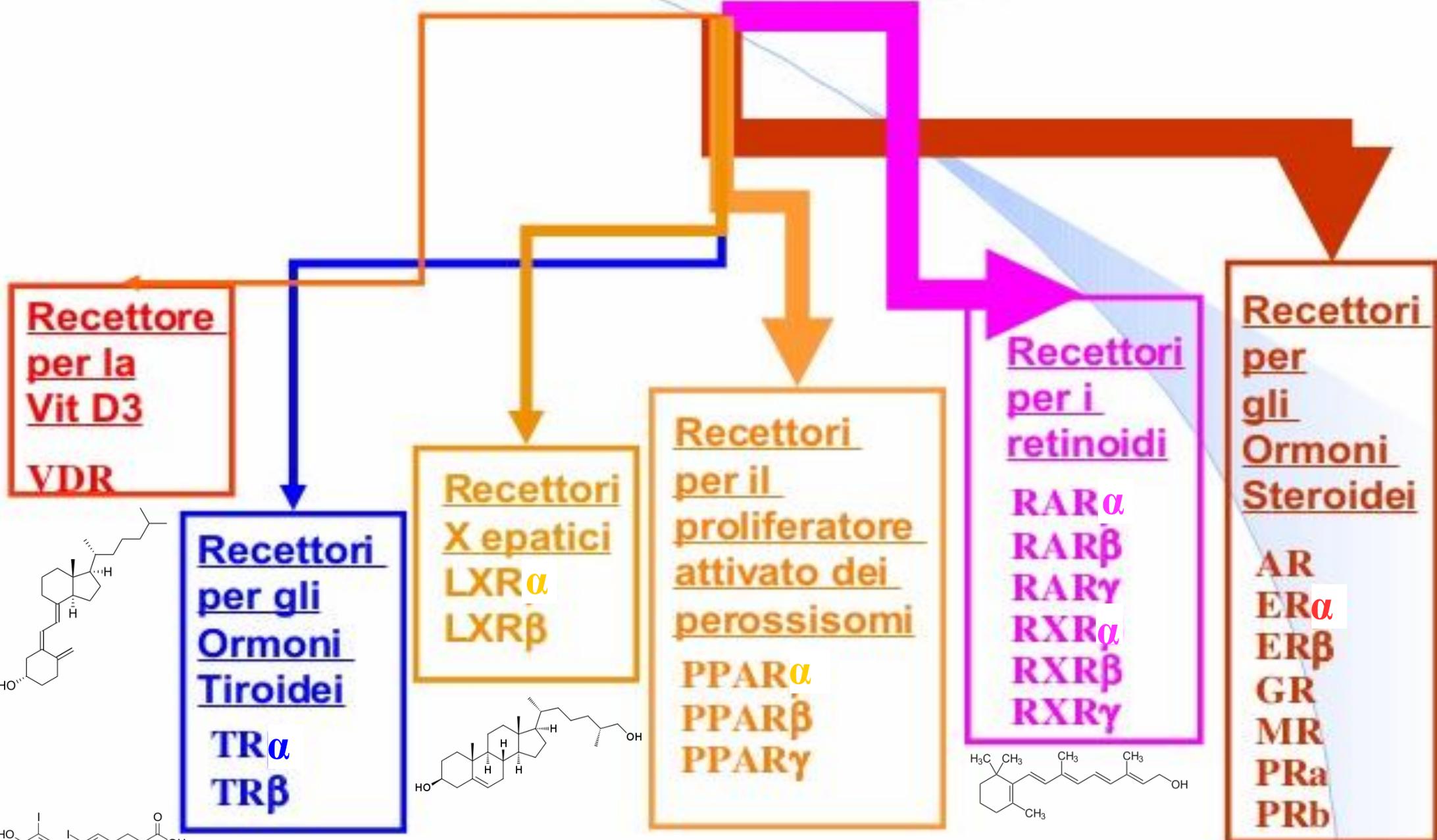


Recettori Nucleari



Recettore per la Vit D3
VDR

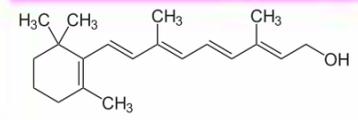
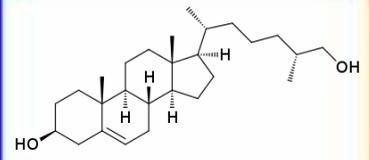
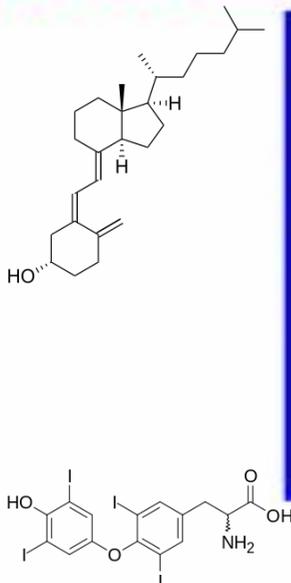
Recettori per gli Ormoni Tiroidei
TR α
TR β

Recettori X epatici
LXR α
LXR β

Recettori per il proliferatore attivato dei perossisomi
PPAR α
PPAR β
PPAR γ

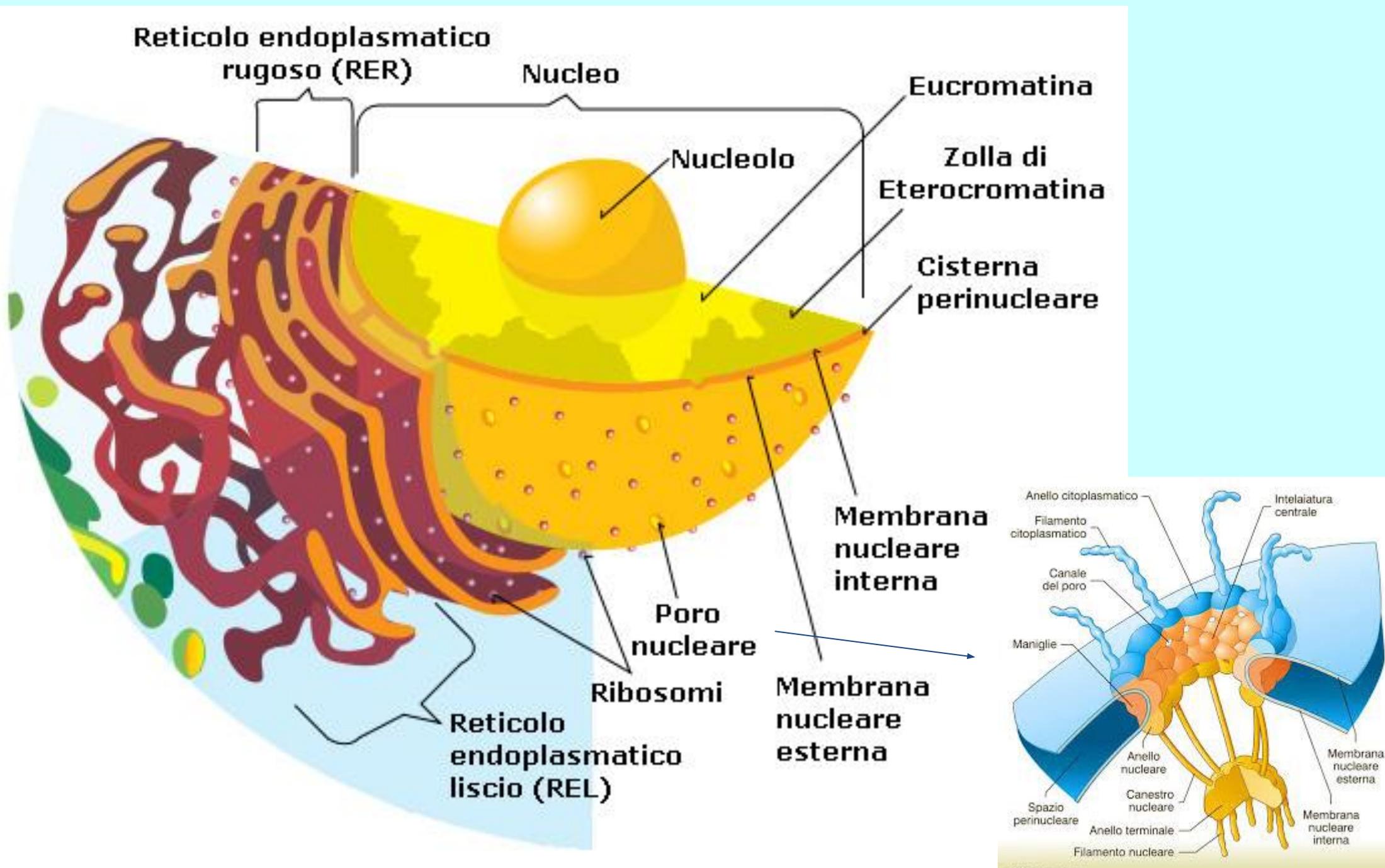
Recettori per i retinoidi
RAR α
RAR β
RAR γ
RXR α
RXR β
RXR γ

Recettori per gli Ormoni Steroidei
AR
ER α
ER β
GR
MR
PR α
PR β

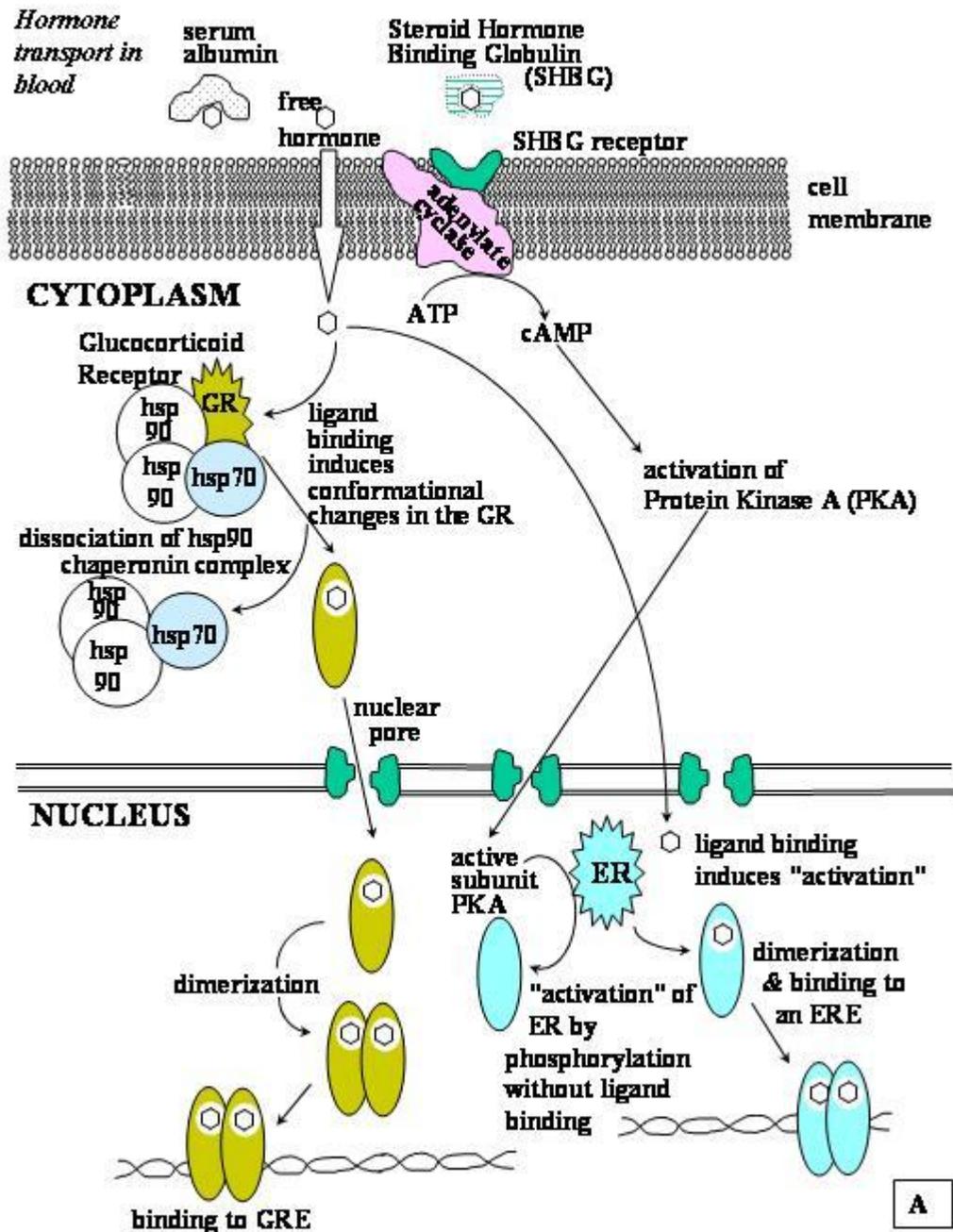


- Acidi grassi a catena media e lunga

STRUTTURA DEL NUCLEO



RECETTORI NUCLEARI



I recettori degli ormoni steroidei entrano nel nucleo tramite due processi:

- **diffusione passiva** attraverso i canali centrali "sempre aperti" dei pori nucleari
- **trasporto attivo** mediato dalle interazioni dei segnali di localizzazione nucleare (NLS) presenti sui recettori con il complesso NLS recettore-hsp90. Il complesso NLS-recettore dell'ormone steroideo-NLS recettore-hsp90 si lega al complesso del poro nucleare con le nucleoporine in un processo ATP-dipendente.

I recettori TR, VDR, RAR, RXR, e altre classi di recettori nucleari in genere non formano complessi ad alto peso molecolare, e si pensa che siano in grado di entrare direttamente nel nucleo e associarsi direttamente con la cromatina, ma l'argomento non è ancora stato chiarito del tutto.

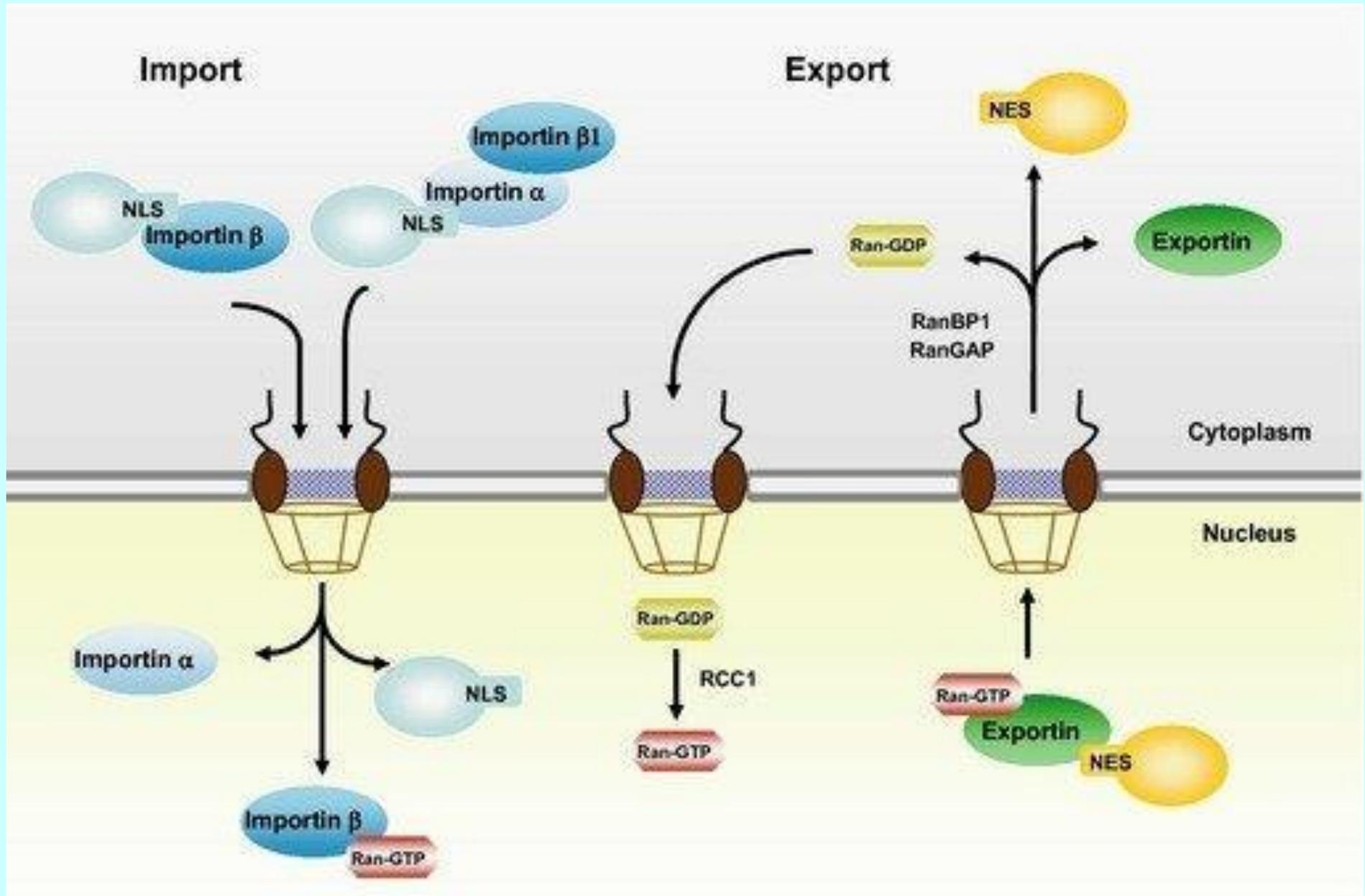
TR = recettori tirosina

VDR = Recettori Vitamina D

RAR = Recettori Acido Retinoico

RXR = Recettori X dell'Acido Retinoico

TRASPORTO NEL NUCLEO

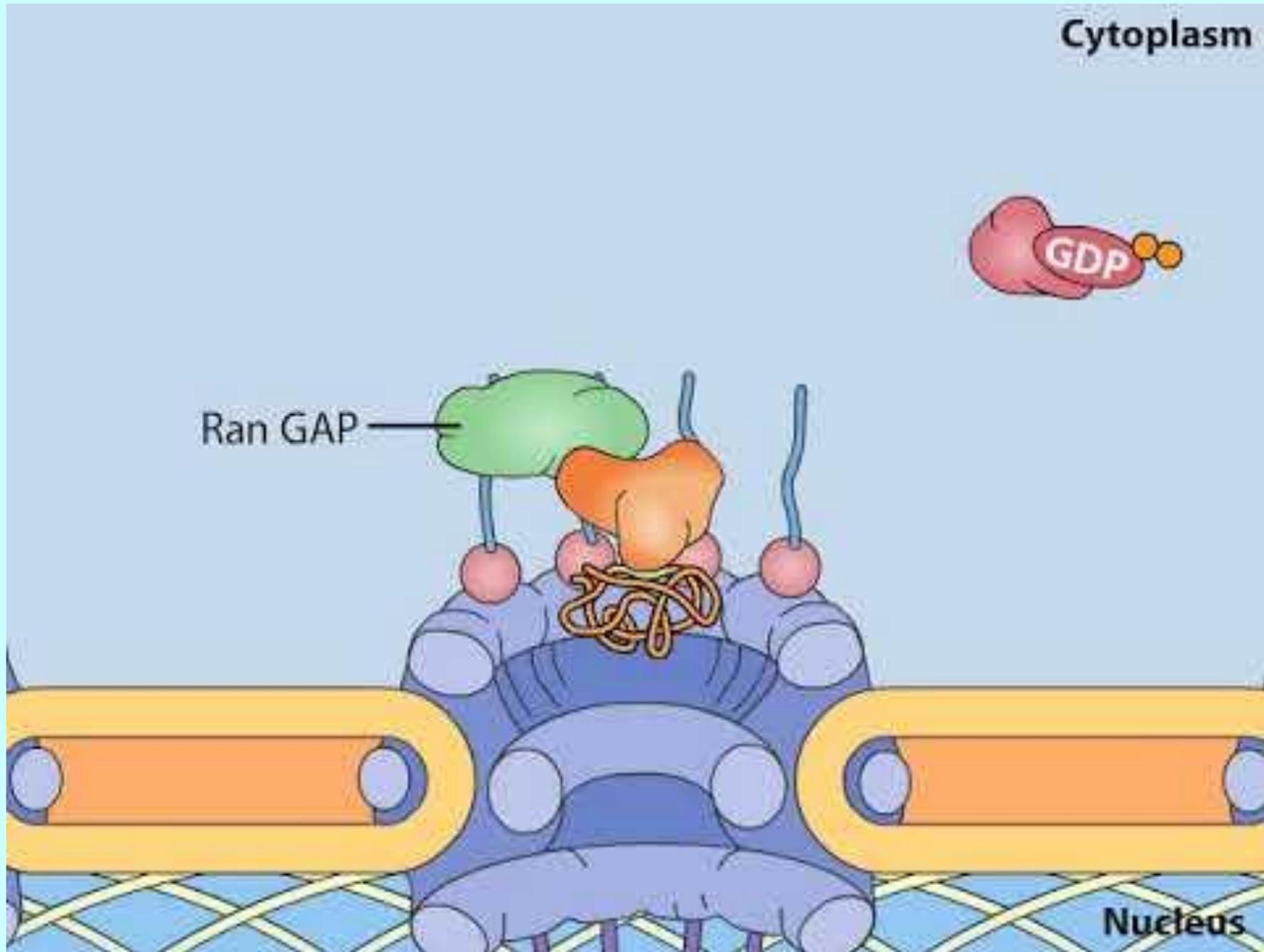


Nuclear Localisation Sequence (NLS)

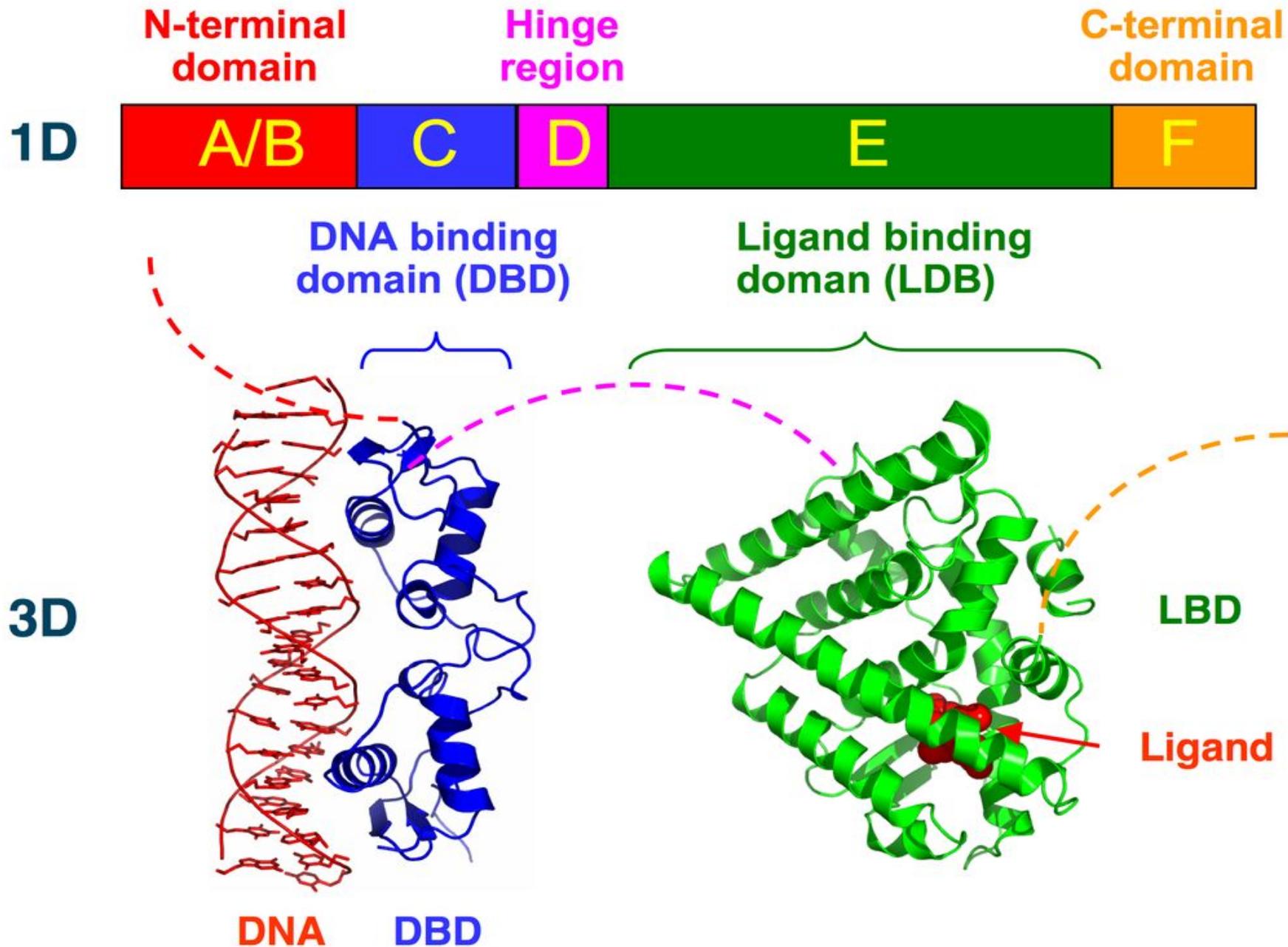
Carioferine: Importine e Esportine

Ran-GTP

TRASPORTO NEL NUCLEO

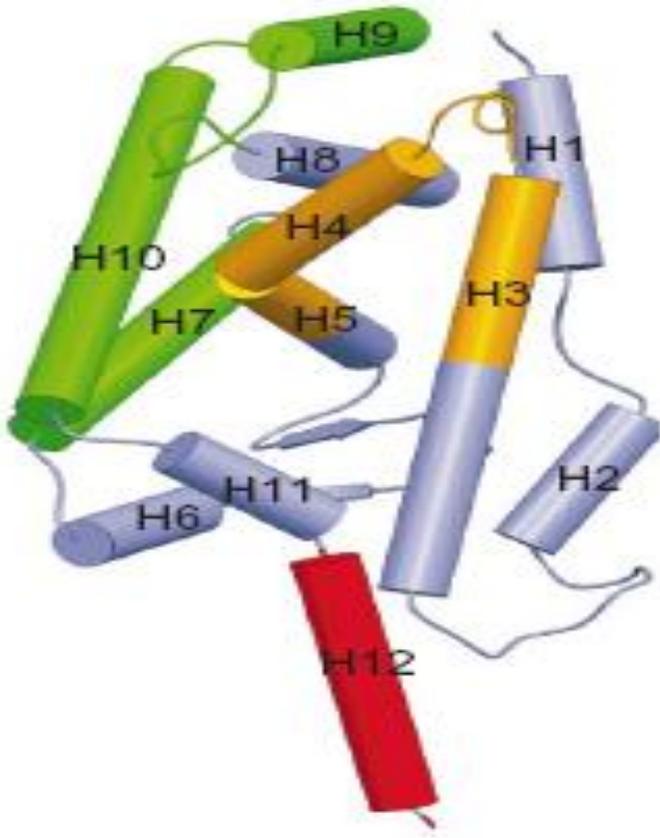


Structural Organization of Nuclear Receptors

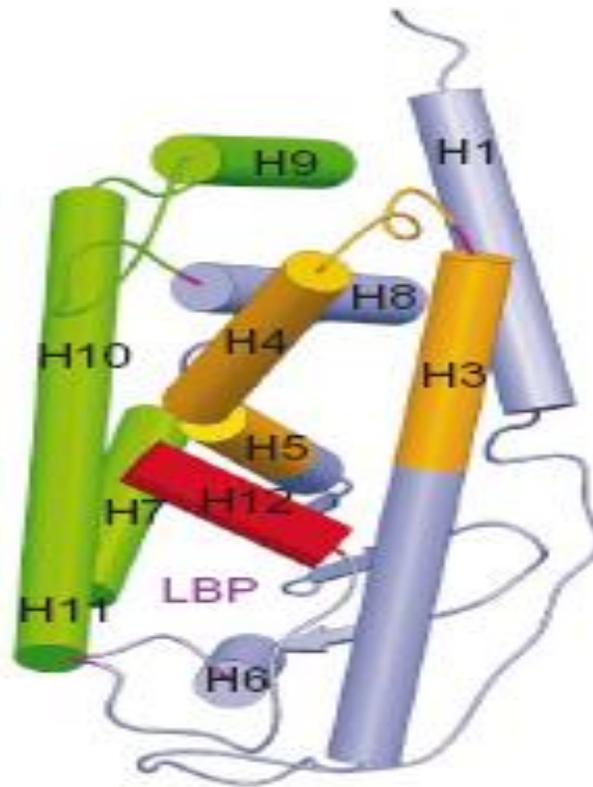


RECETTORI NUCLEARI

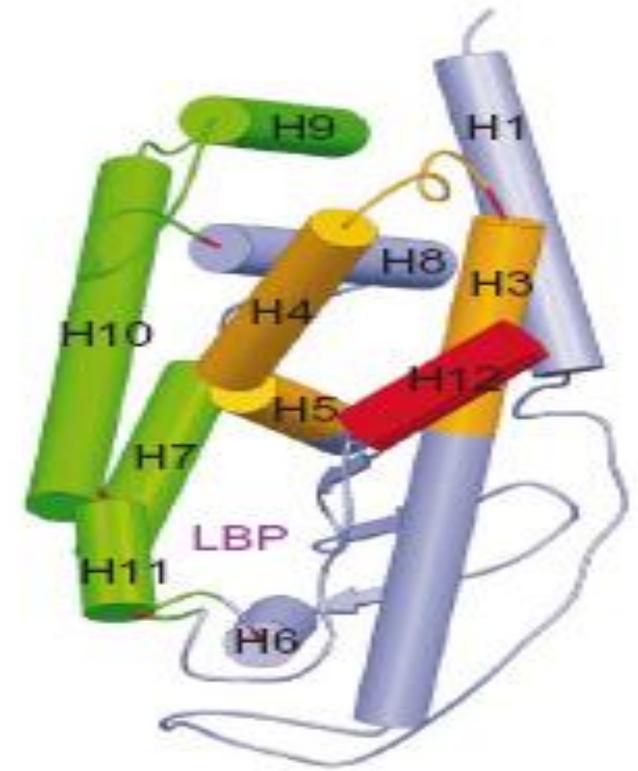
(a) Apo-LBD



(b) Holo-LBD



(c) Antagonist-LBD



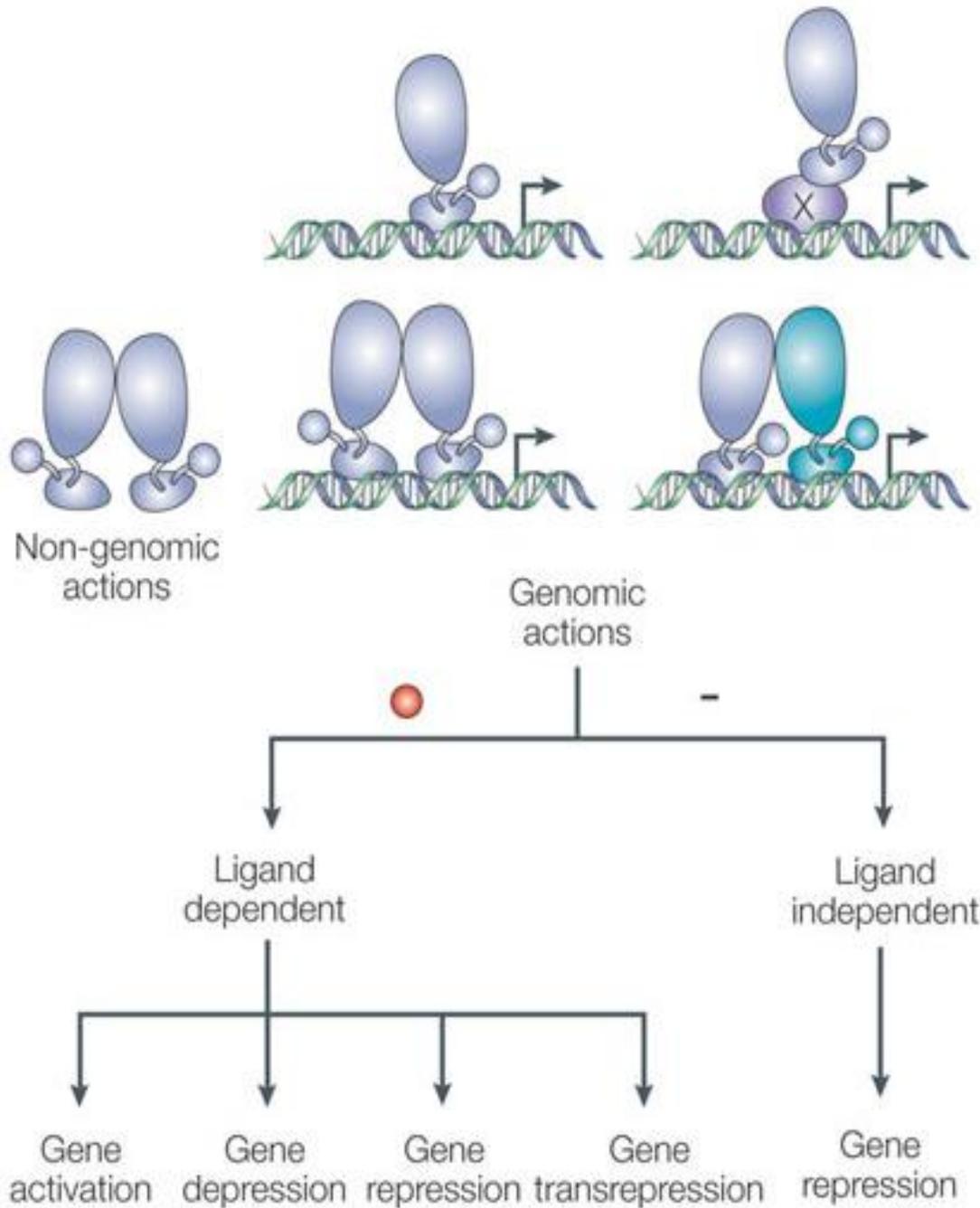
trends in Pharmacological Sciences

Disegno schematico di tre diversi stati conformazionali dei domini di legame dei ligandi dei recettori nucleari (LBD). (a) Il recettore dei retinoidi X (RXR) senza ligando (apo). (b) L'LBD del recettore dell'acido retinoico (RAR) legato all'agonista (Holo-LBD). (c) Il LBD del RAR legato all'antagonista. Le eliche (H1-H12) sono raffigurate come bastoncini mentre le frecce larghe rappresentano i foglietti β . Le varie regioni del LBD sono colorate a seconda della loro funzione: in verde è mostrata la superficie di dimerizzazione, il sito di legame del co-attivatore e co-repressore, che comprende anche i motivi distintivi del recettore nucleare LBD. è mostrato in arancione e l'elica di attivazione H12 che ospita i residui del dominio di attivazione (AD) della funzione di attivazione centrale 2 (AF-2) è mostrata in rosso, altri elementi strutturali sono mostrati in verde. Abbreviazione: LBP, tasca legante il ligando.

