

INTERAZIONE FARMACO-RECETTORE

**DEFINIZIONE DI FARMACO (principio attivo):
QUALUNQUE MOLECOLA DOTATA DI ATTIVITÀ
BIOLOGICA**

**L'ATTIVITÀ DI UN FARMACO È DOVUTA AD
INTERAZIONE CON RECETTORE** (*corpora non agunt nisi
fixata*)

IL FARMACO NON CREA L'EFFETTO MA MODULA UNA FUNZIONE PREESISTENTE CONNESSA CON L'ATTIVITÀ DEL RECETTORE PER IL FARMACO

DEFINIZIONE CLASSICA DEL TERMINE RECETTORE

Macromolecola deputata al riconoscimento di sostanze chimiche endogene (neurotrasmettitori, ormoni, ecc) e alla generazione di risposte biologiche

DEFINIZIONE FARMACOLOGICA DEL TERMINE RECETTORE

Macromolecola a cui il farmaco si lega e di cui modifica la funzione

Sinonimi: bersaglio, sito di legame

BERSAGLI DI FARMACI

1 Recettori classici	-	
benzodiazepine, oppiacei		
2 Enzimi	-	aspirina,
digitale		
3 Canali ionici	-	anestetici locali, calcio- antagonisti
4 Proteine strutturali	-	colchicina
5 Acidi nucleici	-	cisplatino

FARMACI SENZA RECETTORE/BERSAGLIO

bicarbonato
disinfettanti

RELAZIONI FARMACO/RECELTTORE

1 UN RECELTTORE PUÒ ESSERE LEGATO/MODULATO DA FARMACI DI DIVERSE CLASSI

Es. Recettore GABAA modulato da benzodiazepine (ansiolitici) e da barbiturici (ipnotici-sedativi)

2 UN FARMACO PUO' LEGARE PIÙ RECELTTORI (SPECIFICITÀ?)

Es. Amiloride (diuretico risparmiatore di potassio) modula l'attività di canali per il Na (non voltaggio-dipendenti) e del cotrasportatore H/Na

RELAZIONI FARMACO/RECIPIENTE

**3 SPESSO SI CONOSCE IL FARMACO E NON IL SUO
RECIPIENTE**

**4 ANCOR PIÙ SPESSO SI CONOSCE IL RECIPIENTE
MA NON SI HANNO FARMACI A DISPOSIZIONE**

INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

1 MODELLO FISICO: efficienza e stabilità di interazione è funzione del numero di legami chimici coinvolti e quindi della struttura chimica del farmaco e del recettore

Interazioni farmaco-recettore e risposta quantitativa ai farmaci

45

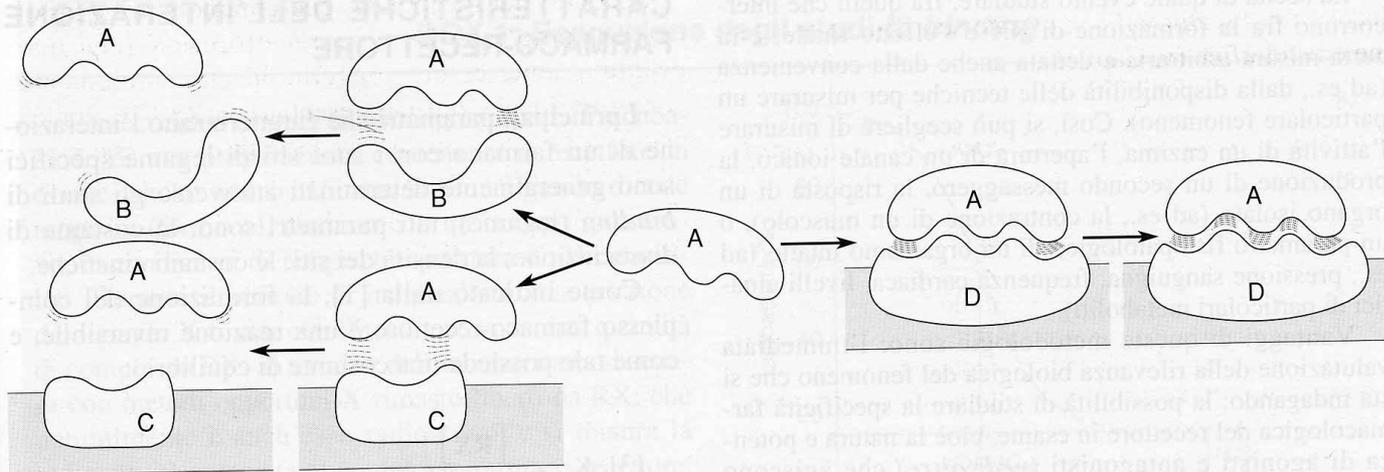
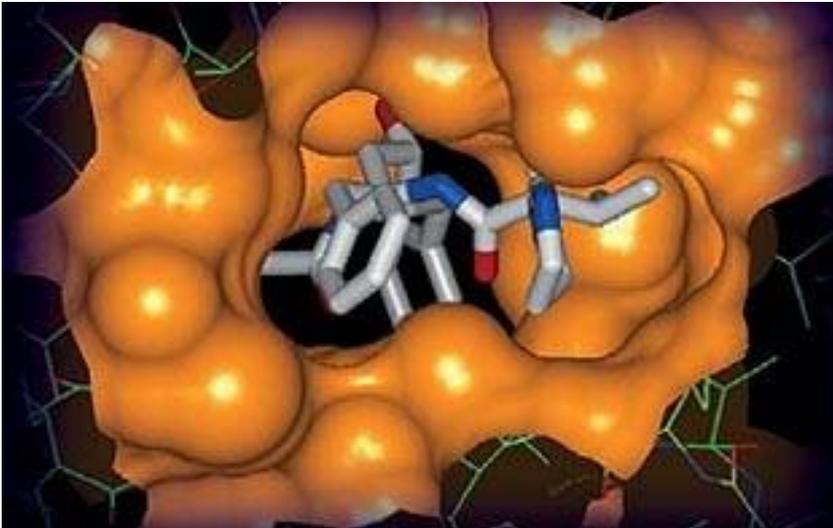


Fig. 4.1. La formazione di legami deboli è responsabile del processo di riconoscimento fra farmaco e recettore. La molecola A, a causa del moto termico, incontra casualmente altre molecole (in questo esempio B è una molecola solubile, C e D sono proteine intrinseche di membrana). Mentre con B e C si possono formare soltanto pochi legami deboli, che si scindono rapidamente, le superfici di A e D sono complementari fra loro nelle zone di contatto e si formano numerosi legami; in questo caso l'interazione è più duratura.

INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

2 TIPI DI LEGAMI CHIMICI

(Kcal/mol)	distanza in nm	Forza necessaria per rompere
Covalenti	0.15	90
Ionici opposto	0.25	≈ 1 -tra cariche di segno
Idrogeno atomi (-) (O, N)	0.30	≈ 1 -spartiti tra
Van der Waals	0.10-0.20	≈ 1 -



come ha raggio al quale la forza è

$$H = 0.12 \text{ nm}$$

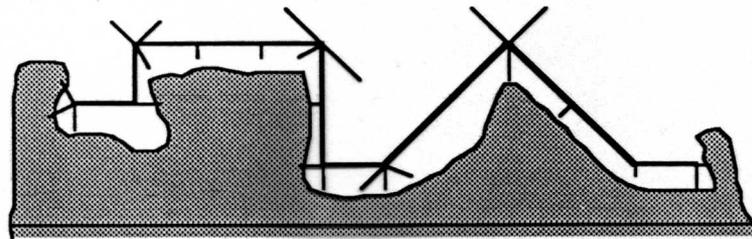
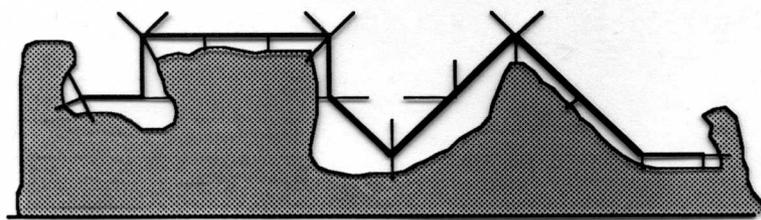
$$C = 0.20$$

$$N = 0.15$$

$$O = 0.14$$

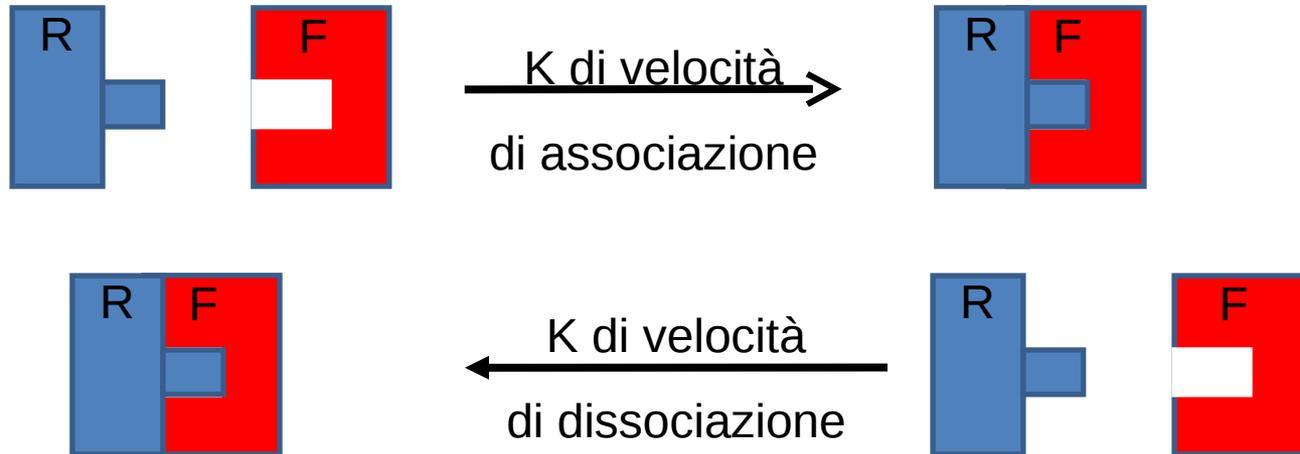
INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

Minime variazioni di forma/struttura di recettore o farmaco modificano il numero di legami coinvolti



INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

Il concetto di affinità



All'equilibrio: velocità di associazione = velocità di dissociazione

$$[R] \times [F] \times (K \text{ di vel associaz}) = [RF] \times (K \text{ di vel di dissociaz})$$

$$\frac{[R] \times [F]}{[RF]} = \frac{K_d}{K_a} = K_D$$

K_D: chiamata costante di dissociazione
generalmente espressa in $-\log (F_{50})$ = affinità
affinità 9 = occorre una concentrazione di F pari **10⁻⁹ M** (nanomolare)
per legare il 50% dei recettori presenti

INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

K_D :

chiamata costante di dissociazione

generalmente espressa in $-\log(F_{50})$ = affinità

affinità 9 = occorre una concentrazione di F pari **10^{-9} M** (nanomolare)
per legare il 50% dei recettori presenti

Più alta è affinità, maggiore è la POTENZA di un farmaco

Il termine potenza è riferito al legame di un farmaco ad un recettore e non alla generazione di un effetto (efficacia)

INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

**3 A SECONDA DEL TIPO E DEL NUMERO DI LEGAMI
CHIMICI COINVOLTI, L'INTERAZIONE FARMACO-
RECETTORE PUÒ ESSERE REVERSIBILE O IRREVERSIBILE**

Non sempre covalente vuol dire irreversibile: es
fisostigmina

IL CONCETTO DI COMPETIZIONE TRA FARMACI

LEGAME DEI FARMACI E SUA MISURAZIONE

Tutti voi siete in un'enorme palestra buia con pavimento scivoloso. Nella sala sono presenti 100 pali, ognuno dotato di un pulsante che, quando tenuto schiacciato, accende una lampadina sul tetto esterno della palestra.

