

Facoltà di Scienze Motorie
Università degli Studi di Verona

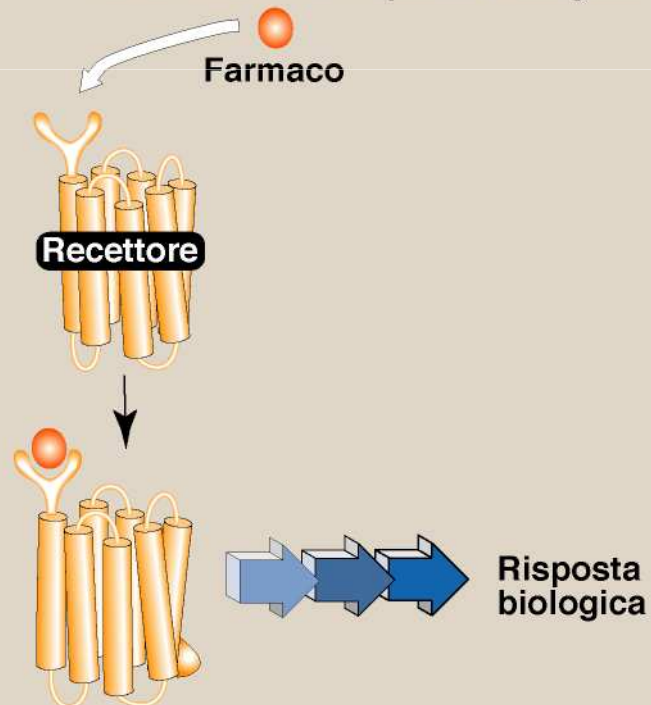
Corso di
“Farmacologia”
Lezioni 2-3: Farmacodinamica

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.



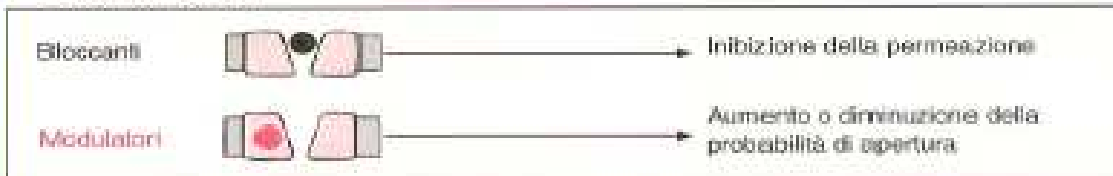
- L'effetto di un farmaco è dovuto alla interazione tra esso e la struttura biologica – il recettore - la cui attivazione media l'effetto terapeutico
- Il farmaco mima una molecola naturale (endogena o esogena)
- Il recettore svolge una funzione fisiologica, ma può essere rilevante per mediare/contrastare 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

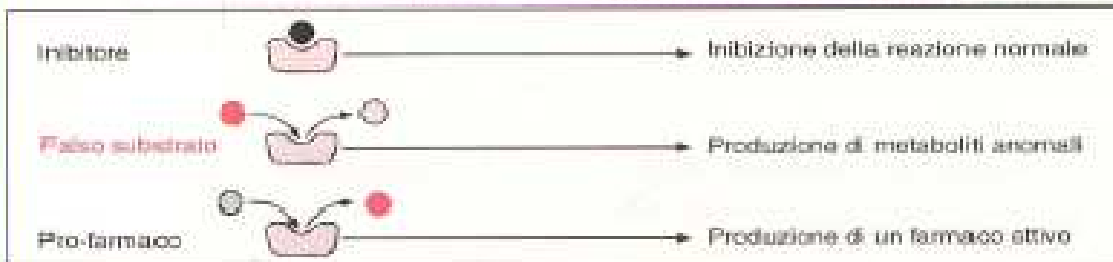
A. Recettori



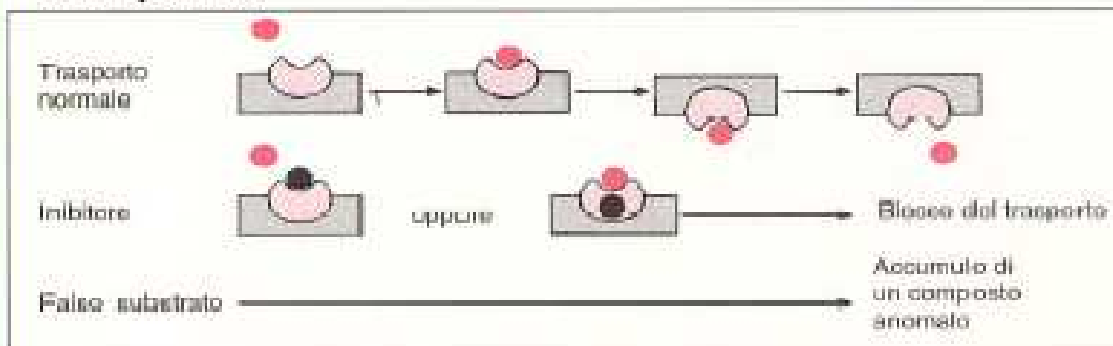
B. Canali ionici



C. Enzimi



D. Trasportatori



Interazioni farmaco-recettore

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

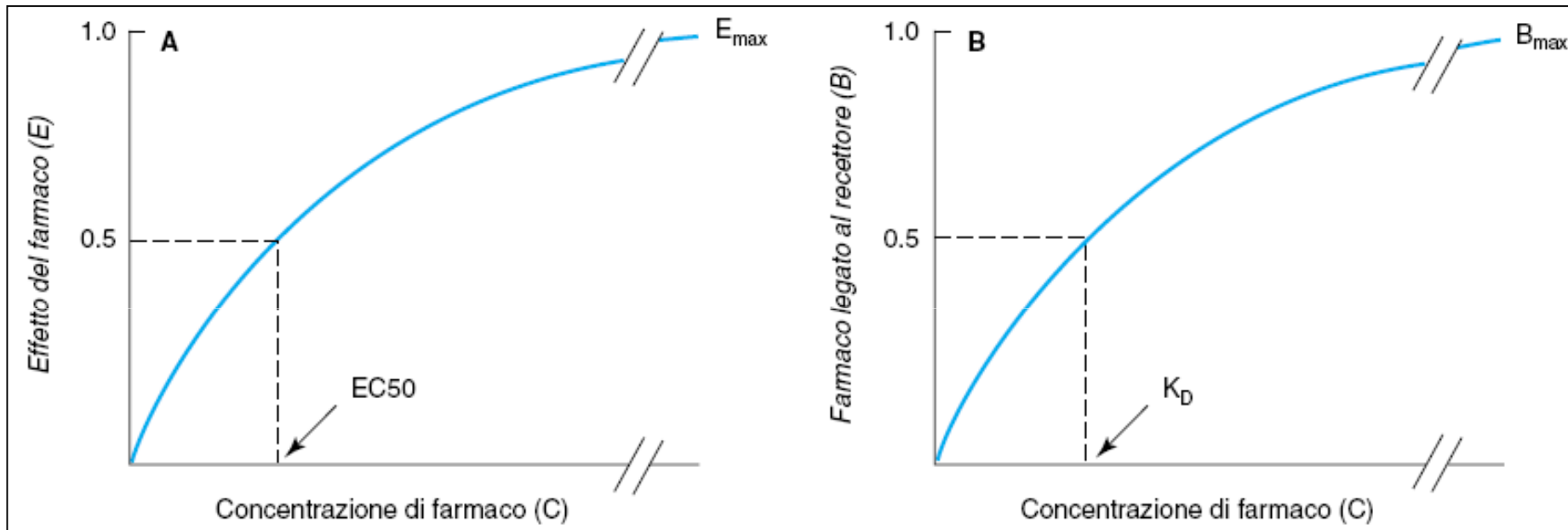


Tipo di legame chimico:

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

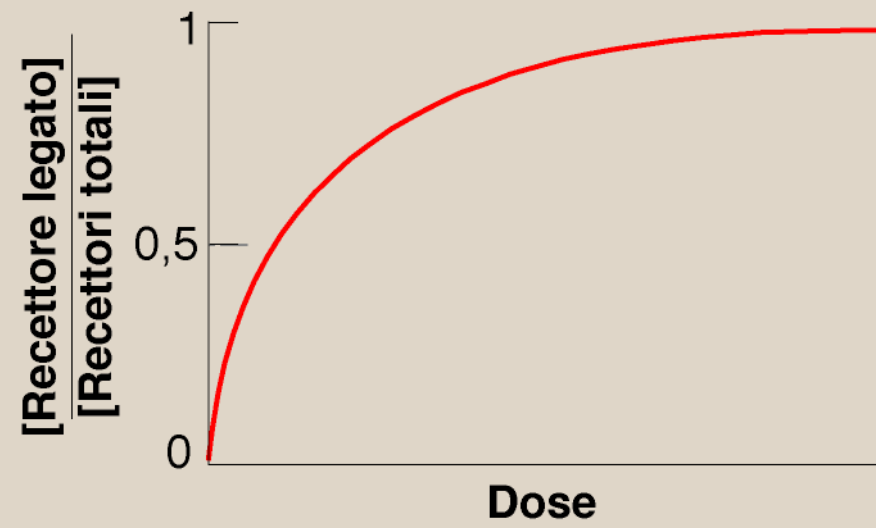
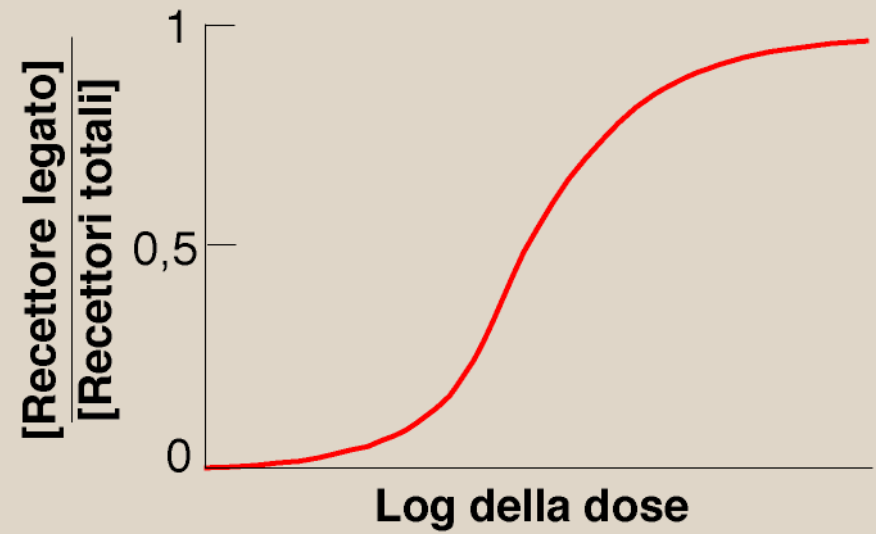
Meno forti di legami covalenti; reversibili o irreversibili

