

La farmacologia.....

- Scienza biomedica che studia le interazioni tra la molecola e gli organismi viventi a livello molecolare, cellulare, di organo, di sistema, di individuo, di popolazione, di ambiente.
- La farmacologia è una scienza sperimentale con regole severe di sperimentazione e di valutazione oggettiva dei risultati ottenuti in termini di efficacia terapeutica e tossicità di una molecola.

Secondo l'OMS.....

-un farmaco è “una sostanza o prodotto utilizzato per modificare o esaminare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio del paziente”
- A) l'effettiva modificazione di funzioni fisiologiche o di stati patologici ossia l'efficacia del farmaco
- B) il beneficio del paziente e cioè il rapporto tra efficacia terapeutica ed effetti collaterali non desiderati

La teriaca

- 60 ingredienti, compreso carne di vipera e vino vecchio
- “La teriaca è efficace per l'apoplezia, le vertigini, la cefalea, il veleno, l'umida raucedine, l'affanno ristretto di petto, gli attacchi d'asma, la pleurite, i dolori di colica iliaca, l'artrite, la nefrite, la pietra, la fredda idropisia, la colica violenta, i mestruai, il morto feto, il colorito dell'itterizia, la contagiosa lebbra, la ventosità dello stomaco,.....
- (Scuola Salernitana, da un manoscritto medievale)

Come nasce un nuovo farmaco**•Fase preclinica**

- Identificazione di un bersaglio biologico (recettore) e sintesi di molecole (farmaco) che lo modificano
- Conferma validità bersaglio e molecola
- Ottimizzazione della molecola (farmacodinamica e farmacocinetica)
- Studio della tossicità e della genotossicità

B) Fase clinica

- Fase I - Volontari sani (farmacodinamica e farmacocinetica, effetti collaterali)
- Fase II – Piccolo gruppo di malati molto selezionati per valutazione efficacia terapeutica
- Fase III – Validazione dell'efficacia terapeutica su un maggior numero di malati
- Fase IV – Farmacovigilanza (cioè monitoraggio e la raccolta delle segnalazioni di effetti terapeutici o tossici dopo l'introduzione in terapia del nuovo farmaco).

Φαρμαχον (farmaco, drug) = rimedio, veleno

Benefici terapeutici vs. effetti collaterali,
eventi avversi 

Rischio/beneficio
Costo/beneficio

Un farmaco ideale.....

Meccanismo specifico e selettivo



attivo a basse dosi con una tossicità
trascurabile (o assente)

“Recettore”

•Corpora non agunt nisi fixata

“P. Ehrlich”

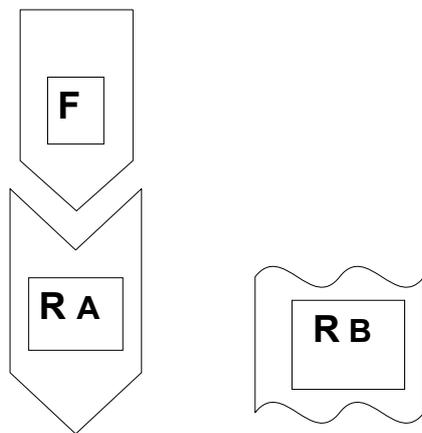
•Macromolecole presenti sulla cellula (*) o al suo interno

(*) o frammenti cellulari

Bersagli farmacologici (recettori)

- Proteine recettoriali di membrana o citosoliche di agonisti endogeni
- Proteine canale di membrana
- Enzimi
- DNA
- RNA
- Lipidi

Il legame farmaco-recettore



Il legame farmaco-recettore

- Il legame farmaco-recettore può essere
- reversibile (quando il legame chimico farmaco-recettore è dovuto a interazione dipolo-dipolo, forze di Van der Waals, ponti a idrogeno, ecc. legami deboli in genere)
- irreversibile (quando il farmaco si lega con legami covalenti al suo recettore)

Il legame farmaco-recettore

- Nel caso che il farmaco formi legami reversibili con il suo recettore, molecole libere di recettore e molecole libere di farmaco sono in equilibrio dinamico:



Farmaci agonisti reversibili

Il legame farmaco-recettore può iniziare una cascata di eventi intracellulari (secondi messaggeri) che portano all'attivazione della cellula, dell'organo del sistema.



Specificità del legame farmaco-recettore
Esempio: agonisti adrenergici

Catecolamine e recettori adrenergici

• <u>Adrenalina</u>		• <u>Noradrenalina</u>	
• $\alpha 1$	++	• $\alpha 1$	+++
• $\alpha 2$	++	• $\alpha 2$	++
• $\beta 1$	+++	• $\beta 1$	++
• $\beta 2$	+++	• $\beta 2$	+
• $\beta 3$	+	• $\beta 3$	+++

Alcuni effetti delle catecolamine

- **Recettori β -adrenergici**

Cuore ($\beta 1$ e $\beta 2$)

Aumento frequenza, contrattilità e velocità di conduzione

Rene ap. jux.-glom. ($\beta 1$)

Aumento renina

M. liscia bronchiale ($\beta 2$)

Broncodilatazione

M. liscia vasale ($\beta 2$)

Rilasciamento m. scheletrici, renali, coronarie.

