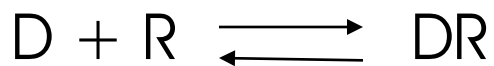


Farmacodinamica

Studia e descrive i meccanismi d'interazione
tra farmaco e recettore

Recettore = componente di una cellula che interagisce con un farmaco dando inizio alla catena di eventi biochimici che portano agli effetti farmacologici osservati



Evento
biochimico
cellulare

Effetto finale
sull'organismo

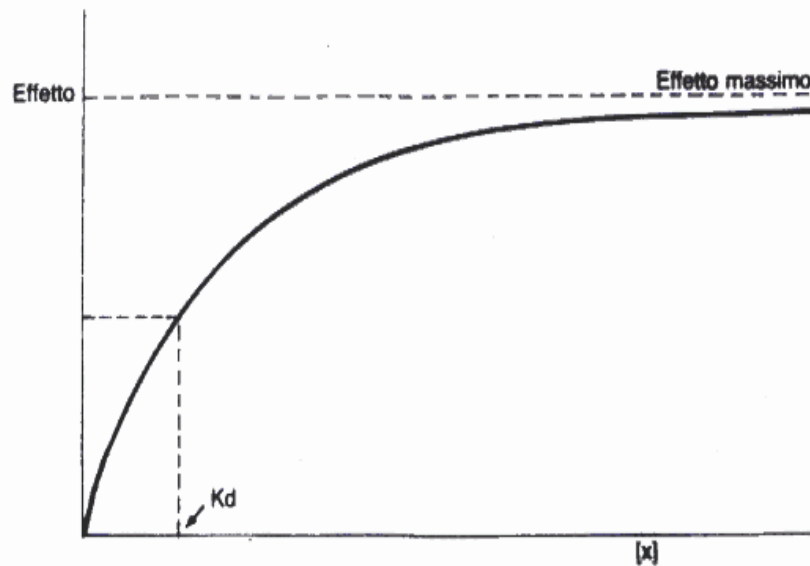


Fig. 8.1 *Rappresentazione grafica dell'effetto farmacologico di un farmaco in funzione della sua concentrazione (x).*

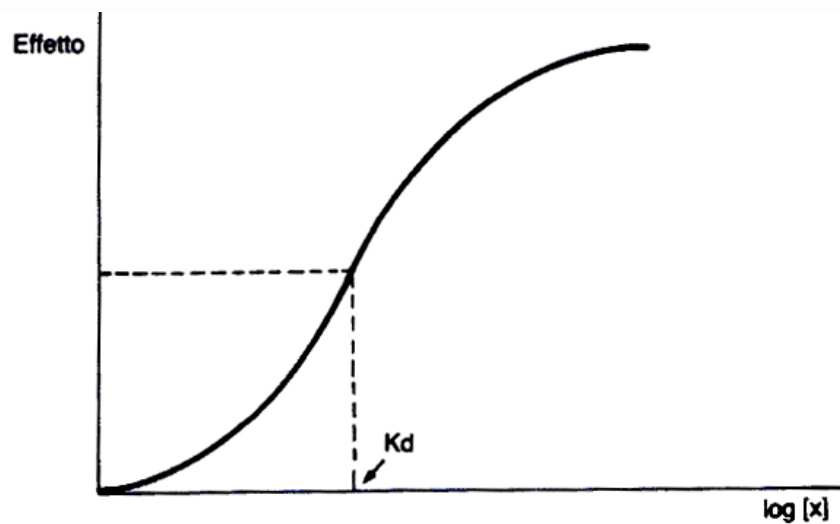


Fig. 8.2 *Rappresentazione grafica dell'effetto farmacologico di un farmaco in funzione del logaritmo della sua concentrazione $\log (x)$.*

