

Prefazione alla sesta edizione

A 30 anni dal suo esordio, esce la nuova edizione di *Farmacologia generale e molecolare*. Accompagnato da un successo editoriale costante, il testo ha contribuito, e continua a contribuire, alla formazione scientifica di studenti e di molti professionisti della sanità e della ricerca biomedica italiana. In questi anni, edizione dopo edizione, il testo è stato aggiornato in continuo per adeguarlo al procedere, talvolta tumultuoso, delle conoscenze farmacologiche.

Ora, dopo 5 edizioni, era necessario avviare un processo di rinnovamento dell'impostazione del libro. Già nelle fasi iniziali, condotte con i nostri numerosi coautori e co-editori per impostare la nuova edizione, ci siamo resi conto che una mera revisione del vecchio testo non sarebbe stata sufficiente a trattare la nuova e mutata visione della farmacologia. La rivoluzione culturale e tecnologica di questi ultimi anni ha non solo espanso e consolidato le precedenti conoscenze: ha apportato novità tecnologiche e concettuali. Basti pensare all'uso di anticorpi e, soprattutto, di cellule e acidi nucleici che stanno rivoluzionando la terapia delle malattie genetiche, del sistema immunitario, dell'oncologia. Si tratta di innovazione non solo biotecnologica, ma anche di produzione, etica, organizzazione e regole.

Tutto ciò porta oggi a richiedere a un libro di testo in ambito farmacologico di coprire due aspetti fondamentali della nostra disciplina: i fondamenti e le applicazioni. È importante considerare che i due aspetti hanno impatto e interesse per la formazione a due livelli diversi: i fondamenti sono le conoscenze e il razionale necessario per comprendere l'azione dei farmaci. Essi introducono al principio generale (ma spesso dimenticato o ignorato) che gli effetti terapeutici (e non) sono dovuti alle interazioni molecolari con componenti degli organismi in tutte le loro complessità. I fondamenti rappresentano il nocciolo fondatore didattico della farmacologia per gli studenti dei corsi di laurea di area biomedica, biologica, biotecnologica e farmaceutica. I fondamenti consentono a studenti "avanzati" e professionisti del settore di proseguire nella formazione e di avanzare nella complessità dell'innovazione di processo e di prodotto che caratterizza la Farmacologia moderna.

Per questi motivi e per evitare di fornire agli interessati un testo troppo voluminoso e di difficile consultazione, abbiamo deciso di suddividere il testo di *Farmacologia generale e molecolare* in due tomi: *Fondamenti* e *Applicazioni*.

Fondamenti offre il materiale già presente nella quinta edizione, ma abbondantemente modificato e aggiornato nella sostanza. Come per le precedenti edizioni, esso differisce dai classici testi di Farmacologia per l'attenzione rivolta ai bersagli molecolari e cellulari dei farmaci piuttosto che alle classi di composti chimici. Questa conoscenza è fondamentale per capire il meccanismo d'azione dei farmaci e la generazione degli effetti biologici, terapeutici e non. Il testo è dedicato a chi affronta le prime fasi della conoscenza e dell'educazione alla farmacologia; esso è quindi d'interesse soprattutto (ma non esclusivamente) per studenti dei corsi di farmacologia e delle scienze di base offerti in area biomedica, biologica, biotecnologica e farmaceutica.

Applicazioni prosegue il percorso tracciato da *Fondamenti* focalizzandosi sulla razionalizzazione della terapia farmacologica, sullo sviluppo di nuovi prodotti, sull'adattamento al paziente anche quando la terapia si avvale dei nuovi strumenti terapeutici disponibili come acidi nucleici, anticorpi e cellule. *Applicazioni* è il complemento di *Fondamenti*; è il libro che si apre al futuro e offre la preparazione a cui ambiscono gli studenti dei livelli più alti della formazione universitaria (lauree magistrali, corsi di specializzazione e di dottorato) e i professionisti del settore farmaceutico e biotecnologico.

gico. Il volume è in uno stato avanzato di preparazione e uscirà in tempo per cogliere la fiaccola ideale accesa dal primo volume.

Accanto all'aggiornato testo cartaceo, *Fondamenti* offre un'ampia raccolta di "Approfondimenti". Oltre 140 contributi consultabili online in cui si trovano approfondimenti scientifici, spunti storici e aperture interdisciplinari che vengono proposti ai lettori da appositi richiami nei testi e che possono costituire un ponte di passaggio tra le conoscenze consolidate, dalle evidenze e dal tempo, che costituiscono il nocciolo della didattica di base della farmacologia, e la scienza aperta verso il futuro.

In linea con i cambiamenti didattici che sempre più chiedono al docente di essere anche guida critica, *senior inter pares*, capace di stimolare l'apprendimento attraverso la discussione e l'elaborazione critica delle informazioni da parte dello studente, tutto il materiale iconografico presente nel testo e gli approfondimenti potranno essere scaricati in modo rapido e semplice dal sito *Studenti33*.

A garanzia dello spirito di innovazione che la ricerca farmacologica moderna porta con sé, il testo è scritto da ricercatori in prima linea nel campo della ricerca biomedica e ai quali rivolgiamo un sentito ringraziamento per la costanza e competenza del loro lavoro, con cui hanno tenuto alta la qualità scientifica del libro. In quest'esercizio di innovazione e di stimolo di interesse è oggi coinvolto anche il Prof. Maurizio Tagliatalela, che porta all'opera la qualità della sua ricerca nei vari aspetti della farmacologia, dal molecolare, allo sviluppo di prodotti e alla ricerca clinica. Oltre alla qualità scientifica, anche la professionalità e la passione degli autori per la loro ricerca traspare nei capitoli e pensiamo possa appassionare alla ricerca gli studenti che si avvicinano alla nostra disciplina.

Ringraziamo infine i responsabili di Edra che, inserendo questo volume nel loro catalogo serio e sempre attento alle novità, ne hanno riconosciuto la validità e ne continuano la vita nel mondo universitario.

Concludiamo riportando l'ultima frase dalla Prefazione alla quinta edizione, che è tutt'ora attuale: "Quando si licenzia un lavoro rimane sempre l'ansia di aver lasciato errori, imprecisioni, cose non chiare, di non aver scelto i giusti argomenti, di non aver ben bilanciato semplicità verso complessità. Speriamo che i lettori, gli studenti, i docenti ci perdonino le eventuali mancanze e apprezzino la nostra buona volontà e il nostro desiderio di contribuire a mantenere alta la cultura farmacologica nella nostra Università. In questi momenti ricordiamo sempre con commozione e riconoscenza i nostri 'maestri', che ci hanno aiutato a crescere in questa disciplina infondendoci la passione per la ricerca, la gioia e la responsabilità di tramandare il sapere e la "speranza contro ogni speranza" nella vita quotidiana di ricercatori e docenti.

FRANCESCO CLEMENTI

GUIDO FUMAGALLI

MAURIZIO TAGLIATATELA

Indice

SEZIONE 1

Introduzione alla farmacologia

Coordinamento: **Maurizio Tagliatela**

CAPITOLO 1

Principi di farmacologia..... 3

Francesco Clementi, Guido Fumagalli, Maurizio Tagliatela

Lessico essenziale.....	4
Sostanze attive.....	4
Discipline che studiano i farmaci.....	7
Interazioni tra un farmaco e i sistemi viventi.....	7
Bibliografia essenziale.....	10



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 1

1.1 Terapie alternative o non convenzionali Francesco Clementi	
1.2 Nomenclatura e classificazione dei farmaci Armando Genazzani, Raffaella Balocco	
1.3 Breve storia della farmacologia Vittorio A. Sironi	
1.4 Il placebo Francesco Clementi	
1.5 Struttura e modificazioni conformazionali dei recettori accoppiati alle proteine G Marta Busnelli, Lucia Vallar, Lucia Vicentini	

CAPITOLO 2

Sviluppo preclinico dei farmaci..... 11

Vincenzo Barrese, Maurizio Tagliatela

Fasi della ricerca preclinica.....	12
Progettazione e sintesi di nuovi farmaci.....	12
Valutazione dell'attività di un farmaco: il ruolo dei modelli sperimentali <i>in silico</i> , <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	13
Studi <i>in silico</i>	14
Studi <i>in vitro</i>	14
Studi <i>ex-vivo</i>	15
Studi <i>in vivo</i>	15
La valutazione della sicurezza di un farmaco: ruolo degli studi tossicologici.....	16
Valutazione tossicologica <i>in silico</i>	16

Valutazione tossicologica <i>in vitro</i>	16
Valutazione tossicologica <i>in vivo</i>	17
Valutazione delle caratteristiche farmacocinetiche.....	18
Valutazioni farmacocinetiche <i>in vitro</i>	18
Valutazioni farmacocinetiche <i>in vivo</i>	18
Riposizionamento dei farmaci.....	19
Approcci utilizzati nella ricerca di farmaci da riposizionare.....	19
Bibliografia essenziale.....	20



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 2

2.1 Il brevetto Vincenzo Barrese, Maurizio Tagliatela	
2.2 Metodi e tecnologie per la valutazione su larga scala dell'attività dei farmaci Vincenzo Barrese, Maurizio Tagliatela	
2.3 Test farmacologici primari e secondari <i>in vitro</i> Simone Braggio, Mauro Corsi	
2.4 Farmaci per le malattie rare (farmaci orfani) Vincenzo Barrese, Maurizio Tagliatela	

CAPITOLO 3

Metodologia della sperimentazione clinica dei farmaci..... 21

Bianca Rocca, Carlo Patrono

Fasi della sperimentazione clinica.....	22
Studi osservazionali e trial clinici randomizzati ..	23
L'importanza dell'ipotesi primaria.....	24
Definizione dell' <i>end-point</i> primario e sua importanza per stabilire la validità di un trial.....	24
Calcolo della dimensione del campione.....	25
Analisi dei risultati.....	25
Valutazione comparativa di benefici e rischi di un trattamento farmacologico.....	26
Uno sguardo al futuro.....	28
Bibliografia essenziale.....	29



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 3

3.1 Glossario di metodologia della ricerca clinica Michela Bagnalasta	
---	--

CAPITOLO 4

Nuove frontiere della farmacologia:
cellule, anticorpi, recettori "esca",
RNA e ATMP 31

Elena Cattaneo, Chiara Zuccato

Cellule staminali e medicina rigenerativa	31
Approcci di terapia cellulare per il trattamento di malattie ematopoietiche	32
Approcci di medicina rigenerativa per il trattamento delle lesioni degli epiteli.	32
Approcci di medicina rigenerativa nel campo del sistema nervoso centrale	33
Approcci di medicina rigenerativa nel campo del diabete, sclerosi multipla e distrofia muscolare	33
Anticorpi monoclonali e immunoterapia	33
Produzione e ingegnerizzazione	33
Applicazioni terapeutiche	34
Recettori "esca" o "decoy"	36
Generazione e funzioni	37
Recettori esca come farmaci	37
Farmaci a RNA	37
Tipologie di farmaci a RNA e applicazioni terapeutiche	38
Formulazione, veicolazione, uptake e distribuzione intracellulare di RNA terapeutici	40
Tossicità cellulare e mutagenicità	41
Medicinali per Terapie Avanzate (ATMP)	41
Bibliografia essenziale	42

SEZIONE 2

Farmacocinetica

Coordinamento: Guido Fumagalli, Riccardo Fesce

CAPITOLO 5

Basi cellulari della farmacocinetica 45

Riccardo Fesce, Guido Fumagalli

Rapido viaggio con il farmaco nell'organismo	45
Passaggio dei farmaci attraverso le membrane cellulari.	47
Diffusione passiva attraverso membrane cellulari ...	47
Trasporto di farmaci attraverso membrane cellulari.	48
Diffusione dei farmaci a organi e tessuti.	49
Caratteristiche delle principali barriere cellulari.	49
Bibliografia essenziale	51



