

# ***Farmacologia cellulare e molecolare***

***Prof. Patrizia Romualdi, PhD***

Uno degli scopi della Farmacologia cellulare è anche  
quello di poter intervenire sulla funzionalità  
recettoriale

# **MODULAZIONE delle RISPOSTE RECETTORIALI**

deve esserci un controllo in termini  
**QUANTITATIVI e TEMPORALI**

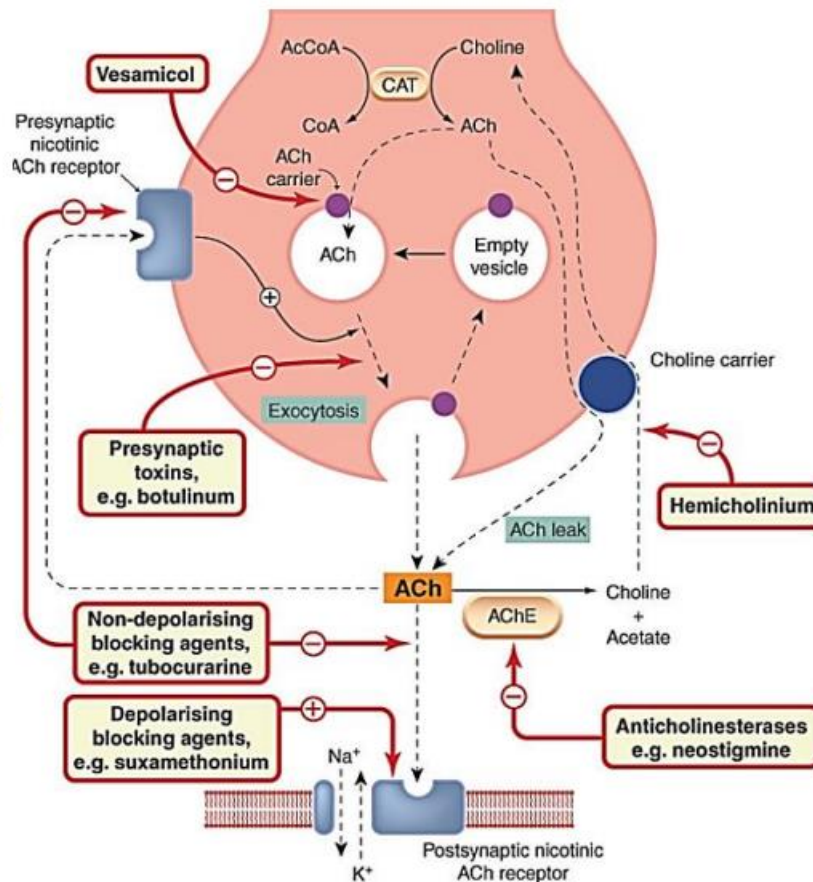
- **sia della modulazione dei mediatori endogeni**
- **sia delle risposte indotte**

## 1° livello di controllo: sul mediatore

- feed-back sulla sintesi e rilascio del NT
- sistemi enzimatici degradativi o *uptake*

Entrambi abbassano la concentrazione di X e la probabilità dell'inter X-R

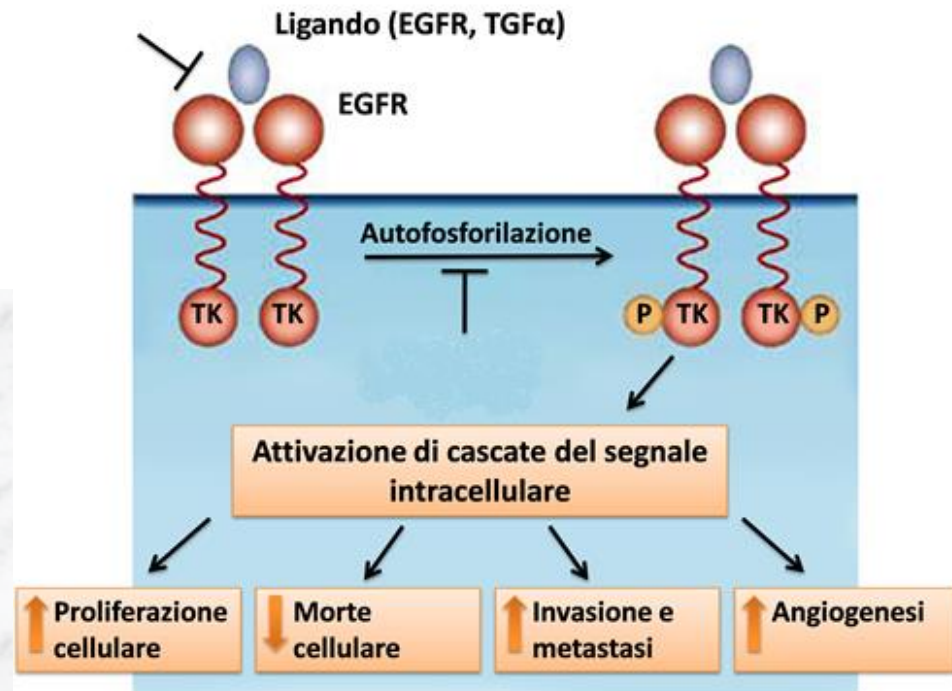
**Farmaci  
attivi alla  
sinapsi  
colinergica**



