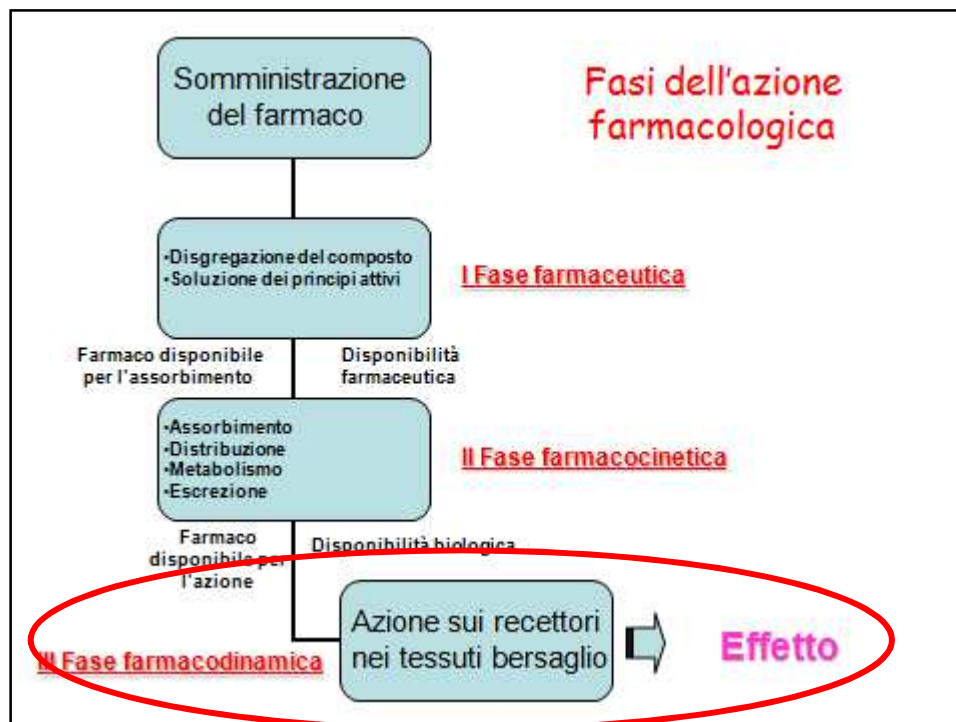




## I FARMACI POSSONO ESSERE SUDDIVISI IN BASE AL TIPO DI EFFETTO/USO TERAPEUTICO

### ALCUNI ESEMPI

#### **SOSTITUTIVI**

insulina, ormoni tiroidei

#### **PREVENTIVI**

vaccini

#### **CURATIVI**

antibatterici

#### **SINTOMATICI**

FANS, benzodiazepine, antiipertensivi

#### **DIAGNOSTICI**

solfato di bario, tolbutamide, mezzi di contrasto

## FARMACODINAMICA

La farmacodinamica studia gli effetti biochimici e il meccanismo d'azione dei farmaci.

La farmacodinamica si propone di:

- identificare i siti d'azione dei farmaci
- delineare le interazioni fisiche o chimiche tra farmaco e cellula
- caratterizzare la sequenza completa farmaco-effetto
- definire le basi per l'uso razionale dei farmaci e per il disegno di nuovi farmaci

## FARMACODINAMICA

Le azioni di un farmaco possono essere suddivise, in base alla sede in cui si esplicano, in:

**AZIONE LOCALE** che si esplica nella sede di applicazione del farmaco (esempi: antibatterico per le infezioni intestinali; antimicotico vaginale; creme e pomate dermatologiche; antiacidi; anestetici locali; ecc.), non è quindi necessario che il farmaco venga assorbito (anzi l'assorbimento pone fine all'azione terapeutica del farmaco)

**AZIONE SISTEMICA O GENERALE** che si esplica in una sede distante da quella di applicazione del farmaco è quindi necessario che il farmaco venga assorbito e passi nel circolo sanguigno

## FARMACODINAMICA

In linea generale si può affermare che i farmaci agiscono stimolando o bloccando funzioni presenti nell'organismo umano. I meccanismi d'azione dei farmaci si possono così ridurre schematicamente a:

**STIMOLAZIONE** di una funzione dell'organismo (ad esempio la digitale che aumenta la forza di contrazione del miocardio)

**DEPRESSIONE** di una funzione (ad esempio gli anestetici che deprimono le funzioni del SNC)

**SOSTITUZIONE** o supplemento di una attività funzionale mancante o carente (es. insulina nel diabete o tiroxina nell'ipotiroidismo)

**ELIMINAZIONE** di agenti infettivi (antibiotici, antimicotici, antivirali, antiparassitari) o di cellule tumorali (antitumorali)

Nella maggior parte dei casi i farmaci esplicano le loro azioni attraverso l'interazione con i

## RECETTORI

### Definizione di recettore classico

Un recettore può essere definito come una macromolecola a cui si attacca una sostanza endogena (ad esempio un neurotrasmettitore come la dopamina, l'adrenalina, l'acetilcolina, ecc.) per modificare la funzione della cellula. I recettori possono essere di superficie (situati nella membrana plasmatica) come citoplasmatici o nucleari (situati all'interno della cellula)

**BERSAGLI DEI FARMACI:****Esempi**

1. **Recettori classici**      Benzodiazepine, oppioidi
2. **Enzimi**      Aspirina, digitale
3. **Canali ionici**      Calcio-antagonisti
4. **Proteine strutturali**      Colchicina
5. **Acidi nucleici**      Cisplatino

