



# UNIVERSITÀ DI PISA

---

## FARMACOLOGIA GENERALE E FARMACOTERAPIA I

### VINCENZO CALDERONE

Anno accademico	2020/21
CdS	FARMACIA
Codice	457EE
CFU	12

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
FARMACOLOGIA GENERALE	BIO/14	LEZIONI	52	SIMONE BROGI VINCENZO CALDERONE
FARMACOTERAPIA I	BIO/14	LEZIONI	42	ALMA MARTELLI LARA TESTAI

#### Obiettivi di apprendimento

##### *Conoscenze*

Al termine del corso lo studente acquisirà le conoscenze fondamentali sui meccanismi d'azione dei farmaci, sulle modalità di interazione di questi sui principali target farmacologici, sui processi di assorbimento, distribuzione nell'organismo, metabolismo ed escrezione dei farmaci. Lo studente conoscerà inoltre le principali problematiche generali legate all'uso dei farmaci. Infine, lo studente avrà appreso i principali approcci metodologici e di calcolo, utili per le determinazioni qualitative e quantitative dei parametri farmacodinamici e farmacocinetici.

##### *Modalità di verifica delle conoscenze*

La verifica si svolgerà attraverso una prova scritta e un successivo esame orale. Durante il corso verranno svolte esercitazioni su problemi di farmacocinetica e farmacodinamica, che saranno argomenti dell'esame scritto.

##### *Prerequisiti (conoscenze iniziali)*

Il programma di Farmacologia Generale prevede lo sviluppo di argomenti il cui apprendimento è molto agevolato per gli studenti che abbiano già maturato sufficienti conoscenze nell'ambito della Biologia Animale, della Chimica Organica, dell'Anatomia, della Biochimica e della Patologia generale e Terminologia medica, come impostato nell'organizzazione del piano di studi.

E' comunque prevista la propedeuticità obbligatoria dell'esame di Fisiologia

##### *Programma (contenuti dell'insegnamento)*

Farmacologia Generale

Parte 1 (6CFU, Prof. Calderone)

Introduzione alla farmacologia. Bersagli molecolari dell'azione dei farmaci e natura dell'interazione farmaco-recettore.

Relazioni quantitative tra la concentrazione di farmaco sul sito recettoriale ed occupazione recettoriale. Risposte di tipo graduale. Interazione farmaco-recettore: teorie di Clark e di Ariens. Aspetti quali-quantitativi delle curve concentrazione-risposta. Potenza ed efficacia degli agonisti. Determinazione dell'EC50 di un agonista. Relazione tra potenza effettiva di un agonista (EC50) e costante di dissociazione agonista-recettore (K<sub>a</sub>). Definizione di agonista puro, agonista parziale e agonista inverso. Antagonismo recettoriale: antagonisti competitivi reversibili.

Determinazione della costante di dissociazione antagonista-recettore (K<sub>b</sub>) per antagonisti reversibili. Antagonisti irreversibili. Relazione tra inattivazione recettoriale e impatto sull'efficacia degli agonisti.

Risposte di tipo quantale. Curve concentrazione vs frequenza: ED50, ET50, LD50. Definizione e significato dell'indice terapeutico e del margine di sicurezza.

Vie enterali e parenterali di somministrazione. Andamento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci in relazione alla via di somministrazione.

Il concetto di biodisponibilità: determinazione mediante il parametro di "area sotto la curva" (AUC). Distribuzione del farmaco e concetto di Volume apparente di distribuzione. Eliminazione dei farmaci: cinetica di "ordine 0" e cinetica di "ordine 1". Concetto di costante di eliminazione K<sub>e</sub>, relazione tra K<sub>e</sub> e tempo di emivita. Eliminazione dei farmaci: cinetica di "ordine 0" e cinetica di "ordine 1". Concetto di costante di eliminazione K<sub>e</sub>, relazione tra K<sub>e</sub> e tempo di emivita. Determinazione della C<sub>0</sub> e del Volume di distribuzione dall'andamento delle concentrazioni plasmatiche di farmaco, dopo somministrazione endovenosa in bolo. Concetto di clearance totale e sue relazioni con le clearance d'organo. Correlazione tra clearance totale e area sotto la curva (AUC). Relazioni tra la clearance totale, il volume apparente di distribuzione e la K<sub>e</sub>.

Importanza della Clearance totale per la determinazione dei regimi di trattamento farmacologico in cronico (velocità di somministrazione);

importanza del Volume di distribuzione per la determinazione della dose di carico (o dose di attacco). Velocità di somministrazione per il

mantenimento dello "steady state". Andamento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci durante i regimi di somministrazioni ripetute.

