

Farmacologia dei recettori intracellulari

I recettori intracellulari trasducono il segnale dell'ormone legandosi a sequenze specifiche del DNA contenute nel promotore di specifici geni. In tal modo l'attivazione di questi recettori produce un cambiamento dell'espressione genica della cellula bersaglio

Agonisti endogeni di recettori intracellulari

Ormoni steroidei: Cortisolo

Aldosterone

Estrogeni

Progesterone

Androgeni

Vitamina D

Ormoni tiroidei

Acido retinoico

I recettori di queste sostanze/ormoni legano il promotore di geni specifici

Il promotore è una sequenza di DNA che generalmente precede la sequenza che codifica il gene. L'attacco al promotore è fondamentale per consentire alla polimerasi di leggere il gene, trascriverlo in mRNA e quindi permettere la produzione della proteina

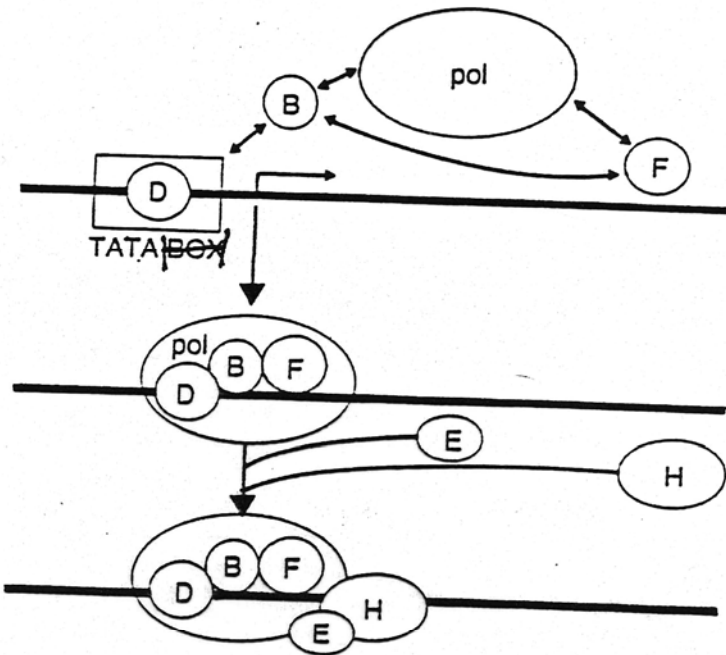
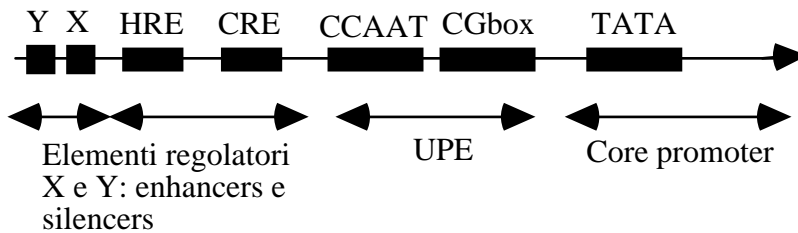


Fig.14.1. Formazione del complesso d'inizio. Le lettere si riferiscono ai diversi fattori del complesso d'inizio. Pol = RNA polimerasi II. Il primo evento nella formazione del complesso d'inizio è il riconoscimento della TATA box, da parte di TFIID. L'interazione di TFIID con altri fattori del complesso determina il reclutamento e il posizionamento dell'RNA polimerasi II sul DNA. La TATA box è localizzata 35 nucleotidi a monte del sito d'inizio della trascrizione.