M. liscia altri organi($\beta 2$)

Rilasciamento m. stomaco, intestino, tratto genitourinario

M. scheletrica ($\beta 2$)

Glicogenolisi

Fegato ($\beta 2$)

Glicogenolisi, gluconeogenesi

- **Recettori α -adrenergici**

Muscolatura liscia vasale

Vasocostrazione arteriole, vene $\alpha 1$

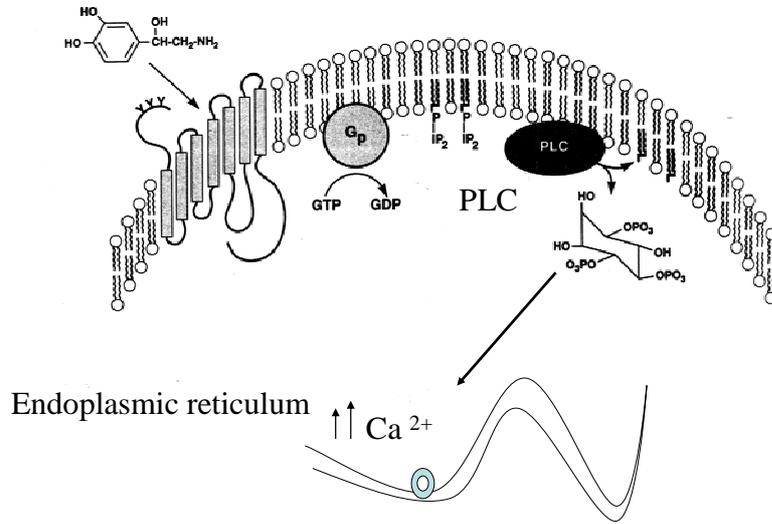
Piastrine $\alpha 2$

Aggregazione

Il recettore $\alpha 2$ è

prevalentemente un recettore presinaptico

Smooth muscle cells = contraction



From: Ruffolo J. *Autom. Pharmacol*, 2, 277-294, 1982

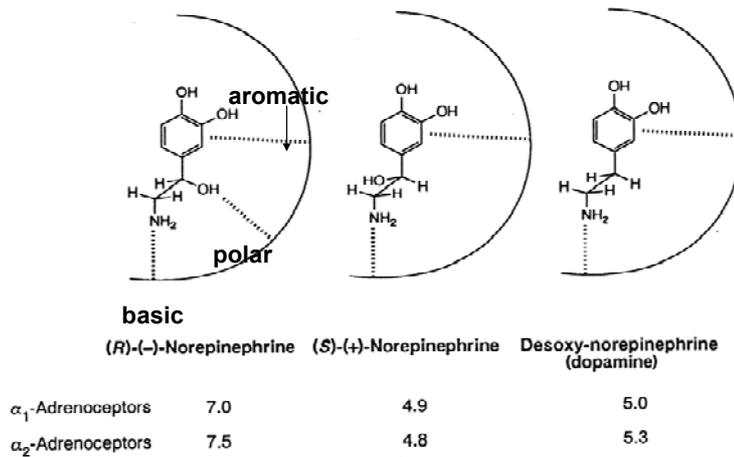
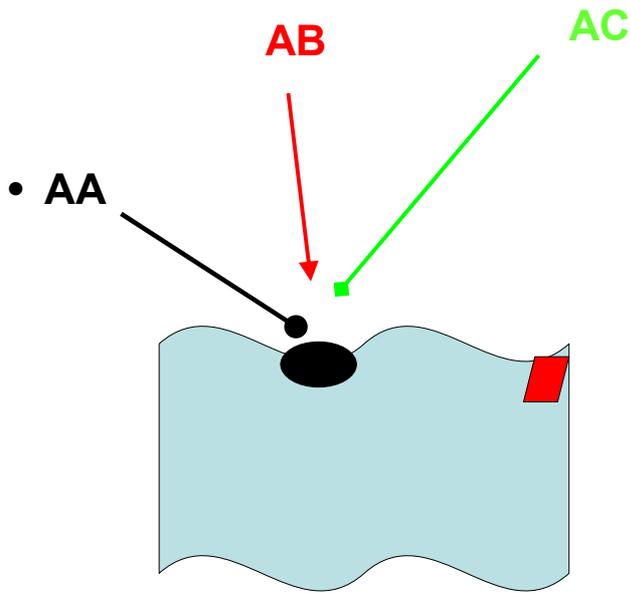
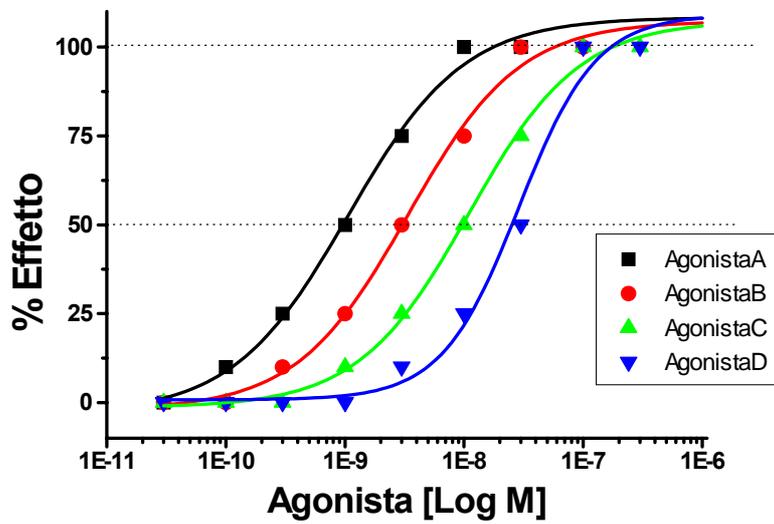