RECETTORI NUCLEARI

Meccanismi di regolazione della trascrizione con recettori nucleari

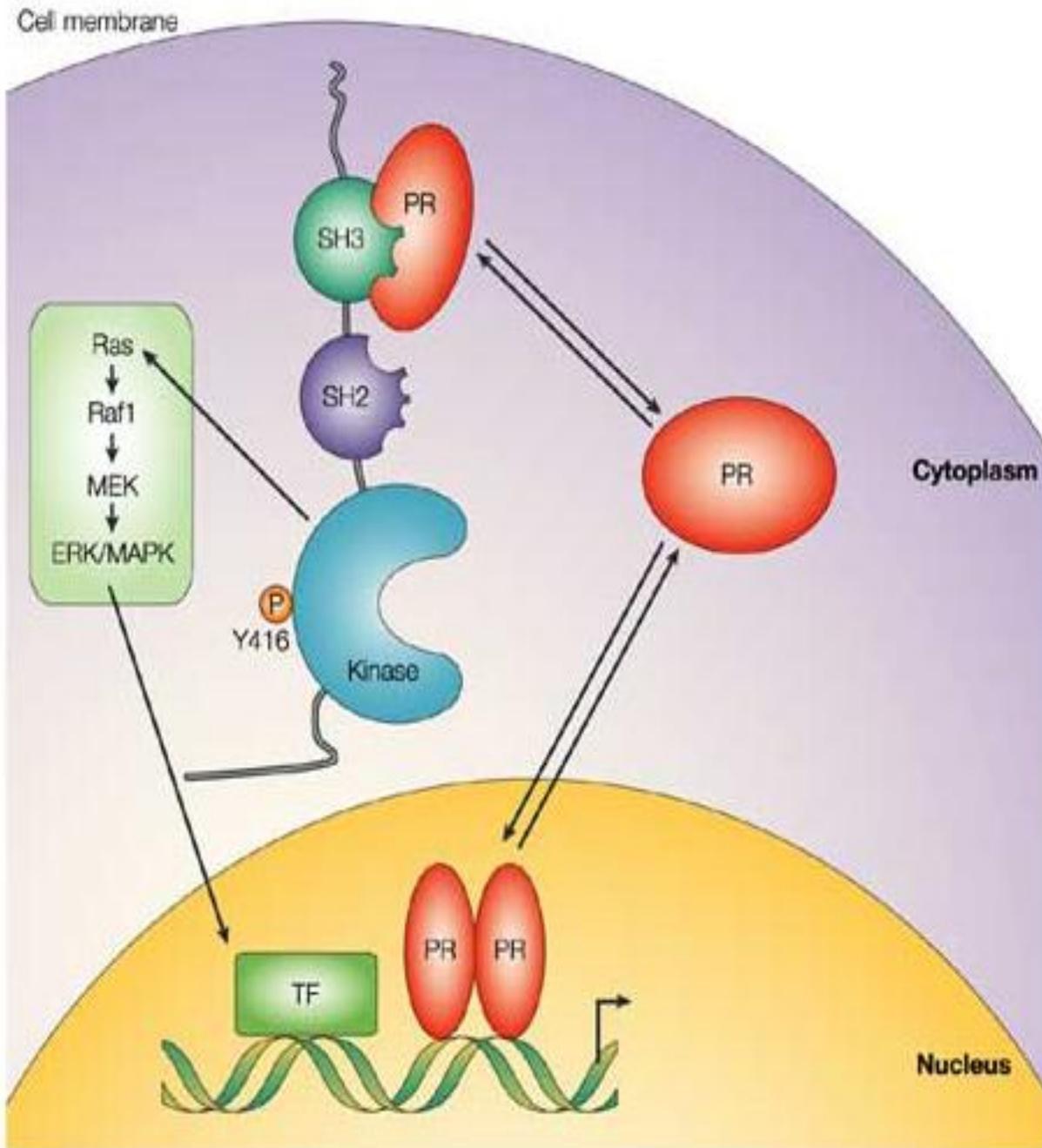
I recettori nucleari modulano la trascrizione attraverso diversi meccanismi, che includono attività sia di **attivazione** che di **repressione**. Queste attività possono essere **genomiche** o **non-genomiche**, **dipendenti** o **indipendenti** da ligandi, e possono mediare la repressione genica, il rilascio di repressori genici, attivazione genica, o transrepressione genica (quando regolano negativamente la trascrizione indirettamente attraverso un altro fattore di trascrizione). Inoltre, i recettori nucleari possono legarsi al loro sito specifico del DNA come unità singola (monomero; per esempio il Fattore-1 steroidogenico (SF1)), o associati con altri recettori uguali (omodimeri; per esempio, ER-ER), o con un recettore di tipo differente (eterodimeri; per esempio, RAR-RXR). ER, recettore estrogeno; RAR, recettore acido retinoico; RXR, recettore retinoico X.

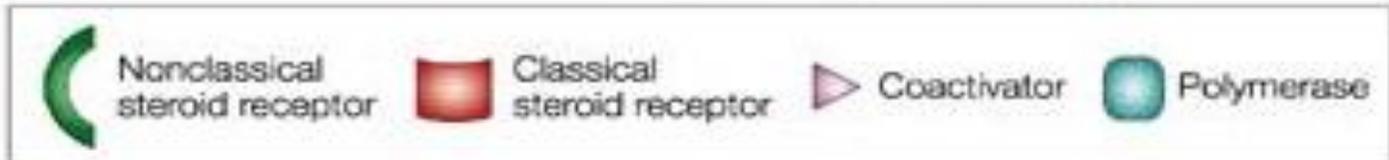
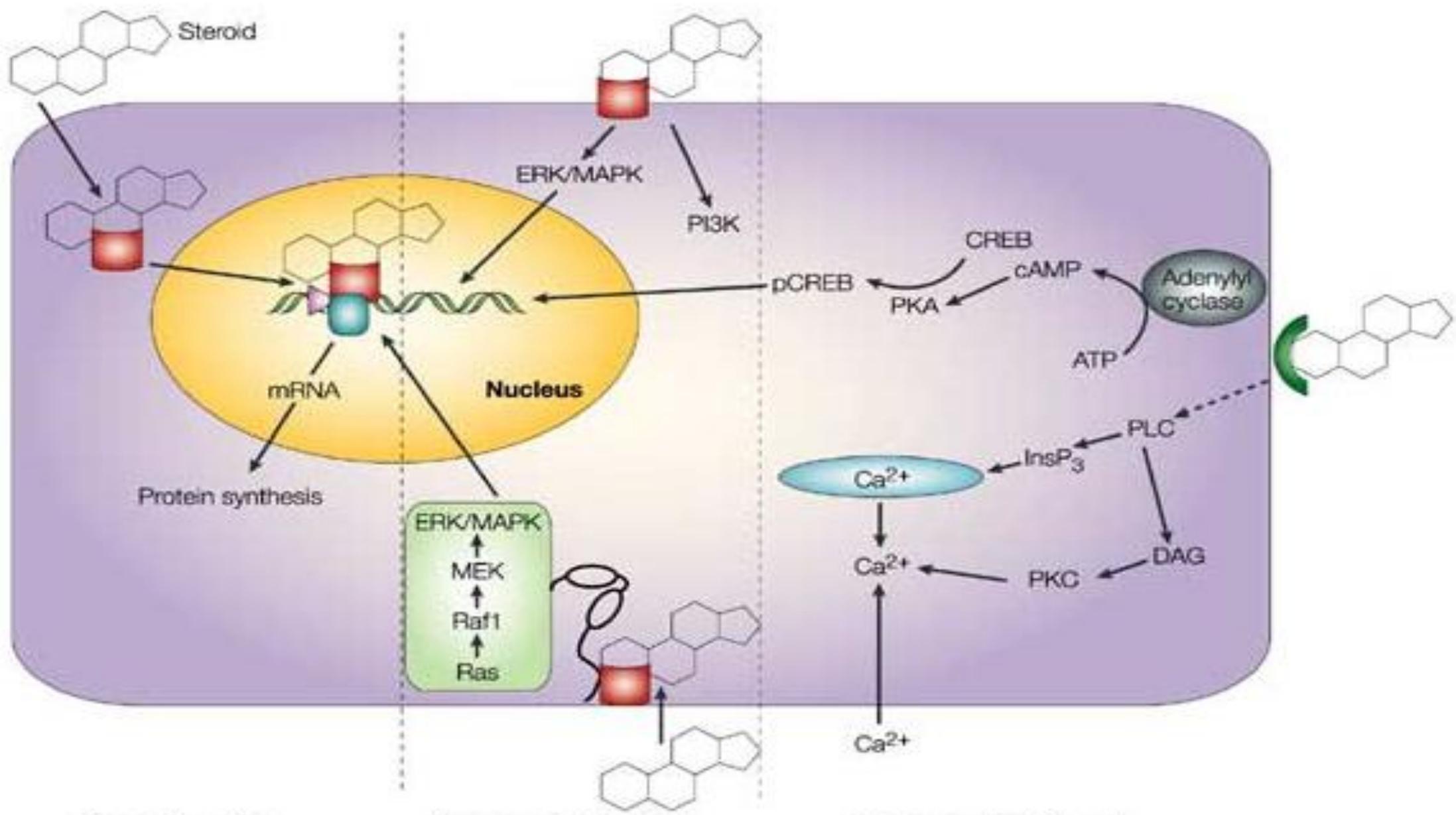


RECETTORI NUCLEARI

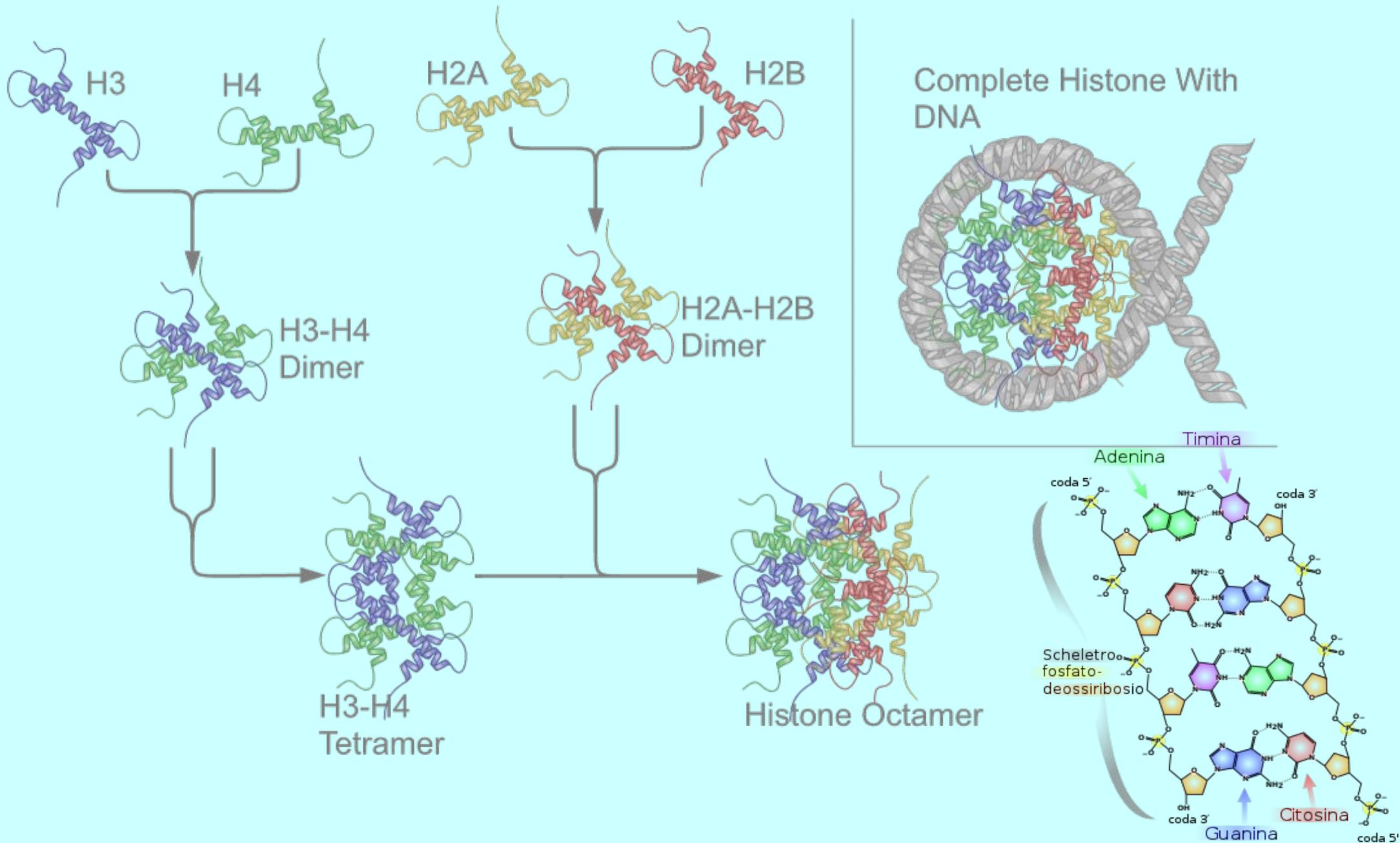
Azione non-genomica del recettore del progesterone

Lo schema mostra l'interazione del classico recettore del progesterone (PR) con il dominio Src-homology-3 (SH3) e l'iniziazione della cascata extracellular-signal-regulated kinase (ERK)/mitogen-activated protein kinase (MAPK). Il dominio ammino-terminale ricco di prolina del PR interagisce con il dominio SH3 di Src. Questo a sua volta attiva le Ras–Raf–ERK/MAPK, che quindi influenzano l'attività di fattori di trascrizione (TFs) nel nucleo. L'azione più convenzionale (genomica) del PR è mostrata a destra nella figura; PR funziona come dimero nel nucleo per mediare la transattivazione e i susseguenti cambiamenti trascrizionali. SH2, Src-Homology-2.





ISTONI E DNA

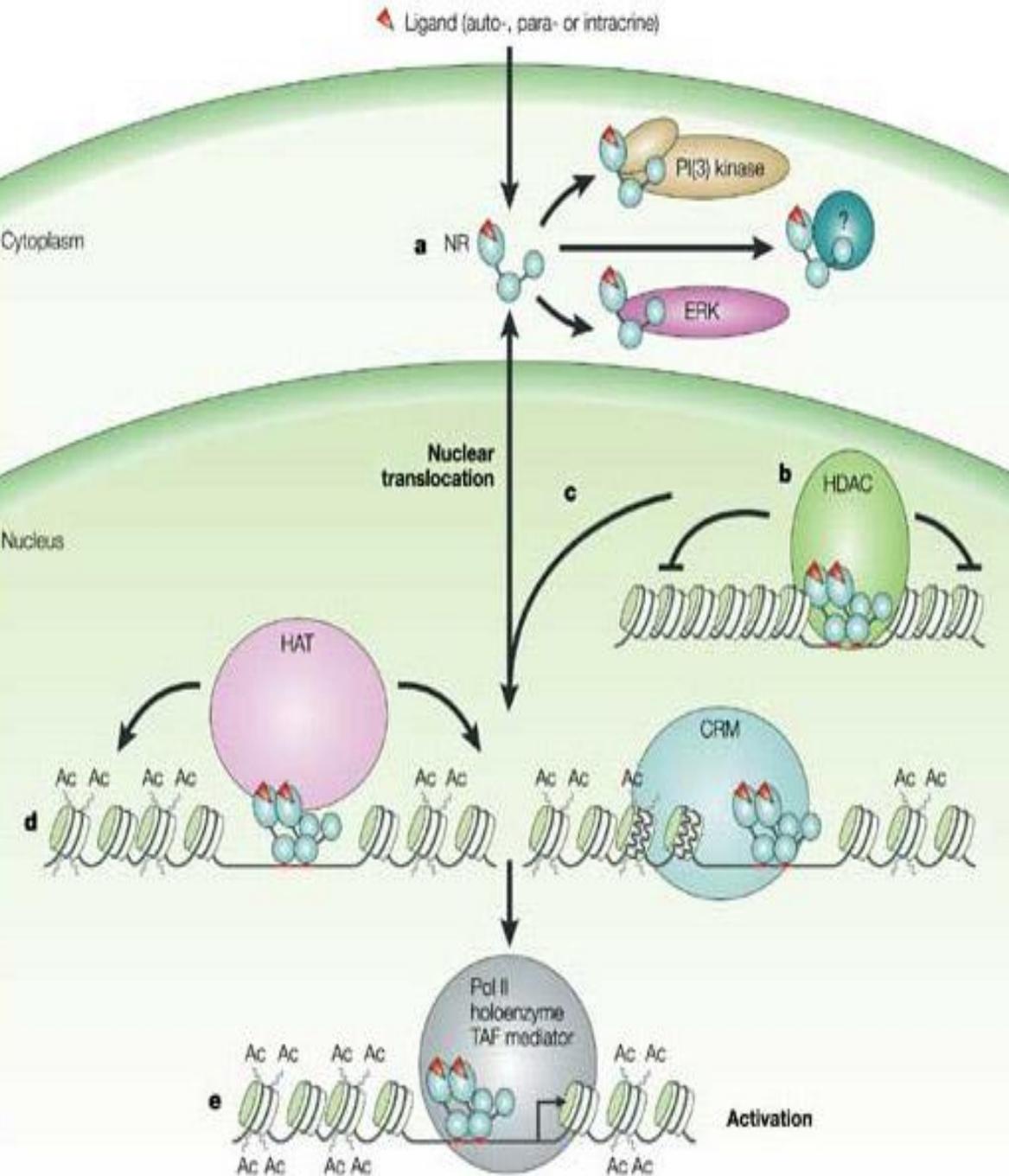


Proteine basiche cariche positivamente, poiché posseggono un gran numero (circa il 20%) di amminoacidi con catena laterale basica, in particolare lisina e arginina. Gli istoni interagiscono con il DNA, che è carico negativamente a causa dell'abbondanza di gruppi fosfato, per formare strutture dette nucleosomi.

RECETTORI NUCLEARI

Azione classica dei recettori nucleari (NRs)

Dopo la diffusione attraverso le membrane citoplasmatiche, il ligando può interagire con il suo recettore dove può esercitare un *effetto non-genomico* interagendo direttamente, per esempio, con kinasi (a). Il rapporto tra collocazione citoplasmatica e nucleare può variare tra differenti recettori ed è influenzata dalla natura dei ligandi. Il legame del ligando modula l'interazione del recettore con una pletera di fattori. In assenza di ligando, diversi recettori nucleari si suppone siano legati ai siti regolatori del gene target come corepressori o complessi con l'istone deacetilase (HDAC) (b). La deacetilazione degli istoni è responsabile della condensazione della cromatina che rende silente il gene. Il legame con il ligando rilascia il complesso HDAC (c) e provoca il reclutamento dell'istone acetiltransferase (HAT) e del complesso rimodellante la cromatina (CRM) (d). L'ultimo passaggio (e), consiste nel reclutamento del complesso della polimerase II, che comprende l'enzima pol II, TAF (TATA-binding protein-associated factor) e il complesso mediatore.



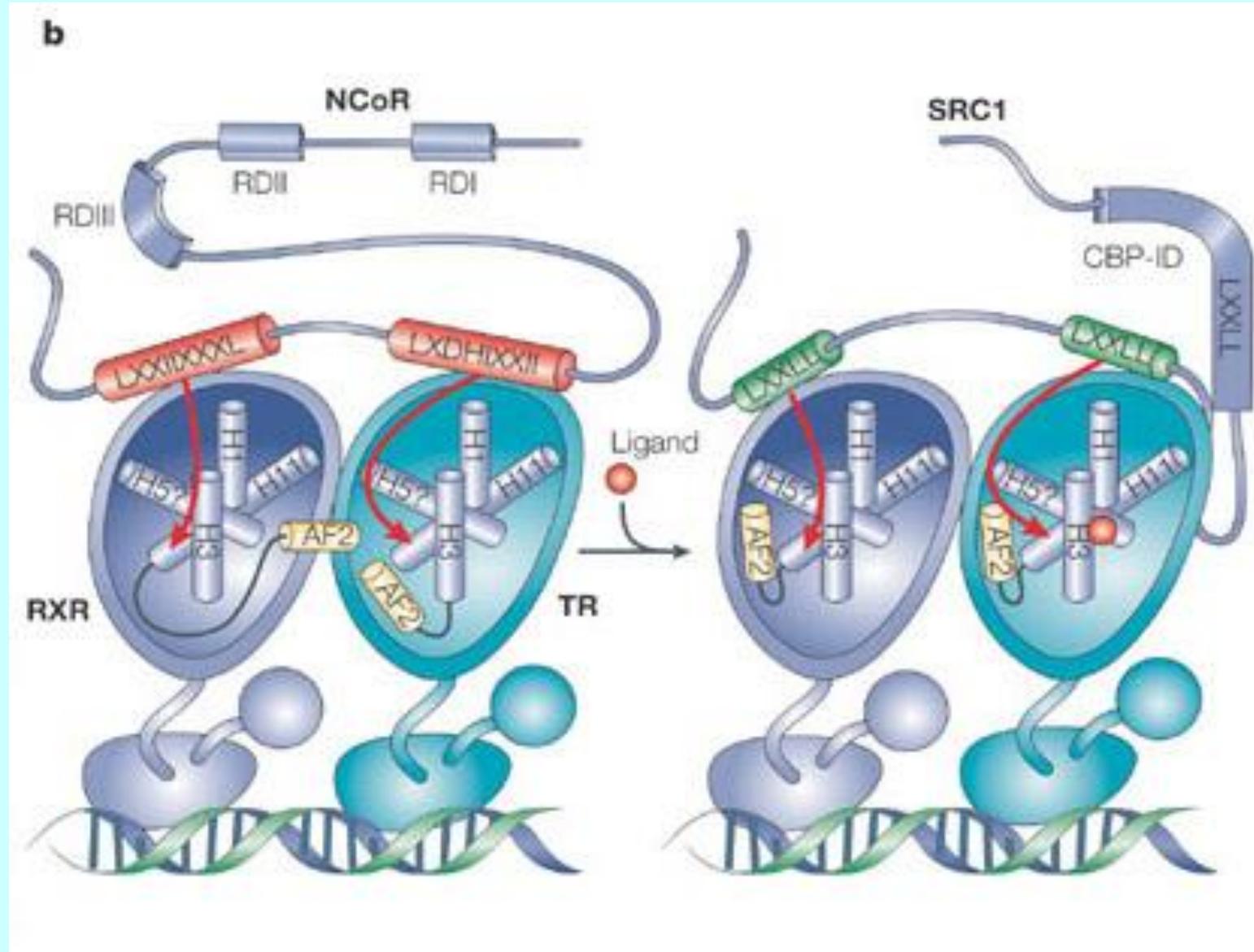
RECETTORI NUCLEARI

Interazione recettore nucleare-coregolatore

Nella struttura del recettore retinoico X (RXR) senza ligando, l'elica 12, che contiene il dominio di transattivazione AF2, si allontana dal LBD, mentre nelle strutture del recettore dell'acido retinoico (RAR) con il ligando, del recettore dell'ormone tiroideo (TR), del recettore dell'estrogeno (ER) e del recettore attivato dalla proliferazione dei perossisomi (PPAR), l'elica AF2 (in giallo) è impacchettata contro il LBD e in diretto contatto con il ligando.

Questa organizzazione spaziale indica che cambiamenti ligando-dipendenti nella conformazione

dell'elica AF2 potrebbero formare una superficie che potrebbe facilitare l'interazione con coattivatori. In presenza di ligandi, numerosi coattivatori, come coregolatori di recettori di steroidi (SRC1 or NCoA1) interagiscono con recettori nucleari tramite motivi di eliche che contengono una sequenza consenso LXXLL.

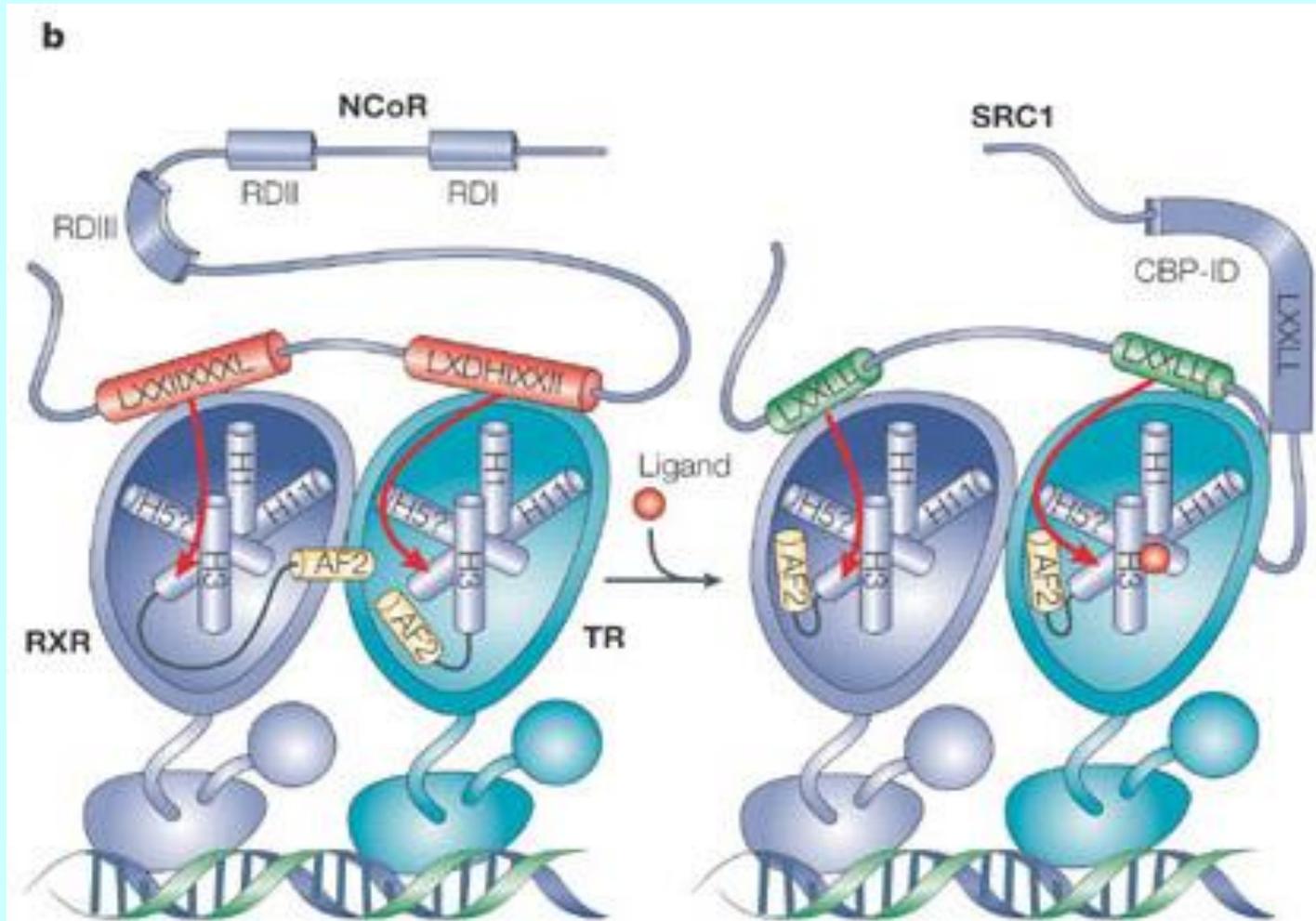


RECETTORI NUCLEARI

Interazione recettore nucleare-coregolatore

La struttura di recettori nucleari con il motivo LXXLL si adatta in una tasca ben definita (indicata dalla freccia rossa), e due residui cruciali conservati del recettore. Un Glu nell'elica AF2 e una Lys nella tasca di legame, formano una 'tenaglia carica' che stabilizza l'interazione. Analogamente, proteine corepressori, come il corepressore del recettore nucleare (NCoR o SMRT), interagiscono con RAR e TR non legati e con recettori di ormoni steroidici legati ad antagonisti tramite due domini di interazione che condividono un motivo di consenso comune: LXX(I/H)IXXX(I/L) o corepressore–recettore nucleare (CoRNR).