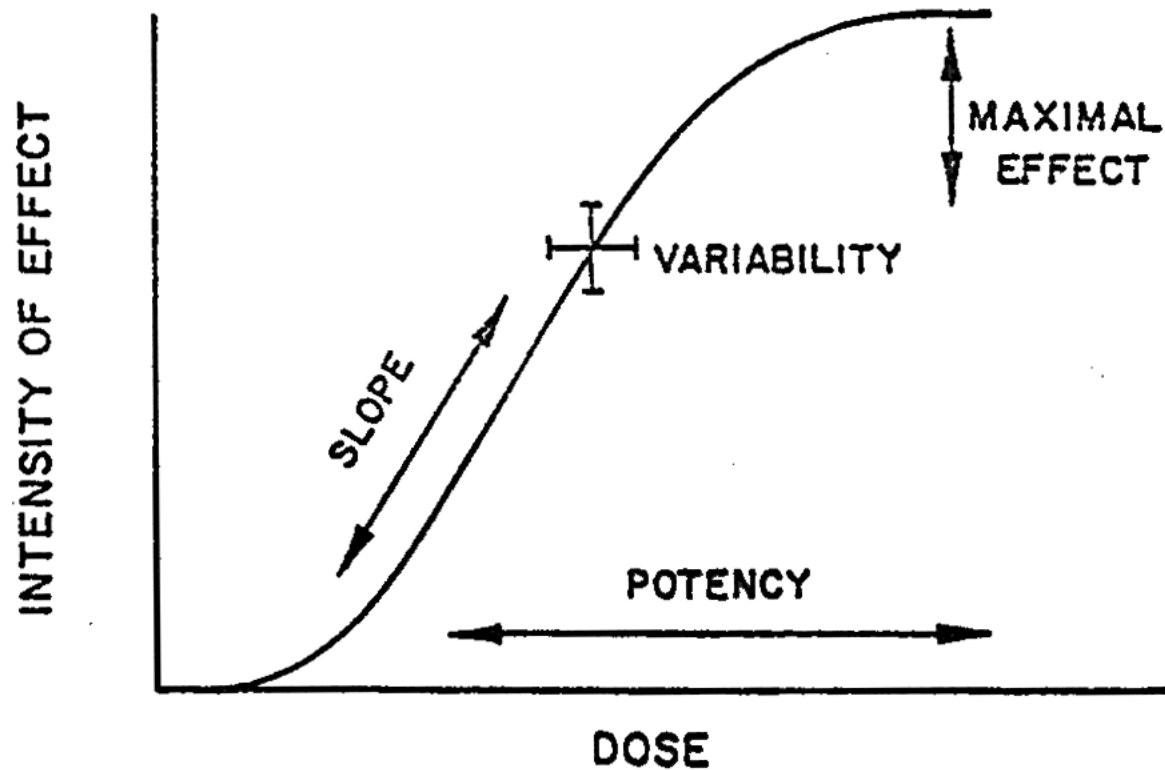


Figure 2-5. *The log dose-effect relationship.*

Representative log dose-effect curve, illustrating its four characterizing variables (see text for explanation).

Farmaci agonisti

Si definisce agonista un farmaco che si lega ad un recettore e genera una risposta biologica (in base alla sua *affinità* e *attività intrinseca*).

Generalmente un agonista riproduce gli effetti dei ligandi endogeni.

Farmaci antagonisti

Si legano con al recettore, ma *non* lo attivano, impedendo quindi una risposta biologica.

L'effetto farmacologico è quello di *contrastare* l'azione di un agonista.

Agonisti: Efficacia e Potenza

Efficacia = indica la capacità di un farmaco di dare un effetto farmacologico (da 0 a 100%).

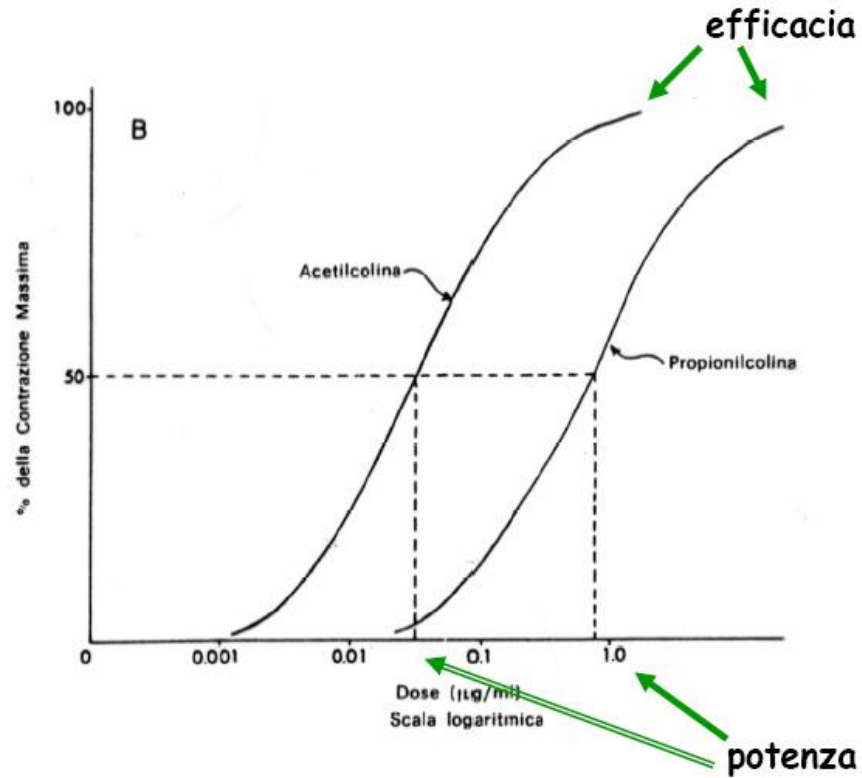
Potenza = lega l'effetto alla concentrazione del farmaco.

EC (effective concentration) 50 = la concentrazione di farmaco che permette il raggiungimento del 50% dell'effetto massimo.

