

# 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

## Agonisti ed antagonisti

I farmaci che agiscono sui recettori fisiologici si caratterizzano anche per l'attività intrinseca ( $\alpha$ ) 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



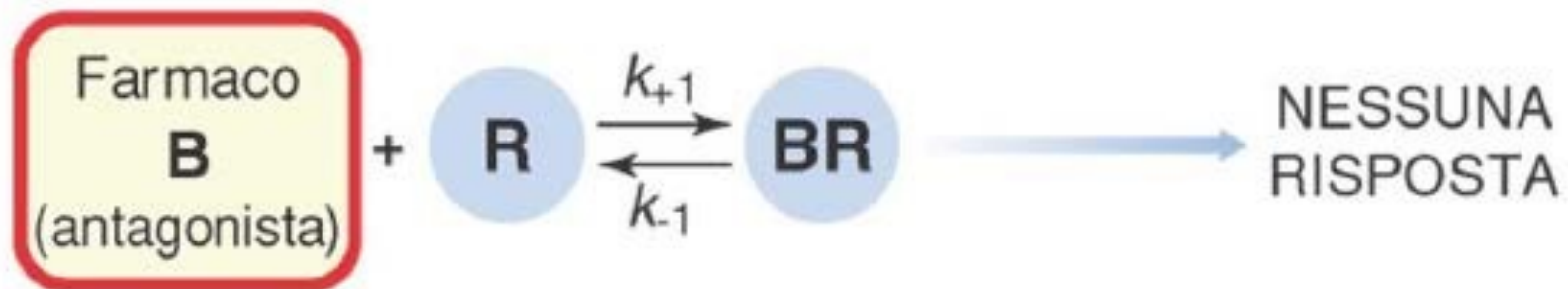
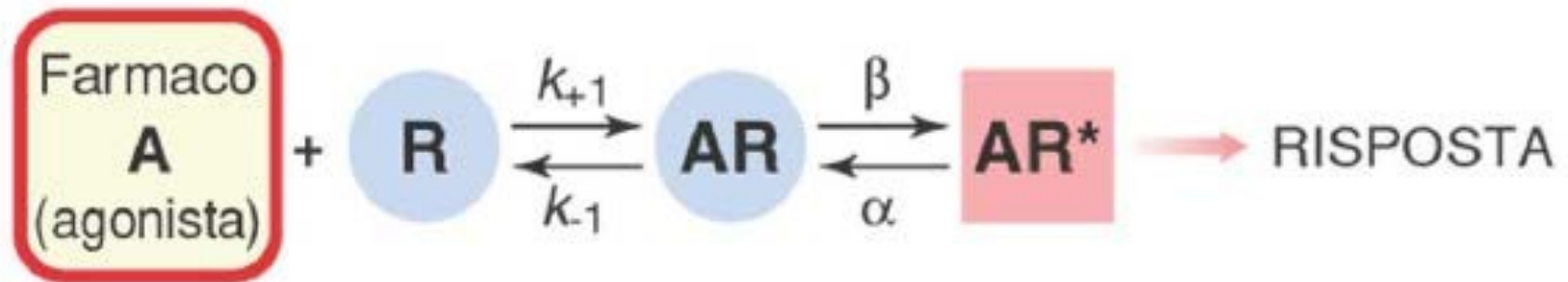
Antagonista: farmaco dotato di affinità verso il recettore ma privo di attività intrinseca ( $\alpha = 0$ ). L'azione biologica consiste nell'impedire le azioni del ligando endogeno

