

# FARMACI GLUCOCORTICOSTEROIDEI

Classificazione

**Anti-infiammatori steroidei**

**Immunosoppressori**

# Ormoni steroidei

Attivi su recettori intracellulari che modulano la trascrizione genica

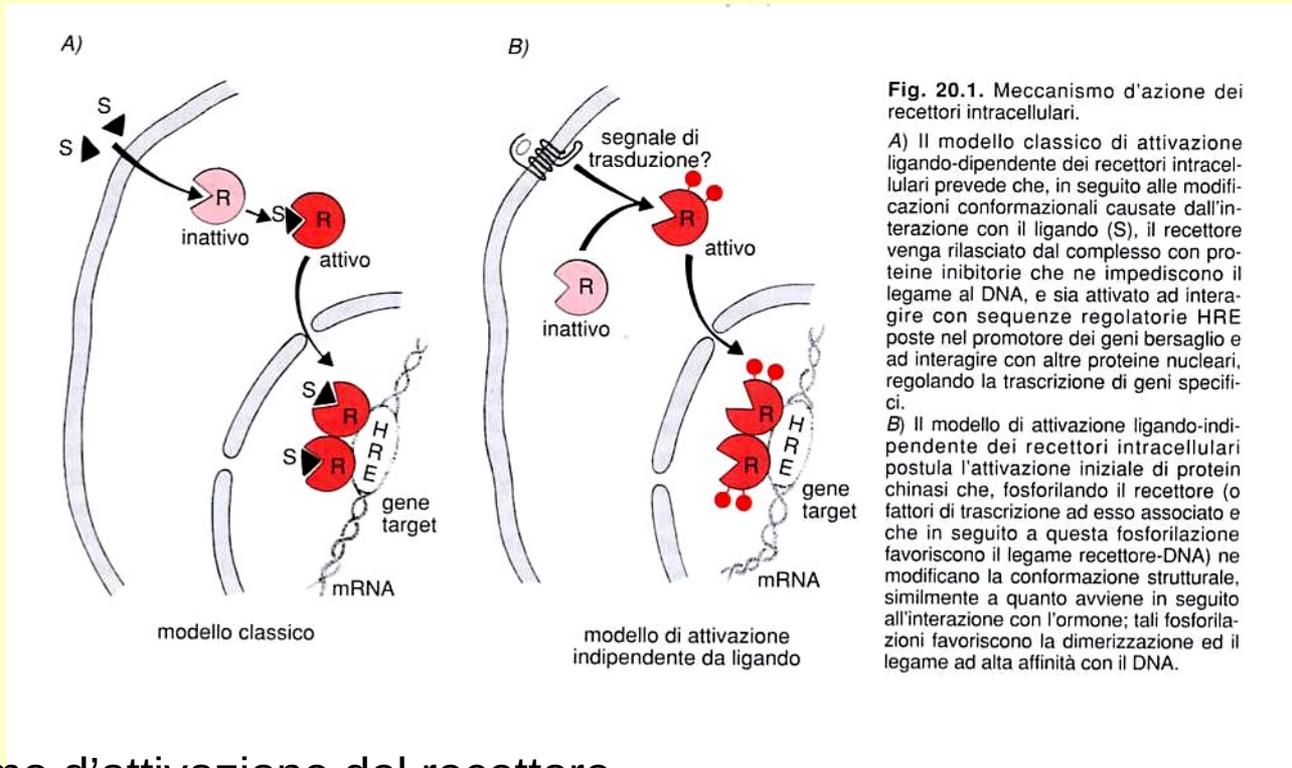


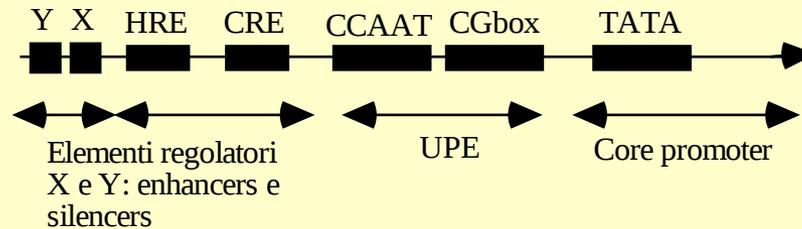
Fig. 20.1. Meccanismo d'azione dei recettori intracellulari.

A) Il modello classico di attivazione ligando-dipendente dei recettori intracellulari prevede che, in seguito alle modificazioni conformazionali causate dall'interazione con il ligando (S), il recettore venga rilasciato dal complesso con proteine inibitorie che ne impediscono il legame al DNA, e sia attivato ad interagire con sequenze regolatorie HRE poste nel promotore dei geni bersaglio e ad interagire con altre proteine nucleari, regolando la trascrizione di geni specifici.

B) Il modello di attivazione ligando-indipendente dei recettori intracellulari postula l'attivazione iniziale di protein chinasi che, fosforilando il recettore (o fattori di trascrizione ad esso associato) e che in seguito a questa fosforilazione favoriscono il legame recettore-DNA) ne modificano la conformazione strutturale, similmente a quanto avviene in seguito all'interazione con l'ormone; tali fosforilazioni favoriscono la dimerizzazione ed il legame ad alta affinità con il DNA.