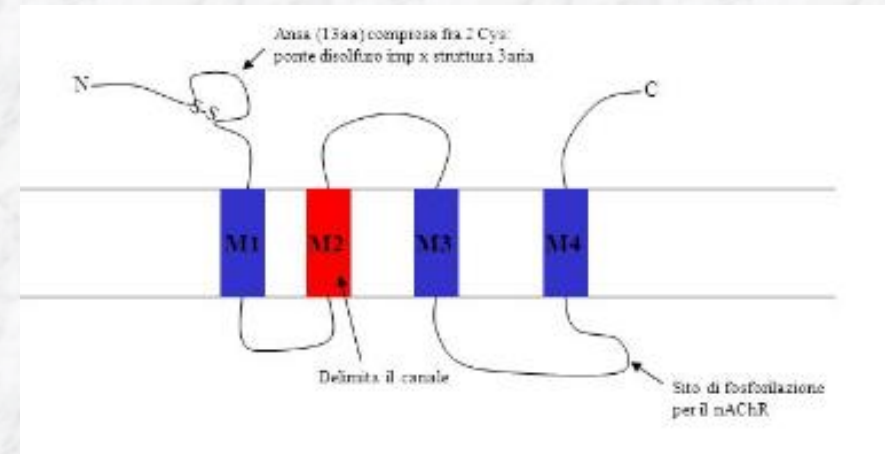
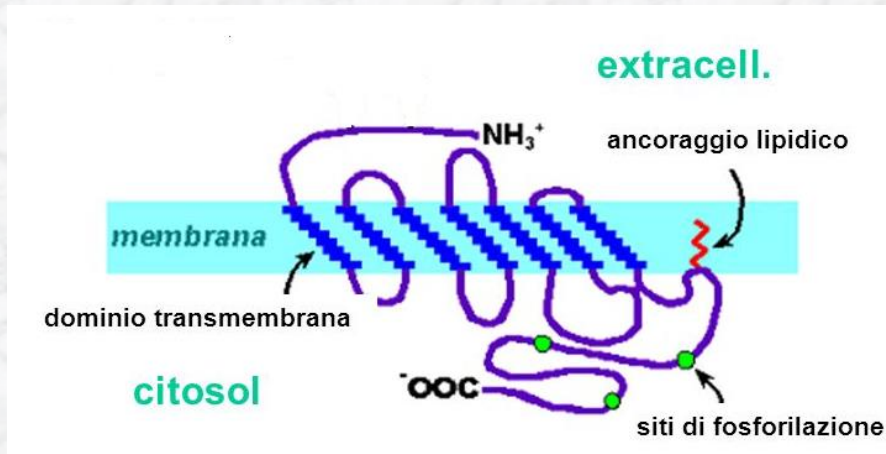
## 2° livello di controllo: interazione FARMACO-R

le cellule sono in grado di modificare l'**affinità** di un recettore, attraverso **la sua fosforilazione = che induce una modificazione conformazionale nel recettore stesso**

Recettori ad attività TK  
che guanilato ciclasica



Siti di fosforilazione sono presenti sia su Rec accoppiati a prot.G che nei R canale, es. quelli nicotinici



La fosforilazione è un evento importante anche nella cascata di segnalazione



Le **chinasi** che vengono attivate nelle vie di segnalazione sono enzimi in grado di trasferire gruppi fosfato da molecole donatrici ad alta energia (come l'ATP) a substrati specifici → **definito fosforilazione**

Un enzima che rimuove un gruppo fosfato da un substrato invece è detto *fosfatasi*.



