

FARMACI DI NATURA BIOTECNOLOGICA

Proteine ottenute con tecniche biochimiche (DNA ricombinante) e dotate di potere terapeutico

Fattori di crescita emopoietici

deficit del sistema immunitario di varia natura

Interleuchine ed Interferoni

diversi usi terapeutici nel campo delle patologie infiammatorie ed infettive

Ormoni

terapie sostitutive

Insulina nel diabete

Ormone della crescita nelle sindromi da carenza

Vaccini

Immunomodulazione anti-infettiva

Anticorpi monoclonali

Tumori, malattie autoimmuni, antitrombotici

Attenzione

Il progresso scientifico permette costantemente di modificare e allargare il concetto di terapia

Terapia genica o cellulare
(progressi biotecnologici)



Inserimento di un gene difettoso in cellula malata
o di cellule sane in organo malato



Acquisizione di una funzione persa in conseguenza di una
malattia genetica

I farmaci che agiscono sui recettori fisiologici si caratterizzano anche per l'attività intrinseca (α) e cioè la capacità di comportarsi o meno come il ligando endogeno



Ligando endogeno (neurotrasmettitore, ormone etc,) interagisce con propri recettori e li attiva, promuovendo una risposta biologica



Agonista: Farmaco dotato di attività intrinseca massima come il ligando endogeno ($\alpha = 1$). Induce una risposta biologica, attivando i sistemi di trasduzione propri del recettore



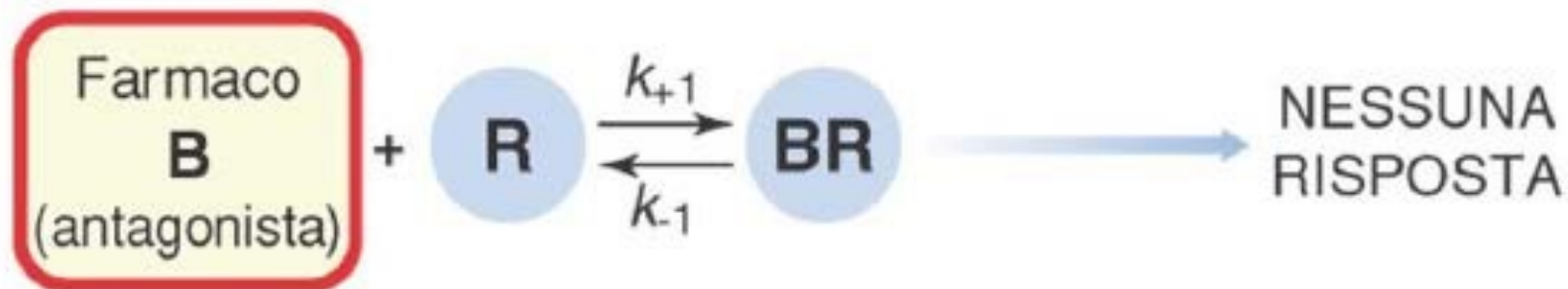
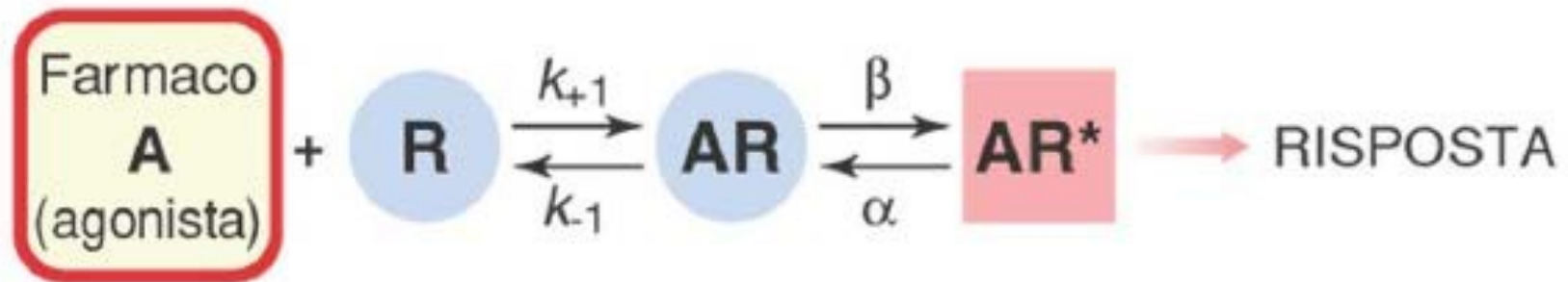
Antagonista: farmaco dotato di affinità verso il recettore ma privo di attività intrinseca ($\alpha = 0$). L'azione biologica consiste nell'impedire le azioni del ligando endogeno

Farmaci e recettori fisiologici: attività intrinseca

Occupazione Attivazione

regolata
dalla
affinità

regolata
dalla
efficacia



Esistono anche....