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 5

- 5.1 Glossario, approfondimenti ed esempi
di farmacocinetica
Riccardo Fesce

CAPITOLO 6

Assorbimento e vie di somministrazione
dei farmaci 53

Riccardo Fesce, Guido Fumagalli

Regole generali sulla velocità di assorbimento dei farmaci	54
Fattori che influenzano la velocità di assorbimento	54
Vie enterali	55
Via orale	55
Via buccale e rettale	58
Vie parenterali sistemiche	58
Via intravascolare	58
Via intramuscolare	59
Via cutanea.	59
Altre vie	59
Via inalatoria	59
Applicazioni topico-regionali	60
Vie intracavitare	60
Via dermica o transcutanea	60
Vie mucosali.	61
Cinetiche di assorbimento.	61
Rilascio controllato e assorbimento del farmaco	63
Bibliografia essenziale	64



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 6

- 6.1 Programma di simulazione farmacocinetica
Riccardo Fesce
- 6.2 Assorbimento ed eliminazione di farmaci
per via inalatoria
Riccardo Fesce
- 6.3 Cinetiche di I ordine
Riccardo Fesce
- 6.4 Drug delivery
Riccardo Fesce

CAPITOLO 7

Distribuzione ed eliminazione dei farmaci... 65

Riccardo Fesce, Guido Fumagalli

Distribuzione	66
Il volume apparente di distribuzione.	66
Il legame dei farmaci alle proteine plasmatiche	68
Fattori che influenzano la velocità di distribuzione di un farmaco nei vari compartimenti.	69
Eliminazione	71
Concetto di emivita.	71
Concetto di clearance.	72
Escrezione renale dei farmaci	72
Escrezione epatica e circolo entero-epatico.	74
Rapporto tra metabolismo ed escrezione.	76
Bibliografia essenziale	76



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 7

- 7.1 Il legame dei farmaci alle proteine plasmatiche
Riccardo Fesce

- 7.2** Un modello idraulico per capire la farmacocinetica
Riccardo Fesce
- 7.3** Funzioni renali ed eliminazione di farmaci
Riccardo Fesce, Guido Fumagalli
- 7.4** Cinetiche di equilibrio tra più compartimenti
Riccardo Fesce

CAPITOLO 8

Metabolismo dei farmaci 77

Salvatore Crisafulli, Guido Fumagalli, Romano Danesi

- Le fasi del metabolismo dei farmaci 78
- Reazioni enzimatiche di fase I 78
- Reazioni enzimatiche di fase II 81
- Altri enzimi rilevanti per la biotrasformazione dei farmaci 84
- Biotrasformazioni extraepatiche 84
- Induzione e inibizione farmaco-metabolica 85
- Induzione del metabolismo dei farmaci 85
- Inibizione del metabolismo dei farmaci 86
- Bibliografia essenziale 88



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 8

- 8.1** I fattori che possono influenzare il metabolismo dei farmaci
Enzo Chiesara¹, Laura Marabini, Sonia Radice
- 8.2** Microflora intestinale (microbioma): effetti sulla salute ed effetti sul metabolismo degli xenobiotici
Laura Marabini
- 8.3** Effetto di primo passaggio
Marzia Del Re, Stefania Crucitta, Giorgio Guglielmi, Stefano Fogli, Romano Danesi
- 8.4** Metabolismo dei farmaci, interazioni farmacologiche e ricircolo entero-epatico
Marzia Del Re, Stefania Crucitta, Giorgio Guglielmi, Stefano Fogli, Romano Danesi

CAPITOLO 9

Controllo della concentrazione plasmatica dei farmaci 89

Riccardo Fesce, Guido Fumagalli

- Andamento temporale della concentrazione plasmatica dei farmaci dopo singola somministrazione 89
- Andamento temporale della concentrazione plasmatica dei farmaci a seguito di somministrazioni ripetute 91
- La fase di accumulo e la fase di plateau 92
- La concentrazione plasmatica a plateau 93
- Impostazione della terapia 95
- Cinetiche di equilibrio tra più compartimenti 97
- Correzioni del regime terapeutico 99
- Variazioni del dosaggio in funzione del peso corporeo e costituzione fisica 99
- Variazioni del dosaggio in funzione dell'età 100
- Correzioni del dosaggio nel corso di patologie epatiche 101

- Correzioni del dosaggio in corso di patologie renali 102
- Il trattamento farmacologico in gravidanza 102
- Bibliografia essenziale 103



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 9

- 9.1** Curve di concentrazione plasmatica: somministrazioni singole e ripetute
Riccardo Fesce
- 9.2** Impostazione del protocollo terapeutico
Riccardo Fesce
- 9.3** Farmacocinetica in gravidanza
Riccardo Fesce

SEZIONE 3

Farmacodinamica

Coordinamento: **Francesco Clementi, Cecilia Gotti, Maurizio Tagliatela**

3.1 Classificazione dei recettori, meccanismi d'azione e aspetti quantitativi dei farmaci

Coordinamento: **Francesco Clementi**

CAPITOLO 10

Recettori e modulazione delle risposte recettoriali 107

Francesco Clementi, Guido Fumagalli, Cristiano Chiamulera

- Classi di recettori e loro sistemi di trasduzione del segnale 108
- Recettori intracellulari/intranucleari 108
- Recettori di membrana 108
- Controllo della localizzazione dei recettori sulla membrana cellulare 115
- Trasporto e traffico cellulare dei recettori 115
- Modulazione delle risposte recettoriali 116
- Modulazione delle risposte recettoriali da parte dei farmaci 116
- Bibliografia essenziale 118



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 10

- 10.1** Nascita ed evoluzione della teoria dei recettori
Francesco Clementi, Guido Fumagalli, Vittorio A. Sironi
- 10.2** Il traffico intracellulare dei recettori
Francesco Clementi, Sara Colombo, Guido Fumagalli
- 10.3** La regolazione della risposta recettoriale
Francesco Clementi, Guido Fumagalli

CAPITOLO 11

Aspetti quantitativi e qualitativi dell'interazione farmaco-recettore 119

Valérie Capra, G. Enrico Rovati[†]

- Il recettore: generalità e proprietà 119
- Caratteristiche dell'interazione farmaco-recettore 121

Aspetti quantitativi delle risposte ai farmaci:	
curve dose-risposta	123
Potenza ed efficacia	124
Dall'interazione farmaco-recettore alla risposta ..	125
Teoria dell'occupazione	125
Modifiche alla teoria dell'occupazione	126
Teoria dell'efficacia o attività intrinseca	127
Relazione non lineare tra occupazione e risposta:	
EC ₅₀ diversa da K _d	130
Recettori costitutivamente attivi e agonisti	
inversi.	130
Oltre il modello a due stati: stati attivi multipli	
e segnali "biased"	131
Bibliografia essenziale	132



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 11

- 11.1** Metodiche di studio dei recettori
Valérie Capra, G. Enrico Rovati

3.2 Recettori di membrana

Coordinamento: **Francesco Clementi, Cecilia Gotti**

CAPITOLO 12

Recettori-canale	133
Cecilia Gotti, Francesco Clementi	
Distribuzione tissutale e subcellulare	
dei recettori-canale	133
Organizzazione molecolare dei recettori-canale ..	134
Classificazione dei recettori-canale	134
Topografia dei recettori-canale	136
Localizzazione dei siti di legame	
per i ligandi endogeni	138
Localizzazione e struttura del canale	
per gli ioni.	138
Funzioni della porzione citoplasmatica	140
Modulazione dell'attività dei recettori-canale	140
Cross-talk con altri sistemi recettoriali	141
Meccanismi d'azione dei farmaci	
che modulano l'attività dei recettoricanele	141
Bibliografia essenziale	142



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 12

- 12.1** Evoluzione dei recettori Cys-loop
Cecilia Gotti
- 12.2** Come identificare i residui aminoacidici
che si affacciano al lume del canale
Cecilia Gotti, Francesco Clementi
- 12.3** Direzione ed entità delle correnti che passano
attraverso i recettori-canale
Cecilia Gotti, Francesco Clementi

CAPITOLO 13

Recettori accoppiati alle proteine G	143
Marta Busnelli, Bice Chini	
Organizzazione molecolare dei recettori	
accoppiati a proteine G	143
Organizzazione molecolare delle proteine G	145
I sistemi effettori	147

Il sistema dell'adenilato ciclasi	147
Lidrolisi dei fosfoinositidi	148
Signalling indipendente dalle proteine G	149
Altre modulazioni della funzionalità	
dei GPCR e delle proteine G	150
Bibliografia essenziale	152



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 13

- 13.1** Classificazione e struttura dei GPCR
Marta Busnelli, Bice Chini
- 13.2** Ligandi allosterici e agonisti funzionalmente
selettivi
Marta Busnelli, Bice Chini
- 13.3** La superfamiglia delle piccole GTPasi
monomeriche
Marta Busnelli, Bice Chini
- 13.4** Farmaci attivi sulle fosfodiesterasi
Marta Busnelli, Lucia Vallar, Lucia Vicentini
- 13.5** Farmacologia delle MAP chinasi
Lucia Vicentini, Maria Grazia Cattaneo, Marta Busnelli
- 13.6** Mutazioni nelle proteine coinvolte nel signalling
dei GPCR
Marta Busnelli, Bice Chini

CAPITOLO 14

Recettori per i fattori di crescita	153
Carla Boccaccio, Paolo M. Comoglio	
Struttura e attivazione degli RTK	153
Attivazione degli RTK	156
Alterazioni patologiche degli RTK	157
Trasduzione del segnale degli RTK	158
I trasduttori del segnale	158
Trasduttori con funzione adattatrice:	
l'attivazione delle vie di Ras e PI3-K	161
Approcci farmacologici diretti agli RTK	162
Inibitori delle tirosinchinasi	163
Anticorpi monoclonali	163
Panoramica degli agenti farmacologici	
diretti contro gli RTK	164
Principi base per l'applicazione ragionata	
delle terapie mirate	165
Alterazione genetica ed espressione	
del bersaglio farmacologico	165
Resistenza primaria	166
Resistenza secondaria	166
Bibliografia essenziale	167

CAPITOLO 15

Regolazione dell'omeostasi	
del calcio intracellulare	169
Jacopo Meldolesi, Guido Fumagalli	
Ioni Ca ²⁺ e compartimenti cellulari	169
Il citosol, crocevia dei flussi di Ca ²⁺	169
Canali, pompe e trasportatori	
della membrana plasmatica	172
Il Ca ²⁺ negli organelli intracellulari	172
Il Ca ²⁺ nella fisiologia/patologia cellulare	174
Bibliografia essenziale	175


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 15

- 15.1** Membrana plasmatica e citosol: canali di superficie e proteine tampone del citosol, pompe e trasportatori
Guido Fumagalli, Jacopo Meldolesi
- 15.2** Le oscillazioni e onde della $[Ca^{2+}]_i$ originano da spikes dell'ER, ampliate per azione di molteplici attori intracellulari, tra cui l'involucro nucleare
Jacopo Meldolesi, Guido Fumagalli
- 15.3** Canali e pompe dell'ER
Jacopo Meldolesi, Guido Fumagalli
- 15.4** Il mitocondrio: un organello semiautonoma che per funzionare ha bisogno di interagire con l'ER
Jacopo Meldolesi, Guido Fumagalli

CAPITOLO 16
Farmacologia delle modificazioni post-traduzionali

Monica DiLuca, Flavia Valtorta, Silvia Pelucchi, Fabrizio Gardoni

Fosforilazione	178
Proteinchinasi	178
Proteinfosfasi	180
Ubiquitinazione	181
Sumoilazione	182
Glicosilazione	182
Acetilazione	183
Metilazione	183
Carbossilazione	183
MTP con aggiunta di lipidi	184
Miristilazione	184
Prenilazione	184
Palmitoilazione	184
Bibliografia essenziale	185


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 16

- 16.1** Ubiquitina e proteasoma
Fabio Di Lisa, Edon Melloni, Marco Sandri
- 16.2** Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e loro azione nelle patologie cardiovascolari
Francesco Clementi, Guido Fumagalli
- 16.3** La proteolisi extracellulare
Francesco Blasi, Pia Ragno

