

Introduzione alla Farmacologia (parte I)

Farmacologia

FARMACOLOGIA GENERALE: Branca delle scienze farmacologiche che analizza i meccanismi generali che sottendono all'azione dei farmaci. Classicamente suddivisa in farmacodinamica e farmacocinetica.

FARMADINAMICA: Branca della farmacologia che studia la natura/struttura dei bersagli dei farmaci e/o gli eventi molecolari e cellulari che sottendono agli effetti dei farmaci.

FARMACOCINETICA: Branca della farmacologia che identifica e descrive gli eventi a cui è sottoposto un farmaco quando viene a contatto con un organismo: assorbimento, distribuzione ed eliminazione/metabolismo.

Lo sviluppo della ricerca di nuovi farmaci

Chimica farmaceutica dei recettori
Farmacologia dei recettori e dei canali ionici

Sequenziamento genoma
Bioinformatica
Chimica combinatoriale
High Throughput Screening

1940-60

1970

1980

1990

2000

Estrazione di prodotti naturali
Sintesi chimica di derivati del lead compound
Screening in vitro ed in vivo=>selezione dei prodotti destinati allo sviluppo clinico

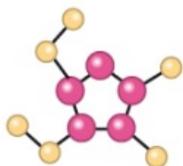
Biologia molecolare
Biotecnologie

Chimica e cristallografia delle proteine
Funzione e proprietà delle proteine (proteomica)
Studio funzionale dei geni (genomica)
Genotipo dei pazienti (farmacogenomica)

Fasi di sperimentazione precedenti l'immissione in commercio dei farmaci

Studi pre-clinici

Scoperta e selezione delle molecole



Studi su animali o cellule



Richiesta autorizzazione alla sperimentazione clinica



Studi clinici

Fase I
(soggetti sani o pazienti per farmaci di elevata tossicità)



Fase II
(pazienti)



Fase III
(pazienti)



Fase registrativa e successiva

Richiesta di commercializzazione



Valutazione delle autorità sanitarie (AIFA, EMA)



Farmacovigilanza
(eventi avversi
valutazione rischio/beneficio)



FARMACO: sostanza capace di provocare in un organismo modificazioni funzionali mediante un'azione chimica o fisica (dal greco *Pharmakon*: principio attivo, ovvero rimedio o veleno).

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

Effetti benefici/terapeutici vs. effetti collaterali/eventi avversi



Rischio/beneficio
Costo/beneficio

Un farmaco ideale dovrebbe.....

Avere un basso rapporto rischio/beneficio
Avere un basso rapporto costo/beneficio

Agire attraverso un meccanismo specifico e selettivo



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

FARMACO

Dal greco *phàrmakon* (principio attivo: rimedio o veleno)
Qualunque molecola dotata di attività biologica

Sostanze dotate di attività
terapeutiche

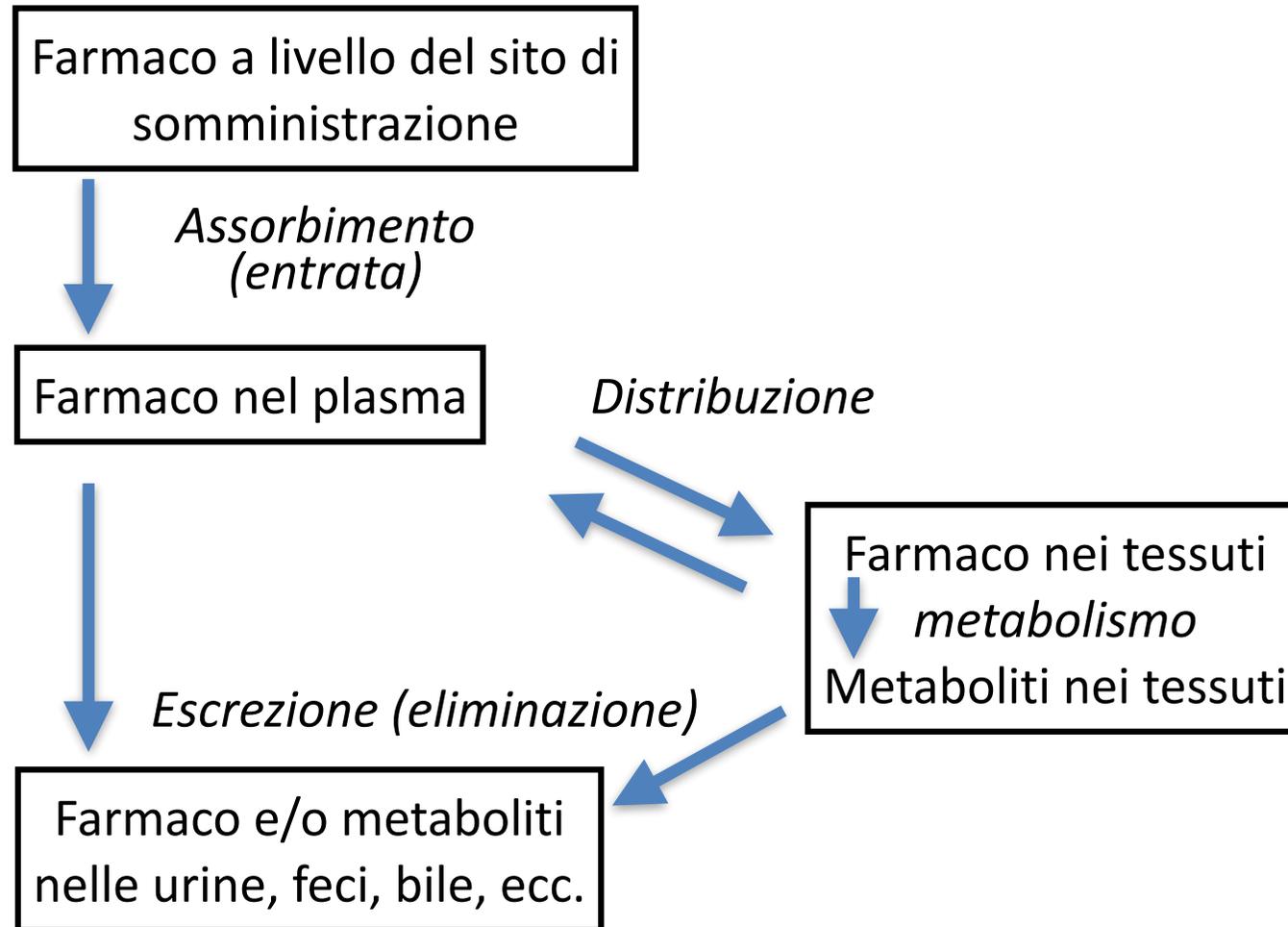
Sostanze endogene: ormoni,
neurormoni,
neurotrasmettitori e autacoidi

