



C. CHIAMULERA
Università degli Studi di Verona

Corso di
“Farmacologia”
Lezioni 2-3: Farmacodinamica

Capitolo 4 Conforti (Sorbona ed.)

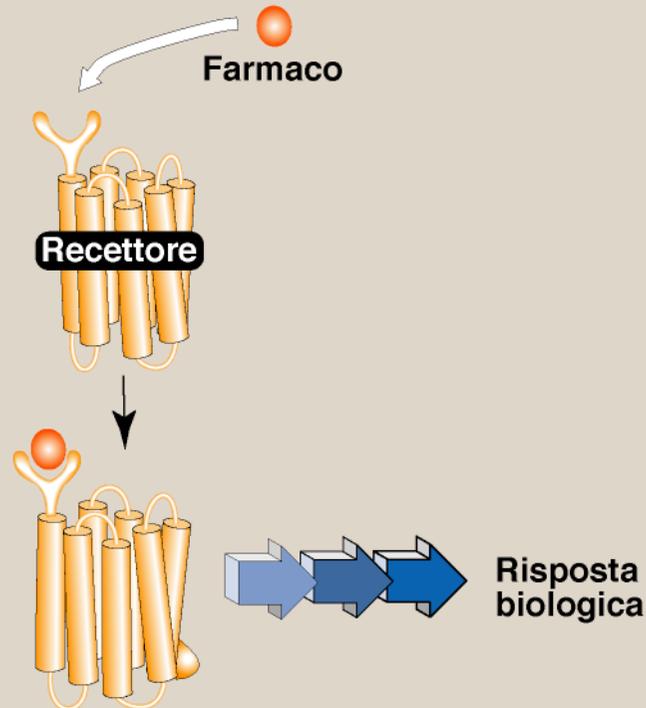
+ DIAPO DI LEZIONE

1

Il recettore non occupato non influenza i processi intracellulari.

**2**

Il recettore occupato subisce modifiche chimico-fisiche che portano all'interazione con le molecole cellulari che determinano la risposta biologica.



Farmacodinamica

- L'effetto di un farmaco è dovuto alla interazione tra esso e la struttura biologica – il recettore - la cui attivazione media l'effetto terapeutico
- Il farmaco mima una molecola naturale (endogena o esogena)
- Il recettore svolge una funzione fisiologica, ma può essere rilevante per mediare/contrastare una patologia
- Il principio di base della farmacodinamica è la formazione del complesso farmaco-recettore (F-R), fenomeno da cui deriva la comparsa della risposta desiderata

Quando un farmaco consiste di un principio attivo che non agisce in modo farmacologico

Quando la molecola principio attivo non agisce tramite l'interazione specifica con un recettore*, e quindi farmacologicamente, ma con meccanismi chimici, fisici o chimico fisici

Carbone attivo, avvelenamento per via orale

Azione adsorbente

Crema idratante, come emolliente, lenitivo

Idratazione

Mannitolo, uno zucchero

Effetto osmotico

Maalox, antiacido

Azione adsorbente

Bicarbonato, antiacido

Reazione alcalina

Interazioni farmaco-recettore

Sito di legame (R) specifico per un farmaco (X)

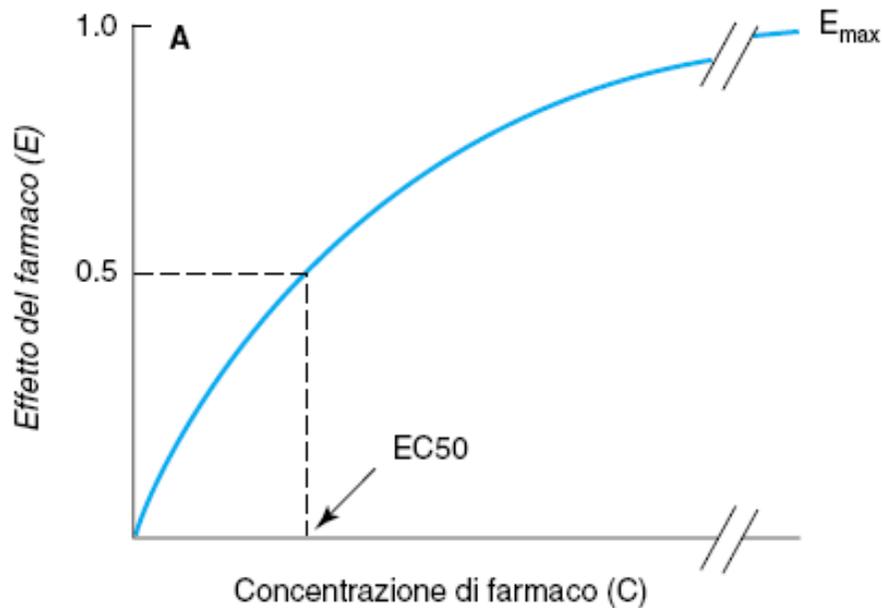


Tipo di legame chimico:

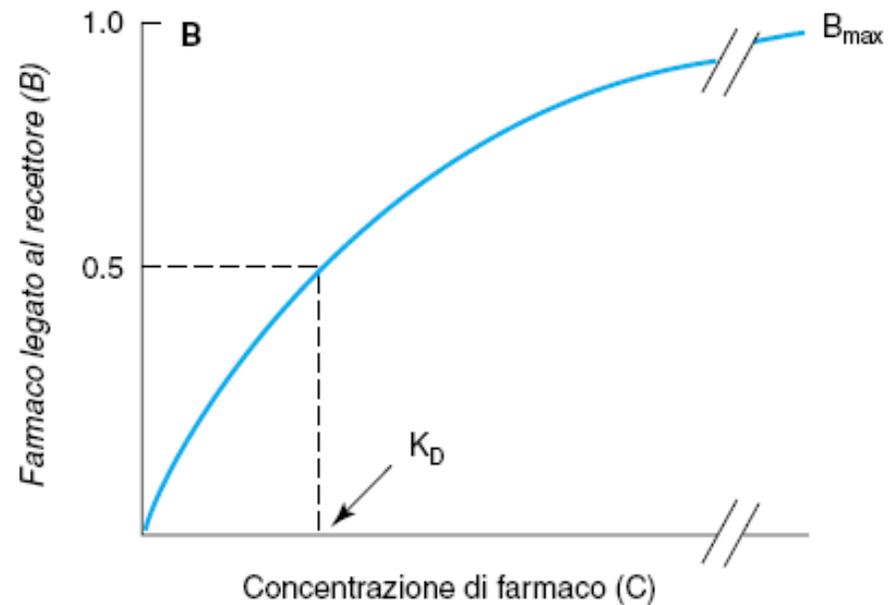
1. ponti idrogeno (atomi elettroneattrattori);
2. Van der Waals;
3. Interazioni idrofobiche.

Meno forti di legami covalenti; reversibili o irreversibili

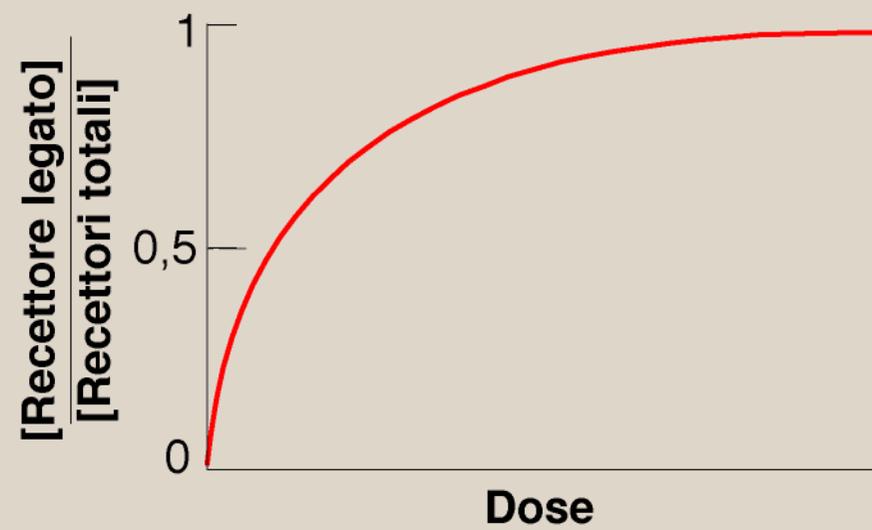
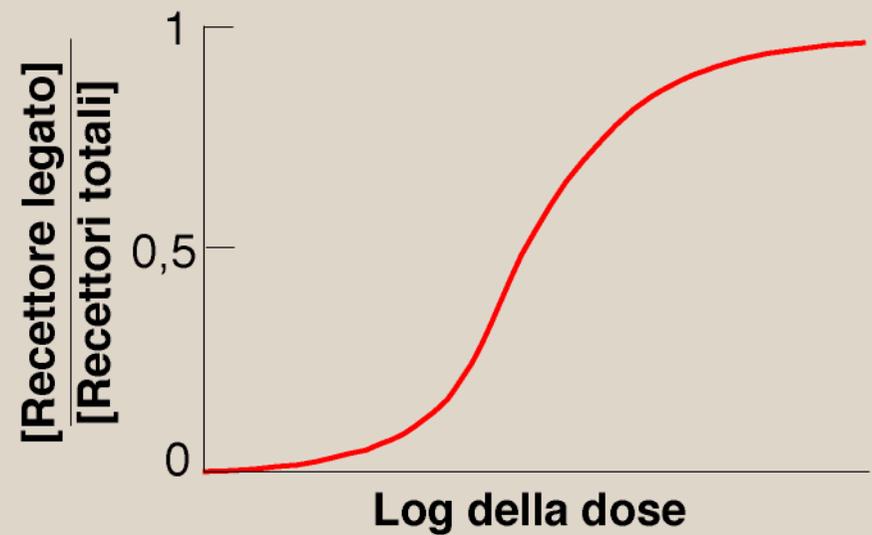
Relazione iperbolica concentrazione vs. effetto o legame



