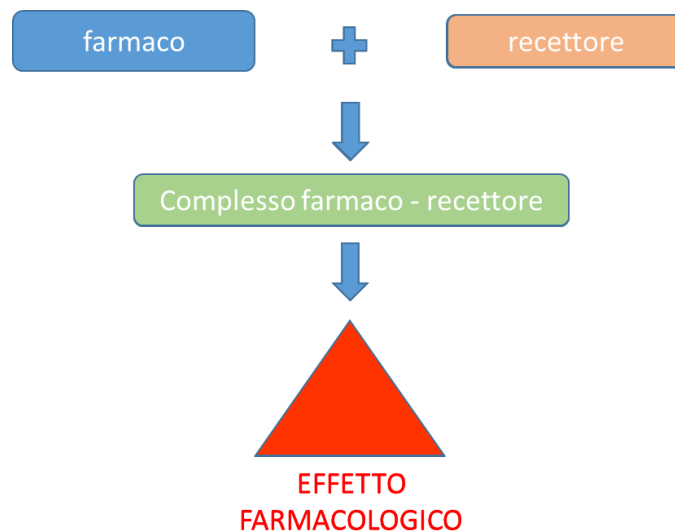


LA FARMACODINAMICA dei farmaci usati nella cura dei Gist

La farmacodinamica è quella branca della farmacologia che studia l'interazione farmaco-recettore nel tessuto bersaglio.

Nella maggior parte dei casi, gli effetti prodotti dai farmaci sono la conseguenza di interazioni tra questi con grossi complessi recettoriali molecolari a cui consegue la trasmissione di un messaggio che a sua volta dà l'avvio a una cascata di eventi che provocano infine l'effetto biologico.



Il recettore è una specializzata zona cellulare (es. proteica) atta a riconoscere il farmaco ed ad instaurare con esso un legame reversibile ed altamente specifico; questo riconoscimento è inviato quale messaggio ad altre strutture cellulari adiacenti, responsabili della realizzazione dell'evento biologico finale, cioè della variazione di una determinata funzione.

I recettori sono localizzati in genere sulle membrane cellulari e, in seguito alla distribuzione dei farmaci nel nostro organismo, dopo la somministrazione, solo una piccola parte di essi giunge ad interagire con i recettori specifici del tessuto bersaglio.

In seguito all'interazione farmaco-recettore, si mette in moto una serie di eventi che sfocia nell'effetto finale.

I farmaci quindi devono presentare "affinità" per il recettore, in modo da potersi legare con esso; tuttavia, devono avere anche "attività", il parametro che esprime la capacità del complesso farmaco-recettore (F – R) di indurre l'azione farmacologica.

Se un farmaco possiede entrambe queste proprietà (affinità e attività) si definisce "agonista", cioè che mima l'azione della sostanza endogena destinata a legarsi a quel recettore; se invece manca di attività intrinseca, pur avendo affinità per il recettore, il

farmaco si lega al recettore bloccandolo e quindi antagonizza la risposta degli agonisti, e si definisce "antagonista competitivo".

Quindi, perché ci sia azione farmacologica o meno, è importante conoscere il modo in cui una molecola interagisce con un recettore e da qui verificare se tale legame produce o meno la serie di eventi che si traducono in risposta biologica.

Non è sempre detto che in un farmaco si cerchi l'azione agonista, infatti, i farmaci che si utilizzano nella cura del Gist sono tutti antagonisti con la funzione di bloccare la crescita delle cellule tumorali. Vediamo nel dettaglio.

Nei tumori stromali gastro-intestinali (Gist), il farmaco di prima linea che viene utilizzato è il Imatinib mesilato, un chemioterapico a basso peso molecolare, capace di inibire selettivamente alcune proteine essenziali per la sopravvivenza di cellule mutate: queste proteine sono le Tirosin-chinasi (TK), enzimi che inviano segnali di crescita e di divisione cellulare.

Nell'ambito dello studio genetico delle cause della iperproliferazione maligna, i biologi hanno scoperto una mutazione del gene che porta all'espressione delle Tirosina-chinasi; questo comporta la sintesi, da parte della cellula, di enzimi che presentano un'attività molto più elevata del normale, da qui la formazione della massa maligna. In più queste entità mutate rendono più difficile l'attivazione dei meccanismi difensivi di morte cellulare programmata.

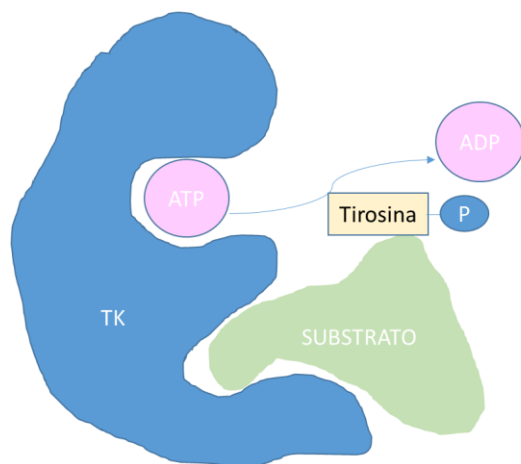


Fig.1

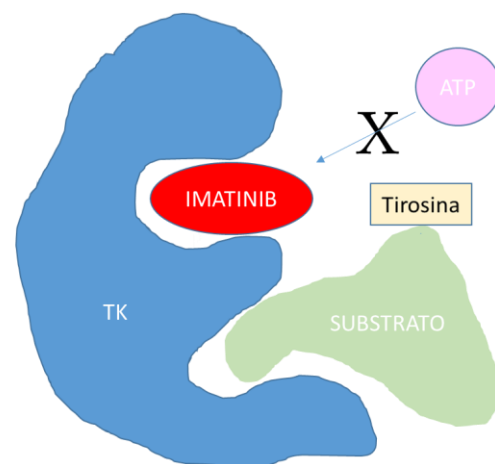


Fig.2

Nella figura 1 è illustrato il meccanismo d'azione dell'ATP nel suo sito d'azione: questa molecola provoca la fosforilazione di un amminoacido tirosina sul substrato e tale reazione è l'inizio di una catena di altre trasformazioni che portano allo sviluppo della cellula tumorale;

In figura 2 invece si vede che Imatinib mesilato occupa il posto dell'ATP impedendo la reazione di fosforilazione della tirosina sul substrato: in questo modo non ha inizio la

catena di eventi sopracitata e la cellula tumorale, che non ha modo di accrescersi, va incontro ad apoptosi.

Anche Sunitinib e Regorafenib sono piccole molecole a basso peso che agiscono inibendo le azioni delle TK; sono inibitori competitivi per le TK e, interagendo con esse, impediscono ai segnali chimici che l'organismo invia di tradursi in risposta proliferativa, inibendo lo sviluppo del tumore (inibendo l'azione del FLT3 fattore proliferativo); Questi due farmaci hanno anche la capacità di affamare la massa tumorale andando a bloccare la neoangiogenesi, infatti inibiscono il fattore VEGF responsabile della formazione di nuovi vasi; in questo modo impediscono alle cellule malate di rifornirsi dei nutrienti necessari per la loro sopravvivenza.