

Infiammazione & Farmaci anti-infiammatori

"Settimana Enigmistica" n. 4555 - 11/07/2019

Concisa storia della Medicina e della Farmacia:

2000 a. C.: Sei ammalato? **Mangia questa radice.**

1000 d. C.: Sei ammalato? **Questa radice è paganesimo, recita una preghiera.**

1850 d. C.: Sei ammalato? **Quella preghiera è solo superstizione, bevi questa pozione.**

1940 d. C.: Sei ammalato? **Quella pozione è inefficace, ingerisci questa pillola.**

1985 d. C.: Sei ammalato? **Quella pillola non serve a niente, prendi questo antibiotico.**

2019 d. C.: Sei ammalato? **Quell'antibiotico è chimica, mangia questa radice.**



**HAI MAL
DI TESTA?**

Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it

Farmaci Anti-inflammatori Non Steroidei

NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs



FANS

460 AC: Ippocrate utilizza la corteccia e le foglie di salice per alleviare la febbre.

1763: La proprietà antipiretica della corteccia di salice è documentata dal reverendo Edmund Stone.

1829: Leroux cristallizza la salicina dalla corteccia di salice.

1836: Pina isola l'acido salicilico.

1859: Kolbe sintetizza l'acido salicilico in laboratorio.

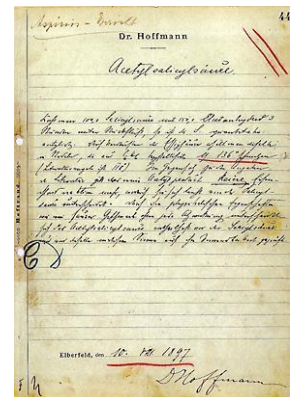
1874: Inizia la produzione industriale dell'acido salicilico.

1899: Felix Hoffmann, chimico della Bayer, sintetizza l'acetilsalicilato per migliorare il profilo di effetti collaterali dell'acido salicilico.

1971: John Vane propone che gli effetti terapeutici e tossici dei FANS siano mediati dall'inibizione della cicloossigenasi (COX), un enzima chiave nella sintesi delle prostaglandine.

1991: Viene scoperta l'esistenza di due isoforme di COX, COX-1 e COX-2.

2002: Viene ipotizzata l'esistenza di COX-3. L'enzima COX-3 umano è stato oggetto di dibattito e ricerca, ma non è stato ampiamente accettato come una variante distinta dell'enzima COX come COX-1 e COX-2.



Metabolismo AA

Fase 1: Liberazione dell'acido arachidonico (AA)

- La fosfolipasi A2 (PLA2) idrolizza l'AA dalla superficie interna della membrana cellulare, liberandolo dalla sua forma esterificata.

Fase 2: Metabolismo tramite cicloossigenasi (COX)

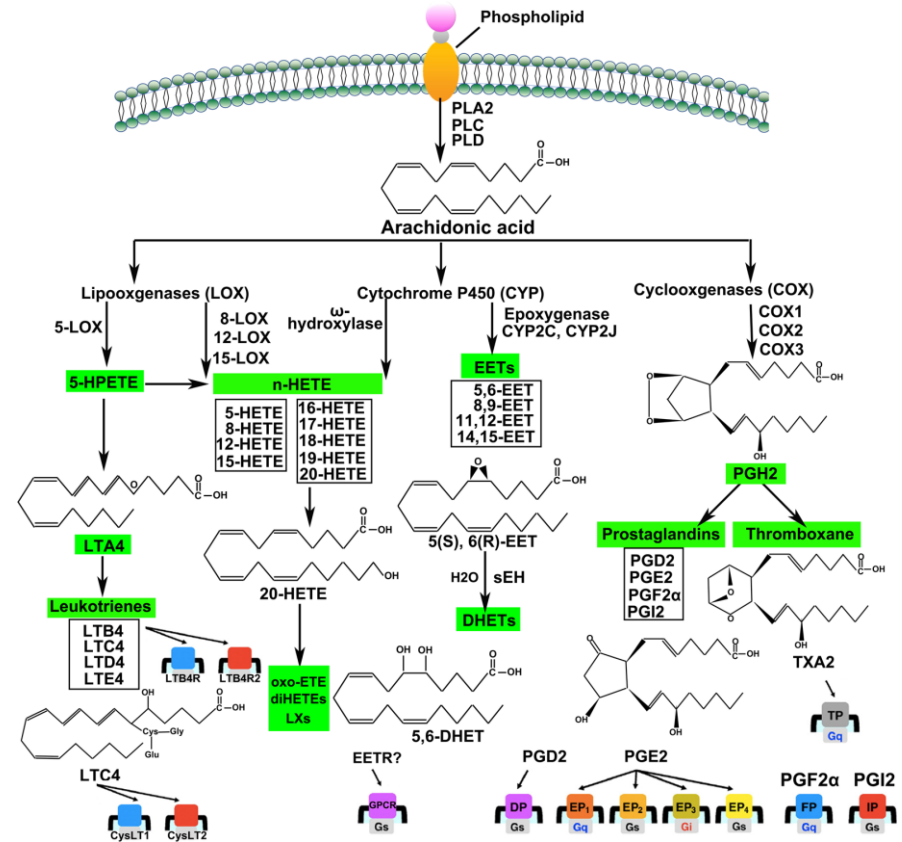
- COX-1 e COX-2 convertono l'AA in prostaglandine (PG) e trombossani (TX), che agiscono come mediatori bioattivi.
- COX-1 è costitutivamente espresso in molti tessuti e svolge un ruolo nella regolazione fisiologica.
- COX-2 è inducibile in risposta a segnali infiammatori e svolge un ruolo importante nella risposta infiammatoria.

Fase 3: Metabolismo tramite ossigenasi lipidica (LOX)

- LOX metabolizzano l'AA in leucotrieni (LT), che sono coinvolte nella risposta infiammatoria e nella regolazione dell'immunità.

Fase 4: Metabolismo tramite citocromo P450 (CYP)

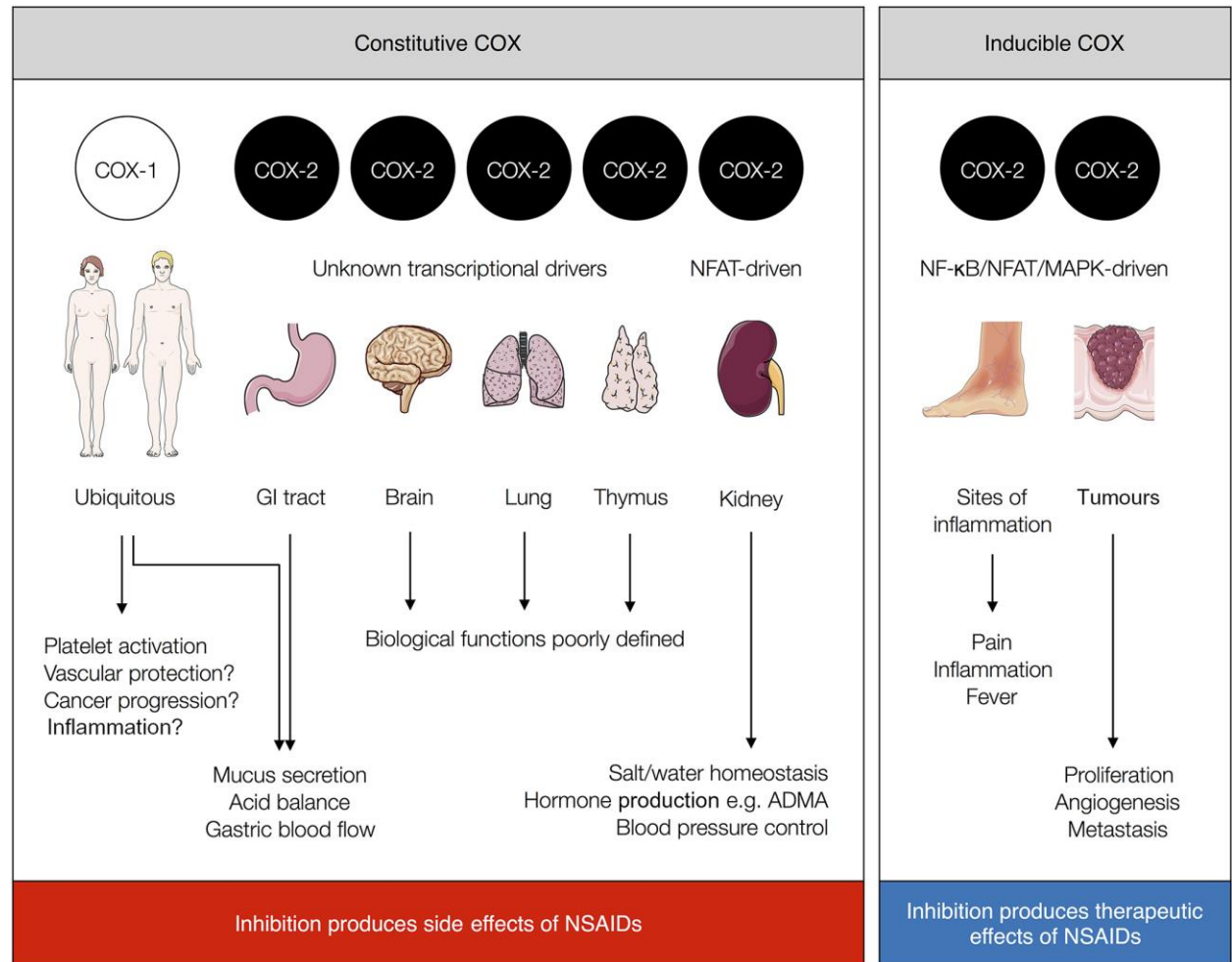
- Gli enzimi del citocromo P450 (CYP) metabolizzano l'AA in una gamma di mediatori bioattivi, tra cui acidi eicosatrienoici epossidici (EET), diidrossieicosatetraenoico acido (diHETE), acidi eicosatetraenoici (ETE) e lipossine (LX).
- Questi mediatori hanno una varietà di effetti biologici, inclusi quelli cardiovascolari, infiammatori e anti-infiammatori.



<https://doi.org/10.1038/s41392-020-00443-w>

COX tra fisiologia & patologia

	COX I	COX II
Espressione	Costitutiva	Inducibile
Funzioni	<input type="checkbox"/> Controllo delle funzioni cellulari <input type="checkbox"/> Piastrine <input type="checkbox"/> Stomaco <input type="checkbox"/> Rene <input type="checkbox"/> Endotelio	<input type="checkbox"/> Processi infiammatori <input type="checkbox"/> Macrofagi <input type="checkbox"/> Leucociti <input type="checkbox"/> Fibroblasti <input type="checkbox"/> Endotelio <input type="checkbox"/> Apoptosi in cellule tumorali
Inibizione	FANS	FANS glucocorticoidi



- ❖ **Cox-1**: espressa costitutivamente in tutti i tessuti.
- ❖ **Cox-1** partecipa all'inizio dell'infiammazione e in particolare, nello stomaco, alla secrezione del muco
- ❖ **Cox-2 - forma inducibile**: viene espressa in risposta a vari stimoli Prostaglandine, LPS, TNF-a
- ❖ **Cox-2 - forma costitutiva**: cervello, macula densa dei reni, testicolo, pareti vasali

Meccanismi di azione dei FANS

1. Legame del FANS alla COX:

- I FANS legano il sito attivo della COX attraverso un legame con un residuo di arginina (Arg 120).
- Questo legame impedisce all'acido arachidonico di accedere al sito attivo, bloccando la sua conversione in prostaglandine.

2. Inibizione competitiva – reversibile del sito attivo:

- L'inibizione del sito attivo della COX da parte dei FANS è reversibile.
- Il farmaco si dissocia dal sito attivo dopo un certo tempo, consentendo all'enzima di riprendere la sua attività.

3. Enzima bifunzionale:

- La COX è un enzima bifunzionale con due siti attivi:
 - Primo sito attivo converte l'acido arachidonico in PGG₂.
 - Secondo sito attivo converte il PGG₂ in PGH₂.
- I FANS inibiscono solo il primo sito attivo, bloccando la formazione di PGG₂.
- La formazione di PGH₂ può avvenire attraverso altri enzimi, come la perossidasi.

