

# Farmacodinamica

Effetti dei farmaci e loro meccanismo  
d'azione

# Definizione di recettore

- **Biochimica:** proteine cellulari in grado di riconoscere sostanze endogene
- **Farmacologia:** qualsiasi molecola o struttura biologica che è bersaglio di un farmaco;

Dall'interazione farmaco-recettore inizia la catena di eventi che porta agli effetti farmacologici osservati

# Natura macromolecolare dei recettori per i farmaci

- Proteine:
  - Recettori fisiologici
    - Ligandi endogeni (neurotrasmettitori, ormoni, etc...)
  - Enzimi
    - Ciclossigenasi, diidrofolato riduttasi
  - Canali ionici
    - Canali al sodio
  - Proteine trasportatrici
    - $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi
  - Proteine strutturali
    - Tubulina

# Caratterizzazione farmacologica dei recettori

- Tecnica del binding recettoriale:
  - Informazioni quantitative sull'affinità e sulla densità dei recettori
- Biologia molecolare & genomica:
  - Localizzazione
  - Peso molecolare
  - Struttura primaria
  - Composizione in subunità dei recettori
  - Struttura molecolare
  - Meccanismi d'interazione farmaco-recettore
  - Meccanismi di trasduzione del segnale

# International Union of Pharmacology (IUPHAR)

- Committee on receptor Nomenclature and Drug Classification

S.P.H. Alexander et al. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2017/18: Overview. *British Journal of Pharmacology* (2017) 174, S1–S16

## THE CONCISE GUIDE TO PHARMACOLOGY 2017/18: Overview

Stephen PH Alexander<sup>1</sup>, Eamonn Kelly<sup>2</sup>, Neil V Marrion<sup>2</sup>, John A Peters<sup>3</sup>, Elena Faccenda<sup>4</sup>, Simon D Harding<sup>4</sup>, Adam J Pawson<sup>4</sup>, Joanna L Sharman<sup>4</sup>, Christopher Southan<sup>4</sup>, O Peter Buneman<sup>5</sup>, John A Cidlowski<sup>6</sup>, Arthur Christopoulos<sup>7</sup>, Anthony P Davenport<sup>8</sup>, Doriano Fabbro<sup>9</sup>, Michael Spedding<sup>10</sup>, Jörg Striessnig<sup>11</sup>, Jamie A Davies<sup>4</sup> and CGTP Collaborators

<sup>1</sup>School of Life Sciences, University of Nottingham Medical School, Nottingham, NG7 2UH, UK

<sup>2</sup>School of Physiology, Pharmacology and Neuroscience, University of Bristol, Bristol, BS8 1TD, UK

<sup>3</sup>Neuroscience Division, Medical Education Institute, Ninewells Hospital and Medical School, University of Dundee, Dundee, DD1 9SY, UK

<sup>4</sup>Centre for Integrative Physiology, University of Edinburgh, Edinburgh, EH8 9XD, UK

<sup>5</sup>Laboratory for Foundations of Computer Science, School of Informatics, University of Edinburgh, Edinburgh, EH8 9LE, United Kingdom

<sup>6</sup>National Institute of Environmental Health Sciences, National Institute of Health, Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC 27709, USA

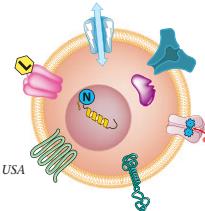
<sup>7</sup>Monash Institute of Pharmaceutical Sciences and Department of Pharmacology, Monash University, Parkville, Victoria 3052, Australia

<sup>8</sup>Clinical Pharmacology Unit, University of Cambridge, Cambridge, CB2 0QQ, UK

<sup>9</sup>PIQR Therapeutics, Basel 4057, Switzerland

<sup>10</sup>Spedding Research Solutions SARL, Le Vésinet 78110, France

<sup>11</sup>Pharmacology and Toxicology, Institute of Pharmacy, University of Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Austria