A causa del pavimento scivoloso e del buio, continuate a cadere e ad andare in giro senza meta; quando vi imbattete in un palo, vi aggrappate con una mano e con l'altra riuscite a tenere schiacciato il pulsante per un secondo; poi scivoliate via.

All'esterno qualcuno fotografa il tetto e conta le lampadine accese in quel momento. All'inizio in media risultano accese ad ogni fotografia 20 lampadine.

Domanda: cosa fare per avere il 50% delle lampadine accese

LEGAME DEI FARMACI E SUA MISURAZIONE

Domanda: cosa fare per avere il 50% delle lampadine accese?

Risposta 1

Viene mandata altra gente nella stanza; aumenta quindi la probabilità che qualcuno incontri un palo e accenda la lampadina

Concetto: all'aumentare della dose/concentrazione di F aumenta il numero di recettori legati

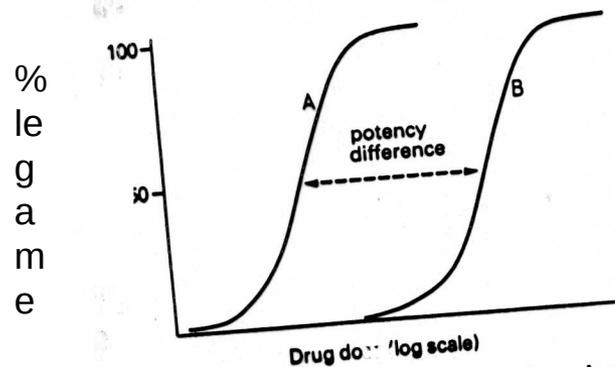


Figure 41. The log dose-effect curve of two hypothetical drugs. Drug A is more potent than drug B because a small dose of drug A produces the same effect as a much larger dose of drug B.

LEGAME DEI FARMACI E SUA MISURAZIONE

Domanda: cosa fare per avere il 50% delle lampadine accese?

Risposta 2

Vi mettete guanti gommati: quando incontrate un palo riuscite a rimanere attaccati per 10 sec invece che per 1

Concetto: modificazioni chimiche di un farmaco ne possono modificare la potenza (affinità)

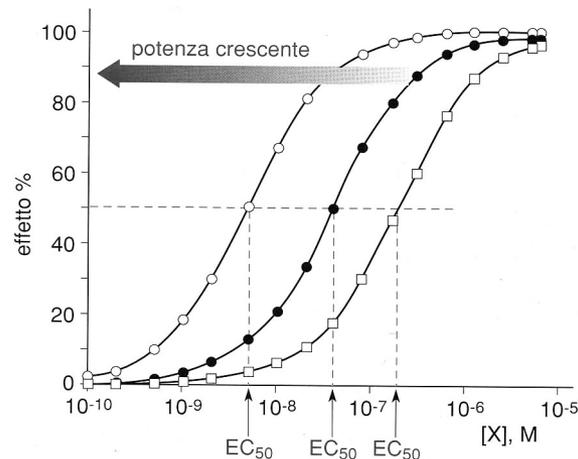


Fig. 4.7. Curve dose-risposta in scala semilogaritmica. Curve di farmaci con potenza diversa; un esempio di questo tipo potrebbe essere costituito dal rilassamento della muscolatura bronchiale da parte di farmaci β -adrenergici. $EC_{50} = 5$ nM (tondini vuoti), 40 nM (tondini pieni) e 200 nM (quadrati vuoti).

IL CONCETTO DI COMPETIZIONE TRA FARMACI

Vengono immessi nella palestra (buia e scivolosa) dei grossi palloni che tendono ad attaccarsi ai pali e vi ostacolano nei vostri tentativi di schiacciare i pulsanti

All'esterno fotografano e misurano una riduzione del numero di lampadine accese pur essendoci lo stesso numero di studenti in palestra

Concetto: due sostanze possono competere per legare lo stesso recettore e questo causa una (apparente) riduzione di affinità di un farmaco per il recettore

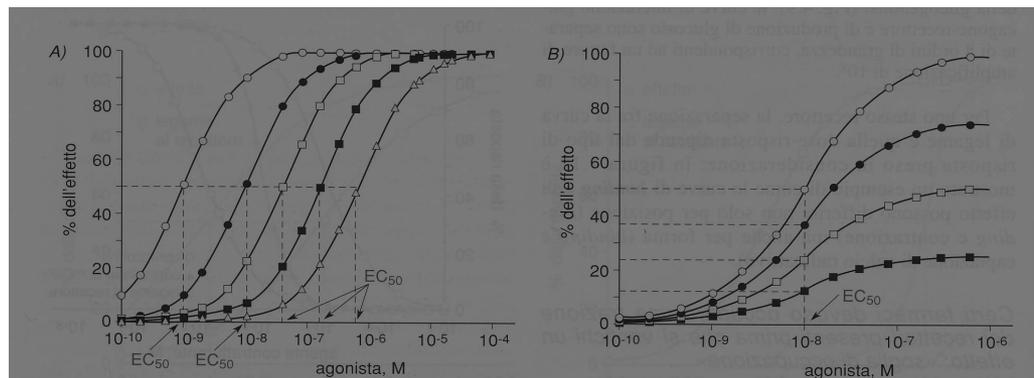


Fig. 4.11. Modificazione della curva dose-risposta di un agonista (es., acetilcolina) in presenza di concentrazioni crescenti di un antagonista sormontabile (es., atropina, in A) o insormontabile (es., gallamina, in B). I parametri utilizzati sono i seguenti: in A), $K_d = 1$ nM costante di dissociazione dell'agonista; $K_a = 0,1$ nM costante di dissociazione dell'antagonista; concentrazioni dell'antagonista: 0 (tondini vuoti), 1 (tondini pieni), 4 (quadrati vuoti), 16 (quadrati pieni) e 64 (triangoli) nM. In B), $K_d = 10$ nM, concentrazioni dell'antagonista tali da inattivare rispettivamente 0 (tondini vuoti), 25 (tondini pieni), 50 (quadrati vuoti) e 75 (quadrati pieni) % dei recettori presenti.