Relazione iperbolica concentrazione vs. effetto o legame

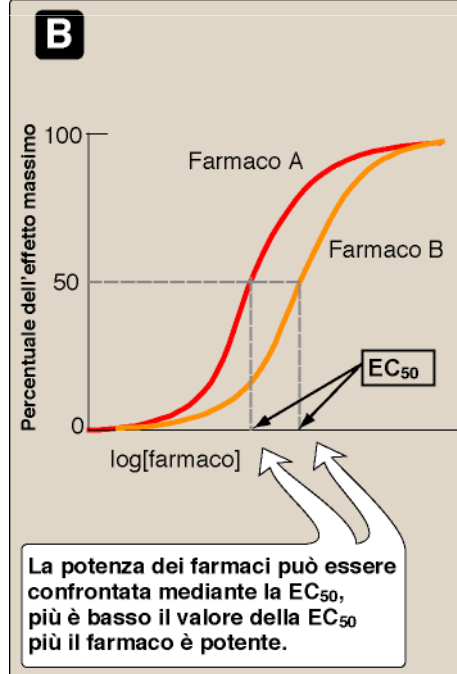
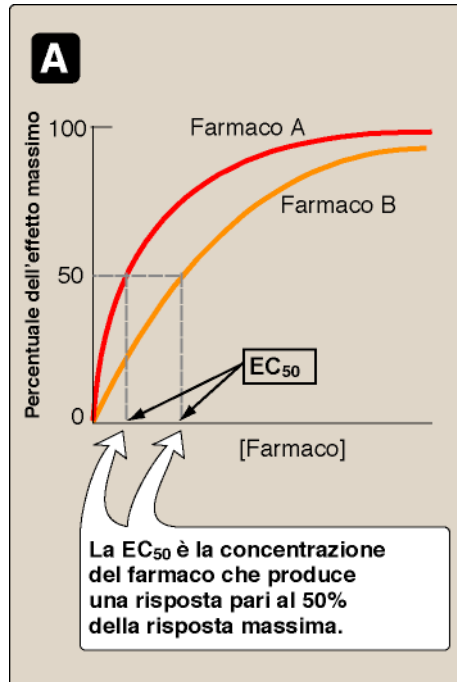


$$E = \frac{E_{max} \times C}{C + EC_{50}}$$

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

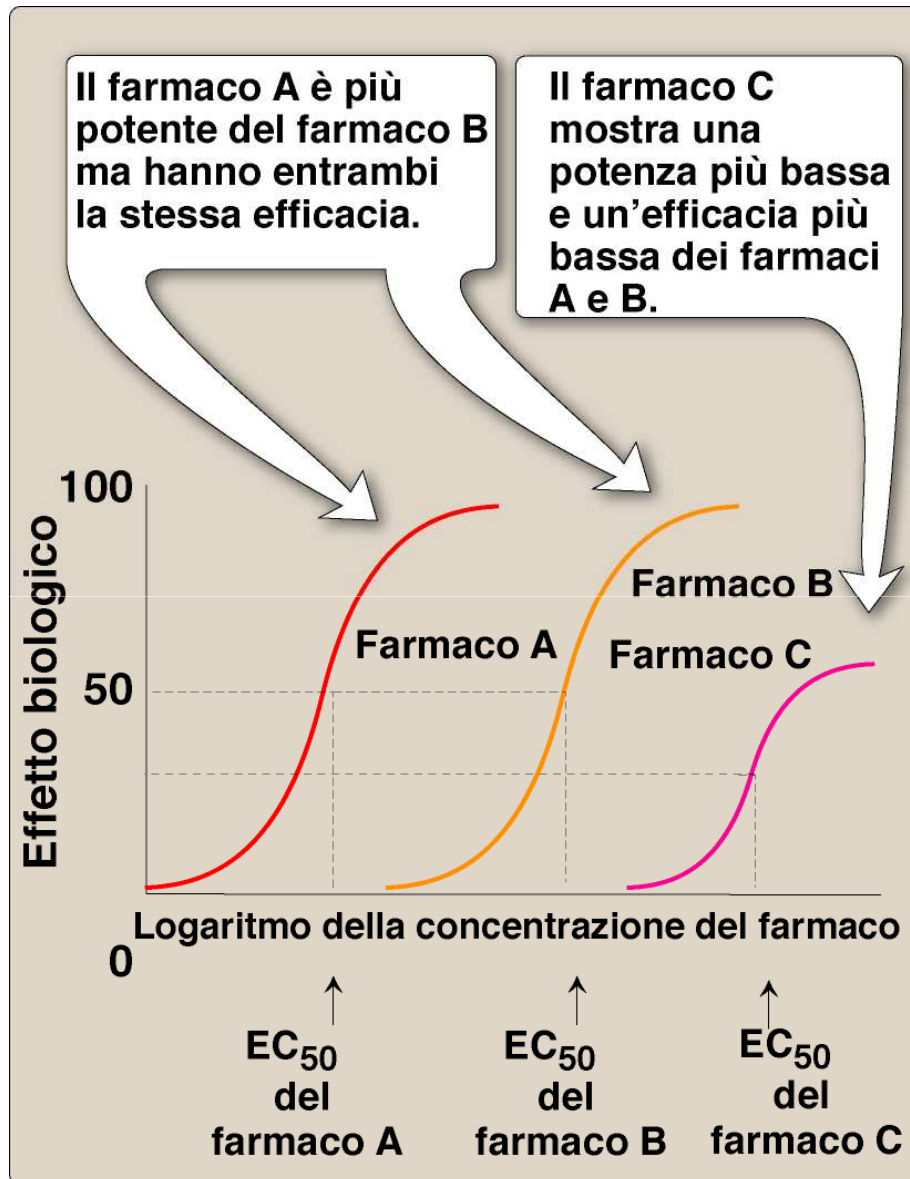
A**B**

Farmacodinamica



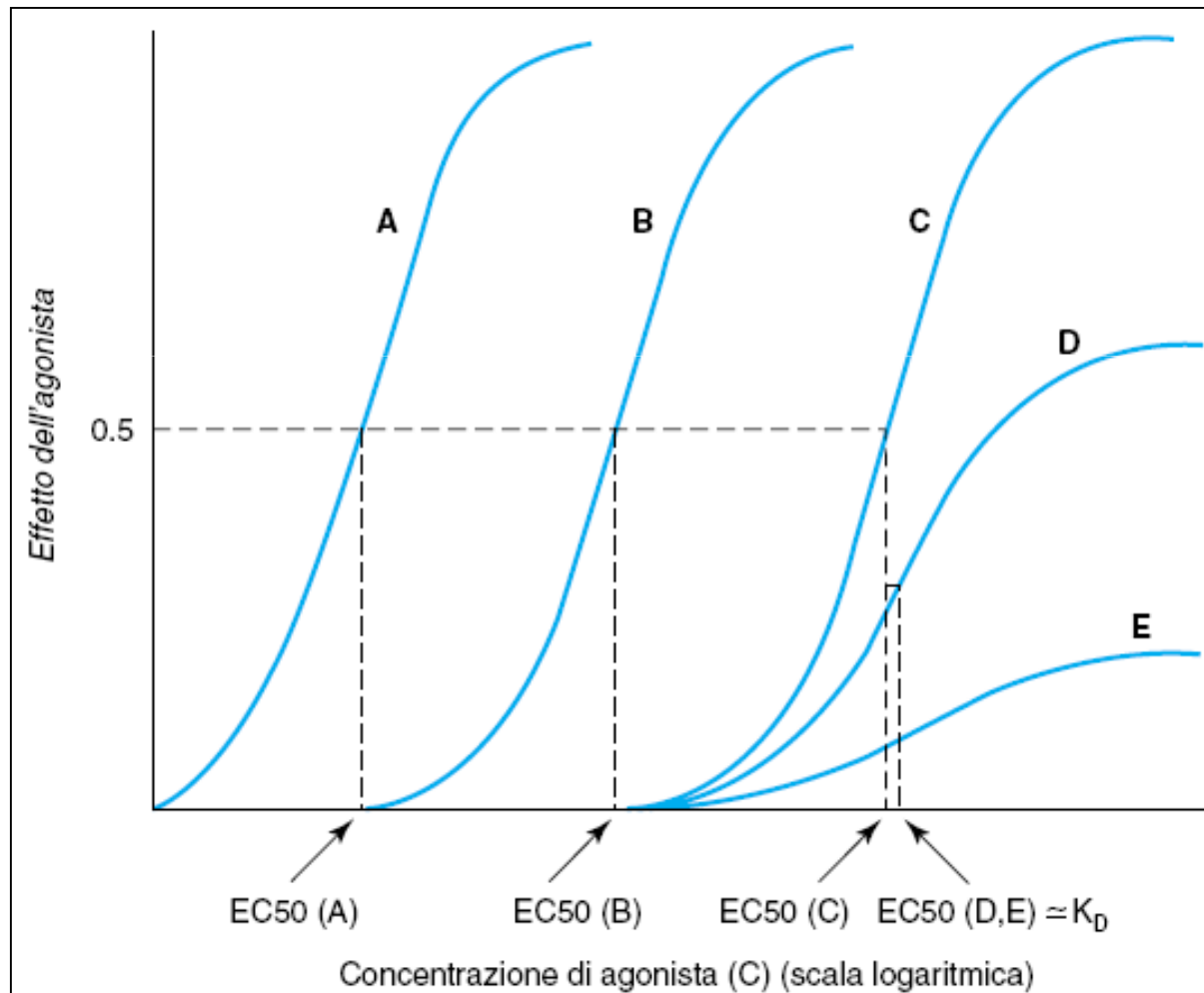
- L'interazione F-R si instaura tramite un legame biologico.
- Maggiore è l'affinità del farmaco per il recettore, maggiore è la probabilità della formazione del complesso F-R e della risposta
- La risposta è stimabile in quanto esiste una relazione diretta con la concentrazione del farmaco:
 - Curva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

Potenza: rapidità con cui un effetto viene raggiunto a parità di dose e dipende dalla EC (o ED₅₀)

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

Potenza

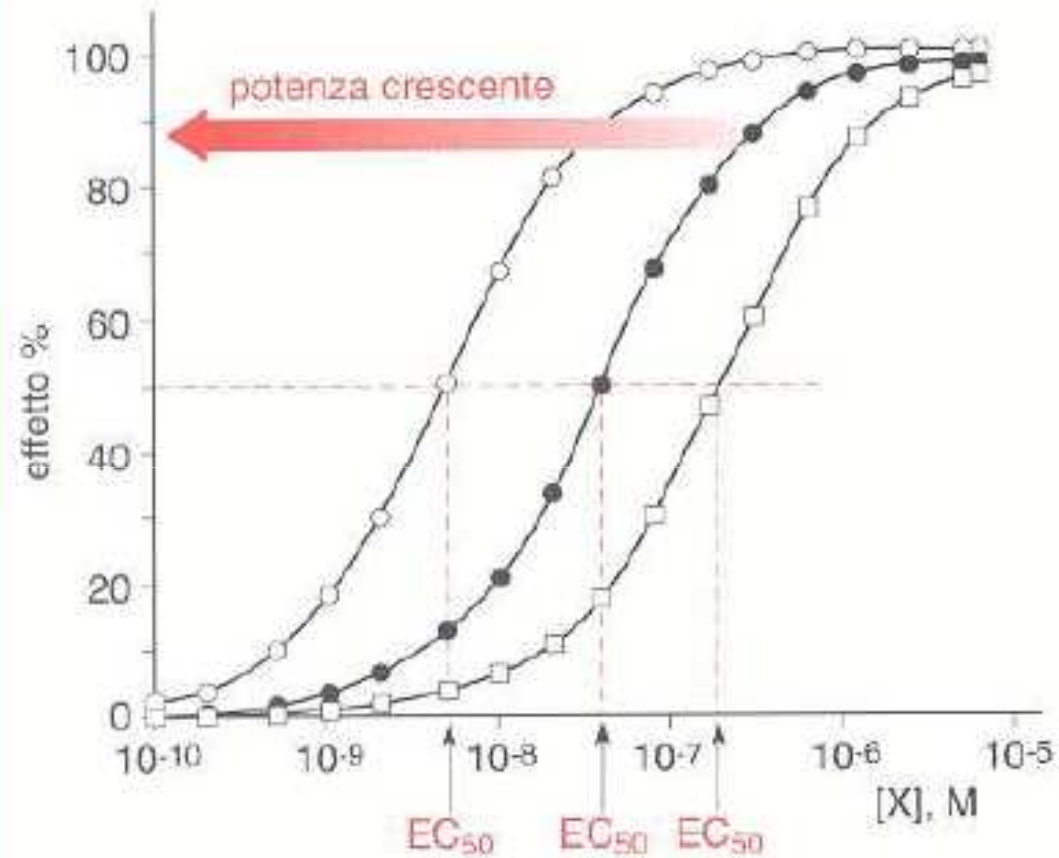
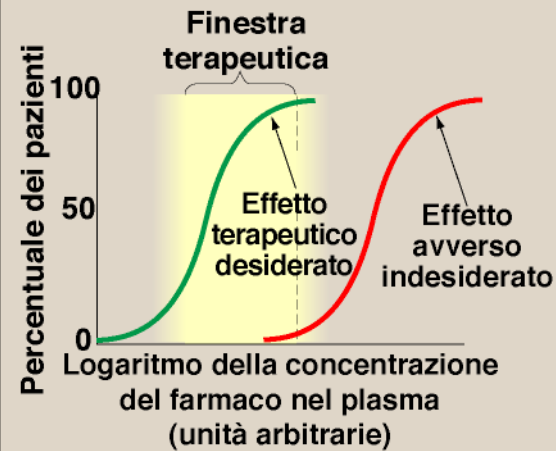


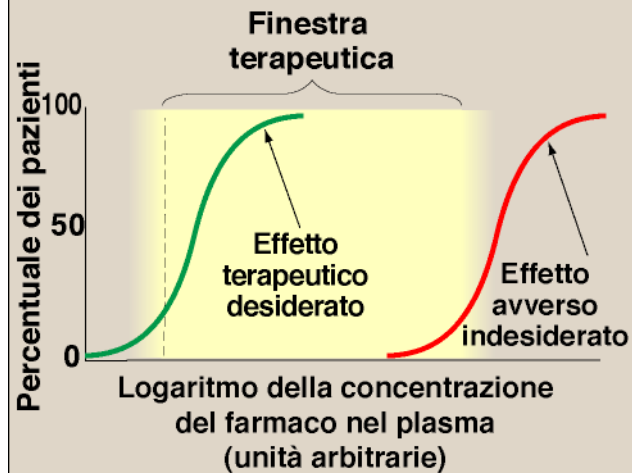
Fig. 4.7. Curve dose-risposta in scala semilogaritmica. Curve di farmaci con potenza diversa; un esempio di questo tipo potrebbe essere costituito dal rilassamento della muscolatura bronchiale da parte di farmaci β -adrenergici. $EC_{50} = 5$ nM (tondini vuoti), 40 nM (tondini pieni) e 200 nM (quadrati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

