master COPY COPISTERIA

Lezione 23/02/2021

La farmacologia è una scienza che studia i farmaci ma soprattutto le interazioni che esercitano sugli organismi viventi. Il farmaco è il principio attivo, quello che determina l'effetto terapeutico, quello che solitamente si trova in commercio è il prodotto finale.
Secondo l'OMS la definizione di farmaco è una sostanza o un prodotto utilizzato per modificare o esaminare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio del paziente.
Secondo la farmacopea il farmaco possiamo intenderlo come un medicamento impiegato nella profilassi e/o terapia oppure come mezzo diagnostico.

Per farmaci galenici si intendono i medicinali preparati dal farmacista nel laboratorio di una farmacia, o di una parafarmacia.

Le branche della farmacologia:

- Farmacodinamica. Essa studia gli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci, ovvero i loro meccanismi d'azione e le relazioni dose-effetto (in vivo) o concentrazione-effetto (in vitro). Gli effetti che vengono invece raggiunti a dosaggi sovra terapeutici (volontari o involontari) sono più di pertinenza alla tossicologia.
- Farmacocinetica. Essa studia il destino del farmaco nell'organismo, ovvero i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo (o biotrasformazione) ed escrezione nonché l'andamento temporale delle concentrazioni di farmaco all'interno di un organismo. L'assorbimento è il processo attraverso il quale il farmaco in forma inalterata a partire dal sito di somministrazione arriva nel circolo sistemico. La distribuzione è il processo che porta il farmaco a partire dal circolo sistemico verso i tessuti. Il metabolismo del farmaco concerne una serie di reazioni che portano ad un alterazione del farmaco stesso che mi dà origine ai metaboliti. Infine, vi è l'escrezione in cui il farmaco viene a contatto con l'ambiente esterno. Con la sigla ADME è l'indicazione di tutte e quattro i processi che caratterizzano la farmacocinetica. L'assorbimento può essere uno step non necessario come nel caso di farmaci a somministrazione per via endovenosa o topica (creme solari).

È importante sapere la concentrazione plasmatica del farmaco poiché da informazioni sulla capacità del farmaco di raggiungere il tessuto bersaglio.

Vi sono altre branche che rientrano nella farmacodinamica e cinetica:

- Farmacogenetica mette in relazione la risposta ai farmaci con i geni (parte codificante) del nostro corredo genetico.
- Farmacogenomica: essa spiega come l'intero genoma (parte codificante e non codificante) influenza la risposta ai farmaci.
- Farmacoantropologia: studia le differenti risposte ai farmaci in base all'appartenenza ad una razza.
- Farmacologia clinica: è una scienza applicativa per un uso razione del farmaco in ambiente sanitario. Essa, infatti, studia nell'uomo sano e in quello malato l'effetto dei farmaci e la

loro tollerabilità, la sicurezza, le caratteristiche farmacocinetiche ed ogni effetto utile o indesiderato.

Le principali espressioni della farmacologia clinica sono:

- **Farmacovigilanza**, essa studia gli effetti collaterali o tossici dei farmaci dopo la messa in commercio infatti riflette la fase IV di sperimentazione che avviene dopo l'immissione sul mercato. Allargandosi la popolazione con cui si viene a contatto, può accadere che vengano registrati degli effetti indesiderati mai rilevati prima che possono, se gravi, portare al ritiro del farmaco al mercato.
- **Farmacoepidemiologia**, essa studia la distribuzione nella popolazione di parametri relativi ai singoli farmaci o categorie di farmaci.
- **Farmacoeconomia**, essa studia i rapporti costo-beneficio dei farmaci, determinato per raggiungere l'immissione sul mercato.

I **farmaci** possono appartenere a tutti e tre gli stati di aggregazione della materia. Sono per lo più molecole organiche ma vi possono essere farmaci più rari di natura inorganica (Es: ferro, calcio, antiacidi). I farmaci classici sono quelli che non sono di origine biotecnologica, ovvero farmaci che sono sia di origine naturale che fatti in laboratori e sono stati realizzati prima dell'avvento delle biotecnologie. I farmaci classici sono principalmente elettroliti deboli e di dimensioni variabili, tra 100-1000 Da.

Origine dei farmaci:

- Biotecnologica. Questi farmaci sono prodotti da organismi attraverso la deliberata manipolazione delle loro molecole di DNA.
- Semisintetica. Sono un esempio i farmaci derivanti dall'atropina e scopolamina o i derivati di penicilline naturali.
- Naturale, proviene dal regno animale/vegetale o minerale. Esempio: insulina, GH, penicillina G e V, atropina, digossina, ferro, calcio. Il 60% dei farmaci antitumorale sono di naturali.
- Sintetica.