4. Selettività dei FANS:

- I FANS possono essere selettivi per uno dei due siti attivi della COX:
 - I FANS selettivi per COX-1 inibiscono solo il primo sito attivo (arginina 120, Arg 120).
 - I FANS selettivi per COX-2 inibiscono solo il secondo sito attivo (isoleucina 523, Ile 523).

Meccanismi di azione dei FANS

- **Eccezione:** aspirina lega Serina 530 con un legame irreversibile.
- Effetto dura anche dopo eliminazione del farmaco, finchè non sintetizzato nuovo enzima.
- FANS possono essere suddivisi sulla base della loro selettività alla COX

COX selettiva

COX-1

COX-1 + COX-2

COX-2

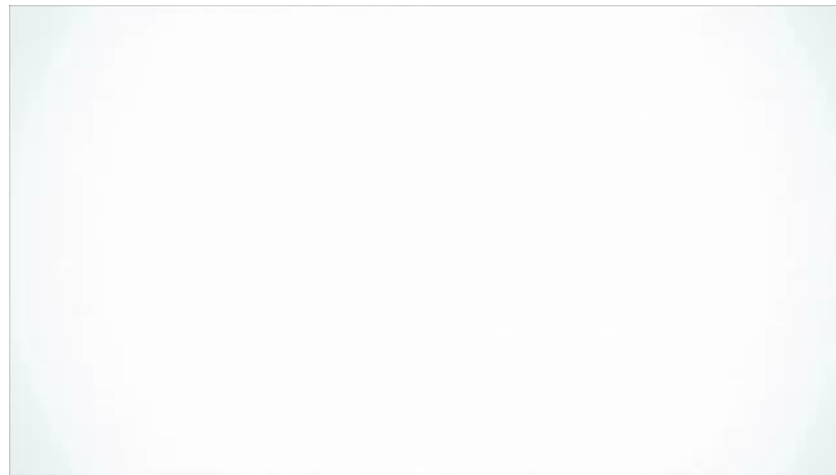
Farmaco

Aspirina, piroxicam, ibuprofene

Diclofenac, naprossene, paracetamolo

Nimesulide, celecoxib, etoricoxib

<https://youtu.be/VY7xPVZc5Xs>



AZIONI FARMACOLOGICHE dei FANS I

- **Effetti infiammatori**

modificazione della risposta infiammatoria

- **Effetti analgesici**

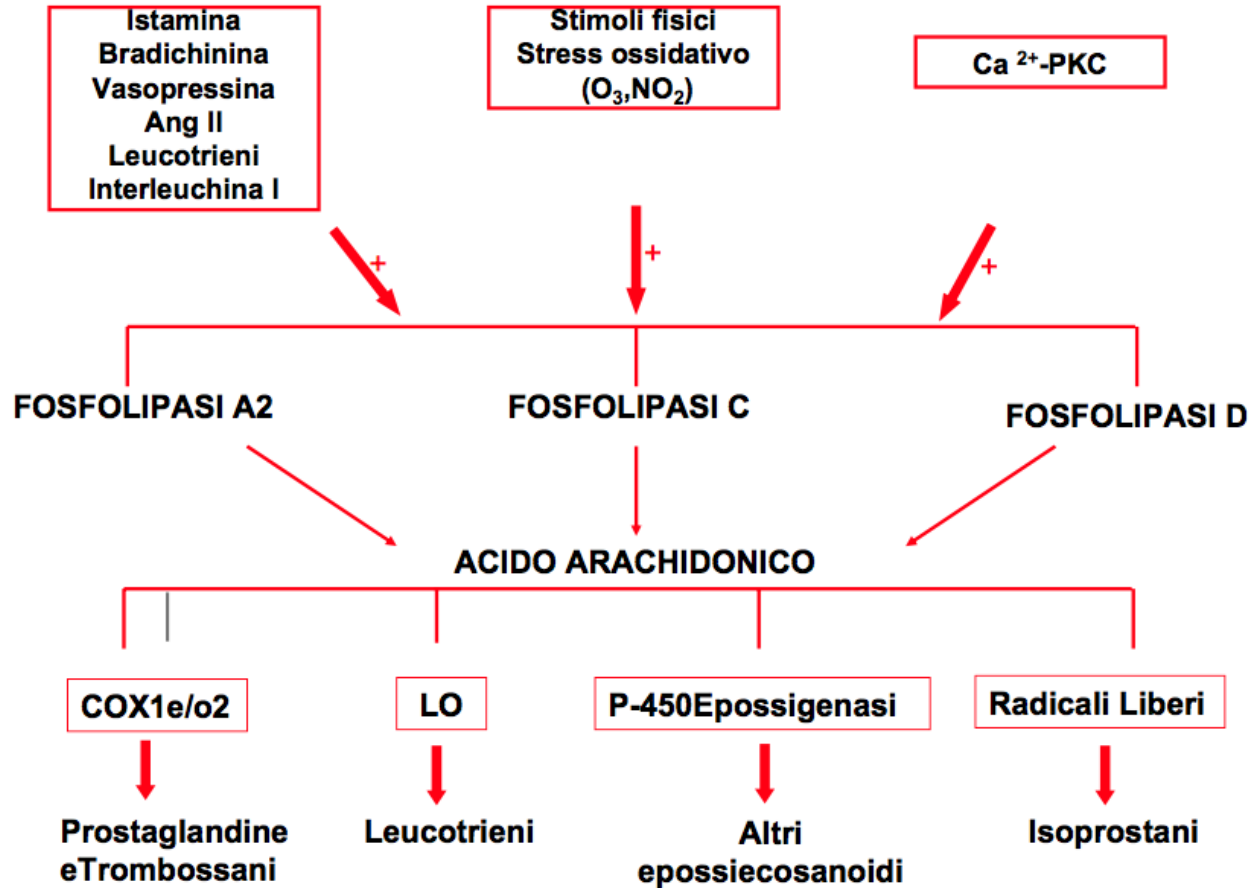
riduzione di certe forme di dolore

- **Effetti antipiretici**

abbassamento della temperatura corporea

Effetto anti-infiammatorio

- Attraverso inibizione COX => inibita sintesi di prostaglandine, prostaciline e trombossani ==> diminuzione della vasodilatazione, edema e dolore



Effetto analgesico

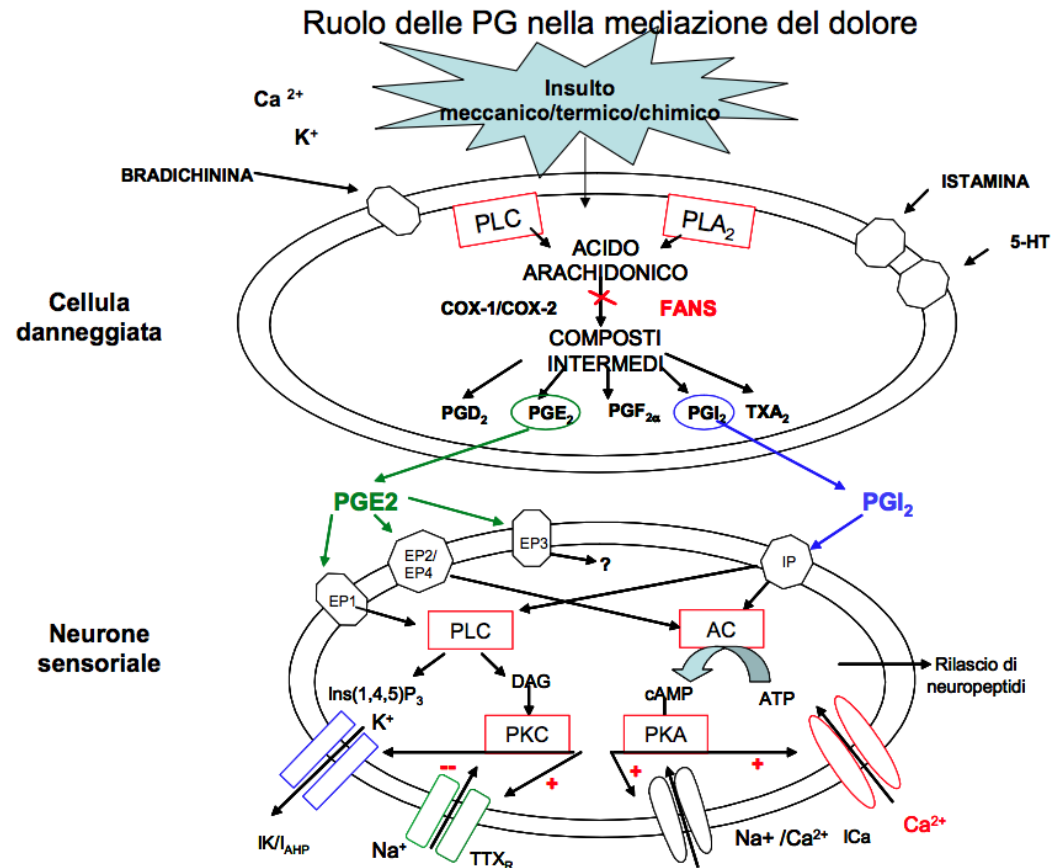
SENSIBILIZZAZIONE NOCICETTORI
A STIMOLI MECCANICI E CHIMICI
(ISTAMINA, BRADICHININA, SOSTANZA P)

DOLORE



PGE₂

- Prostaglandine (PGE₂ e PGI₂) sensibilizzano i nocicettori a stimoli meccanici e chimici o a mediatori infiammatori (bradichinina).
- FANS attivi nel dolore di bassa e media intensità. In particolare, in condizioni in cui l'infiammazione ha causato la sensibilizzazione dei nocicettori a stimoli meccanici e chimici normalmente subliminali.
- Dolore viscerale (con eccezione del dolore mestruale) **NON** viene in genere alleviato.



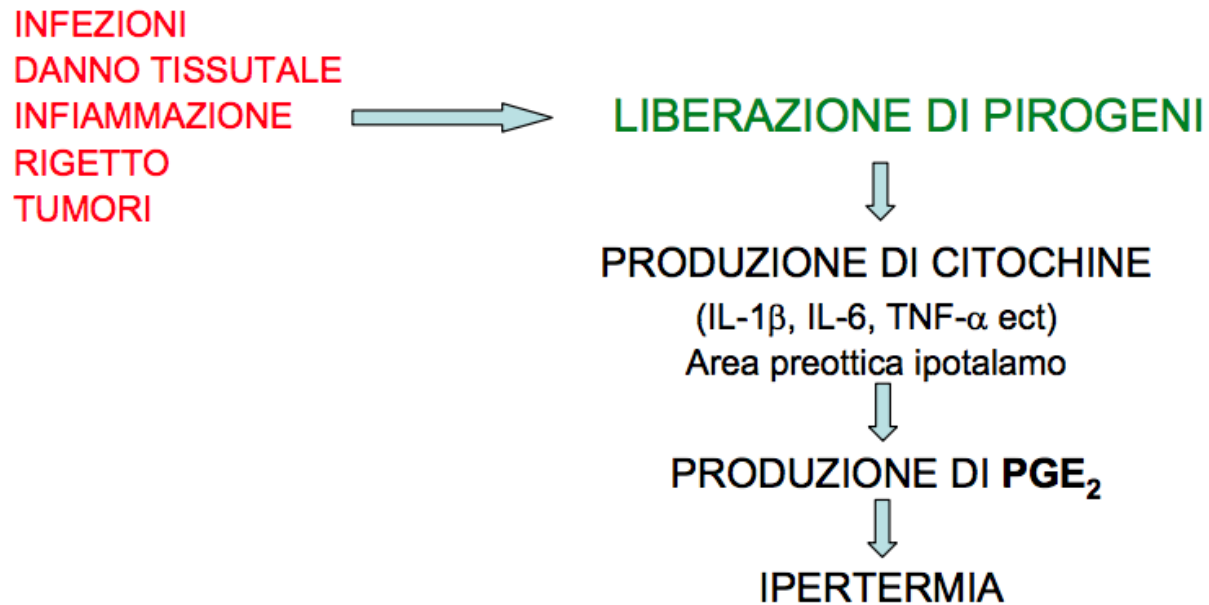
Effetto anti-piretico

INFIAMMAZIONE => citochine IL-1 β , IL-6, INF- α , INF- β , TNF- α .

Citochine => sintesi di PGE₂ negli organi circumventricolari e nell'area preottica ipotalamica.