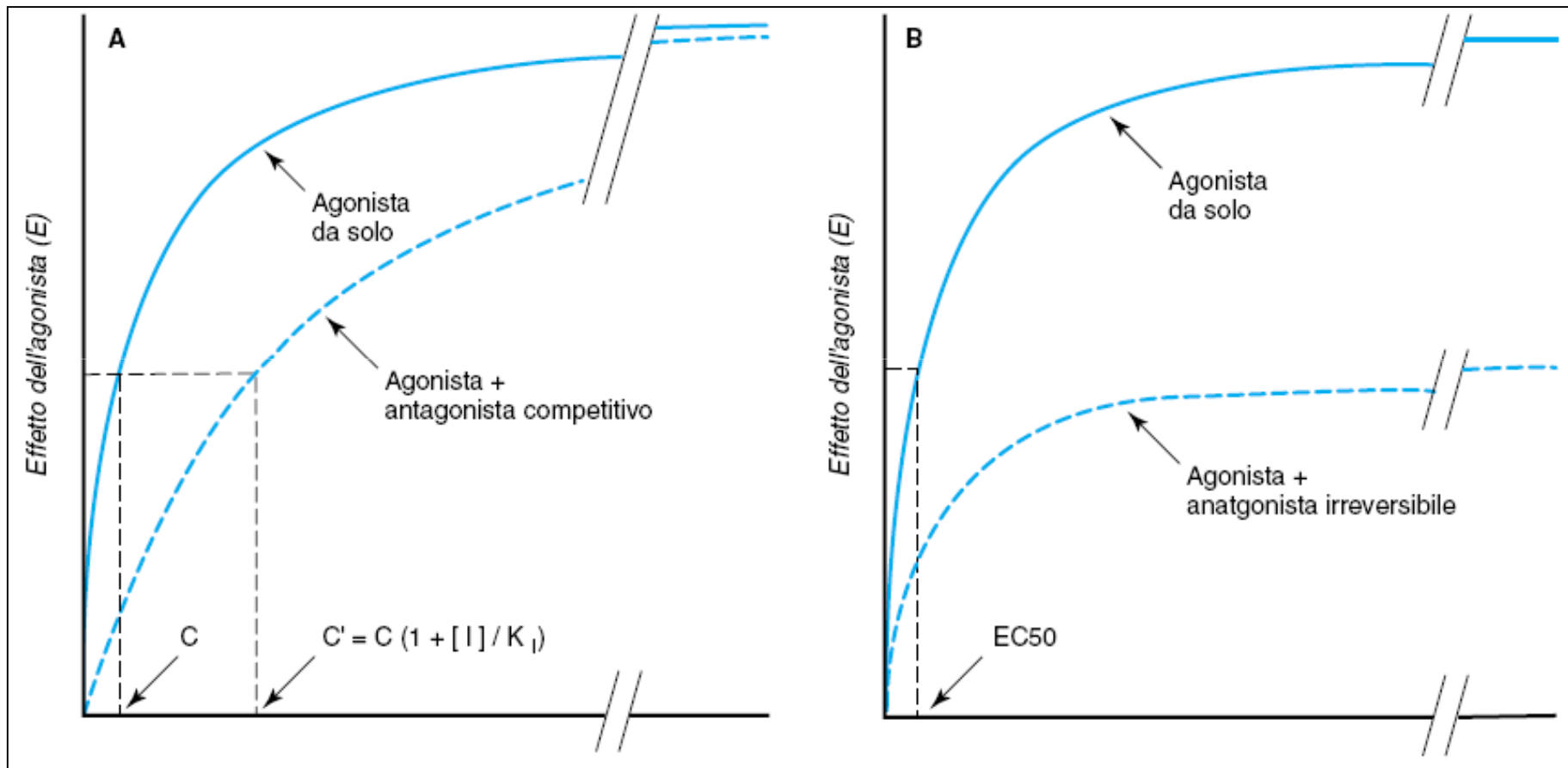
L'effetto di un antagonista recettoriale dipende dalla sua affinità e potenza