EC50 bassa = farmaco molto affine

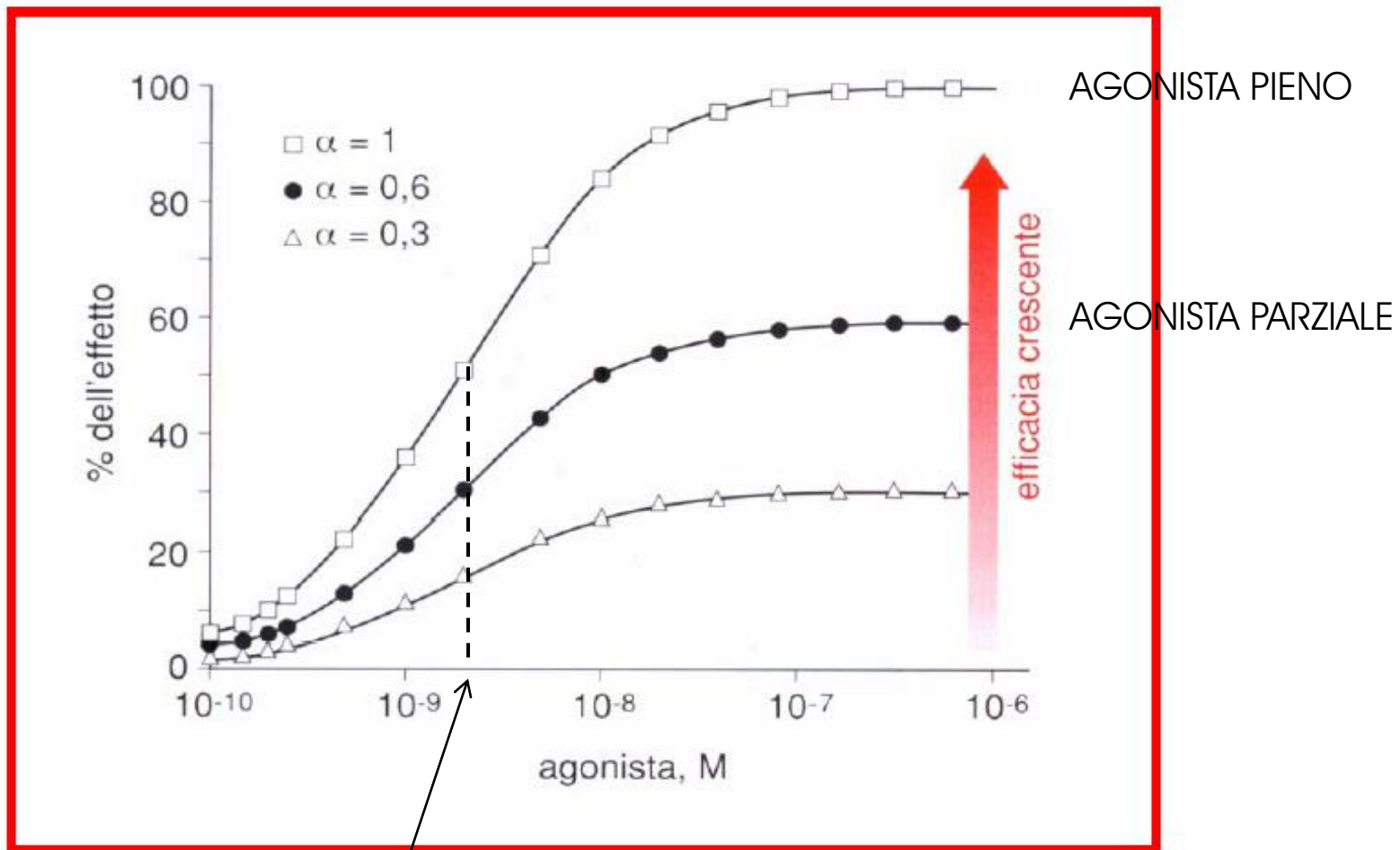
EC50 alta = farmaco poco affine.

NB: lo stesso effetto biologico o terapeutico finale può essere raggiunta da farmaci con affinità diversa (chiaramente a dosi diverse, più alte per quello meno affine).



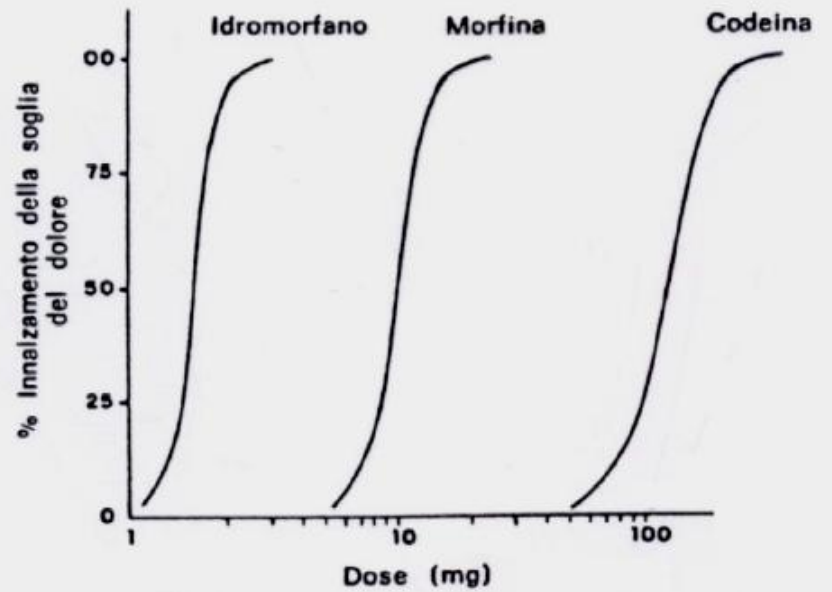
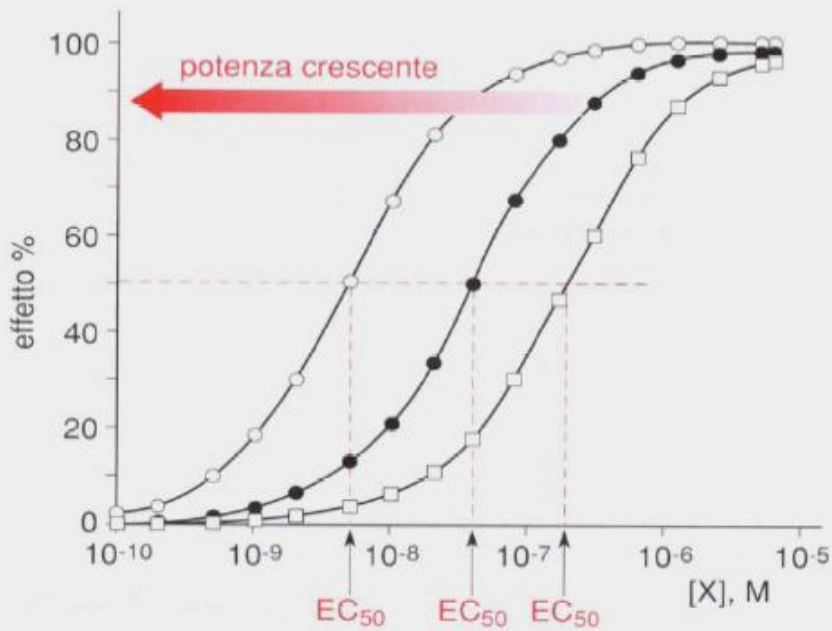
DIVERSA POTENZA, STESSA EFFICACIA