### Abstract

The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2017/18 is the third in this series of biennial publications. This version provides concise overviews of the key properties of nearly 1800 human drug targets with an emphasis on selective pharmacology (where available), plus links to an open access knowledgebase of drug targets and their ligands ([www.guidetopharmacology.org](http://www.guidetopharmacology.org)), which provides more detailed views of target and ligand properties. Although the Concise Guide represents approximately 400 pages, the material presented is substantially reduced compared to information and links presented on the website. It provides a permanent, citable, point-in-time record that will survive database updates. The full contents of this section can be found at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.13882/full>. In addition to this overview, in which are identified 'Other protein targets' which fall outside of the subsequent categorisation, there are eight areas of focus: G protein-coupled receptors, ligand-gated ion channels, voltage-gated ion channels, other ion channels, nuclear hormone receptors, catalytic receptors, enzymes and transporters. These are presented with nomenclature guidance and summary information on the best available pharmacological tools, alongside key references and suggestions for further reading. The landscape format of the Concise Guide is designed to facilitate comparison of related targets from material contemporary to mid-2017, and supersedes data presented in the 2015/16 and 2013/14 Concise Guides and previous Guides to Receptors and Channels. It is produced in close conjunction with the Nomenclature Committee of the Union of Basic and Clinical Pharmacology (NC-IUPHAR), therefore, providing official IUPHAR classification and nomenclature for human drug targets, where appropriate.

### Table of contents

<b>S1 Overview</b>	S14 Sigma receptors	S34 Acetylcholine receptors (muscarinic)
S6 Other Protein Targets	S15 Tubulins	S36 Adenosine receptors
S6 Adiponectin receptors	<b>S17 G protein-coupled receptors</b>	S37 Adhesion Class GPCRs
S7 Blood coagulation components	S19 Orphan and other 7TM receptors	S39 Adrenoceptors
S8 Non-enzymatic BRD containing proteins	S19 Class A Orphans	S43 Angiotensin receptors
S8 Carrier proteins	S28 Class C Orphans	S44 Apelin receptor
S9 CD molecules	S29 Taste 1 receptors	S45 Bile acid receptor
S10 Methyllysine reader proteins	S29 Taste 2 receptors	S46 Bombesin receptors
S11 Fatty acid-binding proteins	S30 Other 7TM proteins	S47 Bradykinin receptors
S13 Notch receptors	S31 5-Hydroxytryptamine receptors	S48 Calcitonin receptors
S13 Regulators of G protein Signaling (RGS) proteins		S50 Calcium-sensing receptor

# Azioni non mediate da recettori

- I farmaci svolgono la loro funzione esclusivamente in virtù delle loro proprietà chimico-fisiche
  - Neutralizzazione acidità gastrica (idrossidi di Mg e Al)
  - Diuresi osmotica (mannitolo)
  - Chelazione di metalli pesanti (EDTA)
  - Alchilazione del DNA (antineoplastici)
  - Azione disinfettante (surfattanti)
  - Agenti antinfettivi (antibiotici e antivirali)

# Siti inattivi di legame

- La capacità di legare un farmaco da parte di una macromolecola organica non basta per classificarla come “recettore”
- Esempio: **albumina** serica

# Nuovi farmaci

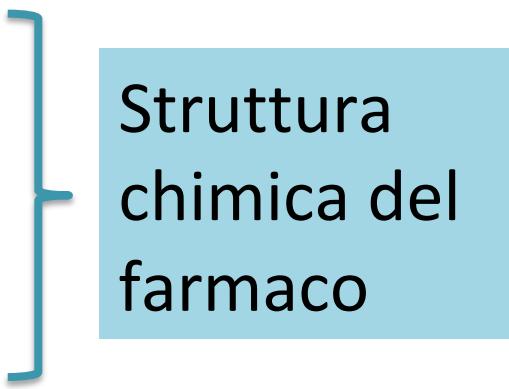
- Farmaci biologici
  - Enzimi geneticamente modificati
  - Anticorpi monoclonali
- Virus e microrganismi geneticamente modificati
- Oligonucleotidi antisenso
- RNAi
- Sistema CRISPR/Cas9

# Il legame farmaco-recettore

- Legami covalenti (100 kcal/mol)
- Legami ionici (5 – 10 kcal/mol)
- Legami a idrogeno (2 – 5 kcal/mol)
- Legami di van der Waals (0,5 kcal/mol)
- Legami idrofobici

Nella maggior parte dei casi, farmaco e recettore sono uniti da **forze chimiche deboli** (max 5 kcal/mol) → **interazione reversibile** → **limitata nel tempo**

# Specificità della risposta ai farmaci

- Costante di dissociazione
  - Affinità
  - Efficacia
  - Specificità
- Molti farmaci clinicamente importanti presentano un bassa specificità
- 
- Struttura chimica del farmaco

# Relazioni struttura-attività

- **Farmacoforo**: proprietà chimiche necessarie per un’azione ottimale a livello del sito recettoriale
- Modelli molecolari di composti organici
- Strutture dei recettori e dei complessi farmaco-recettore (cristallografia a raggi X)
- Farmacogenetica
- **Progettazione dei farmaci**

