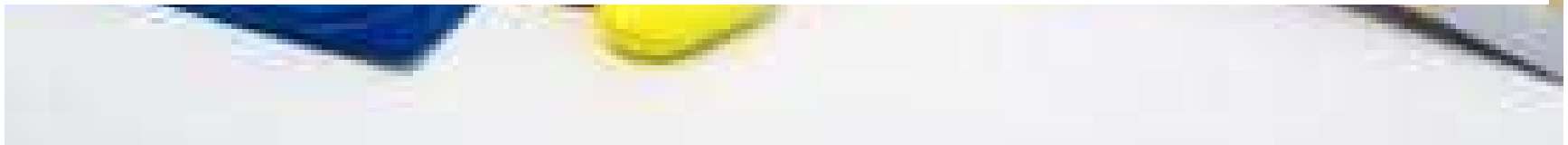


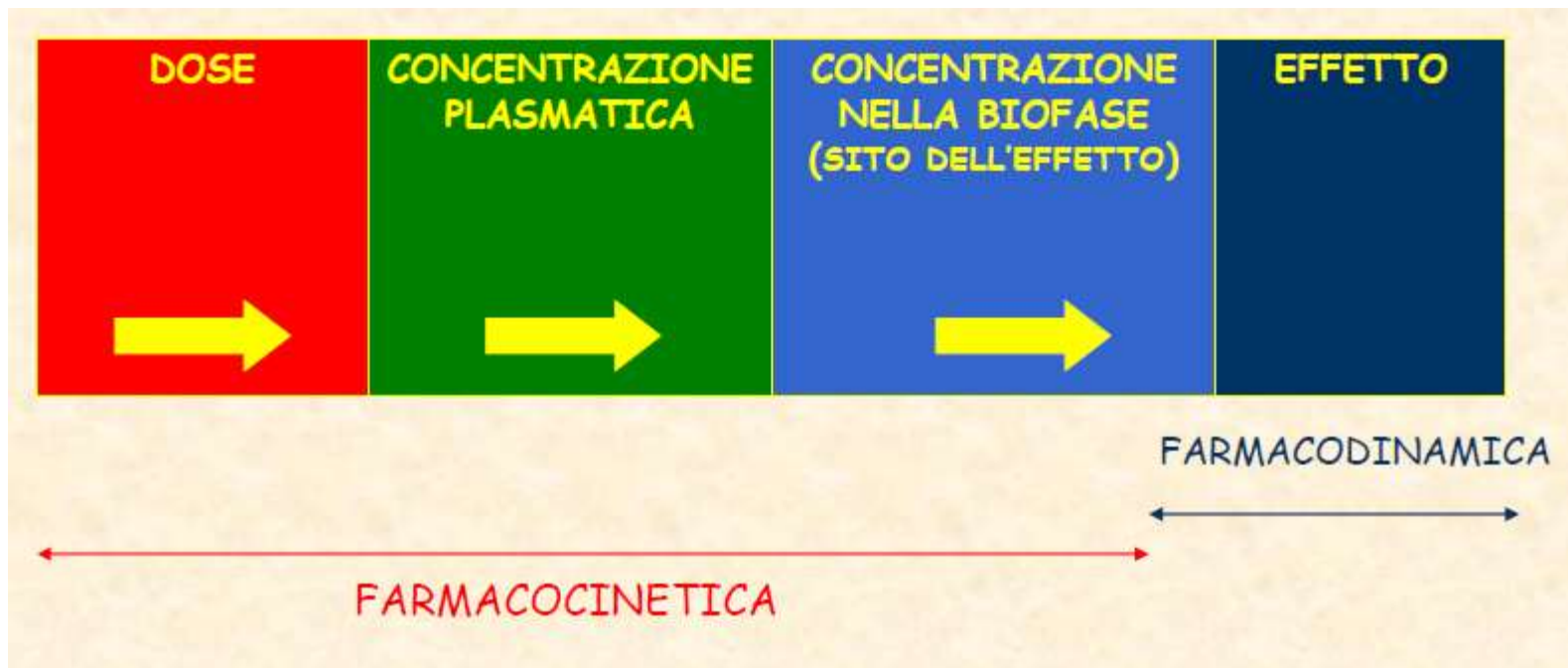
FARMACOLOGIA

FARMACODINAMICA



FARMACODINAMICA

La farmacodinamica è lo studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci sull'organismo e del loro meccanismo d'azione



- **Concentrazione raggiunta alla biofase**
- **Attività intrinseca del principio attivo**

FARMACODINAMICA

La farmacodinamica è lo studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci sull'organismo e del loro meccanismo d'azione

Es: **PROPRANOLOLO**

ANTI-IPERTENSIVO
ANTI ISCHEMICO

EFFETTO

SISTEMA

CARDIOCIRCOLATORIO (Cuore)

ORGANO/TESSUTO

↓ **FORZA CONTRATTILE del CUORE**
↓ **RITMO CARDIACO**

CELLULARE

↓ **Ca²⁺**
↓ **cAMP intracellulare**

MOLECOLARE

BLOCCANTE NON SELETTIVO
DEI RECETTORI β -ADRENERGICI

FARMACODINAMICA

Meccanismo d'azione dei farmaci

INTERAZIONE CON DEI **BERSAGLI MOLECOLARI**
(per la maggior parte dei farmaci)

COMPONENTI della CELLULA con cui **INTERAGISCE** il farmaco

•**PROTEICI**

-**TRASPORTATORI**

-**ENZIMI**

-**RIBOSOMI**

•**ACIDI NUCLEICI**

RECETTORI

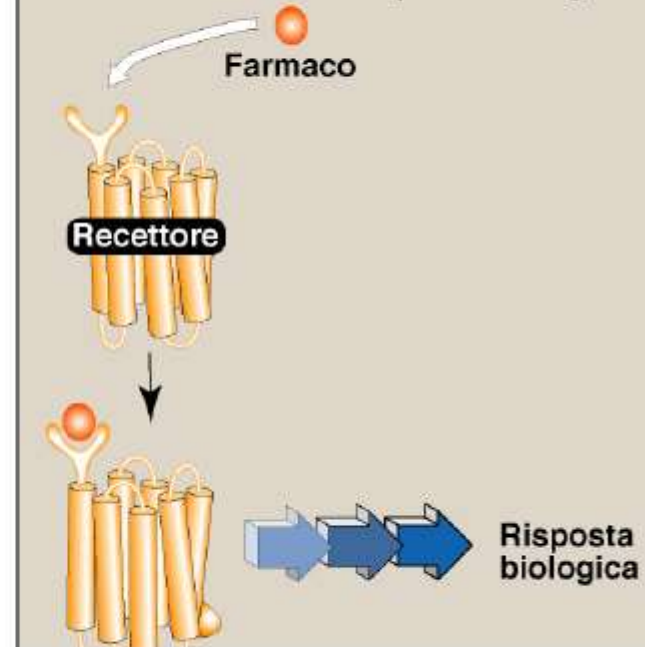
RECETTORI

Strutture proteiche necessarie alla TRASDUZIONE dei segnali endogeni ed esogeni extracellulari in segnali intracellulari

1 Il recettore non occupato non influenza i processi intracellulari.



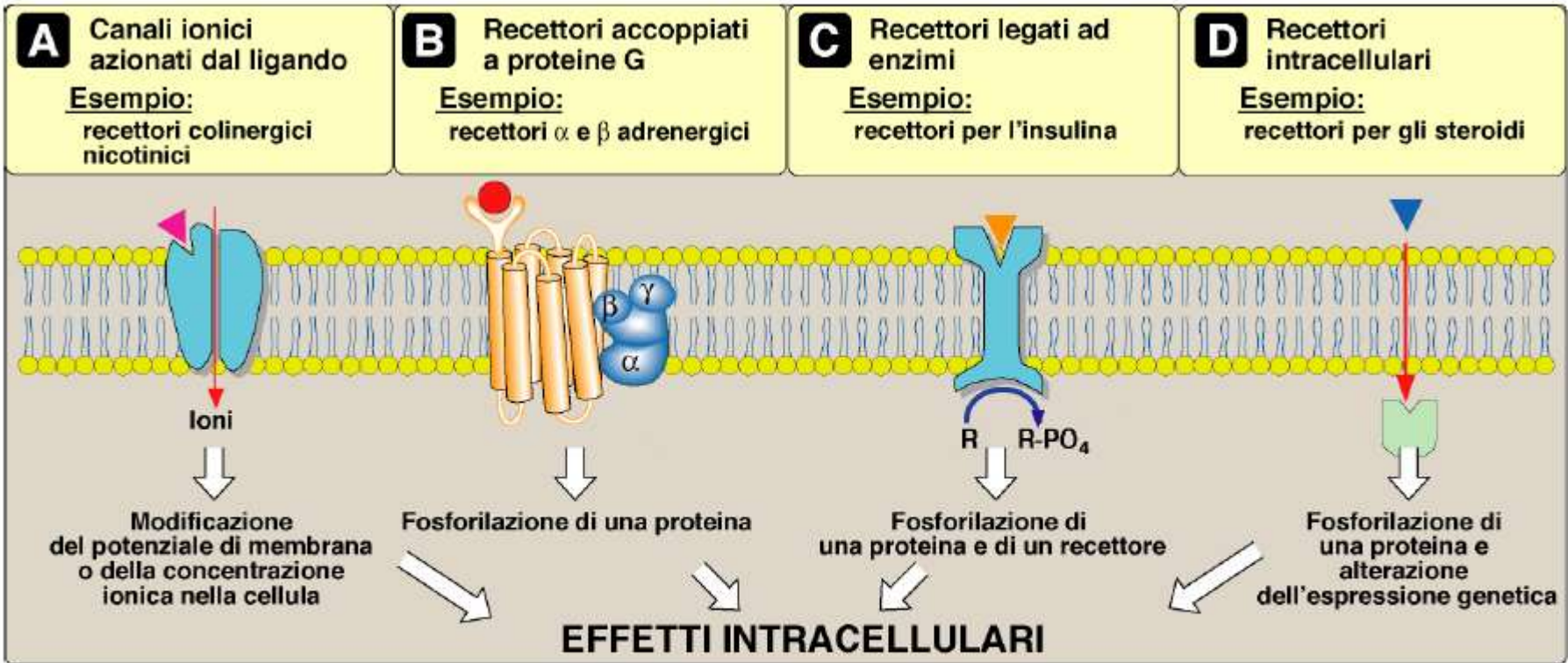
2 Il recettore occupato subisce modifiche chimico-fisiche che portano all'interazione con le molecole cellulari che determinano la risposta biologica.