Meccanismo d'attivazione del recettore

Rilascio da complesso di inibizione indotto da agonista o da fosforilazione



## Funzioni del promotore

Core promoter: posizionamento RNAPolIII via TFIID ma nessuna attività trascrizionale

UPE: posizionamento di fattori di stabilizzazione es. Sp1

## Regolazione della trascrizione

da fattori di trascrizione di tipo:

costitutivo

ubiquitario

tessuto specifici (MyoD, NF-AT)

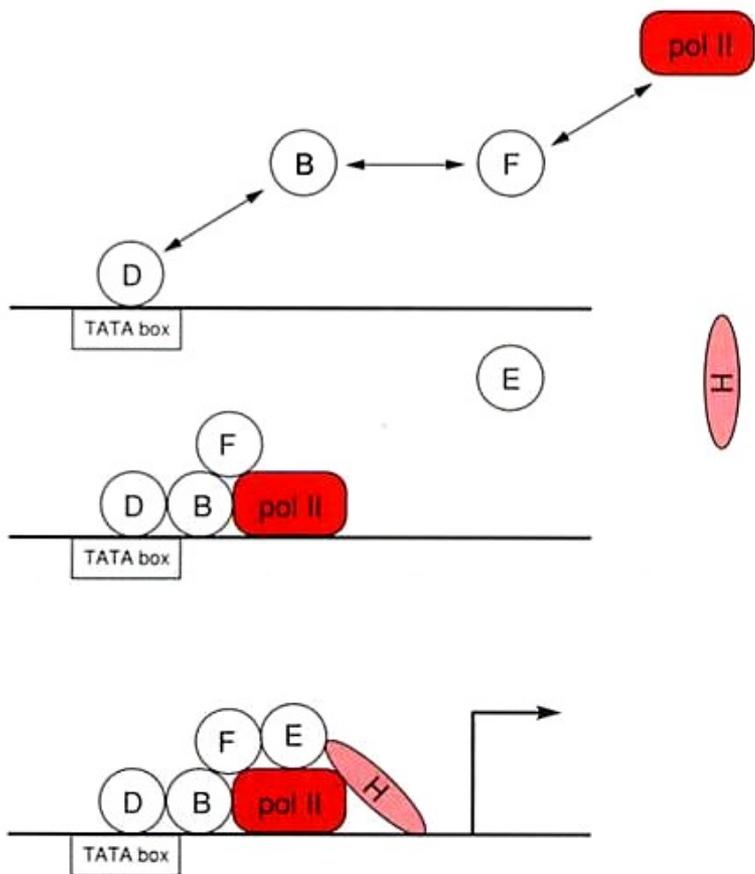
regolati:

recettori intracellulari

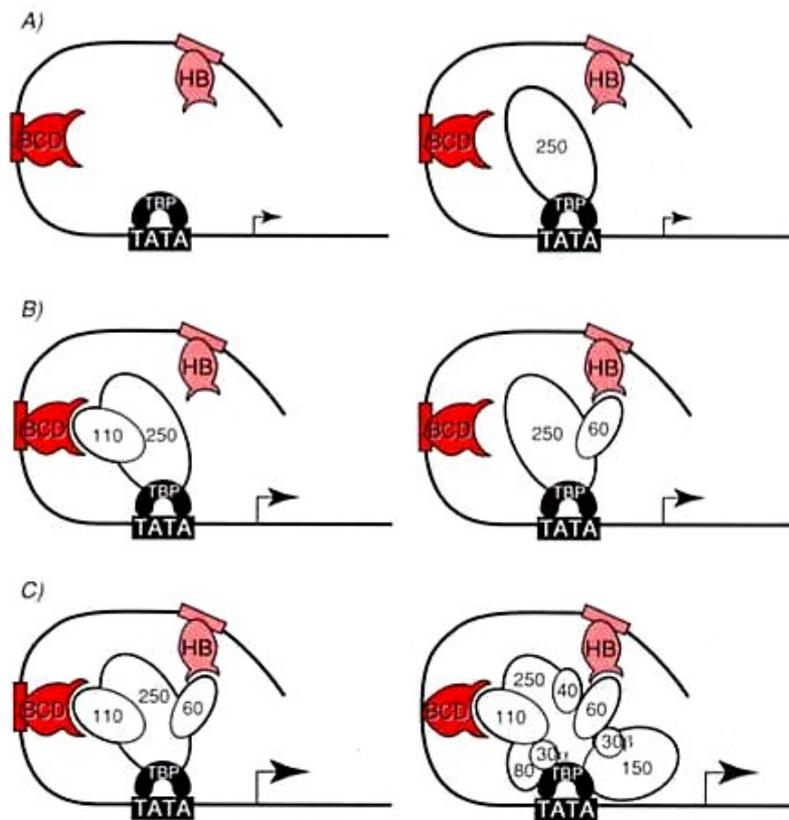
CREB

NFkB

# MODULAZIONE DELLA TRASCRIZIONE GENICA



**Fig. 19.1.** Formazione del complesso di pre-inizio. Le lettere si riferiscono ai diversi fattori del complesso di pre-inizio. pol II = RNA polimerasi II. Il primo evento nella formazione del complesso d'inizio è il riconoscimento della TATA box, da parte di TFIID. L'interazione di TFIID con altri fattori del complesso determina il reclutamento e il posizionamento dell'RNA polimerasi II sul DNA. La TATA box è localizzata circa 30 nucleotidi a monte del sito d'inizio della trascrizione.



**Fig. 19.2.** Meccanismo d'azione degli attivatori. Gli attivatori BCD e HB non possono stimolare la trascrizione del gene bersaglio in assenza degli specifici TAFs (TATA-box binding protein Associated Factors) (A). I TAFs, identificati mediante numeri corrispondenti ai loro pesi molecolari, mettono in collegamento gli attivatori con TBP, permettendo la stabilizzazione del complesso di preinizio. Gli attivatori BCD e HB possono stimolare la trascrizione separatamente (B) o insieme (C) in questo caso producendo un effetto sinergico.