3.3 Recettori intracellulari e modulazione dell'espressione genica

Coordinamento: Francesco Clementi

CAPITOLO 17
Recettori intracellulari

Elisabetta Vegeto, Adriana Maggi

Caratteristiche strutturali dei recettori intracellulari	187
Classificazione dei recettori	187
Organizzazione molecolare dei domini funzionali	188
Meccanismi di attivazione recettoriale e di risposta biologica	190

Attività trascrizionale ligando-dipendente dei recettori intracellulari	190
Attività trascrizionale ligando-indipendente e attività non genomica dei recettori intracellulari	192
Attività fisiologiche e controllo farmacologico dei recettori intracellulari	193
Agonisti e antagonisti recettoriali	193
Caratteristiche dei diversi recettori	193
Bibliografia essenziale	202


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 17

- 17.1** Attività di trans-repressione genica e peculiarità dei meccanismi di attivazione/trasduzione del segnale di recettori intracellulari
Adriana Maggi, Elisabetta Vegeto
- 17.2** I ligandi dei recettori intracellulari
Elisabetta Vegeto, Adriana Maggi
- 17.3** La specificità d'azione dei recettori intracellulari
Elisabetta Vegeto, Adriana Maggi

CAPITOLO 18
Farmacologia della trascrizione genica e farmacoepigenomica

Roberta Benfante, Simona Di Lascio, Diego Fornasari

La trascrizione eucariotica	203
I fattori di trascrizione come bersaglio farmacologico	207
Strategie attuali per il targeting dei fattori di trascrizione	207
Dalla farmacologia della trascrizione alla farmacoepigenomica	208
Farmaci epigenomici	209
Sviluppi futuri	210
Bibliografia essenziale	214


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 18

- 18.1** La regolazione genica
Roberta Benfante, Simona Di Lascio, Diego Fornasari
- 18.2** Le basi per la regolazione epigenetica e sua modulazione farmacologica
Roberta Benfante, Simona Di Lascio, Diego Fornasari

3.4 Farmacologia del trasporto transmembrana

Coordinamento: Maurizio Tagliatela

CAPITOLO 19
Canali ionici

Francesco Miceli, Maurizio Tagliatela

Caratteristiche funzionali e strutturali dei canali ionici	216
Farmaci e canali ionici	221
Canali del sodio	223
Organizzazione molecolare e modulazione	223
Localizzazione dei canali del sodio	223
Farmaci e canali del sodio	223
Canali del calcio	227

Localizzazione e funzioni dei canali del Ca^{2+}	228
Farmacologia dei canali del calcio	230
Canali del potassio	233
Sottofamiglie di canali del K^+ a 2 segmenti transmembrana (2 TM)	234
Sottofamiglie di canali del K^+ a 4 segmenti transmembrana (4 TM)	238
Sottofamiglie di canali del K^+ a 6 segmenti transmembrana (6 TM)	238
Altre famiglie a 6 o 7 TM: i canali del K^+ Ca^{2+} - e Na^+ -dipendenti	242
Canali non selettivi, anionici e altri	242
Canali cationici modulati dai nucleotidi ciclici.	243
Bibliografia essenziale	250

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 19

- 19.1** Le canalopatie
Maurizio Tagliatela
- 19.2** Come si osservano in tempo reale i canali
e le loro correnti
Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 19.3** Modalità di valutazione dell'interazione
tra farmaci e canali ionici
Maurizio Tagliatela
- 19.4** Tossine peptidiche naturali
Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 19.5** Fisiopatologia e farmacologia della contrazione
muscolare
Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 19.6** Fisiopatologia dei canali del Ca^{2+}
voltaggio-dipendenti: studi di genetica
animale e umana
Mauro Cataldi, Maurizio Tagliatela
- 19.7** La sindrome del QT lungo indotta da farmaci
Anna Pannaccione, Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 19.8** Canali ionici TRP
Agnese Secondo, Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 19.9** Canali del sodio non voltaggio-dipendenti
epiteliali (ENaC) e sensibili all'acido (ASIC)
Giuseppe Pignataro, Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 19.10** Canali per anioni
Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 19.11** Canali per l'acqua: le acquaporine
Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 19.12** I canali del Ca^{2+} voltaggio-indipendenti
attivati dalla deplezione di Ca^{2+} del reticolo
endoplasmatico
Agnese Secondo, Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 19.13** Modulazione farmacologica delle giunzioni
comunicanti e delle sinapsi elettriche
Francesco Clementi
- 19.14** Proteine e ligandi foto-attivabili:
l'optogenetica e la fotofarmacologia
Maria Virginia Soldovieri, Maurizio Tagliatela

CAPITOLO 20

Trasportatori di membrana	251
Lucio Annunziato, Antonella Scorziello, Pasquale Molinaro, Giuseppe Pignataro	
I diversi tipi di trasporto	251

Trasportatori ATP-dipendenti	251
Trasportatori ATP-indipendenti	252
I sistemi di estrusione dei farmaci	252
Pompe ioniche bersaglio dell'azione di farmaci ...	253
Na^+/K^+ ATPasi	253
H^+/K^+ ATPasi	255
Trasportatori ionici bersaglio dell'azione di farmaci diuretici	256
Scambiatore Na^+/H^+	256
Cotrasportatore $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$	258
Bibliografia essenziale	259

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 20

- 20.1** I sistemi di estrusione dei farmaci
Lucio Annunziato, Antonella Scorziello, Pasquale Molinaro,
Giuseppe Pignataro
- 20.2** I glicosidi cardioattivi
Lucio Annunziato, Antonella Scorziello, Pasquale Molinaro,
Giuseppe Pignataro
- 20.3** Farmaci diuretici
Lucio Annunziato, Antonella Scorziello, Pasquale Molinaro,
Giuseppe Pignataro
- 20.4** Pompe e trasportatori per il controllo
della concentrazione plasmatica dello ione calcio
Lucio Annunziato, Antonella Scorziello, Pasquale Molinaro,
Giuseppe Pignataro

CAPITOLO 21

Neurotrasportatori	261
Gaetano Di Chiara	
Proprietà e funzioni dei neurotrasmettitori	261
Trasportatori della membrana plasmatica	264
Trasportatori Na^+/K^+ -dipendenti	264
Trasportatori Na^+/Cl^- -dipendenti	264
Trasportatori vescicolari	272
Trasportatori delle monoamine	273
Trasportatori vescicolari dell'acetilcolina	274
Trasportatori degli aminoacidi eccitatori, del GABA e della glicina	274
Bibliografia essenziale	276

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 21

- 21.1** Gli inibitori dei neurotrasportatori delle amine:
amfetamine, cocaina e antidepressivi
Gaetano Di Chiara

SEZIONE 4

Controllo farmacologico del metabolismo cellulare

Coordinamento: Maurizio Tagliatela, Guido Fumagalli

CAPITOLO 22

Controllo farmacologico dello stress ossidativo e dei mitocondri	279
Orazio Cantoni, Clara De Palma, Pietro Ghezzi	
Le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e lo stress ossidativo (SO)	279

Mitocondri e formazione delle ROS.....	280
Il ruolo patologico delle ROS nella disfunzione e nella morte cellulare.....	281
ROS, omeostasi mitocondriale del Ca^{2+} e transizione della permeabilità della membrana mitocondriale.....	281
L'effetto dei farmaci antiossidanti nel contesto della teoria che lega lo SO alla patologia.....	283
Effetti di alcuni farmaci a livello mitocondriale...	283
Bibliografia essenziale.....	285



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 22

22.1 Il ruolo fisiologico delle ROS nella trasduzione del segnale intracellulare Orazio Cantoni	
22.2 Architettura dei mitocondri Orazio Cantoni	
22.3 Ruolo dei mitocondri nel danno ischemico nel miocardio Orazio Cantoni	

CAPITOLO 23

Controllo farmacologico delle dislipidemie.....	287
--	-----

Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Zixiong Tang, Nicola Ferri

Terapie ipocolesterolemizzanti.....	287
Inibitori della biosintesi endogena del colesterolo.....	288
Inibitori dell'assorbimento del colesterolo.....	292
Terapia ipocolesterolemizzante di combinazione...	292
PCSK9 e suoi inibitori.....	293
Lp(a) e proteine di trasferimento dei lipidi.....	294
Farmaci ipotrigliceridemizzanti.....	294
Fibrati.....	294
Bibliografia essenziale.....	296



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 23

23.1 Il controllo della sintesi del colesterolo Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Zixiong Tang, Nicola Ferri	
23.2 Ruolo di PCSK9 sul metabolismo lipidico e interventi farmacologici Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Zixiong Tang, Nicola Ferri	
23.3 Lp(a): un fattore proaterosclerotico riconsiderato grazie alle terapie innovative Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Zixiong Tang, Nicola Ferri	
23.4 Le lipoproteine e le proteine di trasferimento dei lipidi Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Zixiong Tang, Nicola Ferri	
23.5 Acidi grassi polinsaturi ω -3 Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Zixiong Tang, Nicola Ferri	
23.6 APOC-III e suoi inibitori Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Zixiong Tang, Nicola Ferri	
23.7 I recettori PPAR e la loro modulazione farmacologica Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Zixiong Tang, Nicola Ferri	
23.8 Aggiornamenti delle Linee Guida 2019 ESC/EAS per il trattamento delle dislipidemie Lorenzo Arnaboldi	

CAPITOLO 24

Controllo farmacologico del metabolismo glucidico.....	297
---	-----

Giacomo Zoppini, Paolo Moghetti

Il controllo della glicemia.....	297
Il trasporto del glucosio.....	298
Il sistema dell'insulina.....	299
Il recettore per l'insulina e il suo sistema di trasduzione.....	300
Farmacologia del controllo glicemico.....	301
Modulazione farmacologica della funzionalità delle β -cellule.....	301
Sistema delle incretine.....	301
Modulazione del signalling insulinico.....	302
Modulazione dell'assorbimento intestinale del glucosio.....	303
Inibizione del riassorbimento renale del glucosio ..	303
Bibliografia essenziale.....	305

SEZIONE 5

Farmacologia della comunicazione intercellulare

Coordinamento: **Maurizio Taglialatela, Francesco Clementi**

CAPITOLO 25

Controllo farmacologico del neurone e della funzione sinaptica.....	309
--	-----

Michela Matteoli, Davide Pozzi, Riccardo Fesce

Caratteristiche generali delle sinapsi.....	309
La secrezione del neurotrasmettitore come bersaglio farmacologico.....	311
Neurotrasmettitori classici e vescicole sinaptiche.....	311
Neuropeptidi e granuli di secrezione.....	312
Farmacologia della neurosecrezione.....	312
Risposte mediate dai neurotrasmettitori.....	314
Neuroni e glia.....	314
Le sinapsi tri- e quadripartite: il ruolo della glia ...	315
L'infiammazione e la sinapsi: le immunosinaptotomie.....	316
La microglia e l'omeostasi delle sinapsi.....	316
Formazione, mantenimento, plasticità e degenerazione delle sinapsi.	
Patologie e approcci terapeutici.....	317
Approcci farmacologici alla degenerazione e all'eliminazione sinaptica mediata dalla glia	318
Bibliografia essenziale.....	319



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 25

25.1 Organizzazione dinamica dei pool di vescicole sinaptiche Michela Matteoli, Riccardo Fesce, Elisabetta Menna, Claudia Verderio	
25.2 Ruolo dei lipidi nella regolazione del ciclo di eso-endocitosi delle vescicole sinaptiche, fosfolipidi e sfingolipidi Michela Matteoli, Riccardo Fesce, Elisabetta Menna, Claudia Verderio	

