

Facoltà di Scienze Motorie  
Università degli Studi di Verona

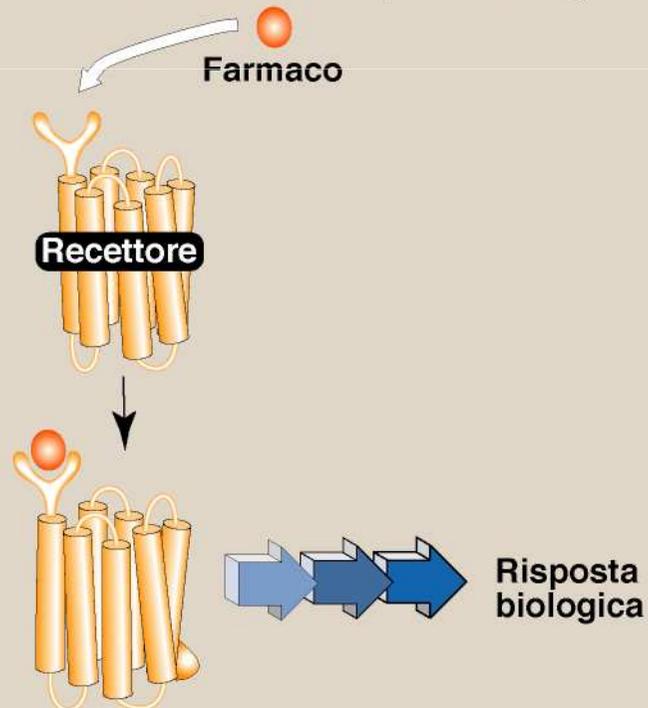
Corso di  
**“Farmacologia”**  
Lezioni 2-3: Farmacodinamica

# Farmacodinamica

**1** Il recettore non occupato non influenza i processi intracellulari.



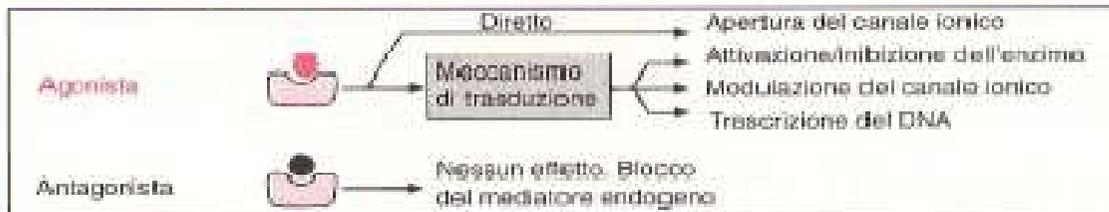
**2** Il recettore occupato subisce modifiche chimico-fisiche che portano all'interazione con le molecole cellulari che determinano la risposta biologica.



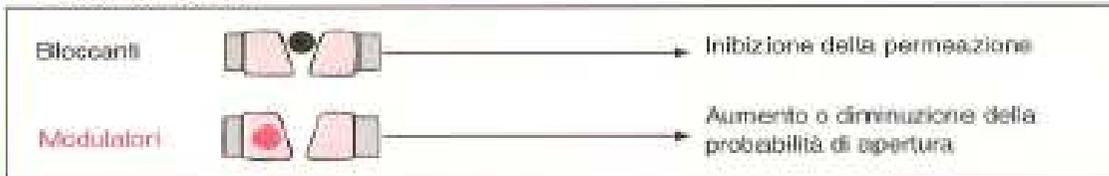
- L'effetto di un farmaco è dovuto alla interazione tra esso e la struttura biologica – il recettore - la cui attivazione media l'effetto terapeutico
- Il farmaco mima una molecola naturale (endogena o esogena)
- Il recettore svolge una funzione fisiologica, ma può essere rilevante per mediare/contrastare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

# Chiave / Serratura

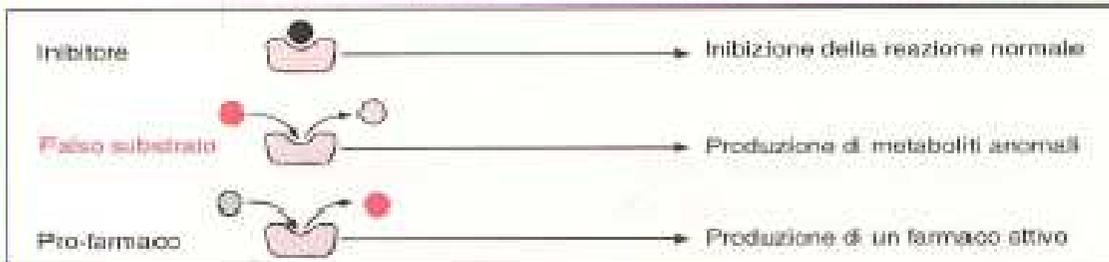
## A. Recettori



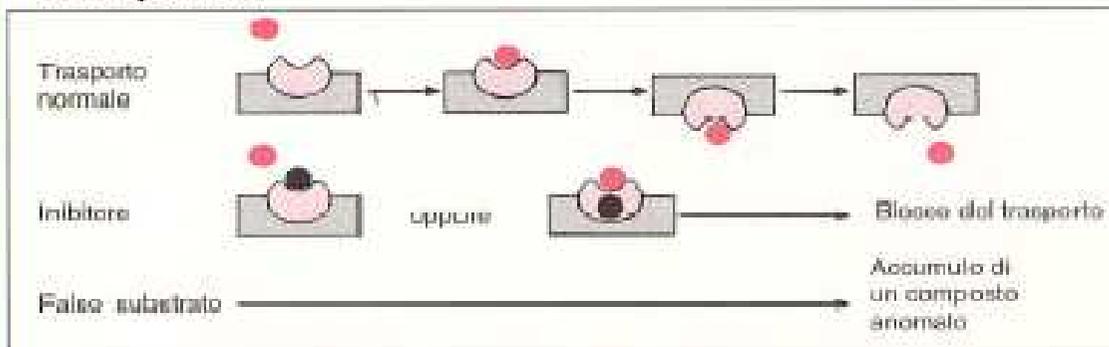
## B. Canali ionici



## C. Enzimi



## D. Trasportatori



## Interazioni farmaco-recettore

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

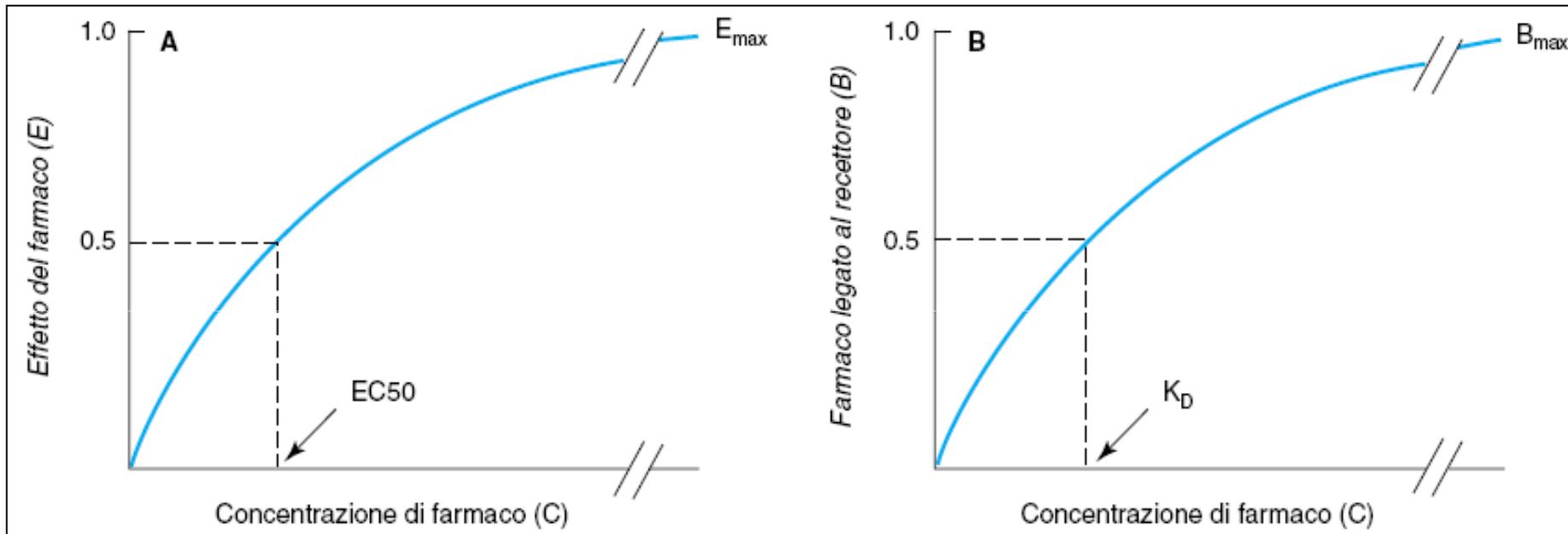


***Tipo di legame chimico:***

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

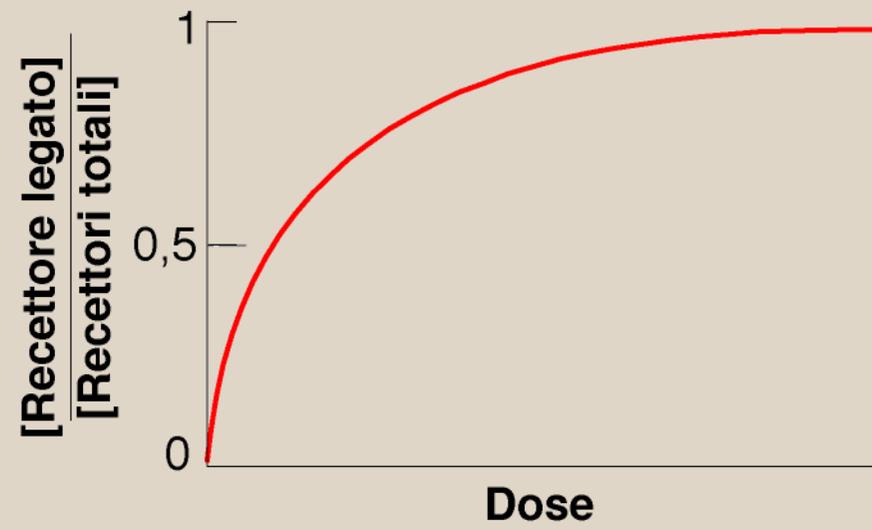
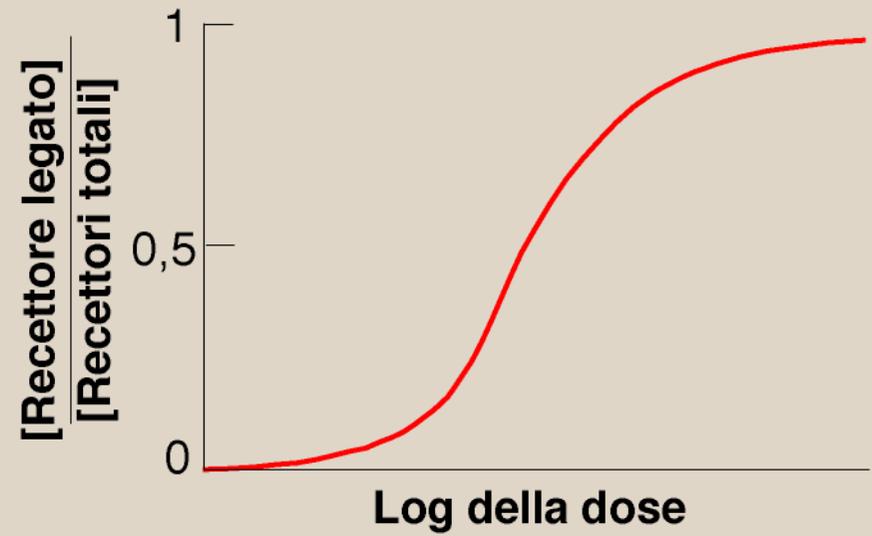
*Meno forti di legami covalenti; reversibili o irreversibili*