**Esempi di bersagli "targets biologici"**

|                                                                                                                                                                 |                                                                                                                      |                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Recettori</u></b><br>Colinergici nicotinici<br><br>β-adrenergici<br><br>Oppiacei                                                                          | <b><u>Agonisti</u></b><br>Acetilcolina<br>Nicotina<br>Noradrenalina<br>Isoproterenolo<br>Morfina                     | <b><u>Antagonisti</u></b><br>Tubocurarina<br>α-bungarotossina<br>Propanololo<br><br>Naloxone |
| <b><u>Canali ionici</u></b><br><br>Na <sup>+</sup> , attivati dal voltaggio<br><br>Na <sup>+</sup> , tubulo renale<br>Ca <sup>2+</sup> , attivati dal voltaggio | <b><u>Bloccanti</u></b><br>Anestetici locali<br>Tetrodotossina<br>Amiloride<br>Cationi bivalenti (Cd <sup>2+</sup> ) | <b><u>Modulatori</u></b><br><br>Veratridina<br><br>Aldosterone                               |
| <b><u>Enzimi</u></b><br><br>Acetilcolinesterasi<br><br>Colina acetiltrasferasi<br>Ciclo-ossigenasi                                                              | <b><u>Inibitori</u></b><br>Neostigmina<br>Esteri organofosforici<br><br>Aspirina                                     | <b><u>Falsi substrati</u></b><br><br><br>Emicolinio                                          |
| <b><u>Trasportatori</u></b><br><br>Colina (terminazioni nervose)<br>Noradrenalina (NET, ricaptazione 1)<br><br>SERT                                             | <b><u>Inibitori</u></b><br>Emicolinio<br>Antidepressivi triciclici<br>Cocaina<br>SSRI                                | <b><u>Falsi substrati</u></b>                                                                |

Alcuni (pochi) farmaci non  
hanno recettore/bersaglio

## MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI

### AZIONI FARMACOLOGICHE DI TIPO FISICO

| Farmaco             | Meccanismo                    | Effetto                            |
|---------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Mannitolo           | osmosi                        | Diuresi                            |
| Agar                | osmosi                        | Lassativo                          |
| Destrano 40         | riduzione<br>viscosità sangue | Miglioramento<br>microcircolazione |
| Destrano<br>pesante | osmosi                        | Aumento volemia                    |
| Colestiramina       | adsorbimento                  | ipocolesterolemizzante             |
| Tensioattivi        | detergente                    | Disinfettante,<br>spermicida       |

## MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI

### AZIONI FARMACOLOGICHE DI TIPO CHIMICO

| Farmaco                     | Meccanismo                                          | Effetto                      |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------|
| Cloruro di ammonio          | Eliminazione urinaria di HCl                        | Riduzione pH urinario        |
| Lattato e bicarbonato di Na | Scambio $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$                | Aumento pH urinario/gastrico |
| Dimercaprolo                | Chelazione ioni $\text{Hg}^{2+}$ , $\text{As}^{2+}$ | Antidoto nell'avvelenamento  |
| Penicillamina               | Chelazione ioni $\text{Cu}^{2+}$                    | Terapia morbo di Wilson      |
| EDTA                        | Chelazione ioni $\text{Pb}^{2+}$                    | Terapia del saturnismo       |
| Desferossiamina             | Chelazione ioni $\text{Fe}^{2+}$                    | Terapia della talassemia     |

## FARMACODINAMICA

Si definisce **AGONISTA** un farmaco che legandosi ad un recettore provoca una risposta biologica.

Esempi di farmaci agonisti: morfina (analgesico oppioide), benzodiazepine (sedativi-ipnotici), adrenalina (anti-anafilassi, stimolante cardiaco), salmeterolo (antiasmatico), nafazolina (decongestionante nasale), dopamina (analettico centrale, utilizzato negli stati di shock), desmopressina (ormone ipofisario), ecc

**ANTAGONISTA** è un farmaco che legandosi ad un recettore NON provoca una risposta biologica, può tuttavia avere un effetto impedendo il legame a quel recettore, di una sostanza endogena.

Esempi di farmaci antagonisti: atropina (miotropico), metoprololo (antiipertensivo, antiaritmico), naloxone (per il sovradosaggio da oppioidi), domperidone (procinetico), metoclopramide (procinetico), losartan (antiipertensivo), ecc.

**Antagonisti farmacologici!**

## FARMACODINAMICA

**ANTAGONISTI FARMACOLOGICI**- bloccano un recettore impedendo il legame di un agonista (sia esso endogeno che esogeno)

**ANTAGONISTI FUNZIONALI** - farmaci che agendo su un recettore diverso da quello dell'agonista hanno effetti opposti rispetto a quest'ultimo.

**ANTAGONISTI CHIMICI** - sostanze che reagiscono chimicamente con un agonista bloccandone l'azione o favorendone l'eliminazione.

Gli antagonisti possono essere molto utili nel campo delle intossicazioni (sia da farmaci che da altre sostanze chimiche).

## FARMACODINAMICA

Alcuni Esempi di antagonismi

| Antagonismo   | Antagonista | Agonista |
|---------------|-------------|----------|
| Farmacologico | Naloxone    | Morfina  |
| Funzionale    | Adrenalina  | Istamina |
| Chimico       | Protamina   | Eparina  |

## RELAZIONI FARMACO/RECETTORE

UN RECETTORE PUÒ ESSERE LEGATO/MODULATO DA FARMACI DI CLASSI DIVERSE

Es. recettore del GABA modulato da benzodiazepine, steroidi e barbiturici

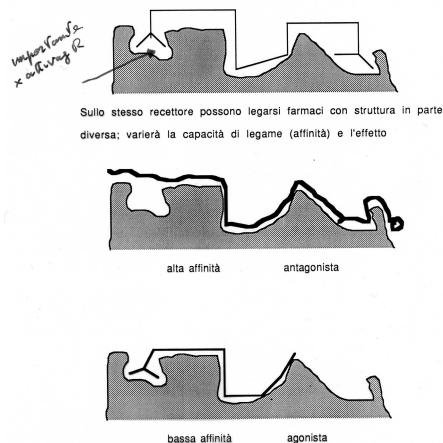
UN FARMACO PUO' LEGARE PIÙ RECETTORI (SPECIFICITÀ?)