Organizzazione di un promotore



Struttura del recettore per glucocorticoidi

Complesso dimerico normalmente complessato a proteine che inibiscono la sua interazione con il DNA

L'agonista causa una modificazione conformazionale che causa il distacco delle proteine inibitorie e consente la formazione del complessa recettore-DNA-polimerasi

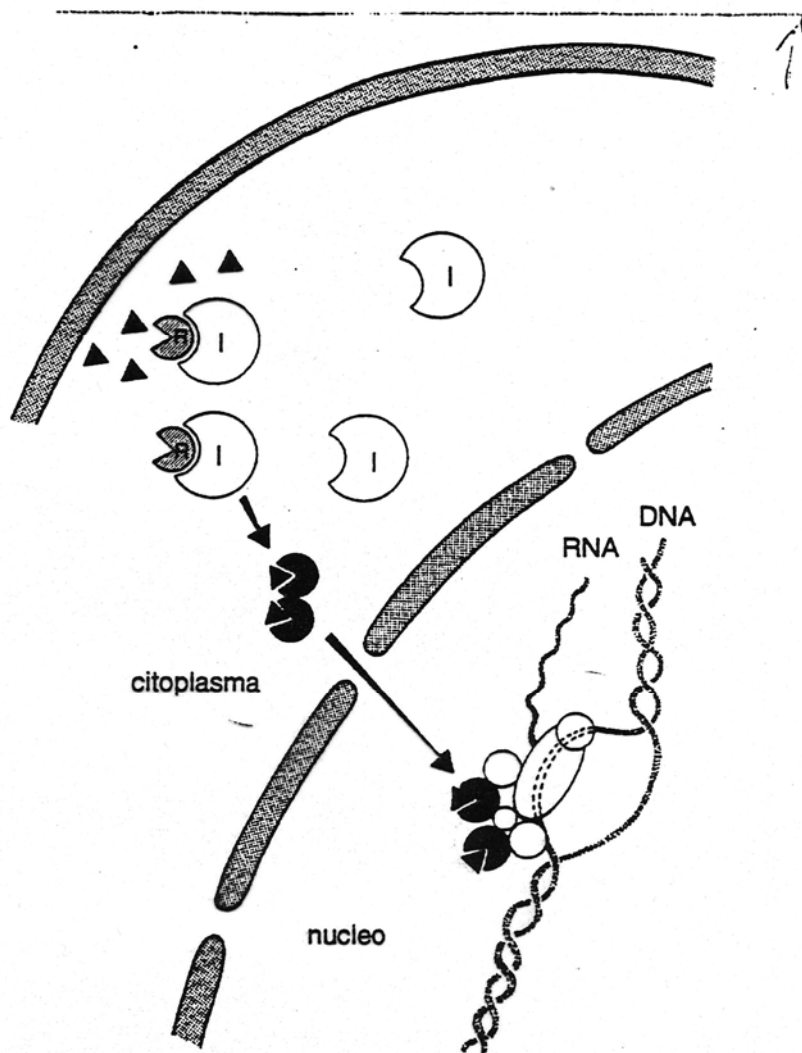


Fig. 15.1. Meccanismo d'azione dei recettori intracellulari. L'ormone, lipofilo, attraversa la membrana cellulare e si lega al recettore specifico (R) e lo rimuove dal legame con proteine inibitorie (I). Il complesso recettore-ligando dimerizza e acquisisce la capacità di riconoscere sequenze specifiche di DNA alle quali si lega regolando la trascrizione dei geni bersaglio. L'RNA messaggero neosintetizzato raggiunge il citoplasma dove avviene la sintesi proteica.