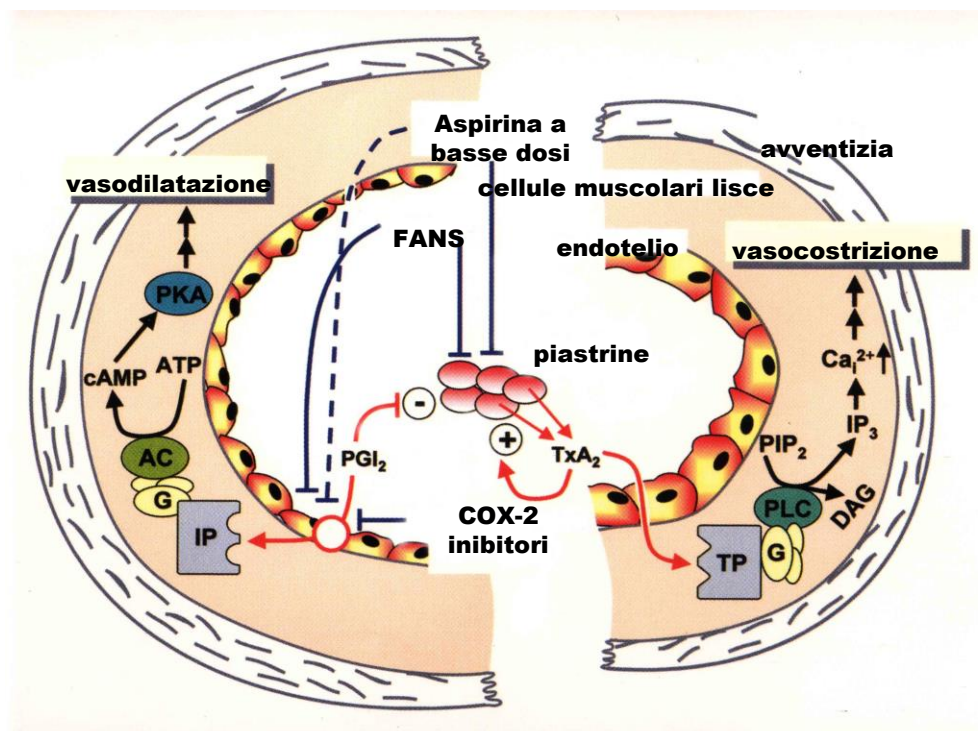
PGE₂, mediante l'aumento di cAMP, stimola ipotalamo a elevare la temperatura corporea.

FANS inibiscono la risposta ipotalamica inibendo la sintesi di prostaglandine



Effetto anti-aggregazione piastrinica

- ❖ Piastrine esprimono principalmente **COX-1**, che è coinvolta nella produzione di **trombossano A2**, potente agente aggregante piastrinico.
- ❖ I FANS tradizionali, inibendo la COX-1, interferiscono con la produzione di trombossano A2, il che porta a un allungamento del tempo di sanguinamento.
- ❖ Coxib, essendo selettivi per COX-2, non interferiscono significativamente con la funzione piastrinica, poiché COX-2 è meno coinvolta nella produzione di trombossano A2 rispetto a COX-1.
- ❖ Azione antiaggregante dell'aspirina è particolarmente nota e caratteristica perché agisce in modo irreversibile inibendo la COX-1 e di conseguenza la produzione di trombossano A2, rendendo le piastrine meno inclini a formare coaguli.



AZIONI FARMACOLOGICHE

- **INDOMETACINA, & PIROXICAM** **fortemente antiinfiammatori**
- **NAPROXENE, NABUMETONE & IBUPROFENE** **moderatamente antiinfiammatori**
- **PARACETAMOLO** **no antiinfiammatorio**
- **ASPIRINA** **ha altre attività farmacologiche**

	Antinfiammat.	Antidolorif.	Antifebbreile	Eff. collaterali
Aspirina	**	**	**	***
Celecoxib	**	**		****
Diclofenac	**	***		**
Ibuprofene	***	***		**
Indometacina	****	**		****
Ketoprofene	***	***	*	****
Naprossene	***	***	*	***
Nimesulide	***	****	**	****
Paracetamolo	*	***	****	**
Piroxicam	***	***		****

Variabilità della risposta alle terapie con FANS

- ❖ Esistono diverse varianti alleliche del **CYP2C9**: le più comuni sono **CYP2C9*2** (430C>T => R144C) e **CYP2C9*3** (1075A>C => I359L) con una frequenza allelica nella popolazione Caucasica rispettivamente del 8-18% e del 4-10%.
- ❖ Asiatici e negli Afro-Americanani: la frequenza di questi alleli è ridotta (0.5-4%).

<https://www.cpnapoli.com/diagnostica-molecolare-avanzata-il-cyp2c9/>

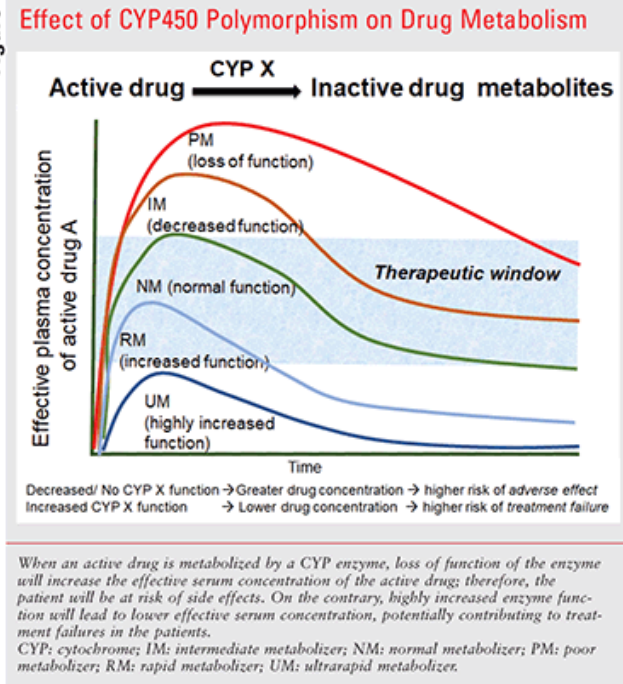
Correlazioni genotipo CYP2C9-fenotipo (frequenza Caucasicci):

- Genotipo *1/*1 (70%) => **metabolizzatori estesi (EM)**.
- Genotipo *1/*2 (16%) e *1/*3 (10%) => **metabolizzatori intermedi (IM)**.
- Genotipo *2/*2 (1%), *2/*3 (1%), *3/*3 (0.3%) => **metabolizzatori lenti (PM)**

Dose "ottimale" di FANS in funzione del genotipo CYP2C9:

Genotipo CYP2C9 1/1:	100%	della dose standard
Genotipo CYP2C9 1/2:	50-75%	della dose standard
Genotipo CYP2C9 2/2:	25-50%	della dose standard

Figure 1



<https://www.uspharmacist.com/article/cyp2c9-polymorphism-and-use-of-oral-nonsteroidal-antiinflammatory-drugs>

Farmacogenetica & FANS

- Esiste una variabilità individuale nelle risposte ai FANS

- Con eccezione dell'acido acetilsalicilico (aspirina), tutti i FANS sono metabolizzati in ampia misura dal CYP2C9.
- CYP2C9 rappresenta ~17% di tutti gli isoenzimi del sistema del CYP450.
- Per il CYP2C9 è stata dimostrata l'esistenza di polimorfismo genetico.

Substrati, inibitori, ed induttori del CYP2C9		
SUBSTRATI	INIBITORI	INDUTTORI
Fans: diclofenac, naproxene, piroxicam, ibuprofene, celecoxib Antidiabetici orali: glipizide, tolbutamide, glibenclamide Sartanici: irbesartan, losartan Anticoagulante orale: warfarina	Fluconazolo Ketoconazolo Metronidazolo Itraconazolo Ritanovir	Rifampicina

mod da: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

<https://drug-interactions.medicine.iu.edu/Home.aspx>

- Due varianti alleliche CYP2C9 comuni rilevanti per il metabolismo della Warfarina:
 - *2 SNP ex 3 CGT>TGT Arg144Cys
 - *3 SNP ex 7 ATT>CTT Ile359Leu
- Rispetto all'allele wild type *1 (WT), metabolizzano più lentamente i farmaci.
- Gli individui con l'allele CYP2C9*3 metabolizzano alcuni FANS più lentamente di individui che non presentano tale allele.
- Omozigoti (CYP2C9*3/CYP2C9*3): riduzione risulta maggiore rispetto agli individui eterozigoti. Queste osservazioni potrebbero suggerire che tali individui necessitino di una dose inferiore di FANS per ottenere un effetto terapeutico.
- Rischio emorragia in pazienti con emorragia digestiva da FANS (diclofenac, ibuprofene, naprossene, piroxicam o celecoxib):

Pz *1/*3 vs *1/*1	13x
Pz *1/*2 vs *1/*1	4x

Dose ottimale di **acenocumarolo** in funzione del genotipo CYP2C9

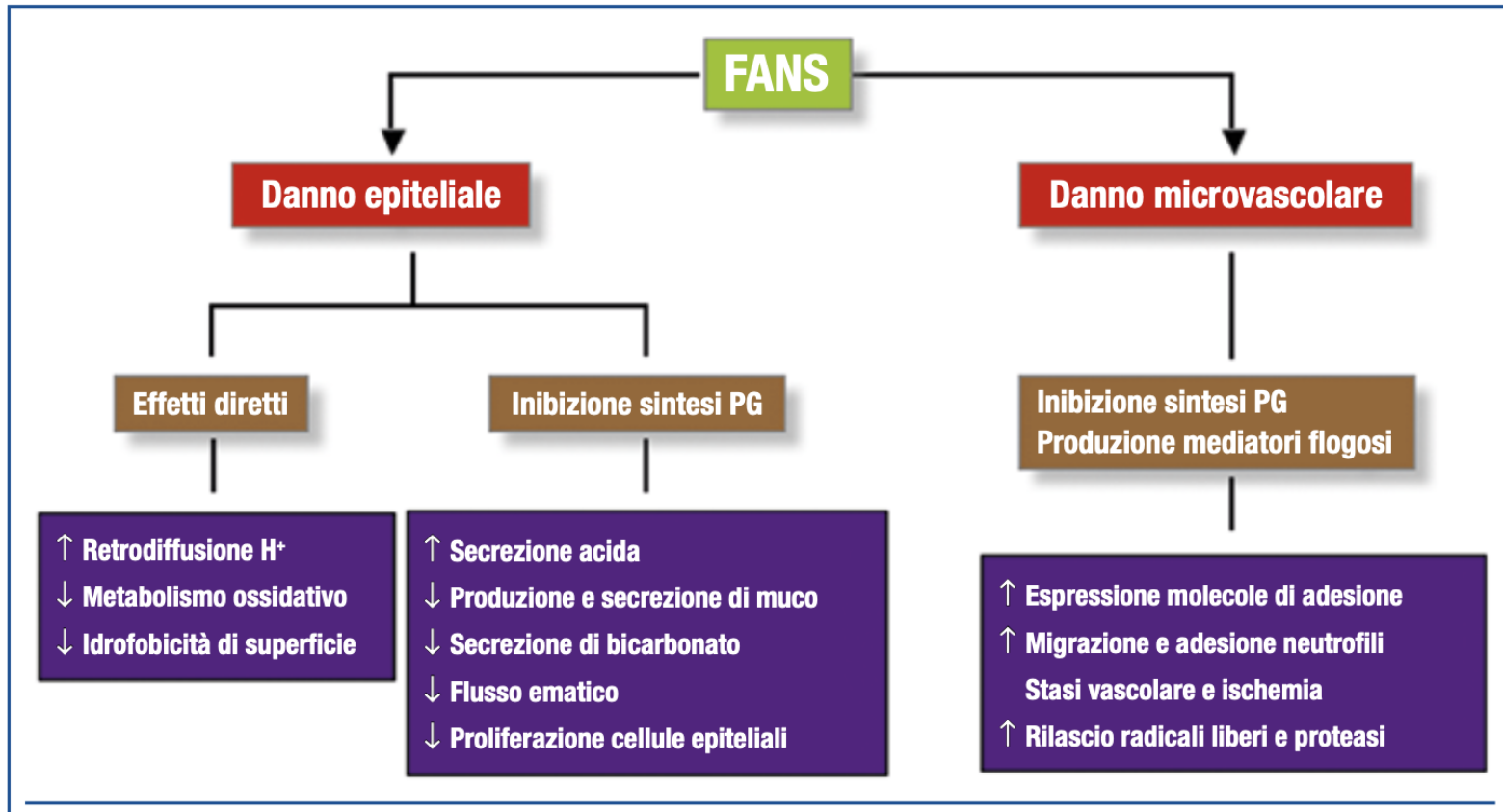
Genotipo	Dose mediana (mg/sett.)	%
CYP2C9*1/*1	15.8	100
CYP2C9*1/*2	13.5	85
CYP2C9*1/*3	10.5	66
CYP2C9*2/*2	13	82
CYP2C9*2/*3	11.6	73

1. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA 2002;287: 1690-8.
2. Lindh JD, Lundgren S, Holm L et al. Several-fold increase in risk of overanticoagulation by CYP2C9 mutations. Clin Pharmacol Ther 2005; 78: 540-50.