### 3° livello di controllo: trasduzione del segnale

capacità del R di trasdurre il segnale e di influenzare il numero di R espressi

La **RIDUZIONE** della capacità del R di trasdurre il segnale (anche se legato all'AGO)



si definisce **DESENSITIZZAZIONE**

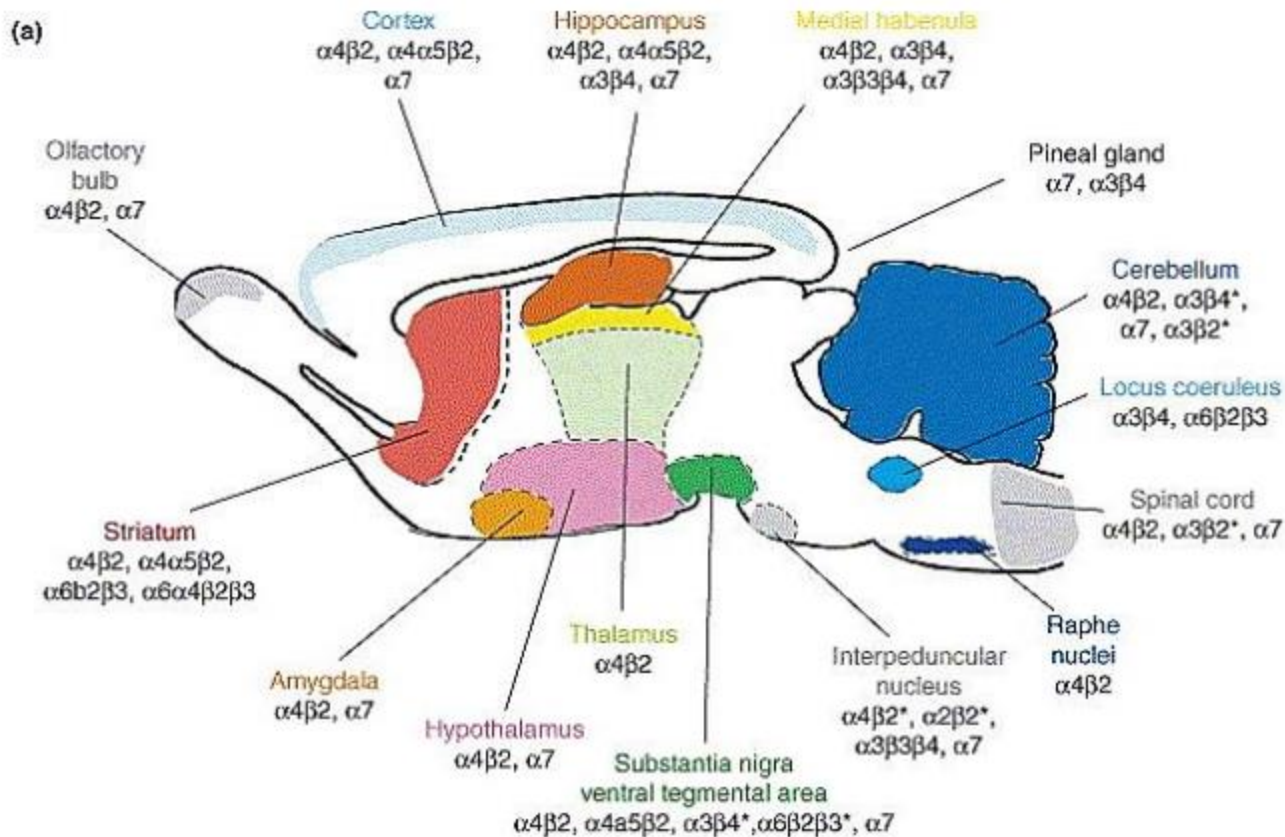
Le **VARIAZIONI** del **NUMERO** di R disponibili per il legame si definiscono:



**UP-REGULATION** e **DOWN-REGULATION**

(QUESTI sono concetti fondamentali per la F. Applicata per determinare la **SENSIBILITA'** ai Farmaci e la **EFFICACIA** di una terapia)

# Distribuzione dei recettori nicotinici nel cervello





## Human Smokers Have Increased Nicotinic Receptors in Prefrontal Cortex

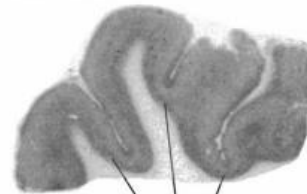


Una prolungata esposizione a **Nicotina** → è in grado di aumentare il tono eccitatorio corticale