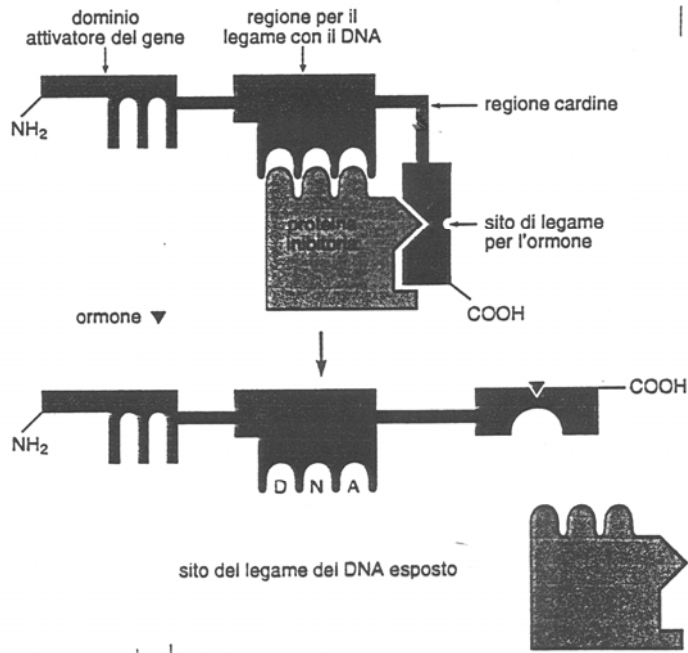


Fig. 15.2. Modello di attivazione di recettori steroidi. In assenza del ligando specifico il recettore (colorato nel disegno) è in una conformazione inattiva in quanto il sito di legame al DNA è mascherato dalla presenza di proteine inibitorie in grado di complessarsi al recettore. Il legame con il ligando specifico provoca una serie di modificazioni chimico-fisiche che determinano il distacco della proteina inibitoria e, di conseguenza, permettono al recettore di dimerizzare e legare le sequenze di DNA bersaglio con alta affinità.

Il recettore contiene Zinc-finger (lacci di aminoacidi coordinati da zinco) con cui interagire con tratti specifici del DNA detti HRE (hormone-responsive elements)

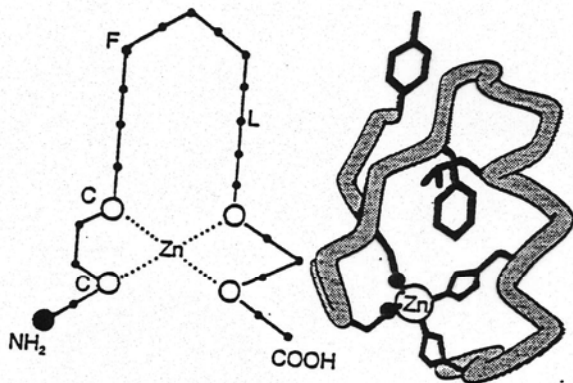


Fig. 15.6. Rappresentazione schematica della struttura a dita (zinc finger) presente nel territorio della molecola recettoriale che interagisce con il DNA. Lo zinco si lega a una coppia di cisteine e una di istidine; tra le due coppie vi è un'ansa di 7 o più aminoacidi che ha l'aspetto di un dito, da cui il nome dato a questa struttura.

Gli HRE sono sequenze di DNA palindromiche presenti nel promotore di geni bersaglio

