

FARMACODINAMICA

Principi generali dell'azione dei Farmaci

26 - 27 marzo 2024

Farmacocinetica

Movimento del farmaco
nell'organismo

$$Ef_{s(t)} = (C_s * R_n * RS_{aff})_t$$

Farmacodinamica

Azione del farmaco
sull'organismo

La farmacodinamica studia il meccanismo d'azione dei farmaci.

La farmacodinamica si propone di:

- identificare i siti d'azione dei farmaci
- delineare le interazioni chimiche, fisiche fisico/chimiche tra farmaco e cellula;
- caratterizzare la sequenza completa farmaco-recettore - effetto;
- definire le basi per l'uso razionale dei farmaci e il disegno di nuovi farmaci (**collegati alla farmacovigilanza**).

I meccanismi con cui un farmaco determina l'effetto possono essere suddivise, in base alla sede in cui si esplicano:

L'AZIONE LOCALE si esplica nella sede di applicazione del farmaco (esempi: antibatterico per le infezioni intestinali; antimicotico vaginale; creme e pomate dermatologiche; antiacidi; anestetici locali; ecc.), non è quindi necessario che il farmaco venga assorbito (anzi l'assorbimento pone fine all'azione terapeutica del farmaco subendo un assorbimento sistemico e può comportare anche fenomeni tossici).

L'AZIONE SISTEMICA O GENERALE si esplica in una sede distante da quella di applicazione del farmaco ed è quindi necessario che il farmaco venga assorbito e passi nel circolo sanguigno.

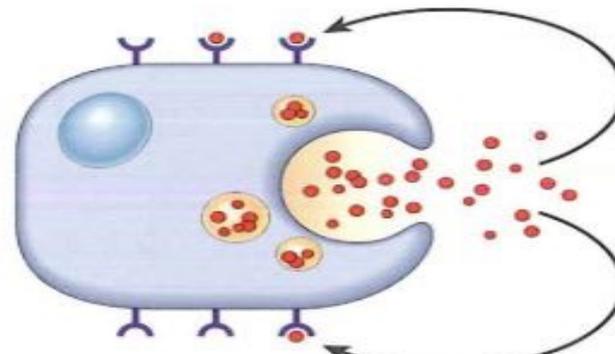
Possiamo suddividere i meccanismi con cui i farmaci agiscono in **specifici** e **non specifici**

- 1) **Meccanismo specifico.** Interazione selettiva con macromolecole (quasi sempre proteine) che hanno un ruolo fisiologico (*recettori*). L'interazione avviene in una distinta area di superficie tale luogo viene definito **sito di legame**
- 2) Sui recettori si possono essere presenti **più siti di legame** (più farmaci possono agire sullo stesso recettore)

In molti casi i farmaci si legano agli stessi siti di legame dei composti endogeni.

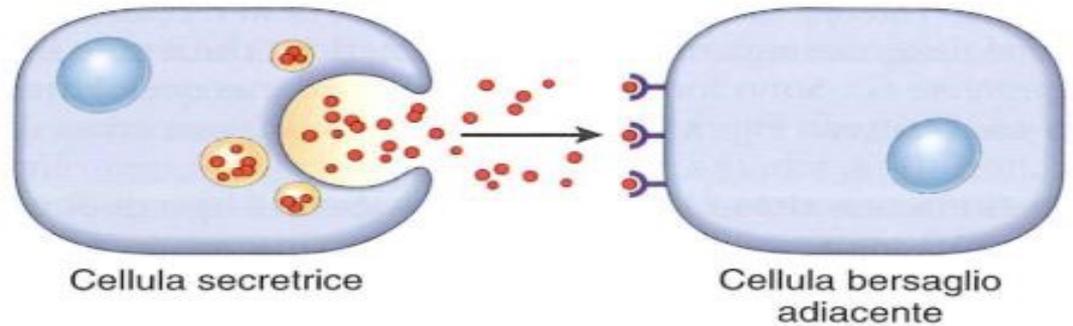
Segnali che utilizzano sostanze chimiche diffusibili

SEGNALAZIONE AUTOCRINA

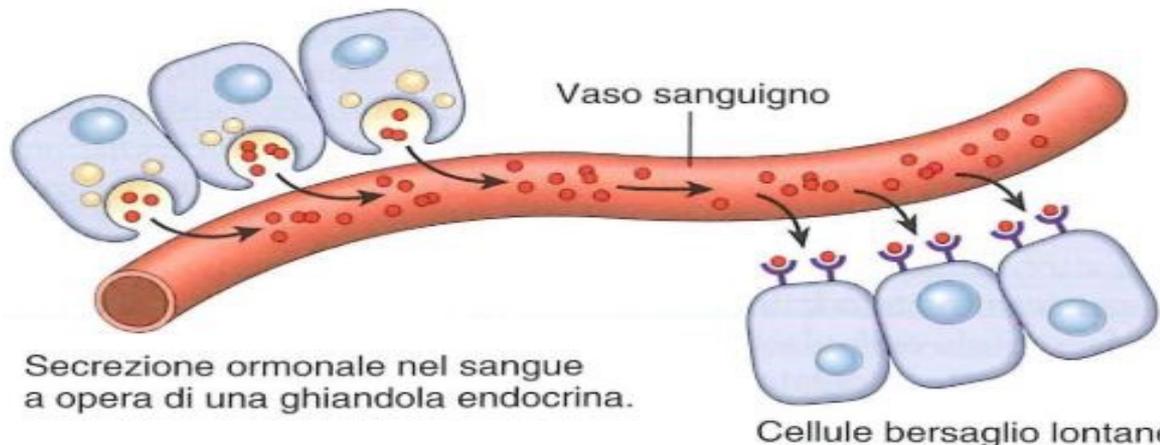


Siti bersaglio sulla stessa cellula

SEGNALAZIONE PARACRINA



SEGNALAZIONE ENDOCRINA



Secrezione ormonale nel sangue a opera di una ghiandola endocrina.

Cellule bersaglio lontane

Nella maggior parte dei casi i farmaci esplicano le loro azioni attraverso l'interazione con i

RECETTORI

Definizione di recettore classico

Un recettore può essere definito come una macromolecola a cui si lega una sostanza endogena (ad esempio un neurotrasmettitore come la dopamina, l'adrenalina, l'acetilcolina, ecc.) per modificare la funzione della cellula. I recettori possono essere di superficie (situati nella membrana plasmatica) come citoplasmatici o nucleari (situati all'interno della cellula)

BERSAGLI DEI FARMACI:

Esempi

- 1. Recettori classici** **Benzodiazepine, oppioidi**
- 2. Enzimi** **Aspirina, digitale**
- 3. Canali ionici** **Calcio-antagonisti**
- 4. Proteine strutturali** **Colchicina**
- 5. Acidi nucleici** **Cisplatino**

2) **Meccanismi non specifici**, non mediati da interazioni selettive con macromolecole:

Alterazioni delle proprietà chimico-fisiche dei fluidi biologici (es., antiacidi, lassativi osmotici)

Alterazione chimica non-specifica (es., disinfettanti)

MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI.

AZIONI FARMACOLOGICHE DI TIPO FISICO

Farmaco	Meccanismo	Effetto
Mannitolo	osmosi	Diuresi
Agar	osmosi	Lassativo
Destrano 40	riduzione viscosità sangue	Miglioramento microcircolazione
Destrano pesante	osmosi	Aumento volemia
Colestiramina	adsorbimento	ipocolesterolemizzante
Tensioattivi	detergente	Disinfettante, spermicida

MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI

AZIONI FARMACOLOGICHE DI TIPO CHIMICO

Farmaco	Meccanismo	Effetto
Cloruro di ammonio	Eliminazione urinaria di HCl	Riduzione pH urinario
Lattato e bicarbonato di Na	Scambio Na^+ - H^+	Aumento pH urinario/gastrico
Dimercaprolo	Chelazione ioni Hg^{2+} , As^{2+}	Antidoto nell'avvelenamento
Penicillamina	Chelazione ioni Cu^{2+}	Terapia morbo di Wilson
EDTA	Chelazione ioni Pb^{2+}	Terapia del saturnismo
Desferossiamina	Chelazione ioni Fe^{2+}	Terapia della talassemia

Si definisce AGONISTA un farmaco che legandosi ad un recettore provoca una risposta biologica.

ANTAGONISTA è un farmaco che legandosi ad un recettore NON provoca una risposta biologica, può tuttavia avere un effetto impedendo il legame a quel recettore, di una sostanza endogena.

relazione farmaco-recettore

Sono stati isolati i geni codificanti le proteine recettoriali (clonati e sequenziati).

- i recettori determinano la relazione quantitativa fra la dose di farmaco e l'effetto farmacologico;
- i recettori sono responsabili della selettività dell'azione dei farmaci;
- i recettori mediano l'azione farmacologica fra agonisti (sostanze in grado di produrre un determinato effetto) e antagonisti (sostanze in grado di impedire l'azione dell'agonista).

Densità recettoriale per farmaci che si legano in modo specifico e non specifico

Sostanza	Densità recettoriale (μm^2)	Numero recettori per cellula
Digitale	10	1300 globuli rossi
Tetrodotossina	27	
Noradrenalina	10	
Morfina		10.000/neuroni
Insulina	20	500/adipociti
Angiotensina	600	1.000/ adipociti
Anestetici	intorno a 1.000.000	