- 25.3** Ricircolo delle vescicole sinaptiche
Michela Matteoli, Riccardo Fesce, Elisabetta Menna, Claudia Verderio
- 25.4** Secrezione dei neuropeptidi
Michela Matteoli, Riccardo Fesce, Elisabetta Menna, Claudia Verderio
- 25.5** Sinapsi eccitatorie e inibitorie e sinaptopatie
Michela Matteoli, Davide Pozzi, Riccardo Fesce, Elisabetta Menna, Claudia Verderio
- 25.6** Ruolo degli astrociti nella trasmissione sinaptica
Michela Matteoli, Riccardo Fesce, Elisabetta Menna, Claudia Verderio
- 25.7** Approcci farmacologici alla degenerazione ed eliminazione sinaptica mediata dalla glia
Michela Matteoli, Davide Pozzi, Riccardo Fesce

CAPITOLO 26

Trasmissione catecolaminergica 321

Sara Anna Bonini, Maurizio Memo

- Distribuzione e funzioni dei sistemi catecolaminergici nel sistema nervoso autonomo 321
- Neurotrasmettitori del sistema nervoso autonomo... 321
- Organizzazione anatomica e funzionale del sistema simpatico..... 322
- Organizzazione anatomica dei sistemi catecolaminergici nel SNC 323
- Sistemi noradrenergici 323
- Sistemi dopaminergici 325
- Sintesi delle catecolamine 326
- Immagazzinamento vescicolare e rilascio di catecolamine..... 327
- Simpaticomimetici indiretti..... 327
- Spegnimento del segnale catecolaminergico 327
- Catabolismo delle catecolamine 327
- Ricaptazione delle catecolamine secrete..... 328
- Recettori per le catecolaminei 329
- Recettori adrenergici 329
- Recettori dopaminergici 330
- Principi di intervento farmacologico sui recettori catecolaminergici 332
- Farmaci attivi sui recettori α -adrenergici..... 332
- Farmaci attivi sui recettori β -adrenergici..... 332
- Farmaci attivi sui recettori dopaminergici..... 333
- Bibliografia essenziale..... 338

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 26

- 26.1** Morbo di Parkinson
Sara Anna Bonini, Maurizio Memo
- 26.2** Sistema cerebrale della ricompensa
Sara Anna Bonini, Maurizio Memo

CAPITOLO 27

Trasmissione colinergica 339

Cecilia Gotti, Francesco Clementi

- Distribuzione e funzioni dei sistemi colinergici centrali e periferici 339
- Sistema colinergico nel sistema nervoso centrale..... 339
- Sistema colinergico nel sistema nervoso periferico 340
- Sistema colinergico non neuronale..... 340

- Sintesi e metabolismo dell'acetilcolina..... 341
- Accumulo intracellulare, rilascio e inattivazione dell'acetilcolina 341
- Recettori colinergici..... 342
- Recettori muscarinici 342
- Recettori nicotinici 343
- Farmaci attivi sulla trasmissione colinergica 343
- Bibliografia essenziale..... 347

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 27

- 27.1** La via colinergica anti-infiammatoria
Cecilia Gotti, Francesco Clementi
- 27.2** Colinesterasi e inibitori
Giancarlo Pepeu[†], Maria Grazia Giovannini, Cecilia Gotti
- 27.3** I bloccanti neuromuscolari
Giancarlo Pepeu[†], Maria Grazia Giovannini
- 27.4** Metodi di studio del ruolo del sistema colinergico cerebrale nei processi cognitivi
Giancarlo Pepeu[†], Maria Grazia Giovannini, Cecilia Gotti

CAPITOLO 28

Trasmissione serotoninergica 349

Jessica Mingardi, Giorgio Racagni, Laura Musazzi

- Funzioni e distribuzione del sistema serotoninergico..... 349
- Classificazione dei recettori serotoninergici 353
- Farmaci attivi sui recettori serotoninergici 353
- Bibliografia essenziale..... 363

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 28

- 28.1** Farmacologia clinica del sistema serotoninergico
Jessica Mingardi, Giorgio Racagni, Laura Musazzi

CAPITOLO 29

Trasmissione istaminergica 365

Laura Lucarini, Silvia Sgambellone, Emanuela Masini

- Distribuzione e funzioni del sistema istaminergico..... 365
- Istamina nell'infiammazione e nel controllo della risposta immunitaria..... 365
- Istamina e secrezione gastrica..... 366
- Istamina nel sistema nervoso..... 367
- Recettori istaminergici e loro modulazione farmacologica 368
- Farmaci attivi sui recettori istaminergici 368
- Principali interventi farmacologici sul sistema istaminergico..... 369
- Bibliografia essenziale..... 372

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 29

- 29.1** Sintesi e metabolismo dell'istamina
Emanuela Masini, Silvia Sgambellone, Laura Lucarini
- 29.2** I recettori istaminergici e le loro vie di trasduzione del segnale
Emanuela Masini, Silvia Sgambellone, Laura Lucarini
- 29.3** L'istamina come neurotrasmettitore nel SNC
Emanuela Masini, Silvia Sgambellone, Laura Lucarini

CAPITOLO 30**Neurotrasmissione mediata dall'acido γ -aminobutirrico (GABA) 373****Enrico Sanna, Giuseppe Talani, Giovanni Biggio**

GABA: sintesi, distribuzione e metabolismo	373
Recettori del GABA	374
I recettori GABA _A	374
I recettori GABA _B	382
Bibliografia essenziale	385

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 30**

- 30.1** Organizzazione molecolare dei recettori GABA_A
Giovanni Biggio, Enrico Sanna
- 30.2** Caratteristiche chimiche, farmacocinetiche ed effetti cronici delle benzodiazepine
Giovanni Biggio, Enrico Sanna
- 30.3** Modulazione dei recettori GABA_A da parte di neurosteroidi, anestetici generali e alcol etilico
Giovanni Biggio, Enrico Sanna

CAPITOLO 31**Neurotrasmissione mediata da aminoacidi eccitatori 387****Domenico E. Pellegrini-Giampietro, Flavio Moroni**

Sintesi e metabolismo del glutammato	388
Accumulo vescicolare del glutammato, trasporto e spegnimento del segnale	388
Recettori per il glutammato	389
Recettori ionotropi	389
Recettori metabotropi	391
Ruolo del sistema glutamatergico in fisiologia e patologia: effetto di farmaci e tossici	392
Glutammato ed eccitotossicità	392
Glutammato e depressione	393
Farmaci e neurotrasmissione eccitatoria	394
Bibliografia essenziale	396

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 31**

- 31.1** Recettori per il glutammato e plasticità sinaptica: il potenziamento e l'inibizione sinaptica di lunga durata (LTP e LTD)
Domenico E. Pellegrini-Giampietro, Flavio Moroni
- 31.2** Caratteristiche molecolari dei recettori per il glutammato
Domenico E. Pellegrini-Giampietro, Flavio Moroni

CAPITOLO 32**Trasmissione purinergica 397****Stefania Ceruti, Marta Fumagalli, Davide Lecca, Maria Pia Abbracchio**

Fonti, metabolismo e rilascio delle purine	397
Recettori per le purine	399
Recettori P1 per adenosina	399
Recettori P2 per ATP	399
Ruoli biologici delle purine	403
Farmaci attivi sui recettori purinergici	403
Bibliografia essenziale	405

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 32**

- 32.1** Purine, ischemia e neurodegenerazione
Stefania Ceruti, Marta Fumagalli, Davide Lecca, Maria Pia Abbracchio
- 32.2** Lo sviluppo di farmaci attivi sul sistema purinergico
Stefania Ceruti, Marta Fumagalli, Davide Lecca, Maria Pia Abbracchio

CAPITOLO 33**Sistema oppioide 407****Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti**

Peptidi oppioidi endogeni	407
Recettori oppioidi	408
Trasduzione del segnale	409
Distribuzione dei recettori oppioidi	410
Effetti degli oppioidi	410
Modulazione della trasmissione nocicettiva	410
Depressione respiratoria	411
Effetti cardiovascolari	411
Effetti sulla motilità viscerale	412
Effetti sull'assunzione di cibo e sulla temperatura corporea	412
Effetti sul sistema immunitario	412
Meccanismi molecolari di adattamento cellulare all'esposizione cronica a oppiacei	412
Superattivazione dell'adenilato ciclasi	413
Meccanismi molecolari dell'astinenza da oppiacei	413
Regolazione trascrizionale ed epigenetica da parte degli oppiacei	414
Farmaci e sistema oppioide	414
Bibliografia essenziale	416

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 33**

- 33.1** Farmaci oppiacei
Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti
- 33.2** La nocicettina
Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti
- 33.3** La tossicodipendenza da oppiacei
Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti
- 33.4** Distribuzione dei neuropeptidi e dei recettori oppioidi classici
Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti
- 33.5** Basi neurobiologiche del dolore acuto e cronico
Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti, Maurizio Popoli, Laura Musazzi, Giorgio Racagni
- 33.6** Meccanismi molecolari della dipendenza psichica da oppiacei
Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti

CAPITOLO 34**Sistema endocannabinoide 417****Fabio Arturo Iannotti, Vincenzo Di Marzo**

Fitocannabinoidi	417
Rischi legati al consumo di cannabis	420
I recettori endogeni	420
Endocannabinoidi	422

Molecole cannabimimetiche sintetiche	424
Cannabinoidi per uso medico	424
Bibliografia essenziale	425

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 34

- 34.1** Fitocannabinoidi: dai primi esperimenti farmacologici alla scoperta dei recettori endogeni
Fabio Arturo Iannotti, Vincenzo Di Marzo

CAPITOLO 35

Farmacologia dell'ossido nitrico

Emilio Clementi, Cristiana Perrotta, Clara De Palma, Giuseppe Nisticò

Chimica dell'ossido nitrico	427
Biosintesi dell'ossido nitrico	427
Biochimica e meccanismi d'azione dell'ossido nitrico	430
Meccanismi con i quali NO esplica la sua azione cellulare	430
Effetti sistemici e d'organo dell'ossido nitrico	432
Effetti a livello dell'apparato cardiovascolare	432
NO e sistema respiratorio	433
NO e sistema nervoso centrale e periferico	433
NO e apparato muscolare	435
NO e sistema immunitario	435
Farmacologia dell'ossido nitrico	435
Nitrovasodilatatori tradizionali	435
Stimolatori dell'azione di cGMP	436
Bibliografia essenziale	436

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 35

- 35.1** Il ruolo biologico dell'ossido nitrico: sua scoperta e sua validazione attraverso l'identificazione dei bersagli e dell'enzima responsabile della sua sintesi
Emilio Clementi, Cristiana Perrotta, Clara De Palma, Giuseppe Nisticò
- 35.2** Ossido nitrico e controllo della morte cellulare e autofagia
Emilio Clementi, Cristiana Perrotta, Clara De Palma, Giuseppe Nisticò
- 35.3** Ruolo dell'ossido nitrico nell'infiammazione e nella patologia tumorale
Emilio Clementi, Cristiana Perrotta, Clara De Palma, Giuseppe Nisticò

SEZIONE 6

Farmacologia per il controllo dei meccanismi di difesa

Coordinamento: **Guido Fumagalli, Maurizio Tagliatela**

CAPITOLO 36

Modulazione farmacologica del sistema immune

Graziella Migliorati, Carlo Riccardi

Farmaci immunosoppressori	439
---------------------------------	-----

Immunosoppressori più specifici	440
Inibitori della calcineurina	441
Corticosteroidi	444
Anticorpi come immunosoppressori selettivi	445
Altri farmaci biologici con attività immunomodulante che interagiscono con citochine e recettori e con attivatori linfocitari	446
Nuovi bersagli molecolari nella terapia immunosoppressiva	447
Inibitori delle fosfodiesterasi e delle proteinchinasi	447
Farmaci immunostimolanti	448
Prodotti di derivazione microbica, estratti timici e composti chimicamente definiti	448
Le citochine	449
Bibliografia essenziale	451

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 36

- 36.1** La risposta immunitaria
Graziella Migliorati, Carlo Riccardi
- 36.2** Effetti dei glucocorticoidi
Graziella Migliorati, Carlo Riccardi