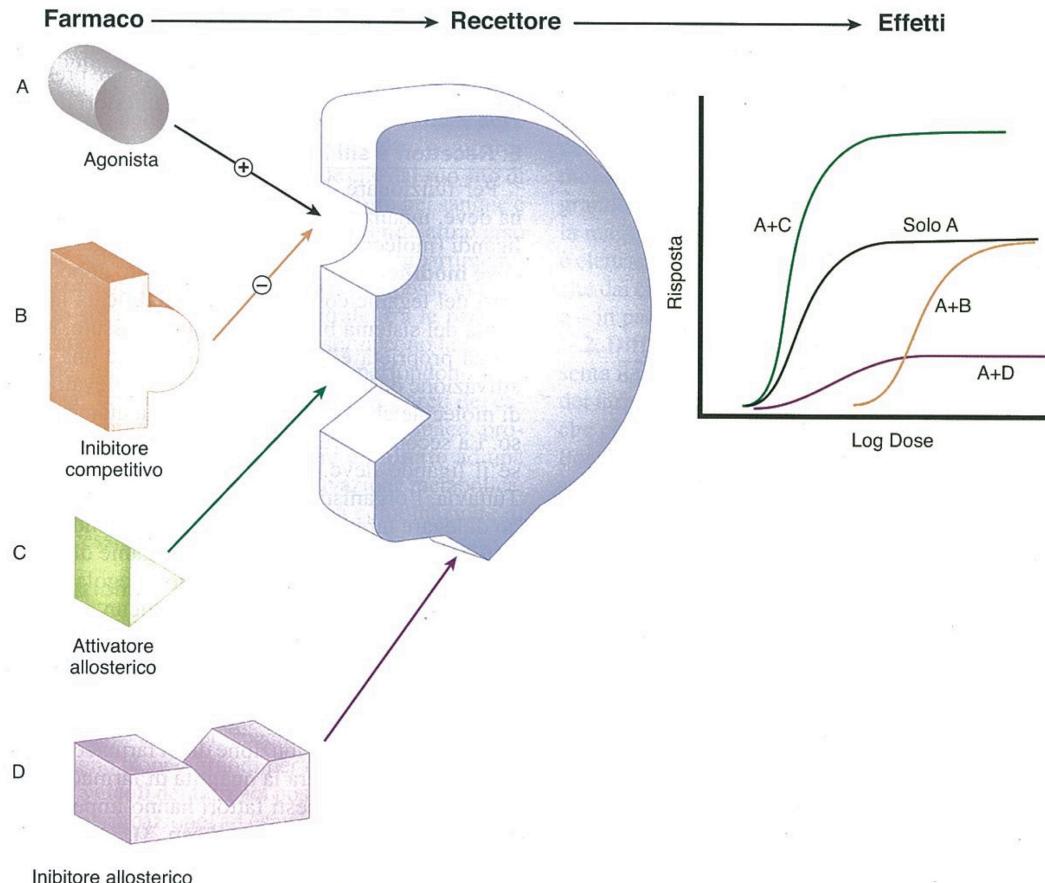
# Farmaco-recettore-effettore

- Farmaco (D) + recettore-effettore (R) → complesso **farmaco-recettore-effettore** → effetto
- D + R → complesso **farmaco-recettore** → **molecola effettrice** → effetto
- D + R → complesso **D-R** → attivazione della **molecola accoppiante** → **molecola effettrice** → effetto
- Inibizione del metabolismo di un attivatore endogeno → aumento dell'attivatore → effetto