RE CETTORI

Superficiali di membrana

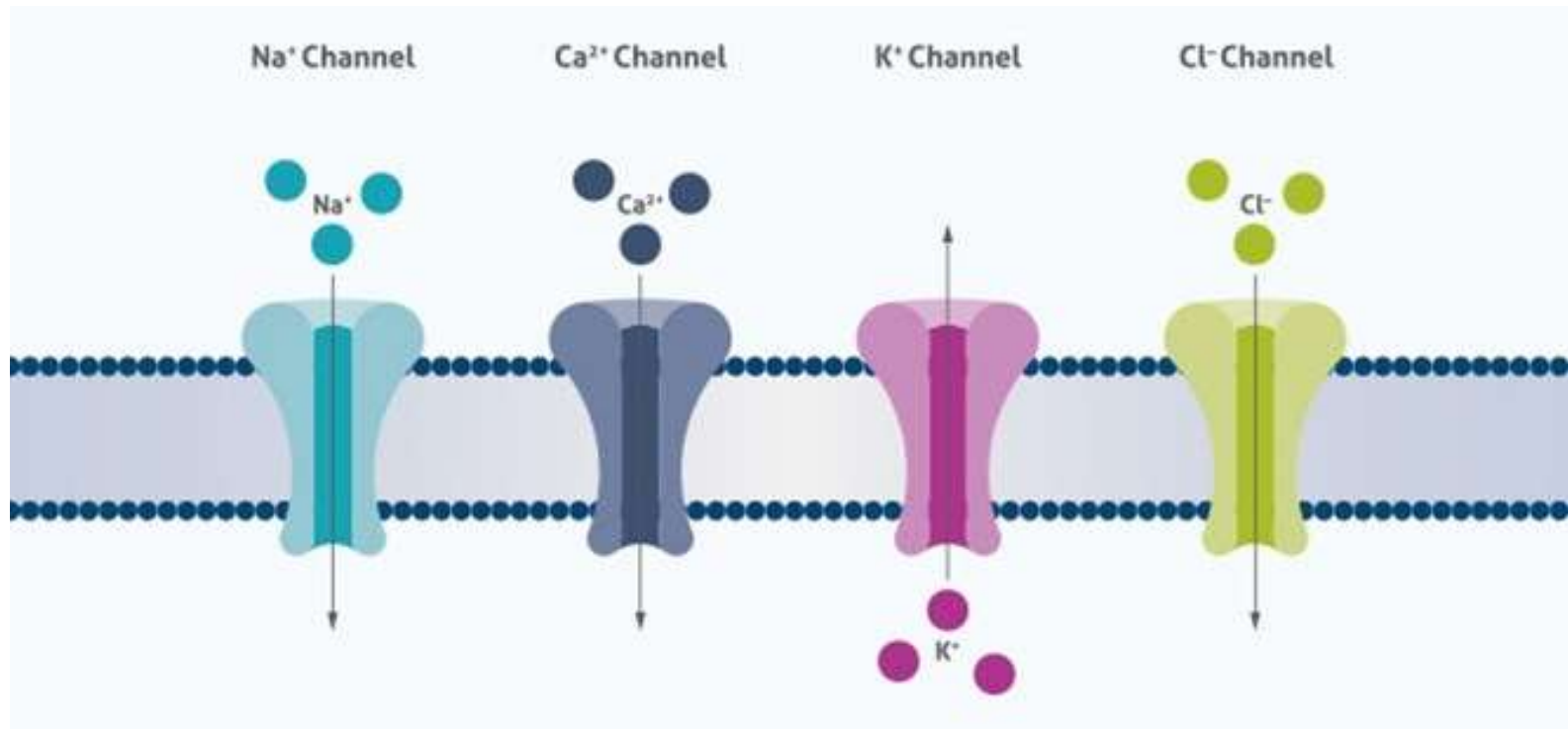
Intracellulari



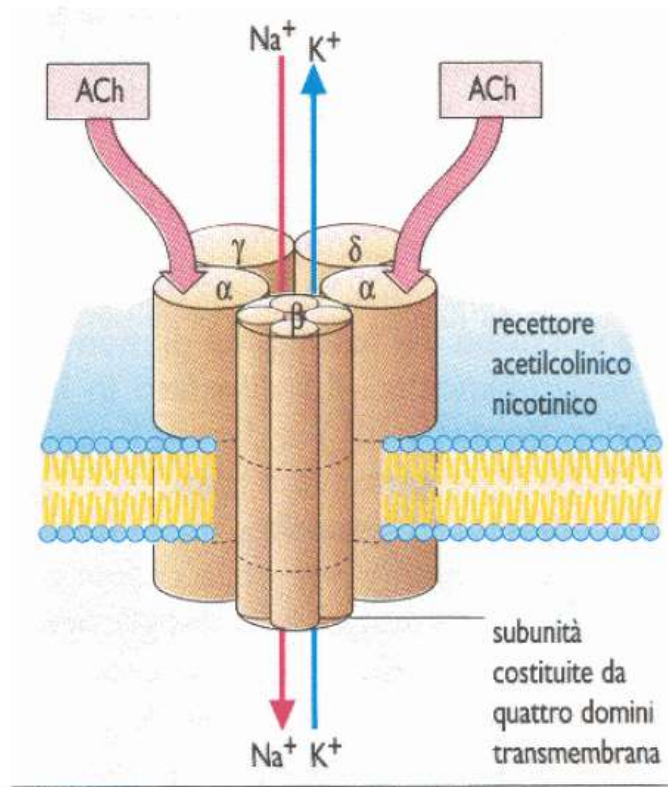
CANALI IONICI

- **Complesso multiproteico che forma un poro nella membrana**
- **Apertura del canale**
 - A controllo di ligando (IONOTROPICI)
o di voltaggio
 - Selettivo per ioni specifici
(Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻)
 - Entrata/fuoriuscita degli ioni a seconda del
gradiente di concentrazione (trasporto passivo)
- **Risposta**
 - Iperpolarizzazione/Depolarizzazione
 - Molto rapida (millisecondi)

