

# Indice

## SEZIONE 1

### Introduzione alla farmacologia

Coordinamento: **Maurizio Tagliatela**

#### CAPITOLO 1

### Principi di farmacologia..... 3

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

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



#### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 1

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

#### CAPITOLO 2

### Sviluppo preclinico dei farmaci..... 11

**Vincenzo Barrese, Maurizio Tagliatela**

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

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



#### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 2

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

#### CAPITOLO 3

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

**Bianca Rocca, Carlo Patrono**

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



#### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 3

<b>3.1</b> Glossario di metodologia della ricerca clinica <b>Michela Bagnalasta</b>	
--	--

## CAPITOLO 4

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

Elena Cattaneo, Chiara Zuccato

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

## SEZIONE 2

## Farmacocinetica

Coordinamento: Guido Fumagalli, Riccardo Fesce

## CAPITOLO 5

## Basi cellulari della farmacocinetica..... 45

Riccardo Fesce, Guido Fumagalli

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



## APPROFONDIMENTI CAPITOLO 5

- 5.1 Glossario, approfondimenti ed esempi di farmacocinetica  
Riccardo Fesce

## CAPITOLO 6

## Assorbimento e vie di somministrazione dei farmaci..... 53

Riccardo Fesce, Guido Fumagalli

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



## APPROFONDIMENTI CAPITOLO 6

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

## CAPITOLO 7

## Distribuzione ed eliminazione dei farmaci... 65

Riccardo Fesce, Guido Fumagalli

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



## APPROFONDIMENTI CAPITOLO 7

- 7.1 Il legame dei farmaci alle proteine plasmatiche  
Riccardo Fesce

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

**CAPITOLO 8**

<b>Metabolismo dei farmaci</b> .....	77
<b>Salvatore Crisafulli, Guido Fumagalli, Romano Danesi</b>	
Le fasi del metabolismo dei farmaci .....	78
Reazioni enzimatiche di fase I .....	78
Reazioni enzimatiche di fase II .....	81
Altri enzimi rilevanti per la biotrasformazione dei farmaci .....	84
Biotrasformazioni extraepatiche .....	84
Induzione e inibizione farmaco-metabolica .....	85
Induzione del metabolismo dei farmaci .....	85
Inibizione del metabolismo dei farmaci .....	86
Bibliografia essenziale .....	88

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 8**

- 8.1** I fattori che possono influenzare il metabolismo dei farmaci  
Enzo Chiesara<sup>1</sup>, Laura Marabini, Sonia Radice
- 8.2** Microflora intestinale (microbioma): effetti sulla salute ed effetti sul metabolismo degli xenobiotici  
Laura Marabini
- 8.3** Effetto di primo passaggio  
Marzia Del Re, Stefania Crucitta, Giorgio Guglielmi, Stefano Fogli, Romano Danesi
- 8.4** Metabolismo dei farmaci, interazioni farmacologiche e ricircolo entero-epatico  
Marzia Del Re, Stefania Crucitta, Giorgio Guglielmi, Stefano Fogli, Romano Danesi

**CAPITOLO 9**

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

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

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 9**

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

**SEZIONE 3****Farmacodinamica**

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

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

Coordinamento: **Francesco Clementi**

**CAPITOLO 10**

<b>Recettori e modulazione delle risposte recettoriali</b> .....	107
<b>Francesco Clementi, Guido Fumagalli, Cristiano Chiamulera</b>	
Classi di recettori e loro sistemi di trasduzione del segnale .....	108
Recettori intracellulari/intranucleari .....	108
Recettori di membrana .....	108
Controllo della localizzazione dei recettori sulla membrana cellulare .....	115
Trasporto e traffico cellulare dei recettori .....	115
Modulazione delle risposte recettoriali .....	116
Modulazione delle risposte recettoriali da parte dei farmaci .....	116
Bibliografia essenziale .....	118

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 10**

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

**CAPITOLO 11**

<b>Aspetti quantitativi e qualitativi dell'interazione farmaco-recettore</b> .....	119
<b>Valérie Capra, G. Enrico Rovati<sup>1</sup></b>	
Il recettore: generalità e proprietà .....	119
Caratteristiche dell'interazione farmaco-recettore .....	121