Recettori

3 tipi di recettori di membrana

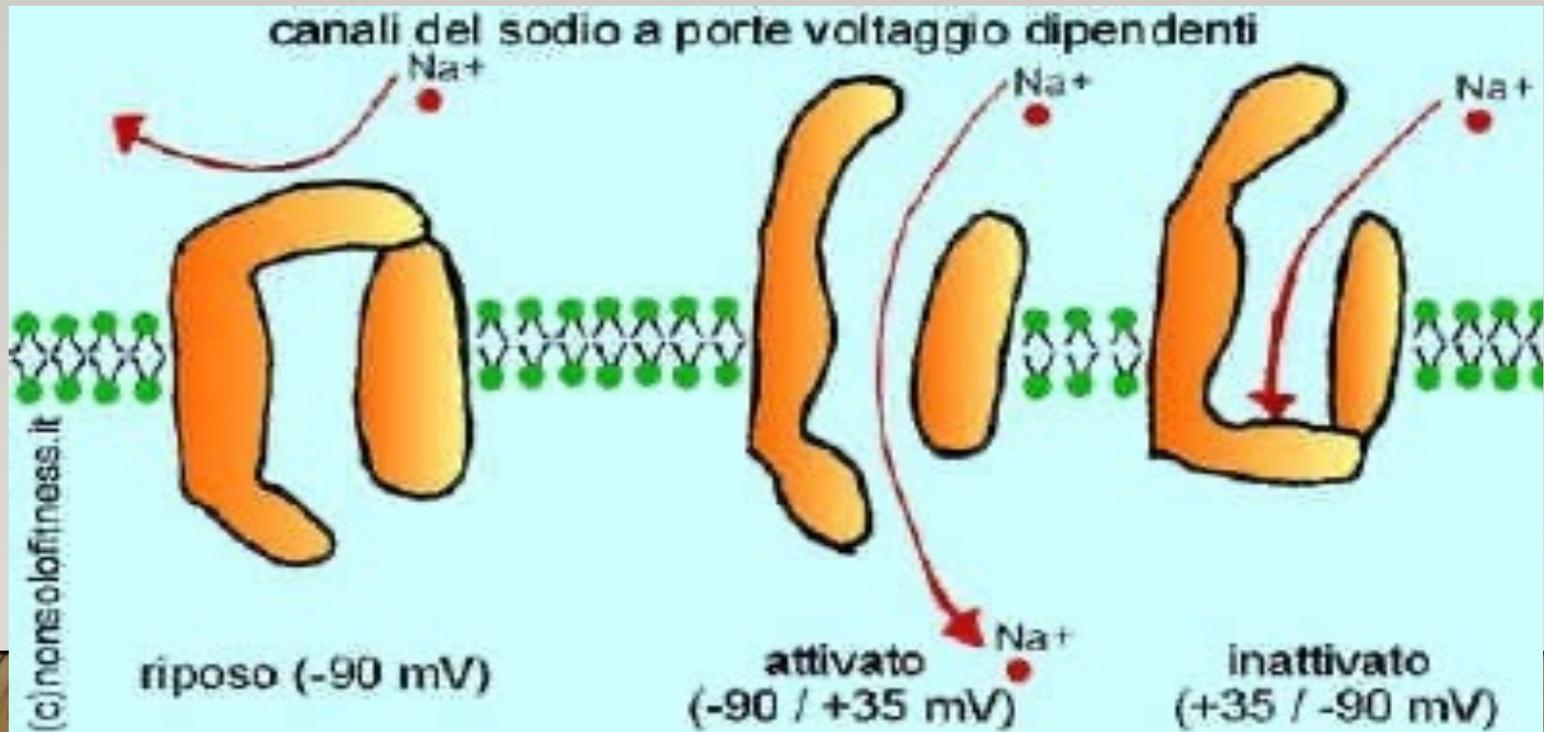
- **Recettori associati a canali ionici**-in seguito alla trasmissione del segnale determinano l'apertura di un canale ionico
- **Recettori associati a proteine G** - attivano una proteina intracellulare che a sua volta attiva degli enzimi intracellulari.
- **Recettori associati ad enzimi** -attivano direttamente un enzima legato alla membrana

COME AGISCONO I FARMACI CON MECCANISMO SPECIFICO

- 1) I farmaci si legano ad un **sito specifico (sito di legame)** della proteina provocandone una **modifica della conformazione**.
- 2) La modifica conformazionale determina un'**alterazione dell'attività**, fisiologica o patologica, della macromolecola.
- 3) Questa alterazione determina una **modificazione della funzionalità cellulare** e, di conseguenza, della funzionalità del tessuto bersaglio.

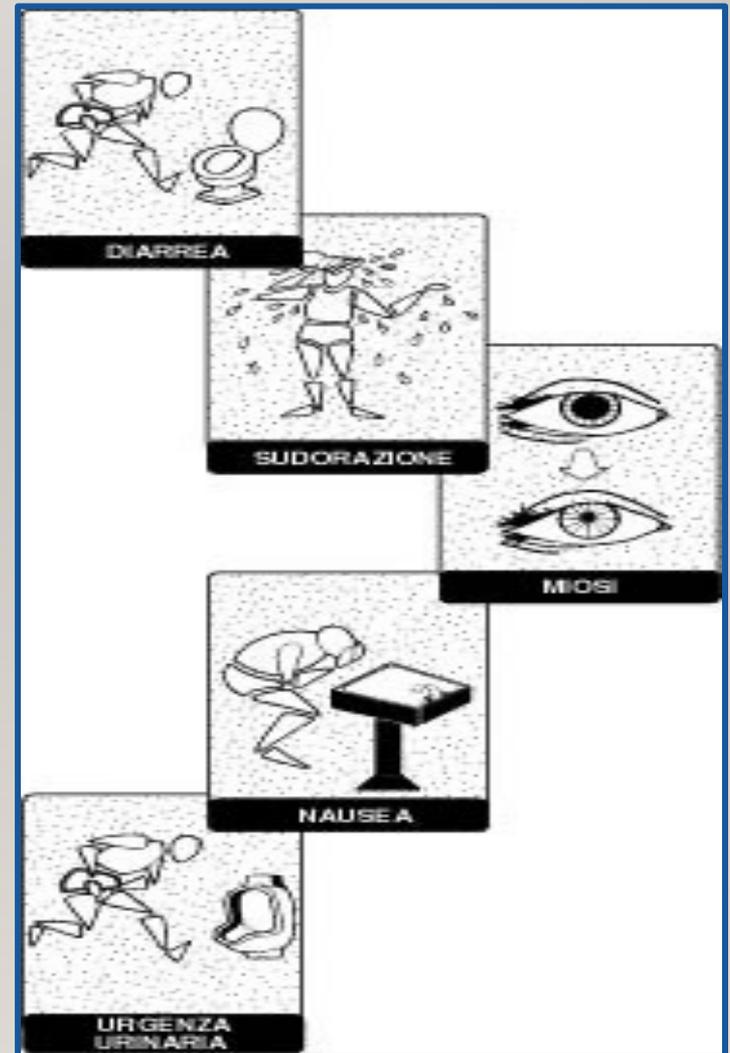
L'INTERAZIONE FARMACO-CANALE IONICO 'BLOCCA' IL CANALE IONICO IN UNA CONFORMAZIONE

Il farmaco si lega ad una delle tre conformazioni possibili del canale, alterando l'equilibrio esistente tra le conformazioni



Esempio.
Agonisti colinergici

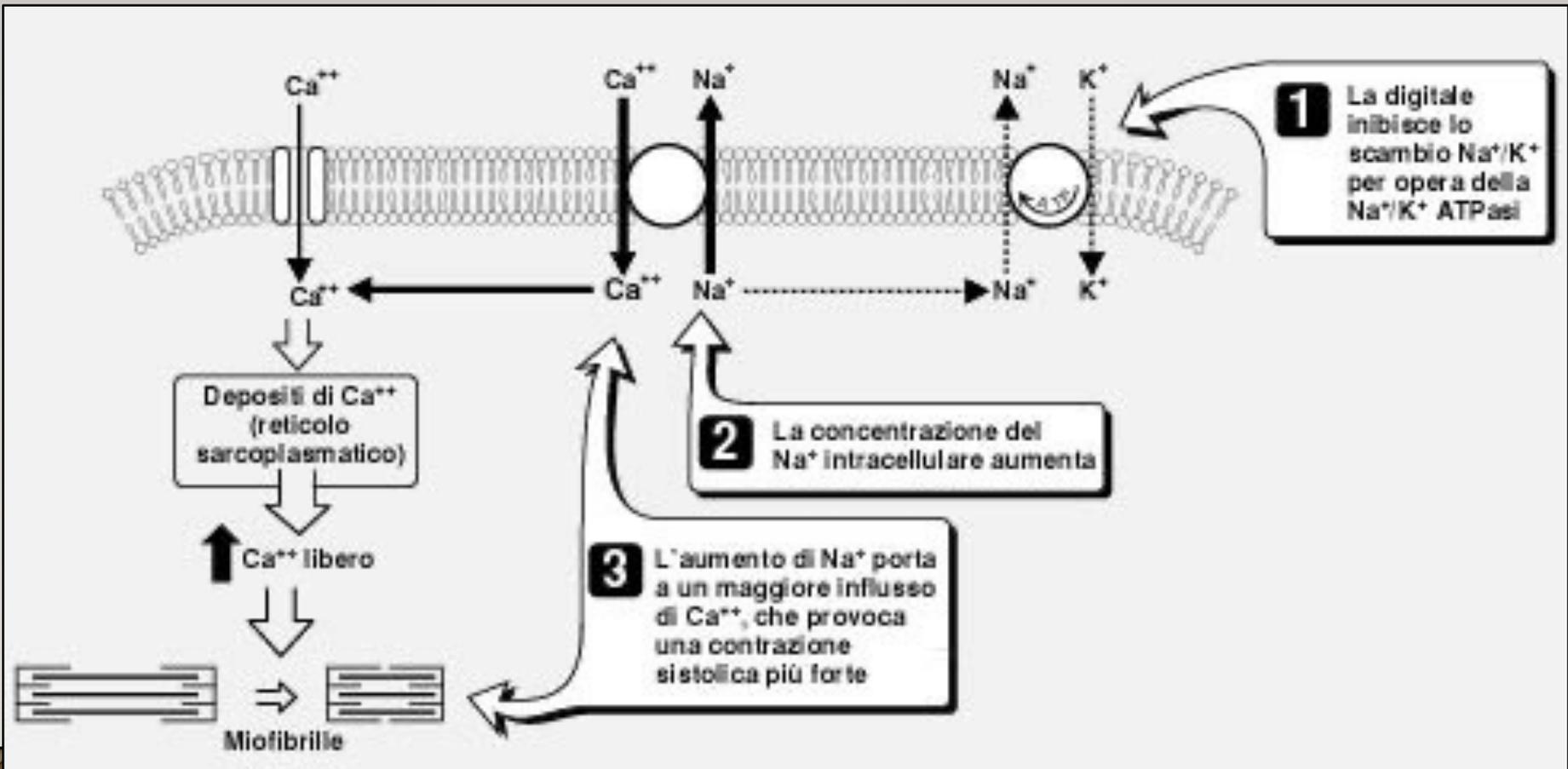
- **Gli agonisti muscarinici attivano i recettori muscarinici \Rightarrow regolazione di enzimi e canali ionici (risposta cellulare) \Rightarrow effetti su organi e sistemi.**



ESEMPIO.

L'attivazione del recettore determina un aumento dell'attività di un enzima cellulare, l'adenilato ciclasi, con conseguente aumento del cAMP. Il cAMP stimola l'attività di diversi enzimi, tra cui la PKA. L'attivazione della PKA porta, tra l'altro, al rilasciamento della muscolatura liscia.