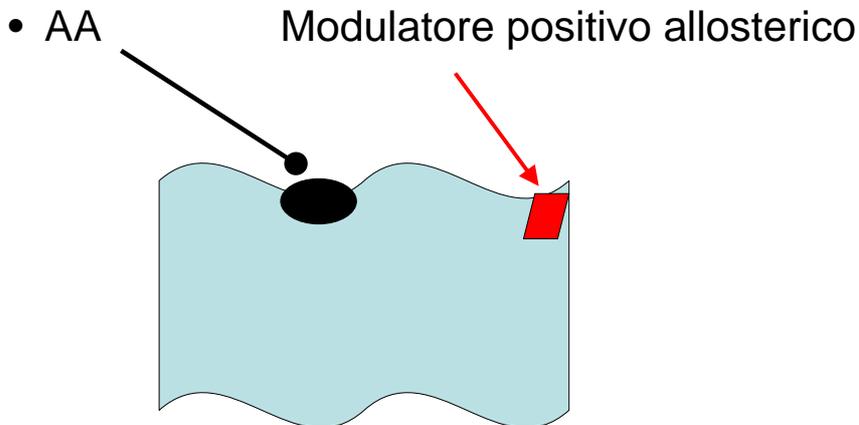
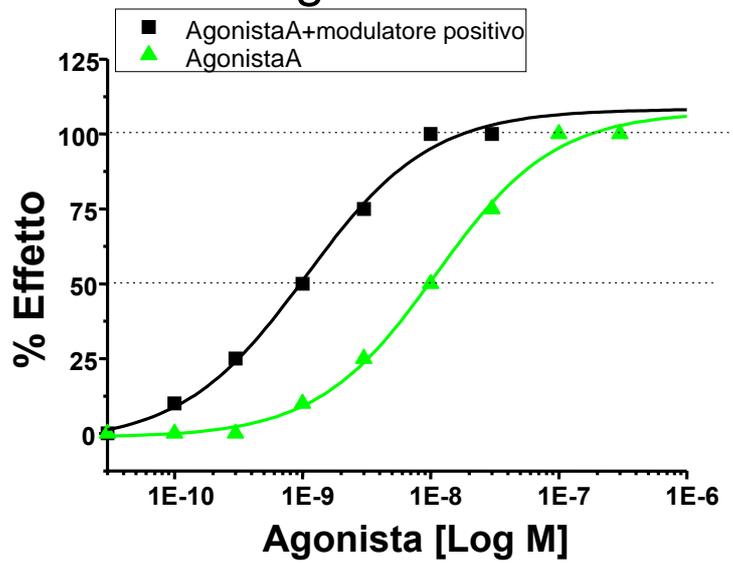
Fig. 4. Schematic representation of the Easson-Stedman hypothesis for norepinephrine demonstrating the role of stereochemical configuration in determining agonist activity at α_1 - and α_2 -adrenoceptors. Values given are pD_2 ($= -\log EC_{50}$). Activity at α_1 -adrenoceptors was determined in the guinea pig aorta, that at α_2 -adrenoceptors was determined in the field-stimulated guinea pig ileum. Data are from Ruffolo et al. [1982].



Come si valuta l'attività di una molecola agonista?



Come si valuta l'attività di una molecola agonista allosterico?



Il legame farmaco-recettore

- Se il legame farmaco-recettore è irreversibile, l'effetto della molecola si esaurisce quando sono state ripristinate nuove proteine recettoriali.



Il legame farmaco-recettore

- Quindi l'efficacia di un farmaco dipende
- Affinità del farmaco per il suo recettore (affinità = legame)
- Numero di molecole del farmaco presenti nel sito recettoriale
- Numero di recettori presenti in una cellula, tessuto, organo, apparato e dalla affinità del farmaco al recettore stesso.

Inoltre.....

- L'attività di un farmaco non è soltanto funzione del numero delle sue molecole legate al recettore, al numero di recettori presenti in un determinato sistema, ma anche alle modificazioni fisiopatologiche di questi ultimi.
- Anche alterazioni genetiche a carico dei recettori o dei loro sistemi di trasduzione possono influenzarne (\pm) l'attività.

Farmaci antagonisti reversibili

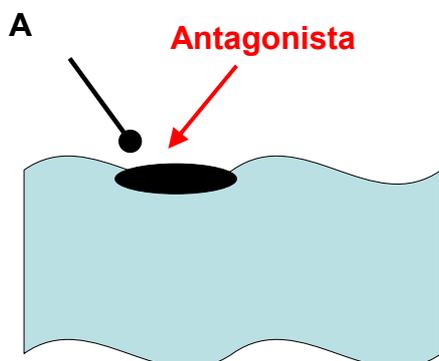
- Il legame farmaco-recettore può rendere meno accessibile il recettore all'attivazione da parte dell'agonista, bloccando così la cascata di eventi intracellulari (secondi messaggeri) che portano all'attivazione della cellula, dell'organo del sistema.