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

### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 11

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

### 3.2 Recettori di membrana

Coordinamento: **Francesco Clementi, Cecilia Gotti**

#### CAPITOLO 12

Recettori-canale .....	133
------------------------	-----

**Cecilia Gotti, Francesco Clementi**

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

### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 12

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

#### CAPITOLO 13

Recettori accoppiati alle proteine G .....	143
--	-----

**Marta Busnelli, Bice Chini**

Organizzazione molecolare dei recettori	
accoppiati a proteine G .....	143
Organizzazione molecolare delle proteine G .....	145
I sistemi effettori .....	147

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

### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 13

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

#### CAPITOLO 14

Recettori per i fattori di crescita .....	153
---	-----

**Carla Boccaccio, Paolo M. Comoglio**

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

#### CAPITOLO 15

Regolazione dell'omeostasi	
del calcio intracellulare .....	169

**Jacopo Meldolesi, Guido Fumagalli**

Ioni Ca <sup>2+</sup> e compartimenti cellulari .....	169
Il citosol, crocevia dei flussi di Ca <sup>2+</sup> .....	169
Canali, pompe e trasportatori	
della membrana plasmatica .....	172
Il Ca <sup>2+</sup> negli organelli intracellulari .....	172
Il Ca <sup>2+</sup> nella fisiologia/patologia cellulare .....	174
Bibliografia essenziale .....	175



## APPROFONDIMENTI CAPITOLO 15

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

## CAPITOLO 16

## Farmacologia delle modificazioni post-traduzionali

Monica DiLuca, Flavia Valtorta, Silvia Pelucchi, Fabrizio Gardoni	177
Fosforilazione	178
Proteinchinasi	178
Proteinfosfasi	180
Ubiquitinazione	181
Sumoilazione	182
Glicosilazione	182
Acetilazione	183
Metilazione	183
Carbossilazione	183
MTP con aggiunta di lipidi	184
Miristilazione	184
Prenilazione	184
Palmitoilazione	184
Bibliografia essenziale	185



## APPROFONDIMENTI CAPITOLO 16

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

## 3.3 Recettori intracellulari e modulazione dell'espressione genica

Coordinamento: Francesco Clementi

## CAPITOLO 17

## Recettori intracellulari

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

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



## APPROFONDIMENTI CAPITOLO 17

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

## CAPITOLO 18

## Farmacologia della trascrizione genica e farmacoepigenomica

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



## APPROFONDIMENTI CAPITOLO 18

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

## 3.4 Farmacologia del trasporto transmembrana

Coordinamento: Maurizio Tagliatela

## CAPITOLO 19

## Canali ionici

Francesco Miceli, Maurizio Tagliatela	215
Caratteristiche funzionali e strutturali dei canali ionici	216
Farmaci e canali ionici	221
Canali del sodio	223
Organizzazione molecolare e modulazione	223
Localizzazione dei canali del sodio	223
Farmaci e canali del sodio	223
Canali del calcio	227

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

### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 19

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

### CAPITOLO 20

<b>Trasportatori di membrana</b> .....	251
<b>Lucio Annunziato, Antonella Scorziello, Pasquale Molinaro, Giuseppe Pignataro</b>	
I diversi tipi di trasporto .....	251

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

### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 20

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

### CAPITOLO 21

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

### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 21

<b>21.1</b> Gli inibitori dei neurotrasportatori delle amine: amfetamine, cocaina e antidepressivi Gaetano Di Chiara
--

### SEZIONE 4

#### Controllo farmacologico del metabolismo cellulare

Coordinamento: **Maurizio Tagliatela, Guido Fumagalli**

### CAPITOLO 22

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

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

### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 22

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

### CAPITOLO 23

## Controllo farmacologico delle dislipidemie..... 287

Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini, Zixiong Tang, Nicola Ferri

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

### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 23

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

### CAPITOLO 24

## Controllo farmacologico del metabolismo glucidico..... 297

Giacomo Zoppini, Paolo Moghetti

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

### SEZIONE 5

## Farmacologia della comunicazione intercellulare

Coordinamento: Maurizio Tagliatela, Francesco Clementi

### CAPITOLO 25

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

Michela Matteoli, Davide Pozzi, Riccardo Fesce

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

### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 25

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

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

**CAPITOLO 26****Trasmissione catecolaminergica** ..... 321

Sara Anna Bonini, Maurizio Memo

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

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 26**

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

**CAPITOLO 27****Trasmissione colinergica** ..... 339

Cecilia Gotti, Francesco Clementi

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

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

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 27**

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

**CAPITOLO 28****Trasmissione serotoninergica** ..... 349

Jessica Mingardi, Giorgio Racagni, Laura Musazzi

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

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 28**

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

**CAPITOLO 29****Trasmissione istaminergica** ..... 365

Laura Lucarini, Silvia Sgambellone, Emanuela Masini

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

**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 29**

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

**CAPITOLO 30**

**Neurotrasmissione mediata dall'acido  $\gamma$ -aminobutirrico (GABA) ..... 373**

**Enrico Sanna, Giuseppe Talani, Giovanni Biggio**

GABA: sintesi, distribuzione e metabolismo ..... 373  
 Recettori del GABA ..... 374  
   I recettori GABA<sub>A</sub> ..... 374  
   I recettori GABA<sub>B</sub> ..... 382  
 Bibliografia essenziale ..... 385



