Programma d'esame

NOZIONI GENERALI DI FARMACOCINETICA

Ingresso, distribuzione ed eliminazione dei farmaci:

1. Vie di introduzione dei farmaci. Concetto di primo passaggio. I passaggi di membrana. Assorbimento dei farmaci, biodisponibilità, assorbimento ritardato; concetto di compartimento, volume di distribuzione apparente ed emivita; concetto di steady state; ripartizione dei farmaci nei tessuti; legame farmacoproteico; la barriera ematoencefalica.
2. L'escrezione dei farmaci e l'azione farmacologica a livello delle vie di escrezione: renale, biliare e polmonare. Concetto di clearance e sue modificazioni negli stati patologici. Passaggio dei farmaci attraverso la placenta e nel latte materno.

Vie del metabolismo dei farmaci:

1. Reazioni di fase I (ossidazioni, riduzioni; idrolisi, ...) e di fase II (glucuroconiugazione, acetilazione; solfoconiugazione; metilazione; trans-solforazione, ...).
2. Modulazione farmacologica del metabolismo dei farmaci: farmaco-induzione e farmaco-inibizione.

PRINCIPI DI FARMACODINAMICA

Basi molecolari della selettività farmacologica

1. Il complesso ligando-macromolecola: definizione e classificazione dei recettori. Metodi di studio dei recettori; caratteristiche dell'interazione farmaco-recettore. Correlazione dei parametri fisici con l'attività biologica; enantiomeri e stereoselettività. Concetto di efficacia (attività intrinseca), affinità di legame (K_{diss}) e di potenza (EC_{50}).
2. Aspetti quantitativi delle risposte ai farmaci: analisi delle curve dose-risposta: legge dell'azione di massa; teoria dell'occupazione del recettore; quantificazioni delle risposte agli agonisti (agonismo totale, parziale ed inverso); quantificazione dell'antagonismo farmacologico (antagonismo competitivo e non competitivo). Recettori di riserva. Specificità dei recettori e trasduzione del segnale. Distribuzione tissutale e subcellulare dei recettori.
3. Modulazione delle risposte recettoriali: Meccanismi di desensibilizzazione dei recettori-canale; dei recettori accoppiati alle proteine G; dei recettore per i fattori di crescita; dei recettori intracellulari. Modificazioni del numero dei recettori: "up and down regulation". Regolazione e turnover dei recettori.

Basi molecolari dell'azione dei farmaci:

1. Recettori-canale: organizzazione molecolare e classificazione.
2. Canali sensibili al potenziale di membrana.
 - Canali voltaggio-dipendenti del Calcio e farmaci Ca^{2+} -antagonisti
 - Canali del Sodio e farmaci antiaritmici, anestetici locali, ed antiepilettici
 - Canali del Potassio e farmaci antiaritmici ed antiepilettici
3. Regolazione farmacologica delle pompe e dei trasportatori:
 - Na^+/K^+ ATPasi, scambiatore Na^+/Ca^{2+} e farmaci ad attività inotropo-positiva
 - Pompa protonica e farmaci anti-ulcera
 - Cotrasporto $Na^+/K^+/Cl^-$, antiporto Na^+/H^+ , antiporto Cl^-/HCO_3^- e farmaci diuretici

4. Recettori associati alle proteine leganti nucleotidi: Recettori accoppiati all'adenilato ciclasi. Proteine leganti i nucleotidi (proteine G). Struttura dei recettori associati alle proteine G. Meccanismi molecolari della stimolazione e dell'inibizione dell'adenilato-ciclasi. Recettori associati all'idrolisi dei fosfoinositidi ed alla mobilizzazione del Ca^{2+} . Modulazione farmacologica delle risposte mediate da recettori accoppiati a G-proteine.
5. Recettori associati alla guanidilato ciclasi.
6. Recettori per i fattori di crescita e loro implicazioni farmacologiche.

Modulazione farmacologica dell'espressione genica:

1. Recettori intracellulari: Organizzazione molecolare. Attivazione e specificità d'azione dei membri della famiglia dei recettori intracellulari. Modulazione farmacologica dei recettori intracellulari. Ormoni della sfera sessuale (estrogeni, androgeni, progestinici) e loro usi terapeutici.
2. Farmacologia della trascrizione genica: regolazione della trascrizione genica; trascrizione inducibile da stimoli extracellulari; farmaci e fattori di trascrizione.

LE NEUROTRASMISSIONI

Catecolaminergica (dopamina, noradrenalina ed adrenalina):

1. Cenni sulla distribuzione e funzione dei sistemi catecolaminergici nel sistema nervoso autonomo e nel sistema nervoso centrale
2. Farmaci interferenti con la sintesi, il rilascio, la ricaptazione ed il metabolismo delle catecolamine:
3. Recettori per le catecolamine e farmaci agonisti ed antagonisti recettoriali
4. Classi di farmaci che interferiscono con la neurotrasmissione catecolaminergica e loro azioni farmacologiche

Neurotrasmissione colinergica

1. Cenni sulla distribuzione e funzione dei sistemi colinergici
2. Farmaci interferenti con la sintesi, la liberazione ed il metabolismo dell'acetilcolina
3. Recettori colinergici e farmaci agonisti ed antagonisti recettoriali colinergici:
4. Classi di farmaci che interferiscono con la neurotrasmissione colinergica e loro azioni farmacologiche

Neurotrasmissione mediata da aminoacidi eccitatori

1. Cenni sulla distribuzione e funzione dei sistemi glutammatergici
2. Recettori glutammatergici: Recettore ionotropi (NMDA, AMPA-KAINATO) e metabotropi; Farmaci agonisti ed antagonisti recettoriali glutammatergici.
3. Classi di farmaci che interferiscono con la neurotrasmissione glutammatergica e loro potenziale utilizzo clinico.

TOSSICOLOGIA

1. Principi di tossicologia: scopi e discipline della tossicologia. Composti tossici, tossine e veleni. Xenobiotici. Classificazione delle sostanze tossiche. Ruolo della dose: tipi di dose ed unità di misura. Dosi efficaci e dosi tossiche, dose letale 50 (DL_{50}). Indice

terapeutico e margine di sicurezza. NOAEL e LOAEL. Fattori che influenzano la tossicità. Interazioni tossicologiche: additività, antagonismo, potenziamento, sinergismo.

2. Principi di tossicocinetica. Biotrasformazione delle sostanze tossiche. Metaboliti reattivi e loro interazione con macromolecole.
3. Metodi di studio per la valutazione della tossicità in vitro ed in vivo. Tossicologia preclinica. Tests di tossicità acuta, subacuta, subcronica e cronica; test di mutagenesi, cancerogenesi e teratogenesi.
4. Meccanismi di danno cellulare. Agenti elettrofilici e nucleofili. Radicali liberi dell'ossigeno e stress ossidativo. Morte cellulare e apoptosi. Mutagenesi. Cancerogenesi. Embriotossicità. Teratogenesi.
5. L'eccitotossicità e le malattie neurodegenerative

PROVE DI PROFITTO.

Le prove di profitto consisteranno in una prova scritta costituita da domande a scelta multipla e da una successiva prova orale facoltativa.

TESTI DI STUDIO CONSIGLIATI:

Farmacologia

- Farmacologia generale e speciale per le lauree sanitarie. Piccin
- Rang HP, Dale M.M. Farmacologia. Casa Editrice Ambrosiana. III Ed. 2005.

Tossicologia

- Galli, Corsini, Marinovich – Tossicologia. Piccin Editore.