# MODULAZIONE DELLA TRASCRIZIONE GENICA

Esempi di geni regolati da CREB

fosfoenolpiruvato carbossichinasi (gluconeogenesi)

tirosina idrossilasi

somatostatina, VIP, gonadotropina corionica

c-fos

Esempi di geni regolati da NFκB

**IL-1**

**TNF-α**

**IL-6**

**IL-8**

**Interferone β**

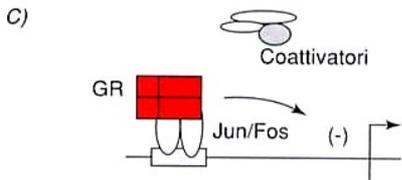
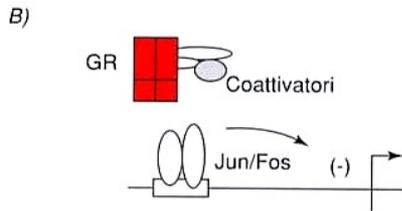
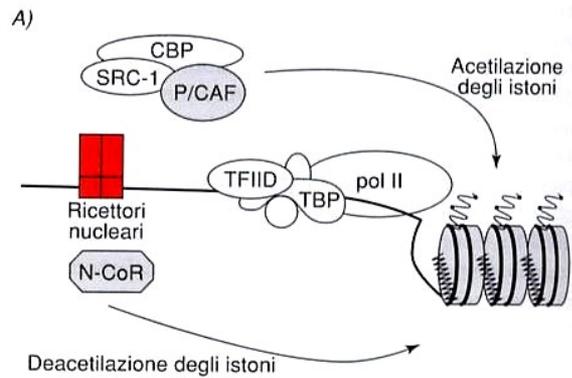
Farmaci che interferiscono con trascrizione da NFκB: **aspirina**

Esempi di geni regolati da NF-AT (Ca<sup>2+</sup>-dipendente)

**Interleuchine**

**IL-2**

Farmaci che interferiscono con trascrizione da NF-AT: ciclosporina e analoghi immunosoppressori



**Fig. 20.4.** Ipotesi dei meccanismi di regolazione della espressione genica da parte di recettori intracellulari e cross-talk recettori di membrana

A) Attivazione della trascrizione: il complesso recettore-agonista lega l'elemento responsivo all'ormone posto nel promotore del gene bersaglio e subisce una modificazione della conformazione spaziale che gli permette di interagire con i coattivatori (SRC-1, p/CAF) e gli altri fattori di trascrizione (TFIID, TBP) attirando la polimerasi II (pol II). I coattivatori, mediante una attività di acetiltransferasi istonica, modificano l'assetto cromatinico del gene bersaglio facilitandone la trascrizione. I repressori (N-COR) legati al recettore mantengono le proteine istoniche nella forma deacetilata.

B) e C) Repressione della trascrizione: Il recettore dei glucocorticoidi blocca la trascrizione di geni regolati da Jun e Fos, fattori di trascrizione attivati dagli esteri del forbolo (e genericamente chiamati fattori AP-1), in quanto: interagisce direttamente con Jun e Fos e ne impedisce l'interazione con l'apparato trascrizionale (B) o impedisce che legni altri fattori di trascrizione indispensabili all'attività di Jun e Fos (C).

## Recettori intracellulari

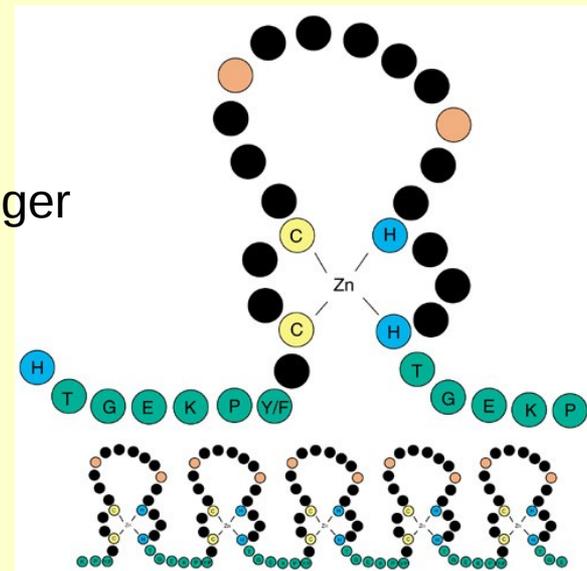
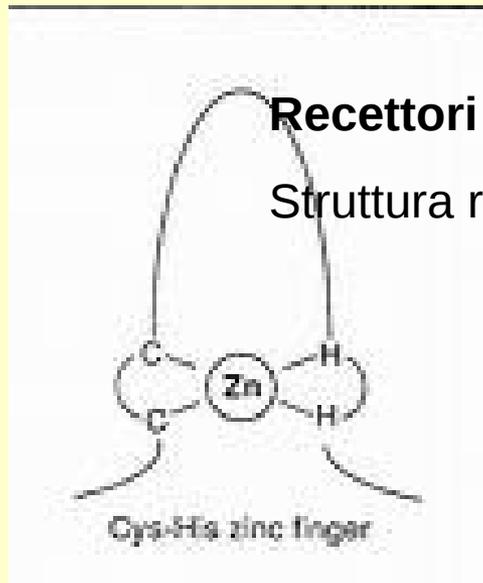
Struttura recettore: Zinc finger

