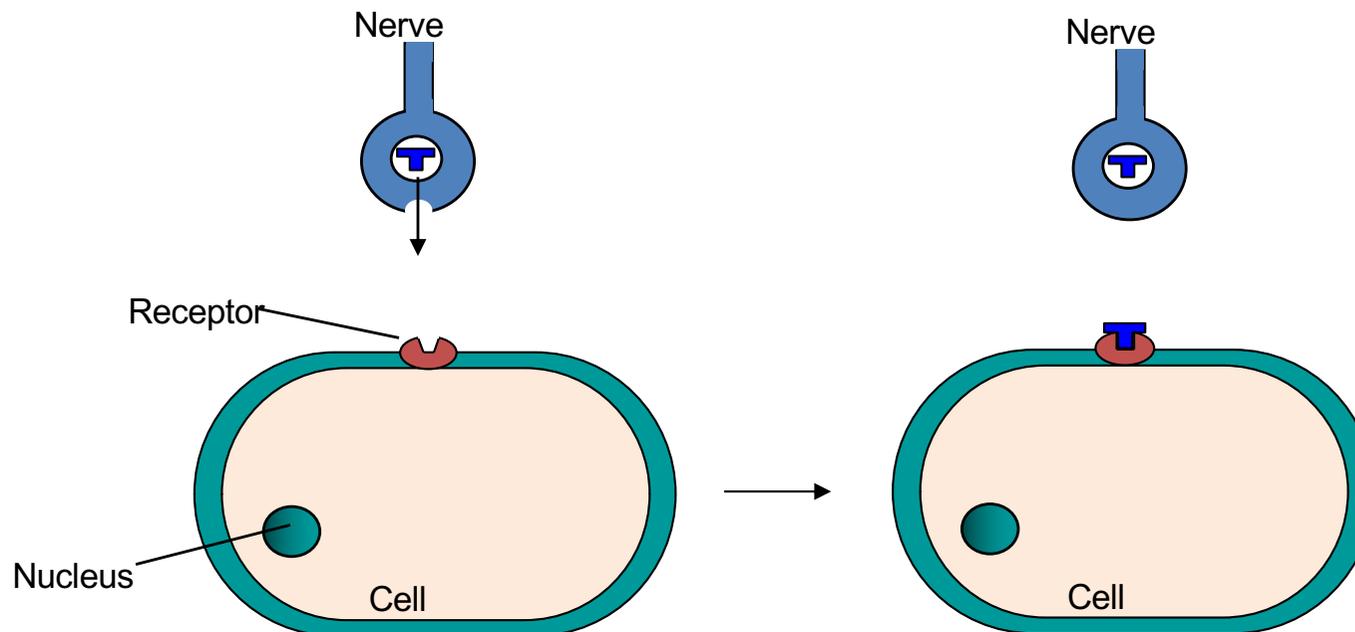


Target di farmaci: Recettori

Struttura e funzione dei Recettori

- Proteine globulari che agiscono come "cassette delle lettere" di una cellula
- Presenti essenzialmente sulla **membrana cellulare**
- **Ricevono messaggi da messaggeri chimici provenienti da altre cellule**
- Trasmettono un messaggio alla cellula, inducendo un effetto cellulare
- Diverso recettori specifici per diversi messaggeri chimici
- Ogni cellula ha una gamma di recettori sulla membrana cellulare che rende sensibile la cellula stessa a diversi messaggeri chimici



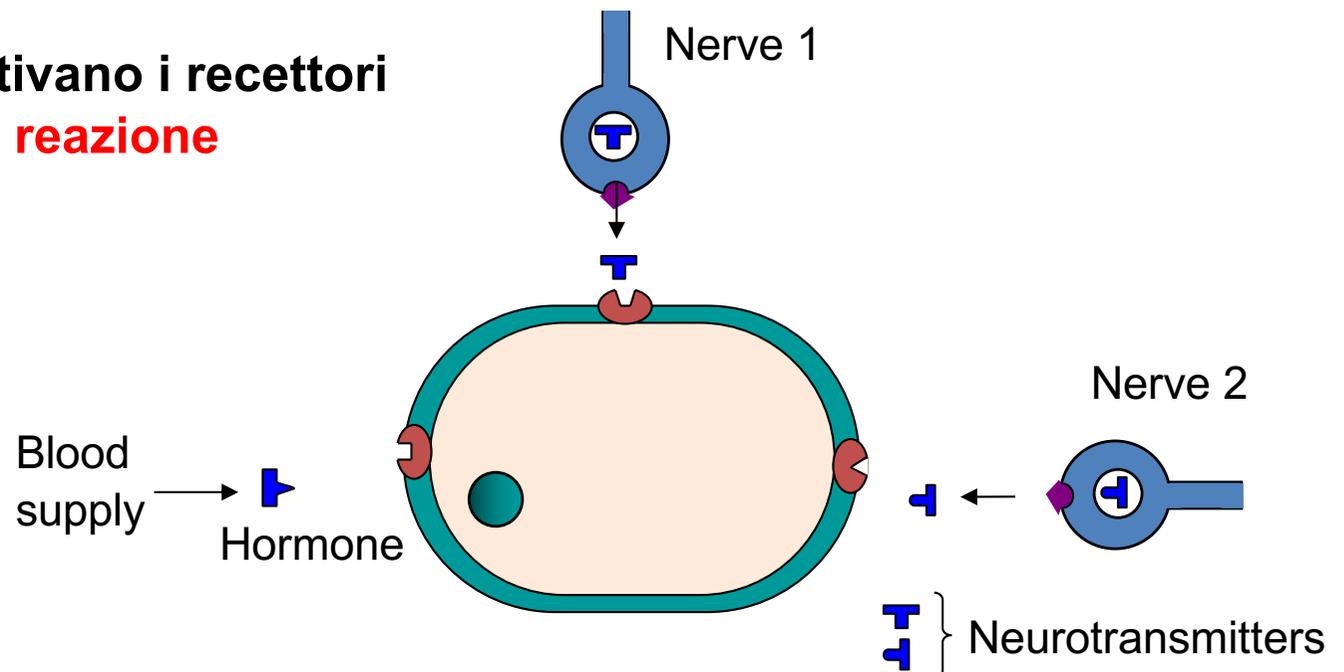
Struttura e funzione dei Recettori

Messaggeri chimici

Neurotrasmettitori: sostanze rilasciate dalle terminazioni nervose, che attraversano le sinapsi per legare i recettori delle cellule bersaglio, ad esempio muscolari o neuronali. Generalmente hanno breve “sopravvivenza” e sono responsabili del messaggio tra cellule individuali

Ormoni: sostanze, rilasciate da cellule o ghiandole, che interagiscono con recettori delle cellule target che non sono fisicamente vicine a quelle che hanno rilasciato l'ormone.

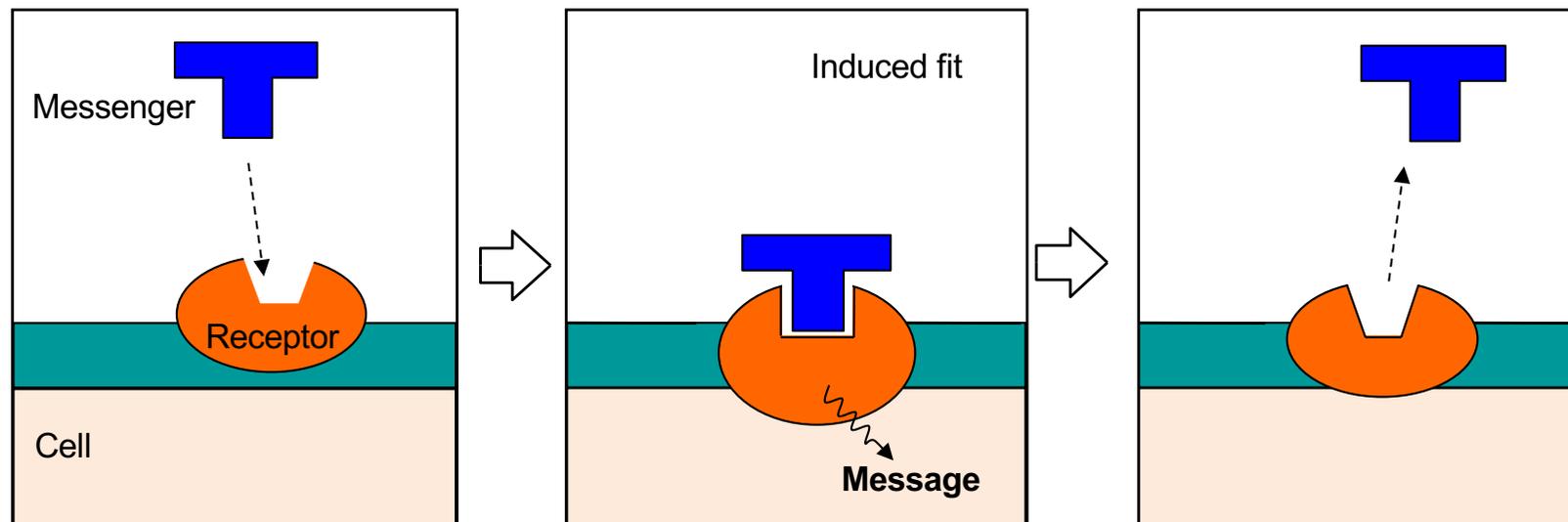
I messaggeri chimici attivano i recettori
senza che avvenga una reazione



Struttura e funzione dei Recettori

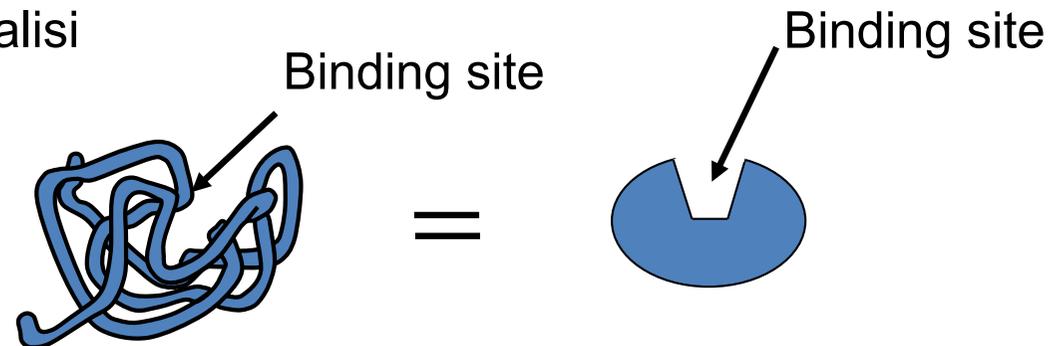
Meccanismo

- Recettori: presentano un sito di binding (cavità o fessura sulla superficie recettoriale) che viene riconosciuto dal messaggero chimico
- Il legame del messaggero coinvolge legami intermolecolari
- Il binding porta a un induced fit della proteina
- Il cambio di arrangiamento strutturale della proteina porta a un effetto 'domino'
- Trasduzione del segnale: porta a un segnale chimico all'interno della cellula
- I messaggeri chimici, di solito, non entrano nella cellula. Si staccano dal recettore mantengono la loro struttura inalterata (NO REAZIONI!!)

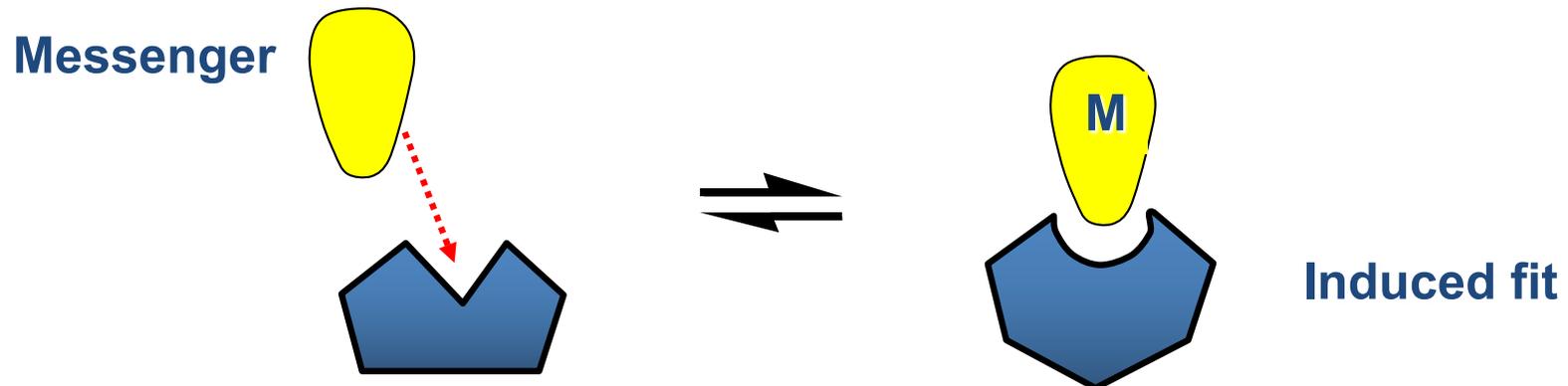


Sito di binding

- Cavità o fessura idrofobica sulla superficie del recettore - equivalente al sito attivo di un enzima
- Accetta e lega un messaggero chimico
- Contiene aminoacidi che formano i legami con il messaggero
- Nessuna reazione, nessuna catalisi



- Il sito di binding ha una forma adatta all'alloggiamento del messaggero
- Il legame altera la struttura terziaria del recettore (induced fit)
- L'alterazione della struttura porta a ulteriori effetti: trasduzione del segnale

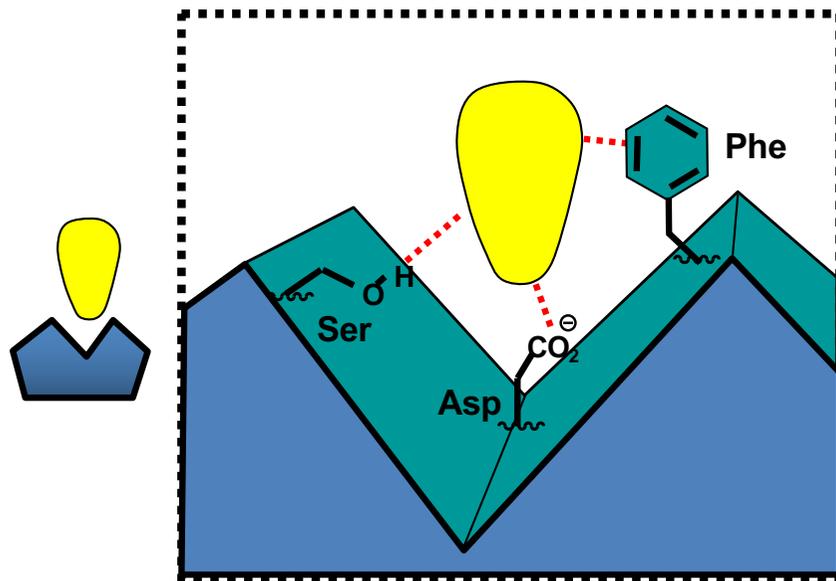
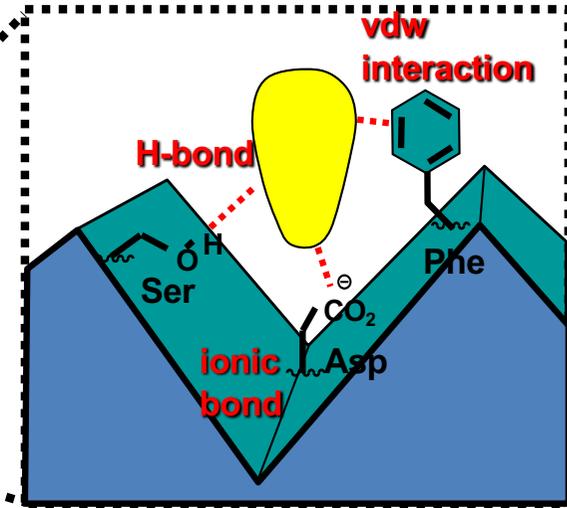


Legame con il messaggero

- Ionico
- legami H
- van der Waals

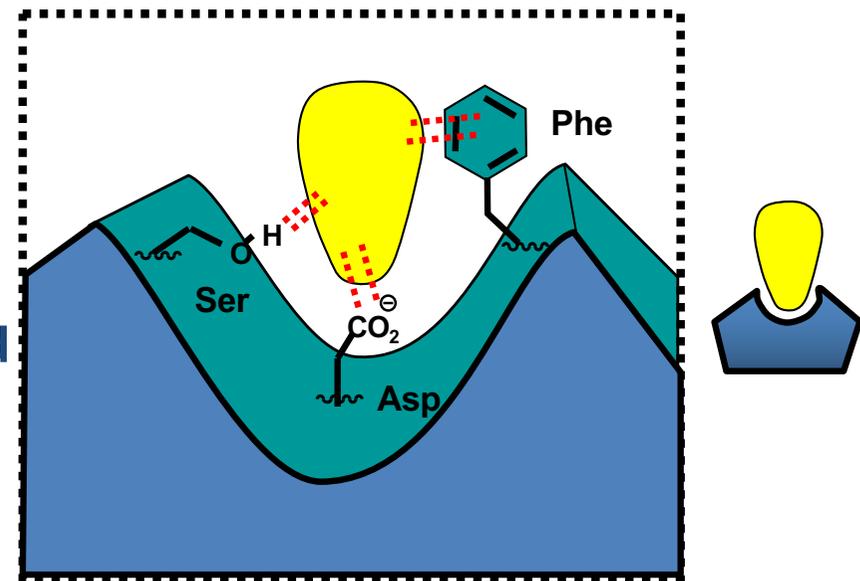
Binding site

Receptor



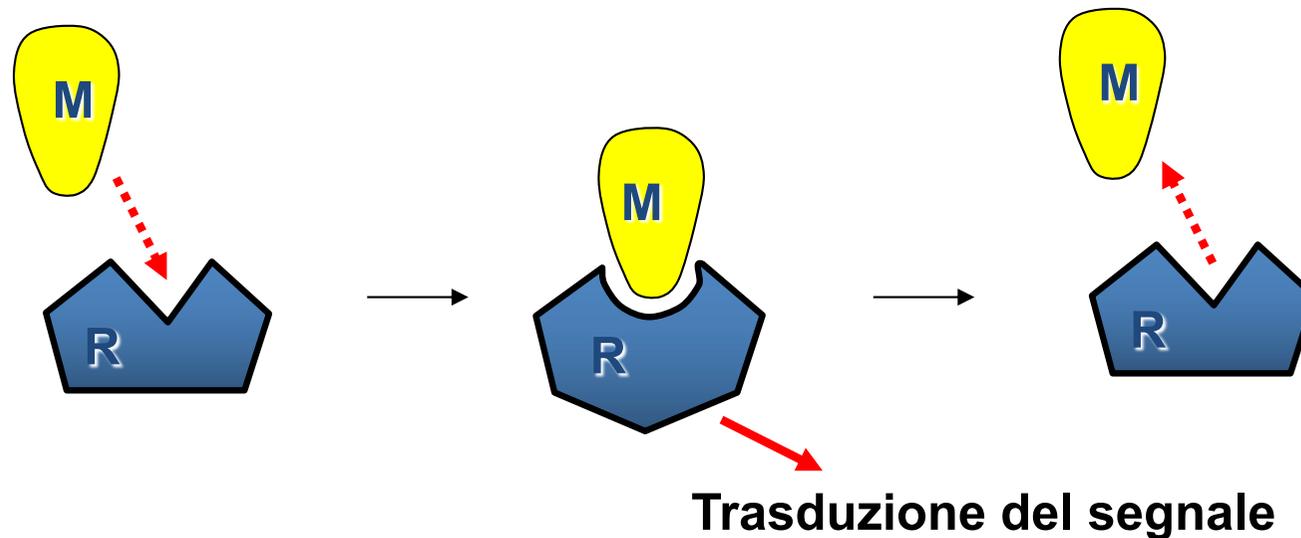
Intermolecular bonds not optimum length for maximum binding strength

Induced Fit



Intermolecular bond lengths optimised

Legame con il messaggero



- I legami devono essere abbastanza forti da tenere il messaggero legato al recettore sufficientemente lungo per la trasduzione del segnale
- Le interazioni devono essere abbastanza deboli da consentire al messaggero di staccarsi
- Delicato equilibrio
- Molecole con interazioni forti sono in genere composti che bloccano il sito di legame - antagonisti

Superfamiglie recettoriali

- **Recettori accoppiati a canali ionici**
- **Recettori accoppiati a proteine G**
- **Recettori accoppiati a chinasi**
- **Recettori intracellulari**

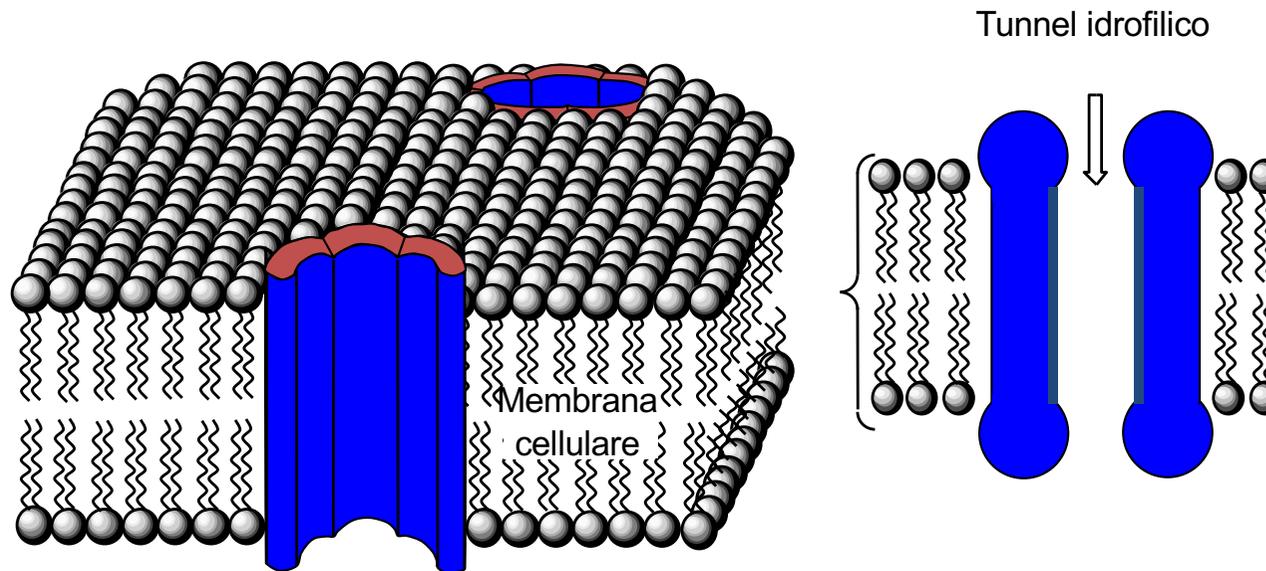
Tempo di risposta

msecs

secondi

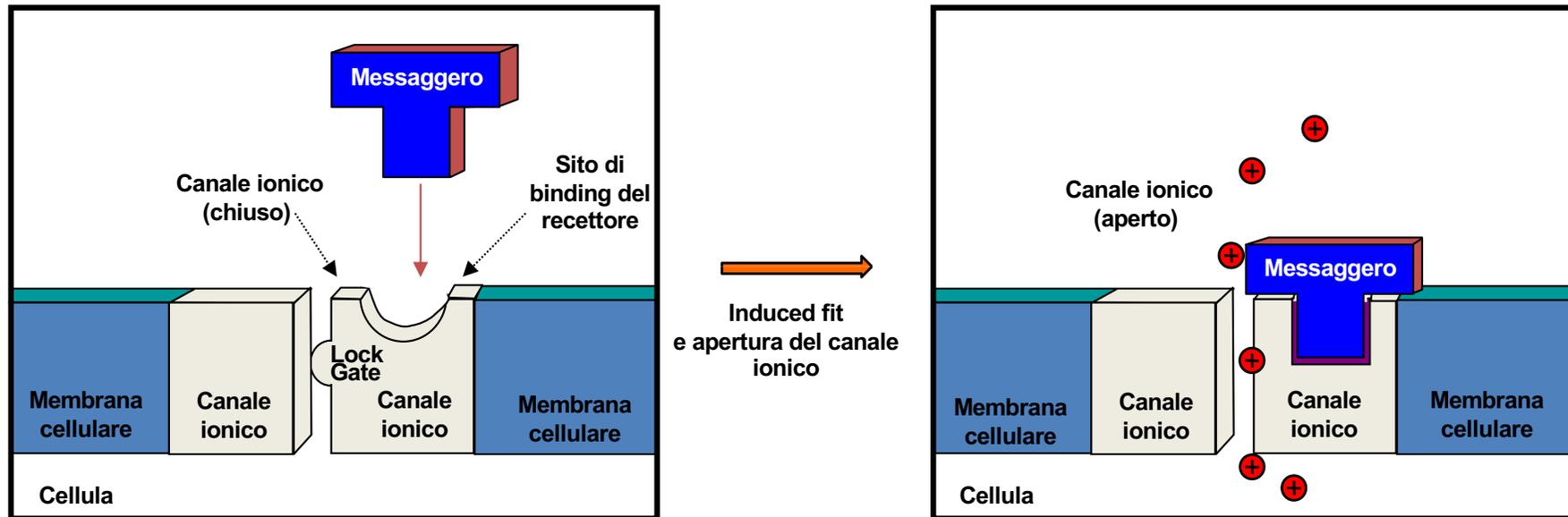
minuti

Recettori accoppiati con canali ionici



- Recettore: parte del complesso proteico del canale ionico
- Legame recettore-messaggero: variazione di conformazione (induced fit)
- Canale ionico: apertura o chiusura
- Canali ionici specifici per specifici ioni (Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- , K^+)
- Polarizzazione o depolarizzazione delle membrane neuronali
- Attivazione o disattivazione di enzimi che catalizzano reazioni intracellulari

Recettori accoppiati con canali ionici

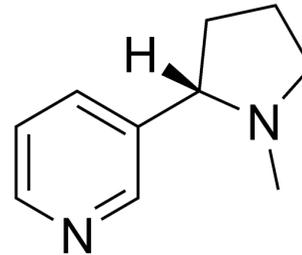


- Risposta veloce: **msec**
- Ideale per la trasmissione nervosa
- Binding del messaggero = flusso ionico attraverso la membrana
- Flusso ionico = effetti secondari (trasduzione del segnale)
- Alterazione della concentrazione ionica intracellulare
- Variazioni nella chimica della cellula

