

Indice

SEZIONE 1

Introduzione alla farmacologia e alla sua metodologia

Coordinamento a cura di **Cristiano Chiamulera**

CAPITOLO 1

Principi di farmacologia..... 3

Francesco Clementi, Guido Fumagalli

Lessico essenziale.....	4
Sostanze attive.....	4
Discipline che studiano i farmaci.....	6
Interazioni tra un farmaco e i sistemi viventi.....	7



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 1

- 1.1** Terapie alternative o non convenzionali
Francesco Clementi
- 1.2** Nomenclatura e classificazione dei farmaci
Armando Genazzani, Raffaella Balocco

CAPITOLO 2

Breve storia della farmacologia..... 11

Vittorio A. Sironi

Nascita ed evoluzione della farmacologia.....	11
La medicina primitiva e antica: rimedi magici e naturali.....	11
Il razionalismo greco e romano.....	11
Tra alchimia e magia naturale.....	12
Dalla medicina monastica agli orti botanici.....	12
Dal rinascimento anatomico alla “Experienz”: la spagirica di Paracelso.....	13
Dalla iatrochimica ai lumi della ragione scientifica.....	14
Dalla ricerca del principio attivo alla scoperta di alcaloidi e glucosidi.....	15
La rivoluzione dei farmaci di sintesi:dalla produzione artigianale alla fabbricazione industriale.....	15
La farmacologia moderna.....	16
Ehrlich e la chemioterapia: il concetto di recettore.....	16
Sulfamidici e antibiotici: dalla farmacologia sperimentale alla farmacologia terapeutica.....	17
Antistaminici e psicofarmaci: nasce la farmacologia moderna.....	17

L'esplosione farmacoterapica e gli sviluppi della farmacologia.....	18
L'era biotecnologica e la farmacologia del terzo millennio.....	19
L'impatto delle nuove tecnologie: ingegneria genetica, bioinformatica e farmaci biotecnologici.....	19
Il mondo degli “omics” e le nuove regole dell'industria farmaceutica.....	19
La farmacologia personalizzata e le potenzialità dei farmaci molecolari nanotecnologici.....	20
Bibliografia essenziale.....	21



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 2

- 2.1** I farmaci degli antichi
Vittorio A. Sironi
- 2.2** La nascita dell'industria farmaceutica in Italia
Vittorio A. Sironi
- 2.3** La chemioterapia di Ehrlich: dai recettori
 alla sperimentazione clinica
Vittorio A. Sironi
- 2.4** La rinascita della farmacologia italiana
 nel secondo dopoguerra
Vittorio A. Sironi
- 2.5** Il caso talidomide
Vittorio A. Sironi

CAPITOLO 3

Ricerca preclinica e sviluppo di nuovi farmaci..... 23

Ennio Ongini, Marco Prosdocimi

Innovazione tecnologica e conoscenze scientifiche nella ricerca farmaceutica moderna.....	23
Strategie di ricerca.....	25
Le fasi della ricerca.....	25
Malattie rare (farmaci orfani).....	29
Malattie neglette.....	29
Riposizionamento di farmaci già in uso.....	30
Le fasi dello sviluppo.....	30
I farmaci del futuro.....	31
Bibliografia essenziale.....	33
Sitografia.....	33

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 3

- 3.1** Le nuove forme organizzative della ricerca
Ennio Ongini, Marco Prosdocimi
- 3.2** Il brevetto
Ennio Ongini, Marco Prosdocimi
- 3.3** I farmaci per le malattie rare
Ennio Ongini, Marco Prosdocimi
- 3.4** Il riposizionamento dei farmaci
Ennio Ongini, Marco Prosdocimi

CAPITOLO 4

Metodologie di caratterizzazione preclinica dei farmaci

Simone Braggio, Mauro Corsi

Metodologie per la caratterizzazione farmacologica	36
Come vengono valutati i nuovi composti e come si sceglie il test in vitro	36
Test farmacologici primari e secondari in vitro	37
Human Induced Pluripotent Stem cells (iPSCs): il futuro dei saggi secondari in vitro	37
L'importanza della determinazione del tempo di residenza sul target	37
Test farmacologici ex vivo	38
Test farmacologici in vivo	39
Metodologie per la caratterizzazione farmacocinetica	39
Determinazione della permeabilità in vitro	40
Stabilità metabolica in vitro	40
Inibizione degli enzimi metabolizzanti in vitro	40
Determinazione del legame alle proteine in vitro	41
Studi di farmacocinetica in vivo	41
Metodologie per la caratterizzazione tossicologica non clinica	41
Determinazione della vitalità cellulare	41
Tossicità cardiaca in vitro	41
Valutazione della fosfolipidosi	42
Valutazione della fototossicità	42
Valutazione della genotossicità	42
Studi di tossicologia in vivo	42
Studi tossicologici per valutare la funzionalità cardiovascolare	42
Studi tossicologici per valutare la funzionalità del sistema nervoso centrale	42
La cascata di screening in un progetto di ricerca nella fase preclinica	43
Bibliografia essenziale	44
Sitografia	44

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 4

- 4.1** Test farmacologici primari e secondari in vitro
Simone Braggio, Mauro Corsi

CAPITOLO 5

Metodologia della sperimentazione clinica dei farmaci

Carlo Patrono

Fasi della sperimentazione clinica	46
Studi osservazionali e trial clinici randomizzati	47
L'importanza dell'ipotesi primaria	48
Definizione dell' <i>end-point</i> primario e sua importanza per stabilire la validità di un trial	48
Calcolo della dimensione del campione	49
Analisi dei risultati	50
Valutazione comparativa di benefici e rischi di un trattamento farmacologico	50
Uno sguardo al futuro	51
Bibliografia essenziale	54

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 5

- 5.1** Glossario di metodologia della ricerca clinica
Michela Bagnalasta
- 5.2** Il placebo
Francesco Clementi

SEZIONE 2

Nuove frontiere della farmacologia

Coordinamento a cura di Cristiano Chiamulera

CAPITOLO 6

Nuovi paradigmi traslazionali in Drug Discovery: i biomarcatori e i "companion diagnostics"

Enrico Domenici

Il processo di Drug Discovery: dal bersaglio molecolare alla prova di concetto in clinica	57
I biomarcatori come nuovo elemento integrante del processo di discovery	58
I biomarcatori e la ricerca traslazionale	58
Definizione di biomarcatori e loro caratteristiche	58
I biomarcatori come elemento centrale per lo sviluppo di farmaci sempre più efficaci	60
I biomarcatori e la medicina di precisione in oncologia	60
Biomarcatori e malattie neurodegenerative: la malattia di Alzheimer	61
Lo sviluppo integrato di farmaci e di "companion diagnostics"	61
Bibliografia essenziale	62

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 6

- 6.1** I biomarcatori come guida alla terapia personalizzata: oncologia e neurodegenerazione
Enrico Domenici

CAPITOLO 7

Nanofarmacologia	63
Massimiliano Perduca, Cristiano Chiamulera	
Razionale e vantaggi della nanofarmacologia nell'attuale contesto della terapia farmacologica. . .	63
Meccanismi d'interazione tra nanopharmaceuticals e tessuti bersaglio.	64
Innovazioni e progressi della nanofarmacologia . . .	64
Complessi farmaco-lipidi.	64
Nanotubi di carbonio.	65
Dendrimeri.	65
Micelle	66
Liposomi.	66
Nanoparticelle	66
Conclusioni	67
Bibliografia essenziale.	68