# Farmaci e recettori fisiologici: attività intrinseca

## Occupazione      Attivazione

regolata  
dalla  
**affinità**

regolata  
dalla  
**efficacia**



## Esistono anche....

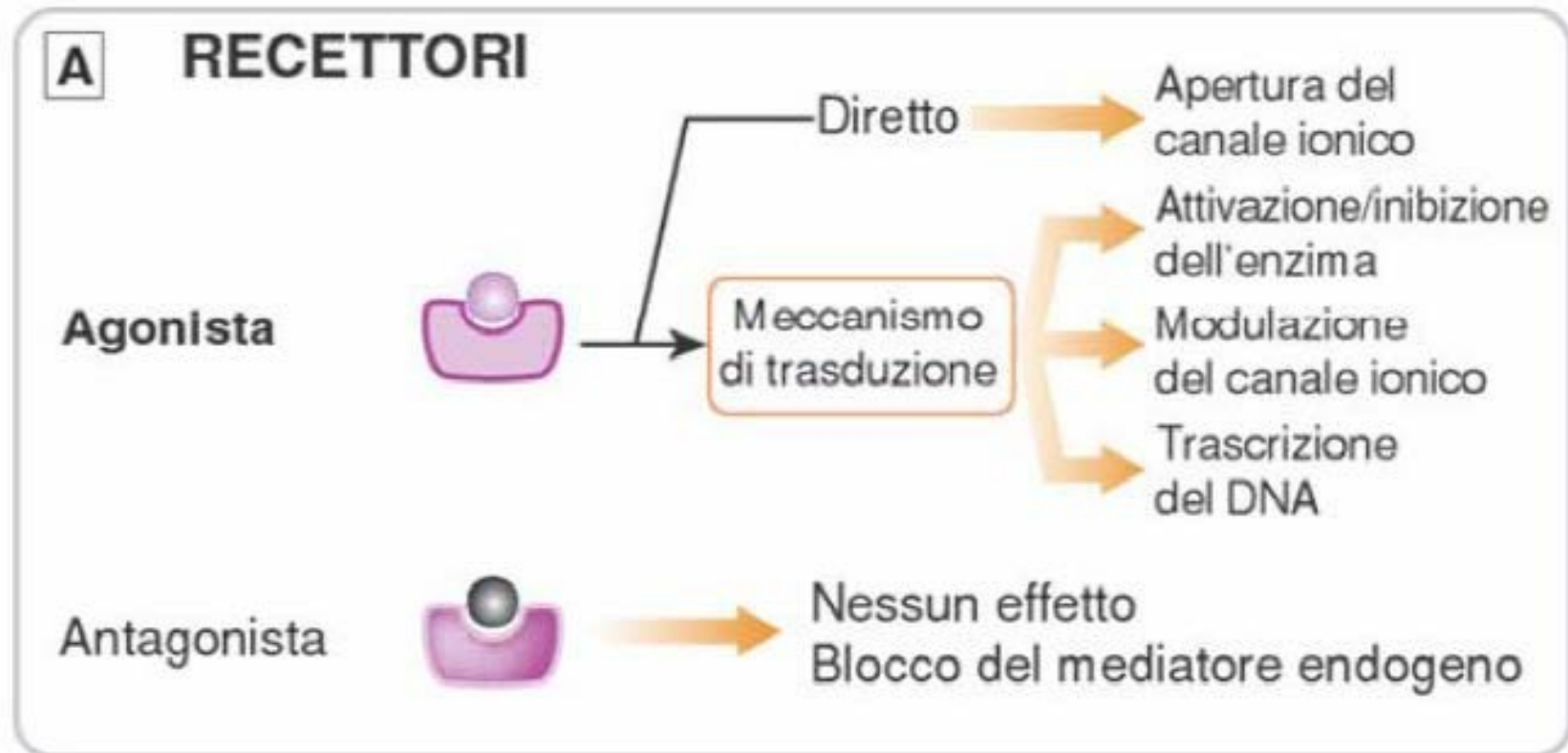
**Agonisti parziali:** Farmaci dotati di minore attività intrinseca rispetto all'agonista ( $\alpha < 1$ ). In seguito all'interazione con il recettore determinano una risposta biologica, ma di intensità minore. Occupando il recettore esercitano anche una certa azione antagonista nei confronti dell'agonista 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 $\alpha$ -bungarotossina
$\beta$ -adrenergico	Noradrenalina Isoproterenolo	Propranololo
Istaminergico ( $H_1$ )	Istamina	Mepiramina
Istaminergico ( $H_2$ )	Impromidina	Ranitidina
Opiaceo ( $\mu$ )	Morfina	Naloxone
5-HT <sub>2</sub> (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<sup>+</sup>, voltaggio-attivato

Na<sup>+</sup>, tubulo renale

Ca<sup>2+</sup>, voltaggio-attivato

K<sup>+</sup>, voltaggio-attivato

K<sup>+</sup>, ATP-sensibile

#### **Bloccanti**

Anestetici locali

Tetrodotossina

Amiloride

Cationi bivalenti (p. es.: Cd<sup>2+</sup>)