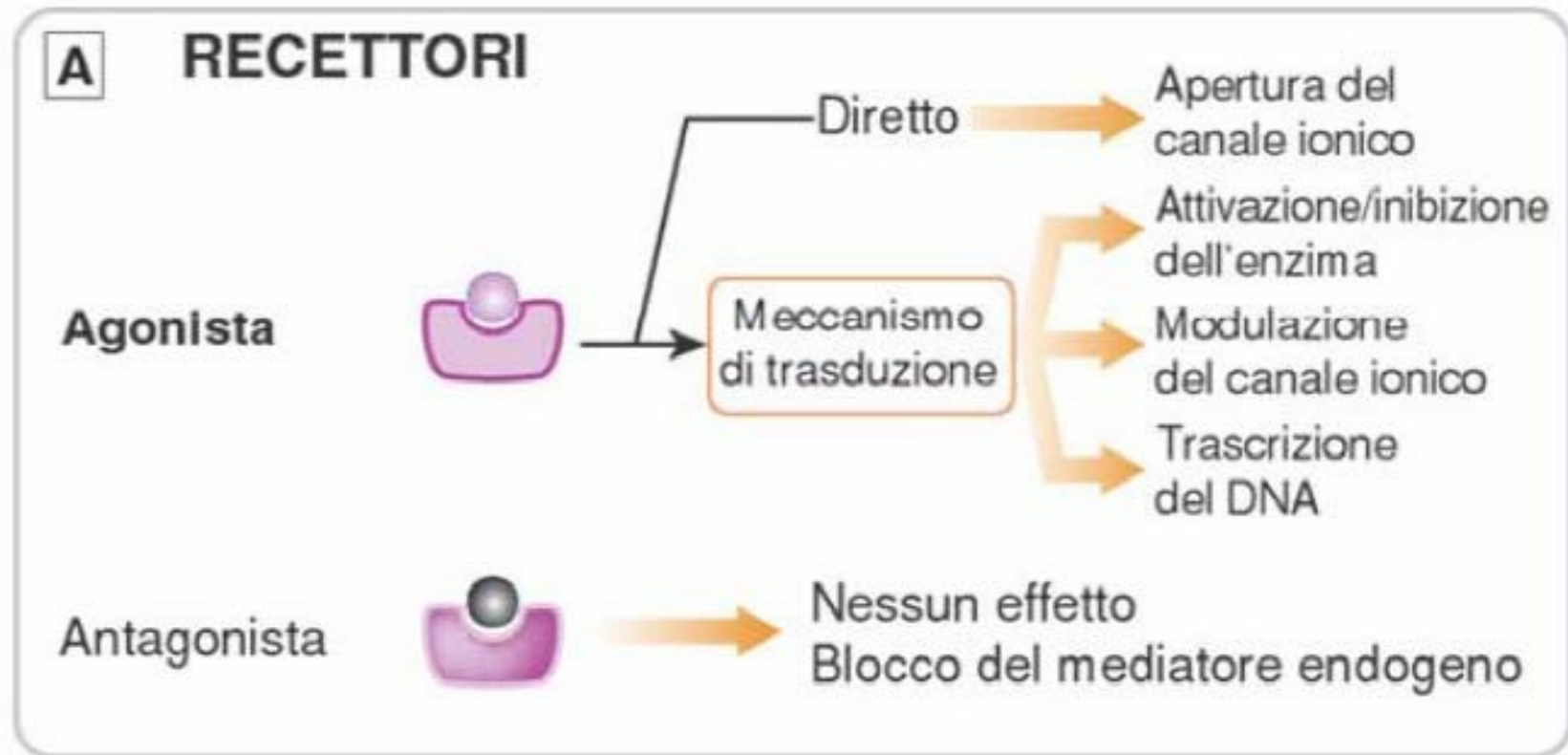
Agonisti parziali: Farmaci dotati di minore attività intrinseca rispetto all'agonista ($\alpha < 1$). In seguito all'interazione con il recettore determinano una risposta biologica, ma di intensità minore. Occupando il recettore esercitano anche una certa azione antagonista nei confronti dell'agonista o del ligando endogeno. Quindi, vengono anche definiti "antagonisti parziali".

Agonisti inversi: Farmaci con attività intrinseca opposta a quella del ligando endogeno ($\alpha = -1$). Il legame di queste sostanze al recettore produce una risposta opposta a quella del ligando endogeno.

Ad esempio	Ligando endogeno ed agonista puro:	contrazione
	Agonista inverso:	rilassamento

Recettori fisiologici per i farmaci

L'azione biologica di un farmaco sarà il risultato della sua affinità per il recettore (o bersaglio) e della sua attività intrinseca



Recettori fisiologici per i farmaci

ad esempio...

Tipo di bersaglio	Effettori	
Recettori	Agonisti	Antagonisti
Colinergico nicotinico	Acetilcolina Nicotina	Tubocurarina α -bungarotossina
β -adrenergico	Noradrenalina Isoproterenolo	Propranololo
Istaminergico (H_1)	Istamina	Mepiramina
Istaminergico (H_2)	Impromidina	Ranitidina
Opiaceo (μ)	Morfina	Naloxone
5-HT ₂ (serotonergico)	5-HT (serotonina)	Ketanserina
Dopaminergico (D_2)	Dopamina Bromocriptina	Clorpromazina
Insulina	Insulina	sconosciuto
Estrogeni	Etinilestradiolo	Tamoxifene
Progesterone	Noretisterone	Danazolo

Altri bersagli dell'azione dei farmaci

Canali ionici: proteine transmembrana che regolano il passaggio di specie ioniche attraverso le membrane cellulari, controllando l'eccitabilità e/o l'omeostasi ionica

B CANALI IONICI

Bloccanti



Inibizione
della permeazione

Modulatori



Aumento o
diminuzione della
probabilità di apertura

Altri bersagli dell'azione dei farmaci

Canali ionici

ad esempio...

Canali Ionici

Na⁺, voltaggio-attivato

Na⁺, tubulo renale

Ca²⁺, voltaggio-attivato

K⁺, voltaggio-attivato

K⁺, ATP-sensibile

Bloccanti

Anestetici locali

Tetrodotossina

Amiloride

Cationi bivalenti (p. es.: Cd²⁺)