# Risposta indotta dal legame farmaco-recettore

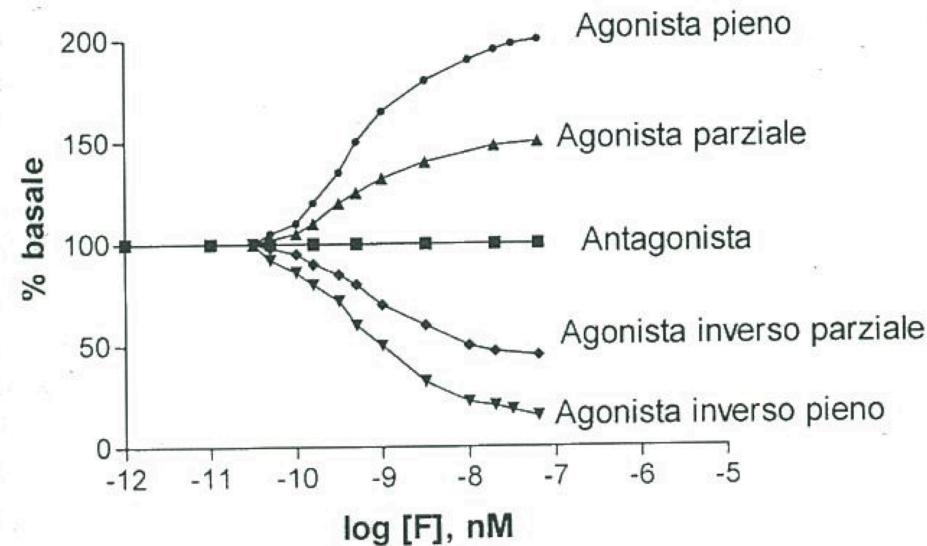
- **Agonista** recettoriale
  - Agonista **primario** o agonista pieno
  - Agonista **allosterico**
  - Agonista **inverso**
  - Agonista **parziale**
- **Antagonista** recettoriale
  - Antagonismo **neutro/competitivo**
  - Antagonismo **allosterico**
  - Antagonismo **chimico**
  - Antagonismo **funzionale**

# Risposta indotta dal legame farmaco-recettore



**FIGURA 1-2.** 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.

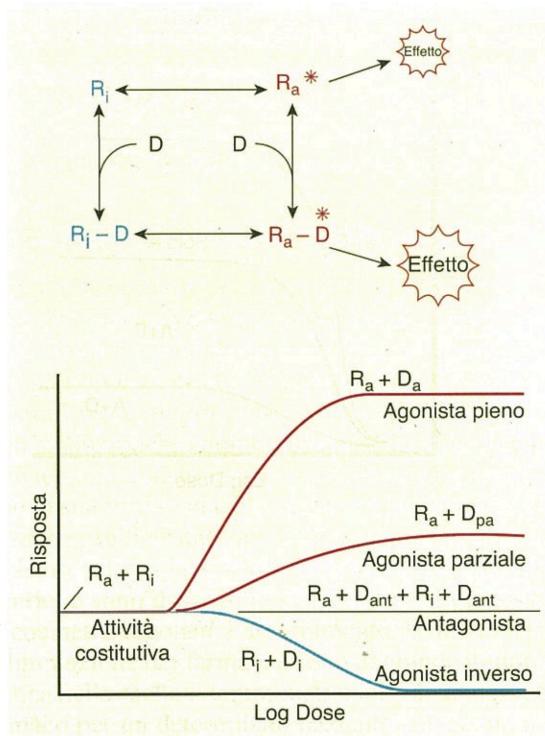
# Risposta indotta dal legame farmaco-recettore



E

Curve dose-risposta di un agonista pieno, parziale, inverso e di un antagonista

# Interazione farmaco-recettore



**FIGURA 1-3.** Un modello di interazione farmaco-recettore. Il recettore può assumere due conformazioni. Nella conformazione  $R_i$  è inattivo e non produce alcun effetto, anche quando si combina con una molecola di farmaco. Nella conformazione  $R_a$ , il recettore può attivare meccanismi a valle che determinano un piccolo effetto osservabile, anche in assenza di farmaco (attività costitutiva). In assenza di farmaco, queste due isoforme sono in equilibrio e la forma  $R_i$  è preferita. Farmaci *agonisti pieni convenzionali* hanno un'affinità maggiore per la forma  $R_a$ , e l'azione di massa favorisce la formazione del complesso  $R_a - D$  con un effetto rilevabile molto più intenso. Gli *agonisti parziali* hanno un'affinità intermedia per le isoforme  $R_i$  e  $R_a$ . Gli *antagonisti convenzionali* hanno uguale affinità per ambedue le isoforme recettoriali e mantengono il medesimo livello di attività costitutiva. Gli *agonisti inversi*, d'altra parte, hanno un'affinità maggiore per la forma  $R_i$ , riducono l'attività costitutiva e possono determinare un risultato fisiologico contrastante.

# Durata d'azione dei farmaci

- Separazione del farmaco dal recettore
- Desensibilizzazione
  - down-regulation dei recettori
  - Desensibilizzazione nella risposta
- Tolleranza (tachifilassi)

# Resistenza

- Meccanismi farmacocinetici
- Meccanismi che prevengono il raggiungimento del recettore
- Resistenza a antibiotici e antivirali:
  - Mutazioni recettore bersaglio
  - Diminuita concentrazione farmaco
  - Via biochimiche alternative