4-Aminopiridina

ATP

#### **Modulatori**

Veratridina

Aldosterone

Diidropiridine

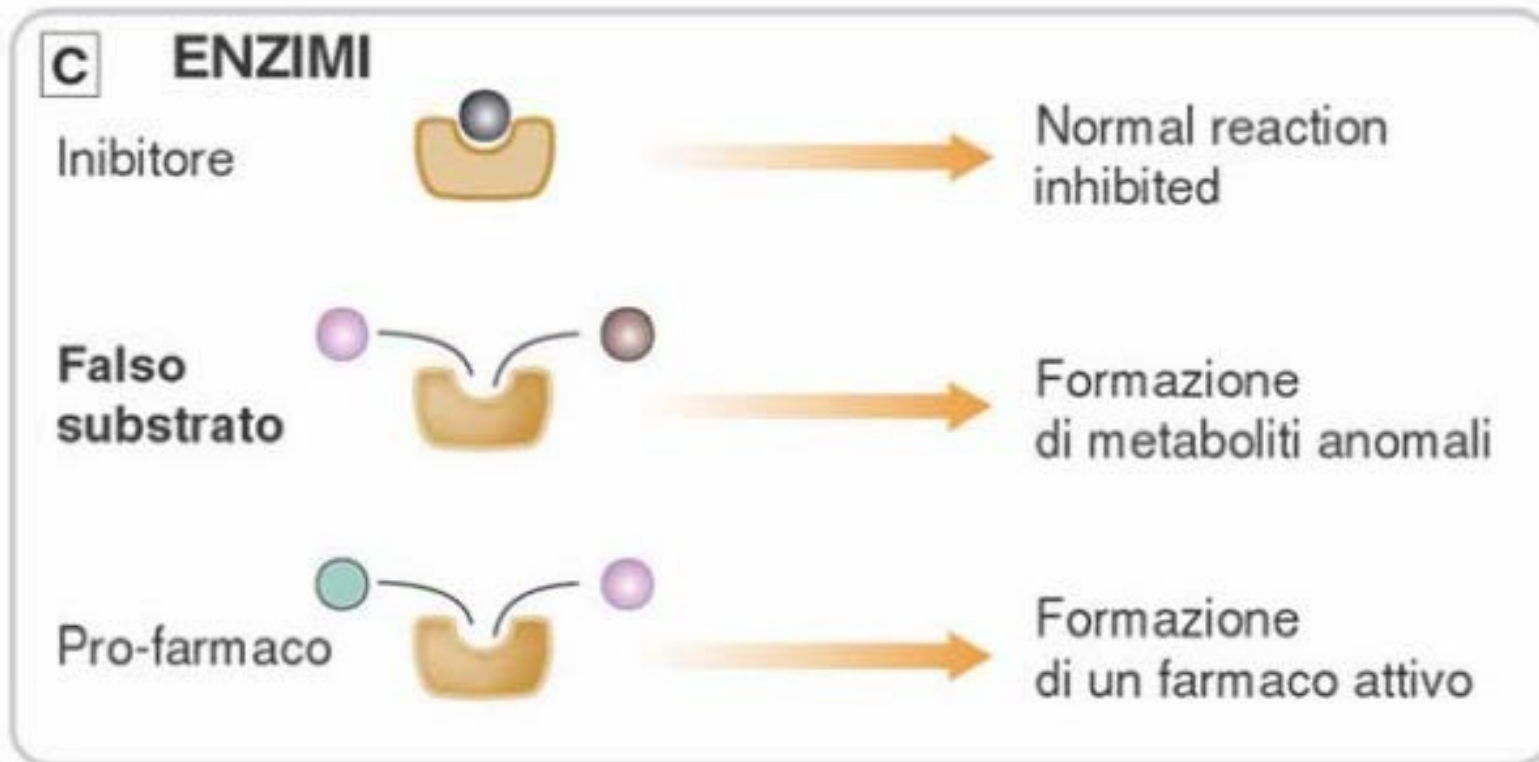
Agonisti  $\beta$ -adrenergici

Cromokalim

Sulfaniluree

## Altri bersagli dell'azione dei farmaci

Enzimi: proteine che catalizzano reazioni biochimiche e metaboliche