Alterazione della clearance totale in relazione a fattori che influenzano la clearance epatica e renale dei farmaci.

Fattori che condizionano il profilo farmacocinetico. Assorbimento: ruolo di pH gastrico, glicoproteina P; carrier di trasporto attivo, primo



## UNIVERSITÀ DI PISA

passaggio epatico. Distribuzione: ruolo del legame alle proteine plasmatiche. Fattori che condizionano il profilo farmacocinetico. Metabolismo: reazioni di fase 1 ed enzimi responsabili (Citocromo P-450, esterasi, idrolasi, amidasi); reazioni di fase 2 ed enzimi responsabili (coniugazione con acido glucuronico e glutazione, acetilazione, formazione di solfati). Escrezione renale: ruolo del pH, ruolo della secrezione attiva tubulare. Tolleranza ai farmaci: basi farmacocinetiche e farmacodinamiche. Basi farmacodinamiche delle interazioni tra farmaci.

Basi farmacocinetiche delle interazioni tra farmaci: interferenza a livello di assorbimento. Interazioni farmacocinetiche tra farmaci a livello di metabolismo e di distribuzione. Effetti dell'inibizione e dell'induzione dei citocromi P-450. Effetti dello spiazzamento dal legame con le proteine plasmatiche. Interazioni farmacocinetiche a livello di escrezione. Effetti dell'inibizione e della competizione sulla secrezione tubulare.

Parte 2 (3 CFU, Prof. Testai)

Classificazione dei recettori: intracellulari e di membrana. Recettori intracellulari: meccanismo generale di attivazione ed esempi. Recettori di membrana: metabotropici e ionotropici.

Recettori metabotropici accoppiati a proteine G e trasduzione mediata dalle proteine Gs e Gi, ruolo dell'adenilato ciclasi e di AMPc. Recettori accoppiati a proteine Gq ed effetti intracellulari mediati da IP3 e DAG. Recettori metabotropici ad attività proteinkinasi e guanilatociclasica.

Ruolo degli elettroliti sul controllo del potenziale di membrana cellulare. Recettori ionotropici, meccanismi generali. Ruolo di canali ionici, pompe ATPasiche, trasportatori di simporto e di antiporto.

Sistema nervoso centrale e periferico: organizzazione e neurotrasmettitori coinvolti.

Trasmissione colinergica: biosintesi dell'acetilcolina nei neuroni colinergici. Principali vie e significato della trasmissione colinergica a livello del SNC. Sistema parasimpatico: collocazione e ruolo dei recettori colinergici nicotinici e muscarinici. Meccanismo d'azione e cenni sui principali usi terapeutici dei farmaci parasimpaticomimetici diretti ed indiretti (inibitori dell'acetilcolinesterasi). Antagonismo sui recettori colinergici e farmaci parasimpaticolitici: profilo farmacologico, effetti e cenni di farmacoterapia. Meccanismo d'azione e usi dei bloccanti dei recettori nicotinici.

Trasmissione catecolaminergica. Biosintesi delle catecolamine. Principali vie e significato della trasmissione noradrenergica a livello del SNC.

Farmacologia ed effetti degli agonisti dei recettori adrenergici alfa, alfa2, agonisti dei recettori beta. Agenti simpaticomimetici indiretti: meccanismo d'azione ed effetti di cocaina ed amfetamine. Farmaci simpaticolitici: antagonismo dei recettori adrenergici (alfa non selettivi, alfa1-selettivi, betabloccanti non selettivi e beta1-selettivi).

Sistema dopaminergico. Biosintesi della dopamina. Principali vie e significato della trasmissione dopaminergica a livello del SNC. Sottotipi recettoriali e significato terapeutico degli interventi farmacologici.

Sistema istaminergico: sottotipi recettoriali, localizzazione, accoppiamento con secondi messaggeri e funzioni. Cenni sui principali usi terapeutici dei farmaci anti-istaminici.

Sistema serotoninergico: sottotipi recettoriali, loro localizzazione, accoppiamento con secondi messaggeri e funzioni. Cenni sui principali usi terapeutici dei farmaci in grado di modulare il sistema serotoninergico.

Sistema oppioide: mediatori endogeni e classificazione dei recettori. Ruolo del sistema oppioide e significato terapeutico dei farmaci che agiscono su di esso.

Sistema endocannabinoide: mediatori, recettori, enzimi, concetto di trasmissione retrograda, funzioni del sistema endocannabinoide nell'organismo.