Sostanze di interesse
tossicologico

Per generare il loro effetto biologico, la maggior parte dei farmaci deve interagire con un target biomolecolare specifico (**RECETTORI**) dotate di propria funzione.

Un farmaco non crea un effetto, ma modula una **FUNZIONE PREESISTENTE** alterando lo stato funzionale del suo recettore

Il farmaco deve raggiungere il recettore in dosi adeguate (cioè terapeutiche) e per un tempo adeguato



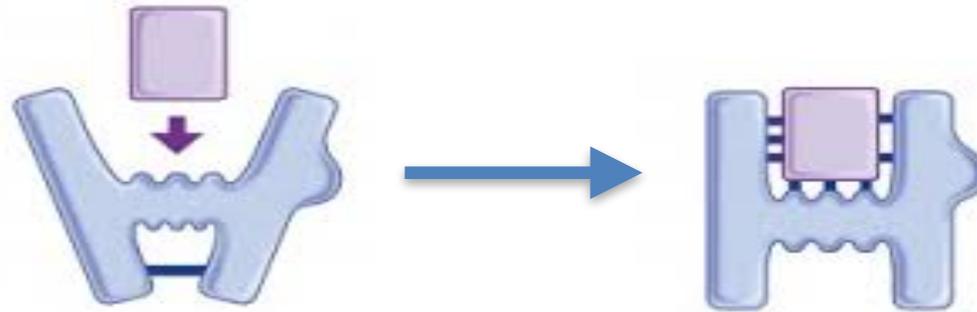
Generalità e proprietà dei recettori

RECETTORE

IUPHAR* → macromolecola o componente biomolecolare cellulare (generalmente di natura proteica) direttamente e specificatamente deputato alla **trasmissione di un segnale chimico** fra cellule o all'interno di esse.

L'interazione fra sostanze chimiche intracellulari, quali ormoni, neurotrasmettitori, farmaci o secondi messaggeri e i loro recettori è responsabile di un **cambiamento delle funzioni cellulari**

Il recettore rappresenta la macromolecola a cui il farmaco si lega e di cui modifica la funzione



**International Union of basic and Clinical Pharmacology*

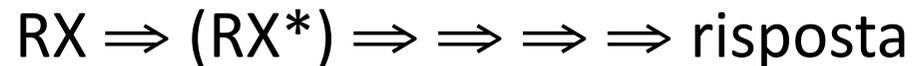
Formazione del complesso farmaco-recettore

La maggior parte dei farmaci (X) si lega al recettore (R) in maniera reversibile e stechiometrica:



NB: in tale modello X si lega ad un unico sito di legame su R

Il complesso farmaco-recettore (RX) va incontro ad un cambiamento conformazionale (RX*) che poi si traduce (tramite l'attivazione di secondi messaggeri o variazioni di concentrazioni ioniche) in una risposta cellulare



Ipotesi classica: il complesso RX è l'unica entità in grado di iniziare la serie di eventi che porta all'effetto finale, mentre R o X, di per sé, sono inattivi

L'interazione X-R è mediata prevalentemente da **legami chimici deboli**:

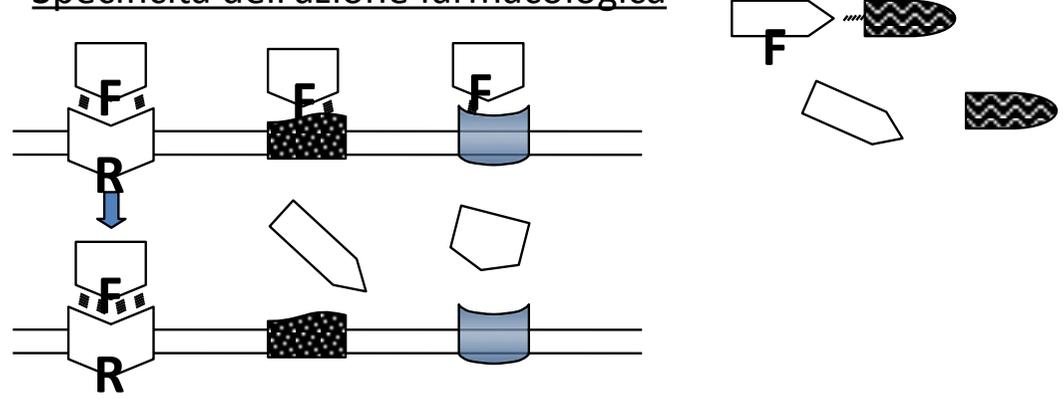
- a) Legami ionici tra atomi di carica opposta
- b) Ponti idrogeno
- c) Attrazioni di van der Waals fra cariche elettriche fluttuanti
- d) Interazioni idrofobiche

In alcuni casi: legami covalenti \Rightarrow interazioni irreversibili

Il numero di legami a bassa energia deve essere relativamente elevato per garantire che il contatto fra F ed R persista per un **tempo** significativo e sufficiente a generare l'effetto biologico

Gli atomi coinvolti nel legame devono essere vicini fra loro \Rightarrow X e R devono avere una struttura **complementare** \Rightarrow

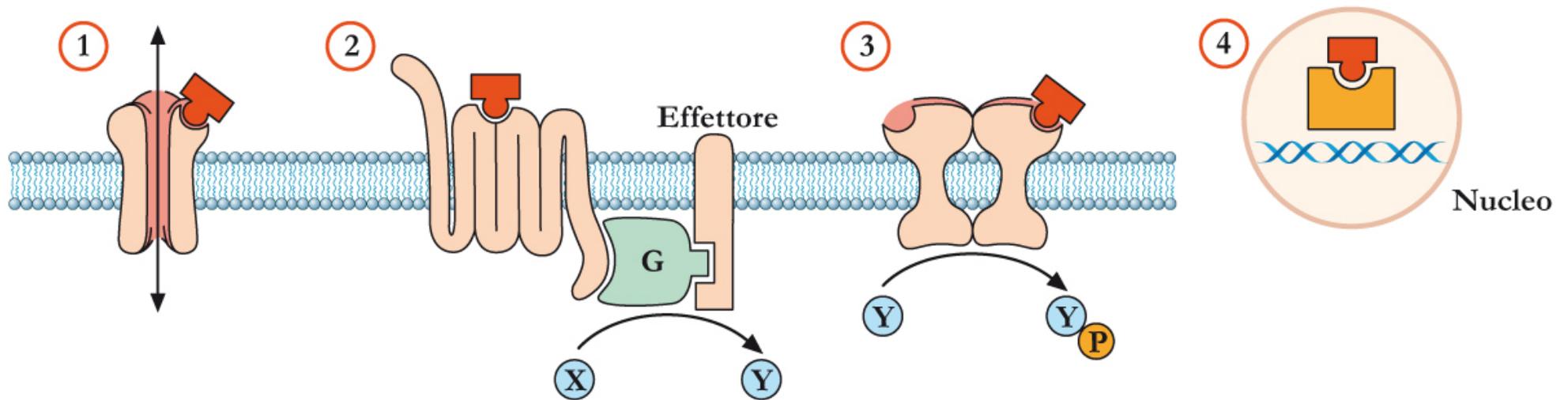
Specificità dell'azione farmacologica



I legami con molecole 'parzialmente o non complementari' si scindono rapidamente

*NB: I farmaci possono legare anche macromolecole diverse dal loro recettore principale e la specificità di un farmaco è anche funzione della sua **concentrazione** (es: farmaci che possiedono un sito parzialmente complementare al recettore, possono generare legami efficaci se si aumenta la loro concentrazione (aumenta la probabilità di interazione X-R o prolungando il tempo di occupazione del sito di legame)).*

Esempi di recettori e relativo meccanismo di traduzione



- 1) Recettori ionotropici:** variazioni del flusso ionico
- 2) Recettori metabotropici:** proteine G (secondi messaggeri)
- 3) Recettori tirosin-chinasici:** fosforilazione biomolecole
- 4) Recettori nucleari:** regolazione trascrizione