# Relazione iperbolica concentrazione vs. effetto o legame

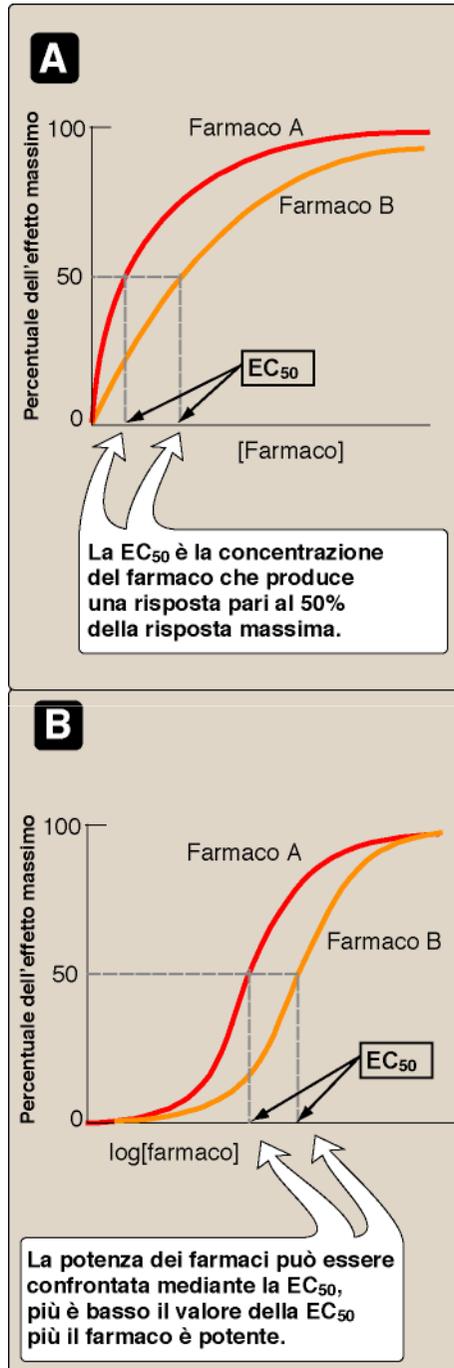


$$E = \frac{E_{max} \times C}{C + EC_{50}}$$

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

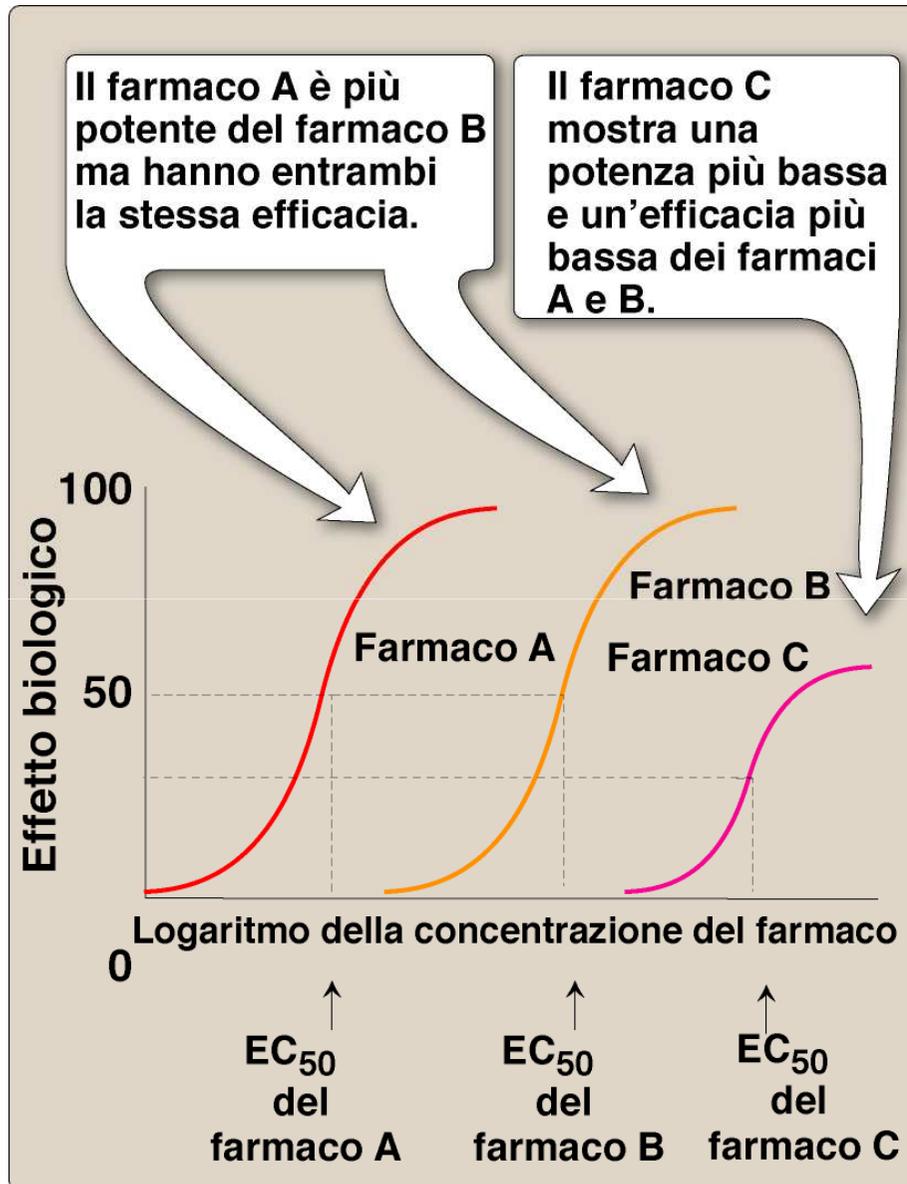
**A****B**

# Farmacodinamica



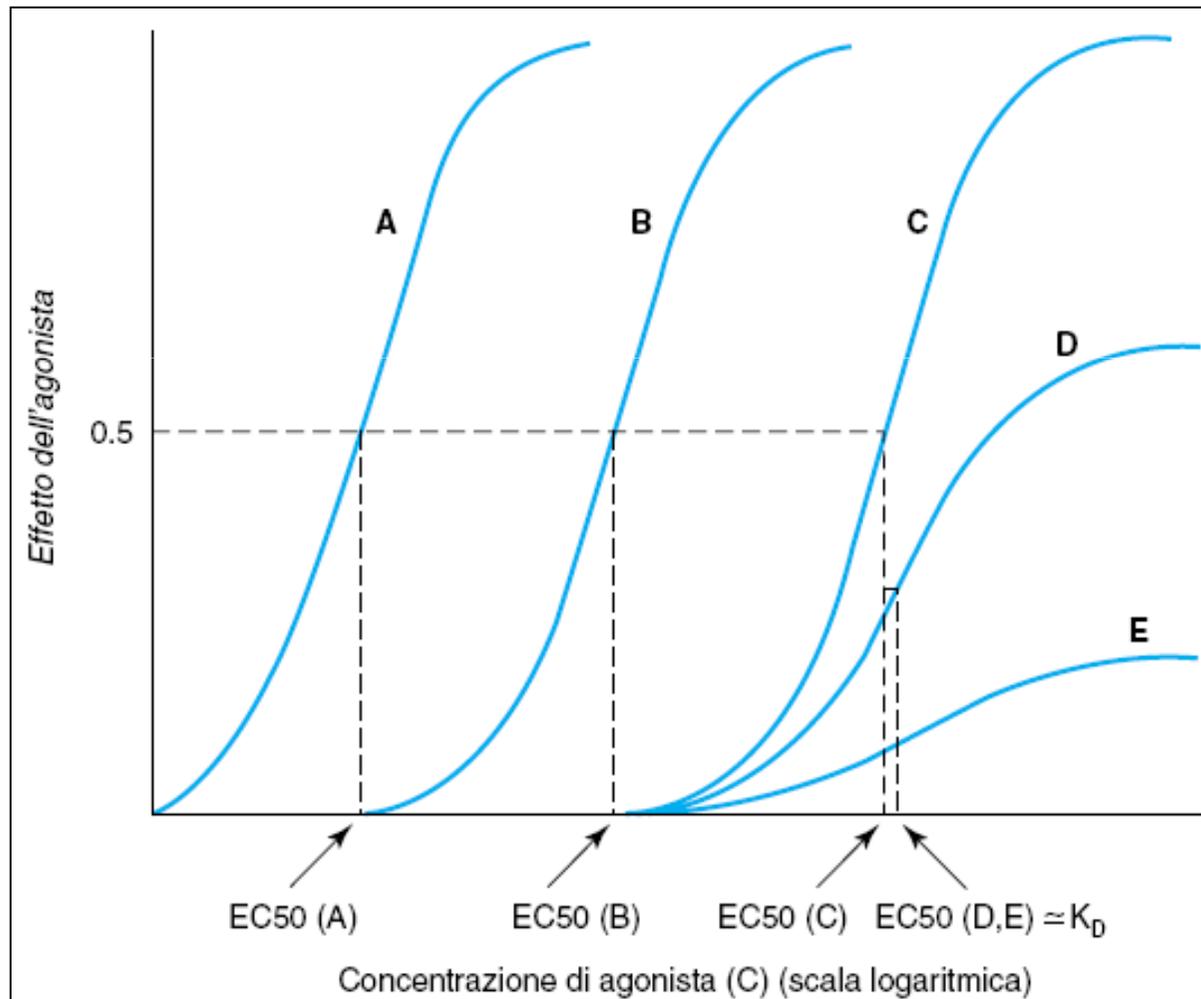
- L'interazione F-R si instaura tramite un legame biologico.
- Maggiore è l'affinità del farmaco per il recettore, maggiore è la probabilità della formazione del complesso F-R e della risposta
- La risposta è stimabile in quanto esiste una relazione diretta con la concentrazione del farmaco:
  - Curva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

# Farmacodinamica



- 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*

# Relazione logaritmica concentrazione vs. effetto o legame



# POTENZA, EFFICACIA, EC<sub>50</sub>

**Potenza:** rapidità con cui un effetto viene raggiunto a parità di dose e dipende dalla EC (o ED<sub>50</sub>)

**Efficacia:** massimo grado dell'effetto che un farmaco può indurre

# Potenza

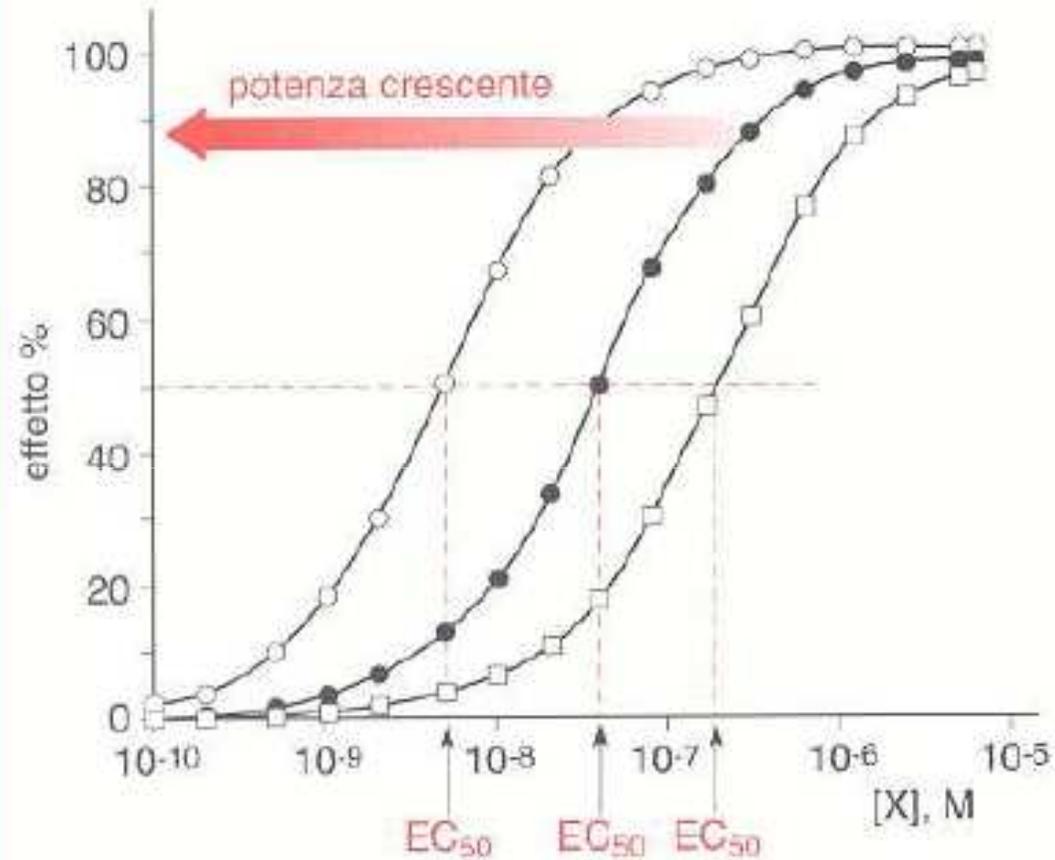
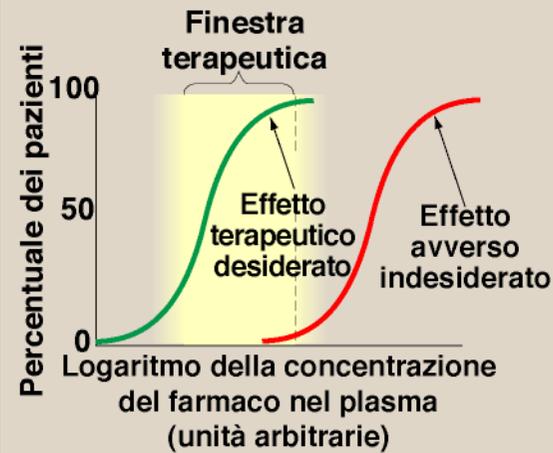