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 7**

7.1 Definizione dei concetti alla base della nanofarmacologia Massimiliano Perduca, Cristiano Chiamulera

CAPITOLO 8

Cellule come farmaci nella medicina rigenerativa	69
Elena Cattaneo	
I principi di base della medicina rigenerativa.	69
Definizione e principali tipologie di cellule staminali	70
La direttiva europea: le cellule come farmaci	71
Le applicazioni della terapia cellulare e della medicina rigenerativa	71
Approcci di medicina rigenerativa per il trattamento delle lesioni degli epiteli	71
Approcci di medicina rigenerativa per il trattamento delle malattie neurodegenerative	72
Le staminali per il trattamento delle malattie della retina.	74
Le staminali per il diabete	75
La medicina rigenerativa nel trattamento del muscolo scheletrico.	75
Staminali per il trattamento delle disfunzioni cardiache	75
Prospettive future	75
Bibliografia essenziale.	76

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 8**

8.1 Le cellule staminali umane embrionali e adulte Elena Cattaneo

CAPITOLO 9

La terapia genica	77
Alessandro Aiuti, Giada Farinelli	
Trasferimento genico	77
Metodi non virali.	77
Vettori virali.	78

Terapia genica ex vivo con cellule staminali ematopoietiche	79
ADA-SCID	79
SCID-X1	79
MLD	80
Terapia genica ex vivo con linfociti T	80
Terapia genica in vivo.	80
Terapia genica della retina.	81
Genome editing.	81
Bibliografia essenziale.	81

CAPITOLO 10

Farmacologia degli RNA	83
Alberto Boffi, Valerio Fulci, Giuseppe Macino	
Il meccanismo della RNA interference	83
siRNA e miRNA, analogie e differenze.	83
Oligonucleotidi antisenso, aptameri, guide a RNA RNA terapeutici attivi nel processo di splicing.	85
RNA terapeutici attivi come inibitori diretti di proteine (aptameri)	85
RNA terapeutici attivi sul DNA genomico.	86
Formulazione e veicolazione di RNA terapeutici . . .	86
Farmacologia e tossicologia.	88
Distribuzione intracellulare.	89
Farmacocinetica e tossicologia sistemica.	89
Tossicità e mutagenicità	89
Conclusioni e prospettive	90
Bibliografia essenziale.	91

CAPITOLO 11

Ingegnerizzazione di mAb per scopi terapeutici	93
Luisa Iamele, Hugo de Jonge, Claudia Scotti, Ermanno Gherardi	
Gli anticorpi monoclonali	93
Ingegnerizzazione degli anticorpi	94
Ulteriori metodi di generazione degli anticorpi	95
Applicazioni terapeutiche	95
Anticorpi monoclonali nella terapia del cancro	95
Immunoterapia	96
Anticorpi monoclonali nelle patologie infiammatorie	97
Trapianti	97
Bibliografia essenziale.	98

SEZIONE 3**Farmacocinetica**Coordinamento a cura di **Riccardo Fesce****CAPITOLO 12**

Basi cellulari della farmacocinetica	101
Riccardo Fesce, Guido Fumagalli	
Rapido viaggio con il farmaco nell'organismo	101
Passaggio dei farmaci attraverso le membrane cellulari.	103
Diffusione passiva attraverso membrane cellulari	103

Trasporto di farmaci attraverso membrane cellulari.....	104
Trasporto attivo contro gradiente elettrochimico...	106
Trasportatori e diffusione facilitata.....	106
Passaggio attraverso canali di membrana.....	107
Diffusione dei farmaci a organi e tessuti.....	107
Caratteristiche delle principali barriere cellulari...	108
Bibliografia essenziale.....	111

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 12

12.1 Glossario, approfondimenti ed esempi di farmacocinetica	
Riccardo Fesce, Guido Fumagalli	

CAPITOLO 13

Assorbimento e vie di somministrazione dei farmaci.....	113
--	------------

Riccardo Fesce, Guido Fumagalli

Regole generali sulla velocità di assorbimento dei farmaci.....	114
Vie enterali.....	115
Via orale.....	115
Via buccale e rettale.....	117
Vie parenterali sistemiche.....	118
Via intravascolare.....	118
Via intramuscolare.....	119
Via cutanea.....	119
Altre vie.....	119
Via inalatoria.....	119
Applicazioni topico-regionali.....	120
Vie intracavitari.....	120
Via dermica o transcutanea.....	120
Vie mucosali.....	121
Cinetiche di assorbimento.....	121
Drug delivery: formulazioni per regolare tempi e sedi del rilascio del farmaco.....	125
Bibliografia essenziale.....	127

CAPITOLO 14

Distribuzione ed eliminazione dei farmaci... ..	129
--	------------

Riccardo Fesce, Guido Fumagalli

Distribuzione.....	129
Il volume apparente di distribuzione.....	130
Il legame dei farmaci alle proteine plasmatiche...	132
Eliminazione.....	136
Concetto di emivita.....	137
Concetto di clearance.....	138
Escrezione renale dei farmaci.....	139
Escrezione epatica e circolo entero-epatico.....	143
Rapporto tra metabolismo ed escrezione.....	145
Bibliografia essenziale.....	146

CAPITOLO 15

Il metabolismo dei farmaci.....	147
--	------------

Laura Marabini, Sonia Radice, Enzo Chiesara[†]

Reazioni enzimatiche di fase I.....	148
Ossidazioni.....	148
Riduzioni.....	151
Idrolisi.....	152
Reazioni enzimatiche di fase II.....	152
Glicuroconiugazioni.....	152
Solfatazioni.....	153
Metilazioni.....	153
Acetilazioni.....	154
Coniugazioni con aminoacidi.....	154
Coniugazioni con glutatione.....	154
Biotrasformazioni extraepatiche.....	155
Induzione e inibizione farmaco-metabolica.....	155
Induzione del metabolismo dei farmaci.....	155
Inibizione del metabolismo dei farmaci.....	157
Bibliografia essenziale.....	159

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 15

15.1 Fattori che possono modificare il metabolismo dei farmaci	
Enzo Chiesara [†] , Laura Marabini, Sonia Radice	
15.2 Microflora intestinale (microbioma): effetti sulla salute ed effetti sul metabolismo degli xenobiotici	
Laura Marabini	

SEZIONE 4

Recettori e trasduzione del segnale

Coordinamento a cura di Cecilia Gotti, Francesco Clementi

CAPITOLO 16

Recettori e modulazione delle risposte recettoriali.....	163
---	------------

Francesco Clementi, Guido Fumagalli

Classi di recettori e loro sistemi di trasduzione del segnale.....	163
Recettori intracellulari/intranucleari.....	164
Recettori di membrana.....	164
Controllo della localizzazione dei recettori sulla membrana cellulare.....	172
Trasporto e traffico cellulare dei recettori.....	172
Modulazione delle risposte recettoriali.....	173
Modulazione delle risposte recettoriali da parte dei farmaci.....	173
Bibliografia essenziale.....	174

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 16

16.1 Nascita ed evoluzione della teoria dei recettori	
Francesco Clementi, Guido Fumagalli, Vittorio A. Sironi	
16.2 La regolazione della risposta recettoriale	
Francesco Clementi, Guido Fumagalli	
16.3 Il traffico intracellulare dei recettori	
Francesco Clementi, Sara Colombo, Guido Fumagalli	

CAPITOLO 17**Aspetti quantitativi e qualitativi dell'interazione farmaco-recettore**..... 177**G. Enrico Rovati, Valérie Capra**

Il recettore: generalità e proprietà.....	177
Caratteristiche dell'interazione farmaco-recettore.....	179
Aspetti quantitativi delle risposte ai farmaci:	
curve dose-risposta.....	182
Potenza ed efficacia.....	183
Dall'interazione farmaco-recettore alla risposta... ..	183
Teoria dell'occupazione.....	183
Modifiche alla teoria dell'occupazione.....	184
Teoria dell'efficacia o attività intrinseca.....	185
Relazione non lineare tra occupazione e risposta:	
EC ₅₀ diversa da K _d	186
Recettori costitutivamente attivi e agonisti inversi..	188
Oltre il modello a due stati: stati attivi multipli	
e segnali "biased".....	189
Bibliografia essenziale.....	190