In ambito farmaceutico, la biotecnologia moderna volge l'attenzione a farmaci, vaccini, terapia genica e terapia cellulare.

master COPY COPISTERIA

Lezione 25/02/2021

Le tappe importanti iniziali dell'evoluzione delle biotecnologie sono partite dalla conoscenza della doppia elica di DNA, la conoscenza del codice genetico e la possibilità di realizzare dei DNA ricombinanti clonando delle parti geniche esprimenti una parte codificante di una proteina. Successivamente si è arrivati agli anticorpi monoclonali. Gli anticorpi monoclonali derivano da un clone cellulare, ovvero un clone di linfociti. Gli anticorpi vengono prodotti da quelle che vengono definite plasmacellule che sono una forma di differenziamento del linfocita B. Ogni linfocita B può produrre un solo tipo di anticorpo per cui tutte le cellule che derivano da una sola cellula linfocitaria sono in grado di dare un solo un tipo di anticorpo.
In forma omogenea si può quindi realizzare un sistema noto con il nome di tecnica dell'ibridoma (descritto da Kohler e Milstein) che permette di isolare e mantenere in coltura dei cloni cellulari linfocitari. Grazie a questa tecnica è stato possibile produrre tante e diverse molecole anticorpali. Gli anticorpi monoclonali, infatti, oggi sono uno dei farmaci biotecnologici che arrivano più facilmente sul mercato e molti sono impiegati in sperimentazione clinica.
Prima di arrivare al monoclonale, si utilizzavano degli anticorpi per contrastare delle malattie infettive o per bloccare l'azione di tossine. Essi sono tutt'ora in commercio e sono i sieri che derivano dal sangue di animale immunizzato (principalmente cavalli) e contengono più anticorpi diversi. Anche se i sieri permettono di ottenere una concentrazione più alta di anticorpi che sono diretti verso un particolare antigene (target farmaco) abbiamo più tipi di anticorpi diversi non un solo tipo di anticorpo.

Insieme agli anticorpi, tutte le proteine con potenzialità terapeutiche possono essere prodotte attraverso le biotecnologie. Un esempio è l'ormone della crescita e l'insulina ricombinante (impiegata già precedentemente in terapia ma ottenuta in maniera diversa, ovvero veniva ricavata da tessuti pancreatici di bovini e suini e addirittura da cervelli di cadaveri). Le biotecnologie, quindi, hanno permesso di ottenere questa tipologia di farmaci non solo in maniera più sicura ma anche in quantità più ampia; inoltre venendo meno la manipolazione di tessuti di animali si riduce il rischio di trasferimento di malattie.
Vi sono inoltre altre tecniche piuttosto importanti per lo sviluppo di farmaci biotecnologici come la PCR, la reazione a catena della polimerasi che permette di amplificare il materiale genico. Inoltre, la PCR ha permesso la mappatura del genoma umano.
Oggi vi sono anche nuove strategie di terapia genica (acidi nucleici terapeutici) che è stata resa

attuabile grazie alla PCR. Altre strategie prevedono l'impiego di acidi nucleici di piccole dimensioni, ovvero gli oligonucleotidi che possono essere impiegati in vario modo, generalmente sono volti a spegnere l'espressione di una proteina.

Il vaccino Pfizer, per esempio, è di origine biotecnologica fatto di mRNA che codifica verso la proteina presente sul virus in modo da sensibilizzare il nostro organismo in seguito al contatto con esso.

I farmaci biotecnologici sono tipicamente molecole più grandi rispetto ai farmaci tradizionali e complesse con target specifici.
Esempi di medicine tradizionali: aspirina, paclitaxel (antitumorale dalla taxus baccata) e ibuprofene. Essi hanno la capacità di entrare nelle cellule.
Esempi di biofarmaci: etanercept, filgrastim e insulina ricombinante. Essi svolgono la loro azione extracellularmente.
Esempio di processo di produzione di biofarmaco:

- Inserimento del gene del vettore;
- Trasferimento dentro la cellula ospite;
- Espressione della proteina desiderata;
- Crescita delle cellule nei bioreattori;
- Estrazione e purificazione.