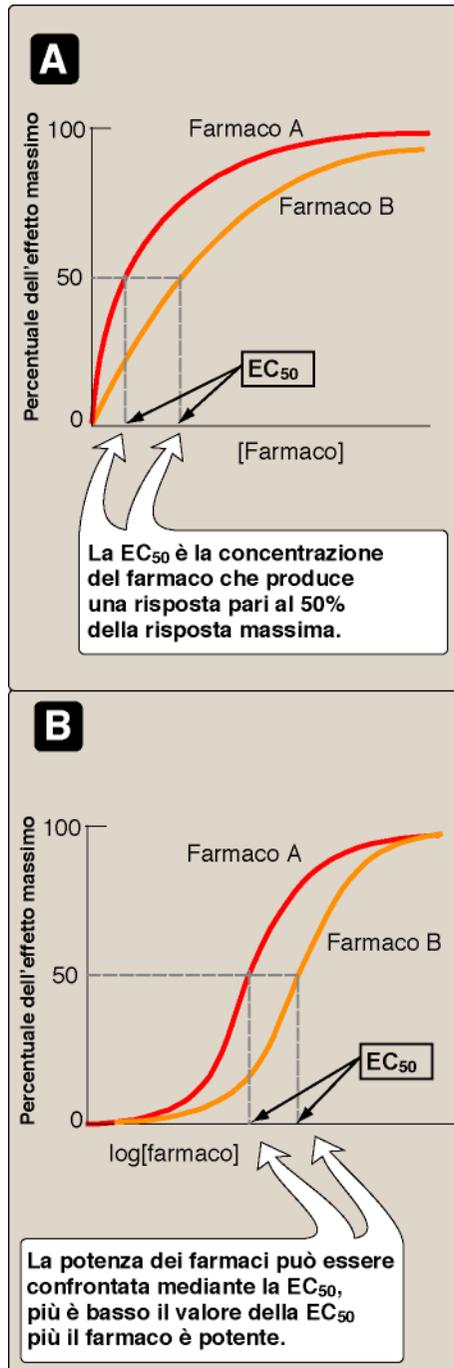
$$E = \frac{E_{max} \times C}{C + EC_{50}}$$



$$B = \frac{B_{max} \times C}{C + K_D}$$

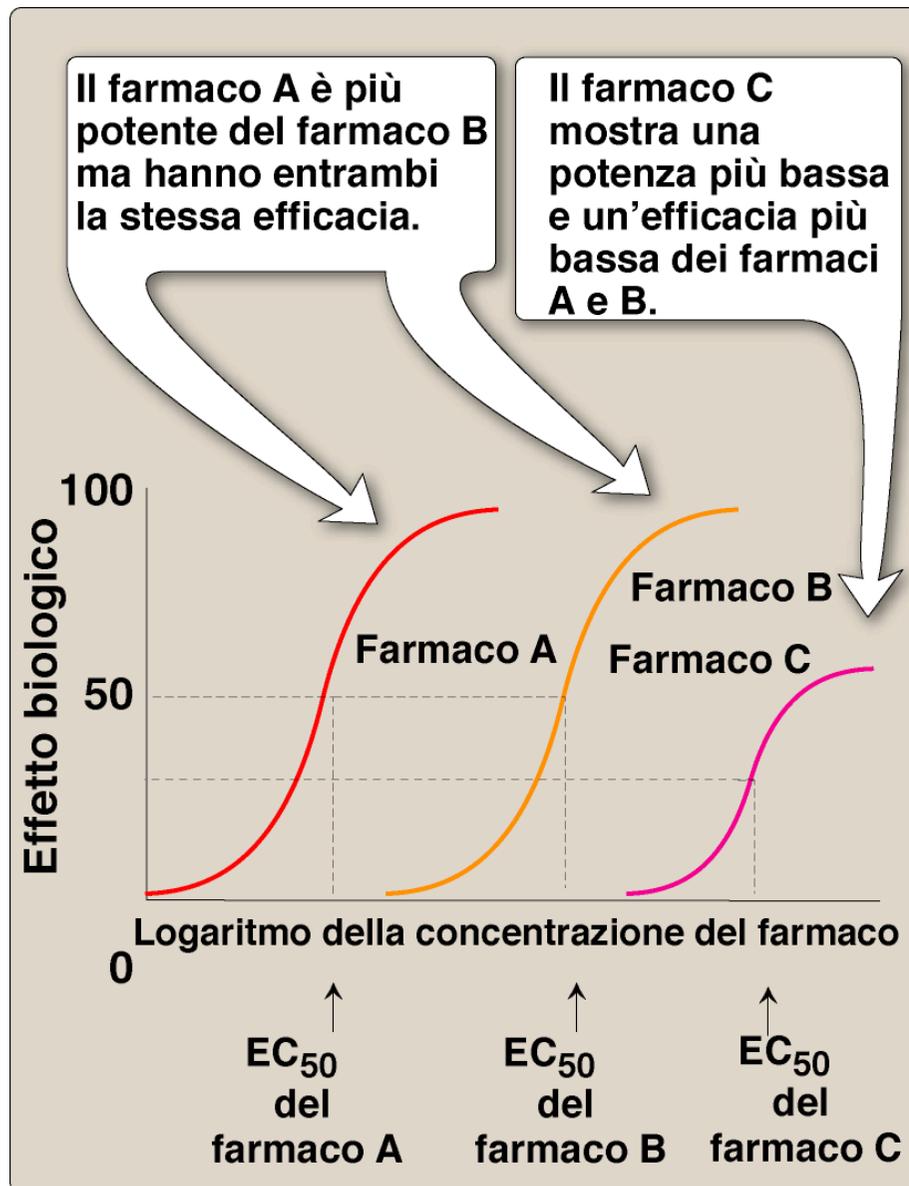
A**B**

Curva dose-risposta



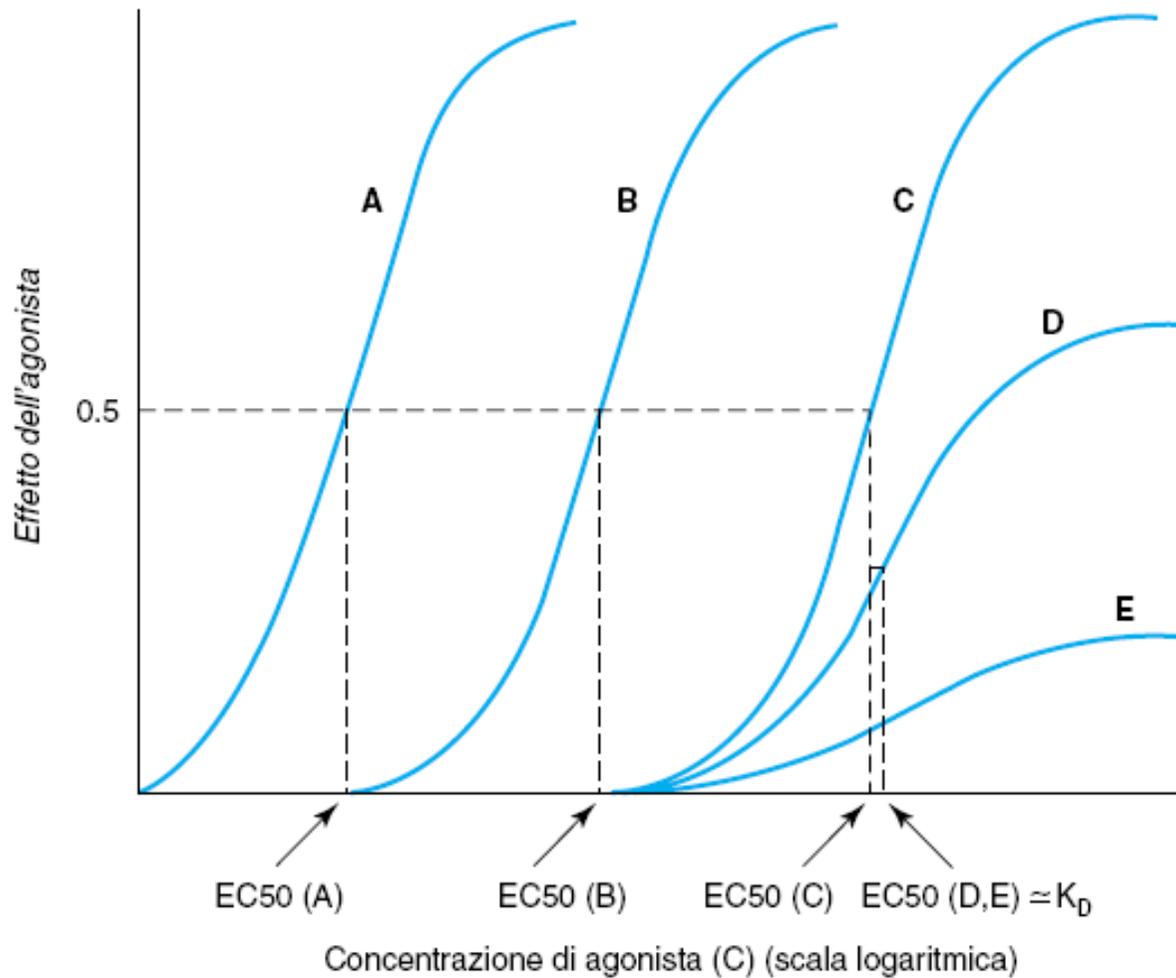
- L'interazione F-R si instaura tramite un legame biologico.
- Maggiore è l'affinità del farmaco per il recettore, maggiore è la probabilità della formazione del complesso F-R e della risposta
- La risposta è stimabile in quanto esiste una relazione diretta con la concentrazione del farmaco:
 - Curva dose-risposta
- Esiste anche la stessa relazione tra legame farmaco - recettore e risposta
- EC50: dose efficace nell'indurre una risposta che è il 50% della massima ottenibile

