

# **FARMACODINAMICA**

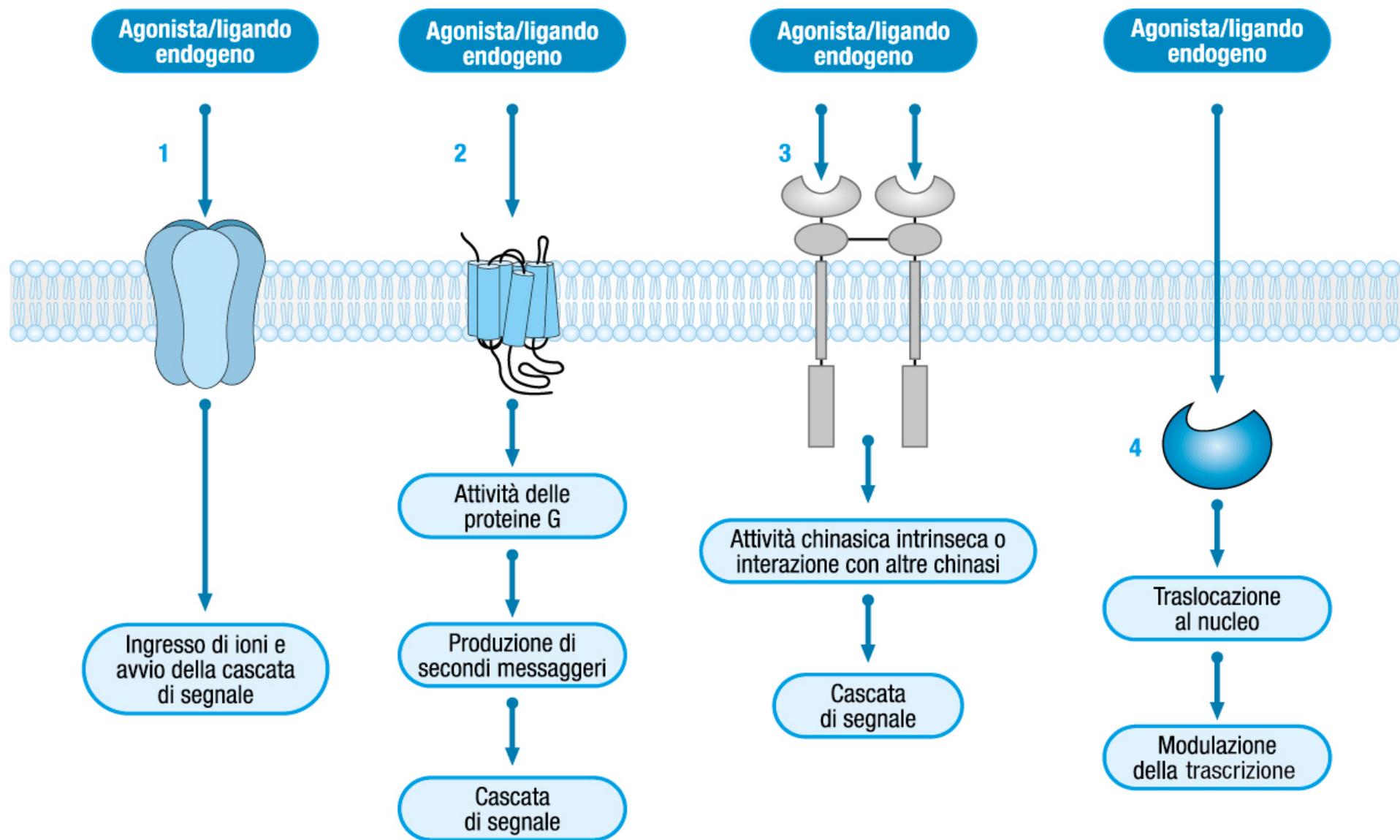
**“Studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci e dei loro meccanismi d’azione.”**

## I RECETTORI

**Il recettore è una molecole di natura proteica capace di riconoscere un “ ligando ” = AGONISTA (endogeno o esogeno/farmaco), instaurare con esso un legame altamente specifico e dare inizio alla catena di eventi biochimici che determinano poi uno o più effetti biologici.**

**Altri siti d'azione di un ligando sono costituiti da altre proteine cellulari:**

- **enzimi**
- **trasportatori di membrana (pompe ioniche)**
- **proteine citoplasmatiche - FATTORI DI TRASCRIZIONE -**
- **proteine di membrana - RECETTORI DI MEMBRANA -**

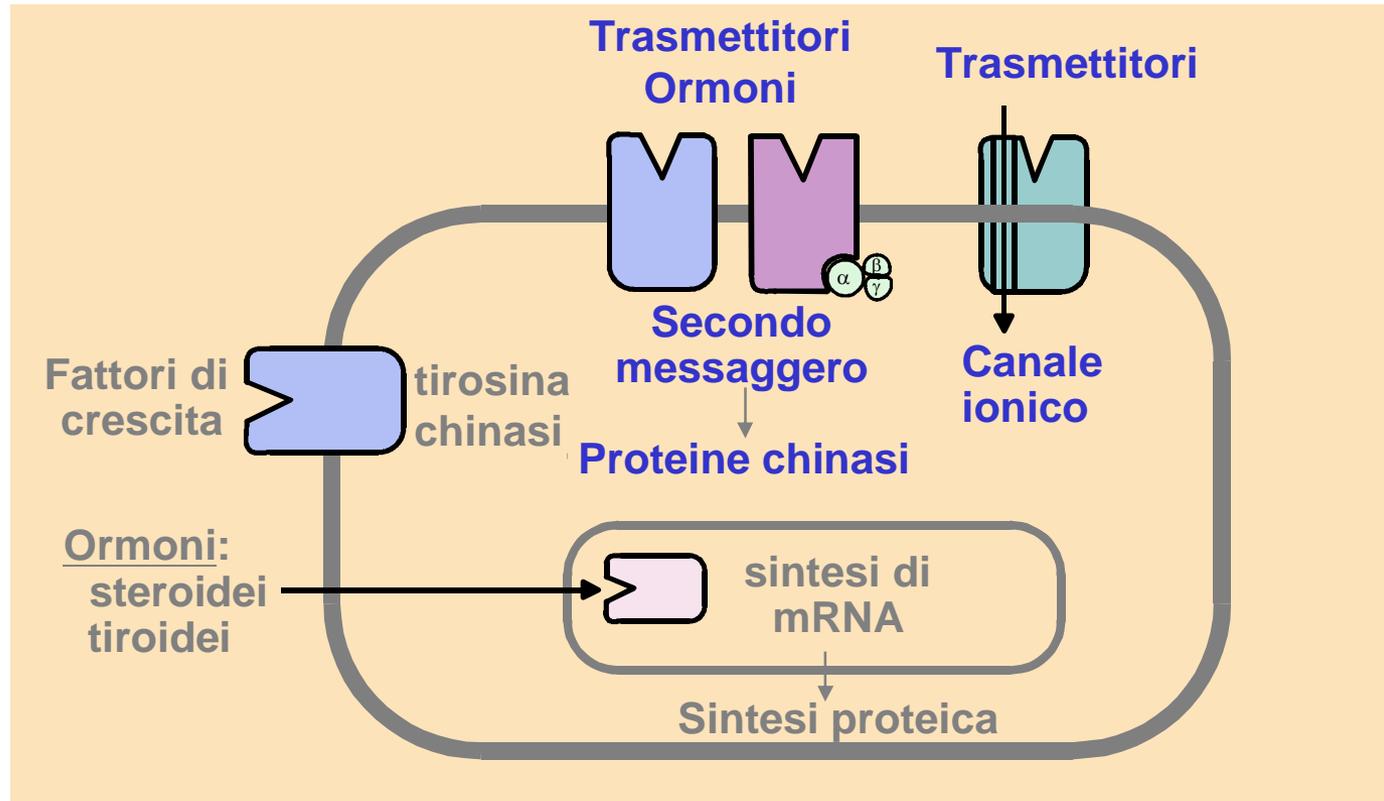


**Figura 9.1** Schema dei principali tipi recettoriali.

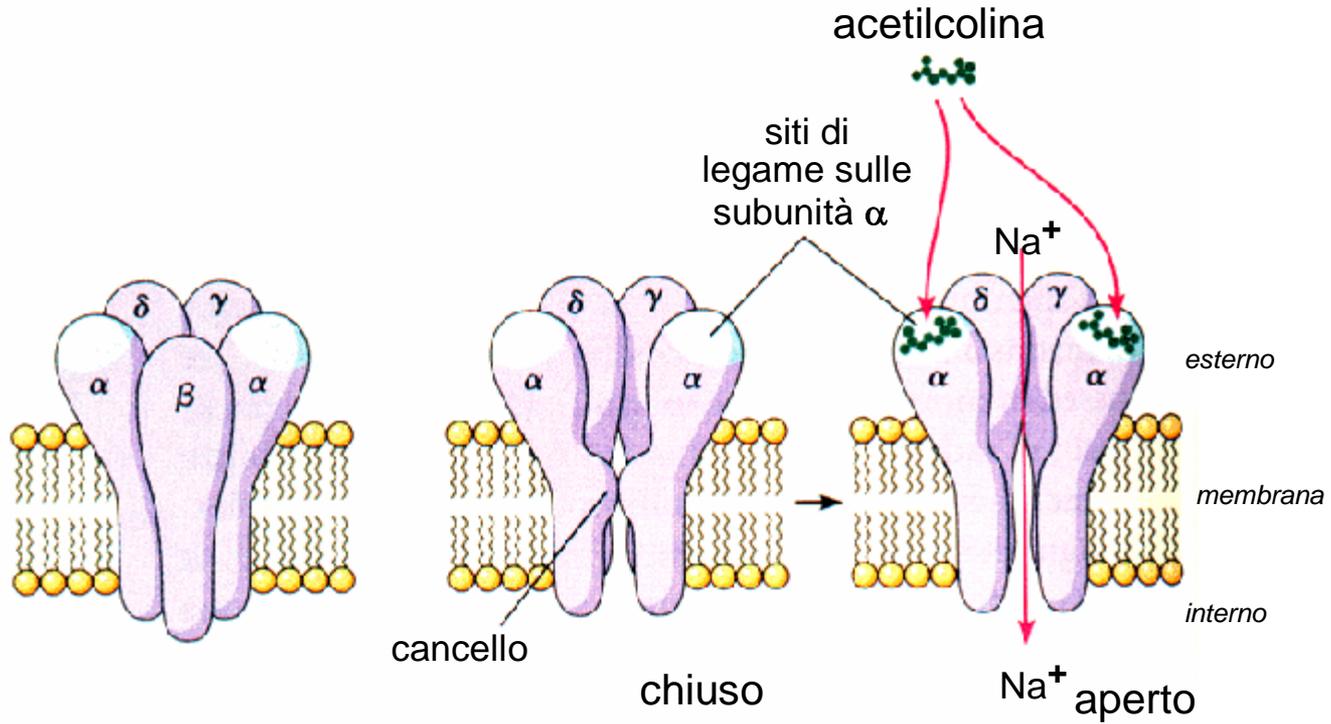
# I RECETTORI DI MEMBRANA

I recettori di membrana si possono suddividere in 3 tipi:

- ionotropici o recettori canali ionici
- metabotropici o recettori accoppiati a proteine G
- recettori enzimatici o con attività chinasi intrinseca

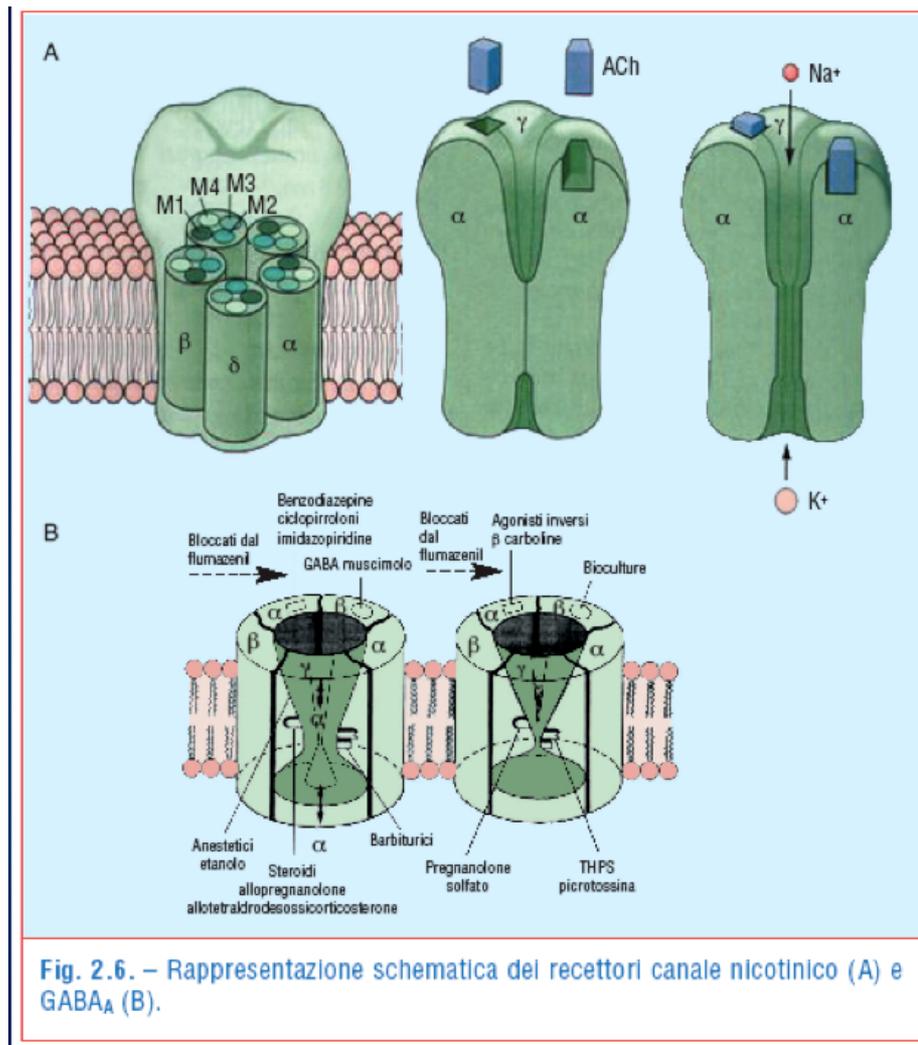


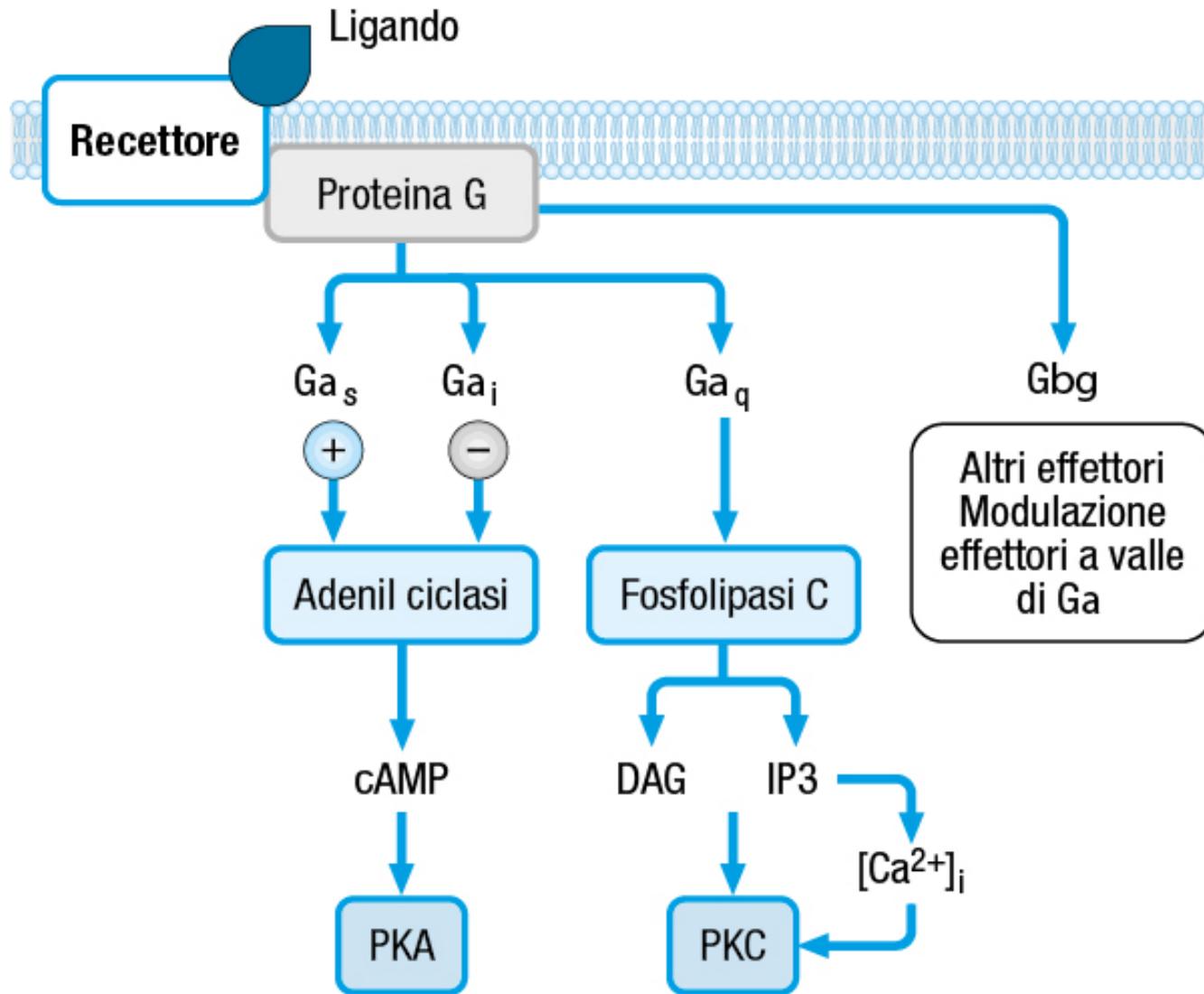
# RECETTORE IONOTROPICO



Struttura del recettore  
(recettore nicotinico per l'acetilcolina)