**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 30**

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

**CAPITOLO 31**

**Neurotrasmissione mediata da aminoacidi eccitatori ..... 387**

**Domenico E. Pellegrini-Giampietro, Flavio Moroni**

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



**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 31**

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

**CAPITOLO 32**

**Trasmissione purinergica ..... 397**

**Stefania Ceruti, Marta Fumagalli, Davide Lecca, Maria Pia Abbraccio**

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



**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 32**

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

**CAPITOLO 33**

**Sistema oppioide ..... 407**

**Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti**

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



**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 33**

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

**CAPITOLO 34**

**Sistema endocannabinoide ..... 417**

**Fabio Arturo Iannotti, Vincenzo Di Marzo**

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

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

### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 34

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

### CAPITOLO 35

## Farmacologia dell'ossido nitrico .....

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

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

### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 35

<b>35.1</b> 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	
<b>35.2</b> Ossido nitrico e controllo della morte cellulare e autofagia Emilio Clementi, Cristiana Perrotta, Clara De Palma, Giuseppe Nisticò	
<b>35.3</b> Ruolo dell'ossido nitrico nell'infiammazione e nella patologia tumorale Emilio Clementi, Cristiana Perrotta, Clara De Palma, Giuseppe Nisticò	

### SEZIONE 6

## Farmacologia per il controllo dei meccanismi di difesa

Coordinamento: **Guido Fumagalli, Maurizio Tagliatela**

### CAPITOLO 36

## Modulazione farmacologica del sistema immune .....

**Graziella Migliorati, Carlo Riccardi**

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

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

### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 36

<b>36.1</b> La risposta immunitaria Graziella Migliorati, Carlo Riccardi	
<b>36.2</b> Effetti dei glucocorticoidi Graziella Migliorati, Carlo Riccardi	

### CAPITOLO 37

## Recettori per le citochine .....

**Massimo Locati**

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

### APPROFONDIMENTI CAPITOLO 37

<b>37.1</b> Organizzazione e funzione dei vari sistemi di citochine Massimo Locati	
<b>37.2</b> I recettori per i fattori ematopoietici Massimo Locati	

### CAPITOLO 38

## Cascata dell'acido arachidonico .....

**Paola Patrignani, Stefania Tacconelli, Carlo Patrono**

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

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



**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 38**

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

**CAPITOLO 39**

**Strategie farmacologiche nell'infiammazione** ..... 473

**Angelo A. Manfredi**

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



**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 39**

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

**CAPITOLO 40**

**Ciclo cellulare e morte cellulare** ..... 479

**Tullio Florio**

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



**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 40**

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

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

**CAPITOLO 41**

**Meccanismi d'azione dei farmaci antitumorali** ..... 489

**Giovanni Luca Beretta, Paola Perego**

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



**APPROFONDIMENTI CAPITOLO 41**

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

**CAPITOLO 42**

**Meccanismi d'azione dei farmaci antifettivi** ..... 501

**Francesco Scaglione, Anna Benini**

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

## APPROFONDIMENTI CAPITOLO 42

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

## SEZIONE 7

### Tossicologia farmacologica

Coordinamento: **Guido Fumagalli**

#### CAPITOLO 43

### Meccanismi di tossicità ..... 523

**Emanuela Corsini, Barbara Viviani**

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

## APPROFONDIMENTI CAPITOLO 43

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

#### CAPITOLO 44

### Interazioni tra farmaci ..... 531

**Roberto Leone, Emanuel Raschi**

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

Interazioni farmacologiche.....	536
Bibliografia essenziale.....	539

## APPROFONDIMENTI CAPITOLO 44

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

#### CAPITOLO 45

### Farmacogenetica e personalizzazione della terapia..... 541

**Diego Fornasari, Roberta Benfante**

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

## APPROFONDIMENTI CAPITOLO 45

- 45.1** Polimorfismi genetici  
Diego Fornasari