La nicotina aumenta l'espressione dei recettori nicotinici in molte aree del cervello

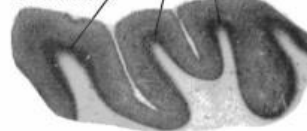
### Prefrontal Cortex

A. Nonsmoker



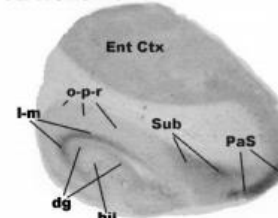
Cortical Layer VI

B. Smoker

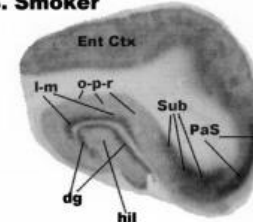


### Hippocampus

A. Nonsmoker

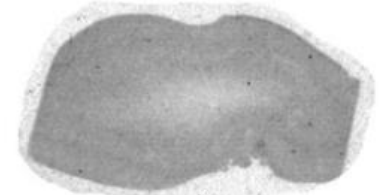


B. Smoker



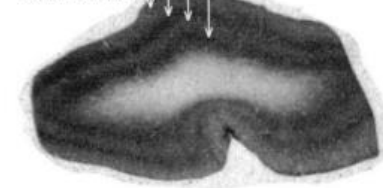
### Temporal Cortex

A. Nonsmoker



Cortical Layers I-III IV V VI

B. Smoker



## Relazione tra tabagismo e schizofrenia

- Più del 90% dei pazienti schizofrenici fuma
- La nicotina migliora le performance cognitive nella schizofrenia: automedicazione?
- La terapia sostitutiva con nicotina può essere utile nella schizofrenia?

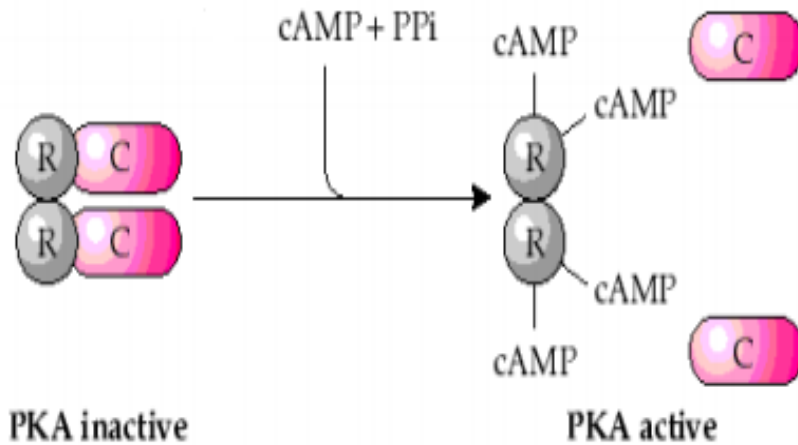
**Perché:** Gli schizofrenici hanno meno  $\alpha 7$ -nAChRs nell'ippocampo  
I sintomi negativi sono inversamente correlati al numero dei recettori

## 4° livello di controllo:

### **sui meccanismi di spegnimento del segnale generato dal R**

in genere sono controllati dalle concentrazioni del secondo messaggero coinvolto

Es. **FOSFODIESTERASI** o **FOSFATASI** = sono enzimi coinvolti nell'idrolisi di cAMP e dipendono dalle conc. di cAMP



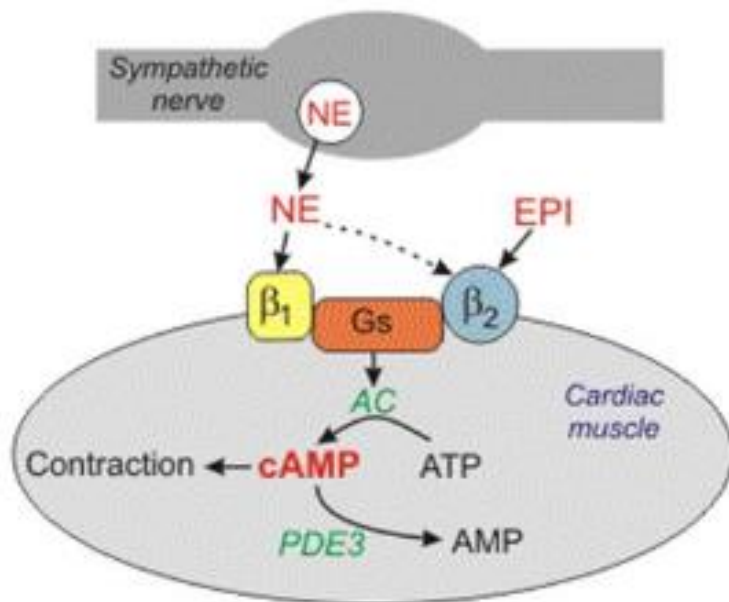
Le protein-kinasi A (A = attivata da AMP ciclico) (PKA) sono costituite da 2 siti regolatori e da 2 siti catalitici. Due molecole di cAMP si legano ai siti regolatori e tale legame libera le subunità catalitiche che possono agire sui vari substrati citoplasmatici.