Es. amiloride (diuretico risparmiatore di potassio) modula l'attività di canali per il Na (non voltaggio-dipendenti) e del cotrasportatore H/Na

## L'EFFICACIA DEI FARMACI

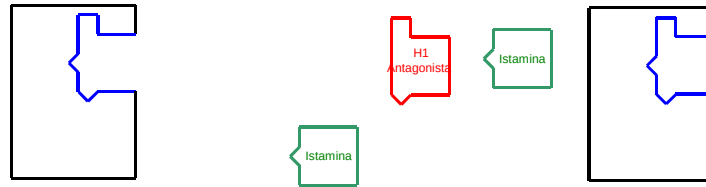
Su uno stesso recettore possono agire farmaci con struttura diversa che comporta:

- Affinità diversa
- Effetto diverso (agonista/antagonista)

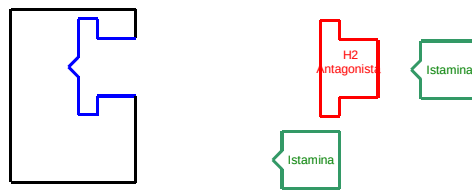




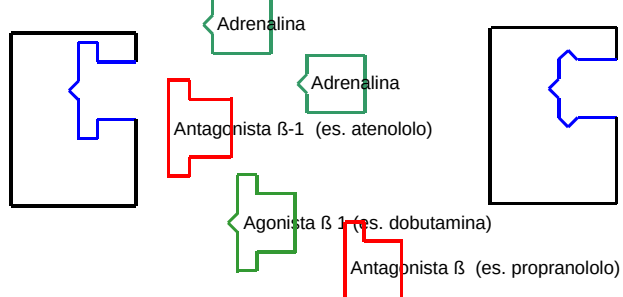
Recettore H1 dell'istamina (es. cellule endoteliali)



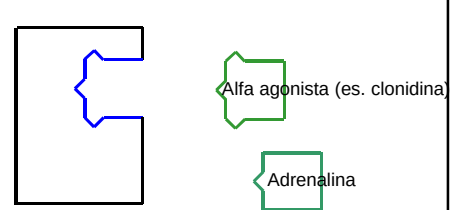
Recettore H2 dell'istamina (es. mucosa gastrica)



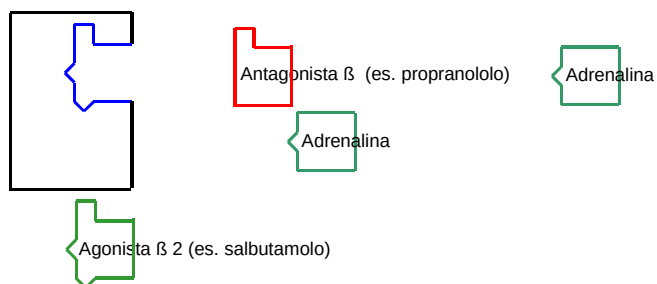
$\beta$  1 recettori (cuore)



$\alpha$  recettori (vasi sanguigni)



$\beta$  2 recettori – (bronchi)



## RELAZIONI FARMACO/RECETTORE

SPESSO SI CONOSCE IL FARMACO E NON IL SUO  
RECETTORE

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

## 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 scivoliate 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

## LEGAME DEI FARMACI E SUA MISURAZIONE

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

Risposta 1

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)

## LEGAME DEI FARMACI E SUA MISURAZIONE

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

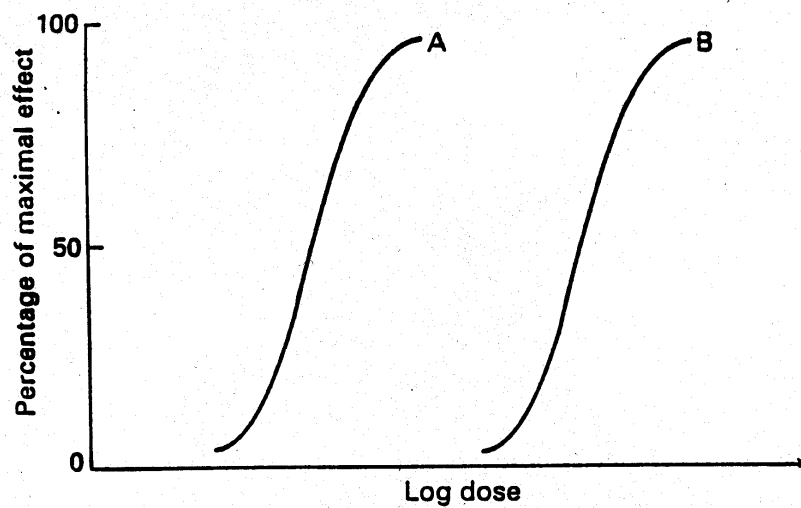
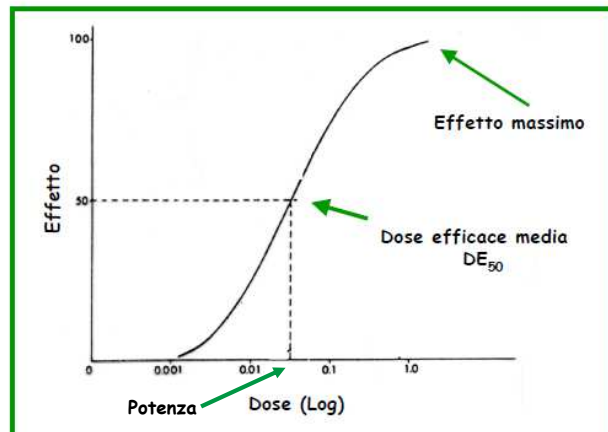
Risposta 2