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 17

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

CAPITOLO 18**Adattamento della risposta alle sostanze e tossicodipendenza**..... 191**Cristiano Chiamulera**

Definizione dei concetti di adattamento, allostasi e omeostasi.....	191
Adattamento molecolare, cellulare e sistemico....	192
Effetti dell'esposizione ripetuta alle sostanze.....	192
Tolleranza.....	193
Sensibilizzazione.....	193
Sindrome da cessazione e crisi d'astinenza	
fisica e psicologica.....	194
La tossicodipendenza come paradigma di adattamento allostatico.....	194
Adattamento e stadi della tossicodipendenza.....	195
Ricerca e terapia della tossicodipendenza.....	198
Bibliografia essenziale.....	199

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 18

- 18.1** Definizione di memoria e sua rilevanza nella tossicodipendenza
Cristiano Chiamulera

CAPITOLO 19**Farmacologia delle modificazioni post-traduzionali**..... 201**Monica Di Luca, Flavia Valtorta, Fabrizio Gardoni**

Fosforilazione.....	202
Proteinchinasi.....	202
Proteinfosfatasi.....	204
Sumoilazione.....	205

Ubiquitinazione.....	206
Glicosilazione.....	206
Acetilazione.....	207
Carbossilazione.....	207
Metilazione.....	208
Nitrosilazione.....	208
Legami disolfuro.....	208
Aggiunta di lipidi.....	208
Aggiunta di glicosilfosfatidilinositoli.....	209
Bibliografia essenziale.....	209

CAPITOLO 20**Regolazione dell'omeostasi del calcio intracellulare**..... 211**Jacopo Meldolesi, Guido Fumagalli**

Il citosol, crocevia dei flussi di Ca ²⁺	211
La MP: canali, pompe e trasportatori.....	212
Il Ca ²⁺ negli organelli intracellulari.....	214
ER è un deposito intracellulare a rapido scambio..	214
I mitocondri controllori della fisiologia e della patologia.....	215
La [Ca ²⁺] è controllata anche in altre strutture intracellulari.....	216
Il Ca ²⁺ nella fisiologia/patologia cellulare.....	216
Bibliografia essenziale.....	217

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 20

- 20.1** Membrana plasmatica e citosol: canali di superficie e proteine tampone del citosol, pompe e trasportatori
Guido Fumagalli, Jacopo Meldolesi
- 20.2** Le oscillazioni e onde della [Ca²⁺]_i originano da spikes dell'ER, ampliate per azione di molteplici Ca²⁺ attori intracellulari, tra cui l'involucro nucleare
Jacopo Meldolesi, Guido Fumagalli
- 20.3** Canali e pompe dell'ER
Jacopo Meldolesi, Guido Fumagalli
- 20.4** Il mitocondrio: un organello semiautonoma che per funzionare ha bisogno di interagire con l'ER
Jacopo Meldolesi, Guido Fumagalli

CAPITOLO 21**Farmacologia delle MAP chinasi**..... 219**Lucia Vicentini, Maria Grazia Cattaneo**

Le famiglie di MAPK e i loro meccanismi di attivazione.....	219
Le ERK.....	220
Le JNK.....	221
Le p38.....	222
ERK5.....	222
La specificità d'azione delle MAPK.....	222
Inibizione farmacologica delle MAPK.....	223
Ras/Raf/MEK/ERK.....	223
JNK.....	224
p38.....	224
Bibliografia essenziale.....	225

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 21

- 21.1** Fosfatasi a doppia specificità come regolatori dell'attività delle MAPK
Lucia Vicentini, Maria Grazia Cattaneo
- 21.2** L'attivazione delle ERK da parte dei recettori accoppiati a proteine G
Lucia Vicentini, Maria Grazia Cattaneo
- 21.3** Le MAPK nella modulazione del metabolismo energetico
Lucia Vicentini, Maria Grazia Cattaneo
- 21.4** Le MAPK nelle patologie degenerative
Lucia Vicentini, Maria Grazia Cattaneo

CAPITOLO 22

Aspetti integrati della trasduzione: dai recettori alle reti di segnalazione..... 227

Jacopo Meldolesi

- Dualismo recettoriale nucleo/citoplasma 227
- Eterogeneità dell'assemblaggio recettoriale 228
- Le cascate dei segnali trasduttivi dipendono spesso dalla collaborazione (cross talk) o dalla complementazione tra recettori..... 228
- Un quadro traduttivo complessivo: da GSK3 ad AKT e mTOR 229
- Prospettive di sviluppo per nuovi farmaci e nuove terapie 229
- Bibliografia essenziale..... 231

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 22

- 22.1** Le neurotrofine e i loro recettori
Jacopo Meldolesi
- 22.2** WNT e HEDGEHOG
Jacopo Meldolesi

SEZIONE 5

Le maggiori classi recettoriali

Coordinamento a cura di Cecilia Gotti, Francesco Clementi

CAPITOLO 23

I recettori-canale 235

Cecilia Gotti, Francesco Clementi

- Distribuzione tessutale e subcellulare dei recettori-canale 235
- Organizzazione molecolare dei recettori-canale... 236
- Prima classe: famiglia dei recettori Cys-loop..... 236
- Seconda classe: recettori del glutammato 236
- Terza classe: recettori dei nucleotidi ciclici cGMP e cAMP..... 237
- Quarta classe: recettori ionotropici dell'ATP P2X... 238
- Topografia dei recettori..... 239
- Localizzazione dei siti di legame per i ligandi endogeni..... 241
- Localizzazione e struttura del canale per gli ioni . 242
- Superfamiglia dei recettori Cys-loop 242
- Recettori del glutammato, nucleotidi ciclici e ATP . 243
- Funzioni della porzione citoplasmatica..... 244

- Modulazione dell'attività dei recettori-canale..... 244
- Cross-talk con altri sistemi recettoriali 247
- Meccanismi d'azione dei farmaci che modulano l'attività dei recettori-canale..... 247
- Bibliografia essenziale..... 248

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 23

- 23.1** Evoluzione dei recettori Cys-loop
Cecilia Gotti
- 23.2** Come identificare i residui aminoacidici che si affacciano al lume del canale
Cecilia Gotti, Francesco Clementi

CAPITOLO 24

I recettori accoppiati alle proteine G 249

Marta Busnelli, Lucia Vallar, Lucia Vicentini

- Organizzazione molecolare dei recettori accoppiati a proteine G 249
- Struttura e funzione delle proteine G 252
- I sistemi effettori..... 255
- Il sistema dell'adenilato ciclasi 255
- Lidrolisi dei fosfoinositidi 256
- Interazione dei recettori accoppiati alle proteine G con altre proteine..... 258
- Bibliografia essenziale..... 260

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 24

- 24.1** Struttura e modificazioni conformazionali dei recettori accoppiati alle proteine G
Marta Busnelli, Lucia Vallar, Lucia Vicentini
- 24.2** Farmaci che agiscono come modulatori allosterici, ligandi bivalenti e ligandi funzionalmente selettivi
Marta Busnelli, Lucia Vicentini, Lucia Vallar
- 24.3** La superfamiglia delle GTPasi monomeriche come possibile bersaglio di farmaci
Marta Busnelli, Lucia Vallar, Lucia Vicentini
- 24.4** Farmaci attivi sulle fosfodiesterasi
Marta Busnelli, Lucia Vallar, Lucia Vicentini
- 24.5** Proteine che regolano il traffico, la localizzazione, la trasmissione del segnale e le proprietà dei recettori accoppiati a proteine G
Marta Busnelli, Lucia Vallar, Lucia Vicentini

CAPITOLO 25

I recettori per i fattori di crescita 261

Carla Boccaccio, Silvia Benvenuti, Paolo M. Comoglio

- Organizzazione molecolare dei recettori per i fattori di crescita 262
- Attivazione e trasduzione del segnale dei recettori per i fattori di crescita..... 264
- Approcci farmacologici al controllo dell'attività dei recettori per i fattori di crescita..... 271
- Anticorpi monoclonali 272
- Inibitori delle tirosinchinasi..... 272
- I recettori per fattori di crescita come bersaglio di farmaci antitumorali 273
- Bibliografia essenziale..... 276