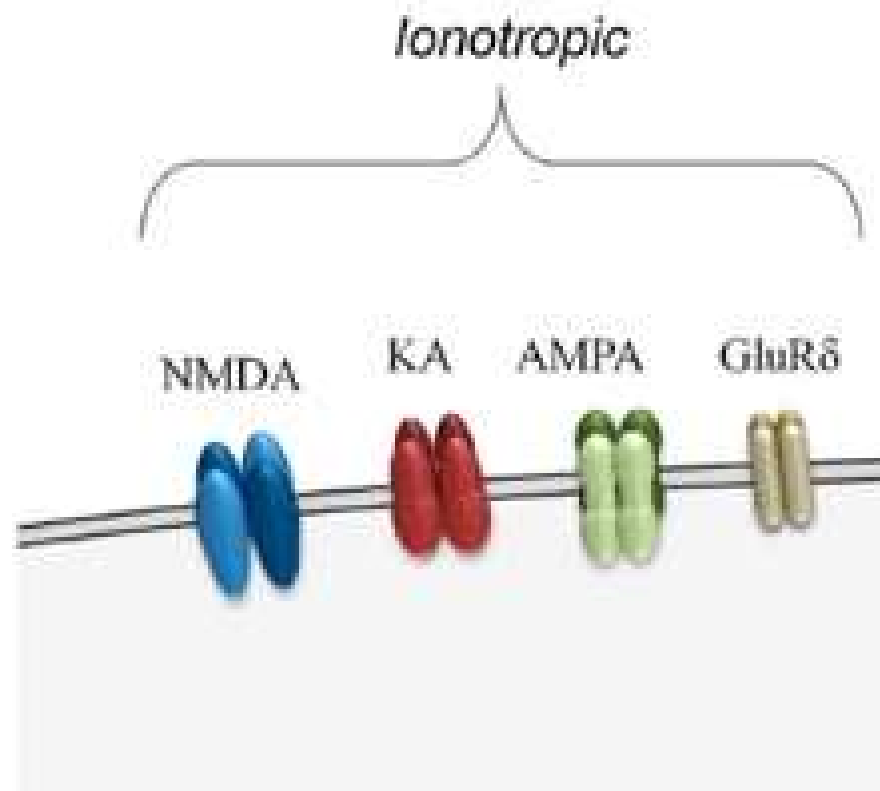
CANALI IONICI A CONTROLLO di VOLTAGGIO



CANALI IONICI a CONTROLLO DI LIGANDO

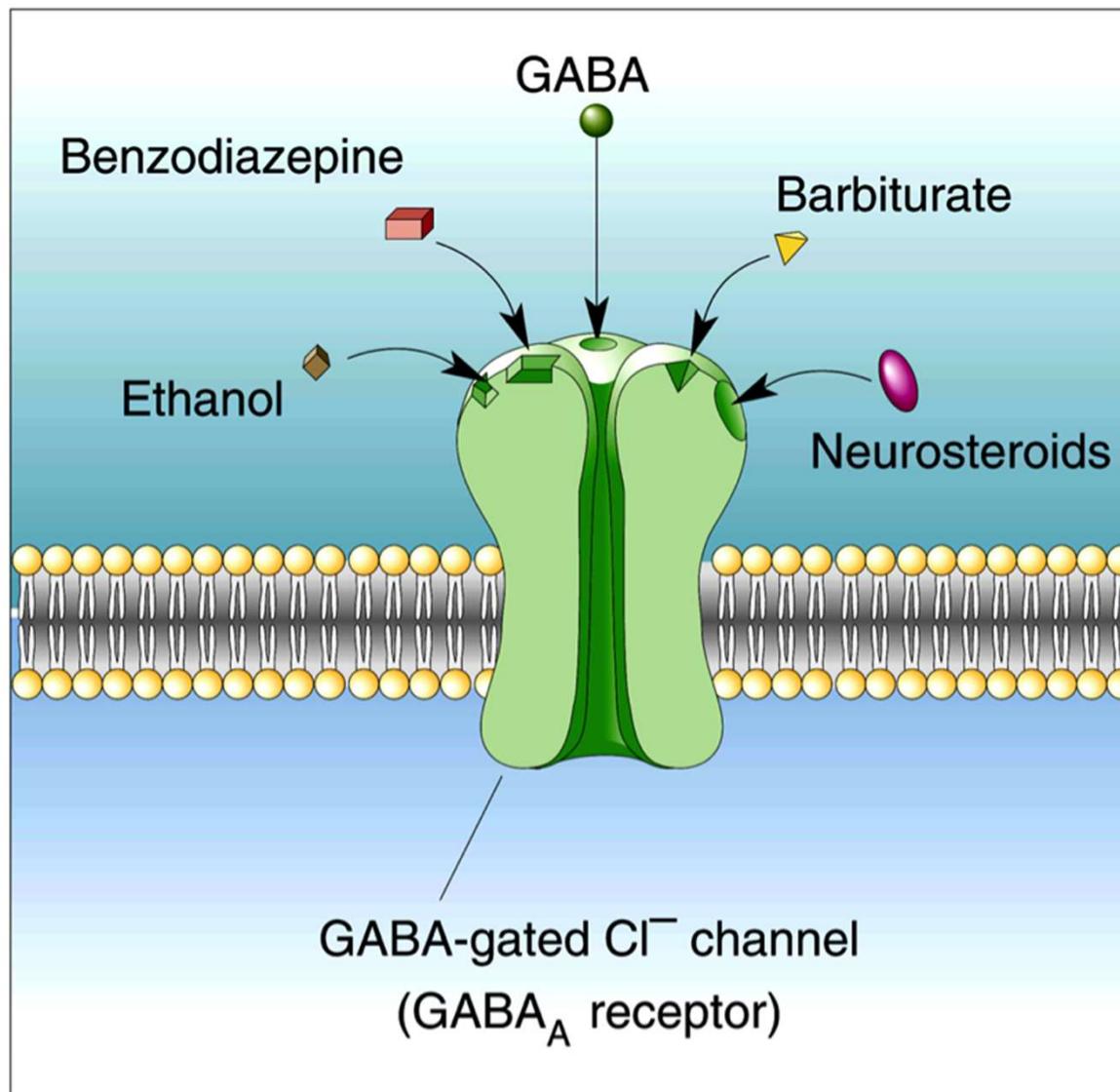


■ Acetilcolina

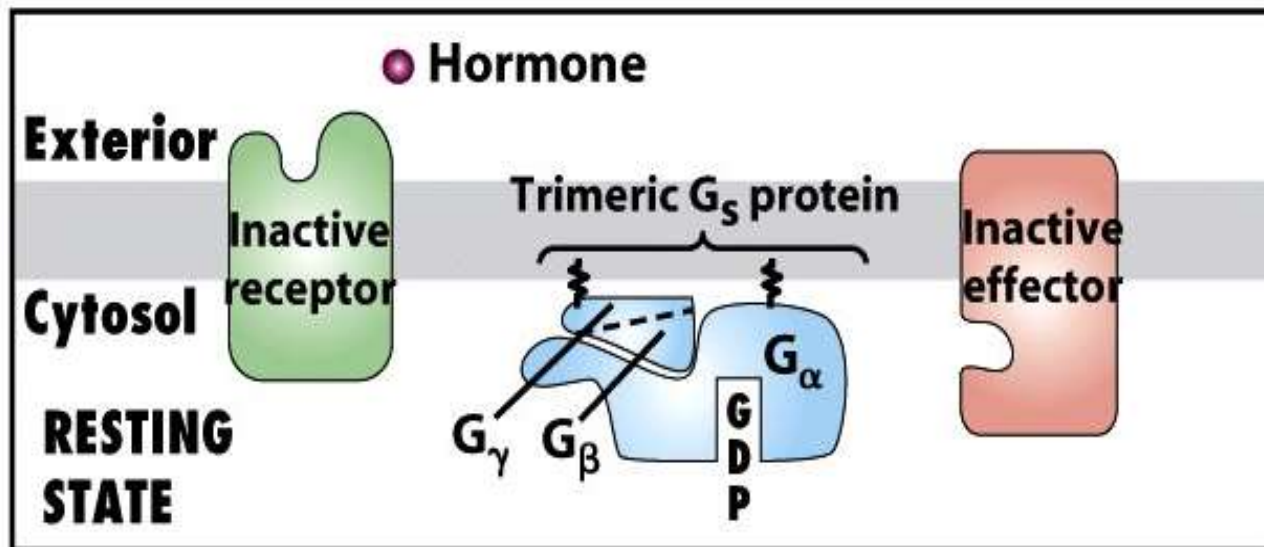


■ Glutammato

CANALI IONICI a CONTROLLO DI LIGANDO



RECETTORI accoppiati a PROTEINE G



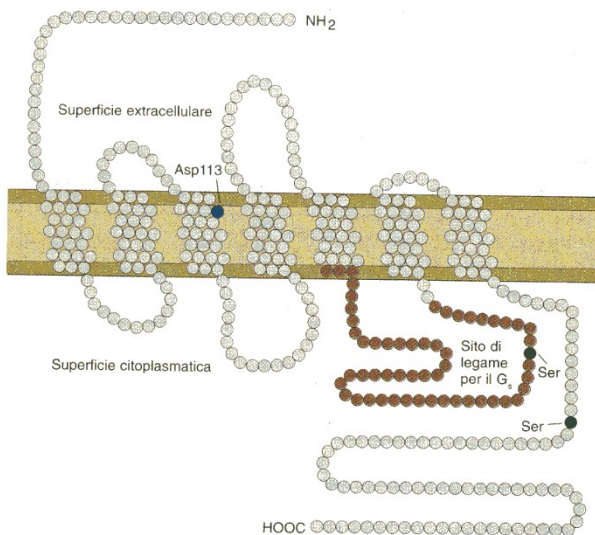
Recettore
proteico

Proteina G
inattiva
adibita alla
trasduzione
del segnale

Enzima inattivo
che risponde al segnale
(adenilato ciclasi, fosfolipasi C,
o altri enzimi)

RECETTORI accoppiati a PROTEINE G

■ Recettore METABOTROPICO



- Proteina con 7 domini transmembrana
- Sito di legame per il ligando, extracellulare
- Sito di legame per la proteina G, intracellulare
- Siti di fosforilazione intracellulari- serine (desensibilizzazione)
- Risposta rapida (secondi-minuti)

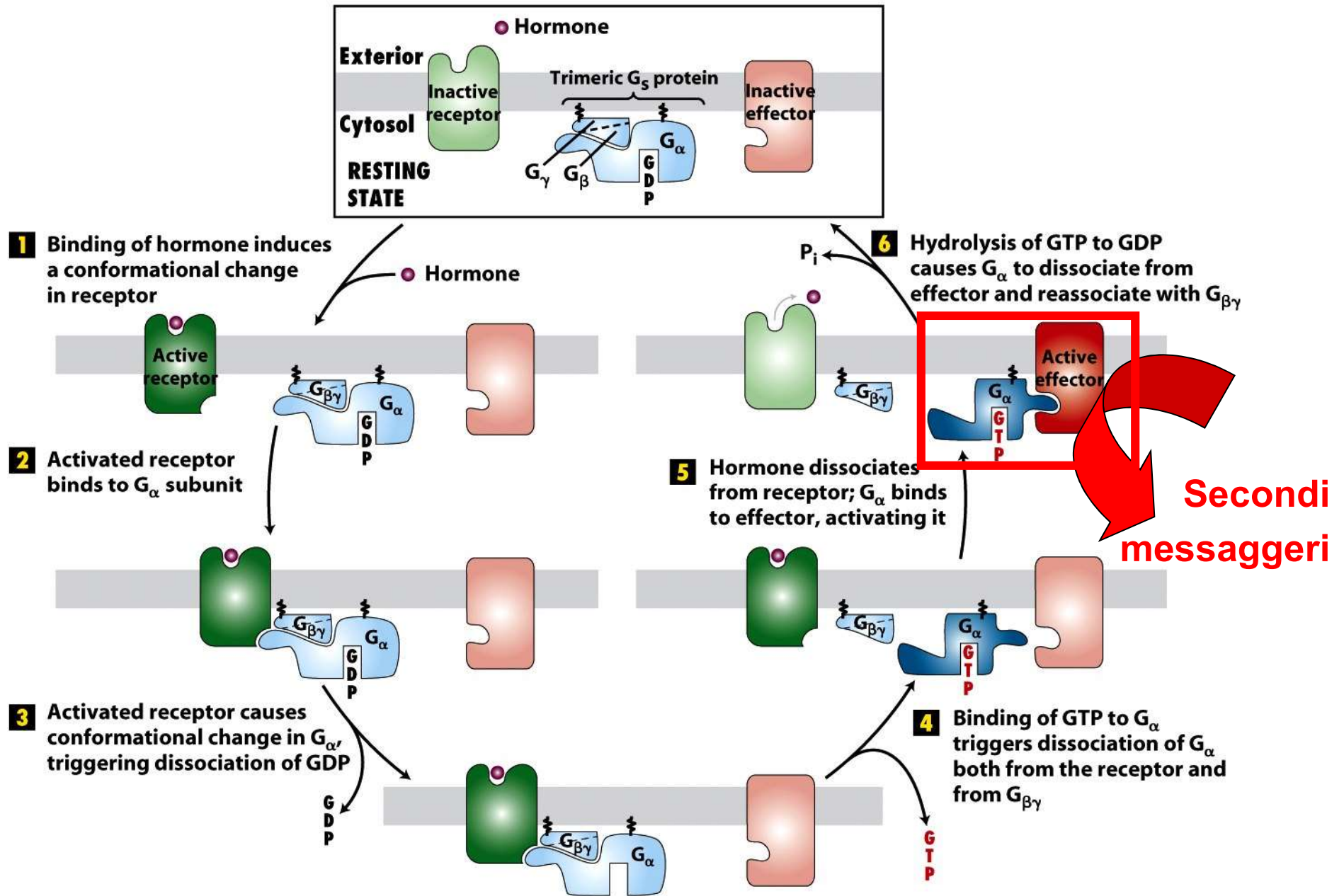
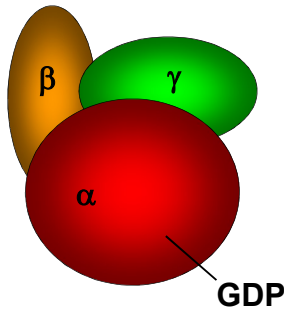


Figure 15-13
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
 © 2008 W.H. Freeman and Company