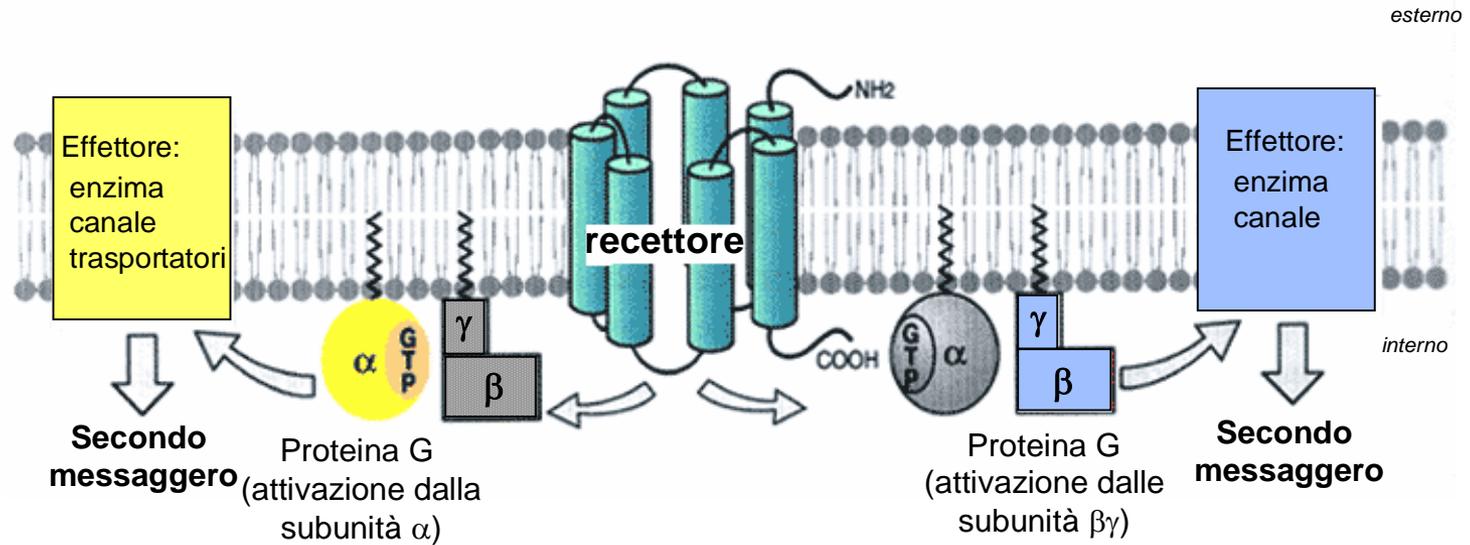
Stati funzionali del recettore





**Figura 9.2** Schema degli effettori a valle di un recettore accoppiato a proteine G con la produzione di secondi messaggeri e la modulazione di attività chinasiche.

# RECETTORE METABOTROPICO



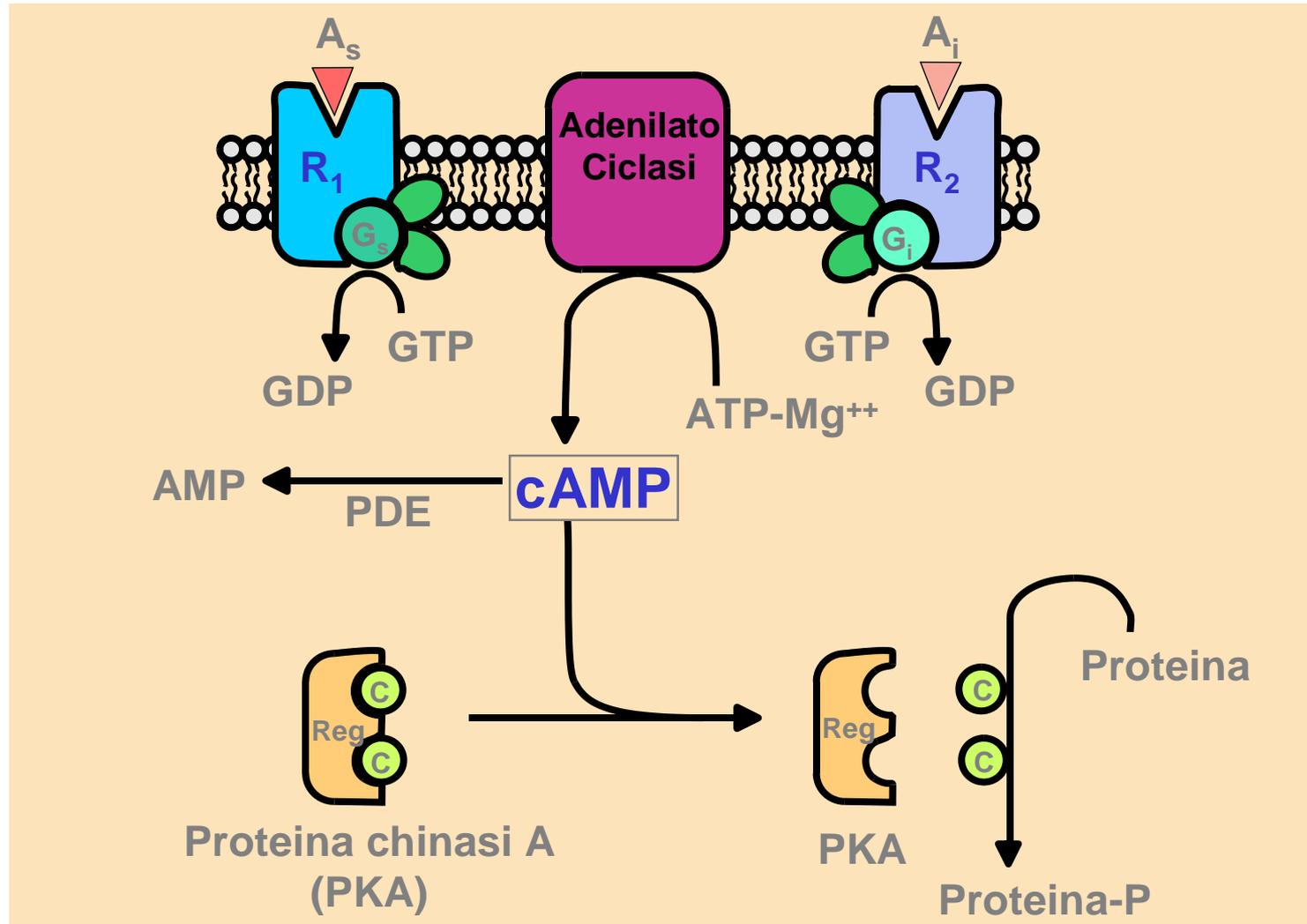
## Principali proteine G

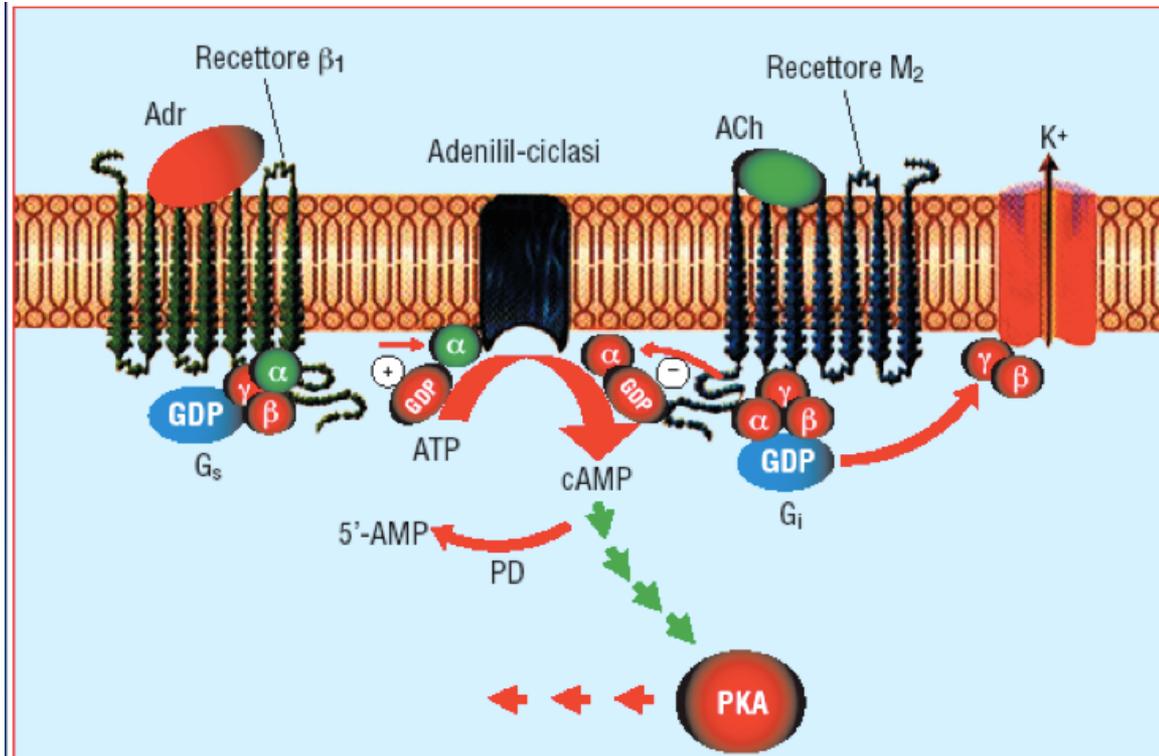
**G<sub>s</sub>** = stimolazione dell'adenilato ciclasi   $\uparrow$  AMP ciclico (cAMP)

**G<sub>i</sub>** = inibizione dell'adenilato ciclasi   $\downarrow$  AMP ciclico (cAMP)

**G<sub>q</sub>** = stimolazione della fosfolipasi C   $\uparrow$  inositolo trifosfato (IP<sub>3</sub>)  
 $\uparrow$  diacilglicerolo (DAG)