Esempio. La digitale aumenta la forza di contrazione cardiaca inibendo la pompa sodio-potassio nelle cellule miocardiche



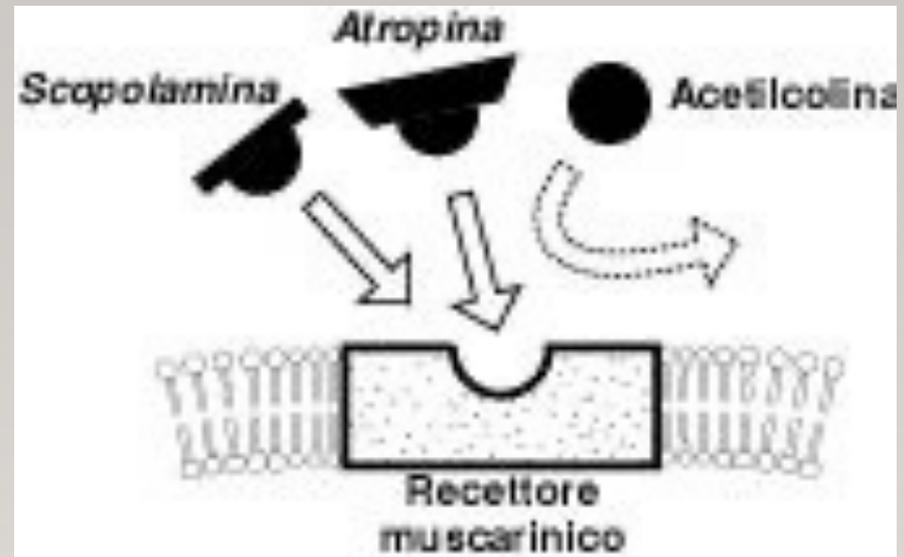
FARMACI ANTAGONISTI

- Molti farmaci agiscono antagonizzando le azioni di composti endogeni (neurotrasmettitori, ormoni, fattori di crescita).
- Gli antagonisti si legano ai recettori ma non provocano una risposta cellulare.
- Gli agonisti endogeni non possono legarsi al proprio recettore perché occupato dall'antagonista.
- Il risultato è un'interruzione della trasmissione mediata dall'agonista endogeno

ESEMPIO .ANTAGONISTI COLINERGICI

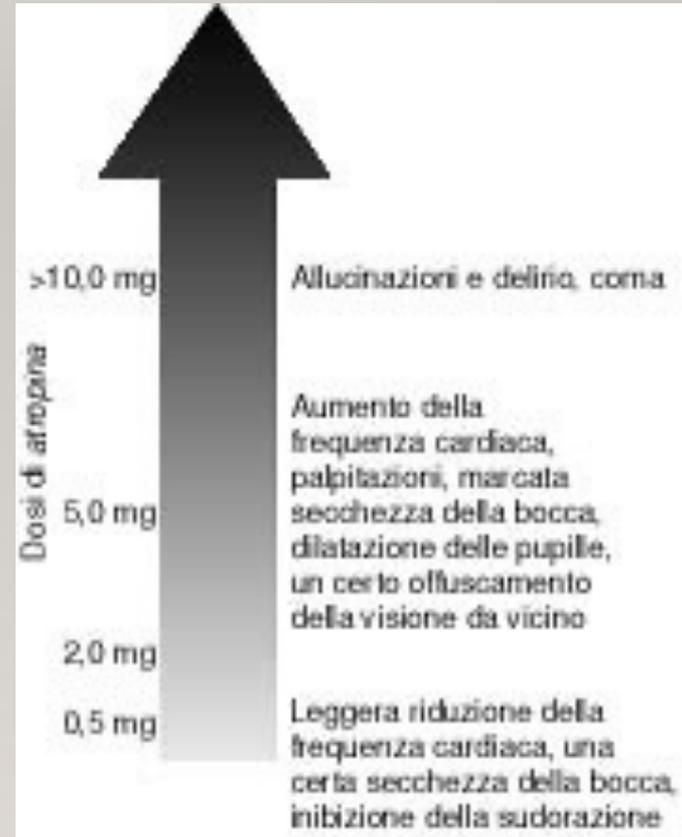
Ad esempio, gli antagonisti colinergici impediscono all'acetilcolina di legarsi ai suoi recettori.

La conseguenza è che si ha una diminuzione del 'tono' colinergico (basale o stimolato).



EFFETTI DI UN ANTAGONISTA COLINERGICO: L'ATROPINA

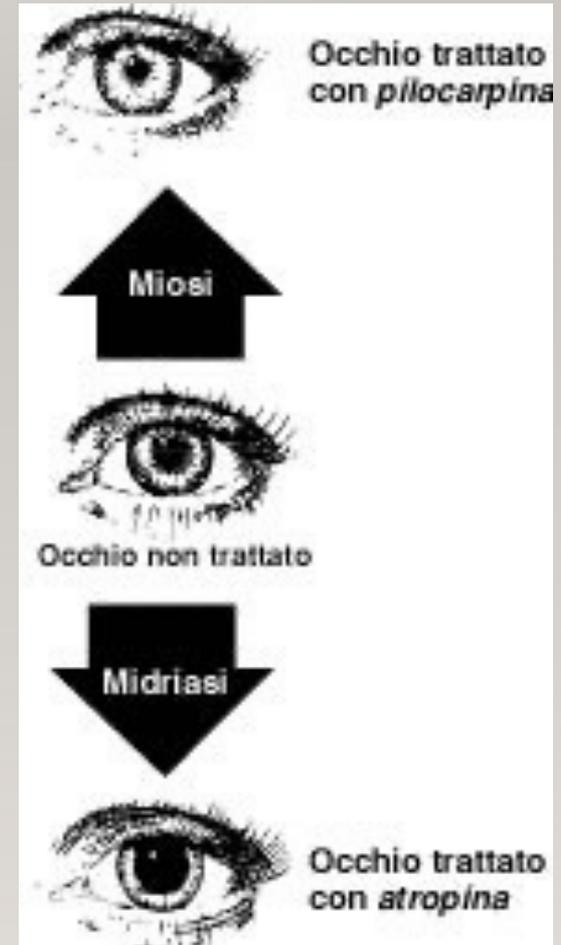
- L'atropina antagonizza gli effetti muscarinici dell'acetilcolina.
- Gli effetti osservati sono dovuti anche alla prevalenza del tono adrenergico.



ESEMPIO: L'ATROPINA HA L'EFFETTO OPPOSTO DELLA PILOCARPINA (AGONISTA COLINERGICO).

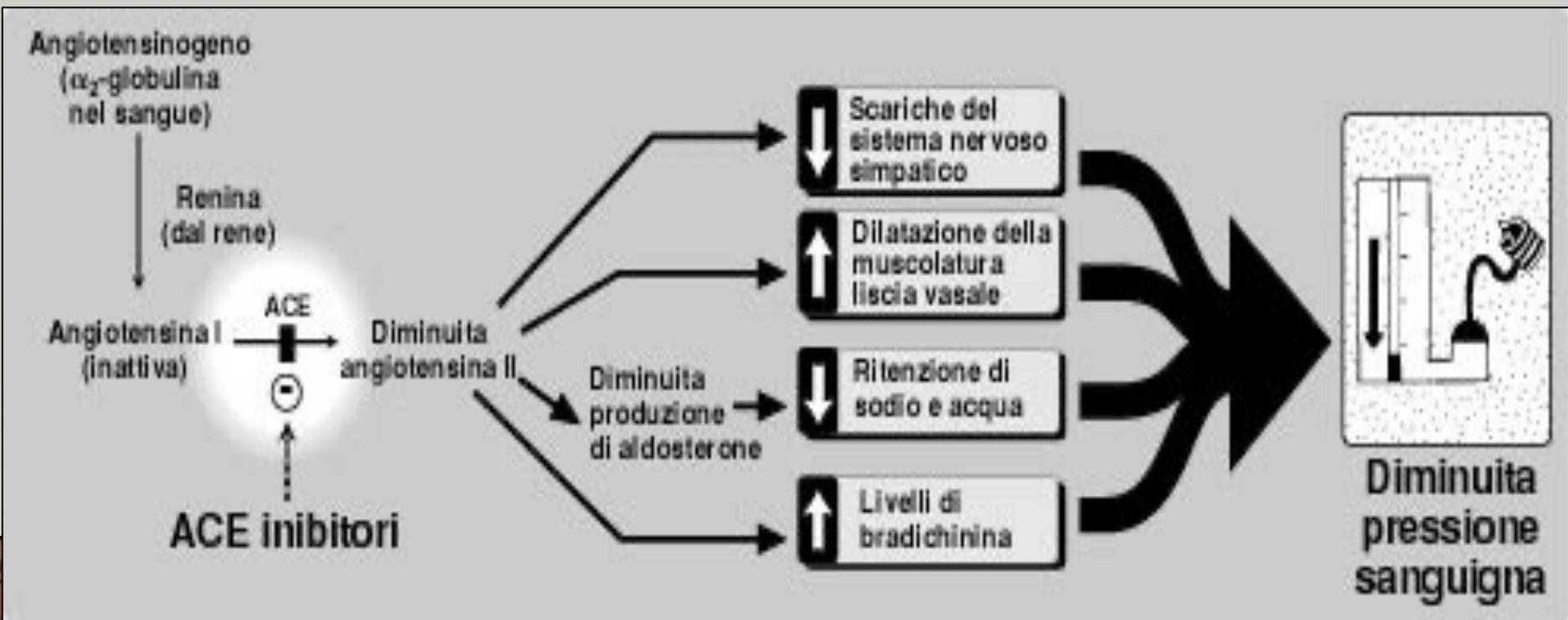
L'agonista colinergico pilocarpina provoca miosi, per stimolazione dei recettori muscarinici.

L'antagonista colinergico atropina provoca midriasi, per blocco dei recettori muscarinici e prevalenza del tono adrenergico.



