

Tema 3.

Mecanismos de acción de los fármacos.

Mercedes Palmero
Dpto Óptica, farmacología y anatomía

FARMACODINAMIA

1. PRINCIPIOS GENERALES: unión de fármacos a las células

- a. receptores
- b. canales iónicos
- c. enzimas
- d. moléculas transportadoras

2. RECEPTORES

- ¿Qué son?
- Concepto de afinidad/especificidad
- Curvas dosis-respuesta
- Eficacia
- Potencia de un fármaco
- Agonista – antagonista

3. CANALES IÓNICOS

- ¿Que son?
- Bloqueo de los canales iónicos
- Modulación de la apertura de los canales iónicos

4. ENZIMAS

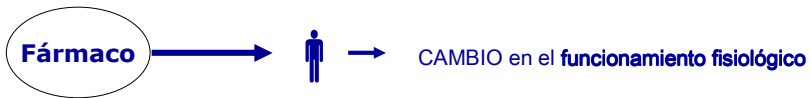
- Inhibidores
- Sustrato falso

5. MOLECULAS TRANSPORTADORAS

6. NUEVOS MECANISMOS DE ACCIÓN MOLECULAR

- Anticuerpos específicos
- Terapia génica

1. PRINCIPIOS GENERALES



La acción del F tiene lugar a 4 niveles

- a) Molecular: efecto sobre la molécula diana
- b) Celular: transducción de la señal ligada a la diana del F
- c) Tisular: efecto sobre función de los tejidos (contracción, secreción..)
- d) Sistémico: efecto sobre función de los sistemas

La mayoría de los F hacen efecto al interactuar sobre
macromoléculas específicas



Principalmente:

- a. receptores
- b. canales iónicos
- c. enzimas
- d. moléculas transportadoras

Activación o Inhibición de los procesos propios de la célula

El F No origina mecanismos o reacciones desconocidas para la célula
sino que **Modifica** alguna función celular

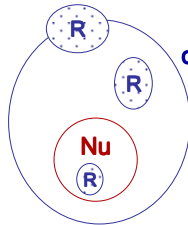
2. RECEPTORES

RECEPTOR FARMACOLOGICO (R)

Molécula proteica específica al cual se unen los F



cambios fundamentales en la actividad de la célula.



R → mediadores de la comunicación intercelular

R: reciben la influencia de **sustancias endógenas**
(H, NT, neuromoduladores etc)



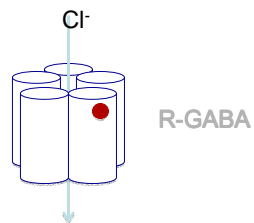
liberada



influye sobre la actividad de otra.

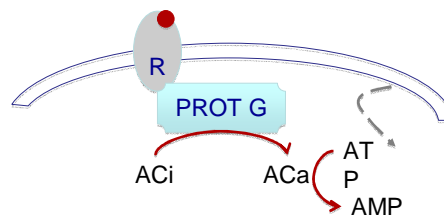
RECEPTOR DE MEMBRANA:

1. Asociados a canales iónicos:



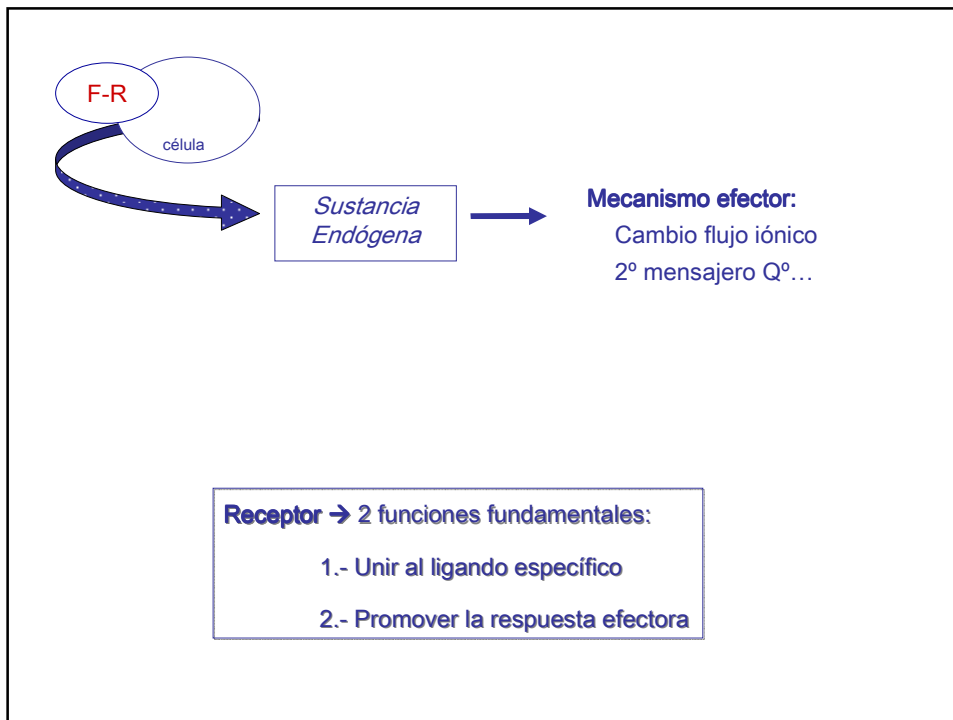
2. Asociados a Proteínas

Asociado a Proteína G



3. Con actividad enzimática intrínseca

4. Asociados a tirosinkinasa, pero sin actividad catalítica intrínseca



* Interacción F-R

Los parámetros que definen el comportamiento de la interacción F-R son
AFINIDAD Y ESPECIFICIDAD

ESPECIFICIDAD entre F y R

capacidad de combinación de un F con un tipo de R y actuar sobre determinados tipos de células o tejidos

AFINIDAD entre F y R

tenacidad con que el F se une al R

↑↑ **afinidad**

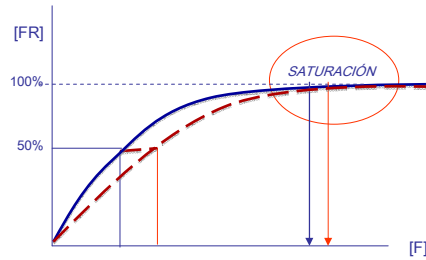
F se fija al R incluso a [F] pequeñas

< [F] será necesaria para saturar los R

< dosis de F para obtener el efecto deseado

La **afinidad** se *cuantifica* mediante **CURVAS DOSIS RESPUESTA**

(relación teórica entre la concentración de fármaco y la fracción de R ocupado)



F1 > afinidad que F2. Se requiere menor dosis de F1 para alcanzar saturación → se obtiene respuesta a dosis mas baja

Unión de un F al R → "Ley de acción de masas"



La unión es **reversible**



En el equilibrio

$$[R] \times [F] \times K1 = [FR] \times K2$$

$$\frac{[R] \times [F]}{[FR]} = \frac{K2}{K1} = KD = \text{Cte Disociación}$$

Cuando la ½ de los R están ocupados (RF) y la otra ½ esta libre (R)

se alcanza el 50% del EFECTO TOTAL

$$[RF] = \frac{1}{2} RT \implies [RF] = [R]$$

$$[R] = \frac{1}{2} RT$$

$$[RF] = \frac{1}{2} RT$$

$$[R] = \frac{1}{2} RT$$

$$\frac{[R] \times [F]}{[RF]} = \frac{K_2}{K_1} = \text{KD} = \text{Cte Disociación}$$

$$\text{KD} = [F]$$

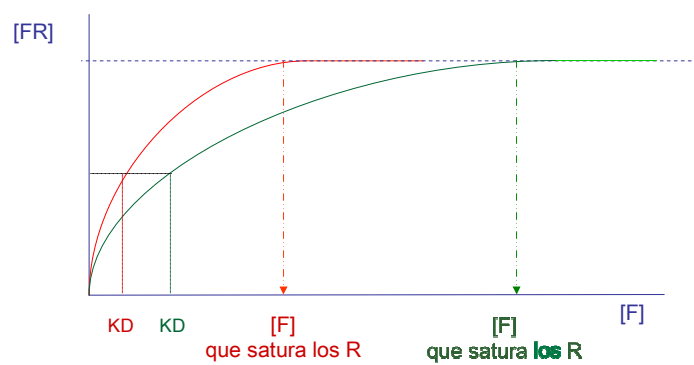
[F] necesaria para saturar el 50% de los R = KD

AFINIDAD = Definición matemática

la inversa de la cte de disociación del complejo FR

$$K_a = 1/K_d$$

menor K_d → mayor afinidad



$$F < F$$

↓ KD (KD F) → ↑ AFINIDAD

EFICACIA de un F = ACTIVIDAD INTRINSECA

Fuerza del complejo FR para provocar una respuesta.

Se define como la capacidad del F para ACTIVAR/ ESTIMULAR los R para un determinado grado de ocupación.