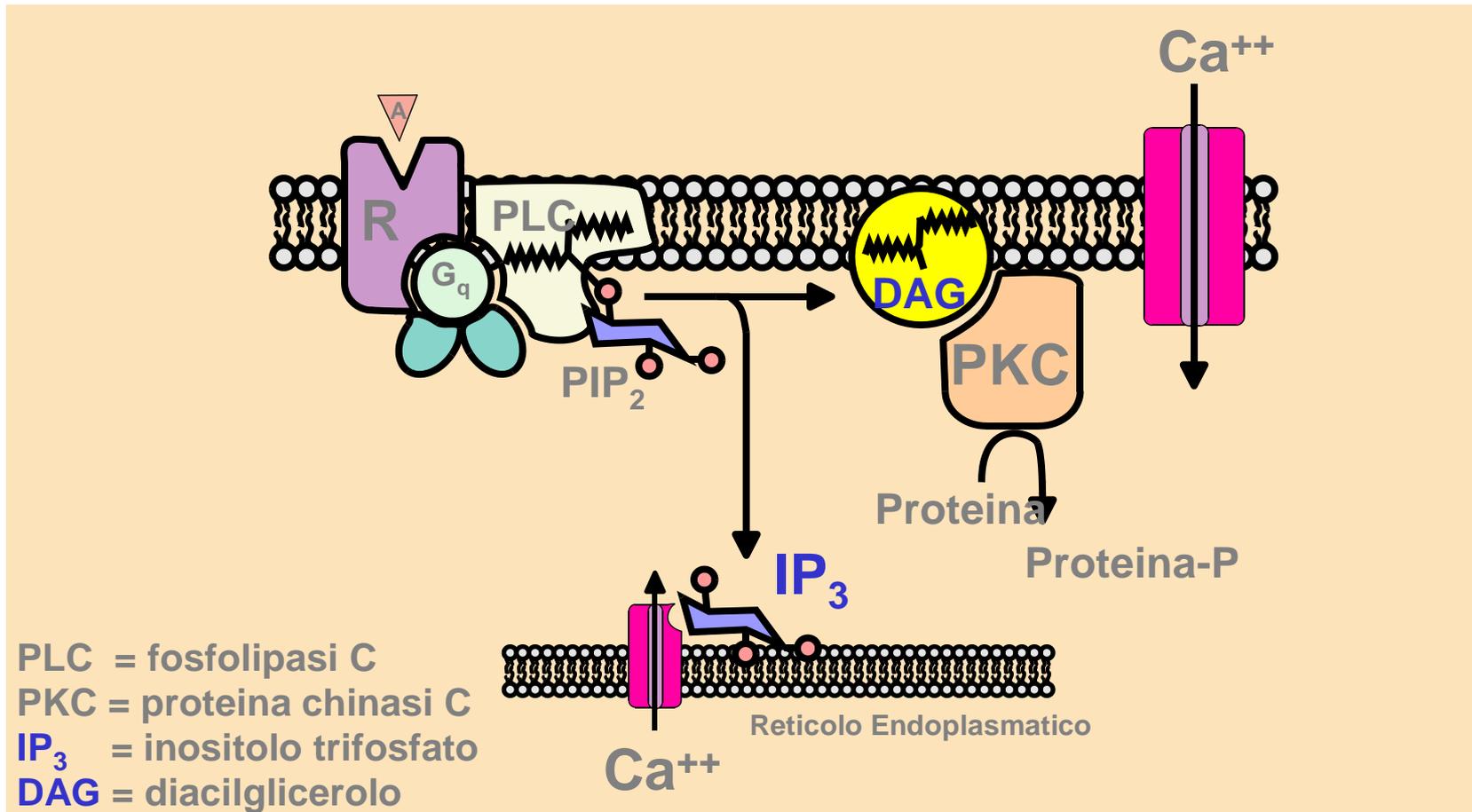
# SISTEMA ADENILATO CICLASI / cAMP





**Fig. 2.4.** – Regolazione dell'attività adenilil-ciclastasi e di canali al  $K^+$  ad opera di recettori accoppiati a proteine G. L'attivazione di un recettore accoppiato ad una proteina  $G_s$  stimola la adenilil-ciclastasi e aumenta la formazione di cAMP. Al contrario la stimolazione di un recettore collegato con una proteina  $G_i$  inibisce la formazione di cAMP. Entrambi gli eventi sono mediati da subunità  $\alpha$ , rispettivamente di tipo stimolatorio o inibitorio. I recettori accoppiati a proteine G possono, attraverso la subunità  $\beta\gamma$ , regolare l'attività di canali al potassio.

# SISTEMA FOSFOLIPASI C / INOSITOLO FOSFATO



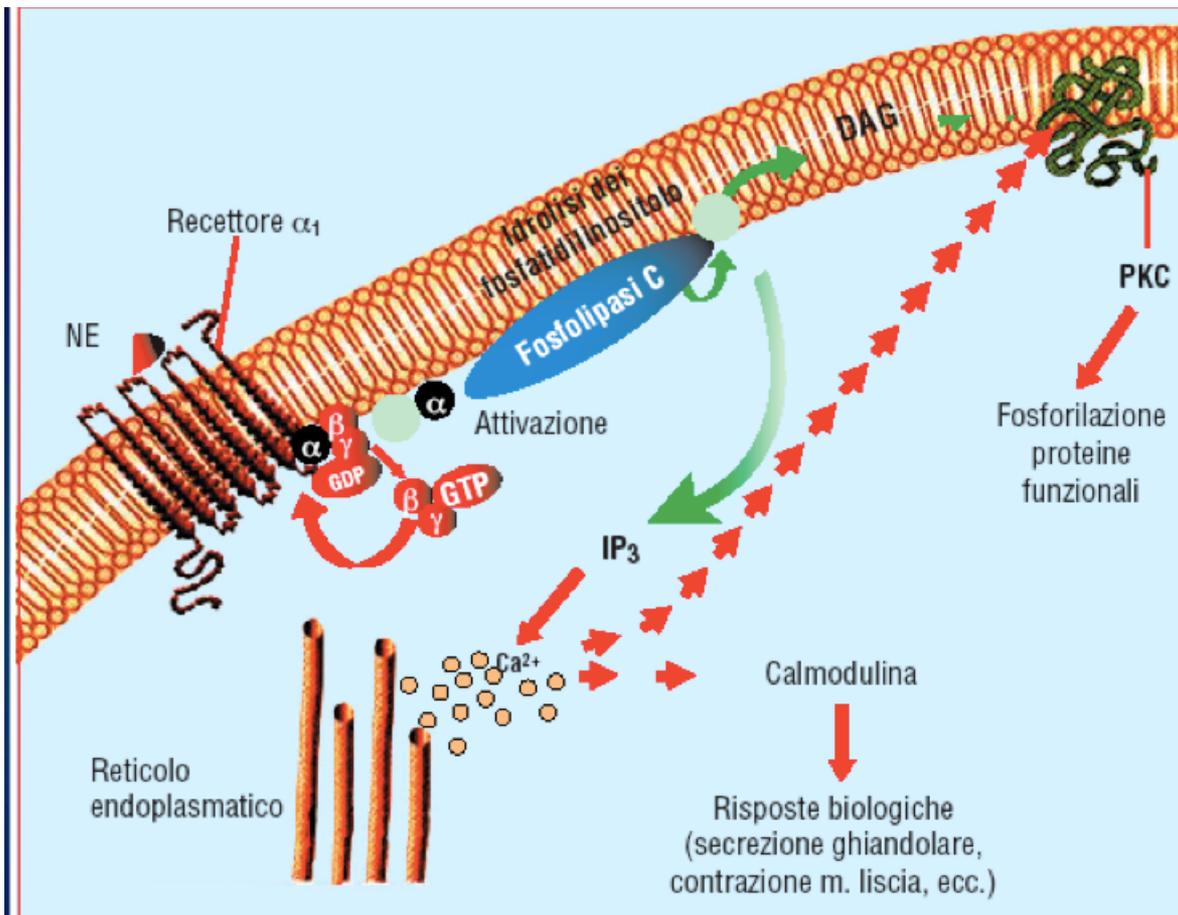


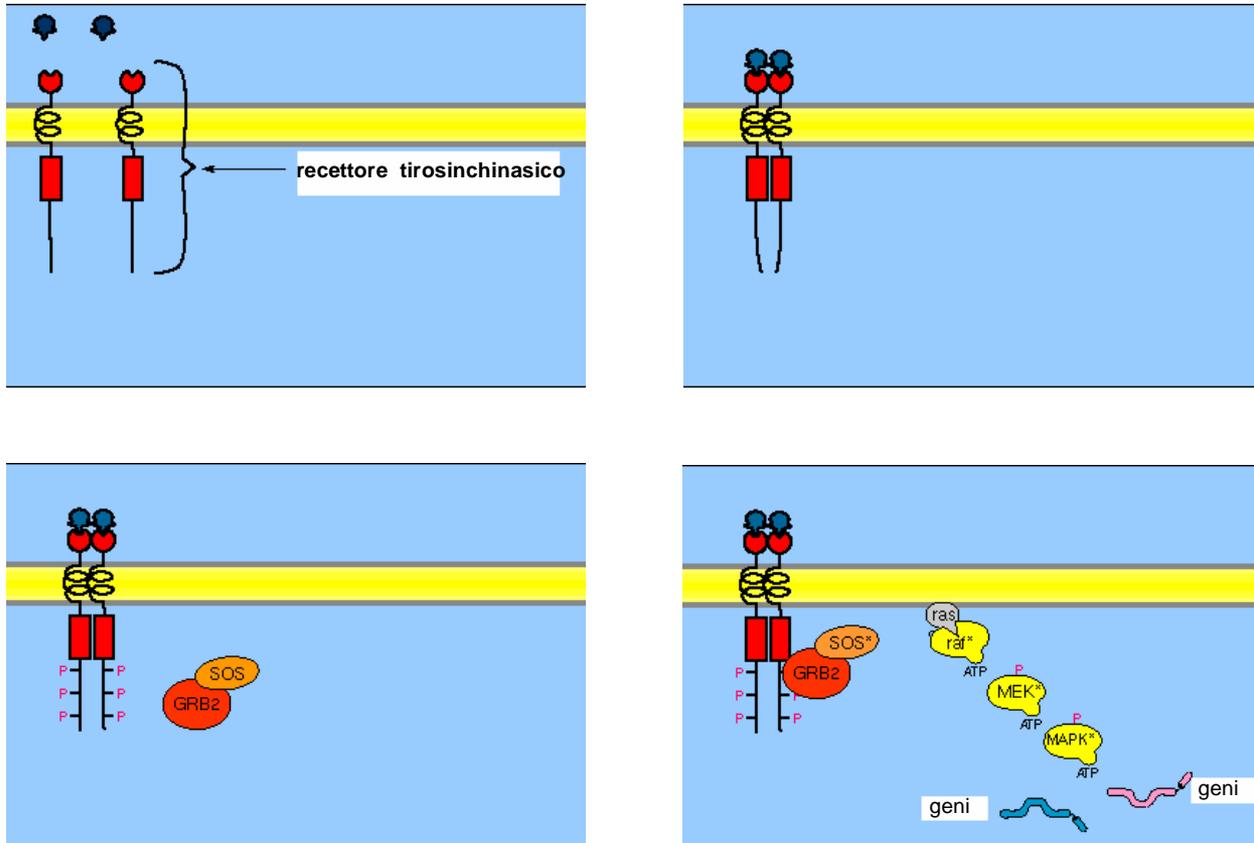
Fig. 2.5. – Meccanismo di attivazione del ciclo del fosfatidil-inositolo con formazione di IP<sub>3</sub> e DAG ad opera di recettori accoppiati con la proteina G<sub>q</sub>.