Efficacia e Potenza



- Efficacia: l'entità di effetto biologico
- Potenza: la quantità di farmaco per un determinato effetto (per es. 50%)
- Entrambi importanti:
 - Efficacia è necessaria per l'azione terapeutica
 - Potenza è raccomandata per garantire l'efficacia in un ampio numero di soggetti, limitare i rischi di tossicità, avere dosi e modalità di dosaggio *maneggevoli*

Efficacia e Potenza



Potenza

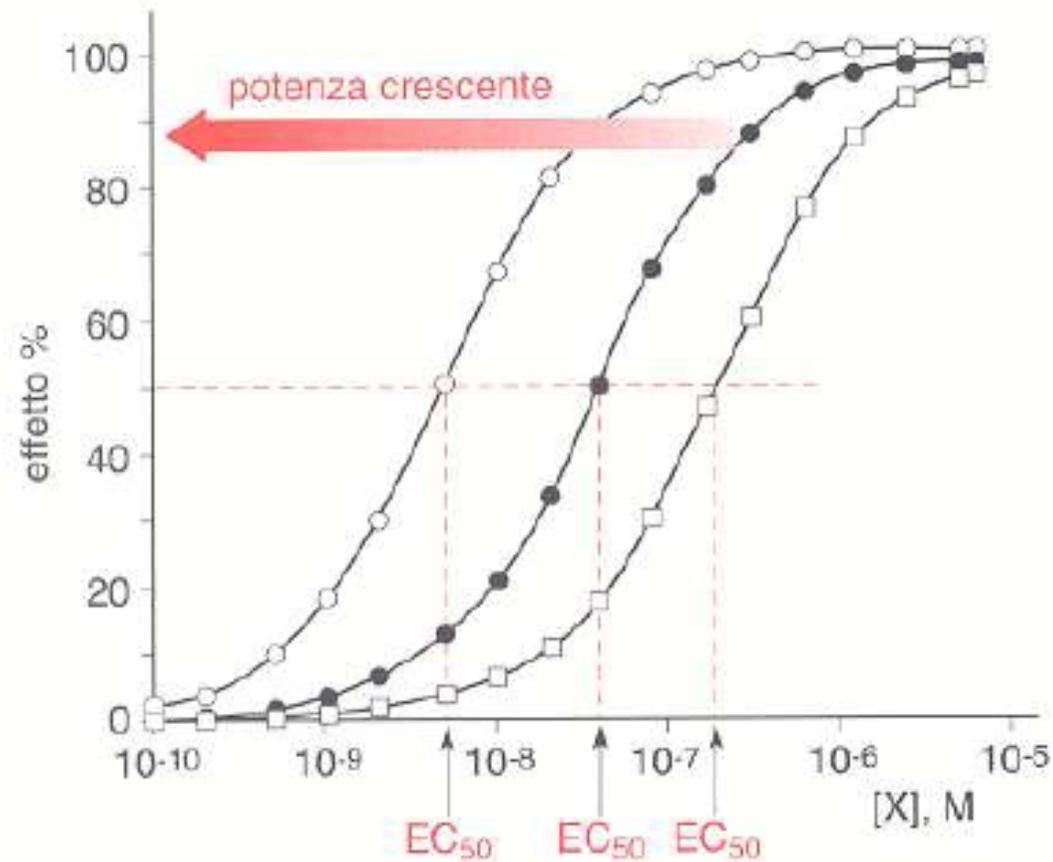
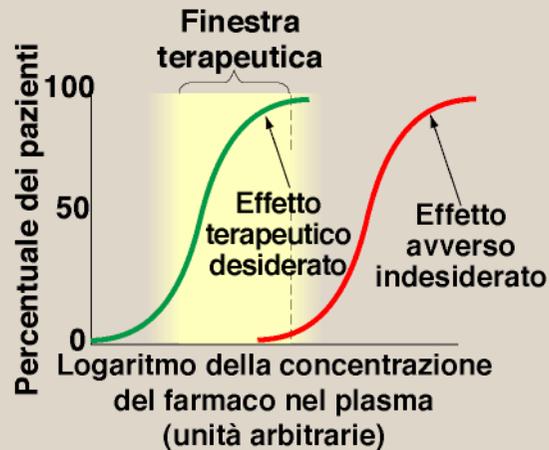


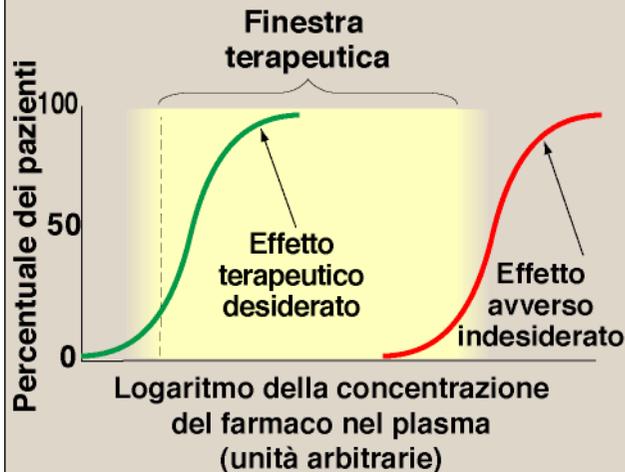
Fig. 4.7. Curve dose-risposta in scala semilogaritmica. Curve di farmaci con potenza diversa; un esempio di questo tipo potrebbe essere costituito dal rilassamento della muscolatura bronchiale da parte di farmaci β -adrenergici. EC_{50} = 5 nM (tondini vuoti), 40 nM (tondini pieni) e 200 nM (quadrati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

Finestra terapeutica

A Warfarin: basso indice terapeutico



B Penicillina: elevato indice terapeutico



- Efficacia e potenza sono riferiti anche ad altri effetti secondari del farmaco, talvolta indesiderati
- Si possono così 'costruire' delle curve dose-risposta secondaria, preferibilmente spostate più a destra, ovvero a concentrazioni maggiori:
 - Il farmaco induce l'effetto secondario a concentrazioni maggiori di quelle sufficienti per indurre l'effetto terapeutico: di quanto?

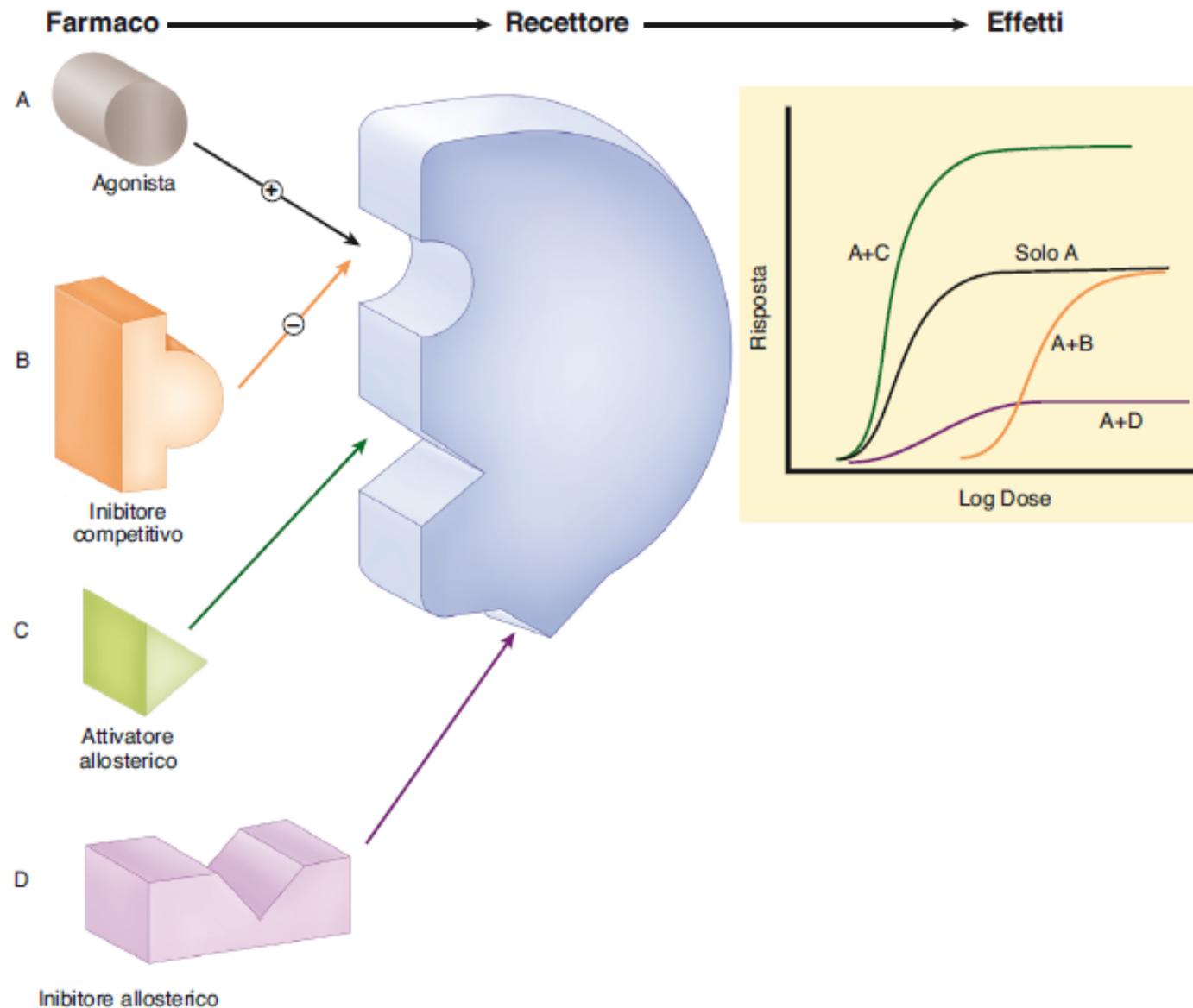


Figura 1-3. Farmaci che interagiscono in modo diverso con i recettori. Gli effetti risultanti da tale interazione sono esposti in diagramma nelle curve dose-risposta a destra. Farmaci che modificano la risposta ad agonisti (A) possono agire al sito di legame dell'agonista, competendo con l'agonista (inibitori competitivi, B) o possono agire a siti separati (allosterici), aumentando (C) o diminuendo (D) la risposta all'agonista. Gli attivatori allosterici (C) possono aumentare l'efficacia dell'agonista o la sua affinità di legame. La curva riportata riflette un aumento di efficacia; un aumento nell'affinità comporterebbe uno spostamento a sinistra della curva.