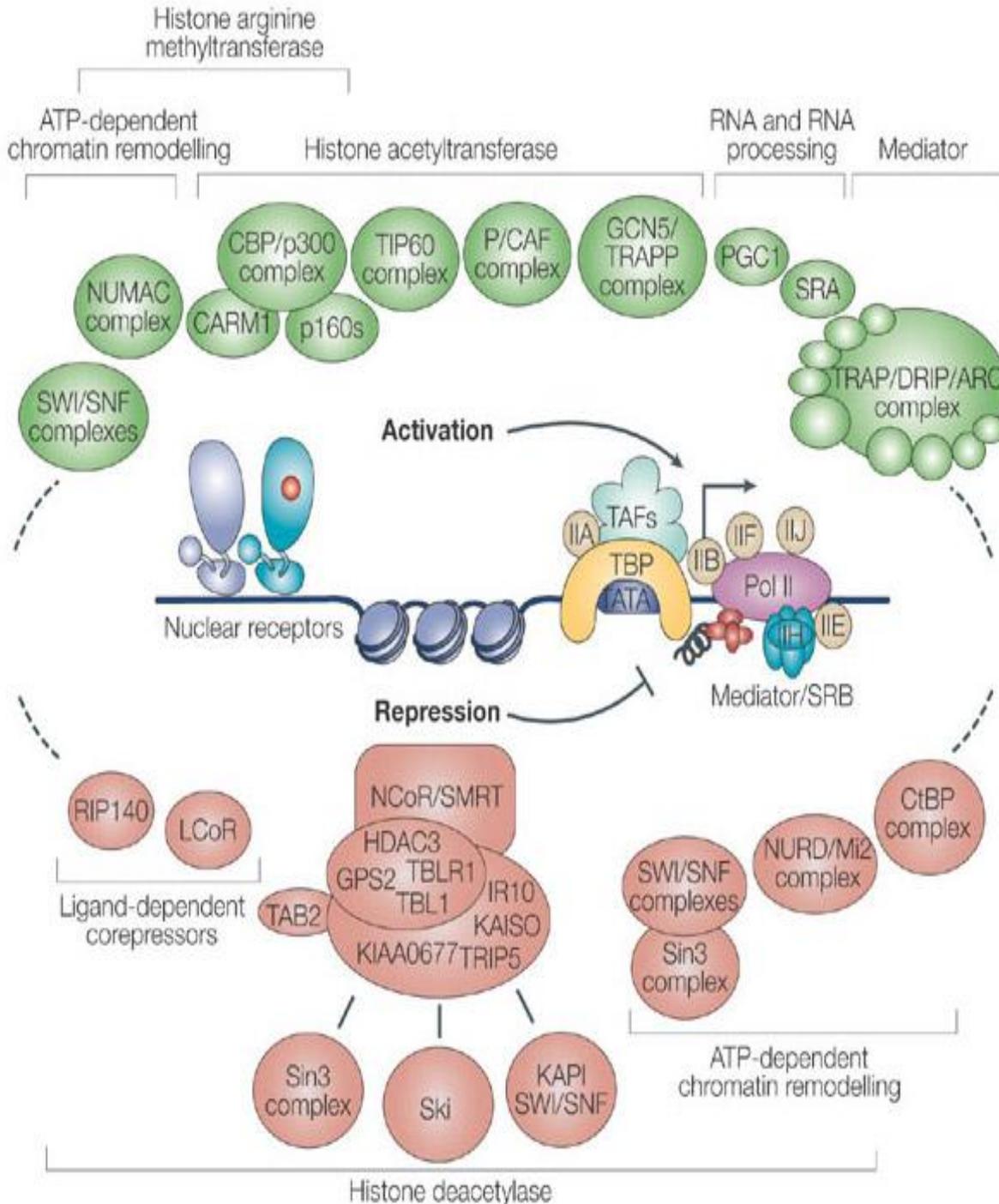
Questo motivo è altamente correlato al motivo di iterazione del coattivatore, e può essere visualizzato come un'estensione N-terminale dell'elica (in rosso) quando viene comparata all'elica più corta che contiene LXXLL (in verde). Come fattore cruciale determinante per il legame del corepressore nella stessa tasca di legame del coattivatore, è stata proposta la differenza di lunghezza del motivo di interazione che può entrare nella tasca nelle due conformazioni.



RECCETTORI NUCLEARI

Coattivatori e corepressori nella regolazione della trascrizione

La regolazione della trascrizione con i recettori nucleari richiede un vasto numero di complessi coregolatori che hanno varie funzioni e attività enzimatiche. I complessi coattivatori (in verde) includono fattori che hanno attività ATP-dipendenti rimodellanti della cromatina, **histone arginina metiltransferasi**, **istone acetiltransferase**, come anche fattori che sono coinvolti nel processamento del RNA e componenti del cosiddetto **Mediator complex** che media l'interazione con la RNA polimerase II (pol II). I corepressori (in rosso) mediano attività rimodellanti della cromatina ATP-dipendenti. I corepressori basali, come **NCoR/SMRT**, funzionano da piattaforme per il reclutamento di diversi sottocomplessi che spesso contengono attività di **istone deacetilase**, e corepressori specifici, mentre **LCoR e RIP140** sono corepressori reclutati da recettori nucleari complessati con ligandi.



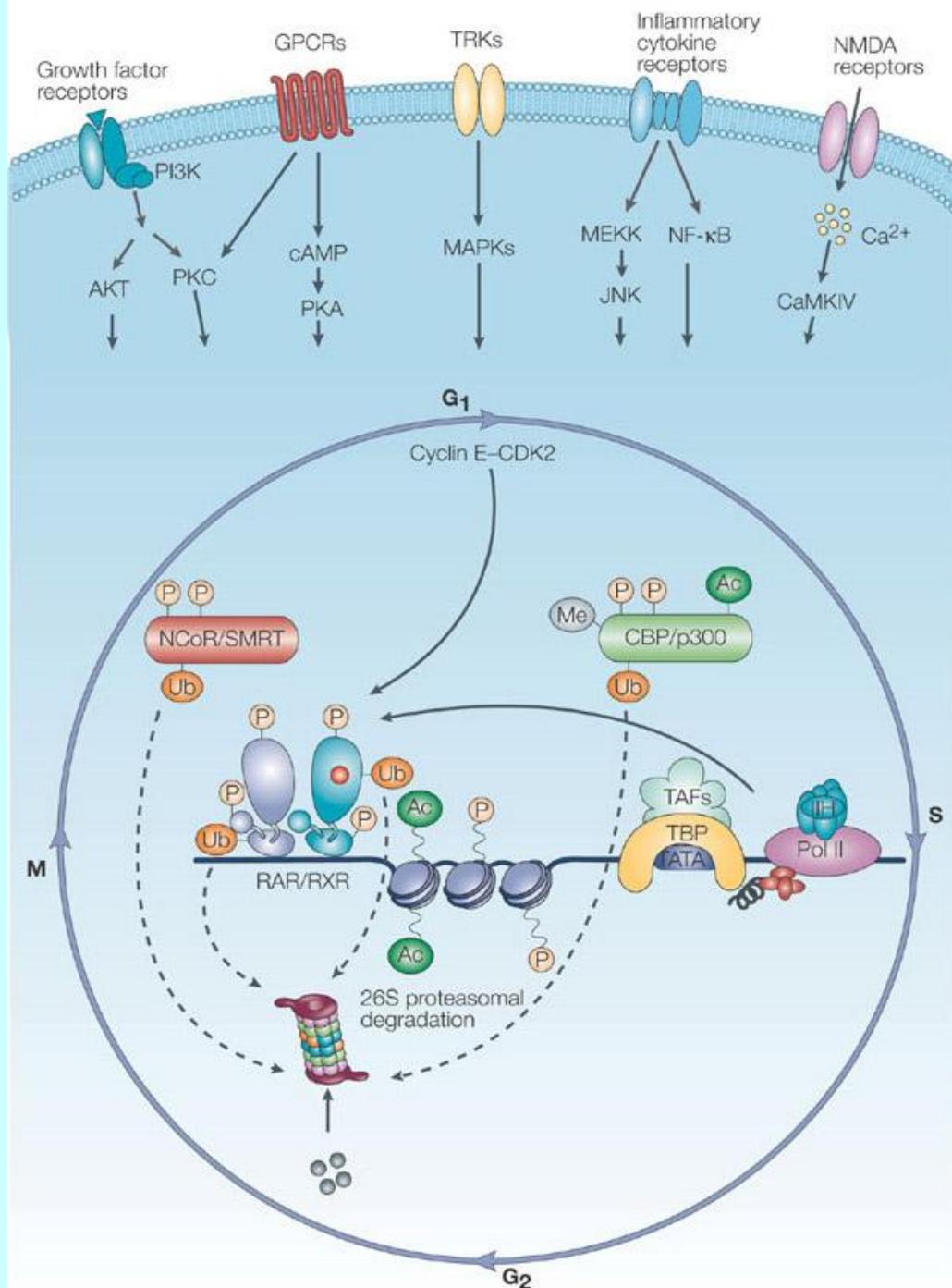
IIA, IIB, IIE, IIF, IIH, IIJ, fattori di trascrizione; A, B, E, F, H, J; HDAC, histone deacetylase; LCoR, ligand-dependent nuclear-receptor corepressor; NCoR, nuclear-receptor corepressor; RIP140, receptor-interacting protein-140; SMRT, silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptors; TAF, TBP-associated factor; TBP, TATA-binding protein.

RECCETTORI NUCLEARI

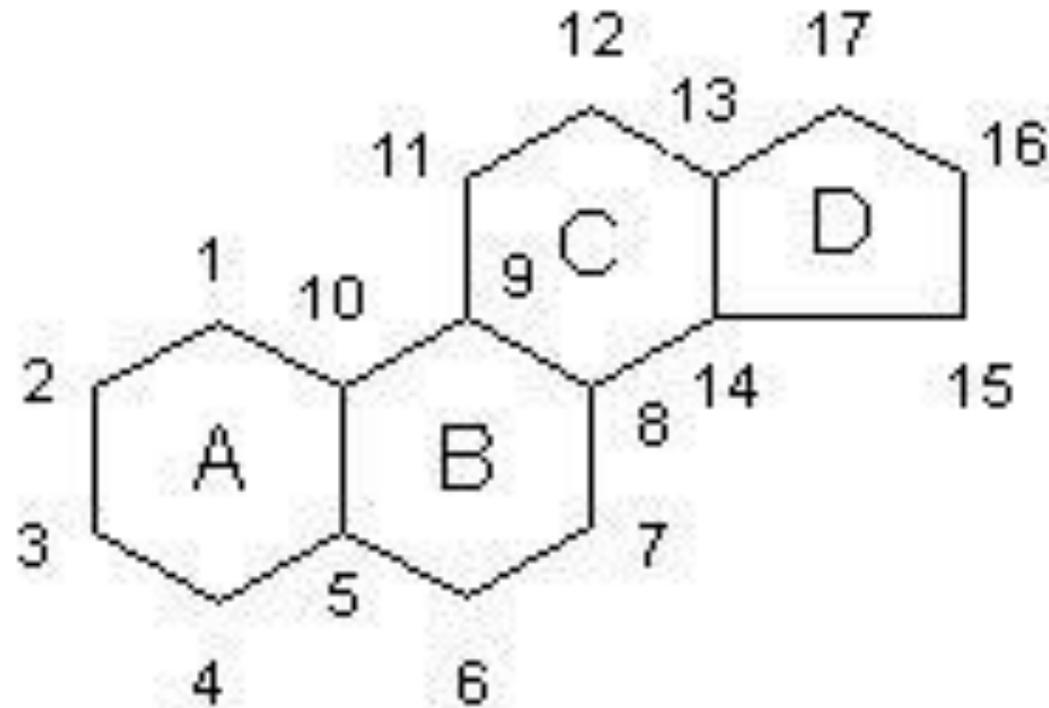
Integrazione delle vie di segnalazione nella regolazione della trascrizione mediata da recettori nucleari

La regolazione della trascrizione mediata da recettori nucleari può essere **modulata** da diverse vie di segnalazione che sono attivate da segnali esterni o interni, inclusi i segnali dipendenti dal ciclo cellulare, **fattori di crescita**, **segnali infiammatori** e segnali che attivano recettori accoppiati a proteine G (**GPCRs**), recettori a tirosina kinase (**TRKs**) e canali ionici. Il diagramma mostra i recettori dell'acido retinoico (RAR) come esempio di recettore nucleare, il coattivatore **CREB-binding protein (CBP)/p300** e i corepressori **NCoR/SMRT**. La loro attività e capacità di interagire con altri partners può essere modulata da vari meccanismi, che includono **fosforilazione** (P; giallo), **metilazione** (Me; grigio) e **acetilazione** (Ac; verde). La **poliubiquitilazione** (Ub; arancio) è spesso utilizzata per marcare i recettori nucleari e i cofattori associati per la degradazione proteosomale.

IIIH, general transcription factor H; CaMKIV, Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase IV; CDK2, cyclin-dependent kinase-2; JNK, Jun N-terminal kinase; MAPK; mitogen-activated protein kinase; MEKK, MAPK-kinase kinase; NCoR, nuclear-receptor corepressor; NF-kappaB, nuclear factor-kappaB; NMDA, N-methyl-D aspartate; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; PKA, protein kinase A; pol II, RNA polymerase II; RAR, retinoic acid receptor; RXR, retinoic X receptor; SMRT, silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptors; TAF, TBP-associated factor; TBP, TATA-binding protein.



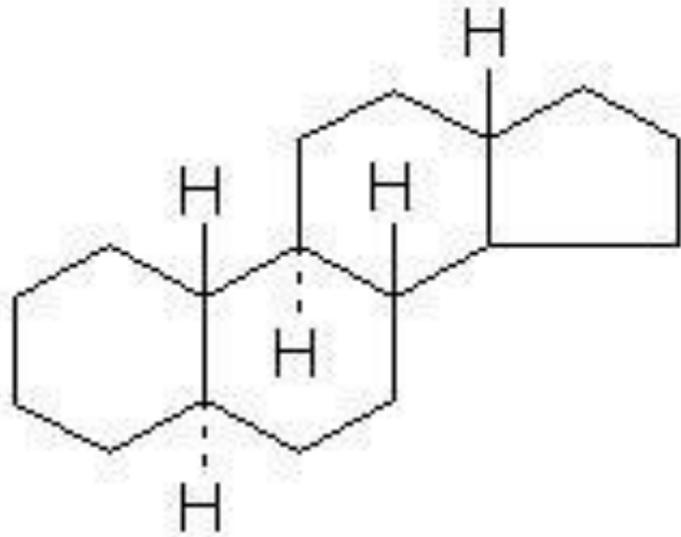
ORMONI STEROIDEI



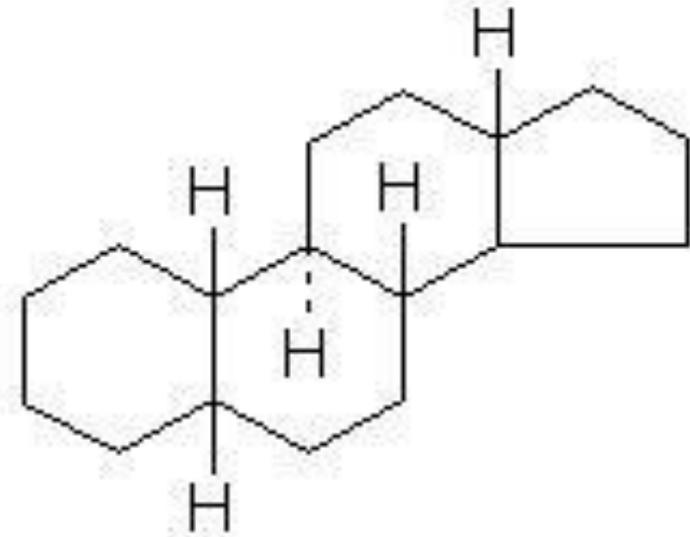
GONANO

CICLOPENTANOPERIDROFENANTRENE

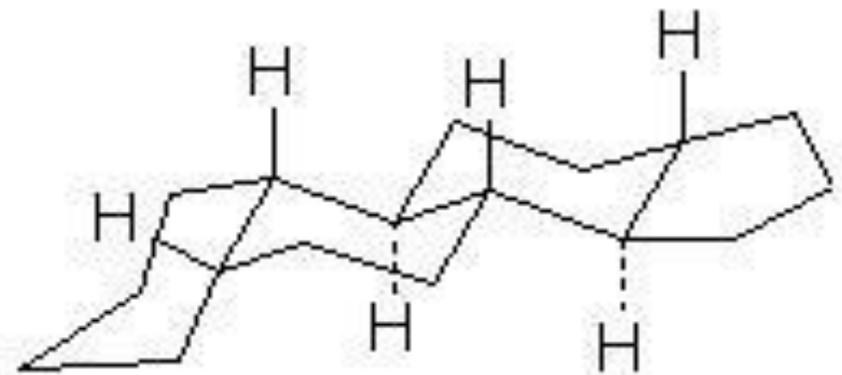
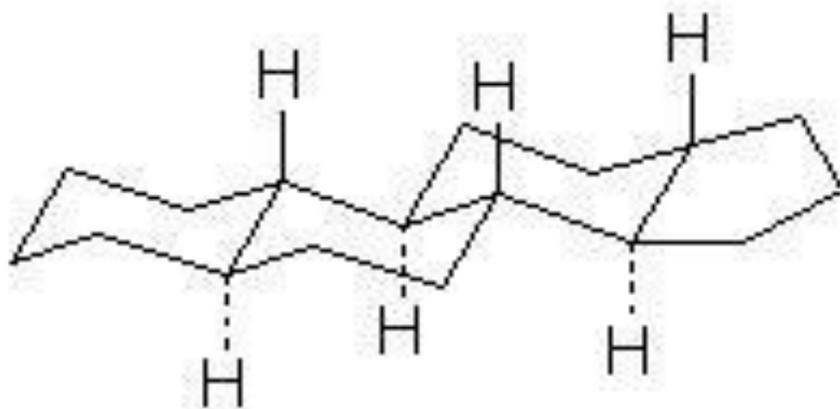
ORMONI STEROIDEI



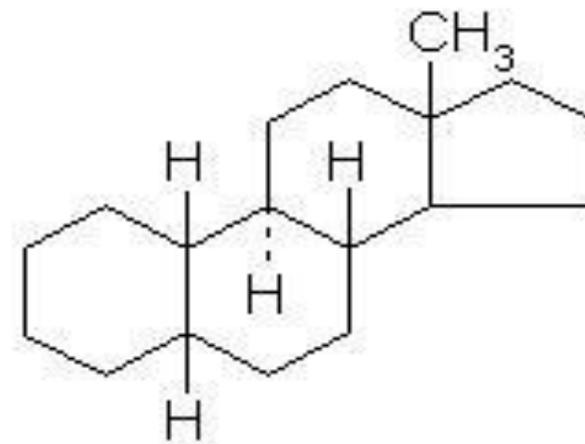
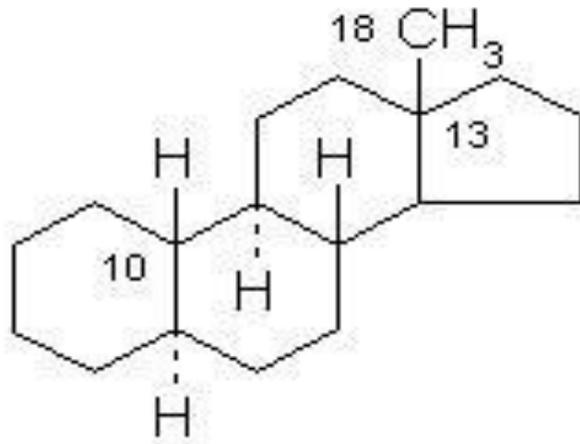
5 α -GONANO



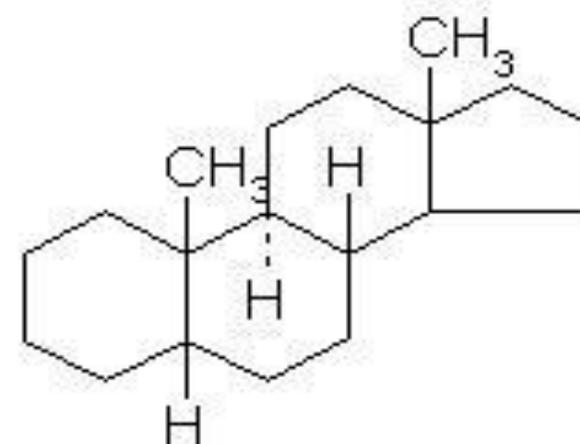
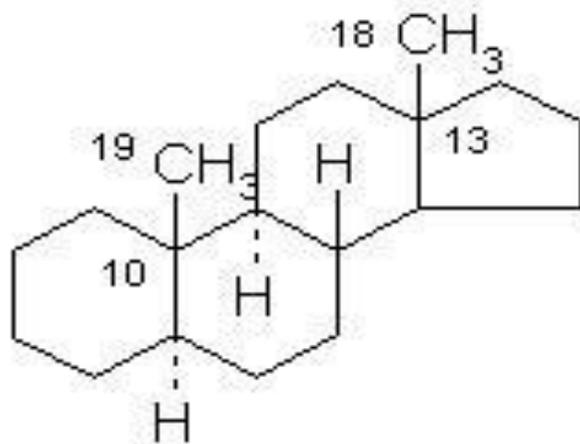
5 β -GONANO



ORMONI STEROIDEI

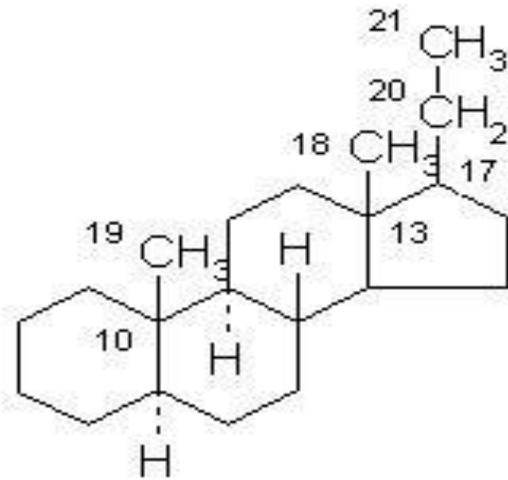


ESTRANO

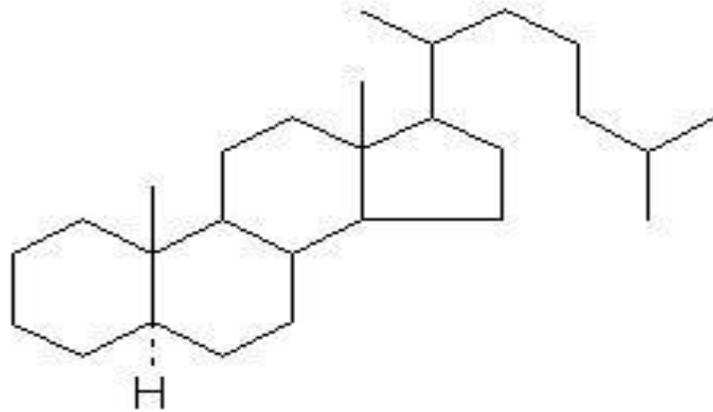
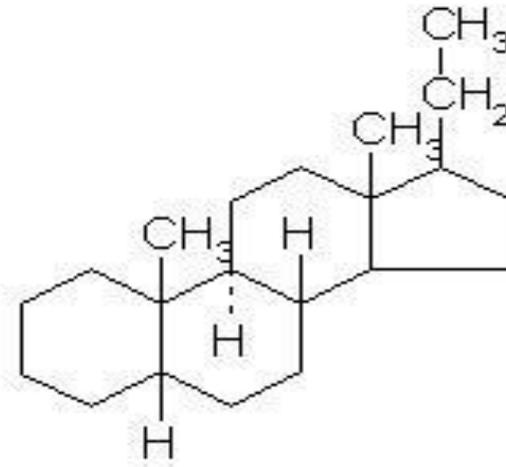


ANDROSTANO

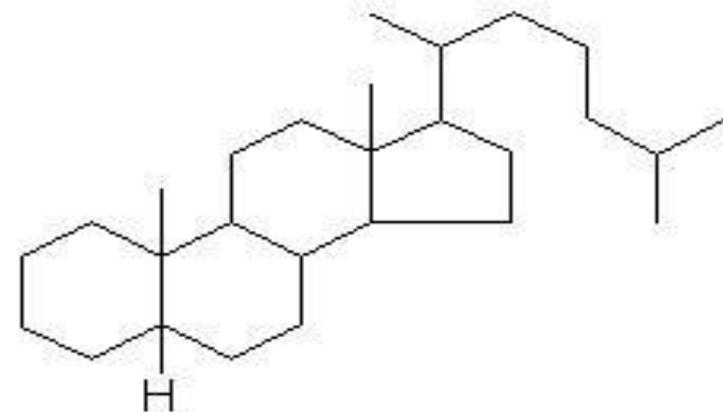
ORMONI STEROIDEI



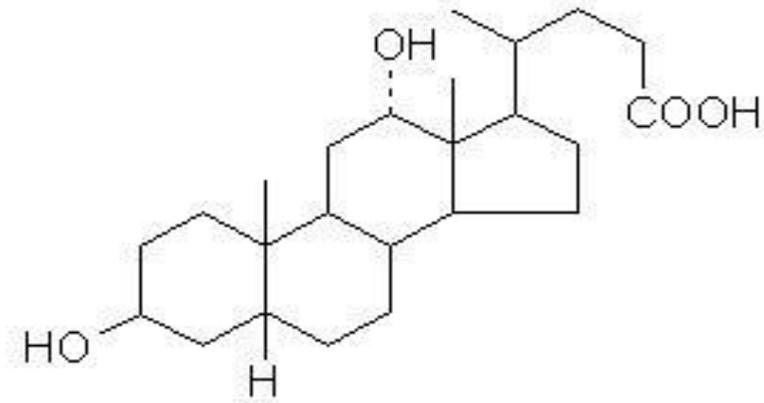
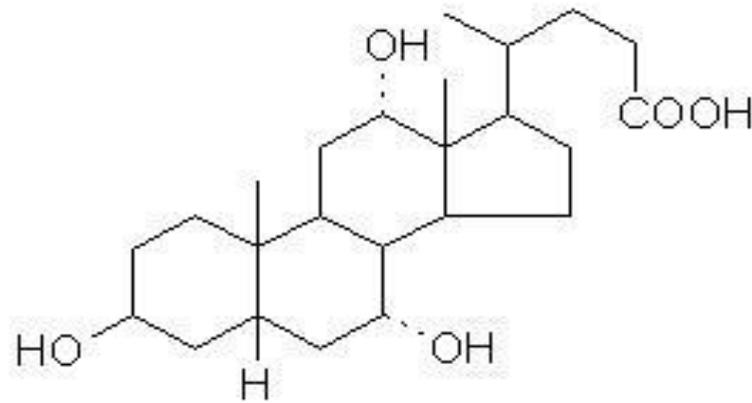
PREGNANO



COLESTANO



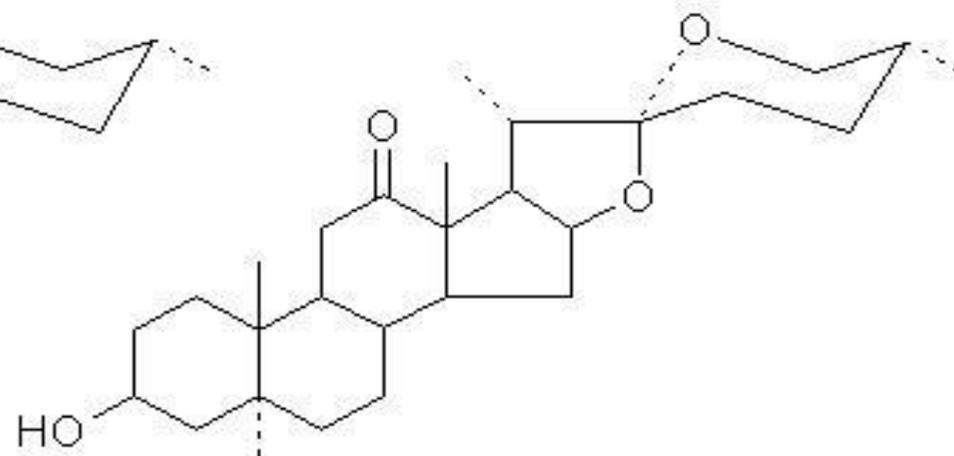
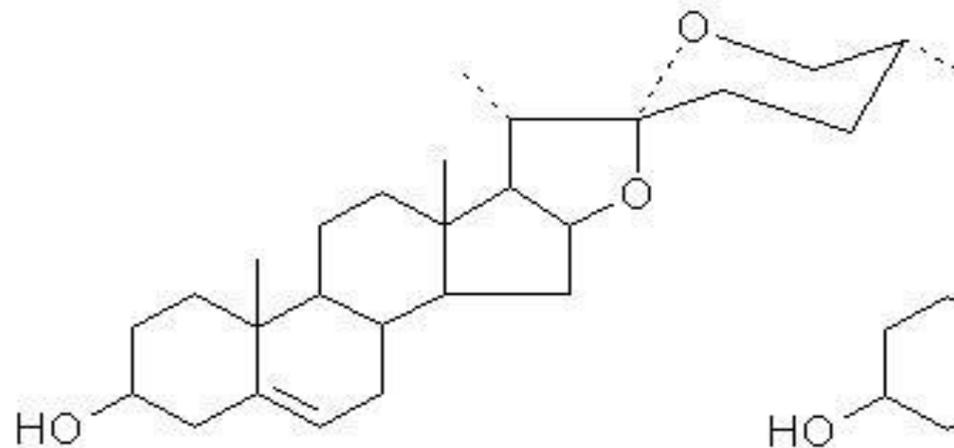
ORMONI STEROIDEI - FONTI