Recettore interagisce con sequenze di DNA palindromiche

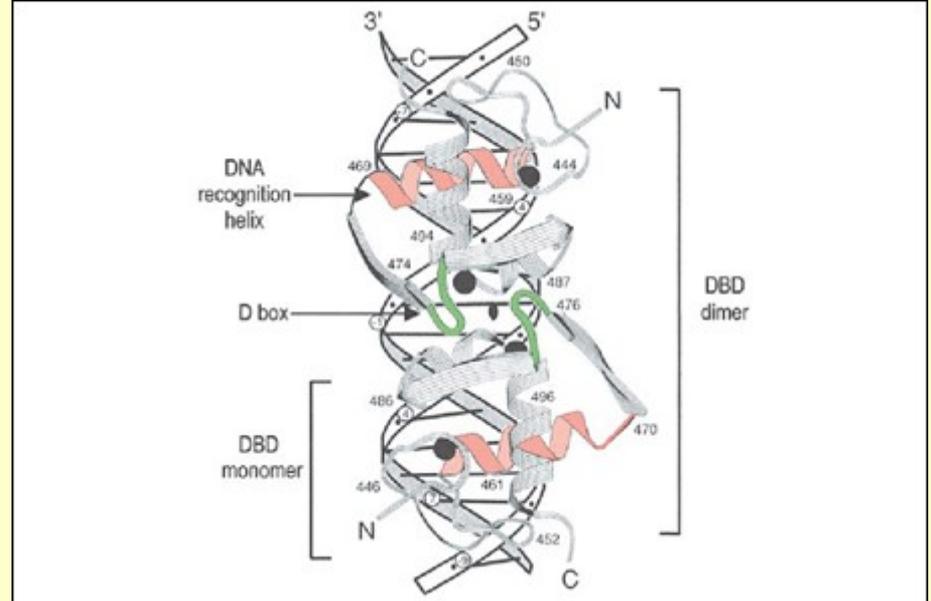
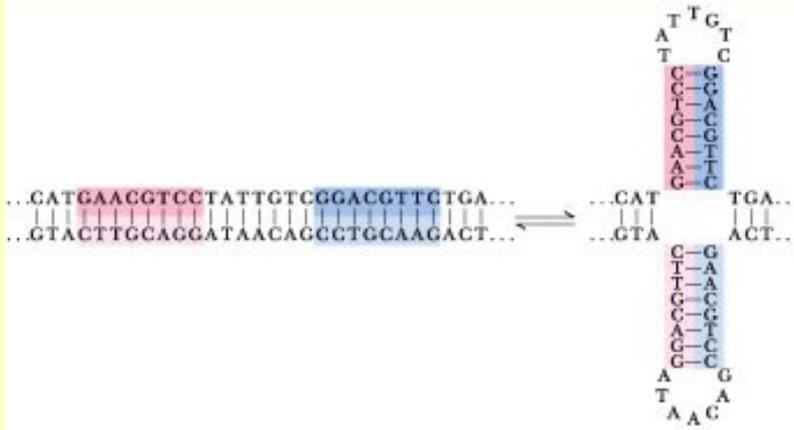
RE: responsive elements