4-Aminopiridina

ATP

Modulatori

Veratridina

Aldosterone

Diidropiridine

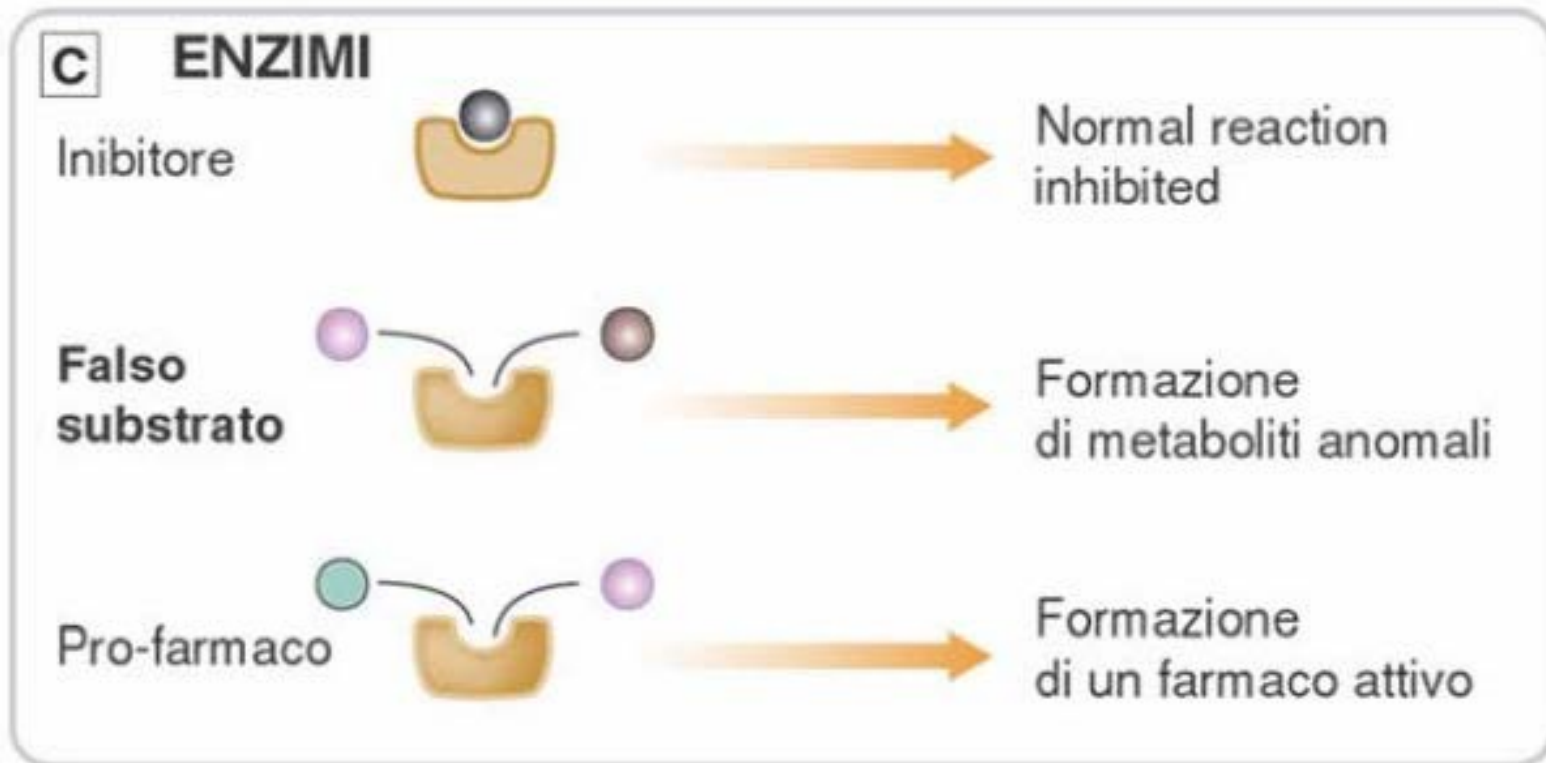
Agonisti β -adrenergici

Cromokalim

Sulfaniluree

Altri bersagli dell'azione dei farmaci

Enzimi: proteine che catalizzano reazioni biochimiche e metaboliche

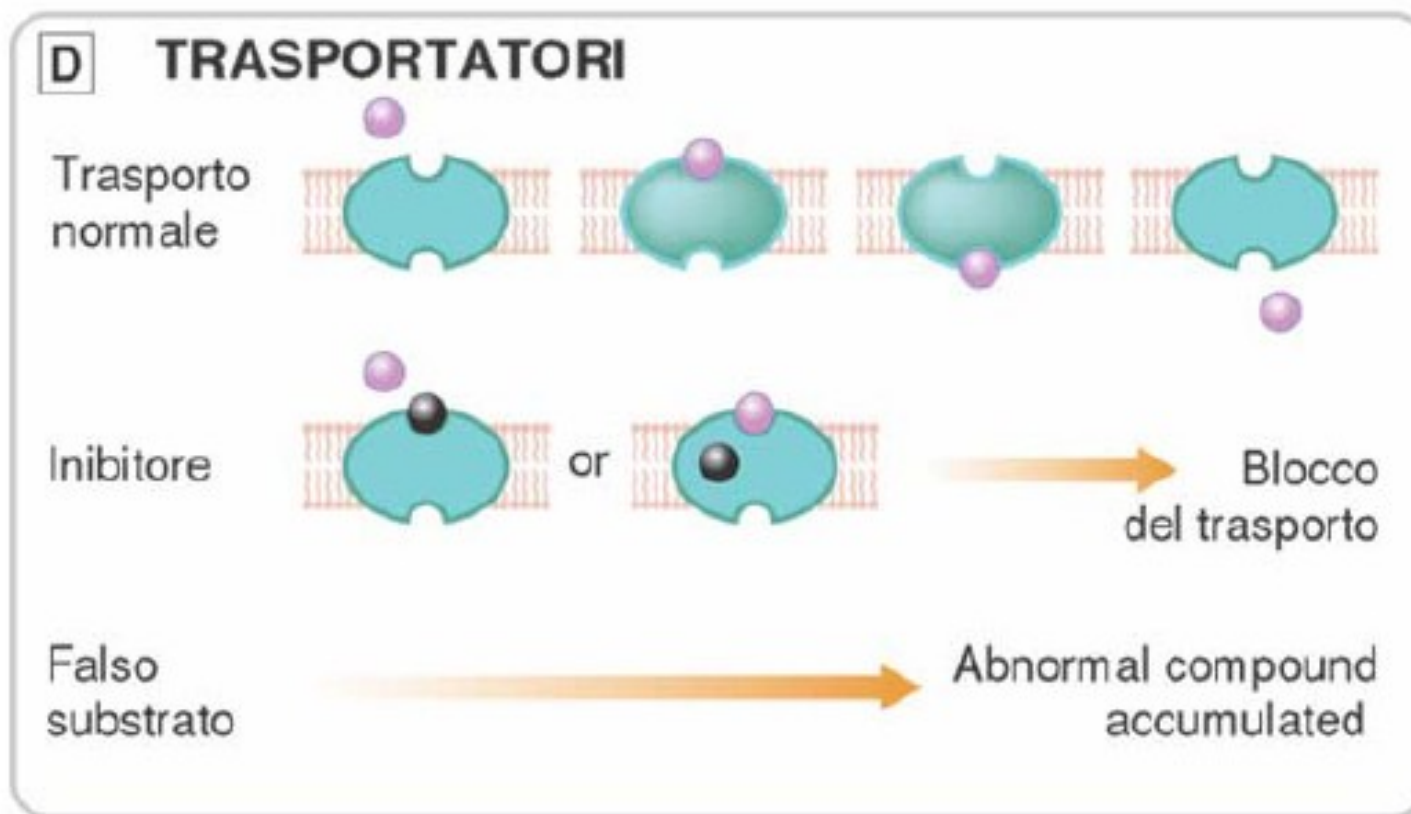


Inibitore: reversibile

Inattivatore: irreversibile

Altri bersagli dell'azione dei farmaci

Trasportatori: proteine transmembrana che regolano il trasporto (attivo o facilitato) di ioni e/o sostanze organiche attraverso le membrane cellulari



*Tutte le sostanze sono veleni; non ce n'è nessuna che non sia un veleno.
La dose giusta differenzia il veleno dal rimedio*

Paracelso (1439-1541)

Nessun farmaco è completamente specifico nella sua azione e/o selettivo per un bersaglio cellulare.