Sistema purinergico: recettori, enzimi e trasportatori, distribuzione e funzioni.

Sistema gabaergico: sottotipi recettoriali, trasportatori e enzimi, loro principale distribuzione nell'organismo e funzioni.

Sistema glutammatergico: biosintesi e metabolismo del glutammato, recettori (principali caratteristiche e accoppiamento con effettori) e trasportatori. Principali funzioni nel SNC.

La cascata dell'acido arachidonico: enzimi coinvolti (COX e LOX) e ruolo fisiologico dei prostanoidei e dei leucotrieni. Modulazione farmacologica della via cicloossigenasica e della via lipoossigenasica.

Farmacoterapia I (3 CFU, Prof. Martelli)

I Gastrasmittitori (parte I): introduzione e caratteristiche comuni. Monossido di carbonio (CO): tossicità, scoperta del CO endogeno, via biosintetica, azioni e meccanismo e bersagli d'azione. Ossido d'azoto (NO): storia della scoperta dalla chimica alla farmacologia, biosintesi endogena e meccanismi enzimatici, meccanismo e bersagli d'azione, azione nei vari distretti, ruolo del NO nel sistema cardiovascolare. Farmaci NO-donor: nitrati e nitriti organici, farmaci-ibridi NO-donor. IL solfuro d'idrogeno (H<sub>2</sub>S): aspetti storici, tossicologici e vie biosintetiche. Bersagli e meccanismi d'azione. Azione nei vari organi e apparati con il fuoco sul sistema cardiovascolare. H<sub>2</sub>S-donor sintetici ma soprattutto di origine naturale: polisolfuri allilici e isotiocianati come donatori di H<sub>2</sub>S, aspetti farmacologici e nutraceutici.

Concetto di Antibiotico e Chemioterapico. Gli Antibiotici Betalattamici: le Penicilline, le Cefalosporine e le Betalattamine non-Penicilline e non Cefalosporine (monobattami e carbapenemi). Gli Inibitori delle Beta-lattamasi. Classificazione, Meccanismo d'azione, spettro d'azione, efficacia ed effetti collaterali. I Sulfamidici, classificazione, meccanismo d'azione, strategie di somministrazione, preparazioni in combinazione con Trimetoprim, effetti collaterali.

Antibiotici/Chemioterapici. Tetracicline: meccanismo d'azione, classificazione, applicazioni terapeutiche, spettro d'azione, effetti collaterali, nuove applicazioni della doxiciclina. I Macrolidi: meccanismo d'azione, classificazione, applicazioni terapeutiche, spettro d'azione, effetti collaterali. Il Cloramfenicolo: meccanismo d'azione, applicazioni terapeutiche ed effetti collaterali. Amminoglicosidi: meccanismo d'azione, classificazione, applicazioni terapeutiche, spettro d'azione, effetti collaterali. Lincosamidi: Lincomicina, Clindamicina. Antibiotici polipeptidici: Bacitracina, Colistina, Polimixina B, Tirotricina. Antibiotici glicopeptidici: Vancomicina, Teicoplanina, Dalbavancina.

Anti-tubercolari: basi patologiche, farmaci di prima scelta, strategie terapeutiche ed effetti collaterali di isoniazide, rifampicina, etambutolo e pirazinamide. Antisettici urinari: meccanismo d'azione ed effetti collaterali ed aspetti posologici di nitrofurantoina, chinoloni (acido nalidixico, acido pipemidico), fluorochinoloni (norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, sparfloxacina), fosfomicina. Anti fungini: meccanismo d'azione ed effetti collaterali di caspofungina, amfotericina B e nistatina, azoli, allilammine, flucitosina e griseofulvina.

Anti virali: replicazione di virus a DNA e RNA. Farmacoter. dell'Herpes virus: mecc. d'azione, appl. terapeutica ed eff. collaterali di Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir, Penciclovir, Ganciclovir e Valganciclovir, Foscarnet. Farmacoterapia del virus dell'influenza: mecc. d'azione, appl. terapeutica ed eff. collaterali di Amantadina, Rimantadina, Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir. Farmacoter. dell'epatite B: mecc. d'azione, appl. terapeutica ed eff. collaterali di peg-IFN- $\alpha$ 2a e peg-IFN- $\alpha$ 2b, Entecavir, Tenofovir, Adefovir, Lamivudina, Telbivudina.