FANS: effetti collaterali

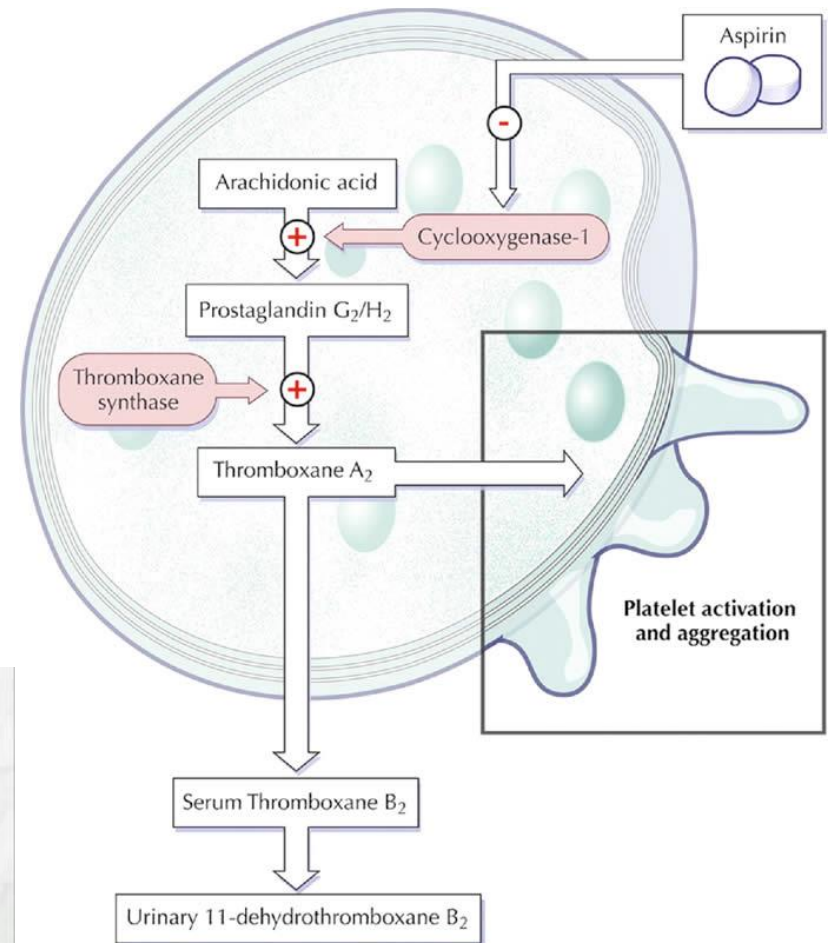
SISTEMA	MANIFESTAZIONI
GI (effetti collaterali diminuiti con farmaci selettivi per COX-2)	Dolore addominale Nausea Anoressia Erosioni gastriche/ulcere Anemia Emorragia GI Perforazione Diarrea
Renali	Ritenzione idro-salina Edema, peggioramento della funzione renale in pazienti renali/cardiaci e cirrotici Diminuita efficacia dei medicinali antiipertensivi Diminuita efficacia dei medicinali diuretici Diminuita escrezione di urati (soprattutto con aspirina) Iperkaliemia
SNC	Mal di testa Vertigini Sonnolenza Confusione Depressione Abbassamento della soglia convulsiva Iperventilazione (salicilati) Picco
Piastrine (effetti collaterali diminuiti con farmaci selettivi per COX-2)	Inibizione dell'attivazione piastrinica Propensione ai lividi Aumentato rischio di emorragia
Utero	Prolungamento della gestazione Inibizione del travaglio
Ipersensibilità	Rinite vasomotoria Edema angioneurotico Asma Orticaria Eruzioni Ipotensione Shock
Vascolare	Chiusura del dotto arterioso

Effetti collaterali dei FANS



Effetti dell'aspirina

- **Aspirina è un COX-inibitore irreversibile:**
acetila una serina del sito attivo
Serina 530 COX-1
Serina 516 COX-2
- **Aspirina blocca la COX piastrinica entro 1 ora dalla somministrazione orale.** Inibizione dura per intera vita della cellula, perché essa non rinnova l'enzima (parecchi giorni dopo una sola dose di aspirina)



<https://youtu.be/fUz3hd1yHRY>

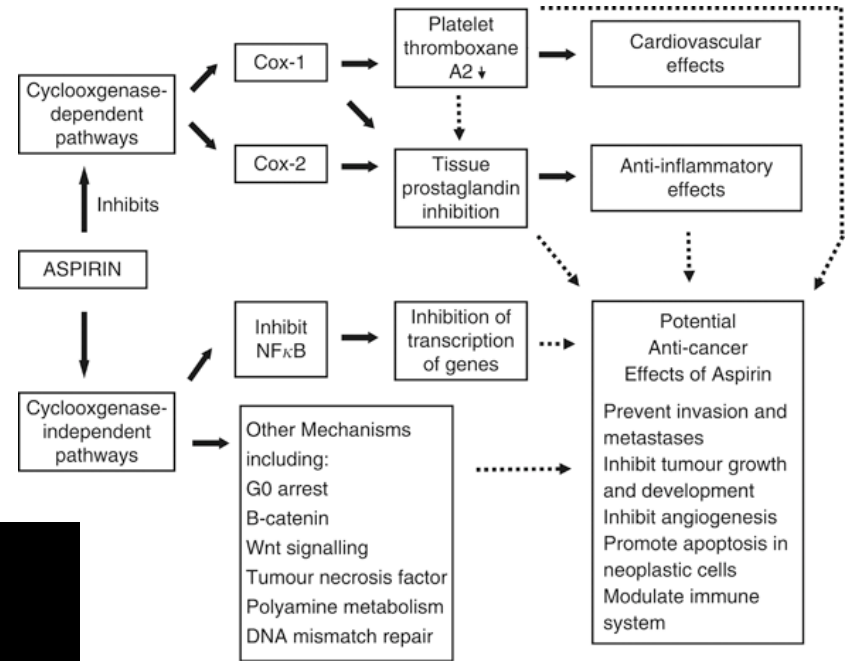
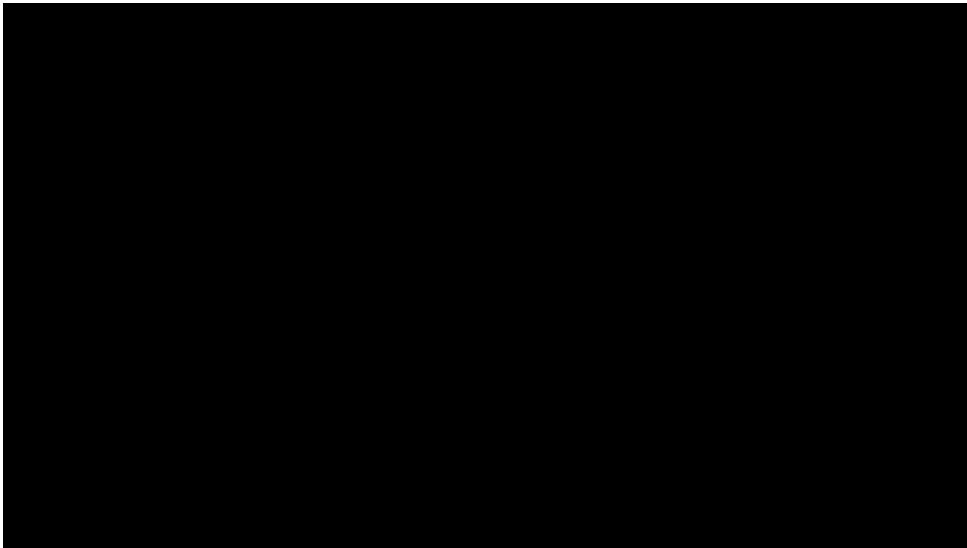
MECHANISM OF
ACTION OF
ASPIRIN



CREATED USING
BoToon

Effetti antitumorali dell'Aspirina

<https://youtu.be/WbEA6qvAUy4>

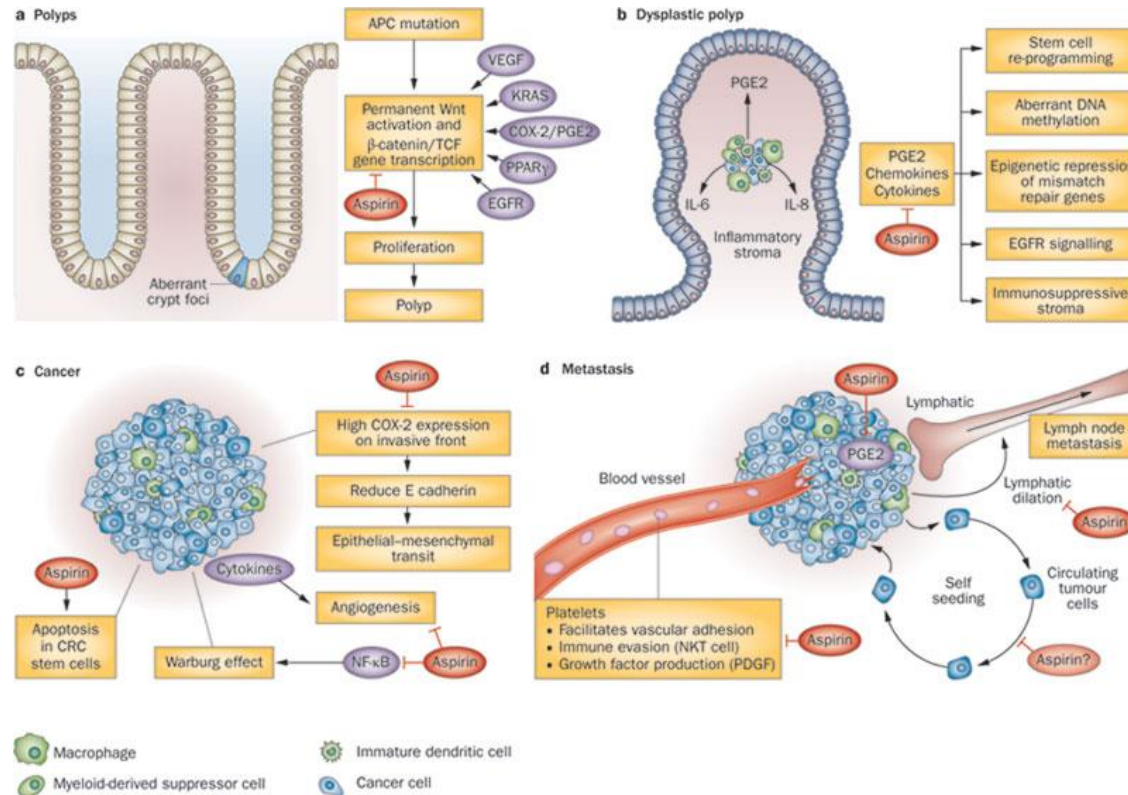


https://youtu.be/l-6_wbOPfww



FANS & Tumori

- ❖ **Inflammatione cronica è fattore di rischio per il cancro del colon retto.**
- ❖ FANS riducono l'infiammazione inibendo la sintesi delle prostaglandine e sembrerebbero interferire con vie importanti per la carcinogenesi (proliferazione, apoptosi e angiogenesi).
- ❖ **Uso di FANS di qualsiasi tipo per più di 4 giorni alla settimana per più di 4 anni =>> rischio più basso del 42% di sviluppare cancro del colon-retto.**
- ❖ Presenza di polimorfismi del CYP2C9 o quelli dei geni della famiglia dell' UGT1A6 potrebbe influenzare effetto dei FANS e modificare il rischio di carcinoma coloretale.