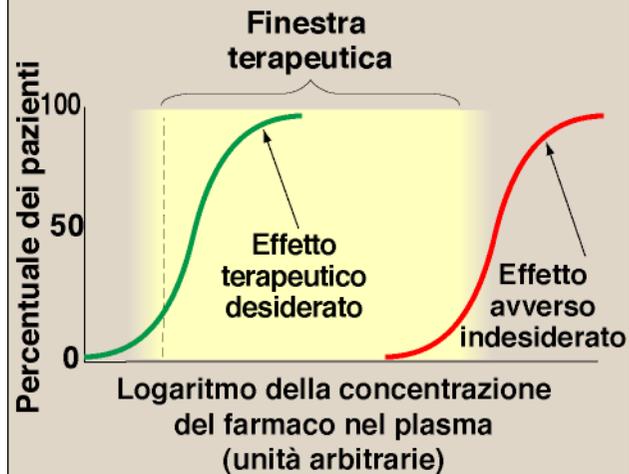
Fig. 4.7. Curve dose-risposta in scala semilogaritmica. Curve di farmaci con potenza diversa; un esempio di questo tipo potrebbe essere costituito dal rilassamento della muscolatura bronchiale da parte di farmaci  $\beta$ -adrenergici.  $EC_{50} = 5$  nM (tondini vuoti), 40 nM (tondini pieni) e 200 nM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

# Farmacodinamica

## **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?

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**

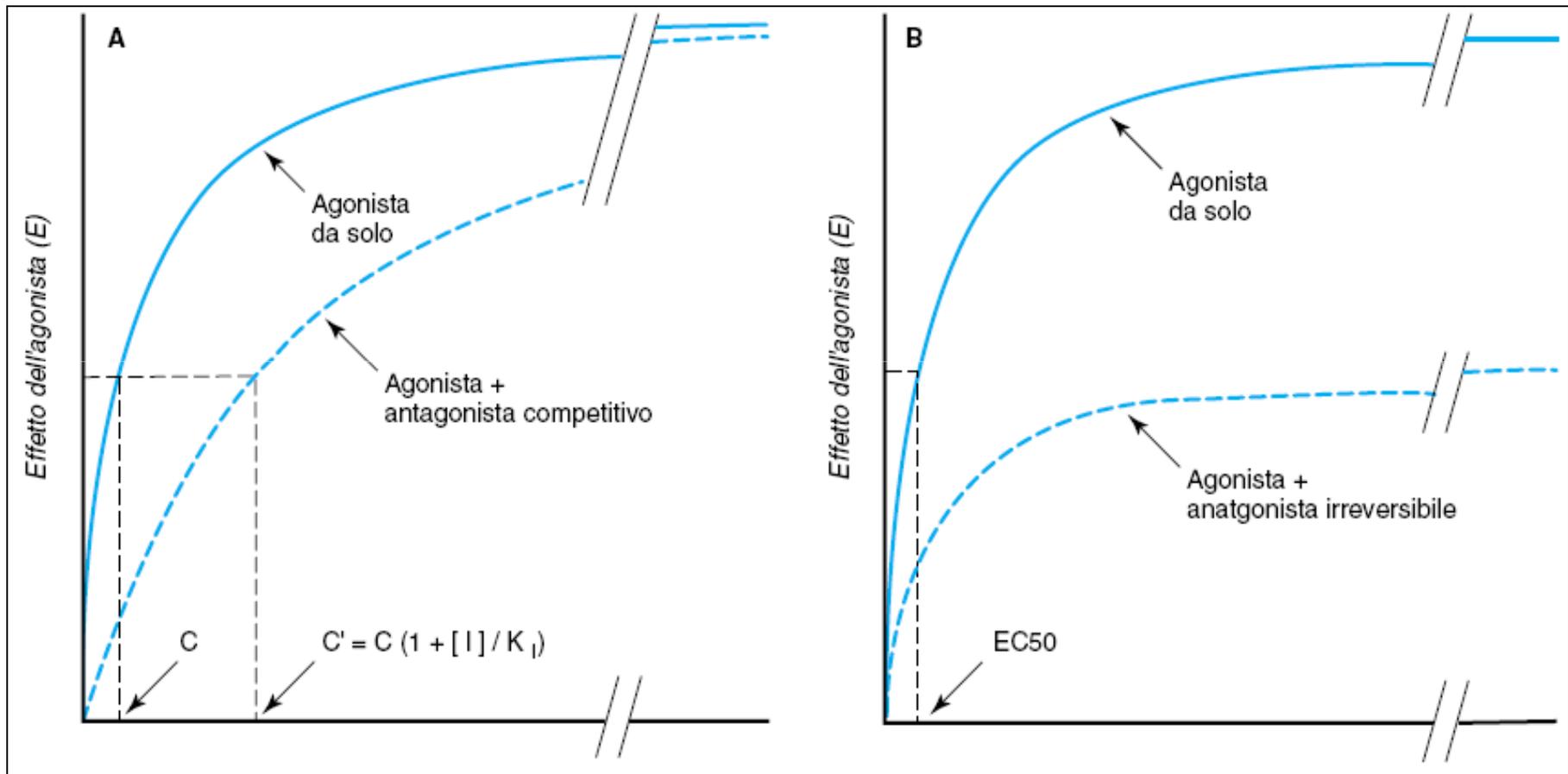
L'effetto di un antagonista recettoriale dipende dalla sua affinità e potenza