L'aumento della dose di un farmaco provocherà l'interazione con altri bersagli, diversi dal primario



Comparsa di effetti collaterali e di effetti tossici

Effetti collaterali: effetti farmacologici indesiderati (azioni su cellule e tessuti diversi da quelli bersaglio dell'azione terapeutica), che però in alcuni casi possono essere sfruttati per un'altra azione terapeutica

Esempi:

Azione antiaggregante Aspirina

Azione sedativa anti-istaminici

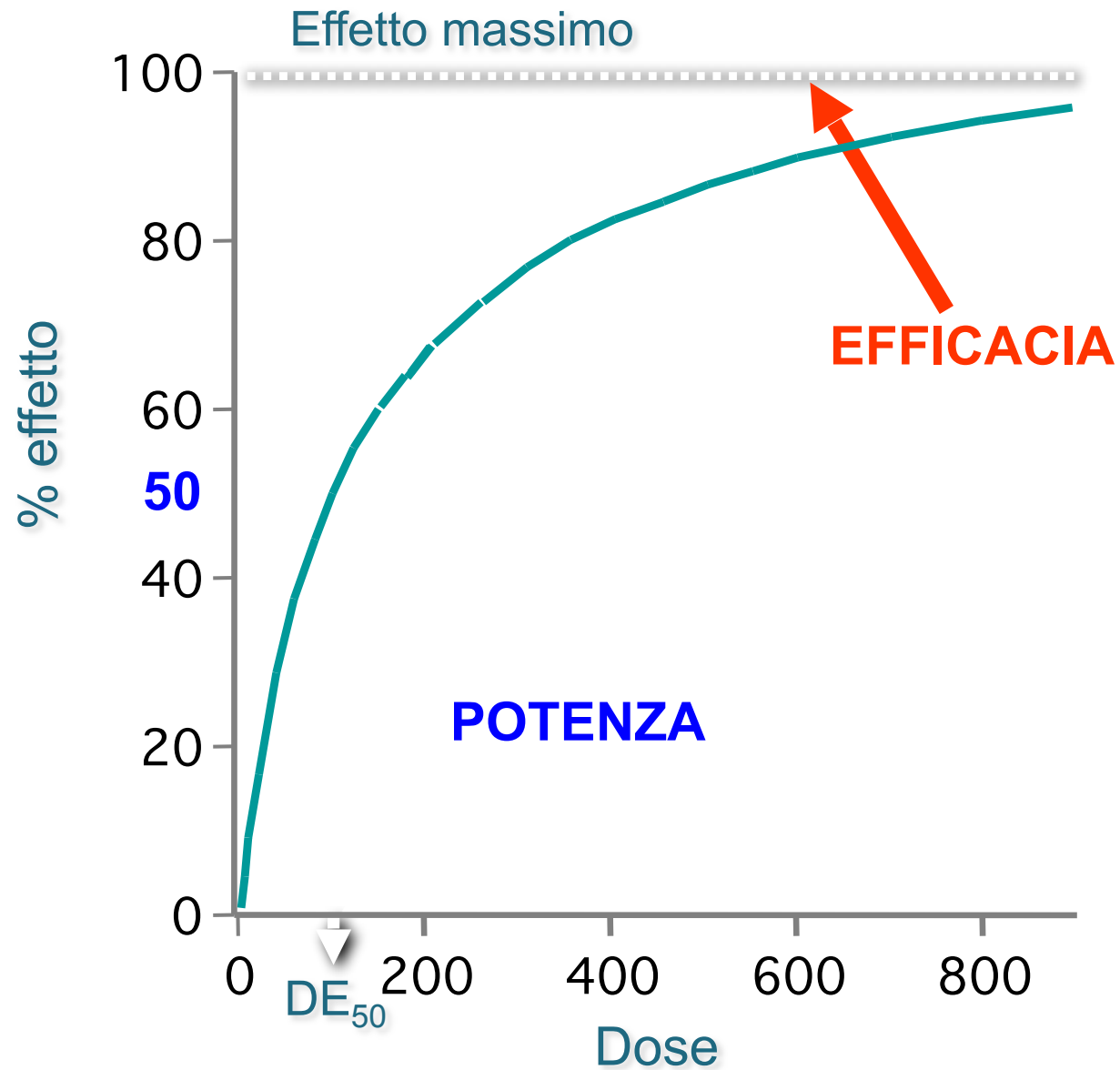
Effetti tossici: danni biochimici e morfologici prodotti da farmaci e xenobiotici