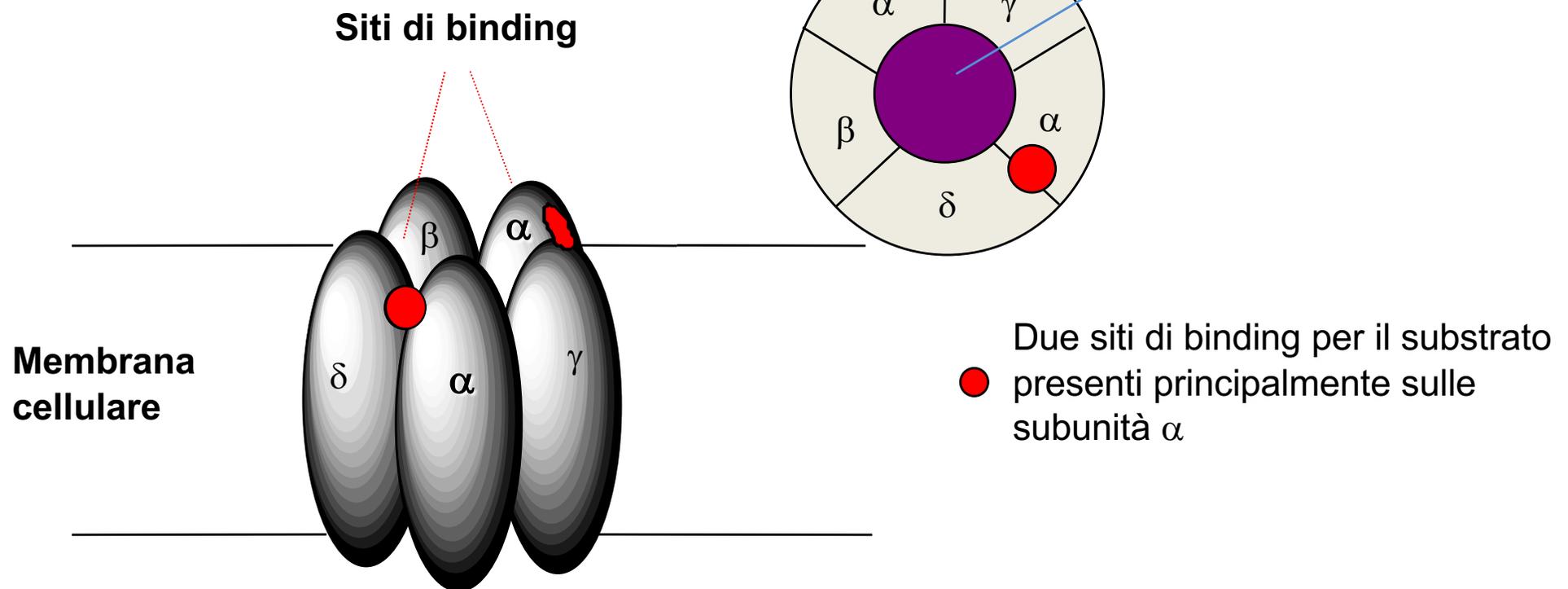
Recettori accoppiati con canali ionici

Recettore nicotinic

2x α , β , γ , δ subunità

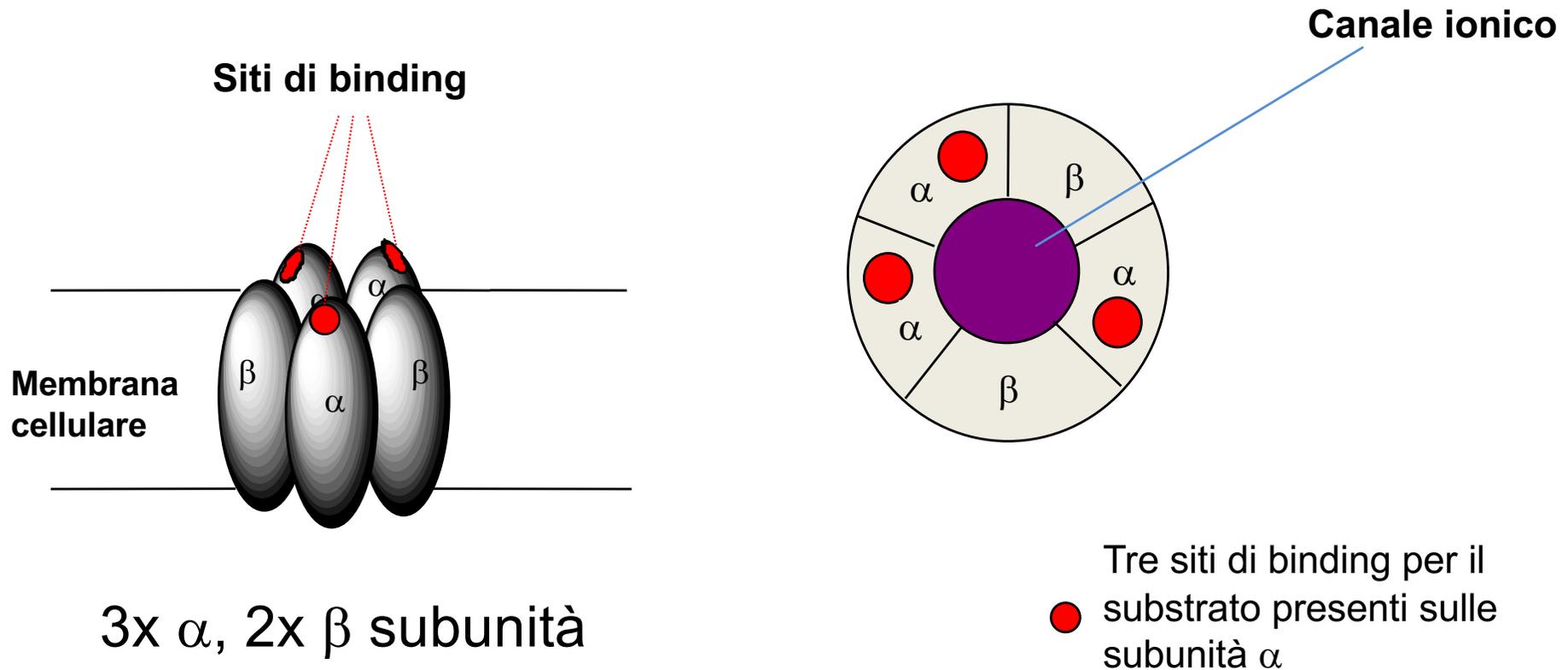


Canale ionico



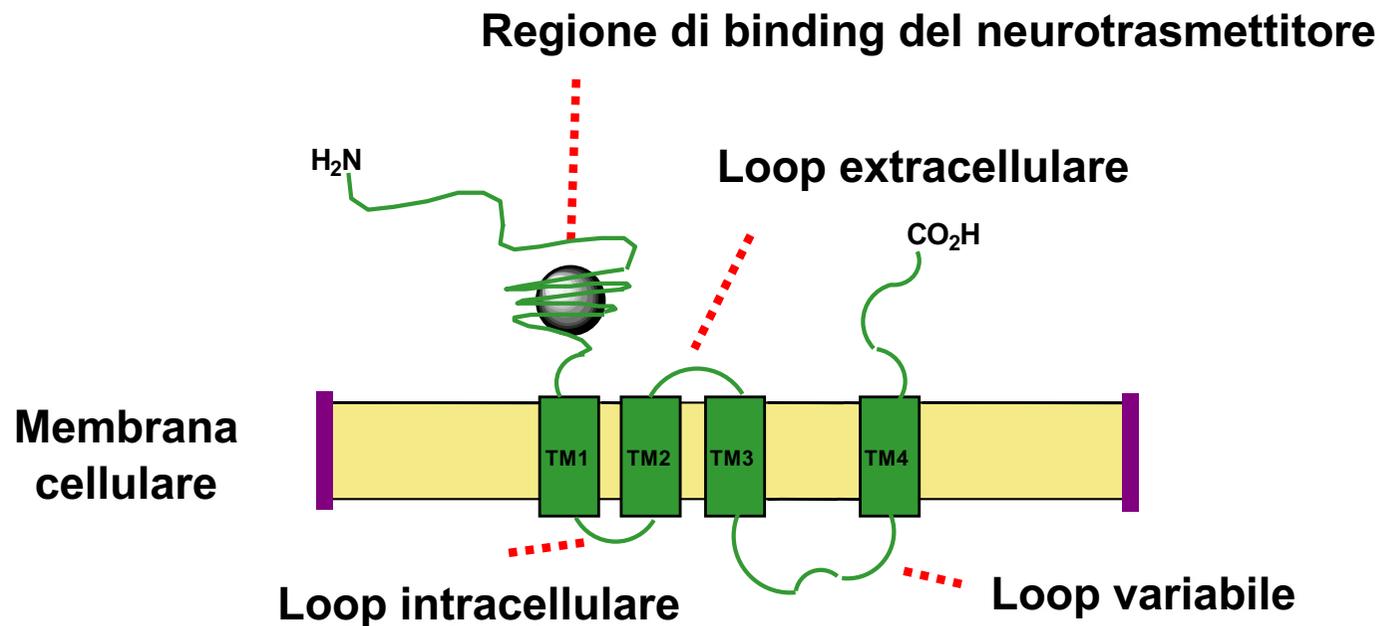
Recettori accoppiati con canali ionici

Recettore glicinic



Recettori accoppiati con canali ionici

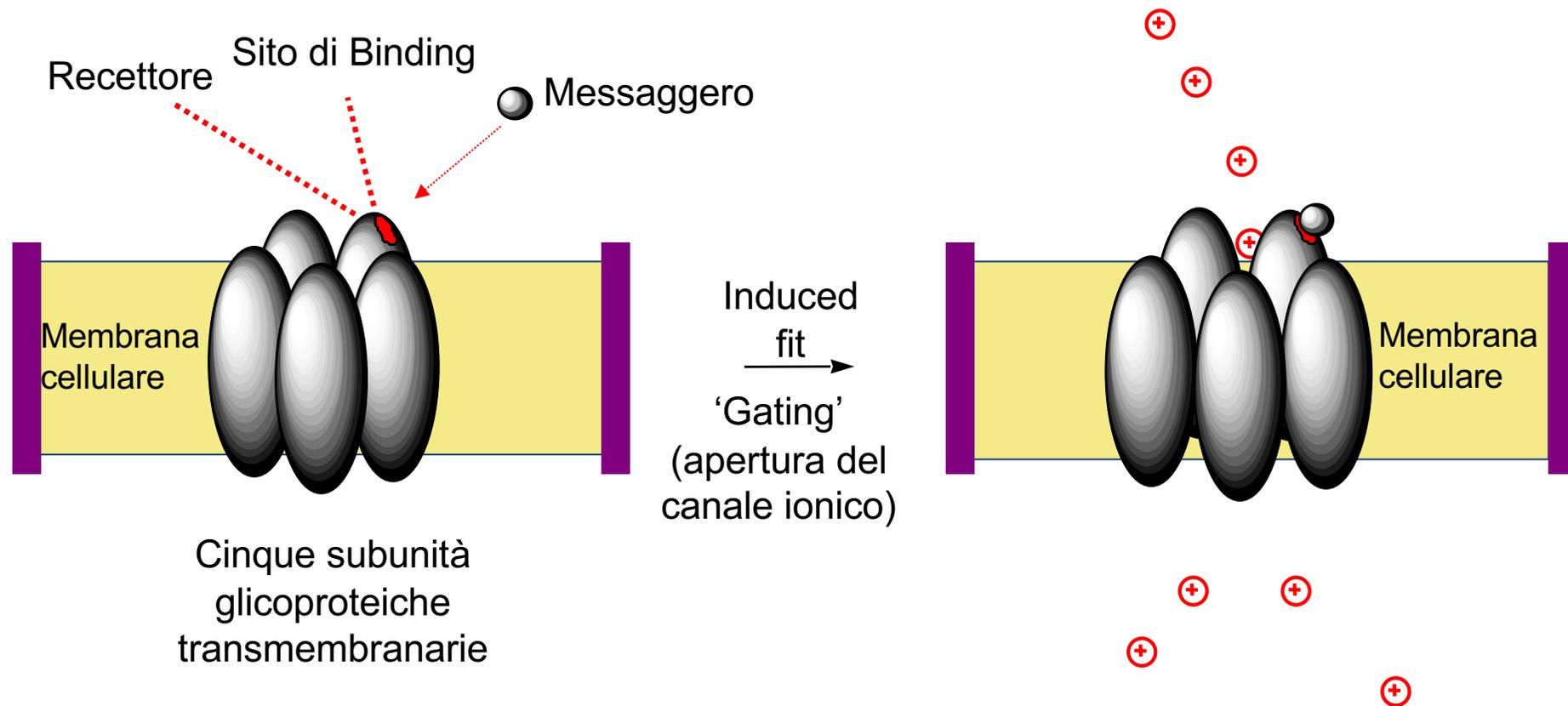
Struttura delle subunità proteiche (Subunità recettoriali a 4-TM)



4 Regioni transmembrana (TM) idrofobiche

Recettori accoppiati con canali ionici

Gating

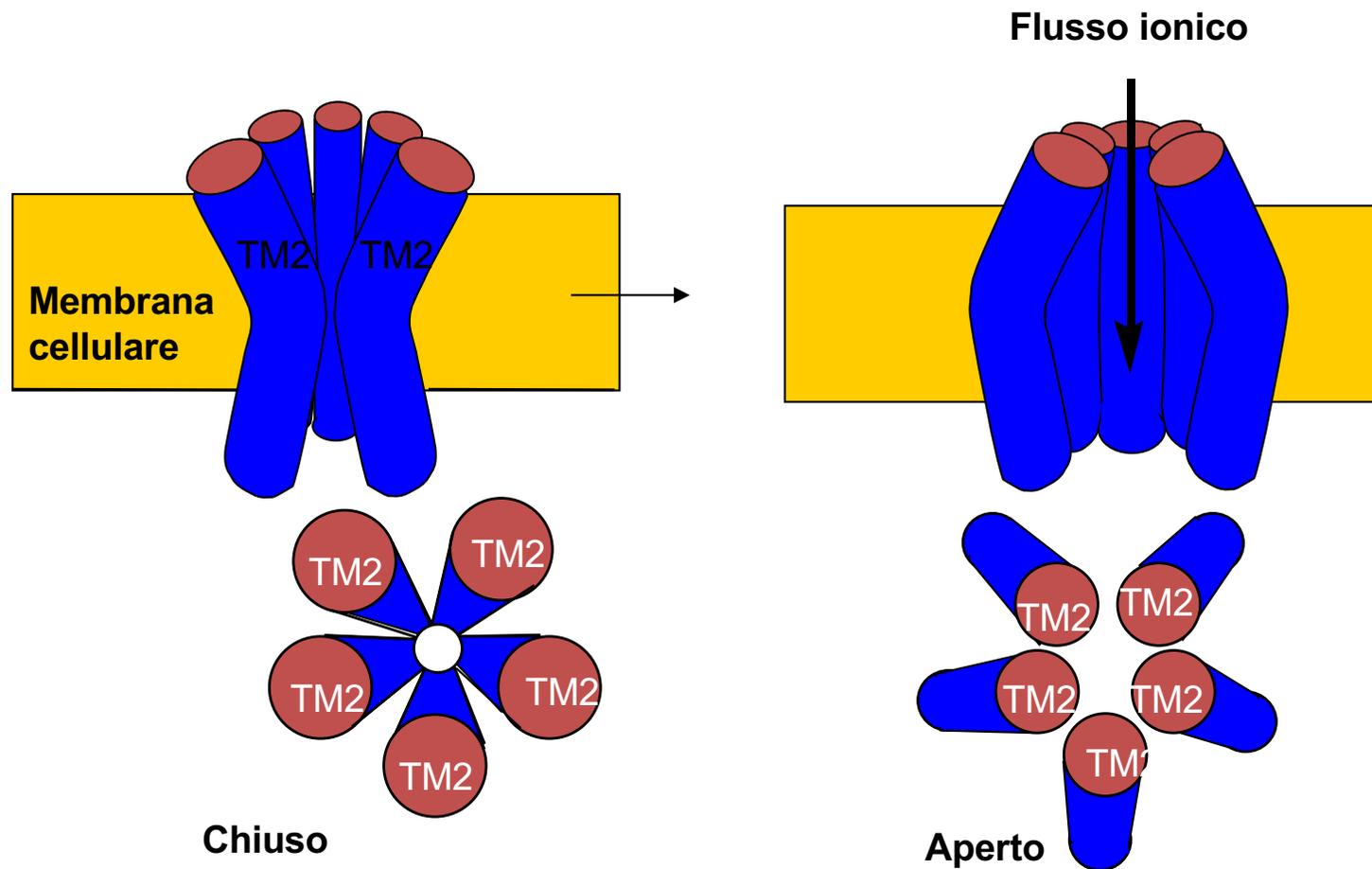


Canali "Cationici" per K^+ , Na^+ , Ca^{2+} (e.g. nicotinic) = Eccitatori

Canali "Anionici" per Cl^- (e.g. $GABA_A$) = Inibitori

Recettori accoppiati con canali ionici

Gating

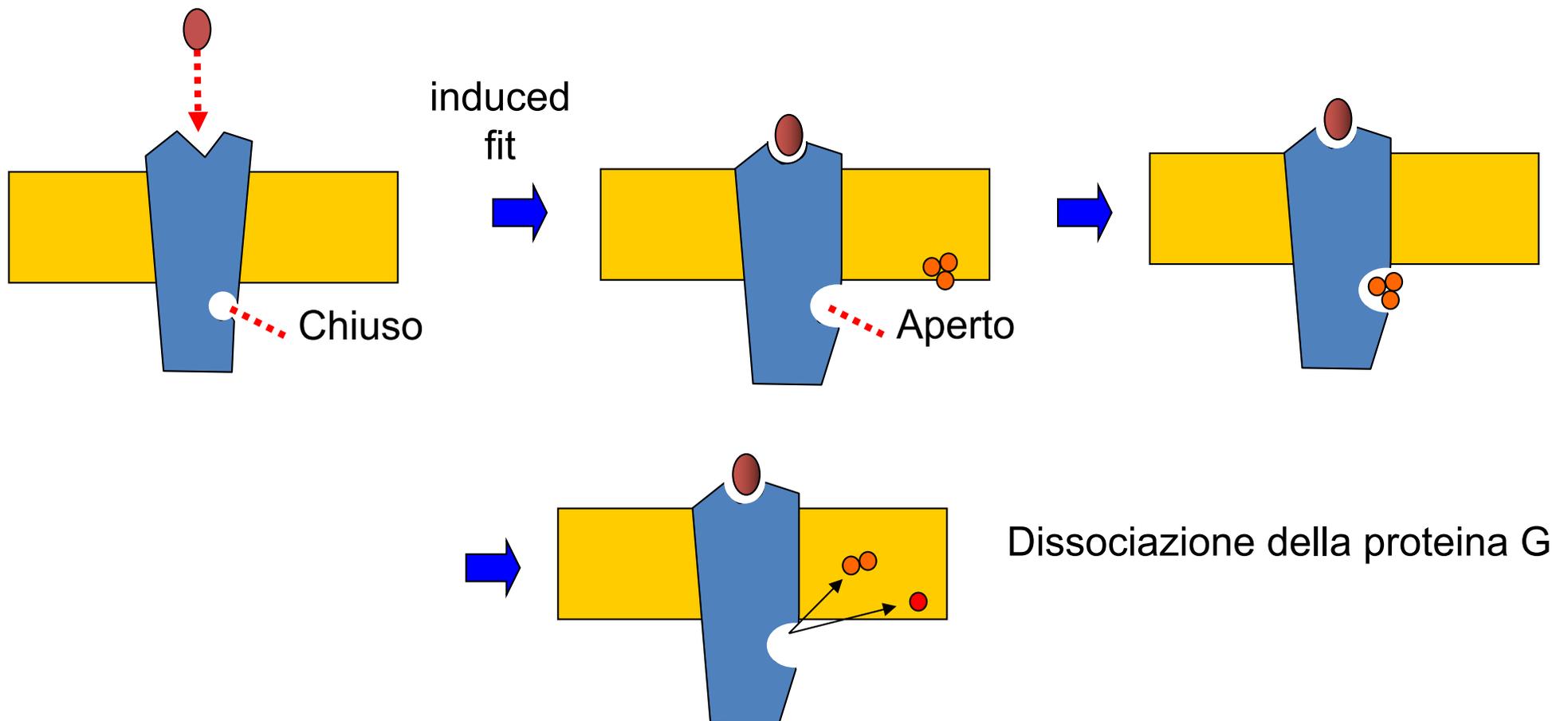


- Legame del messaggero chimico al sito di binding
- Induced fit con conseguenti ulteriori variazioni conformazionali
- Spostamento del segmento TM2 con apertura del poro

Recettori accoppiati con Proteine G

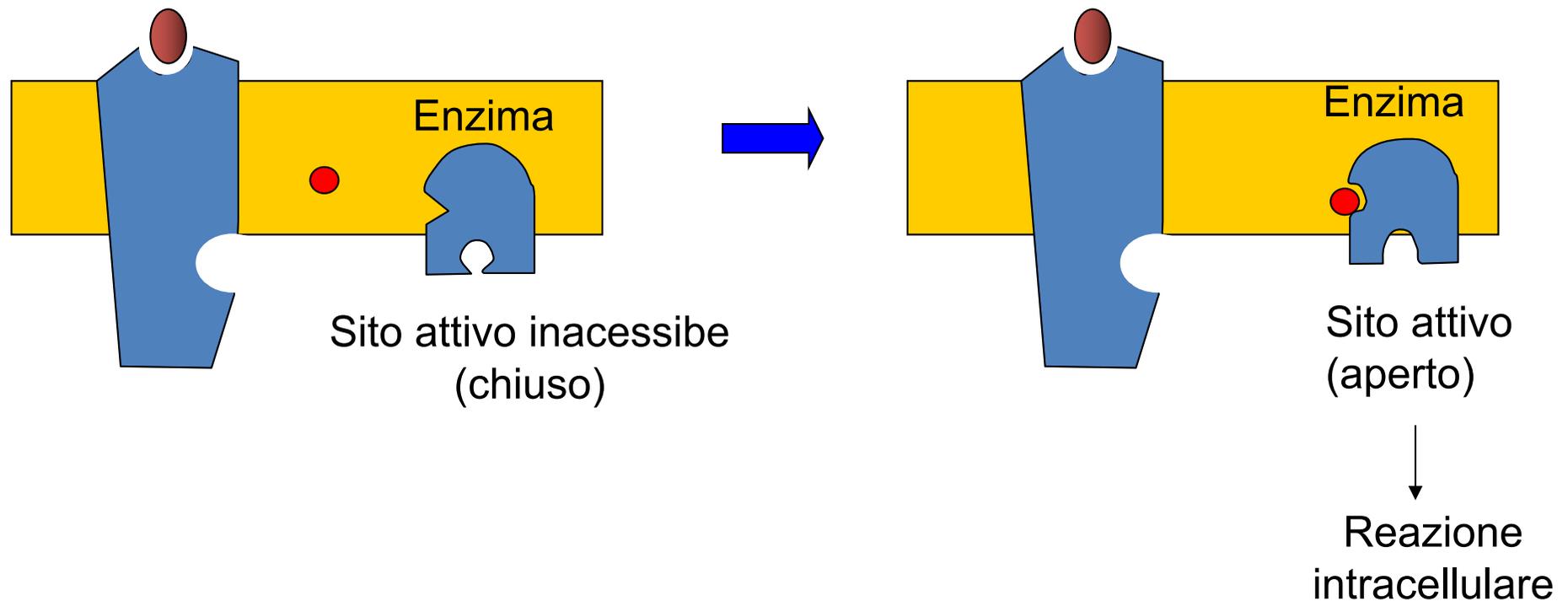
- Legame recettore-messaggero → induced fit
- Apertura del sito di binding per la proteina segnale (proteina G)
- Legame della proteina G, destabilizzazione e dissociazione

Messaggero



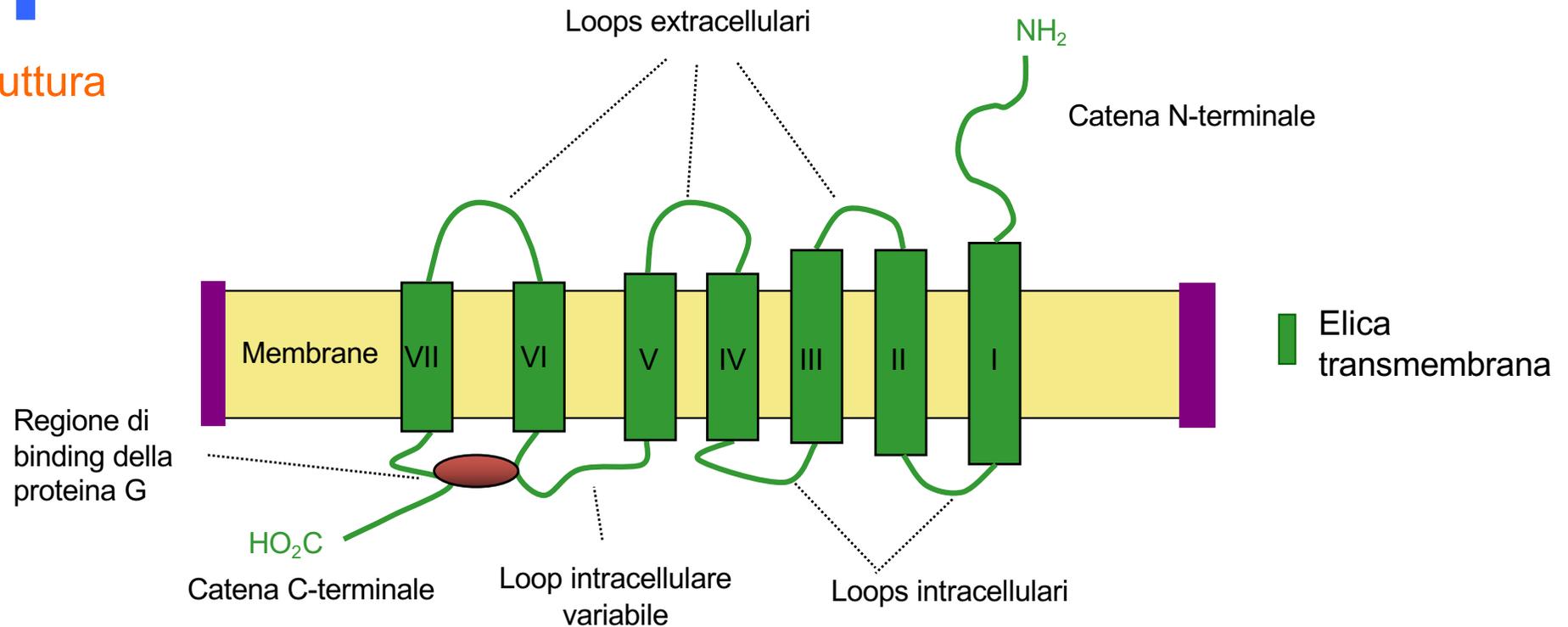
Recettori accoppiati con Proteine G

- Subunità della proteina G: Attivazione di un enzima legato alla membrana
- Legame a un sito allosterico
- Induced fit con apertura del sito attivo
- Catalisi di una reazione intracellulare



Recettori accoppiati con Proteine G

Struttura



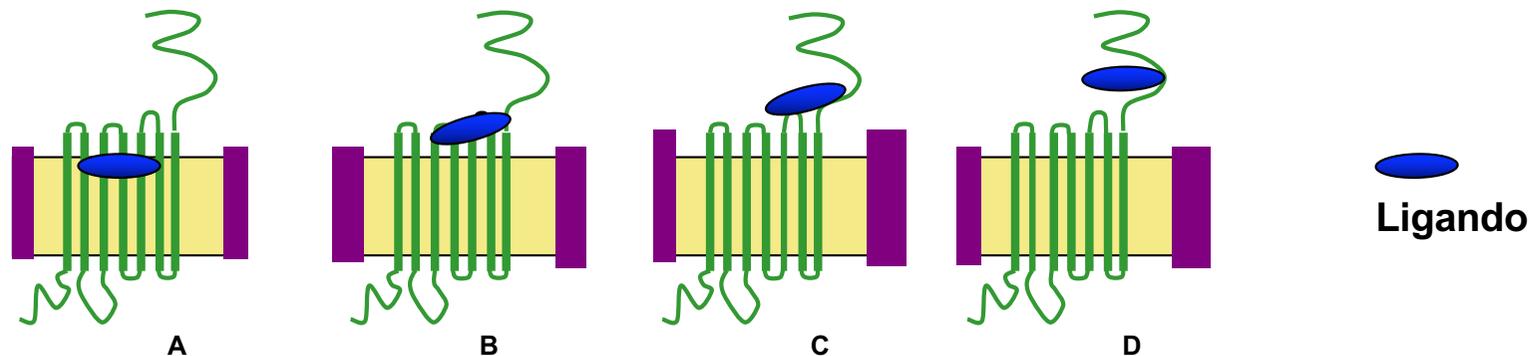
Singola proteina con 7 regioni transmembrana

Ligandi

- Monoammine: dopamina, istamina, noradrenalina, acetilcolina (rec. muscarinico)
- Nucleotidi
- Lipidi
- Ormoni
- Glutammato...

Recettori accoppiati con Proteine G

Sito di legame: dipende dal tipo di ligando



A - Monoammine: tasca nelle eliche TM

B - Ormoni peptidici: sommità delle eliche TM + loops extracellulari + catena *N*-terminale

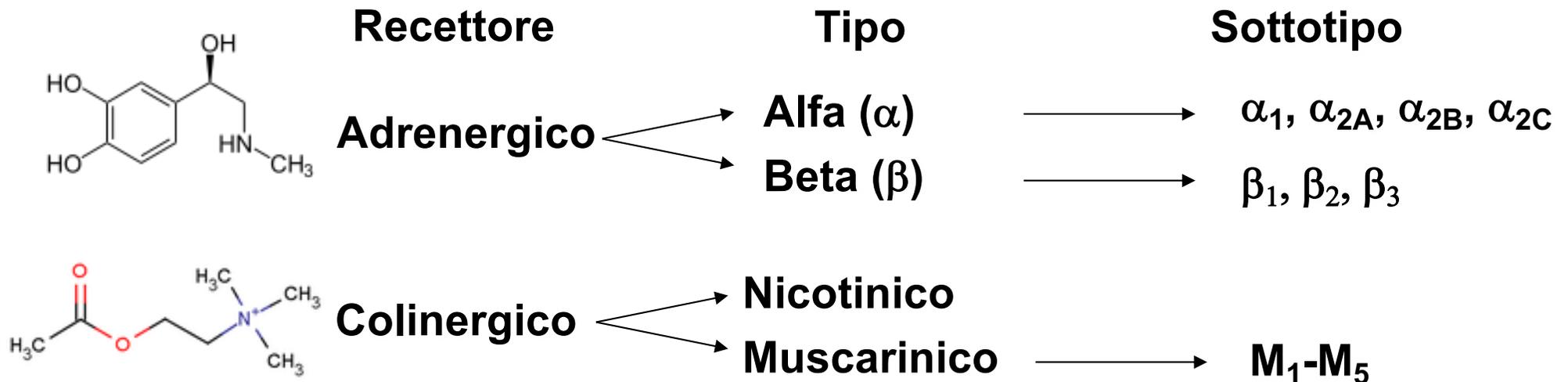
C - Ormoni: loops extracellulari + catena *N*-terminale

D - Glutammato: catena *N*-terminale

Recettori accoppiati con Proteine G

Tipi e sottotipi recettoriali

Differenze strutturali tra recettori che riconoscono lo stesso ligando



- Tipi e sottotipi non ugualmente distribuiti nei tessuti
- Selettività del target → Selettività del tessuto

Muscolo cardiaco

Recettori β_1 adrenergici

Adipociti

Recettori β_3 adrenergici

Muscolatura bronchiale

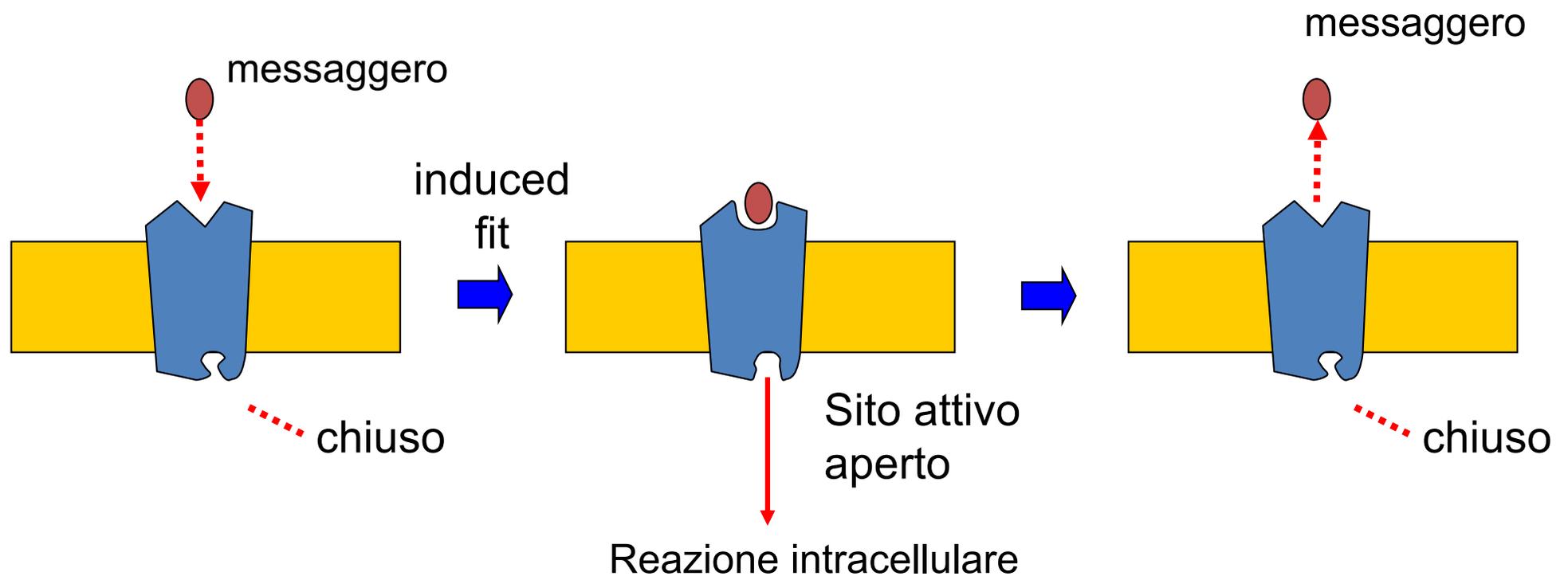
Recettori α_1 & β_2 adrenergici

Tratto gastrointestinale

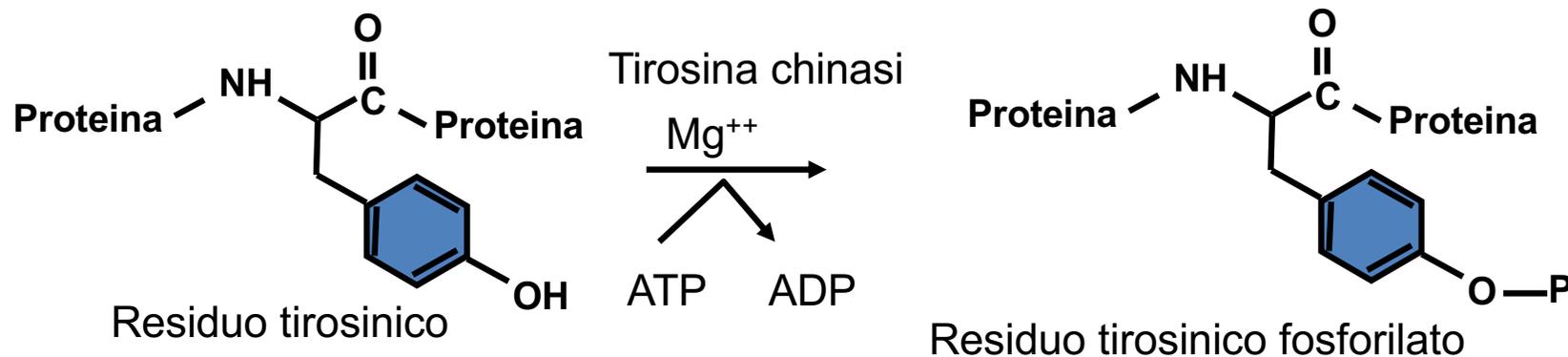
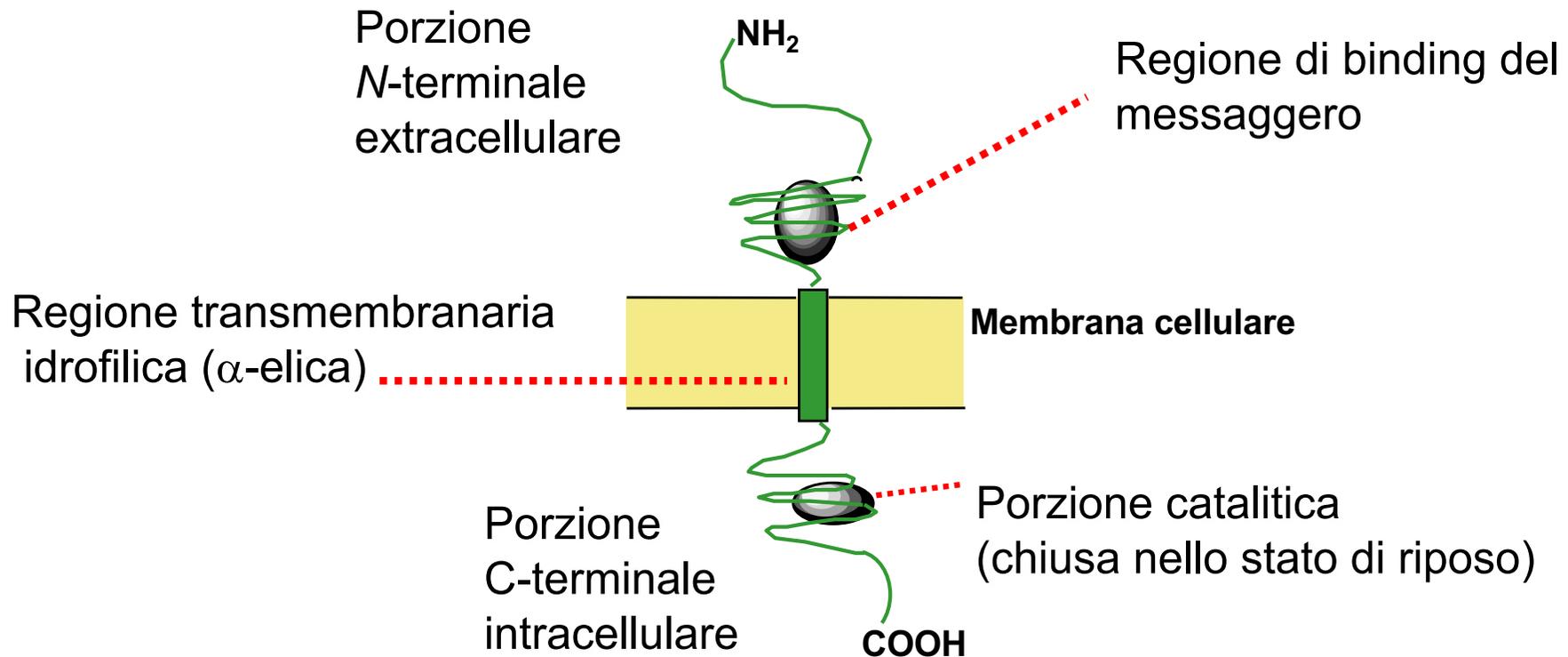
Recettori α_1, α_2 & β_2 adrenergici