Qual è la relazione tra le interazioni XR e la risposta?

- **ANTAGONISTI**

“sormontabile” (la inibizione indotta si può revertire aumentando la conc di agonista, ottenendo lo stesso effetto; antagonista reversibile)

COMPETITIVO

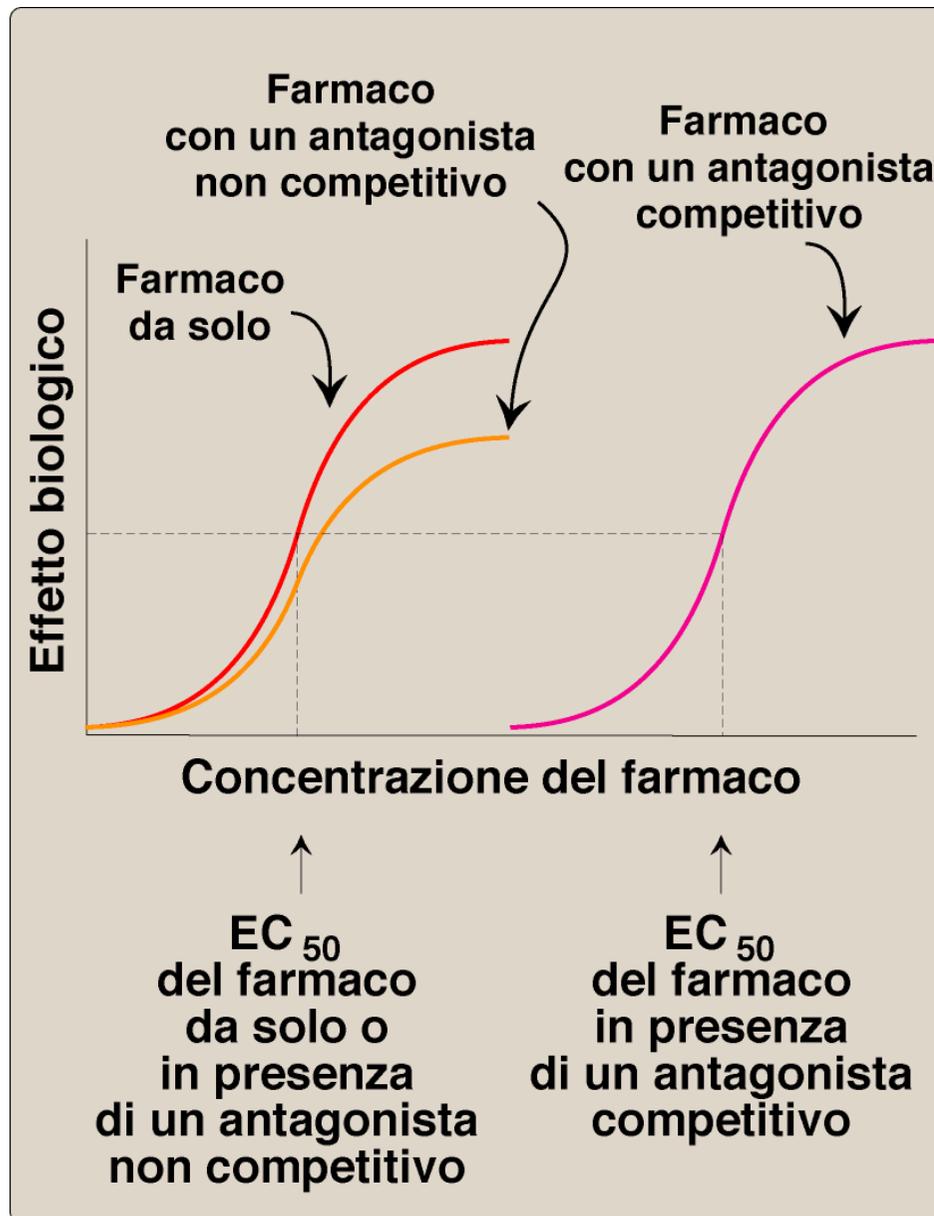
“insormontabile” (la inibizione indotta non può essere revertita nemmeno in presenza di conc elevate di agonista; antagonista irreversibile) Può legarsi allo stesso sito (competitivo irreversibile) o a siti diversi dello stesso recettore (antagonista allosterico non competitivo)

NON COMPETITIVO

L'effetto di un antagonista recettoriale dipende dalla sua affinità e potenza

DR = dose ratio, rapporto di dosi per definire la potenza dell'antagonista

Antagonismo



- Antagonismo: legame al recettore senza indurne l'attivazione
 - Blocco dell'attività fisiologica del recettore, per es. con un chemioterapico
- Antagonismo non-competitivo: il blocco non è sormontabile da agonisti
- Antagonismo competitivo: agonista può spiazzare l'antagonista dal recettore
 - Un altro farmaco, per es. un antidoto
 - La molecola endogena, per es. un ormone