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

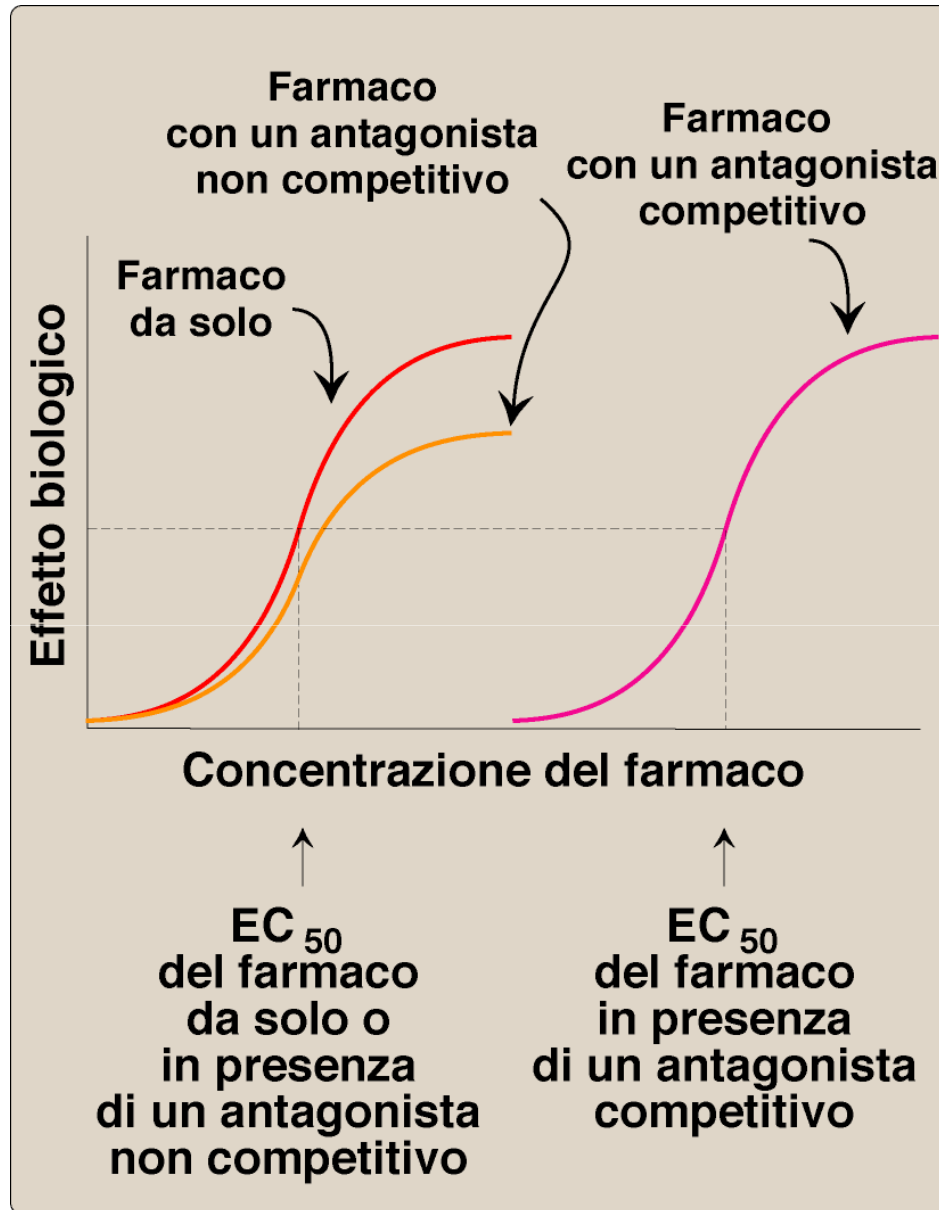
Antagonismo

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

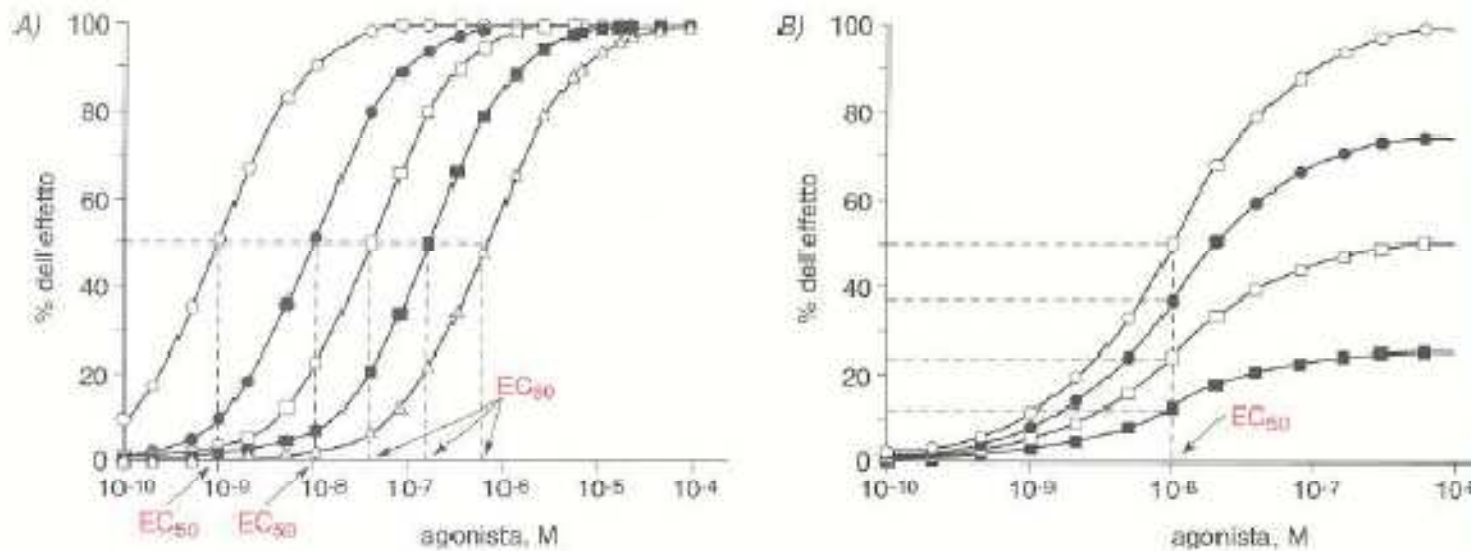
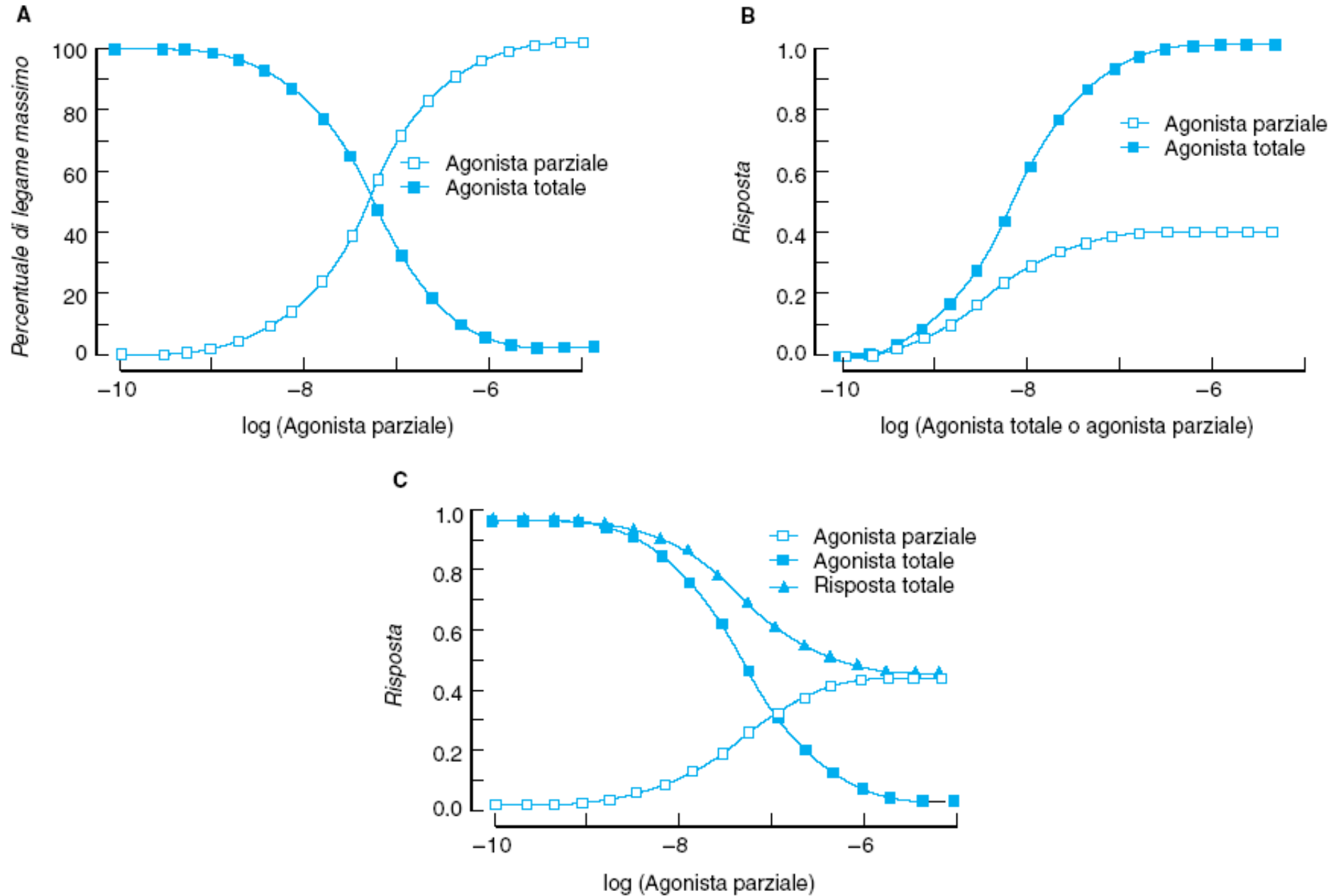
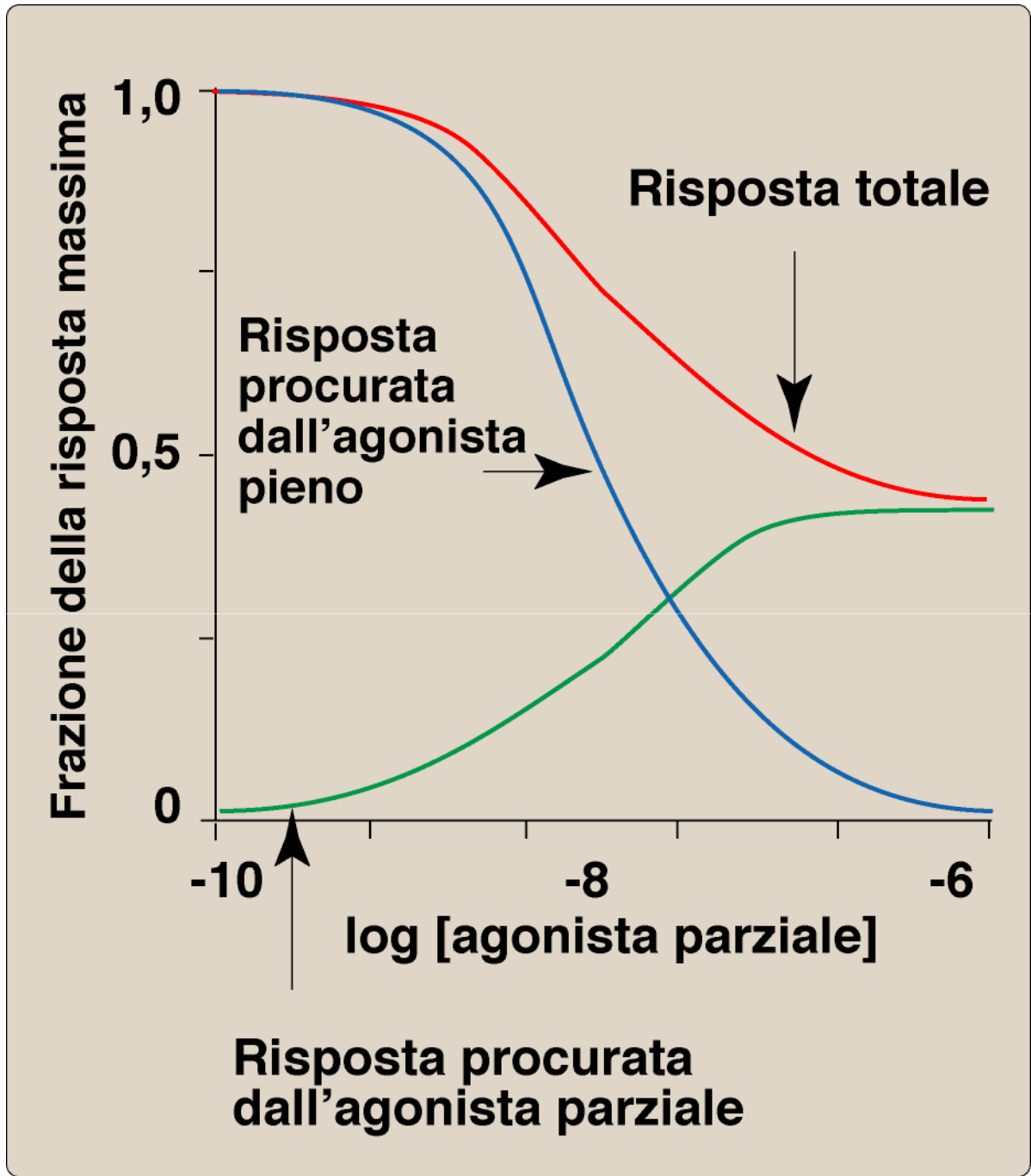


Fig. 4.11. Modificazione della curva dose-risposta di un agonista (es., acetilcolina) in presenza di concentrazioni crescenti di un antagonista aormontabile (es., atropina, in A) o inormontabile (es., gallamina, in B). I parametri utilizzati sono i seguenti. In A), $K_A = 1$ nM costante di dissociazione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