Recettori legati alle tirosine chinasi

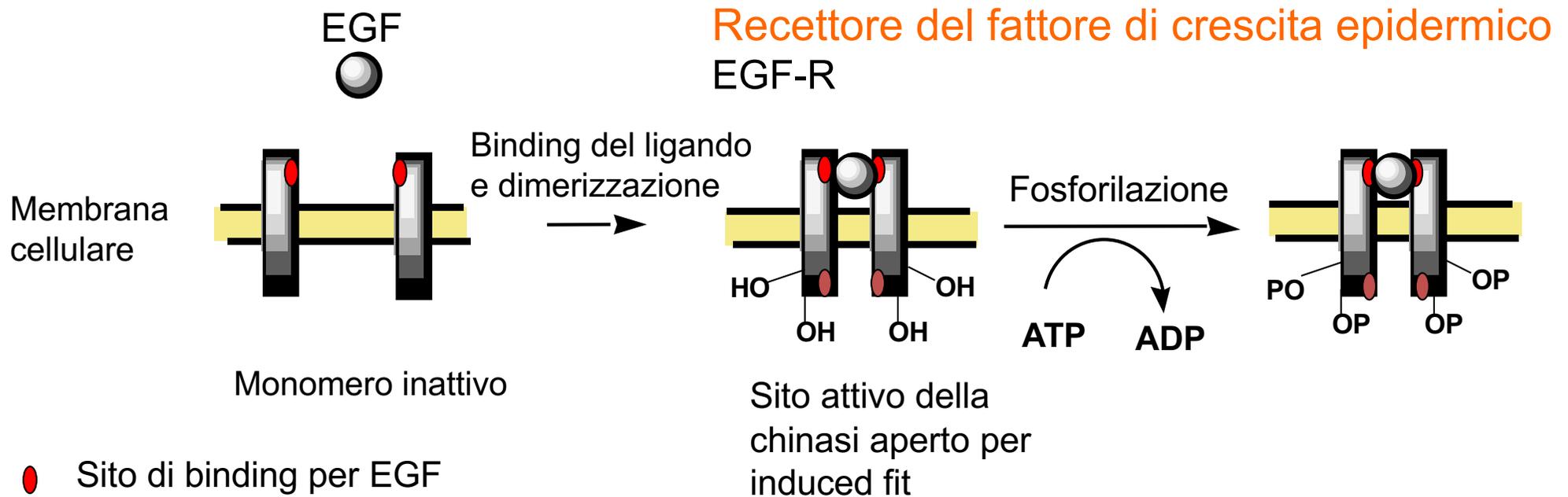
- Sistemi bifunzionali: recettore / enzima
 - Attivati da ormoni
 - Possibile sovraespressione in cellule tumorali
- Legame recettore-messaggero → induced fit
 - Apertura del sito attivo
 - Reazione catalizzata nella cellula



Recettori legati alle tirosine chinasi



Recettori legati alle tirosine chinasi

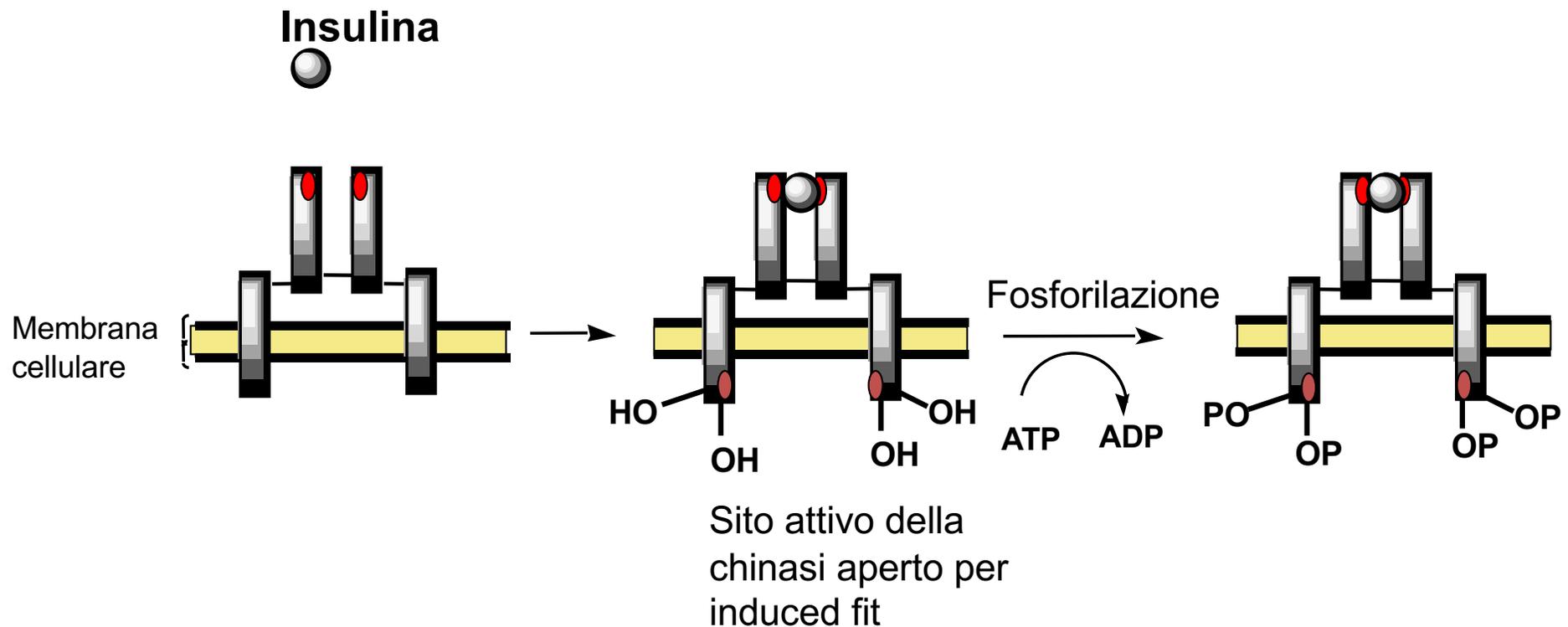


- Sito di binding per EGF
- EGF – ormone proteico – ligando bivalente
- Sito attivo della tirosina chinasi

- Il sito attivo di una porzione catalitica del dimero fosforila la tirosina dell'altra porzione
- Dimerizzazione cruciale
- Regione fosforilata: sito di legame di altre proteine ed enzimi
- Attivazione di proteine ed enzimi di signalling
- Messaggio intracellulare

Recettori legati alle tirosine chinasi

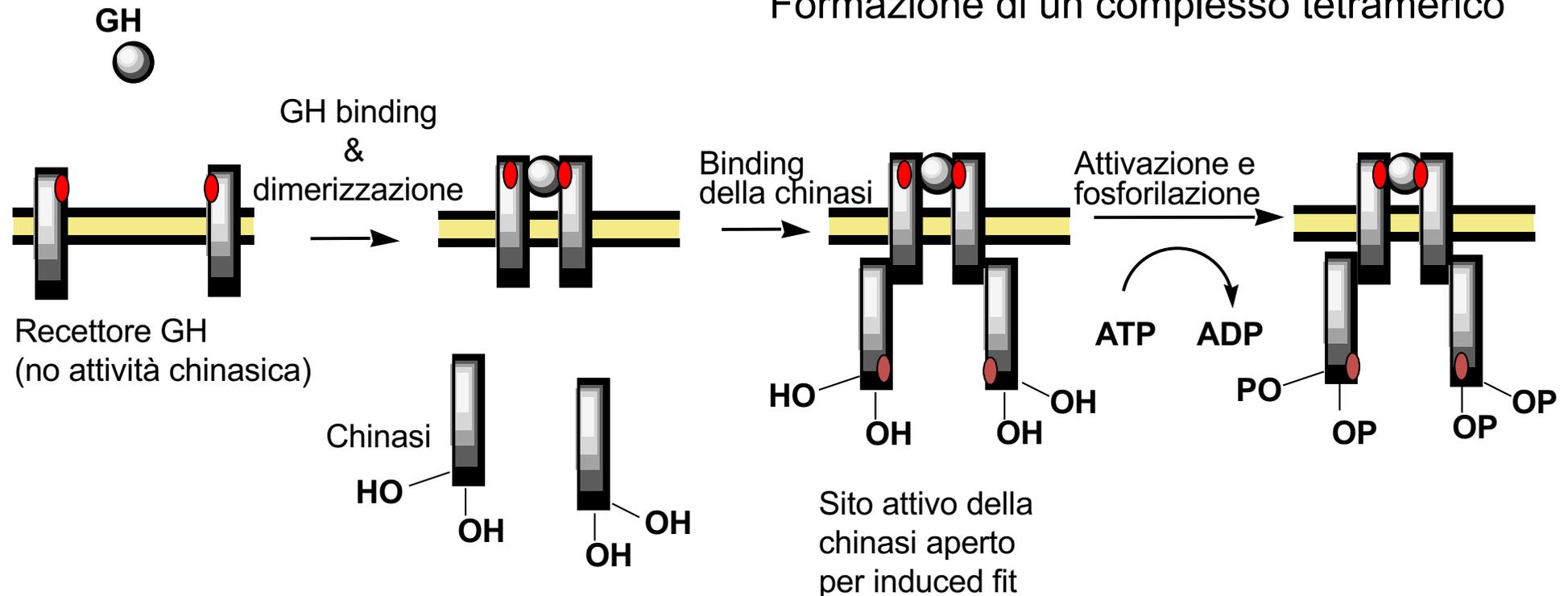
Recettore dell'insulina Complesso tetramerico



- Sito di binding dell'insulina
- Sito attivo della chinasi

Recettori legati alle tirosine chinasi

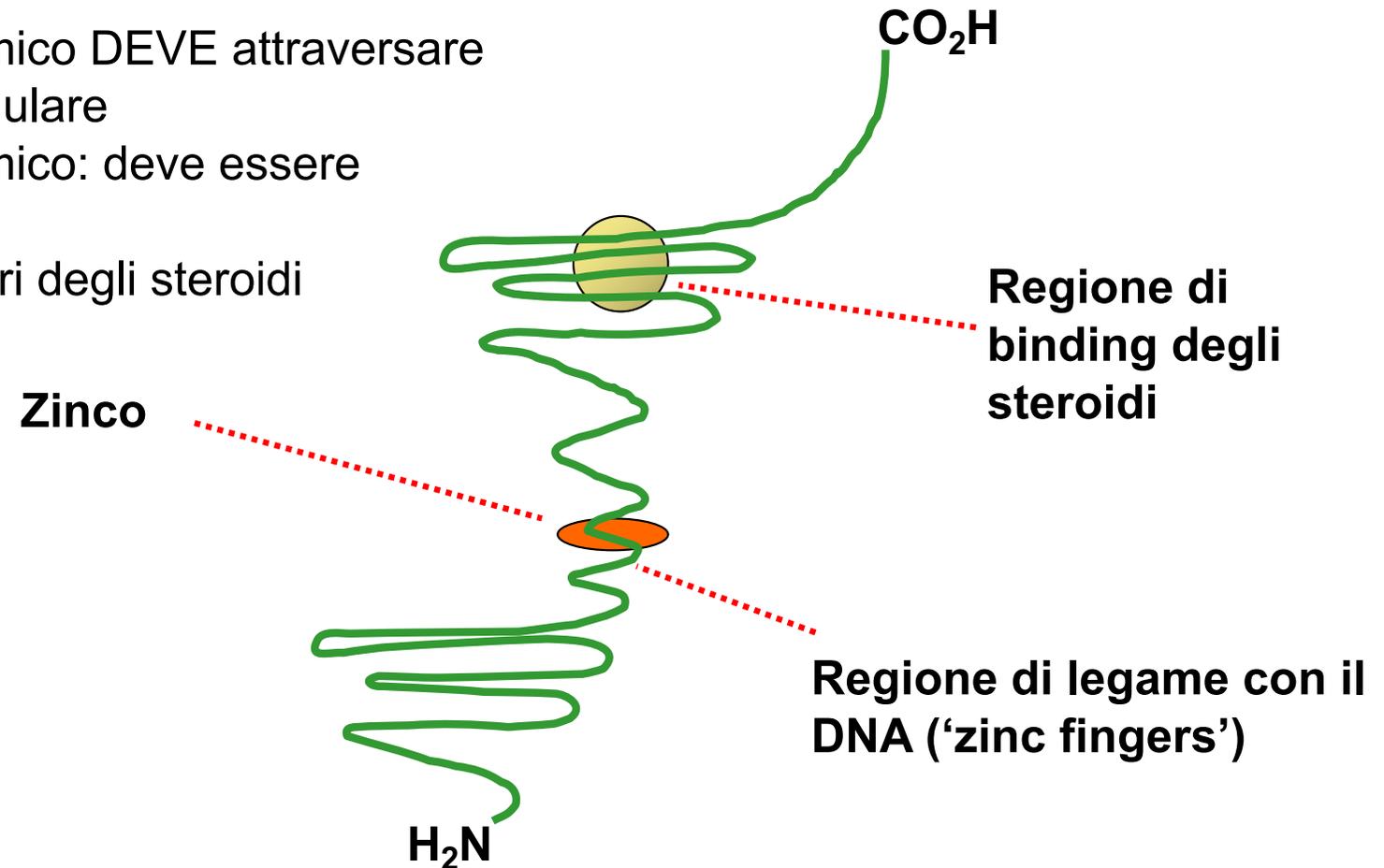
Recettore dell'ormone della crescita Formazione di un complesso tetramerico



- Sito di legame dell'ormone della crescita
- Sito attivo della chinasi

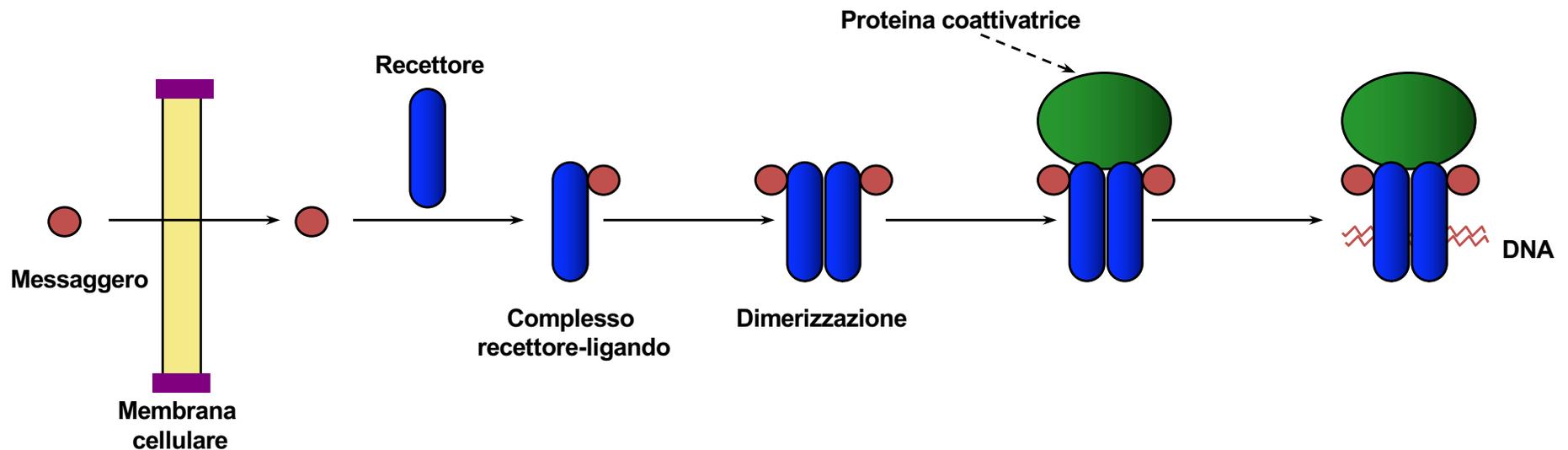
Recettori intracellulari

- Messaggero chimico DEVE attraversare la membrana cellulare
- Messaggero chimico: deve essere idrofobico
- Esempio: recettori degli steroidi



La porzione "Zinc fingers" presenta residui di Cys (SH)
Interazioni S-Zn

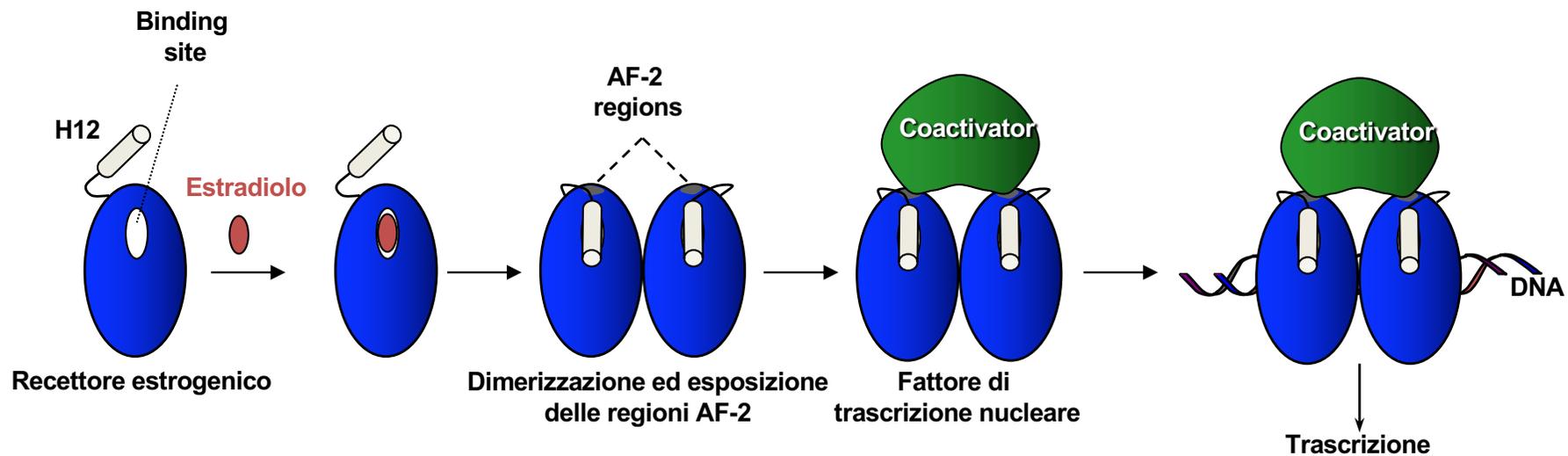
Recettori intracellulari



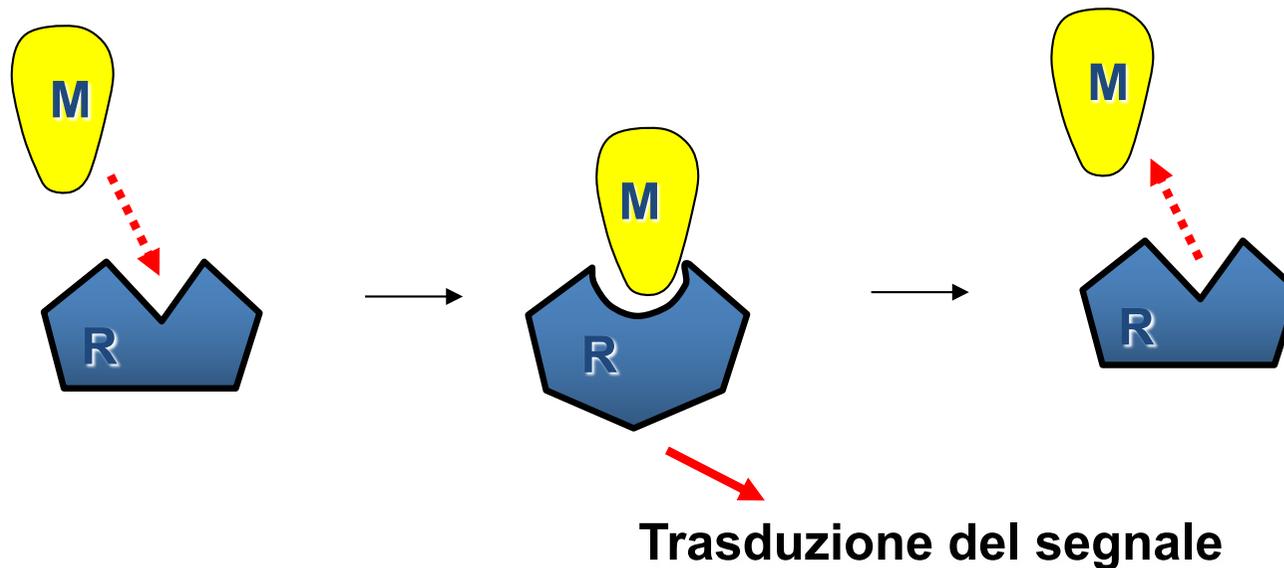
1. Attraversamento della membrana
2. Legame al recettore
3. Dimerizzazione recettoriale
4. Legame della proteina coattivatrice
5. Legame del complesso al DNA
6. Attivazione o spegnimento della trascrizione
7. Sintesi proteica attivata o inibita

Recettori intracellulari

Recettori degli estrogeni

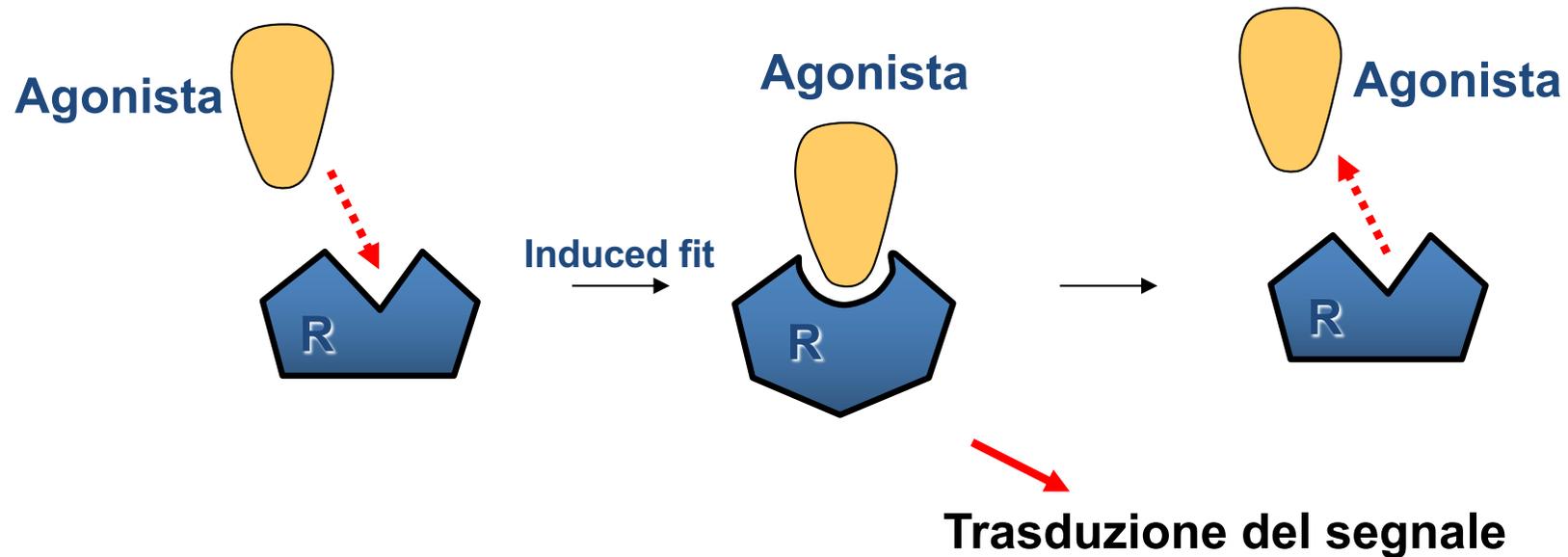


Agonisti e antagonisti



- **Agonisti:** farmaci progettati per simulare il messaggero naturale
- Equilibrio fra forma legata al recettore e forma libera – il numero di legami tra farmaco e recettore è importante
- **Antagonisti:** farmaci progettati per bloccare il messaggero naturale
- Tendono ad avere interazioni forti e / o più vincolanti, con conseguente diverso induced fit, con cui il recettore non è attivato.

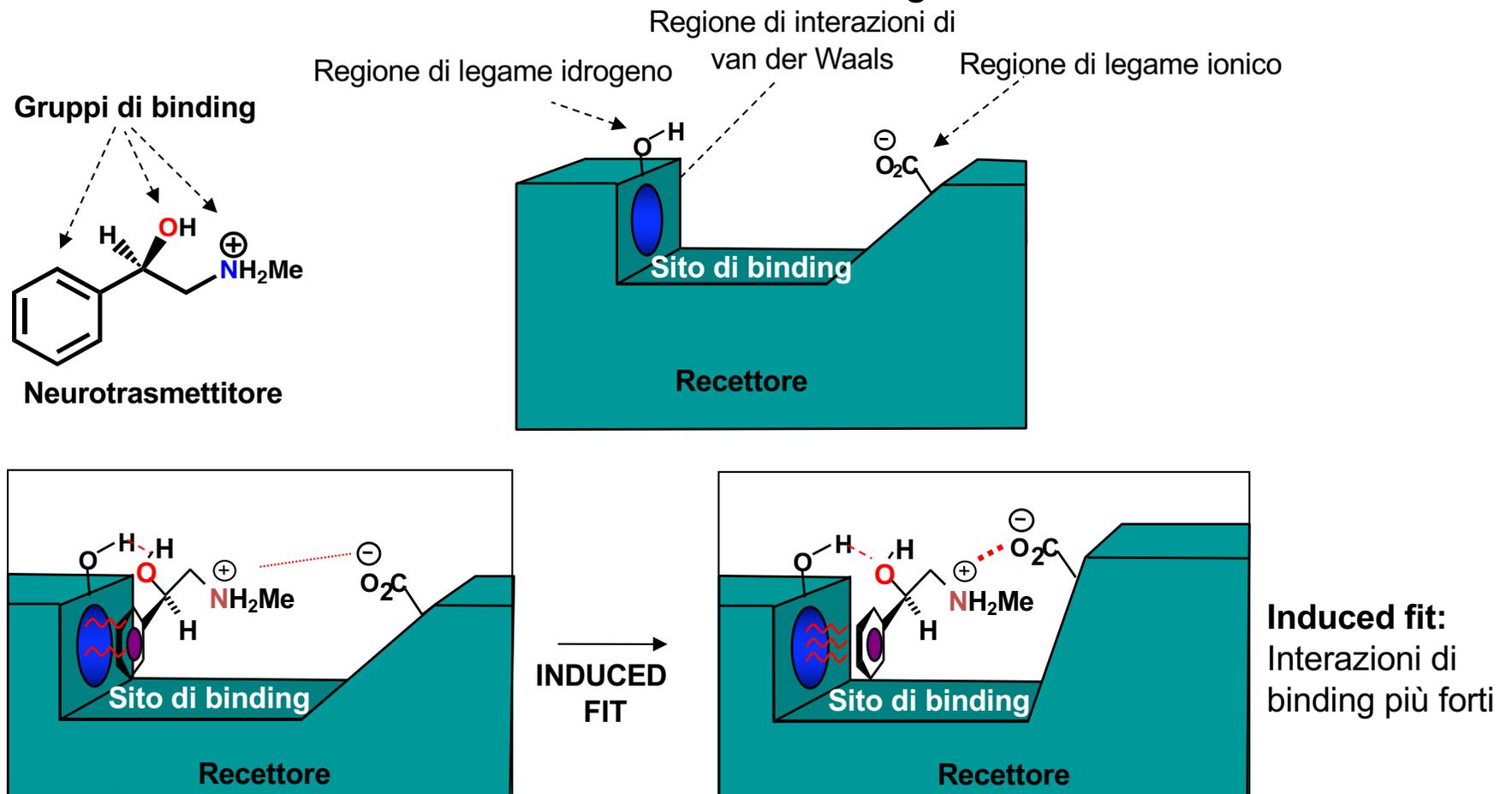
Agonisti



- **Agonisti: mimano il messaggero naturale del recettore**
- Legano reversibilmente il sito di binding e inducono lo stesso **induced fit** indotto dal messaggero naturale – il recettore è attivato
- Si legano al sito con **legami intermolecolari simili** a quelli che si formano con il messaggero naturale
- Agonisti: hanno spesso struttura simile al messaggero naturale