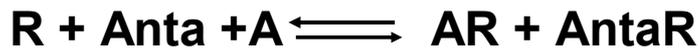
Farmaci antagonisti reversibili

- Il legame antagonista-recettore può avvenire sullo stesso sito recettoriale dell'agonista (antagonista competitivo) oppure su un sito "allosterico" (cioè regolatorio) e rendere lo stesso il recettore meno accessibile all'attivazione da parte dell'agonista

Come si valuta l'attività di una molecola antagonista competitivo?



Antagonisti competitivi reversibili

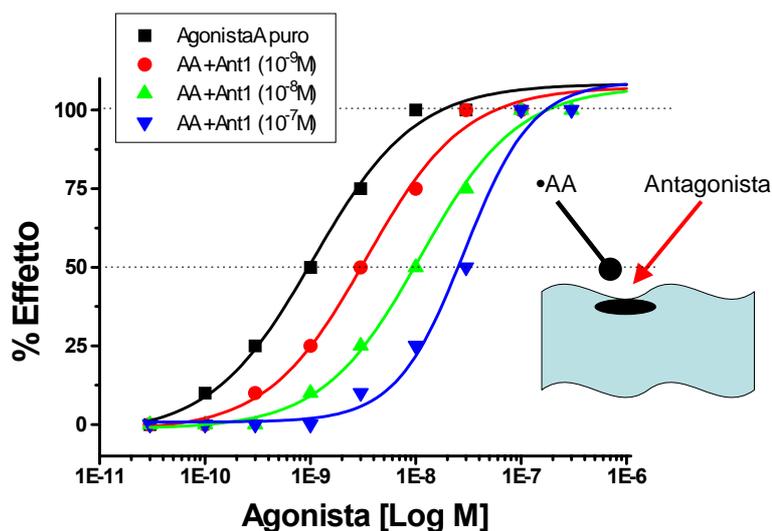


R = recettore
 A = Agonista
 Anta = Antagonista

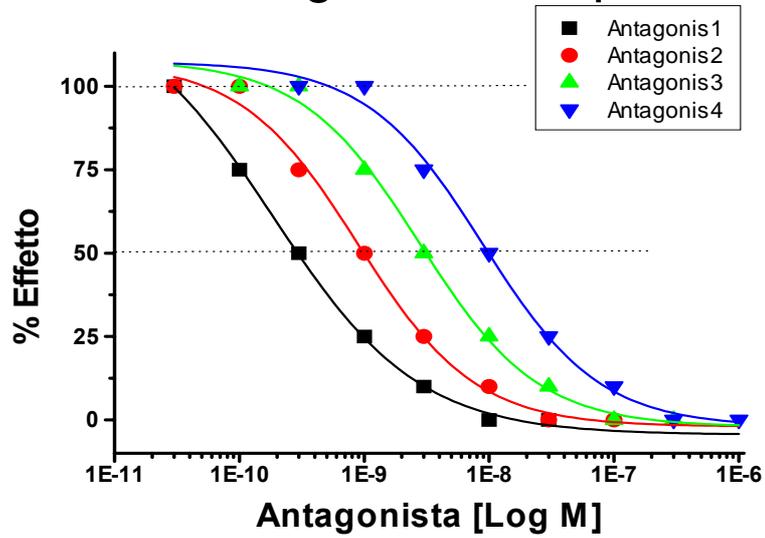
Antagonisti competitivi reversibili

•L'equilibrio si "sposta" da una parte all'altra a seconda del rapporto quantitativo tra le molecole di agonista ed antagonista e delle loro affinità per il sito legante

Come si valuta l'attività di una molecola antagonista competitivo?

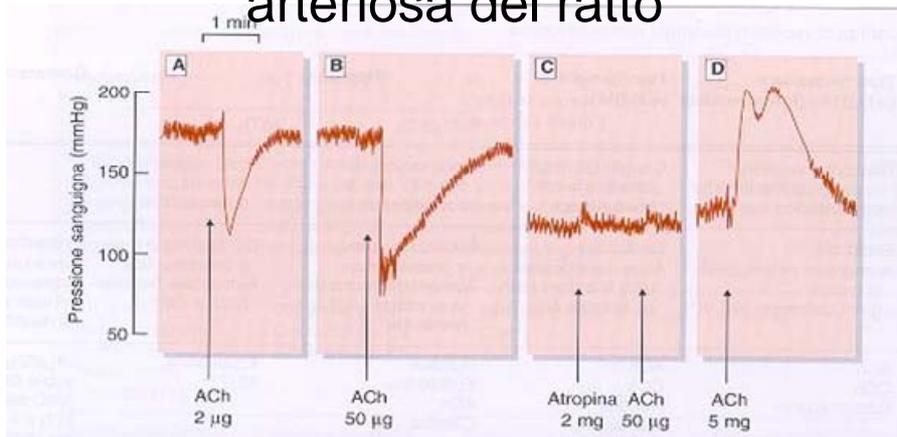


Come si valuta l'attività di una molecola antagonista competitivo?