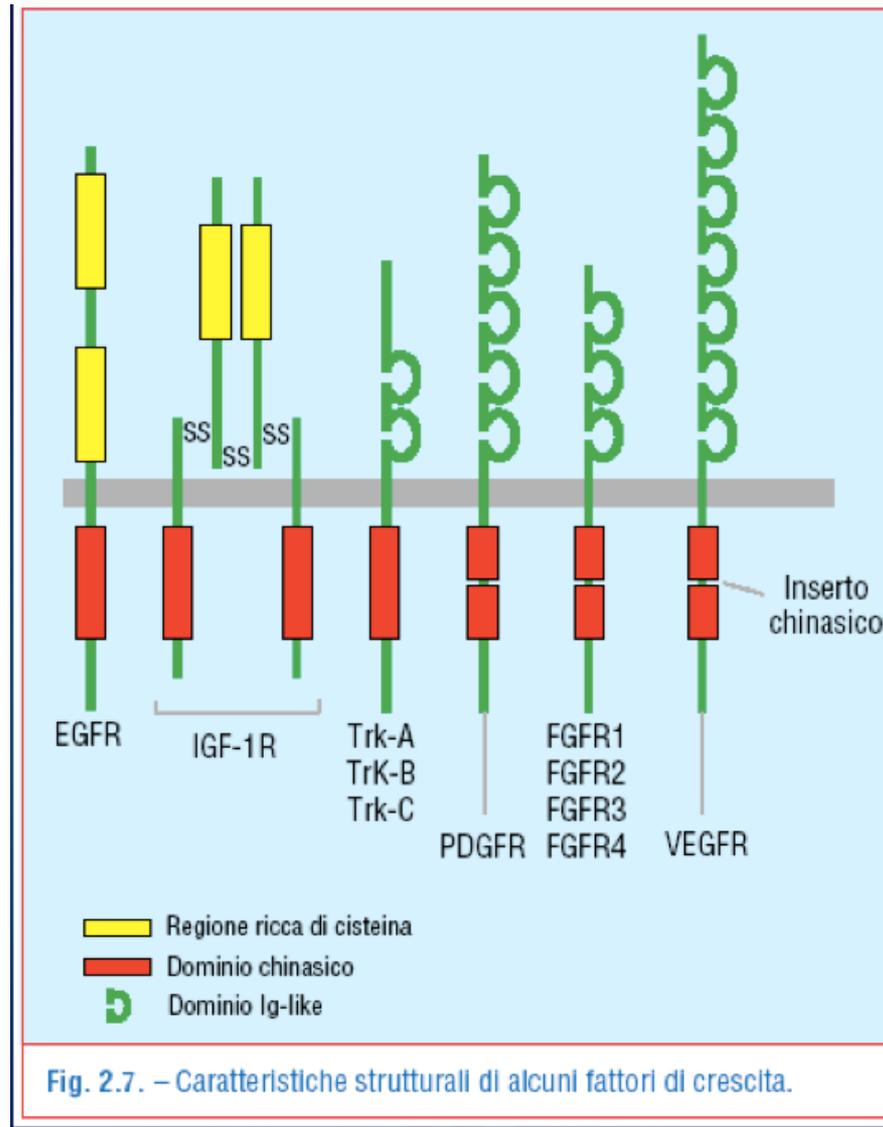
**Tabella 9.1** Principali sottotipi di proteine G e funzioni a esse correlate.

Sottotipo	Recettore associato	Effettore
$G\alpha_s$	Recettori per molte amine biogene come catecolamine, istamina e serotonina	Stimolazione dell'adenil ciclasi con produzione di AMP ciclico
$G\alpha_i$	Come per $G\alpha_s$ , in aggiunta associate a recettori per oppioidi e cannabinoidi	Inibizione dell'adenil ciclasi con riduzione della formazione di AMP ciclico
$G\alpha_o$	Recettori per amine biogene, oppioidi e cannabinoidi	Effetti soprattutto correlati all'attività delle subunità $\beta\gamma$
$G\alpha_q$	Recettori per amine biogene, peptidi e prostanoidi	Attivazione della fosfolipasi C con aumento della produzione di inositolo trisfosfato e diacilglicerolo
$G\beta\gamma$	Tutti i recettori accoppiati a proteine G (GPCR)	Sostiene tutte le attività descritte per $G\alpha$ e anche: <ul style="list-style-type: none"><li>• attivazione canali ionici per il potassio</li><li>• inibizione di canali per il calcio voltaggio-dipendenti</li><li>• attivazione della cascata MAP-chinasi</li><li>• chinasi dei recettori GPCR</li></ul>

# RECETTORI ENZIMATICI

## recettore tirosinchinasico





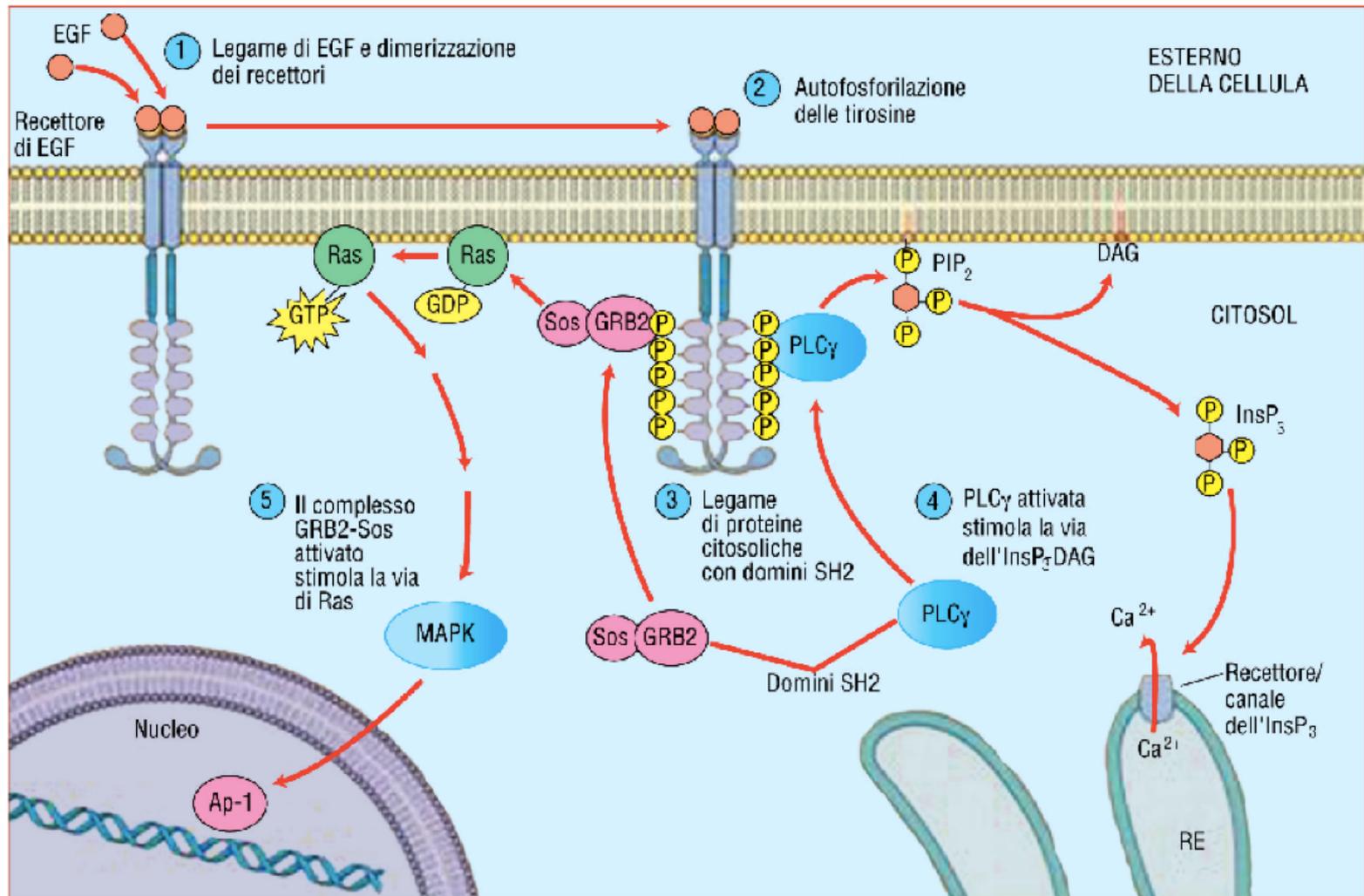
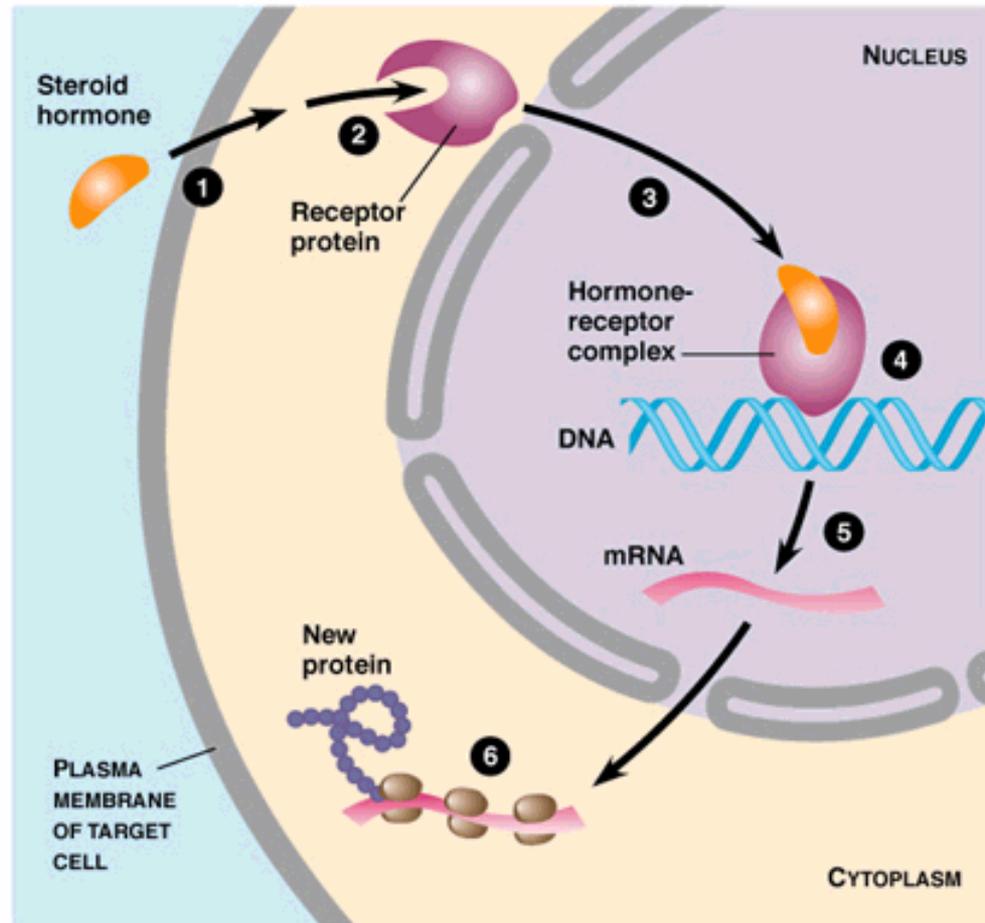