Efficacia ed attività intrinseca (α)



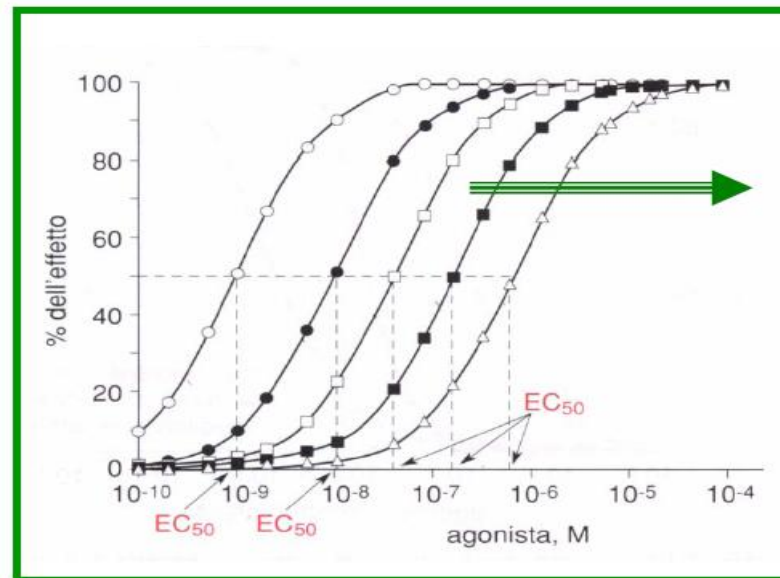
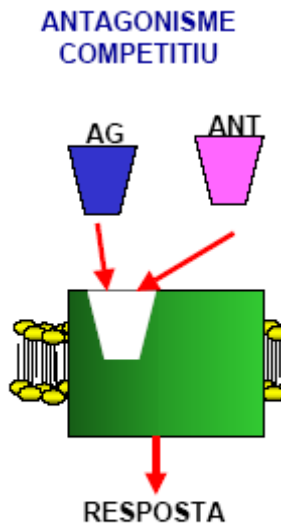
stessa EC_{50} !!

Potenza

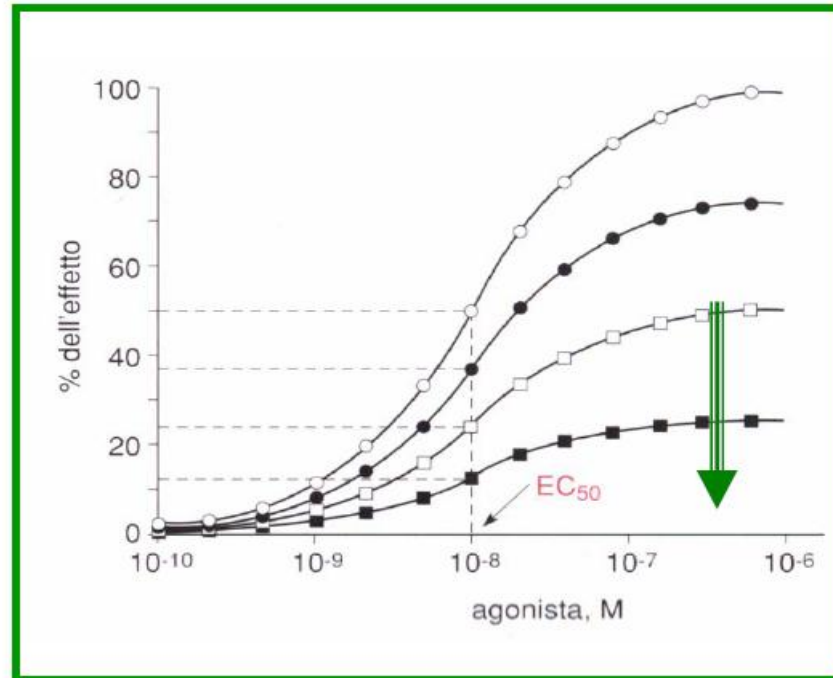
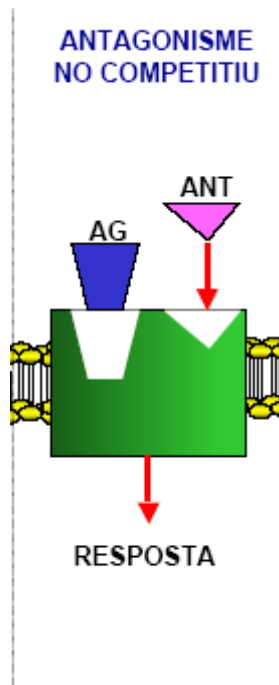


