3. GAIA: FARMAKODINAMIA

Zelulek berezko dituzten prozesuak aktibatu edo inhibitzen ditu, Beraz, farmakoak aldez aurretik zelulan edo organismoan dagoen molekula batekin elkarrekintzatu beharko du.

Farmakoa molekula batekin era selektiboan lotzen denean, eraldaketa zelularra edo fisiologikoa suertatzen bada, molekula horrek **hartzaile farmakologiko** izena hartzen du.

Hartzaileak izaera proteikoa duten egitura makromolekularrak dira zelulen mintzetan, zitoplasman edo nukleoan aurkitzen direnak.

Hartzaileen aktibazioak:

* Mintz-zeharreko ioien fluxuen eraldaketak. Ondorioz, potentzial bioelektrikoetan eragina dute.
* Entzimen aktibitatearengain eraldaketak eragin.
* Proteinen ekoizpena edo aktibitatearen eraldaketa.

Molekula bat hartzaile farmakologiko kontsideratzeko:

* Hartzaileak farmakoarekiko afinitate handia izan behar du.
* Hartzaileak farmakoarekiko espezifitatea erakutsi behar du.

**Diana Farmakologikoak**: hartzaileak ez diren molekulak, farmako batzuk eurekin lotzen direnak efektua lortzeko.

Hartzailearen aktibitate egoerak: Aktibo edo Inaktibo

Hartzailearekin lotzen diren farmako motak:

1. Agonistak: Bi hartzaile motekin lotu arren, oreka hartzaile aktiboaren aldera bultzatzen dute. Erantzun zelularra edo fisiologikoa martxan jarriko du eta erantzun horren gradua agonista horren eraginkortasunaren menpe egongo da.
2. Antagonistak: Bi hartzaile motekin lotzen dira baina ez dute oreka aldatzen. Ez du erantzunik eragingo. Agonista baten aurrean eta nahiko kontzentrazioan badago ez dio agonista horri hartzailea era aktibora eramaten uzten eta beraz, agonistaren efektua inhibituko du.
3. Agonista inbertsoak: Bi hartzaile motekin lotu arren, oreka hartzaile inaktiboaren aldera bultzatzen dute. Farmakorik gabeko egoeran baino erantzun txikiagoa eragin dezake, beti ere sistema horrek aktibitate konstitutiboa erakusten badu.

Eraginkortasuna: agonista molekula bakoitzak bultzatzen duen efektu farmakologikoa.

Transduktore funtzioa: Farmako baten kontzentrazio zehatz batek ehun batean erantzun bat eman arren beste ehun batean hartzaile berdinarekin lotzean efektuaren gradua erabat desberdina izan daiteke. Aurreko hori hartzaile mota batek sistema desberdinetan erantzun fisiologikoa edo zelularra eragiteko duen gaitasun desberdinean datza.

Dosi-efektu kurbak farmakoaren kontzentrazioa erantzun zelular edo fisiologikoekin erlazionatuz irudikatzen dira.

Antagonismo motak:

* **Antagonismo kimikoa:** bi sustantzia (farmako agonista eta sustantzia kimikoa) batzean agonismo ezaugarria galtzen denean gertatzen den antagonismo mota da hau.
* **Antagonismo farmakozinetikoa:** Organismoko likidoetan farmakoarenkontzentrazioak jaitsiarazten dituzten sustantziak.

Agonistaren deuseztapena bultzatzen dutelako.

Agonistaren zurgapena liseri aparatuan gutxitzen dutelako.

Giltzurrunen bitartezko iraizpena handitzen dutelako.

* **Antagonismo lehiakorra eta itzulgarria:** antagonista hartzailearekin lotzean ez du egoera desberdinen (aktiboa eta inaktiboa) arteko orekarik aldatzen (nahiz eta bi motekin lotu). Kasu itzulgarri honetan nahiko agonista jarriz gero, antagonismoaren efektua gaindi daiteke.
* **Antagonista lehiakorra eta itzulezina:** Kasu honetan antagonista hartzailearekin era ez-itzulgarrian lotzen da.
* **Antagonista ez-lehiakorra:** agonista hartzailean lotzen den gunetik kanpo dagoen hartzailearen beste gune batean lotzen da. Horrela, bi farmakoen artean ez da lehiarik izaten eta agonistaren kontzentrazioa asko handituta ere ez da lortzen efektu maximorik lortzerik.
* **Antagonismo negatiboa edo agonista inbertsoa:** Kasu hau gerta ahal izateko sistemak aktibitate konstitutiboa eduki behar du.
* **Antagonismo funtzionala:** bi farmakok sistema transduzitzaile edo efektore berberean era antagonikoan lan egiten dute. Farmako bakoitza bere hartzaile desberdina izan arren, bi hartzaile horiek sistema efektorea edo transduzitzailea norantza desberdinetan erregulatzen dute. Batak aktibatzen duen bitartean, besteak inhibitu egiten ditu. Oso ohikoa izaten da G proteinei akoplaturiko hartzaileen kasuan.