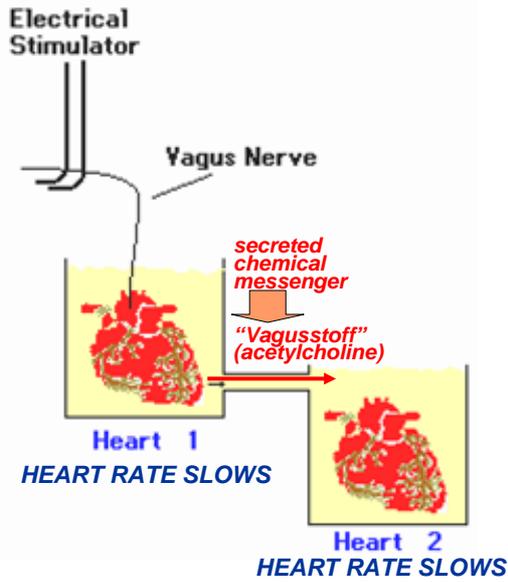
Specificità del legame farmaco-recettore
Esempio: antagonisti colinergici

Effetto della ACh sulla pressione arteriosa del ratto



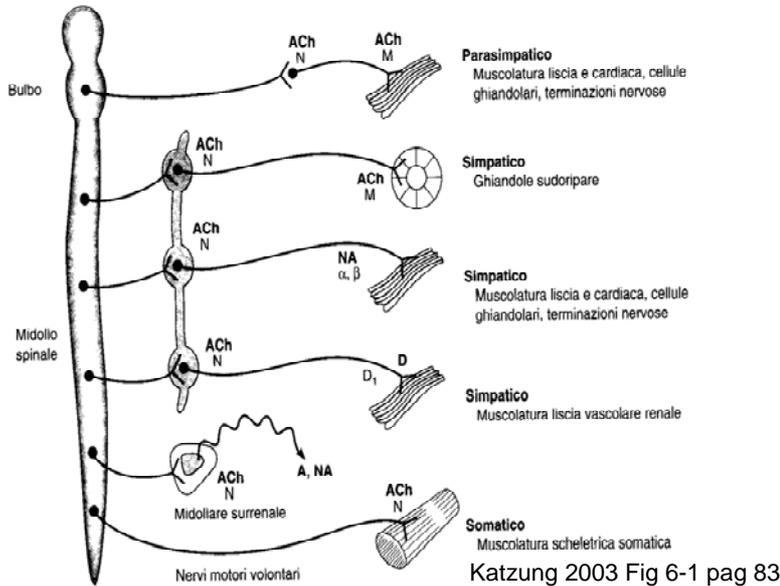
Esperimento di Dale Rang, Dale, Ritter, Moore 2005

Otto Loewi*
Esperimento su cuore di rana (1921):



Otto Loewi
 1873-1961

* Premio Nobel in Fisiologia nel 1936



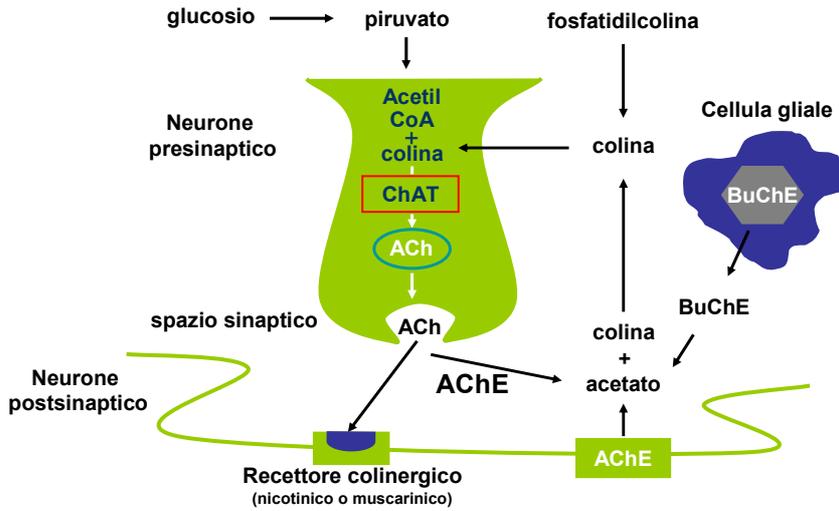
AZIONI MUSCARINICHE DELL'ACH SU ORGANI PERIFERICI

- Iride (m. sfintere della pupilla) • Contrazione e miosi
- Muscolo ciliare • Contrazione e accomodazione della lente alla visione vicina
- Ghiandole salivari e lacrimali • Secrezione sottile e acquosa
- Bronchi • Costrizione; aumento delle secrezioni
- Cuore • Bradicardia, rallentata conduzione, debole azione inotropica negativa
- Albero vascolare (endotelio) • Liberazione di NO e vasodilatazione
- Stomaco e intestino • Aumento tono e secrezione gastrica, rilasciamento degli sfinteri
- Vescica urinaria • Contrazione del detrusore, rilasciamento sfinteri
- Ghiandole sudorifere • Diaforesi
- Sistema riproduttivo (maschio) • Erezione