Es la **respuesta máxima** que presentan los F

POTENCIA de un F:

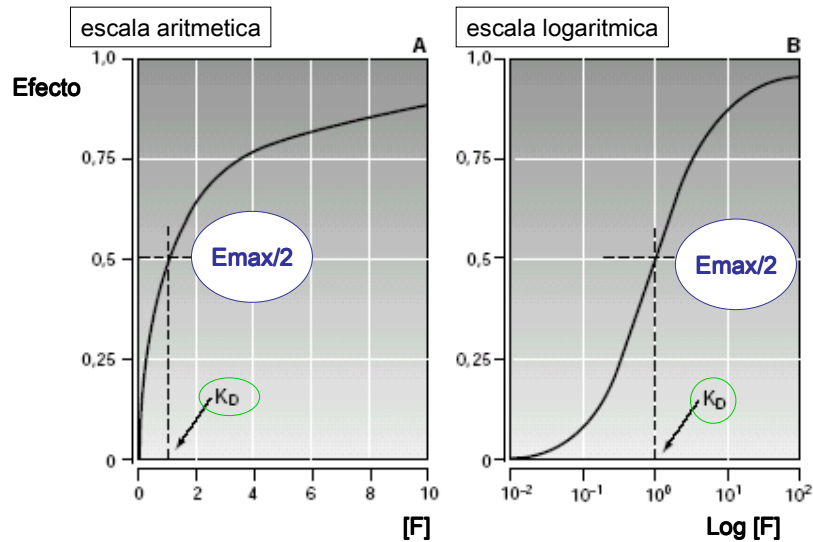
relacionada con la [F] necesaria para obtener una respuesta.

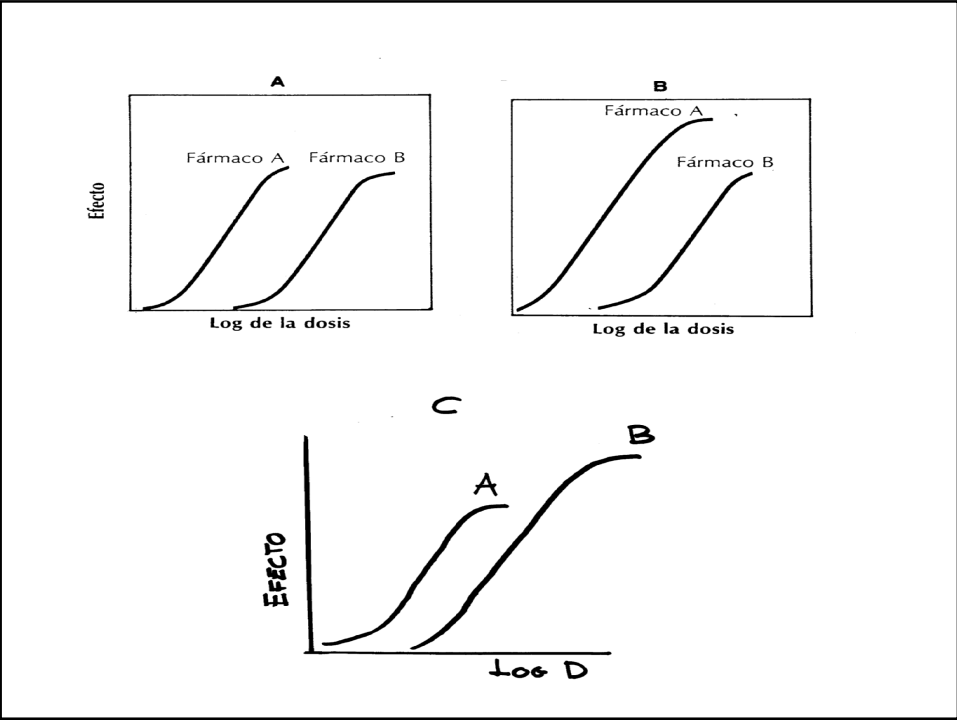
Se cuantifica mediante la EC50:

[F] que produce un 50% de la respuesta máxima

(↓ EC50 → ↑ potencia)

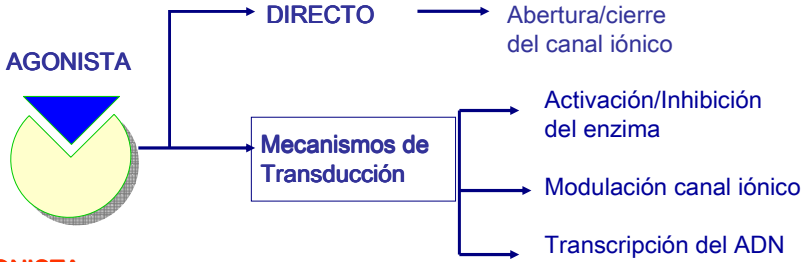
CURVA DOSIS RESPUESTA





AGONISTA

La unión de un F agonista al R → activa al R y desencadena una respuesta



ANTAGONISTA

La unión de un F antagonista al R → NO activa al R y bloquea su acción.



3. CANALES IONICOS

Estructuras proteicas en la membrana celular que forma un "poro" que permite el paso o trasiego de iones hacia el interior o exterior celular.

¿Cómo actúan?