Antagonisti competitivi

competono con gli agonisti per lo stesso sito di legame sul recettore, spostano a *destra* la curva dose-risposta dell'agonista. Se l'antagonismo è *reversibile*, è sormontabile aumentando la [agonista] = ci vogliono più molecole di agonista per avere lo stesso effetto (aumenta EC_{50} *apparente*).



Antagonisti *non competitivi*



Si legano ad un sito *diverso* da quello dell'agonista, pertanto la loro azione *non è sormontabile* aumentando la dose di agonista. L'efficacia *apparente* dell'agonista è quindi ridotta (come se ci fossero meno recettori)

Recettori di membrana

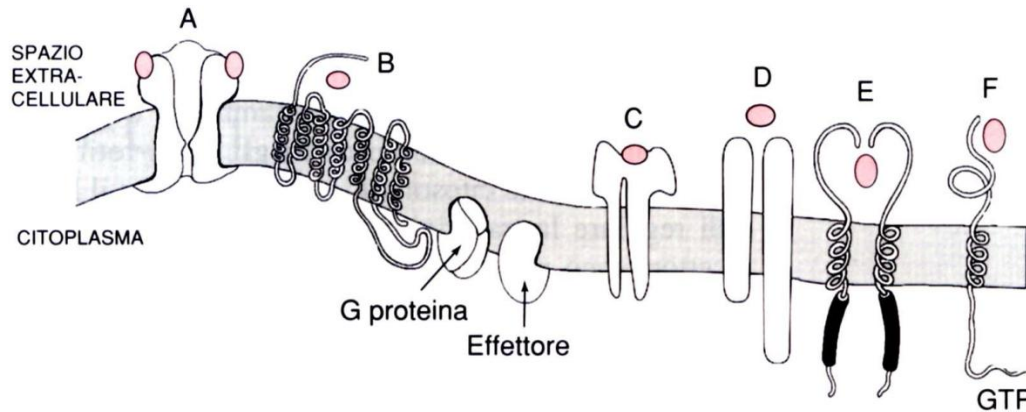


Fig. 5.2. Schema che illustra le varie famiglie di recettori di membrana. *A)* Canali ionici aperti dal legame con il neurotrasmettitore. *B)* Recettori accoppiati a proteine G con la caratteristica struttura a sette zone transmembranaie. *C)* Recettori per la matrice extracellulare (integrine). *D)* Recettori per le citochine. *E)* Recettori che possiedono attività protein chinasi intrinseca (cilindri neri) che fosforila residui aminoacidici tirosinici. *F)* Recettori che possiedono una attività guanilato ciclasi intrinseca. Il simbolo colorato rappresenta il ligando.