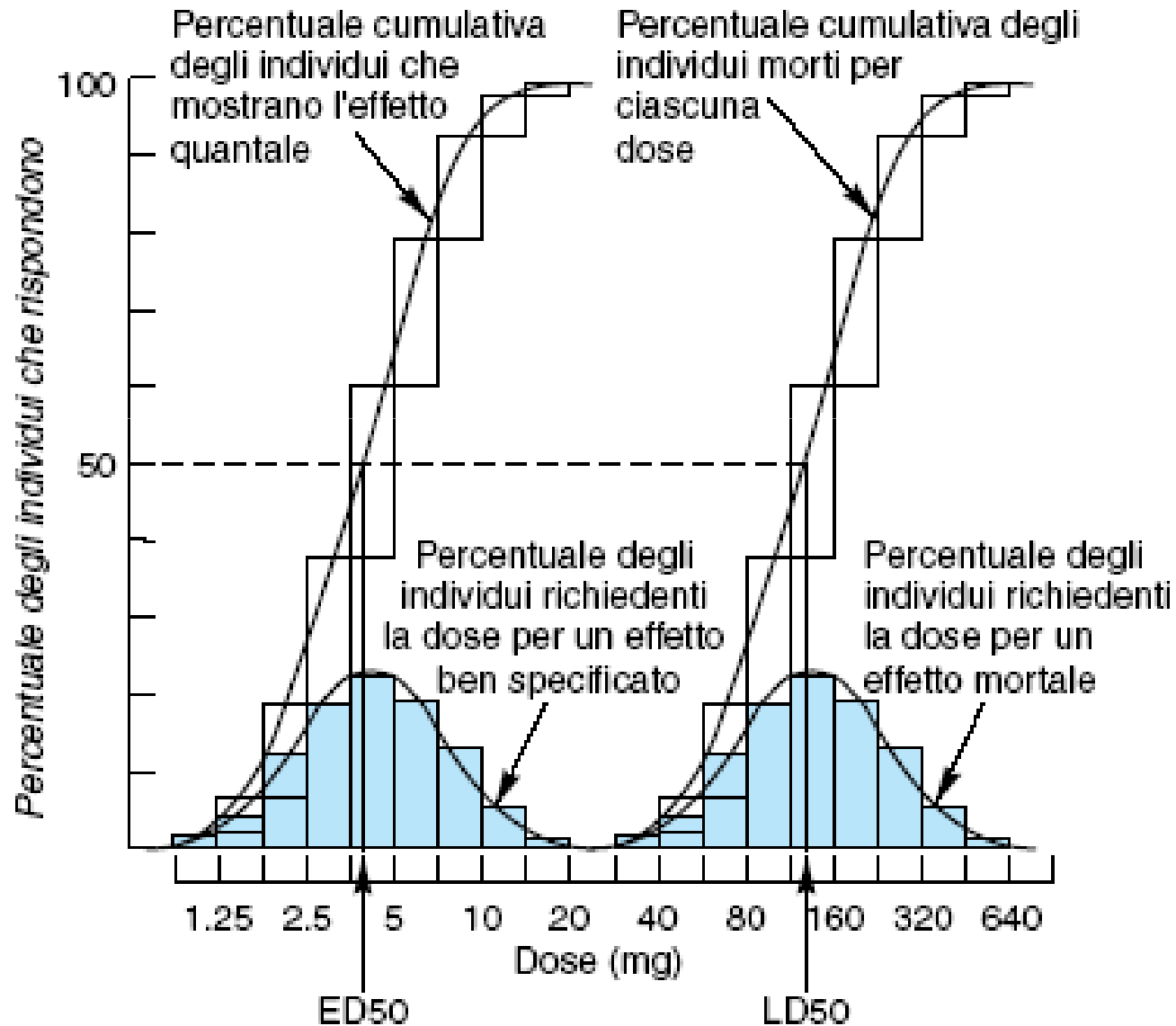
CURVE DOSE-RISPOSTA

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*

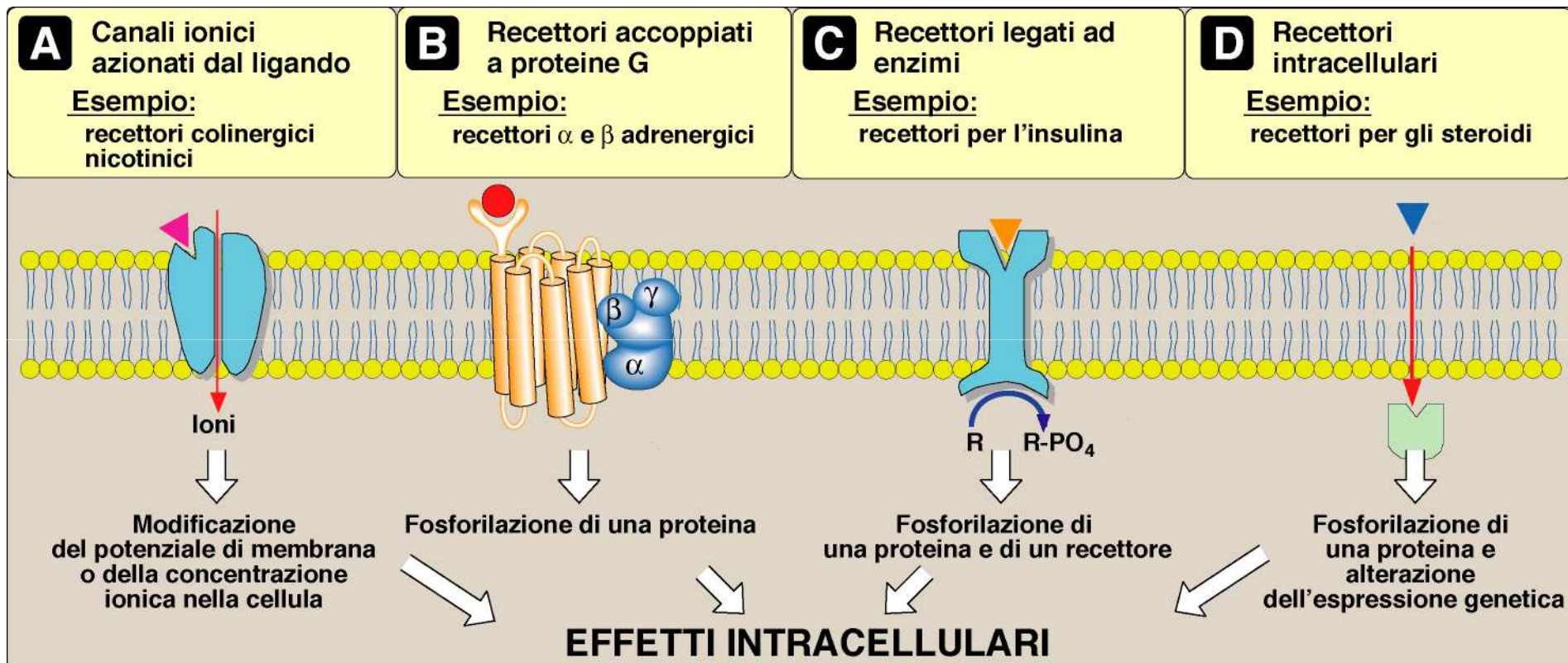
Risposte tutto o nulla



Recettori

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

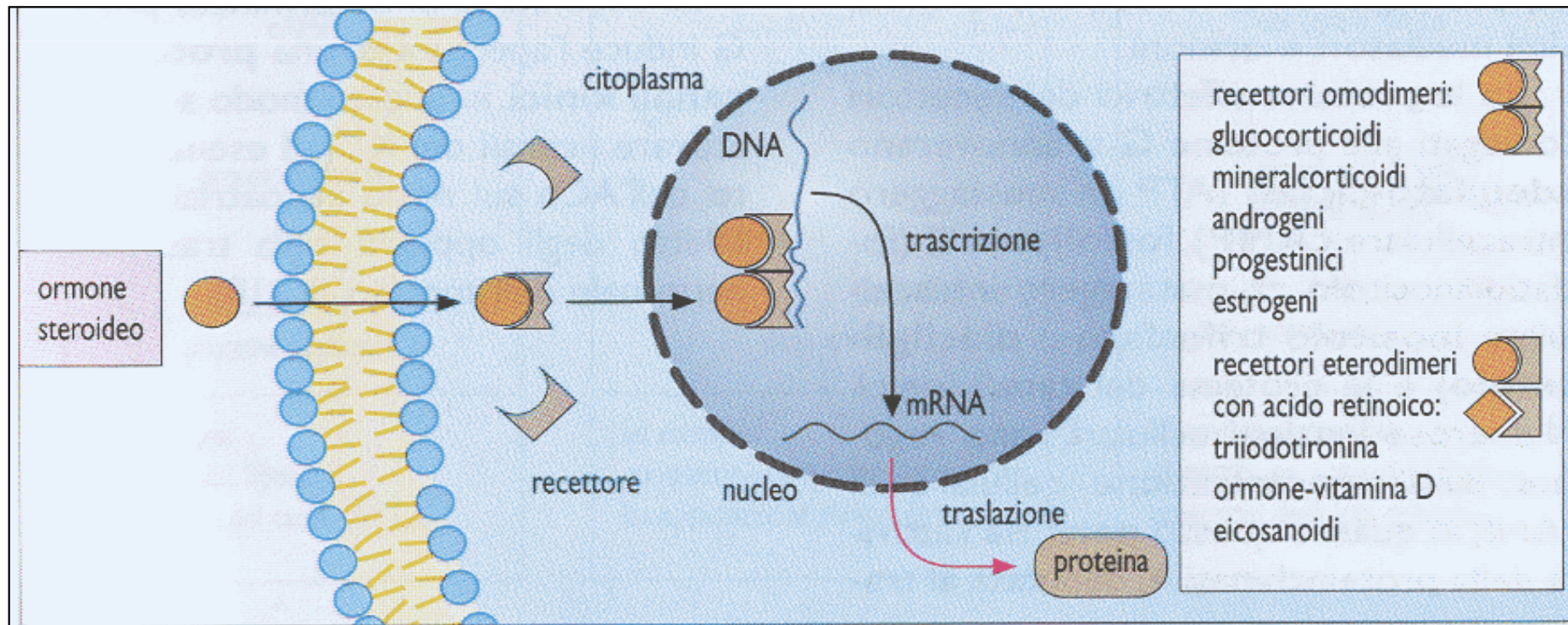
- Recettori con diversità di:
 - Localizzazione cellulare
 - Distribuzione anatomica
 - Struttura
 - Equilibrio di attivazione
 - Numero

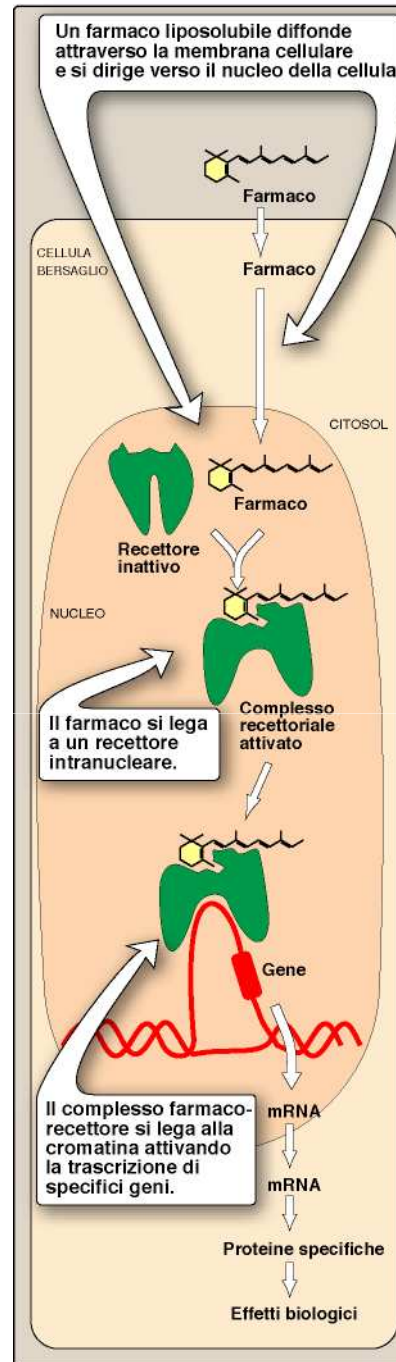


1. Recettori intracellulari

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



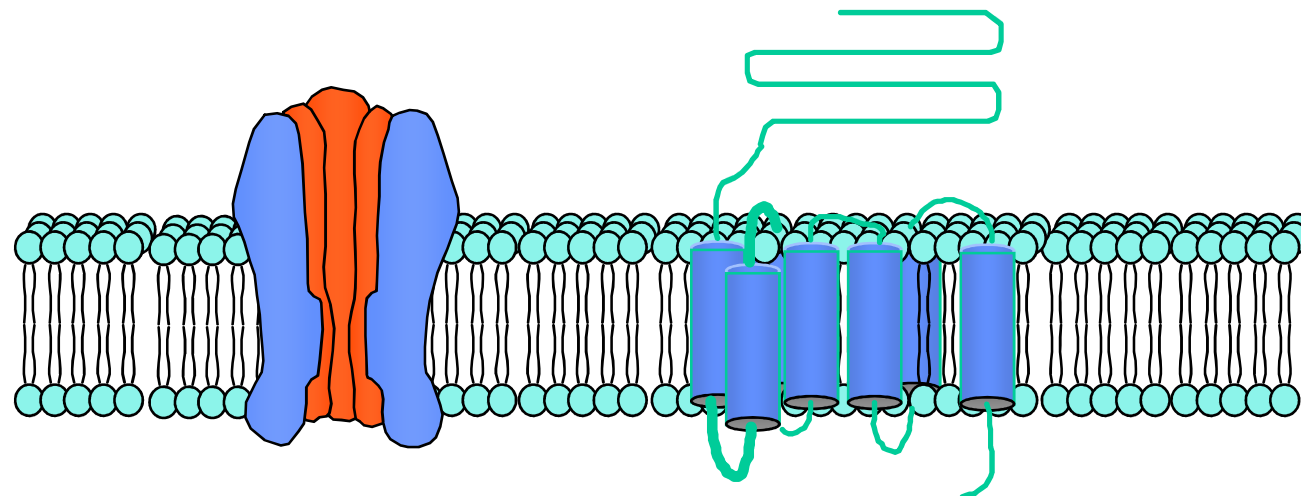


4. Recettori ionotropici

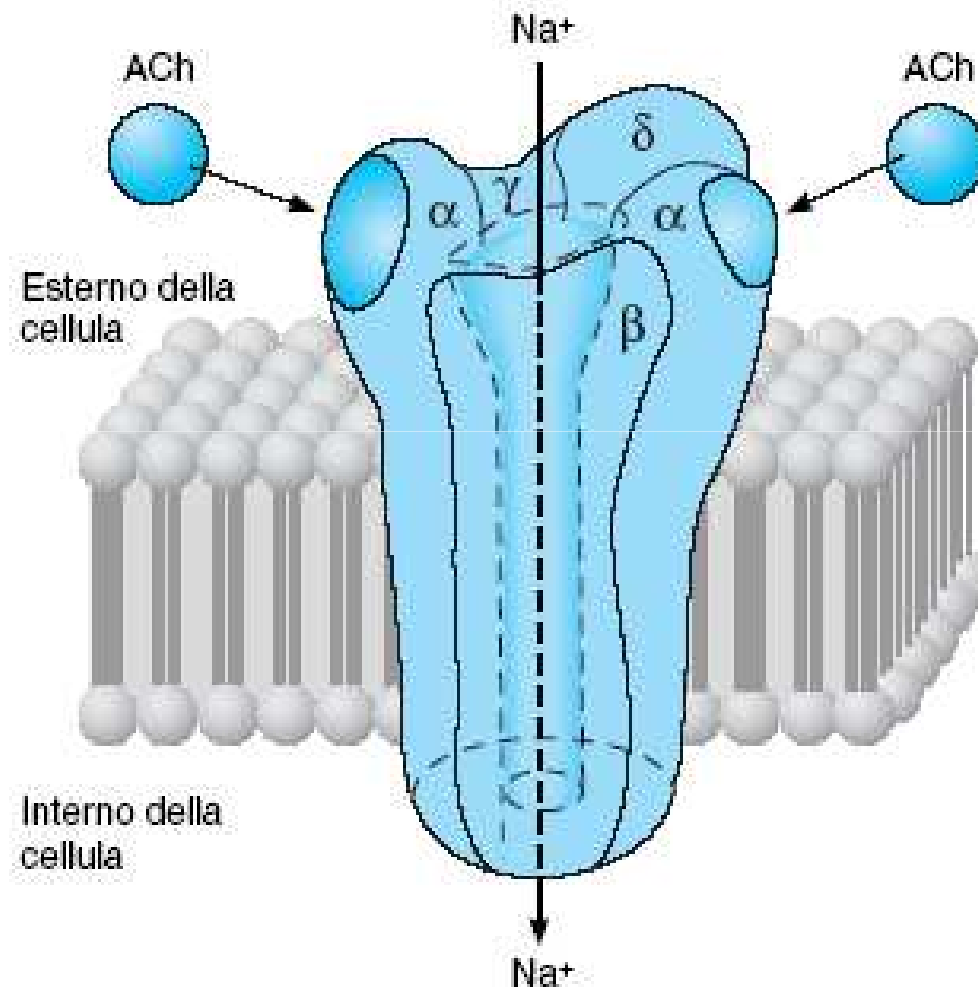
- Canali ionici
- Varie subunità
- Risposte veloci e brevi