Acción de los F sobre el canal



Fijación a proteína del canal



En la luz del canal → *bloqueo del canal*

ej: anestésicos locales

sobre el canal de NaDV → bloquean la conducción nerviosa

↓ dolor

Cambio conformacional → bloqueo indirecto

Modulación de la apertura de los canales a través de prot-G...[(+) o (-)]

ej.: Antagonistas del Ca (DHP): sobre los CCaDV

Bz unidas al R-GABA...

BLOQUEADORES



Permeabilidad
bloqueada

MODULADORES



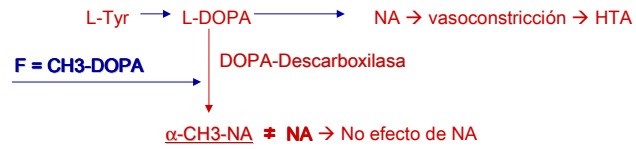
↑ O ↓ probabilidad
de apertura

4. ENZIMAS

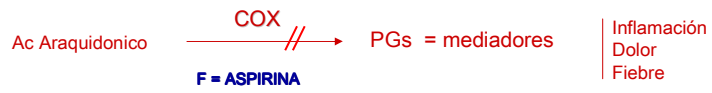
Catalizadores proteicos que incrementan la velocidad de reacciones químicas

Acción de los F:

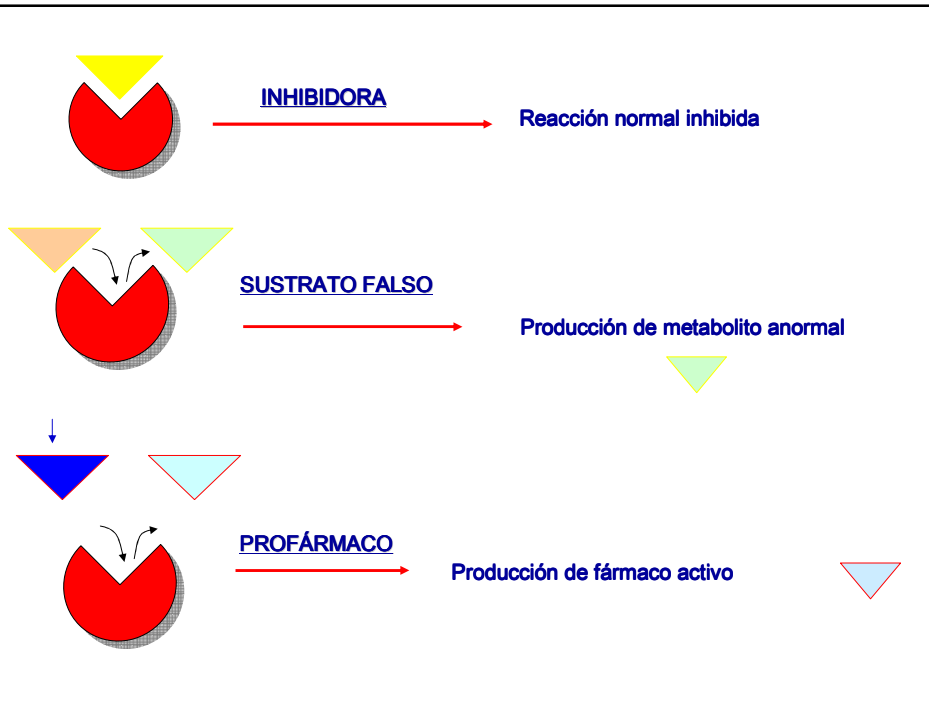
*Como falso sustrato



* Inhibición del enzima



* **Profarmaco:** F requiere de una acción enzimática para activarse.



5. MOLECULAS TRANSPORTADORAS

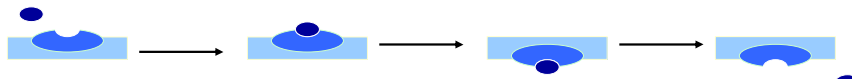
En la membrana celular
Facilitan el movimiento de iones y moléculas en contra de un gradiente de concentración.

Los F actúan interfiriendo los sistemas de transporte celular

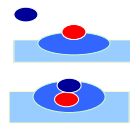
ATC: (-) recaptación de aminos por transporte activo

Digitalicos: bloquean bomba Na⁺/K⁺-ATPasa

TRANSPORTE NORMAL



INHIBIDOR



Transporte bloqueado

- Agonista / Sustrato normal
- Antagonista/Inhibidor

SUSTRATO FALSO

Acumulación
compuesto no natural

6. NUEVOS MECANISMOS DE ACCIÓN MOLECULAR

Anticuerpos específicos → Terapia génica

Anticuerpos monoclonales → bloquear la acción de moléculas únicas

inutilizar clones celulares completos
(linfocitos y timocitos).