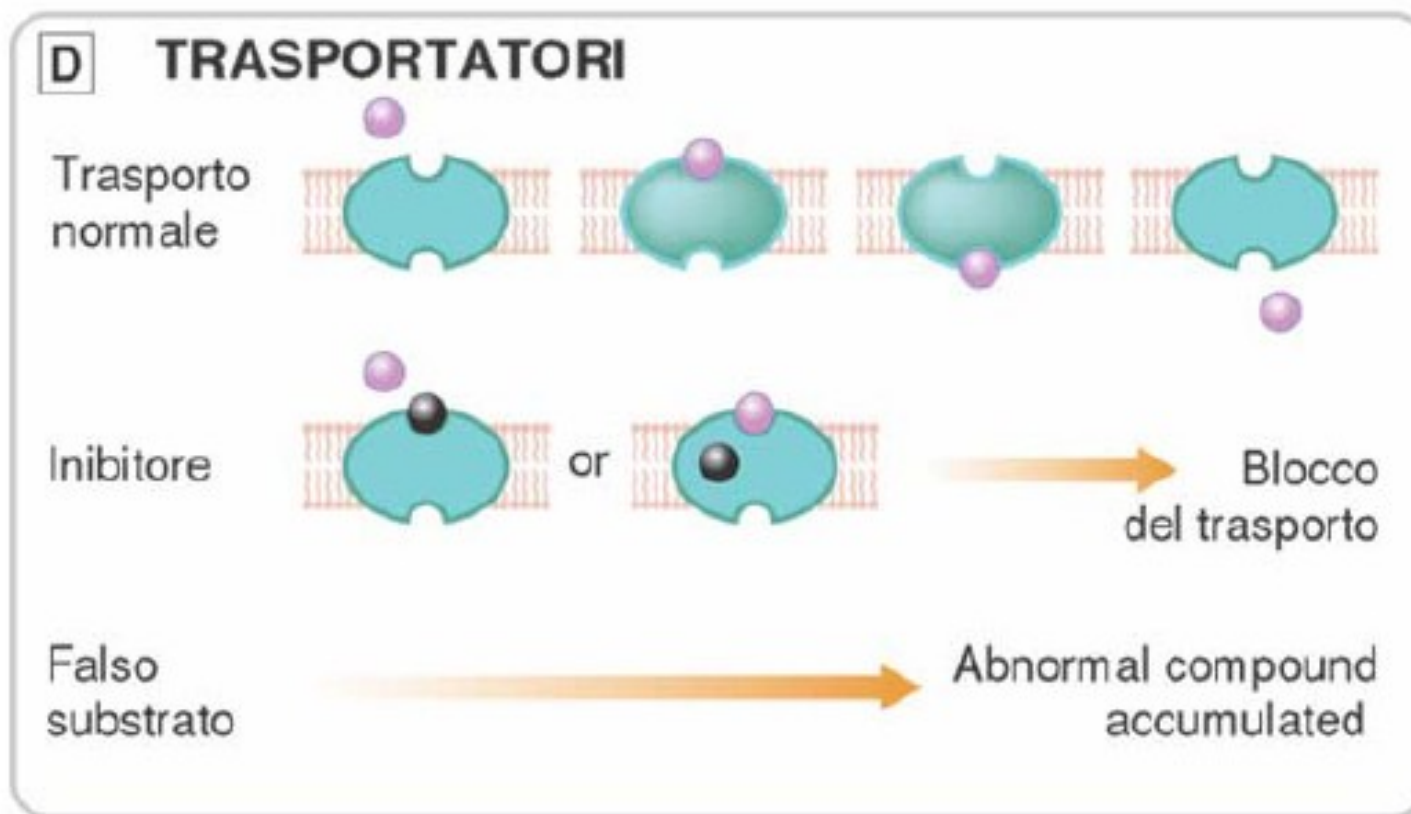


***Inibitore: reversibile***

***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

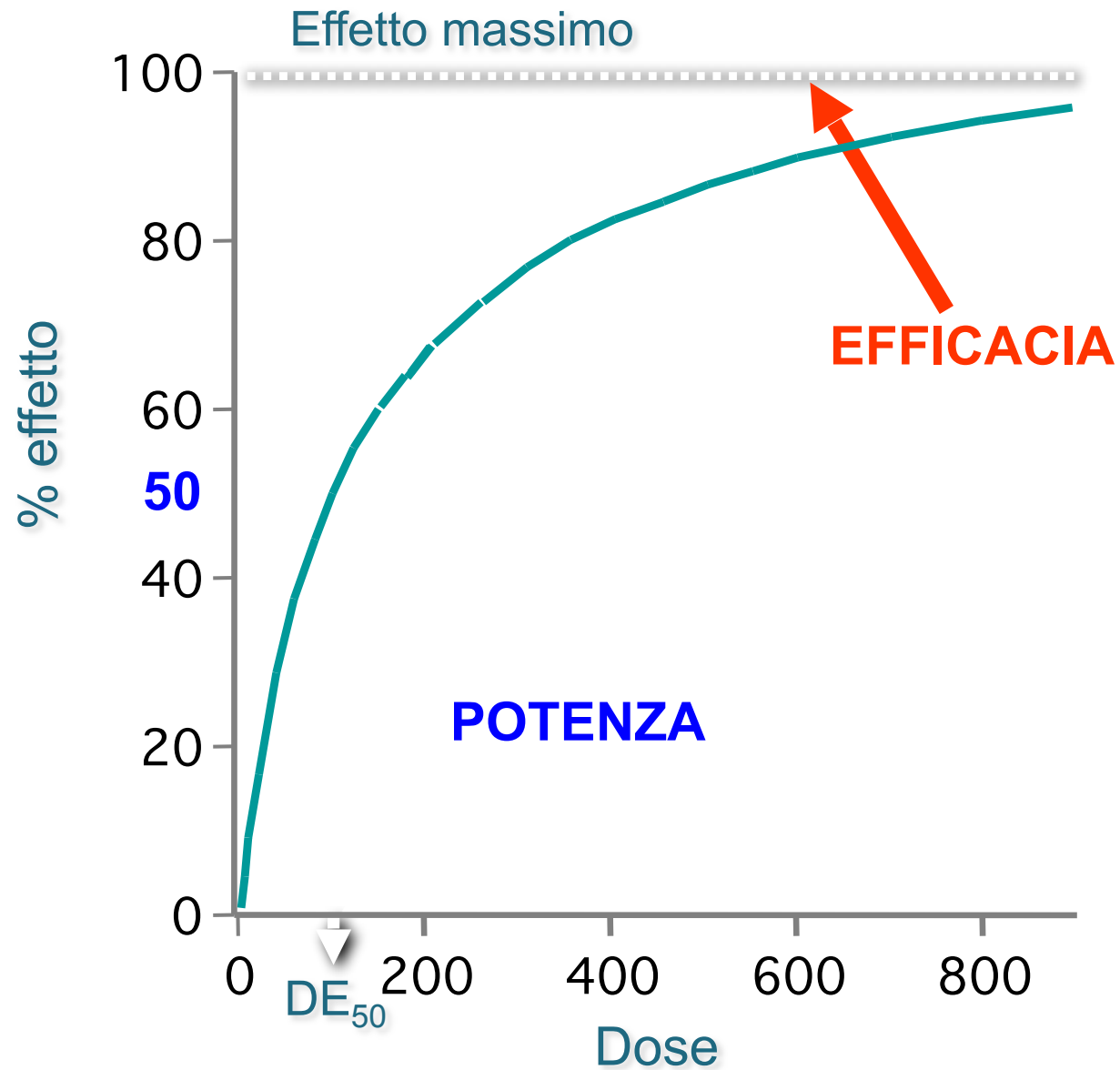
**Effetti tossici:** danni biochimici e morfologici prodotti da farmaci e xenobiotici