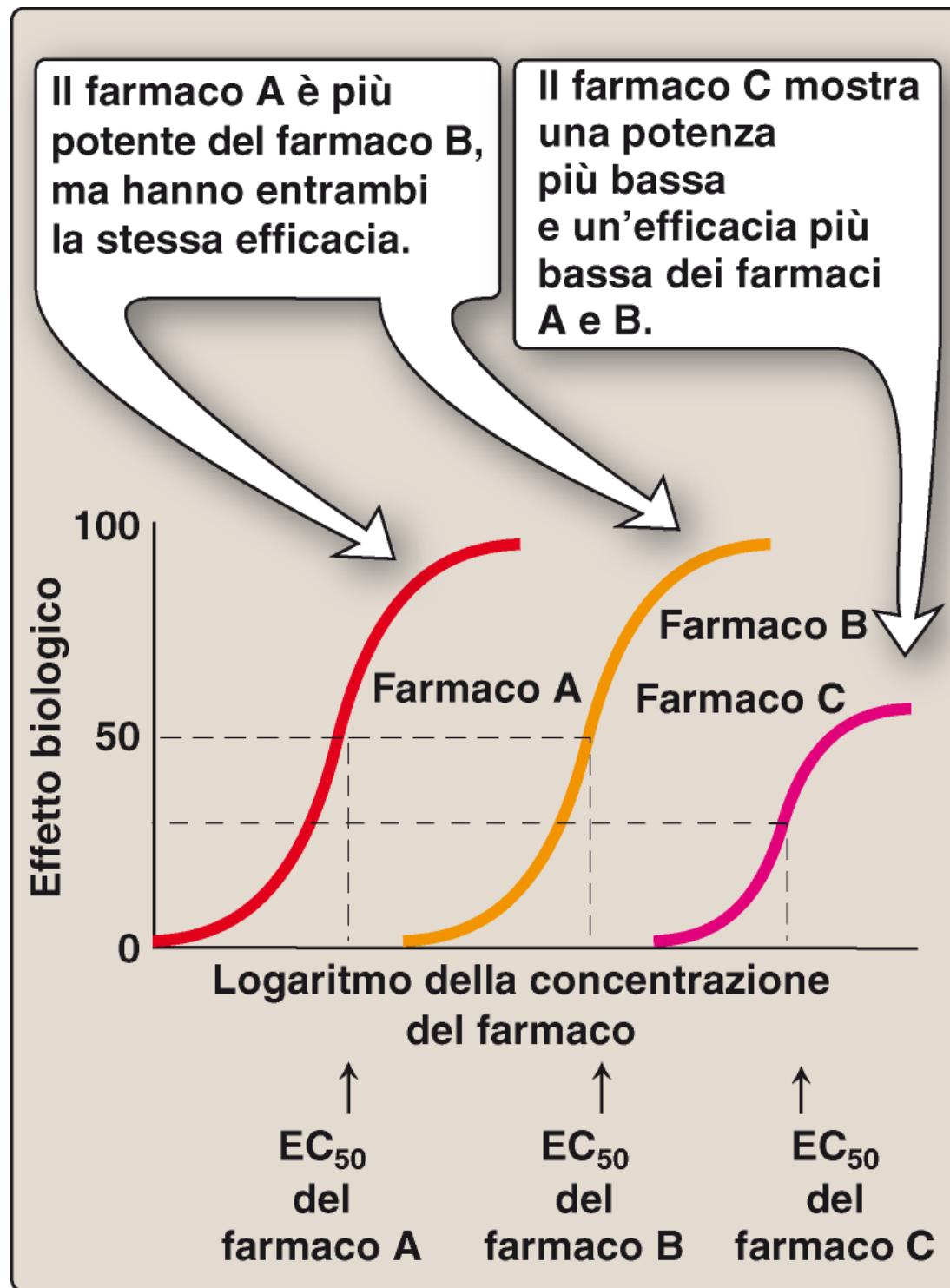
Farmaci agonisti reversibili

Il legame farmaco-recettore inizia una cascata di eventi intracellulari (secondi messaggeri) che portano a risposte cellulari, e quindi dell'organo e del sistema.



Curva dose-effetto



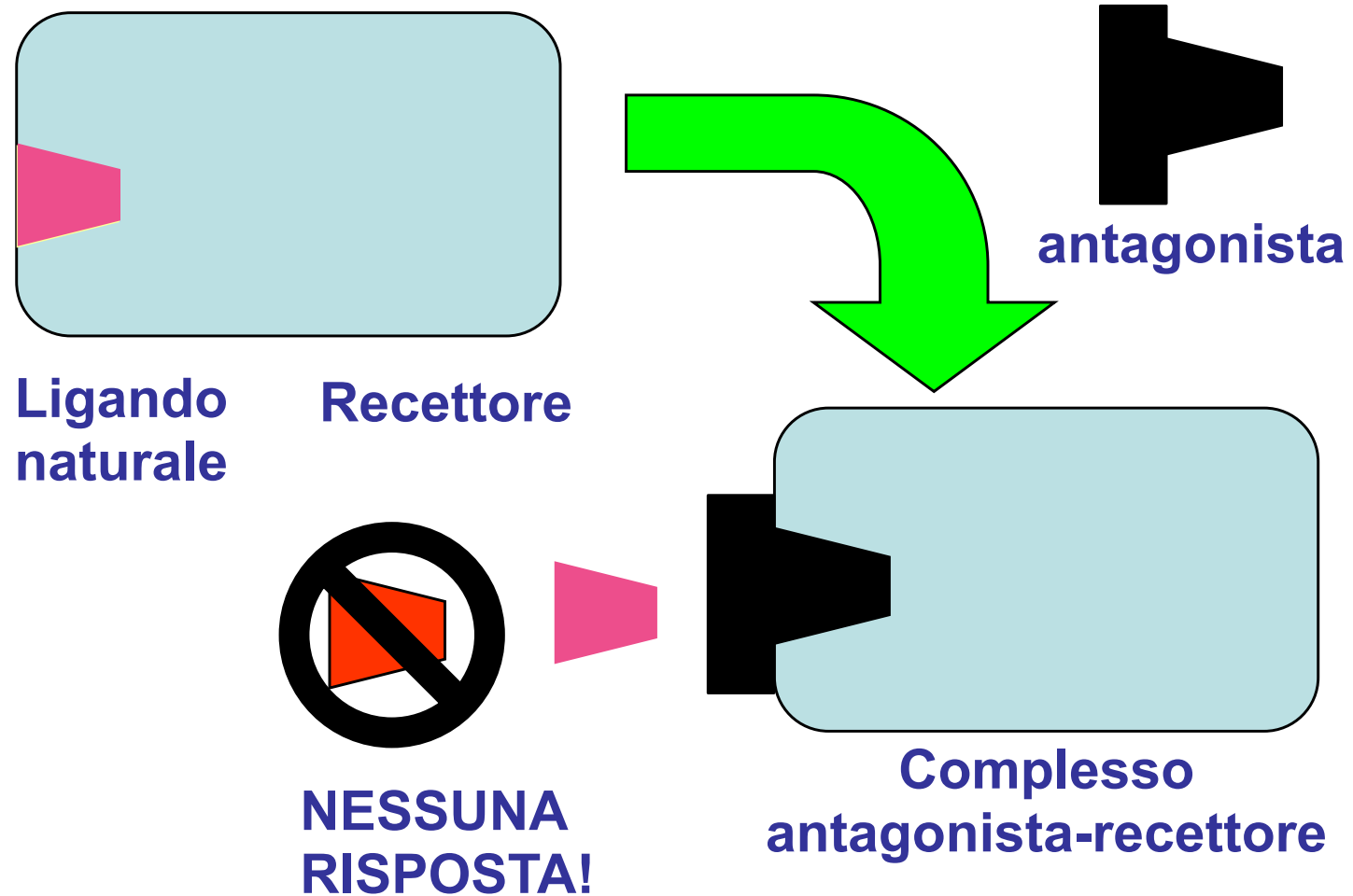


Farmaco Antagonista: un F. che, pur legandosi ad un R. è incapace di produrre una risposta biologica, ma inibisce (parzialmente o completamente) l'effetto di un agonista che agisca attraverso lo stesso recettore