AZIONI NICOTINICHE DELL'ACH SU ORGANI PERIFERICI

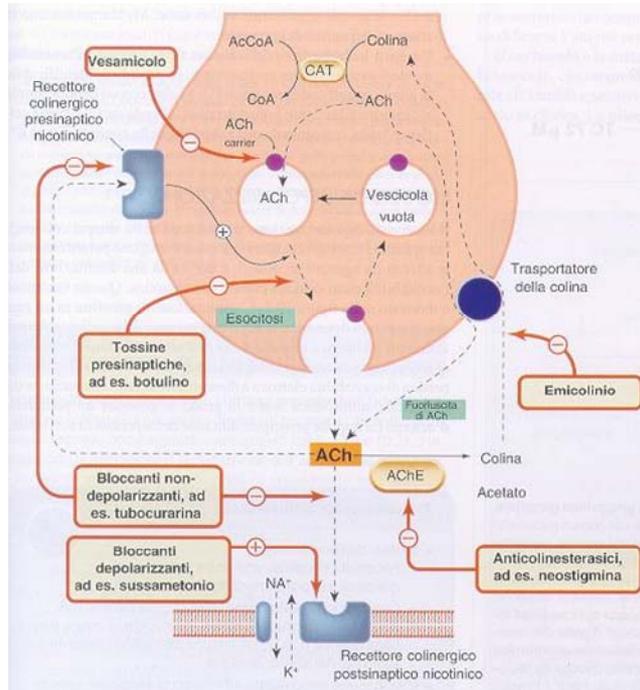
- Muscoli scheletrici • Contrazione
- Ghiandole surrenali • Liberazione di adrenalina e noradrenalina
- Gangli simpatici periferici • Attivazione del sistema simpatico con liberazione di noradrenalina

La sinapsi colinergica



ACh = acetilcolina; AChE = acetilcolinesterasi; BuChE = butirilcolinesterasi; ChAT = colina acetiltransferasi; CoA = coenzima A.

Siti di azione dei farmaci attivi sulla sinapsi colinergica



Rang, Dale, Ritter, Moore 2005

Classi di farmaci attivi sul sistema colinergico

- Inibitori AChE (effetto agonista)
- Agonisti recettoriali nicotinici (nicotina)
- Agonisti recettoriali nicotinici (nicotina)
- Agonisti recettoriali muscarinici (muscarina)
- Antagonisti recettoriali muscarinici

PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE E IMPIEGHI DEI PRINCIPALI INIBITORI DELLE COLINESTERASI

Nome	Tipo di inibizione	Impieghi
Fisostigmina o eserina	Reversibile, non selettivo	Nell'intossicazione da anticolinergici Miotico (collirio)
Neostigmina	Reversibile non selettivo	Nella miastenia, nell'ileo paralitico postoperatorio e nell' atonía vescicale.
Rivastigmina	Reversibile non selettivo	Nella malattia di Alzheimer
Edrofonio	Reversibile	Per diagnosi miastenia grave
Donepezil	Reversibile Affinità per AChE > BuChE	Nella malattia di Alzheimer
Galantamina	Reversibile Affinità per AChE > BuChE	Nella malattia di Alzheimer
Malathion	Irreversibile Non selettivo	Insetticida
Sarin	Irreversibile Non selettivo	Gas nervino, estremamente tossico
Soman	Irreversibile Non selettivo	Gas nervino, estremamente tossico

I RECETTORI MUSCARINICI

Tipo	M1	M2	M3	M4	M5
Localizzazione	Cervello Ghiandole Gangli simpatici	Cuore Cervello Muscolatura liscia	Muscolatura liscia Ghiandole Cervello	Cervello	Cervello Occhio
Proteine G	Gq,11	Gi,o	Gq,11	Gi,o	Gq,11
Meccanismo di trasduzione	IP3,DAG ↑conduttanzaK ⁺ depolarizzazione eccitazione	cAMP conduttanze: K ⁺ ↓ Ca ²⁺	IP3,DAG ↑cAMP conduttanza: ↑ Ca ²⁺	cAMP conduttanze: K ⁺ ↓ Ca ²⁺	IP3,DAG ↑cAMP conduttanza: ↑ Ca ²⁺
Agonisti	ACh muscarina pilocarpina carbacolo MCN-A343	ACh muscarina pilocarpina carbacolo	ACh muscarina pilocarpina carbacolo betanecolo	ACh	ACh
Antagonisti	Atropina Scopolamina Dicicloverina Tolderodina Oxibutinina Ipratropio Pirenzepina	Atropina Scopolamina Triptamina, Dicicloverina Tolderodina Oxibutinina Ipratropio	4-DAMP Atropina Scopolamina Dicicloverina Tolderodina Oxibutinina Ipratropio	Atropina Scopolamina Dicicloverina Tolderodina Oxibutinina Ipratropio	Atropina Scopolamina Dicicloverina Tolderodina Oxibutinina Ipratropio

Effetti dell'atropina

Tabella 8-2. Farmaci antimuscarinici usati in oftalmologia

Farmaco	Durata degli effetti (giorni)	Concentrazione usuale (%)
Atropina	7-10	0,5-1
Scopolamina	3-7	0,25
Omatropina	1-3	2-5
Ciclopentolato	1	0,5-2
Tropicamide	3	0,5-1