IL CONCETTO DI COMPETIZIONE REVERSIBILE

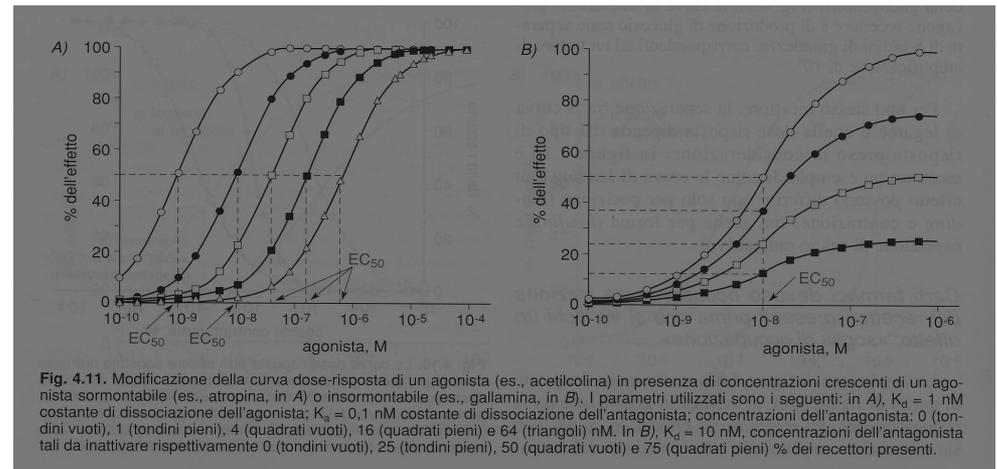
Domanda: Cosa fare per contrastare la riduzione del numero di lampadine accese ad ogni fotografia?

Viene aumentato il numero di studenti immessi nella palestra. Aumentano così le probabilità che sia uno studente e non un pallone ad attaccarsi al palo e ad accendere la lampadina.

L'effetto è tanto maggiore quanto più grande è il numero di studenti immessi nella palestra

Concetto: La perdita (apparente) di affinità può essere contrastata aumentando la dose del farmaco

Legame competitivo



IL CONCETTO DI COMPETIZIONE IRREVERSIBILE

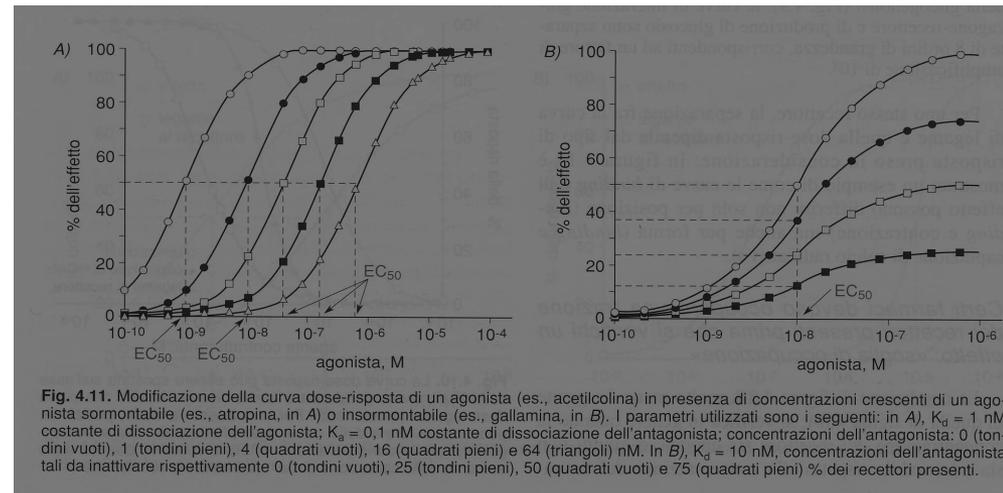
I grossi palloni vengono verniciati con un mastice che consente che essi si incollino al palo quando lo incontrano

Dato l'ingombro sterico, non riuscite più a schiacciare il bottone di quei pali a cui si sono incollati i palloni

Concetto: in presenza di legame irreversibile di un farmaco ad un recettore, sarà sempre impedito all'altro di legarsi

L'entità dell'inibizione dipende dalla probabilità che accada il legame tra farmaco irreversibile e recettore

Ciò dipende su tempi brevi dall'affinità; a tempi lunghi l'inibizione può essere totale anche in presenza di basse concentrazioni di farmaco



4 SOSTITUZIONI CHIMICHE NELLA MOLECOLA DEL FARMACO POSSONO MODIFICARNE LE CARATTERISTICHE DI LEGAME AL RECETTORE O IL TIPO DI RISPOSTA INDOTTA

CONCETTO DI EFFETTO

Un farmaco può produrre più di un effetto misurabile

Curve dose-risposta diverse per forma e posizione nel grafico

Per uno stesso recettore, la separazione fra la curva di legame e quella dose-risposta può essere considerata