CAPITOLO 37

Recettori per le citochine

Massimo Locati

Classi recettoriali	453
Recettori per fattori ematopoietici	454
Recettori ad attività tirosinchinasica	454
Recettori della famiglia di IL-1R	455
Recettori della famiglia di TNF R	456
Recettori per chemochine	457
Farmacologia delle citochine e dei loro recettori	458
Inibitori recettoriali	458
Inibitori della trasduzione del segnale	458
Modulatori della produzione di citochine	459
Anticorpi monoclonali per il controllo terapeutico delle citochine	459
Bibliografia essenziale	460

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 37

- 37.1** Organizzazione e funzione dei vari sistemi di citochine
Massimo Locati
- 37.2** I recettori per i fattori ematopoietici
Massimo Locati

CAPITOLO 38

Cascata dell'acido arachidonico

Paola Patrignani, Stefania Tacconelli, Carlo Patrono

Liberazione dell'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana	462
Metabolismo enzimatico dell'acido arachidonico	463
La via della PGH sintasi	463

Metabolismo degli endoperossidi ciclici	466
La via delle lipossigenasi	466
Recettori degli eicosanoidi	469
Recettori dei prostanoidi	469
Recettori dei leucotrieni	469
Bibliografia essenziale	472



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 38

- 38.1** Metabolismo non enzimatico e metabolismo transcellulare dell'acido arachidonico
Paola Patrignani, Stefania Tacconelli, Carlo Patrono
- 38.2** Meccanismo d'azione dell'aspirina come farmaco antitrombotico e antitumorale
Paola Patrignani, Stefania Tacconelli, Carlo Patrono
- 38.3** I recettori per i derivati dell'acido arachidonico
Paola Patrignani, Stefania Tacconelli, Carlo Patrono

CAPITOLO 39

Strategie farmacologiche nell'infiammazione

473

Angelo A. Manfredi

Infiammazione: concetti generali	473
Segnali di inizio del processo infiammatorio e loro riconoscimento	473
Strategie basate sull'interferenza con le fasi iniziali della risposta infiammatorie	474
Circuiti umorali coinvolti nella risoluzione della risposta infiammatoria	475
Approcci vecchi e nuovi alla modulazione farmacologica dell'infiammazione	476
Bibliografia essenziale	477



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 39

- 39.1** Meccanismi con cui la risposta infiammatoria acuta si organizza nei tessuti
Angelo A. Manfredi

CAPITOLO 40

Ciclo cellulare e morte cellulare

479

Tullio Florio

Il ciclo cellulare	479
L'ingresso nel ciclo cellulare	479
La progressione del ciclo cellulare	480
Gli inibitori delle Cdk e i "punti di controllo" del ciclo cellulare	481
La morte cellulare	482
La morte cellulare programmata o apoptosi	482
Apoptosi e ciclo cellulare	486
La necrosi	487
Nuove forme di morte cellulare	487
Bibliografia essenziale	488



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 40

- 40.1** Regolazione dell'attività delle MAP chinasi e loro ruolo fisiologico
Tullio Florio

- 40.2** Caspasi, permeabilità della membrana mitocondriale e recettori di morte nei processi di apoptosi e necrosi
Tullio Florio, Fabio Di Lisa, Edon Melloni, Marco Sandri
- 40.3** Nuove forme di morte cellulare
Tullio Florio

CAPITOLO 41

Meccanismi d'azione dei farmaci antitumorali

489

Giovanni Luca Beretta, Paola Perego

Farmaci antitumorali convenzionali	490
Agenti alchilanti	490
Composti del platino	490
Antimetaboliti	490
Farmaci che agiscono sui microtubuli	492
Le DNA topoisomerasi come bersagli di farmaci antitumorali	492
Farmaci antitumorali bersaglio-specifici	493
Inibitori di fattori di sopravvivenza	493
Inibitori di chinasi ciclino-dipendenti	495
Inibitori di HSP90	495
Inibitori di PARP	495
Inibitori del proteasoma	496
Agenti demetilanti	496
Inibitori di istone deacetilasi	496
Anticorpi monoclonali in uso clinico	497
Meccanismo d'azione	497
La farmacoresistenza agli agenti antitumorali	498
Bibliografia essenziale	500



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 41

- 41.1** Anticorpi monoclonali in oncologia
Giovanni Luca Beretta, Paola Perego
- 41.2** Meccanismi di farmacoresistenza nella chemioterapia dei tumori
Giovanni Luca Beretta, Paola Perego

CAPITOLO 42

Meccanismi d'azione dei farmaci antifettivi

501

Francesco Scaglione, Anna Benini

Farmaci antibatterici	501
Meccanismi d'azione dei farmaci antibatterici	502
Inibitori delle funzioni della membrana citoplasmatica	508
Meccanismi di resistenza ai farmaci antibatterici	509
Farmaci antifungini	509
Meccanismi di resistenza ai farmaci antifungini	512
Farmaci antivirali	512
Meccanismi d'azione dei farmaci antivirali	513
Farmaci attivi contro il virus dell'influenza	515
Farmaci attivi contro i virus dell'epatite	515
Farmaci attivi contro l'HIV	517
Farmaci attivi contro SARS-CoV-2	518
Bibliografia essenziale	519


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 42

- 42.1** Per impostare una terapia antibiotica
Anna Benini
- 42.2** Meccanismi di resistenza ai farmaci
antibatterici e antimicotici
Francesco Scaglione, Anna Benini
- 42.3** Antibiotico-resistenza: una minaccia globale
Anna Benini

SEZIONE 7
Tossicologia farmacologica

 Coordinamento: **Guido Fumagalli**
CAPITOLO 43
Meccanismi di tossicità 523

Emanuela Corsini, Barbara Viviani

Vie e modalità d'azione tossicologica.....	523
Tossicità aspecifica.....	524
Stress ossidativo.....	524
Mitocondri.....	526
Alterazione dell'omeostasi intracellulare del calcio.....	526
Formazione di nuovi determinanti antigenici.....	526
Formazione di addotti al DNA.....	527
Tossicità specifica.....	527
Tossine naturali.....	527
Interferenza con la trasduzione del segnale.....	527
Morte cellulare.....	529
Caratterizzazione del rischio.....	529
Bibliografia essenziale.....	530


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 43

- 43.1** *Safety pharmacology* e tossicologia
Emanuela Corsini, Barbara Viviani
- 43.2** Definizione dei parametri di tossicologia
Emanuela Corsini, Barbara Viviani

CAPITOLO 44
Interazioni tra farmaci 531

Roberto Leone, Emanuel Raschi

Interazioni farmacocinetiche.....	532
Interazioni a livello dell'assorbimento.....	532
Interazioni a livello della distribuzione.....	533
Interazioni a livello della biotrasformazione.....	533
Interazioni a livello dell'eliminazione.....	535
Interazioni farmacodinamiche.....	536

Interazioni farmaceutiche.....	536
Bibliografia essenziale.....	539


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 44

- 44.1** Fonti di informazione sul rischio di interazioni
farmacologiche
Roberto Leone, Emanuel Raschi
- 44.2** Fattori di rischio per l'insorgenza
delle interazioni
Roberto Leone, Emanuel Raschi
- 44.3** Valutazione delle interazioni nella fase
di sviluppo di un farmaco
Roberto Leone, Emanuel Raschi
- 44.4** Le interazioni che coinvolgono
la P-glicoproteina
Roberto Leone, Emanuel Raschi
- 44.5** Le interazioni dei farmaci con prodotti
erboristici, integratori e alimenti
Roberto Leone, Emanuel Raschi

CAPITOLO 45
**Farmacogenetica e personalizzazione
della terapia**..... 541

Diego Fornasari, Roberta Benfante

Le basi genetiche della risposta individuale ai farmaci.....	542
Farmacogenetica somatica e farmacogenetica germinale.....	542
Polimorfismi genetici e metabolismo dei farmaci.....	543
Polimorfismi genetici nei geni codificanti per gli enzimi di fase I.....	543
Polimorfismi genetici nei geni codificanti per gli enzimi di fase II.....	547
Polimorfismi genetici nei geni codificanti trasportatori coinvolti nell'assorbimento, nella distribuzione e nell'eliminazione dei farmaci.....	548
Polimorfismi genetici nei geni codificanti per i bersagli terapeutici primari dell'azione dei farmaci.....	548
Il futuro della farmacogenetica.....	549
Bibliografia essenziale.....	550


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 45

- 45.1** Polimorfismi genetici
Diego Fornasari

1

SEZIONE

Introduzione alla farmacologia

Coordinamento: *Maurizio Tagliatela*

► CAPITOLO 1

Principi di farmacologia

**Francesco Clementi, Guido Fumagalli,
Maurizio Tagliatela**

► CAPITOLO 2

Sviluppo preclinico dei farmaci

Vincenzo Barrese, Maurizio Tagliatela

► CAPITOLO 3

Metodologia della sperimentazione
clinica dei farmaci

Bianca Rocca, Carlo Patrono

► CAPITOLO 4

Nuove frontiere della farmacologia: cellule,
anticorpi, recettori "esca", RNA e ATP

Elena Cattaneo, Chiara Zuccato

1

Principi di farmacologia

Francesco Clementi, Guido Fumagalli, Maurizio Taglialatela



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 1

- 1.1 Terapie alternative o non convenzionali
- 1.2 Nomenclatura e classificazione dei farmaci
- 1.3 Breve storia della Farmacologia
- 1.4 Il placebo
- 1.5 Struttura e modificazioni conformazionali dei recettori accoppiati alle proteine G

Obiettivi formativi

- Capire gli ambiti sperimentali e clinici nei quali interviene la farmacologia e il suo apporto ai recenti cambiamenti culturali e sociali
- Distinguere i vari tipi di sostanze e di interventi responsabili di un'azione farmacologica
- Acquisire familiarità con il lessico farmacologico
- Orientarsi nelle interazioni tra farmaci e organismo

La farmacologia studia i farmaci e le interazioni che hanno luogo tra questi e i sistemi viventi. Per farmaco si intende ogni sostanza capace di provocare in un organismo modifiche funzionali mediante un'azione chimica o fisica. Queste modifiche indotte dai farmaci possono essere sfruttate per produrre risultati utili in terapia o possono, invece, determinare effetti negativi o tossici. Da queste sintetiche definizioni si può subito comprendere quanto sia vasto il campo di studio della farmacologia e come il farmacologo debba possedere conoscenze sia sui principi attivi (la loro struttura e le loro caratteristiche chimico-fisiche, le metodiche di sintesi e di produzione e, nel caso di prodotti di estrazione, la loro provenienza), sia sull'organismo con il quale interagiscono e sulle patologie che lo affliggono. Come diceva Leonardo da Vinci: "Il medico adopererà bene le medicine quando lui conoscerà che cosa è omo, che cosa è vita e complessione, che cosa è sanità". In questo senso, la farmacologia è vicinissima alla fisiologia, in quanto si occupa dei mezzi chimici che modificano le funzioni fisiologiche, è legata alla patologia generale in quanto capace di interpretare le cause che stanno alla base delle variazioni patologiche, è molto affine alla chimica biologica e alla

biologia cellulare e molecolare in quanto utilizza le metodiche di queste discipline e mette a disposizione strumenti (farmaci e molecole) capaci di influire sui diversi processi biologici che caratterizzano la vita della cellula. Essa è infine ponte tra la ricerca di base e la clinica, in quanto fornisce i più importanti strumenti terapeutici e, spesso, attraverso di essi, anche una chiave diagnostica e interpretativa delle patologie più complesse.

L'uso dei farmaci ha sostanzialmente cambiato la vita dell'uomo. I progressi nel settore della salute che sono avvenuti in questi ultimi due secoli nei Paesi sviluppati sono sicuramente legati all'aumentato benessere economico, che ha portato al miglioramento delle condizioni igieniche, a una più diffusa cultura della prevenzione e della salute, a un'alimentazione più ricca e più armonica, a una vita lavorativa meno pesante, ma, certamente, gli effetti non sarebbero stati così eclatanti sulla qualità e sulla durata della vita senza l'aiuto dei farmaci.