AGONISTI ENDOGENI DEI RECETTORI PER I GLUCOCORTICOID

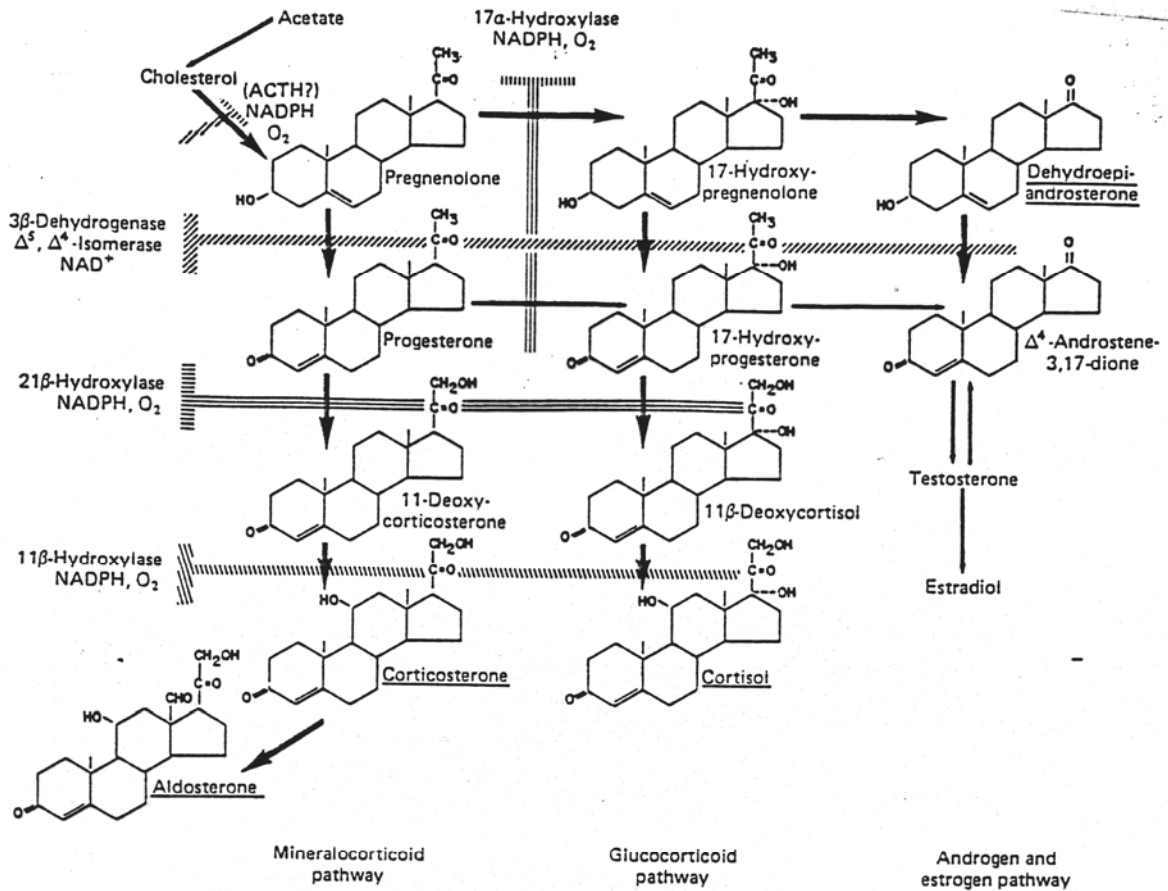


Figure 38-1. Outline of major pathways in adrenocortical hormone biosynthesis. The major secretory products are underlined. Pregnenolone is the major precursor of corticosterone and aldosterone, and 17-hydroxypregnenolone is the major precursor of cortisol. The enzymes and cofactors for the reactions 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 Welikey et al; reproduced, with permission, from Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 15th ed. Appleton & Lange, 1991.)

FARMACI STEROIDEI

Si tratta di composti in grado di attivare i recettori per i glucocorticoidi

Effetti antiinfiammatori

Tutti dipendenti da modulazione di espressione di proteine prodotte da geni bersaglio

Molti effetti anti-infiammatori sono riconducibili alla inibizione della sintesi di lipocortina-1 che inibisce l'attivazione di 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 [Ca²⁺]_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

Tutti dipendono da alterata espressione genica di fattori importanti nelle risposte immunitarie