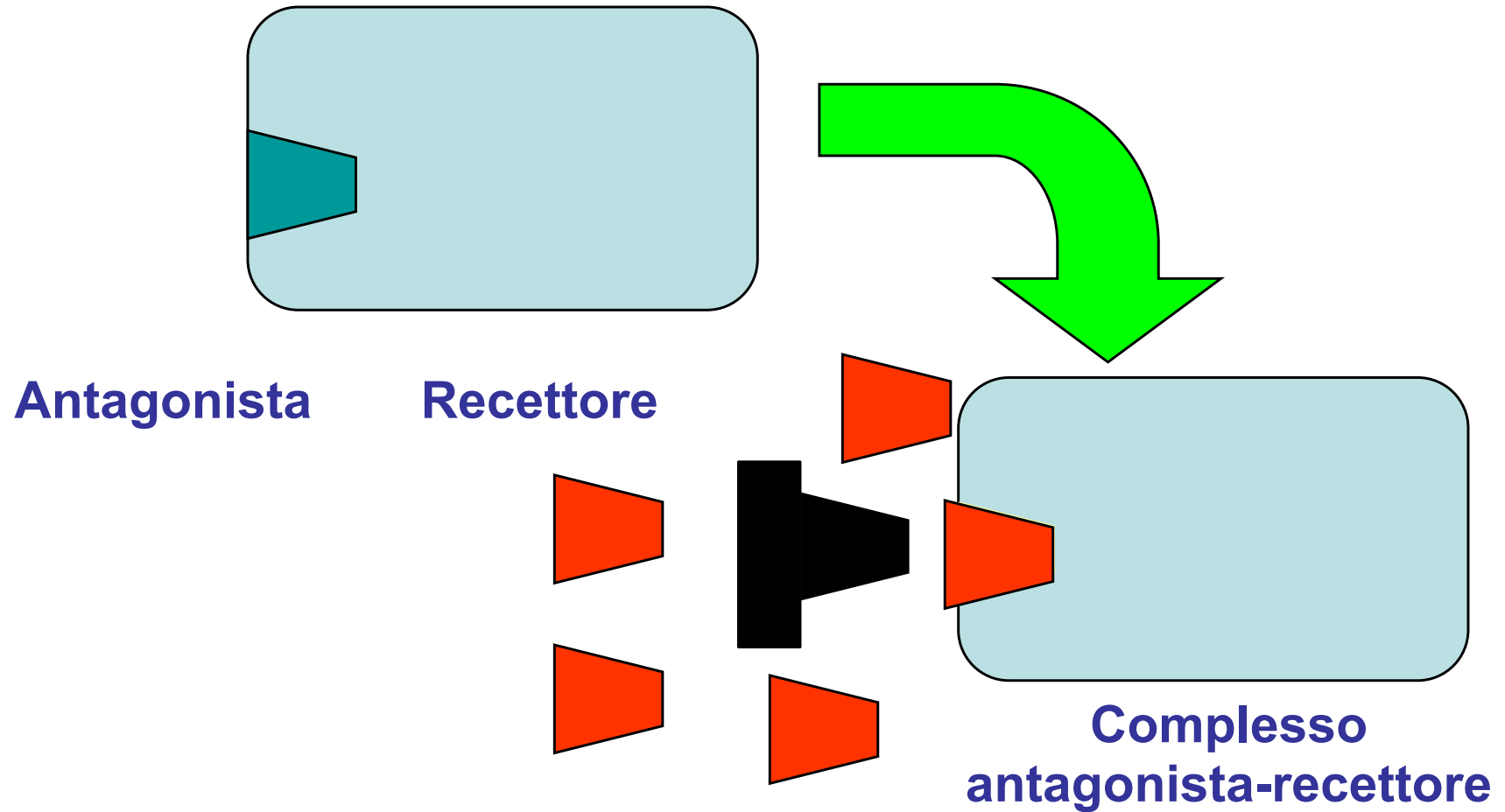
Sono divisi in 2 classi a seconda che competano o meno con l'Agonista per il legame col recettore

- **Antagonista competitivo** o sormontabile (Il legame antagonista-recettore può avvenire sullo stesso sito recettoriale dell'agonista e quindi le due molecole competono per un sito comune)
- **Antagonista non competitivo** o insormontabile (Il legame antagonista-recettore può essere irreversibile oppure può avvenire su un sito "allosterico" cioè regolatorio e rendere il recettore meno accessibile all'attivazione da parte dell'agonista)

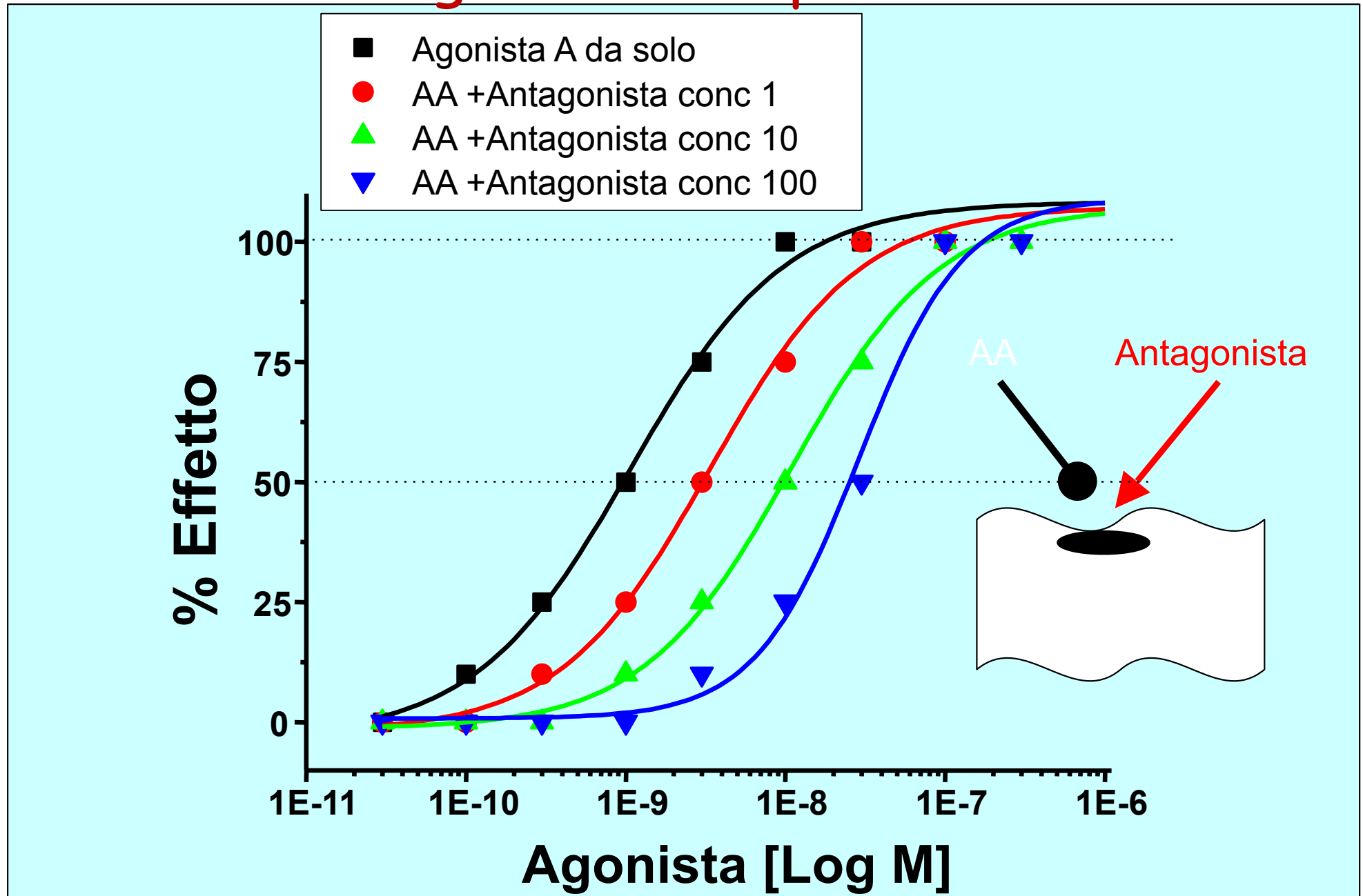
Antagonista competitivo o sormontabile (Il legame antagonista-recettore può avvenire sullo stesso sito recettoriale dell'agonista e quindi le due molecole competono per un sito comune)