Farmaci anti-virali. Farmacoterapia dell'epatite C: meccanismo d'azione, applicazione terapeutica ed effetti avversi di: DAA-antivirali ad azione



## UNIVERSITÀ DI PISA

diretta (Sofosbuvir, Ribavirina, Ledipasvir, Velpatasvir). Farmacoterapia dell'HIV: meccanismo d'azione, applicazione terapeutica effetti avversi di: Inibitori della trascrittasi inversa di tipo nucleosidico e nucleotidico (Zidovudina, Lamivudina, Abacavir, Tenofovir, Emtricitabina); Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (Nevirapina, Efavirenz, Etravirina, Rilpivirina); Inibitori della proteasi dell'HIV (Saquinavir, Ritonavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Tipranavir); Inibitori dell'entrata (o della fusione) (Maraviroc, Enfuvirtide); Inibitori dell'integrasi (Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir). Farmacoterapia del COVID19: cos'è SARS-Cov-2, qual è la sintomatologia del COVID19, quali terapie non antivirali abbiamo a disposizione e fuoco su Remdesivir come antivirale più promettente.

Meccanismo d'azione, applicazioni terapeutiche, posologia e tossicità dei seguenti Anti-tumorali (parte I). Il ciclo cellulare. Agenti alchilanti: Ciclofosfamide, Ifosfamide, Melfalan, Clorambucile, Bendamustina, Tiotepa, Busulfano, Carmustina, Streptozotocina, Dacarbazina, Temozolomide, Procarbazina. Complessi di coordinazione del platino: Cisplatino, Carboplatino, Oxaliplatino. Antimetaboliti: Metotrexato, 5-Fluorouracile.

Antimetaboliti: Capecitabina, Citarabina, Azacitidina, Decitabina, Gemcitabina, 6-Mercaptopurina e 6-Tioguanina, Fludarabina, Cladribina. Anti-tumorali di origine naturale: -Alcaloidi della Vinca: Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina. -Eribulina. -I Taxani: Paclitaxel, Docetaxel, Cabazitaxel. -Estramustina. -Analoghi della Camptotecina: Topotecan, Irinotecan. -Antibiotici: Dactinomicina. Antracicline: Idarubicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina. -Etoposide. -Bleomicina

Terapia ormonale del carcinoma mammario: classificazione dei tumori, meccanismo d'azione, applicazioni terapeutiche, posologia ed effetti collaterali di SERM (Tamoxifene), SERD (Fulvestrant), Inibitori dell'aromatasi (Exemestane, Astrozolo e Letrozolo). Terapia ormonale del cancro alla prostata: meccanismo d'azione, applicazioni terapeutiche, posologia ed effetti collaterali di Agonisti del GnRH (Leuprolide, Goserelin, Triptorelina), Anti-androgeni (Enzalutamide, Bicalutamide), Inibitori della sintesi degli androg. (Abiraterone). Terapie mirate su vie di segnale: mecc. d'az., appl. terap. ed eff. coll. Inibitori EGFR (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib; MAB: Cetuximab, Panitumumab), Inibitori di HER2 (Lapatinib, Trastuzumab, Pertuzumab e Trastuzumab emtansine)

Anti-tumorali ad azione sulle vie di segnale: Inibitori RAF (Vemurafenib, Dabrafenib), Inibitori BCR-ABL (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib), Inibitori di PI3K/AKT/mTOR (Everolimus, Temsirolimus), Inibitori pathway di VEGF/VEGFR (Bevacizumab, Ramucirumab, Aflibercept, Sorafenib, Lenvatinib). Immunoterapia oncologica: basi razionali, principali targets, meccanismo d'azione, applicazioni terapeutiche ed effetti collaterali di inibitori CTLA-4 (Ipilimumab), inibitori PD-1 (Nivolumab e Pembrolizumab), antagonisti di PD-L1 (Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab) e inibitori CD20 (Rituximab). Terapia CAR-T: basi farmacologiche, descrizione della procedura, applicazioni terapeutiche, terapie attualmente approvate da AIFA come rimborsabili "payment at results" (Tisagenlecleucel, Axicabtagene ciloleucel)

### Bibliografia e materiale didattico

"Farmacologia Generale e Molecolare"; Clementi, Fumagalli. Ed. UTET

"Farmacologia Generale e Clinica"; Katzung, Masters, Trevor. Ed. Piccin

### Modalità d'esame

NOTA: A partire dalla sessione di Giugno 2017, l'esame di Farmacologia Generale si articolerà in una prova scritta ed una prova orale. Saranno ammessi alla prova orale solo coloro che avranno raggiunto la sufficienza nella prova scritta.

Ultimo aggiornamento 12/12/2020 16:52