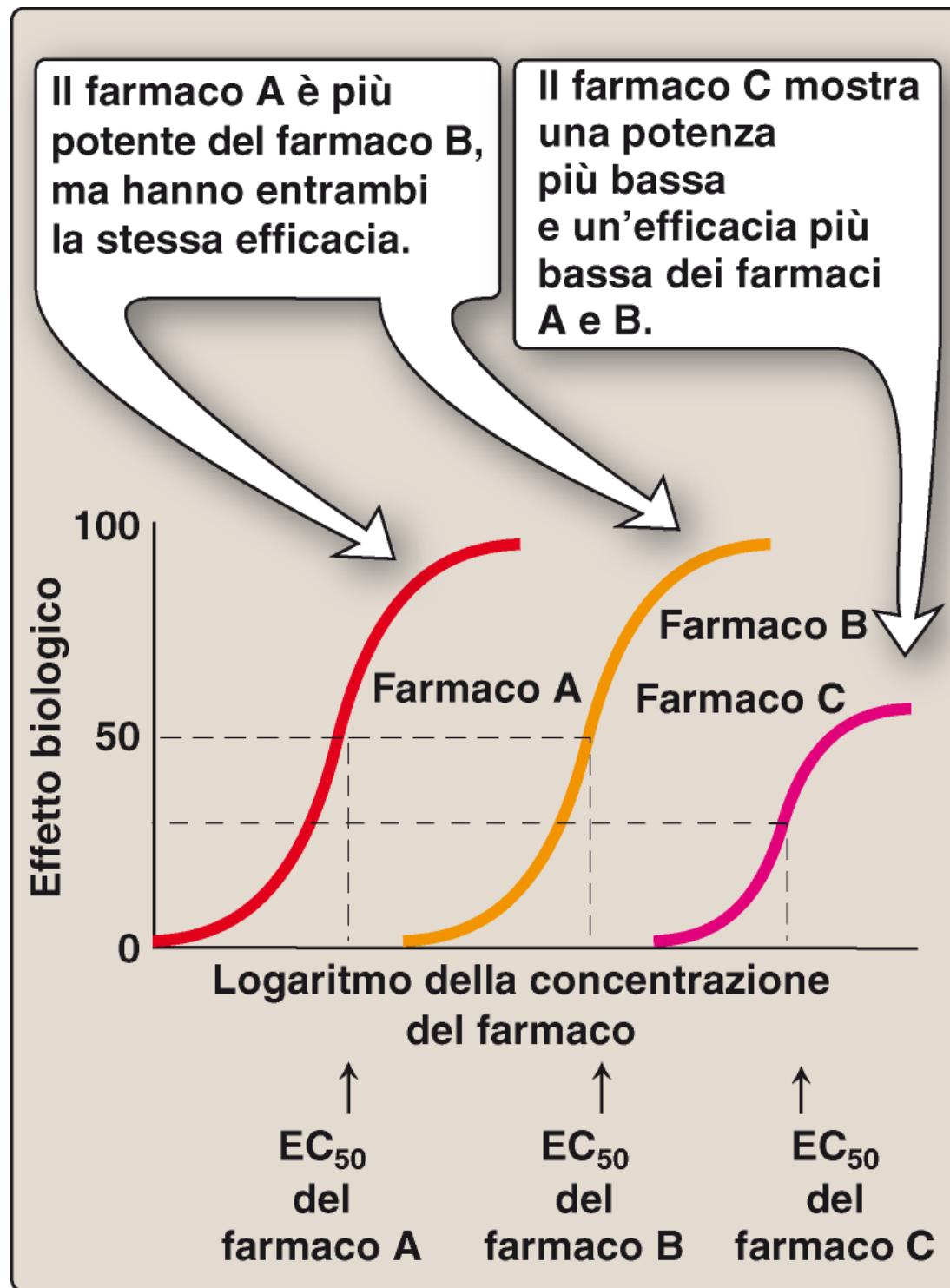
# Farmaci agonisti reversibili

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





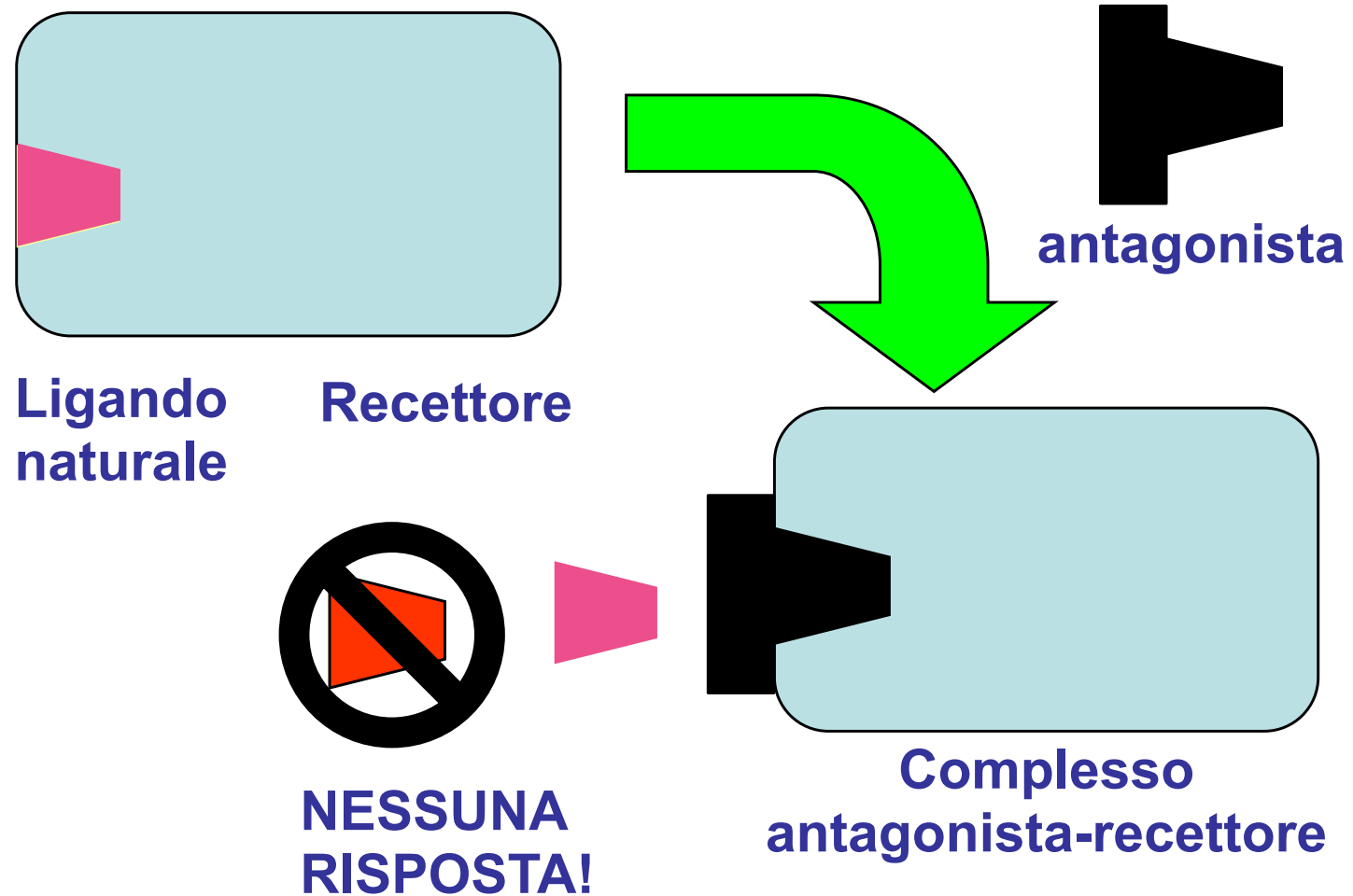
**Farmaco Antagonista**: un F. che, pur legandosi ad un R. è incapace di produrre una risposta biologica, ma inibisce (parzialmente o completamente) l'effetto di un agonista che agisca attraverso lo stesso recettore