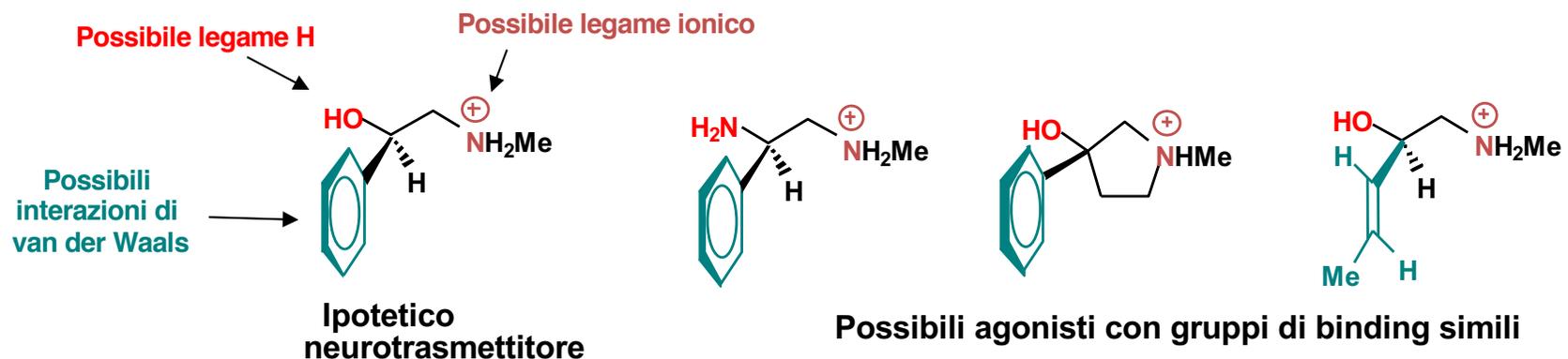
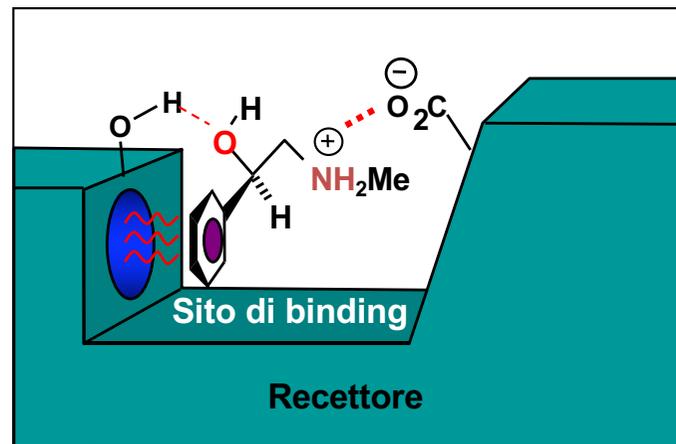
Design di AGONISTI

- L'agonista deve avere i giusti gruppi funzionali per il binding
- Questi devono essere posizionati correttamente per interagire in modo complementare alle regioni di binding
- Il farmaco deve avere forma adatta al sito di binding

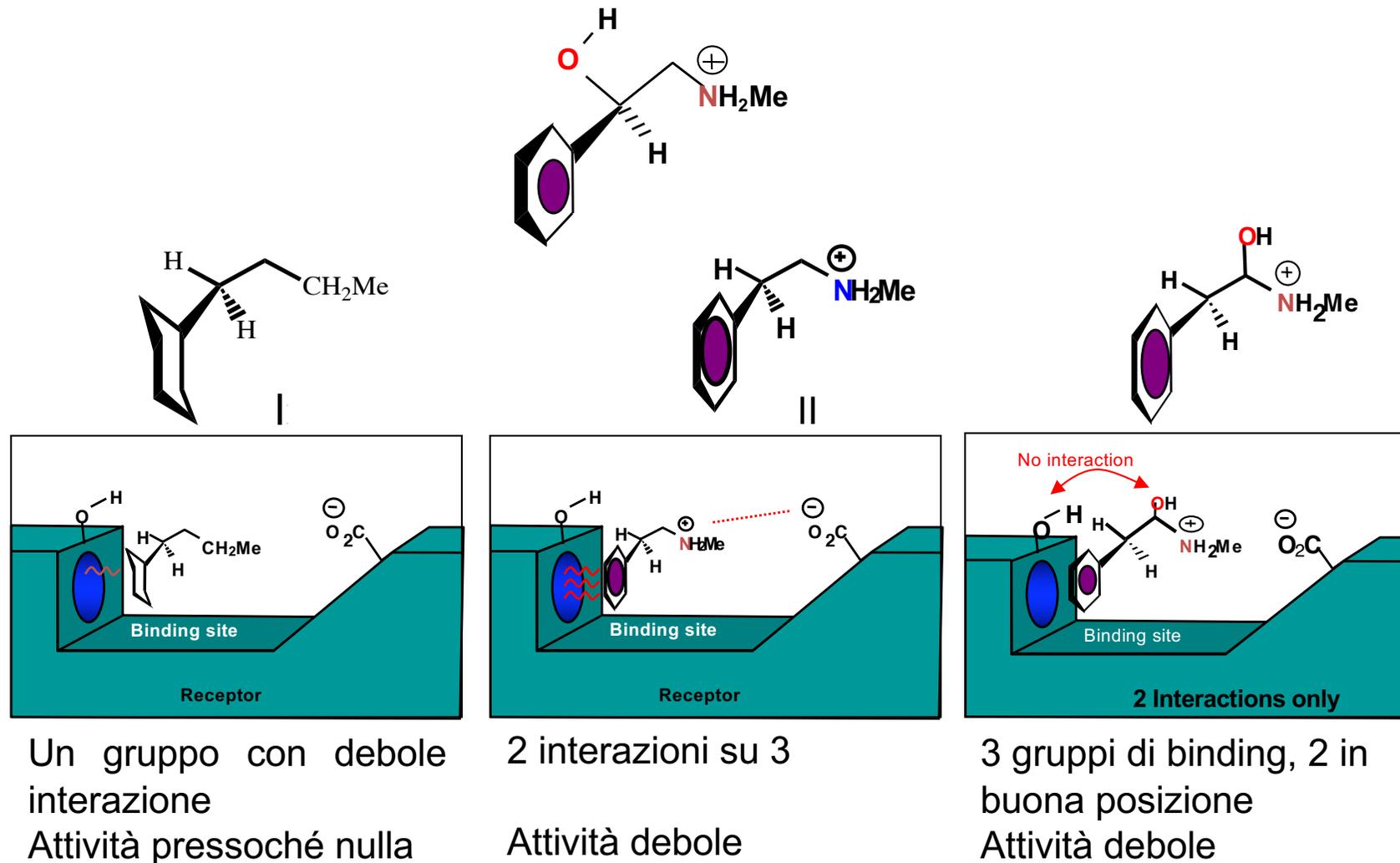


Design di AGONISTI

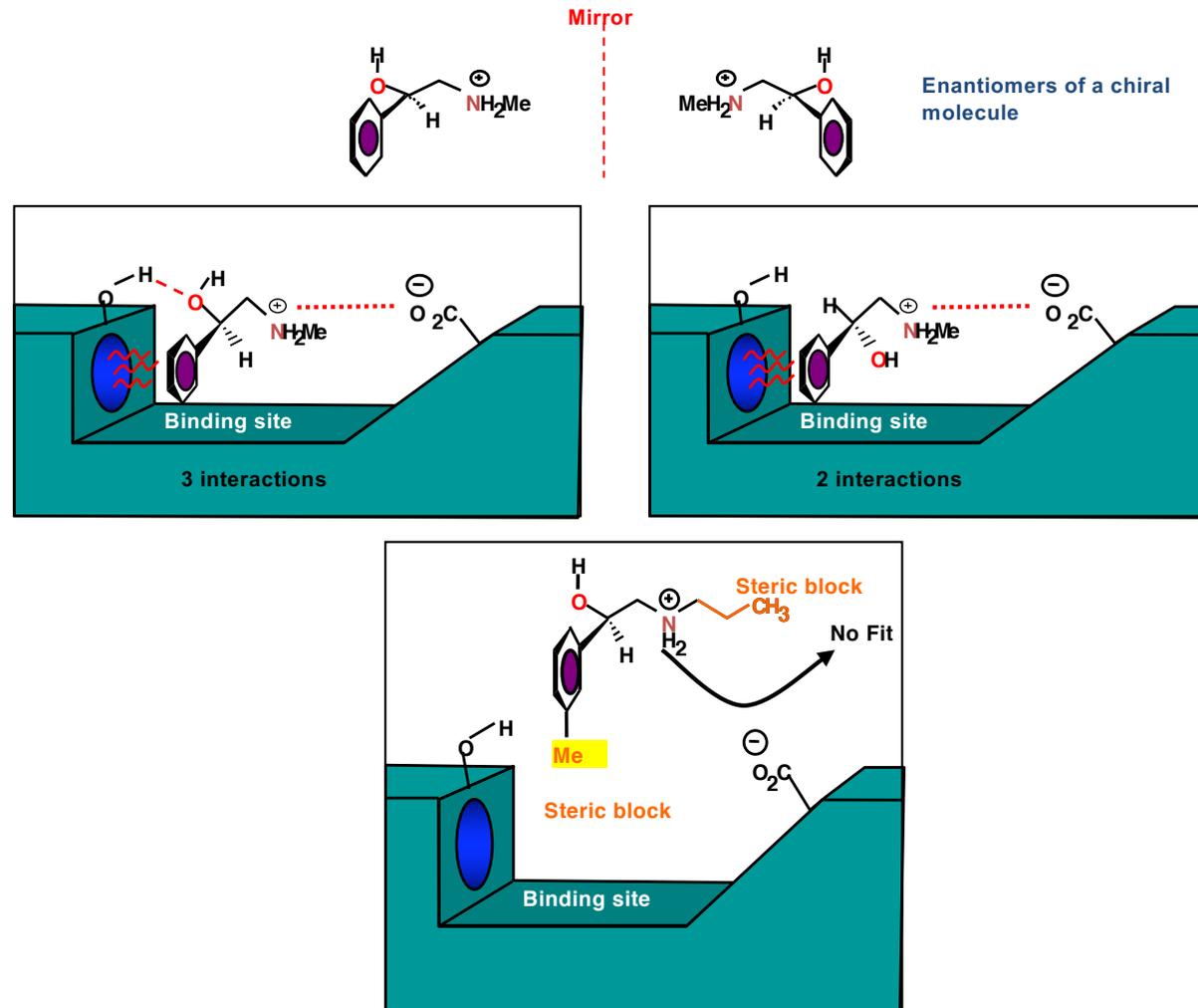
- L'agonista deve avere i giusti gruppi funzionali per il binding
- Questi devono essere posizionati correttamente per interagire in modo complementare alle regioni di binding
- Il farmaco deve avere forma adatta al sito di binding



Design di AGONISTI



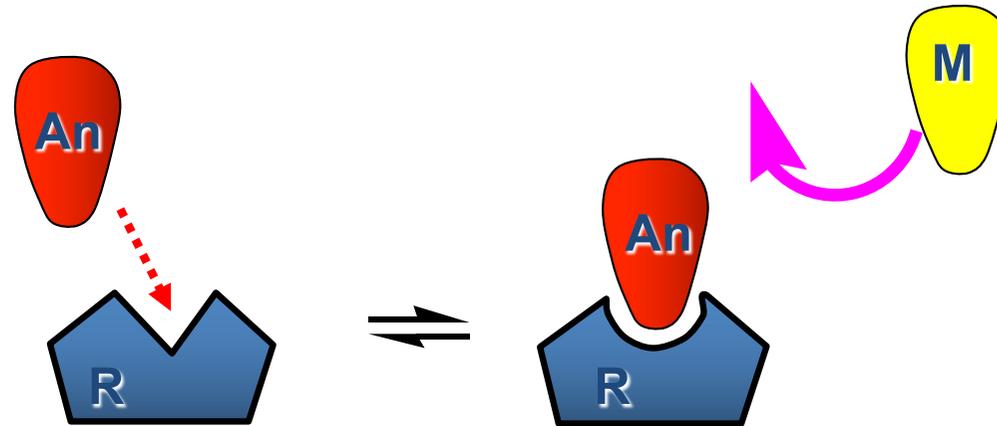
Design di AGONISTI



Enantiomeri:
proprietà
biologiche diverse

- Agonista: deve avere le dimensioni e la forma corrette per entrare nel sito
- Gruppi che impediscono l'accesso sono detti blocchi sterici

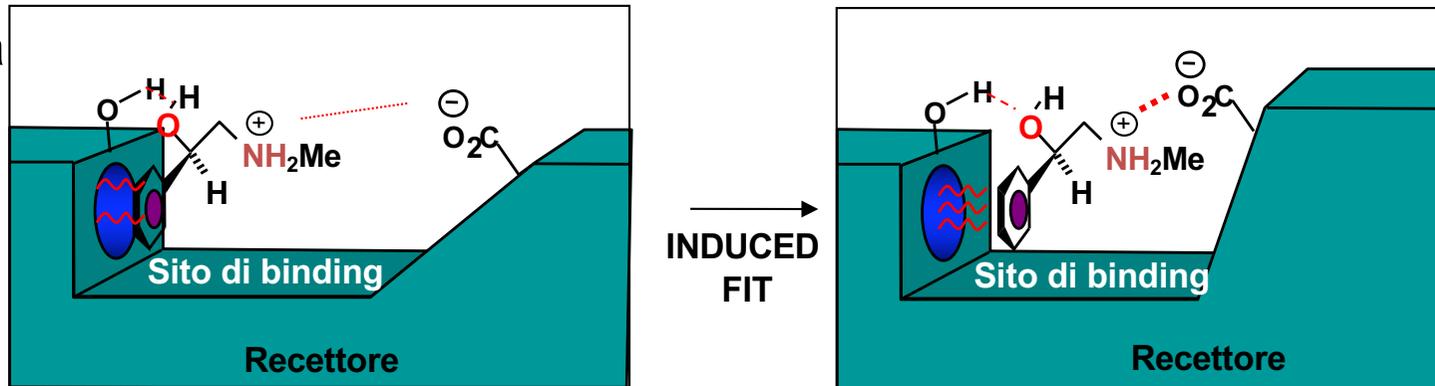
Antagonisti reversibili



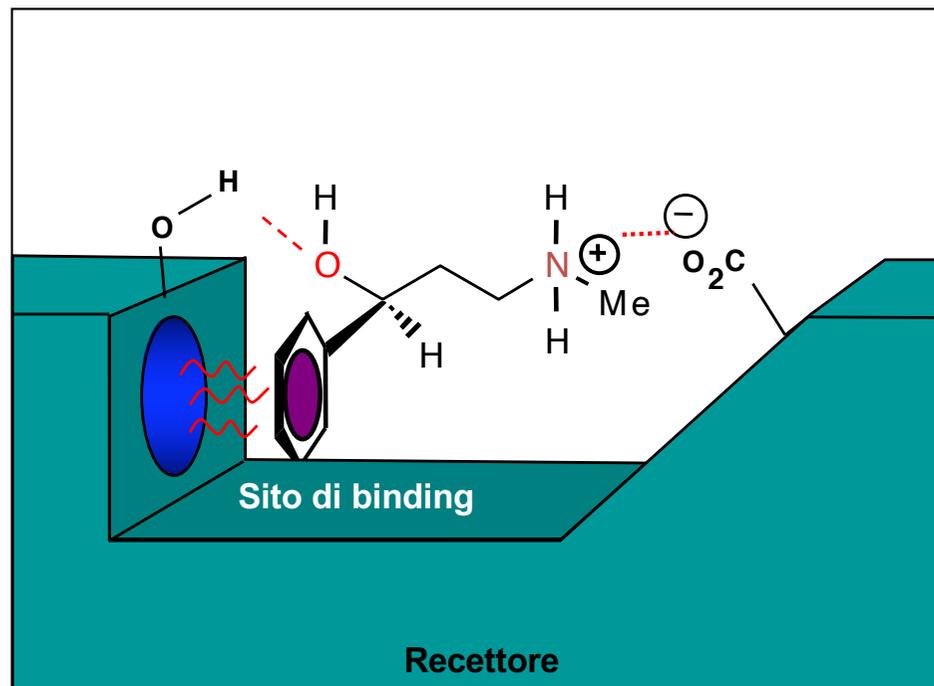
- **L'antagonista lega reversibilmente** il sito di binding
- Coinvolgimento di legami intermolecolari
- **Un diverso induced fit** implica che il **recettore non venga attivato**
- L'antagonista **non reagisce con il recettore**
- Il livello di antagonismo dipende dalla forza di binding dell'antagonista e dalla concentrazione
- Il messaggero naturale non può legarsi al sito di binding
- **L'aumento della concentrazione di messaggero naturale blocca/diminuisce l'azione di antagonismo**

Design di ANTAGONISTI

Agonista



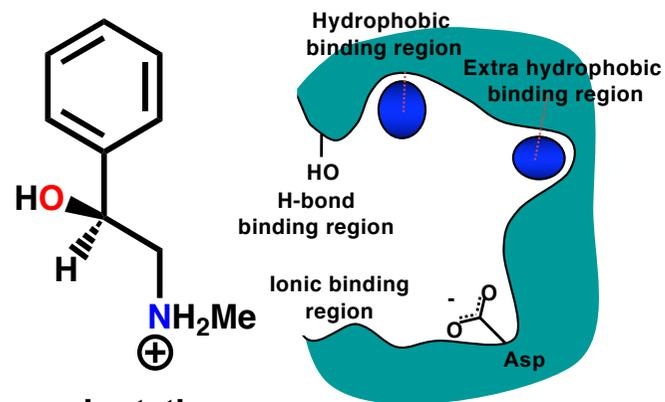
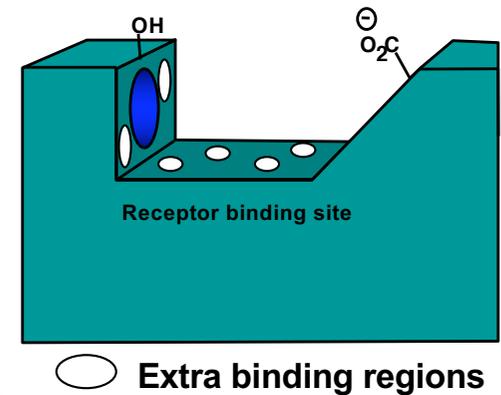
Antagonista



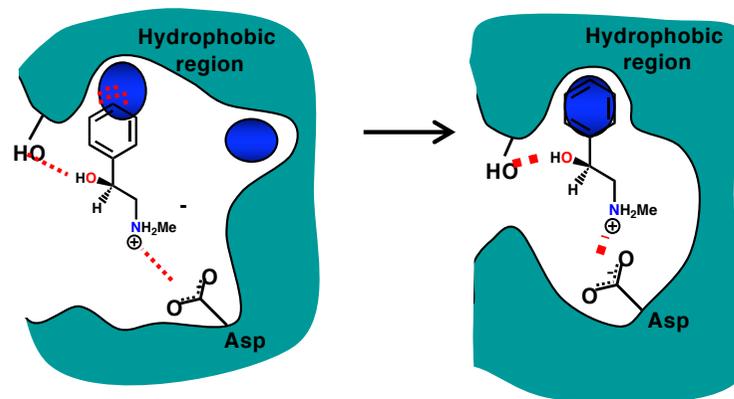
**Perfetto adattamento
(Nessun
cambiamento di
conformazione)**

Design di ANTAGONISTI

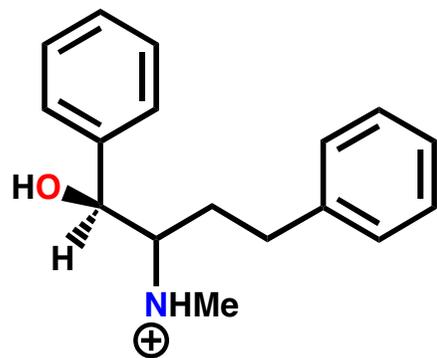
Gli antagonisti possono dare interazioni con regioni di binding che del sito di binding che non sono coinvolte nell'interazione con il substrato naturale



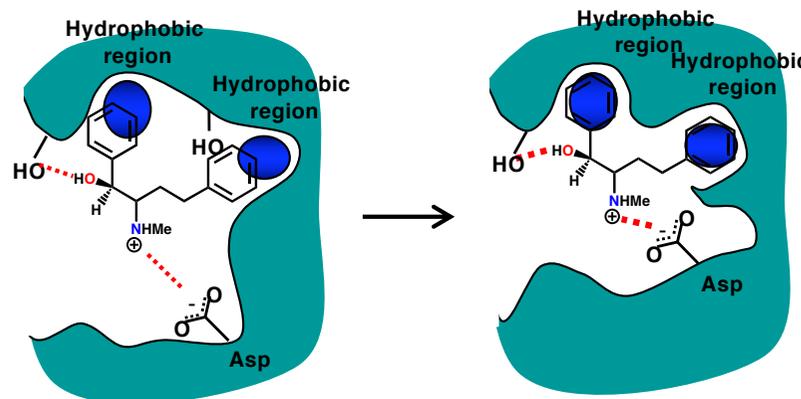
Ipotetico neurotrasmettitore



Induced fit indotto dal legame con il normale messaggero

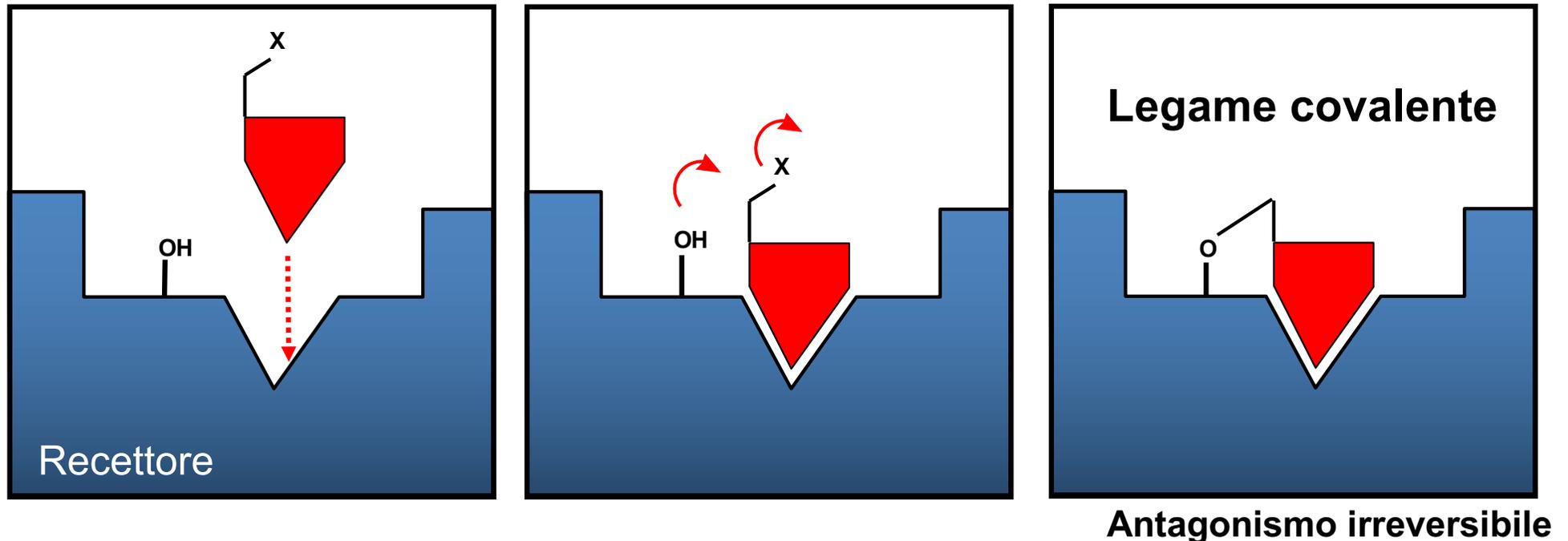


Ipotetico antagonista



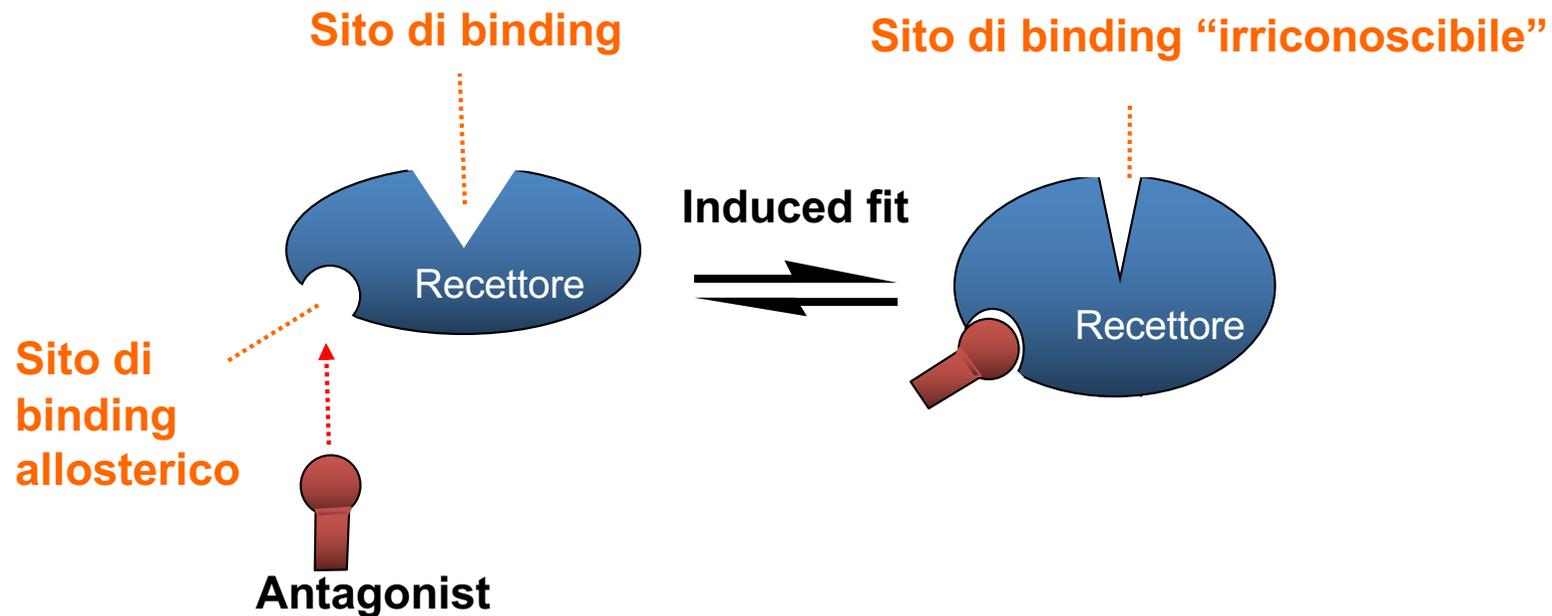
Diverso induced fit indotto dall'interazioni con ulteriori siti di binding

Antagonisti irreversibili



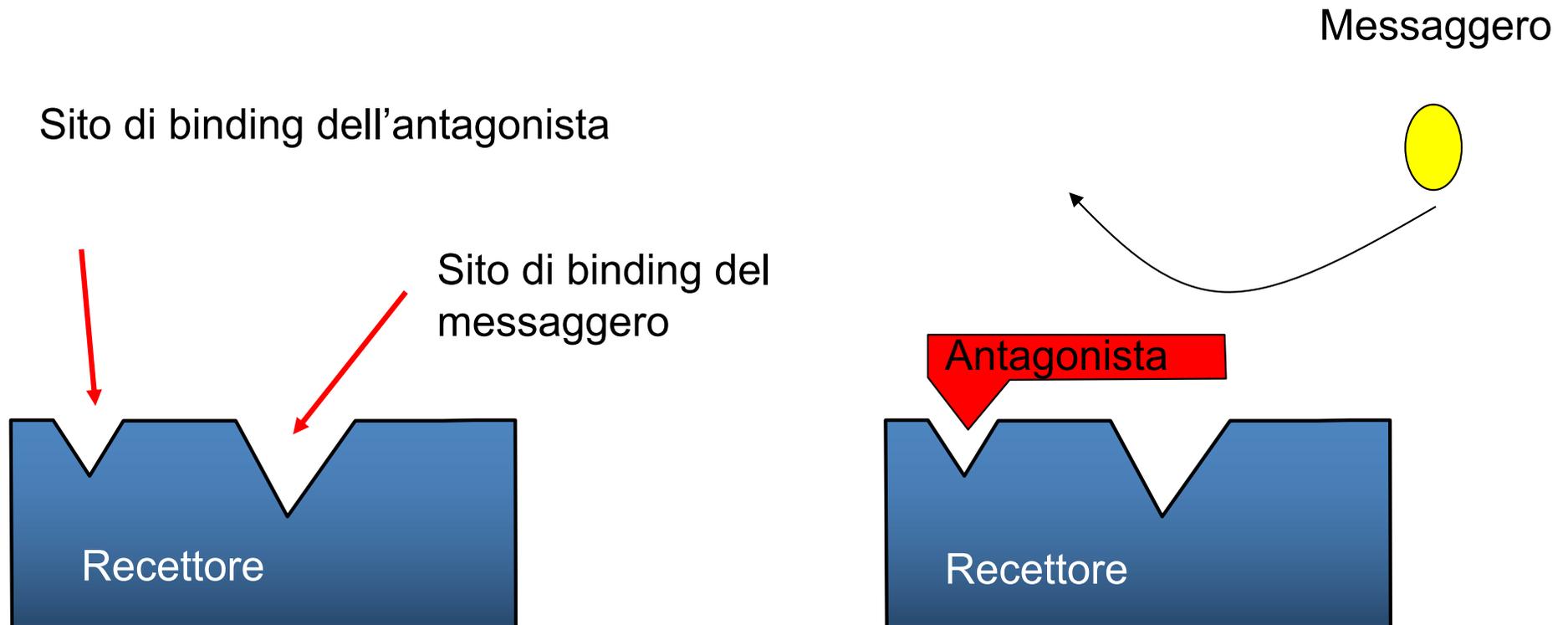
- L'antagonista lega **irreversibilmente** il sito di binding
- **Un diverso induced fit** porta a una **mancata attivazione del recettore**
- Si forma un **LEGAME COVALENTE** tra farmaco e recettore
- **Al substrato naturale è impedito l'accesso nel sito di binding**
- **L'aumento della concentrazione di substrato naturale non blocca l'antagonismo**
- Spesso usati per il labelling dei recettori

Antagonisti allosterici



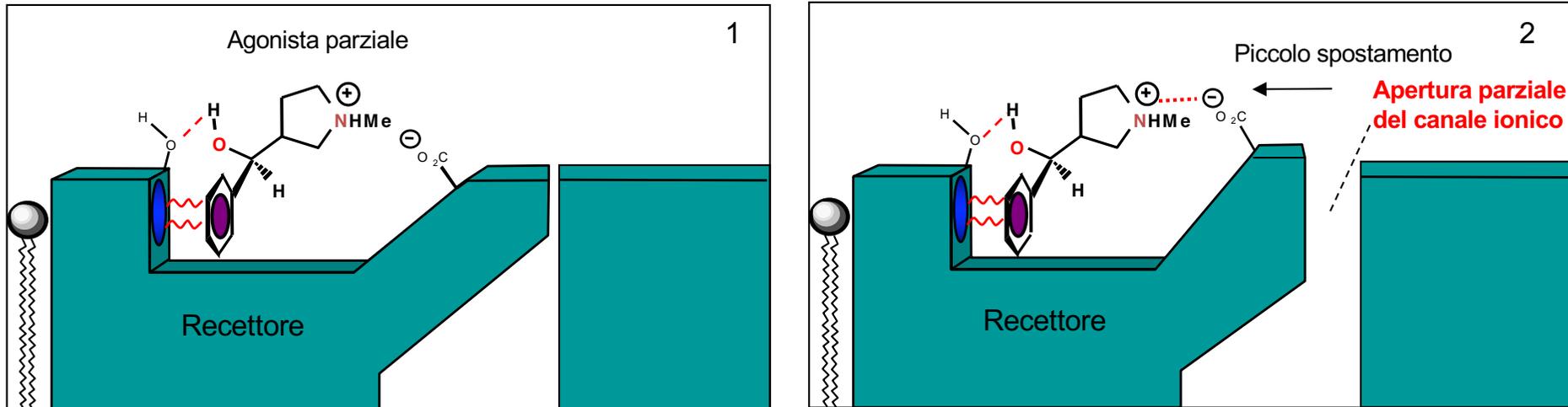
- L'antagonista lega **reversibilmente** un sito **allosterico**
- Formazione di legami intermolecolari tra antagonista e sito allosterico
- **L'induced fit altera la struttura (conformazione)** del recettore
- **Il sito di binding è distorto** e non viene riconosciuto dal substrato naturale
- L'aumento della concentrazione di messaggero non blocca l'antagonismo