Katzung 2003 TAB 8-2 pag 122

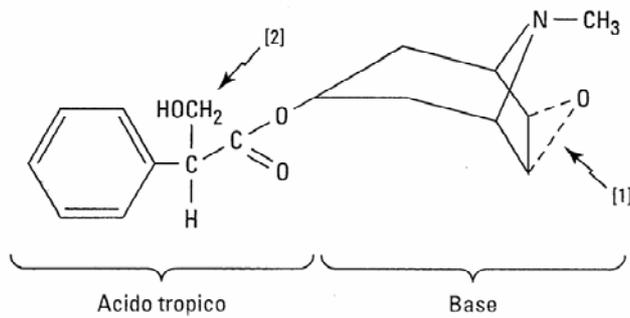
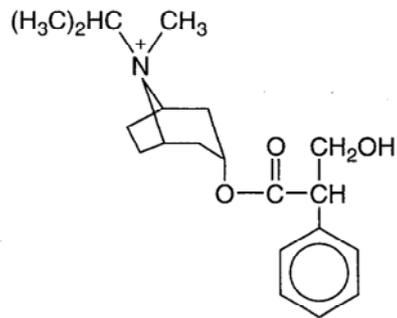


Figura 8-1. Struttura dell'atropina (l'ossigeno in [1] manca) o della scopolamina (ossigeno presente). Nell'omatropina, l'idrossimetile [2] è rimpiazzato da un gruppo ossidrilico, mentre l'ossigeno in [1] è assente.

IPRATROPIO



IPRATROPIUM

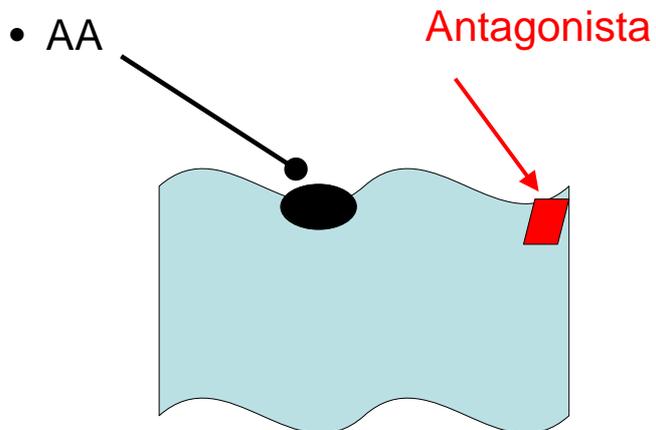
Usi clinici degli antagonisti muscarinici

- **Cardiovascolare:**
- Trattamento della bradicardia sinusale [*atropina* i.v.]
- **Oftalmologico:**
- Dilatazione della pupilla [*tropicamide* (breve durata), *ciclopentolato* (lunga durata)]
- **Neurologico:**
- Prevenzione della cinetosi [*scopolamina* os, transdermica]
- Trattamento del Parkinsonismo (specie da antipsicotici) [*benztropina*]
- **Respiratorio:**
- Trattamento dell'asma [*ipratropio* spray]
- Premedicazione nell'anestesia generale [*atropina*]
- **Gastrointestinale:**
- Rilassamento della parete intestinale (antispastico) nelle coliche. Inibizione della secrezione gastrica.
- Coadiuvante nelle indagini radiologiche intestinali e gastroscopia [*scopolamina butilbromuro* (Buscopan)]
- Nel colon irritabile e diverticolosi
- Nell'ulcera peptica [*pirenzepina*]
- **Genitourinario:**
- Rilassamento della muscolatura liscia ureterale nelle coliche [*scopolamina butilbromuro* (Buscopan)]

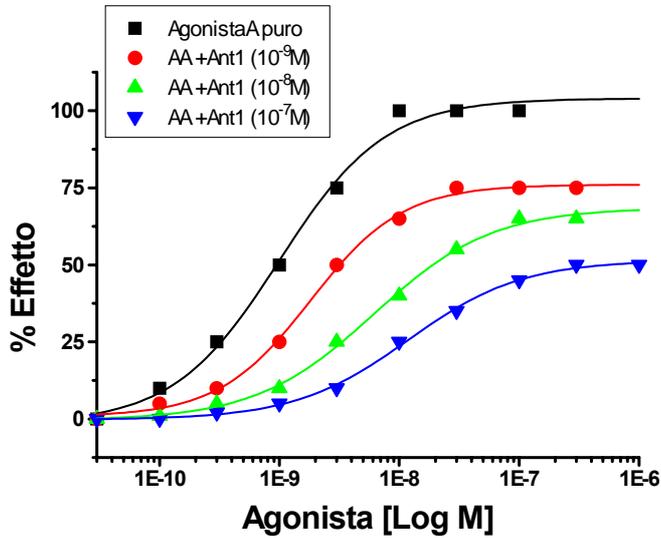
EFFETTI COLLATERALI INDOTTI DALL'ATROPINA (e ANALOGHI)

- Secchezza della bocca
- Stipsi
- Difficoltà alla minzione
- Tachicardia
- Midriasi
- Visione confusa
- Confusione – Perdita della memoria
- Agitazione
- Allucinazioni – Delirio

Antagonisti non competitivi allosterici



Come si valuta l'attività di un antagonista non competitivo?