Fig. 2.8. – Esempio delle vie di trasduzione associate a recettori per fattori di crescita.

# FATTORI DI TRASCRIZIONE



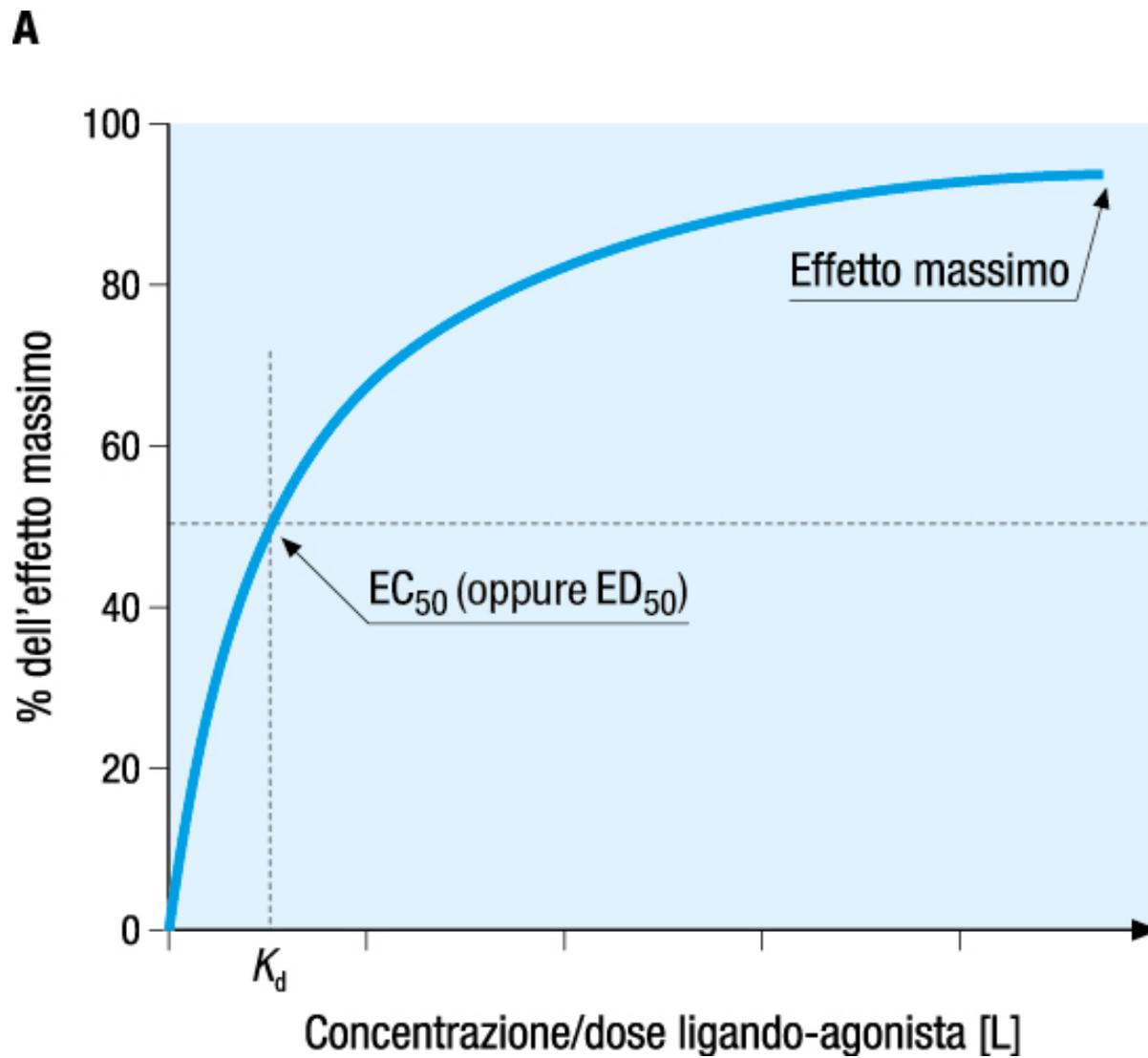
# AGONISTI E ANTAGONISTI

**AGONISTA = farmaco in grado di legarsi ad un recettore e di attivarlo.**

**ANTAGONISTA = farmaco in grado di legarsi ad un recettore senza attivarlo.**

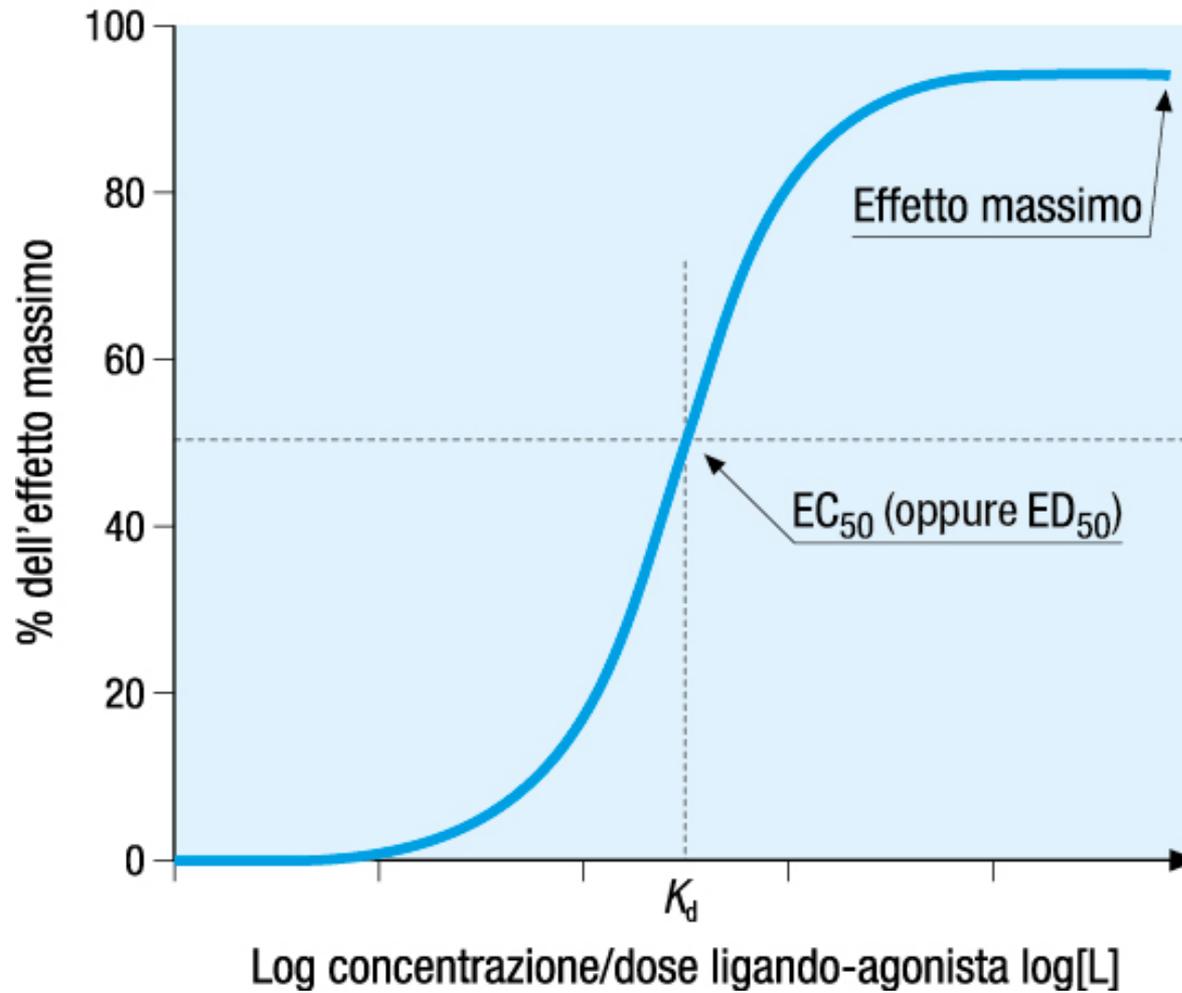
**L'antagonista blocca l'attivazione del recettore indotta dall'agonista**