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

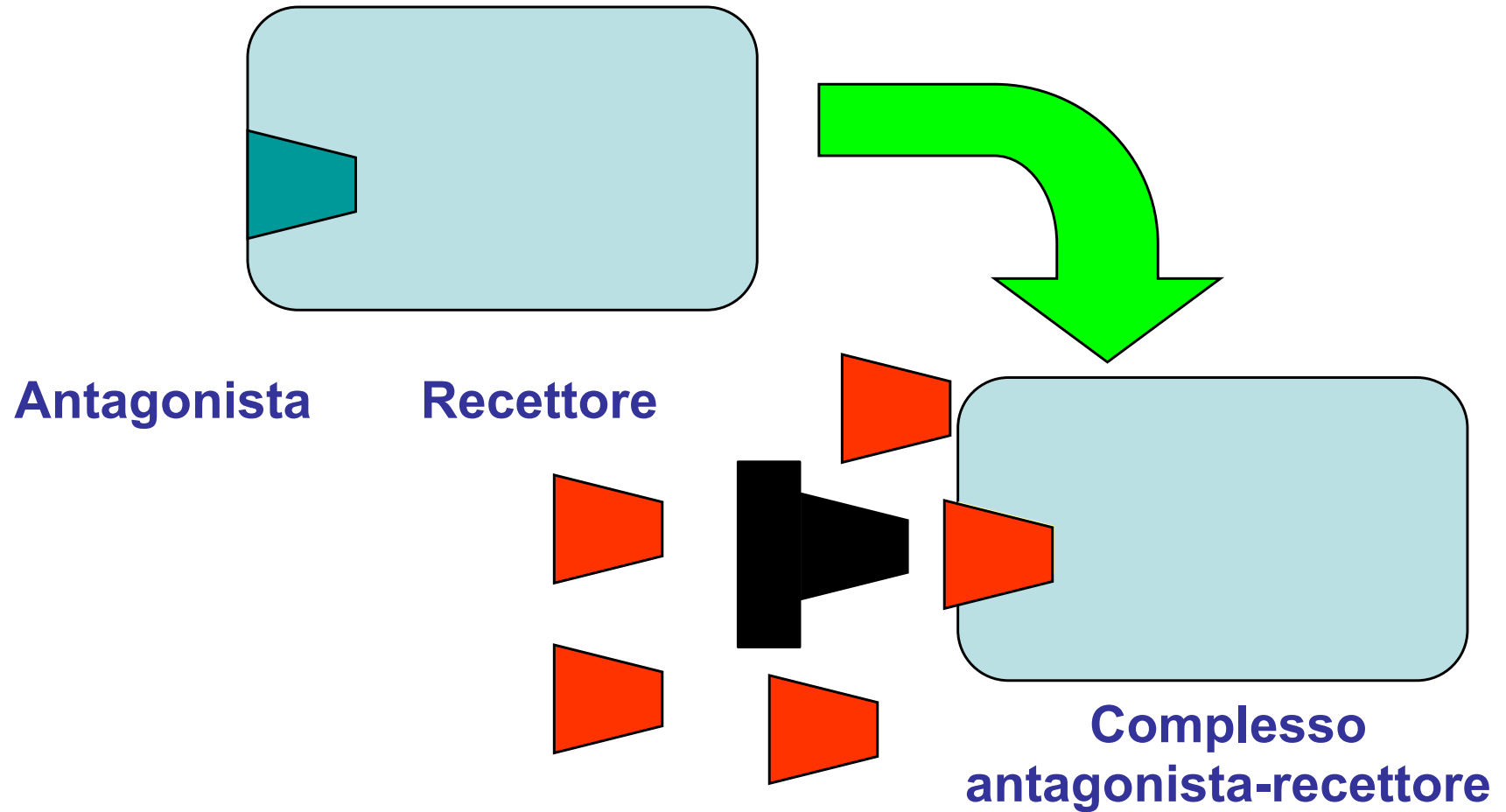
- **Antagonista competitivo** o sormontabile (Il legame antagonista-recettore può avvenire sullo stesso sito recettoriale dell'agonista e quindi le due molecole competono per un sito comune)
- **Antagonista non competitivo** o insormontabile (Il legame antagonista-recettore può essere irreversibile oppure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