CAPITOLO 26**I recettori per le citochine** 277**Massimo Locati**

Citochine ematopoietiche	277
Citochine dell'immunità innata	278
Citochine dell'immunità acquisita	281
Citochine antinfiammatorie e immunosoppressive	283
Farmacologia delle citochine e dei loro recettori	283
Inibitori recettoriali	283
Inibitori della trasduzione del segnale	284
Modulatori della produzione di citochine	284
Bibliografia essenziale	285

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 26****26.1** I recettori per le citochine
Massimo Locati**CAPITOLO 27****I recettori che mediano l'adesione cellulare**... 287**Giorgio Berton, Carlo Laudanna, Ruggero Pardi**

I recettori di adesione	287
Trasduzione di segnali all'interno della cellula	290
Terapie anti-adesive	294
Bibliografia essenziale	296

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 27**

- 27.1** Adesione e attività delle piastrine
Giorgio Berton e Carlo Laudanna
- 27.2** Interazioni adesive e reclutamento leucocitario
Giorgio Berton, Carlo Laudanna, Ruggero Pardi
- 27.3** Trasduzione del segnale da parte di chinasi
FAK e Src
Giorgio Berton, Carlo Laudanna, Ruggero Pardi

CAPITOLO 28**Recettori solubili e anticorpi monoclonali diretti contro agonisti e recettori** 297**Alberto Mantovani, Josée Golay**

I recettori solubili	297
Gli anticorpi monoclonali	301
Bibliografia essenziale	304

SEZIONE 6**Modulazione dell'espressione genica****Coordinamento a cura di Diego Fornasari****CAPITOLO 29****Farmacologia della trascrizione genica e farmacoepigenomica** 307**Roberta Benfante, Simona Di Lascio, Diego Fornasari**

Introduzione ai meccanismi di regolazione della trascrizione	307
Concetti generali della trascrizione eucariotica	307
Verso una teoria unitaria della regolazione della trascrizione	310

I fattori di trascrizione come bersaglio farmacologico	311
Strategie attuali per il targeting dei fattori di trascrizione	312
Dalla farmacologia della trascrizione alla farmacoepigenomica	314
Farmaci epigenomici	314
Sviluppi futuri	316
Bibliografia essenziale	320

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 29**

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

CAPITOLO 30**I recettori intracellulari** 321**Elisabetta Vegeto, Adriana Maggi**

Caratteristiche strutturali dei recettori intracellulari	321
Classificazione dei recettori	321
Organizzazione molecolare dei domini funzionali	322
Recettori intracellulari come fattori di trascrizione regolati da ligandi	322
Classificazione dei ligandi	324
Classi dei ligandi per i recettori intracellulari	324
Attività fisiologiche e controllo farmacologico dei recettori intracellulari	327
Agonisti e antagonisti recettoriali	328
I recettori CAR e SXR	332
Bibliografia essenziale	337

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 30**

- 30.1** Attività di trans-repressione genica e peculiarità dei meccanismi di attivazione/trasduzione del segnale di recettori intracellulari
Adriana Maggi, Elisabetta Vegeto
- 30.2** I ligandi dei recettori intracellulari
Elisabetta Vegeto, Adriana Maggi

SEZIONE 7**Controllo farmacologico del trasporto attraverso le membrane cellulari****Coordinamento a cura di Francesco Clementi, Guido Fumagalli****CAPITOLO 31****I canali ionici** 341**Maurizio Tagliatella**

Caratteristiche funzionali e strutturali dei canali ionici	342
Farmaci e canali ionici	348
Canali del sodio	349
Organizzazione molecolare e modulazione	350

Localizzazione dei canali del sodio.....	350
Farmaci e canali del sodio.....	351
Canali del calcio.....	355
Localizzazione e funzioni dei canali del Ca ²⁺	356
Farmacologia dei canali del calcio.....	356
Canali del potassio.....	360
Sottofamiglie di canali del K ⁺ a 2 segmenti transmembrana (2 TM).....	361
Sottofamiglie di canali TM.....	365
Altre famiglie a 6 o 7 TM: i canali del K ⁺ Ca ²⁺ -dipendenti.....	368
Canali non selettivi, anionici e altri.....	369
Canali cationici modulati dai nucleotidi ciclici.....	369
Bibliografia essenziale.....	376

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 31

- 31.1** Come si osservano in tempo reale i canali e le loro correnti
Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 31.2** Modalità di valutazione dell'interazione tra farmaci e canali ionici
Maurizio Tagliatela
- 31.3** Canali per anioni
Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 31.4** Tossine peptidiche naturali
Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 31.5** Fisiopatologia e farmacologia della contrazione muscolare
Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 31.6** Fisiopatologia dei canali del Ca²⁺ voltaggio-dipendenti: studi di genetica animale e umana
Mauro Cataldi, Maurizio Tagliatela
- 31.7** La sindrome del QT lungo indotta da farmaci
Anna Pannaccione, Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 31.8** Canali ionici TRP
Agnese Secondo, Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 31.9** Canali del sodio non voltaggio-dipendenti epiteliali (ENaC) e sensibili all'acido (ASIC)
Giuseppe Pignataro, Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 31.10** Canali per l'acqua: le acquaporine
Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 31.11** I canali del Ca²⁺ voltaggio-indipendenti attivati dalla deplezione di Ca²⁺ del reticolo endoplasmatico
Agnese Secondo, Maurizio Tagliatela, Enzo Wanke
- 31.12** Modulazione farmacologica delle giunzioni comunicanti e delle sinapsi elettriche
Francesco Clementi
- 31.13** Proteine e ligandi foto-attivabili: l'optogenetica e la fotofarmacologia
Maria Virginia Soldovieri, Maurizio Tagliatela

CAPITOLO 32

I trasportatori di membrana.....	377
Lucio Annunziato, Giuseppe Pignataro, Gianfranco Di Renzo	
I diversi tipi di trasporto.....	377
Trasportatori ATP-dipendenti.....	377
Trasportatori ATP-indipendenti.....	378

Na ⁺ /K ⁺ ATPasi.....	379
Struttura.....	379
Proprietà biofisiche.....	380
Trasduzione del segnale.....	380
Farmaci attivi sulla Na ⁺ /K ⁺ ATPasi.....	381
H ⁺ /K ⁺ ATPasi.....	381
Struttura.....	381
Distribuzione.....	382
Elettrofisiologia e proprietà biofisiche.....	382
Regolazione.....	382
Farmaci.....	383
Pompe e trasportatori per il controllo della concentrazione plasmatica dello ione calcio... 383	
Scambiatori target di farmaci diuretici..... 383	
Scambiatore Na⁺/H⁺..... 383	
Struttura.....	384
Distribuzione cellulare e tissutale.....	384
Proprietà biofisiche ed elettrofisiologiche.....	384
Meccanismi regolatori e proprietà fisiopatologiche... 384	
Farmaci.....	385
Cotrasportatore Na⁺-K⁺-Cl⁻..... 385	
Struttura.....	385
Distribuzione tissutale e cellulare.....	385
Proprietà elettrofisiologiche e regolazione.....	386
Fisiologia.....	386
Fisiopatologia.....	386
Farmaci.....	387
Bibliografia essenziale.....	387

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 32

- 32.1** I sistemi di estrusione dei farmaci
Lucio Annunziato, Giuseppe Pignataro, Gianfranco Di Renzo
- 32.2** I glicosidi cardioattivi
Lucio Annunziato, Giuseppe Pignataro, Gianfranco Di Renzo
- 32.3** Farmaci diuretici
Lucio Annunziato, Giuseppe Pignataro, Gianfranco Di Renzo
- 32.4** Pompe e trasportatori per il controllo della concentrazione plasmatica dello ione calcio
Lucio Annunziato, Giuseppe Pignataro, Gianfranco Di Renzo