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

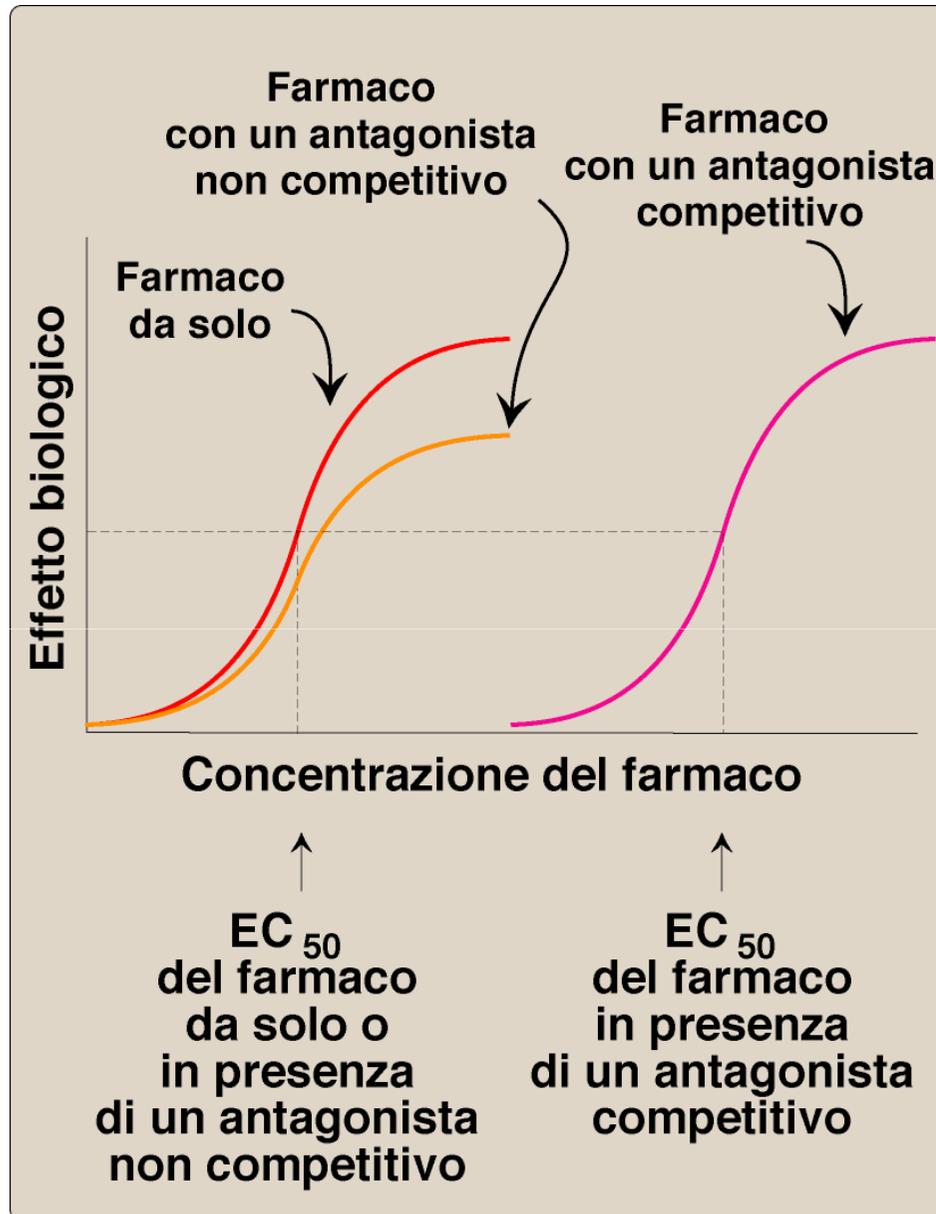
# Antagonismo

**COMPETITIVO**

**NON COMPETITIVO**



# Farmacodinamica



- 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

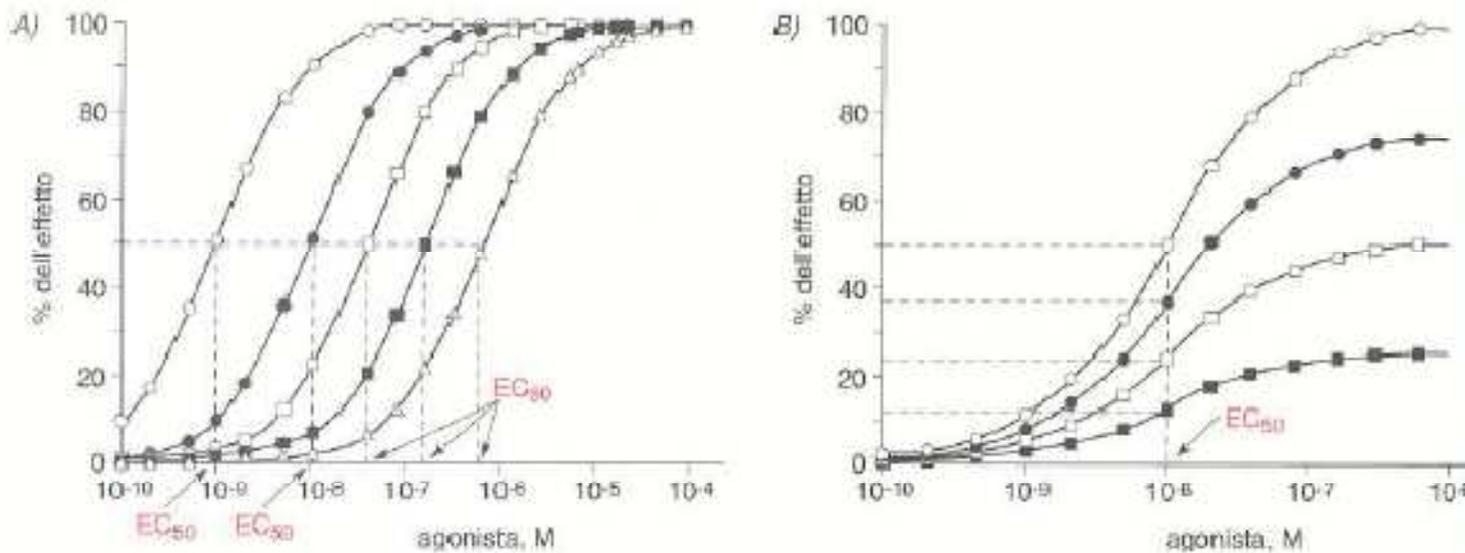
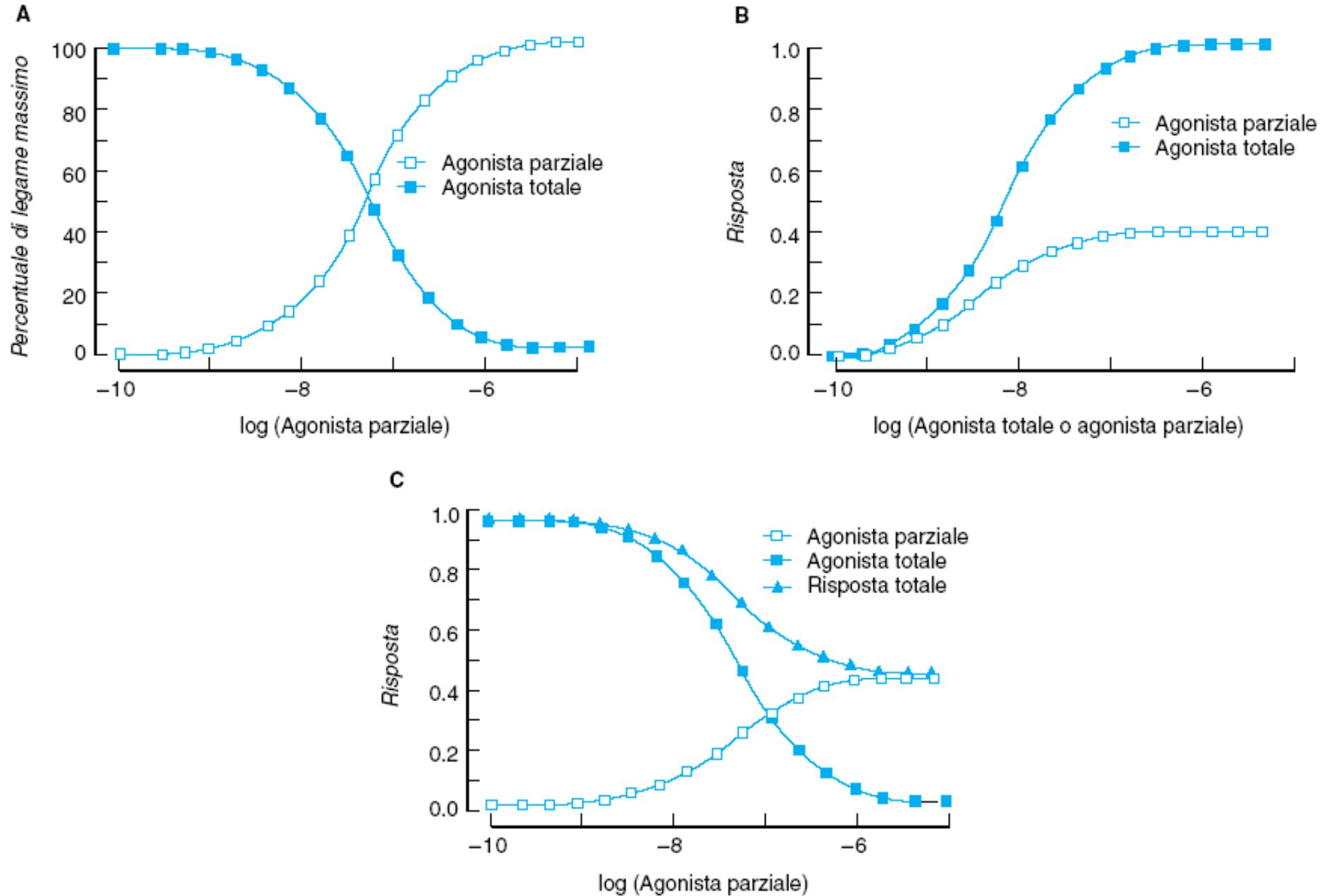
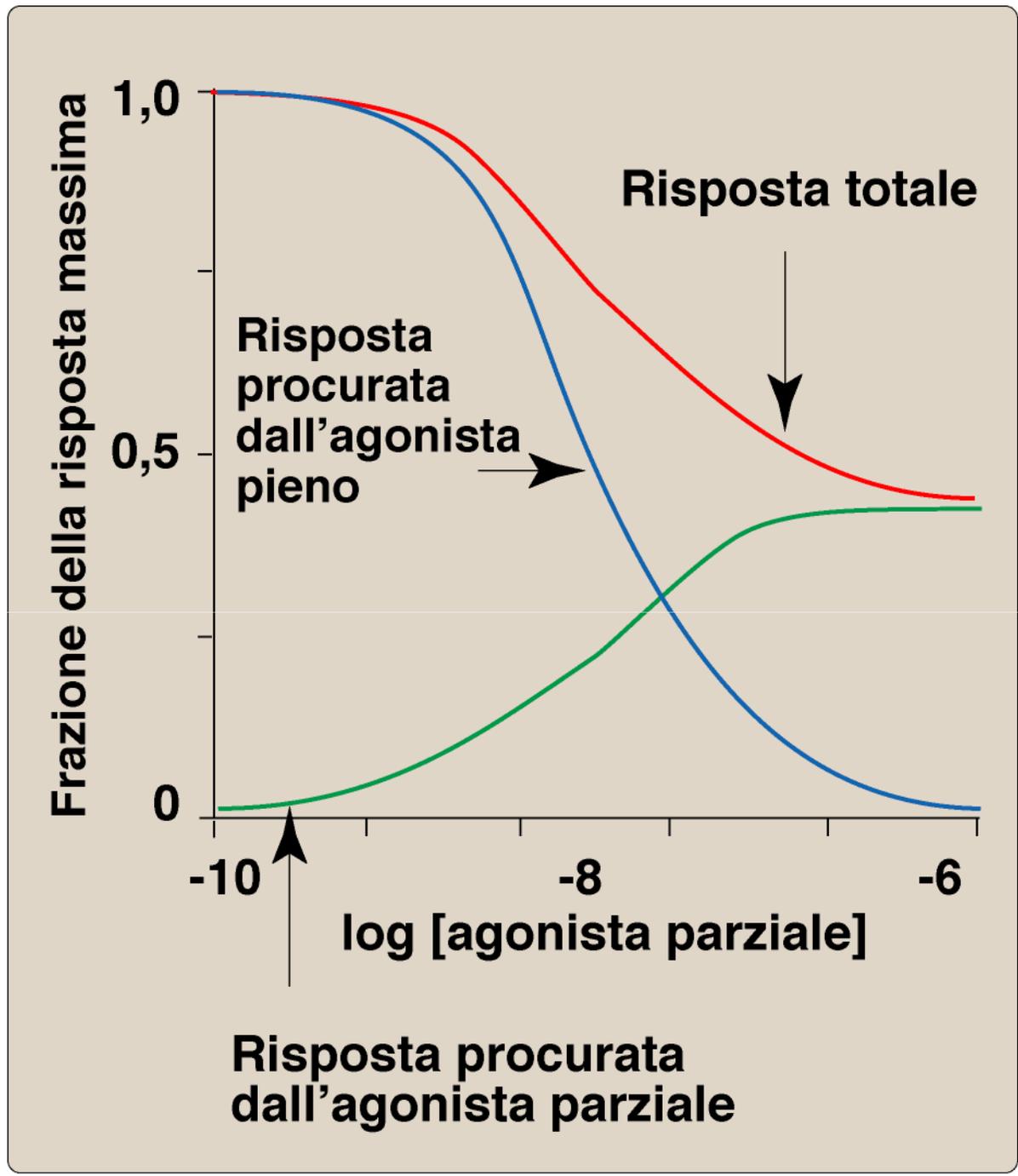


Fig. 4.11. Modificazione della curva dose-risposta di un agonista (es., acetilcolina) in presenza di concentrazioni crescenti di un antagonista aormontabile (es., atropina, in A) o inormontabile (es., gallamina, in B). I parametri utilizzati sono i seguenti. In A),  $K_A = 1$  nM costante di dissociazione 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





Frazione della risposta massima

1,0  
0,5  
0

-10

-8

-6

log [agonista parziale]

Risposta totale

Risposta procurata dall'agonista pieno

Risposta procurata dall'agonista parziale

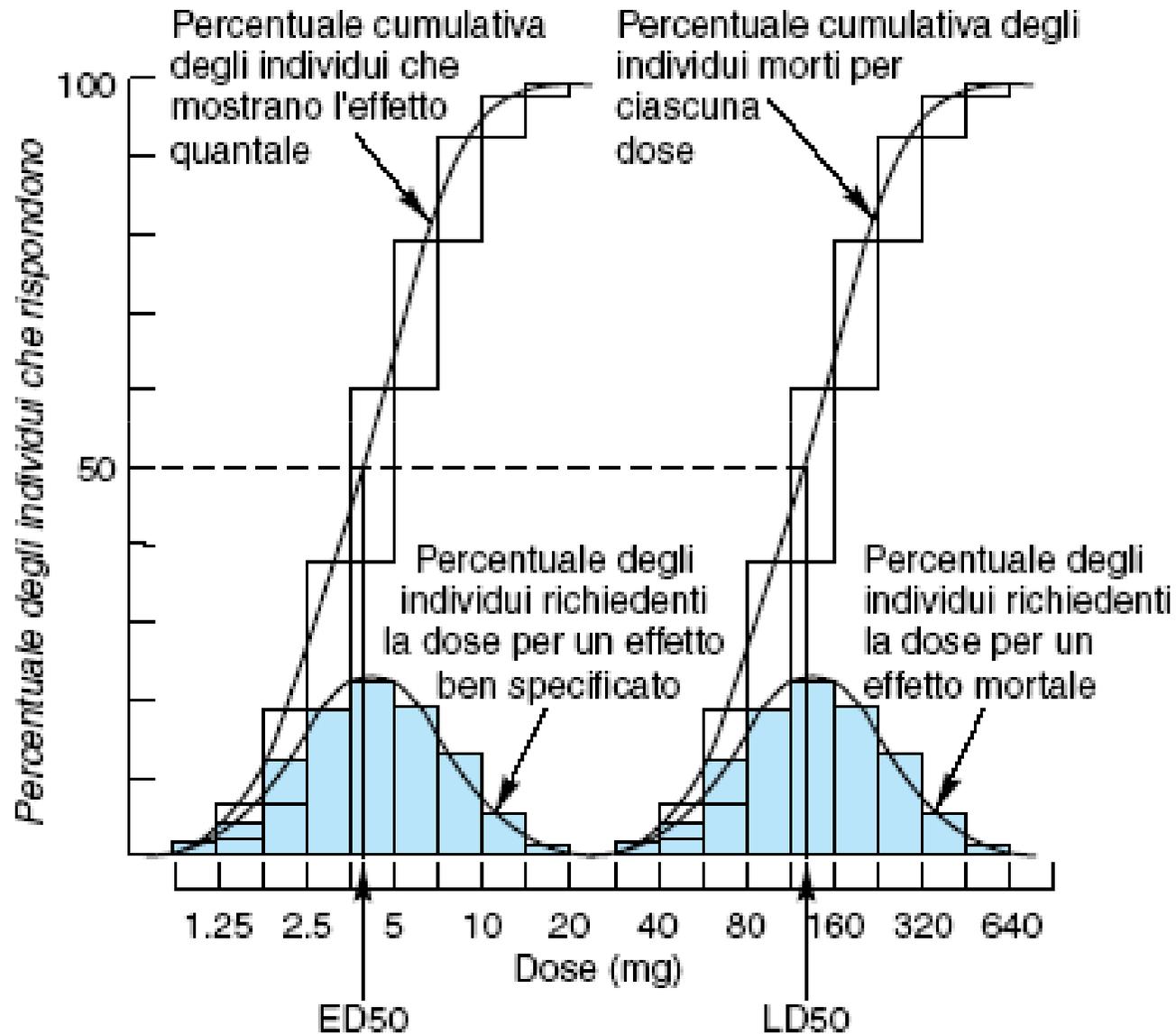
# CURVE DOSE-RISPOSTA

Risposte graduali *aumentano all'aumentare della dose somministrata*

Risposte non misurabili in continuo, *classificabili con "score" o "stage", non necessariamente proporzionali alla dose*

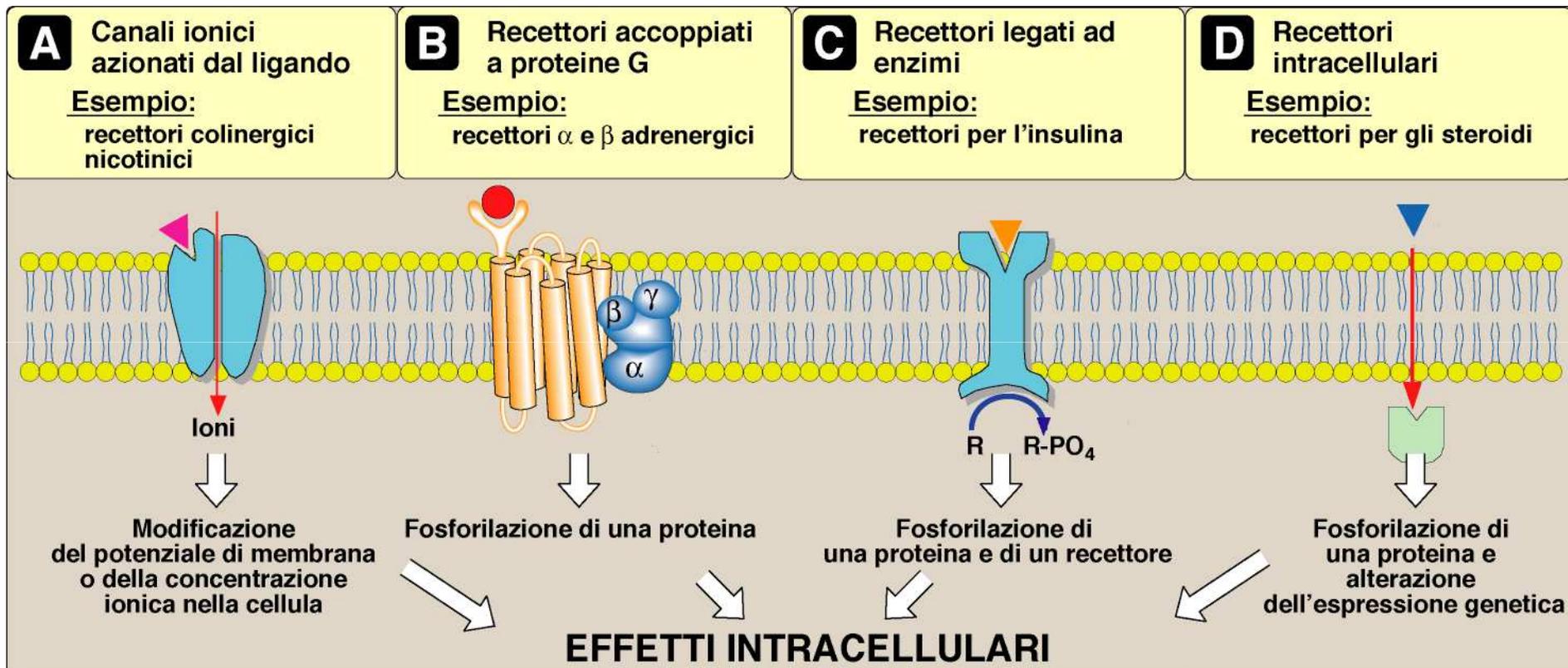
Risposte "tutto o nulla" *si misura la frequenza con cui un determinato effetto (es. tossicità) si verifica in relazione ad una dose*