5. Recettori metabotropici

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

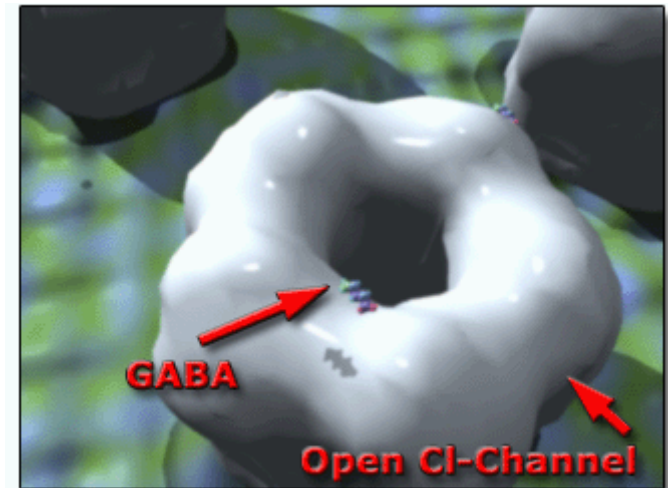
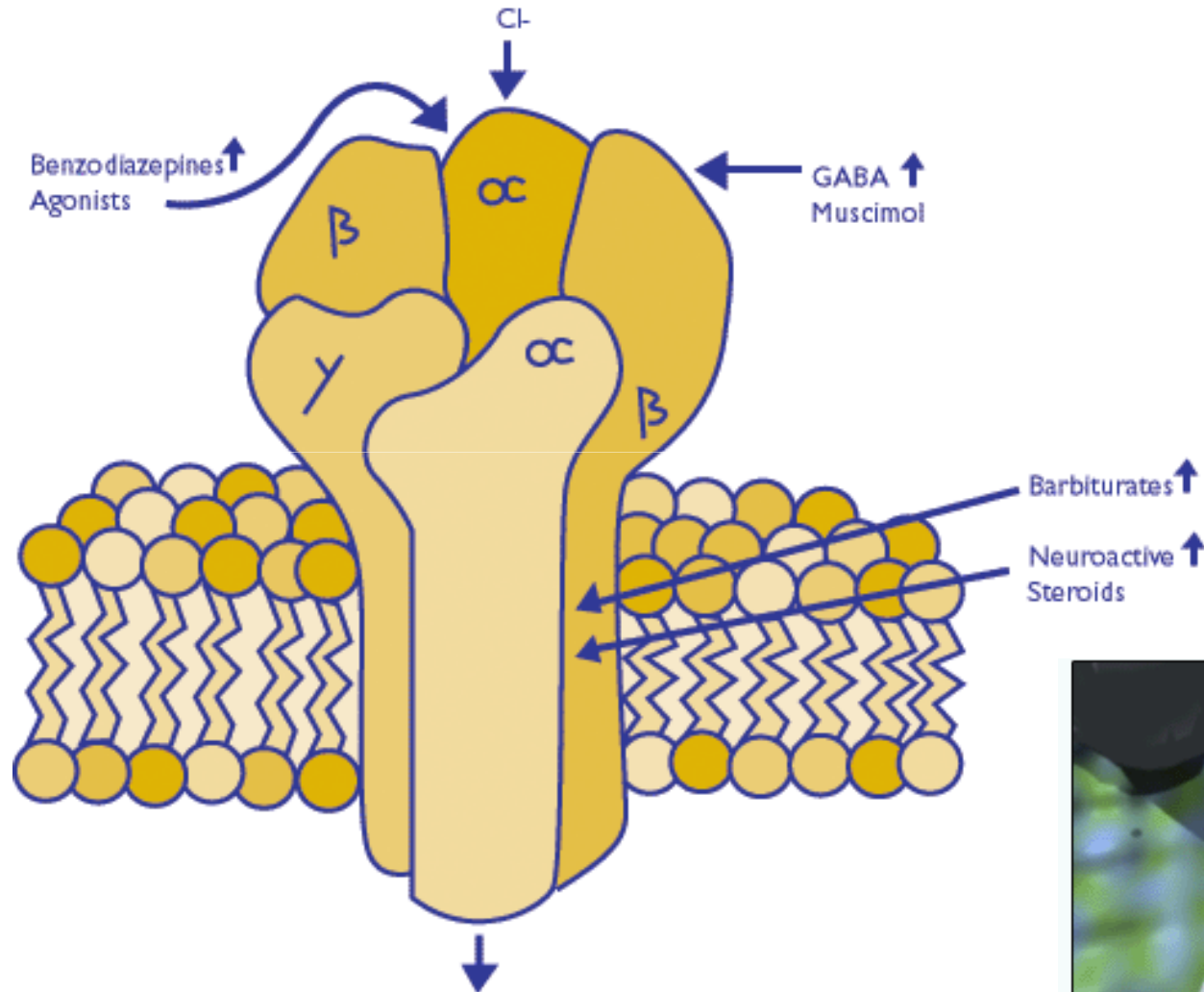


4. Recettori ionotropici



Esempio

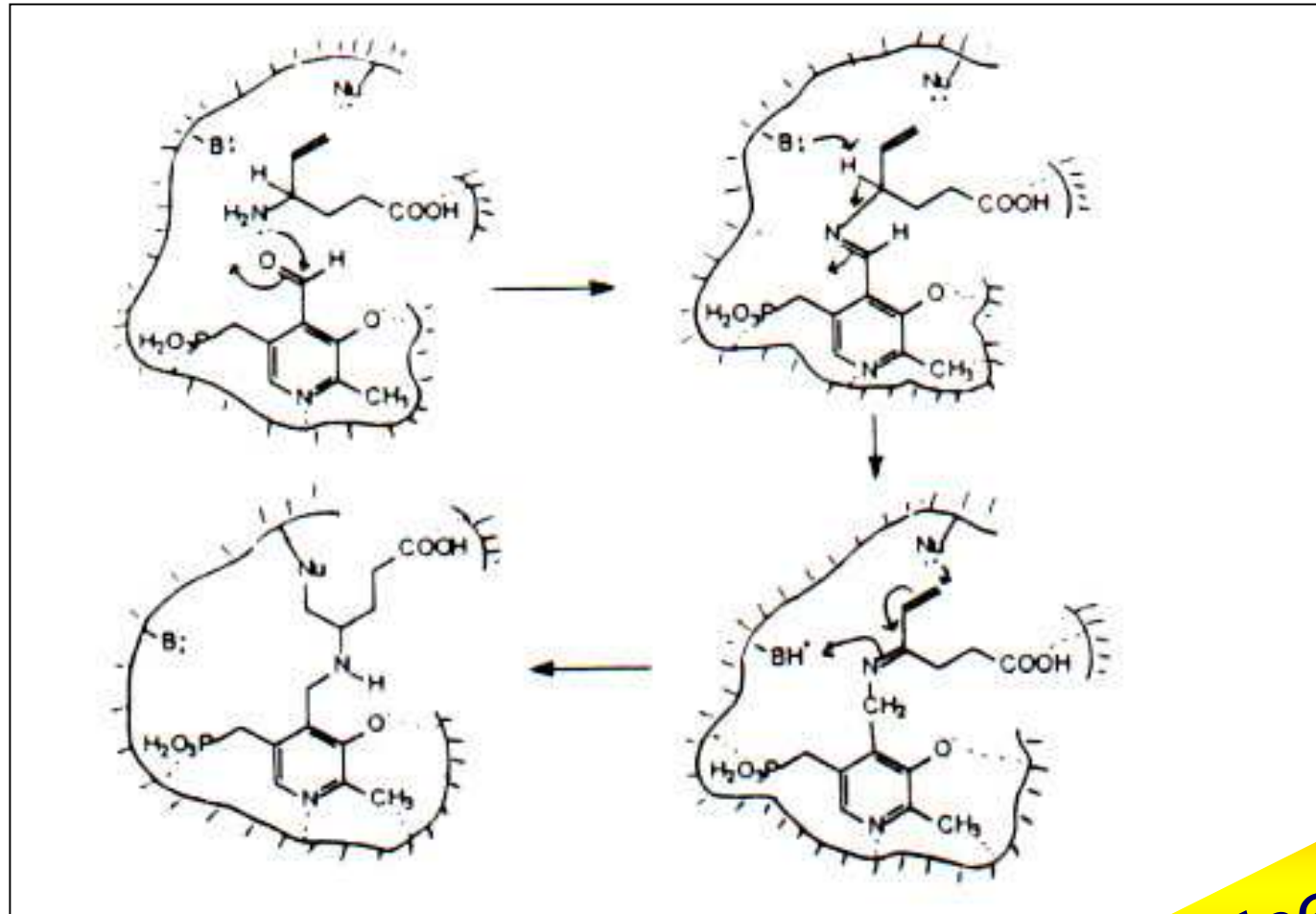
4. Recettori ionotropici: GABA



4. Recettori ionotropici:

Recettori

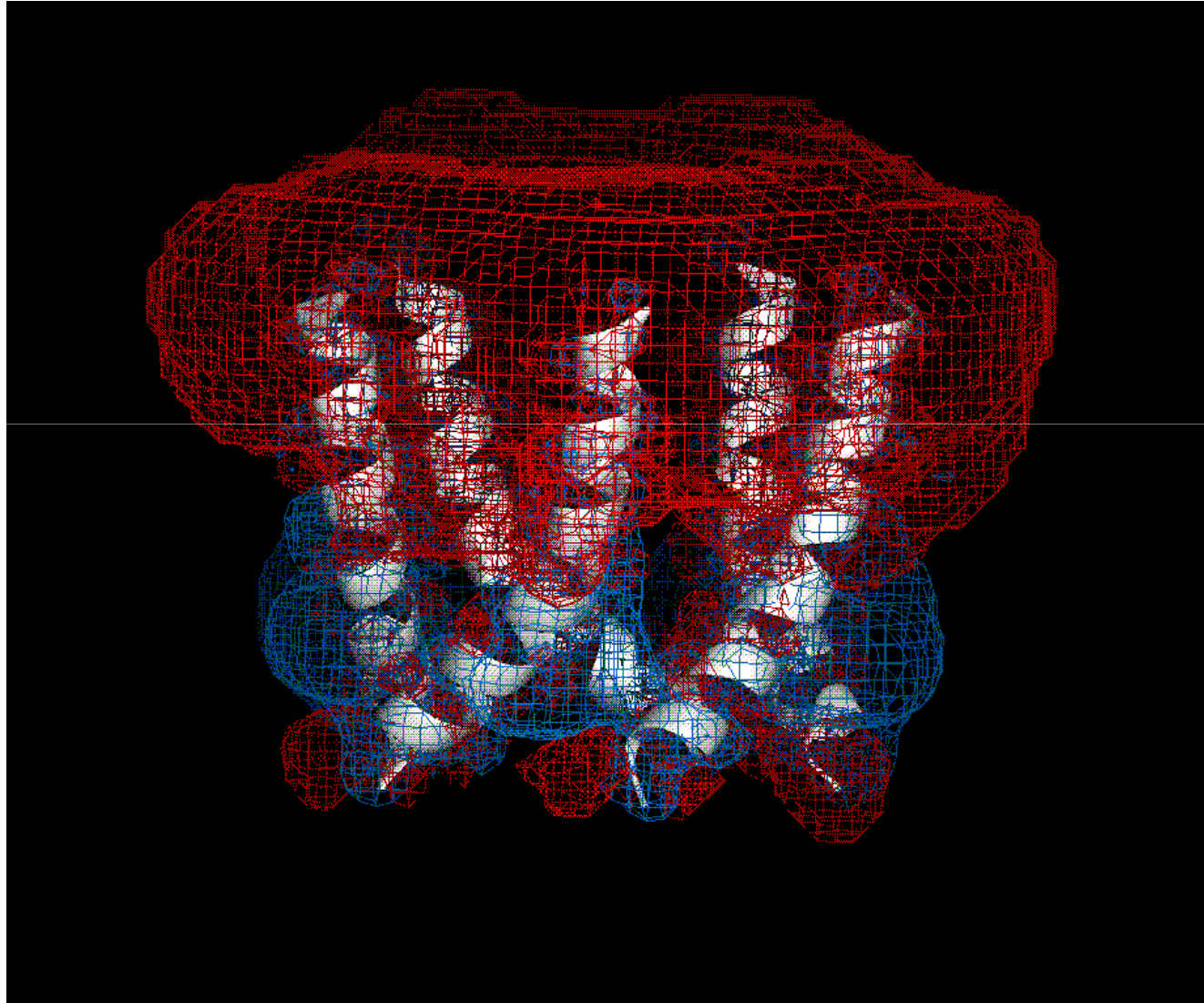
Interazione delle benzodiazepine con il recettore del GABA