CAPITOLO 33

I neurotrasportatori.....	389
Gaetano Di Chiara	
Ruolo dei trasportatori nella funzionalità sinaptica... 389	
Regolazione dell'attività e del traffico dei neurotrasportatori.....	390
I neurotrasportatori per i neurotrasmettitori..... 390	
Trasportatori della membrana plasmatica Na ⁺ /K ⁺ -dipendenti per gli aminoacidi eccitatori.....	390
Trasportatori della membrana plasmatica Na ⁺ /Cl ⁻ -dipendenti.....	393
Trasportatori vescicolari H ⁺ -dipendenti.....	401
Bibliografia essenziale.....	405

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 33

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

SEZIONE 8

Controllo del metabolismo cellulare

Coordinamento a cura di Emilio Clementi

CAPITOLO 34

Il controllo farmacologico dello stress ossidativo e dei mitocondri..... 409

Orazio Cantoni, Pietro Ghezzi, Clara De Palma, Fabio Di Lisa

Le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e lo stress ossidativo (SO).....	409
Mitocondri e formazione delle ROS.....	410
Struttura e organizzazione del mitocondrio.....	410
Origine mitocondriale delle ROS.....	410
Il ruolo patologico delle ROS nella disfunzione e nella morte cellulare.....	412
ROS e omeostasi mitocondriale del Ca ²⁺	412
Il ruolo fisiopatologico dell'omeostasi mitocondriale del Ca ²⁺	412
Il poro della transizione della permeabilità mitocondriale.....	413
L'effetto dei farmaci antiossidanti nel contesto della teoria che lega lo SO alla patologia.....	414
Effetti di alcuni farmaci a livello mitocondriale... ..	415
Bibliografia essenziale.....	416



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 34

34.1 Il ruolo fisiologico delle ROS nella trasduzione del segnale intracellulare Orazio Cantoni	
34.2 La struttura e le dinamiche mitocondriali Orazio Cantoni	
34.3 Ruolo dei mitocondri nel danno ischemico nel miocardio Orazio Cantoni	

CAPITOLO 35

Il controllo farmacologico della sintesi e del trasporto dei lipidi..... 419

Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Simona De Metrio, Nicola Ferri

Biosintesi del colesterolo.....	419
Le statine: inibitori della HMG-CoA riduttasi.....	420
Ezetimibe: inibitore della NPC1L1.....	422
Biosintesi degli acidi grassi.....	422
Biosintesi dei trigliceridi.....	422
Inibitori della diacilglicerolo aciltrasferasi (DGAT).....	422
I recettori PPAR e la loro modulazione farmacologica.....	423
Proteine di trasferimento dei lipidi.....	423
La proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi (MTP) e suoi inibitori.....	423
Farmaci innovativi.....	424
Mipomersen.....	424
Lipoproteina lipasi (LPL).....	425
Terapia con proteine "anti angiopoietina-like".....	425
Anti apoC-III.....	425
Anti-apo(a).....	426
Sebelipasi alfa e lipasi acida lisosomiale.....	426
PCSK9 e suoi inibitori.....	426
Bibliografia essenziale.....	427



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 35

35.1 Farmacologia della via biosintetica del mevalonato Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Simona De Metrio, Nicola Ferri	
35.2 Farmacologia della biosintesi degli acidi grassi Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Simona De Metrio, Nicola Ferri	
35.3 Lipoproteine e inibitori delle proteine di trasferimento dei lipidi Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Simona De Metrio, Nicola Ferri	
35.4 Farmacologia della biosintesi dei trigliceridi Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Simona De Metrio, Nicola Ferri	
35.5 Ruolo dei recettori LXR sul metabolismo lipidico e interventi farmacologici Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Simona De Metrio, Nicola Ferri	

CAPITOLO 36

Il controllo farmacologico del metabolismo glucidico..... 429

Paolo Moghetti, Giacomo Zoppini

Il controllo della glicemia.....	429
Il trasporto del glucosio.....	430
Il sistema dell'insulina.....	431
Il recettore per l'insulina e il suo sistema di trasduzione.....	432
Farmacologia del controllo glicemico.....	433
Modulazione farmacologica della funzionalità delle β -cellule.....	433
Sistema delle incretine.....	434
Modulazione del signalling insulinico.....	435
Modulazione dell'assorbimento intestinale del glucosio.....	436
Inibizione del riassorbimento renale del glucosio ..	436
Bibliografia essenziale.....	438

CAPITOLO 37

Proteolisi intracellulare e autofagia..... 439

Fabio Di Lisa, Edon Melloni e Marco Sandri

Caratteristiche generali delle proteasi.....	439
Classificazione in quattro classi: serina-, cisteina-, aspartico- e metallo-proteasi.....	439
Caratteristiche e regolazione della proteolisi intracellulare.....	440
Funzioni e modulazione farmacologica dei principali sistemi proteolitici intracellulari ...	441
Proteasi lisosomiali.....	441
Proteasi compartimentalizzate con funzioni specifiche.....	442
Proteasi citoplasmatiche.....	444
Proteasi intracellulari esogene.....	446
Autofagia.....	447
Macroautofagia.....	448
Sistema di attivazione.....	448
Sistema di regolazione.....	448
Autofagia mediata da chaperonine (CMA).....	449
Complementarietà tra le diverse forme di autofagia con il proteasoma e antagonismo con l'apoptosi.....	449

Modulazione farmacologica.....	450
Rilevanza fisiopatologica e terapeutica.....	450
Bibliografia essenziale.....	452

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 37

- 37.1** La proteolisi extracellulare
Francesco Blasi, Pia Ragno
- 37.2** Terminologia delle proteasi
Fabio Di Lisa, Edon Melloni, Marco Sandri
- 37.3** Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e loro azione nelle patologie cardiovascolari
Francesco Clementi, Guido Fumagalli
- 37.4** Ubiquitina e proteasoma
Fabio Di Lisa, Edon Melloni, Marco Sandri

SEZIONE 9

Modulazione farmacologica della comunicazione cellulare

Coordinamento a cura di Francesco Clementi, Guido Fumagalli

CAPITOLO 38

Il controllo farmacologico della funzione sinaptica..... 455

Michela Matteoli, Riccardo Fesce, Elisabetta Menna, Claudia Verderio

La sinapsi.....	455
Caratteristiche generali.....	455
La sinapsi tripartita.....	456
La complessità dell'organizzazione sinaptica e le sinaptopatie.....	457
La secrezione del neurotrasmettitore.....	458
I messaggeri chimici: neurotrasmettitori, neuropeptidi.....	459
Le vescicole sinaptiche.....	460
Granuli di secrezione e vescicole sinaptiche.....	460
Immagazzinamento del neurotrasmettitore.....	460
Ciclo di eso-endocitosi delle vescicole sinaptiche..	461
Il processo di endocitosi.....	462
Il destino del neurotrasmettitore.....	462
La ricezione del segnale: il compartimento postsinaptico.....	462
Formazione, mantenimento e plasticità della sinapsi e loro ruolo nelle patologie del sistema nervoso.....	463
Farmacologia della neurosecrezione.....	465
Farmaci che interferiscono con il trasporto delle vescicole di secrezione.....	466
Farmaci che interferiscono con l'immagazzinamento del trasmettitore nelle vescicole.....	466
Farmaci e tossine che interferiscono con le fasi tardive della neuroesocitosi.....	467
Bibliografia essenziale.....	468

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 38

- 38.1** Ruolo degli astrociti nella trasmissione sinaptica
Michela Matteoli, Riccardo Fesce, Elisabetta Menna, Claudia Verderio