Azioni terapeutiche dell'Aspirina (Tumori e Malattie neurodegenerative)

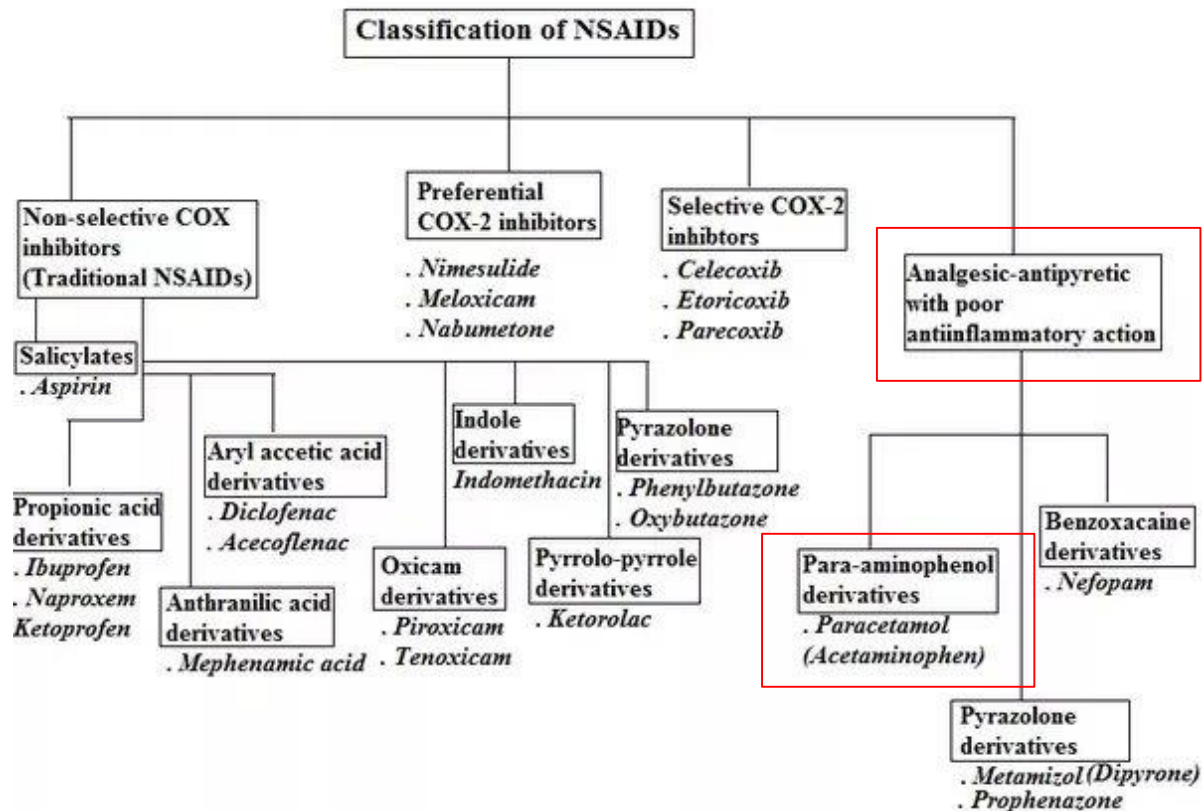
<https://youtu.be/2VsrAZdmsog>

Paracetamolo antipiretico ma non anti-infiammatorio

❖ Debole inibitore di COX-1, COX-2

❖ Paracetamolo può inibire COX solo in assenza di perossido: scarsa attività antinfiammatoria (nelle sedi di flogosi, ci sono alte concentrazioni di perossidi prodotte dai leucociti).

❖ Paracetamolo: farmaco di prima scelta nei pazienti con dolore ma che non necessitano di effetto antinfiammatorio.



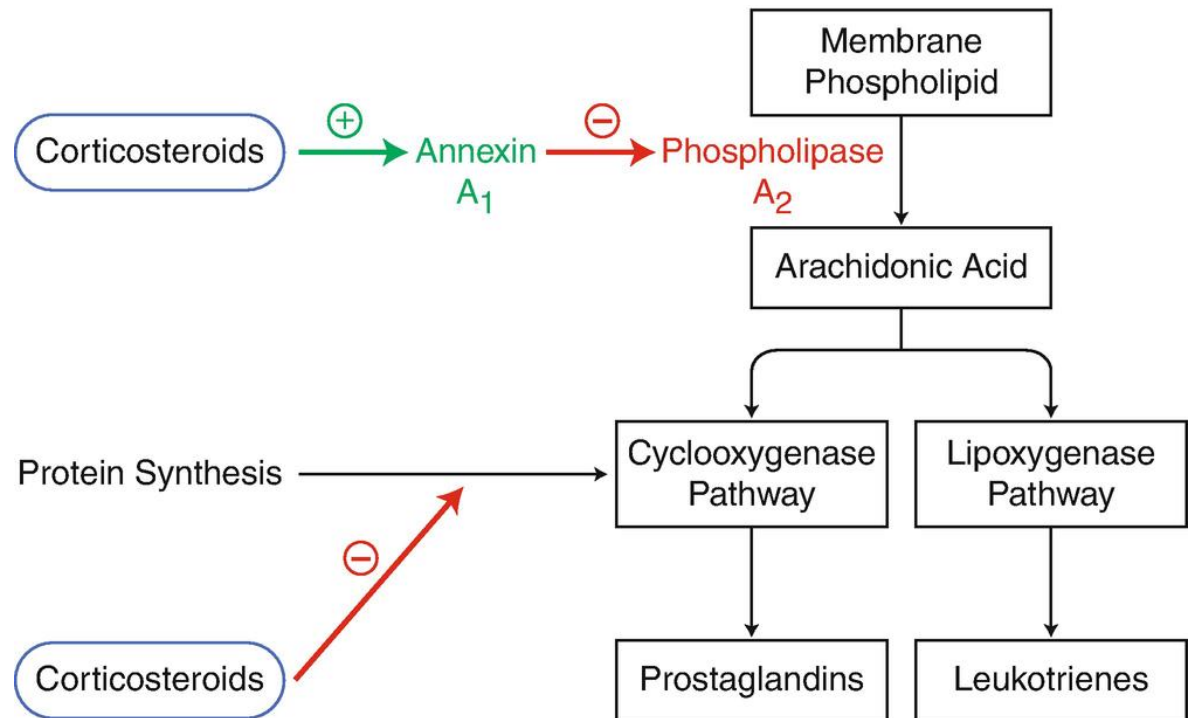
FANS in video

<https://youtu.be/g0liGpha3c>



FARMACI CORTISONICI

SAIDs – steroidal anti-inflammatory drugs



CORTICOSTEROIDI

- Derivati steroidei del metabolismo del colesterolo
- Prodotti dalla corteccia surrenale

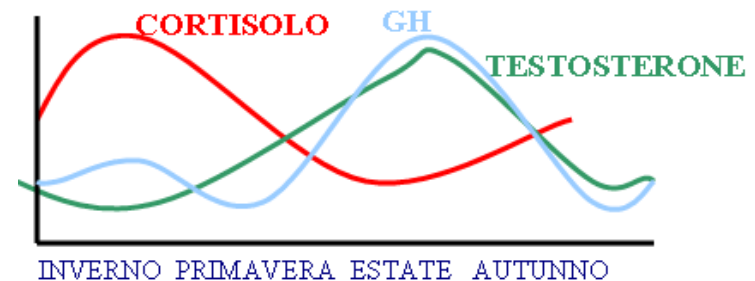
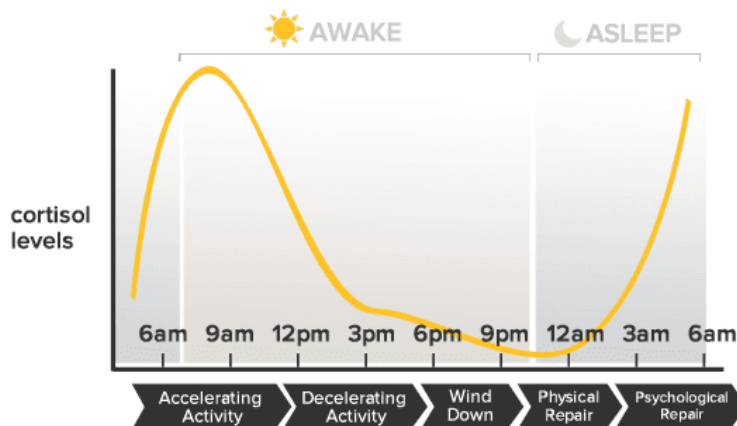
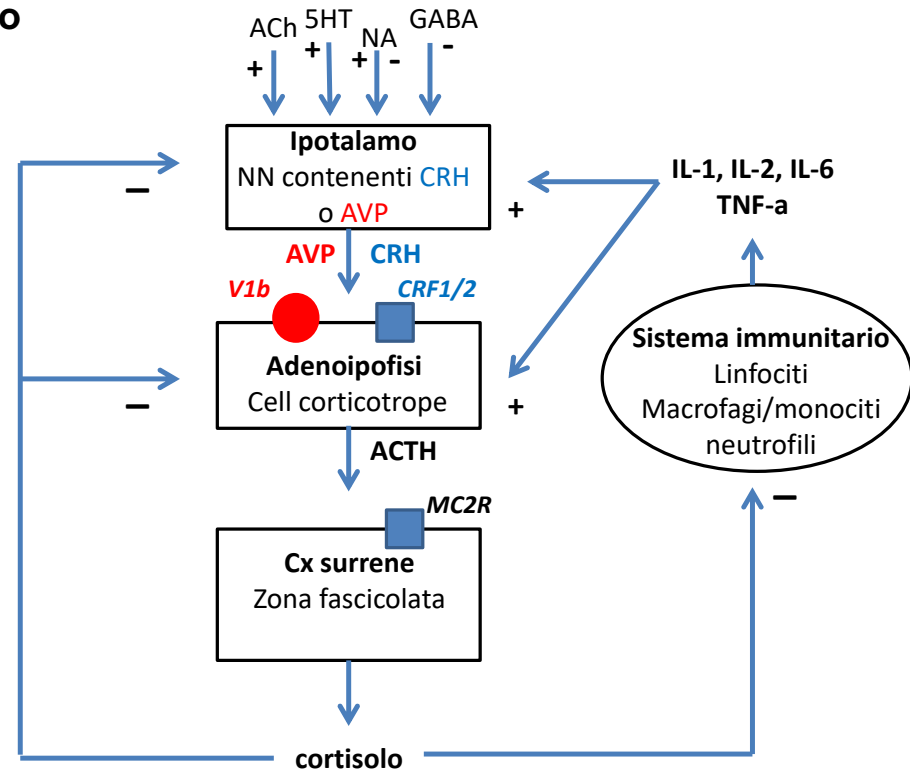
- **Steroidi surrenalici stimolano metabolismo:**