Antagonismo

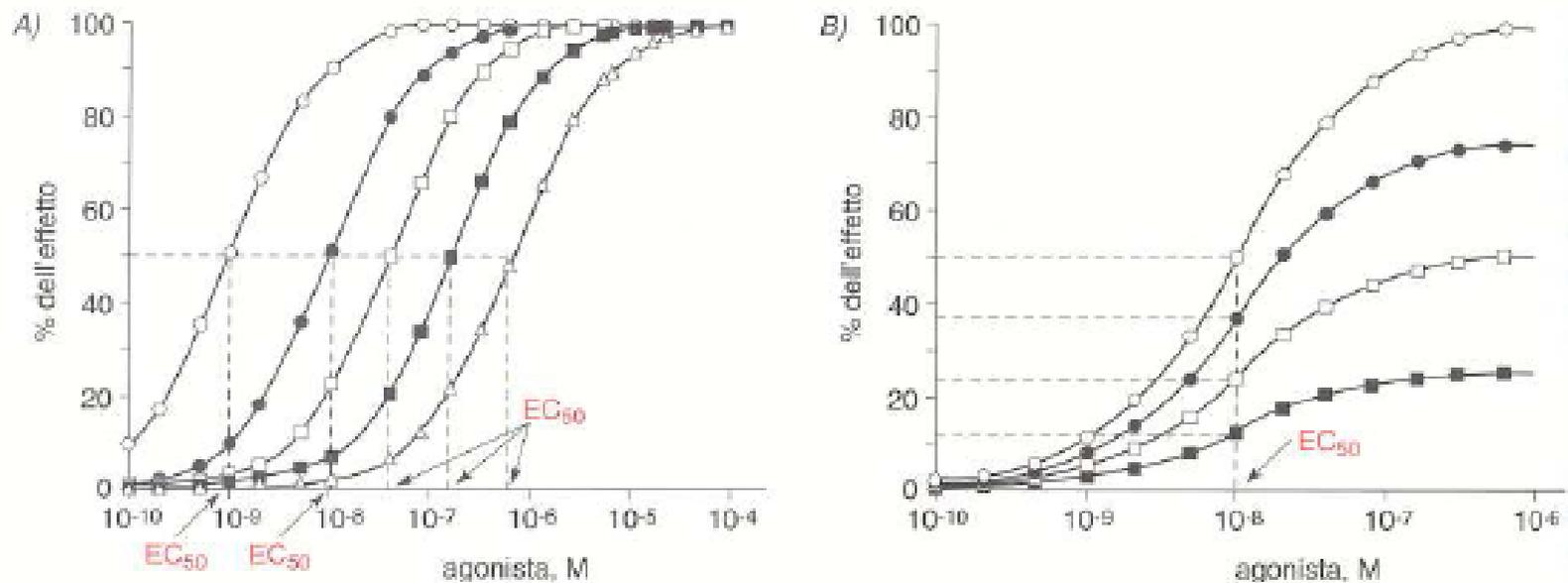
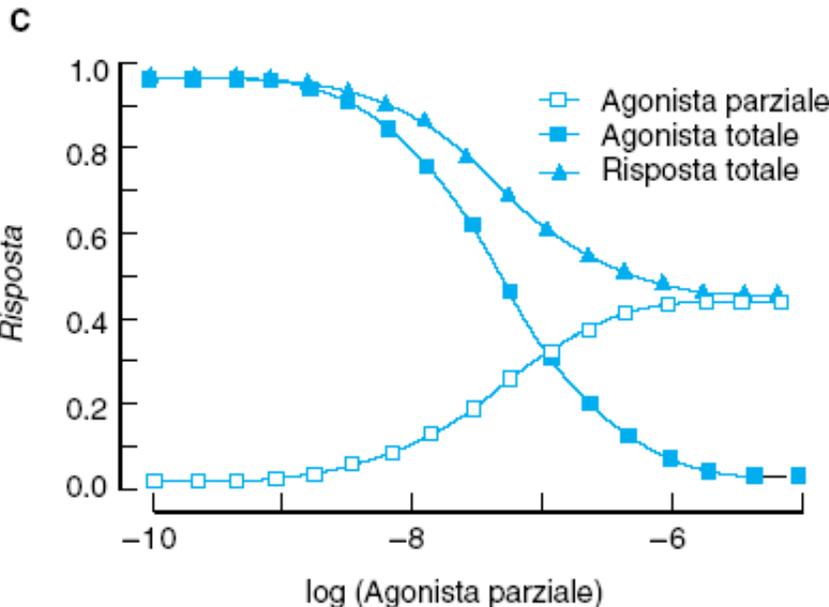
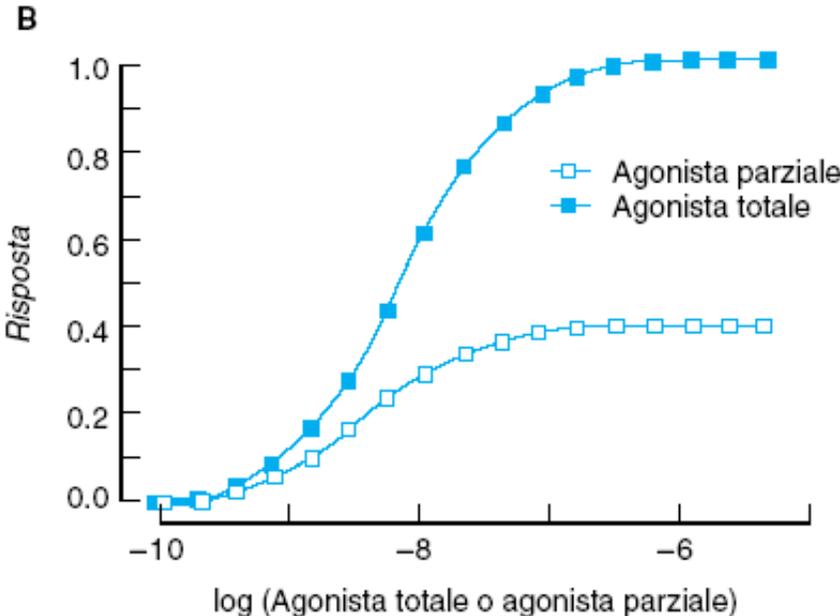
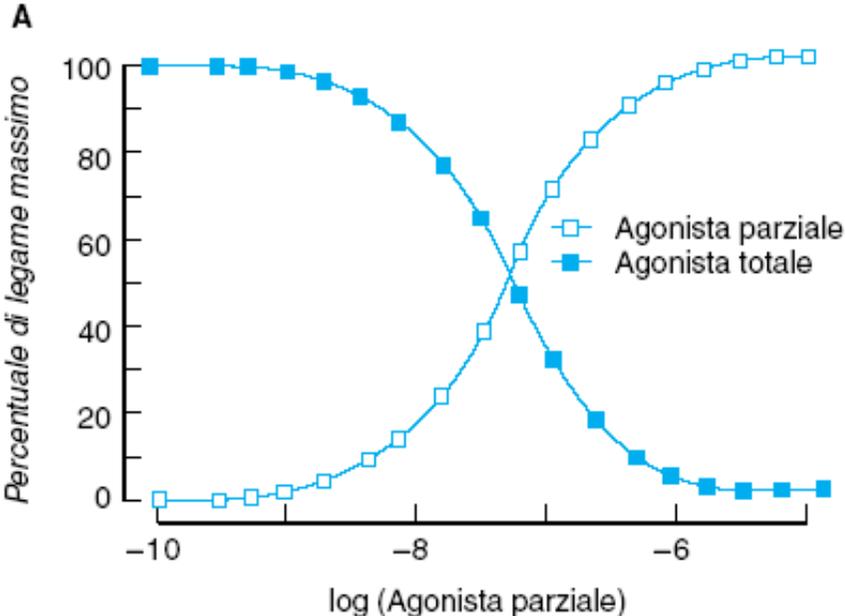


Fig. 4.11. Modificazione della curva dose-risposta di un agonista (es., acetilcolina) in presenza di concentrazioni crescenti di un antagonista sormontabile (es., atropina, in A) o insormontabile (es., gallamina, in B). I parametri utilizzati sono i seguenti: in A), $K_A = 1$ nM costante di dissociazione dell'agonista; $K_B = 0,1$ nM costante di dissociazione dell'antagonista; concentrazioni dell'antagonista: 0 (tondini vuoti), 1 (tondini pieni), 4 (quadrati vuoti), 16 (quadrati pieni) e 64 (triangoli) nM. In B), $K_A = 10$ nM, concentrazioni dell'antagonista tali da inattivare rispettivamente 0 (tondini vuoti), 25 (tondini pieni), 50 (quadrati vuoti) e 75 (quadrati pieni) % dei recettori presenti.

Agonismo parziale



Recettori

- Proteine a struttura complessa
- Interazione 'chiave – serratura' con il neurotrasmettitore
- Azione agonista ed antagonista

- Recettori con diversità di:
 - Localizzazione cellulare
 - Distribuzione anatomica
 - Struttura
 - Equilibrio di attivazione
 - Numero

Diffusione dei farmaci

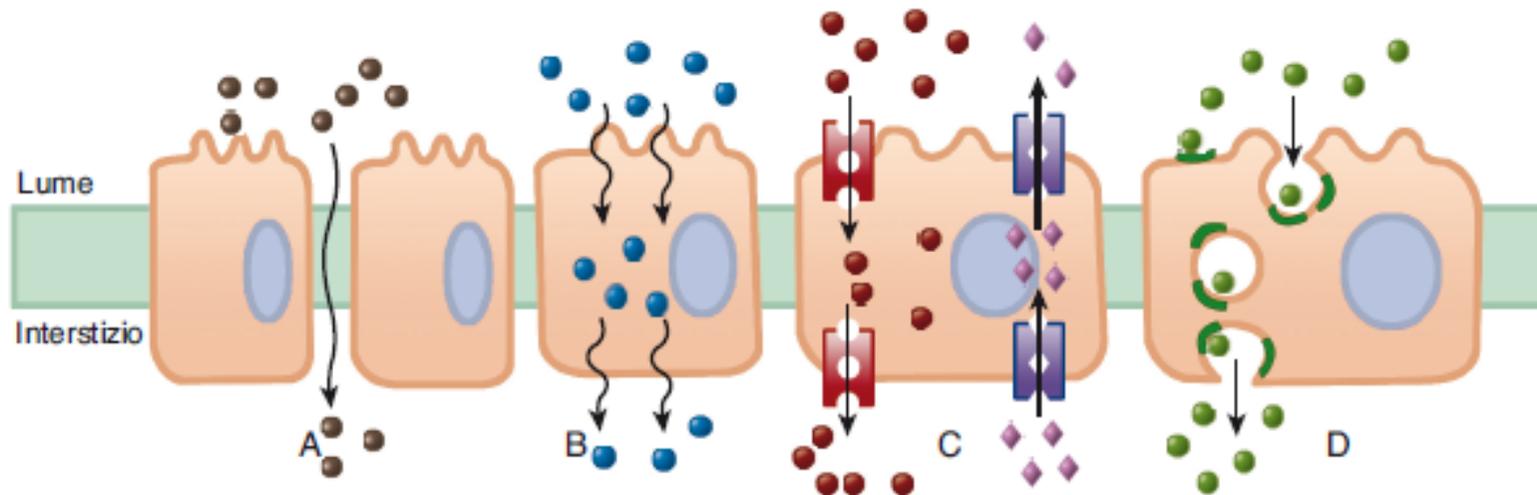


Figura 1-5. Meccanismi di permeazione dei farmaci. I farmaci possono diffondere passivamente attraverso i canali acquosi presenti nelle giunzioni intercellulari (ad es. giunzioni strette, A) o attraverso membrane lipidiche cellulari (B). Farmaci con caratteristiche appropriate possono essere veicolati da trasportatori nelle cellule o fuori (C). Farmaci molto poco permeabili possono anche legarsi a recettori della superficie cellulare (siti di legame marcati verde), essere intrappolati dalle membrane cellulari (endocitosi) e poi rilasciati nell'interno della cellula o espulsi dalla cellula negli spazi intercellulari (esocitosi, freccia in basso, D) tramite vescicole aderenti a membrane.