- 38.2** Organizzazione dinamica dei pool di vescicole sinaptiche
Michela Matteoli, Riccardo Fesce, Elisabetta Menna, Claudia Verderio
- 38.3** Secrezione dei neuropeptidi
Michela Matteoli, Riccardo Fesce, Elisabetta Menna, Claudia Verderio
- 38.4** Ruolo dei lipidi nella regolazione del ciclo di eso-endocitosi delle vescicole sinaptiche, fosfolipidi e sfingolipidi
Michela Matteoli, Riccardo Fesce, Elisabetta Menna, Claudia Verderio
- 38.5** Ricircolo delle vescicole sinaptiche
Michela Matteoli, Riccardo Fesce, Elisabetta Menna, Claudia Verderio

CAPITOLO 39

La trasmissione catecolaminergica..... 469

Sandra Sigala, Maurizio Memo, M. Cristina Missale, Monica Mezzone, Pier Franco Spano†

Distribuzione e funzioni dei sistemi catecolaminergici nel sistema nervoso autonomo.....	469
Neurotrasmettitori del sistema nervoso autonomo... ..	469
Organizzazione anatomica del sistema simpatico... ..	469
Distribuzione e funzioni dei sistemi catecolaminergici nel SNC.....	471
Sistemi noradrenergici.....	471
Sistemi dopaminergici.....	473
Sintesi delle catecolamine.....	474
Immagazzinamento vescicolare e rilascio di catecolamine.....	475
Simpaticomimetici indiretti.....	475
Spegnimento del segnale catecolaminergico.....	475
Recettori per le catecolamine.....	477
Recettori adrenergici.....	477
Recettori dopaminergici.....	478
Principi di intervento farmacologico sui recettori adrenergici.....	480
Farmaci attivi sui recettori α -adrenergici.....	480
Farmaci attivi sui recettori β -adrenergici.....	480
Farmaci attivi sui recettori dopaminergici.....	481
Bibliografia essenziale.....	486

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 39

- 39.1** Morbo di Parkinson
Sandra Sigala, Maurizio Memo, M. Cristina Missale, Monica Mezzone, Pier Franco Spano†
- 39.2** Sistema cerebrale della ricompensa
Sandra Sigala, Maurizio Memo, M. Cristina Missale, Monica Mezzone, Pier Franco Spano†

CAPITOLO 40

La trasmissione colinergica..... 487

Giancarlo Pepeu, Maria Grazia Giovannini

Distribuzione e funzioni dei sistemi colinergici periferici e centrali.....	487
Trasmissione colinergica nel sistema nervoso periferico.....	487
Trasmissione colinergica nel sistema nervoso centrale.....	488
Il sistema colinergico non neuronale.....	488

Sintesi e metabolismo dell'acetilcolina.....	488
Accumulo intracellulare e rilascio dell'acetilcolina..	489
Recettori colinergici.....	491
Recettori nicotinici.....	491
Recettori muscarinici.....	492
Farmaci attivi sulla trasmissione colinergica.....	493
Bibliografia essenziale.....	496


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 40

- 40.1** Colinesterasi e inibitori
Giancarlo Pepeu, Maria Grazia Giovannini
- 40.2** I bloccanti neuromuscolari
Giancarlo Pepeu, Maria Grazia Giovannini
- 40.3** Metodi di studio del ruolo del sistema colinergico cerebrale nei processi cognitivi
Giancarlo Pepeu, Maria Grazia Giovannini

CAPITOLO 41
La trasmissione serotonergica..... 497

Laura Musazzi, Giorgio Racagni, Maurizio Popoli

Funzioni e distribuzione del sistema serotonergico.....	497
Sintesi e metabolismo della serotonina.....	499
Liberazione di 5-HT e inattivazione del segnale serotonergico.....	501
Classificazione dei recettori serotonergici.....	501
Farmaci attivi sui recettori serotonergici.....	501
Bibliografia essenziale.....	511


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 41

- 41.1** Farmacologia clinica del sistema serotonergico
Laura Musazzi, Giorgio Racagni, Maurizio Popoli

CAPITOLO 42
La trasmissione istaminergica..... 513

Emanuela Masini, Laura Lucarini, Cecilia Lanzi

Distribuzione e funzioni del sistema istaminergico.....	513
Recettori istaminergici e loro modulazione farmacologica.....	516
Farmaci attivi sui recettori istaminergici.....	517
Principali interventi farmacologici sul sistema istaminergico.....	517
Bibliografia essenziale.....	520


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 42

- 42.1** Sintesi e metabolismo dell'istamina
Emanuela Masini, Laura Lucarini, Cecilia Lanzi
- 42.2** I recettori istaminergici e le loro vie di trasduzione del segnale
Emanuela Masini, Laura Lucarini, Cecilia Lanzi
- 42.3** L'istamina, come neurotrasmettitore, controlla molte funzioni del SNC
Emanuela Masini, Laura Lucarini, Cecilia Lanzi

CAPITOLO 43
La neurotrasmissione mediata dall'acido γ -aminobutirrico (GABA)..... 521

Enrico Sanna, Giovanni Biggio

Il GABA come principale neurotrasmettitore inibitorio del SNC.....	521
GABA: sintesi, distribuzione e metabolismo.....	521
Il GABA nelle sinapsi.....	521
Recettori del GABA.....	521
I recettori GABA _A	522
I farmaci della trasmissione GABAergica.....	526
Gli anestetici generali e i recettori GABA _A	530
Letanolo e i recettori GABA _A	530
I recettori GABA _B	531
Struttura molecolare del recettore GABA _B	531
Farmacologia dei recettori GABA _B	532
Bibliografia essenziale.....	534


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 43

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

CAPITOLO 44
La neurotrasmissione mediata da aminoacidi eccitatori..... 535

Flavio Moroni

Sintesi e metabolismo del glutammato.....	536
Accumulo vescicolare del glutammato, trasporto e spegnimento del segnale.....	536
Recettori per il glutammato.....	538
Recettori ionotropi.....	538
Recettori metabotropi.....	540
Ruolo del sistema glutammatergico in fisiologia e patologia: effetto di farmaci e tossici.....	541
Bibliografia essenziale.....	544


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 44

- 44.1** Recettori per il glutammato e plasticità sinaptica: il potenziamento e l'inibizione sinaptica di lunga durata (LTP e LTD)
Flavio Moroni

CAPITOLO 45
La trasmissione purinergica..... 545

Stefania Ceruti, Flaminio Cattabeni, Maria Pia Abbraccio

Fonti, metabolismo e rilascio delle purine.....	545
Recettori per le purine.....	547
Recettori P1 per adenosina.....	547
Recettori P2 per ATP.....	549

Ruoli biologici delle purine.....	551
Effetti sul sistema cardiovascolare.....	551
Effetti sul sistema nervoso centrale e periferico.....	552
Effetti sul sistema respiratorio.....	552
Effetti su altri sistemi.....	553
Effetti non recettoriali.....	553
Le purine nella terapia antitumorale.....	553
Bibliografia essenziale.....	555

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 45

- 45.1** Purine e ischemia
Stefania Ceruti, Flaminio Cattabeni, Maria Pia Abbraccio
- 45.2** Lo sviluppo di farmaci attivi sul sistema purinergico
Stefania Ceruti, Flaminio Cattabeni, Maria Pia Abbraccio

CAPITOLO 46

Il sistema oppioide..... 557

Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti

Peptidi oppioidi endogeni.....	557
Recettori oppioidi.....	558
Trasduzione del segnale.....	558
Distribuzione dei recettori oppioidi.....	559
Effetti degli oppioidi.....	560
Modulazione della trasmissione nocicettiva.....	560
Depressione respiratoria.....	561
Effetti cardiovascolari.....	562
Effetti sulla motilità viscerale.....	562
Effetti sull'assunzione di cibo e sulla temperatura corporea.....	562
Effetti sul sistema immunitario.....	563
Meccanismi molecolari di adattamento cellulare all'esposizione cronica a oppiacei: desensitizzazione e internalizzazione.....	563
Meccanismi molecolari dell'astinenza da oppiacei.....	564
Regolazione trascrizionale ed epigenetica da parte degli oppiacei.....	565
Meccanismi molecolari della dipendenza psichica da oppiacei.....	565
Bibliografia essenziale.....	568

