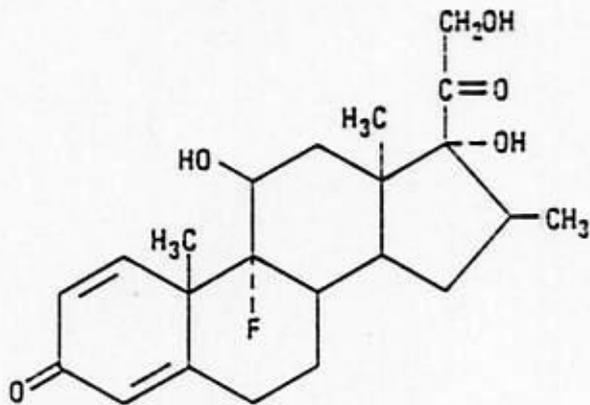
- Eccitazione, effetti su umore, comportamento



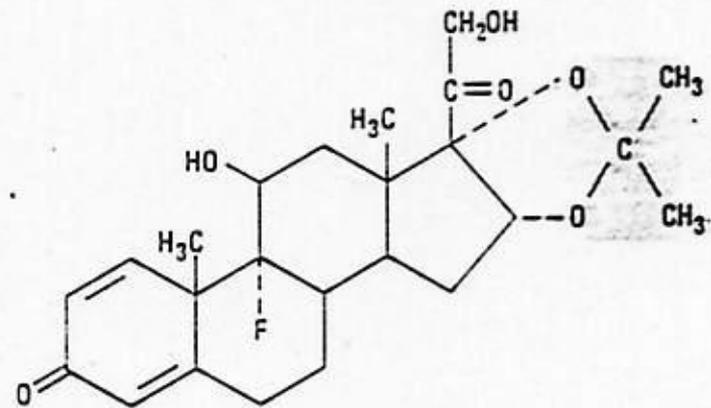
Hydrocortisone



Prednisolone



Betamethasone



Triamcinolone (acetone moiety shaded)

Figure 38–3. Chemical structures of several glucocorticoids. The acetonide-substituted derivatives (eg, triamcinolone acetonide) have increased surface activity and are useful in dermatology.

Glucocorticoidi e farmaci

Attivazione GR da ligando → attivazione e transrepressione (sottrazione)

Ricerca di farmaci puri o “agonisti dissociati” (Selective GR Agonists. SEGRA)

Per es:

attivazione glucosio-6-fosfatasi e altri geni diabetogeni: attivazione

Effetti immunosoppressivi e antiinfiammatori sono da transrepressione

Antagonista: mifepristone x tumore corticale (è anche antagonista PR →
induttore aborto I trimestre)

Differenze tra i vari farmaci corticosteroidi

proprietà farmacocinetiche

rapporto attività anti-infiammatoria/ritenzione idrica

potenza relativa

Table 38-1. Some commonly used natural and synthetic corticosteroids for general use.

Agent	Activity ¹			Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
	Anti-inflam-matory	Topical	Salt-Retaining		
Short- to medium-acting glucocorticoids					
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	1	20	Oral, injectable, topical.
Cortisone	0.8	0	0.8	25	Oral, injectable, topical.
Prednisone	4	0	0.3	5	Oral.
Prednisolone	5	4	0.3	5	Oral, injectable, topical.
Fluocortolone ²				5	Oral, topical.
Methylprednisolone	5	5	0	4	Oral, injectable, topical.
Meprednisone ²	5		0	4	Oral, injectable.
Intermediate-acting glucocorticoids					
Triamcinolone	5	5 ³	0	4	Oral, injectable, topical.
Paramethasone ²	10		0	2	Oral, injectable.
Fluprednisolone	15	7	0	1.5	Oral.
Long-acting glucocorticoids					
Betamethasone	25-40	10	0	0.6	Oral, injectable, topical.
Dexamethasone	30	10	0	0.75	Oral, injectable, topical.
Mineralocorticoids					
Fludrocortisone	10	10	250	2	Oral, injectable, topical.
Desoxycorticosterone acetate	0	0	20		Injectable, pellets.

¹Potency relative to hydrocortisone.

²Outside USA.

³Acetonide: Up to 100.

Principali utilizzo clinico dei corticosteroidi

Allergie e malattie autoimmuni

Stati infiammatori articolari

Tossicità da glucocorticoidi

Riproduce la sindrome di Cushing

Riconducibile ad attività immunosoppressiva, gluconeogenetica e mineralcorticoide

Segni manifesti:

- 1- Sensibilità ad infezioni
- 2- Ulcera gastrica
- 3- Diabete
- 4- Aumento catabolismo proteico
 - Miopatia (type II fiber atrophy)
 - Osteoporosi e facilità alle fratture
 - Atrofia cutanea
 - Cataratta
 - Inibizione della crescita
- 5- Alterazione asse ipofisi-surrne
- 6- Alterazione distribuzione grassi
- 7- Tricosi
- 8- Ritenzione idrica
- 9- Alterazioni comportamentali