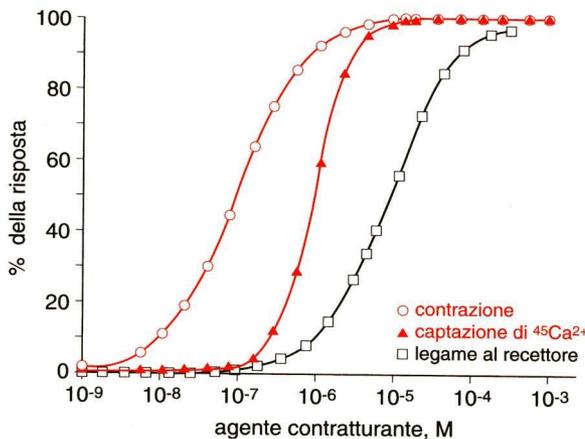


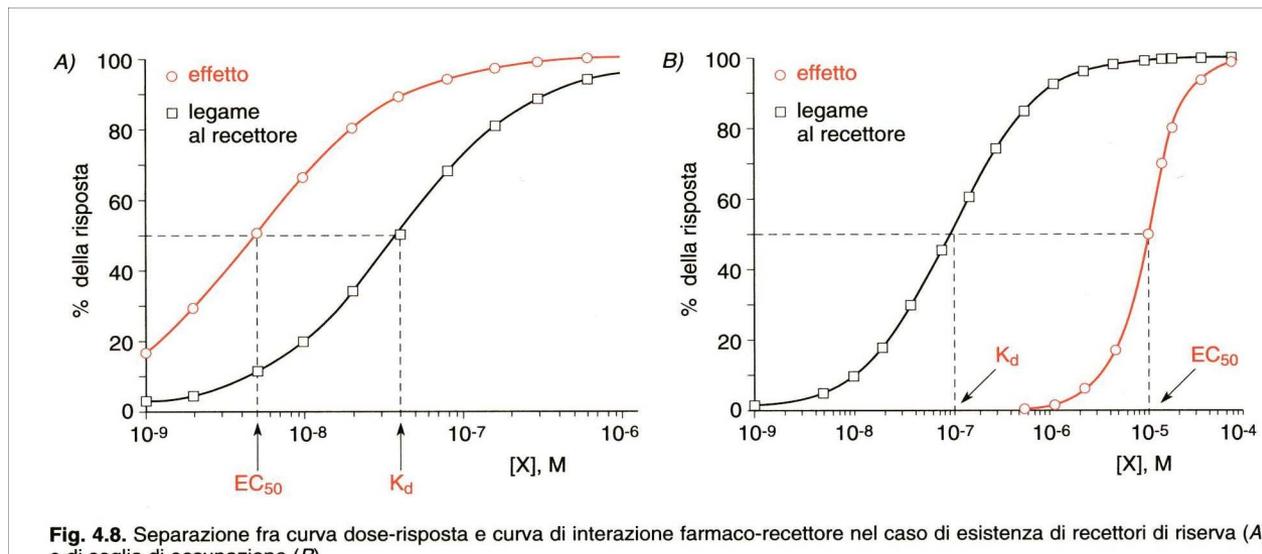
Fig. 4.10. La curva dose-risposta può essere spostata sull'asse delle X e/o avere pendenza o forma diverse rispetto alla curva dose-legame (curva nera). Per uno stesso farmaco, posizione pendenza e forma della curva dose-effetto possono variare se vengono presi in considerazione effetti diversi, in questo caso aumento della captazione di Ca²⁺ radioattivo e contrazione.

Efficacia dei farmaci

Per uno stesso recettore, la separazione fra la curva di legame e quella dose-risposta dipende dalla tipo di risposta preso in considerazione

Certi farmaci devono occupare una frazione dei recettori presenti prima che si verifichi un effetto: "soglia di occupazione"

es inibizione di enzima che non è rate limiting step: acetazolamide e inibizione anidraasi carbonica – inibizione del 50% prima di osservare un effetto biologico, il 99.7% per ottenere un effetto pari a metà dell'effetto massimo e per effetto massimo 99.98%.)



Efficacia dei farmaci

Esistono farmaci che, pur occupando un determinato recettore, producono una risposta inferiore ad altri che occupano lo stesso recettore, oppure non producono nessuna risposta.

In diversi sistemi si può ottenere la risposta massima Ad un farmaco occupando soltanto una frazione dei suoi recettori (es. sistema a cascata che amplifica la risposta)

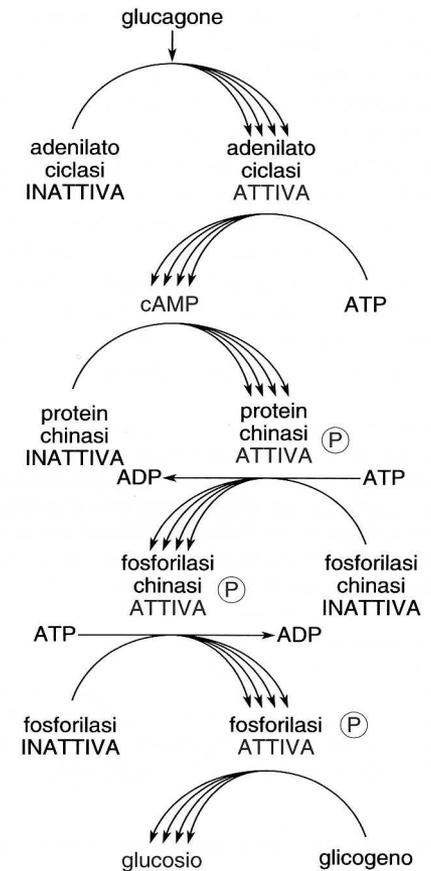


Fig. 4.9. Meccanismo di amplificazione a cascata del segnale. L'esempio riguarda l'attivazione della glicogenolisi da parte del glucagone. Il fattore di amplificazione della risposta ad ogni passaggio varia fra 10^2 e 10^6 .

L'EFFICACIA DEI FARMACI

A seconda dell'effetto che produce, un farmaco può essere definito agonista/attivatore o antagonista/inibitore

I termini agonista/antagonista si riferiscono in genere a farmaci attivi su recettori (per neurotrasmettitori, ormoni, mediatori, ecc.)

I termini attivatore/inibitore si riferiscono a farmaci attivi su molecole non propriamente classificabili come recettori (es. enzimi, DNA, ecc.)