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 46

- 46.1** Farmaci oppioidi
Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti
- 46.2** La nocicettina
Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti
- 46.3** La tossicodipendenza da oppioidi
Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti
- 46.4** Distribuzione dei neuropeptidi
e dei recettori oppioidi classici
Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti
- 46.5** Basi neurobiologiche del dolore acuto e cronico
Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti, Maurizio Popoli,
Laura Musazzi, Giorgio Racagni

CAPITOLO 47

Il sistema endocannabinoide..... 569

Daniela Parolaro, Tiziana Rubino

I recettori.....	569
Recettore CB1 (CB1R).....	569
Recettore CB2 (CB2R).....	569
Recettore GPR55.....	570
Recettore TRPV1.....	570
Endocannabinoidi (EC).....	570
Anandamide.....	570
2-arachidonoil-glicerolo.....	570
Il trasportatore.....	570
Funzioni biologiche del sistema endocannabinoide (ECS).....	571
Farmacologia dell'ECS.....	572
Fitocannabinoidi/cannabis terapeutica.....	573
Medicine a base di cannabis.....	573
Farmaci che agiscono sui recettori CB1 e/o CB2.....	574
Modulazione del tono endogeno.....	575
Composti duali.....	575
Bibliografia essenziale.....	576

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 47

- 47.1** Ruolo degli endocannabinoidi
nella modulazione fisiologica
di funzioni del SNC
Daniela Parolaro, Tiziana Rubino
- 47.2** Ruolo dell'ECS nelle malattie del SNC
Daniela Parolaro, Tiziana Rubino
- 47.3** Il sistema endocannabinoide nella dipendenza
alla cannabis e ad altre sostanze d'abuso
Daniela Parolaro, Tiziana Rubino

CAPITOLO 48

Farmacologia dell'ossido nitrico..... 577

**Emilio Clementi, Cristiana Perrotta, Clara De Palma,
Giacinto Bagetta, Giuseppe Nisticò**

Chimica dell'ossido nitrico.....	577
Biosintesi dell'ossido nitrico.....	577
Biochimica dell'ossido nitrico.....	580
Meccanismi con i quali NO esplica la sua azione cellulare.....	580
NO e micro RNA.....	582
Effetti sistemici e d'organo dell'ossido nitrico.....	583
Effetti a livello dell'apparato cardiovascolare.....	583
NO e sistema respiratorio.....	585
NO e sistema nervoso centrale e periferico.....	585
NO e apparato muscolare.....	586
NO e sistema immunitario.....	587
Farmacologia dell'ossido nitrico.....	588
Nitrovasodilatatori tradizionali.....	588
Esteri nitrici di farmaci noti.....	588
Stimolatori dell'azione di cGMP.....	589
Inibitori delle NOS.....	589
Bibliografia essenziale.....	590



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 48

- 48.1** 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
- 48.2** Ossido nitrico, controllo della morte cellulare e autofagia
Emilio Clementi, Cristiana Perrotta, Clara De Palma, Giuseppe Nisticò
- 48.3** Ruolo dell'ossido nitrico nell'infiammazione e nella patologia tumorale
Emilio Clementi, Cristiana Perrotta, Clara De Palma, Giuseppe Nisticò

SEZIONE 10

La farmacologia per il controllo dei meccanismi di difesa

Coordinamento a cura di Emilio Clementi, Guido Fumagalli

CAPITOLO 49

Ciclo cellulare e morte cellulare..... 593

Marco Corazzari, Mauro Piacentini

Il ciclo cellulare.....	593
La morte cellulare.....	596
La morte cellulare programmata o apoptosi.....	596
Apoptosi e ciclo cellulare.....	601
Farmaci, ciclo cellulare e apoptosi.....	602
La necrosi.....	602
Nuove forme di morte cellulare.....	604
Morte cellulare caspasi-indipendente (CIA).....	604
Ferroptosi.....	604
Piroptosi.....	604
Paraptosi.....	605
Autosi.....	605
Bibliografia essenziale.....	605



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 49

- 49.1** Farmaci, ciclo cellulare e apoptosi
Marco Corazzari, Mauro Piacentini
- 49.2** Via intrinseca di morte cellulare indotta dal reticolo endoplasmatico
Marco Corazzari, Mauro Piacentini

CAPITOLO 50

Modulazione farmacologica del sistema immunitario..... 607

Carlo Riccardi, Graziella Migliorati

La risposta immunitaria.....	607
Il concetto di autoimmunità.....	608
Farmaci immunosoppressori.....	608
Farmaci immunosoppressori più specifici.....	609

Inibitori della calcineurina.....	610
Rapamicina.....	613
Corticosteroidi.....	613
Anticorpi come immunosoppressori selettivi.....	616
Altri farmaci biologici con attività immunomodulante che interagiscono con le citochine e con gli attivatori linfocitari.....	617
Problemi legati all'uso di anticorpi.....	617
Nuovi bersagli molecolari nella terapia immunosoppressiva.....	618
Inibitori delle fosfodiesterasi e delle proteinchinasi.....	618
Farmaci immunostimolanti.....	618
Prodotti di derivazione microbica, estratti timici e composti chimicamente definiti.....	619
Le citochine.....	619
Bibliografia essenziale.....	622

CAPITOLO 51

La cascata dell'acido arachidonico..... 623

Paola Patrignani, Melania Dovizio, Carlo Patrono

Liberazione dell'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana.....	623
Metabolismo enzimatico dell'acido arachidonico.....	624
La via della PGH sintasi.....	625
Metabolismo degli endoperossidi ciclici.....	627
La via delle lipossigenasi.....	628
Metabolismo transcellulare di PGH ₂ e LTA ₄	630
Metabolismo non enzimatico dell'acido arachidonico.....	630
Recettori per gli eicosanoidi.....	631
Recettori dei prostanoidei.....	631
Recettori dei leucotrieni.....	633
Bibliografia essenziale.....	636



APPROFONDIMENTI CAPITOLO 51

- 51.1** Meccanismo d'azione dell'aspirina come farmaco antitrombotico e antitumorale
Carlo Patrono, Melania Dovizio, Paola Patrignani

CAPITOLO 52

Strategie farmacologiche nell'infiammazione..... 637

Angelo A. Manfredi

Infiammazione: concetti generali.....	637
Segnali di inizio del processo infiammatorio: "PAMP" e "DAMP".....	638
Sensori: "pattern recognition receptors".....	639
TLR.....	639
Inflammasoma.....	640
Esecuzione del processo infiammatorio.....	640
Fase proinfiammatoria: organizzazione della risposta nei tessuti.....	640

Risoluzione dell'infiammazione.....	641
Switch nella produzione di mediatori lipidici.....	641
Rimozione delle cellule morte e dei detriti cellulari	641
Linfociti regolatori dei tessuti	641
Circuiti umorali coinvolti nella risoluzione della risposta infiammatoria	642
Circuito colinergico antinfiammatorio.....	642
Approcci vecchi e nuovi alla modulazione farmacologica dell'infiammazione	642
Bibliografia essenziale.....	644

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 52

52.1 Meccanismi con cui la risposta infiammatoria acuta si organizza nei tessuti	Angelo Manfredi
---	-----------------

CAPITOLO 53

Meccanismi d'azione dei farmaci antitumorali	645
---	-----

Giovanni Luca Beretta, Laura Gatti, Paola Perego

Farmaci antitumorali convenzionali	645
Agenti alchilanti	645
Composti del platino	646
Antimetaboliti	647
Farmaci che agiscono sui microtubuli	648
Le DNA topoisomerasi come bersagli di farmaci antitumorali	649
Farmaci antitumorali bersaglio-specifici.....	651
Inibitori di fattori di sopravvivenza	651
Inibitori di HSP90.....	652
Inibitori di PARP	653
Inibitori del proteasoma.....	653
Agenti demetilanti.....	654
Inibitori di istone deacetilasi	654
Anticorpi monoclonali in uso clinico	654
Meccanismo d'azione	654
La farmacoresistenza agli agenti antitumorali	656
Bibliografia essenziale.....	659