RECETTORI accoppiati a PROTEINE G

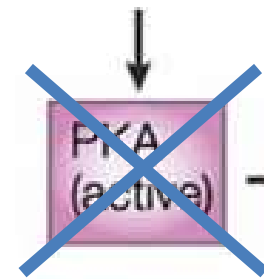
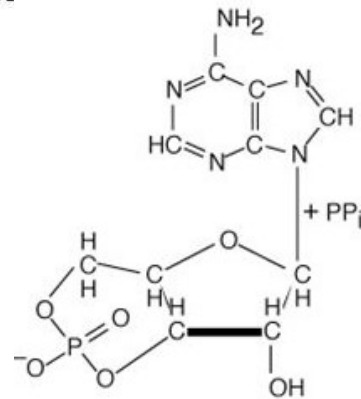
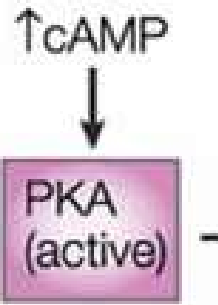
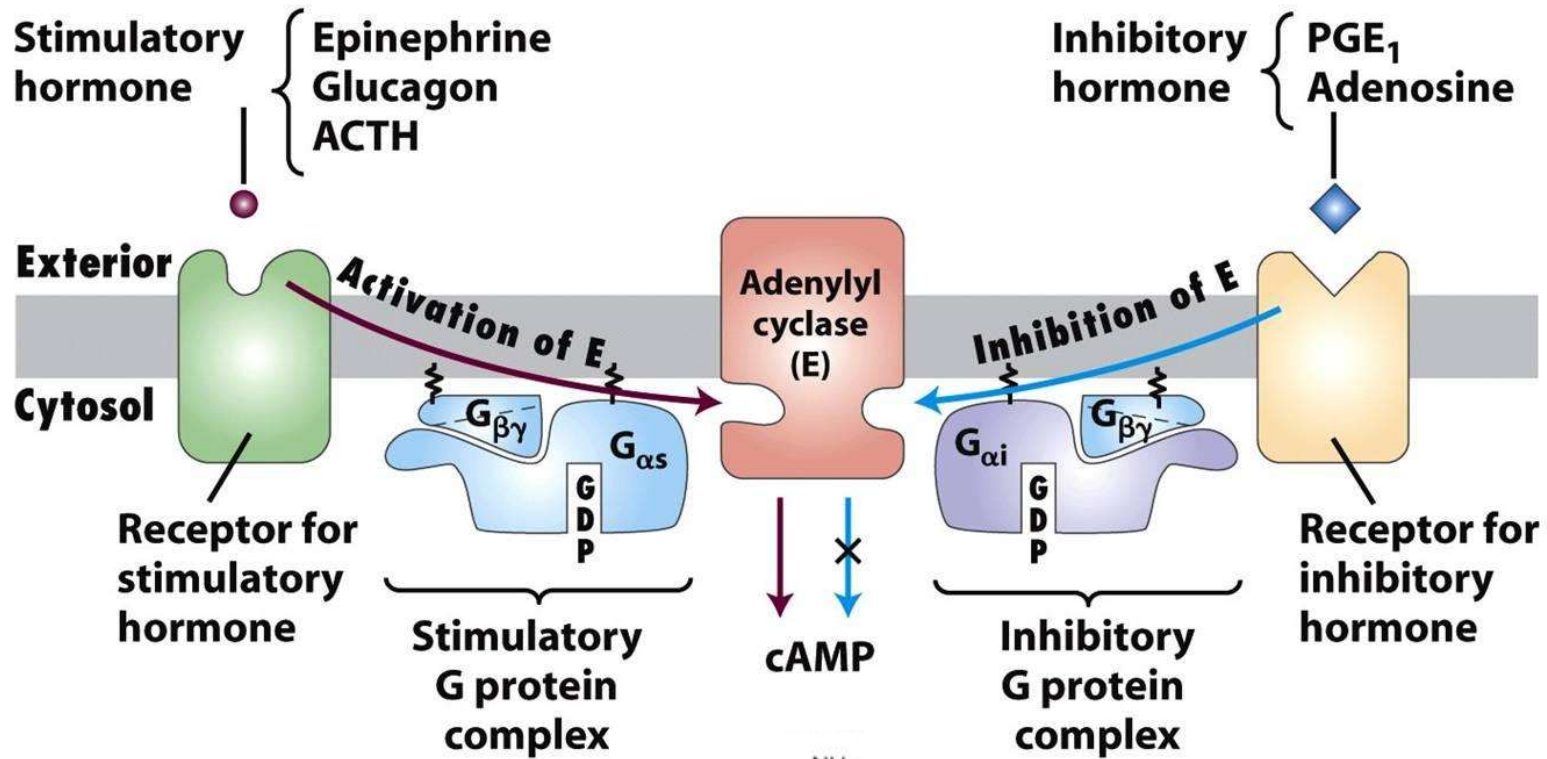
■ Proteine G



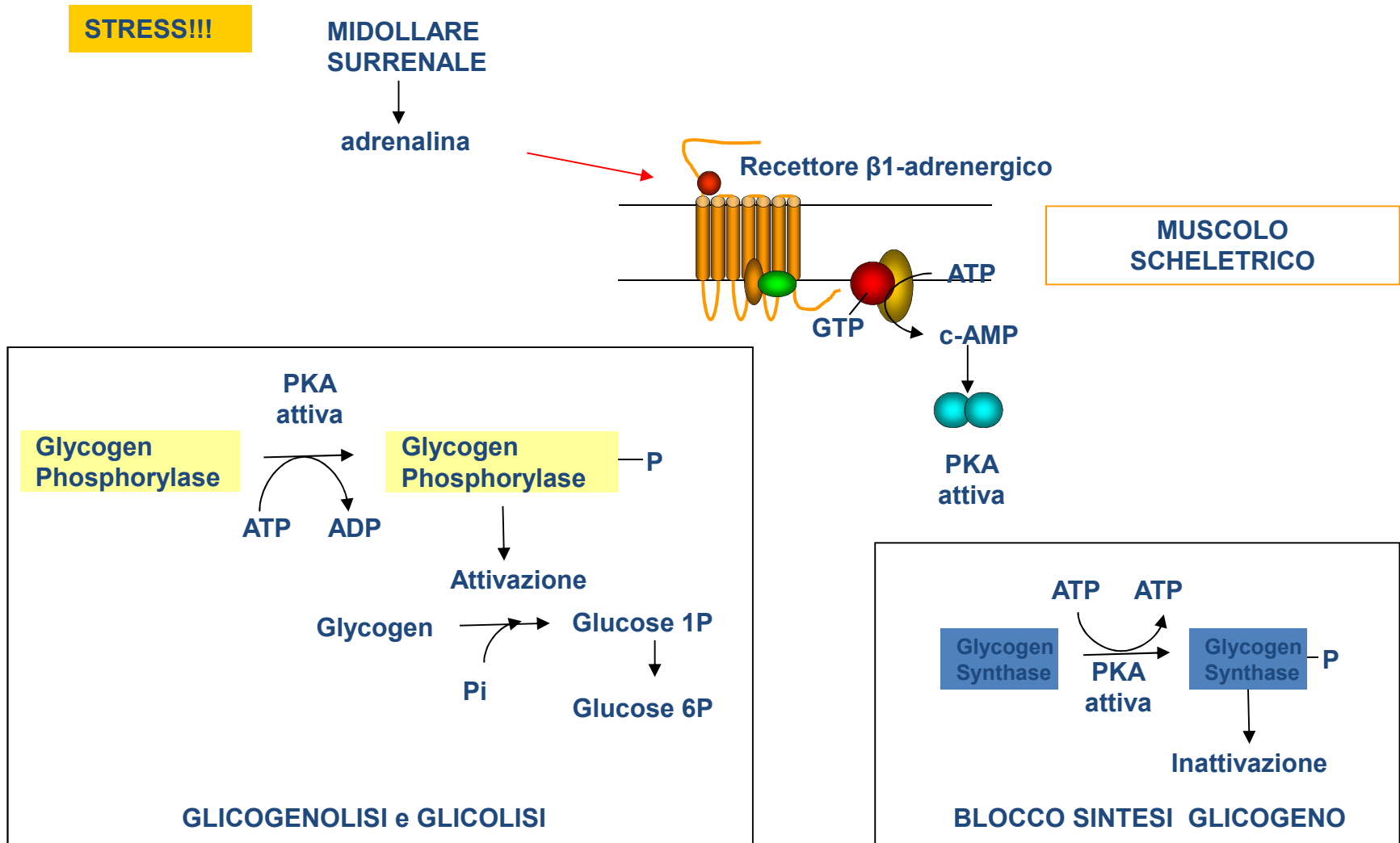
Trimeriche
Diverse subunità α

Recettori	Proteina G	Effettori	Secondi messaggeri
Catecolamine istamina, glucagone, ACTH, LH, FSH, TSH etc.	G_s	Adenilato ciclasti Canali del Ca ⁺⁺	> ↑ AMPc > Ingresso diCa ⁺⁺
Molecole odoranti	G _{olf}	Adenilato ciclasti	> AMPc (olfatto)
Fotoni,	G _{ti} (bastoncelli)	Fosfodiesterasi del GMPc	< GMPc (visione)
Fotoni	G _{i2} (coni)	Fosfodiesterasi del GMPc	< GMPc (visione dei colori)
Noradrenalina, prostaglandine, oppiati, angiotensina, numerosi peptidi	G_{i1} G_{i2} G_{i3}	Adenilato ciclasti Fosfolipasi C Fosfolipasi A ₂ Canali del K ⁺	> ↓AMPc ➤ IP ₃ , diacilglicerolo, ➤Ca ⁺⁺ Liberazione di arachedonato
Acetilcolina, adrenalina	G_q	Fosfolipasi C _β	Polarizzazione della membrana ➤ IP ₃ , diacilglicerolo, Ca ⁺⁺