Agonista un farmaco che si lega ad un recettore in modo tale da generare una risposta biologica di per sé; generalmente, un agonista mima gli effetti di composti endogeni

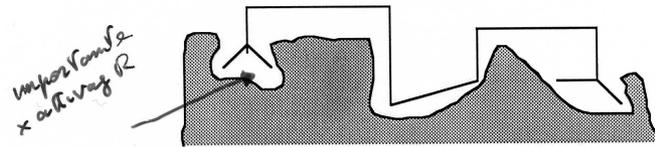
Antagonista in senso stretto si intende un antagonista recettoriale, cioè un farmaco che, pur legandosi ad un recettore, è incapace di produrre un effetto di per sé, ma inibisce (parzialmente o completamente, a seconda della concentrazione) l'effetto di un agonista che agisca attraverso lo stesso recettore (**antagonismo funzionale**)

Agonista parziale un farmaco che attiva in modo parziale il suo recettore; in pratica ne impedisce l'attivazione completa da parte di un agonista

L'EFFICACIA DEI FARMACI

Su uno stesso recettore possono agire farmaci con struttura diversa che comporta:

- Affinità diversa
- Effetto diverso (agonista/antagonista)



Sullo stesso recettore possono legarsi farmaci con struttura in parte diversa; varierà la capacità di legame (affinità) e l'effetto



alta affinità

antagonista



bassa affinità

agonista

L'EFFICACIA DEI FARMACI

Gli antagonisti recettoriali possono produrre un effetto "sormontabile" (competitivo) o "insormontabile" (non-competitivo)

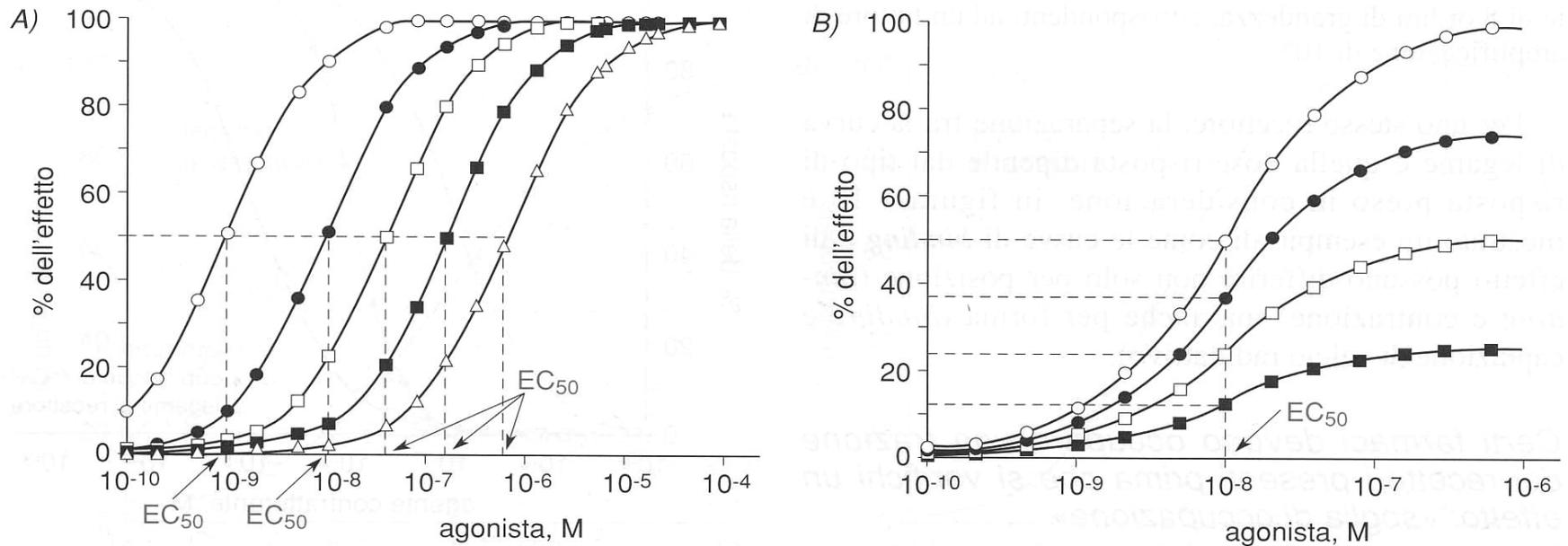


Fig. 4.11. Modificazione della curva dose-risposta di un agonista (es., acetilcolina) in presenza di concentrazioni crescenti di un antagonista sormontabile (es., atropina, in A) o insormontabile (es., gallamina, in B). I parametri utilizzati sono i seguenti: in A), $K_d = 1$ nM costante di dissociazione dell'agonista; $K_a = 0,1$ nM costante di dissociazione dell'antagonista; concentrazioni dell'antagonista: 0 (tondini vuoti), 1 (tondini pieni), 4 (quadrati vuoti), 16 (quadrati pieni) e 64 (triangoli) nM. In B), $K_d = 10$ nM, concentrazioni dell'antagonista tali da inattivare rispettivamente 0 (tondini vuoti), 25 (tondini pieni), 50 (quadrati vuoti) e 75 (quadrati pieni) % dei recettori presenti.

L'EFFICACIA DEI FARMACI

Agonista parziale un farmaco che attiva in modo parziale il suo recettore; in pratica ne impedisce l'attivazione completa da parte di un agonista

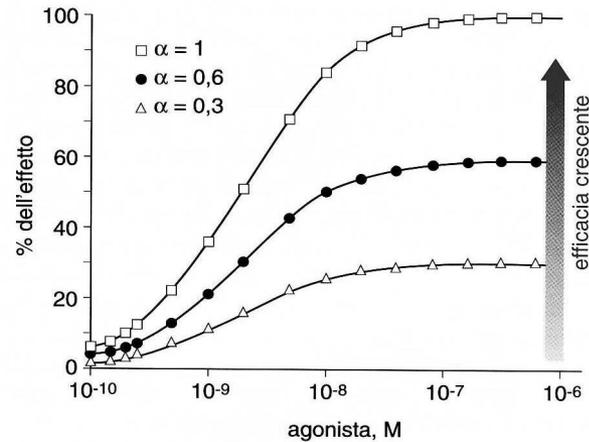


Fig. 4.13. Curve dose-risposta per un agonista pieno (quadrato vuoto) e per agonisti parziali (punti pieni e triangoli vuoti). I valori di α = attività intrinseca sono indicati nella figura. Fenoldopam è un esempio di agonista parziale: rilassa i vasi sanguigni di molti distretti, ma il suo effetto massimo è minore di quello della dopamina, attraverso il cui recettore agisce.