Antagonisti con effetto a ombrello



- **L'antagonista lega reversibilmente** un sito vicino al sito di binding del substrato naturale
- Formazione di legami intermolecolari tra antagonista e suo sito
- **L'antagonista copre il sito di binding del messaggero**
- Il substrato naturale non può legarsi al suo sito di binding

Agonisti parziali



Possibili spiegazioni

- Il composto lega il recettore ma non porta a un **induced fit ideale** (no effetto massimo)
- **Il composto si lega al sito di binding in due diversi modi**, uno in cui agisce quale agonista e l'altro quale antagonista
- Il composto si lega a un sottotipo recettoriale agendo come agonista e a un altro sottotipo recettoriale agendo come antagonista

Il composto agisce come agonista ma con effetto più debole del substrato

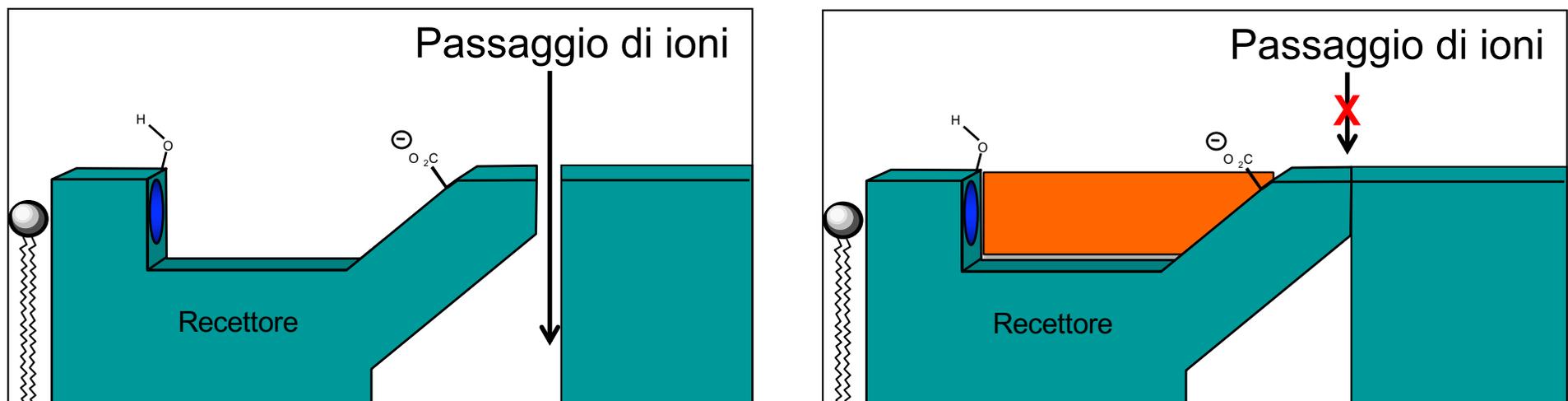
Agonisti inversi

Proprietà condivise con gli antagonisti

- Legame al recettore in siti di legame diversi da quelli del substrato naturale con diverso induced fit
- Recettore non attivato
- Inibizione del legame del messaggero naturale

Altre proprietà non condivise con gli antagonisti

- **Blocco di qualsiasi attività del recettore**
- Attività intrinseca = livello di attività presente in assenza di un messaggero chimico
- Recettori in un equilibrio tra forme costituzionalmente attive e inattive
- Inattivazione della forma costituzionalmente attiva

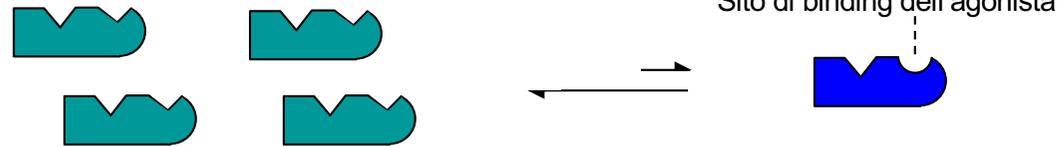


Variazioni d'equilibrio dovute a farmaci

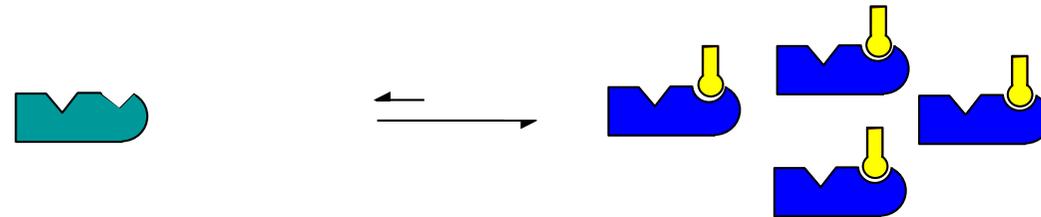
A) Stato di riposo

Conformazione inattiva

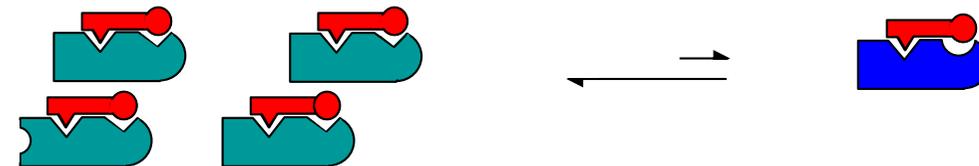
Conformazione attiva



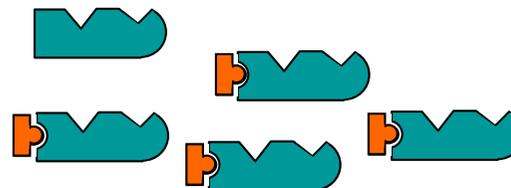
B) Aggiunta di agonista 



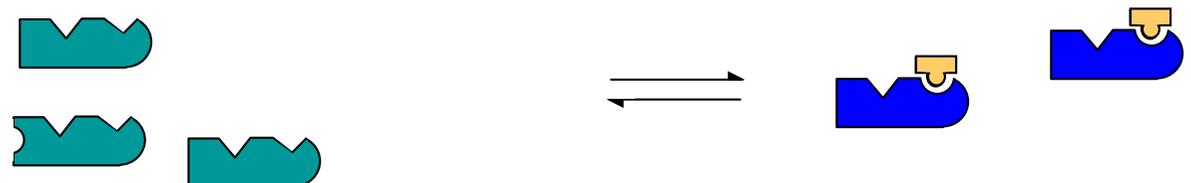
C) Aggiunta di antagonista 

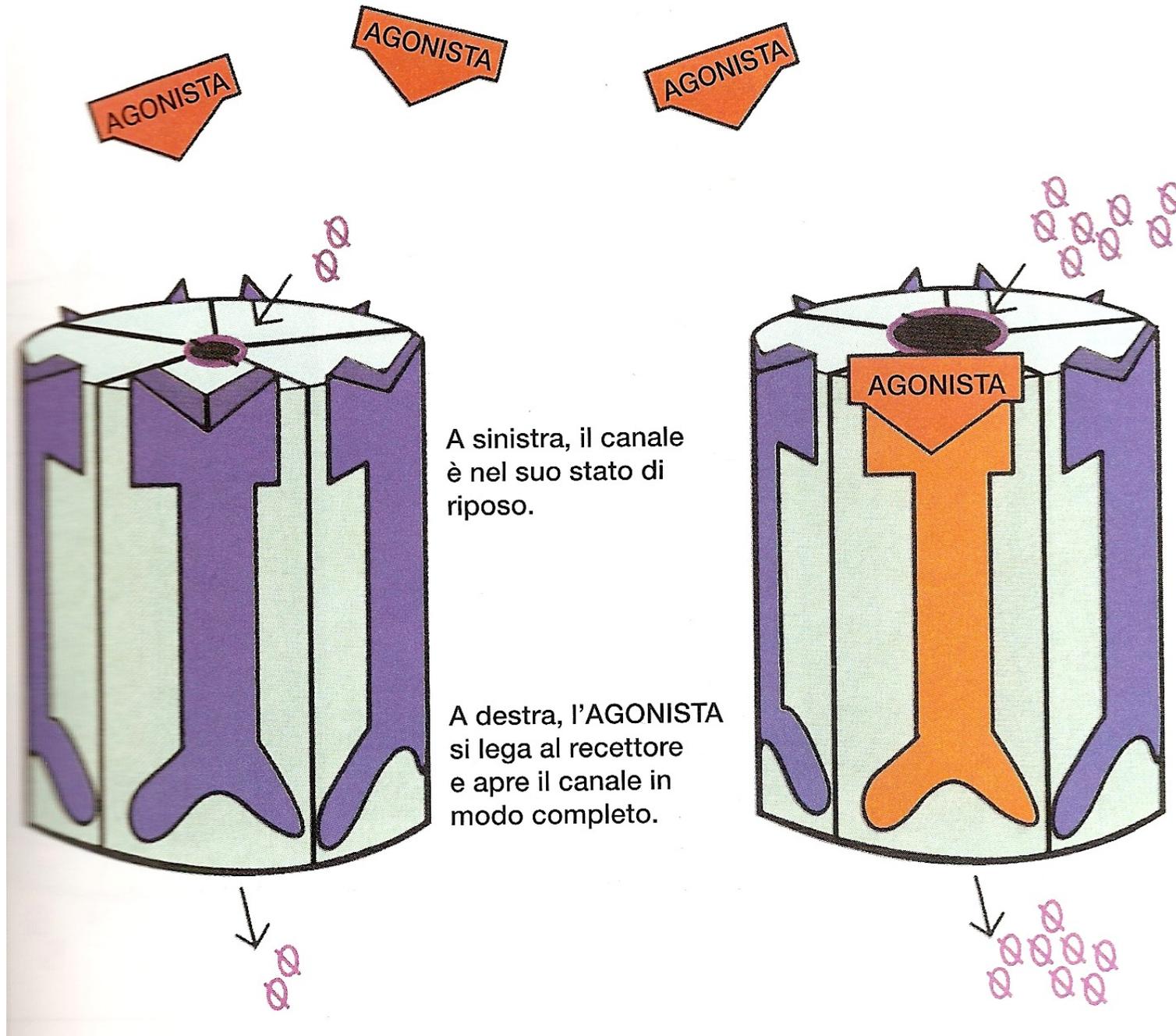


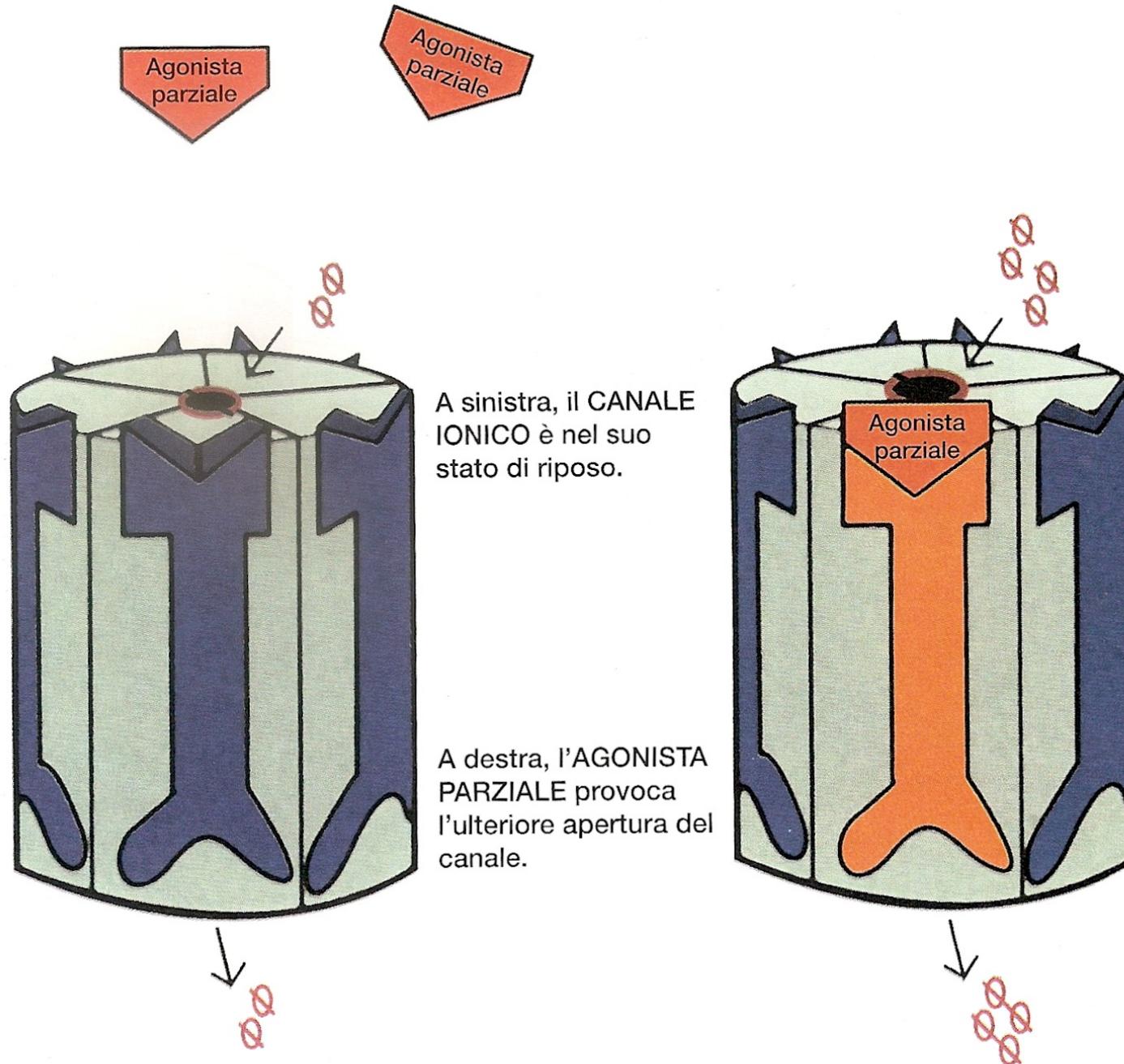
D) Aggiunta di agonista inverso 

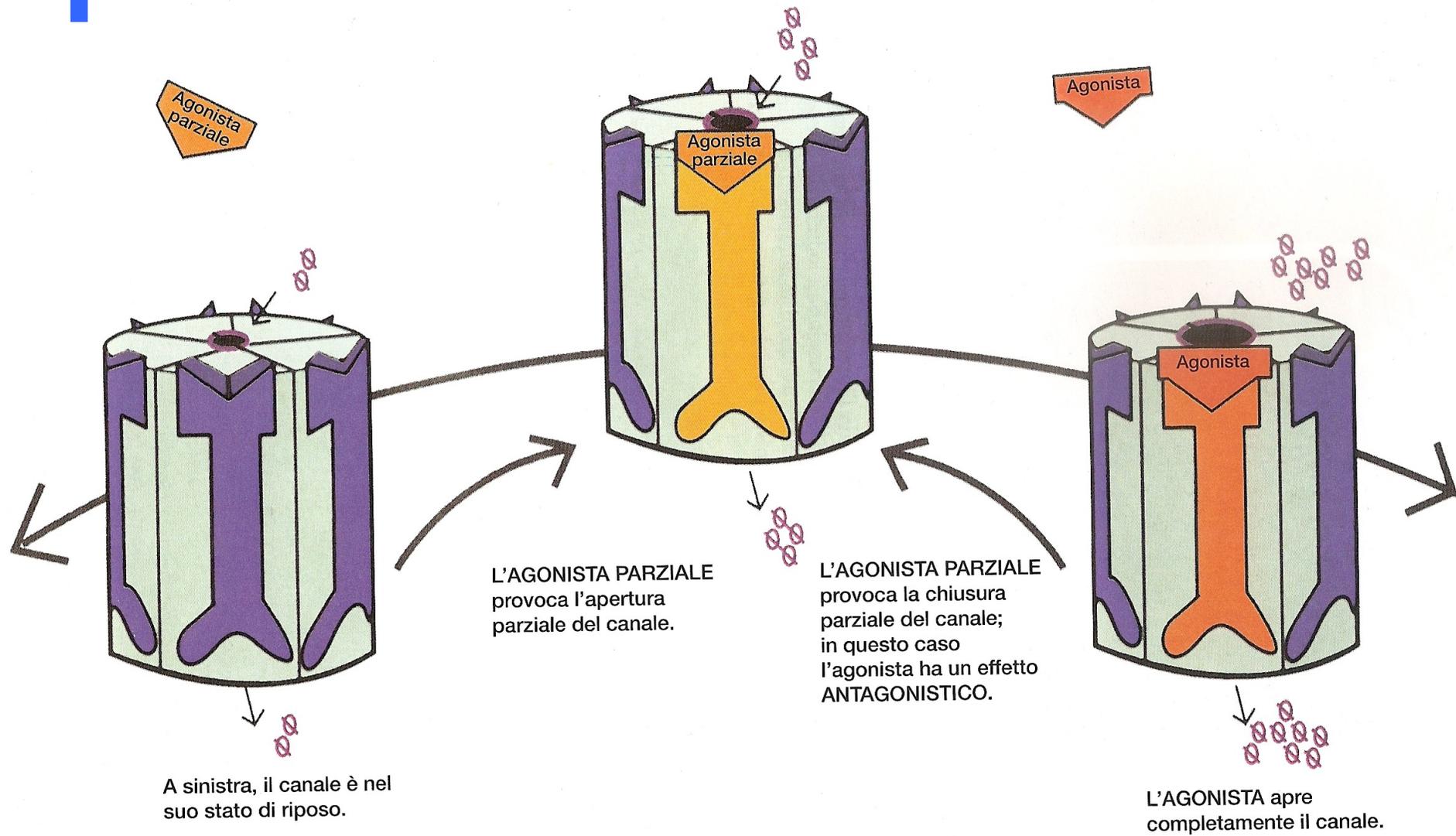


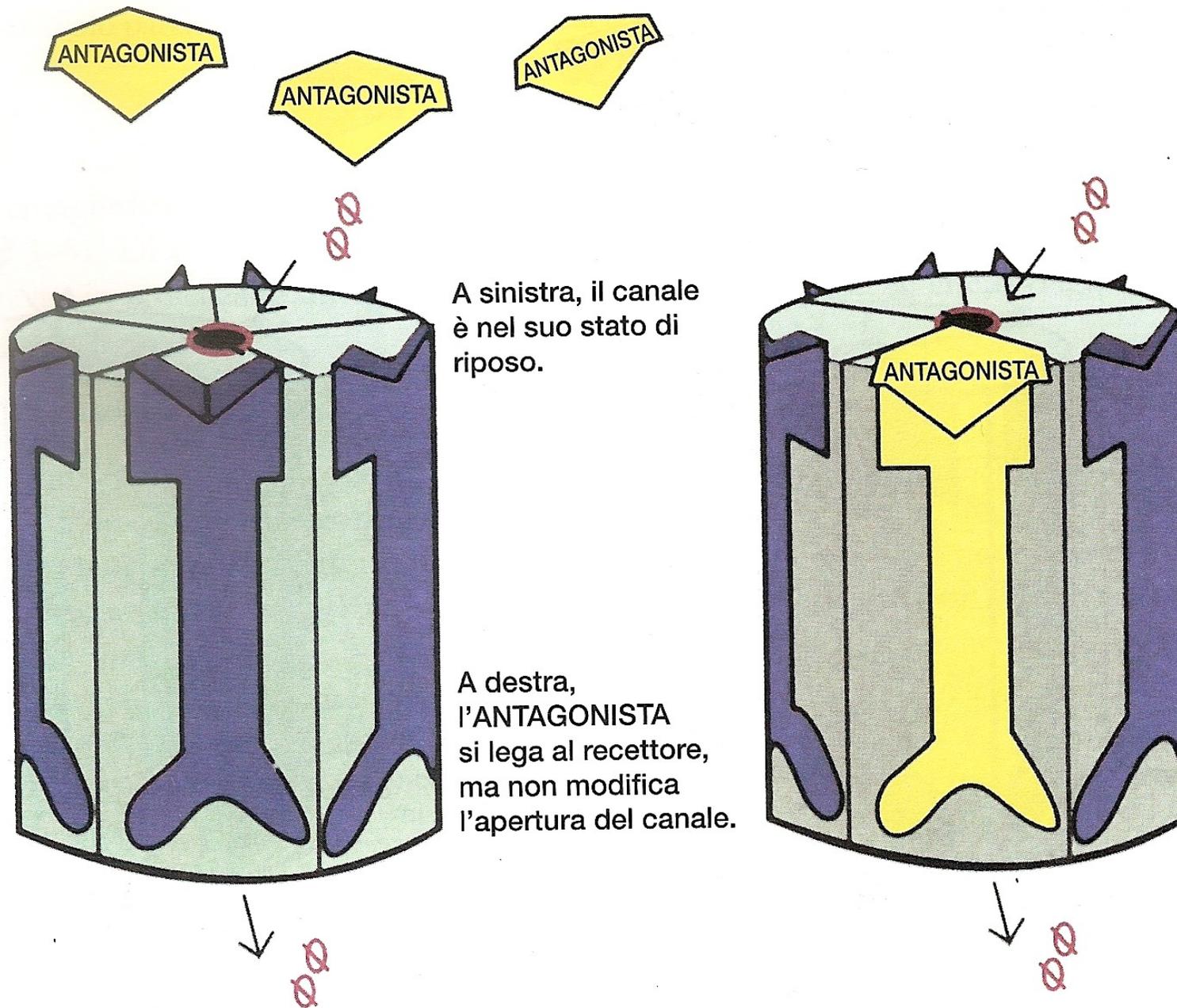
E) Aggiunta di agonista parziale 

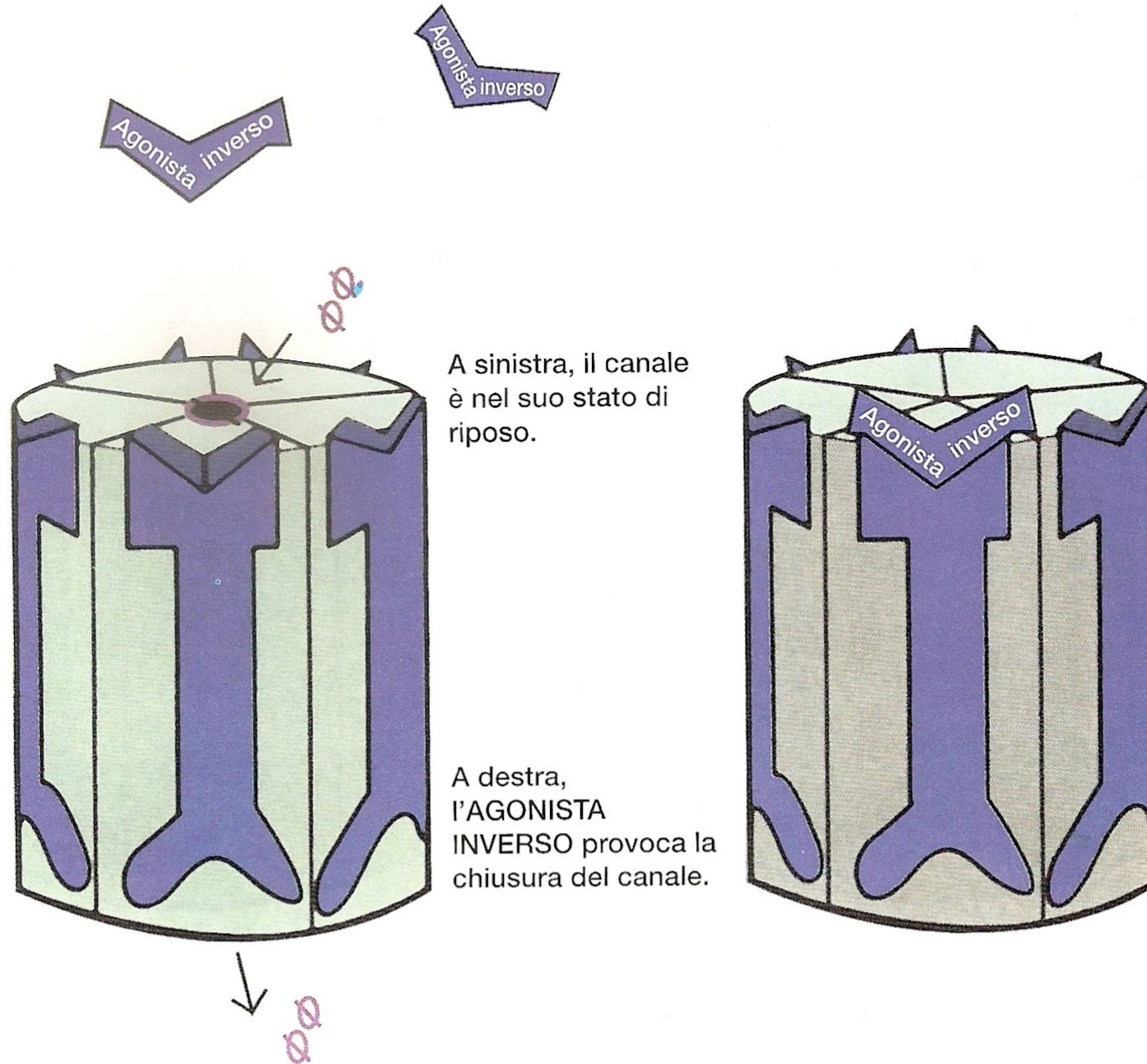


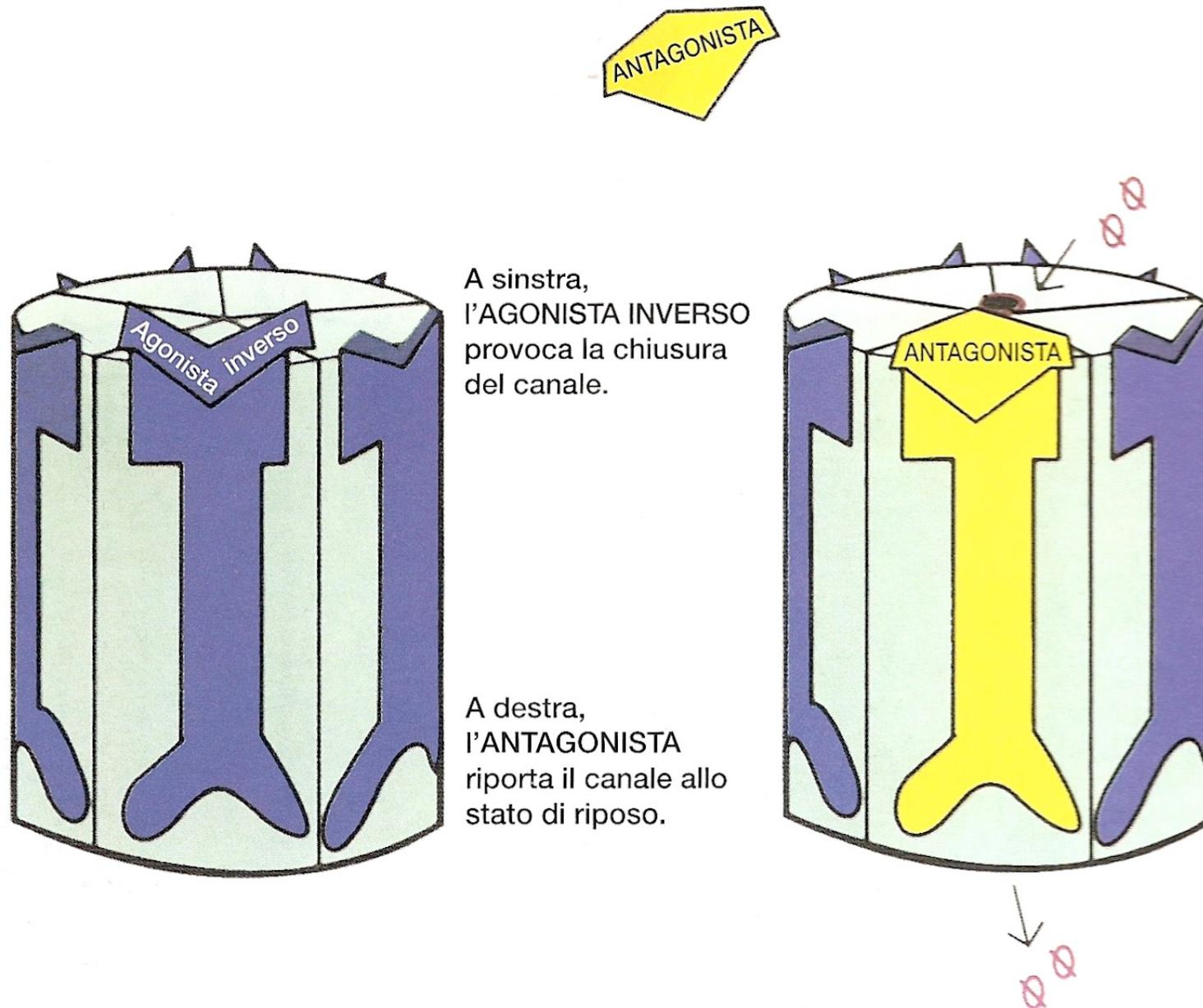












Studi recettoriali

Approccio biochimico

- **Quantità di farmaco (agonista o antagonista) che lega una certa “quantità” di recettori**

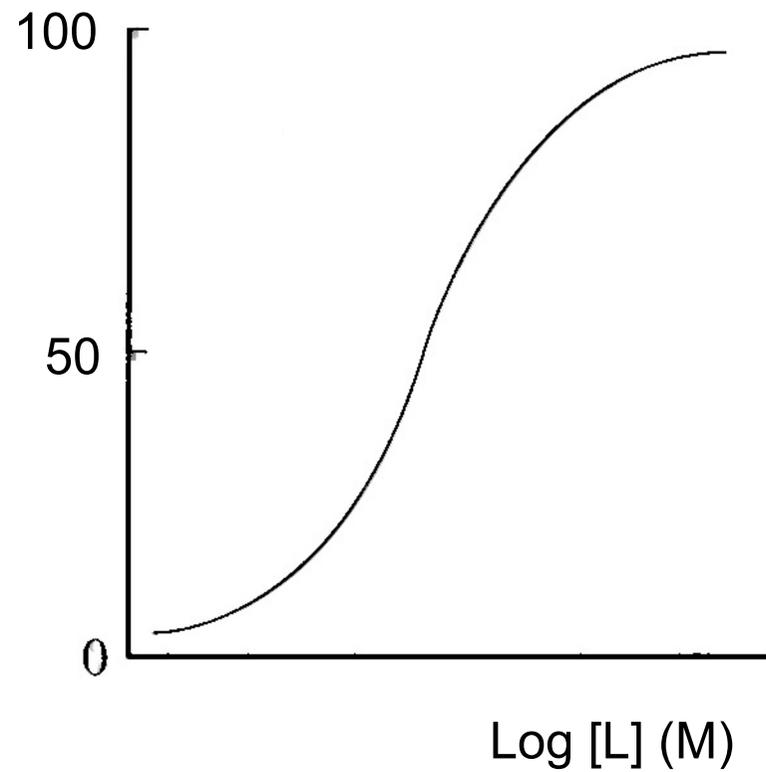
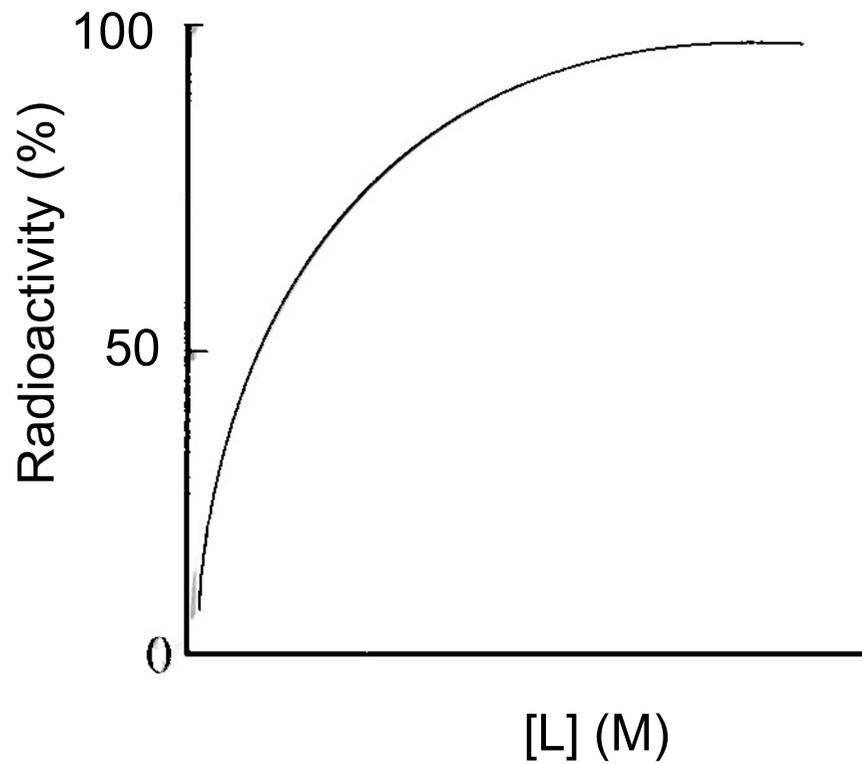
Il recettore è “solubilizzato” e deriva da tessuti omogenizzati o da cellule in cui i recettori sono stati espressi mediante ingegneria genetica.