ACIDI BILIARI

Acido colico e desossicolico

100 Kg di bile --> 5/6 kg di ac colico e 600/800 g di ac. desossicolico

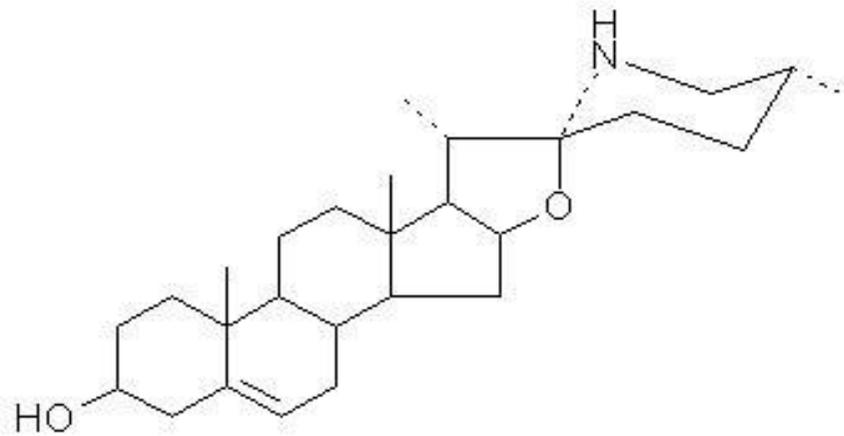


SAPOGENINE STEROIDEE

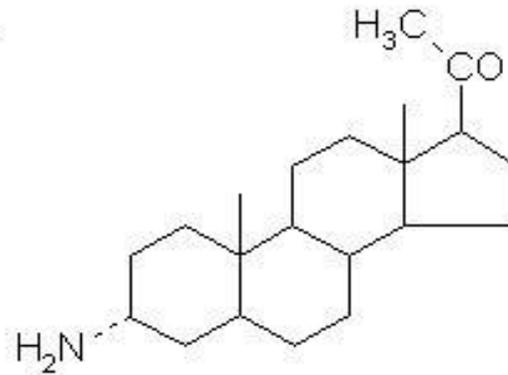
Diosgenina

Ecogenina

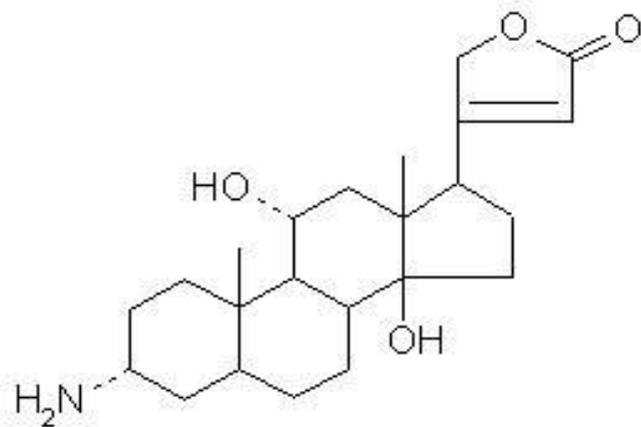
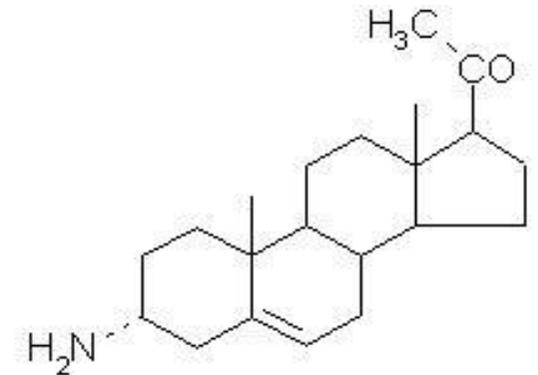
ORMONI STEROIDEI - FONTI



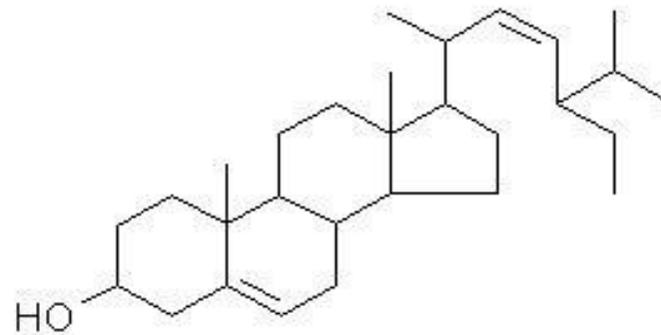
ALCALOIDI STEROIDI
Solasodina



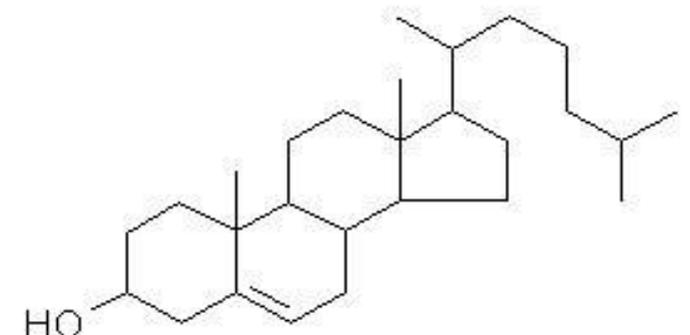
AMMINE STEROIDEE
Funtumina, Olafillamina



AGLICONI DI GLICOSIDI
CARDIOATTIVI
Sarmentogenina

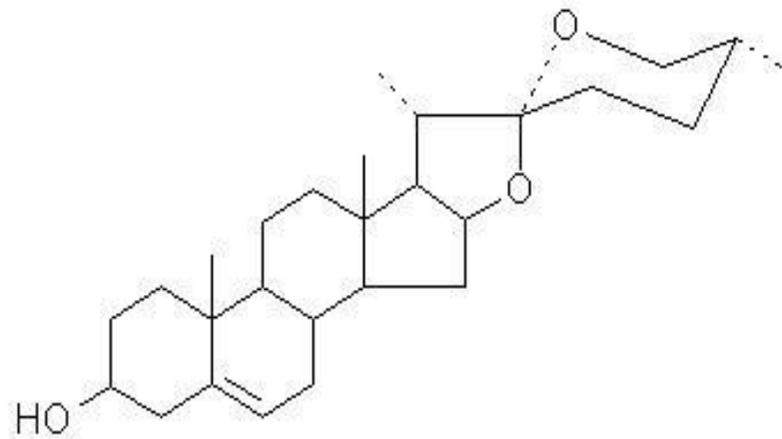


FITOSTEROLI
Stigmasterolo
Dalla saponificazione dell'olio di soia

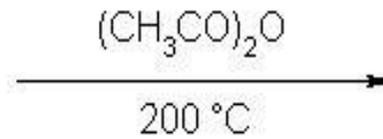


COLESTEROLO

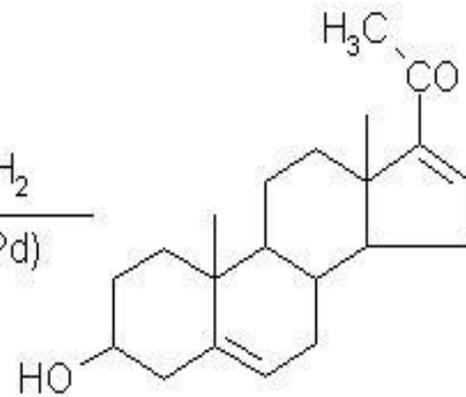
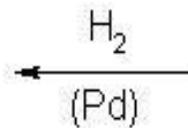
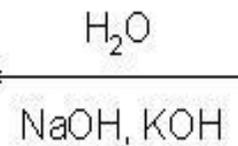
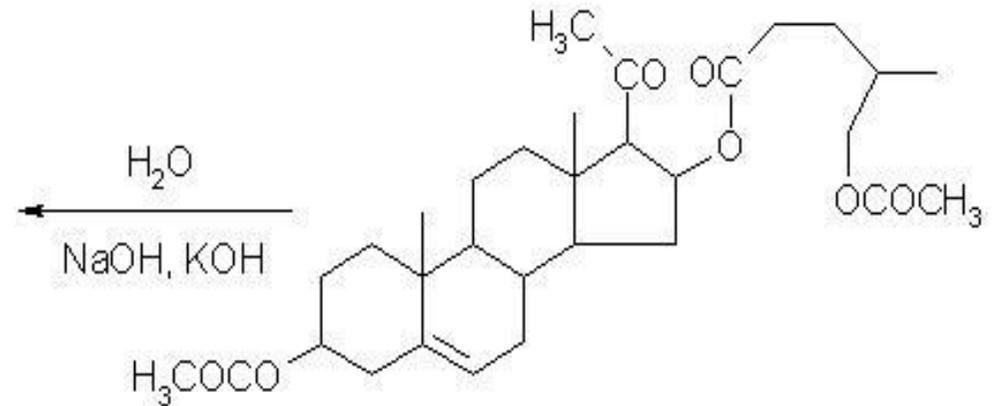
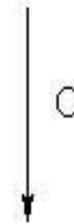
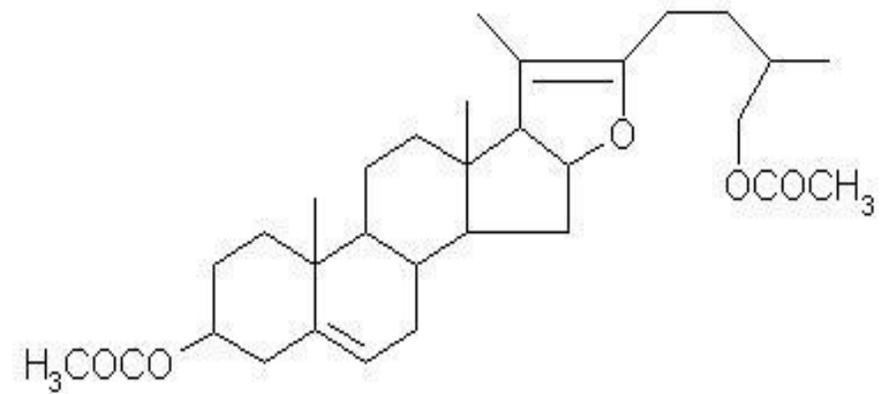
ORMONI STEROIDEI - FONTI



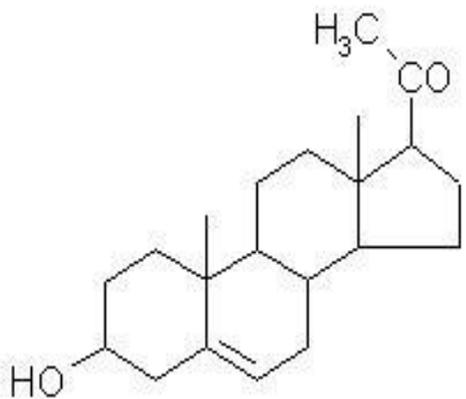
DIOSGENINA



Pseudomerizzazione

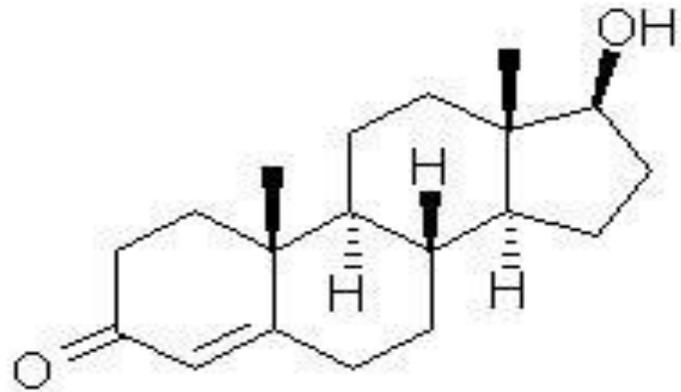


16-DEIDROPREGNEGNOLONE

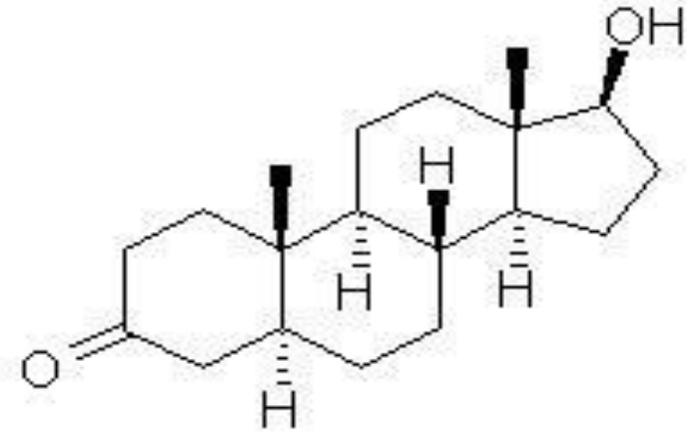


PREGNEGNOLONE

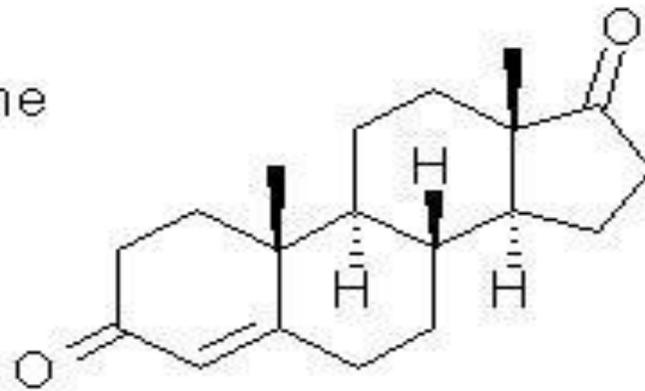
ORMONI STEROIDEI - ANDROGENI



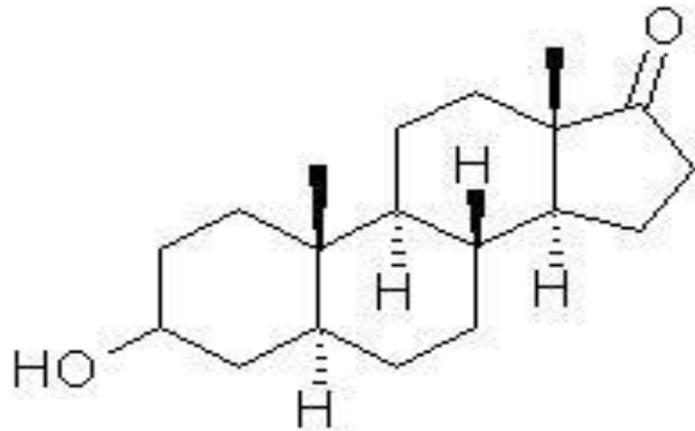
Testosterone



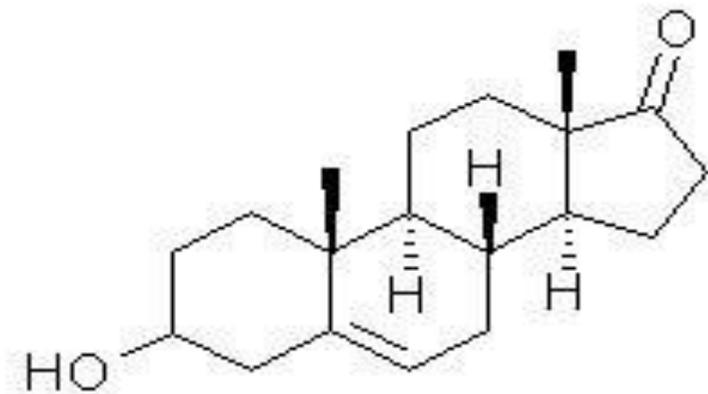
5 α -Dihydrotestosterone



Androstenedione

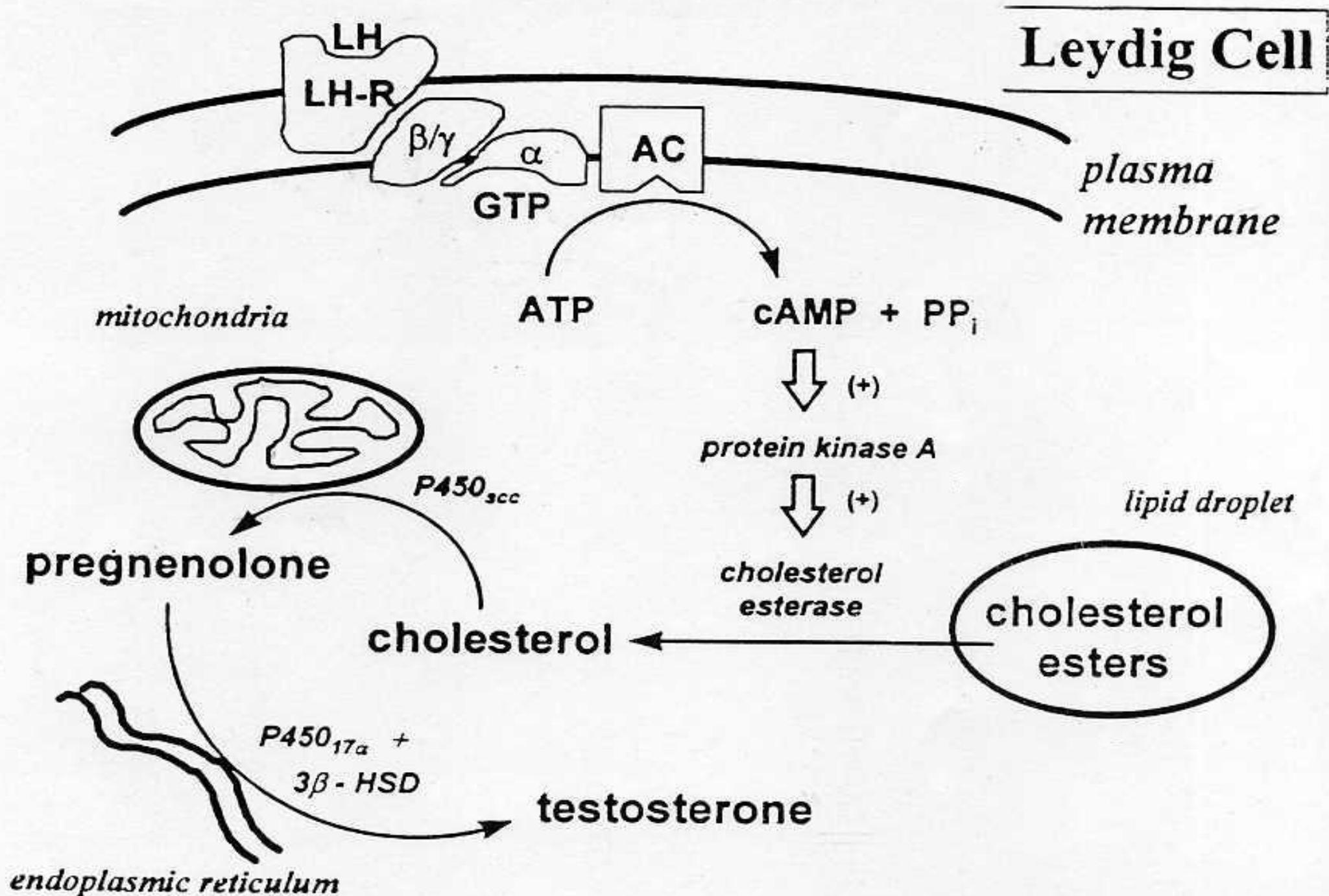


Androsterone

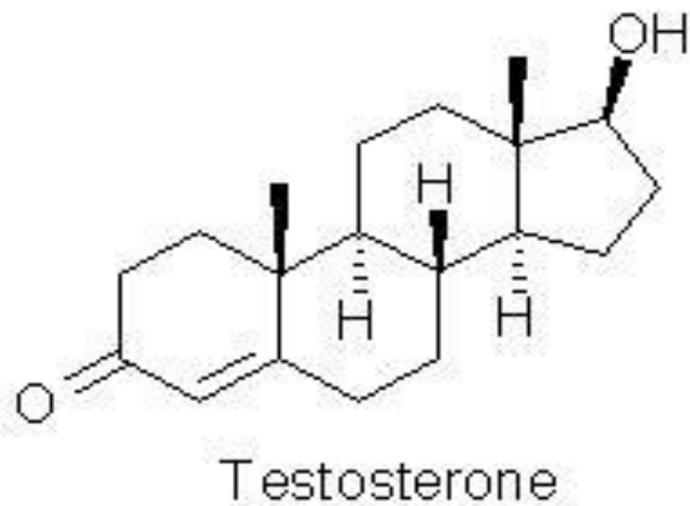


Dihydroepiandrosterone (DHEA)

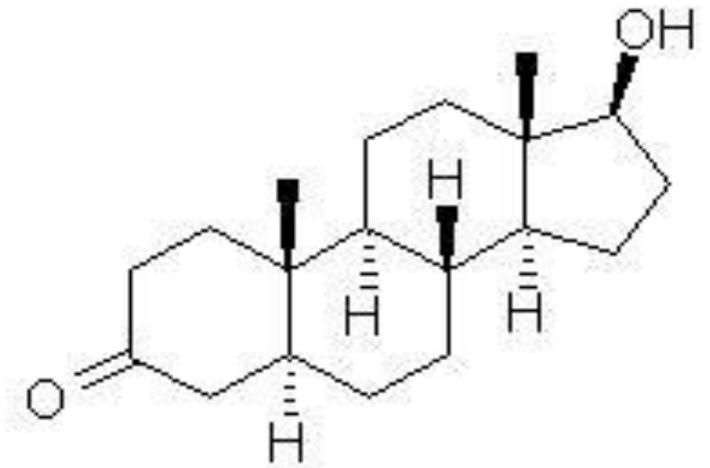
ORMONI STEROIDEI



ORMONI STEROIDEI

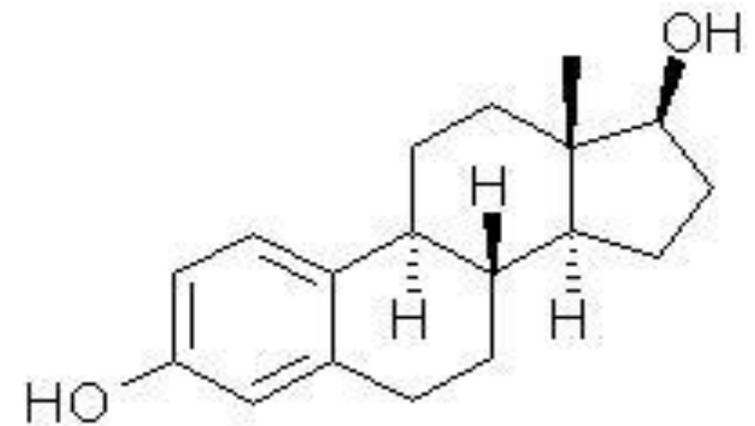


5 α -Reduttase



5 α -Dihydrotestosterone

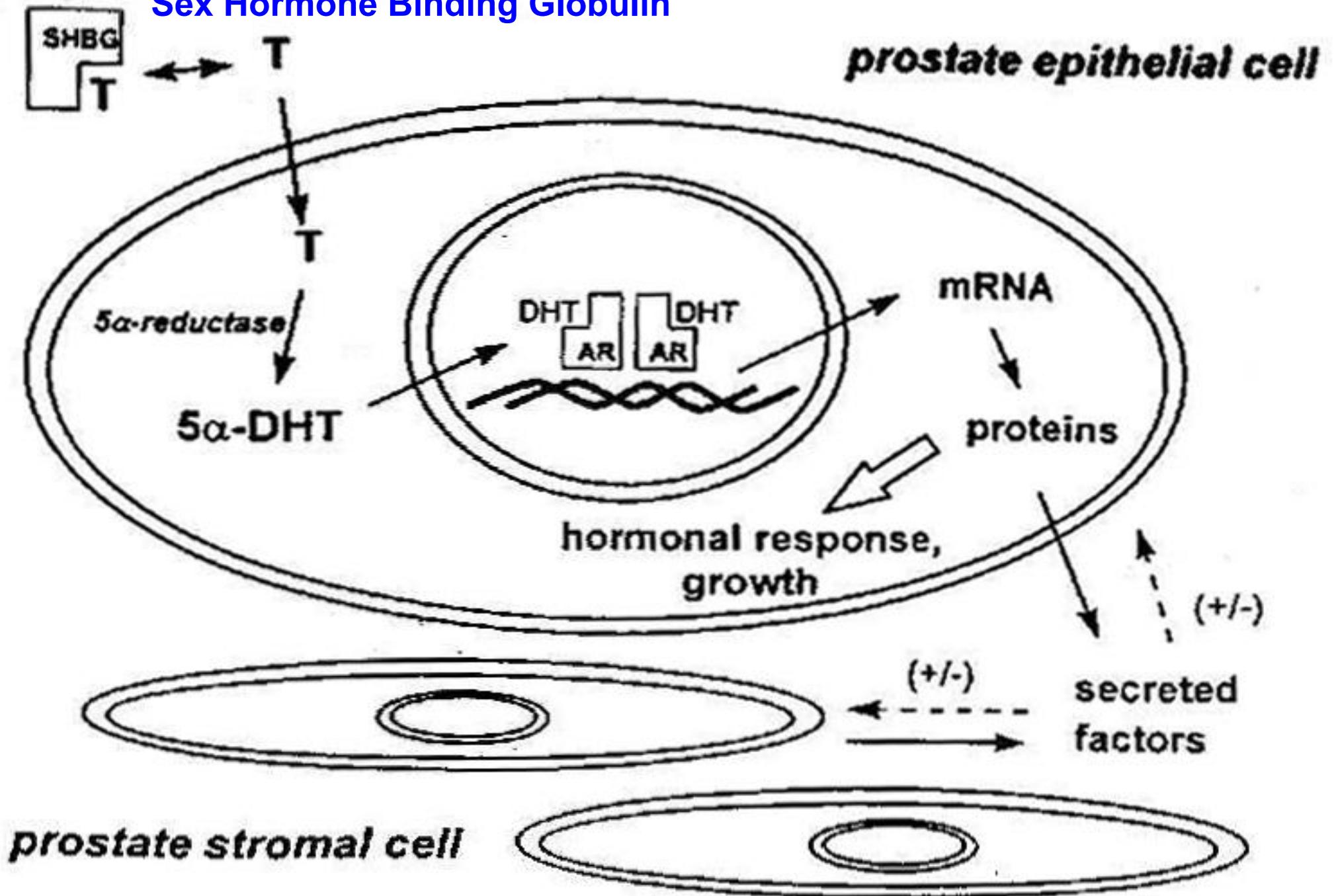
Aromatase



17 β -Estradiolo

ORMONI STEROIDEI

Sex Hormone Binding Globulin



ORMONI ANDROGENI

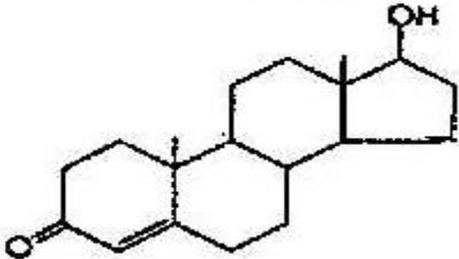
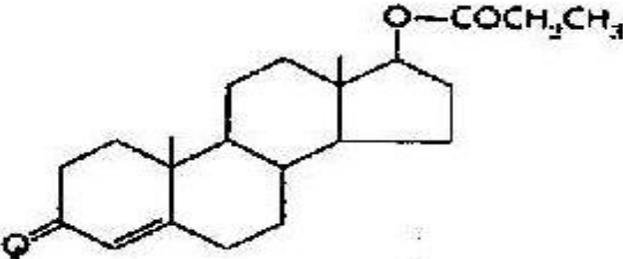
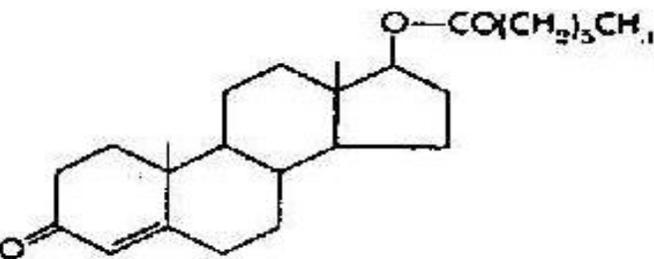
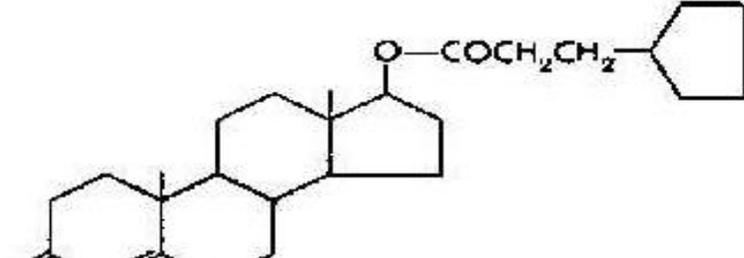
- ✓ Caratteri sessuali primari e secondari maschili
- ✓ Produzione degli spermatozoi
- ✓ Sviluppo della peluria
- ✓ Sviluppo della laringe
- ✓ Influenza sul comportamento, l'umore e l'aggressività
- ✓ Maturazione e mineralizzazione delle ossa
- ✓ Eritropoiesi
- ✓ Generali effetti anabolizzanti

USO TERAPEUTICO DI ANDROGENI

- Ipogonadismo (differenziazione sessuale incompleta e/o sterilità)
- Ipogonadismo secondario (diminuzione della secrezione di GnRH)
- Carcinoma mammario (inibizione della sintesi di estrogeni)

ORMONI ANDROGENI

SOME PARENTERAL ANDROGENS USED IN THERAPY

NONPROPRIETARY NAME AND SOME TRADE NAMES	CHEMICAL STRUCTURE	DOSAGE FORMS AND USUAL DOSAGE FOR ANDROGEN DEFICIENCY
Testosterone TESTOJECT-50		Aqueous suspension for i.m. use: 10 to 50 mg three times weekly
Testosterone propionate TESTEX		Oily solution for i.m. use: 10 to 25 mg two to three times weekly
Testosterone enanthate DELATESTRYL		Oily solution for i.m. use: 50 to 400 mg every 2 to 4 weeks
Testosterone cypionate DEPO-TESTOSTERONE		Oily solution for i.m. use: 50 to 400 mg every 2 to 4 weeks

ORMONI ANDROGENI

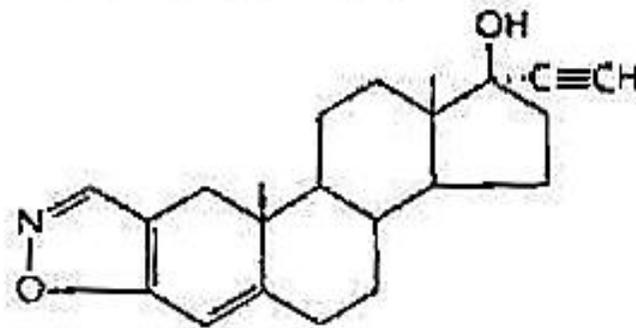
SOME ORAL AND BUCCAL ANDROGENS USED IN THERAPY

NONPROPRIETARY NAME AND
SOME TRADE NAMES

CHEMICAL STRUCTURE

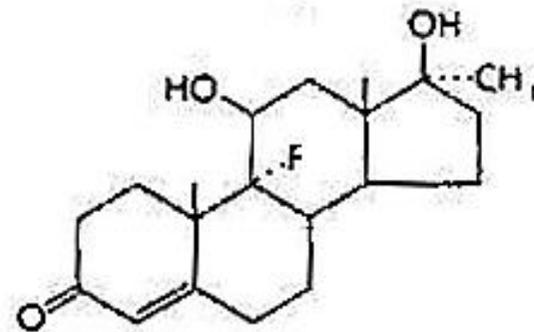
DOSAGE FORMS AND
USUAL DOSAGE

Danazol
DANOCRINE



Capsules: 200 to 800
mg daily

Fluoxymesterone
HALOTESTIN



Tablets: 2.5 to 20 mg
daily

ORMONI ANABOLIZZANTI

- Effetti mitotropici
- Mineralizzazione e maturazione ossea
- Eritropoiesi

USO TERAPEUTICO DI ANABOLIZZANTI

- Trattamento sintomatico di carenze di assorbimento, anoressie, malnutrizione
- Terapie postoperatorie
- Distrofie ed atrofie muscolari
- Anemie

TOSSICITA' ANABOLIZZANTI

- Soppressione del rilascio di gonadotropine (sterilità)
- Cefalea, acne, irsutismo, amenorrea, ritenzione di sodio con edema, cambiamento di voce
- Epatotossicità (anche adenocarcinoma epatico)

ORMONI ANABOLIZZANTI

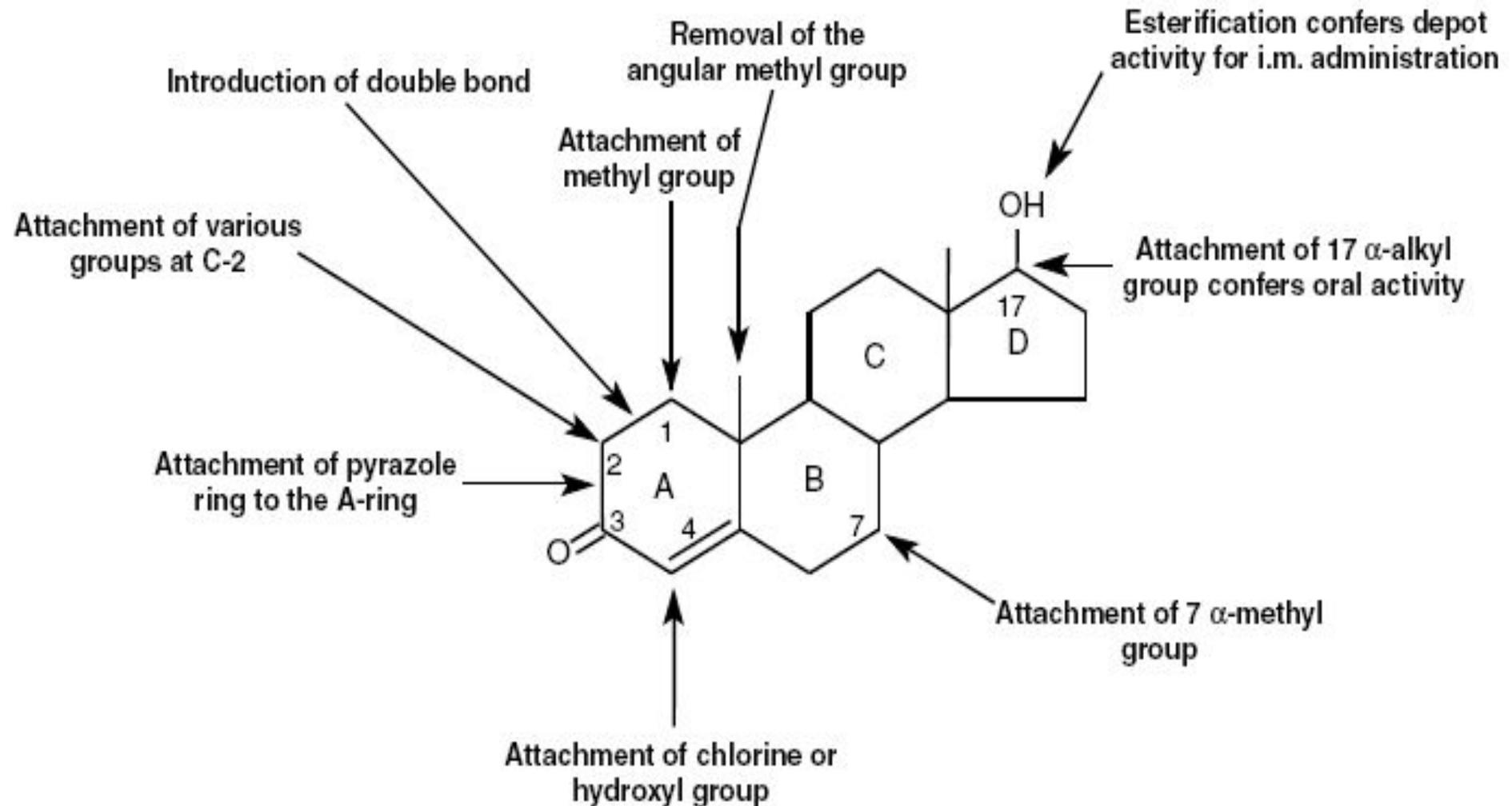
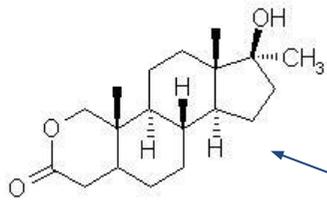


Figure 2 Structural modifications to the A- and B-rings of testosterone that increase anabolic activity; substitution at C-17 confers oral or depot activity (i.m.). Figure from Kicman and Gower (2003b), a commissioned article by the Analytical Investigations Standing Committee, reproduced with permission from the Association of Clinical Biochemists.