- **COMPETITIVO**
- **NON COMPETITIVO**

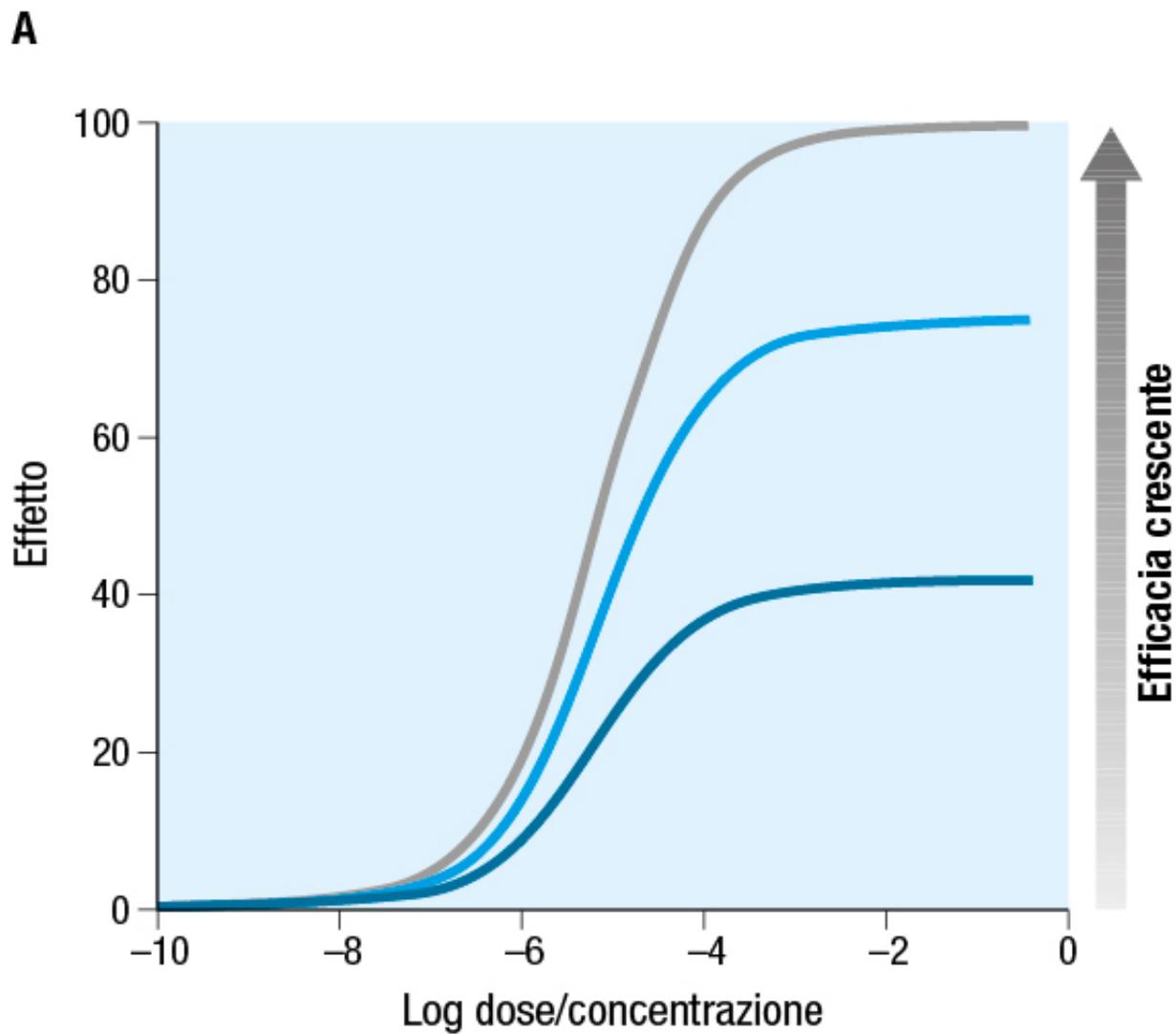


Rappresentazione grafica dell'equazione che pone in relazione la concentrazione (o dose) del ligando e l'effetto.