- Recettori trattati con dosi crescenti di un ligando radiomarcato (^3H , ^{127}I , ^{35}S , ^{14}C)
- Lavaggio (desorbimento del ligando che interagisce in modo aspecifico)
- Misure della radiattività

- **Spiazzamento**
- Ligando “freddo”
- Metodologie di studio dell’AFFINITÀ del ligando, indipendentemente dalla risposta biologica
- “SEMPLICE” studio dell’interazione **MOLECOLA/RECETTORE**

Studi recettoriali

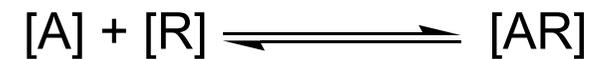
Approccio biochimico



Studi recettoriali

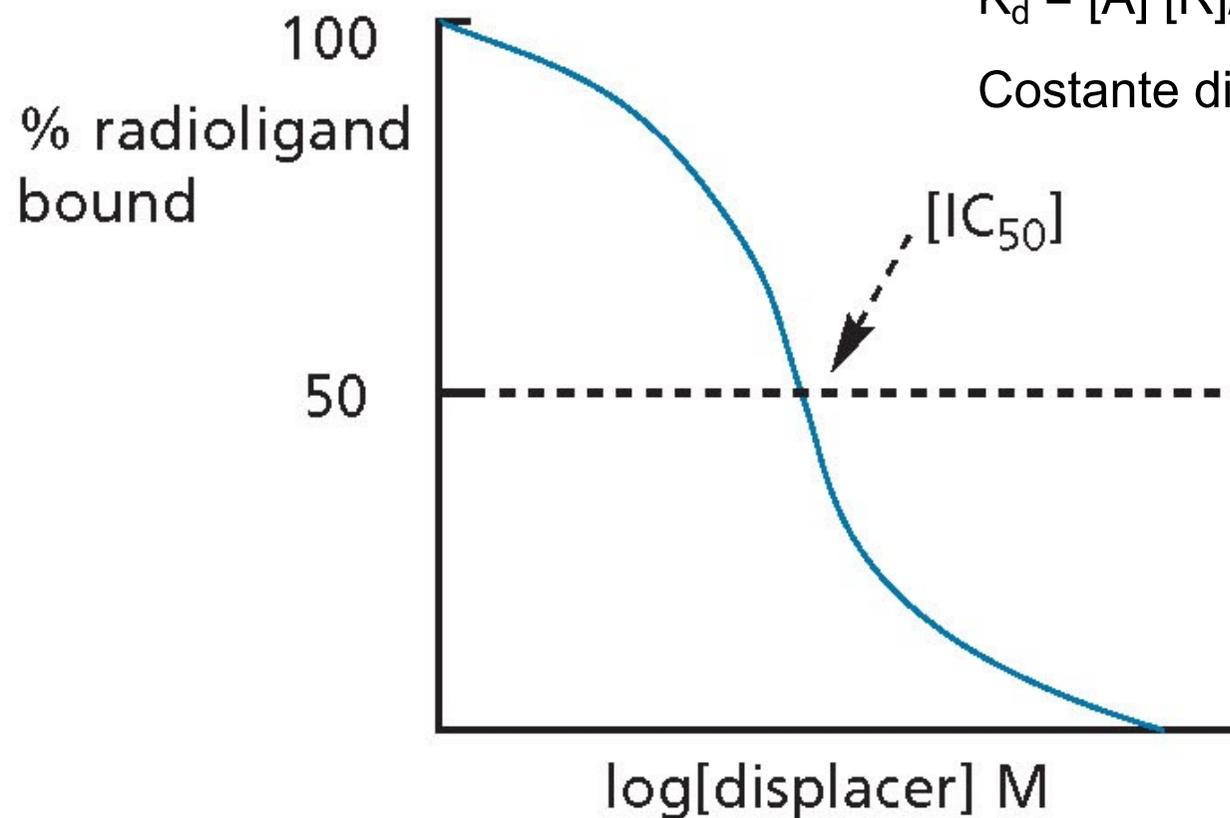
Approccio biochimico

Complesso recettore-ligando



$$K_d = [A][R] / [AR]$$

Costante di dissociazione (K_d)



Studi recettoriali

Approccio biochimico

Plot di Scatchard

$$K_d = [A][R]/[AR]$$

$$R_t = [R] + [AR]$$

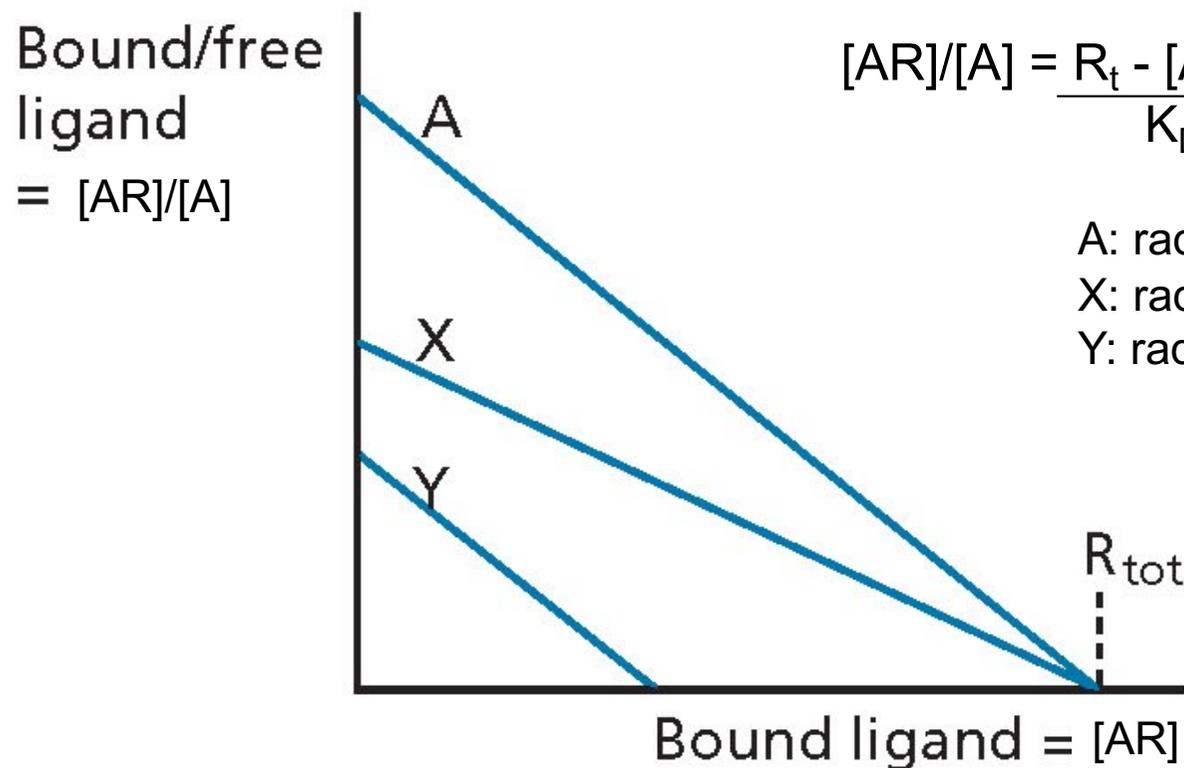
$$[R] = R_t - [AR]$$

$$\frac{[AR]}{[A]} = \frac{R_t - [AR]}{K_D} = \frac{R_t}{K_D} - \frac{1}{K_D} [AR]$$

A: radioligando

X: radioligando + ligando competitivo

Y: radioligando + ligando non competitivo



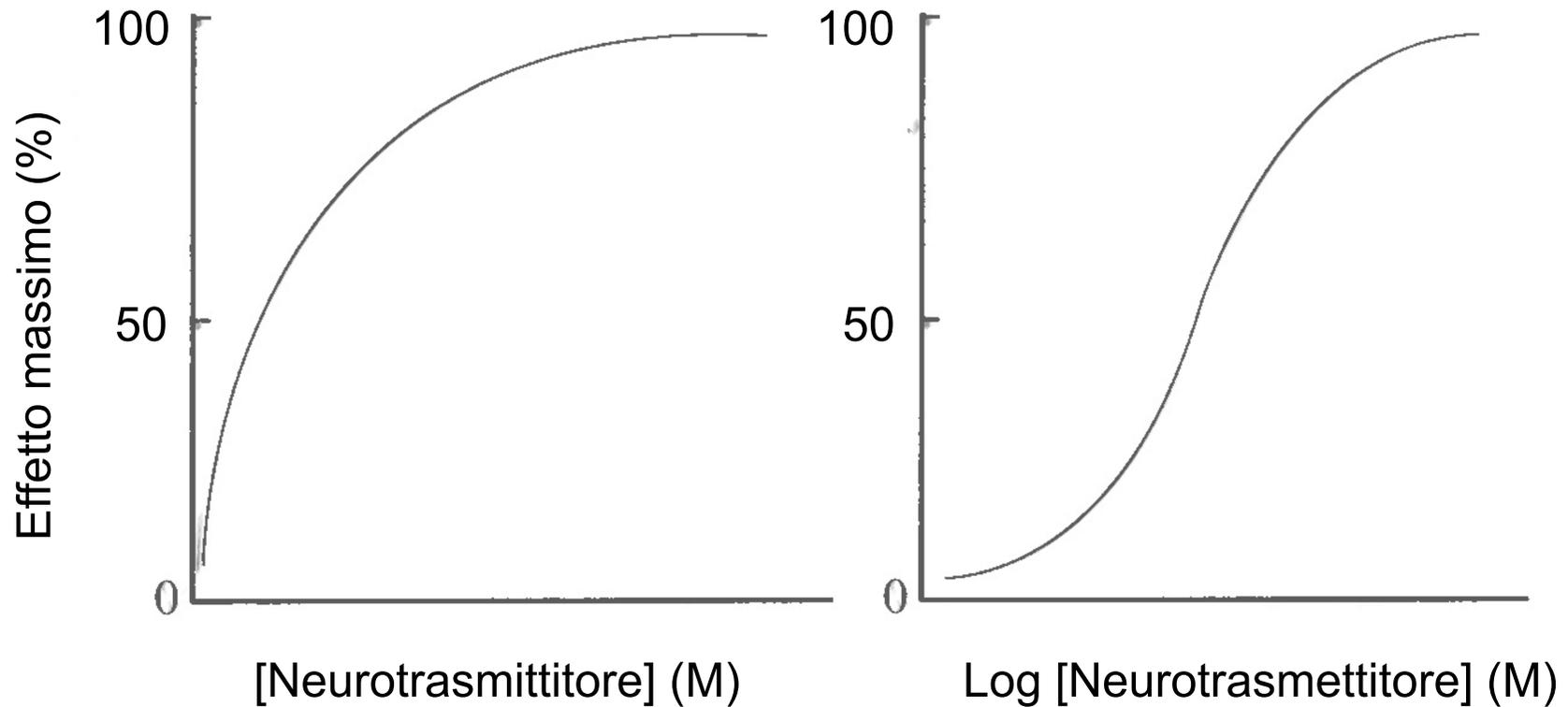
Studi recettoriali

Approccio farmacologico

- Metodi di valutazione delle caratteristiche biologiche dei composti
- Studi farmacologici: in VITRO, ex VIVO, in VIVO (modelli).
- **In vitro**: esperimenti effettuati in “provetta”, generalmente non su organismi viventi ma su organi, tessuti, cellule, componenti cellulari, proteine, biomolecole.
- **Ex vivo**: tecnica in cui l’esperimento è fatto *in vivo* e gli effetti sono studiati *in vitro* o in cui si rimuove parte del soggetto.
- **In vivo**: ricerca biologica sull’intero organismo. (Clinical trials: una sorta di ricerca in vivo, sugli uomini.)
- **In silico**: simulazioni computazionali aper esempio di interazioni tra proteina e ligando

Studi recettoriali

Approccio farmacologico



Studi della relazione tra

ATTIVITÀ BIOLOGICA e STRUTTURA CHIMICA

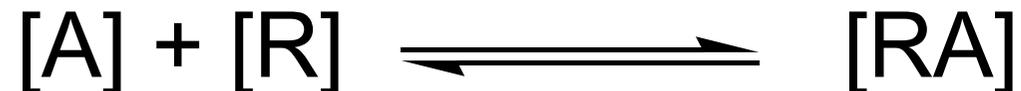
Teoria occupazionale classica

Analisi quantitativa delle curve dose-risposta

Clark

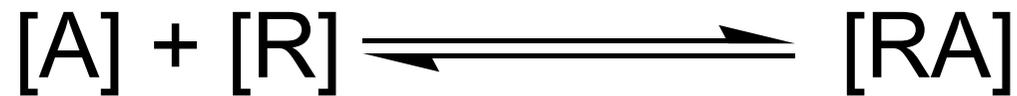
Analogia con l'assorbimento di un gas su una superficie metallica

Interazione Farmaco/Recettore assimilabile all'isoterma di adsorbimento di Langmuir, governata dalla legge dell'azione di massa



Teoria occupazionale classica

Clark



K_D = costante di dissociazione del complesso Farmaco-Recettore ed esprime l'affinità di un farmaco per un particolare recettore

$$K_D = \frac{[R][A]}{[RA]}$$

$$E_A = E_{\max} \frac{[RA]}{[R_T]}$$

A: AGONISTA

E_A = Effetto alla concentrazione [A]

E_{\max} = effetto massimo ottenibile

[RA] = concentrazione complesso agonista-recettore

R_T = concentrazione totale dei recettori

Teoria occupazionale classica

$$K_D = \frac{[R][A]}{[RA]} \quad [RA] = \frac{[R][A]}{K_D}$$

Clark

$$[R_T] = [RA] + [R]$$

$$E_A = E_{\max} \frac{[RA]}{[R_T]}$$

$$\frac{E_A}{E_{\max}} = \frac{[RA]}{[R_T]} = \frac{\frac{[R][A]}{K_D}}{[RA] + [R]} = \frac{\frac{[R][A]}{K_D}}{\frac{[R][A]}{K_D} + [R]} =$$

$$\frac{\frac{[R][A]}{K_D}}{\frac{[R][A]}{K_D} + [R]} = \frac{[A]}{[A] + K_D}$$

Teoria occupazionale classica

Clark

$$\frac{E_A}{E_{MAX}} = \frac{[RA]}{[R_T]} = \frac{[A]}{[A] + K_D}$$

Quando tutti i recettori sono occupati

$$[RA] = [R_T]$$

$$[RA]/[R_T] = 1 \rightarrow \text{EFFETTO MASSIMO}$$

$$[RA] = 1/2 [R_T], [RA]/[R_T] = 0.5 \rightarrow 50\% \text{ dell'effetto massimo (EC}_{50}\text{)}$$

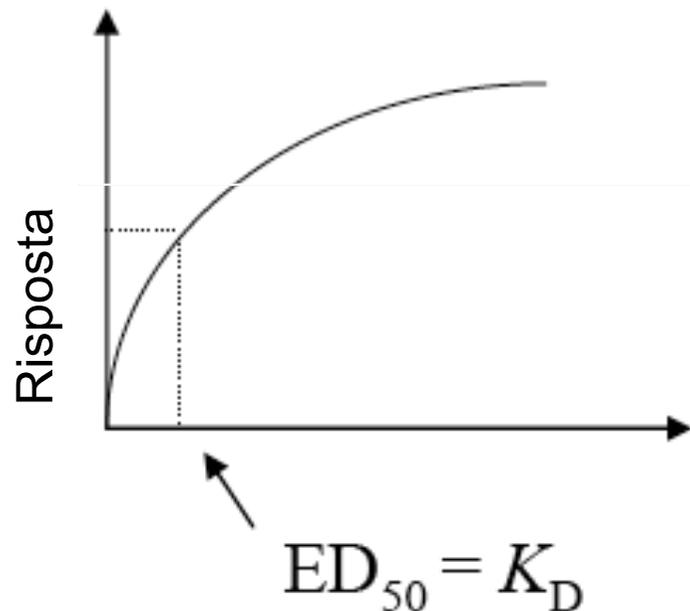
$$0.5 = EC_{50}, \rightarrow [A] = EC_{50} \rightarrow \mathbf{EC_{50} = K_D}$$

K_D = costante di dissociazione del complesso Farmaco-Recettore

Teoria occupazionale classica

Clark

$$\frac{E_A}{E_{MAX}} = \frac{[RA]}{[R_T]} = \frac{[A]}{[A] + K_D}$$

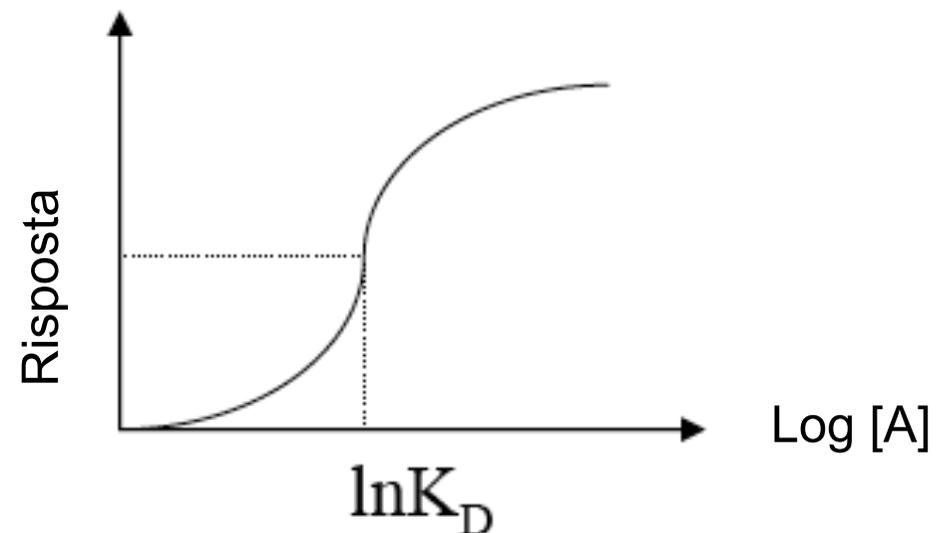


[A]

$$[RA] = 1/2 [R_T]$$

$$[RA]/[R_T] = 0.5 \rightarrow 50\% \text{ dell'effetto massimo (EC}_{50})$$

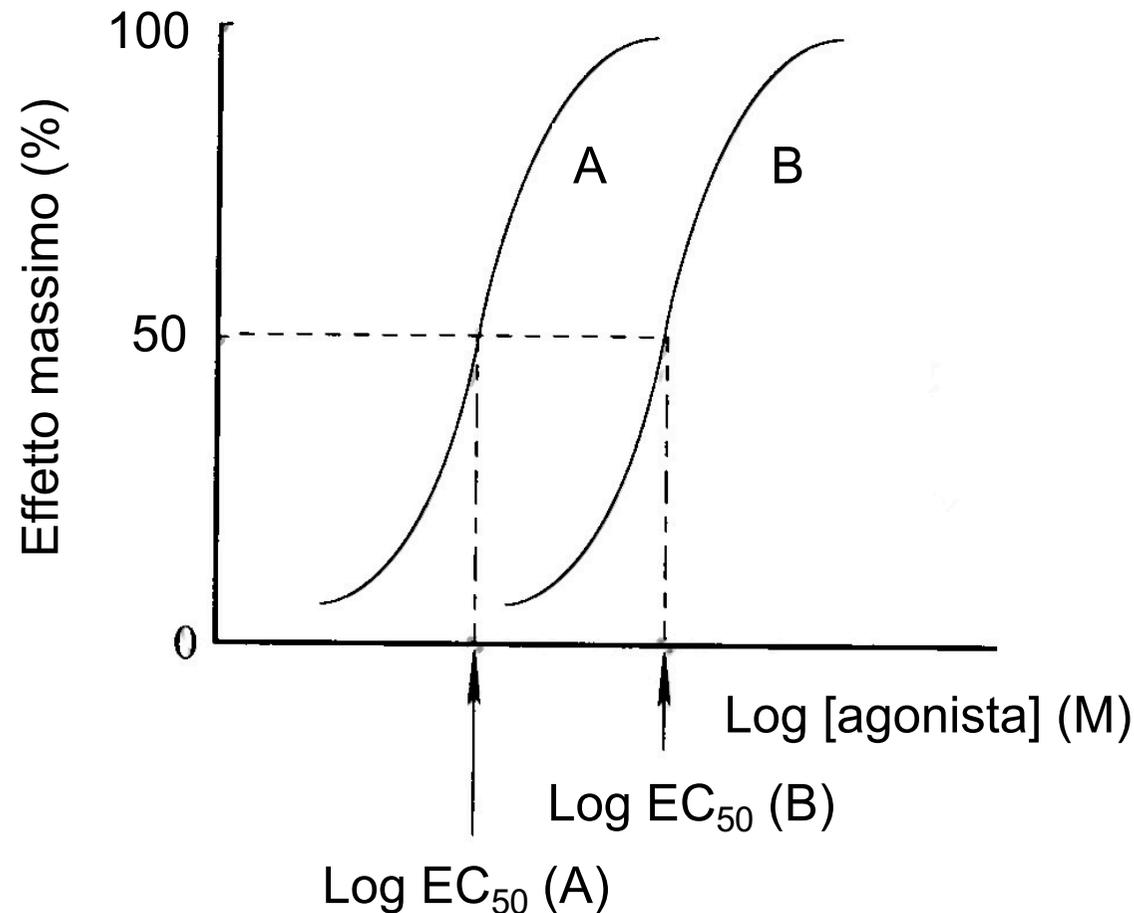
$$0.5 = EC_{50}, \rightarrow [A] = EC_{50} \rightarrow \mathbf{EC_{50} = K_D}$$



Teoria occupazionale classica

Potenza di un agonista espressa come concentrazione necessaria per indurre un effetto pari al 50% dell'effetto massimo (Effective Concentration 50%: **EC₅₀**)

Clark

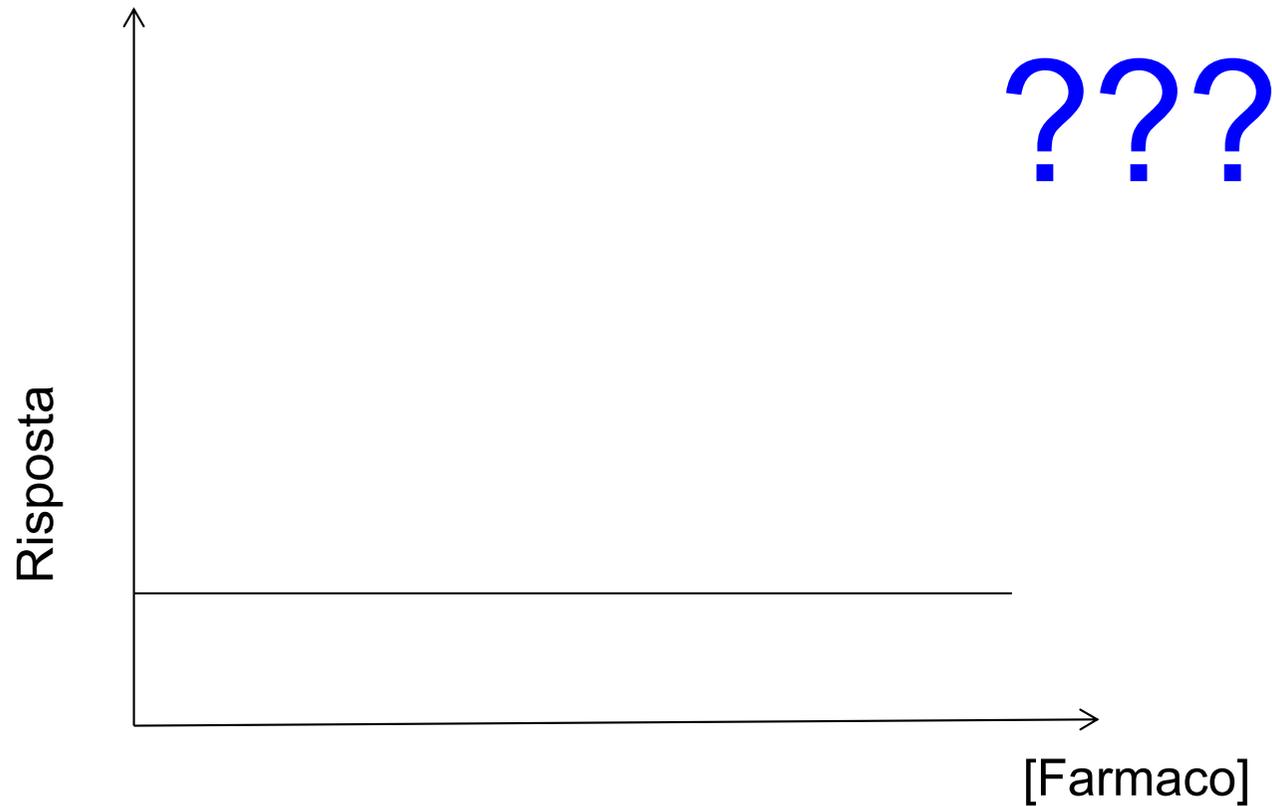


(secondo Clark equivale all'occupazione del 50% dei recettori)

Teoria occupazionale classica

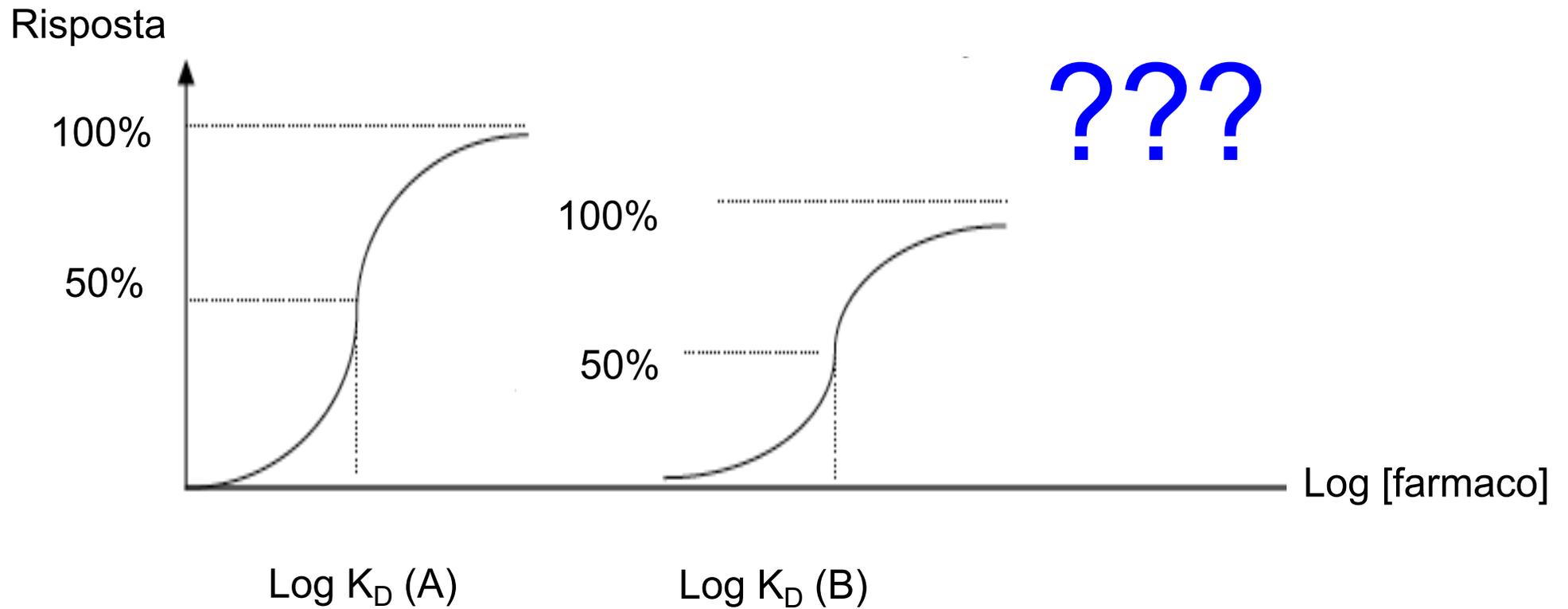
Clark

$$\frac{E_A}{E_{MAX}} = \frac{[RA]}{[R_T]} = \frac{[A]}{[A] + K_A}$$



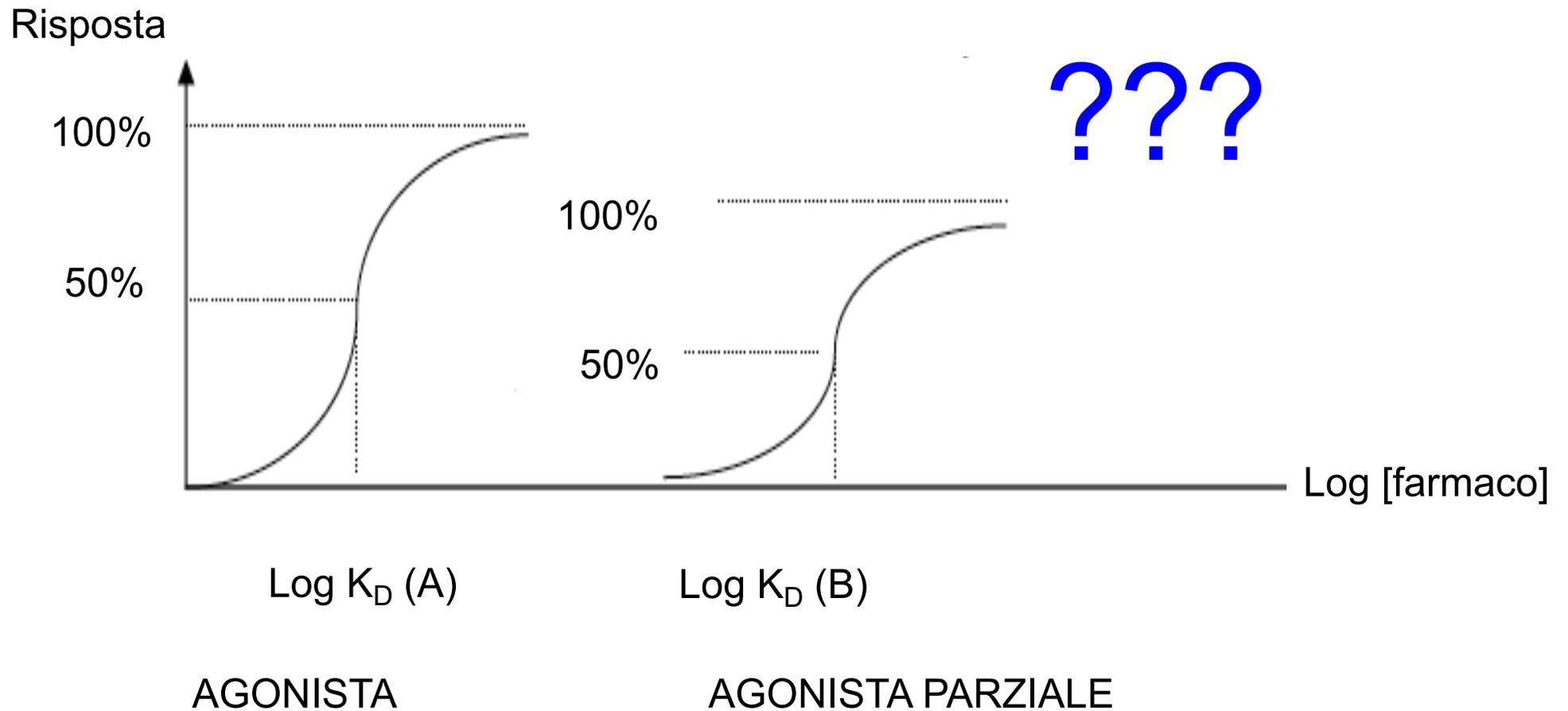
Teoria occupazionale classica

Clark



Teoria occupazionale classica

Clark



Teoria occupazionale classica

Ariëns

Risposta biologica dipendente da due parametri diversi:

Affinità e Attività intrinseca

AFFINITÀ: descrive la forza con cui il farmaco si lega al recettore. Viene espressa con la costante di dissociazione K_D (o K_A a seconda del libro...)