# Risposte tutto o nulla



# Recettori

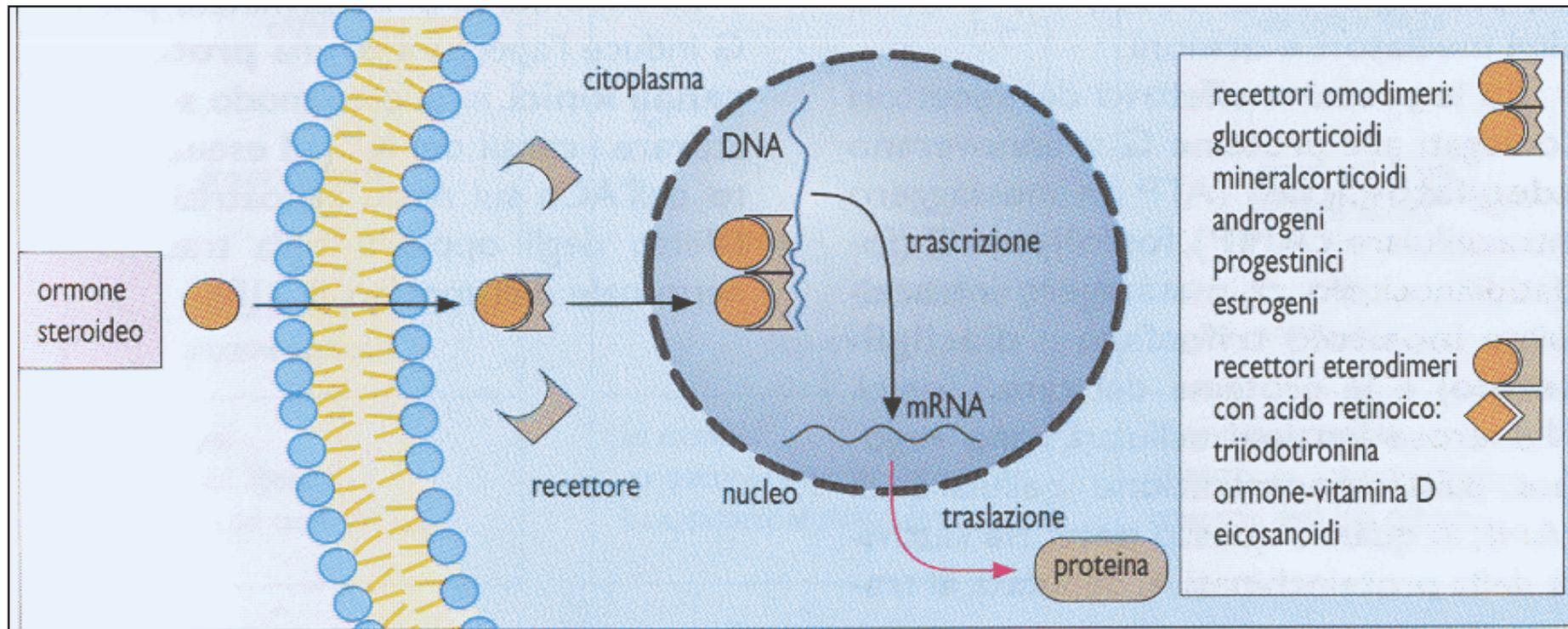
- Proteine a struttura complessa
- Interazione 'chiave – serratura' con il neurotrasmettitore
- Azione agonista ed antagonista
- Recettori con diversità di:
  - Localizzazione cellulare
  - Distribuzione anatomica
  - Struttura
  - Equilibrio di attivazione
  - Numero

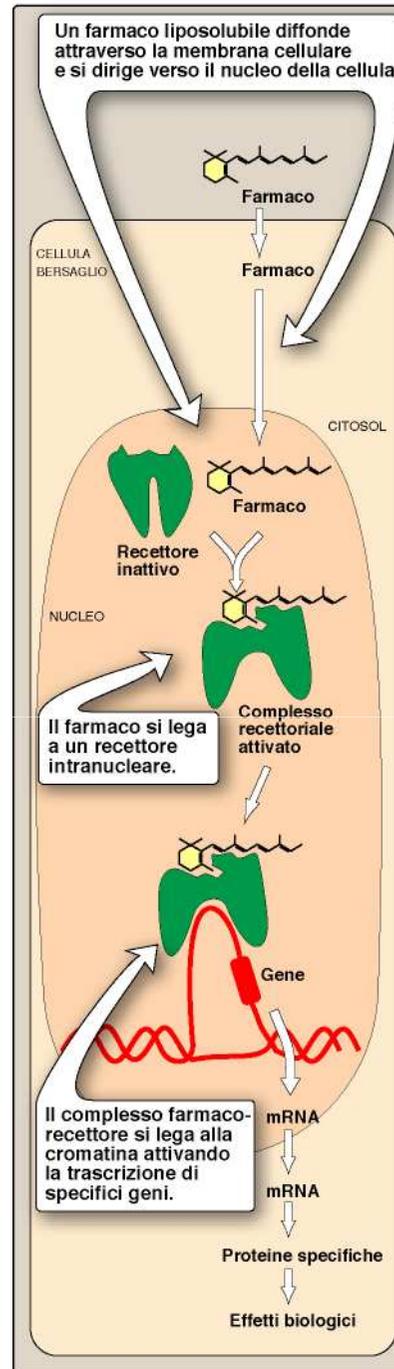


# 1. Recettori intracellulari

Recettori

- ❖ 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



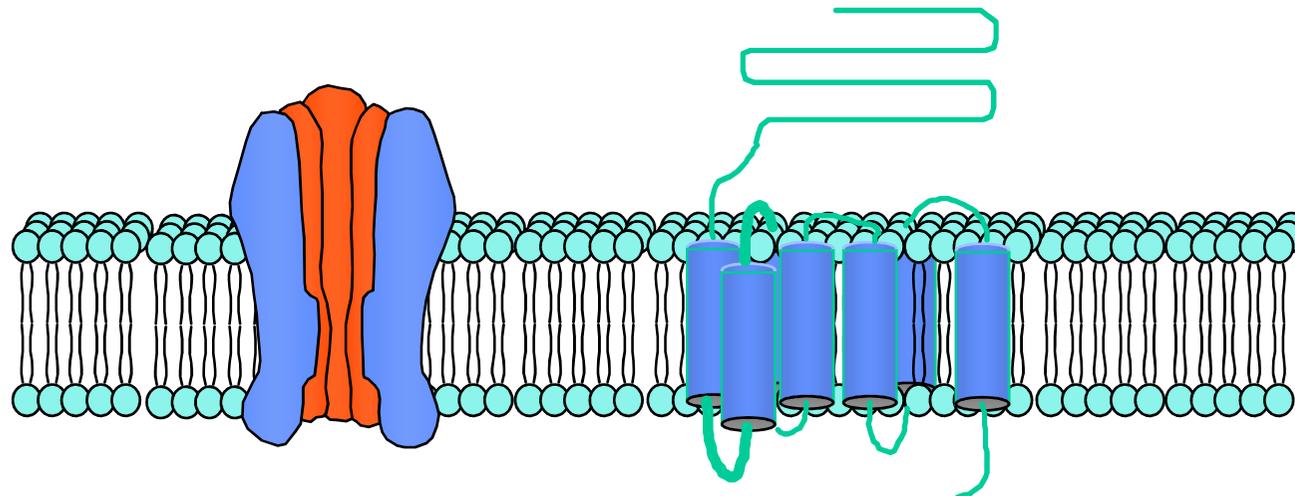


## 4. Recettori ionotropici

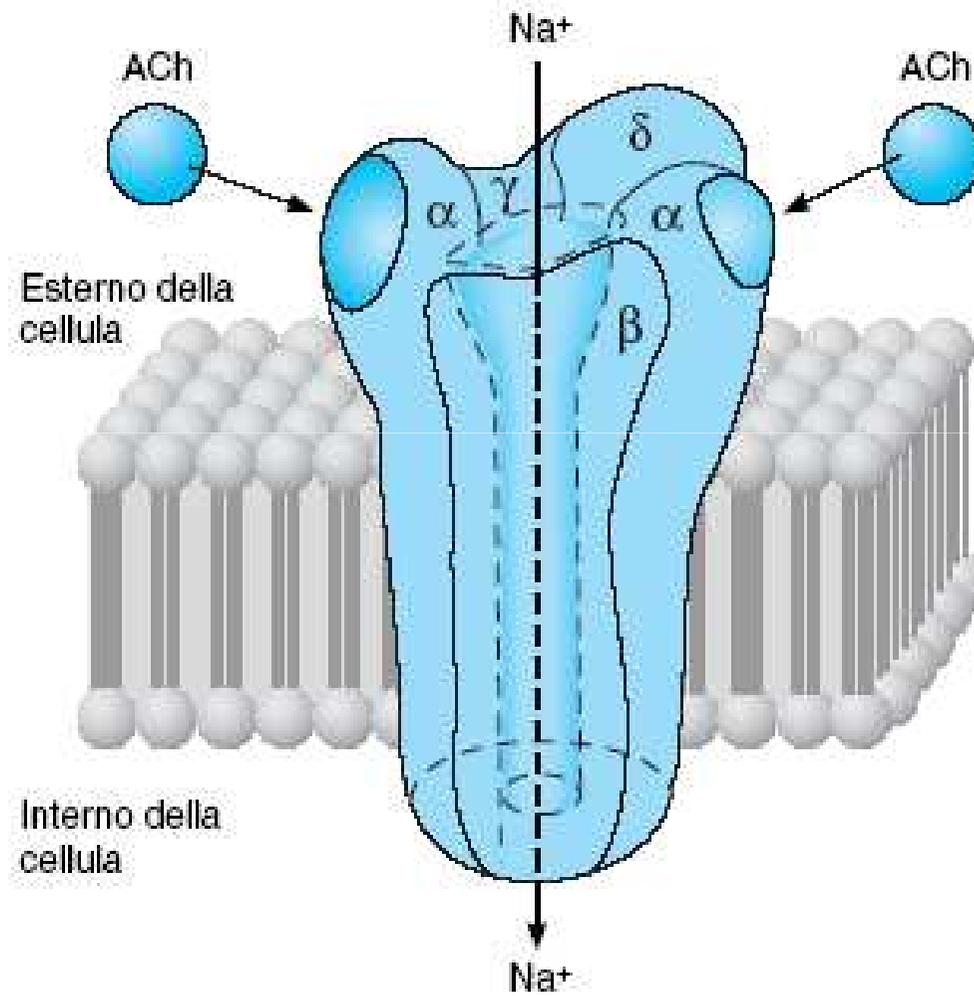
- Canali ionici
- Varie subunità
- Risposte veloci e brevi