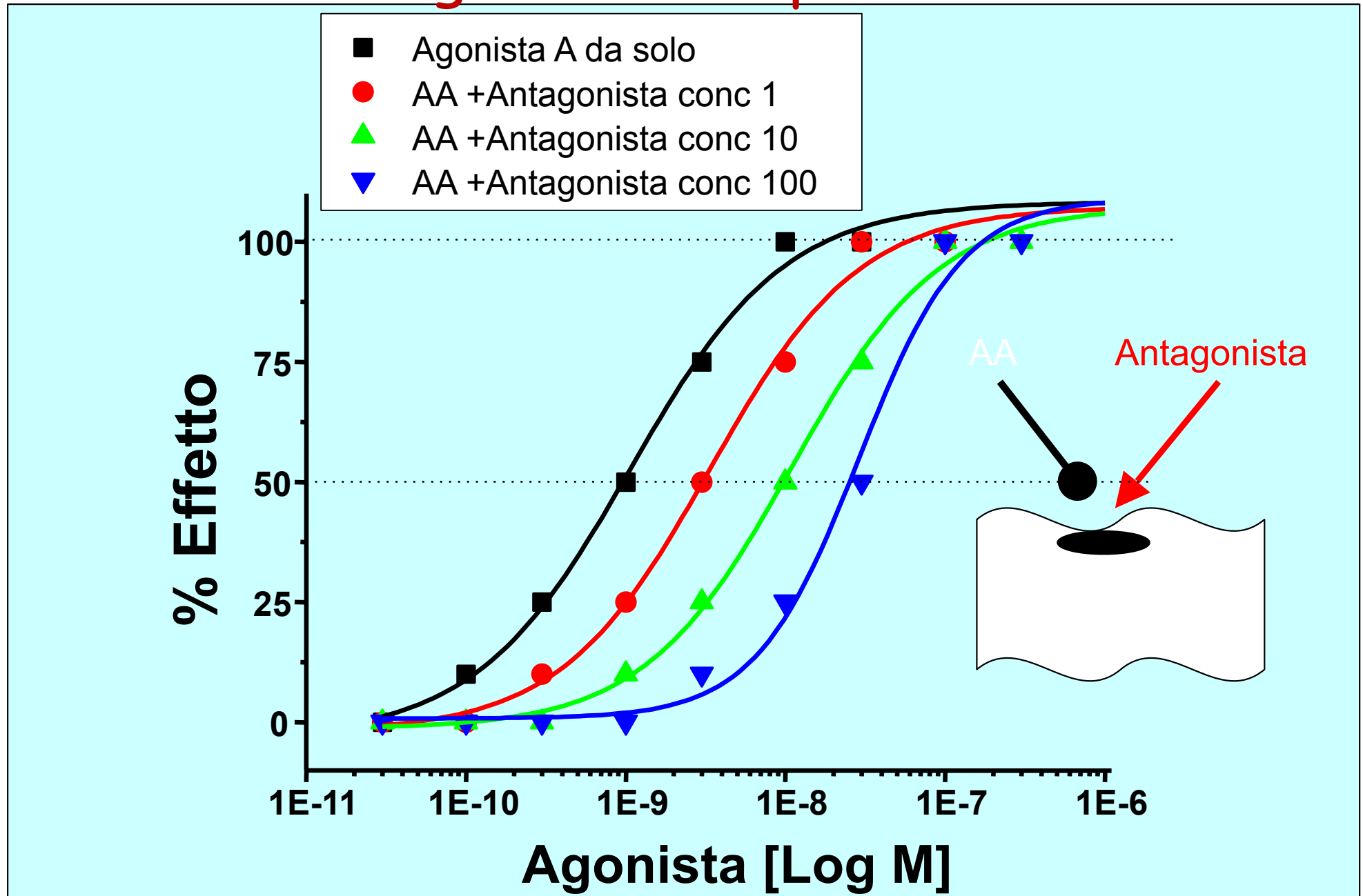
**Antagonista competitivo** o sormontabile (Il legame antagonista-recettore può avvenire sullo stesso sito recettoriale dell'agonista e quindi le due molecole competono per un sito comune)



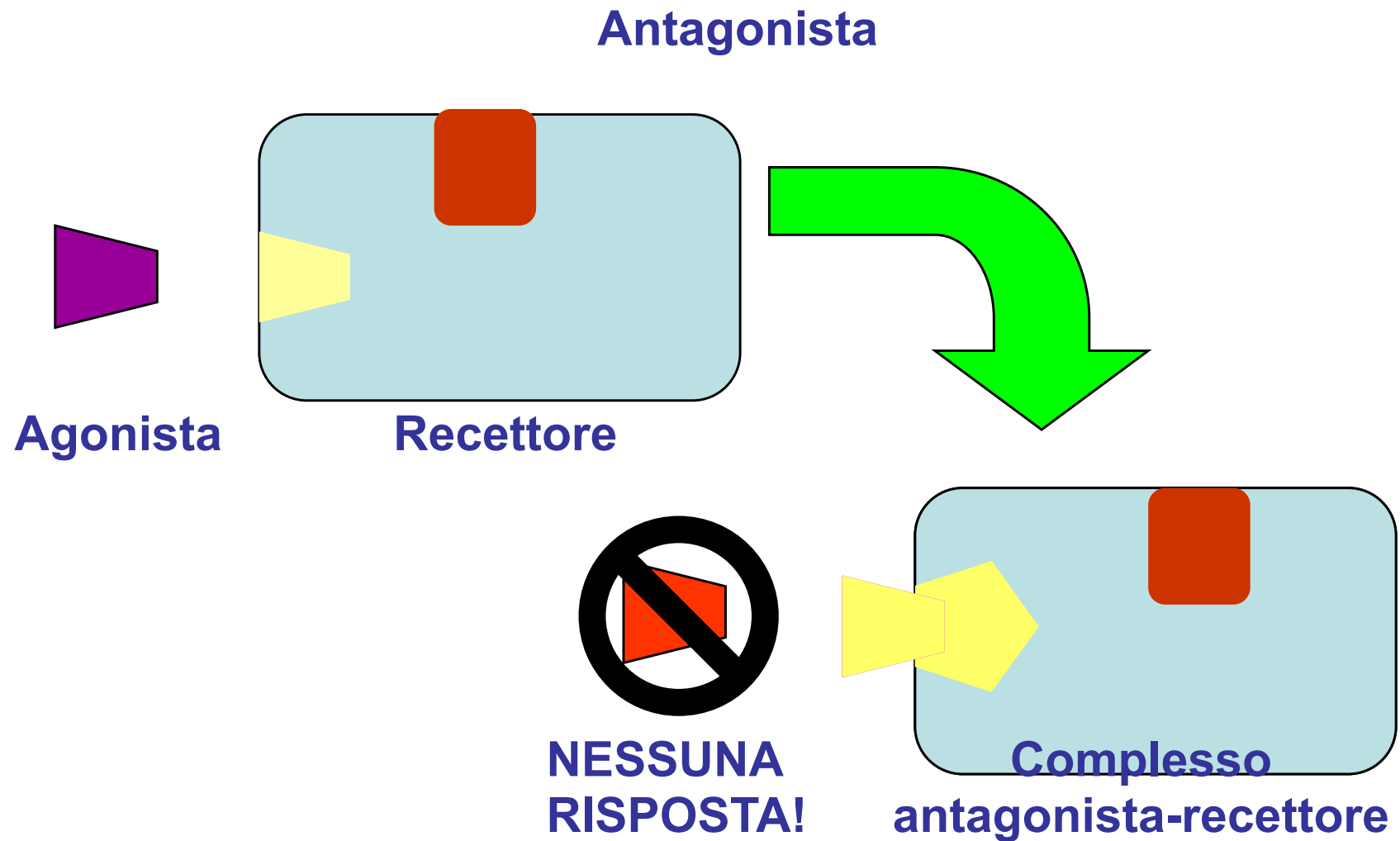
**Antagonista competitivo** o sormontabile (Il legame antagonista-recettore può avvenire sullo stesso sito recettoriale dell'agonista e quindi le due molecole competono per un sito comune)