- ❖ **Glucidico (gluconeogenesi)**

- ❖ **Lipidico (lipolisi)**

- ❖ **Proteico (catabolismo)**

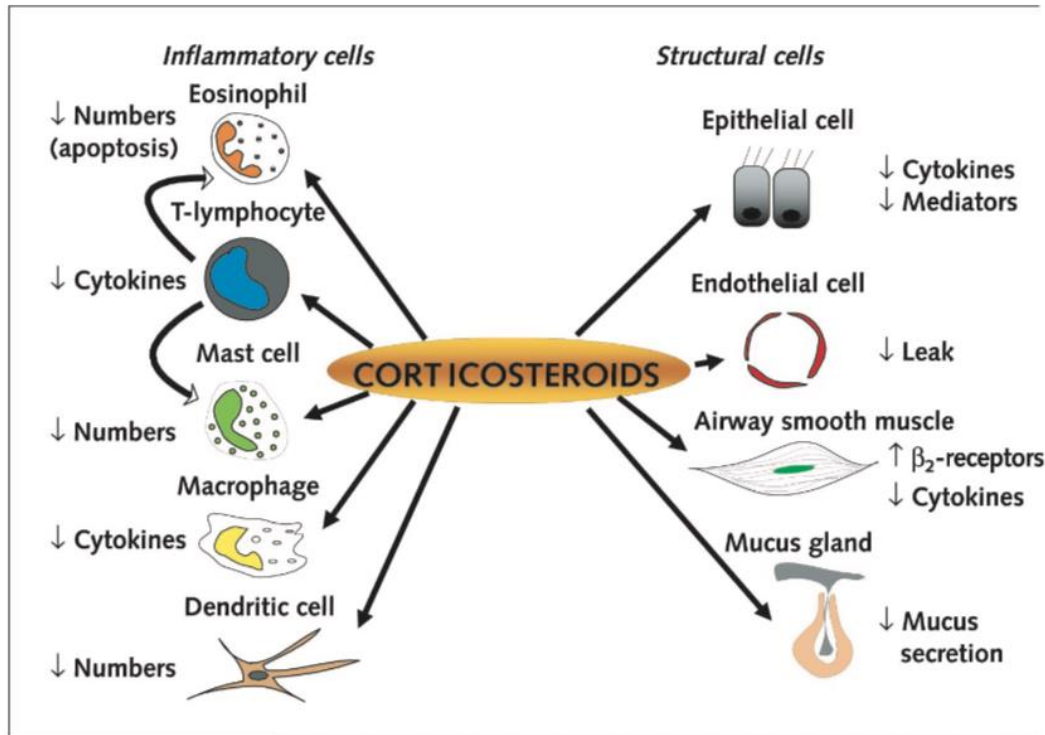
- ❖ **Mantenimento bilancio idro-salino, mantenimento omeostasi sistemi CV, immunitario, rene, scheletrico, endocrino e nervoso.**



CORTISONICI: ATTIVITA'

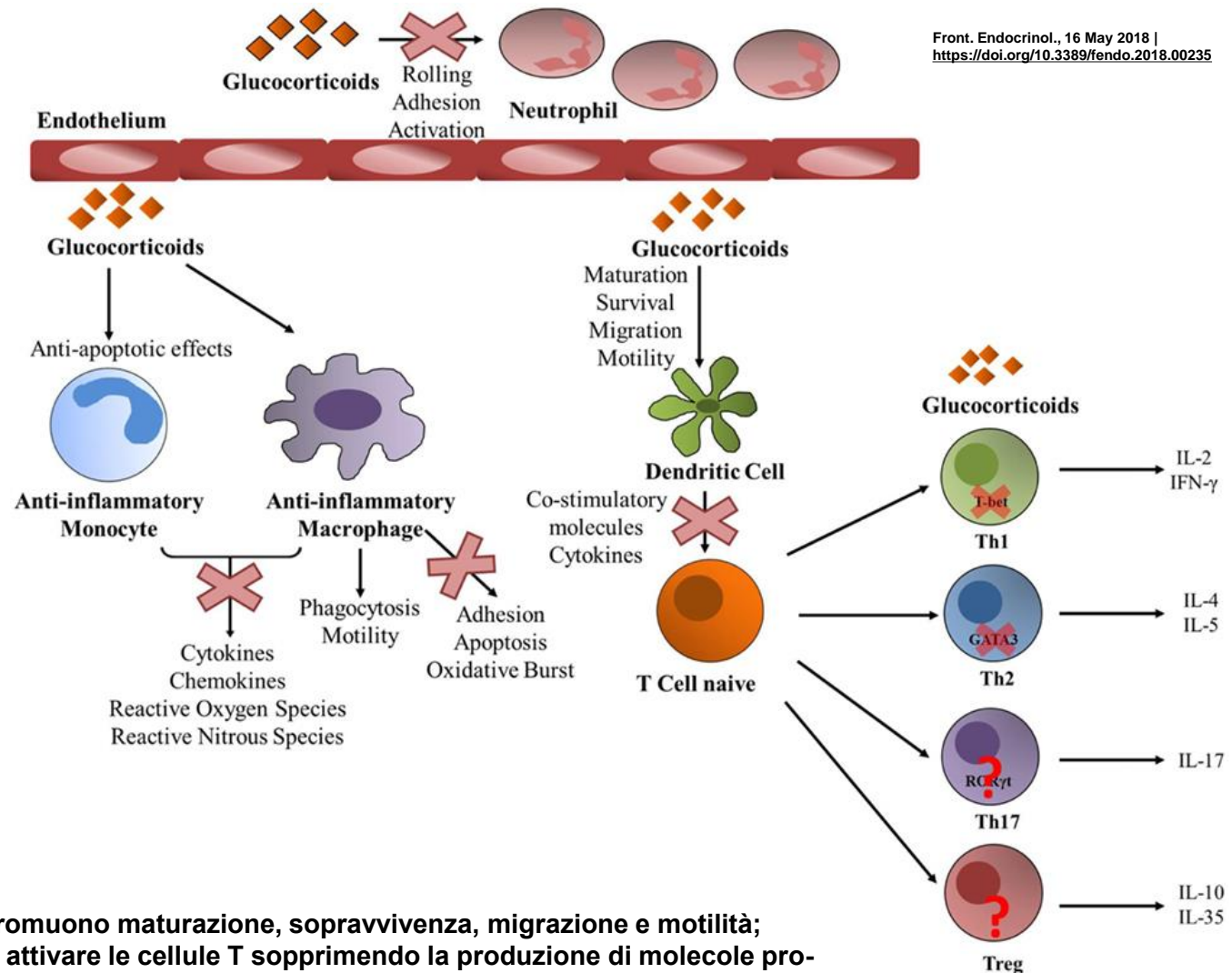
- Cortisonici sono farmaci di sintesi analoghi ai corticosteroidi surrenalici

- ✓ **Attività antinfiammatoria**
- ✓ **Attività immunosoppressiva**



CORTISONICI: ATTIVITÀ

Front. Endocrinol., 16 May 2018 |
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00235>



- **Neutrofili:** GC => inibizione rotolamento, adesione e l'attivazione.

- **Monociti:** GC impediscono ai monociti di entrare in apoptosi e inibiscono la liberazione di mediatori pro-infiammatori.

- **Macrofagi:** GC => promuovono fagocitosi e la motilità, mentre inibiscono l'adesione, l'apoptosi e il burst ossidativo.

- **Cellule dendritiche (DC):** GC promuovono maturazione, sopravvivenza, migrazione e motilità;
 - GC inibiscono capacità DC di attivare le cellule T sopprimendo la produzione di molecole pro-infiammatorie.

- **Linfociti Th1:** Sopprimono produzione di molecole pro-infiammatorie (IL-2 e IFNγ).

- **Linfociti Th2:** Sopprimono attività di GATA3, inibendo l'espressione di IL4 e IL5.

Recettori dei Glucocorticoidi

- **Espressione del Recettore dei Glucocorticoidi (GCR)** è regolata in maniera specifica per ogni tipo di cellula.
- **Controllo trascrizionale da:** **GCR attivato**
- **Controllo post-trascrizionale da:** **sbilanciamento GCR α e GCR β**
- **Controllo post-traduzionale da:** **Fosforilazione => Riduzione Emivita**

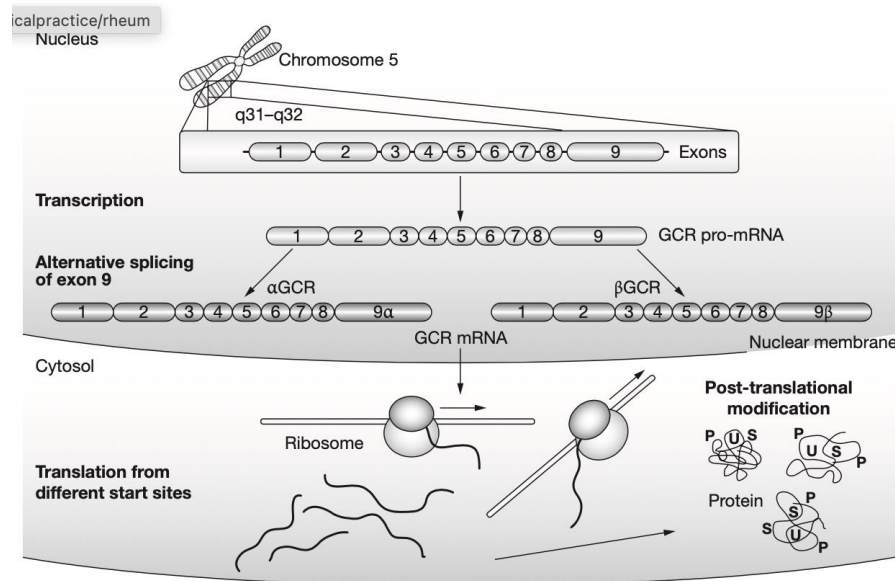


Figure 1 One gene encodes different receptor variants. The GCR gene contains nine exons and is located on chromosome 5 q31–q32. Two different GCR isoforms are produced by alternative splicing of exon 9. Other receptor variants are caused by different lengths of the N-terminus depending on the starting point of translation, and post-translational modifications, such as phosphorylation or sumoylation, that affect levels of transcriptional activity. Abbreviations: GCR, glucocorticoid receptor; P, phosphorylation; S, sumoylation; U, ubiquitination.

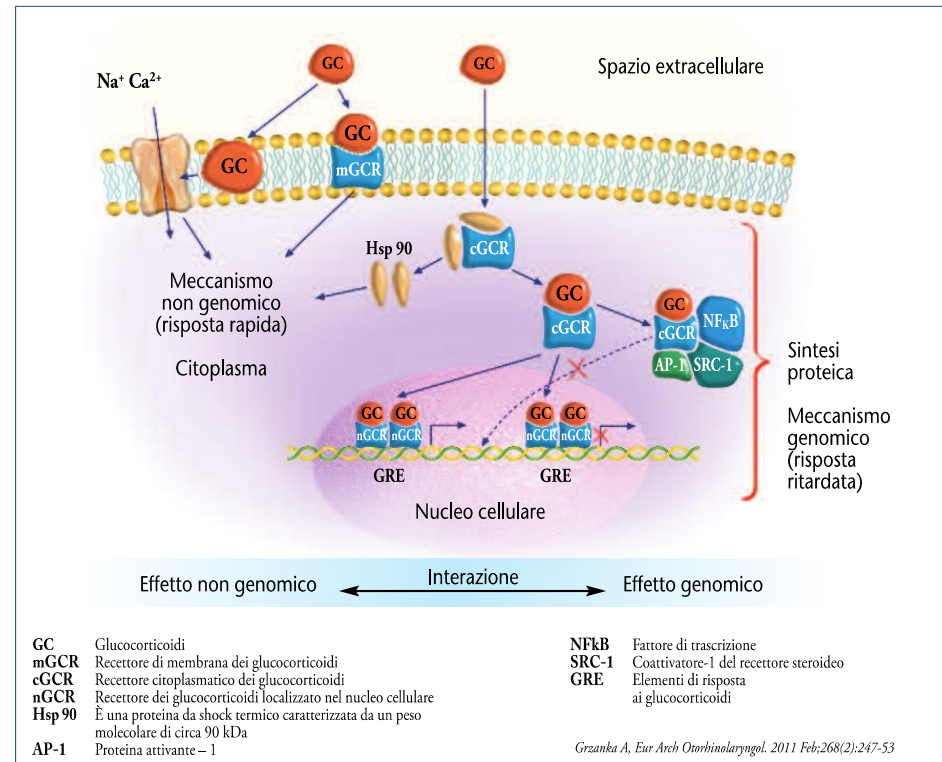
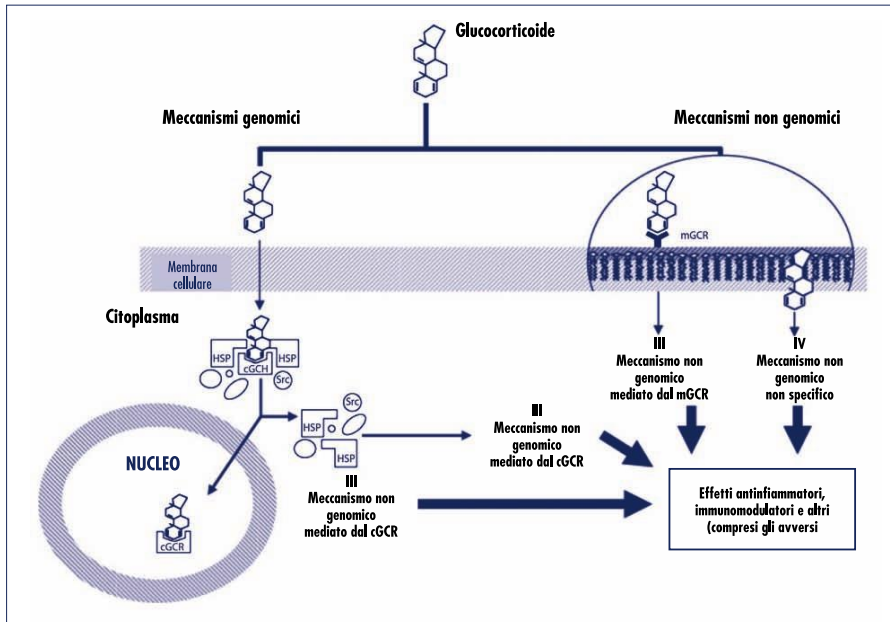
Cortisonici: effetti