Hartzaileen aldaketa dinamikoak:

Farmako batentzako hartzaileen kopurua denboran zehar alda daiteke. Zenbait patologietan gertatzen den prozesua da eta honi hartzaileen **desentsibilizazioa** deitzen zaio. Gainera, zenbait patologietan hartzaile horrek farmakoekiko erakusten duen afinitatea edo eta transduktore funtzioa alda daiteke.

**Hipersentsibilizazioa**: aurrekoaren kontrakoa da. Kasu honetan erantzuna normala baino bortitzagoa izaten da eta normalean sistema biologikoa agonistarik gabe epe luzean zehar mantendu delako gertatzen da.

Hartzaile fisiologikoak:

1. **Ligandoaren bidez erregulatzen diren erreten ionikoak**

Beste erretenen antzekoak diren proteinak dira baina kasu honetan ligandoarentzako eremua dute zelulaz kanpo aldera begira.

Era honetako hartzaileengan neurotransmisore bizkorrek eragiten dute.

1. **G proteinetara akoplaturiko hartzaileak (GPCR)**
	1. Hartzailea muskarinikoak.
	2. Hartzaile adrenergikoak.
	3. Hartzaile dopaminergikoak.
	4. Hartzaile serotonergikoak.
	5. Hartzaile opioideak.
	6. Peptido desberdinentzako hartzaileak
	7. Feromonentzako hartzaileak.
	8. Usaimenarentzako kimiohartzaileak.
	9. “Orphan” edo hartzaile umezurtzak.

Hartzaile mota hauekin lotzen diren neurotransmisore gehienek (peptidoak kenduta) GPCR-ekin elkarrekintzatzeaz gain, ligandoek kontrolaturiko erretenekin ere elkarrekintzatzen dute. Era honetan molekula bakar batek ondorio fisiologiko ugari eragin ditzake.

Agonistaren loturaz gain beste era batean aktibatzen diren beste hartzailerik badago (hanturan eta min inflamatorioan parte hartzen dute).

G Proteinak: GPCR aktibatuak ezagutzen dituzten mintzeko proteinak dira, mezua sistema eragileetara bideratzen dutelarik. Hiru azpiunitatez osaturik daude: alfa, beta, gamma.

* + G proteinen dianak (ondorio fisiologikoa eragingo dutenak): Adenilato ziklasa. AMPz eratzen duen entzima.
	+ Fosfolipasa C. PIP2 fosfolipidoa apurtuz diazilglizerol (DAG) eta inositol 3-P (IP3) eratzen duena.
	+ Erreten ionikoak. Kaltzio eta potasio erretenak.
1. **Kinasetara loturiko hartzaileak**

Tirosina kinasa aktibitatea duten hartzaileak (RTK)

* + - Hazkuntza faktore ugari
		- Intsulina hartzailea
		- Toll erako hartzaileak: infekzioen aurkako erantzunean garrantzia handia duten hartzaileak.

Serina/Treonina kinasa aktibitatea duten hartzaileak (RTK)

Kasu honetan tirosina aminoazidoa fosforilatu beharrean serina eta treonina aminoazidoak fosforilatzen dira.

Zitokinen hartzaileak

Ez dute berezko kinasa aktibitaterik. Zitokinekin lotzen direnean aktibatu eta kinasa aktibitatea duen beste kinasa batekin (Janus edo Jak) lotu eta aktibatu egiten ditu.

* Interferoiak
* Kolonien faktore estimulatzaileak

Guanilato ziklasa hartzailea

Peptido natriuretiko aurikularrak aktibatzen du.

1. **Hartzaile nuklearrak**

Ligandoek aktibaturiko transkripzio faktore bezala kontsideratu behar dira.

Geneen transkripzioa eraldatzen duten mezulari kimikoak dira.