ATTIVITÀ INTRINSECA: misura della capacità del farmaco di indurre una risposta biologica a seguito dell'interazione con il recettore. Viene indicata da α .

EFFETTO BIOLOGICO = Attività intrinseca · Numero di recettori occupati



Teoria occupazionale classica

Clark

$$\frac{E_A}{E_{\max}} = \frac{[RA]}{[R_T]}$$

$$\frac{E_A}{E_{\max}} = \frac{[A]}{[A] + K_A}$$

Ariëns

$$\frac{E_A}{E_{\max}} = \frac{\alpha[RA]}{[R_T]}$$

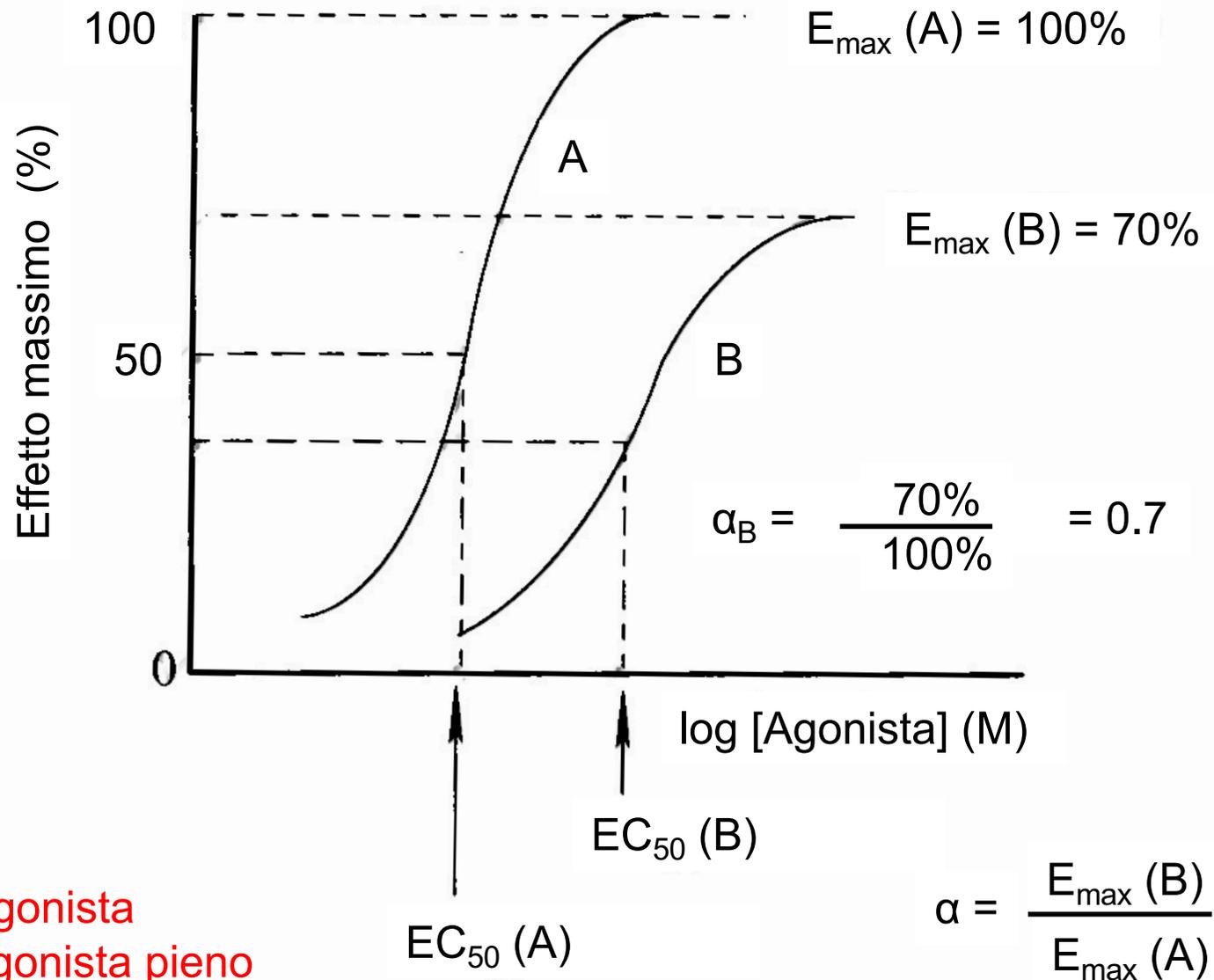
$$\frac{E_A}{E_{\max}} = \frac{\alpha[A]}{[A] + K_A}$$

Farmaci ad alta affinità e attività intrinseca pari a 1 **AGONISTI PIENI**

Farmaci ad alta affinità e attività intrinseca < 1 **AGONISTI PARZIALI**

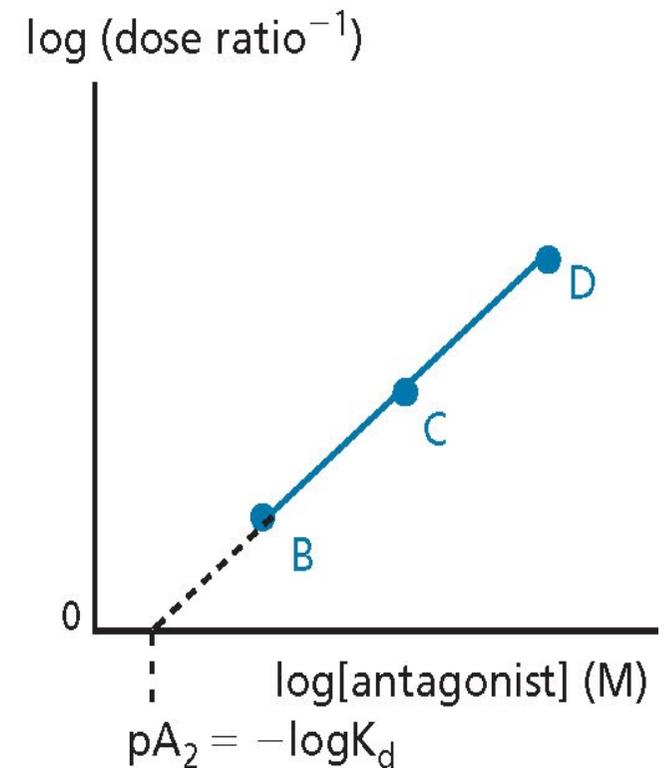
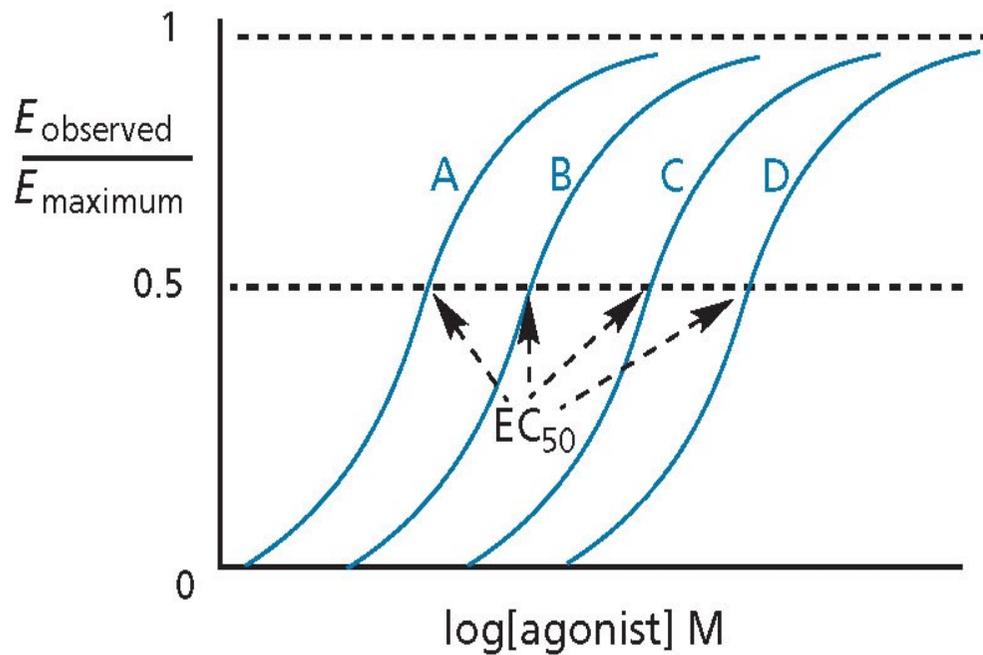
Farmaci ad alta affinità e attività intrinseca pari a 0 **ANTAGONISTI COMPETITIVI**

Teoria occupazionale classica



Potenza di un antagonista

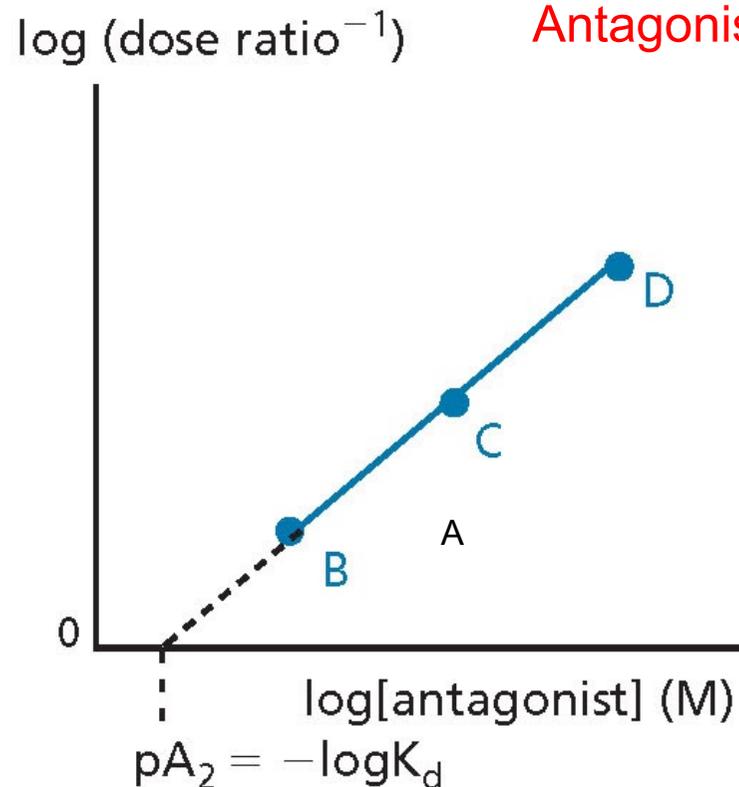
Misurata sull'effetto ottenuto con le curve dose-risposta di un agonista di riferimento



Potenza di un antagonista

$$\frac{[F]'}{[F]} - 1 = \frac{[A]'}{K_D}$$

- $[F]'$: Concentrazione dell'Agonista di riferimento che produce l'effetto E in presenza di una concentrazione di antagonista $[A]'$
- $[F]$: Concentrazione dell'Agonista di riferimento che produce l'effetto E
- K_D : Costante di dissociazione del complesso Antagonista/Recettore



$$\log \left\{ \frac{[F]'}{[F]} - 1 \right\} = \log[A]' - \log K_D$$

When $[F]' = 2[F]$

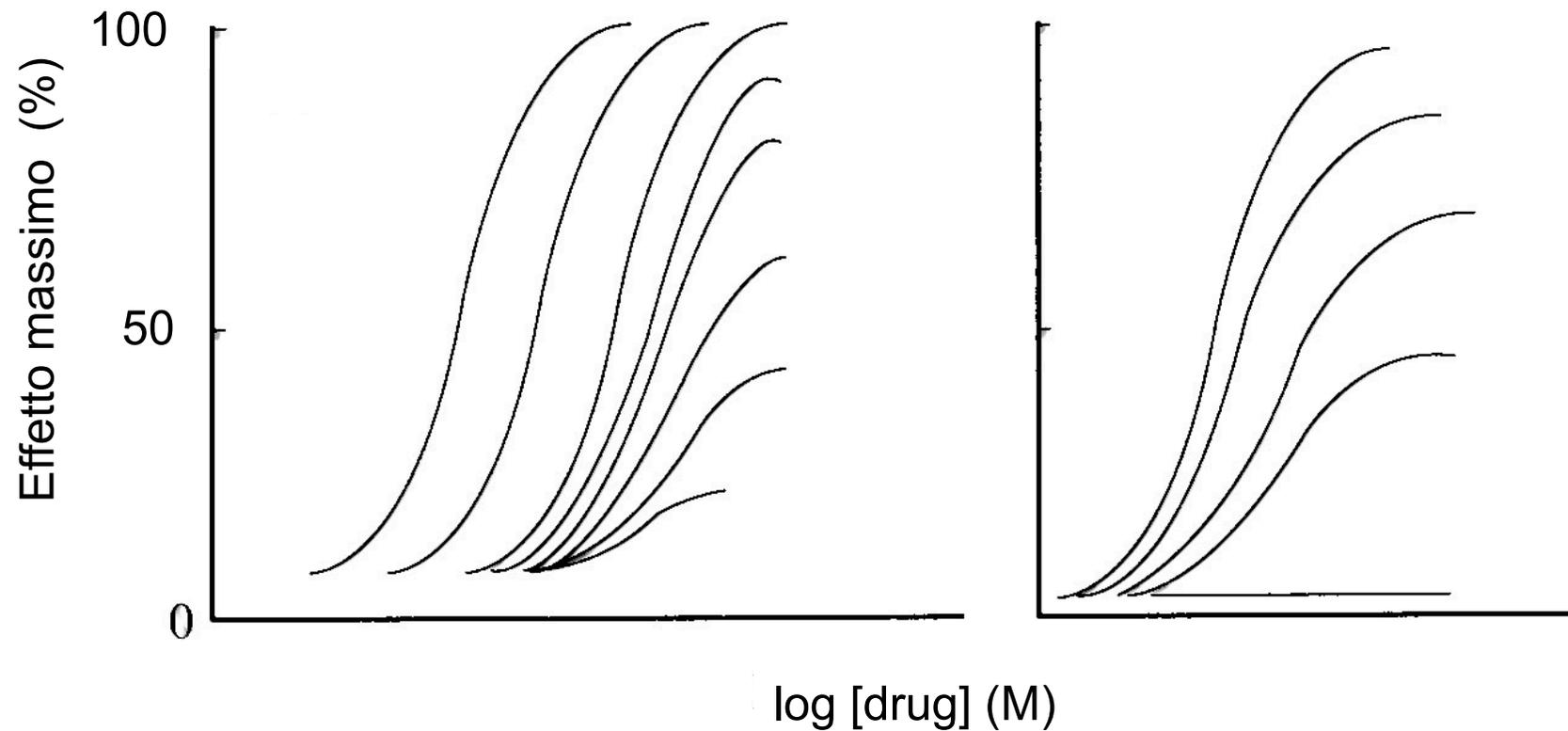
$$\log[A]' - \log K_D = 0$$

$$-\log[A]' = -\log K_D = pA_2$$

Teoria occupazionale classica

Clark & Ariëns

???



Teoria occupazionale modificata

Furchgott & Nickerson

dimostrarono che in alcuni tessuti gli **antagonisti irreversibili**, prima di determinare una riduzione della risposta massima dell'agonista causano un notevole spostamento parallelo verso destra delle curve concentrazione-risposta.

Idea dei **RECETTORI DI RISERVA**

Risposta massima con una concentrazione di composto di **molto inferiore** a quella necessaria per l'occupazione di tutti i recettori.

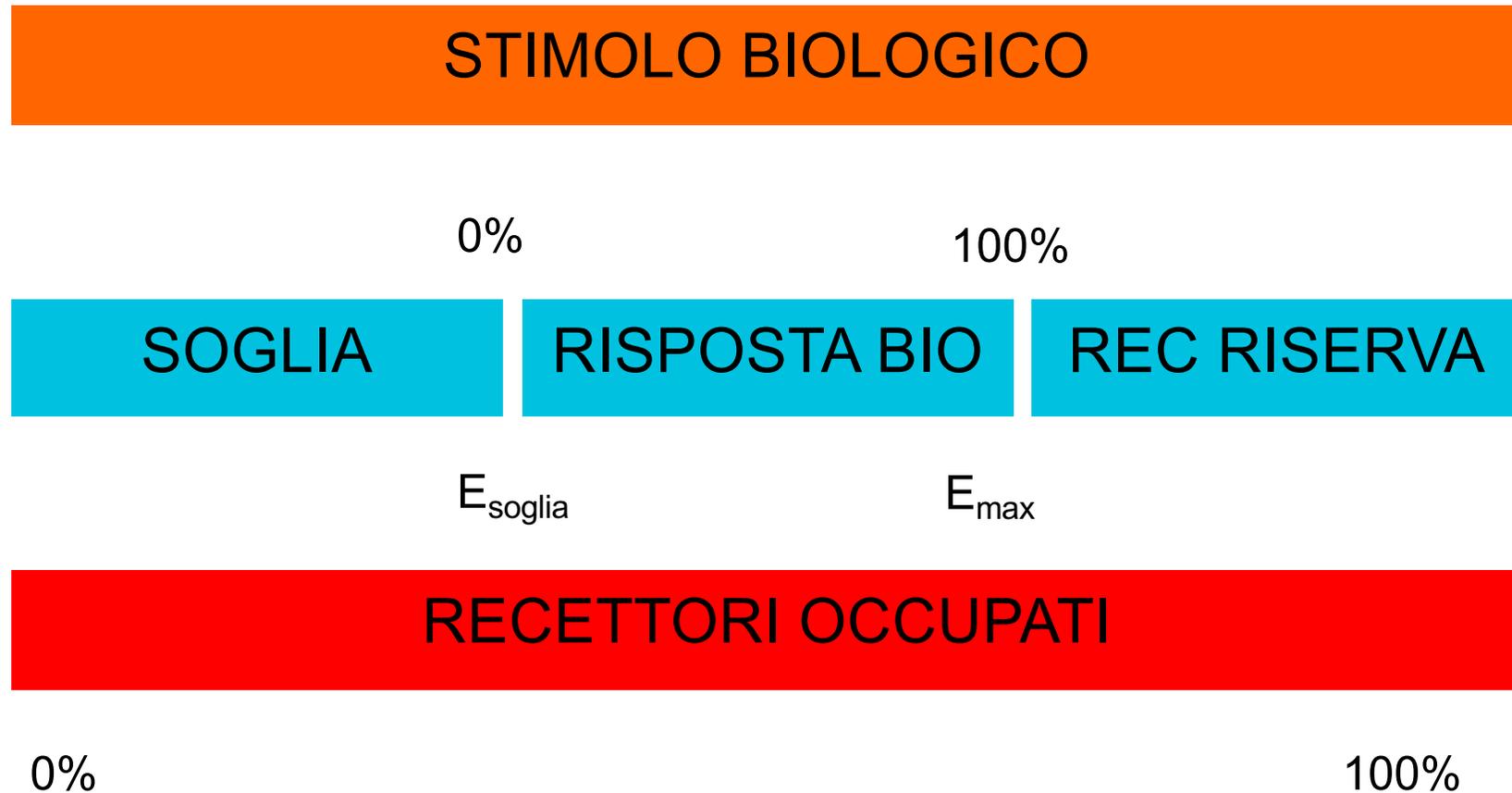
K_D concentrazione di farmaco necessaria per occupare metà dei siti recettoriali.

EC_{50} concentrazione di farmaco necessaria per avere il 50% della risposta massima.

$$EC_{50} \ll K_D$$

Teoria occupazionale modificata

Furchgott & Nickerson



Teoria occupazionale modificata

Stephenson & Furchgott

Risposta di un farmaco: funzione incognita del numero di recettori occupati (quindi non si ha più la correlazione lineare tra numero di recettori occupati e intensità della risposta).

Effetto massimo: ottenibile anche con l'occupazione di un numero minimo di recettori.

Possibilità di ottenere, da **farmaci diversi**, la stessa risposta **occupando un numero diverso di recettori** (**efficacia e**).

L'efficacia sostituisce l'attività intrinseca di Ariëns.

Teoria occupazionale modificata

Furchgott & Nickerson

$$\frac{E_A}{E_{\max}} = f(S)$$

S = Stimolo biologico

STIMOLO **S** = efficacia del farmaco · Frazione recettoriale occupata

$$S = \frac{e [RA]}{[R_T]} = \frac{e[A]}{[A] + K_D}$$

$$e = \varepsilon \cdot [R_T]$$

ε diventa PARAMETRO intrinseco del farmaco, indipendente dal tessuto

Affinità vs Potenza

Affinità:

- tenacia con cui un composto si lega al recettore

Potenza:

- indicazione della quantità di composto è necessario per causare un cambiamento (generalmente funzionale) misurabile.

Efficacia (= “Attività intrinseca”):

- la risposta massima relativa causata da un farmaco in uno specifico tessuto. Un agonista pieno causa un effetto massimo uguale a quello del ligando endogeno (o, in alcuni casi a quello di un altro composto di riferimento se il ligando endogeno non è noto). Un agonista parziale causa una risposta massima relativa inferiore a quello del riferimento.

Agonista pieno: Attività intrinseca = 1 (uguale a quella del ligando endogeno)

Antagonista: Attività intrinseca = 0

Agonista parziale: Attività intrinseca tra 0 e 1

Efficacia vs Potenza

EFFICACIA: non dipende dalla dose, ma è indice dell'attività intrinseca del farmaco

(Data dall'altezza della curva dose-risposta)

POTENZA: indice della dipendenza dell'effetto dalla concentrazione del farmaco

(Data dalla posizione della curva dose-risposta sull'asse delle ascisse)

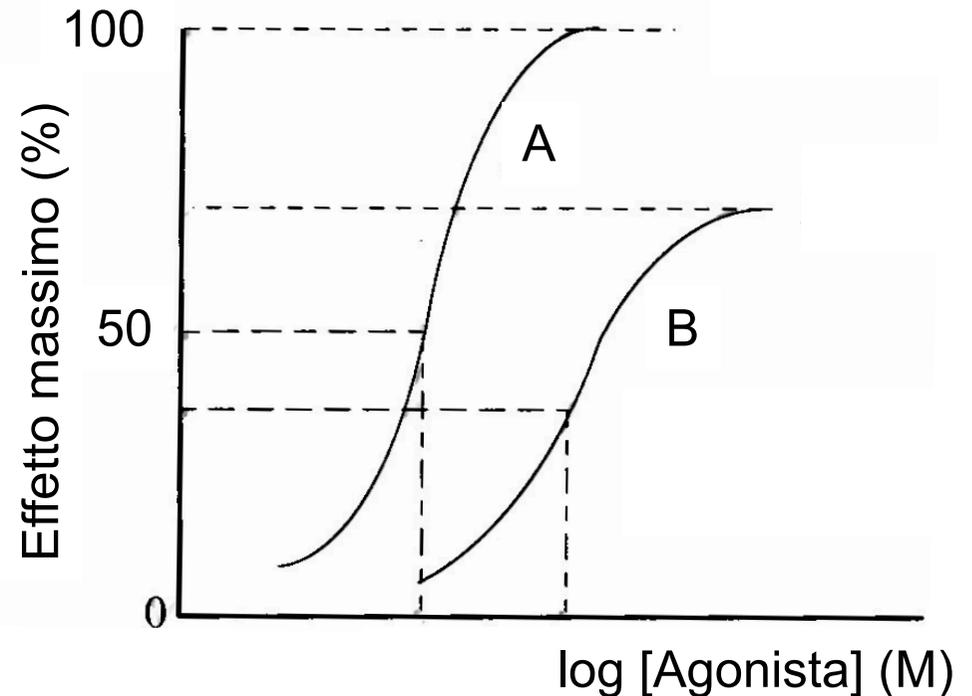
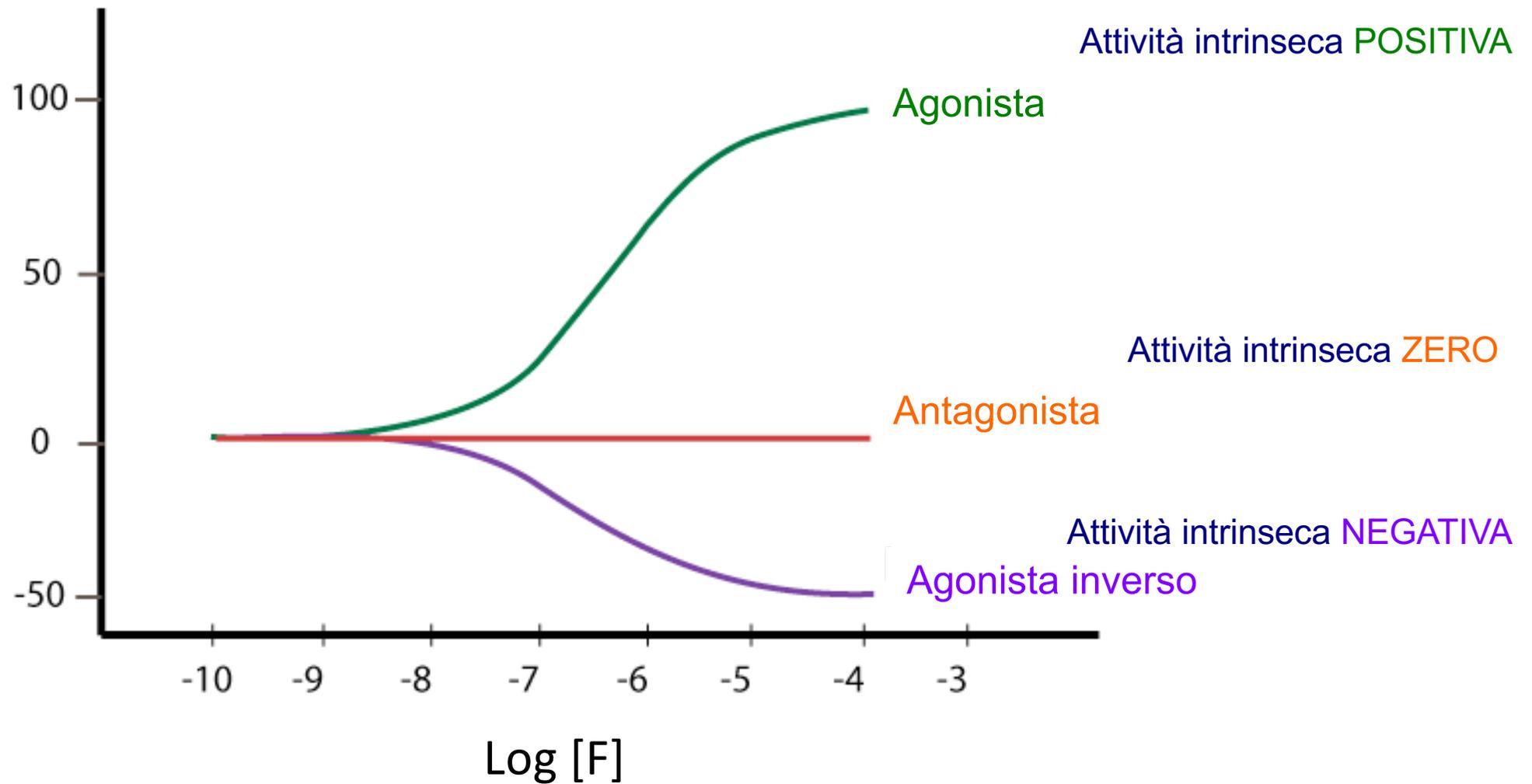


Grafico Concentrazione/Risposta



Teorie successive

Del Castillo & Kats

L'efficacia dei composti (AGONISTI) dipende dalla **CAPACITÀ** di indurre un **cambiamento conformazionale** e **FUNZIONALE** nel recettore



$$K_C = [FR^*]/[FR]$$

$$\text{Efficacia: } f K_C$$

Capacità di indurre nel recettore un cambiamento conformazionale "produttivo"

$K_C = 100$ Attivazione del 99% dei recettori occupati

AGONISTA PURO

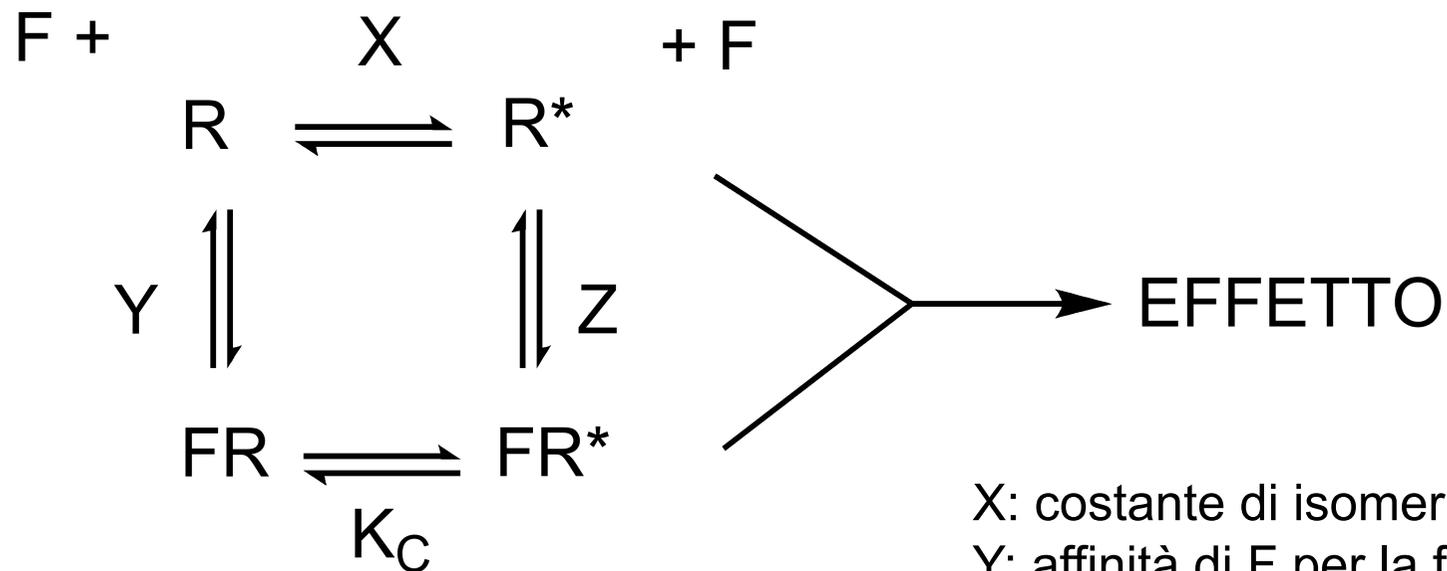
$K_C = 1$ Attivazione del 50% dei recettori occupati