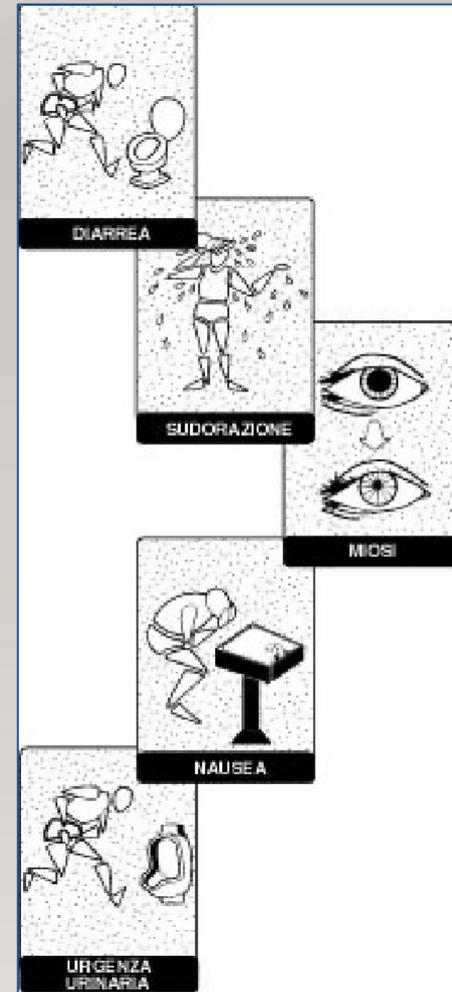
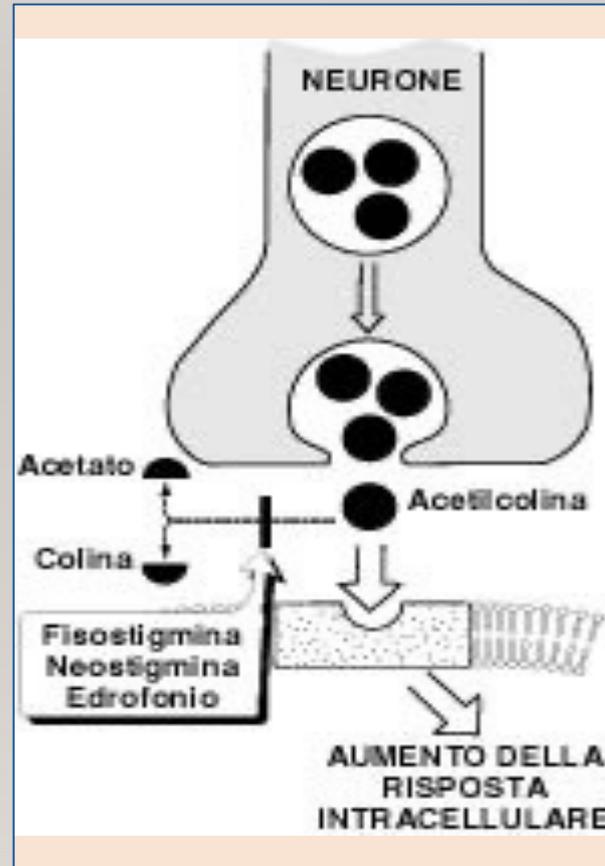
Inibitori enzimatici: farmaci che inibiscono l'attività di enzimi

Se gli enzimi inibiti sono deputati alla formazione di composti endogeni attivi, si avrà una riduzione dell'attività. Es. gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), causano una riduzione della formazione di angiotensina II, un peptide che esercita molte azioni cardiovascolari.



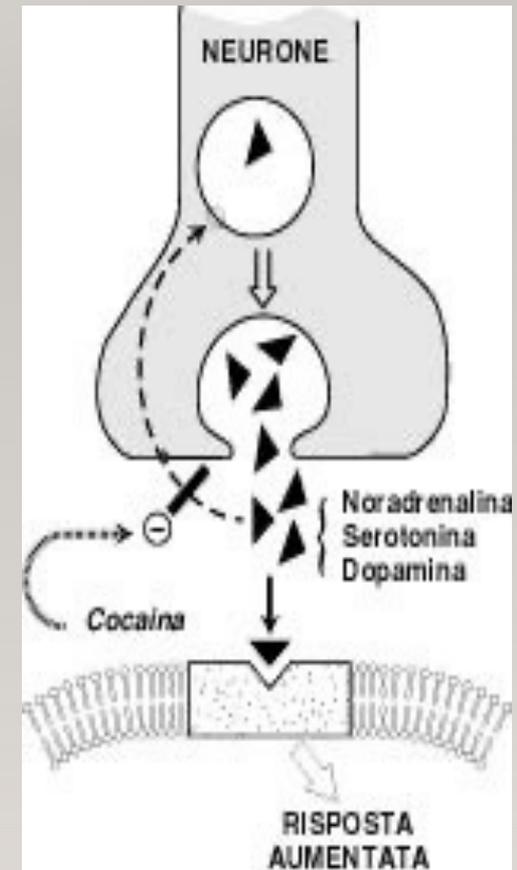
SE L'ENZIMA DEGRADA UN COMPOSTO ATTIVO, L'INIBIZIONE ENZIMATICA PORTERÀ AD UN AUMENTO DELL'ATTIVITÀ.

Ad esempio, la colinesterasi è l'enzima che degrada l'acetilcolina. Gli inibitori della colinesterasi causano quindi un aumento della stimolazione colinergica, ed effetti simili a quelli degli agonisti colinergici.



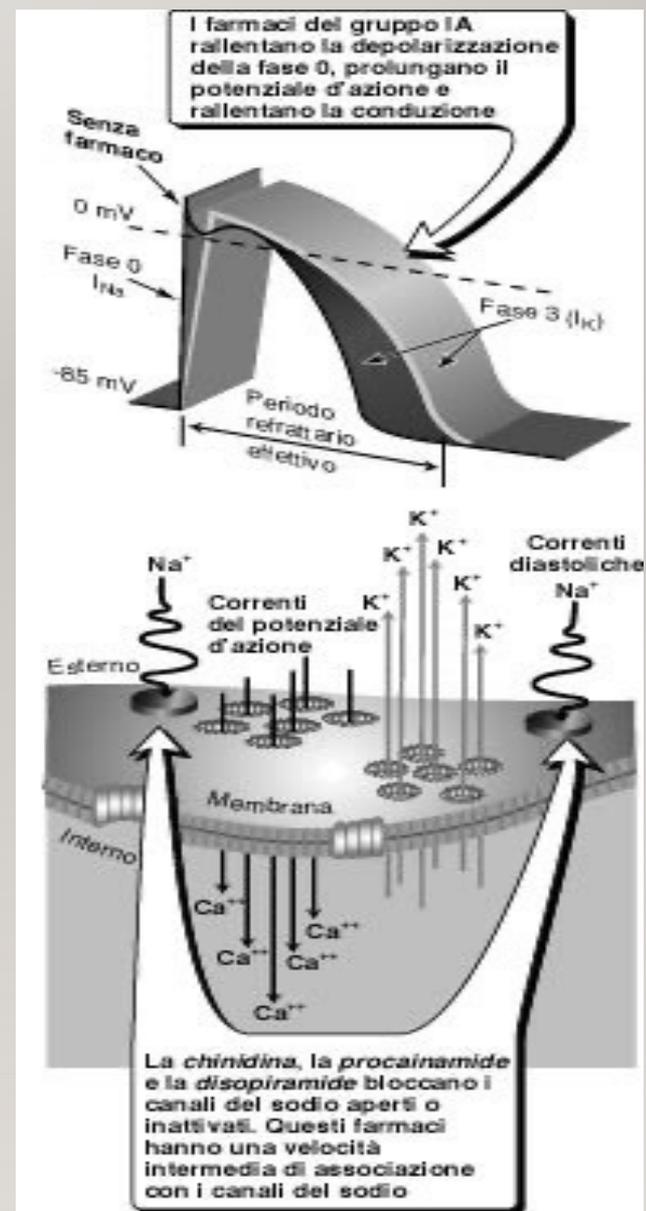
INIBITORI DEI TRASPORTATORI. UN AUMENTO DELL'ATTIVITÀ SI PUÒ AVERE ANCHE IN CONSEGUENZA DEL BLOCCO DELLA RICAPTAZIONE (*UPTAKE*) DI NEUROTRASMETTITORI

Ad esempio, la cocaina blocca la ricaptazione di vari neurotrasmettitori, determinando un aumento della loro attività.



FARMACI CHE AGISCONO SUI CANALI IONICI 'BLOCCANO' LE DINAMICHE DI APERTURA IN RISPOSTA A STIMOLI FISIOLÓGICI

Ad esempio, alcuni farmaci antiaritmici 'bloccano' i canali del Na^+ cardiaci (riduzione dell'apertura del canale). Ciò determina una diminuzione dell'eccitabilità della cellula e una correzione dell'eccitabilità anomala del tessuto cardiaco.





Recettori associati a canali ionici

Legame agonista - recettore \Rightarrow apertura del canale ionico \Rightarrow variazioni nel potenziale di membrana \Rightarrow attivazione di canali ionici voltaggio-dipendenti \Rightarrow risposta cellulare

es acetilcolina stimola il rilascio di adrenalina dalle cellule cromaffini della midollare del surrene

ACh \Rightarrow recettore nicotinic (Na⁺ channel) \Rightarrow $\uparrow P_{Na}$ \Rightarrow depolarizzazione \Rightarrow apertura dei canali del Ca²⁺ voltaggio dipendenti \Rightarrow $\uparrow [Ca^{2+}]_i$ \Rightarrow secretion di adrenalina

Recettori enzimatici

- Quasi tutti I recettori con attività enzimatica intrinseca sono delle protein kinasi – enzimi che aggiungono un gruppo fosfato al substrato (fosforilazione)
- La maggior parte delle protein kinasi fosforilano porzioni di proteine contenenti residui di tirosina \Rightarrow *tirosin kinasi*
- Legame agonista-recettore (extracellulare) \Rightarrow cambiamenti conformazionali \Rightarrow attivazione enzimatica (intracellulare) \Rightarrow autofosforilazione \Rightarrow fosforilazione (**attivazione**) di **altre** proteine (es. enzimi)
- Eccezione \Rightarrow recettori guanilil ciclasi \Rightarrow convertono GTP in GMPc
- GMPc agisce come 2nd messaggero \Rightarrow protein kinasi G-GMPc-dipendente \Rightarrow fosforilazione proteica \Rightarrow risposta cellulare

Recettori associati a proteine G

- le proteine-G (G perché legano GTP oppure GDP), svolgono una funzione trasduttiva ed è il tipo di recettore più rappresentato
- La proteina G è distinta in 3 subunità (α, β and γ)
- Quando la subunità α è legata al GDP, le tre subunità sono associate (La subunità alfa possiede attività GTPasica)
- Legame agonista recettore associato a proteina G \Rightarrow il GDP si attiva in GTP \Rightarrow dissociazione della proteina G \Rightarrow la subunità α si stacca dal complesso β, γ \Rightarrow diffonde nella membrana citoplasmatica \Rightarrow attivazione degli enzimi legati a canali ionici
- G-proteins \Rightarrow attivazione di canali ionici
 \Rightarrow produzione di 2nd messaggeri (cAMP, IP₃)

I FARMACI TENDONO AD ALTERARE L'EQUILIBRIO OMEOSTATICO DELL'ORGANISMO.