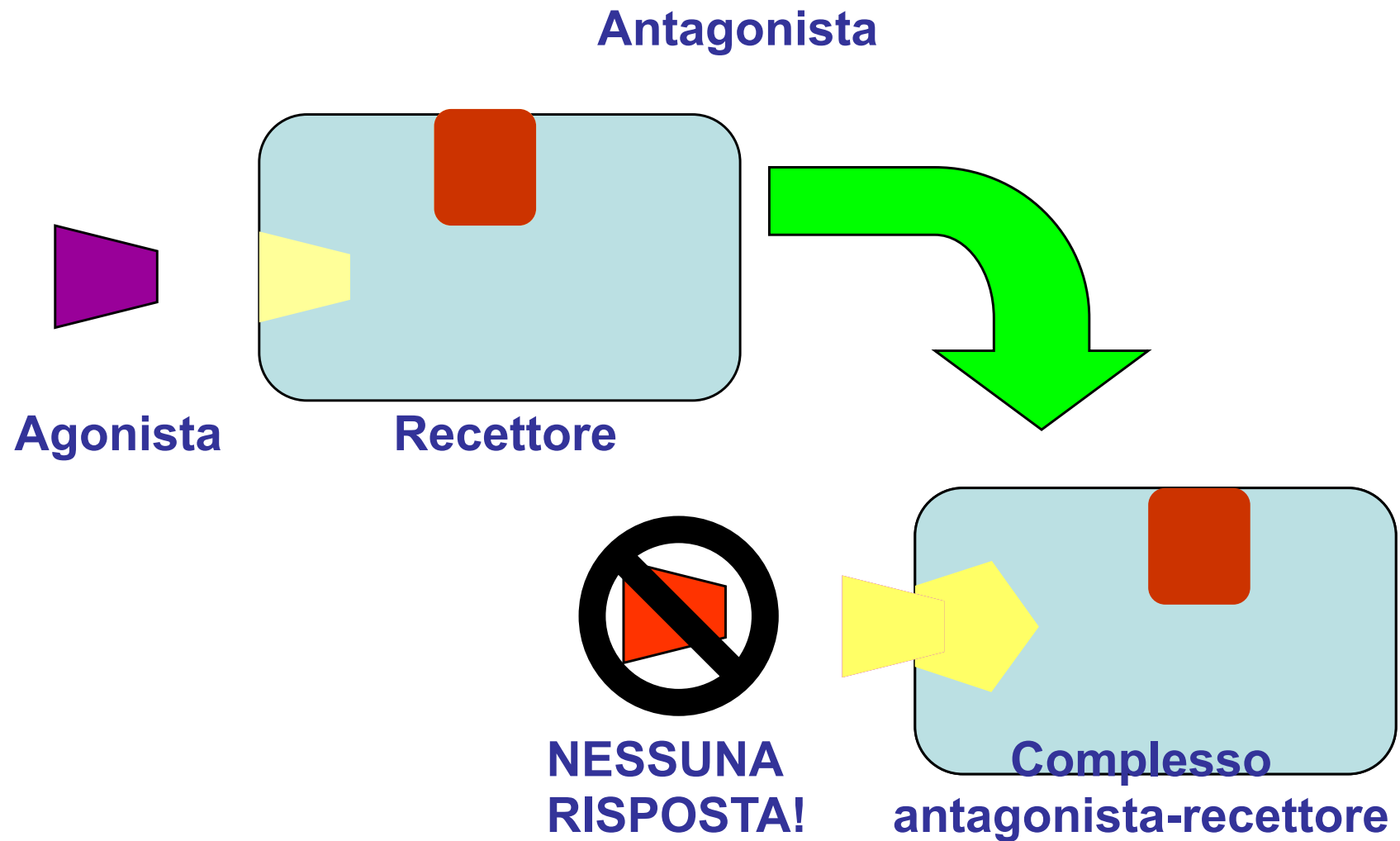
Antagonista competitivo o sormontabile (Il legame antagonista-recettore può avvenire sullo stesso sito recettoriale dell'agonista e quindi le due molecole competono per un sito comune)