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 53

53.1 Meccanismi di farmacoresistenza nella chemioterapia dei tumori	Giovanni Luca Beretta, Laura Gatti, Paola Perego
--	--

CAPITOLO 54

Meccanismi d'azione dei farmaci antifettivi	661
--	-----

Francesco Scaglione

Farmaci antibatterici.....	661
Meccanismi d'azione dei farmaci antibatterici	661
Meccanismi di resistenza ai farmaci antibatterici	670

Farmaci antifungini.....	671
Meccanismi d'azione dei farmaci antifungini	671
Meccanismi di resistenza ai farmaci antifungini	673
Farmaci antivirali.....	674
Meccanismi d'azione dei farmaci antivirali	674
Farmaci attivi contro il virus dell'influenza.....	676
Farmaci attivi contro i virus dell'epatite	677
Farmaci attivi contro l'HIV	679
Bibliografia essenziale.....	681

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 54

54.1 Meccanismi di resistenza ai farmaci antibatterici	Francesco Scaglione
---	---------------------

SEZIONE 11

Principi di tossicologia e interazioni tra farmaci

Coordinamento a cura di **Guido Fumagalli**

CAPITOLO 55

Meccanismi di tossicità	685
--------------------------------------	-----

Marina Marinovich, Barbara Viviani, Emanuela Corsini

Meccanismi di tossicità	685
Tossicità aspecifica.....	686
Stress ossidativo.....	686
Mitocondri e calcio.....	687
Alterazione dell'omeostasi intracellulare del calcio.....	688
Formazione di nuovi determinanti antigenici.....	689
Tossicità specifica.....	689
Tossine naturali	689
Interferenza con la trasduzione del segnale.....	690
Tossicità recettore-mediata.....	690
Recettori della proliferazione perossisomiale	692
Morte cellulare	692
Caratterizzazione del rischio	692
Bibliografia essenziale.....	694

APPROFONDIMENTI CAPITOLO 55

55.1 Safety pharmacology e tossicologia	Ennio Ongini, Marco Prosdocimi
55.2 Definizione dei parametri di tossicologia	Marina Marinovich, Barbara Viviani, Emanuela Corsini

CAPITOLO 56

Interazioni tra farmaci	695
--------------------------------------	-----

Roberto Leone, Giovanni Polimeni, Emanuel Raschi

Interazioni farmacocinetiche	696
Interazioni a livello dell'assorbimento	697
Interazioni a livello della distribuzione	697
Interazioni a livello della biotrasformazione.....	697
Interazioni a livello dell'eliminazione.....	699

Interazioni farmacodinamiche.....	700
Interazioni con prodotti erboristici, integratori e alimenti	703
Interazioni farmaceutiche	703
Bibliografia essenziale.....	704


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 56

56.1 Fonti di informazione sul rischio di interazioni farmacologiche Roberto Leone, Giovanni Polimeni, Emanuel Raschi	
56.2 Fattori di rischio per l'insorgenza delle interazioni Roberto Leone, Giovanni Polimeni, Emanuel Raschi	
56.3 Valutazione delle interazioni nella fase di sviluppo di un farmaco Roberto Leone, Giovanni Polimeni, Emanuel Raschi	
56.4 Le interazioni che coinvolgono la P-glicoproteina Roberto Leone, Giovanni Polimeni, Emanuel Raschi	
56.5 Le interazioni tra farmaci e prodotti erboristici Laura Marabini, Roberto Leone, Enzo Chiesara ¹ , Giovanni Polimeni, Emanuel Raschi	
56.6 Le interazioni tra farmaci e alimenti Roberto Leone, Giovanni Polimeni, Emanuel Raschi	

SEZIONE 12
**Personalizzazione della terapia
e prospettive future della farmacologia**

 Coordinamento a cura di **Diego Fornasari, Guido Fumagalli**
CAPITOLO 57

Farmacogenetica e personalizzazione della terapia.....	707
---	------------

Diego Fornasari, Roberta Benfante

Le basi genetiche della risposta individuale ai farmaci.....	707
Farmacogenetica somatica e farmacogenetica germinale	709
Polimorfismi genetici e metabolismo dei farmaci.....	709
Polimorfismi genetici nei geni codificanti per gli enzimi di fase I.....	710
Polimorfismi genetici nei geni codificanti per gli enzimi di fase II	713
Polimorfismi genetici nei geni codificanti trasportatori coinvolti nell'assorbimento, nella distribuzione e nell'eliminazione dei farmaci.....	714
Polimorfismi genetici nei geni codificanti per i bersagli terapeutici primari dell'azione dei farmaci	715
Modalità di studio in farmacogenetica	717
Il futuro della farmacogenetica	718
Bibliografia essenziale.....	719


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 57

57.1 Polimorfismi genetici Diego Fornasari	
--	--

CAPITOLO 58

La farmacocinetica personalizzata: il controllo della concentrazione plasmatica dei farmaci.....	721
---	------------

Riccardo Fesce, Guido Fumagalli

Andamento temporale della concentrazione plasmatica dei farmaci dopo singola somministrazione	721
Andamento temporale della concentrazione plasmatica dei farmaci a seguito di somministrazioni ripetute	725
Cinetiche di equilibrio tra più compartimenti	731
La distribuzione dei farmaci somministrati per inalazione	734
Le specificità del regime terapeutico antibiotico	734
Correzioni del regime terapeutico.....	734
Variazioni del dosaggio in funzione del peso corporeo e costituzione fisica	735
Variazioni del dosaggio in funzione dell'età	735
Correzioni del dosaggio nel corso di patologie epatiche	738
Correzioni del dosaggio in corso di patologie renali	739
Bibliografia essenziale	740


APPROFONDIMENTI CAPITOLO 58

58.1 Assorbimento ed eliminazione di farmaci per via inalatoria Riccardo Fesce, Guido Fumagalli	
58.2 Monitoraggio terapeutico del farmaco Dario Cattaneo	

CAPITOLO 59

Farmacologia di genere.....	741
------------------------------------	------------

Elisabetta Vegeto, Sara Della Torre, Adriana Maggi

Evoluzione del processo riproduttivo e impatto sull'organismo femminile.....	741
Farmacologia di genere e metabolismo energetico.....	742
Farmacologia di genere e sistema immunitario.....	743
Farmacologia di genere e sistema cardiovascolare.....	744
Farmacologia di genere e nocicezione.....	744
Sviluppo politicamente corretto di un farmaco	745
Bibliografia essenziale.....	746

CAPITOLO 60**Pharma2020 – Evoluzione
della farmacologia terapeutica..... 747****Giuseppe Recchia**

Scenari della Ricerca & Sviluppo del Farmaco 2020	747
21st Century Cures Act	748
Adaptive Pathways	748
Regolamento UE n. 536/2014.....	749
Valore e innovazione terapeutici	749
Trasferimento tecnologico.....	749
Brevetto e licenze	749
Spin Off e Start Up.....	750
Discovery Partnership with Academia.....	750

Tendenze dello sviluppo del farmaco.....	750
Ricerca in Real Life	750
Patient-Reported Outcome Measures.....	751
Intelligenza artificiale e Big Data.....	752
Nuovi attori della ricerca: il paziente.....	752
Network di pazienti	753
Paziente esperto.....	753
Etica della ricerca.....	753
Bibliografia essenziale.....	755

Acronimi	757
-----------------------	------------

Indice analitico.....	767
------------------------------	------------