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

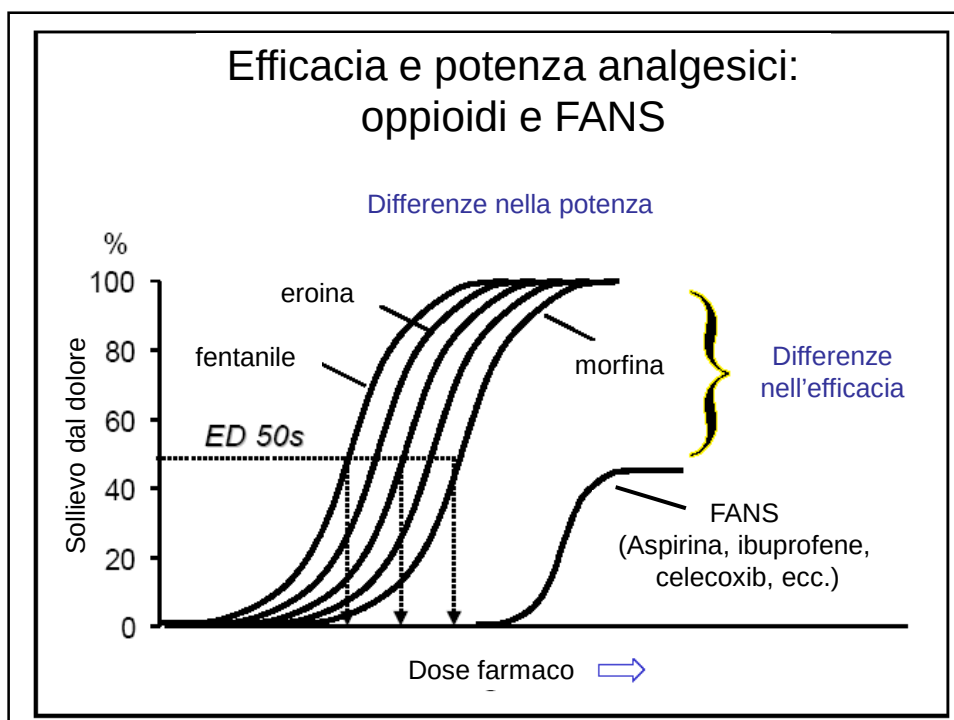
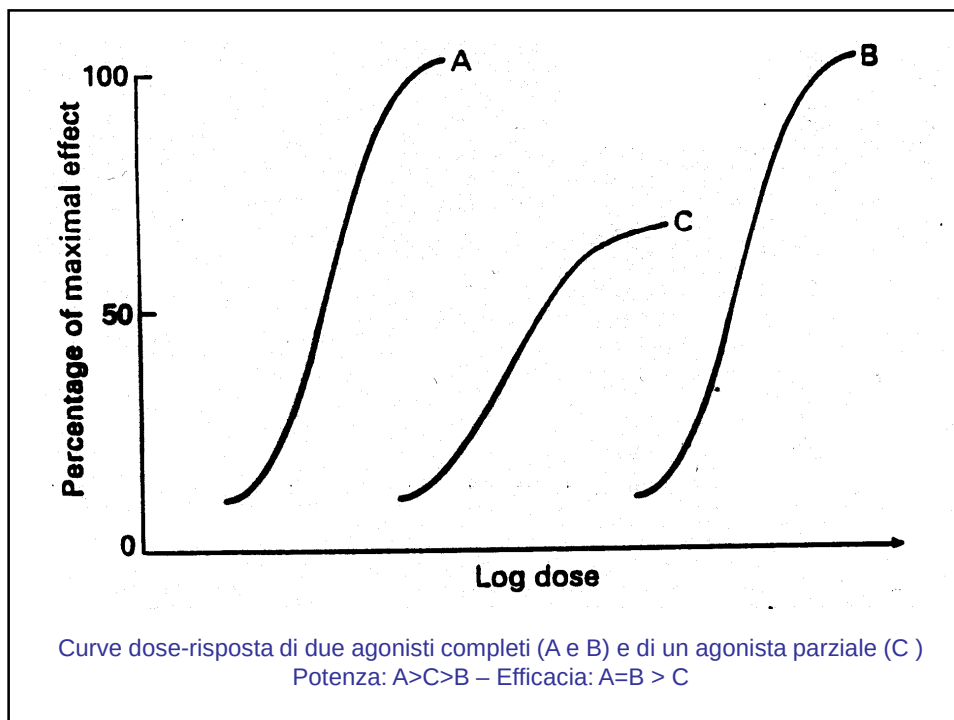
Concetto: all'aumentare della dose/concentrazione di F aumenta il numero di recettori legati

## CURVE DOSE-RISPOSTA

L'effetto di un farmaco è proporzionale al numero di recettori occupati, quindi aumenta all'aumentare della dose.  
L'effetto massimo si verifica quando tutti i recettori sono occupati.