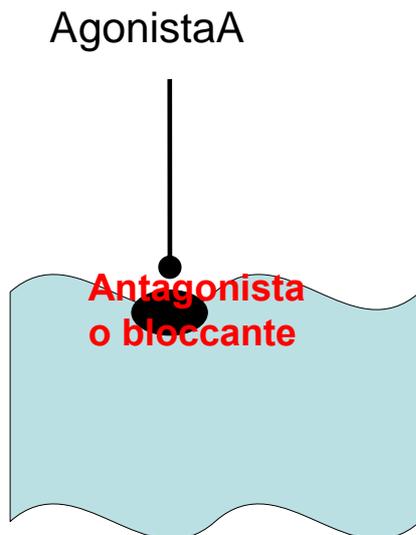
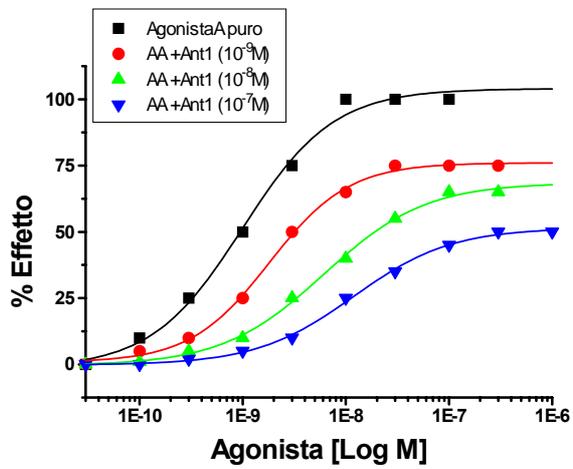


Farmaci antagonisti irreversibili

Il legame farmaco-recettore rende meno accessibile il recettore all'attivazione da parte dell'agonista, bloccando così la cascata di eventi intracellulari (secondi messaggeri) che portano all'attivazione della cellula, dell'organo, del sistema.



Come si valuta l'attività di un antagonista irreversibile?



Anche un antagonista allosterico non competitivo può essere irreversibile

Come si valuta l'attività di una molecola ?

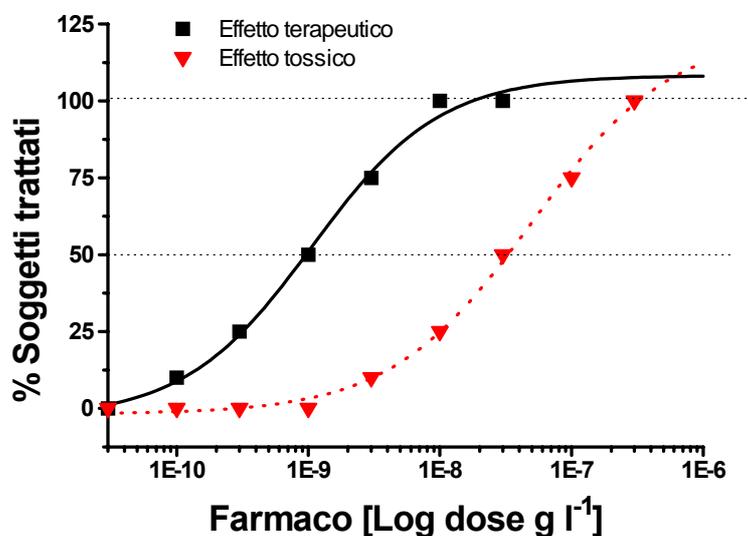
● Agonista:

Concentrazione efficace 50% (EC₅₀, ED₅₀)

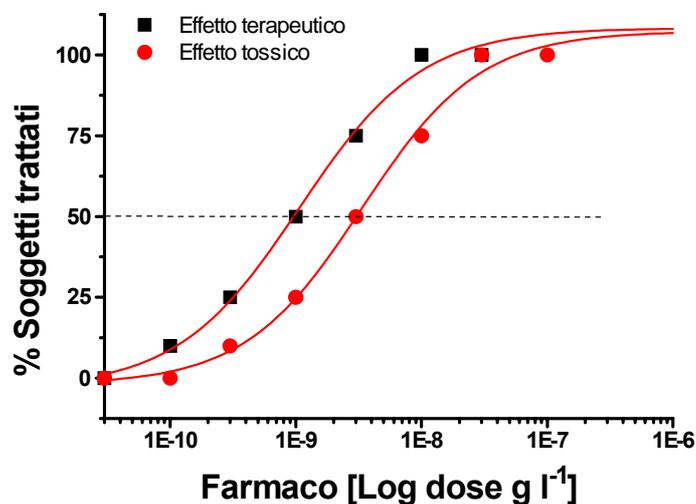
● Antagonista

Concentrazione inibitoria 50% (IC₅₀, ID₅₀)

Sicurezza di un farmaco



Sicurezza di un farmaco



Sicurezza di un farmaco

- Si definisce indice terapeutico di un farmaco il rapporto tra dose tossica 50% (TD₅₀ *) e dose efficace 50% (ED₅₀)
- Un buon indice terapeutico dovrebbe essere > di 10 (TD₅₀ >>> ED₅₀)
- La finestra terapeutica è l'intervallo di [C] nel quale si ottiene un buon risultato terapeutico senza che si manifestino effetti collaterali
- *dose letale 50% (DL50)