# Recettori intracellulari

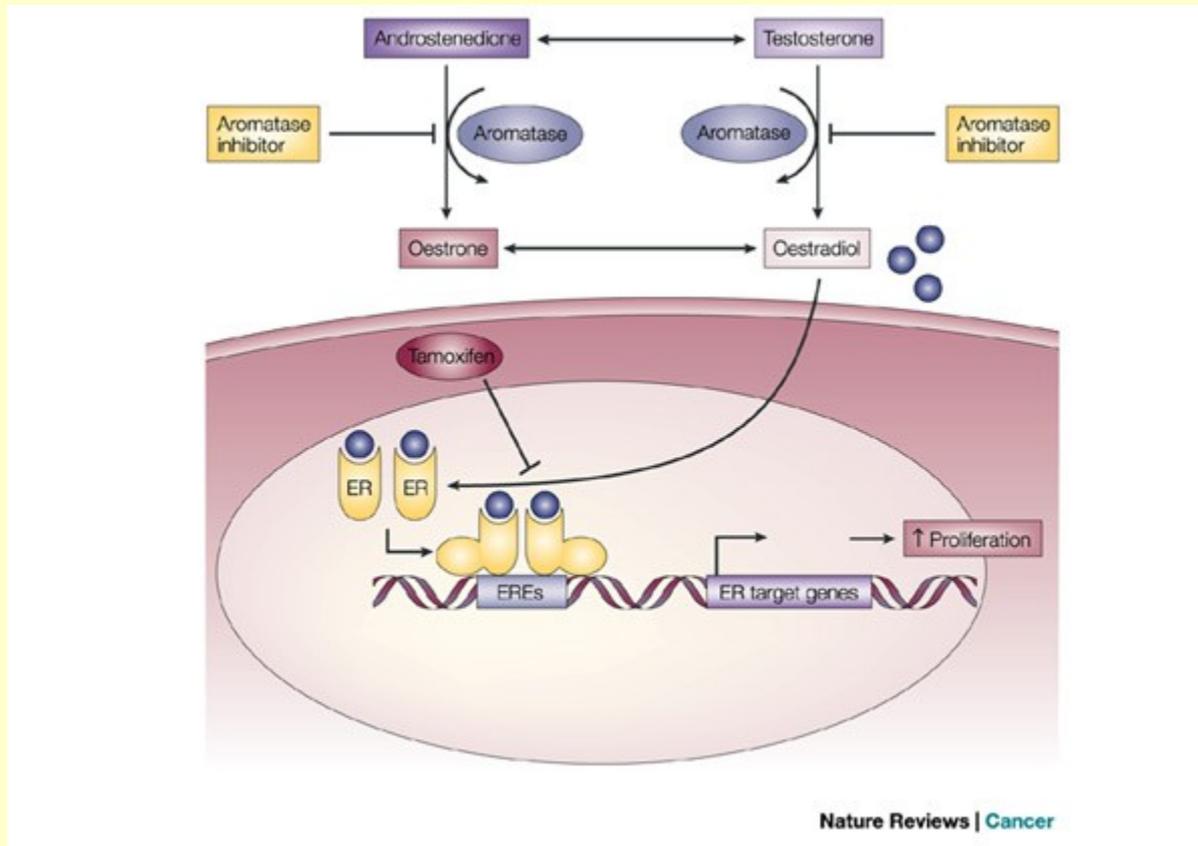
Struttura recettore: Zinc finger



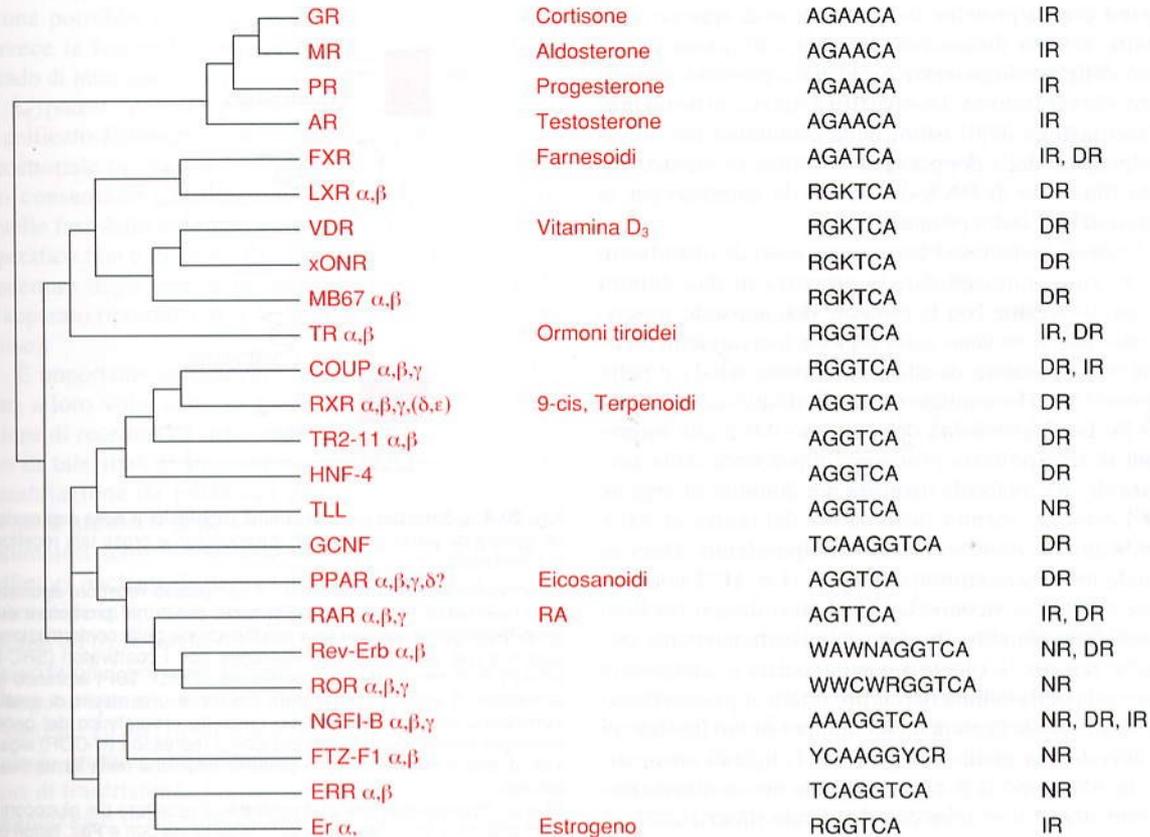
# Recettore interagisce con sequenze di DNA palindromiche



# RE: responsive elements



# RE: responsive elements



**Fig. 20.3.** I membri della superfamiglia dei recettori intracellulari presenti nei vertebrati. Il diagramma rappresenta le relazioni strutturali tra i diversi membri della famiglia genica ed è stato ottenuto allineando gli aminoacidi del dominio di legame al DNA. A destra sono riportati, quando noti, gli HRE riconosciuti dai diversi recettori e la loro configurazione (IR palindromica; DR ripetuta n volte, NR, non ripetuta; R = A o G; K = G o T, W, A o T; Y = C o T, N = A, C, G o T).

## Agonisti endogeni di recettori intracellulari

Ormoni steroidei:

Glucocorticoidi: Cortisolo

Mineralcorticoidi: Aldosterone

Ormoni sessuali: Estrogeni

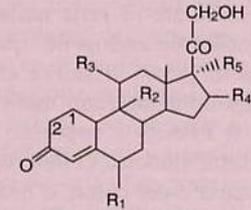
Progesterone

Androgeni

Vitamina D

Ormoni tiroidei

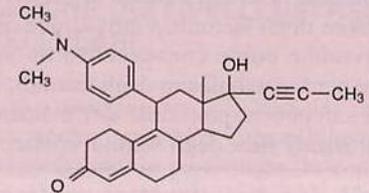
Acido retinoico



AGONISTI		C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
GR (C21)	Cortisone	C-C	H	H	=O	H	OH
	Prednisone	C=C	H	H	=O	H	OH
	Prednisolone	C=C	H	H	OH	H	OH
	Metilprednisolone	C=C	CH <sub>3</sub>	H	OH	H	OH
	Betametazone	C=C	H	F	OH	CH <sub>3</sub>	OH
	Triamcinolone	C=C	H	F	OH	OH	OH
MR (C21)	Desametazone	C=C	H	F	OH	CH <sub>3</sub>	OH
	Fludrocortisone	C-C	H	F	OH	OH	H

### ANTAGONISTI

GR RU38486



MR Spironolattone

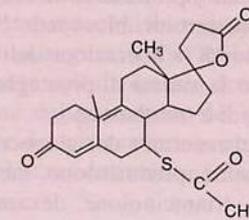
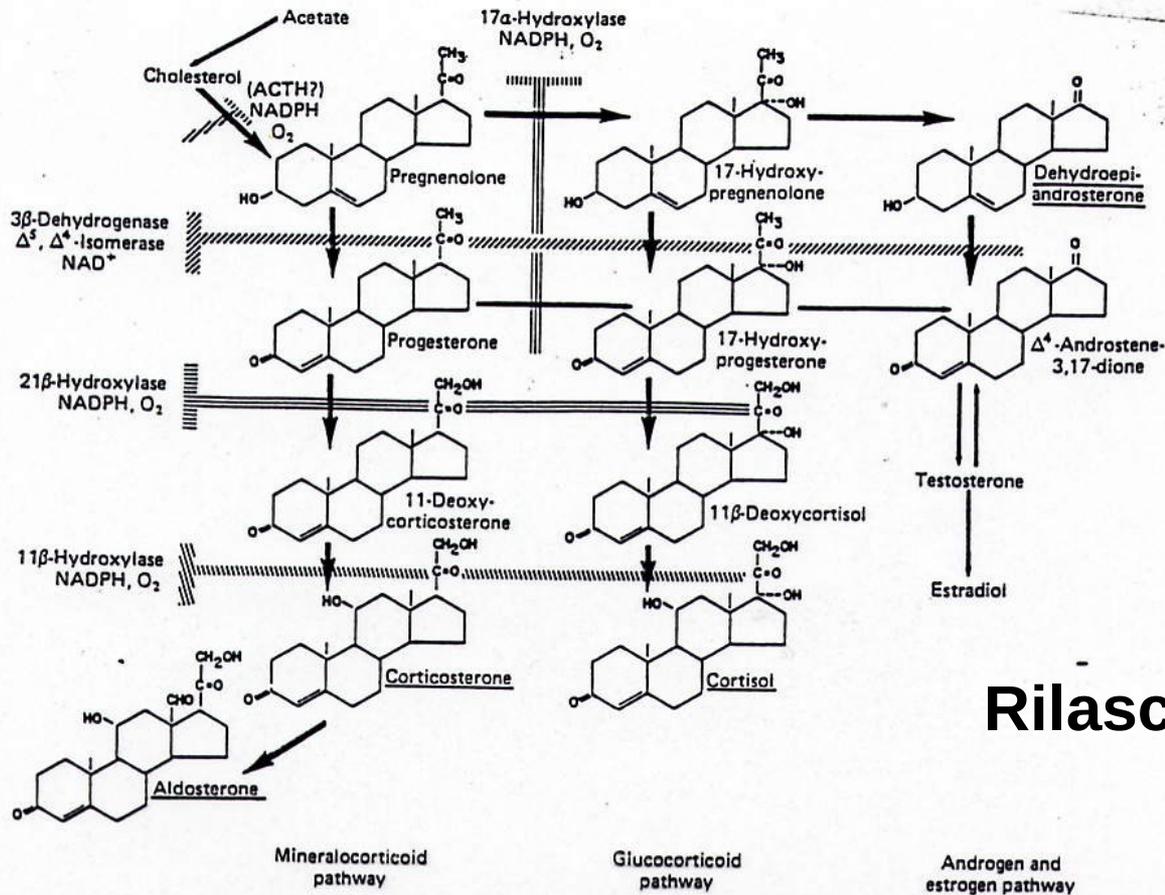