Curve dose-risposta  
Farmaco A più potente rispetto a farmaco B in quanto si  
raggiunge la stessa risposta con una dose minore



## INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

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

IL CONCETTO DI COMPETIZIONE TRA FARMACI

### 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

## 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.

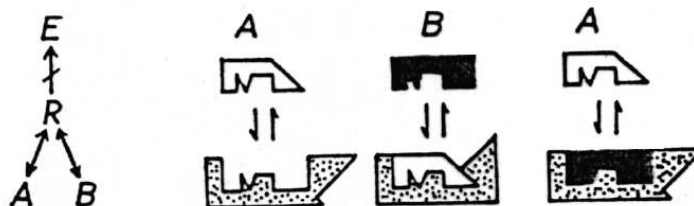
L'effetto è tanto maggiore quanto più grande è il numero di studenti immessi nella palestra

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

Legame competitivo

## ANTAGONISTI COMPETITIVI

Gli antagonisti competitivi si legano **reversibilmente** allo stesso sito a cui si lega l'agonista. Le due molecole perciò competono per un sito comune.



## 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

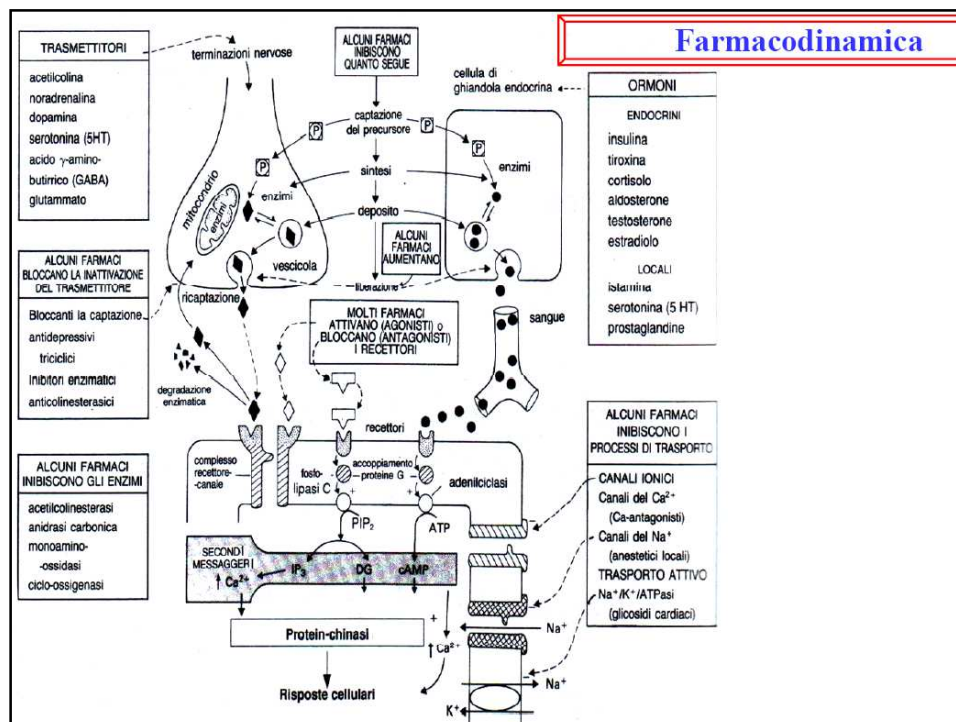
## ANTAGONISTI NON COMPETITIVI

Gli antagonisti **non competitivi** possono agire con due meccanismi:

1. interagiscono in modo **irreversibile** con lo **stesso sito** dell'agonista.
2. si legano ad un **sito** del recettore **diverso** da quello occupato dall'agonista (meccanismo **allosterico**).







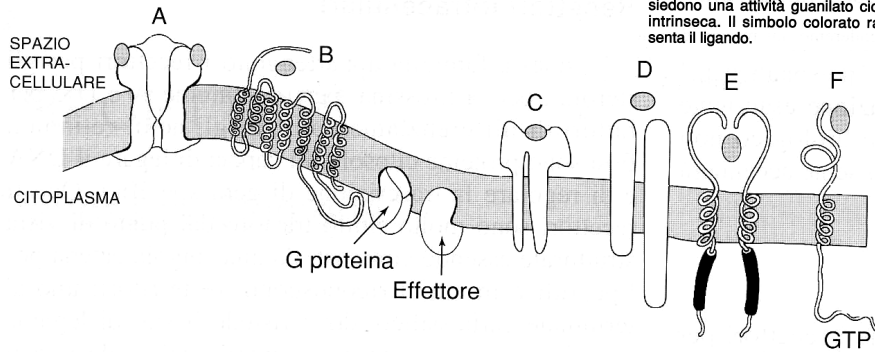
## I RECETTORI PER NEUROTRASMETTITORI E ORMONI: CARATTERISTICHE GENERALI

Classificazione per:

1. Localizzazione: recettori di membrana e recettori intracellulari
2. Struttura
3. Modalità di funzionamento
4. Agonista naturale

Recettori aventi la stessa struttura molecolare generalmente funzionano in modo analogo