Gehienak zitoplasman edo nukleoan kokatzen dira.

Bi hartzaile nuklear azpimota nagusi:

1. Hormona esteroideoentzako hartzaileak.
* Glukokortikoideentzako hartzaileak.
* Mineralokortikoideentzako hartzaileak.
* Estrogenoarentzako, progesteronarentzako eta androideentzako hartzaileak.

Ligandorik gabe daudenean zitoplasman aurkitzen dira. Ligandoarekin lotzen direnean homodimeroak eratzen dituzte eta nukleora abiatu. Nukleoan geneen adierazpenaren inhibizioa edo aktibazioa eragiten dute.

1. Lipidoentzako hartzaileak:
* Gantz-azidoak ezagutzen dituen PPAR hartzailea
* Gibeleko oxiesterolarentzako LXR hartzailea
* Farnesoidearen FXR hartzailea
* Retinoidearen RXR hartzailea
1. RXR-ekin heterodimeroak eratzen ditu baina lipidoak detektatu beharrean seinale endokrinoan parte hartzen dute:
* Hormona tiroideoaren hartzailea
* D bitaminaren hartzailea
* Azido retinoikoaren hartzailea

Hartzaileak ez diren diana farmakologikoak:

Erreten ionikoak

Entzimak

 Inhibitzaileak

Sustratu faltsuak

Profarmakoak

Proteina garraiatzaileak

 Neurotransmisoreen birzurgatzaileak

Kaltzio eta funtzio zelularra:

Bigarren mezulariak egoteaz gain zelula barneko kaltzio mailek ere funtzio garrantzitsuetan parte hartzen du.

Zelula barneko kaltzio mailen erregulaziorako hainbat mekanismo daude:

* + Zelula barnerako kaltzio sarreraren kontrola

Boltaiez kontrolaturiko kaltzio erretenak.

Ligandoek kontrolaturiko kaltzio erretenak

CCR erretenak erretikulu endoplasmikoko kaltzio erreserbak agortzen direnean aktibatzen dira.

* + Zelulatik kanpoalderako kaltzio kanporaketa

SERCA ponpa

Kaltzios sodioaren kontrakogarraioaren bitartez zelulatik kanpoaldera ponpatzen da

Kaltzio ATPasa

* + Zitosolean eta zelulaz barneko kaltzio erreserben arteko elkartrukea

IP3R hartzaileak

Rianodine hartzailea (RyR). Barneko kaltzio kontzentrazioak pixka bat igotzen denean aktibatzen dira. Muskulu eskeletikoan gehienbat. (kafeinak adibidez, RyRaren kaltzioarekiko duen sentsbilitatea handitzen du.

Elkarrekintza motak:

Farmazeutikoak: Ezaugarri fisiko-kimikoek bi farmako soluzio berean disolbatzea ekiditzen dutenean.

Farmakodinamikoak: Organu eragilearen erantzunean aldaketak direlako.

Hartzaile farmakologikoetan

Ondorengo prozesu molekularretan

Beste sistema fisiologiko batetan beste farmako batek gure farmakoaren efektuaren aurka egiten duenean.

Farmakozinetikoak: Zurgapenean, banaketan edo iraizpenean beste farmako batek eragina duenean.

Proteinekiko afinitate altua duten farmakoak: Beste farmakoak euren finkapen lekuetatik erraz desplazatuarazi egingo dutelako.

Beste farmakoaren metabolismoa aldatzen dituztenak:

AINEek, antiepileptikoek, eta rifampicinak beste farmako askoren metabolismoa handitzen dute.

Omeprazolek, metronidazolek, diltiazenek eta makrolidoek beste farmako askoren metabolismoa gutxitzen dute.

Giltzurrunen funtzioa eraldatzen dituztenak edo eta beste farmakoaren argitze plasmatikoa eraldatzen dituztenak: Diuretikoak, aminoglukosidoak eta urikosuriko batzuk.

Elkarrekintza jasotzen dute farmakoak:

* + Dosi-efektu kurba oso maldatsua dituzten farmakoak
	+ Erraz asetzen diren ezabatze-bideak erabiltzen dituztenak
	+ Indize terapeutiko txikia dituztenak
* Farmako hipogluzemianteak
* Aho bidezko antikoagulanteak
* Antiepileptikoak
* Antiarritmikoak
* Glukosido kardiotonikoak
* Aho bidezko antisorgailuakç
* Aminoglukosidoak
* Antineoplasikoak