## 5. Recettori metabotropici

- Accoppiati a proteine G
- Varie subunità enzimatiche
- Risposte lente e lunghe

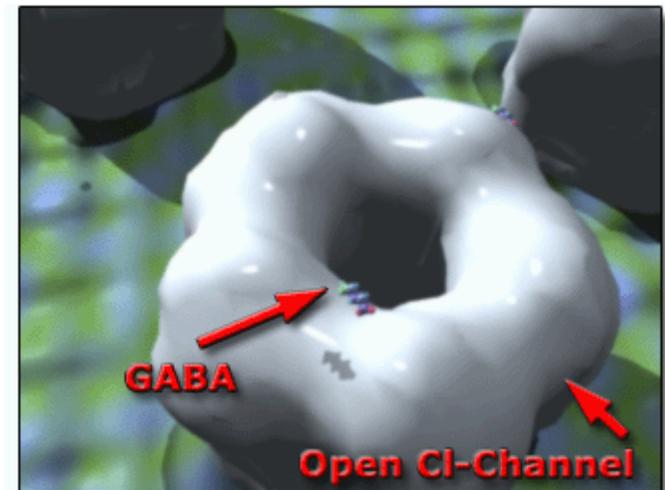
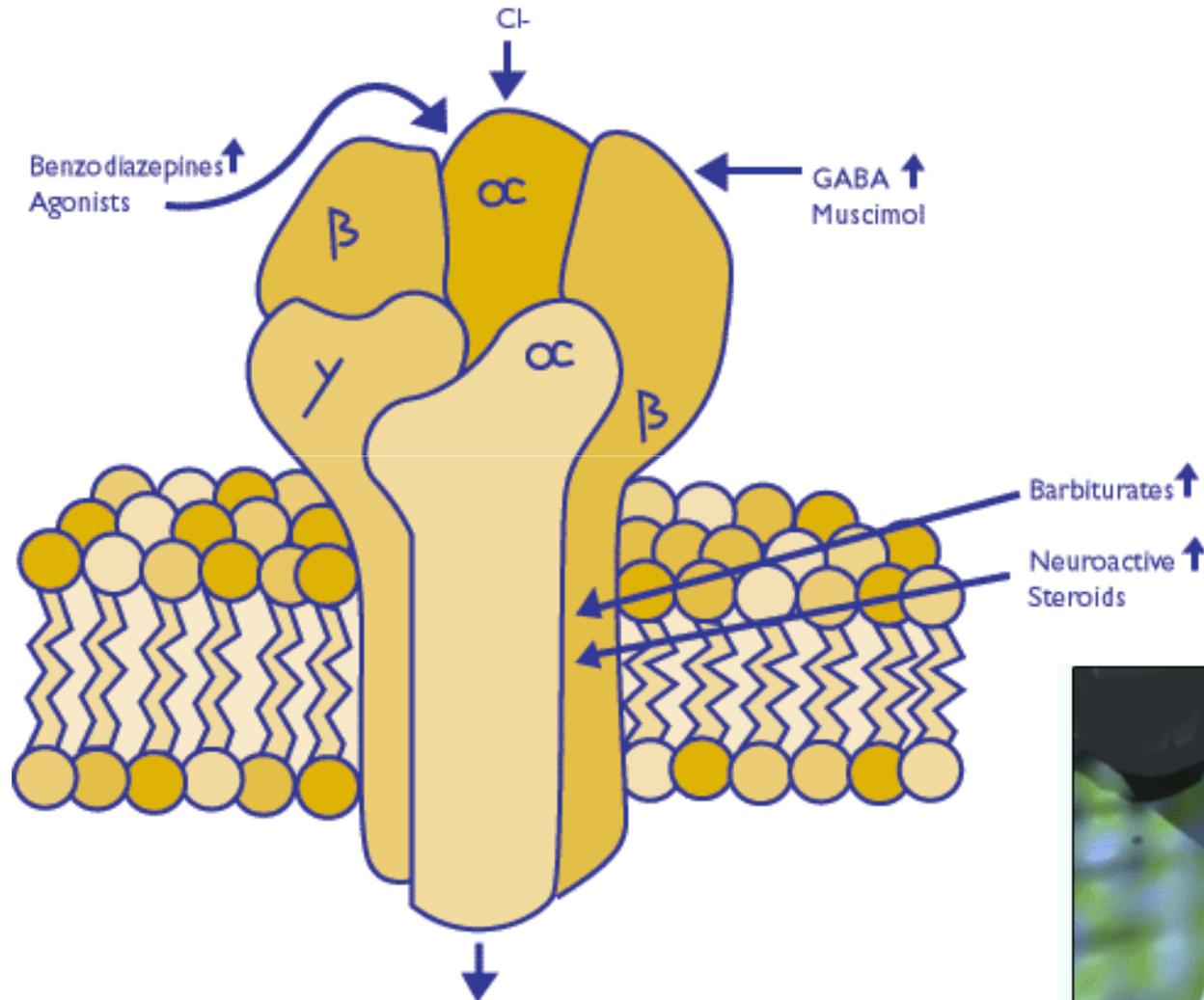


# 4. Recettori ionotropici



Esempio

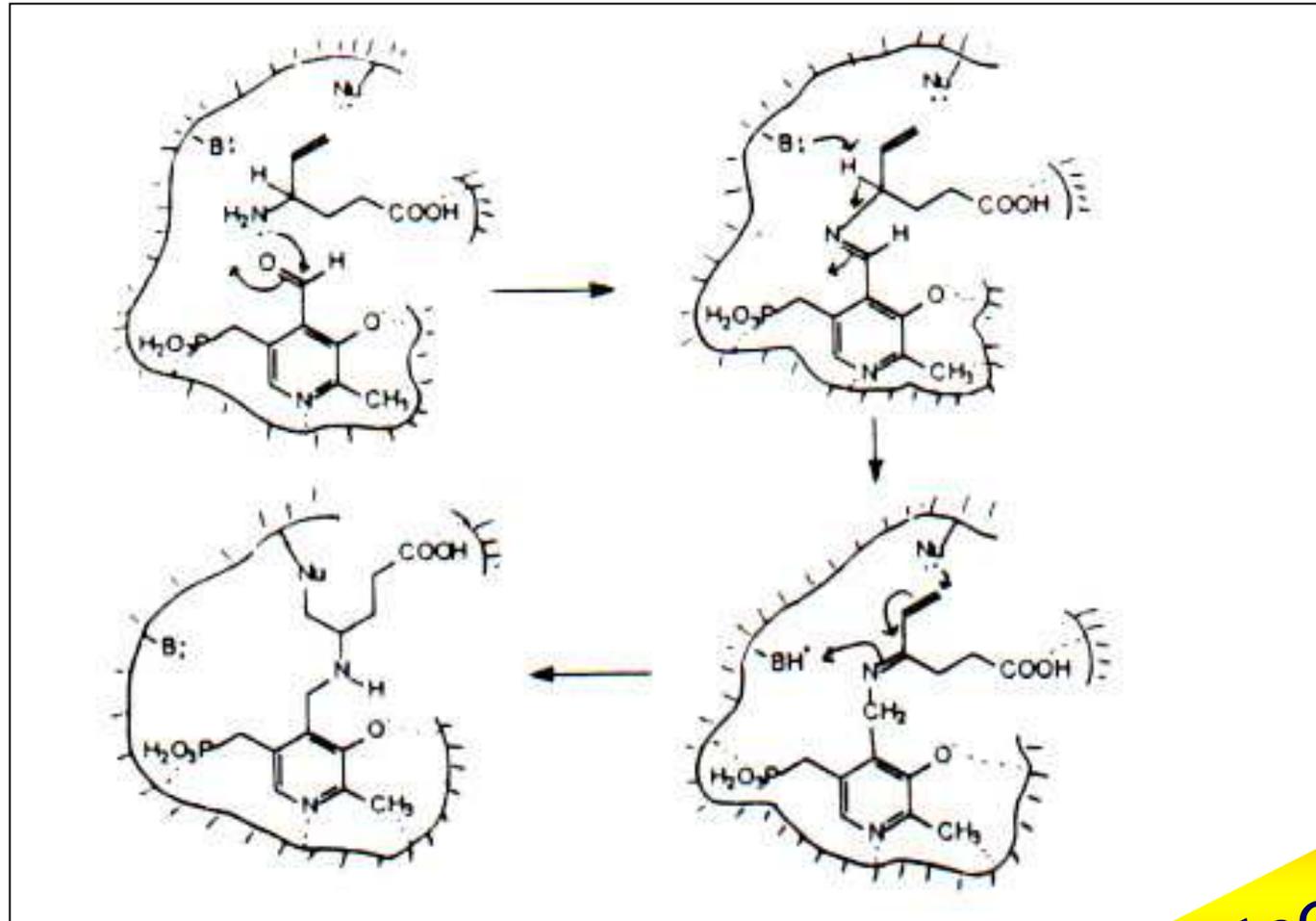
# 4. Recettori ionotropici: GABA



# 4. Recettori ionotropici:

Recettori

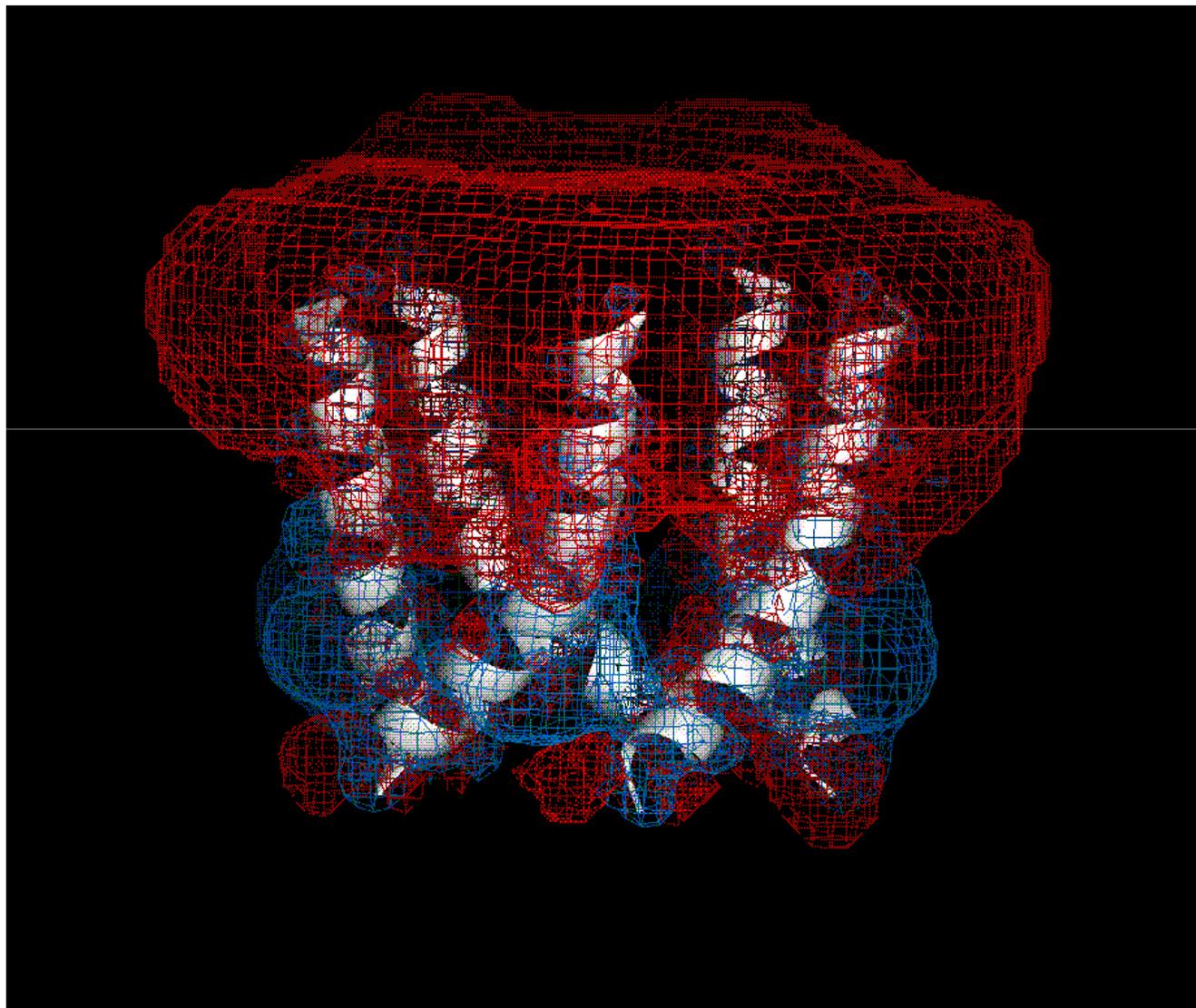
## Interazione delle benzodiazepine con il recettore del GABA