Recettori canale

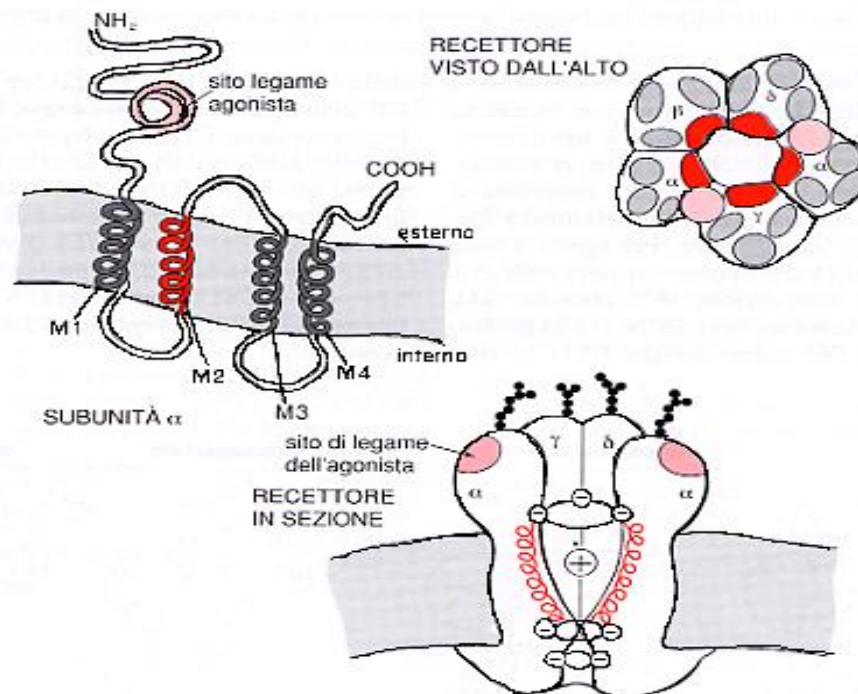
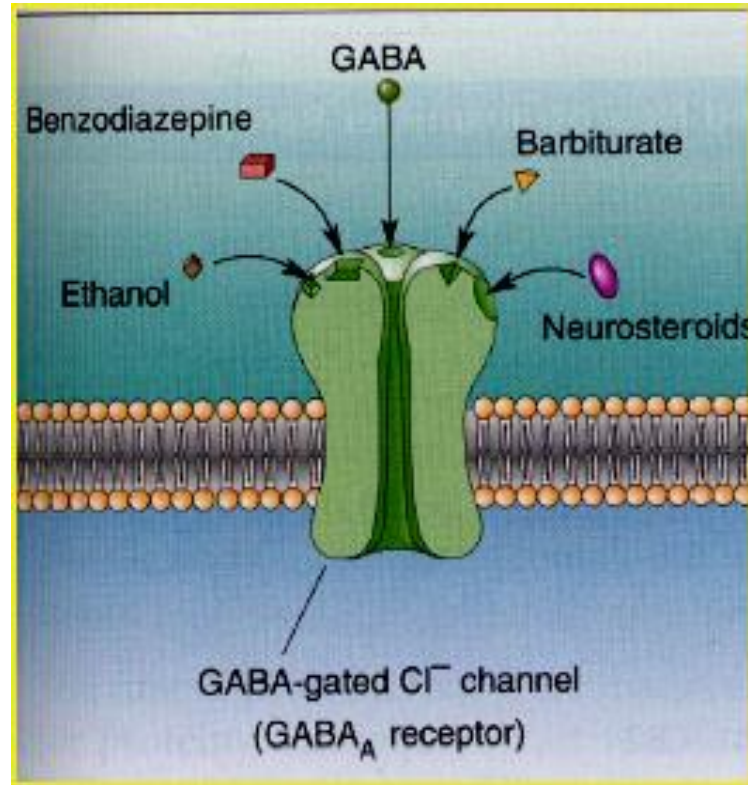


Fig. 5.3. Schema della struttura di un recettore canale: il recettore nicotinico muscolare. Esso è composto da 5 subunità (2 α , β , γ , δ), che nel loro insieme formano un pentamero e delimitano un canale ionico che attraversa la membrana cellulare ed è permeabile ai cationi (prevalentemente Na⁺). Ogni subunità è costituita da una catena peptidica che presenta, al terminale amminico, un'estesa porzione extracellulare; qui, nelle subunità α , e, in parte, nelle subunità adiacenti è posto il sito di legame per l'acetilcolina. I quattro territori transmembranaari sono identificati dalle sigle M1-M4. Essi sono organizzati spazialmente in modo che i tratti M2 delle 5 subunità formino le pareti del canale, come si può vedere bene nell'immagine del recettore visto dall'alto. Nello schema del recettore visto in sezione sono stati visualizzati i tre anelli carichi che sono importanti per la selezione degli ioni che passano attraverso il canale. Essi sono formati da aminoacidi posti in registro nei tratti M2 di ciascuna delle 5 subunità.