Fig. 20.5. Ligandi dei recettori dei glucocorticoidi (GR) e dei mineralcorticoidi (MR).

# Sintesi ormoni stroidi

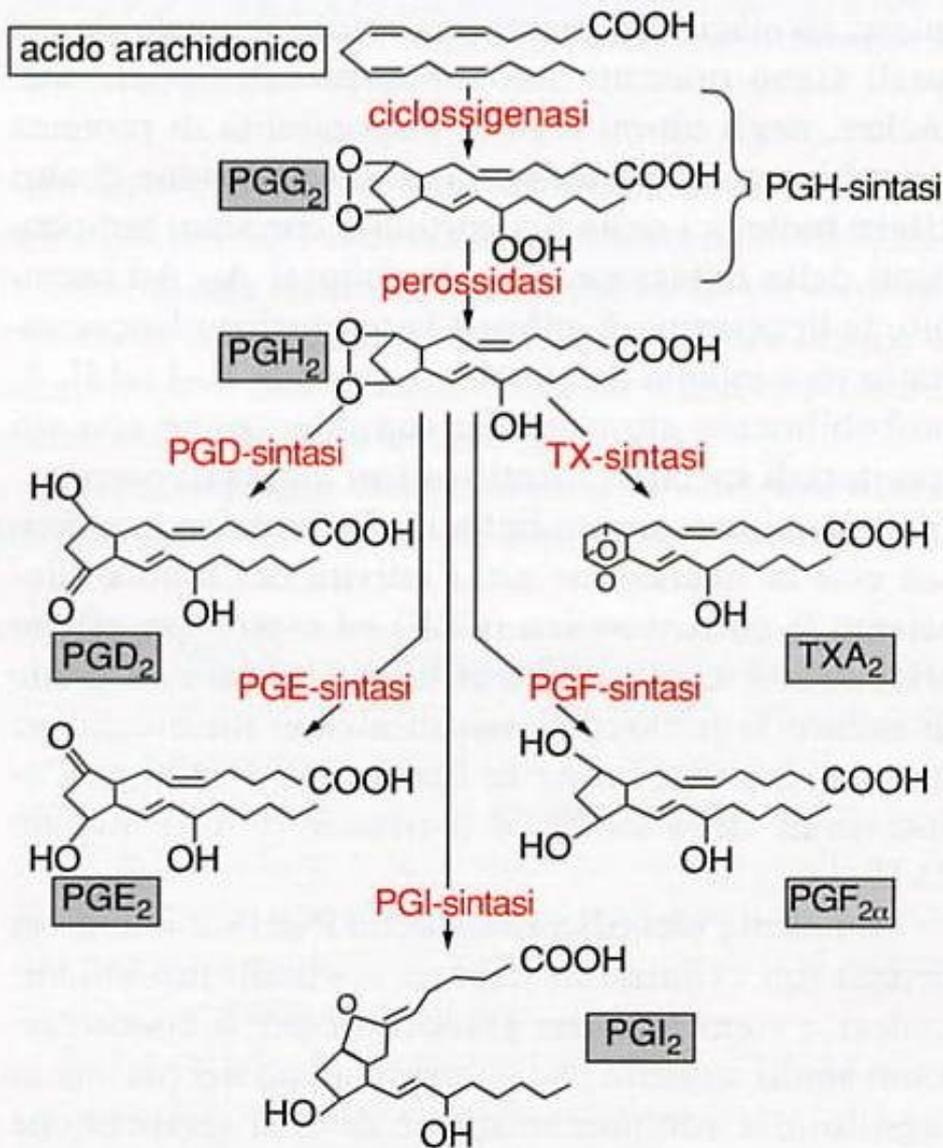


## Rilascio ormoni stroidi

Ritmo circadiano

**Figure 38-1.** Outline of major pathways in adrenocortical hormone biosynthesis. The major secretory products are underlined. Pregnenolone is the major precursor of corticosterone and aldosterone, and 17-hydroxypregnenolone is the major precursor of cortisol. The enzymes and cofactors for the reactions progressing down each column are shown on the left and from the first to the second column at the top of the figure. When a particular enzyme is deficient, hormone production is blocked at the points indicated by the shaded bars. (Modified after Weliky et al; reproduced, with permission, from Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 15th ed. Appleton & Lange, 1991.)