Questi, infatti, hanno contribuito non solo alla scomparsa di molte gravi malattie, ma anche a una ridotta ospedalizzazione, a minori danni permanenti da malattie, al controllo di molte patologie gravi e degenerative. Due esempi recenti sono rappresentati

dall'AIDS e dall'epatite C: grazie alla messa a punto di farmaci antivirali, l'una si è trasformata, nel giro di pochi anni, da "peste del secolo" a malattia cronica compatibile con una vita quasi normale per lunghi anni e l'altra, che miete milioni di vittime nel mondo, sta per essere quasi completamente debellata. In tempi più vicini, insieme ai vaccini, alcuni trattamenti farmacologici (inclusi quelli con specifici antivirali) hanno consentito di salvare un elevatissimo numero di vite umane nella recente pandemia di COVID-19. Il successo dei farmaci è stato così imponente da far illudere molti che ci possa essere una "pillola" per ogni male. Nascono così anomalie, come l'eccessiva medicalizzazione, la scarsa accettazione del fatto che possano ancora esistere malattie non curabili e un'aspettativa eccessiva sui "miracolosi progressi della medicina" che, quando si scontra con la realtà dell'insuccesso, può portare nel pubblico a un senso di sfiducia generalizzato, a un irrazionale rifiuto della terapia medica sperimentata e ad una fuga verso l'ignoto delle cosiddette "medicine alternative".

La farmacologia ha sviluppato regole severe di sperimentazione preclinica e clinica dei farmaci (vedi Capitoli 2 e 3), che permettono di definire norme per la messa a punto, la scelta e l'uso razionale dei farmaci stessi e di conoscerne al meglio efficacia terapeutica e tossicità. Queste regole, la cui applicazione ha un elevato costo economico, sono frequentemente ignorate in altre forme di medicina cosiddetta "alternativa", spesso con motivazioni più filosofiche che non scientifiche. Le pesanti conseguenze di questa negligenza è che tali approcci "alternativi", oltre a non poter garantire un successo clinico, non forniscono nemmeno chiare informazioni sui rischi di tossicità che comportano. Inoltre, le aziende produttrici di tali preparati non devono sostenere tutte le spese connesse con la ricerca preclinica e clinica, spese che gravano invece sulle aziende farmaceutiche, ottenendo così un grosso vantaggio economico, se rapportato ai ridotti costi di ricerca e sviluppo. In realtà, l'alternativa principale che queste forme di medicina "non ufficiale" offrono alla platea dei pazienti sembrano essere il clamore e il successo propagandistico che raggiungono sui media e qualche risultato aneddotico, spesso riportato in assenza di qualunque forma seria di controllo e verifica (vedi



sito: Approfondimento 1.1. *Terapie alternative o non convenzionali*).

La farmacologia ha contribuito a modificare molti costumi sia a livello di individuo sia a livello di società: si pensi per esempio al controllo della fertilità e delle emozioni, al potenziamento (più o meno lecito) di alcune prestazioni sia fisiche sia mentali, alla diffusione delle patologie da farmaci, il cui esempio più eclatante e negativo sono le tossicodipendenze. Le ricadute di tipo economico, e soprattutto etico, che tutto questo comporta, fanno della farmacologia una disciplina scientifica in cui agli aspetti tecnici se ne associano di altrettanto importanti in ambito etico. A

chi si addentra nello studio della farmacologia si apre perciò un ventaglio di conoscenze multidisciplinari, che possono rendere più vario e interessante il suo cammino culturale.

Lessico essenziale

Per molti lettori, questo libro rappresenta il primo contatto con la farmacologia. Abbiamo perciò ritenuto opportuno cominciare presentando in modo conciso la terminologia propria di questa disciplina e che più frequentemente si incontra in questo testo. La brevità con cui le singole voci sono trattate costringe a semplificazioni e schematismi: per un approfondimento sui singoli temi si rimanda quindi il lettore interessato ai vari capitoli.

Sostanze attive

Farmaco

Nell'accezione più ampia, il termine farmaco identifica qualunque sostanza in grado di esercitare un effetto sui sistemi viventi. In tal senso, i farmaci trovano impiego sia in quanto strumenti terapeutici capaci di intervenire su processi patologici, sia come strumenti sperimentali per la comprensione di fenomeni biologici.

Per il medico impegnato nella cura e nella prevenzione delle malattie, il termine farmaco equivale a quello di "medicina" e sta a indicare una sostanza clinicamente utile.

Dal punto di vista storico, il termine utilizzato per indicare il farmaco ha subito numerose modificazioni sia concettuali sia lessicali. Passiamo dal termine "semplici" utilizzato nel Medio Evo per indicare le erbe medicinali (coltivate nell'"horto dei semplici") nonché alcune sostanze minerali e di origine animale alle quali si attribuivano capacità terapeutiche, al termine "droghe" utilizzato nel Settecento, fino al termine "sostanza chimica" con cui dal Novecento in poi si indicano i prodotti di estrazione e/o di sintesi. Oggi, con il termine farmaco si intendono anche i prodotti biologici (per es. anticorpi, vedi Capitolo 4) e le cellule stesse, utilizzate come tali o modificate mediante tecniche di ingegneria genetica per produrre farmaci/ormoni in loco, oppure per rigenerare o riparare tessuti danneggiati (medicina rigenerativa, vedi Capitolo 4).

Specialità o preparazione/formulazione farmaceutica

Il termine "specialità" indica il nome commerciale con cui un principio attivo è posto in vendita. Tale principio attivo viene confezionato nel modo più adatto alle esigenze di somministrazione e di utilizzo. Per esempio, uno stesso farmaco può venire preparato/formulato dalla medesima azienda e messo in vendita sotto forma di compresse, fiale, sciroppo,

pomata ecc. Nella preparazione, il principio attivo è associato con altri componenti (generalmente) inerti chiamati eccipienti. Eventuali differenze nella preparazione farmaceutica non modificano le proprietà farmacologiche del principio attivo, ma possono modificarne la farmacocinetica. Di conseguenza, preparati con la stessa quantità di un medesimo principio attivo possono avere effetti clinici diversi per intensità e sviluppo temporale.

La preparazione può essere eseguita in modo industriale, in base alla Farmacopea Ufficiale o secondo le norme approvate dalle autorità competenti. In questo caso essa è denominata “preparazione officinale” o specialità farmaceutica. Quando invece la preparazione viene eseguita dal farmacista (in base alla presentazione di una ricetta medica), essa è denominata “preparazione magistrale”.

Farmaci equivalenti o generici e biosimilari

Quando il brevetto per la produzione o per un'applicazione clinica di un farmaco decade (in genere dopo 15-20 anni), il farmaco può essere prodotto e venduto liberamente da chiunque, previa autorizzazione da parte delle autorità competenti. Per i farmaci con una composizione chimica nota (farmaci generici o equivalenti), il requisito fondamentale richiesto, oltre alle caratteristiche farmaceutiche di purezza e stabilità, è che il profilo farmacocinetico della nuova formulazione sia sovrapponibile ($\pm 20\%$) a quello del prodotto di riferimento (studi di bioequivalenza). Bisogna considerare che la variabilità del $\pm 20\%$ rispetto al farmaco di riferimento è del tutto ammissibile per la quasi totalità dei farmaci, ma non per quelli nei quali l'indice terapeutico è molto basso o nei casi in cui si debba utilizzare un dosaggio molto preciso del farmaco. Per i farmaci biologici (anticorpi, proteine, cellule ecc.) non è praticamente possibile garantire un'equivalenza chimica rispetto al prodotto originale comparativo. Per il farmaco sostituto, chiamato perciò *biosimilare* o *bioequivalente*, sarà necessario dimostrare che esso possenga le stesse proprietà fisico-chimiche, farmacodinamiche e farmacocinetiche, di efficacia clinica e di sicurezza del farmaco originale. La biosimilarità dovrà essere stabilita con appropriati studi preclinici e clinici (studi di biosimilarità). Il primo biosimilare è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) negli USA nel gennaio del 2014. Il vantaggio per chi acquista il farmaco e per il Servizio Sanitario Nazionale è che il prezzo è inferiore, non essendo incluse da parte del produttore una parte delle spese per la ricerca e lo sviluppo, pur nel rispetto della qualità della terapia.

Nome dei farmaci

I farmaci possono essere indicati con: 1. il nome *chimico*, che ne identifica la composizione chimico-molecolare; 2. il nome *generico* o *comune*, che identifica

il farmaco a livello internazionale e in cui l'iniziale del nome è in carattere minuscolo; 3. il nome *commerciale*, che è un marchio registrato, indica la specialità che contiene il farmaco e la cui iniziale è in carattere maiuscolo.

Citiamo due esempi:

- nome *chimico*: 1-iso-propilamino-3-(naftilossi)propan-2-olo HCl, nome *comune*: propranololo, nome *commerciale*: Inderal, Tesnol, Bedranol e molti altri;
- nome *chimico*: acido acetilsalicilico, nome *comune*: aspirina, nome *commerciale*: Aspirina, Ascriptin, Cardirene e molti altri.

Un sistema di codifica molto utilizzato per la classificazione sistematica dei farmaci è quello ATC (Anatomico-Terapeutico-Chimico), che suddivide i farmaci in base a uno schema costituito da 5 livelli gerarchici: gruppo anatomico, gruppo terapeutico, sottogruppo terapeutico, sottogruppo terapeutico/chimico, e il quinto livello, che identifica la specifica sostanza. Nel sistema ATC, per esempio, il diazepam (un farmaco ad attività ansiolitica, miorilassante e anticonvulsivante) è identificato come N05BA01, in quanto appartenente al gruppo anatomico del sistema Nervoso (N), al gruppo terapeutico degli psicolettici (05), al sottogruppo terapeutico degli ansiolitici (B), al sottogruppo terapeutico/chimico delle benzodiazepine (A), ed è il primo in tale categoria (01). Va sottolineato che il codice ATC non identifica in maniera univoca uno specifico prodotto farmaceutico, dal momento che i vari prodotti contenenti uno specifico principio attivo avranno tutti lo stesso codice ATC.

Con la scoperta dei nuovi farmaci di origine biologica, cellule e anticorpi, la denominazione si è fatta più complessa, ma anche più precisa, in modo che dal nome si possa capire la natura e il tipo di farmaco.

Per un approfondimento sulle modalità di attribuzione dei nomi ai farmaci [vedi sito](#): Approfondimento 1.2. *Nomenclatura e classificazione dei farmaci*.



Droga

Nell'uso scientifico il termine indica una miscela di sostanze biologicamente attive presenti in organismi vegetali o animali o le parti di tali organismi che contengono queste sostanze (per es. la droga nota come “digitale” è costituita dalle foglie di *Digitalis purpurea*). Il termine deriva probabilmente dall'olandese “droog”, con cui si indicavano i barili contenenti vegetali e spezie secche importati dalle Indie, dai quali si estraevano i farmaci.

Nel linguaggio comune non farmacologico per droga si intende una sostanza, di origine naturale o ottenuta per sintesi chimica, ad azione psicoattiva assunta per scopi non terapeutici (voluttuari) e che spesso porta a dipendenza.

Erbe medicinali

Le erbe medicinali (o erbe officinali) sono quelle piante che hanno (o si ritiene abbiano) proprietà curative e benefiche. In lingua inglese i preparati da tali erbe vengono definiti “herbal remedies”, in parte equivalente all'espressione italiana “prodotto erboristico”.

Molti principi attivi sono contenuti nelle piante, o in parti di esse, o in animali che, un tempo, rappresentavano la fonte unica di principi attivi utilizzabili a scopo terapeutico. Nel corso dei secoli, la pratica clinica in Europa e nei Paesi asiatici ha selezionato una serie di “semplici” che, coltivati, trattati e conservati in modo opportuno, potevano contenere miscele di principi attivi abbastanza riproducibili dal punto di vista della quantità, della composizione, della cinetica e dell'effetto clinico (*vedi sito*: Approfondimento 1.3. *Breve storia della Farmacologia*).