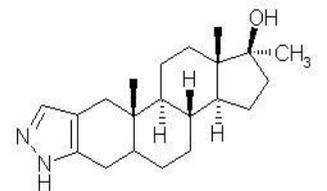
ORMONI ANDROGENI

Comparison of Anabolic Activities

Compound	Number	Trade Names	Anabolic Activity	
			Nitrogen Retention	Myotrophic Activity
Testosterone	1	Android-T Malestrone Oreton Primotest Virosterone	1.0	1.0
19-Nortestosterone	43	Nerobolil	0.8	1.0
Nandrolone	44	Nortestonate	4.0	4.5
Normethandrone		Methalutin		
17 α -metil nor-testosterone	45	Orgasteron	3.9	4.0
Norethandrolone		Nilevar		
17 α -etil nor-testosterone	48	Solevar	0.6	1.4
Methandrostenolone		Danabol		
Methandienone	48	Dianabol	2.75	2.8
17 α -metil, Δ 1-2 testosterone		Nabolin		
Drostanolone	56	Nerobil Drolban Masterone		1.3
Oxymetholone	63	Adroyd Anadrol Anadroyd Anapolon Anasterone Nastenon Protanabol Synasteron		
Estrenol	70	Duraboral-O Maxibolin Orabolin Orgaboral Orgabolin	1.7	2.0
Oxandrolone	65	Anavar Provita	3.0	3.0
Stanozolol	75	Stanozol Winstrol	10.0	7.5
Androisoxazole	76	Tevabolin Androxan Neo-ponden	1.5	1.7



Oxandrolone



Stanozolol

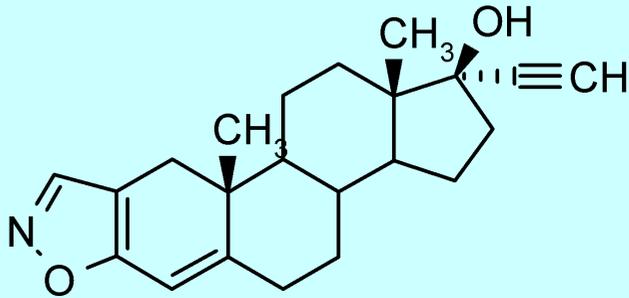
ANTIANDROGENI

- Sostanze che impediscono l'ingresso degli androgeni nelle cellule
- Inibitori della 5 α -reduttase
- Antagonisti del recettore nucleare
- Diminuzione della secrezione di gonadotropine

USO TERAPEUTICO DI ANTIANDROGENI

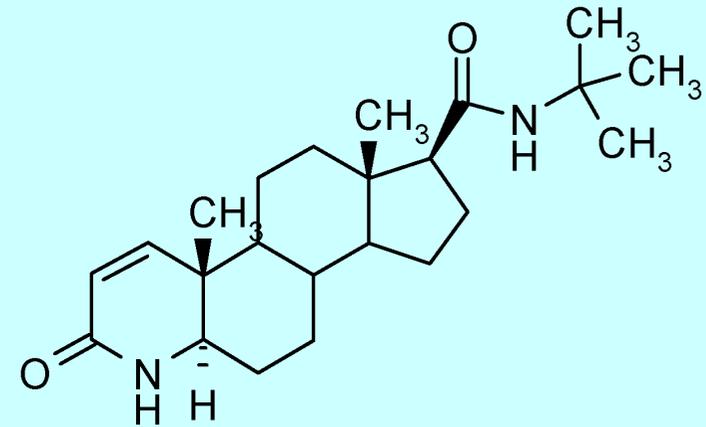
- Trattamento dell'acne
- Virilizzazione nelle donne
- Iperplasia e neoplasia della prostata
- Calvizie
- Contraccezione maschile

ANTIANDROGENI



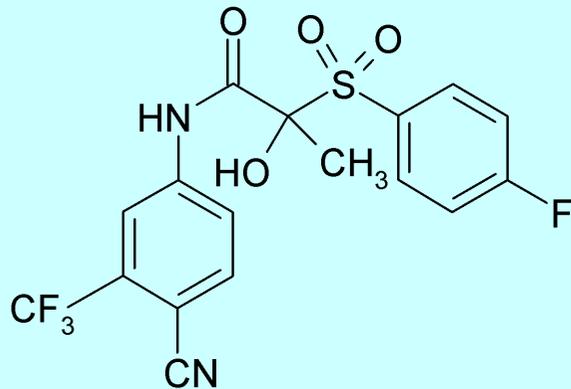
Danazolo

Azione antigonadotropinica centrale con inibizione dei picchi di FSH e LH. Azione periferica con inibizione della steroidogenesi.



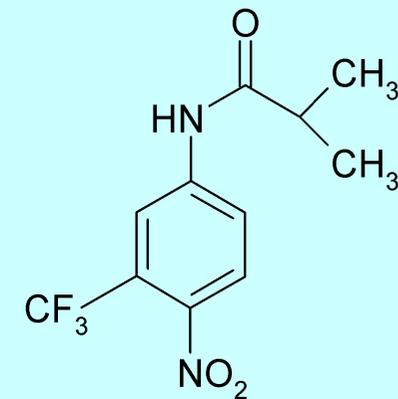
Finasteride

Inibitore 5α-reduttasi.
Anticalvizie, iperplasia prostatica



Bicalutamide

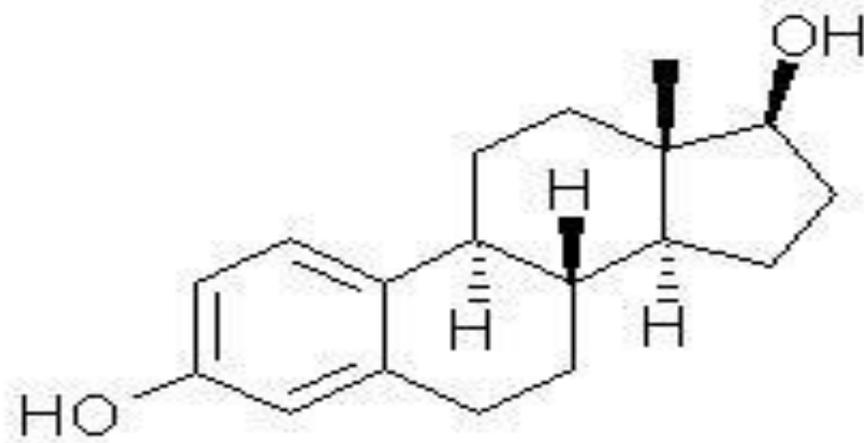
Antagonista recettoriale
Neoplasia prostatica



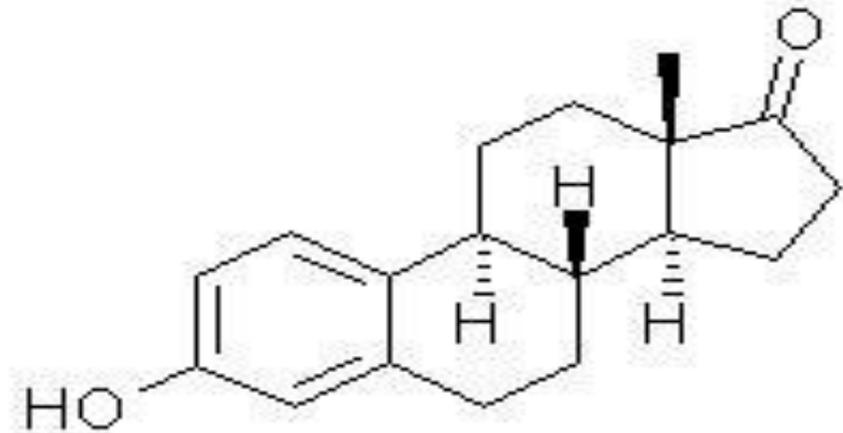
Flutamide

Antagonista recettoriale
Neoplasia prostatica

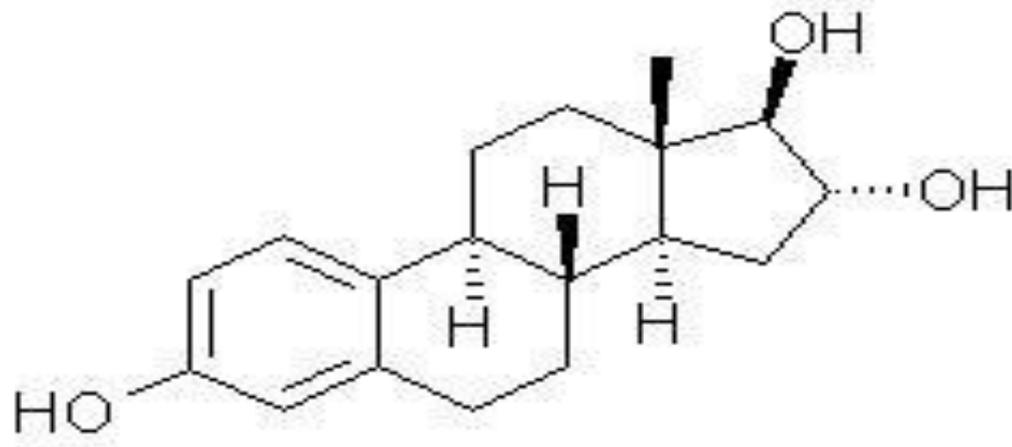
ORMONI STEROIDEI – ESTROGENI E PROGESTINICI



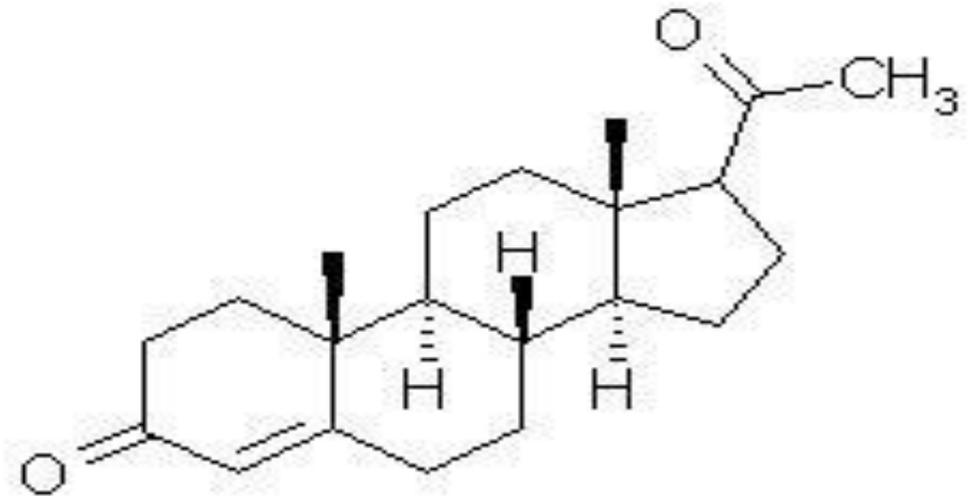
17β-Estradiolo



Estrone

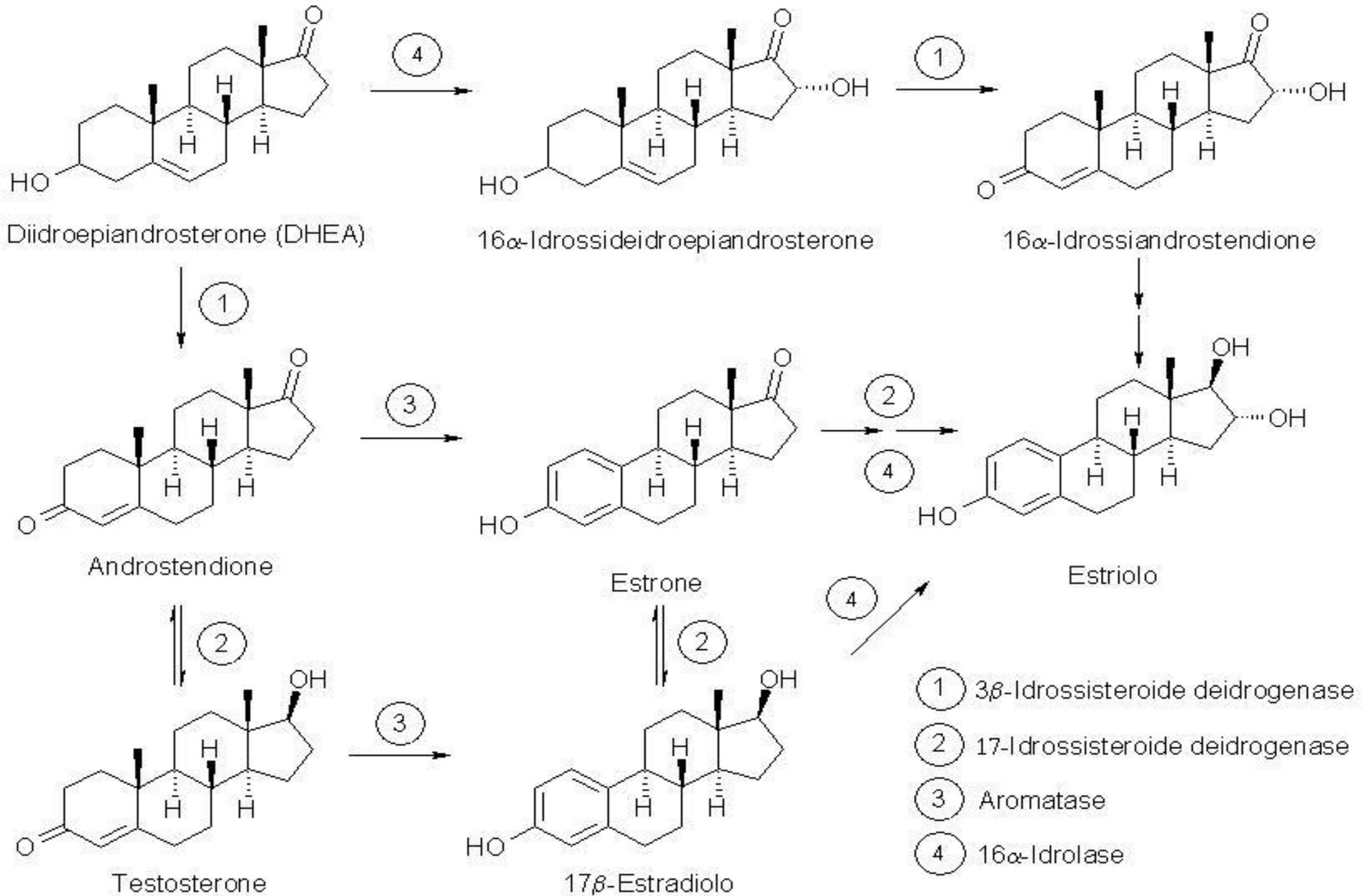


Estriolo

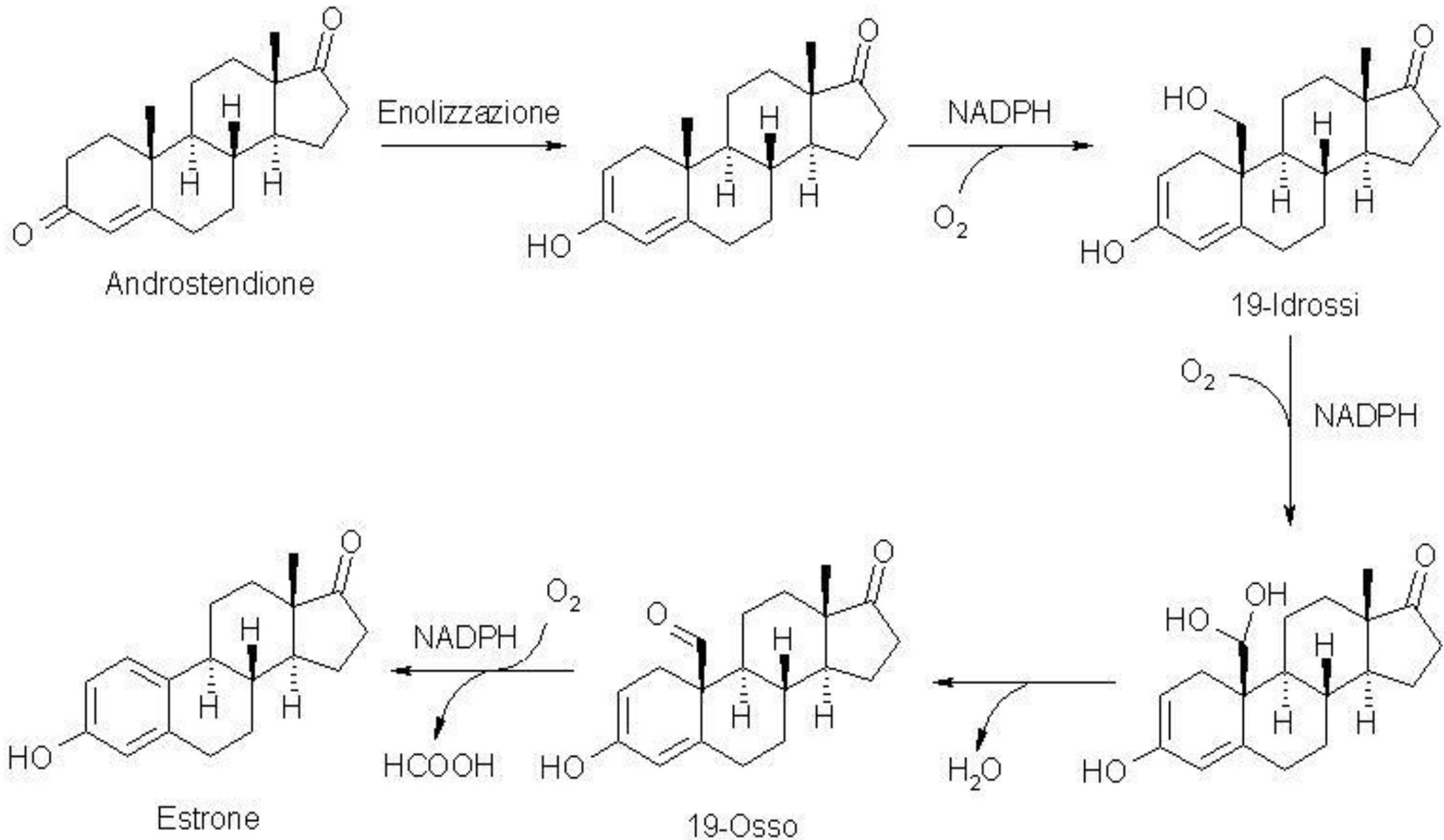


Progesterone

BIOSINTESI ESTROGENI



AROMATASE (P450)



ESTROGENI

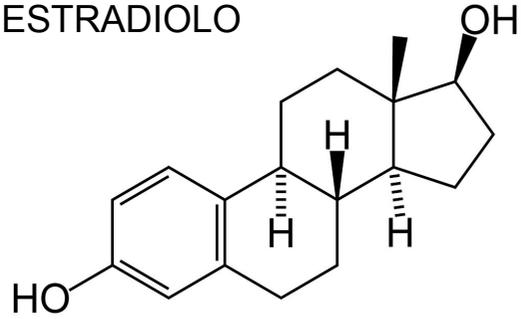
- Caratteri sessuali primari e secondari femminili
- Funzioni dell'utero ed organi accessori
- Equilibrio del metabolismo osseo
- Influenza sul comportamento e l'umore

USO TERAPEUTICO DI ESTROGENI

- Contraccezione
- Terapia sostitutiva

SAR ESTROGENI

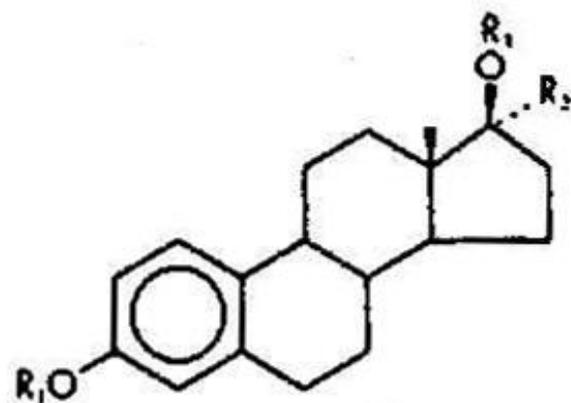
ESTRADIOLO



- L'anello aromatico con la funzione -OH in 3 è **essenziale** per l'attività
- La struttura steroidica **non è essenziale** per l'attività
- L'alchilazione dell'anello aromatico **diminuisce** l'attività
- La distanza tra gli ossidrili in 3 e 17 è **essenziale** per l'attività
- Insaturazioni sull'anello B **diminuiscono** l'attività
- Opportune modifiche in 16 e 17 α **aumentano** l'attività

STRUCTURAL FORMULAS OF SELECTED ESTROGENS

STEROIDAL ESTROGENS



Derivative

Estradiol

R_1

—H

R_2

—H

R_3

—H

Estradiol valerate

—H

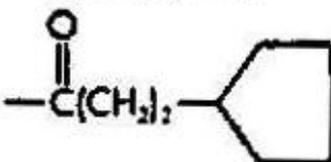
—H

—C(=O)(CH₂)₃CH₃

Estradiol cypionate

—H

—H



Ethinyl estradiol

—H

—C≡CH

—H

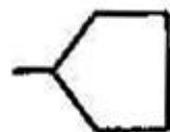
Mestranol

—CH₃

—C≡CH

—H

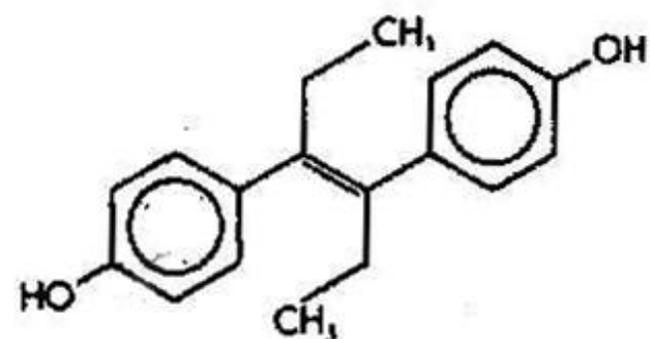
Quinestrol



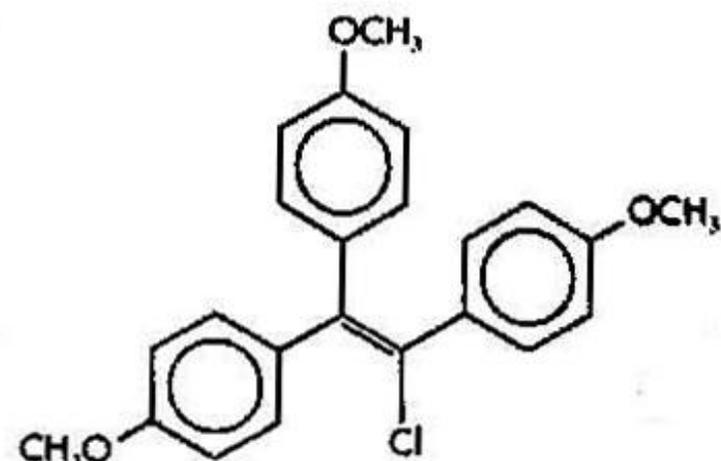
—C≡CH

—H

NONSTEROIDAL ESTROGENS



Diethylstilbestrol



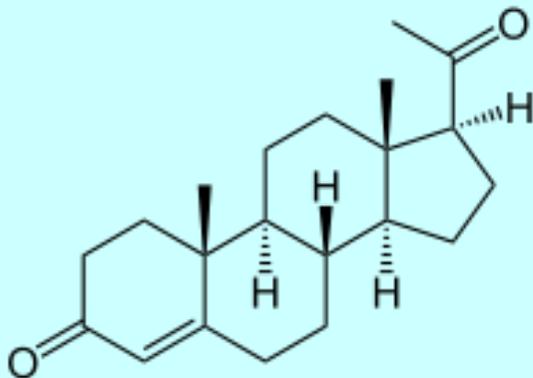
Chlorotrianisene

PROGESTINICI

- Sviluppo dell'endometrio
- Mantenimento della gravidanza

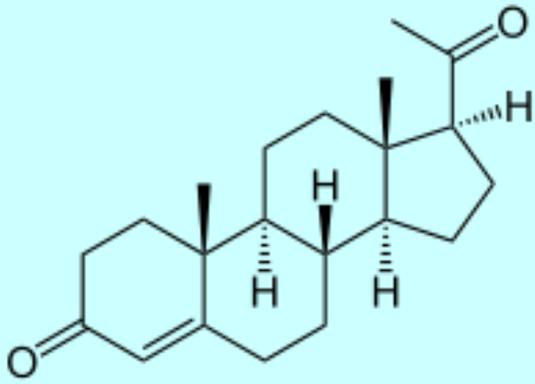
USO TERAPEUTICO DI PROGESTINICI

- Contraccezione
- Regolarizzazione del ciclo



Progesterone

SAR PROGESTERONE

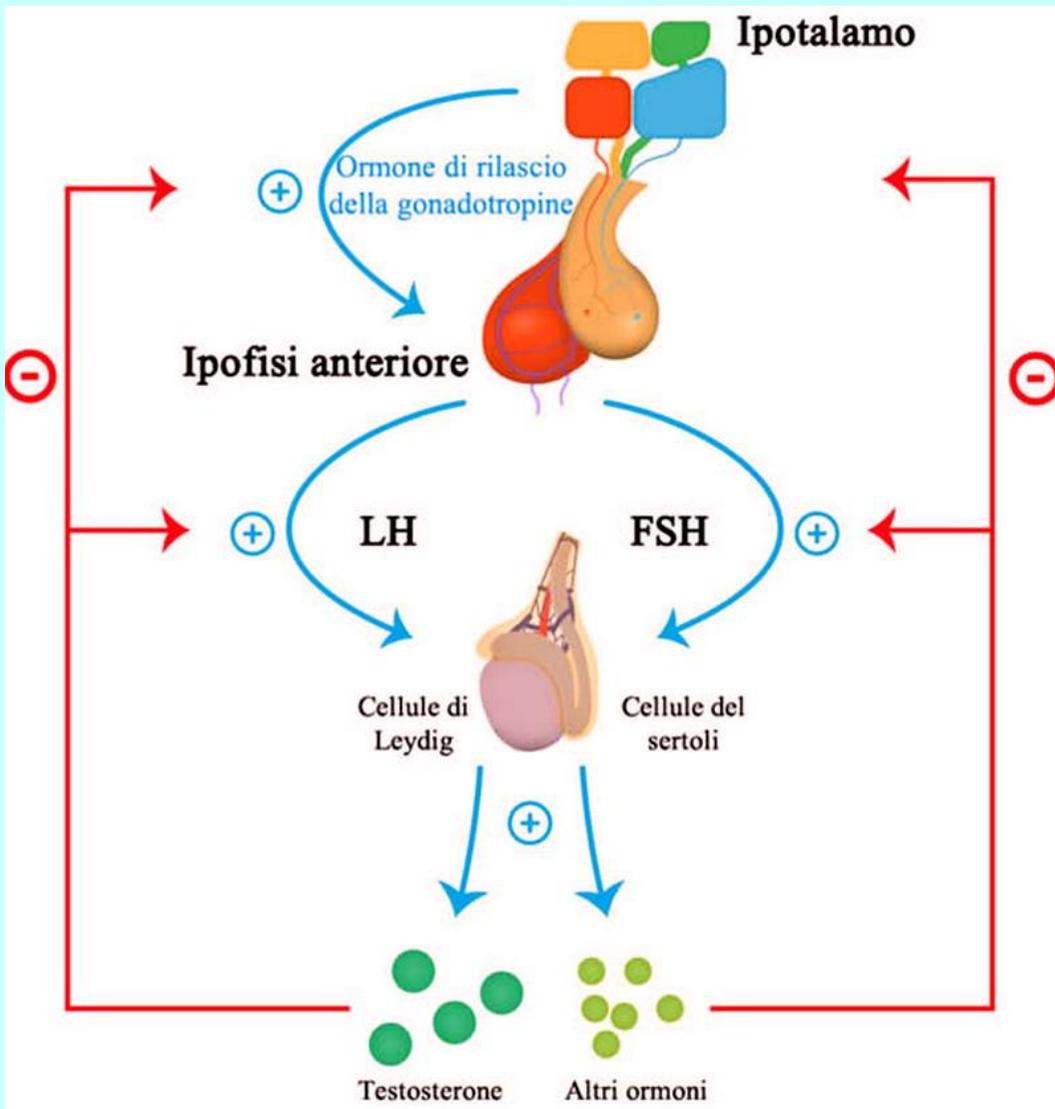


Progesterone

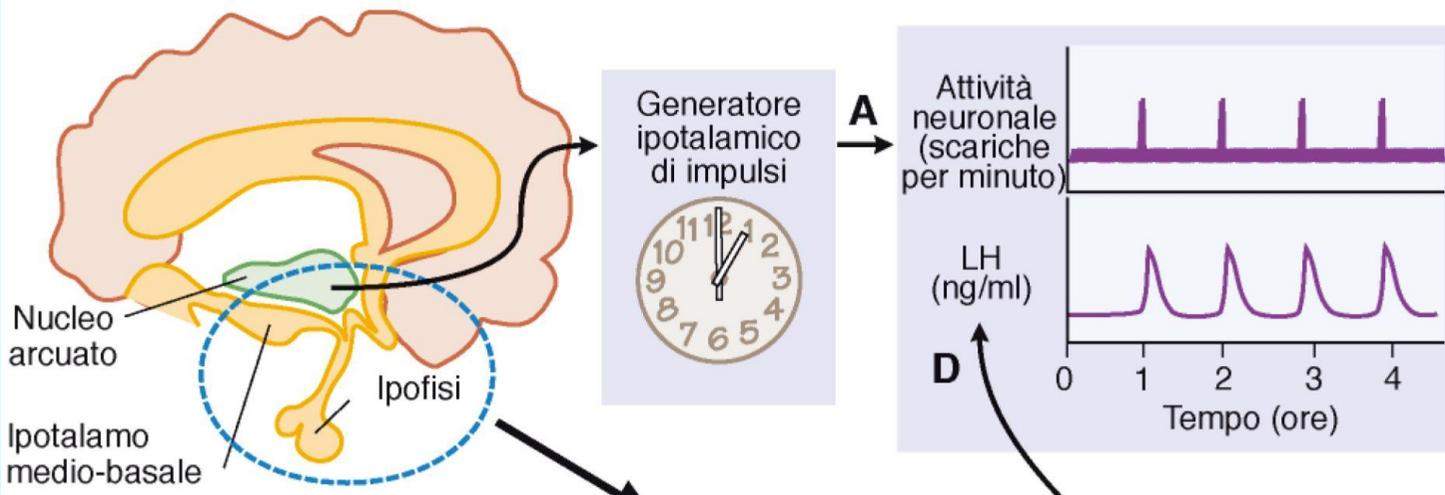
- Il nucleo steroidico è essenziale per l'attività
- Ha anche qualche attività androgenica
- La rimozione del 19 CH₃ aumenta l'attività
- Insaturazioni negli anelli B o C aumentano l'attività
- Eliminando le funzioni chetoniche si perdono le attività androgeniche