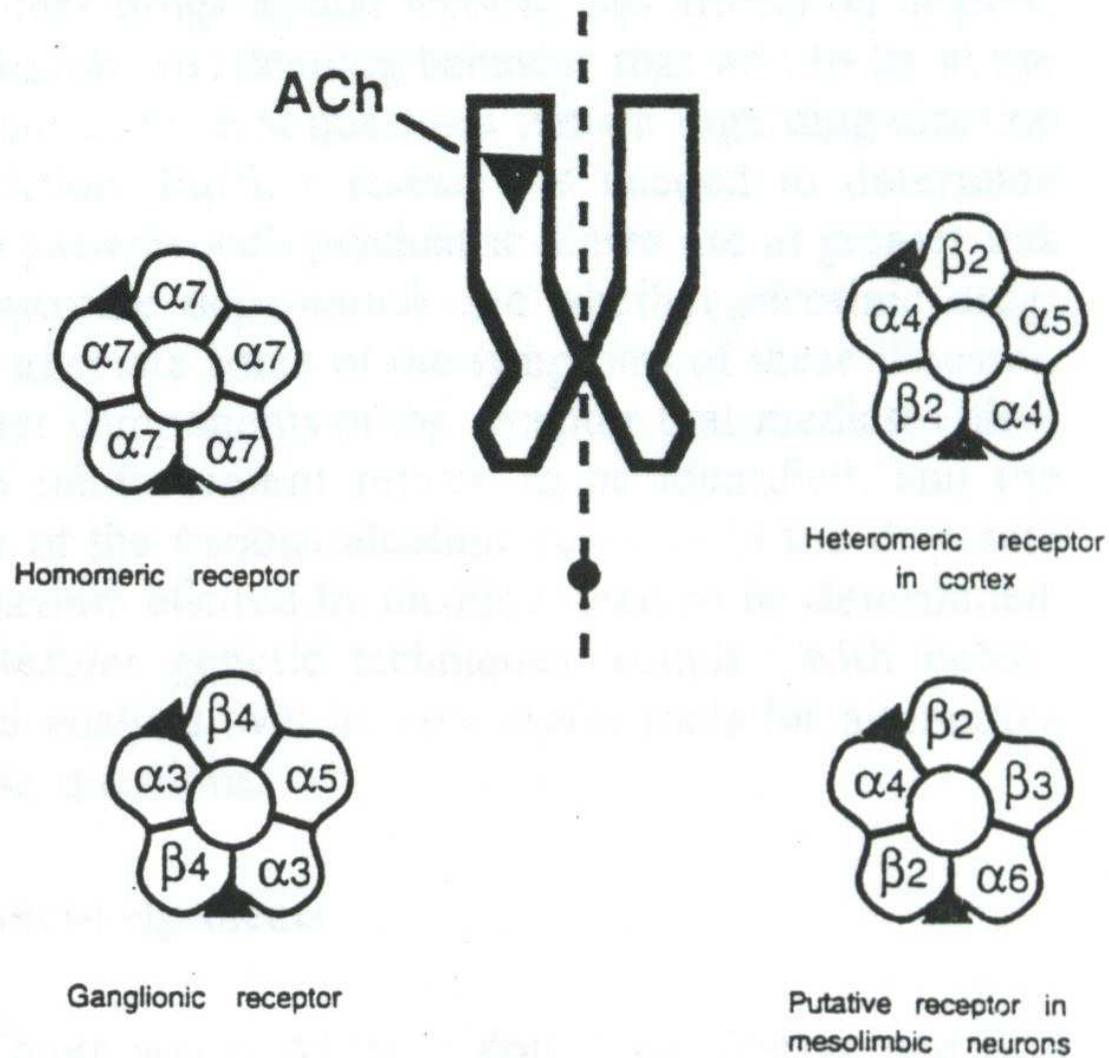
**Esempio**

Esempio

# 4. Recettori ionotropici: colinergico detto nicotinico



# 4. Recettori ionotropici: varie composizioni nicotinic



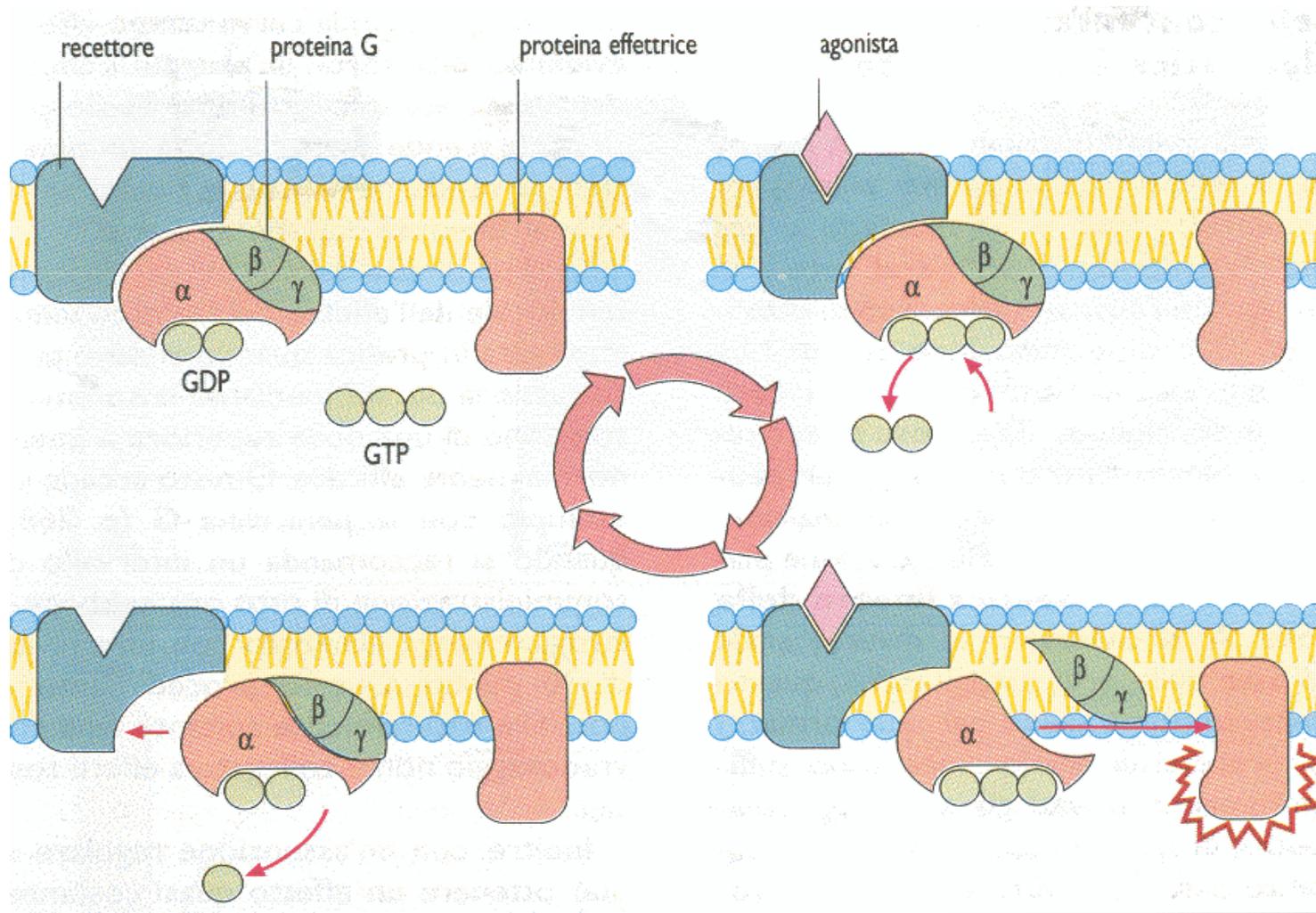
**Esempio**

# 5. Recettori accoppiati proteine G

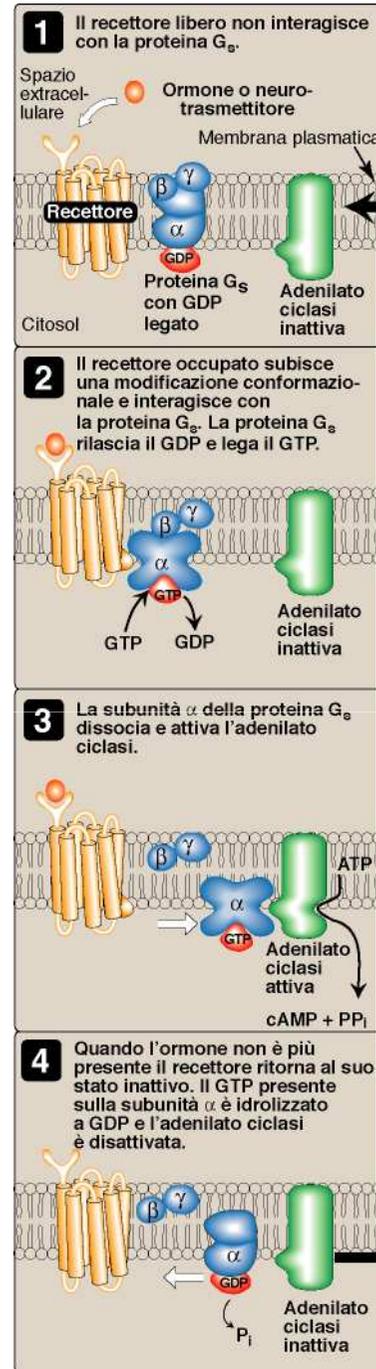
Recettori

GTP e GDP si legano alla subunità  $\alpha$ , che ha attività GTPasica (GTP > GDP)

$\beta$  e  $\gamma$  sono associate a formare un complesso  $\beta\gamma$ , sono idrofobiche e sono ancorate alla superficie citoplasmatica della membrana



# 5. Recettori accoppiati proteine G



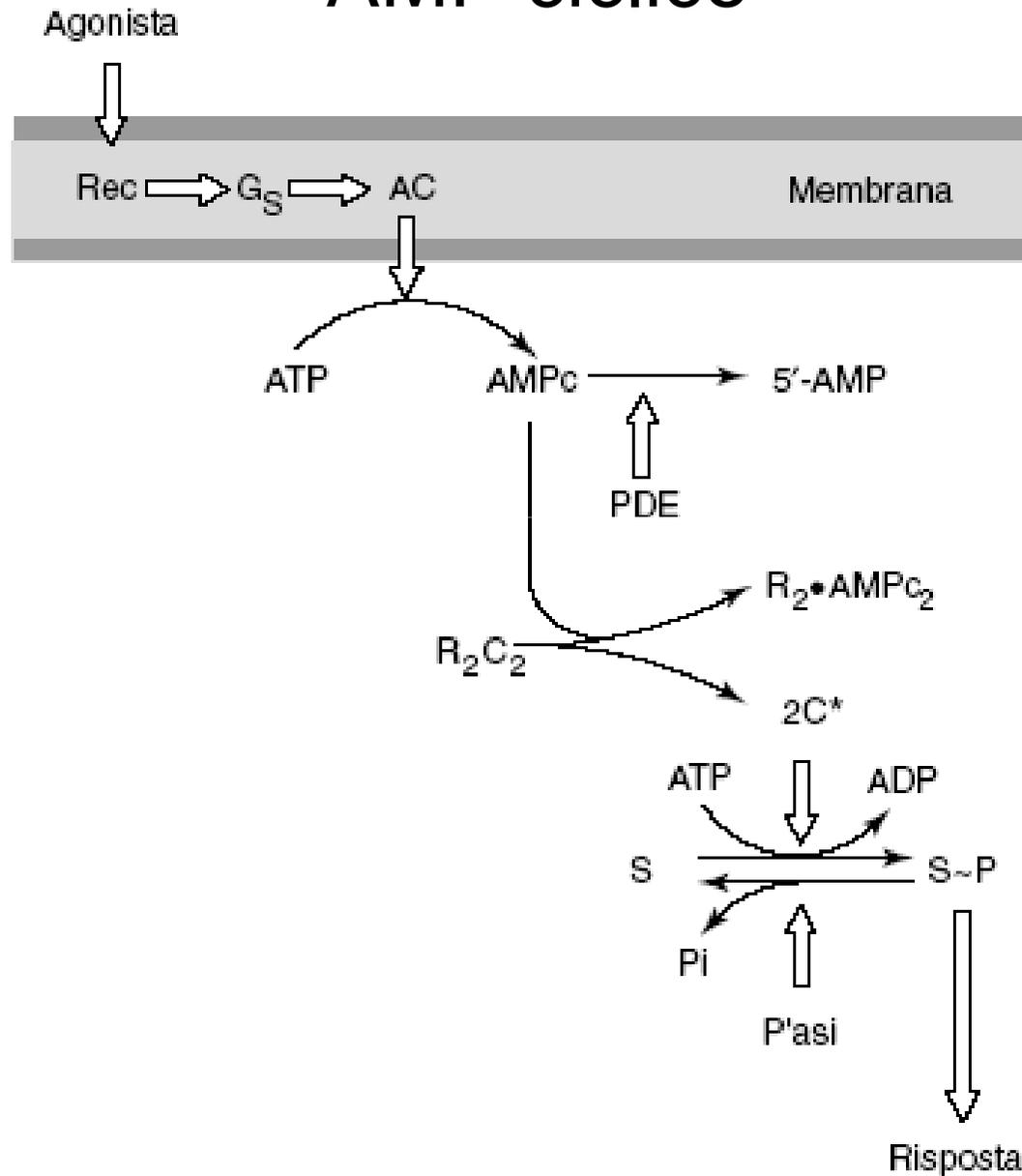
# 5. Recettori accoppiati proteine G

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

Proteine	Recettori per:	Effettori/Vie trasduzionali
G <sub>s</sub>	Amine $\beta$ -adrenergiche, glucagone, istamina, serotonina, e molti altri ormoni	$\uparrow$ Adenililciclastasi $\rightarrow$ $\uparrow$ AMPc
G <sub>11</sub> , G <sub>12</sub> , G <sub>13</sub>	Amine $\alpha_2$ -adrenergiche, acetilcolina (muscarinici), oppioidi, serotonina, e molti altri ormoni	Parecchi comprendenti: $\downarrow$ Adenililciclastasi $\rightarrow$ $\downarrow$ AMPc Apertura dei canali cardiaci per il K <sup>+</sup> $\rightarrow$ $\downarrow$ frequenza cardiaca
G <sub>olf</sub>	Odoranti (epitelio olfattorio)	$\uparrow$ Adenililciclastasi $\rightarrow$ $\uparrow$ AMPc
G <sub>o</sub>	Neurotrasmettitori cerebrali (non ancora identificati in modo specifico)	Non ancora chiari
G <sub>q</sub>	Acetilcolina (muscarinici), bombesina, serotonina (5-HT <sub>1c</sub> ), e molti altri	$\uparrow$ Fosfolipasi C $\rightarrow$ $\uparrow$ IP <sub>3</sub> , diacilglicerolo, Ca <sup>2+</sup> citoplasmatico
G <sub>ti</sub> , G <sub>t2</sub>	Fotoni (rodopsina e opsine nei bastoncelli e nei coni della retina)	$\uparrow$ GMPc fosfodiesterasi $\rightarrow$ $\downarrow$ GMPc (fototrasduzione)