L'idrolisi dell'AMPc da parte delle fosfodiesterasi permette la ricostituzione della forma inattiva della PKA.

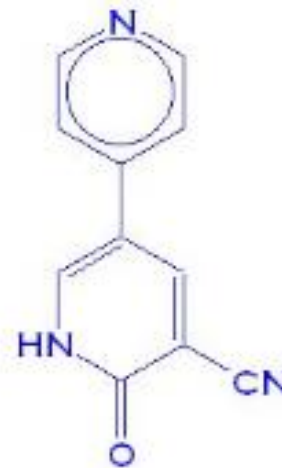
# Ruolo delle FOSFODIESTERASI nella contrazione cardiaca

## INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI-III

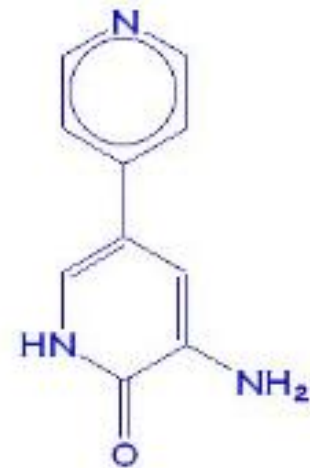
Gli inibitori della Fosfodiesterasi-III sono utilizzati per l'effetto cardiotonico



Abbreviations: NE, norepinephrine; EPI, epinephrine; Gs, Gs-protein; AC, adenylyl cyclase; PDE3, cGMP-dependent phosphodiesterase (type 3)



MILRINONE



AMRINONE



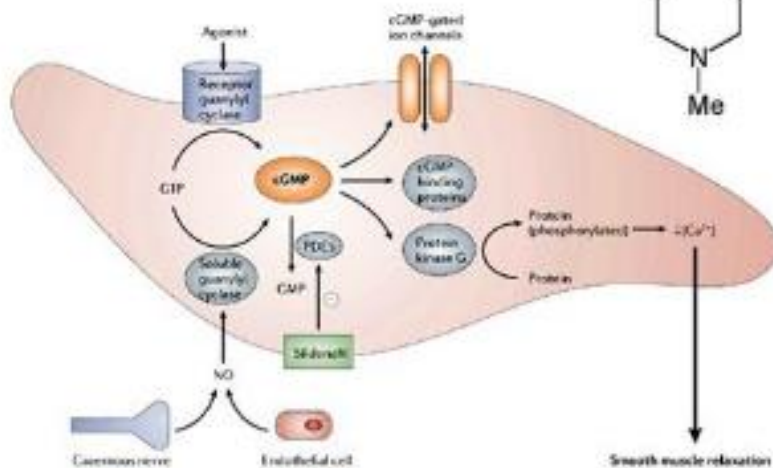
per curare l'insufficienza cardiaca congestizia



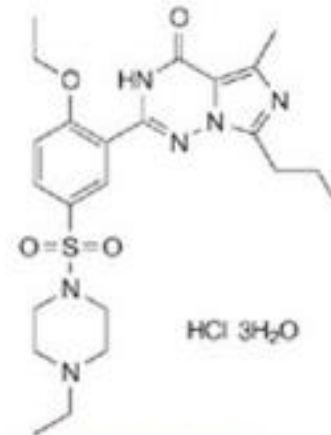
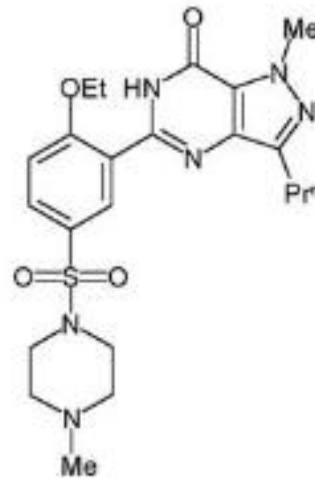
# Le FOSFODIESTERASI controllano anche l'idrolisi di cGMP

## INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI-V

Gli inibitori preferenziali della **FOSFODIESTERASI-V** sono utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile

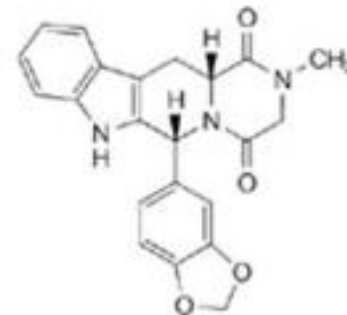


**SILDENAFIL**



HCl  $3H_2O$

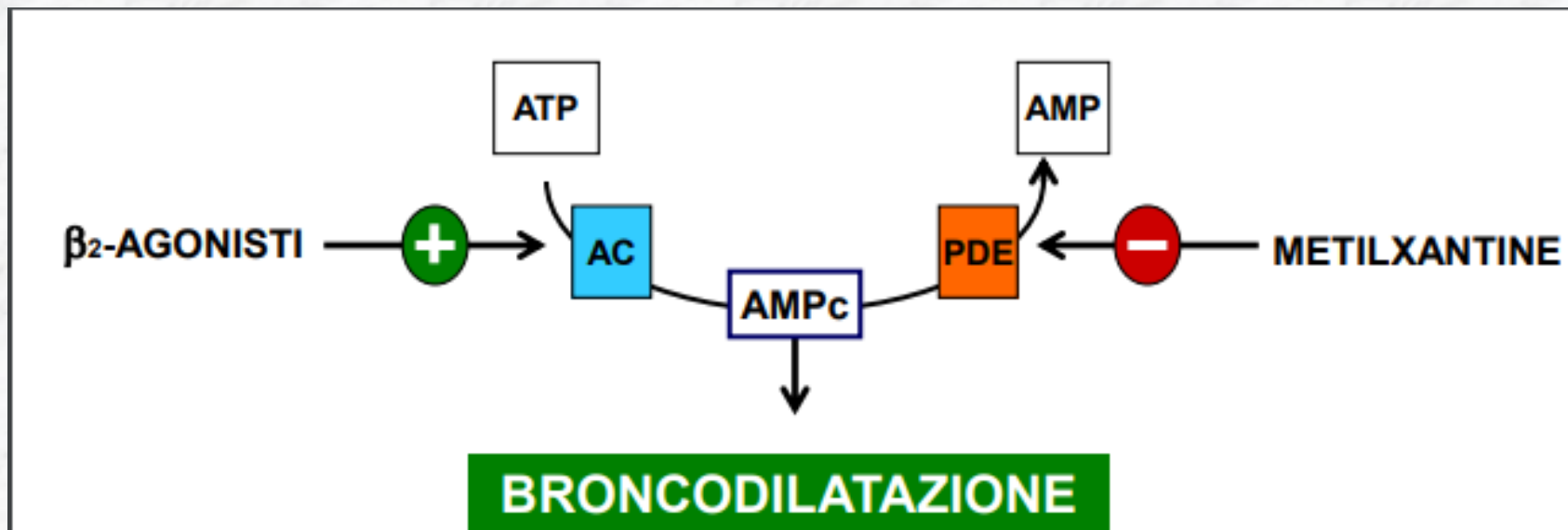
**VARDENAFIL**



**TADALAFIL**



# Ruolo delle FOSFODIESTERASI nel trattamento dell'asma



## 4° livello di controllo:

### sui meccanismi di spegnimento del segnale generato dal R

Es. l'attività di canali, pompe, trasportatori preposti al ripristino del **POTENZIALE A RIPOSO**, sono modulati:

dalla **concentrazione ionica** e dallo stesso **potenziale di membrana**

### **i Farmaci possono essere attivi sui R canale:**

- per interazione con il sito dell'Agonista  
(i curari per il recettore nicotinico)
- per interazione con un sito allosterico  
(BDZ per GABA<sub>A</sub>)
- per interazione all'interno del lume  
(esametonio per il recettore nicotinico)



**alterazione del potenziale di membrana**