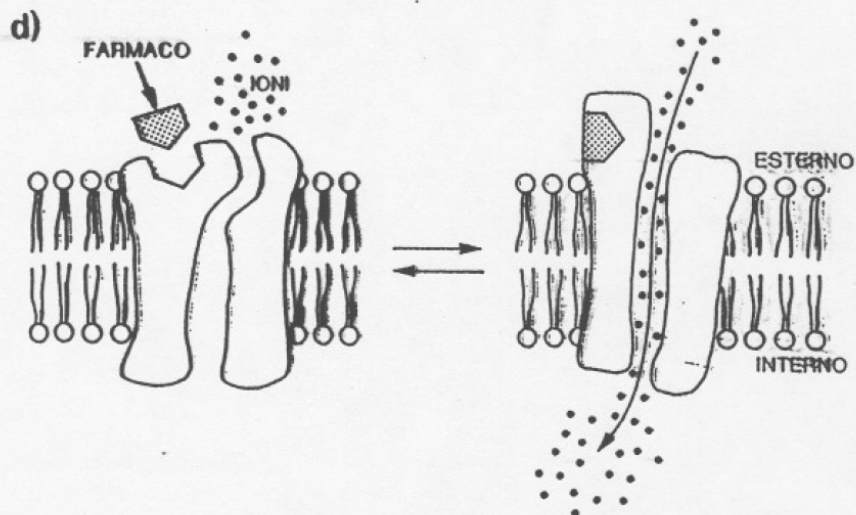
## Tipi di recettori distinti per struttura/funzione



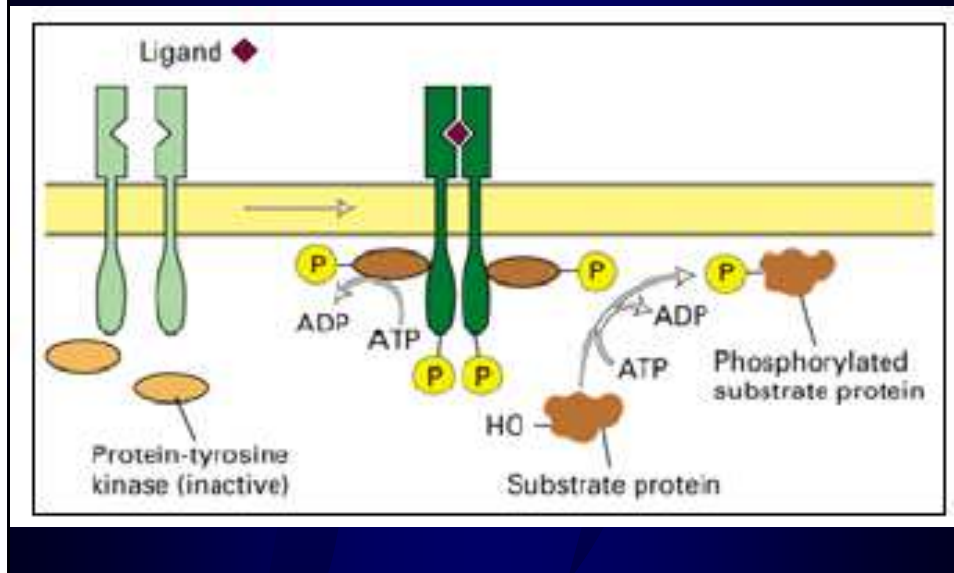
**Fig. 5.2.** Schema che illustra le varie famiglie di recettori di membrana. *A)* Canali ionici aperti dal legame con il neurotrasmettitore. *B)* Recettori accoppiati a proteine G con la caratteristica struttura a sette zone transmembranaie. *C)* Recettori per la matrice extracellulare (integrine). *D)* Recettori per le citochine. *E)* Recettori che possiedono attività protein chinasi intrinseca (cilindri neri) che fosforila residui aminoacidici tirosinici. *F)* Recettori che possiedono una attività guanilato ciclasica intrinseca. Il simbolo colorato rappresenta il ligando.

Recettori-canale: quando attivati lasciano passare ioni trasduzione del segnale rapida  
 Recettori ad attività fosdforilante (adenilato ciclasica, guanilato ciclasica; tirosin chinatici) trasduzione del segnale lenta  
 Recettori per le citochine inducono attività tirosin chinasi in altre proteine  
 Recettori a proteina G: quando attivati producono II messaggeri, trasduzione lenta

## Schema di un farmaco che apre i canali ionici

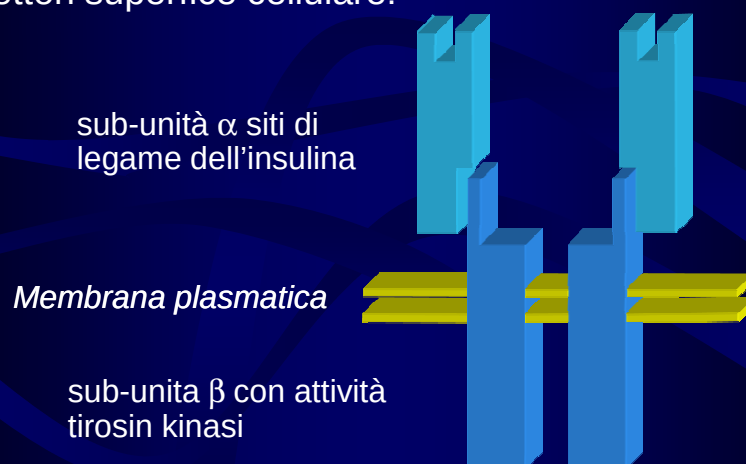


## I recettori accoppiati alle tirosin-chinasi



## Recettore dell'insulina

Recettori superficie cellulare:



Fornita da Ann K. Snyder

## Attivazione del recettore dell'insulina

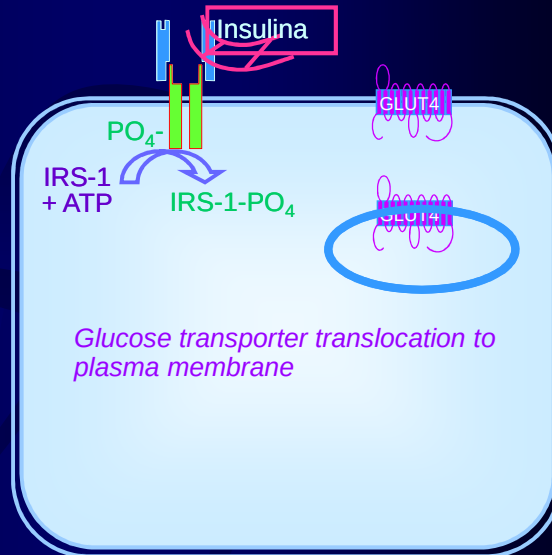
Insulin binding to  $\alpha$  subunit  
regulates  $\beta$  subunit activity

↓  
autophosphorylation of  
 $\beta$  subunit

↓  
↑ tyr kinase activity

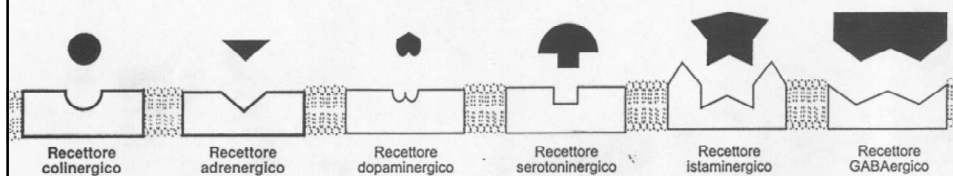
↓  
phosphorylation of other  
substrates

↓  
activation of phospho-  
inositide 3-kinase

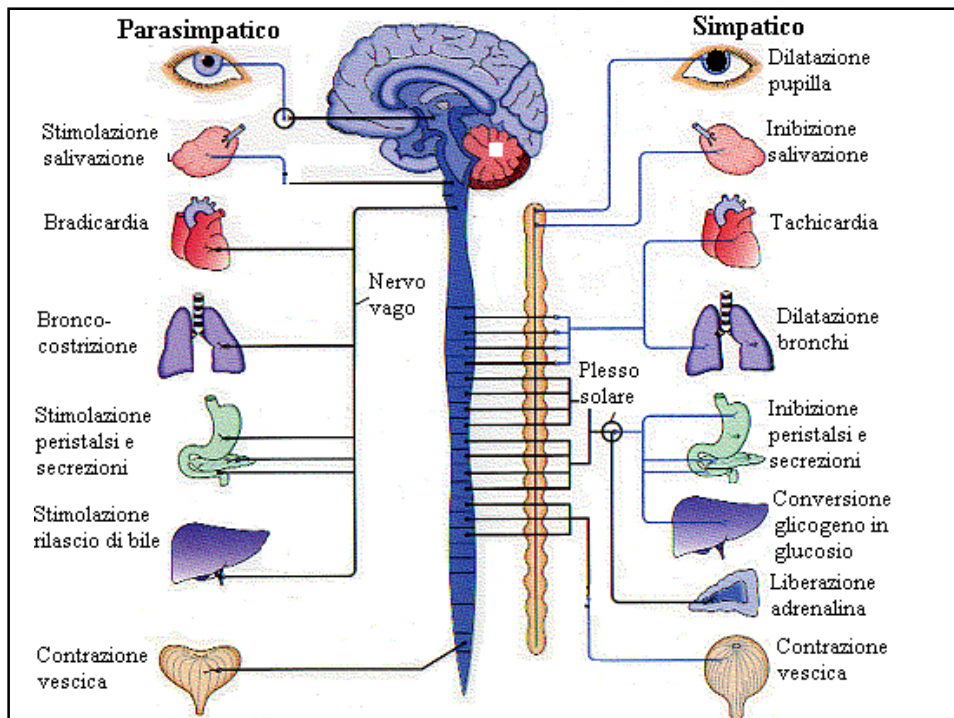
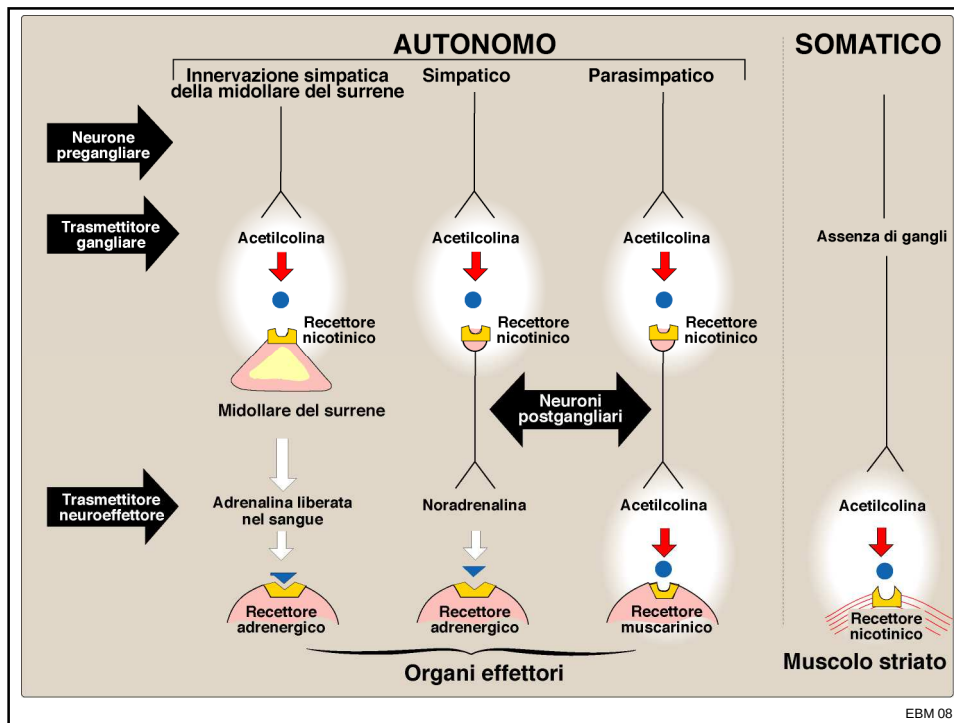