Spesso, l'organismo risponde nel senso di ripristinare l'equilibrio iniziale.

La risposta complessiva alla somministrazione del farmaco (specie se cronica) è quindi la risultante dell'effetto del farmaco e della risposta dell'organismo.



UN ALTRO MECCANISMO DI RISPOSTA 'OMEOSTATICA' DELL'ORGANISMO È LA DESENSITIZZAZIONE (O DESENSIBILIZZAZIONE)

La desensitizzazione avviene tramite diversi meccanismi:

- Riduzione del numero di recettori (nel caso di farmaci agonisti).
- Modificazioni (es. fosforilazioni) del recettore che causano una diminuzione dell'affinità del recettore per l'agonista
- Disaccoppiamento del meccanismo di trasduzione del segnale

TUTTI QUESTI MECCANISMI SONO RESPONSABILI DELLA TOLLERANZA AI FARMACI.

Tolleranza. Con questo termine si indica la perdita o riduzione dell'effetto del farmaco nel corso di somministrazioni croniche.

*Se la tolleranza si instaura molto rapidamente si definisce **tachifilassi**.*

Quando i meccanismi responsabili della **tolleranza** sono riferibili a modifiche relative al meccanismo d'azione questa viene aggettivata come **farmacodinamica**.

SPECIFICITÀ DEI FARMACI

Basi biologiche della specificità.

L'attività di alcune proteine 'funzionali' (recettori, canali ionici) è in genere regolata da composti endogeni.

Tra composti endogeni regolatori e proteine vi è una **selettività reciproca** (modello chiave-serratura).

I recettori riconoscono **un solo regolatore** principale (trasmettitore, ormone). Un regolatore riconosce **un solo recettore** (ormoni) **o un numero limitato** di tipi recettoriali (es. acetilcolina, adrenalina)

SPECIFICITÀ

- La specificità è essenziale al corretto funzionamento della omeostasi dell'organismo; nel caso dei recettori per i trasmettitori essa evita la 'confusione' dei segnali.
- *Esistono in genere più tipi di recettori per un singolo trasmettitore, che mediano risposte diverse e a volte addirittura opposte; ad es., recettori α e β adrenergici (Principio di 'economicità'). In questi casi la 'correttezza' dell'informazione è assicurata da altri fattori (**localizzazione dei recettori, affinità dei recettori per il ligando, velocità di risposta ecc.**).*
- *Inoltre le proteine funzionali riconoscono in genere, oltre al regolatore principale, anche dei **modulatori allosterici**, che però si legano a siti di legame distinti da quello del regolatore (**siti allosterici**).*

ESEMPIO. I RECETTORI COLINERGICI 'RICONOSCONO' SOLO L'ACETILCOLINA E NON L'ADRENALINA, SEROTONINA ECC.

L'acetilcolina 'riconosce' solo i recettori colinergici (e non quelli adrenergici, serotoninergici ecc.). Tuttavia, esistono diversi sottotipi di recettori colinergici, che differiscono per effetti, localizzazione, affinità ecc.

Il recettore colinergico ha, oltre al sito di legame per l'acetilcolina, siti allosterici per modulatori quali il Ca^{++} , gli steroidi ecc.

SPECIFICITÀ DI ENZIMI E TRASPORTATORI

Queste proteine riconoscono in genere una sola molecola endogena o molecole strutturalmente affini.

Tuttavia, in generale, la specificità dei trasportatori e degli enzimi è minore di quella dei recettori.

Esempio: il trasportatore di membrana della nor-adrenalina è in grado di trasportare anche la dopamina.

La selettività degli enzimi è variabile.

SPECIFICITÀ E POTENZA

I farmaci si legano agli stessi siti dei regolatori endogeni. La loro specificità è variabile. Alcuni farmaci si legano ad uno solo recettore, altri a più recettori.

La specificità è correlata alla potenza, che è la dose (concentrazione) di farmaco necessaria per ottenere l'effetto.

Un farmaco poco potente ha bassa affinità per il 'suo' recettore; per ottenere l'effetto desiderato occorre quindi raggiungere concentrazioni alle quali il farmaco ha affinità anche per altri recettori.

Ad esempio, molti antistaminici determinano un blocco dei recettori dell'istamina H1 a dosi che determinano anche blocco dei recettori colinergici.

SPECIFICITÀ ED EFFETTI INDESIDERATI

I farmaci poco specifici provocano, oltre all'effetto ricercato, anche effetti indesiderati (o effetti collaterali), dovuti all'interazioni con 'altri' recettori.

Per ottenere farmaci ad elevata specificità, si studia la struttura del sito di legame e si progettano quindi farmaci in grado di legarsi ad esso con alta affinità (*drug design*).

POTENZA DEI FARMACI

- Farmaci che agiscono con lo stesso meccanismo d'azione producono gli stessi effetti (**classe di farmaci**).
- Tuttavia, all'interno di una stessa classe, vi possono essere variazioni notevoli delle dosi necessarie a produrre lo stesso effetto.

ESEMPIO.DOSAGGIO EFFETTO ANTINFIAMMATORIO DI FANS

Farmaco	Dose
Piroxicam	10 mg
Indometacina	100 mg
Naproxene	1000 mg
Acido acetilsalicilico	4000 mg

L'INTERAZIONE FARMACO-RECETTORE



Complesso Farmaco-Recettore

Farmaco

Recettore

$$K_d = \frac{[F] \cdot [R]}{[FR]}$$

K_d

costante di **dissociazione** del complesso farmaco-recettore

1

costante di **affinità** del farmaco per il recettore (K_a)

K_d

CURVE DOSE-RISPOSTA

L'effetto di un farmaco è proporzionale al numero di recettori occupati, quindi aumenta all'aumentare della dose.
L'effetto massimo si verifica quando tutti i recettori sono occupati.