Il farmaco **biosimilare** è un prodotto biotecnologico simile ma non uguale al medicinale originale, prodotto dopo la scadenza del prodotto. Esiste una differenza tra generico e biosimilare: il generico è la copia di un farmaco di sintesi chimica il cui processo è standardizzato e costantemente riproducibile grazie alle metodiche analitiche attualmente disponibili. Esso è il farmaco prodotto allo scadere del brevetto oppure la stessa azienda può produrre una forma meno costosa in modo da entrare in competizione con le aziende che produco il generico. Nelle biotecnologie si parla invece di farmaco **biosimilare** che presenta nelle varie fasi un certo grado di variabilità per cui non è una copia esatta del prodotto originale. Alcuni farmaci sono prodotti nei batteri ma solo se la proteina non ha necessità di modifiche post traduzionali. Cellule di ovaio del criceto cinese possono realizzare modifiche post traduzionali in modo da rendere in forma "attiva" la proteina.

Quello per cui è utilizzato il farmaco è l'effetto terapeutico primario. Affianco a quello primario, vi è un effetto secondario o collaterale che può essere nocivo (o reazioni avverse) o non nocivo (nessun danno all'organismo).

La **farmacodinamica** è la parte della farmacologia che si occupa del meccanismo d'azione dei farmaci per cui come il farmaco riesce a dare l'effetto terapeutico primario e secondario e delle correlazioni concentrazione-effetto, dose-effetto.
La prima differenza che si può fare è quella che si basa su:

- **Azioni non specifiche:** avvengono tramite meccanismi chimici e fisici di base, non hanno bisogno di un target per agire. Esempio: bicarbonato di sodio per tamponare l'acidità gastrica; polisaccaridi che effettuano un azione osmotica in modo da richiamare acqua per facilitare l'espulsione delle feci; molecole antiossidanti; molecole chelanti.

- **Azioni specifiche:** avvengono tramite recettori in senso lato.

Il paracetamolo è un farmaco (acetamminofene) che può essere utilizzato per ridurre la temperatura corporea (antipiretico), riduce il dolore (antianalgesico) ma non può essere utilizzato come antiinfiammatorio.

Con recettore in senso lato può essere di diversa natura: proteica, lipidica, glucidica, acidi nucleici e possono essere delle piccole molecole.

Distinguiamo il recettore dall'accettore. Quest'ultimo è una molecola cui il farmaco si lega senza che ne scaturisca alcun effetto farmacologico, tuttavia, può essere importante per la farmacocinetica.

Il recettore in senso proprio è la struttura proteica presente sulla superficie della membrana o intracellulare che può portare all'attivazione di secondi messaggeri, ad una risposta che viene indotta normalmente da molecole endogene. L'uso di sostanze estranee come i farmaci è stato utile nel corso del tempo per capire dei sistemi recettoriali, infatti ha permesso di mettere in evidenza dei recettori precedentemente ignoti. Il recettore in senso propriamente detto è spesso target di alcuni farmaci.

Con recettori in senso lato si intende qualsiasi molecola con cui il farmaco interagisce per dare un suo effetto come:

- Enzimi, ad esempio l'aspirina non interagisce con un recettore in senso proprio ma inibisce l'enzima cicloossigenasi tramite il quale inibisce la sintesi delle prostaglandine.
- Trasportatori, ad esempio la coca inibisce il trasportatore della noradrenalina.
- Acidi nucleici.

Per cui con il termine recettore si parla classicamente di macromolecole cellulari deputate al riconoscimento di sostanze chimiche endogene e al generazione di risposte biologiche talvolta può essere impiegato per indicare il bersaglio molecolare dei farmaci a cui il farmaco si lega provocandone una variazione della sua funzione.

Nel momento in cui si analizza una nuova molecola farmaceutica prima di tutto si procede allo studio di binding (di legame), ovvero uno studio che permette di capire se la molecola si lega e se accade, con quale affinità. Per cui da un'analisi di questo tipo si valuterà la capacità del farmaco di legarsi ad un recettore. Questo però non ci dà informazioni riguardo alla capacità di un farmaco, se una volta legato al recettore, di promuovere o meno degli eventi post recettoriali. Gli studi di legame si effettuano rendendo radioattivo il farmaco e verificando quanta radioattività sulla membrana alternativamente è possibile utilizzare una molecola radioattiva di cui è già noto il suo legame con il recettore in senso lato che si sta prendendo in considerazione valutando ancora una volta la radioattività rimasta sulla membrana. Attenzione però che questo tipo di studio permette di valutare se avviene o meno il legame ma non ci dà informazioni sull'effetto della molecola ovvero non ci permette di poter discriminare le sue proprietà antagoniste o agoniste.

Fasi di studio di binding:

1. Si prendono in esame le cellule, oppure solo le membrane (se il recettore si trova su di essa) oppure si possono isolare gli organuli se sono associati al recettore stesso.