## Effetti anti- infiammatori dei corticosteroidi



**Fig. 36.3.** Via metabolica della PGH sintasi e formazione di prostanoidi. Le due attività enzimatiche della PGH-sintasi catalizzano la trasformazione dell'acido arachidonico in PGH<sub>2</sub>. La PGH<sub>2</sub> viene metabolizzata in trombossano (TXA<sub>2</sub>), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e prostaglandine (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) da specifiche sintasi.

Effetti anti-infiammatori in parte legati a inibizione del rilascio acido arachidonico dalle membrane (riduzione dell'attività della PLA<sub>2</sub>) e conseguenze ridotta produzione di eicosanoidi (mediatori dell'infiammazione)

# Effetti antiinfiammatori dei glucocorticoidi

Tutti dipendenti da modulazione di espressione di proteine prodotte da geni bersaglio  
Molti effetti anti-infiammatori sono riconducibili alla modulazione della sintesi di lipocortina-1 che inibisce l'attivazione di fosfolipasi A2 (PLA2)

## PLA2

*Forma extracellulare* di 14 kD: secreta da cellule infiammatorie stimulate da citochine; attiva sulla stessa cellula che l'ha secreta e su contigue, inibita da glucocorticoidi via **lipocortina-1**

*Forma citoplasmatica* di 85 kD: traslocata alla membrana da aumenti della  $[Ca^{2+}]_i$ ; non inibita dalla lipocortina-1

## Eventi dell'infiammazione inibiti dai corticosteroidi:

*Iniziali*: edema, vasodilatazione, chemotassi

*Tardivi*: proliferazione capillari, fibroblasti, deposizione collagene (effetti anticicatriziali)

## Segnali infiammatori inibiti dai corticosteroidi

Metabolismo acido arachidonico (lipocortina)

Sintesi PAF (lipocortina)

Produzione TNF da macrofagi attivati

Produzione IL-1

Produzione pTA (inibizione chemotassi)

# Effetti immunosoppressori dei glucocorticoidi

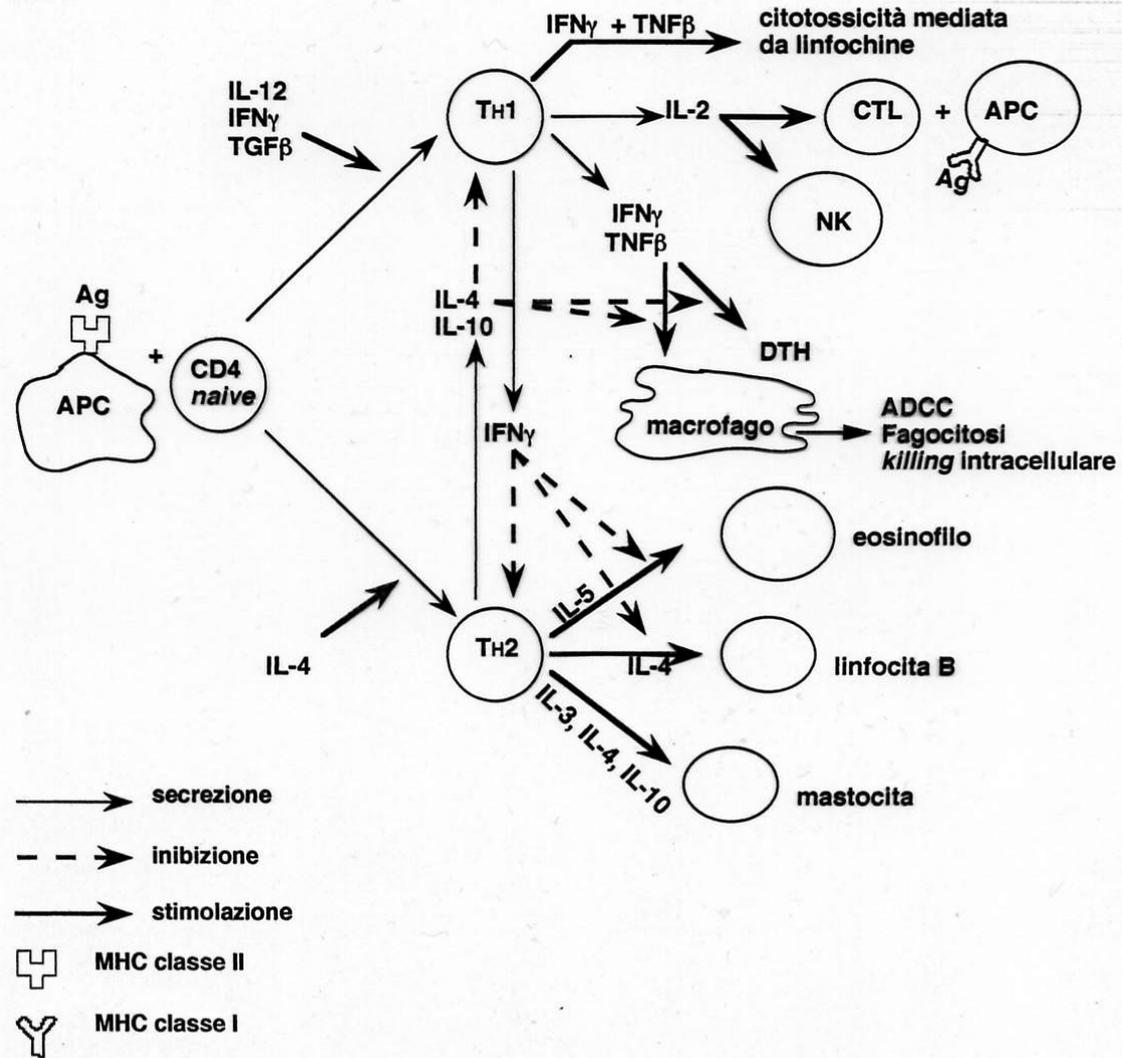
Inibizione produzione di citochine

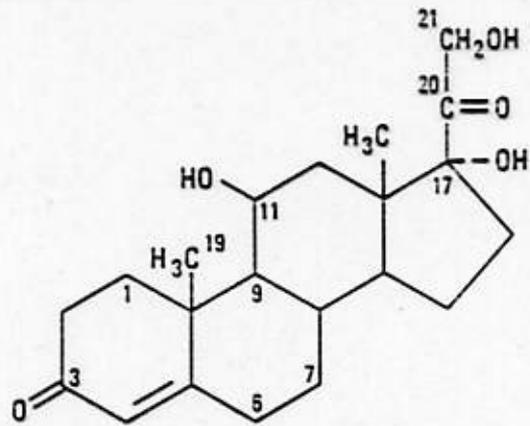
In particolare:

Inibizione produzione IL-2

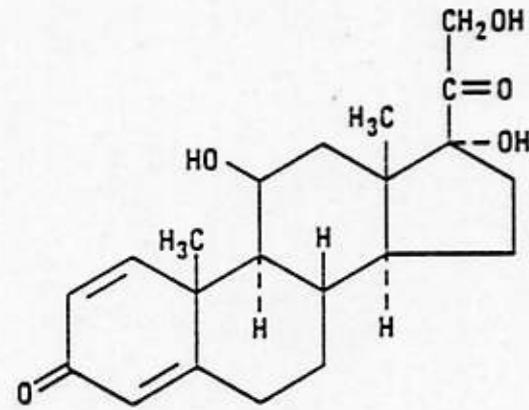
Inibizione funzione macrofagica (MIF)

Inibizione processamento antigeni (da inibizione Ifg)

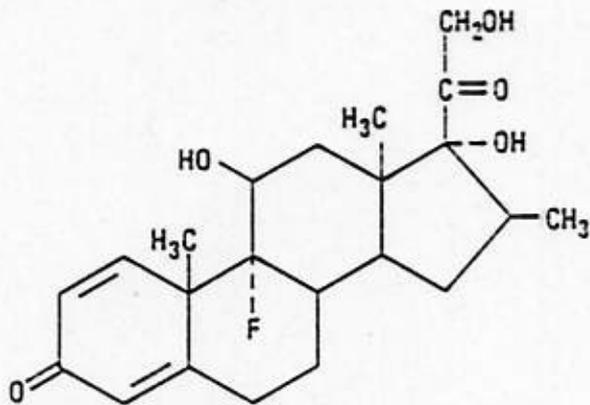




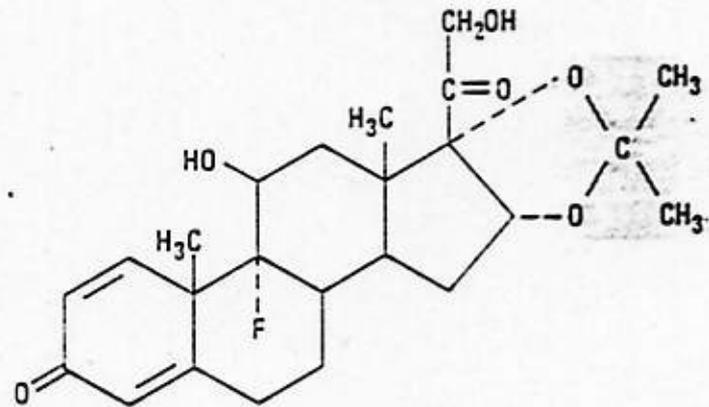
Hydrocortisone



Prednisolone



Betamethasone



Triamcinolone (acetone moiety shaded)

**Figure 38–3.** Chemical structures of several glucocorticoids. The acetonide-substituted derivatives (eg, triamcinolone acetonide) have increased surface activity and are useful in dermatology.

# Differenze tra i vari farmaci corticosteroidi

proprietà farmacocinetiche

rapporto attività anti-infiammatoria/ritenzione idrica

potenza relativa

596 / CHAPTER 38

Table 38-1. Some commonly used natural and synthetic corticosteroids for general use.

Agent	Activity <sup>1</sup>			Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
	Anti-inflam-matory	Topical	Salt-Retaining		
<b>Short- to medium-acting glucocorticoids</b>					
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	1	20	Oral, injectable, topical.
Cortisone	0.8	0	0.8	25	Oral, injectable, topical.
Prednisone	4	0	0.3	5	Oral.
Prednisolone	5	4	0.3	5	Oral, injectable, topical.
Fluocortolone <sup>2</sup>				5	Oral, topical.
Methylprednisolone	5	5	0	4	Oral, injectable, topical.
Meprednisone <sup>2</sup>	5		0	4	Oral, injectable.
<b>Intermediate-acting glucocorticoids</b>					
Triamcinolone	5	5 <sup>3</sup>	0	4	Oral, injectable, topical.
Paramethasone <sup>2</sup>	10		0	2	Oral, injectable.
Fluprednisolone	15	7	0	1.5	Oral.
<b>Long-acting glucocorticoids</b>					
Betamethasone	25-40	10	0	0.6	Oral, injectable, topical.
Dexamethasone	30	10	0	0.75	Oral, injectable, topical.
<b>Mineralocorticoids</b>					
Fludrocortisone	10	10	250	2	Oral, injectable, topical.
Desoxycorticosterone acetate	0	0	20		Injectable, pellets.

<sup>1</sup>Potency relative to hydrocortisone.

<sup>2</sup>Outside USA.

<sup>3</sup>Acetonide: Up to 100.

# **Principali utilizzo clinico dei corticosteroidi**

Allergie e malattie autoimmuni

Stati infiammatori articolari

# Tossicità da glucocorticoidi

Riproduce la sindrome di Cushing

Riconducibile ad attività immunosoppressiva, gluconeogenetica e mineralcorticoide

## **Segni manifesti:**

- 1- Sensibilità ad infezioni
- 2- Ulcera gastrica
- 3- Diabete
- 4- Aumento catabolismo proteico
  - Miopatia (type II fiber atrophy)
  - Osteoporosi e facilità alle fratture
  - Atrofia cutanea
  - Cataratta
  - Inibizione della crescita
- 5- Alterazione asse ipofisi-surrne
- 6- Alterazione distribuzione grassi
- 7- Tricosi
- 8- Ritenzione idrica
- 9- Alterazioni comportamentali