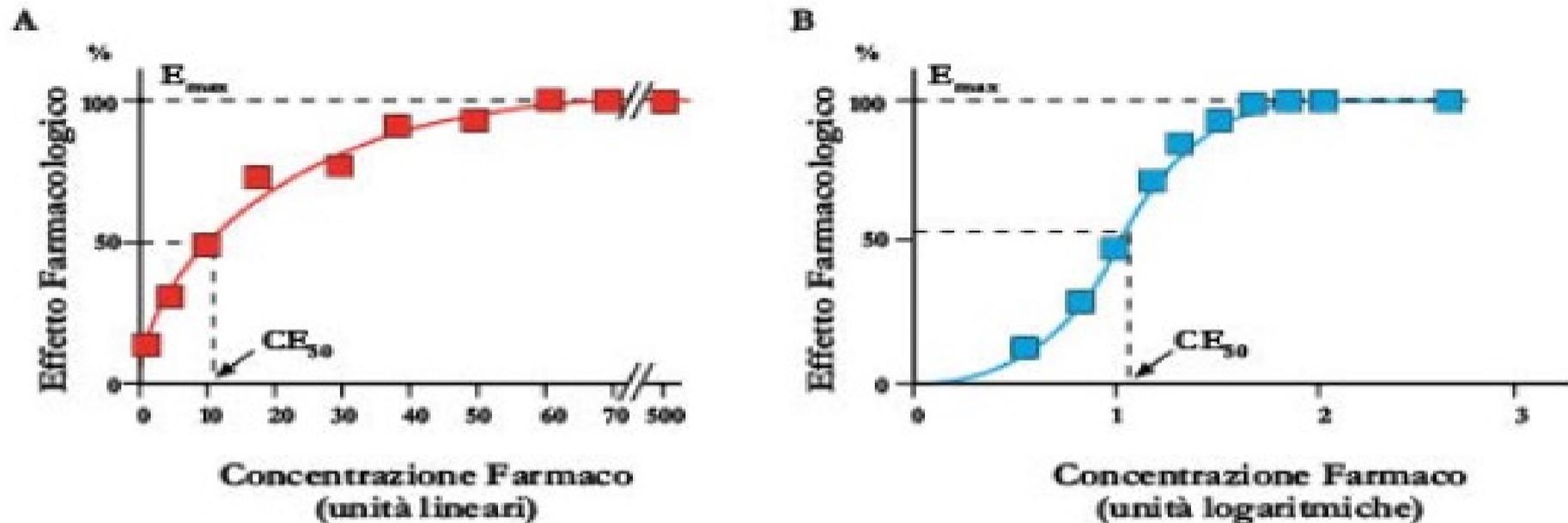
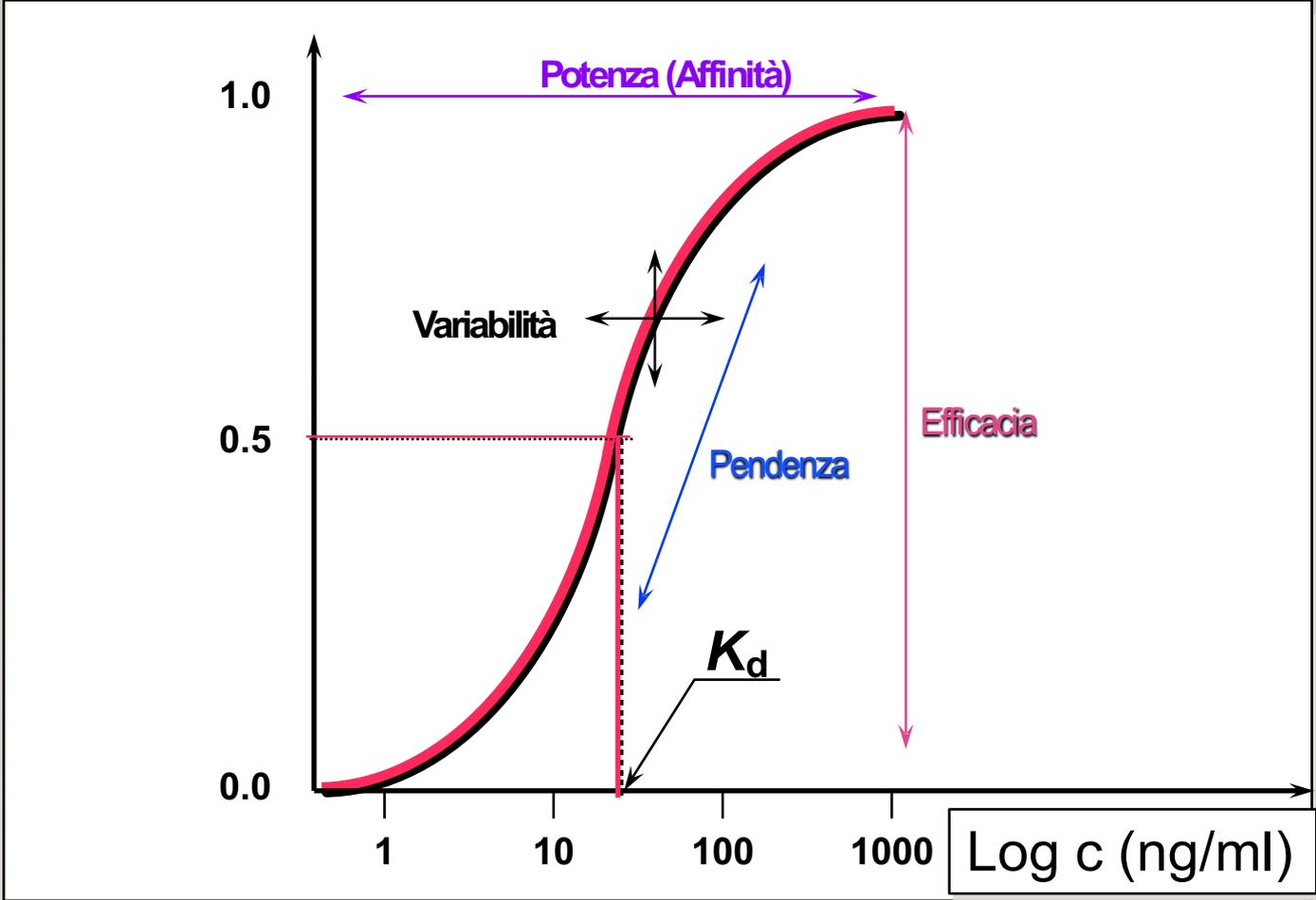
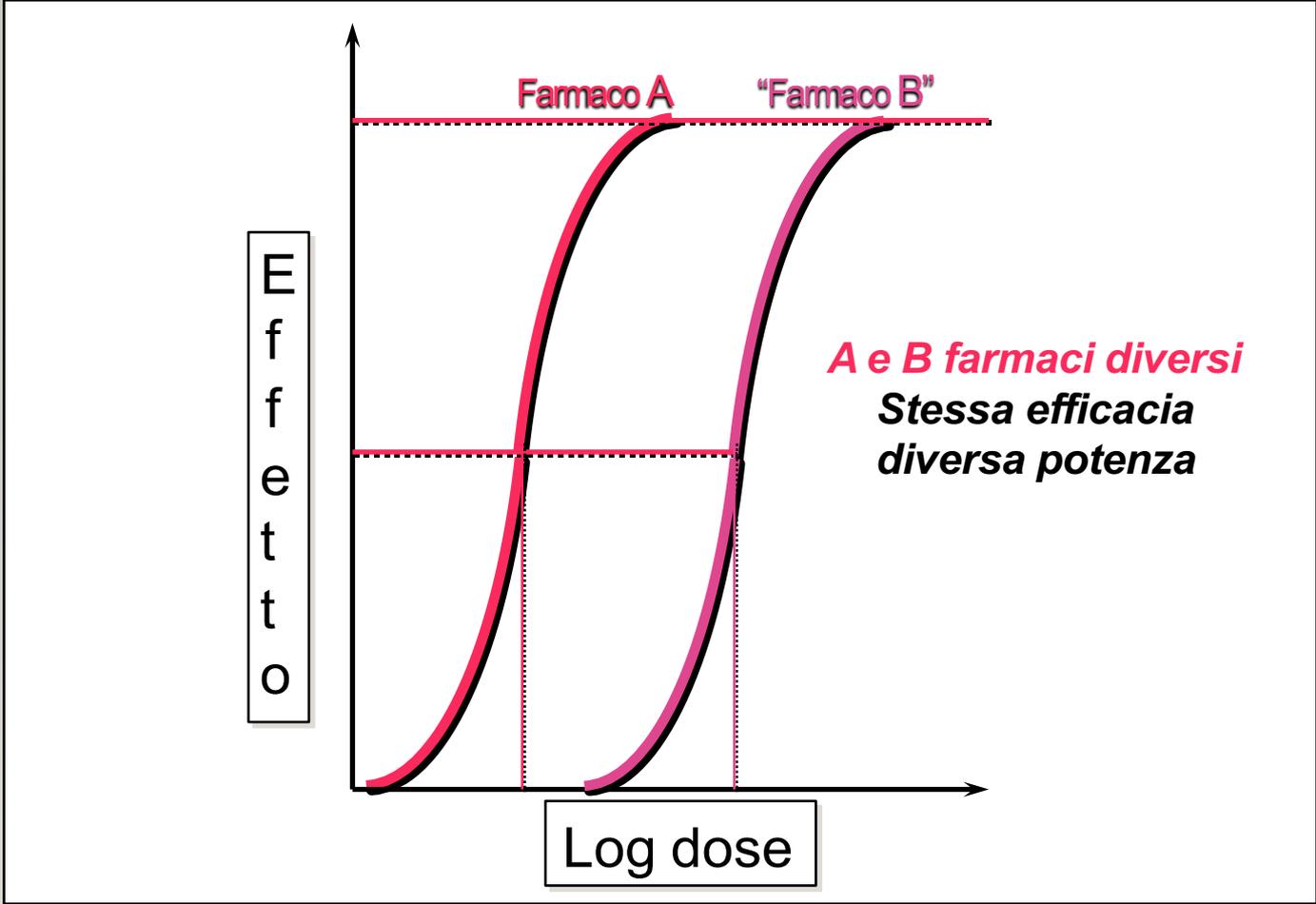
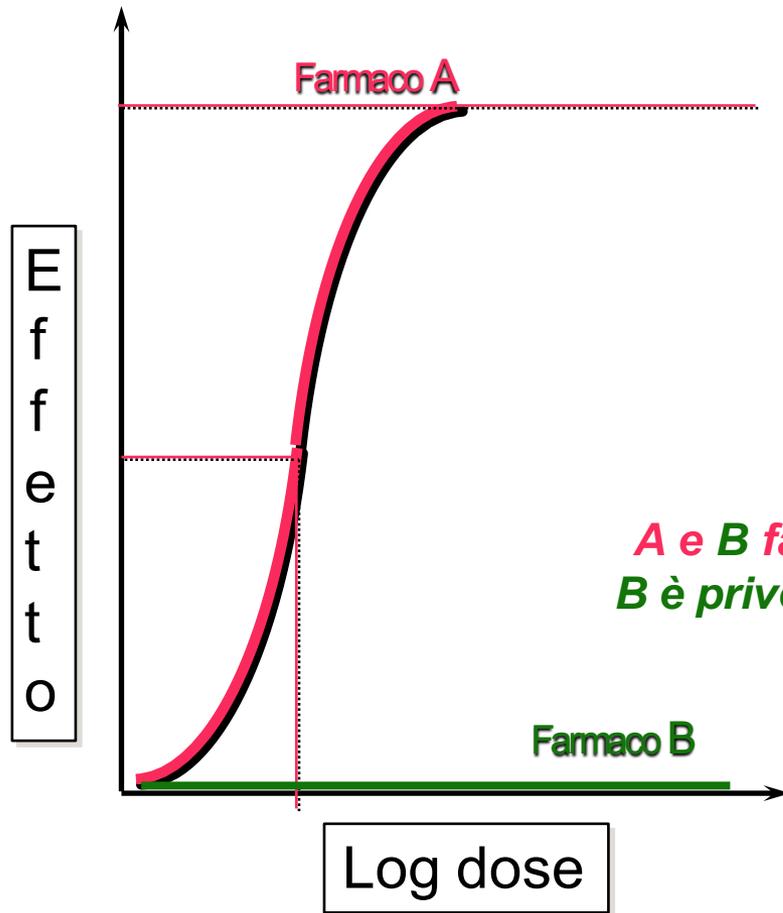


Figura 4.2. Relazioni concentrazione-risposta che descrivono gli effetti di un farmaco in funzione della sua concentrazione. A, rappresentazione su scala lineare; B, rappresentazione su scala semilogaritmica. I parametri indicati con E_{max} e CE_{50} corrispondono rispettivamente all'effetto massimo del farmaco ed alla concentrazione del farmaco in grado di determinare il 50% di tale effetto massimo.