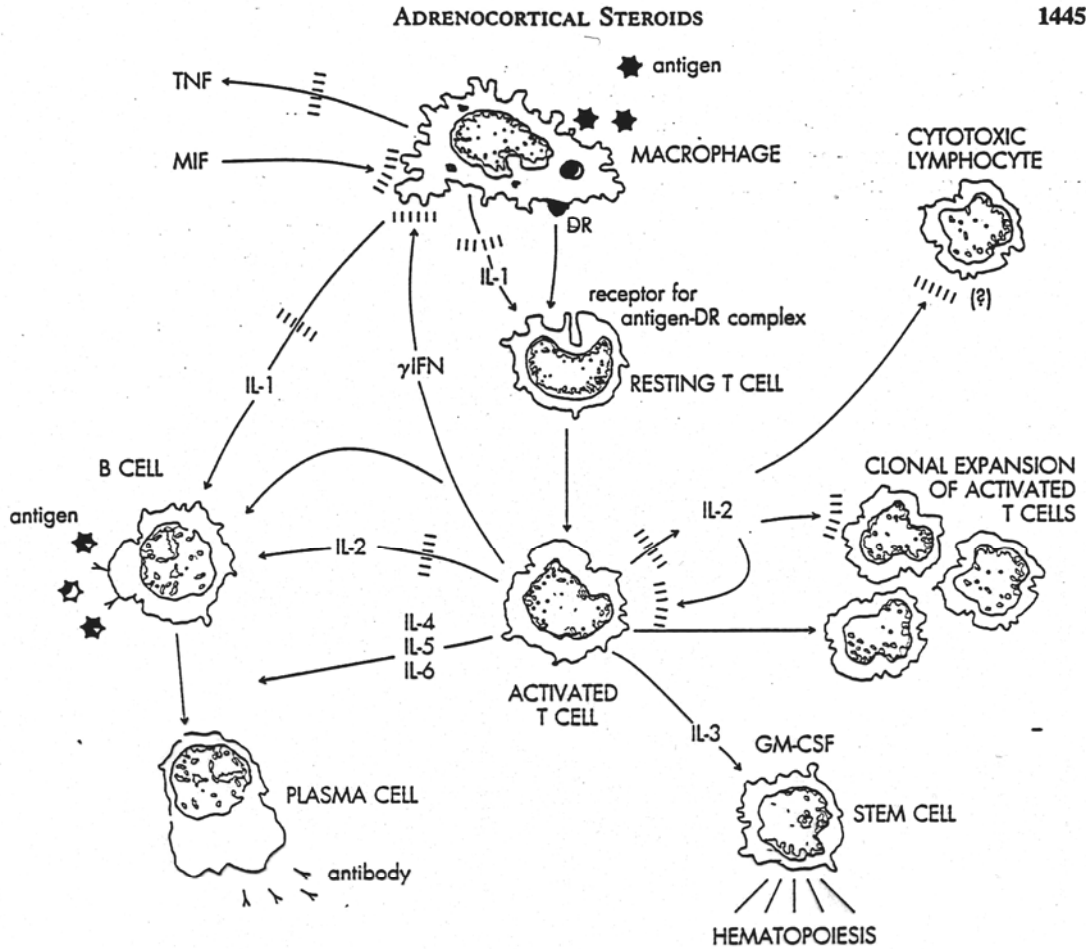


Figure 60-3. Sites of action of glucocorticoids in the responses of leukocytes during antigenic challenge and inflammation.

The humoral immune response is initiated by interaction of an antigen with surface antibodies on B cells; cell-mediated immunity begins with the ingestion and processing of an antigen by macrophages. The activated macrophages secrete interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF, cachectin) and display the processed antigen on the cell surface together with a major histocompatibility antigen (DR). Both IL-1 and TNF initiate a number of the processes involved in inflammation (*see text*). Under the influence of IL-1, resting T cells become activated following contact with processed antigen and DR and secrete a series of humoral factors (IL-2 through IL-6, gamma interferon [γ IFN], and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [GM-CSF]). The cell-mediated response is amplified by γ IFN, which enhances the processing of antigen by macrophages; by macrophage migration-inhibitory factor (MIF), which reduces the egress of wandering monocytes from affected areas; and by IL-2, which causes the clonal expansion of activated T cells. IL-2 also activates a particular group of cells to become cytotoxic (killer) lymphocytes. The inhibitory effects of glucocorticoids (represented by |||||) are exerted on the release of IL-1 and TNF by activated macrophages, on the release of IL-2 by activated T cells, on the actions of MIF and γ IFN on macrophages, and on the actions of IL-2 on activated T cells and perhaps on the precursors of killer lymphocytes. (Adapted from Dinarello and Mier, 1987.)