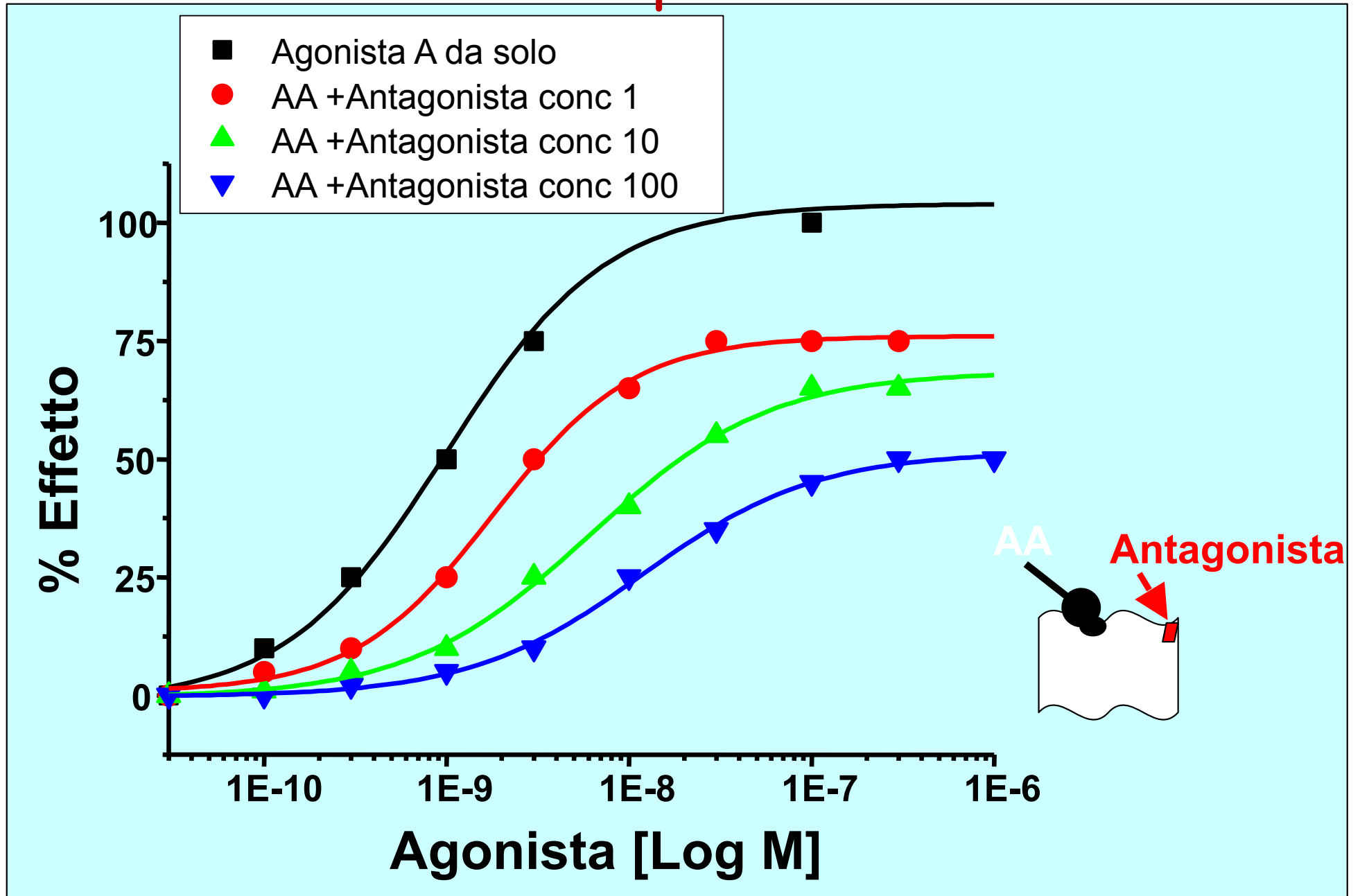
# Come si valuta l'attività di una molecola antagonista competitivo?



**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% (EC<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub>)**

- **Antagonista:**

**Concentrazione inibitoria 50% (IC<sub>50</sub>, ID<sub>50</sub>)**

“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

# 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