ORMONI STEROIDEI

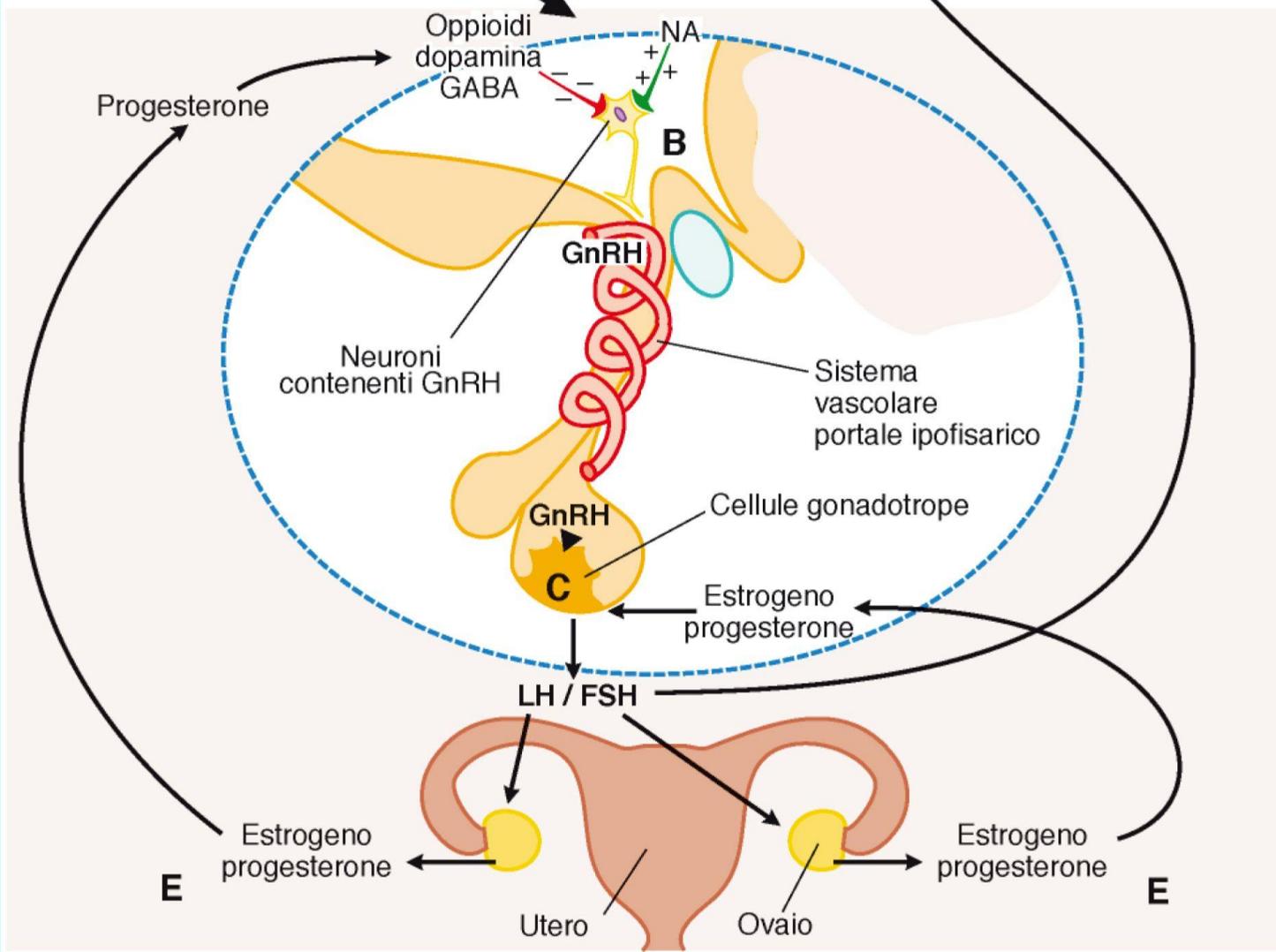
IPOTALAMO-PITUITARIA-GONADI

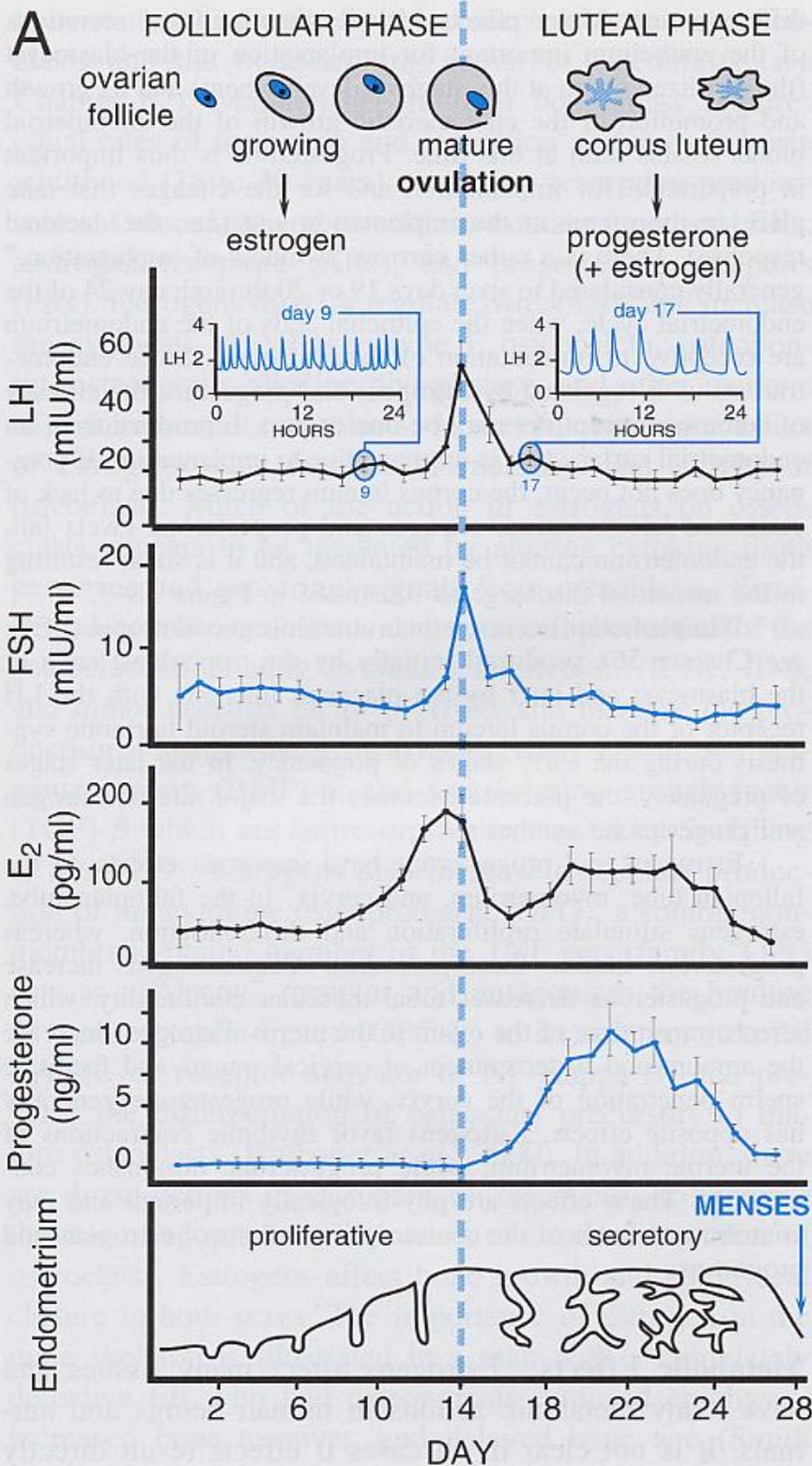


Un singolo fattore ipotalamico di rilascio, l'ormone per il rilascio delle gonadotropine (GnRH), controlla la sintesi e il rilascio di entrambe le gonadotropine (ormone luteinizzante LH e follicolo stimolante FSH) nei maschi e nelle femmine. Gli ormoni steroidei delle gonadi (androgeni, estrogeni e progesterone) causano inibizione a feed-back al livello della ghiandola pituitaria e dell'ipotalamo. L'inibina, un ormone polipeptidico prodotto dalle gonadi, inibisce specificamente la produzione pituitaria di FSH.



Mentre il rilascio pulsatile del GnRH stimola la sintesi e la secrezione di gonadotropine, una **infusione continua di GnRH ne sopprime la secrezione** a causa di una desensibilizzazione delle cellule gonadotrope.



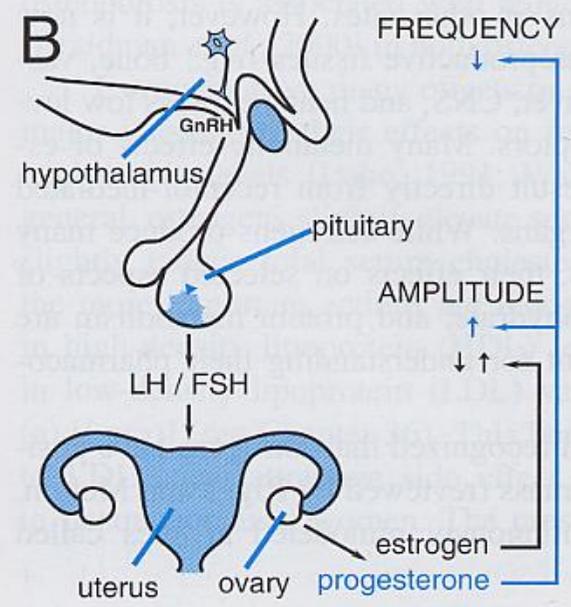


Hormonal relationships of the human menstrual cycle.

A. Average daily values of LH, FSH, estradiol (E₂), and progesterone in plasma samples from women exhibiting normal 28-day menstrual cycles. Changes in the ovarian follicle (top) and endometrium (bottom) also are illustrated schematically.

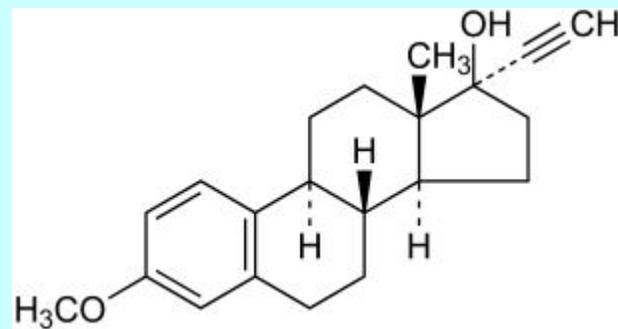
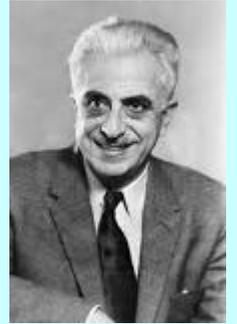
Frequent plasma sampling reveals pulsatile patterns of gonadotropin release. Characteristic profiles are illustrated schematically for the follicular phase (day 9, inset on left) and luteal phase (day 17, inset on right). Both the frequency (number of pulses per hour) and amplitude (extent of change of hormone release) of pulses vary throughout the cycle. (Redrawn with permission from Thorneycroft et al., 1971.)

B. Major regulatory effects of ovarian steroids on hypothalamic-pituitary function. Estrogen decreases the amount of follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) released (i.e., gonadotropin pulse amplitude) during most of the cycle and triggers a surge of LH release only at midcycle. Progesterone decreases the frequency of GnRH release from the hypothalamus and thus decreases the frequency of plasma gonadotropin pulses. Progesterone also increases the amount of LH released (i.e., the pulse amplitude) during the luteal phase of the cycle.



LA PILLOLA ANTICONCEZIONALE

- La prima pillola anticoncezionale fu messa a punto dal medico americano Gregory Pincus nel 1956



- Enovid (Mestranol), il primo anticoncezionale orale, ha ottenuto l'autorizzazione dalla Food & Drug Administration (FDA) negli U.S.A. nel 1960

- Commercializzata per la prima volta in U.S.A. nei primi anni '60

- In Italia autorizzata nel 1967 per fini terapeutici e ammessa a partire dal 1976 come anticoncezionale

- Forte impatto sociale, economico, scientifico ed etico



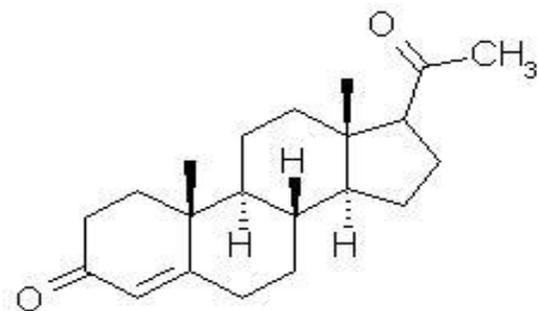
COMPOSITION AND DOSES OF SOME ORAL CONTRACEPTIVES

MG—ESTROGEN	MG—PROGESTIN	TRADE NAME
Combinations *		
0.02 Ethinyl estradiol	0.3 Norgestrel	LO/OVRAL
0.02 Ethinyl estradiol	1 Norethindrone	LOESTRIN 1/20; ZORANE 1/20
0.03 Ethinyl estradiol	1.5 Norethindrone	LOESTRIN 13/30; ZORANE 13/30
0.035 Ethinyl estradiol	0.4 Norethindrone	OVCIN-35
0.035 Ethinyl estradiol	0.5 Norethindrone	BREVICON; MODICON
0.05 Mestranol	1 Norethindrone	NORINYL 1+50; ORTHO-NOVUM 1/50
0.05 Ethinyl estradiol	0.5 Norgestrel	OVRAL
0.05 Ethinyl estradiol	1 Ethynodiol diacetate	DEMULEN
0.05 Ethinyl estradiol	1 Norethindrone	OVCIN-50; ZORANE 1/50
0.05 Ethinyl estradiol	1 Norethindrone acetate	NORLESTRIN, 1
0.05 Ethinyl estradiol	2.5 Norethindrone acetate	NORLESTRIN, 2.5
0.06 Mestranol	10 Norethindrone	ORTHO-NOVUM, 10 MG
0.075 Mestranol	5 Norethynodrel	ENOVID 5 MG
0.08 Mestranol	1 Norethindrone	NORINYL 1+10; ORTHO-NOVUM 1/10
0.10 Mestranol	1 Ethynodiol diacetate	OVULEN
0.10 Mestranol	2 Norethindrone	NORINYL, 2 MG; ORTHO-NOVUM, 2 MG
0.10 Mestranol	2.5 Norethynodrel	ENOVID-E
0.15 Mestranol	9.85 Norethynodrel	ENOVID 10 MG
"Minipills" †		
_____	0.35 Norethindrone	MICRONOR; NOR-Q.D.
_____	0.075 Norgestrel	OVRETTE
Postcoital ‡		
25 Diethylstilbestrol	_____	_____

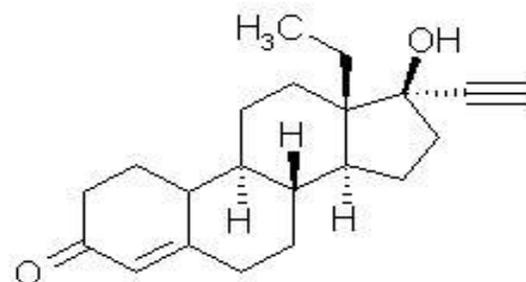
* Combination tablets are taken for 20 or 21 days and off for 7 or 8 days. These preparations are listed in order of increasing content of estrogen.

† "Minipills" are taken daily continually.

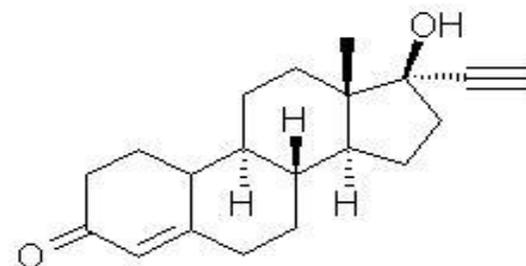
‡ 25 mg twice daily for 5 days within 72 hours after sexual intercourse; see text for indications.



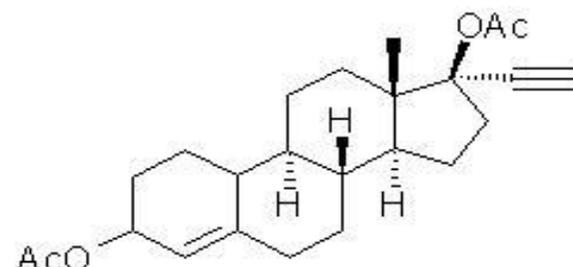
Progesterone



Norgestrel



Norethindrone



Ethinodiol diacetate

LA PILLOLA ESTROPROGESTINICA

L'**estrogeno** diminuisce l'**ampiezza** (cioè la quantità) di LH e FSH. Il **progestinico** diminuisce la **frequenza** degli impulsi di GnRH e di LH e FSH e il **picco** indotto dagli estrogeni di LH a metà ciclo. La **combinazione agisce sinergicamente**.

L'efficacia degli estroprogestinici è legata alla capacità di interferire a più livelli sulla funzione riproduttiva femminile:

- Blocco della secrezione delle gonadotropine e di conseguenza dell'ovulazione (previene il picco di LH).
- Tramite l'effetto del progestinico di incremento della viscosità e della cellularità del muco cervicale
- Con la riduzione dell'attività proliferativa endometriale, per induzione di una precoce attività secretoria
- Alterazione della motilità tubarica

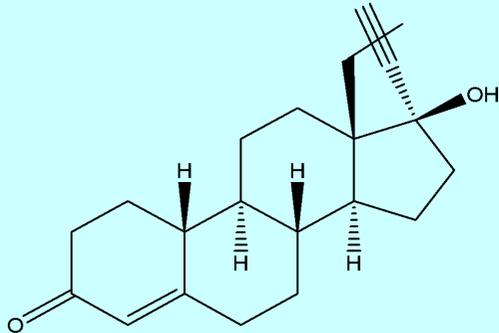
LEVONORGESTREL (PILLOLA DEL GIORNO DOPO)

Nei contraccettivi orali

Nella pillola monofasica (da 100-250 μg) e trifasica (50 μg /75 μg /125 μg). Dose di 30 μg in alcune formulazioni di pillole per la sola terapia progestinica.

Contraccezione di emergenza

In associazione con estrogeni sia in singola formulazione. Nel caso di singola formulazione, dose di 1.500 μg o in due dosi di 750 μg ogni 12 ore.



13beta-ethyl-17alpha-ethynyl-17beta-hydroxy-4-gonen-3-one

Meccanismo d'azione (agonista progestinico)

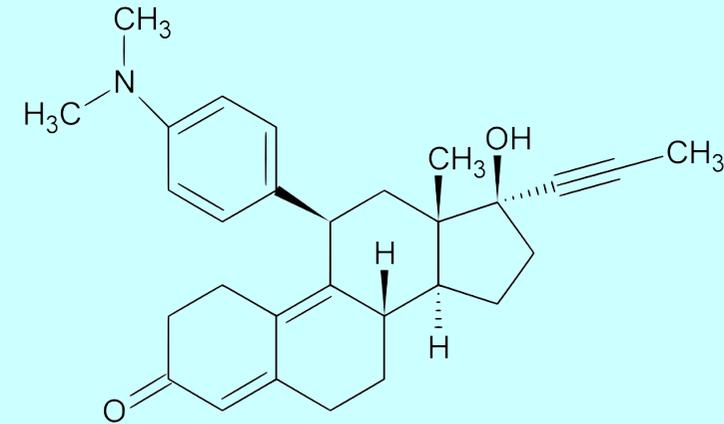
Ha 2 meccanismi d'azione, in base al momento del ciclo in cui viene assunta.

Meccanismo principale è l'alterazione della parete interna dell'utero (endometrio), che diventa così incapace di ospitare un eventuale embrione.

Meccanismo secondario è il blocco dell'ovulazione, ma solo se l'assunzione del farmaco è avvenuta nei giorni precedenti l'ovulazione.

MIFEPRISTONE (RU-486)

Causa un aborto di tipo chimico ed è efficace nelle prime settimane della gravidanza, non nei primi giorni come la pillola del giorno dopo.

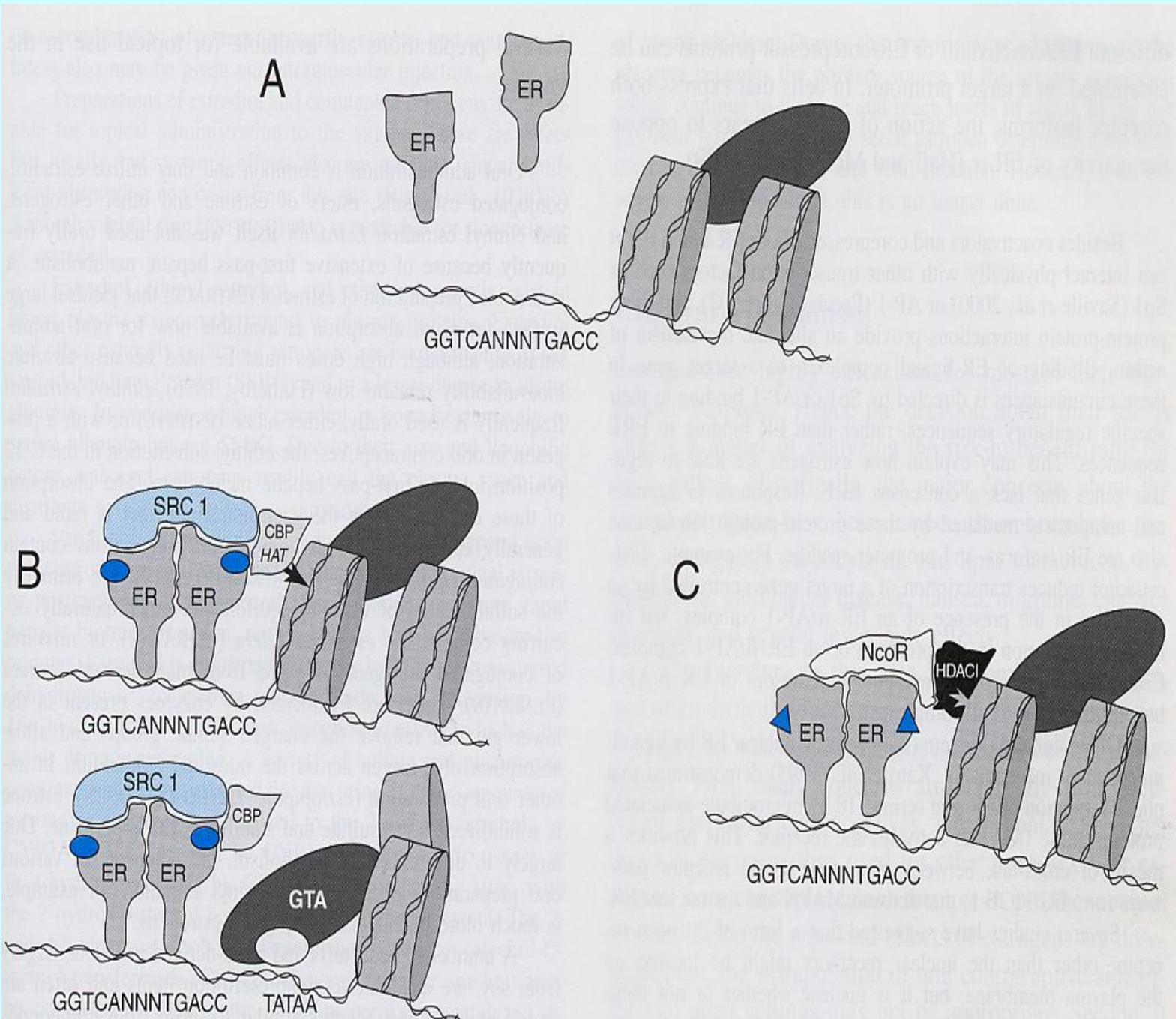


Meccanismo d'azione (antiprogestinico)

- Antagonista recettoriale del progesterone
- Produce il distacco dell'embrione e la cessazione di produzione di gonadotropina corionica
- Il corpo luteo cessa la sua produzione di progesterone.
- Le contrazioni uterine non sono più inibite e l'embrione viene espulso

IN USO IN ITALIA DAL 10/12/2009

RECETTORI ESTROGENI



A. Il recettore degli estrogeni libero (ER) è presente nel nucleo come monomero.

B. L'agonista (l'ovale blu) si lega all'ER causando un cambiamento conformazionale che facilita la dimerizzazione e l'interazione con la specifica sequenza del DNA "elemento di risposta all'estrogeno" (ERE). Il complesso ER-DNA recluta coattivatori come il coattivatore-1 steroide-recettore (SRC-1) e altre proteine come CREB binding protein che hanno attività di acetilazione degli istoni (HAT). L'acetilazione degli istoni può causare riarrangiamento del nucleosoma e facilita l'interazione delle proteine responsabili della trascrizione (GTA) con susseguente sintesi di mRNA.

C. Antagonisti (triangoli blu) che si legano all'ER provocano un differente cambio conformazionale che facilita comunque la formazione del dimero e l'interazione con il DNA, ma con il reclutamento di un differente set di proteine chiamate corepressori, come il corepressore recettore nucleare-ormone (NcoR). NcoR a sua volta recluta proteine come l'istone deacetilase I (HDAC1) che agisce sulle proteine dell'istone per stabilizzare la struttura dei nucleosomi e prevenire le interazioni con il GTA.