Correlazioni dose effetto

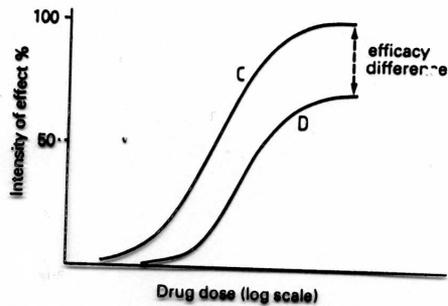
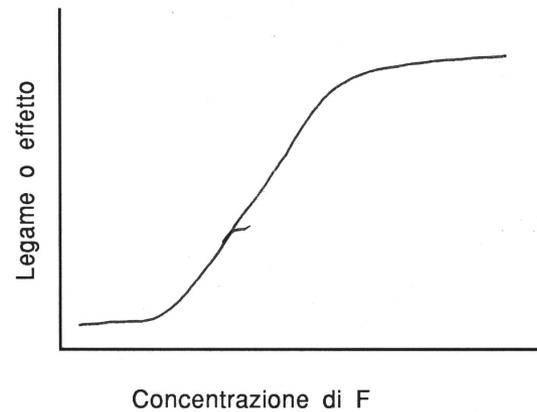


Figure 42. The log dose-effect curve of two hypothetical drugs. Drug C is more effective than drug D because it can produce a stronger therapeutic effect.

Ogni curva ha 4 variabili caratteristiche:

- 1) Potenza : dipende da affinità (k) ma anche da variabili farmacodinamiche
non c'è in genere motivo per cui un farmaco più potente debba essere considerato migliore.
- 2) Efficacia massima : corrisponde al plateau della curva dose/effetto
in vivo può essere limitata da effetti collaterali
non confondere efficacia con potenza
definire il parametro su cui si calcola l'efficacia
(es: digitale inotropismo o cronotropismo?)
(es: dolore e morfina/aspirina)
- 3) Pendenza : dipende da legame con recettore e transfer di effetto.
generalmente pendenza ripida significa effetto tossico a dosi vicine a quelle terapeutiche
(es: depressione SNC sonno coma)

4) Variazioni biologiche e di popolazione

Terminologia critica

1. Potenza
2. Efficacia
3. Pendenza
4. Specificità
5. Finestra (indice, range) terapeutica

Classificazione delle risposte ai farmaci

risposte graduali: sono risposte misurabili in continuo

risposte non misurabili in continuo, ma che si possono classificare e ordinare con un voto (*score*) od uno stadio (*stage*)

risposte tutto-o-nulla (quantali; es: remissione malattia)

Rappresentazione delle risposte ai farmaci

Istogramma delle frequenze

Curva cumulativa

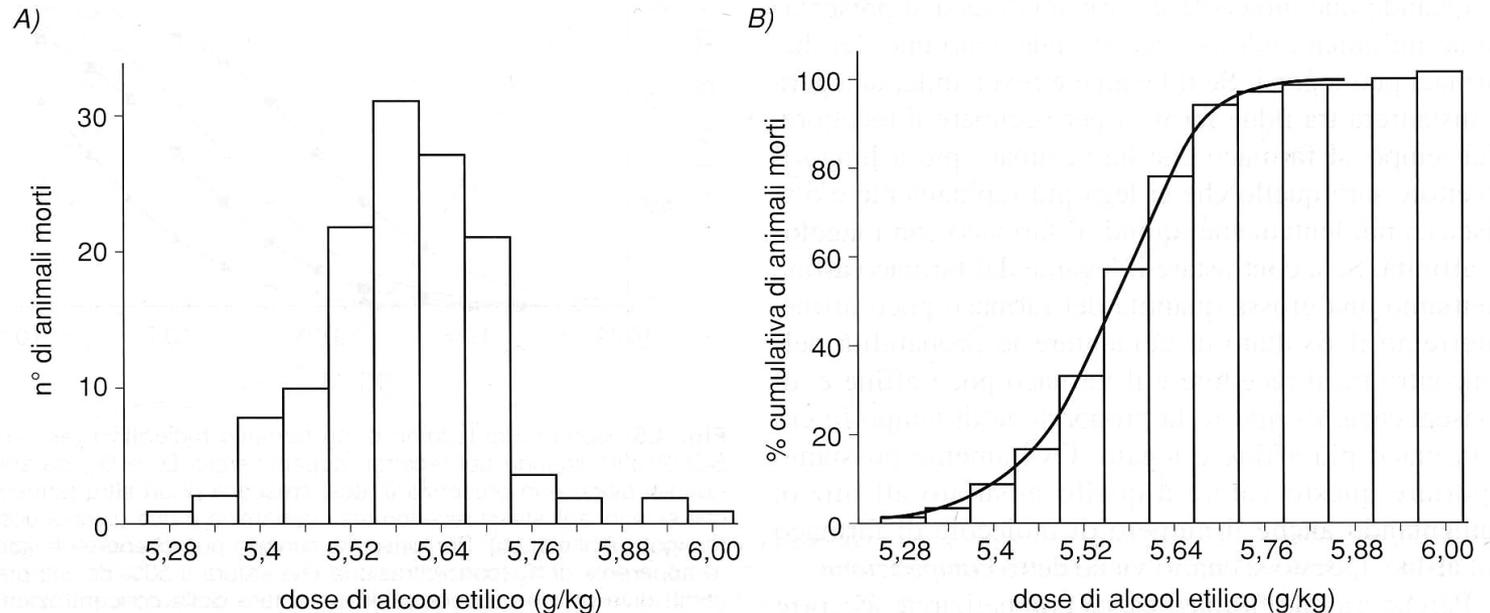


Fig. 4.6. Curve dose-risposta in una popolazione: effetto letale di dosi crescenti di alcool etilico. Dosi crescenti di alcool etilico venivano somministrate a ciascun animale, e si registrava il numero di animali che morivano a ciascuna dose (A): istogramma delle frequenze; solo pochi animali sopravvivevano fino a dosi di 5,7 g/kg. B) Curva cumulativa ottenuta dalla precedente calcolando per ciascuna dose la percentuale di animali che morivano rispetto al numero totale, e sommando tale percentuale alla percentuale relativa a tutte le dosi inferiori a quella considerata. La curva cumulativa mostra quindi la percentuale di soggetti in cui compare, al variare della dose, l'effetto misurato.