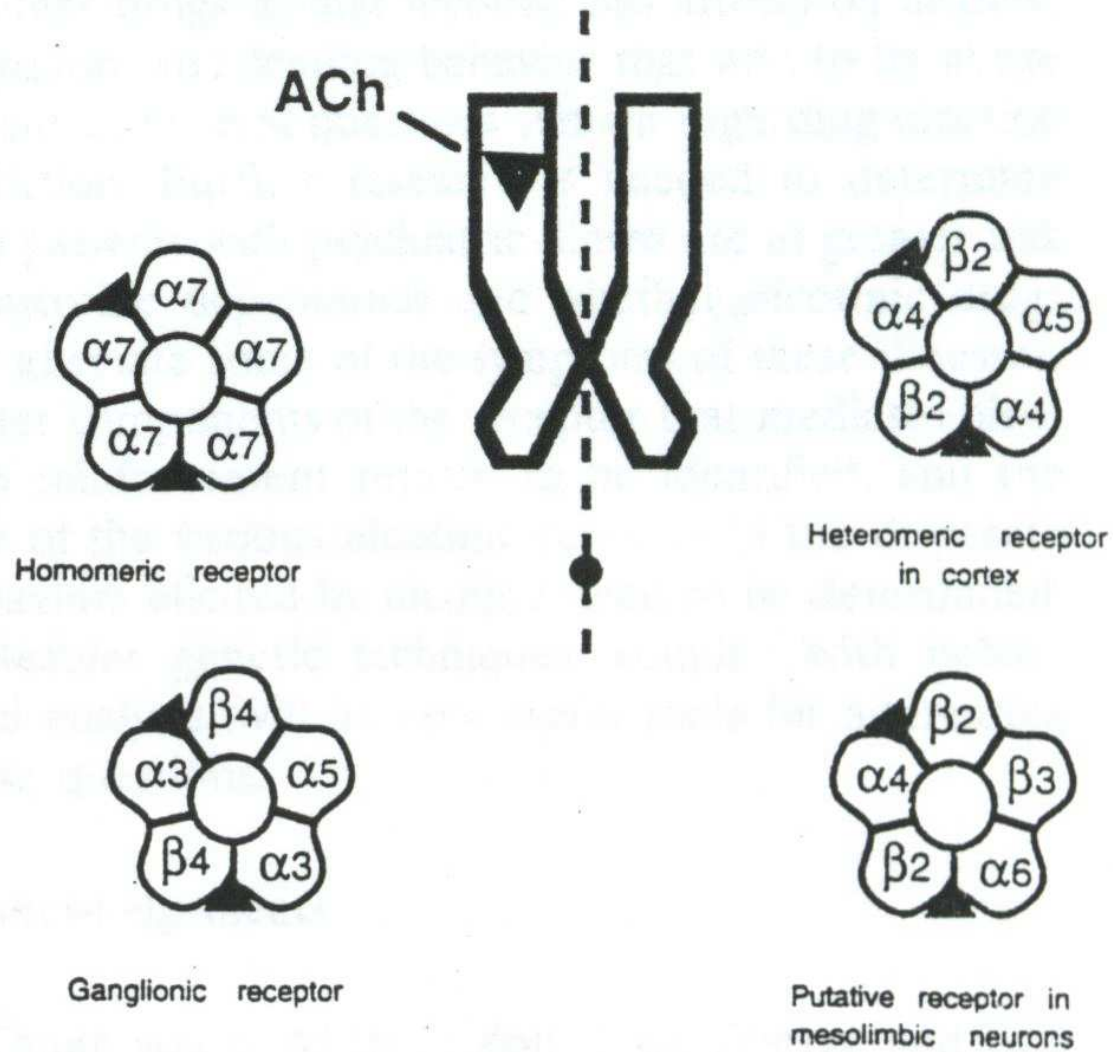
Esempio

Esempio

4. Recettori ionotropici: colinergico detto nicotinico



4. Recettori ionotropici: varie composizioni nicotinic



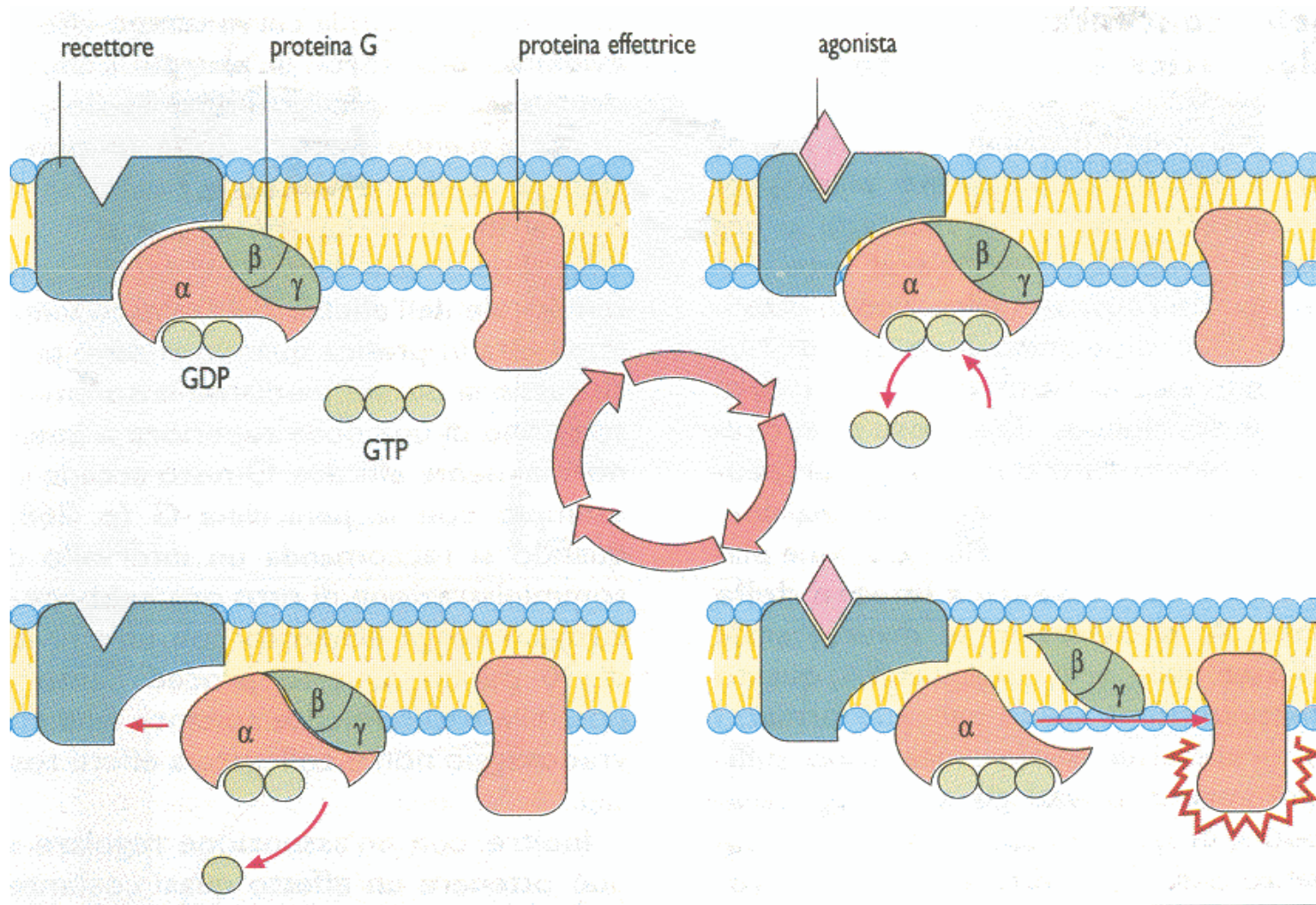
Esempio

5. Recettori accoppiati proteine G

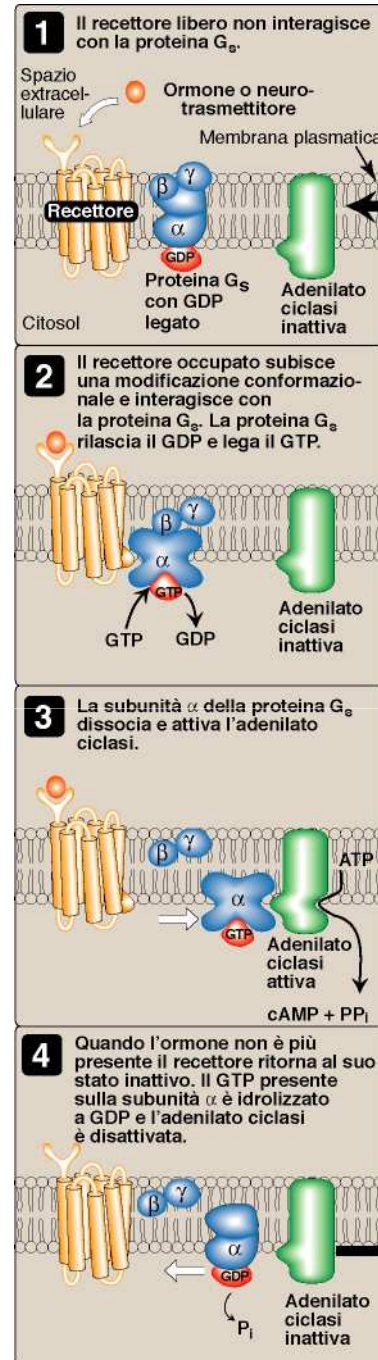
Recettori

GTP e GDP si legano alla subunità α , che ha attività GTPasica (GTP > GDP)

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



5. Recettori accoppiati proteine G



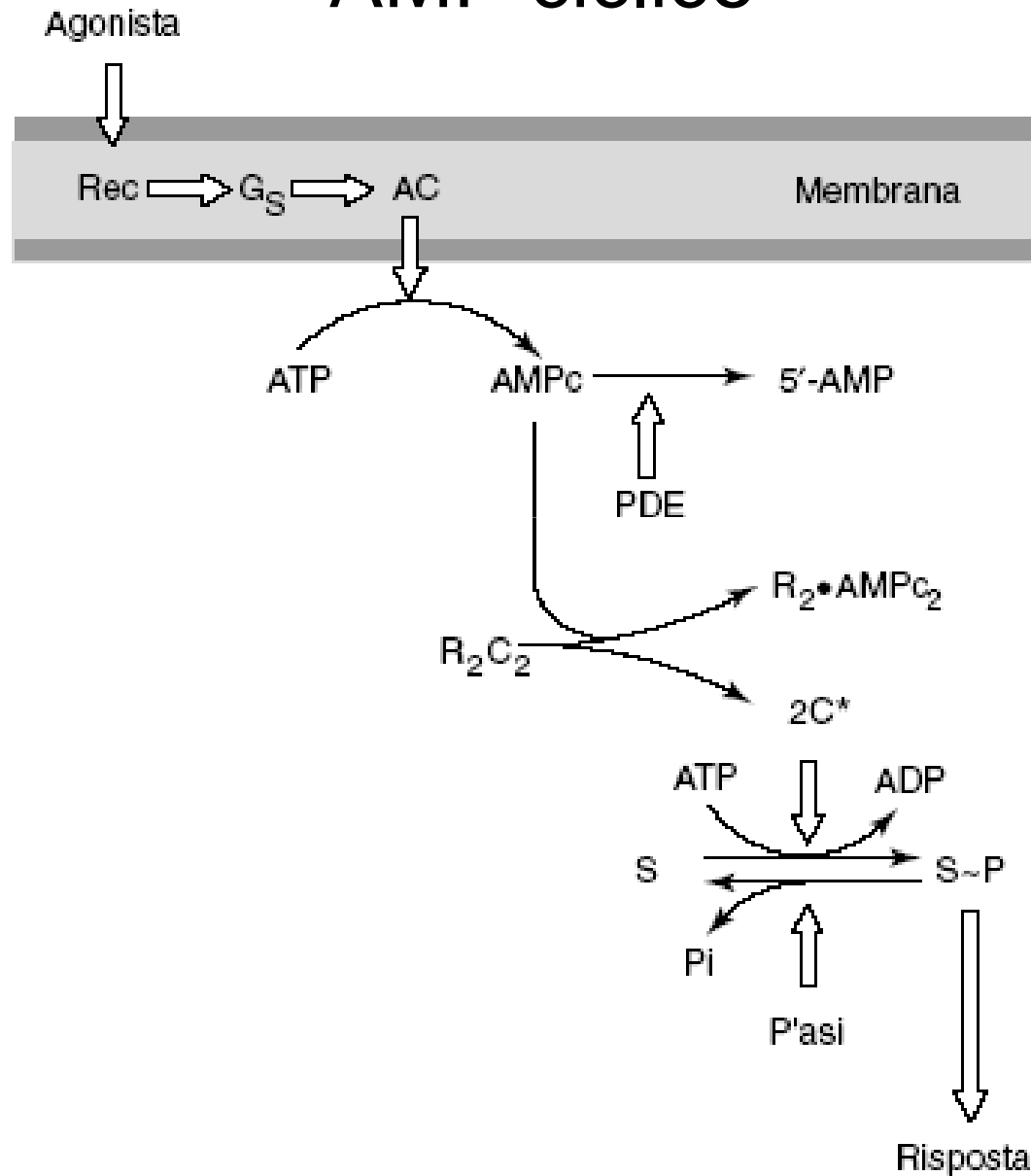
5. Recettori accoppiati proteine G

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

Proteine	Recettori per:	Effettori/Vie trasduzionali
G _s	Amine β-adrenergiche, glucagone, istamina, serotonina, e molti altri ormoni	↑ Adenililciclastasi → ↑ AMPc
G ₁₁ , G ₁₂ , G ₁₃	Amine α ₂ -adrenergiche, acetilcolina (muscarinici), oppioidi, serotonina, e molti altri ormoni	Parecchi comprendenti: ↓ Adenililciclastasi → ↓AMPc Apertura dei canali cardiaci per il K ⁺ → ↓frequenza cardiaca
G _{olf}	Odoranti (epitelio olfattorio)	↑ Adenililciclastasi → ↑ 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	↑ Fosfolipasi C → ↑ IP ₃ , diacilglicerolo, Ca ²⁺ citoplasmatico
G _{ti} , G _{t2}	Fotoni (rodopsina e opsine nei bastoncelli e nei coni della retina)	↑ GMPc fosfodiesterasi → ↓GMPc (fototrasduzione)