Fornita da Ann K. Snyder

### Importanti nel sistema nervoso centrale



### Importanti nel sistema nervoso autonomo



## Specificità degli agonisti e degli antagonisti $\alpha$ e $\beta$

|                             | Tipi recettoriali |            |                 |                 |
|-----------------------------|-------------------|------------|-----------------|-----------------|
|                             | $\alpha_2$        | $\alpha_1$ | $\beta_1$       | $\beta_2$       |
| Meccanismo di accoppiamento | AMPC $\downarrow$ | IP3<br>DAG | AMPC $\uparrow$ | AMPC $\uparrow$ |
| <b>Agonisti</b>             |                   |            |                 |                 |
| Noradrenalina               | —————             |            |                 |                 |
| Adrenalina                  | —————             |            |                 |                 |
| Isoprenalina                |                   |            | ·····           |                 |
| Salbutamolo                 |                   |            |                 | —————           |
| Fenilefrina                 |                   | —————      |                 |                 |
| Clonidina                   | —————             |            |                 |                 |
| Ossimetazolina              | —————             |            |                 |                 |
| <b>Antagonisti</b>          |                   |            |                 |                 |
| Fentolamina                 | —————             |            |                 |                 |
| Prazosina                   |                   | —————      |                 |                 |
| Doxazosina                  |                   | —————      |                 |                 |
| Atenololo                   |                   |            | —————           |                 |
| Propranololo                |                   |            | —————           | —————           |

EBM 08

## Tipi di recettori distinti per struttura/funzione

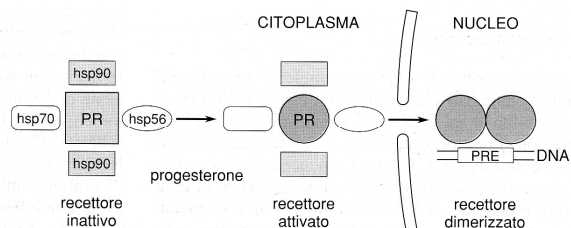
### Recettori intracellulari

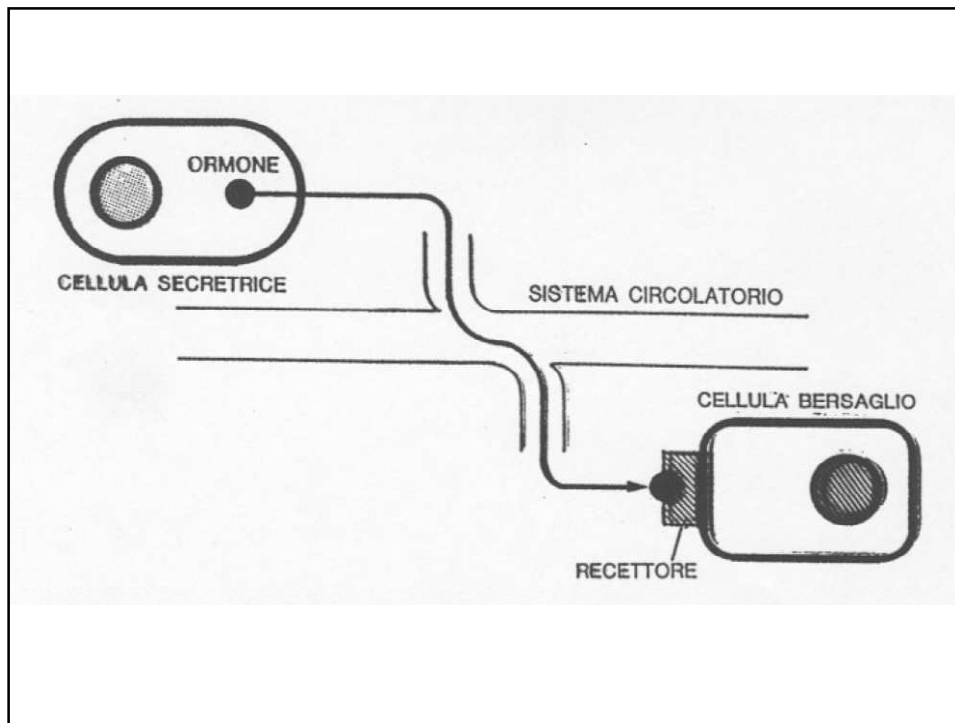
Sono recettori per ligandi lipofili che penetrano passivamente nel citoplasma e/o nel nucleo per diffusione passiva

Legano il DNA modulando la trascrizione genica

Recettori per androgeni, estrogeni, progesterone cortisolo, aldosterone, vit D

**Fig. 5.1.** Schema del meccanismo di trasduzione del segnale dei recettori per gli ormoni steroidei. In questo esempio il recettore per il progesterone (PR) è associato con tre *heat-shock proteins* (hsp) ed è inattivo. Quando il progesterone si lega al recettore, esso cambia conformazione, si dissocia dalle HSP, dimerizza ed è quindi trasportato nel nucleo. Qui interagisce con sequenze specifiche di DNA, dette *progesteron-responsive element* (PRE) presenti nel promotore di geni sensibili al progesterone. In tal modo viene attivata la trascrizione del gene.





## Schema semplificato del meccanismo d'azione degli steroidi