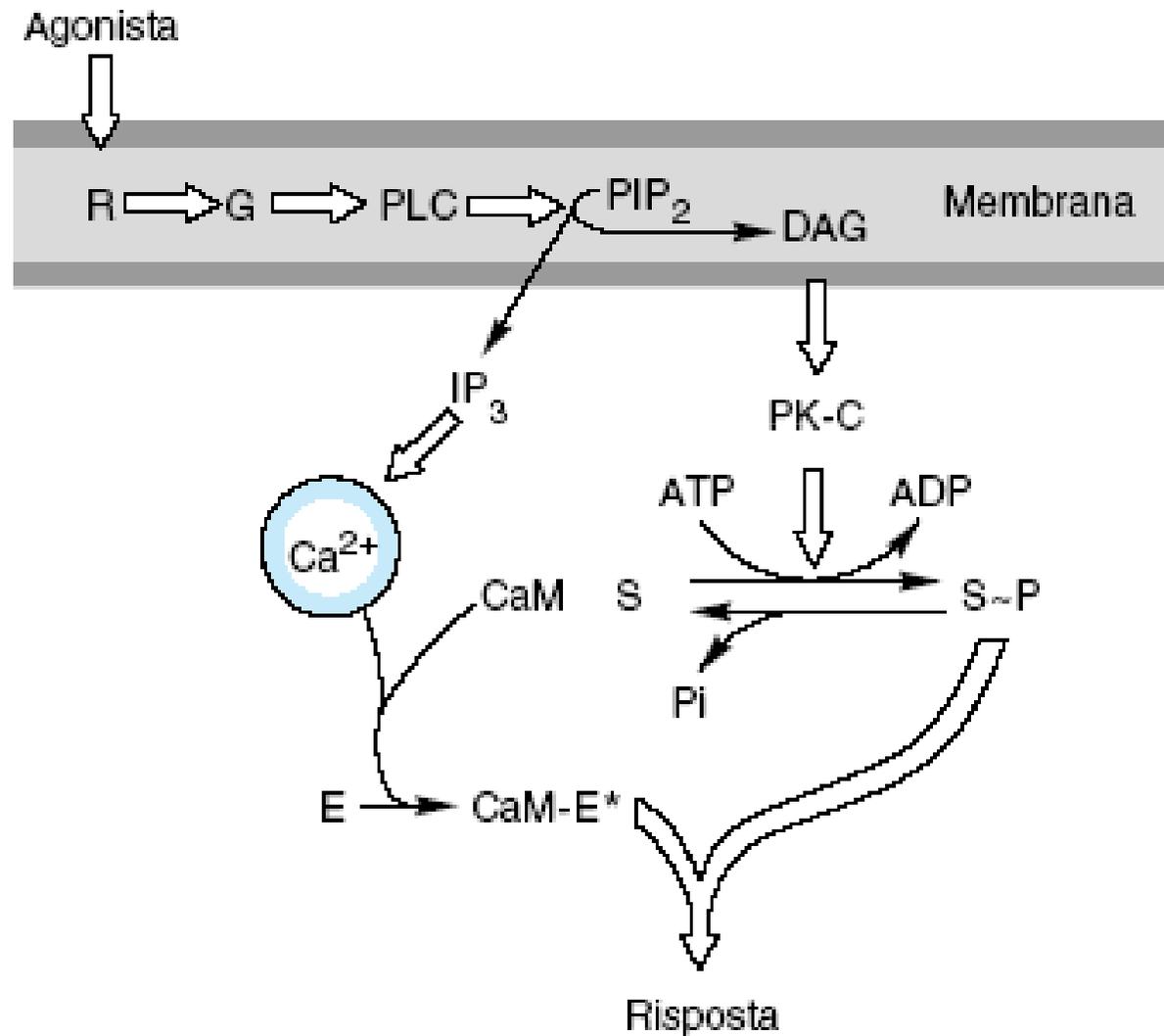
# 5. Recettori accoppiati proteine G: AMP ciclico

Recettori

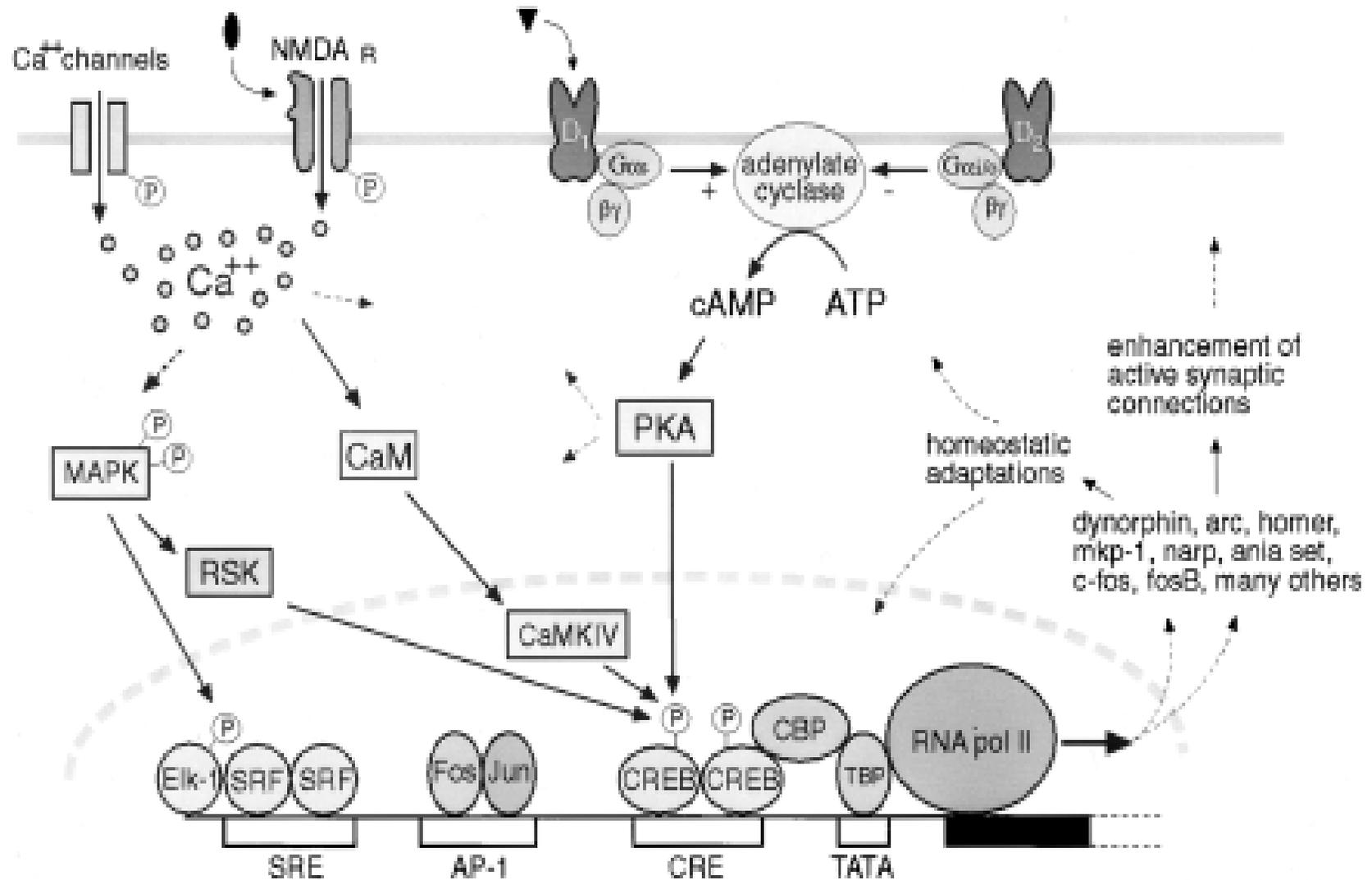


# 5. Recettori accoppiati proteine G: fosfatidil-inositolo

Recettori



# Recettori: meccanismi di trasduzione



# Modulazione della risposte recettoriali

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



## ❖ DESENSITIZZAZIONE

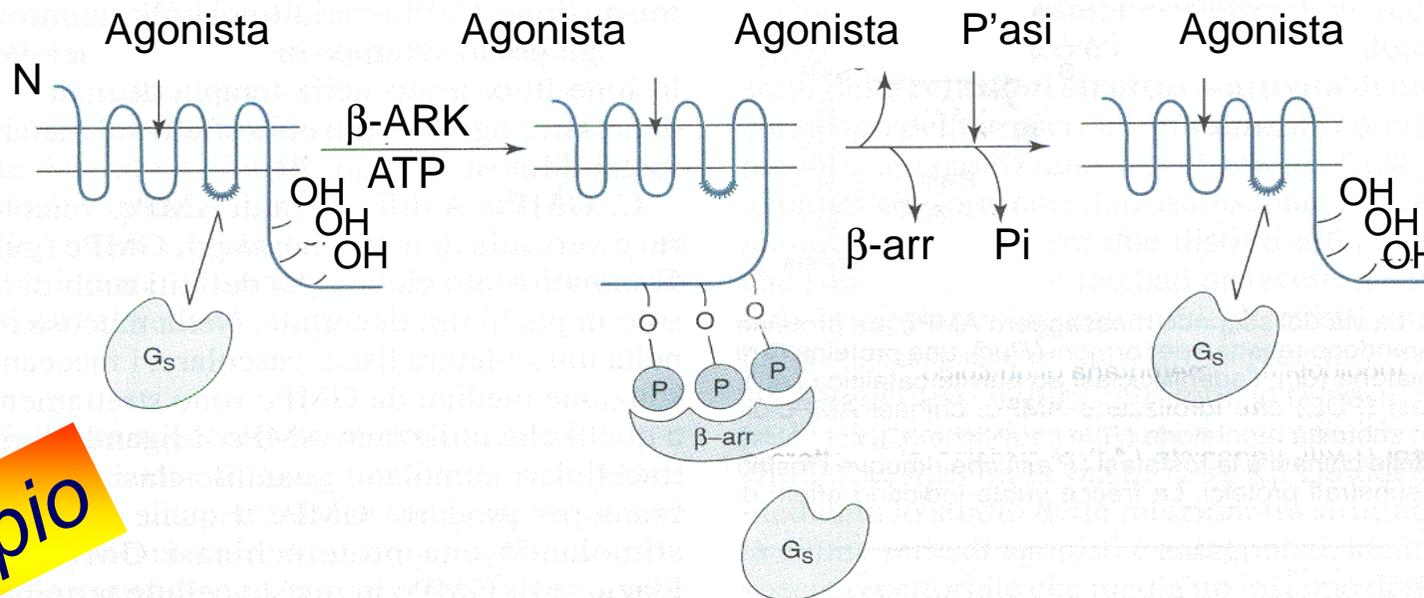
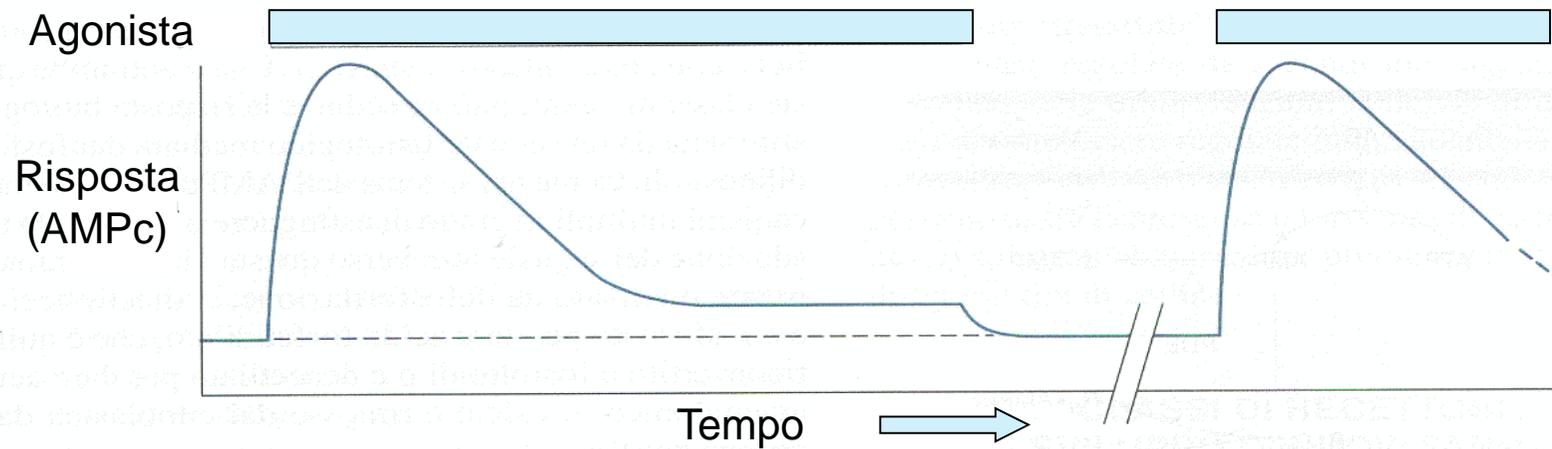
riduzione della capacità di un recettore di trasdurre il segnale, anche se legato all'agonista



## ❖ UP - REGULATION

## ❖ DOWN - REGULATION

# Desensitizzazione dei recettori $\beta$ adrenergici



**Esempio**

## Down - regulation

- ❖ Diminuzione del numero dei recettori:
  - ❖ biosintesi
  - ❖ degradazione
  
- ❖ Recettori con attività Tirosin – Chinasi
  - ❖ Il legame del ligando favorisce l'endocitosi accelerata dei recettori