ANTIESTROGENI - SERM

Selective Estrogen Receptor Modulators



Enclomiphene

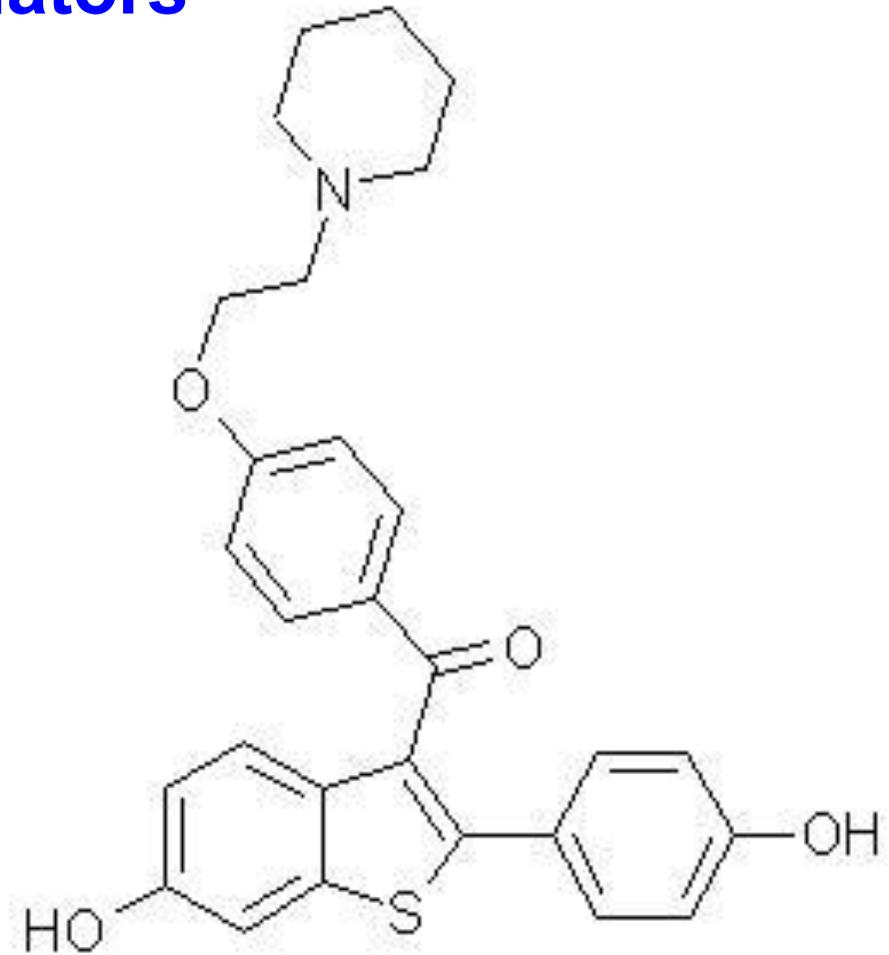
Tamoxifen

R₁: -CH₂CH₃

R₂: -Cl

-CH₃

-CH₂CH₃



Raloxifene

Il Tamoxifene è un SERM

SERM = Selective Estrogen Receptor Modulators (Modulatori Selettivi del Recettore degli Estrogeni)

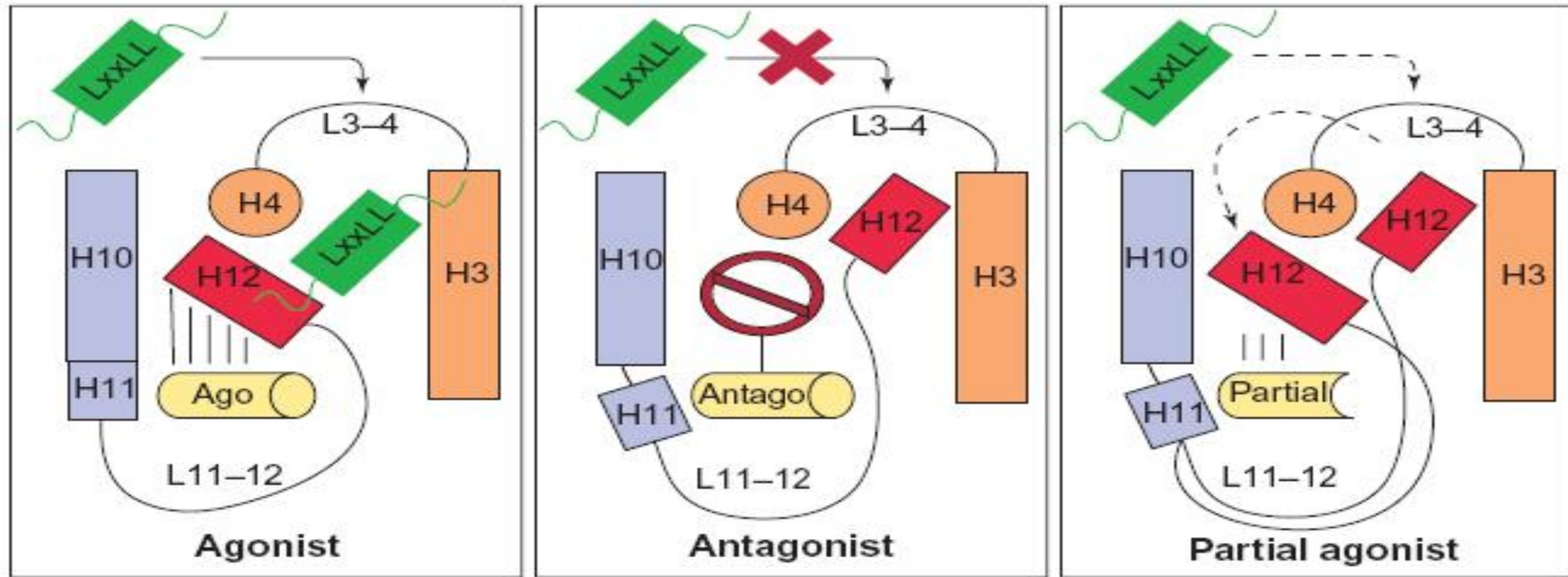
Sono composti le cui azioni sul recettore degli estrogeni (azioni agoniste, antagoniste o miste) dipendono dal tessuto e dalla specie

Le azioni tessuto- e specie-specifiche si spiegano con:

- **l'esistenza di due sottotipi di recettori degli estrogeni ER α e ER β**
- **le diverse conformazioni dell'ER quando è occupato da ligandi diversi**
- **l'intervento di co-attivatori e co-repressori diversi**

Il Tamoxifene si comporta da antiestrogeno sul tessuto mammario mentre ha azione agonista sull'endometrio e sul tessuto osseo

ANTIESTROGENI - SERM



trends in Pharmacological Sciences

Fig. 6. Le strutture cristallografiche discusse in questa review hanno fornito una visione strutturale di come il legame di vari ligandi possa indurre diverse conformazioni del recettore nucleare, modulando così la loro attività trascrizionale. I ligandi agonisti (a sinistra) inducono una conformazione dei domini di legame del ligando del recettore nucleare (LBD) in cui la posizione holo dell'elica H12 è saldamente stabilizzata (si noti che le linee nere tra il ligando e H12 indicano che la conformazione complessiva holo-LBD è fortemente stabilizzata dal ligando, che non deve necessariamente interagire direttamente con H12). Questa conformazione attiva fornisce una superficie a cui i co-attivatori possono legarsi attraverso le loro sequenze che contengono motivi LxxLL. Al contrario, gli antagonisti con sostituenti voluminosi (pannello centrale) impediscono il corretto posizionamento di H12 nel suo sito agonistico e quindi destabilizzano la superficie di interazione. Lo svolgimento della parte C-terminale dell'elica H11 indotto dall'antagonista consente all'elica H12 di legarsi alla parte statica del sito di legame del co-attivatore. In presenza di agonisti-antagonisti parziali dell'AF-2 (a destra), l'holoforma è scarsamente stabilizzata (linee nere). Tuttavia, la posizione agonista di H12 non è preclusa da un impedimento sterico del ligando e la conformazione attiva potrebbe, almeno transitoriamente, essere adottata. Di conseguenza, l'attività biologica di tali ligandi potrebbe essere fortemente dipendente dalla concentrazione cellulare di co-attivatori e co-repressori. Abbreviazioni: Ago, agonista; Ant, antagonista.

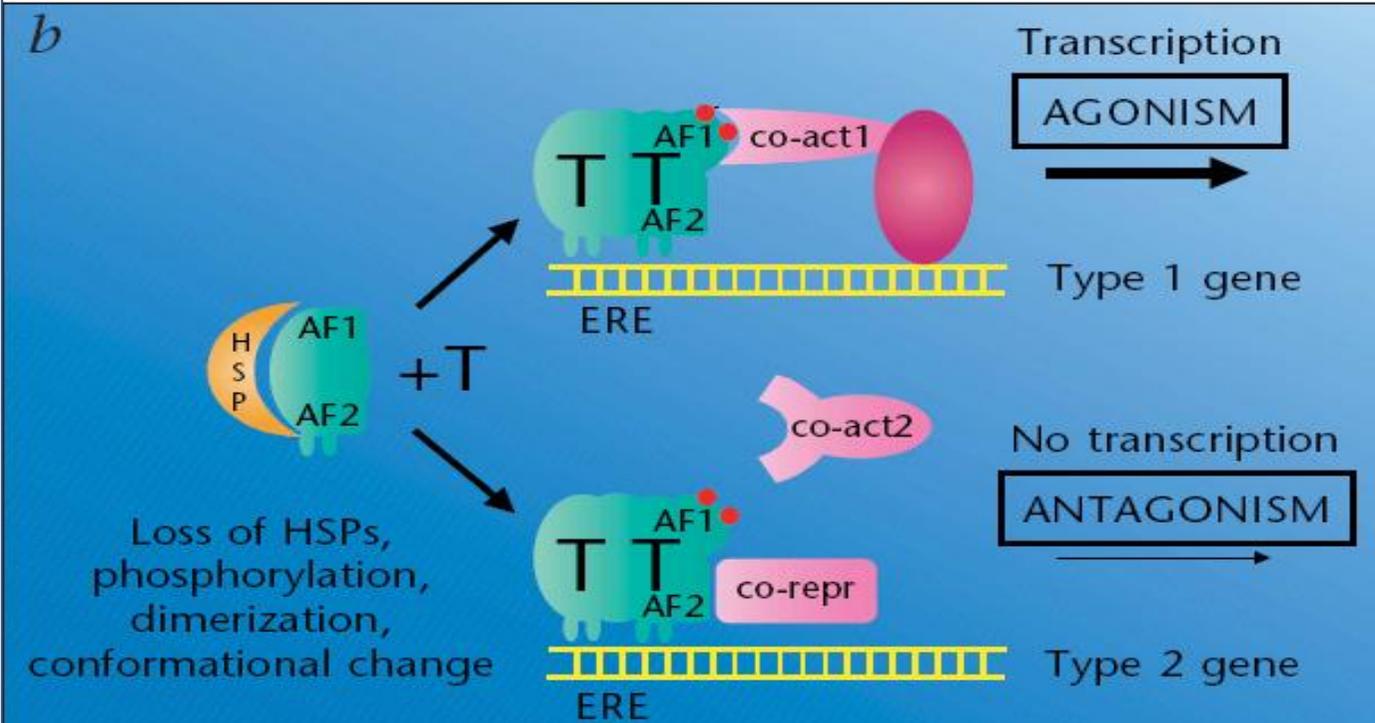
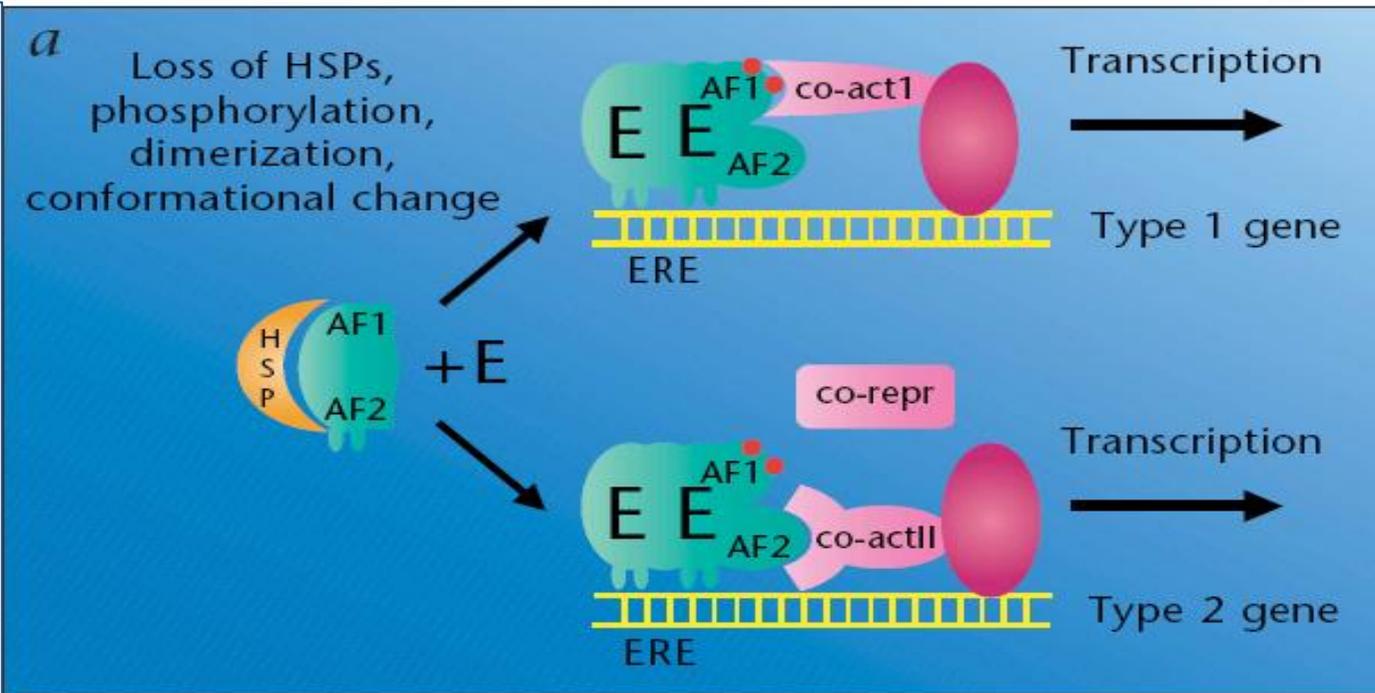
ANTIESTROGENI - SERM

Fig. 2 Modello delle basi molecolari dell'attivazione trascrizionale da parte dell'estradiolo e dell'attività agonista parziale del tamoxifene.

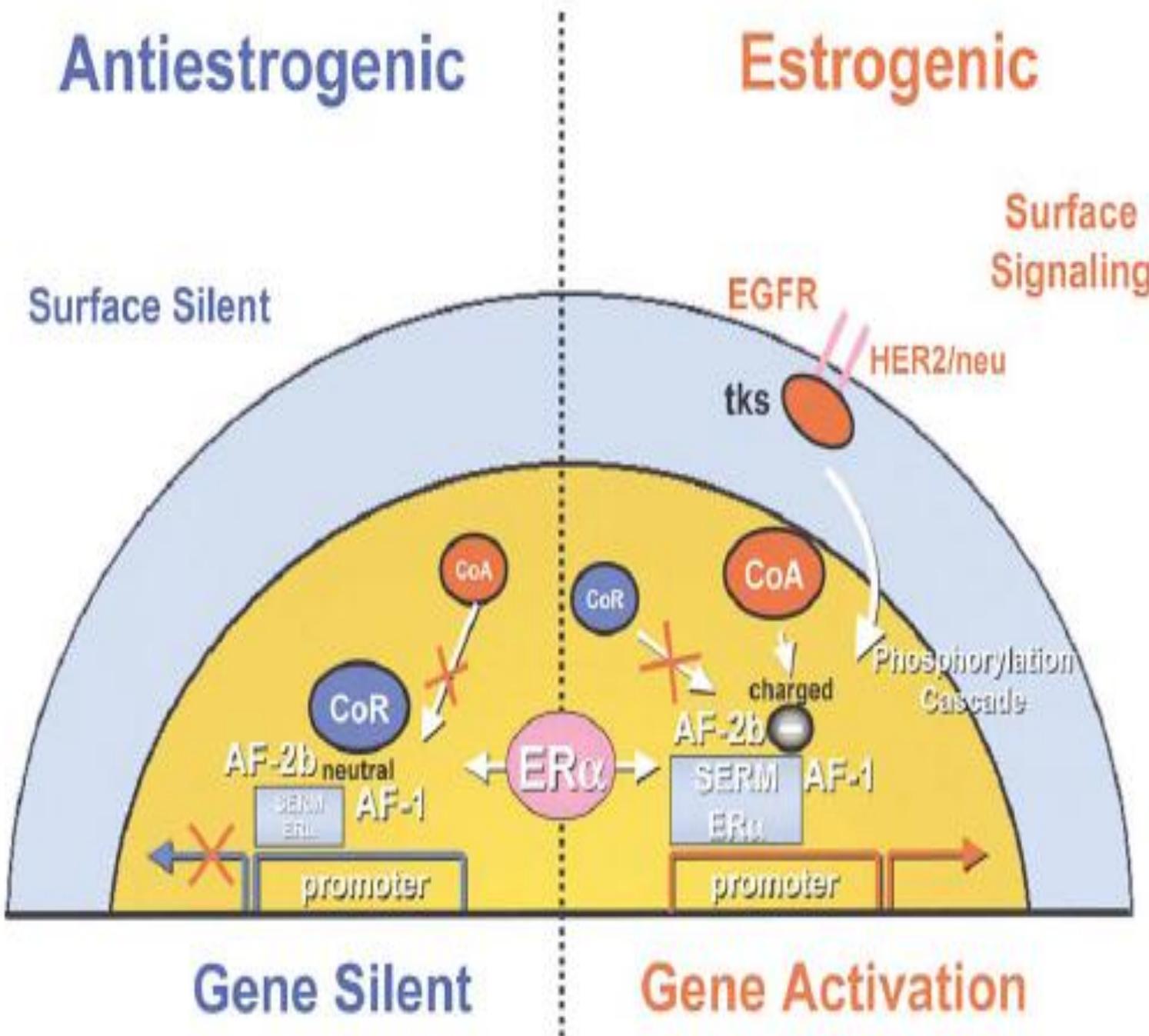
In questo modello l'attivazione fornita da AF1 e AF2 è rappresentata separatamente, perché questo facilita una pronta comprensione dell'interazione, ma in alcune circostanze possono interagire.

a, Il legame dell'estrogeno (E) determina la dissociazione del recettore monomero dell'estrogeno dalle proteine da shock termico (HSP), il cambiamento conformazionale, la fosforilazione (pallini rossi) di AF1 e la dimerizzazione. Il dimero si lega agli elementi palindromi di risposta agli estrogeni (ERE) a monte dei geni che rispondono agli estrogeni. La fosforilazione e il cambiamento conformazionale delle funzioni di attivazione 1 e 2, rispettivamente, portano al legame con co-attivatori (co-act) che interagiscono sia con il recettore che con il complesso trascrizionale di base, stabilizzando quest'ultimo e promuovendo la trascrizione.

b, il legame del tamoxifene (T) determina cambiamenti simili, tranne per il fatto che la conformazione del recettore è diversa, in modo tale che i coattuatori di tipo 2 non vengono reclutati e non si verifica la stabilizzazione del complesso per i geni promossi da tali coattuatori. I corepressori (co-repr) si legano e contribuiscono all'antagonismo. Pertanto l'attività agonista influisce sui geni di tipo 1 e sui geni di attività antagonista di tipo 2. In questo contesto i geni di tipo 1 e 2 sono definiti dalla loro dipendenza rispettivamente dai co-attivatori di tipo 1 e di tipo 2.



ANTIESTROGENI - SERM



MECCANISMO INTEGRATO PER L'AZIONE AL SITO DI AZIONE SPECIFICO DI SERMS

Nella figura sono descritti i due estremi delle azioni antiestrogenica o pienamente estrogenica. L'azione estrogenica può manifestarsi in cellule che esprimono un eccesso di coattivatori (CoAs) e/o un decremento di corepressori (CoRs). La superficie carica di un complesso tamoxifen-AF2b(ER) previene il legame con CoR. L'azione estrogenica dovrebbe essere amplificata dall'attivazione dei recettori dell'epidermal growth factor (EGFR) dimerizzati con HER2/neu che attivano tirosina chinasi (tk). La cascata di fosforilazioni può attivare AF-1 su ER α direttamente o attivare l'eccesso di CoAs in ambiente con alti livelli di ER. Ridotti livelli di ER prevengono la via di trasduzione del segnale e promuovono azioni antiestrogeniche in una cellula senza recettori di membrana.

CORTICOSTEROIDI

La parte **corticale esterna** delle ghiandole surrenali è divisa in:

- zona glomerulosa → **ormoni mineralcorticoidi (MC)**
- zona fascicolata → **ormoni glucocorticoidi (GC)**
- zona reticolata (più interna) → **ormoni sessuali**

La funzione fisiologica primaria dei **MC** è la regolazione del **bilancio idrico-salino**. Essi agiscono sui tubuli renali aumentando il riassorbimento di Na^+ e incrementando l'escrezione urinaria di K^+ . Di conseguenza influiscono sulla pressione sanguigna e sul volume ematico.

I **GC** regolano invece il **metabolismo lipidico, glicidico e proteico**. In dettaglio, stimolano la produzione di glucosio e il suo immagazzinamento come glicogeno, attraverso una attivazione della lipolisi e della demolizione delle proteine.

ADRENAL CORTEX:

Zona glomerulosa

Zona fasciculata

Zona reticularis

Capsule

Medulla

THE ADRENAL GLAND

Rene ↗

Ghiandola surrenale

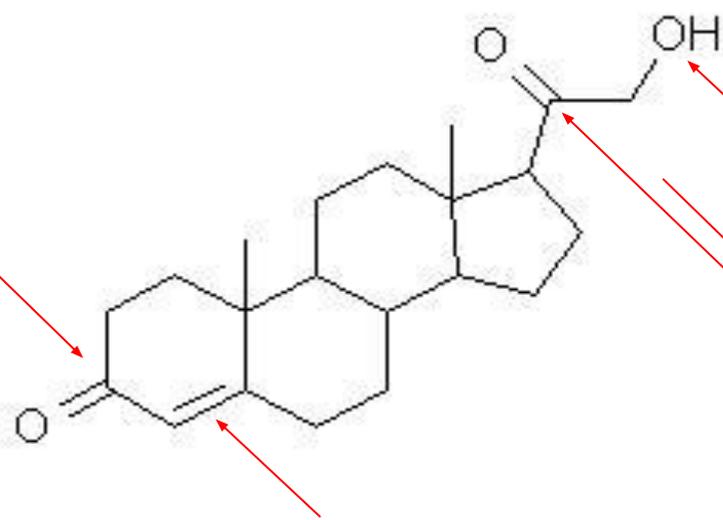
Corteccia

Midollo

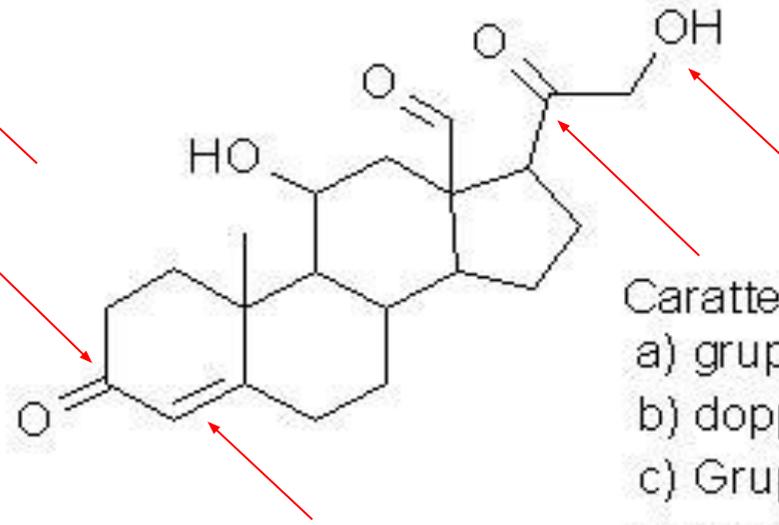
Rene

ORMONI STEROIDEI - CORTICOSTEROIDI

Mineralcorticoidi



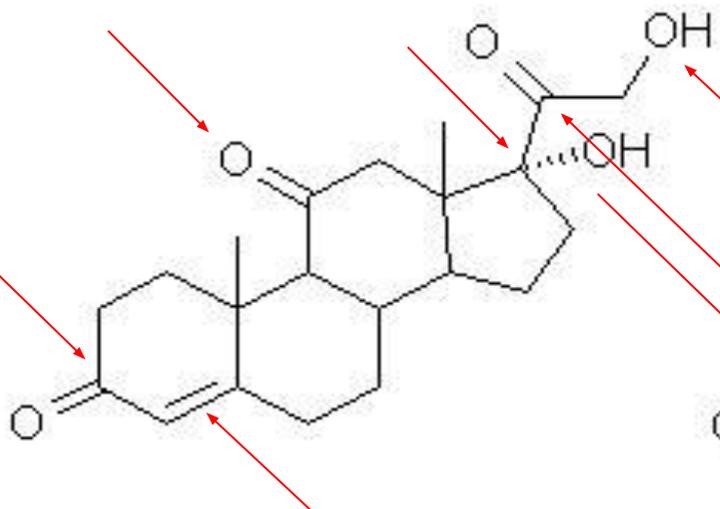
Desossicorticosterone



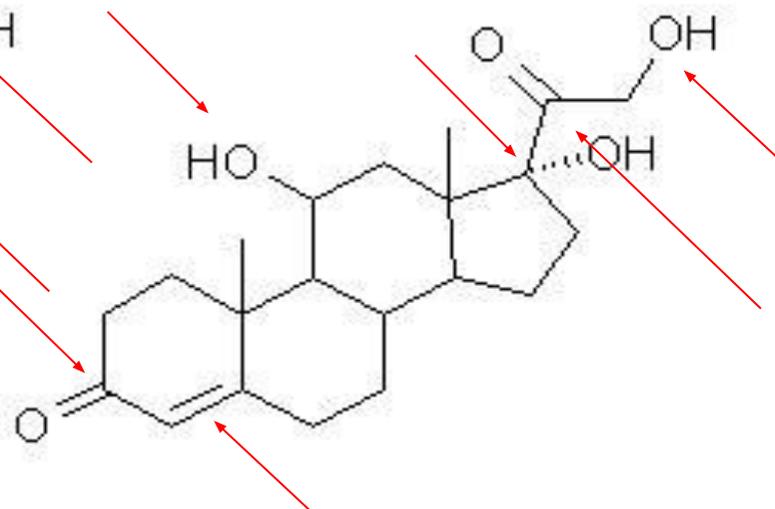
Aldosterone

Caratteristiche comuni:
a) gruppo 3-osso e C20-osso
b) doppio legame 4-5
c) Gruppo 21-idrossi
Nei glicocorticoidi: gruppo 17 α -idrossi e funzione ossigenata in 11

Glicocorticoidi

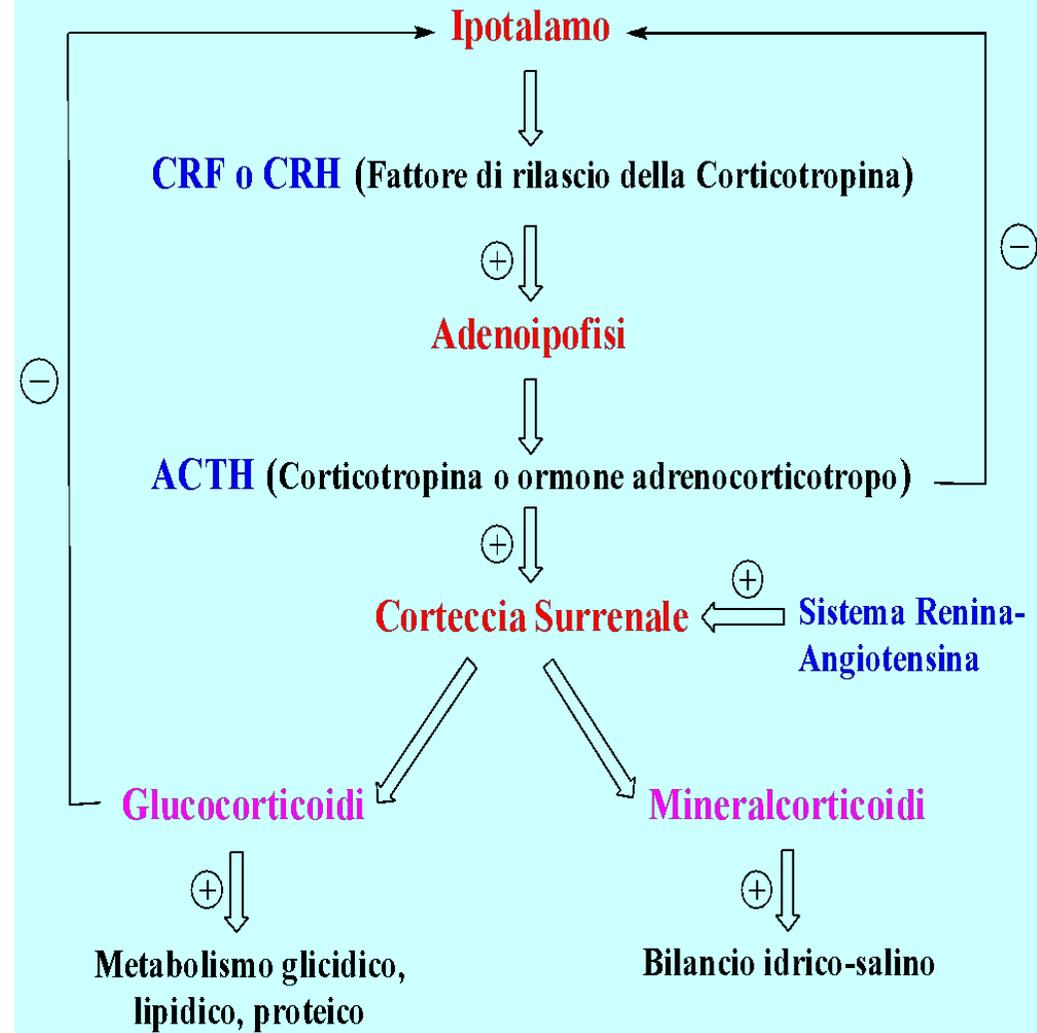
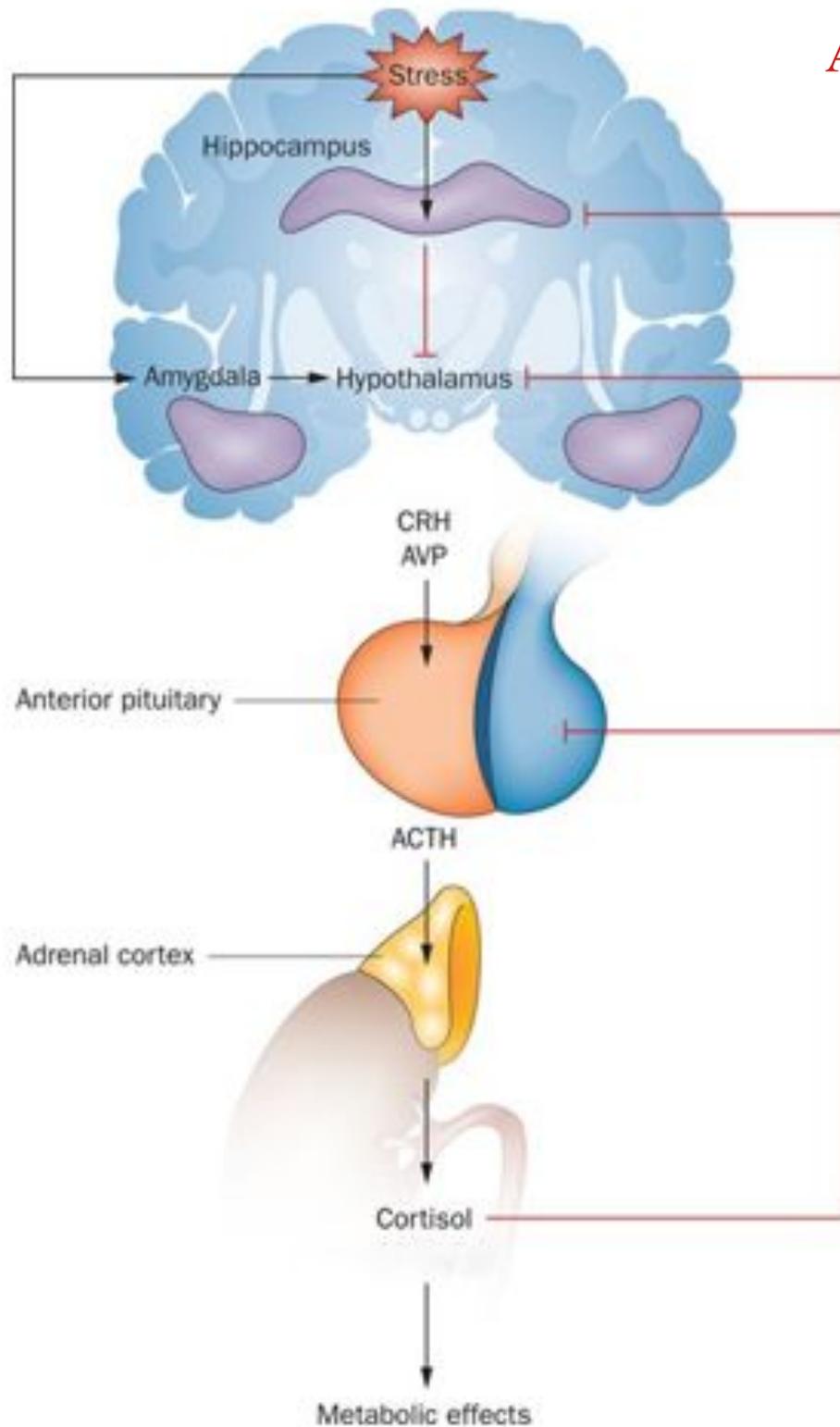