Esistono molti problemi connessi con l'uso delle “erbe” a scopo terapeutico:

- ▶ la **composizione** delle sostanze contenute non è quasi mai nota e può variare (sia in termini di composizione sia in termini di quantità di principi biologicamente attivi) a seconda del cultivar utilizzato e delle condizioni di coltivazione;
- ▶ il **dosaggio** del principio attivo di interesse è molto difficile da acquisire e quasi mai è possibile dosare gli altri componenti;
- ▶ la **stabilità** dei componenti spesso non è nota né lo sono le loro possibili **modificazioni** durante le fasi di preparazione e conservazione;
- ▶ la **contaminazione** da batteri e muffe può modificare la composizione iniziale della droga e a questa si aggiunge la contaminazione da parte di sostanze tossiche (per es. i metalli pesanti in alcuni preparati della medicina indiana);
- ▶ la possibile **adulterazione** con sostanze chimiche, non dichiarate, per aumentare l'efficacia delle preparazioni;
- ▶ per finire, i prodotti erboristici sono spesso distribuiti da **personale** che non ha una preparazione professionale biomedica adeguata.

Tutti questi fattori, sommati alla possibilità di produrre per via sintetica i principi attivi presenti nella pianta in modo sicuro e dosabile, hanno confinato la terapia con “erbe” a prodotti privi di importanti effetti farmacologici/terapeutici generalmente utilizzati per patologie minori (*vedi sito*: Approfondimento 1.1).

Rimedi omeopatici

L'omeopatia è stata proposta dal medico tedesco C. F. Hahnemann agli inizi dell'Ottocento, basandosi su una interpretazione filosofica della natura e della medicina che potrebbe essere condensata in queste sue frasi “usa quindi nella malattia quella medicina che è in grado di provocare un'altra malattia artificiale

più simile possibile alla precedente cosicché essa sarà guarita: similia similibus curantur”; “la medicina omeopatica è tanto più salutare quanto più la dose è ridotta”. Attraverso diluizioni successive si può arrivare a 10^{-60} moli/L e oltre cosicché, per la legge di Avogadro, nella preparazione “terapeutica” non può essere presente alcuna molecola attiva, una situazione non compatibile con le attuali conoscenze scientifiche sul meccanismo d'azione dei farmaci, che prevedono che l'azione farmacologica nasca da un'interazione fisica tra il farmaco e un suo recettore.

La documentazione clinica sugli effetti dei rimedi omeopatici è molto carente e in ogni caso non è mai stata riportata un'azione superiore a quella del placebo. Citiamo solo una considerazione, espressa in una nota ufficiale del National Health and Medical Research Council australiano del 2015: “*non ci sono patologie per le quali ci sia un'evidenza che l'omeopatia sia efficace. L'omeopatia non deve essere usata per alcuna patologia umana che sia cronica, grave o che possa divenire grave*” (*vedi sito*: Approfondimento 1.1)

Prescrizione dei farmaci

Un farmaco può essere prescritto dal medico e utilizzato dal paziente dopo che il Ministero della Salute ha concesso l'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio), che specifica per quale patologia e per quali tipi di malati il farmaco sia prescrivibile. L'autorizzazione è concessa in base ai dati preclinici e clinici di efficacia e sicurezza che emergono dalla sperimentazione (*vedi Capitoli 2 e 3*). La prescrizione è ammessa solo per le indicazioni contenute nell'AIC, il cui numero è indicato sulla confezione, e riportate nel foglietto illustrativo. Ci possono essere due eccezioni alla regola: l'uso “off label” e l'uso *compassionevole*.

Per uso off label si intende l'impiego di un farmaco, già in commercio, per un'indicazione clinica non compresa nell'AIC. Infatti, l'aumento delle conoscenze sulla patogenesi delle malattie e la scoperta di nuovi bersagli farmacologici hanno stimolato la ricerca farmacologica a individuare nuove applicazioni terapeutiche valide per farmaci già registrati, in modo da ridurre le spese e i tempi della sperimentazione clinica/tossicologica (quello che viene definito “drug repositioning”). Questa tendenza ha indotto l'aumento dell'uso off label nelle more imposte dal riconoscimento legale delle nuove indicazioni terapeutiche dei farmaci.

L'uso *compassionevole* riguarda, invece, l'utilizzo di un farmaco ancora in sperimentazione al di fuori dei protocolli clinici di sperimentazione approvati. È possibile che durante gli studi clinici emergano indicazioni abbastanza consistenti del possibile uso di un farmaco in sperimentazione per patologie o malati non contemplati nel disegno originale degli studi, oppure che possa passare troppo tempo tra l'evidenza clinica della sua efficacia e la registrazione ufficiale da parte delle autorità sanitarie.

I due usi sono previsti, caso per caso, solo in un ambito ospedaliero, devono essere autorizzati dal Comitato Etico dell'ospedale, devono essere coperti da assicurazione e richiedono la disponibilità della ditta farmaceutica a distribuire gratuitamente il medicinale.

Placebo

Con questo termine si intende una sostanza inerte e priva di effetti biologici sull'organismo, ma presentata in una confezione farmaceutica uguale a quella di un farmaco. Il placebo viene utilizzato per "compiacere" un paziente e ottenere una risposta terapeutica non in base a un'azione farmacologica, ma in base a un effetto psicologico. L'effetto del placebo, che può essere molto consistente, si attua attraverso modifiche delle funzioni biologiche simili a quelle prodotte dai farmaci. Il placebo è spesso utilizzato in studi clinici controllati per differenziare all'interno dell'azione terapeutica quanto dovuto all'effetto farmacologico vero e proprio e quanto imputabile a effetti determinati da fenomeni psicologici indotti dal contesto nel quale il farmaco viene somministrato. Il placebo può assumere grande rilevanza anche nella pratica medica e il medico attento, di fronte a patologie lievi che si potrebbero risolvere anche senza applicazioni di farmaci rilevanti, potrebbe decidere di utilizzare composti privi di tossicità e con effetti farmacologici lievi o nulli (per es. vecchi ricostituenti, complessi vitaminici ecc.) per sfruttare l'effetto terapeutico del placebo. A seconda del contesto, l'effetto placebo può produrre anche un esito negativo e in questo caso viene chiamato *nocebo* (*vedi sito*: Approfondimento 1.4).



Discipline che studiano i farmaci

Con il progredire delle conoscenze basilari connesse con la chimica e la fisica delle sostanze, e con le incredibili nuove informazioni che riguardano la composizione fine degli esseri viventi, anche in relazione con all'ambiente nel quale essi vivono, anche la scienza che studia le interazioni tra sostanze ed essere vivente, quale è la farmacologia, è andata incontro a un aumento di approfondimenti culturali e metodologici derivati dagli studi condotti a livello molecolare, cellulare, di organo, di sistema, di individuo, di popolazione, di ambiente. Questo ha comportato la trasformazione della "materia dei semplici" e della "Materia Medica" nella "più dinamica e la più impegnativa tra le scienze mediche" come spesso osservava il prof. Emilio Trabucchi, uno dei fondatori della farmacologia italiana, e come ben esemplifica questo libro. Alla farmacologia si riconoscono oggi varie sotto-specializzazioni di seguito elencate: Farmacologia generale, Farmacologia Cellulare e molecolare, Farmacologia clinica, Farmacognosia, Farmacogenetica, Farmacogenomica, Farmacoecologia, Farmacovigilanza, Chemioterapia, Tossicologia. Ciò ha portato a un notevole approfondimento della materia, ma spesso anche a un'"invasione"

della farmacologia da parte di altre discipline che, pur ampliandone i confini, ne hanno ridotto la specificità.

Interazioni tra un farmaco e i sistemi viventi

Descriviamo in questo paragrafo alcune parole chiave relative alla farmacologia e ai farmaci e ne diamo un brevissimo razionale.

Recettore

In farmacologia, il termine indica la molecola di un organismo la cui funzionalità è modificata dall'interazione con un farmaco. Quasi tutti gli effetti di un farmaco sono riconducibili a una interazione tra di esso e un recettore dell'organismo. La sostanza che si lega al recettore viene, in genere, chiamata *ligando*. La natura e le funzioni del recettore farmacologico possono essere svariate (enzima, pompa, canale ionico ecc.). Negli ultimi anni si è sviluppata la tendenza a limitare il termine recettore a quelle molecole che, in natura, sono adibite a trasmettere a una cellula un'informazione portata da una sostanza diffusibile liberata nello spazio extracellulare (detta primo messaggero: neurotrasmettitore, ormone ecc.). Il recettore così definito, una volta attivato, dà origine a una cascata di eventi intracellulari (ingresso di ioni, attivazione di vie metaboliche) che si traducono, alla fine, nella risposta cellulare.

Siti di legame

Un recettore ha molti siti, sui quali si possono legare i farmaci producendo un effetto diretto sulla sua funzionalità; tali siti possono essere catalogati in diversi gruppi: - *siti ortosterici*, siti che attivano il recettore; tipici siti ortosterici sono i siti di legame dei neurotrasmettitori e degli ormoni sui rispettivi recettori; - *siti allosterici*, siti in cui il legame della sostanza non produce un effetto diretto, ma influenza in modo positivo o negativo la risposta del recettore al suo ligando.

Vi sono diverse ipotesi che spiegano come un ligando possa modificare la risposta di un recettore:

- ▶ il ligando, legandosi al sito ortosterico del recettore, ne modifica la struttura attivando la cascata trasduzionale (agonista) o impedendo il legame dell'agonista (antagonista);
- ▶ il recettore può esistere in due o più stati conformazionali reversibili (per es. aperto o chiuso, attivo o inattivo) e il ligando può stabilizzare o selezionare una forma conformazionale del recettore e quindi una sua attività funzionale. In alcuni casi, o in seguito a modificazioni post-traduzionali, un recettore può essere presente in uno stato *attivo* anche in assenza di un agonista.

Quest'ultima ipotesi, prospettata nel 1966 da Monod, Wyman e Changeaux, è quella che meglio rende conto di molti dati sperimentali, soprattutto degli effetti degli agonisti inversi.

Affinità

È la misura della capacità di un farmaco di legarsi al suo recettore. Essa è correlata inversamente alla *costante di dissociazione* del complesso farmaco-recettore. Operativamente, equivale a $-\log$ della concentrazione necessaria a legare il 50% dei siti di legami presenti. Maggiore è l'affinità, minore è la concentrazione necessaria affinché tale valore venga raggiunto. La *costante di dissociazione* esprime la tendenza di un composto a dissociarsi, viene in genere indicata con K_d , ed è correlata inversamente all'affinità del ligando per il recettore.

Agonista

Si definisce agonista un farmaco che, legandosi al sito ortosterico del recettore, ne aumenta la probabilità di essere presente in uno stato attivo generando una risposta biologica.

Agonista parziale

È un farmaco in grado di legarsi al recettore evocando una risposta biologica massima di entità inferiore rispetto a quella dell'agonista.

Agonista inverso

È un farmaco che, legandosi a un recettore, riduce la probabilità che esso sia presente in stato attivo in assenza del ligando. Quindi, a differenza di quanto succede con un antagonista, anche il "segnale di fondo" del recettore viene inibito.

Antagonista

Si definisce antagonista un farmaco che legandosi a un recettore ne impedisce l'interazione con l'agonista. Per quanto riguarda l'effetto generato, esso è rilevabile quando l'agonista è presente, mentre non lo è in assenza di agonista. Il termine non è da confondersi con quello di antagonismo funzionale, che viene riservato per quei casi in cui due farmaci agiscono su recettori diversi che mediano risposte contrapposte (per es. l'effetto di un farmaco attivo sull'ortosimpatico è spesso contrastabile funzionalmente da un altro farmaco attivo sul sistema parasimpatico). I farmaci che bloccano macromolecole a funzione non recettoriale (per es. enzimi) sono più comunemente definiti inibitori.