Tipi di recettori

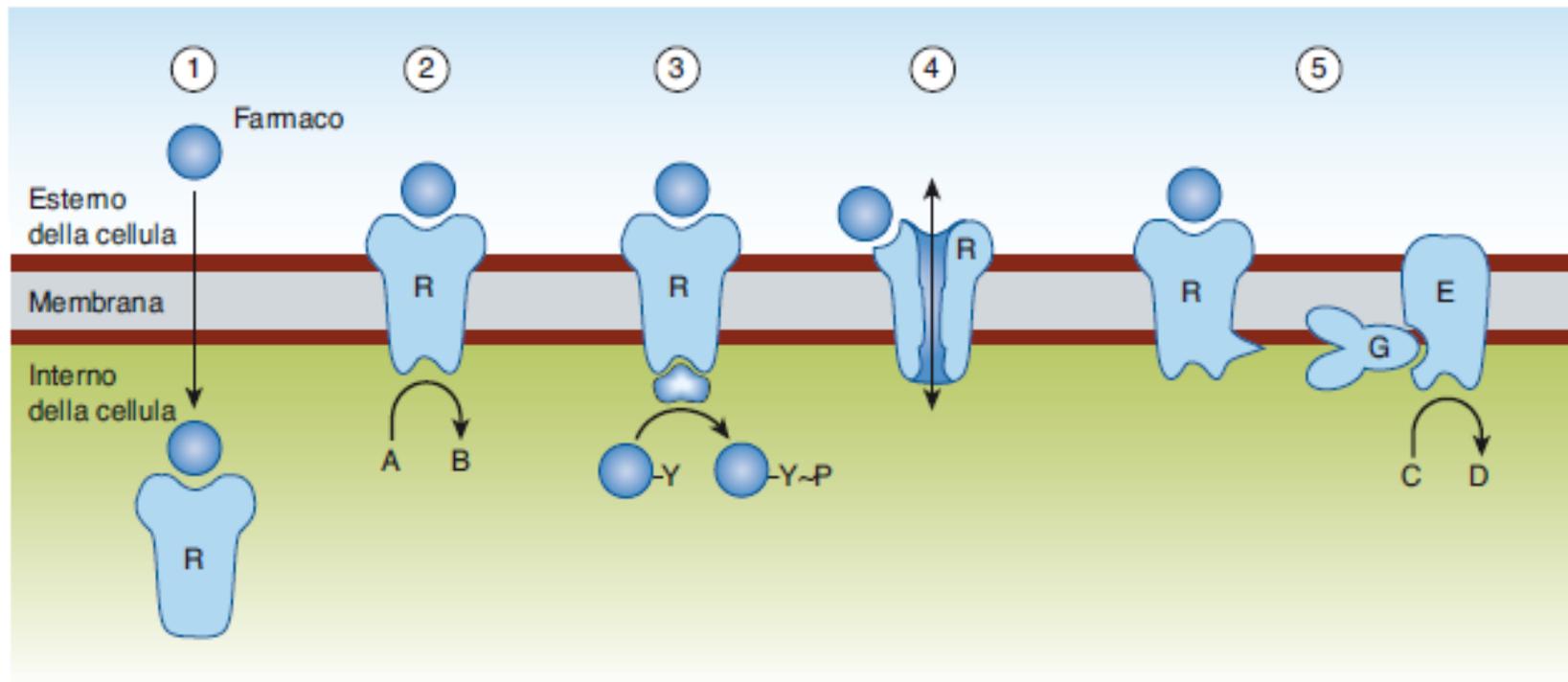
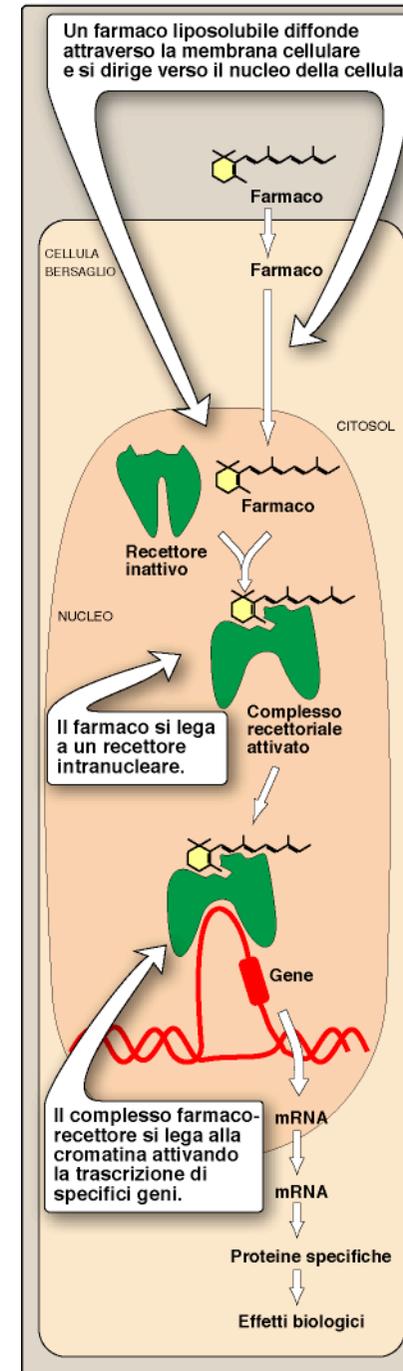


Figura 2-5. Meccanismi noti di trasduzione attraverso la membrana. 1: Un segnale chimico liposolubile attraversa la membrana plasmatica ed agisce su una sostanza recettiva intracellulare (che può essere un enzima o una sostanza regolatrice della trascrizione genica); 2: il segnale si lega al dominio extracellulare di una proteina transmembrana attivando enzimaticamente il suo dominio citoplasmatico; 3: il segnale si lega al dominio extracellulare di un recettore transmembrana legato a sua volta ad una proteinchinas a tirosina così attivata; 4: il segnale si lega ad un canale ionico e ne regola direttamente l'apertura; 5: il segnale si lega ad un recettore extracellulare associato ad un enzima effettore mediante una proteina G. (A, C, substrati; B, D, prodotti; R, recettore; G, proteina G; E, effettore [enzima o canale ionico]; Y, tirosina; P, fosfato.)

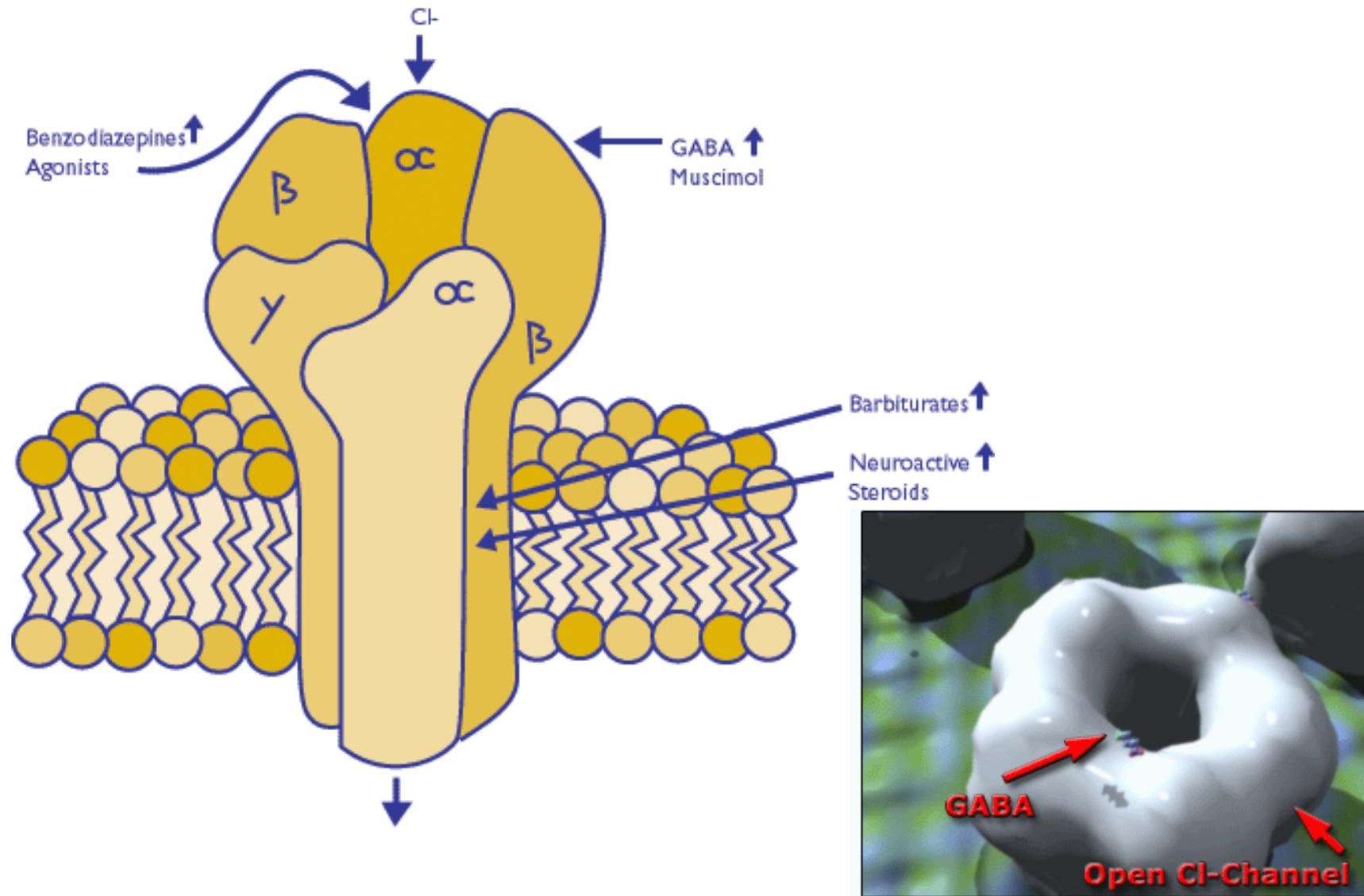
1. Recettori intracellulari

❖ Trasducono il segnale portato da ormoni e da altri mediatori **lipofilici** (ormoni steroidei e tiroidei, acido retinoico, vitamina D, ecc)