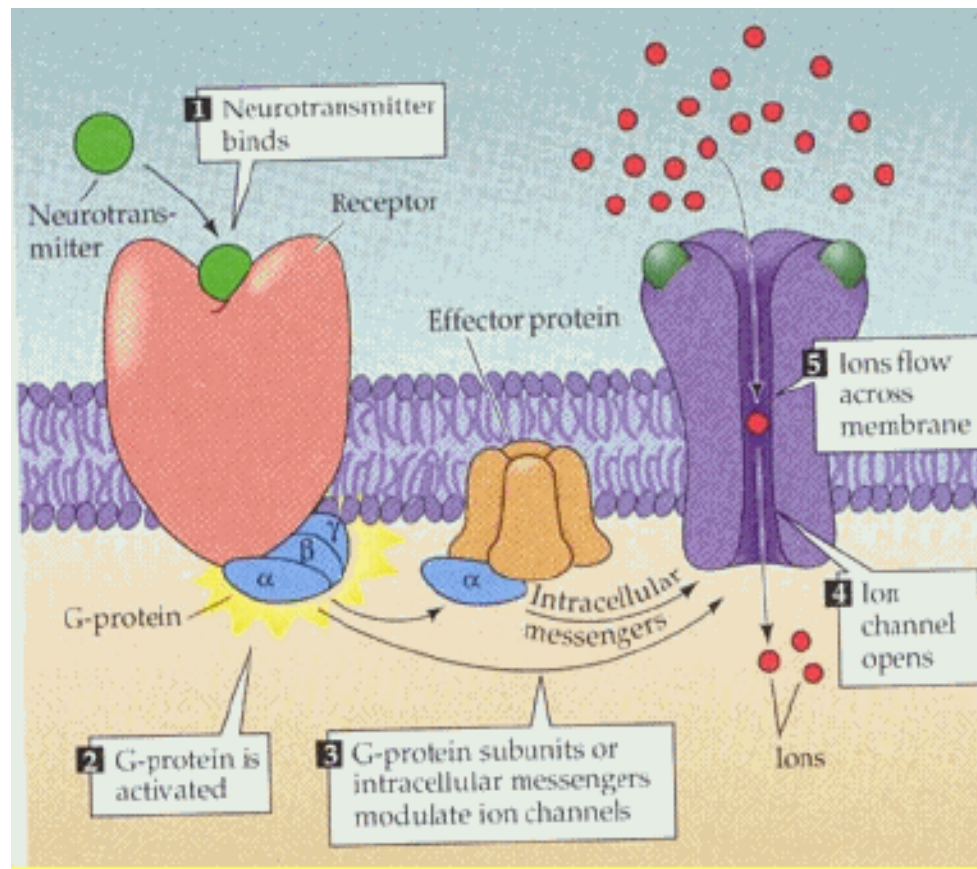
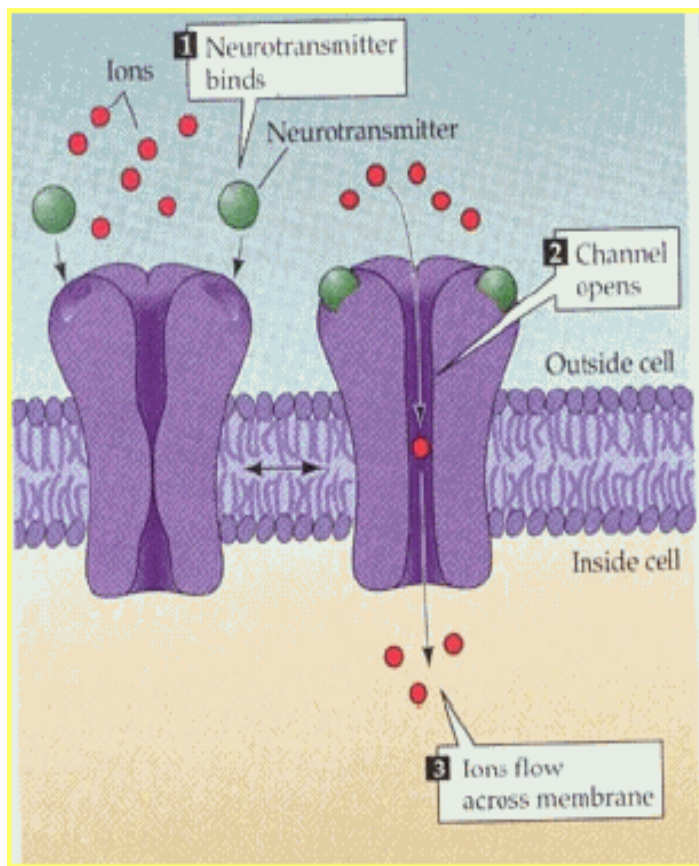
Recettore GABA-A



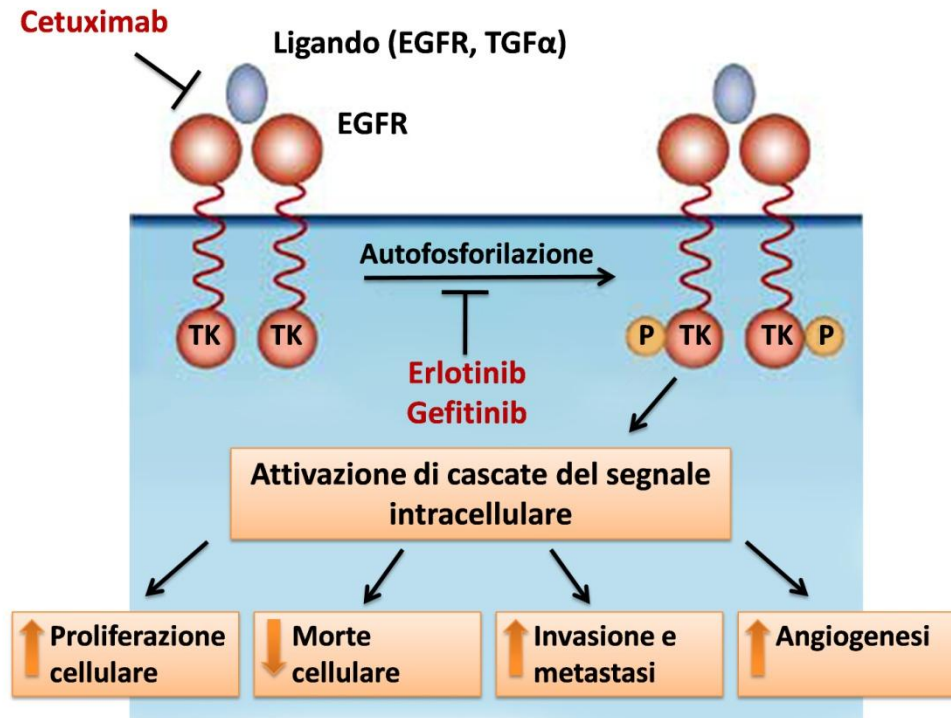
Quando attivato, *inibisce* il neurone, bersaglio molecolare di vari *ansiolitici* (benzodiazepine, barbiturici).