RECETTORI accoppiati a PROTEINE G

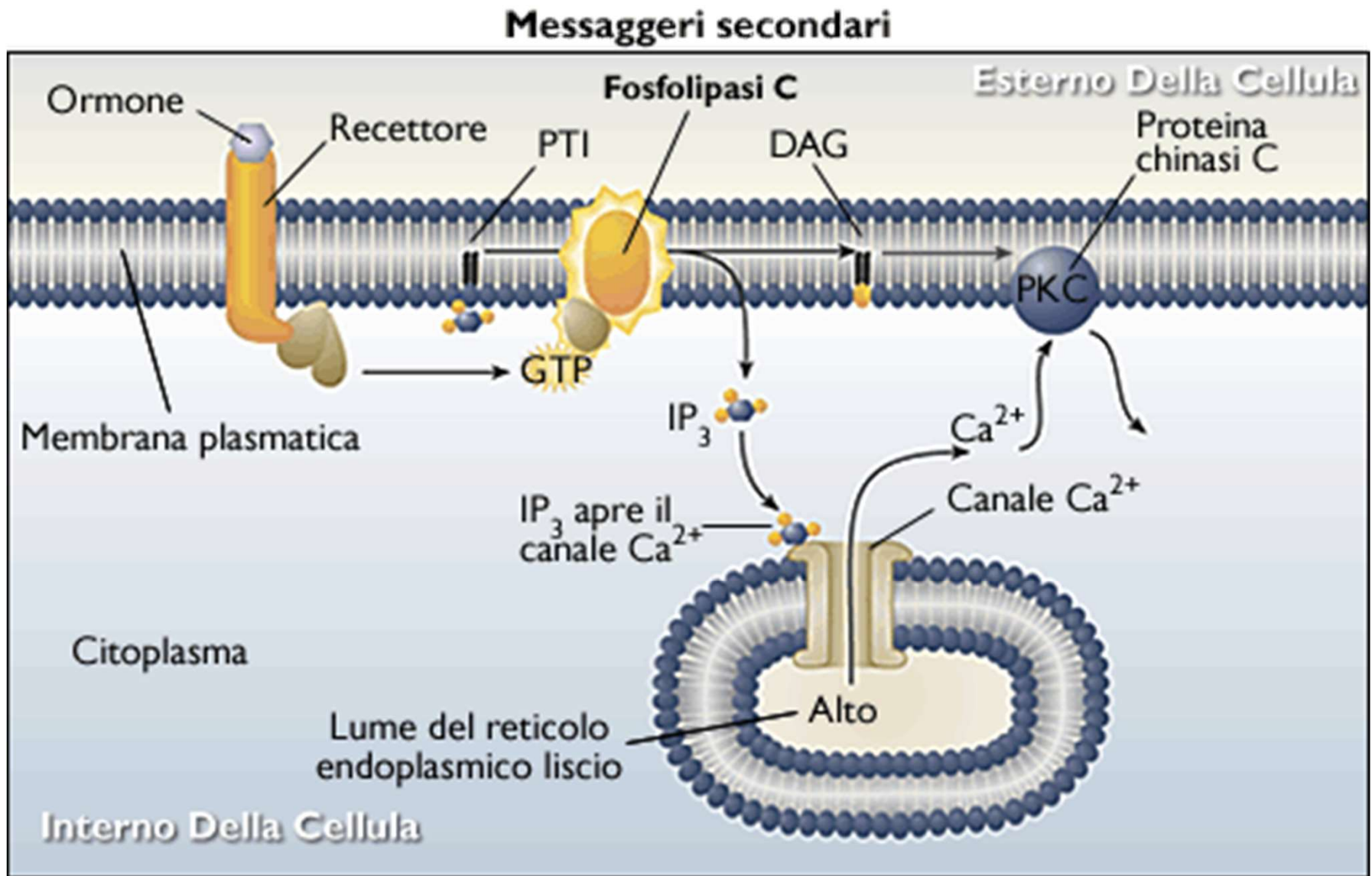


Regolazione del metabolismo del glicogeno da adrenalina nel muscolo scheletrico

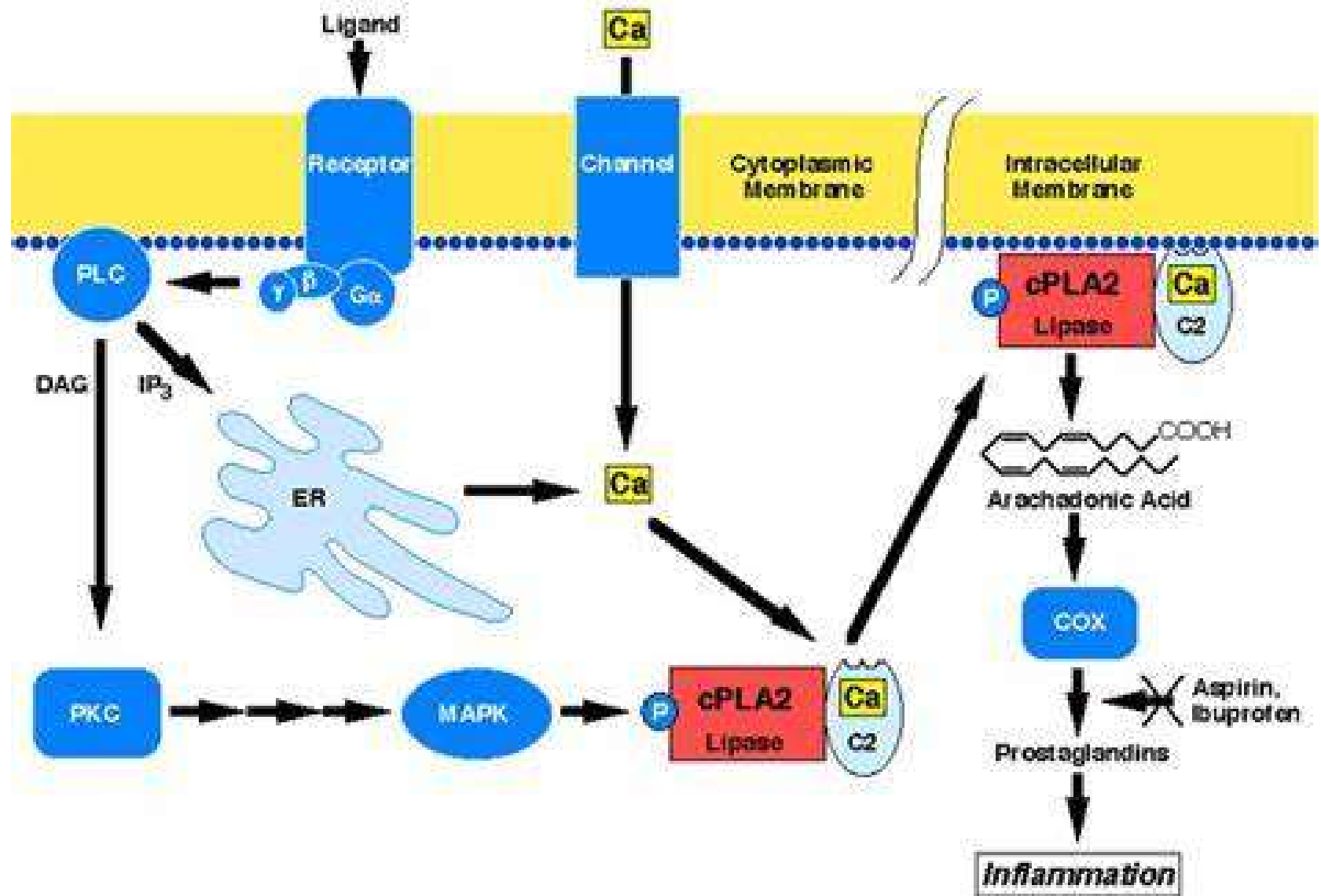


↑ disponibilità di glucosio → combatti o fuggi!

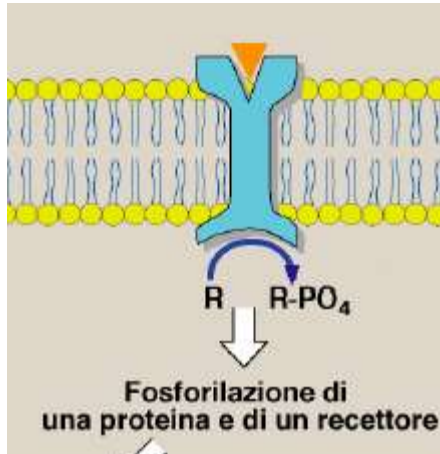
RECETTORI accoppiati a PROTEINE G



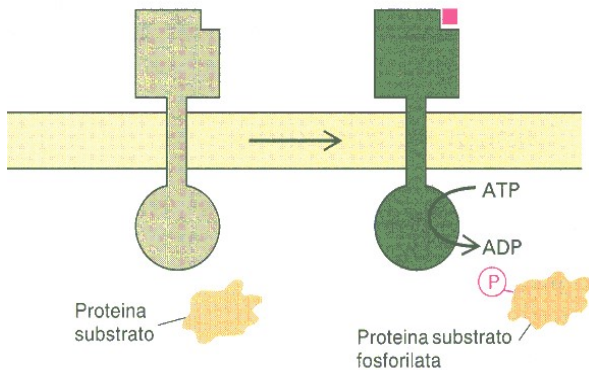
Role of Cytosolic Phospholipase A₂ (cPLA₂) in the Inflammation Signaling Pathway



RECETTORI con attività enzimatica

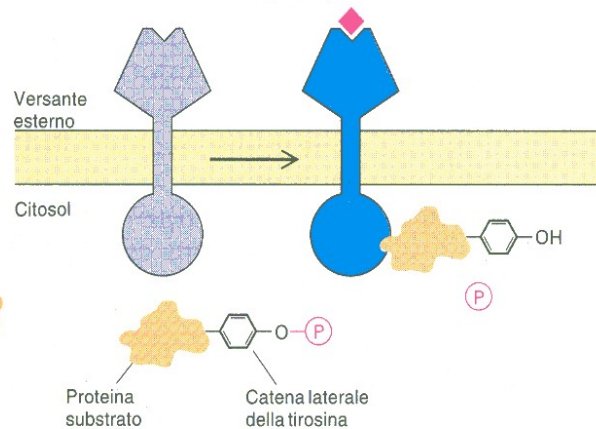


- Proteina integrale di membrana
- Singolo dominio transmembrana
- Sito per il ligando extracellulare
- Sito catalitico intracellulare
- Risposta di minuti o ore