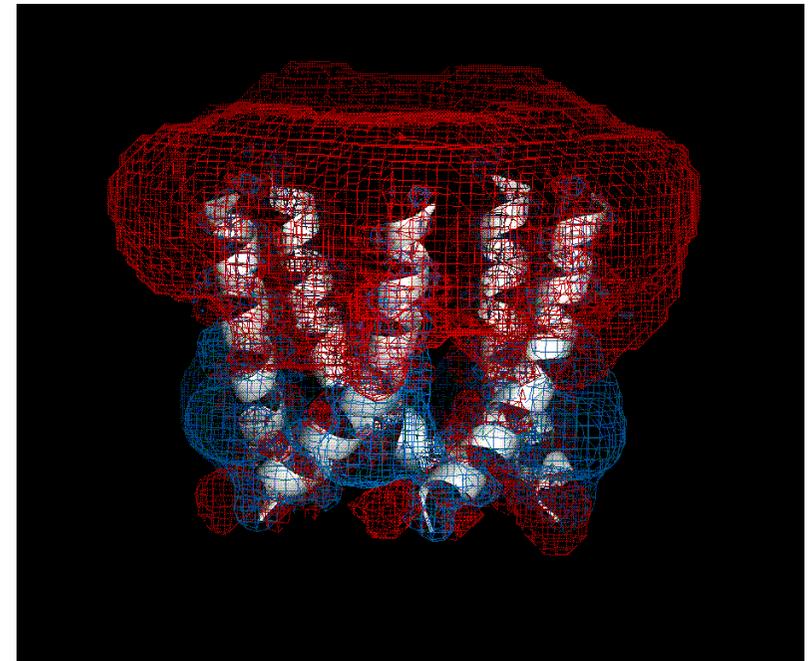
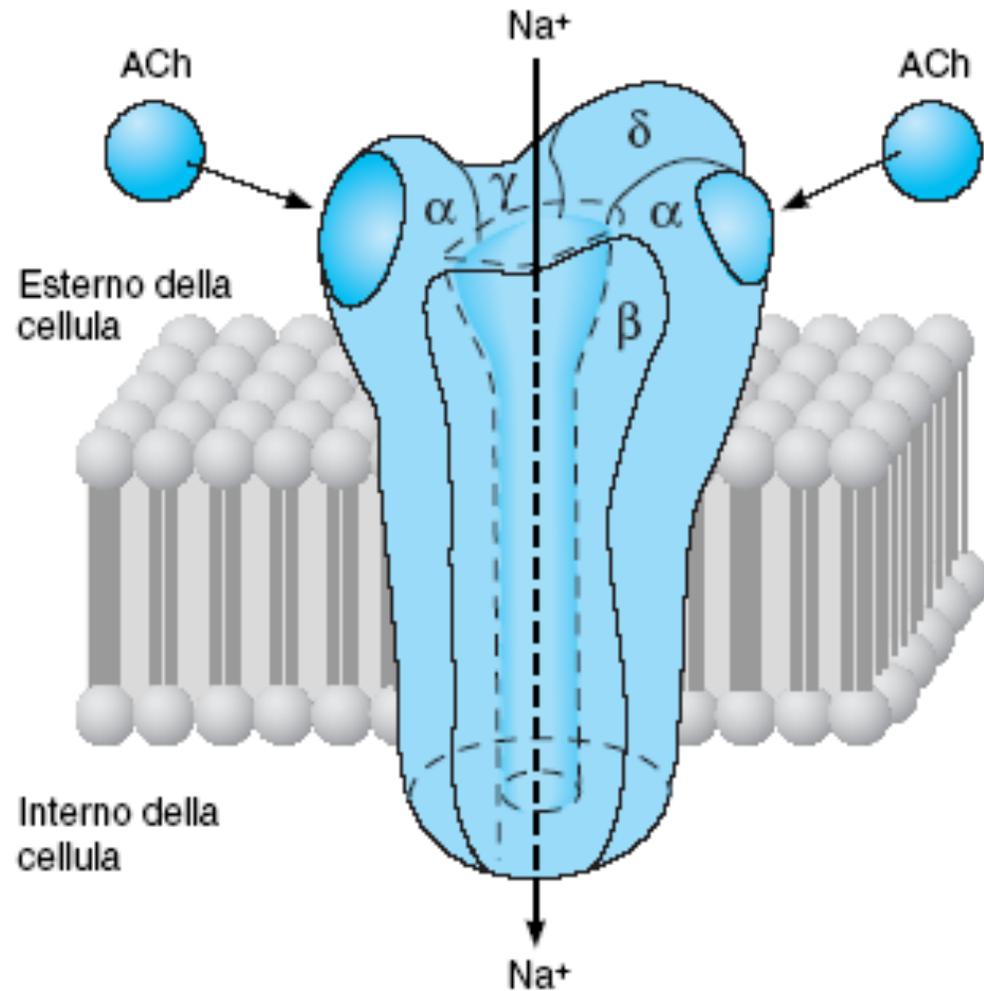
❖ Interagiscono con il genoma, modificando l'espressione genica e quindi la composizione proteica della cellula



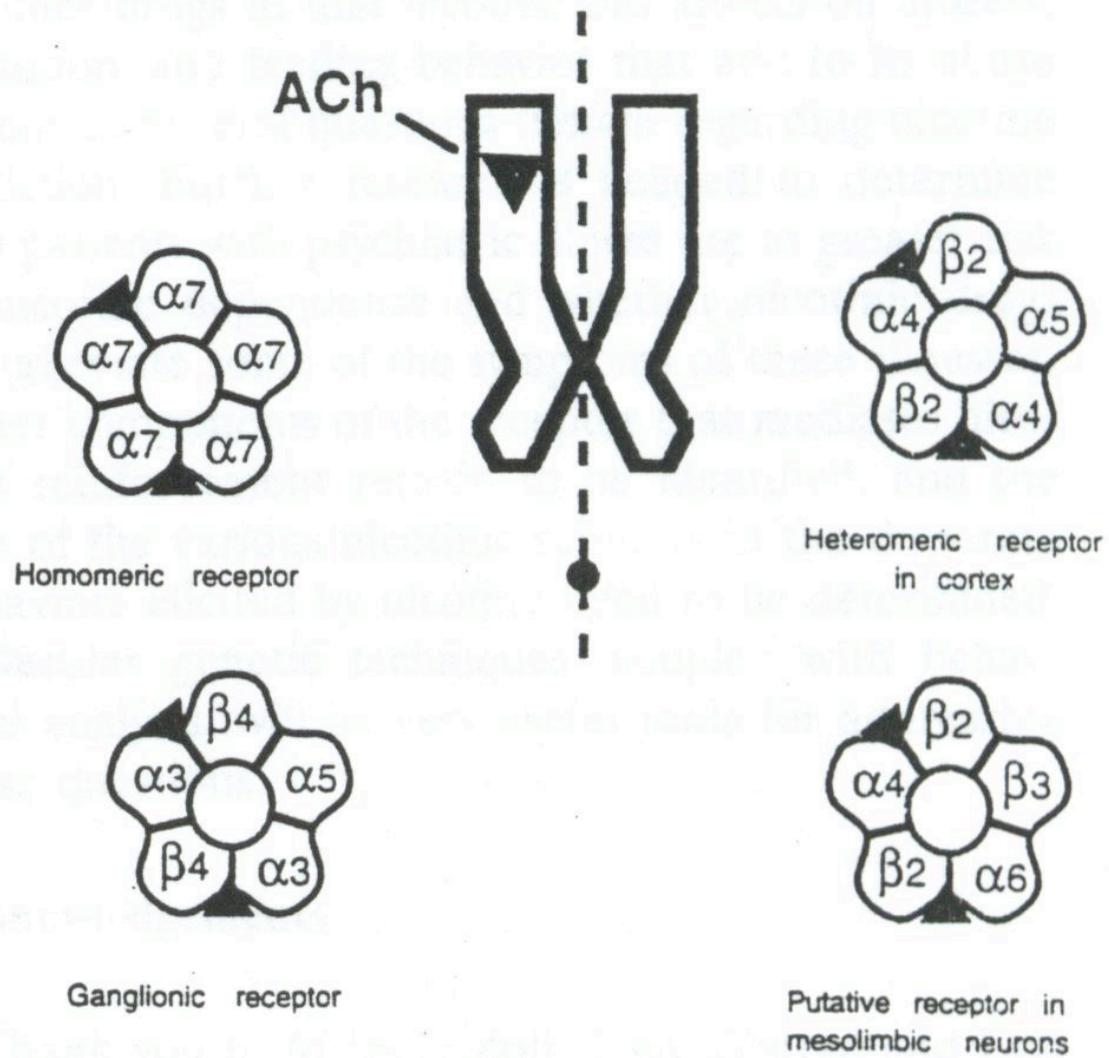
4. Recettori canali ionici il GABA



4. Recettori canali ionici il nicotinico



4. Recettori canali ionici il nicotinic



5. Recettori accoppiati proteine G

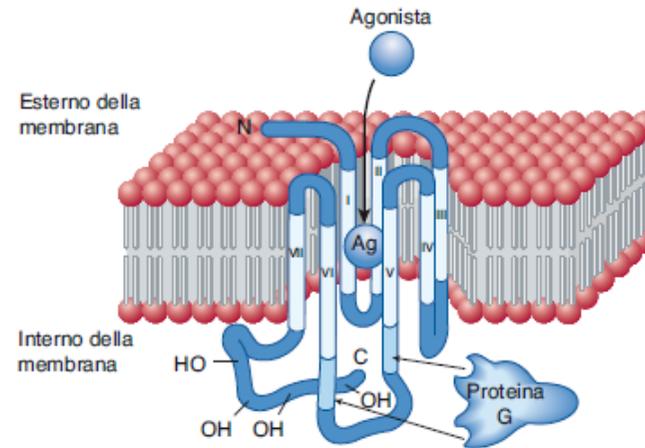
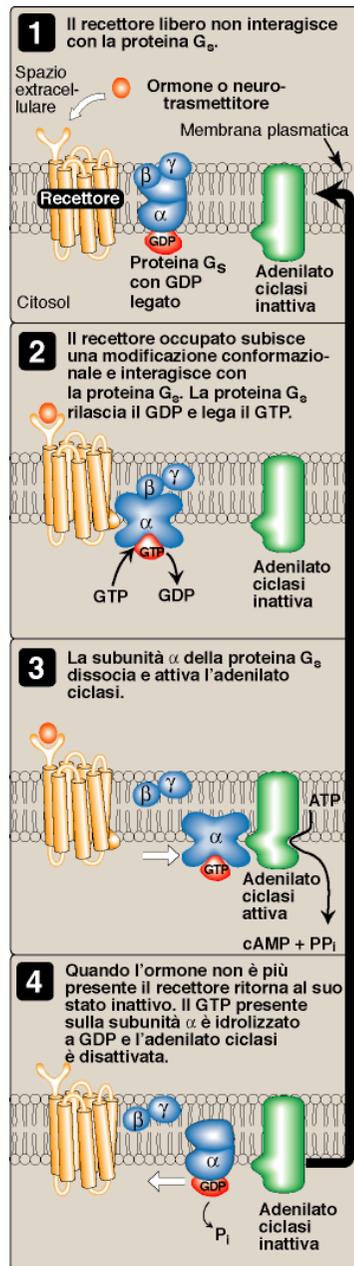