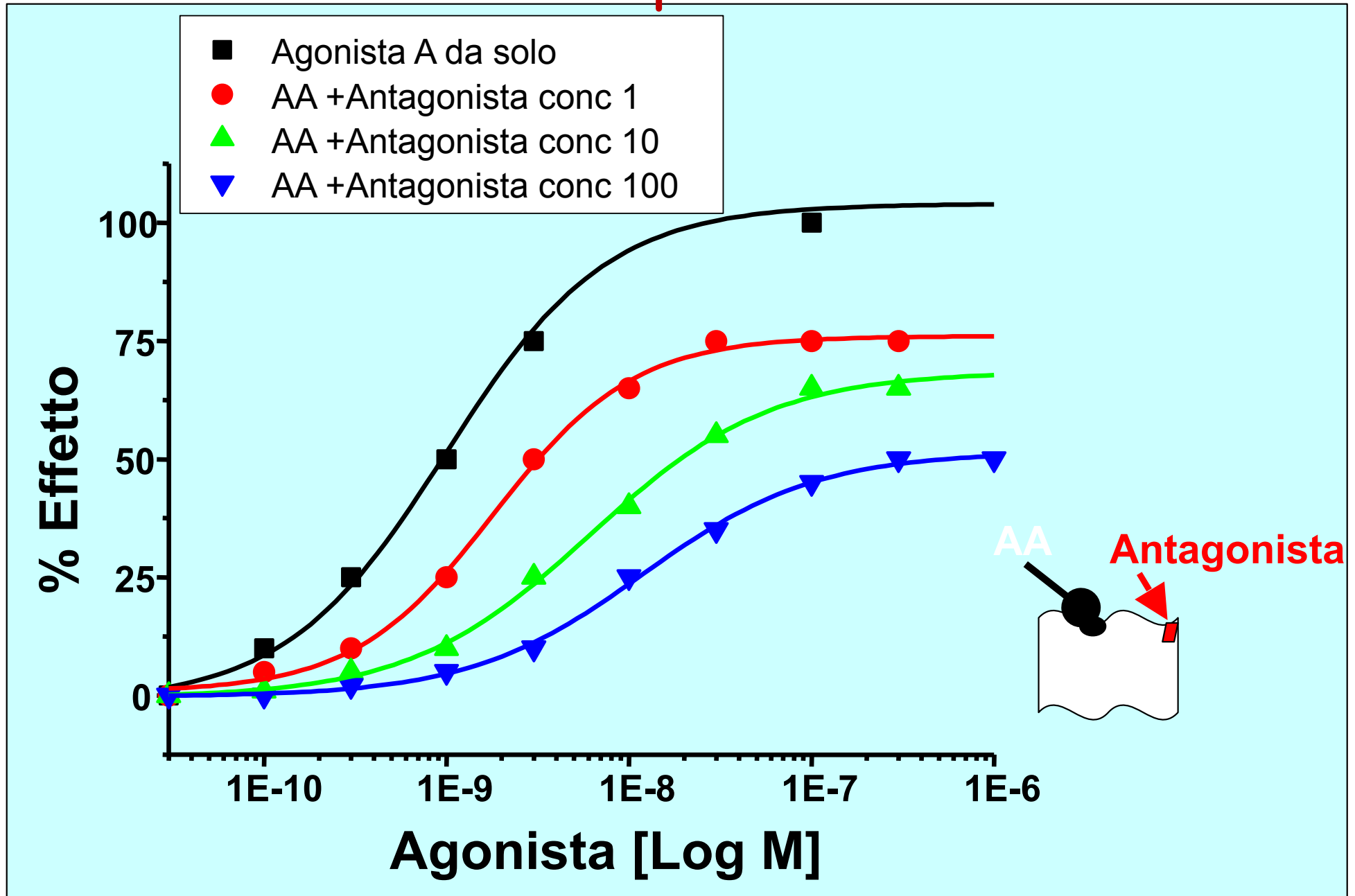
Come si valuta l'attività di una molecola antagonista competitivo?



Antagonista non competitivo o insormontabile (Il legame antagonista-recettore può essere irreversibile oppure può avvenire su un sito "allosterico" cioè regolatorio e rendere il recettore meno accessibile all'attivazione da parte dell'agonista)



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



Come si valuta l'attività di una molecola ?

- **Agonista:**

Concentrazione efficace 50% (EC₅₀, ED₅₀)

- **Antagonista:**

Concentrazione inibitoria 50% (IC₅₀, ID₅₀)

Sicurezza di un farmaco

- Si definisce indice terapeutico di un farmaco il rapporto tra dose tossica 50% (TD_{50}^*) e dose efficace 50% (ED_{50})
- Un buon indice terapeutico dovrebbe essere $>$ di 10 ($TD_{50} \gg > ED_{50}$)
- La finestra terapeutica è l'intervallo di [C] nel quale si ottiene un buon risultato terapeutico senza che si manifestino effetti collaterali

“Lo stesso medicamento dovrebbe avere sempre la stessa azione, ma così non è poiché essa varia molto nei vari casi e a secondo i vari individui in cui sono adoperati”

..... Problemi legati all'uso dei farmaci!

REAZIONE AVVERSA DA FARMACI

DEFINIZIONE DELL'OMS

(Tech Rep Serv WHO, n. 498, 1972)

Una risposta ad un farmaco che procuri danno e che sia non intenzionale, e che si verifica alle dosi **normalmente** utilizzate nell'uomo per profilassi, diagnosi o terapia.

CLASSIFICAZIONE DELLE ADR IN BASE AL MECCANISMO

- **Effetti collaterali**
- **Effetti tossici**
- **Reazioni immuno-mediate
(ipersensibilità o allergie)**
- **Reazioni farmacogenetiche
(idiosincrasia, iperattività)**
- **Farmacodipendenza**
- **Teratogenesi (embrio- fetotossicità)**

EFFETTI COLLATERALI

Effetti che accompagnano l'azione terapeutica del farmaco e che si verificano in organi o distretti diversi da quelli desiderati. Sono dovuti essenzialmente alla sua distribuzione in tutto l'organismo

- Cefalea da nitrati
- Nausea da digitale (digitossina)
- Ipokaliemia da diuretici

EFFETTI TOSSICI

Sono espressione della tossicità del farmaco e si possono verificare anche a specifiche dosi terapeutiche in particolari pazienti, o in determinate condizioni cliniche

- Alcalosi respiratoria da aspirina
- Danno epatico da paracetamolo
- Aritmie da digitale

INTERAZIONI TRA FARMACI

- Le interazioni tra farmaci sono una delle principali fonti di problemi clinici
- Le interazioni **farmacodinamiche** in genere si possono prevedere in base all'azione dei farmaci
- Le interazioni **farmacocinetiche** sono di difficile previsione, sia quali- che quantitativamente
- **Il metabolismo da citocromo P450** rappresenta il principale sito di interazioni farmacocinetiche