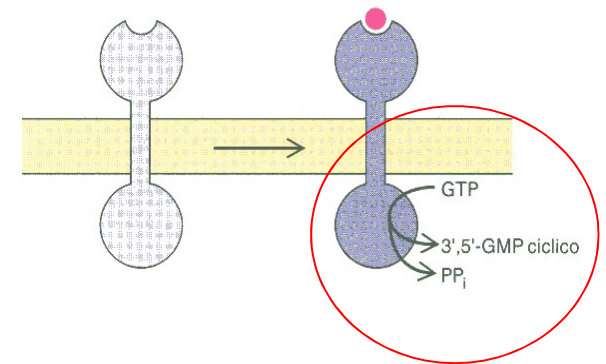


■ Protein chinasi

- Tyr chinasi
- Ser/ Thr chinasi
- Tyr chinasi associate al recettore



■ Protein fosfatasi

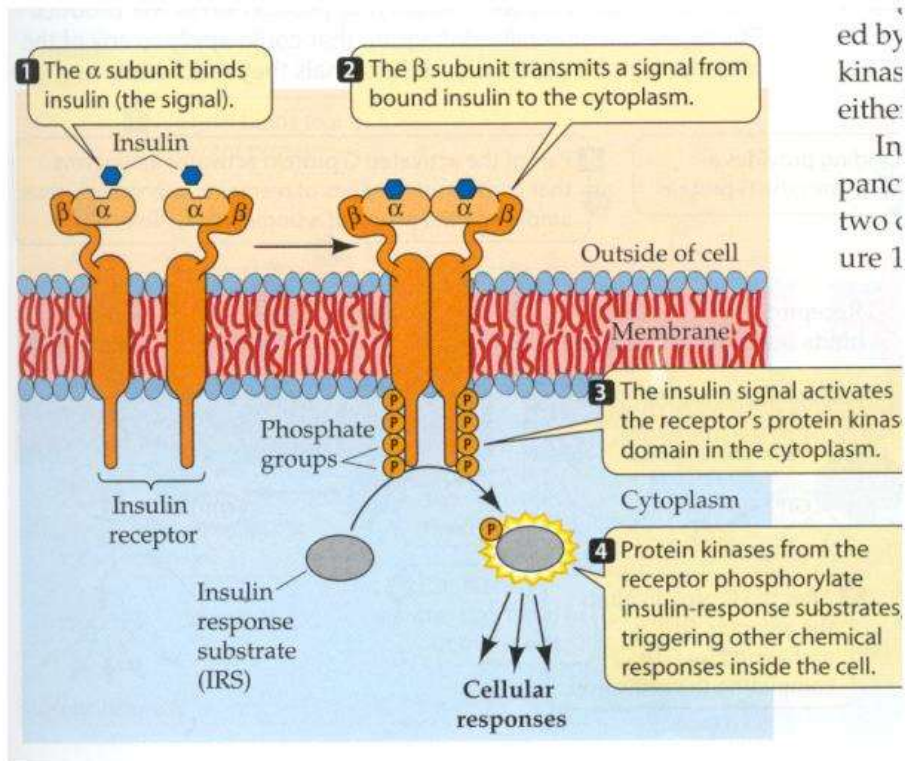


■ Guanilato ciclasi

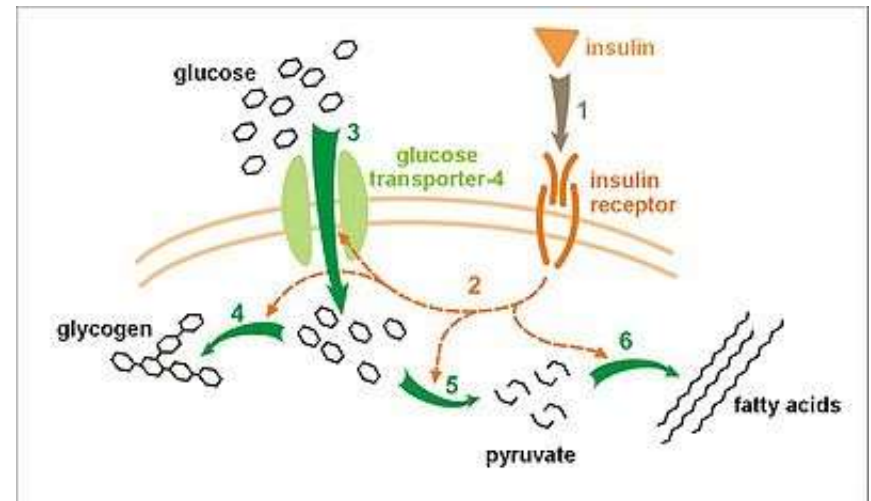
SECONDO MESSAGGERO

RECETTORI Tirosin chinamico

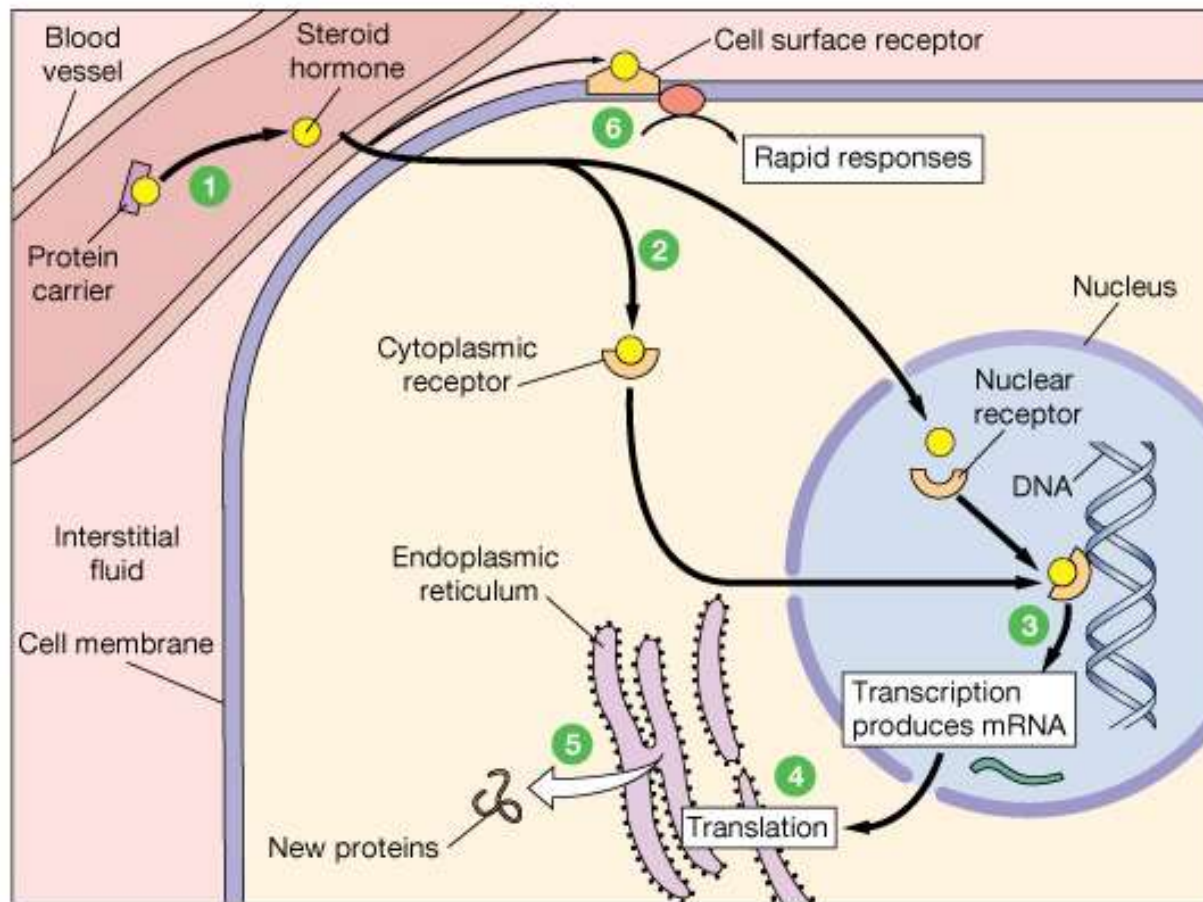
■ Recettore INSULINA



ed by
kinas
eithe
In
panc
two c
ure 1



RECETTORI CITOPLASMATICI/NUCLEARI



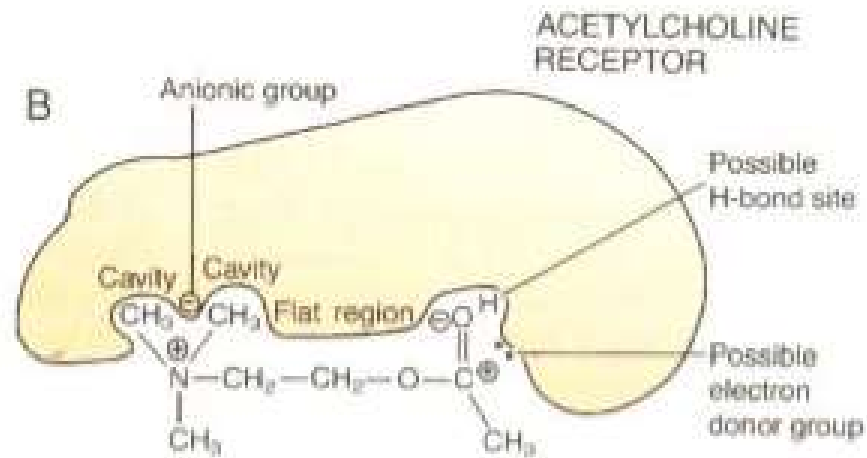
- 1 Most hydrophobic steroids are bound to plasma protein carriers. Only unbound hormones can diffuse into the target cell.
- 2 Steroid hormone receptors are in the cytoplasm or nucleus.
- 3 The receptor-hormone complex binds to DNA and activates or represses one or more genes.
- 4 Activated genes create new mRNA that moves back to the cytoplasm.
- 5 Translation produces new proteins for cell processes.
- 6 Some steroid hormones also bind to membrane receptors that use second messenger systems to create rapid cellular responses.