Figura 2-11. Topologia transmembrana di un tipico "recettore a serpentina". L'estremità amminica (N) del recettore è extracellulare (sopra il piano della membrana), mentre la sua estremità carbossilica (C) è intracellulare. Le due estremità sono connesse da una catena polipeptidica che attraversa il piano della membrana sette volte. I segmenti idrofobici transmembrana (i più chiari) sono indicati con numeri romani (I-VII). L'agonista (Ag) si avvicina al recettore dal liquido extracellulare e si lega ad un sito circondato dalle regioni transmembrana del recettore proteico. Le proteine G (G) interagiscono con le regioni citoplasmatiche del recettore, specialmente con i segmenti del terzo ripiegamento tra le regioni transmembrana V e VI. L'estremità citoplasmatica del recettore contiene numerosi residui di serina e treonina i cui gruppi ossidrilici (-OH) possono essere fosforilati. Questa fosforilazione comporta una diminuita interazione tra recettore e proteina G.

5. Recettori accoppiati proteine G

Tabella 2-2. Proteine G e relativi recettori ed effettori

Proteine	Recettori per:	Effettori/Vie trasduzionali
G _s	Amine β -adrenergiche, glucagone, istamina, serotonina, e molti altri ormoni	\uparrow Adenililciclastasi \rightarrow \uparrow AMPc
G ₁₁ , G ₁₂ , G ₁₃	Amine α_2 -adrenergiche, acetilcolina (muscarinici), oppioidi, serotonina, e molti altri ormoni	Parecchi comprendenti: \downarrow Adenililciclastasi \rightarrow \downarrow AMPc Apertura dei canali cardiaci per il K ⁺ \rightarrow \downarrow frequenza cardiaca
G _{olf}	Odoranti (epitelio olfattorio)	\uparrow Adenililciclastasi \rightarrow \uparrow AMPc
G _o	Neurotrasmettitori cerebrali (non ancora identificati in modo specifico)	Non ancora chiari
G _q	Acetilcolina (muscarinici), bombesina, serotonina (5-HT _{1c}), e molti altri	\uparrow Fosfolipasi C \rightarrow \uparrow IP ₃ , diacilglicerolo, Ca ²⁺ citoplasmatico
G _{ti} , G _{t2}	Fotoni (rodopsina e opsine nei bastoncelli e nei coni della retina)	\uparrow GMPc fosfodiesterasi \rightarrow \downarrow GMPc (fototrasduzione)

5. Recettori accoppiati proteine G: AMP ciclico

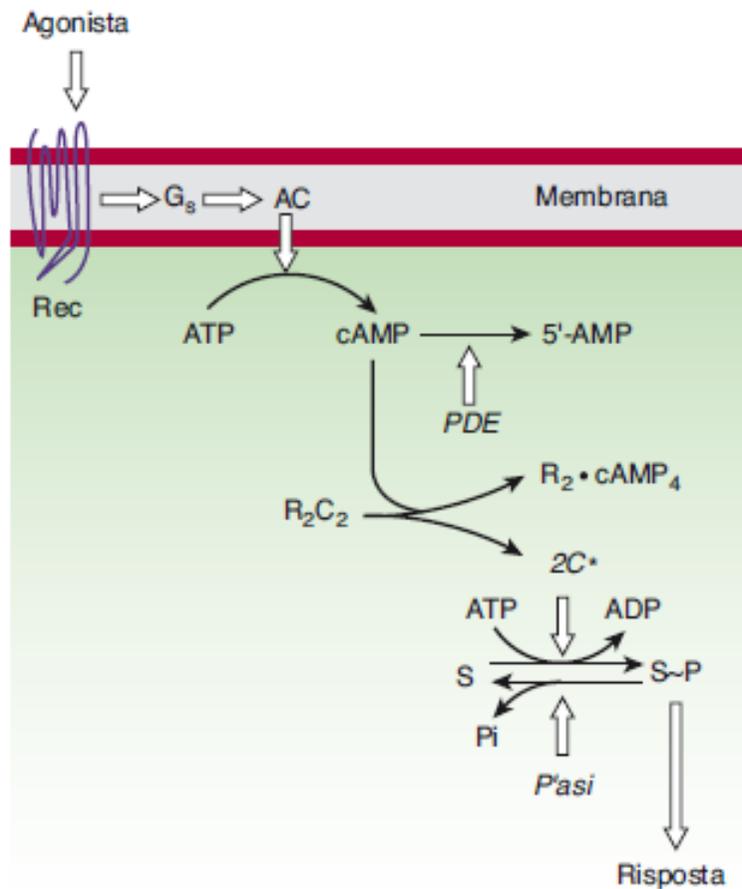


Figura 2-13. La via del secondo messaggero cAMP. Le proteine chiave comprendono recettori per ormoni (Rec), una proteina G di natura stimolatoria (G_s), l'adenililciclasi ad attività catalitica (AC), fosfodiesterasi (PDE) che idrolizzano cAMP, chinasi cAMP-dipendenti con subunità regolatorie (R) e catalitiche (C), i substrati proteici (S) delle chinasi e la fosfatasi (P'asi) che rimuove i fosfati dagli stessi substrati proteici. Le frecce vuote indicano effetti di regolazione.

5. Recettori accoppiati proteine G: fosfatidil-inositolo

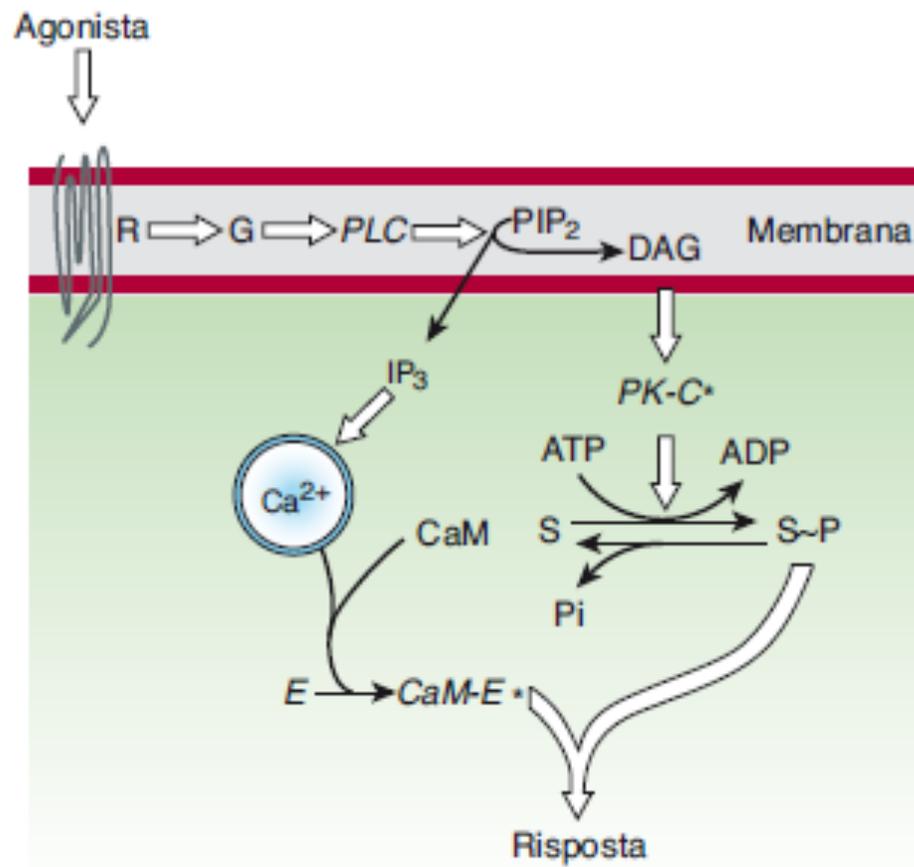


Figura 2-14. La via trasduzionale Ca²⁺/fosfatidilinositoli. Le proteine chiave comprendono recettori per ormoni (R), la proteina G (G), una fosfolipasi C specifica (PLC), la proteinchinasi C (PK-C), i substrati di chinasi (S), la calmodulina (CaM) e gli enzimi che la legano (E), incluse chinasi, fosfodiesterasi, etc. (PIP₂, fosfatidil-inositolo-4,5-difosfato; DAG, diacilglicerolo. L'asterisco indica lo stato attivato. Le frecce vuote indicano effetti regolatori.)

Modulazione della risposte recettoriali

- ❖ Controllo a livello della produzione e della degradazione del mediatore
- ❖ La capacità di trasdurre il segnale è controllata



❖ DESENSITIZZAZIONE

riduzione della capacità di un recettore di trasdurre il segnale, anche se legato all'agonista



❖ UP - REGULATION

❖ DOWN - REGULATION

Modulazione della risposte recettoriali