• Genomici

- ✓ **Transrepressione** (Molecole di Adesione, Citochine, COX2, PLA2)
- ✓ **Transattivazione** (Annessina-1, β 2-recettori, IL-R11- IL1ra, I κ B α)
- ✓ **Sistema NF-kB**

• Non Genomici

- ✓ **Attività fosfolipidi di membrana**
- ✓ **Attivazione mGCR**
- ✓ **Attivazione cGCR**



Cortisonici: effetti genomici

- **Effetto genomico:**

- **Diretto**
- ✓ **Transrepressione** (Molecole di Adesione, Citochine, COX2, PLA2)
- ✓ **Transattivazione** (Lipocortina-1, β 2- recettori, IL2R, IL1Ra, I κ B α)
- **Indiretto**
- ✓ **NF- κ B**

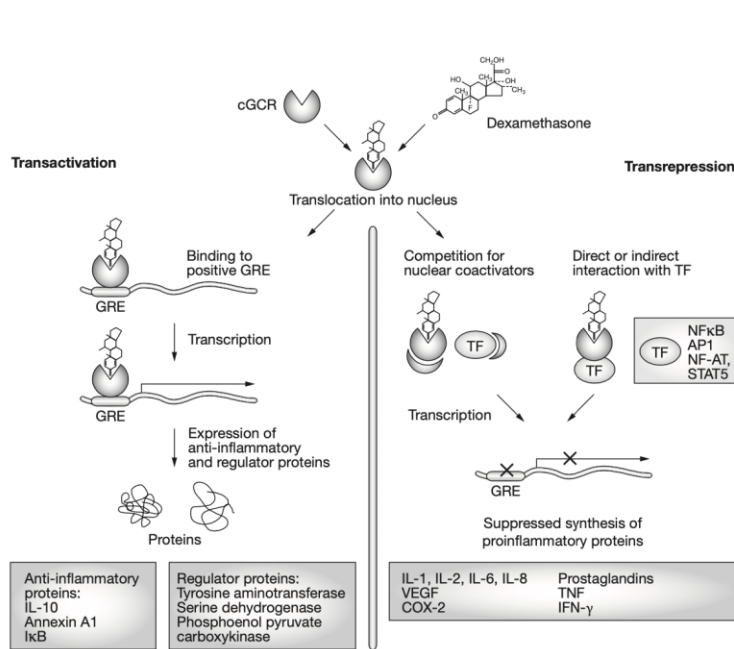


Figure 2 Genomic effects of glucocorticoids include transactivation and transrepression. Binding of the glucocorticoid-cGCR complex to GREs leads to expression of anti-inflammatory and regulatory proteins such as IL-10 or I κ B (transactivation). A suppressed synthesis of proinflammatory proteins (transrepression) is caused by competition for nuclear coactivators, or direct or indirect interaction with transcription factors. Abbreviations: AP1, activator protein 1; cGCR, cytosolic glucocorticoid receptor; COX-2, cyclooxygenase 2; GRE, glucocorticoid response element; I κ B, inhibitor of NF κ B; IFN- γ , interferon γ ; IL, interleukin; NF-AT, nuclear factor of activated T cells; NF κ B, nuclear factor κ B; STAT5, signal transducer and activator of transcription 5; TF, transcription factor; TNF, tumor necrosis factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

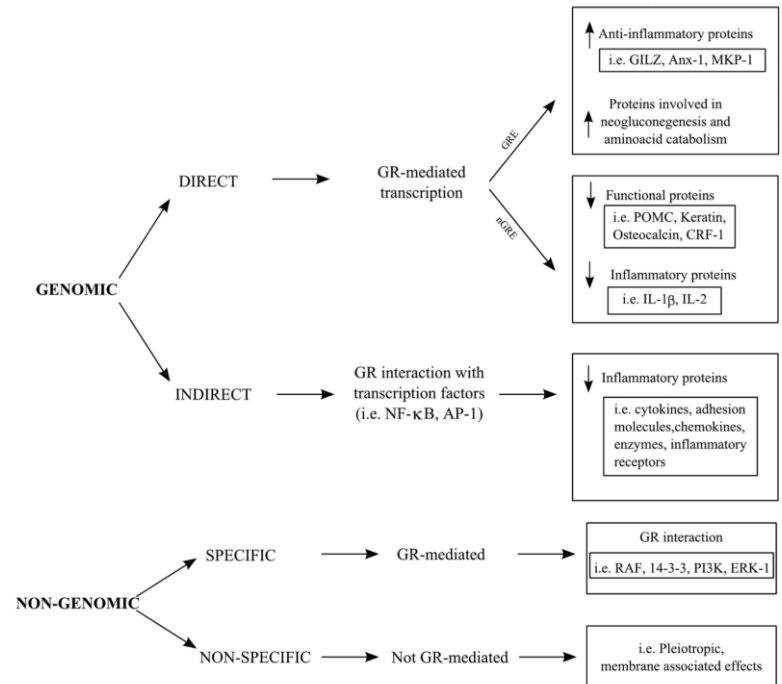
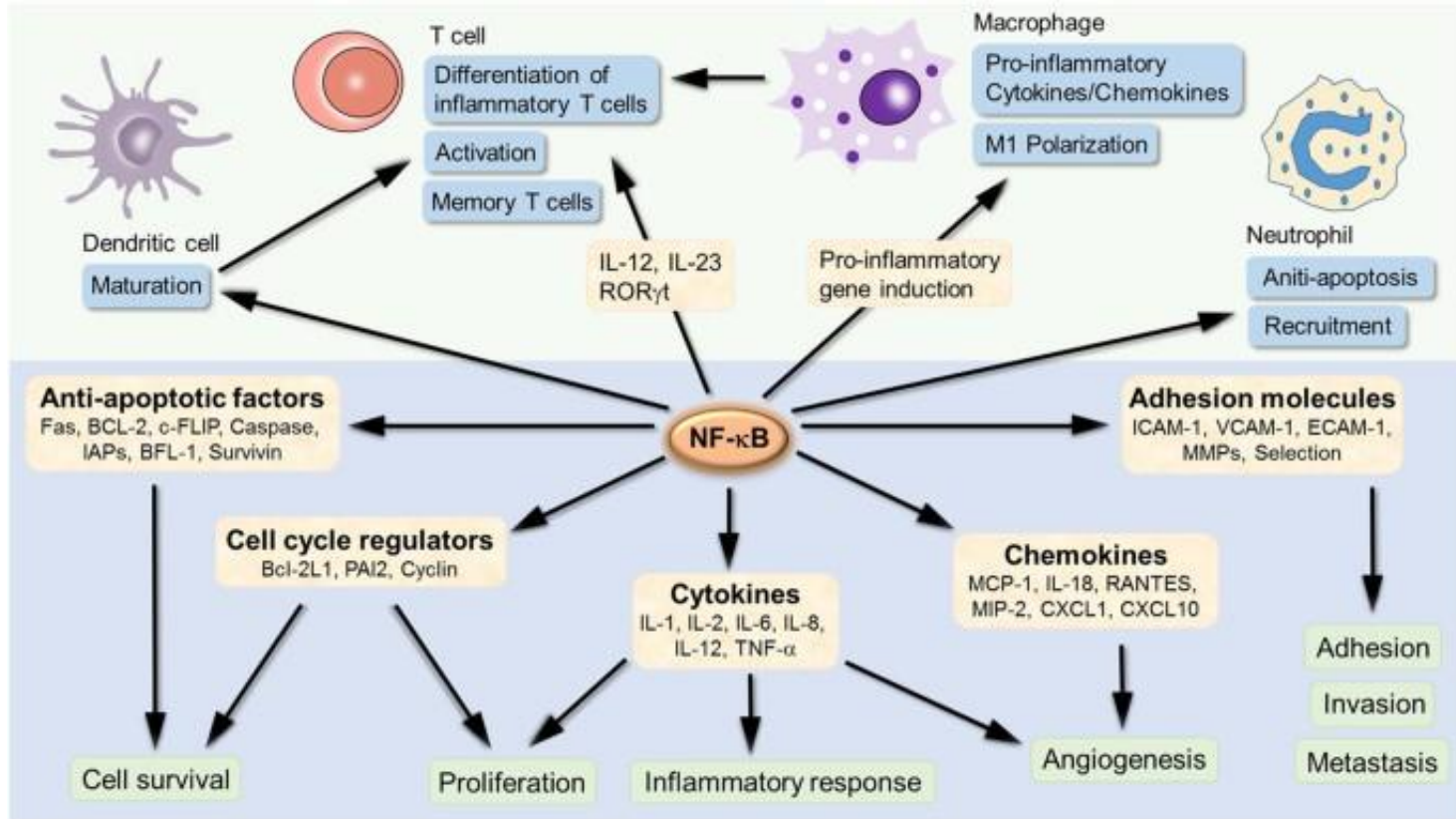


Figure 2. Genomic and nongenomic glucocorticoid molecular mechanisms. GC effects are mediated by transcription-dependent (genomic) and transcription-independent (nongenomic) mechanisms. The genomic direct mechanisms involve the interaction of GR with either GRE or negative GRE (nGRE), whereas the genomic indirect mechanisms are mediated by GR interaction and inhibition of proinflammatory transcription factors. The nongenomic GC effects may involve specific GR action or nonspecific GC interactions with cell membrane. CRF-1, corticotropin-releasing factor type 1; POMC, proopiomelanocortin.

doi: 10.1096/fj.12-216382

NF- κ B & Infiammazione

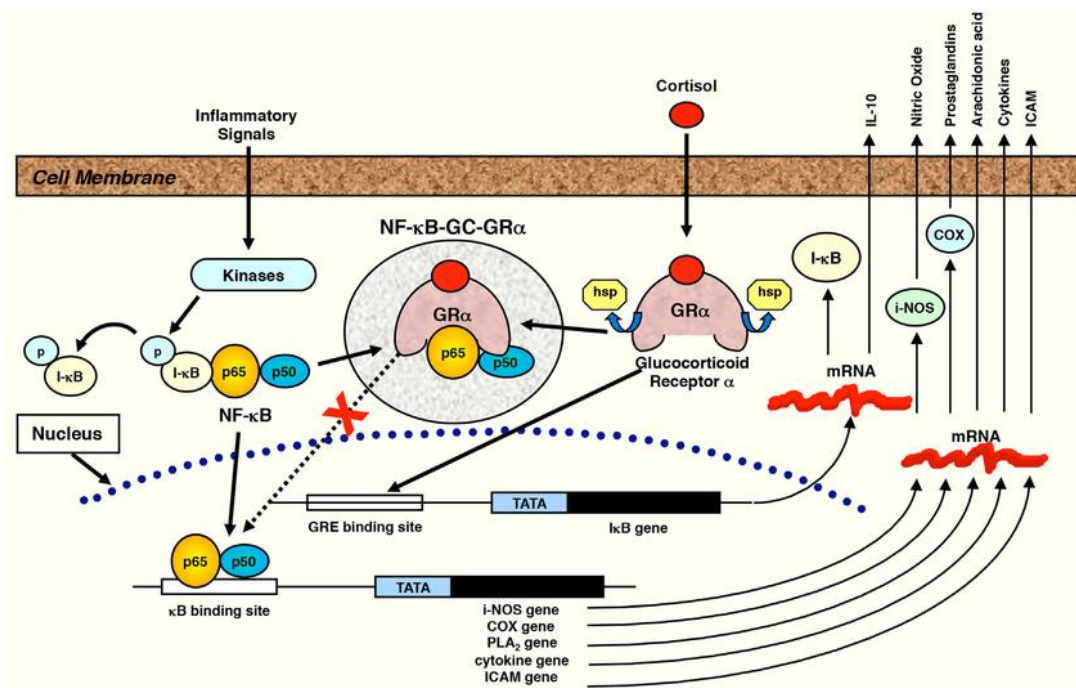
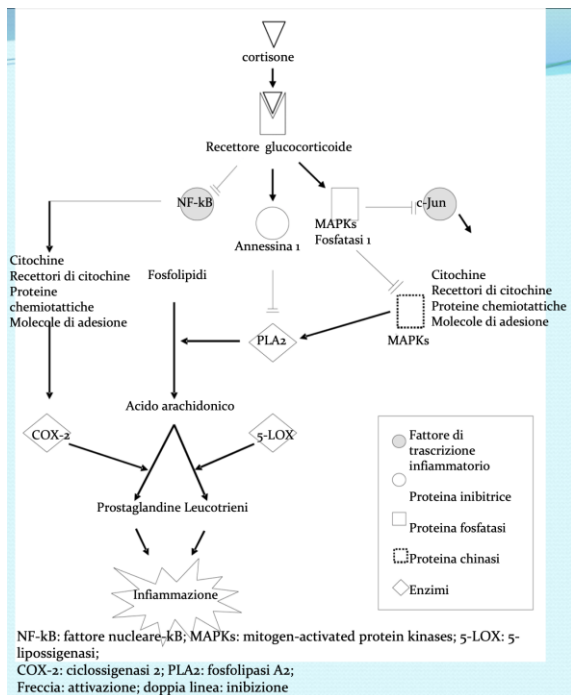