INTERAZIONE FARMACO-RECETTORE

I FARMACI POSSONO SOLO
MIMARE O BLOCCARE
L'AZIONE DELLE MOLECOLE ENDOGENE
SUI PROPRI RECETTORI



Acetylcholine

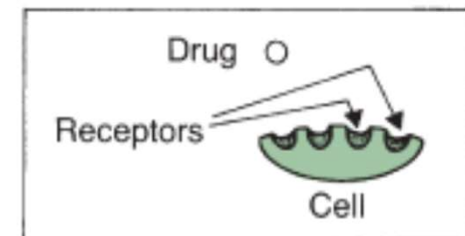
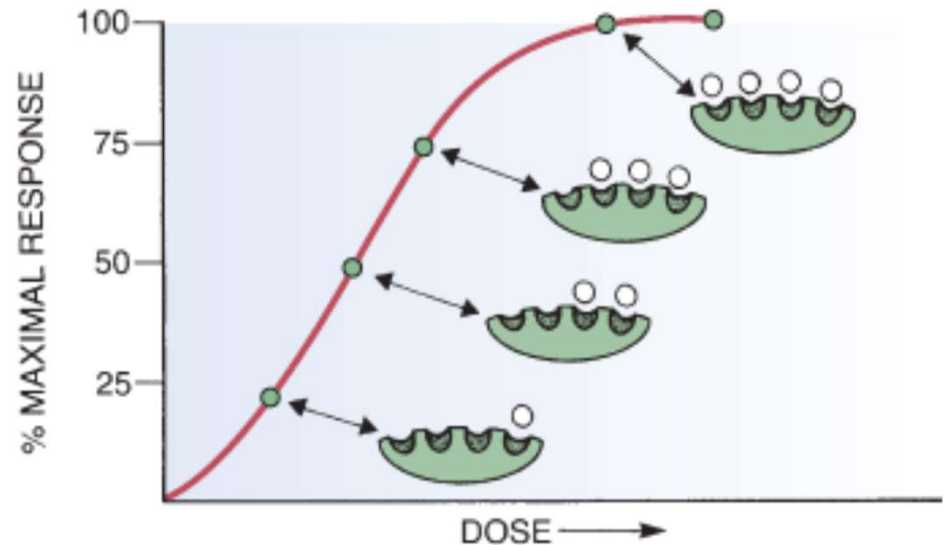


INTERAZIONE FARMACO-RECETTORE

Teoria dell'occupazione recettoria semplice



- (1) l'intensità di risposta ad un farmaco è proporzionale al numero dei recettori occupati da quel farmaco
- (2) ci sarà una risposta massima quando tutti i recettori disponibili saranno occupati

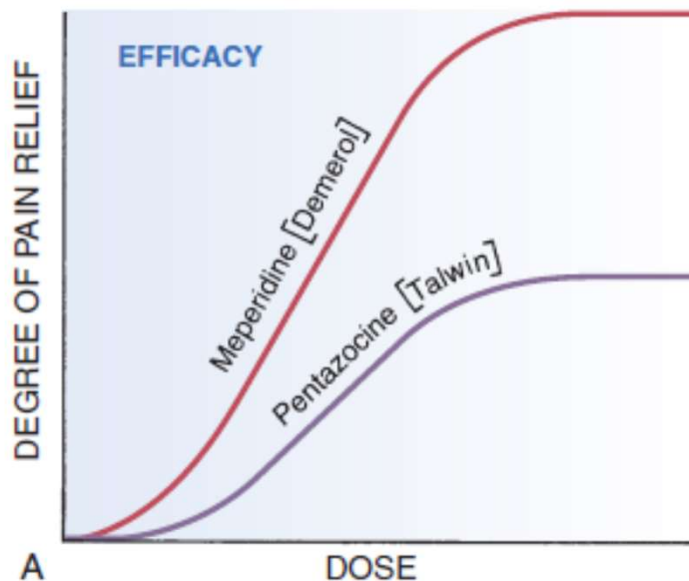


INTERAZIONE FARMACO-RECETTORE

Teoria dell'occupazione recettoriale modificata

→ EFFICACIA:

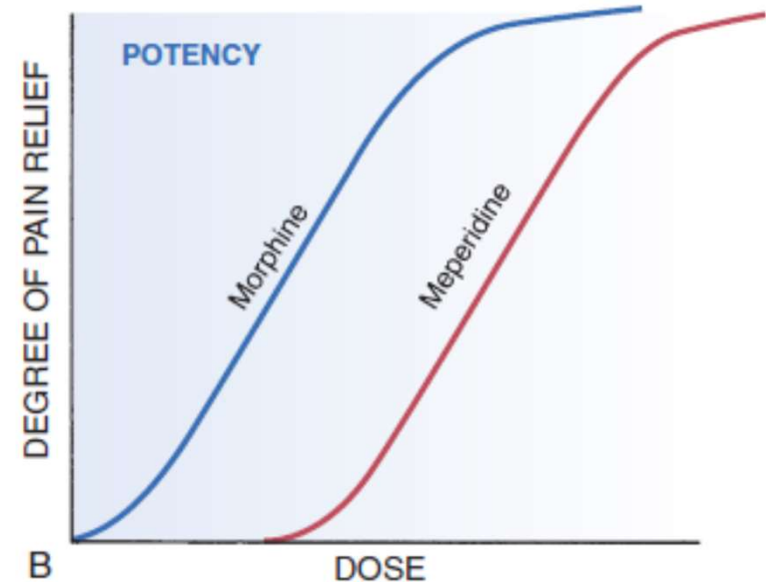
massimo effetto che un farmaco può produrre



→ ATTIVITA' INTRINSECA

→ POTENZA:

Quantità di farmaco necessaria a produrre un effetto

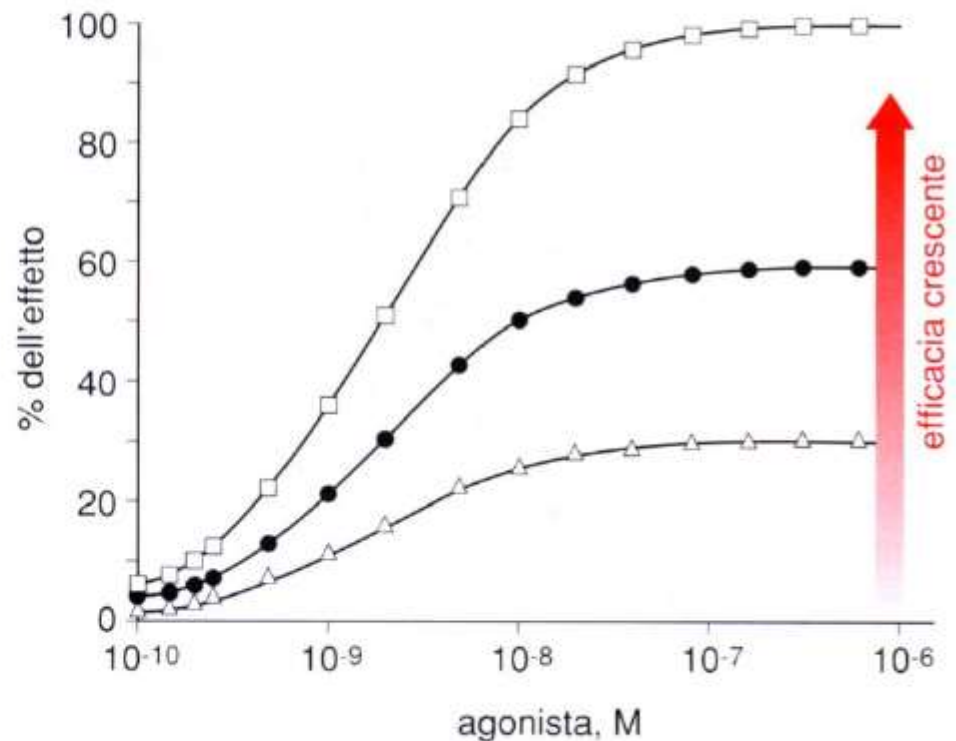


→ AFFINITA'

CURVA DOSE-RISPOSTA: EFFICACIA RELATIVA

Si definisce **efficacia** di un farmaco la sua **capacità intrinseca** di indurre una **risposta biologica**

In una curva dose-risposta, l'entità dell'efficacia massima viene riferita in base all'**altezza** sull'**asse delle ordinate**



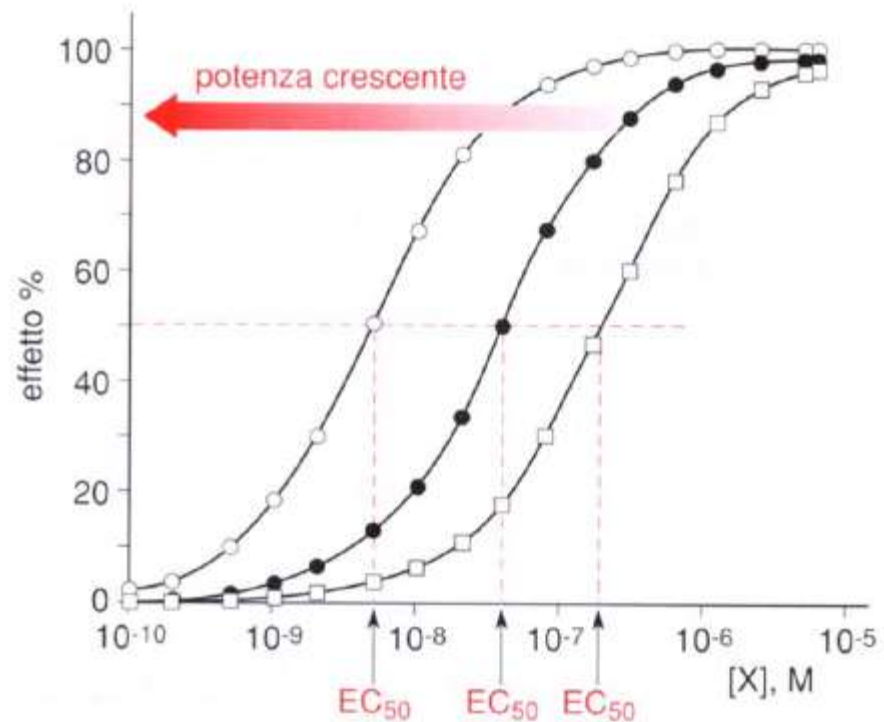
CURVA DOSE-RISPOSTA: POTENZA RELATIVA

Se più farmaci agonisti sono confrontati tra loro nello stesso sistema biologico, la **potenza** di un farmaco è una misura della dose di farmaco necessaria per provocare una risposta e dipende dall'**affinità** del farmaco per il recettore.