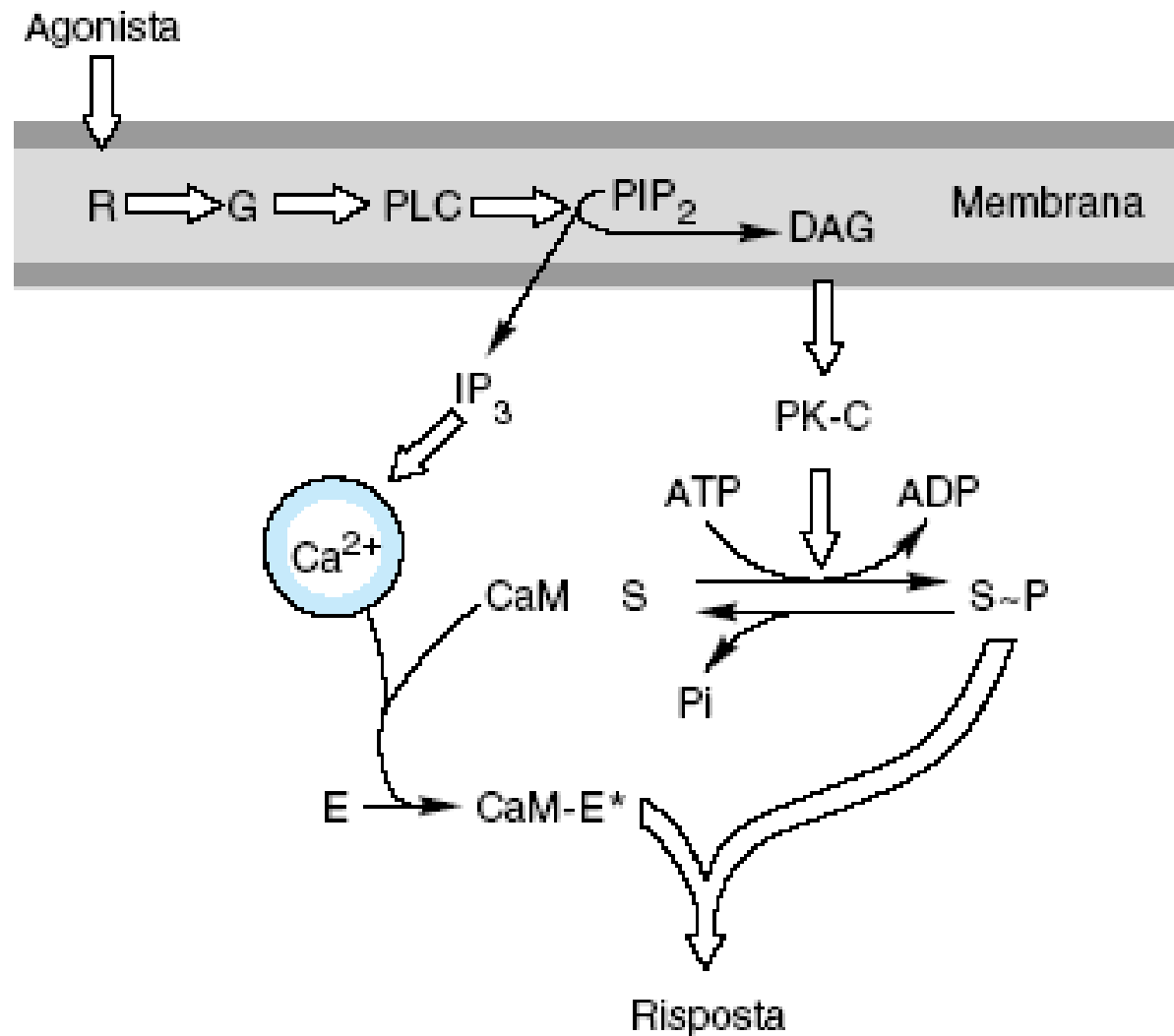
5. Recettori accoppiati proteine G: AMP ciclico

Recettori

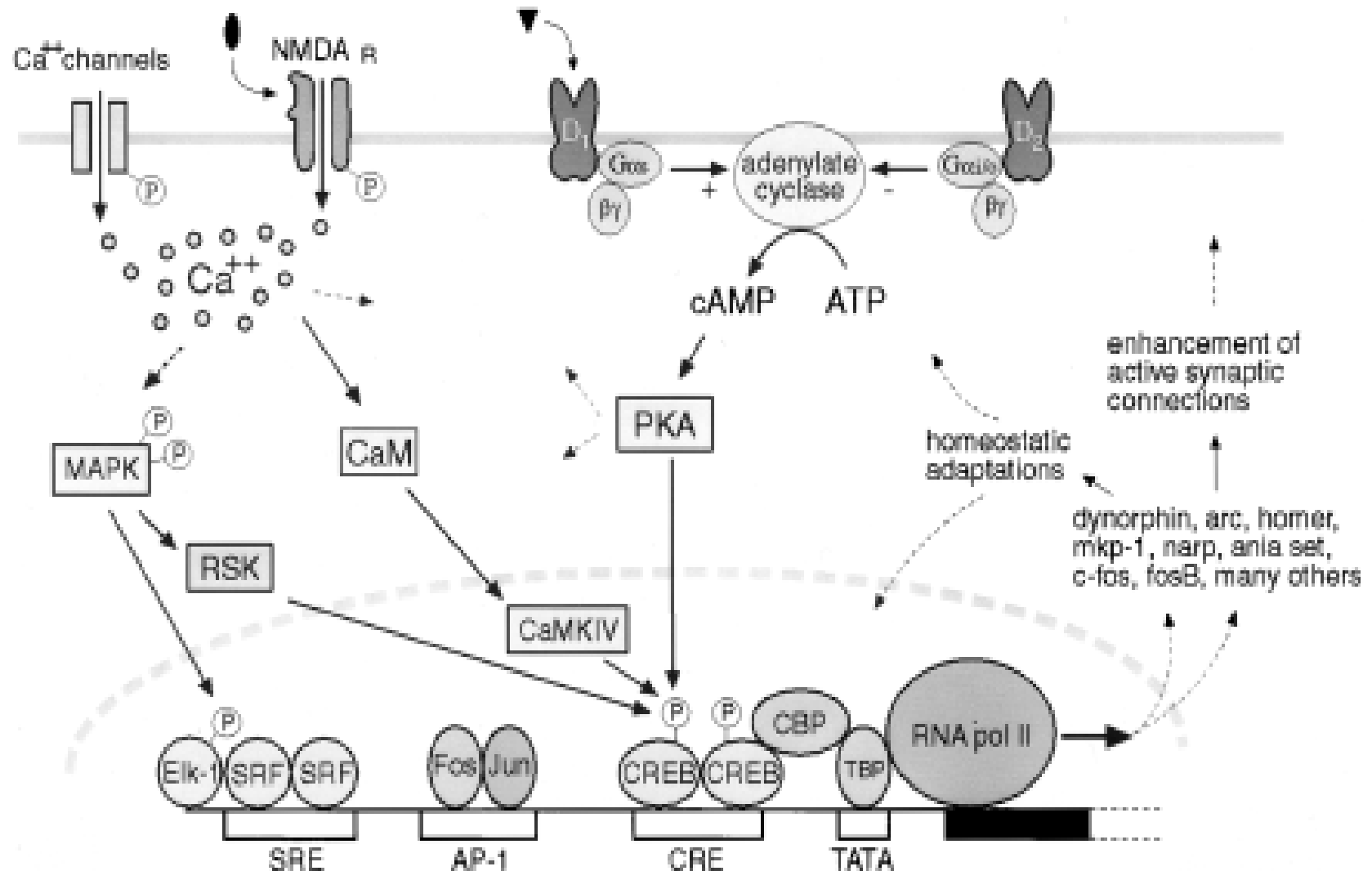


5. Recettori accoppiati proteine G: fosfatidil-inositolo

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

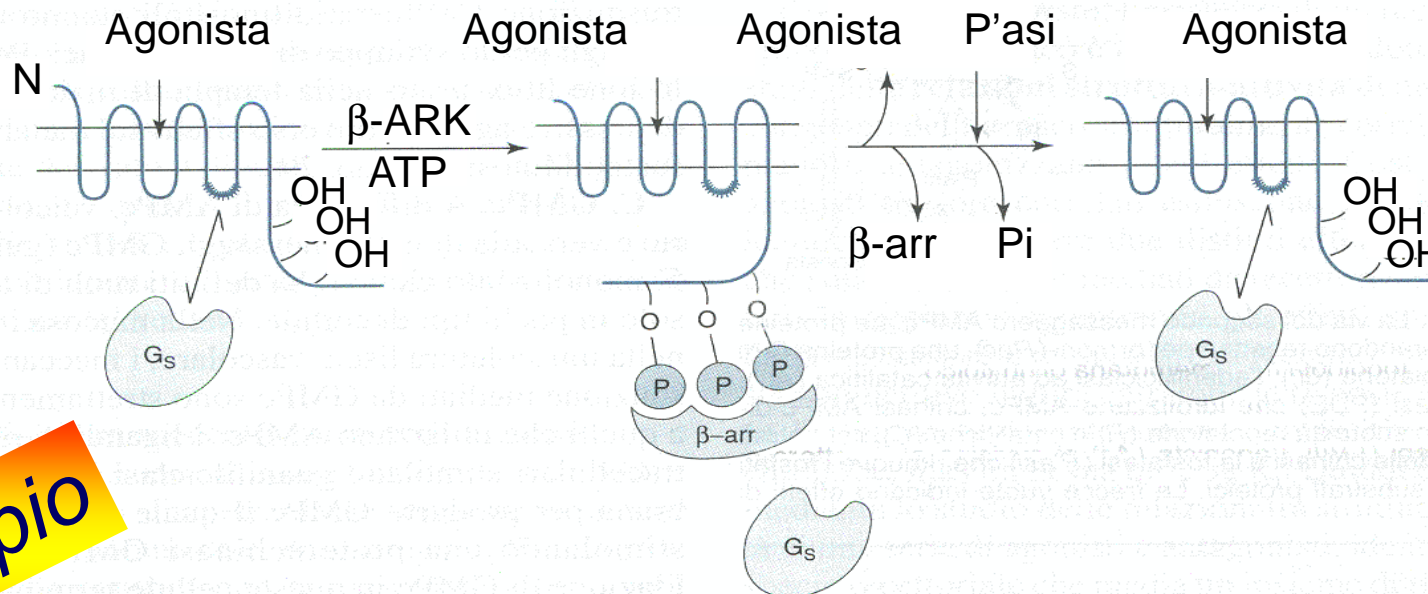
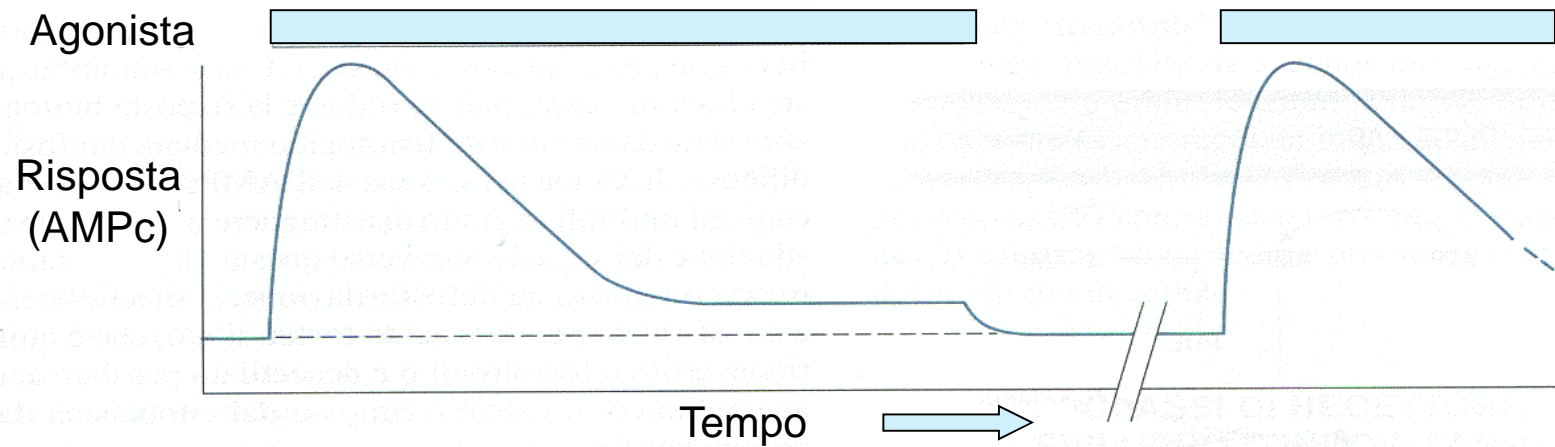
riduzione della capacità di un recettore di trasdurre il segnale, anche se legato all'agonista



❖ UP - REGULATION

❖ DOWN - REGULATION

Desensitizzazione dei recettori β 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