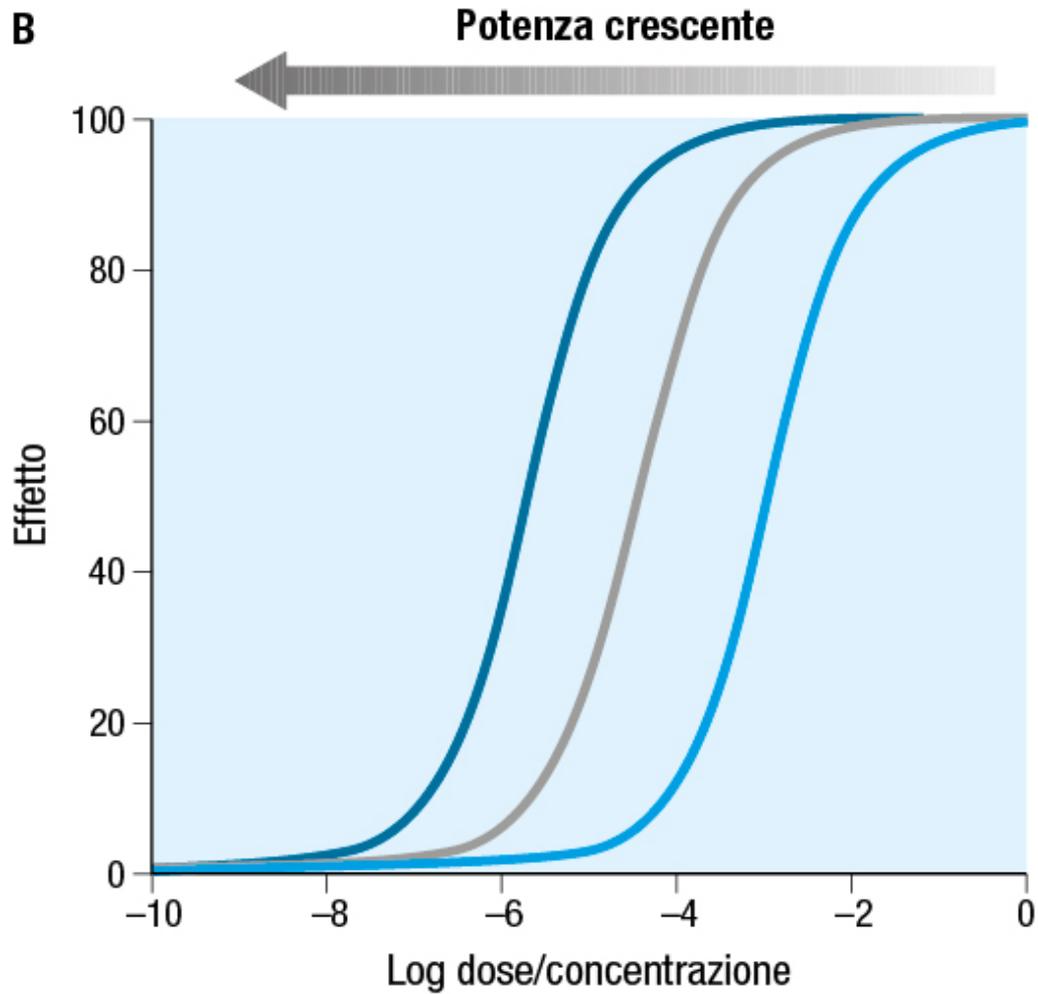
**B**



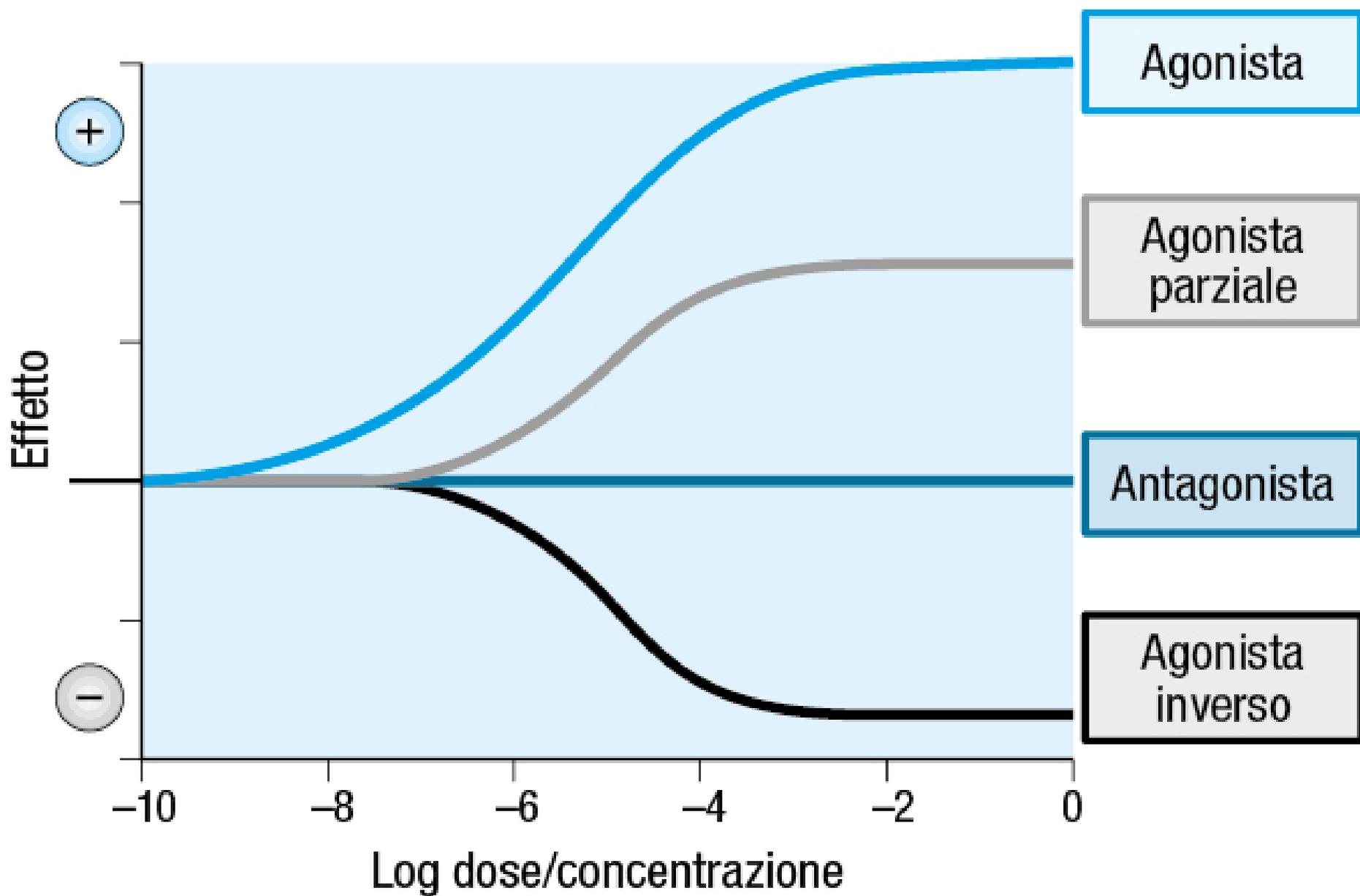
Rappresentazione grafica dell'equazione che pone in relazione la concentrazione (o dose) del ligando e l'effetto.



Profilo delle curve dose/concentrazione-effetto esprimenti il concetto di differente efficacia (A) o differente potenza (B) dell'agonista.

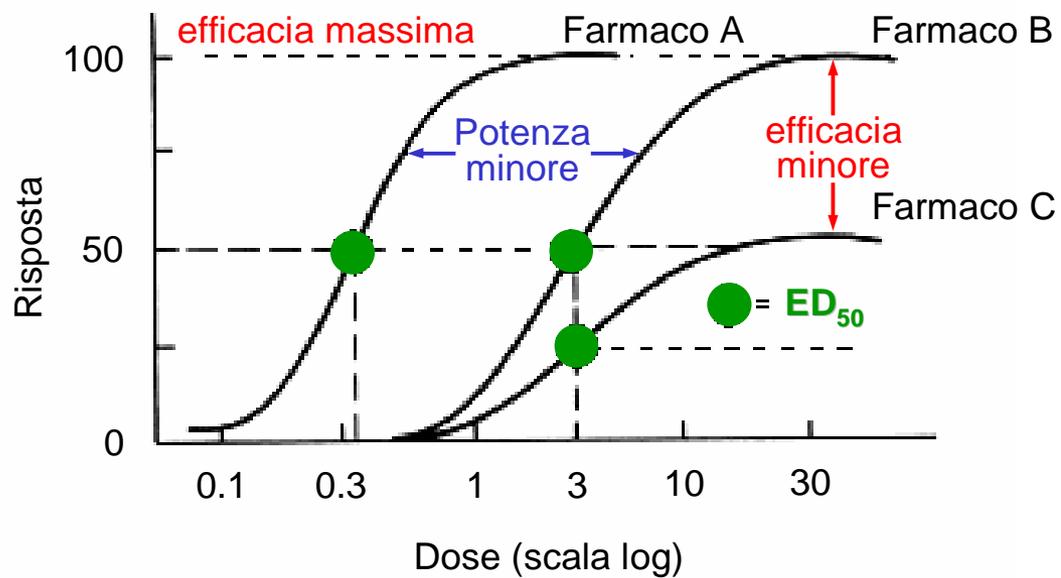


Profilo delle curve dose/concentrazione-effetto esprimenti il concetto di differente efficacia (A) o differente potenza (B) dell'agonista.



Esempio del profilo concentrazione/dose-risposta per l'interazione recettoriale con un agonista o un agonista parziale, rispetto alla curva di un agonista inverso o di un antagonista puro.

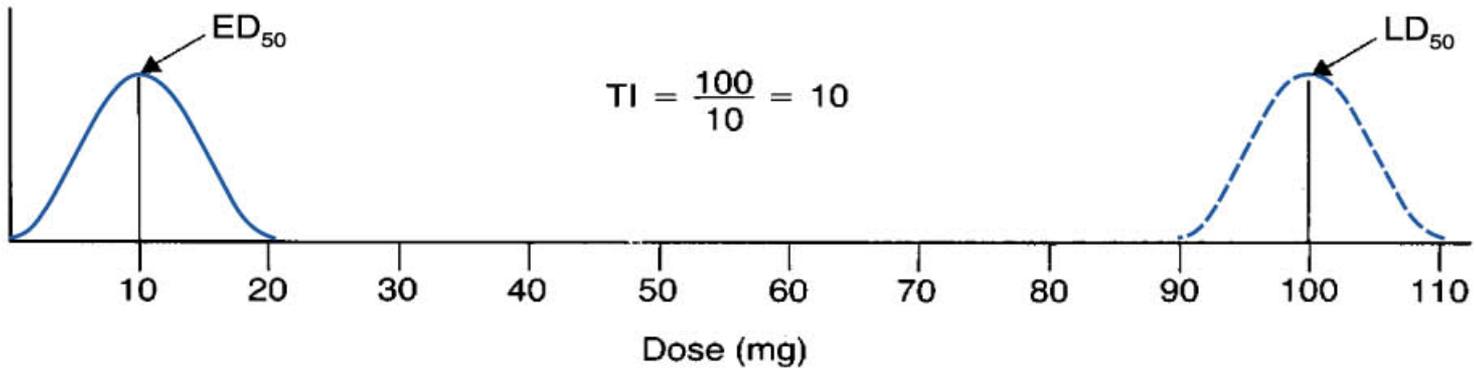
# EFFICACIA E POTENZA DI UN FARMACO



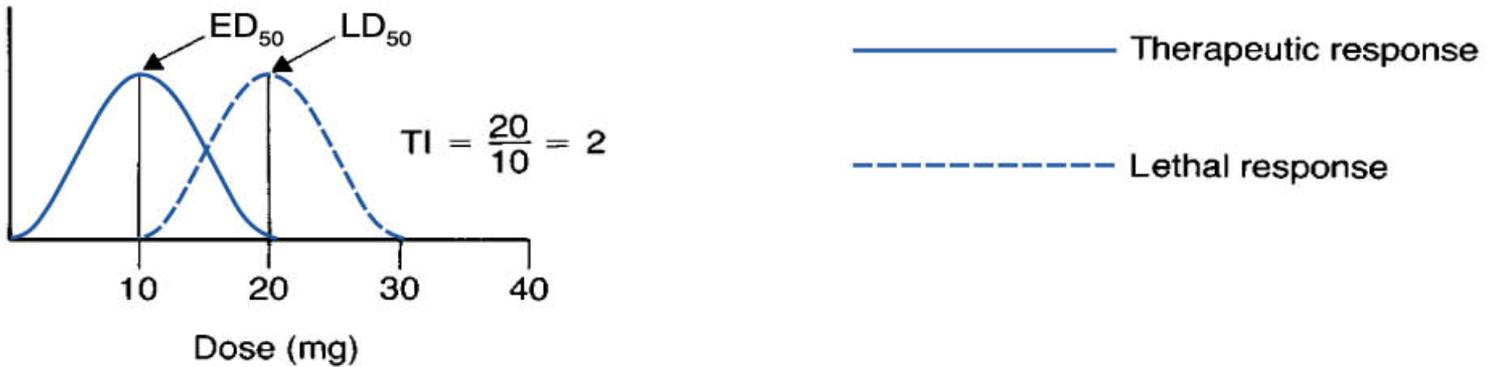
# INDICE TERAPEUTICO

$$\text{THERAPEUTIC INDEX (TI)} = \frac{\text{LD}_{50}}{\text{ED}_{50}}$$

A DRUG "X"



B DRUG "Y"



un farmaco somministrato più volte alla stessa dose:

➤ **AZIONE FARMACOLOGICA COSTANTE**

frequenza, intensità e durata d'azione sempre uguali

➤ **ACCUMULO**

progressivo aumento della permanenza del farmaco nell'organismo

➤ **IPERSENSIBILITA' – IPERREATTIVITA' ACQUISITE**

frequenza, intensità e durata d'azione aumentano progressivamente

➤ **ABITUDINE O TOLLERANZA → DESENSIBILIZZAZIONE FARMACOLOGICA**

frequenza, intensità e durata d'azione diminuiscono progressivamente

- *TOLLERANZA ACUTA (tachifilassi)* → cocaina, nitroderivati

- *TOLLERANZA SUBACUTA – CRONICA (bradifilassi)* → ipnotici, lassativi

❖ ***tolleranza congenita***

❖ ***tolleranza acquisita - di tipo farmacocinetico***

***- di tipo farmacodinamico***