Inibizione funzione macrofagica (MIF)

Inibizione processamento antigeni (da inibizione $\text{If}\gamma$)

Inibizione produzione IL-2

Tossicità da glucocorticoidi

Riconducibile a sindrome di Cushing

Riconducibili 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-surrene

6- Alterazione distribuzione grassi

7- Tricosi

8- Ritenzione idrica

9- Alterazioni comportamentali

10- Ciclo diurno rilascio ACTH/glucocorticoidi: potenzialità tossiche

Farmaci glucocorticoidi

Differiscono per:

1. proprietà farmacocinetiche
2. rapporto attività anti-infiammatoria/ritenzione idrica
3. potenza relativa

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

Agent	Activity ¹			Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
	Anti-inflammatory	Topical	Salt-Retaining		
Short- to medium-acting glucocorticoids					
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 ²				5	Oral, topical.
Methylprednisolone	5	5	0	4	Oral, injectable, topical.
Meprednisone ²	5		0	4	Oral, injectable.
Intermediate-acting glucocorticoids					
Triamcinolone	5	5 ³	0	4	Oral, injectable, topical.
Paramethasone ²	10		0	2	Oral, injectable.
Fluprednisolone	15	7	0	1.5	Oral.
Long-acting glucocorticoids					
Betamethasone	25-40	10	0	0.6	Oral, injectable, topical.
Dexamethasone	30	10	0	0.75	Oral, injectable, topical.
Mineralocorticoids					
Fludrocortisone	10	10	250	2	Oral, injectable, topical.
Desoxycorticosterone acetate	0	0	20		Injectable, pellets.

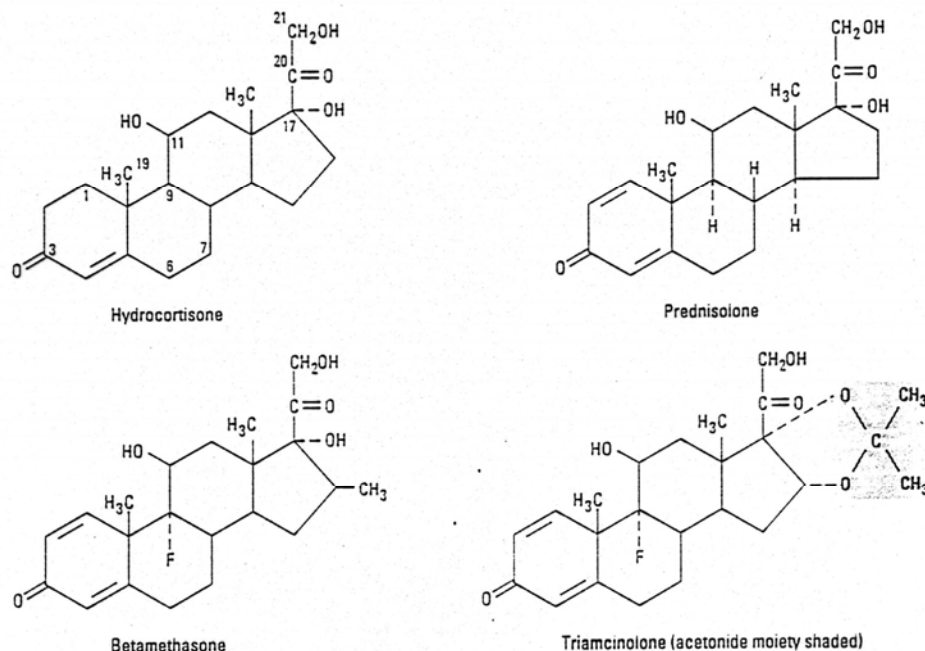
¹Potency relative to hydrocortisone.²Outside USA.³Acetonide: Up to 100.

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

Il paziente in terapia cronica con steroidi

Ridotta resistenza alle infezioni

Ridotta riparazione ferite (effetto antisciarante)

Fragilità ossea, debolezza muscolare selettiva

Inibizione secrezione ACTH: grave riduzione resistenza agli stress