RECETTORI CANALE O IONOTROPI

RECETTORI ACCOPPIATI ALLE PROTEINE G O METABOTROPI

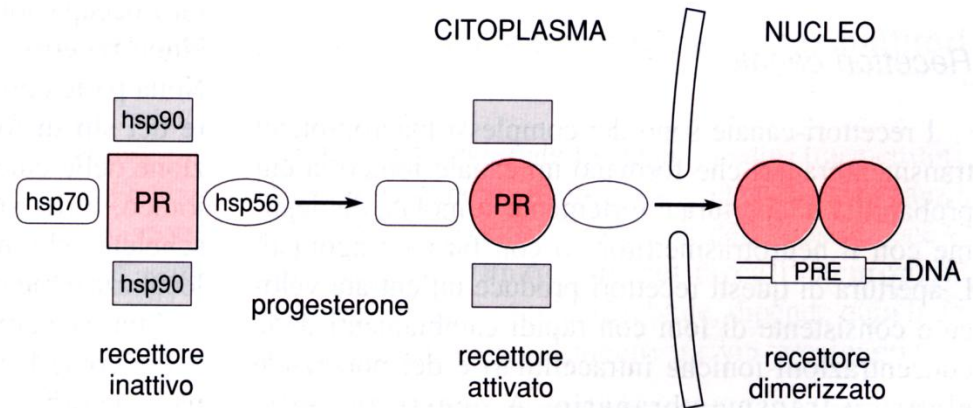


Recettori per fattori di crescita



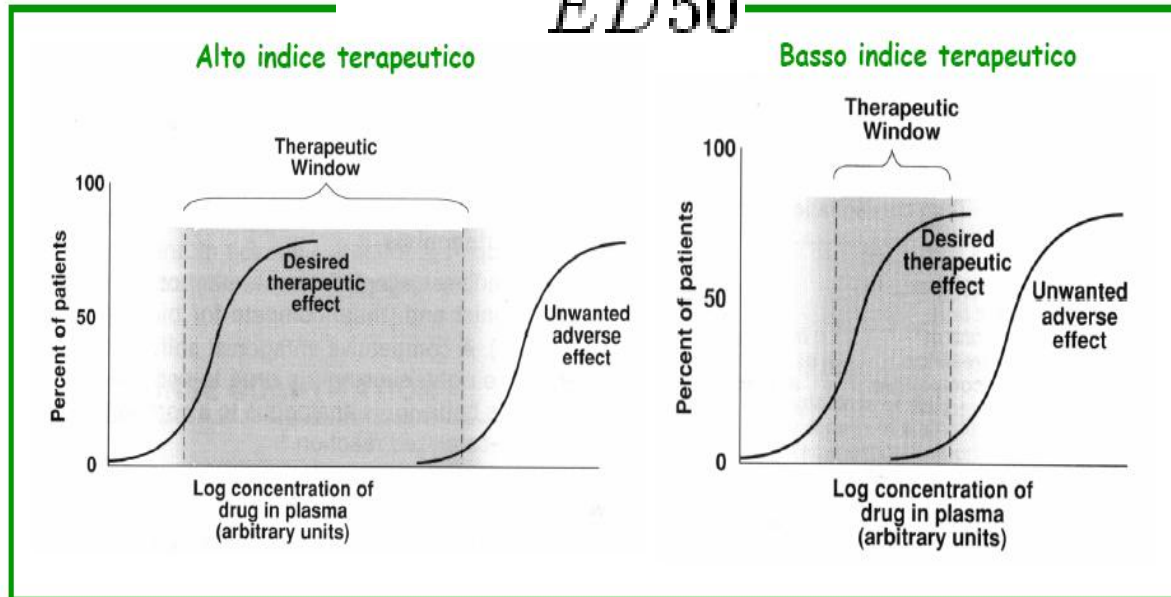
Recettori intracellulari

Fig. 5.1. Schema del meccanismo di trasduzione del segnale dei recettori per gli ormoni steroidei. In questo esempio il recettore per il progesterone (PR) è associato con tre *heat-shock proteins* (hsp) ed è inattivo. Quando il progesterone si lega al recettore, esso cambia conformazione, si dissocia dalle HSP, dimerizza ed è quindi trasportato nel nucleo. Qui interagisce con sequenze specifiche di DNA, dette *progesteron-responsing element* (PRE) presenti nel promotore di geni sensibili al progesterone. In tal modo viene attivata la trascrizione del gene.



Indice terapeutico

$$IT = \frac{LD50}{ED50}$$



Oggi più comunemente con Indice Terapeutico si intende il rapporto fra la dose *massima tollerata* e la dose *minima efficace*, o semplificando ulteriormente, fra dose tossica e dose efficace. Se una dose doppia di quella efficace e' già tossica ($IT = 2$, basso indice terapeutico) il farmaco sarà poco maneggevole. Se gli effetti tossici si hanno a dosi dieci o venti superiori dose efficace ($IT = 10 - 20$, alto indice terapeutico), allora il farmaco sarà più maneggevole, cioè piccoli sovradosaggi occasionali non avranno effetti nocivi. Un alto indice terapeutico implica un ampio margine di sicurezza nel dosaggio del farmaco. Un farmaco con basso indice terapeutico è un farmaco difficile da usare, che richiederà maggior attenzione nella somministrazione.