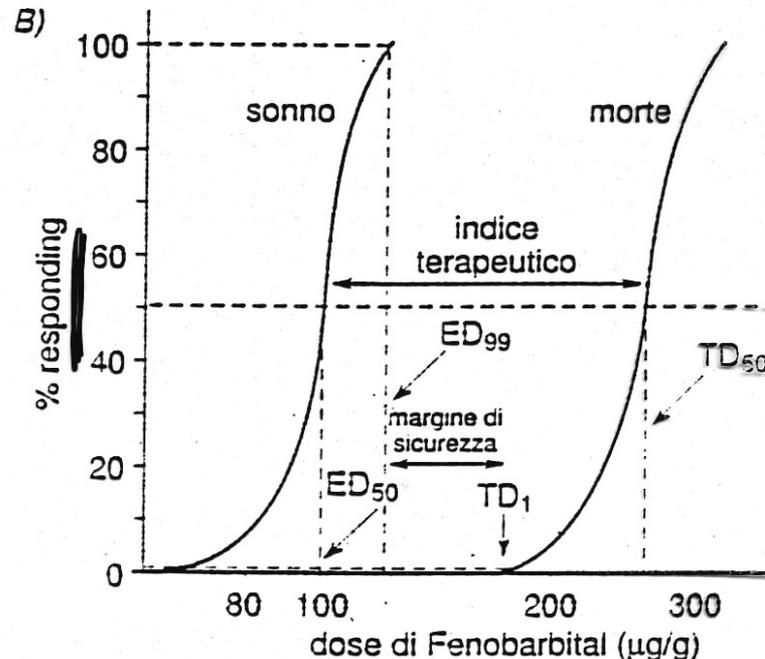
Soprattutto nel caso di risposte tutto-o-nulla, poiché esistono soltanto due stadi possibili di risposta, generalmente si esprime la relazione fra dose (o concentrazione) e risposta indicando il numero di individui in una popolazione (frequenza) per cui si verifica quel determinato effetto.

Valutazione degli effetti

Efficacia di un farmaco commisurata all'entità massima dell'effetto che esso può indurre

EC50, ED50: concentrazione o dose di farmaco che genera un effetto pari al 50% dell'effetto massimo

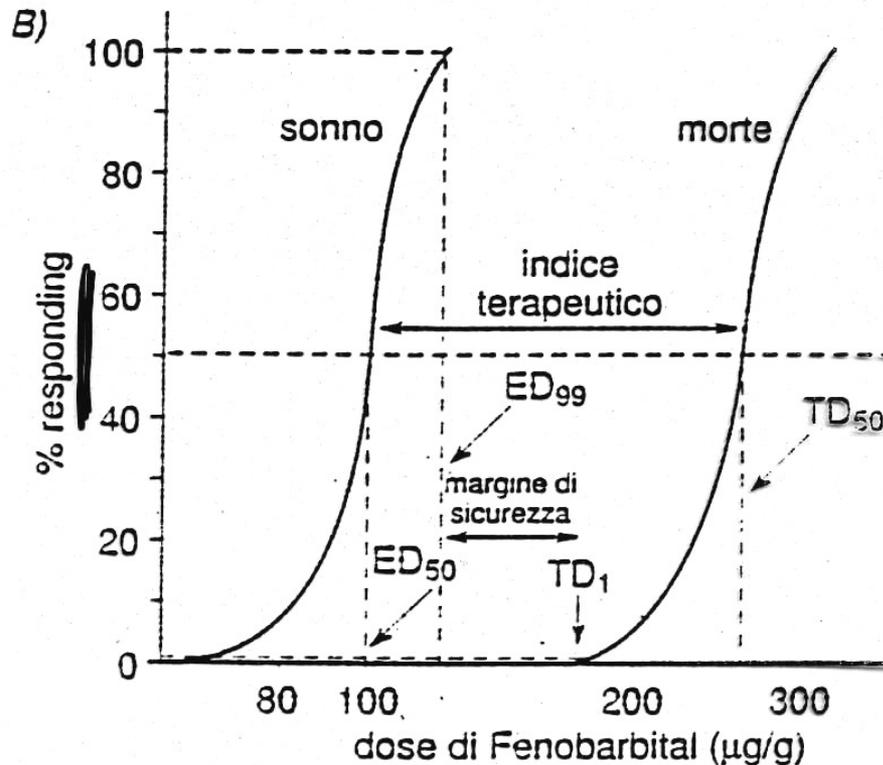
Per ciascun farmaco é possibile identificare più di un effetto ed avere EC50 diverse



Valutazione degli effetti

TD 50: dose che produce o il 50% del livello massimo di un effetto tossico oppure genera tossicità nel 50% della popolazione

Indice Terapeutico: TD50/ED50 (o TC50/EC50 rapporto fra le dosi che inducono rispettivamente il 50% dell'effetto tossico massimo e il 50% dell'effetto desiderato massimo (o che producono l'effetto tossico e l'effetto desiderato nel 50% dei casi).



Valutazione degli effetti

Margine di Sicurezza, definito come TD1/ED99

IMPORTANTE: per tutto gli indici, il numero che accompagna di TD o ED è funzione dei sintomi che si scelgono e di una valutazione del rapporto rischio/beneficio legato all'assunzione del farmaco

Iperreattività : comparsa di risposte anche a concentrazioni estremamente basse, usualmente inefficaci nella gran maggioranza dei pazienti

Iporeattività: opposto di iperreattività

Ipersensibilità : termine riservato agli aspetti allergici

Idiosincrasia: presenza di effetti inusitati (e per lo più indesiderati) che generalmente compaiono in un numero molto limitato di pazienti con modalità indipendenti dalla dose