Liu, T., Zhang, L., Joo, D. et al. NF- κ B signaling in inflammation. *Sig Transduct Target Ther* 2, 17023 (2017).
<https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>

Cortisonici & Sistema NF-kB

- **Effetto genomico:**

- **Indiretto**
- ✓ **NF-kB**



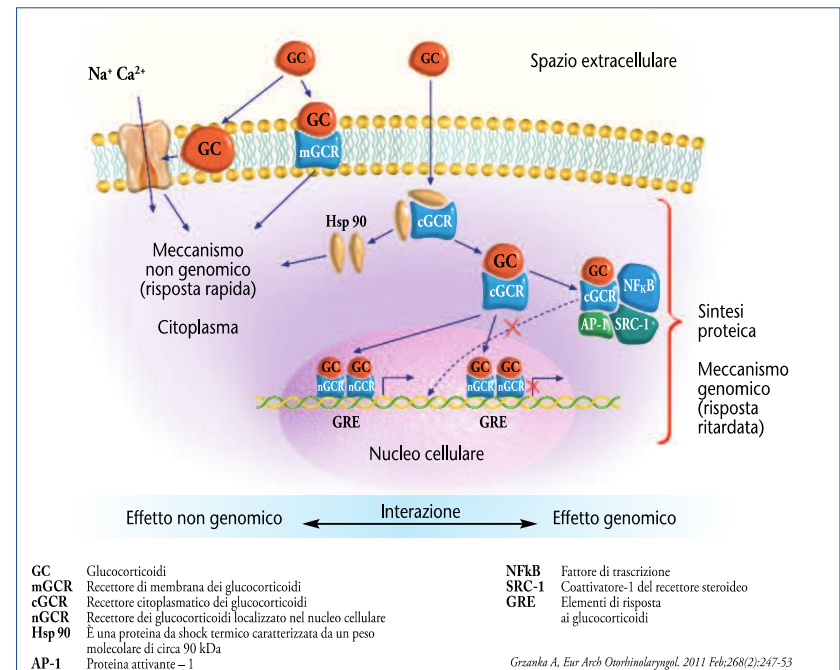
June 2016Frontiers in Pediatrics 4(6)
 DOI: 10.3389/fped.2016.00058

GC interferisce con attività trascrizionale NF-kB

- **Neutrofili e Monociti:** Inibizione fagocitosi
- **Neutrofili e cellule sinoviali:** Inibizione produzione enzimi degradativi
- **Inibizione produzione di linfocine infiammatorie e monochine, IL-1, TNF-α.**

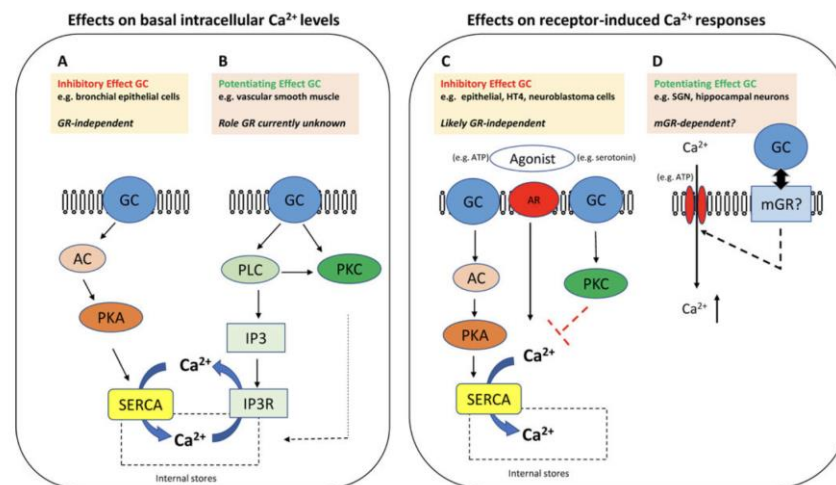
Cortisonici: effetti non genomici

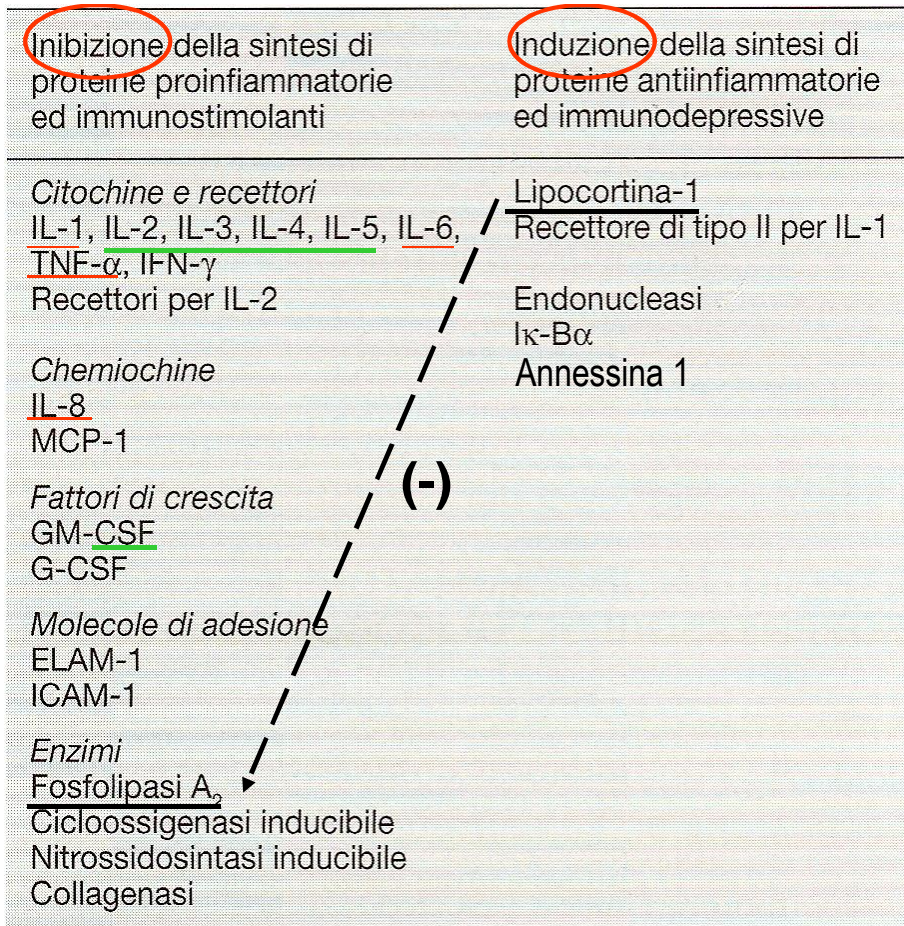
- ❖ **Attività sui fosfolipidi di membrana:** possono alterare le proprietà fisico-chimiche delle membrane biologiche, influenzando le funzioni delle proteine associate alla membrana e la permeabilità delle membrane, specialmente quelle plasmatiche e mitocondriali.
- ❖ **Interazione con recettori di corticosteroidi di membrana (mGCR):** a dosi elevate, possono interagire con i recettori di corticosteroidi di membrana, cambiando la permeabilità e le funzioni cellulari.
- ❖ **Interazione con recettori di corticosteroidi citoplasmatici (cGCR):** possono influenzare i recettori di corticosteroidi citoplasmatici, causando una serie di risposte cellulari, compresa l'attivazione della proteina chinasi A (PKA) dipendente da cAMP.
- ❖ **Effetti sulle cellule immunitarie:** possono ridurre rapidamente i flussi di calcio e sodio attraverso le membrane delle cellule immunitarie, contribuendo all'immunosoppressione e alla riduzione dell'infiammazione.
- ❖ **Diminuzione della produzione di ATP:** possono diminuire la produzione di ATP, inibendo la fosforilazione ossidativa e aumentando la perdita protonica mitocondriale. Questo può influenzare le attività delle cellule immunitarie.
- ❖ **Attivazione della via di segnalazione della proteina chinasi A (PKA):** possono aumentare l'attività della proteina chinasi A (PKA) attraverso l'incremento del cAMP, che a sua volta può influenzare diversi processi cellulari.



Examples of signaling pathways activated by GCs via non-genomic mechanisms

	Signaling pathways	Cell types	GCs
	<ul style="list-style-type: none"> PKA SERCA Ca²⁺-ATPases Adenylyl cyclase 	Human bronchial epithelial cells	Dexamethasone
	<ul style="list-style-type: none"> PKC 	Mouse cortical collecting duct cells	Dexamethasone Aldosterone
	<ul style="list-style-type: none"> IP3 accumulation PKC 	Rat vascular smooth muscle cells	Dexamethasone Aldosterone
	<ul style="list-style-type: none"> PKA 	HT4 neuroblastoma cells	Corticosterone
	<ul style="list-style-type: none"> PKC 	Rat B103 neuroblastoma cells	Corticosterone
	<ul style="list-style-type: none"> CaMKII AMPK 	Mouse skeletal myotubes	Dexamethasone
	<ul style="list-style-type: none"> PKC 	Tracheal smooth muscle tissues	Cortisol
	<ul style="list-style-type: none"> Rho kinase 	Rat vascular cells smooth muscle	Dexamethasone
	<ul style="list-style-type: none"> ROS/RNS (NO synthase) 	Human breast cancer cells	Cortisol
	<ul style="list-style-type: none"> NO pathways 	Guinea-pig cochlear spiral ganglion neurons Human vascular endothelial cells Human umbilical endothelial cells	Dexamethasone
	<ul style="list-style-type: none"> ERK1/2, P38MAPK, JNK 	PC12 cells Rat vascular smooth muscle cells	Dexamethasone
	<ul style="list-style-type: none"> Src tyrosine kinase 	Human breast cancer cells A549 cells	Cortisol Dexamethasone
	<ul style="list-style-type: none"> PI3K/Akt 	Human vascular endothelial cells	Dexamethasone





Meccanismo antinfiammatorio/immunodepressivo dei glucocorticoidi

IL = interleuchina, TNF- α = *tumor necrosis factor- α* , IFN- γ = *interferone- γ* , MCP-1 = *monocyte chemotactic protein-1*, GM-CSF = *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, G-CSF = *granulocyte colony stimulating factor*, ELAM-1 = *endothelial-leukocyte adhesion molecule-1*, ICAM-1 = *intercellular adhesion molecule-1*.

- **attivano sistema immunitario**
- **risposta infiammatoria, attivano sistema immunitario**

Glucorticoidi: cosa fanno?

<https://youtu.be/RoXIXSbJ43E>