AGONISTA PARZIALE

$K_C = 0.01$ 99% dei recettori occupati inattivi

ANTAGONISTA PURO

Teorie successive



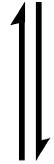
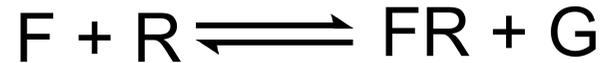
X: costante di isomerizzazione di R
 Y: affinità di F per la forma inattiva di R
 Z: affinità di F per la forma attiva di R
 K_C: costante di isomerizzazione di FR

Modelli recenti

Molteplicità di STATI CONFORMAZIONALI/FUNZIONALI

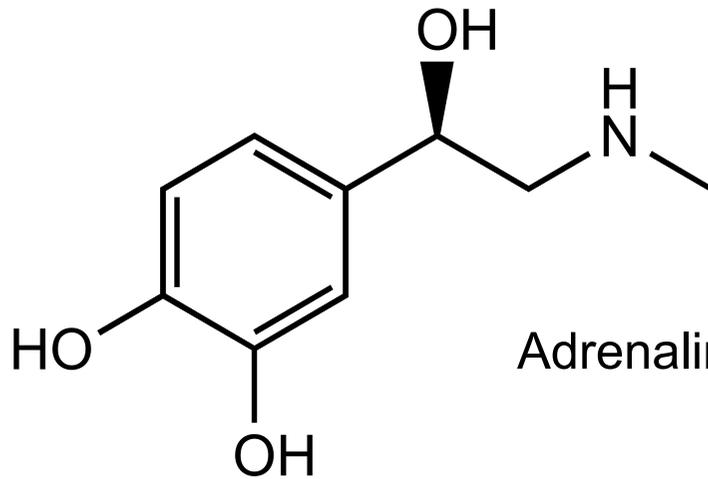
Con equilibri tra ligando, recettore, proteine accoppiate al recettore

Recettori accoppiati alle proteine G



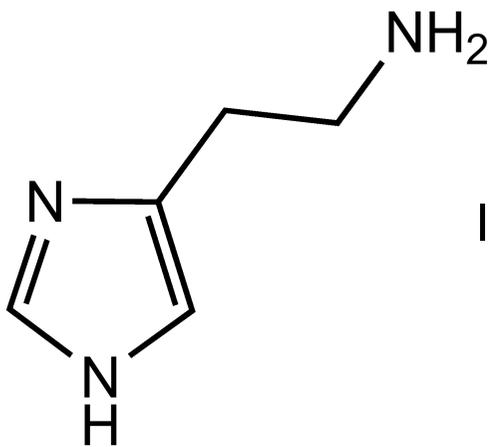
Antagonismo

Funzionale Effetti opposti agendo su RECETTORI DIVERSI



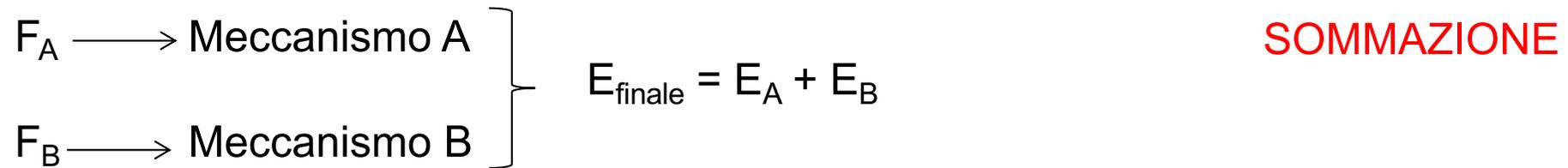
Muscolatura bronchiale liscia

Adrenalina: AGONISTA β_2 ; broncodilatazione

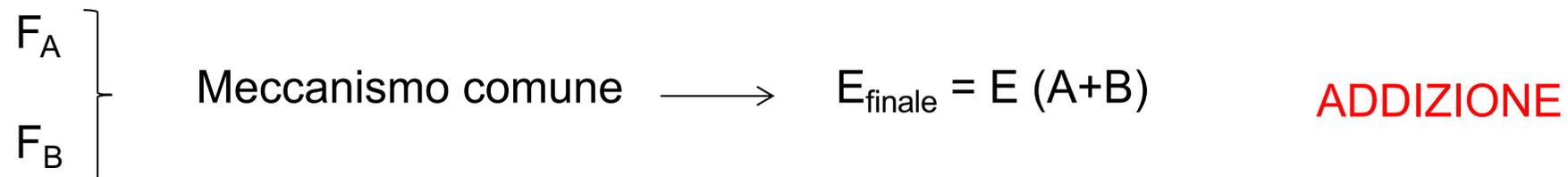


Istamina: AGONISTA H₁, broncocostrizione

Interazioni fra farmaci (“positive”)

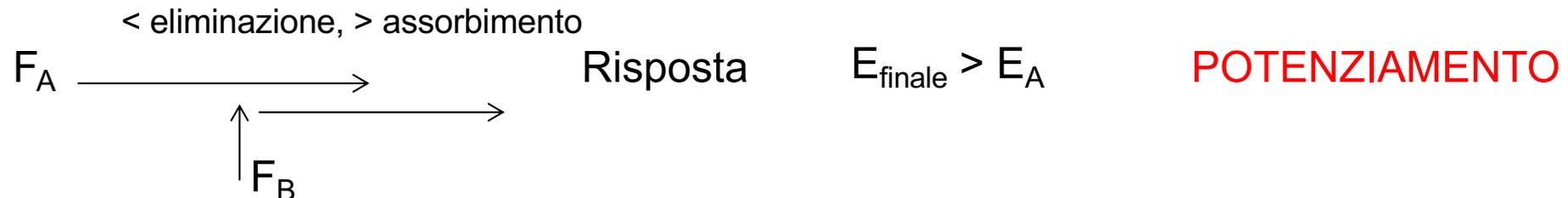


- **Effetto di sommazione:** un'interazione farmacodinamica per cui l'associazione di due farmaci che non presentano lo stesso meccanismo porta a una risposta farmacologica pari alla somma algebrica delle singole risposte (es. aspirina e codeina per l'analgesia).



- **Effetto additivo:** un'interazione farmacodinamica per cui l'associazione di due farmaci aventi lo stesso meccanismo (es. aspirina e fenacetina) porta a una risposta farmacologica pari alla somma algebrica delle singole risposte.

Interazioni fra farmaci (“positive”)



- **Potenziamento:** si ha nel momento in cui la somministrazione di due farmaci che presentano effetti farmacologici completamente differenti porta al potenziamento di uno dei due per alterazioni dei processi farmacodinamici o farmacocinetici associati.



- **Sinergismo:** si ha quando due farmaci che presentano un effetto farmacologico identico, ma attraverso meccanismi differenti, interagiscono in modo tale che ognuno potenzia l'azione dell'altro attraverso interazioni che possono essere di tipo farmacodinamico o farmacocinetico. Il risultato: un effetto farmacologico complessivo superiore alla somma algebrica dei singoli effetti.

Interazioni fra farmaci (“negative”)

F_A → Risposta A

R_A & R_B effetti opposti

ANTAGONISMO
FISIOLOGICO/
FUNZIONALE

F_B → Risposta B

$$E_{\text{finale}} < E_A$$

F_A }
 F_B } → Risposta

F_A agonista
 F_B antagonista

$$E_{\text{finale}} < E_A$$

ANTAGONISMO
RECETTORIALE

F_A $\xrightarrow{\text{> eliminazione, < assorbimento}}$ Risposta

F_B ↑

$$E_{\text{finale}} < E_A$$

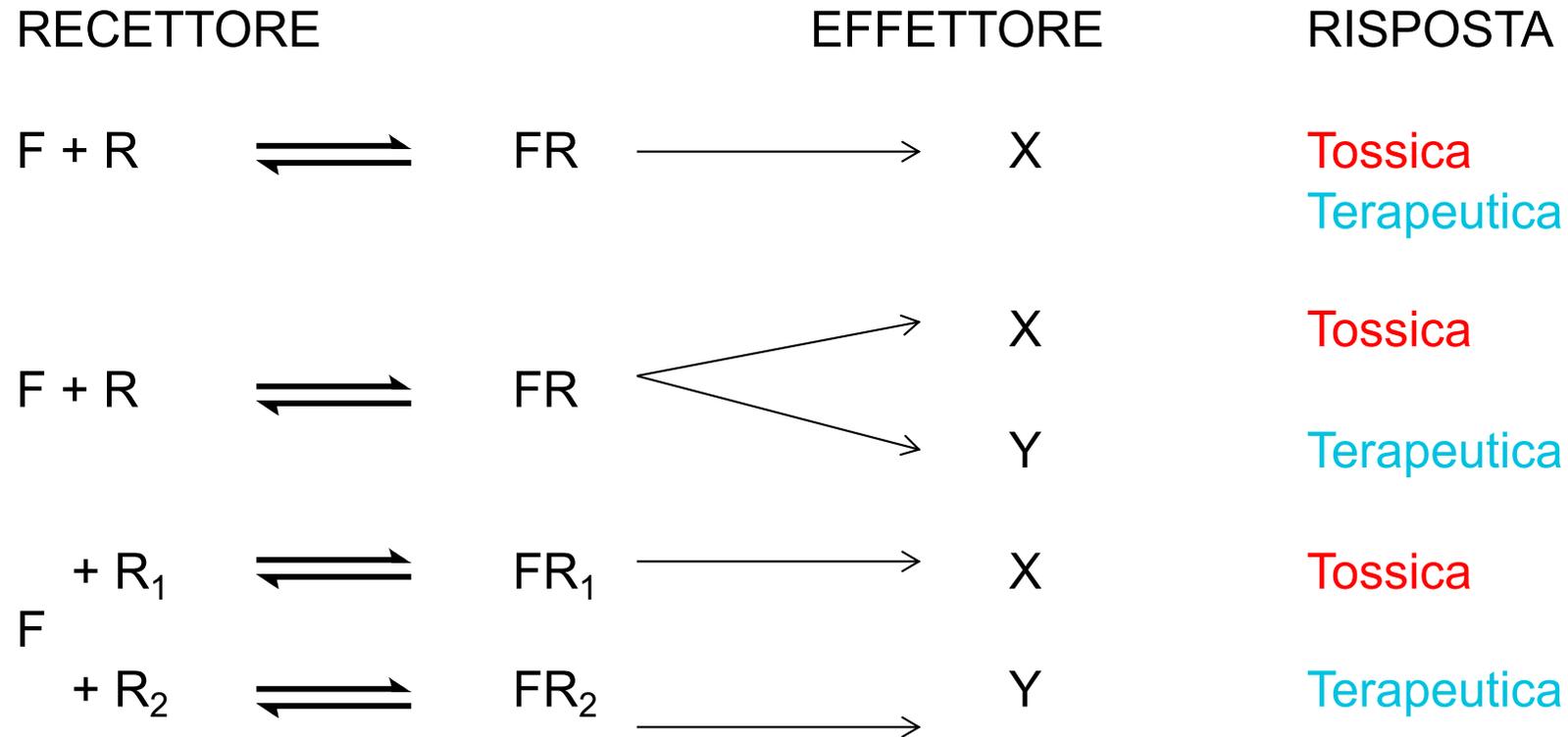
DEGRADAZIONE

F_A }
 F_B } Inattivazione chimico-fisica

$$E_{\text{finale}} = 0$$

NEUTRALIZZAZIONE
(Antagonismo chimico)

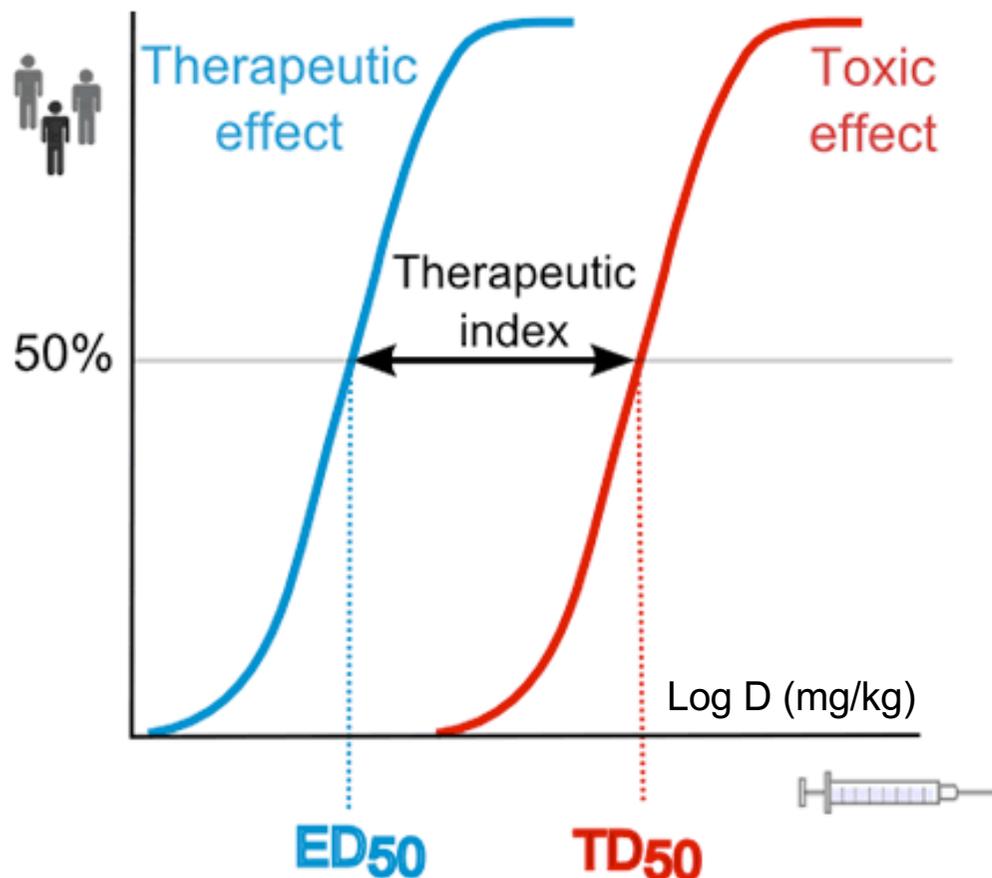
Risposta al farmaco



Relazione Dose/Effetto

Risposta del farmaco in vivo, dipendente da **farmacodinamica** e **farmacocinetica**

DOSE: mg di farmaco/kg trattato



Indice terapeutico (Therapeutic Index)

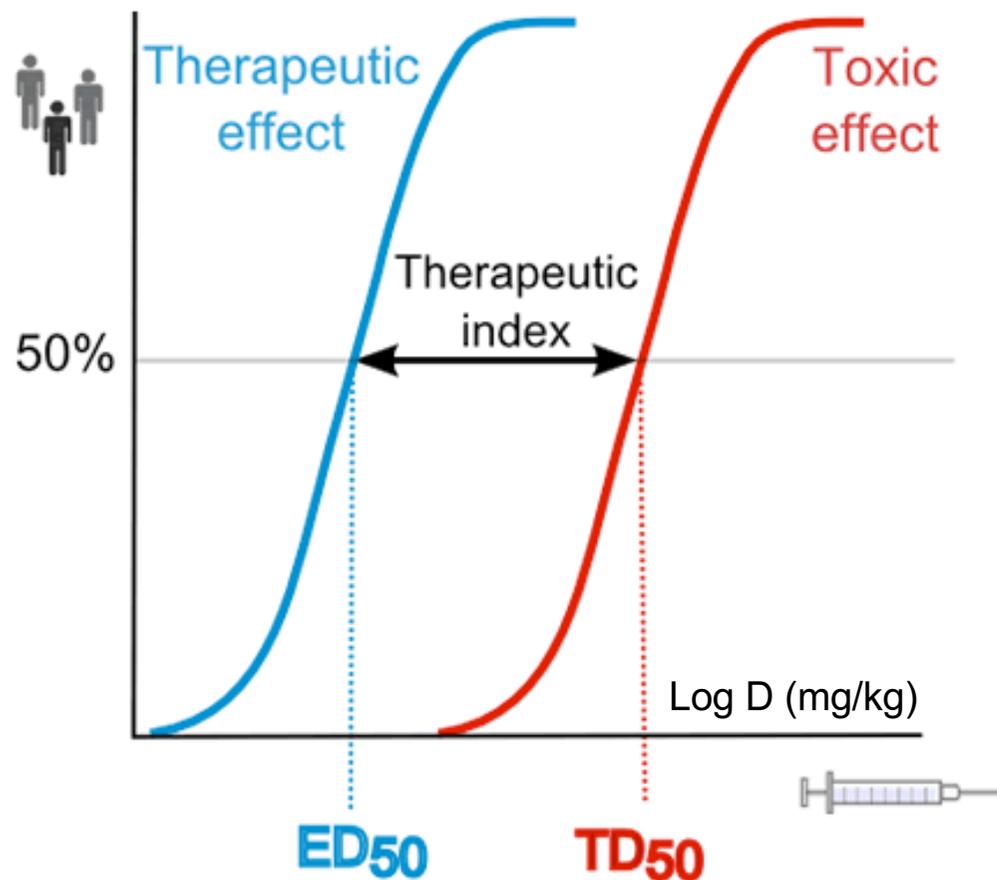
$$TI = LD_{50}/ED_{50}$$

Farmaci "maneggevoli": $TI > 100$

$TI < 10$ Elevata tossicità in caso di sovradosaggio

Tossicità Acuta/Cronica

Relazione Dose/Effetto



$$TI = LD_{50}/ED_{50}$$

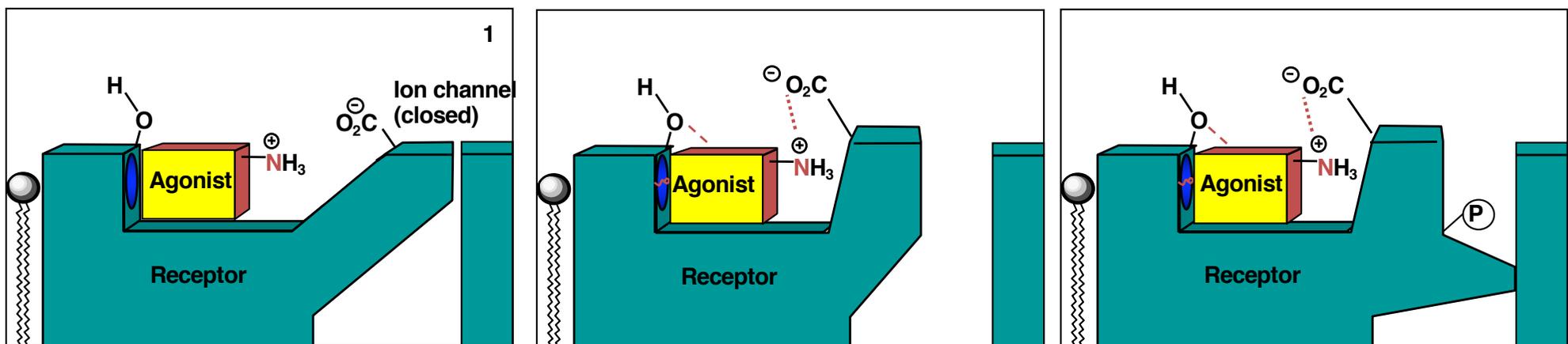
Margine di sicurezza

$$TD_1/ED_{99}$$

Desensibilizzazione e Sensibilizzazione

Desensibilizzazione

- Recettori: desensibilizzati dopo esposizione prolungata all'**agonista**
- Binding prolungato dell'agonista porta a **fosforilazione del recettore**
- **Cambio conformazionale** e conseguente **inattivazione**
- **Defosforilazione** dopo rimozione dell'agonista



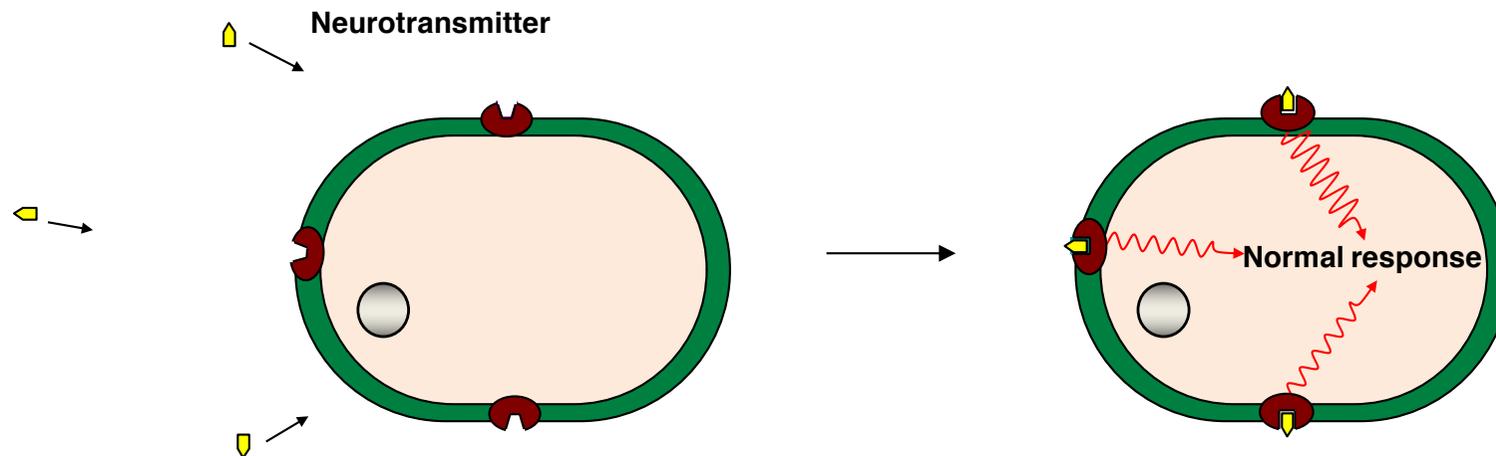
- Induced fit
- Apertura del canale ionico

- Fosforilazione
- Chiusura del canale ionico
- Desensibilizzazione

Desensibilizzazione e Sensibilizzazione

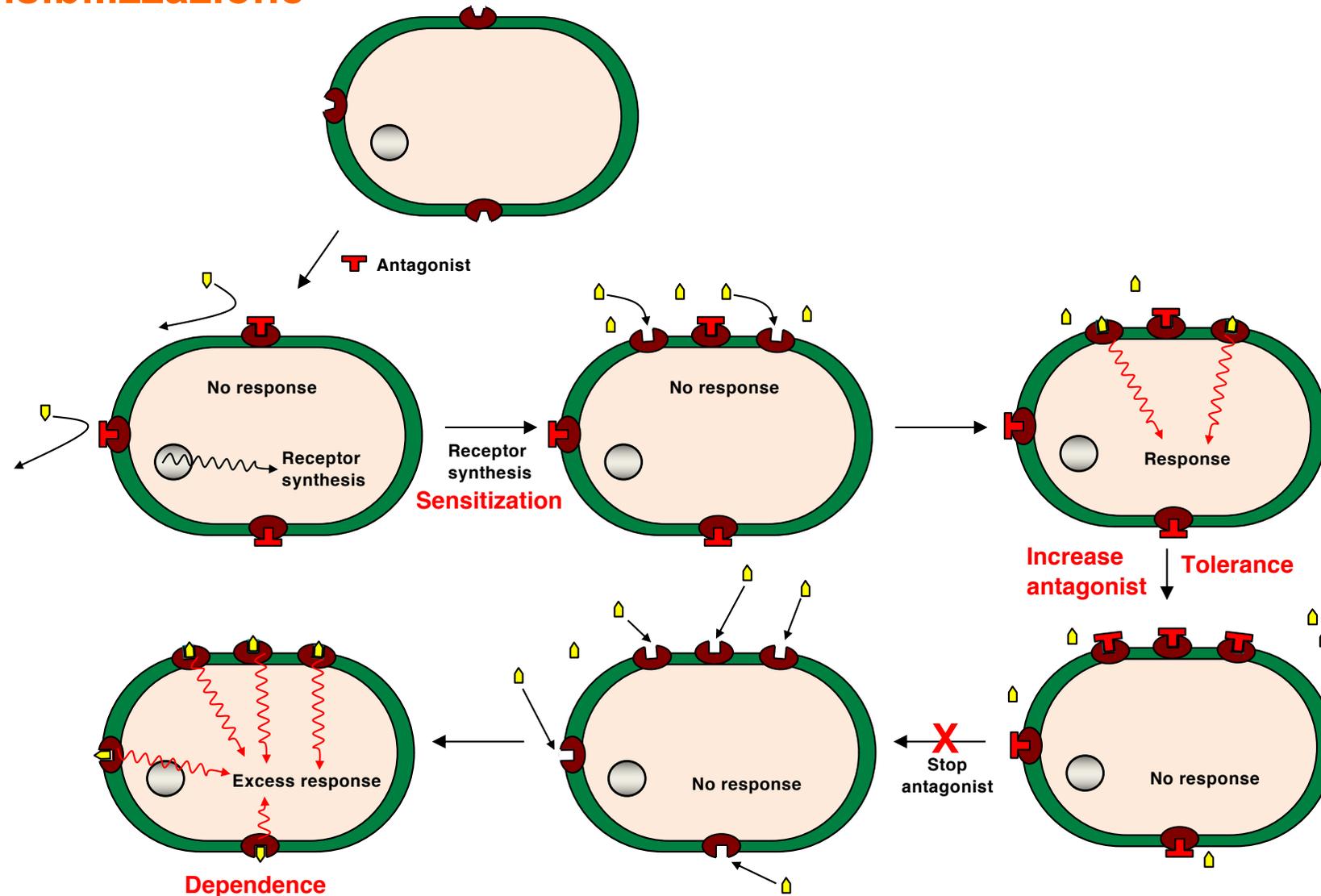
Sensibilizzazione

- A seguito di prolungata esposizione ad **antagonisti**
- Sintesi di nuovi **Recettori** per compensare il blocco di quelli occupati
- **Cellule più sensibili** al messaggero naturale
- Si può avere **tolleranza e dipendenza**
- Necessità di aumentare la dose di antagonista per ottenere lo stesso effetto (tolleranza)
- Cellule iper-sensibili al normale neurotrasmettitore
- Sintomi di astinenza quando non viene più somministrato l'antagonista
- Porta a dipendenza

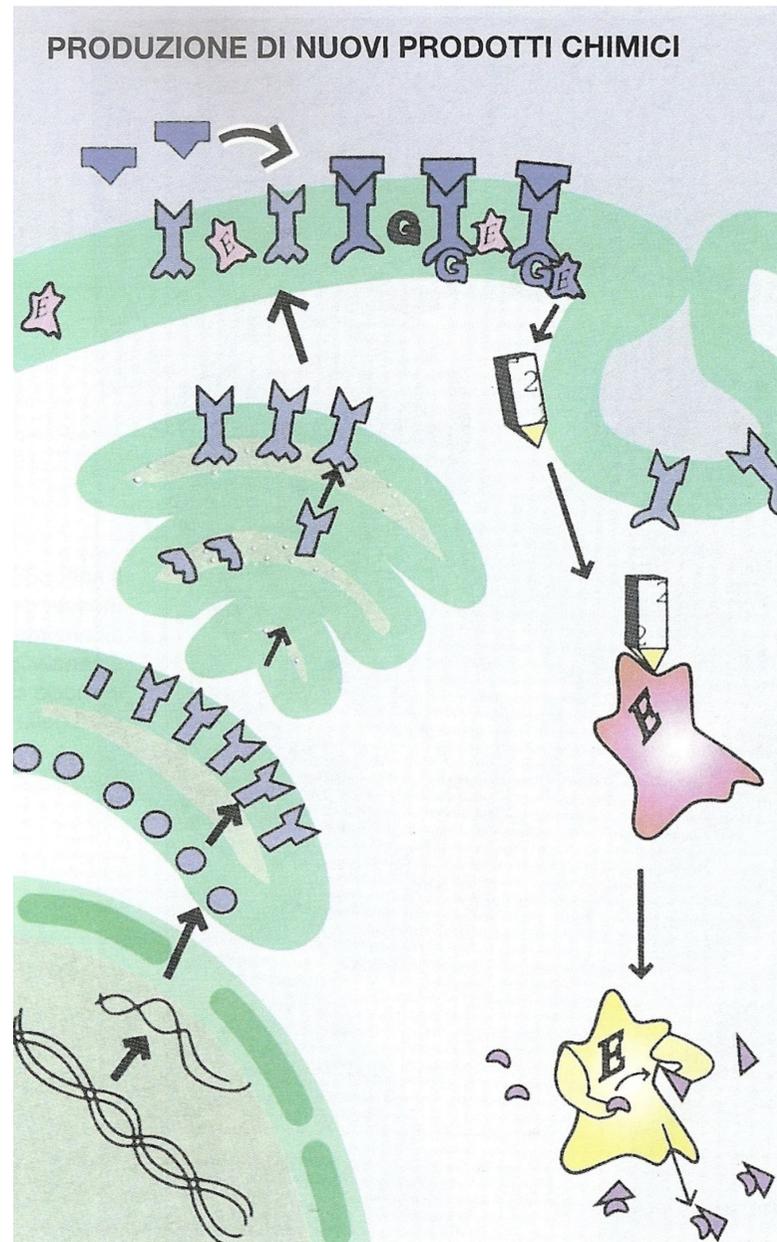


Desensibilizzazione e Sensibilizzazione

Sensibilizzazione



Up-regulation e down-regulation



Up-regulation e down-regulation

- **Degradazione proteolitica del recettore**
 - Diminuzione del numero di recettori totali
- Coinvolgimento delle PKC nel corso dell'endocitosi
- Endosomi e lisosomi



Up-regulation e down-regulation



Tolleranza

Il corpo si adatta alla presenza del farmaco

L'intensità della risposta dell'organismo a un farmaco dipende da due fattori:

- **Concentrazione** del farmaco al sito d'azione
- **Sensibilità** del target al farmaco

La sensibilità della cellula target è governata da fattori genetici e da fenomeni di adattamento dell'organismo.

L'adattamento ha luogo quale **risposta all'esposizione ripetuta** a un particolare farmaco.

Il risultato in genere è **la perdita di sensibilità verso il farmaco.**

Questa diminuzione della risposta è detta tolleranza.

Tolleranza: stato di progressiva diminuzione di risposta a un farmaco che comporta la necessità di somministrare dosi crescenti di farmaco per ottenere l'effetto iniziale ottenuto da una dose minore del farmaco stesso.

Dipendenza

Fisica e Psicologica

Dipendenza fisica: condizione in cui il corpo si è adattato alla presenza di un farmaco, con evidenti sintomi di astinenza quando il suo utilizzo viene interrotto. In casi estremi, l'interruzione repentina della somministrazione può essere letale perché il corpo è diventato così dipendente dal farmaco da interferire con i normali processi fisiologici.

Un individuo fisicamente dipendente da un farmaco necessita dello stesso per farmaco per “funzionare normalmente”.

La dipendenza fisica è spesso associata con **tolleranza**.

I sintomi di astinenza cessano con la ri-somministrazione del farmaco. I **sintomi di astinenza** tendono a essere **l'opposto degli effetti** del farmaco. Se l'effetto del farmaco è sedazione, si avrà probabilmente ipereccitabilità quale sintomo di astinenza.

Farmaci ad azione prolungata tendono a produrre sintomi di astinenza meno intensi perché il corpo ha più tempo per adattarsi alla diminuzione della concentrazione del farmaco.

Dipendenza

Fisica e Psicologica

Dipendenza psicologica

Caratterizzata da uno stato mentale ed emozionale di preoccupazione e desiderio persistente del farmaco

Sintomatologia non fisica

Sintomo di astinenza maggiore: sensazione di necessità del farmaco

Si manifesta solitamente con un'assunzione del farmaco compulsiva, ma frequenza e modalità d'impiego possono essere molto diversi da individuo a individuo.