Cortisone



Idrocortisone (Cortisolo)

ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-SURRENE



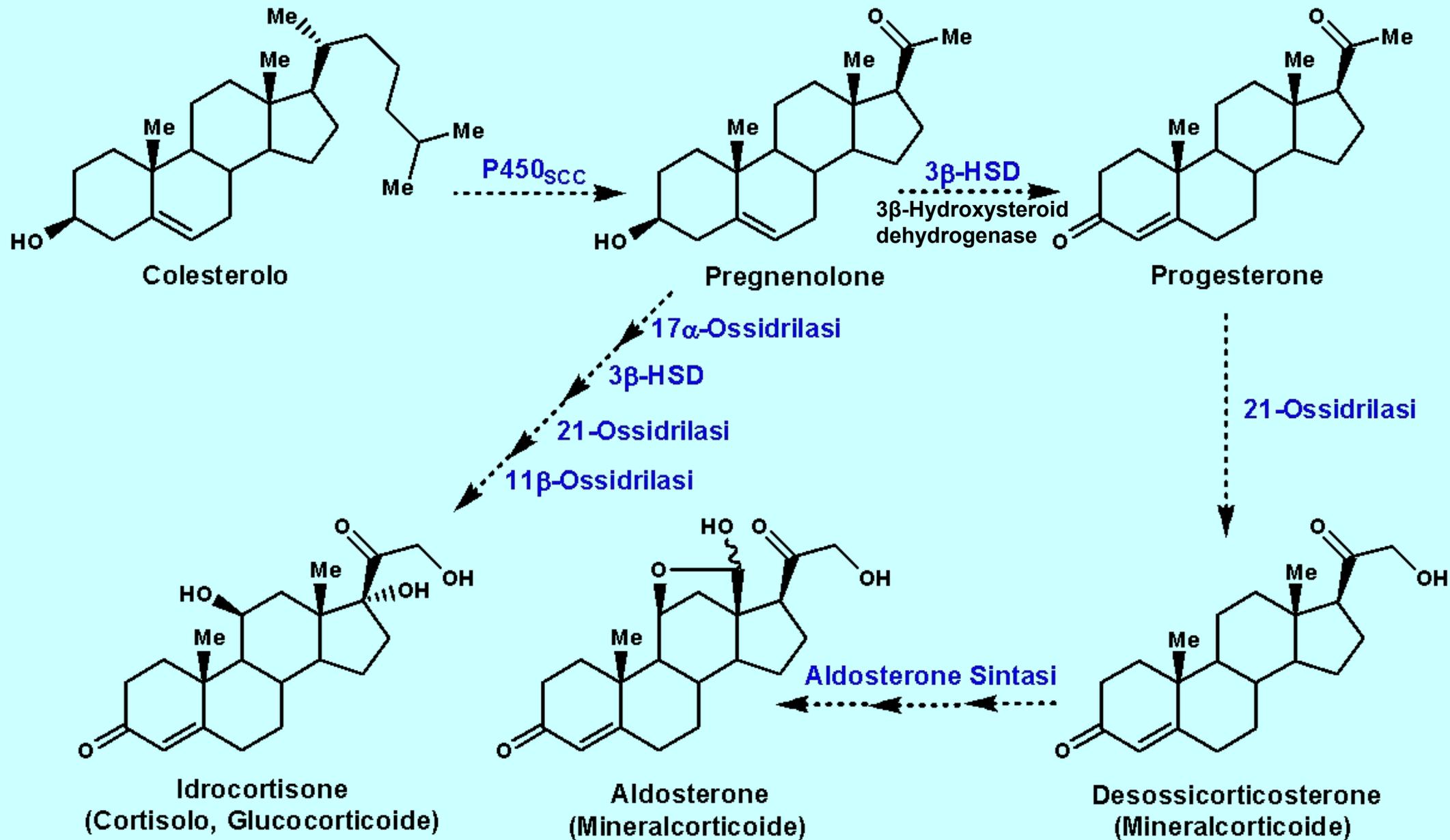
ORMONI ADRENOCORTICALI

- Metabolismo dei carboidrati (gluconeogenesi periferica ed epatica), proteine e lipidi (redistribuzione dei grassi e lipolisi)
- Bilanciamento dei liquidi e degli elettroliti (riassorbimento del sodio, escrezione del K^+ e H^+)
- Inibisce la proliferazione delle cellule immunitarie, riduce la chemiotassi (funzione immunosoppressiva) e inibisce la sintesi di prostaglandine, inibisce la produzione di COX-2 e PLP A2 (risposta infiammatoria cellulare locale)
- Funzioni renali e cardiovascolari
- Muscolatura scheletrale

USO TERAPEUTICO DI ADRENOCORTICALI

- Antiinfiammatori
- Terapia sostitutiva
- Immunosoppressione

3 β -HSD (3 β -idrossi- Δ 5-steroidi deidrogenasi)

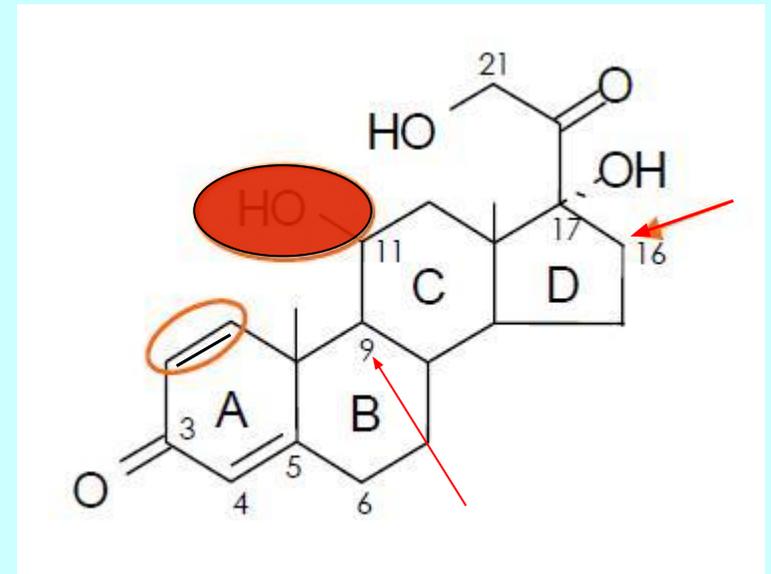


Biosintesi dei Corticosteroidi

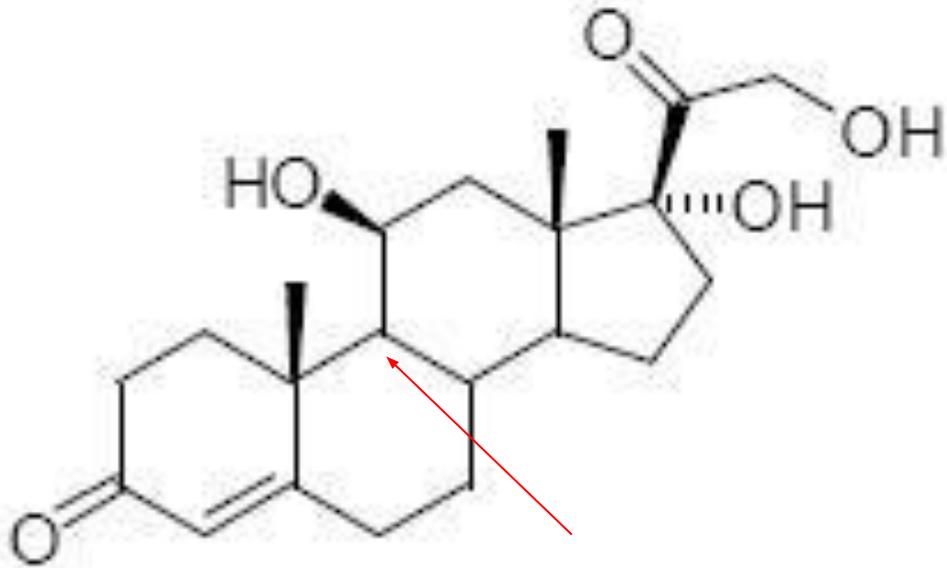
CORTICOSTEROIDI

Gli studi della relazione struttura-attività per la molecola del cortisolo hanno evidenziato le caratteristiche strutturali essenziali per l'attività glucocorticoide, mediante le quali si può modificare l'azione fisiologica della molecola. Da tali studi è emerso che l'attività glucocorticoide può essere potenziata dalla presenza di:

- un doppio legame fra C1-C2
- un ossidrile in posizione 11
- un sostituito in posizione 16
- sostituito alogeno in posizione 9



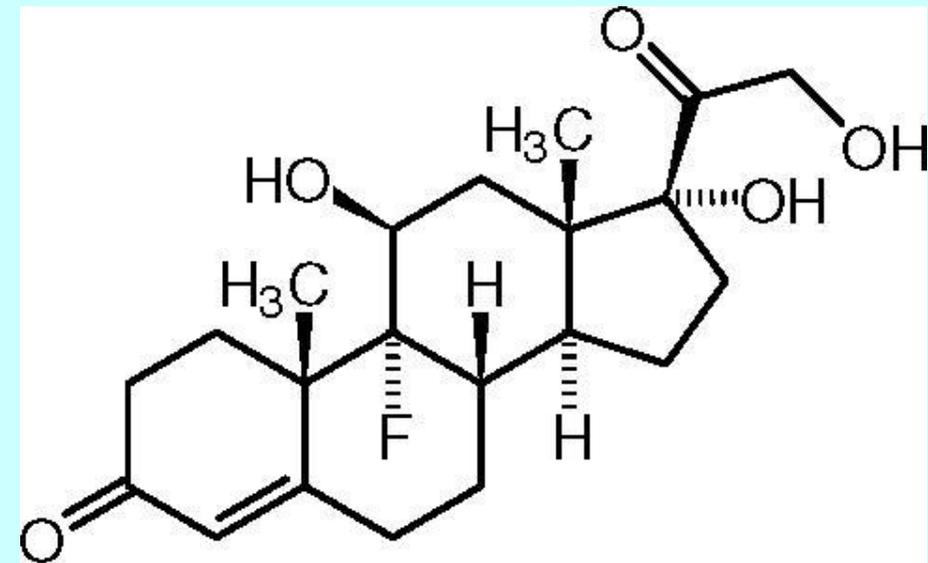
CORTICOSTEROIDI



Idrocortisone

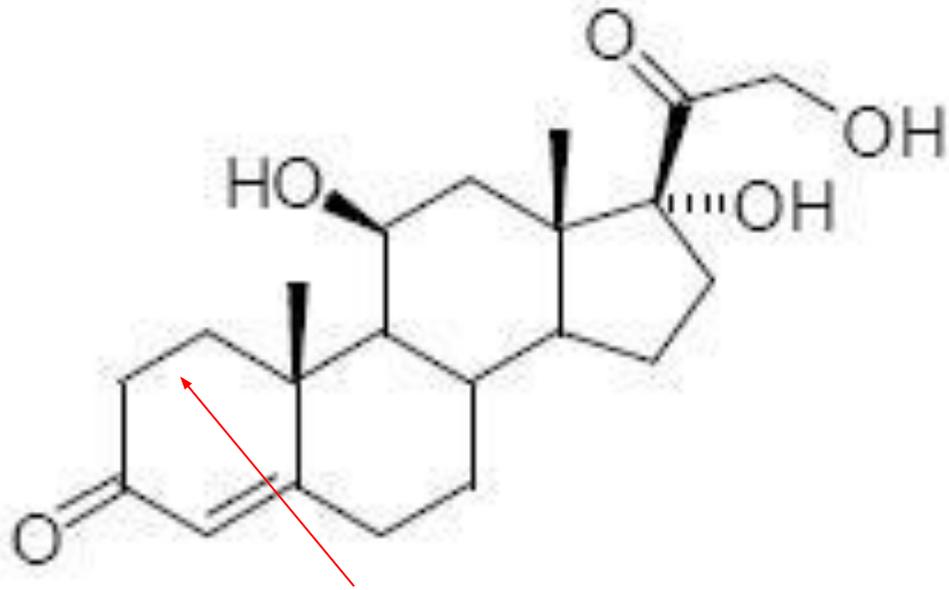
La presenza di un alogeno in posizione 9 modifica l'attività del cortisolo in modo inversamente proporzionale alle dimensioni dell'alogeno stesso e per questo i derivati con maggiore attività sono il 9 α -fluoro e il 9 α -cloro.

In particolare, il **fludrocortisone** presenta un'attività 11 volte superiore al cortisone. Tuttavia all'aumentare del potere antinfiammatorio si osserva un aumento dell'azione mineralcorticoide.



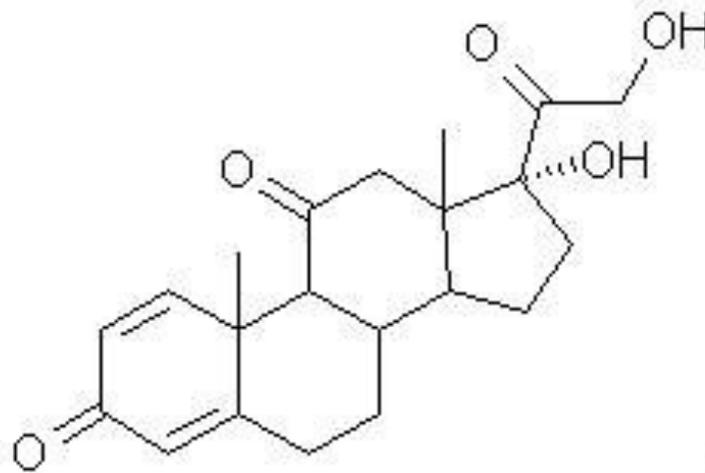
Fludrocortisone

CORTICOSTEROIDI



Idrocortisone

La deidrogenazione del legame C1-C2 nell'anello A della molecola di cortisolo impartisce un'attività antireumatica ed antiallergica 4 volte superiore.

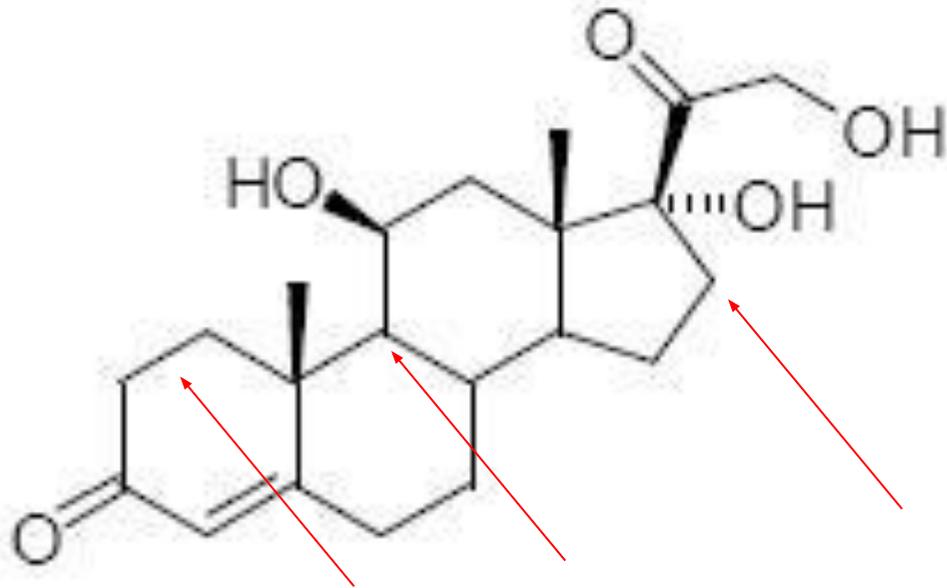


Prednisone



Prednisolone

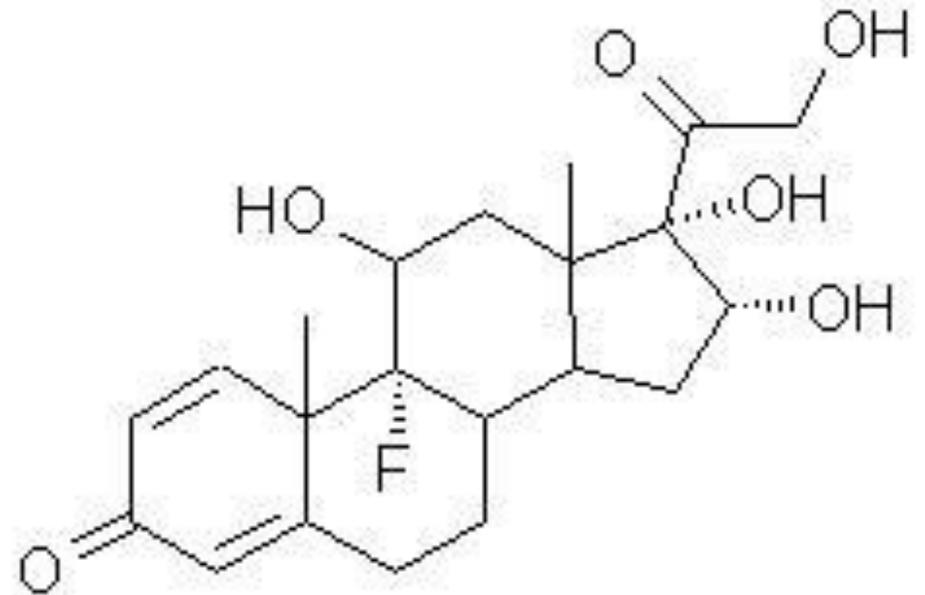
CORTICOSTEROIDI



Idrocortisone

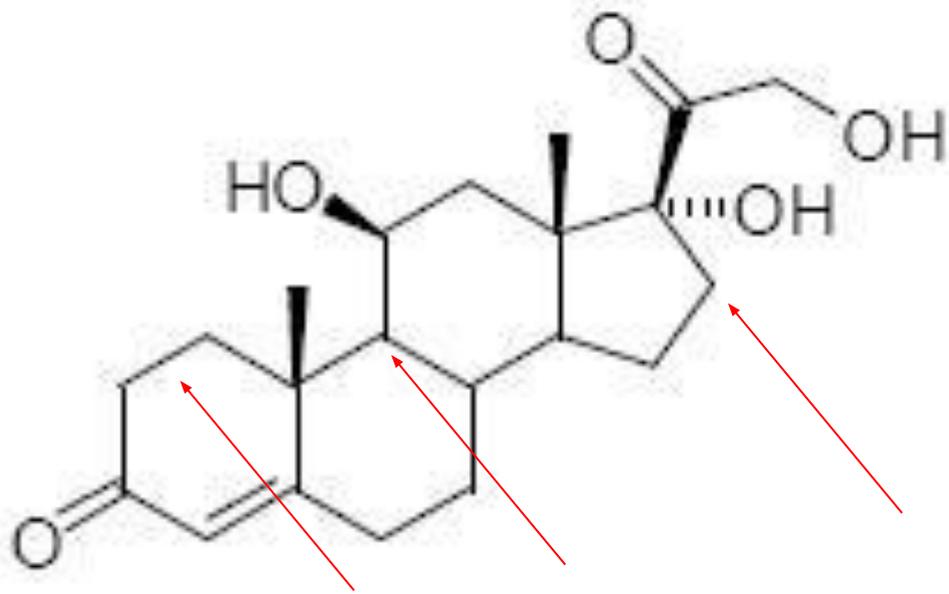
Il **triamcinolone**, derivato del fludrocortisone, ha un ossidrile in posizione 16 ed il legame C1-C2 deidrogenato.

Queste modifiche impartiscono al composto un'elevata attività glucocorticoide e minimo effetto mineralcorticoide.



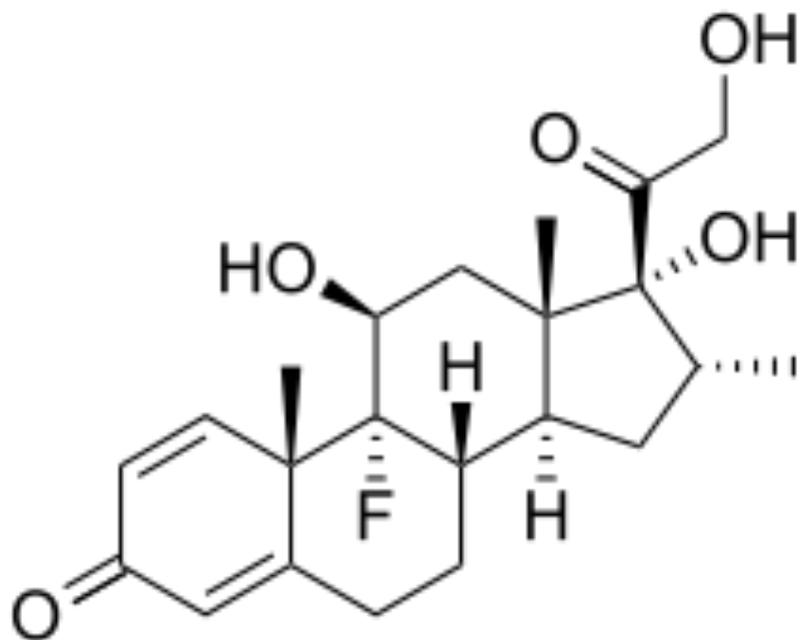
Triamcicolone

CORTICOSTEROIDI

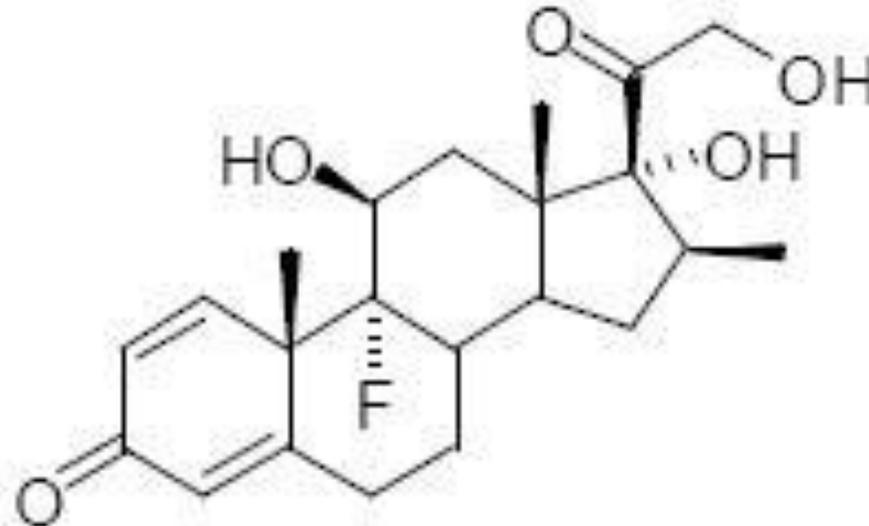


Idrocortisone

Desametasone e betametasone, due epimeri che si differenziano dal fludrocortisone per la presenza di un metile sul carbonio 16. Queste molecole presentano attività antinfiammatoria circa 20 volte superiore all'idrocortisone ed efficacia ad un dosaggio 10 volte inferiore rispetto il prednisolone

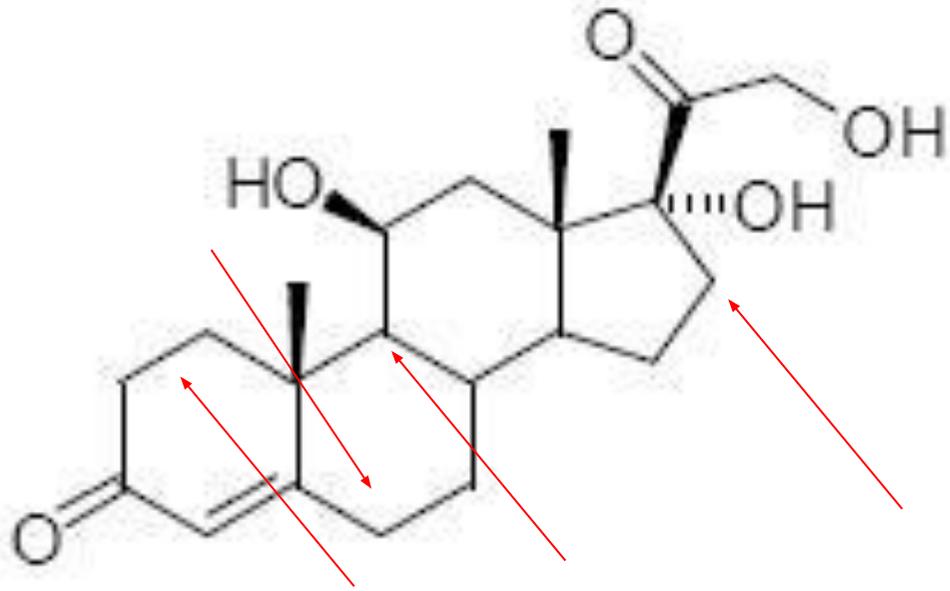


Desametasone

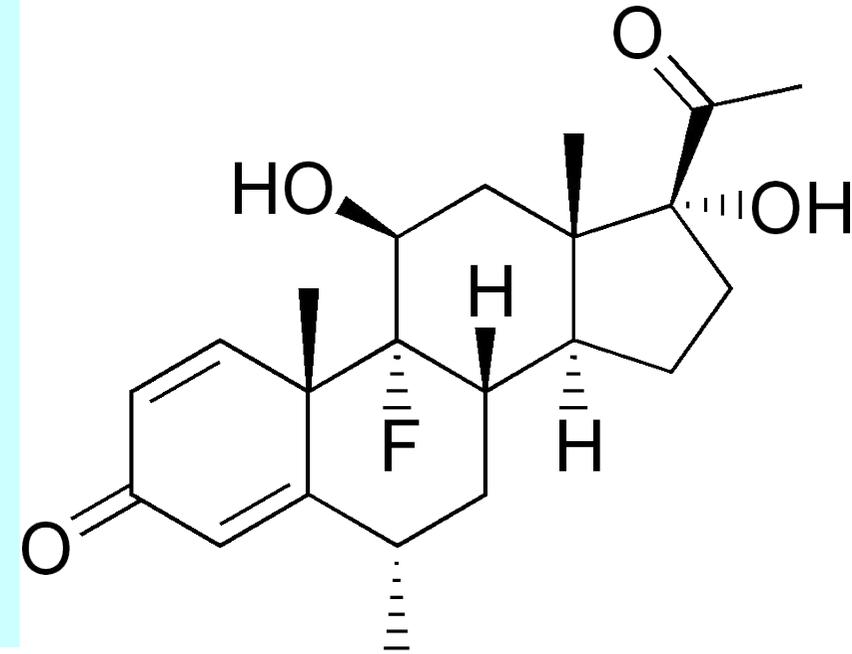


Betametasone

CORTICOSTEROIDI



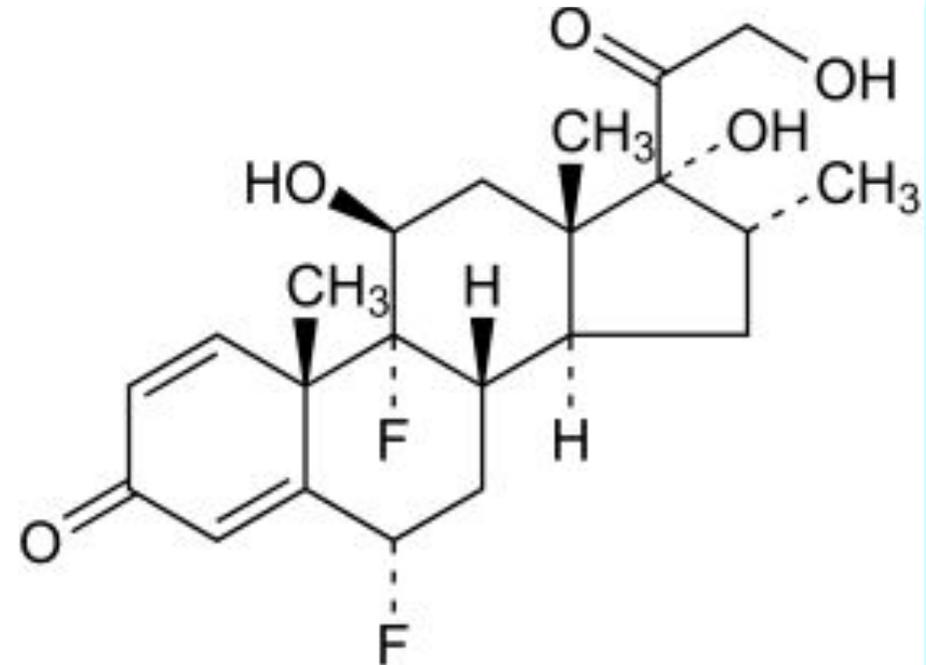
Idrocortisone



Fluorometolone



Fluocinolone

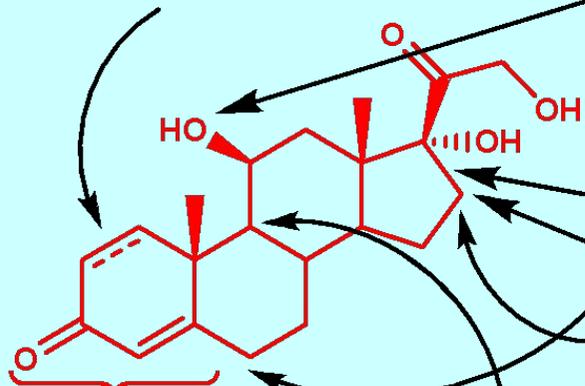


Flumetasone

Uso topico

L'insaturazione in posizione 1 migliora l'attività antinfiammatoria di 4 volte

Un gruppo 11 β -OH è richiesto per l'attività GC ma non per quella MC



Riducono l'azione mineralcorticoide:
 un chetale tra gli O in 16 α e 17 α
 un OH in posizione 16 α
 un Me in 6 α
 un Me in 16 α e in 16 β

Un atomo di F in posizione 9 α migliora l'attività antinfiammatoria

Il grupo 3-cheto e il doppio legame 4,5 sono essenziali per le attività GC e MC

Effetto dei sostituenti sull'attività glucocorticoide/mineralcorticoide

Gruppo funzionale	Deposito di glicogeno	Attività antinfiammatoria	Attività sodio-ritentiva
9 α -F	10	7-10	+++
1-Deidro	3-5	3-4	++
6 α -Me	3-4	1-2	-
16 α -OH	2-3	01-0.2	---
17 α -OH	0.4-0.5	4	----
21-OH	1-2	25	++