Più **basso** è il **valore di EC_{50}** di un farmaco, più il farmaco è potente

La **potenza** di un farmaco determina la dose che deve essere somministrata:

bassa potenza = alta dose



FARMACI AGONISTI

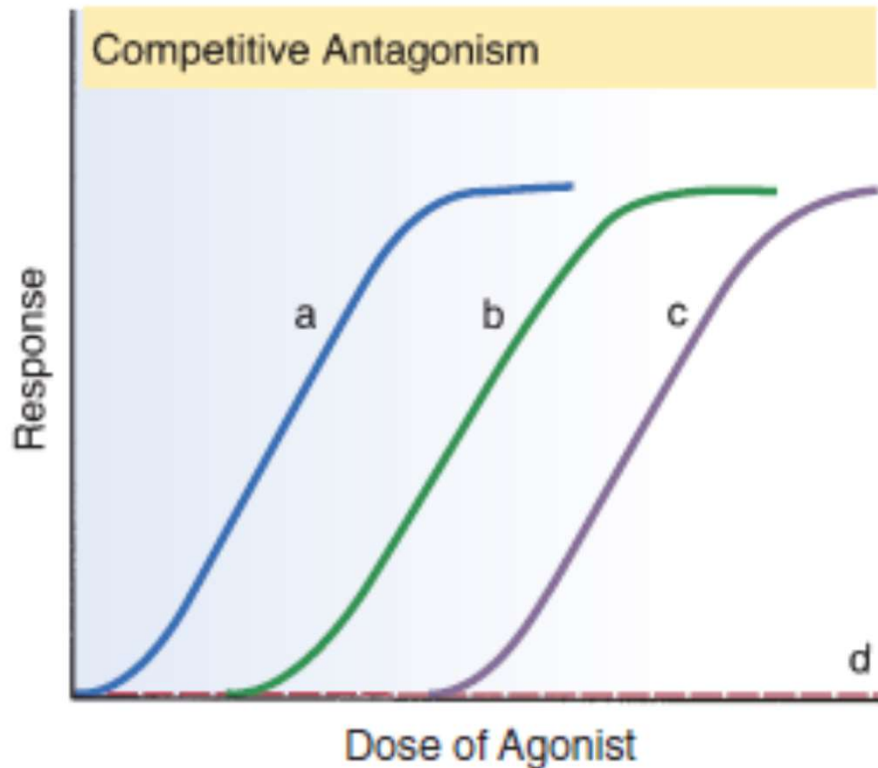
Si definisce **agonista** un farmaco che si lega ad un **recettore** e genera una risposta biologica equivalente a quella del **ligando endogeno**

Generalmente un **agonista** **riproduce** gli effetti dei **composti endogeni**

Un **agonista parziale** presenta una **efficacia** superiore a zero ma **inferiore** a quella di un **agonista pieno**

ANTAGONISTI COMPETITIVI

Gli antagonisti competitivi si legano **reversibilmente** allo **stesso sito** cui si lega l'**agonista**: le due molecole competono per un sito comune



- a = agonist alone
- b = agonist + antagonist (low dose)
- c = agonist + antagonist (higher dose)
- d = antagonist alone

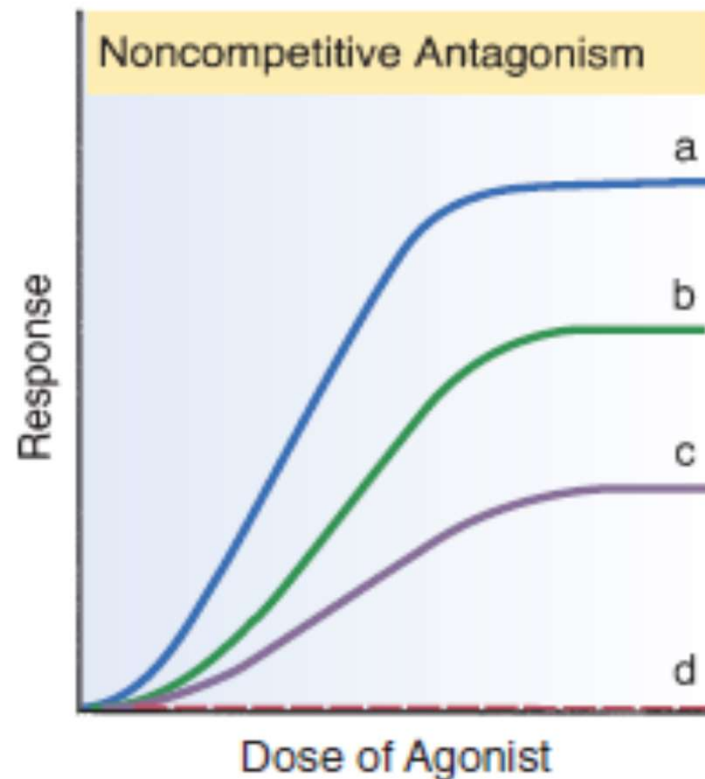
Gli antagonisti competitivi spostano la **curva dose-risposta** dell'agonista verso **destra**, cioè **riducono** la **potenza** dell'agonista

Aumentando la concentrazione di agonista si può generare lo **stesso effetto massimo** ottenuto in assenza dell'antagonista

ANTAGONISTI NON COMPETITIVI

Gli antagonisti non competitivi possono agire con due meccanismi:

- interagendo in modo **irreversibile** con il recettore
- legandosi ad un **sito diverso** da quello occupato dall'agonista



- a = agonist alone
- b = agonist + antagonist (low dose)
- c = agonist + antagonist (higher dose)
- d = antagonist alone

Gli antagonisti non competitivi **deprimono l'effetto massimo** ottenibile con l'agonista senza modificarne la potenza

MODULAZIONE delle RISPOSTE RECETTORIALI

DESENSITIZZAZIONE o “down-regulation”

- diminuzione del numero di recettori
- può verificarsi quando un recettore è esposto in modo persistente ad un agonista

I meccanismi di adattamento plastico dei recettori possono condurre ad una ridotta responsività al farmaco nel tempo, per cui si deve aumentare la dose per ottenere lo stesso effetto farmacologico

Questi cambiamenti farmacodinamici nella responsività recettoriale contribuiscono al fenomeno della tolleranza ai farmaci in terapia cronica

MODULAZIONE delle RISPOSTE RECETTORIALI

IPERSENSITIVITA o “up-regulation”

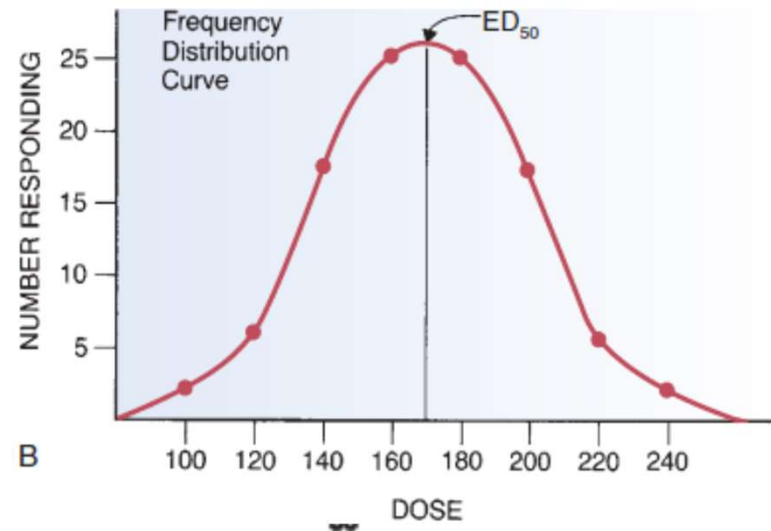
- aumento del numero di recettori
- può verificarsi quando un recettore è esposto in modo persistente ad un antagonista

In questo caso il sistema recettoriale diventa più sensibile al ligando endogeno o ad un farmaco agonista.

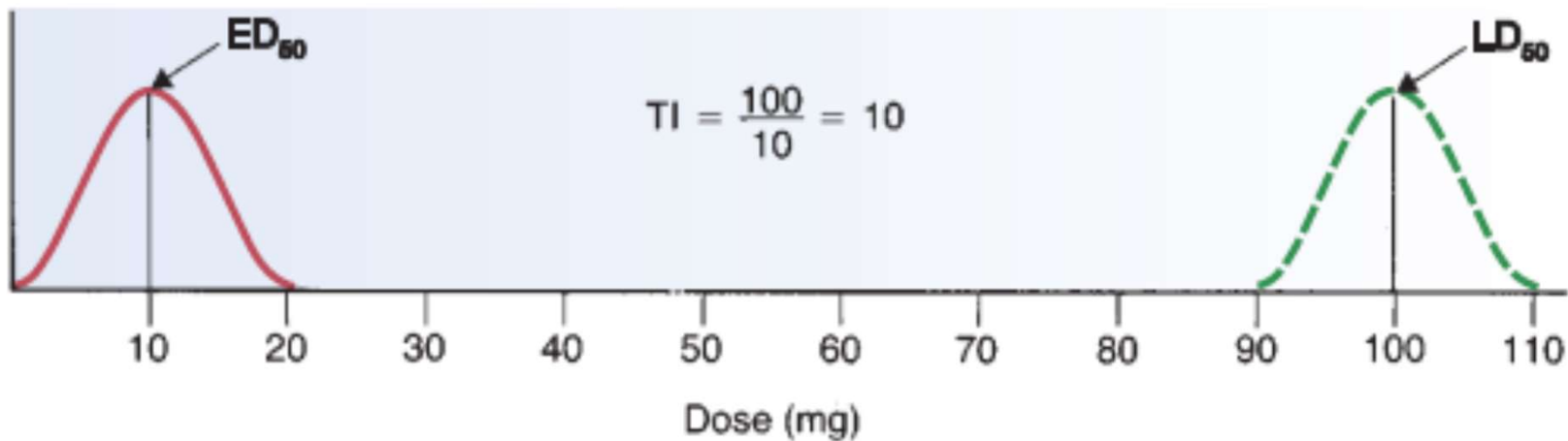
Per interrompere una terapia cronica con un farmaco antagonista è necessario ridurre gradualmente il dosaggio: una brusca sospensione provocherebbe l'attivazione di tutti i recettori (effetto *rebound* o di rimbalzo)

VARIAZIONI INTERINDIVIDUALI delle RISPOSTE RECETTORIALI

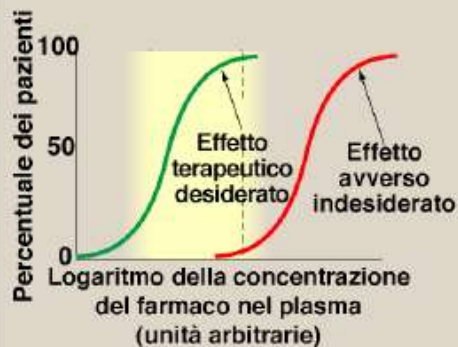
Dose of Drug (mg)	Number of Subjects Responding at Each Dose
100	2
120	6
140	17
160	25
180	25
200	17
220	6
240	2



DRUG "X"



A *Warfarin*: basso indice terapeutico



B *Penicillina*: elevato indice terapeutico



INDICE TERAPEUTICO

L'indice terapeutico di un farmaco si misura dal **rapporto** tra la **dose tossica media** (che provoca effetti tossici nel 50% dei soggetti) e la **dose efficace media** (che provoca effetti terapeutici nel 50% dei soggetti)

$$IT = DT_{50}/DE_{50}$$

L'indice terapeutico è un **indice della sicurezza o maneggevolezza** di un farmaco

- I farmaci con un **alto indice terapeutico** sono **sicuri**
- I farmaci con un **basso indice terapeutico** sono **poco sicuri**

Howland & Mycek, Le basi della farmacologia, Zanichelli 2007