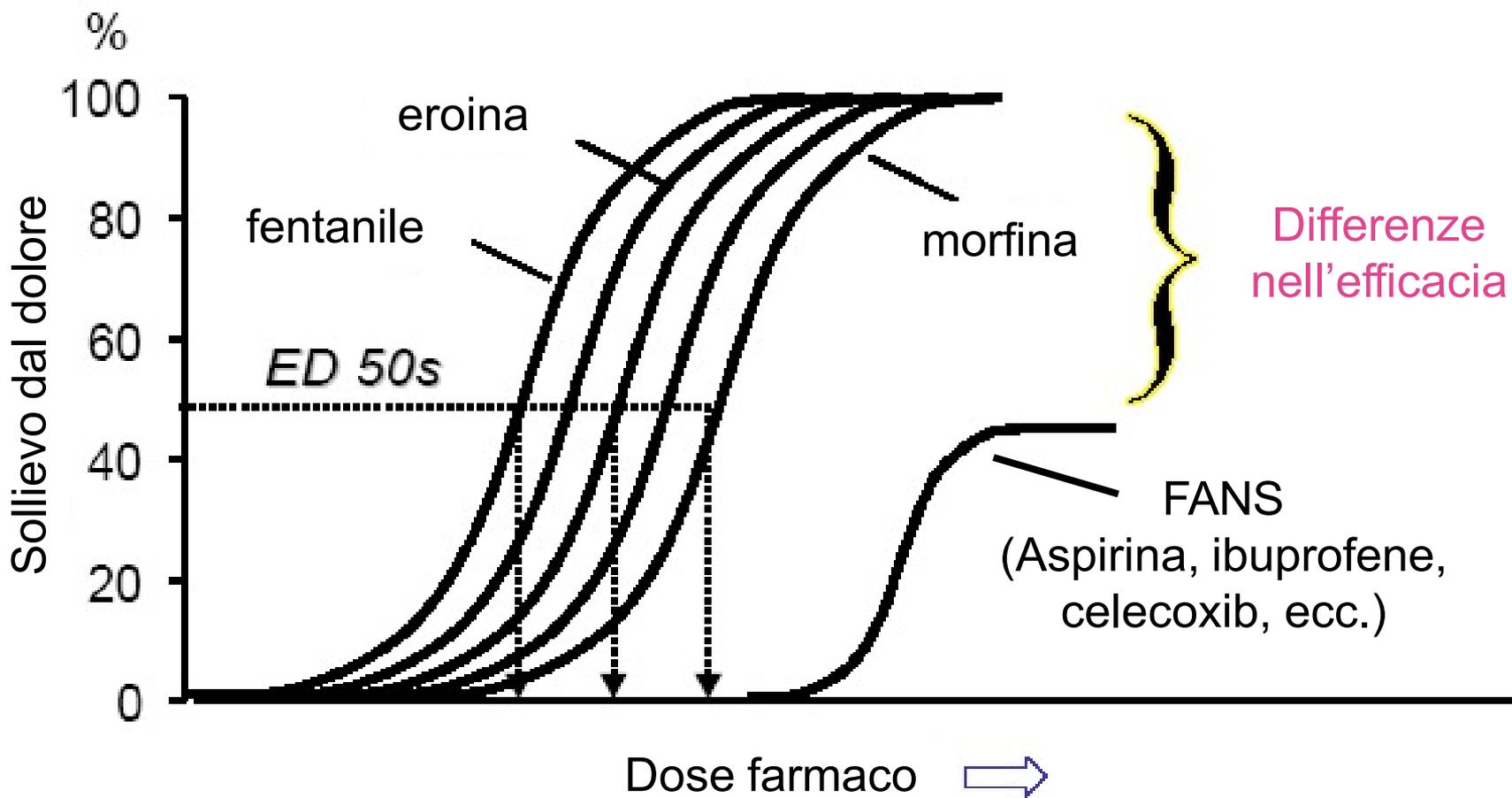


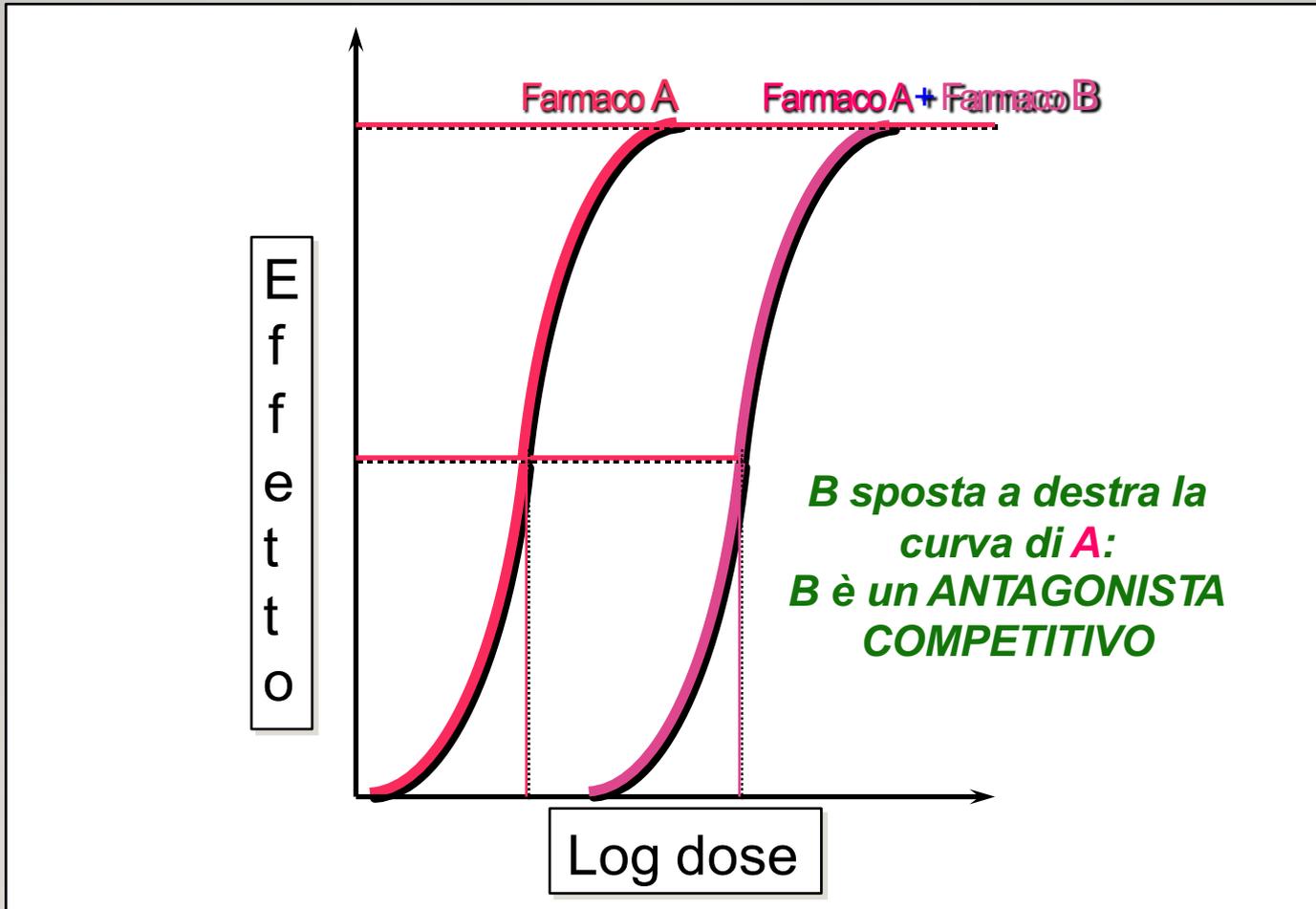


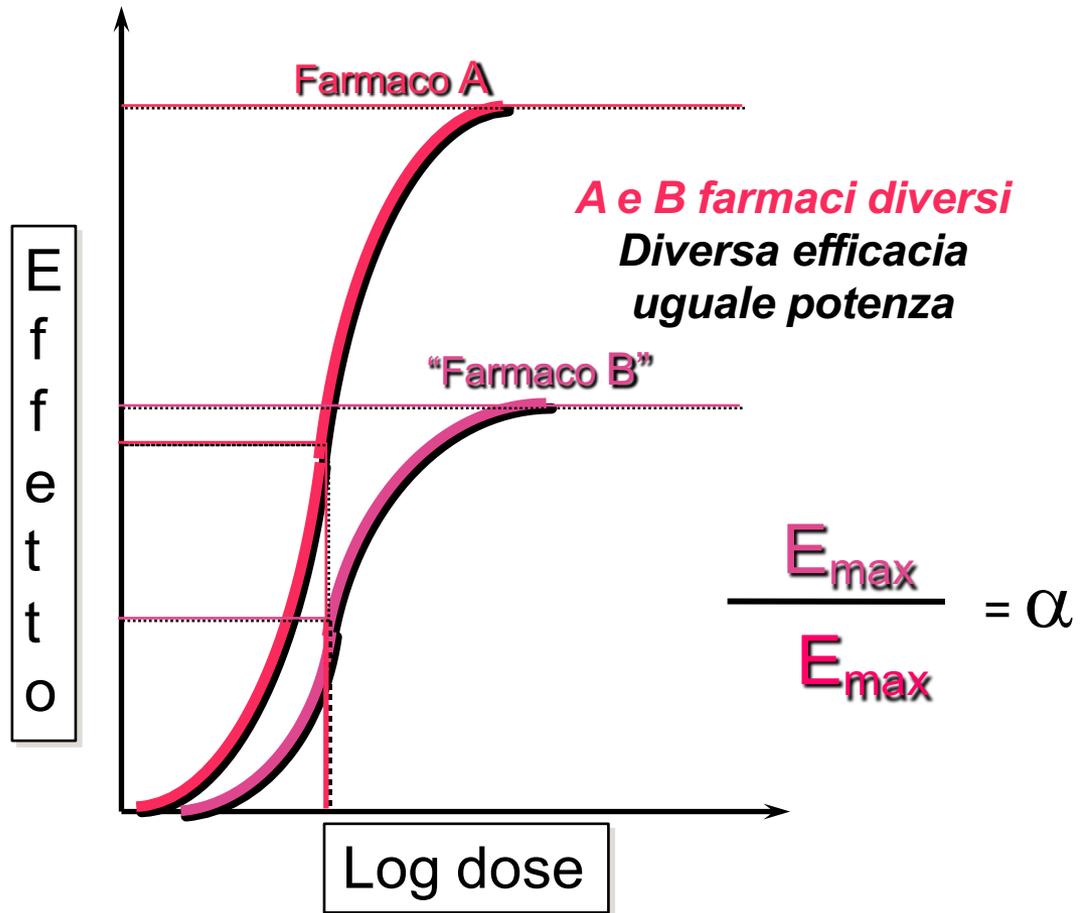
*A e B farmaci diversi
B è privo di efficacia...*