Agonista o antagonista allosterico

Il termine identifica quei farmaci che sono privi di attività intrinseca (cioè, sono incapaci di attivare o inibire un recettore), ma che si legano a un recettore su un sito diverso (allosterico) da quello dell'agonista/neurotrasmettitore endogeno (ortosterico), modificandone così l'efficacia e/o la potenza in senso positivo o negativo.

Agonista funzionalmente selettivo ("biased")

Alcuni recettori, tipici sono quelli accoppiati a proteine G, possono dare origine a diversi tipi di risposta attivando contemporaneamente differenti vie di trasduzione intracellulare del messaggio. Alcuni agonisti di questi recettori, definiti agonisti funzionalmente selettivi, possono favorire l'uno o l'altro accoppiamento con gli effettori intracellulari, facilitando un tipo di risposta rispetto a un'altra (*vedi sito*: Approfondimento 1.5. *Struttura e modificazioni conformazionali dei recettori accoppiati alle proteine G*).



Competizione

È la condizione che si verifica quando due farmaci riconoscono lo stesso sito di legame ed entrano in competizione tra loro per legarsi. L'ostacolarsi reciproco da parte dei due farmaci riduce la loro affinità apparente per il sito di legame. Se uno dei due farmaci si lega irreversibilmente al sito di legame, l'interazione diventa non competitiva, in quanto il secondo non sarà più in grado di interagire con il sito di legame stabilmente occupato dal ligando irreversibile.

Desensitizzazione

È la riduzione della capacità di un sistema recettoriale di generare una risposta al farmaco indotta dall'esposizione al farmaco stesso (o suo analogo).

Downregulation

Riduzione del numero di siti di legame/recettori per un farmaco. È generalmente indotta dall'esposizione prolungata al farmaco stesso (o suo analogo). Benché desensitizzazione e downregulation comportino entrambe una riduzione della capacità di una cellula/sistema di rispondere a una stessa concentrazione di farmaco, generalmente il termine desensitizzazione indica una riduzione della capacità molecolare di trasdurre il segnale, mentre il termine downregulation denota una riduzione del numero di recettori attivabili/legabili dal farmaco.

Efficacia

L'efficacia esprime l'entità dell'effetto generato. Il termine è stato coniato da Stephenson per paragonare agonisti che, legandosi nella stessa proporzione a una popolazione di recettori, producevano effetti di entità diversa. Nel valutare l'efficacia di farmaci diversi, ci si deve riferire a uno stesso effetto. L'efficacia non è da confondere con l'utilità terapeutica.

Potenza

Il termine potenza esprime la dose (o concentrazione) necessaria per produrre un effetto di entità prestabilita (per es. il 50% dell'effetto massimo, dose efficace, ED_{50} , o concentrazione efficace, EC_{50}). Rispetto ad

altre caratteristiche di un farmaco (come selettività, tossicità ed efficacia), è spesso da considerarsi la meno importante in quanto si può ovviare alla mancanza di potenza semplicemente aumentando la dose (in genere la dose non è il fattore limitante di una terapia).

Selettività

A livello molecolare, esprime la capacità di un farmaco di interagire con un numero ristretto di macromolecole (preferibilmente una sola). A livello di organismo, esprime la capacità di generare risposte riconducibili alla modulazione di un unico sistema funzionale. Dato che un farmaco può avere più bersagli attivabili a concentrazioni diverse, in genere la selettività diminuisce all'aumentare della concentrazione/dose utilizzata.

Tolleranza

Il termine esprime la riduzione della capacità di un organismo di rispondere alla somministrazione ripetuta di un farmaco. La tolleranza può trovare le sue basi cellulari e molecolari nei processi di desensitizzazione e downregulation. Da non confondersi con il termine "dipendenza". Una tolleranza che si instaura rapidamente viene chiamata tachifilassi. Sia la tolleranza sia la tachifilassi possono essere crociate: un farmaco può modificare la risposta dell'organismo a un altro farmaco.

Sensibilizzazione

È un aumento graduale della risposta a una dose costante di farmaco ripetuta più volte; può essere vista come l'inverso della tolleranza.

Dipendenza

Indica l'uso compulsivo di un farmaco con attività psicoattiva, che nasce da un suo uso ripetuto e continuo. Può associarsi a tolleranza. La sospensione brusca del farmaco provoca una sindrome con sintomatologia psichica e fisica molto intensa e spesso assai spiacevole, che viene chiamata sindrome da astinenza. La sintomatologia può comprendere effetti di stimolazione del sistema nervoso autonomo, neuromuscolare ed effetti opposti a quelli normalmente esplicati dal farmaco.

Effetti collaterali

Sono gli effetti di un farmaco diversi da quelli per i quali è ammesso il suo uso clinico. Possono essere utili o dannosi (effetti avversi). Possono essere dovuti allo stesso meccanismo d'azione che genera l'effetto terapeutico (per es. tachicardia per gli antispastici attivi sul sistema parasimpatico) o a un meccanismo totalmente differente. Possono insorgere a dosi pari a quelle terapeutiche (per es. ipotensione ortostatica per i nitroderivati antianginosi), ma, più comunemente,

sono osservabili a dosi superiori e talvolta anche a dosi inferiori a quelle terapeutiche.

Indice terapeutico

È il rapporto tra la dose (o la concentrazione) capace di produrre effetti utili e la dose responsabile di effetti collaterali/tossici (per es. dose tossica, o dose letale). Perché l'indice sia di qualche utilità, occorre precisare quali sono gli effetti benefici e tossici che si considerano e la loro entità.

Rapporto rischio-beneficio

È il rapporto che mette in relazione il rischio provocato alla salute del paziente dagli effetti collaterali o tossici di un farmaco con gli effetti benefici che esso può produrre. È una valutazione relativa, e spesso soggettiva, che deve tenere conto della gravità della malattia da curare e della percezione della qualità della vita del paziente.

Valutazione degli effetti farmacoterapeutici nell'uomo

Una sostanza può essere somministrata nell'uomo dopo che sia stato accertato il suo razionale terapeutico (dimostrazione in vitro e nell'animale che il farmaco può influenzare i processi biologici alterati dalla malattia) e una presunta tollerabilità da parte degli organismi viventi. Per analizzare questi due aspetti è necessario avvalersi della sperimentazione animale, con tutte le precauzioni e le limitazioni imposte dal rispetto della vita e della qualità della vita degli animali e definite anche per legge. Solo osservando la risposta di organismi complessi al farmaco si possono individuare gli effetti positivi o nocivi prodotti dal farmaco in esame. Però, dato che i modelli sperimentali sono diversi dall'organismo umano, la sperimentazione sull'uomo sarà fatta con tutte le cautele del caso e con un approccio graduale per individuare la giusta dose e gli effetti terapeutici o collaterali, come è ben spiegato nel Capitolo 3.

Metanalisi

È la tecnica di analisi dei risultati clinico-farmacologici riportati in diversi lavori (già pubblicati) e/o diversi esperimenti, anche non concordanti tra loro, che consente di estrapolare conclusioni/dati statisticamente significativi su un particolare effetto farmacologico. Sommando le casistiche di studi diversi, uno studio di metanalisi consente di aumentare la potenza statistica delle osservazioni che, nei singoli studi, sono spesso basate su numeri così bassi da essere inadeguate dal punto di vista statistico. Nello svolgere una metanalisi, particolare attenzione viene posta sulle modalità di realizzazione degli esperimenti e sulla loro validità metodologica. Essa fornisce la base principale per la stesura di linee guida terapeutiche e per la medicina basata sull'evidenza.

Riposizionamento dei farmaci

Il lungo periodo di tempo necessario per portare un farmaco nuovo dalla sintesi al letto del malato (13-15 anni) e la spesa molto alta per la sua sperimentazione clinica (generalmente >2-3 miliardi di €) hanno spinto i ricercatori e l'industria farmaceutica a esplorare vie più rapide per l'introduzione di nuovi farmaci in clinica.

Grazie all'aumentata conoscenza su vecchie e nuove molecole, che possono anche essere bersagli farmacologici, e con l'aumentare delle capacità biotecnologiche e cliniche nell'analizzare le attività farmacologiche di nuove molecole, si è ipotizzato che tra i vecchi farmaci o tra quelli ritenuti sorpassati o con effetti collaterali troppo evidenti ci potessero essere molecole capaci di colpire i nuovi bersagli molecolari evidenziati dalla moderna ricerca. Si è iniziato così a riesaminare molte biblioteche di composti utilizzati o analizzati in passato per diverse malattie, e che avevano superato gli esami tossicologici e clinici, ma che non erano più stati utilizzati; in alcuni casi i risultati sono stati molto incoraggianti e il processo, chiamato appunto riposizionamento dei farmaci, ha suscitato molto interesse e stimolato nuove attività. Si pensa che attraverso questo processo si possano recuperare nei prossimi anni farmaci vecchi con beneficio per la salute e risparmio di molte risorse.

Intelligenza Artificiale (AI)

L'intelligenza artificiale IA (o AI, dall'inglese *Artificial Intelligence*) è una tecnologia informatica che consente ai computer di analizzare grandi quantità di dati, ricono-

scere schemi e fare previsioni con velocità e precisione molto superiori a quelle umane. Utilizza modelli matematici avanzati, come il *machine learning* (o apprendimento automatico) o il *deep learning* (o apprendimento profondo), che permettono al sistema di imparare da esempi e dati forniti e prendere decisioni sempre più corrette. Questa capacità la rende uno strumento rivoluzionario in numerosi campi, tra cui la medicina e la farmacologia. In ambito preclinico, l'IA promette di essere molto utile nella scoperta di nuovi bersagli e farmaci, soprattutto nei settori dello studio della struttura delle proteine e delle loro modifiche indotte da farmaci, dell'identificazione di nuovi bersagli per vecchi farmaci, nonché della predizione di attività e tossicità di molecole. In ambito clinico, l'IA, oltre a modificare radicalmente le aree diagnostiche, prognostiche e di individuazione di biomarcatori, sta modificando anche il disegno e le metodologie di conduzione degli studi clinici, la medicina personalizzata, la scelta delle dosi, la farmacogenomica, la farmacovigilanza e la tossicologia clinica. L'IA sta rivoluzionando anche il settore farmaceutico, accelerando la scoperta di nuovi farmaci. Infatti, grazie all'analisi di enormi database di composti chimici e dati biologici, può identificare in tempi rapidi le molecole più promettenti, promuovendone le sperimentazioni successive. Inoltre, può favorire il riposizionamento di farmaci già esistenti, riducendo i tempi della ricerca. L'IA suggerisce anche terapie personalizzate, basate sulla storia medica e sul profilo genetico del paziente, rendendo i trattamenti più efficaci e sicuri.

TAKE HOME MESSAGE

- La farmacologia, presente già nei tempi più antichi, ha assunto dignità di scienza e ha recentemente rivoluzionato la terapia e molti degli aspetti sanitari e sociali riguardanti gli individui.
- L'effetto biologico nasce dall'interazione con una o più molecole dell'organismo.
- Gli effetti farmacologici dipendono dalla dose e sono misurabili quantitativamente sia a livello molecolare sia a livello di organismo.
- Esistono effetti terapeutici che non dipendono dagli effetti farmacologici (effetto placebo).
- Lo sviluppo della farmacologia ha fatto nascere branche specialistiche di questa disciplina, che si occupano in modo approfondito dei diversi aspetti della scienza del farmaco soprattutto negli ambiti di confine con altre discipline.

Bibliografia essenziale

- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari 2018. https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/pp_biosimilari_27.03.2018.pdf
- Paul D, Sanap G, Shenoy S et al. Artificial intelligence in Drug

Discovery and Development. *Drug Discovery Today* 2021 26(1):80-93.

- Società Italiana di Farmacologia (SIF). Documento Congiunto FADOI, SIF, SIN, SIR (19/04/2017) sulla Norma biologici biosimilari contenuta nell'art. 1 comma 407

della Legge n. 232/2016. <https://www.sifweb.org/pubblicazioni/position-papers/position-papers-norma-biologici-biosimilari-contenuta-nell-art-1-comma-407-della-legge-n-232-2016-2017-05-15>