Efficacia e potenza analgesici: oppioidi e FANS

Differenze nella potenza







E
f
f
e
t
t
o

Log dose

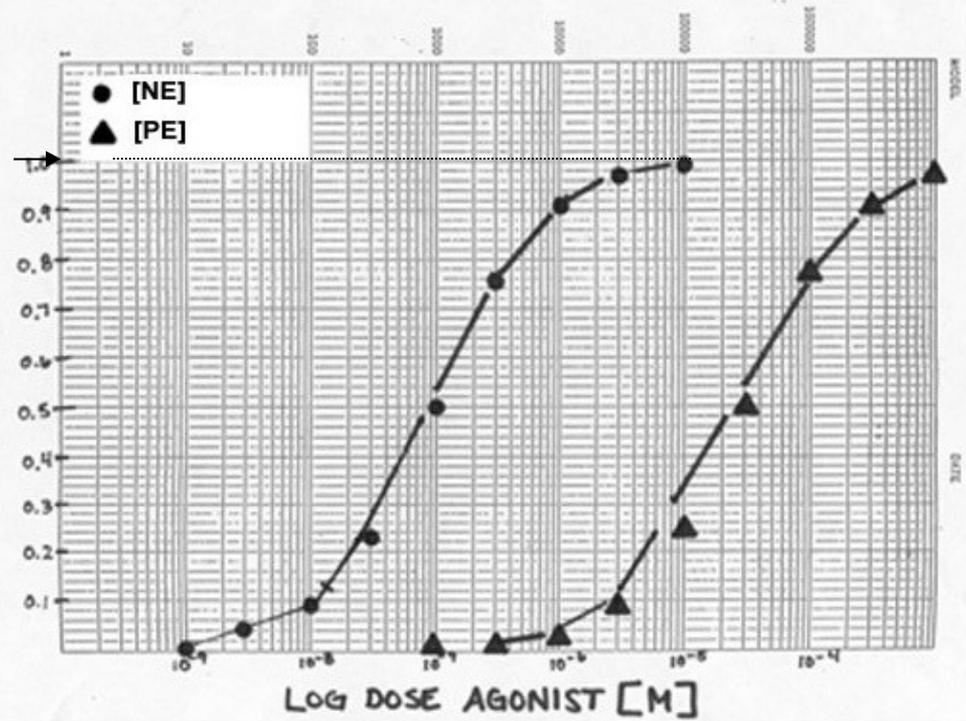
A e B farmaci diversi
Diversa efficacia
uguale potenza

$$\frac{E_{max}}{E_{max}} = \alpha$$

- Ad es. Alcuni β -bloccanti antagonizzano gli agonisti β . Se somministrati da soli stimolano i recettori β provocando una risposta cellulare e tissutale ma l'intensità massima della risposta (E_{max}) è minore di quella ottenibile con gli agonisti 'pieni'.
- Questo tipo di composti sono definiti **agonisti parziali**

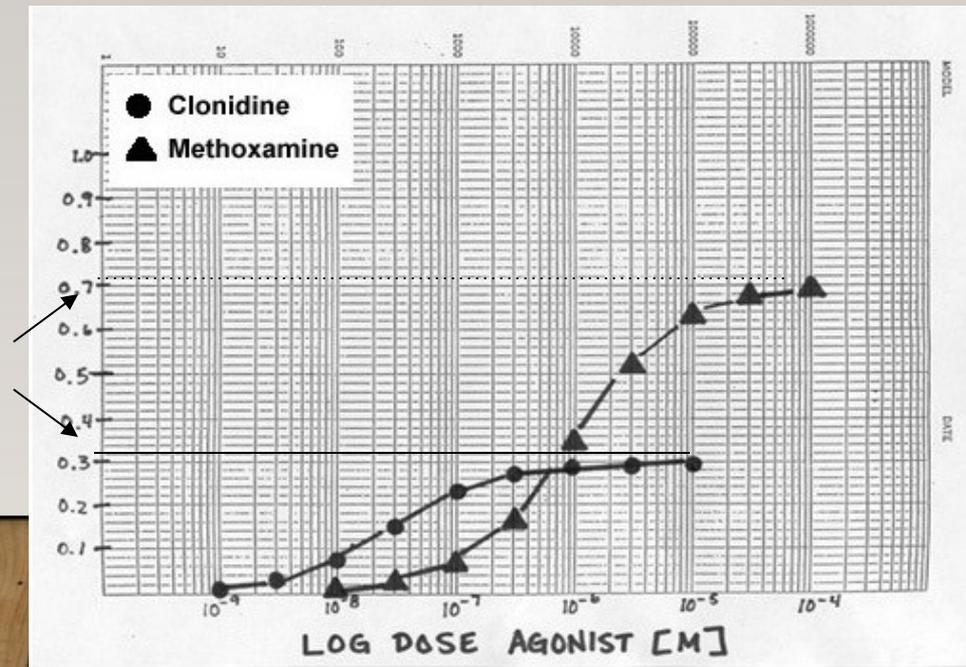
Curve dose-risposta ad agonisti pieni α (NE: nor-adrenalina; PE: fenilefrina)

Emax

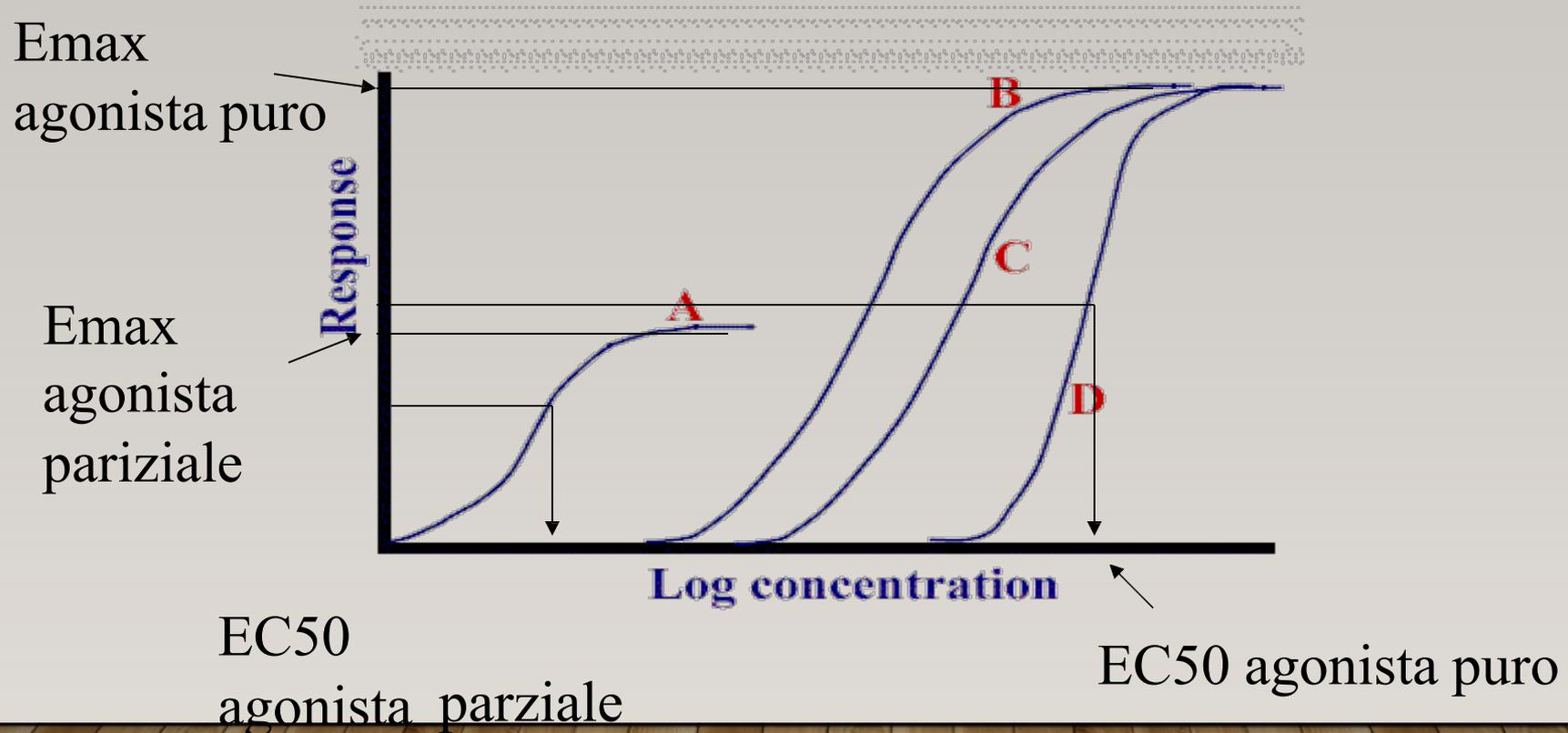


Curve dose-risposta ad agonisti parziali α

Emax



N.B. Un agonista parziale (A) è meno efficace di un agonista pieno (B,C,D) (E_{max} inferiore) ma può essere più potente (EC_{50} minore).



INDICE TERAPEUTICO (IT)

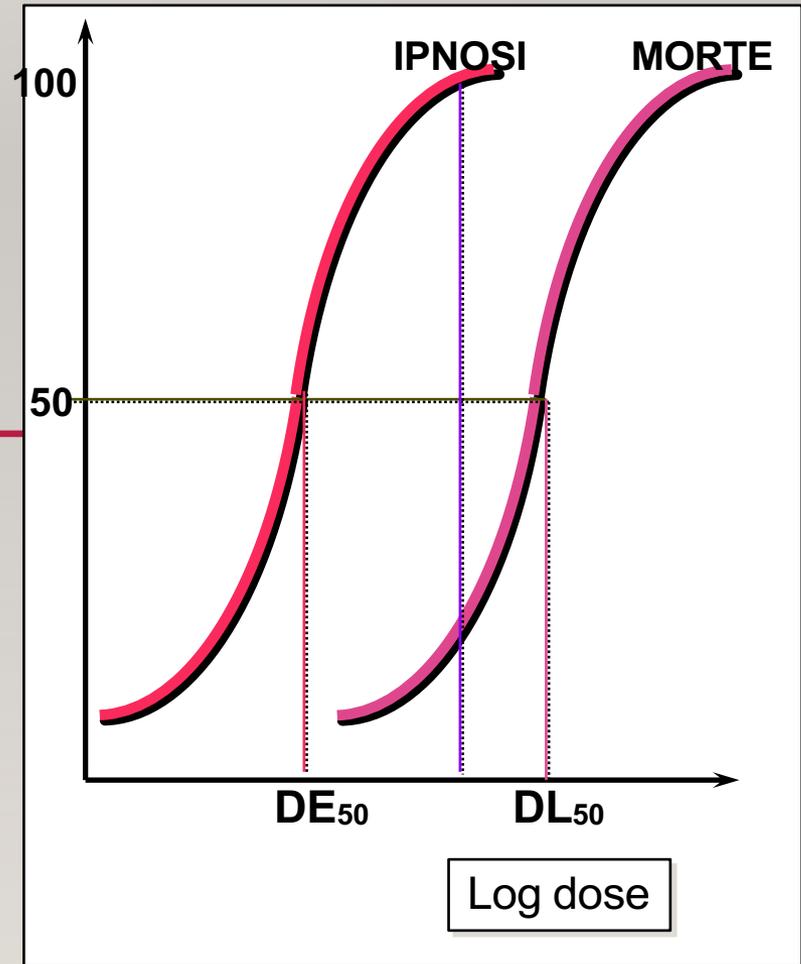
Ogni farmaco oltre alla dose
effettiva DE_{50} presenta
anche una dose letale DL_{50}

Indice terapeutico (IT)

$$IT = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$

Margine di sicurezza (MS)

$$MS = \frac{DL_1}{DE_{99}}$$





CONCENTRAZIONE

Non perdere mai di vista la strada da percorrere

www.itschrysler.com