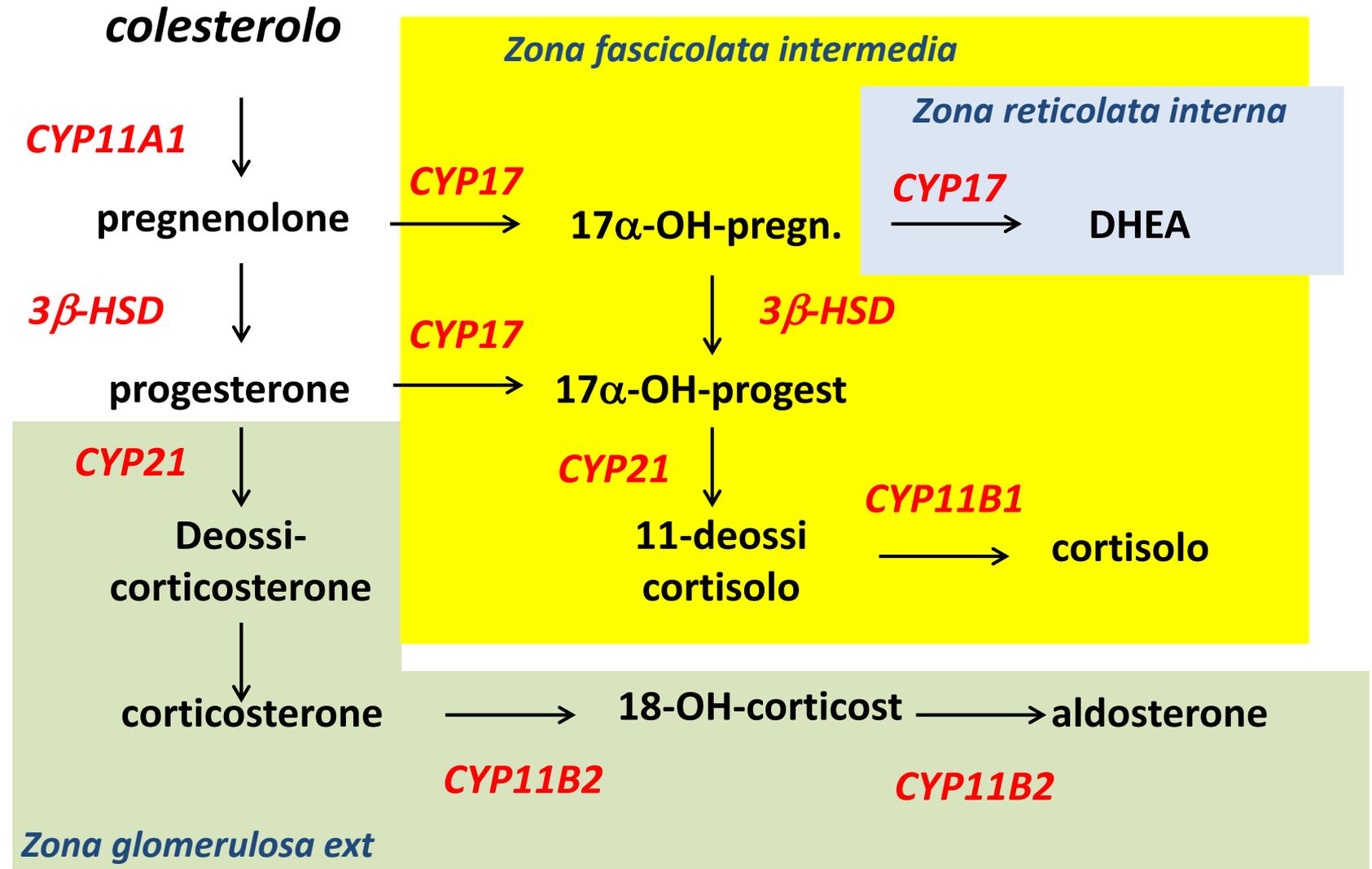


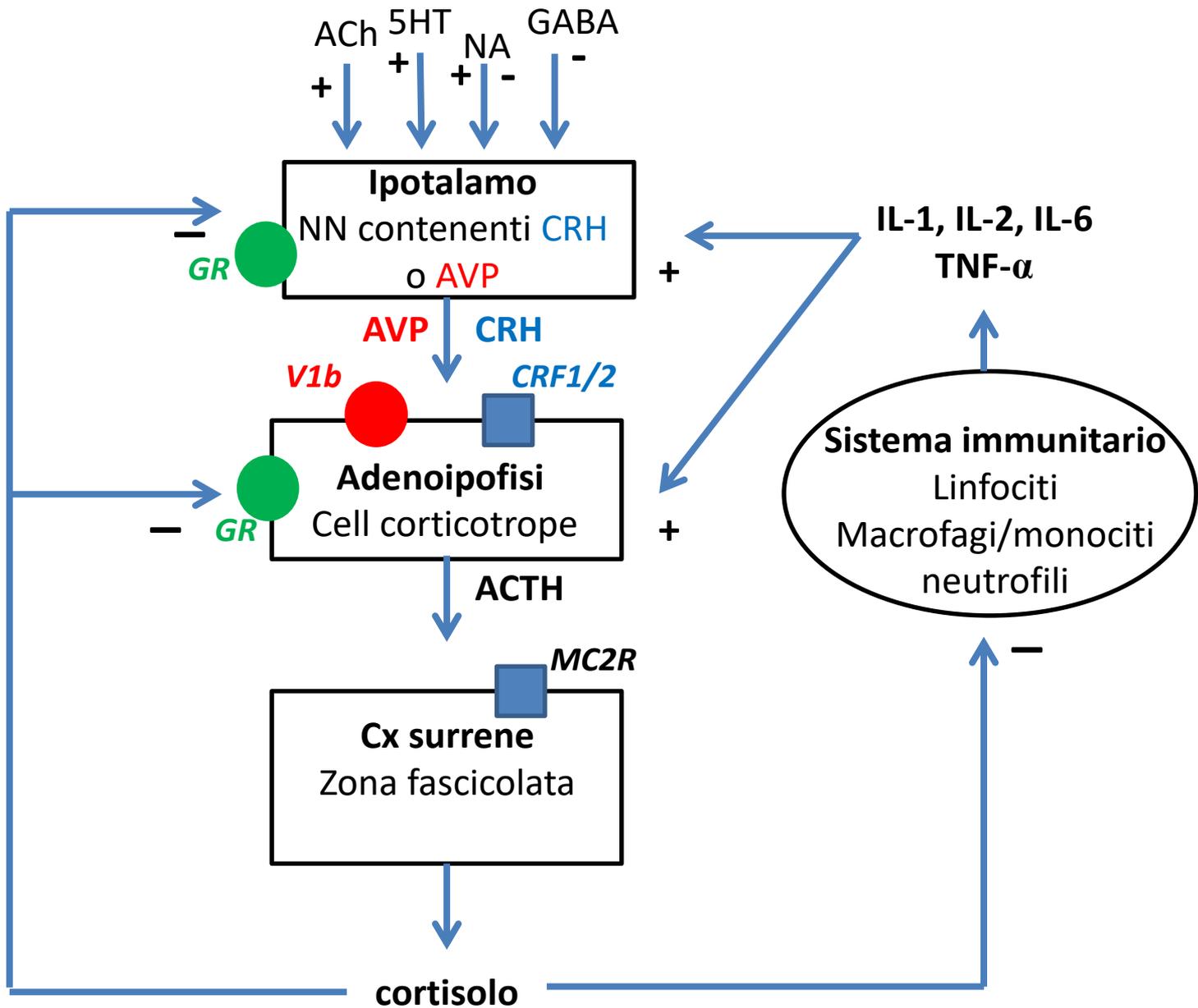
Steroidi surrenatici

Biosintesi steroidi surrenalici



- La corteccia del surrene secerne 3 tipi di sostanze:
- Parte ext (zona glomerulosa): **mineralcorticoidi** (CYP11B2 o aldosterone sintasi)
- Parte intermedia (zona fascicolata): **glucocorticoidi**. Steroido 17 α -idrossilasi (CYP17) e 11 β -idrossilasi (CYP11B1)
- Parte interna (zona reticolata): **DHEA**

- **Precursore unico è il colesterolo**. Tappa limitante è la sua conversione in pregnenolone che avviene nei mitocondri ad opera di CYP11A1.
- Fonti di colesterolo: LDL-C, colesterolo ex-novo (biosintesi), colesterolo da idrolisi esteri del colesterolo.



- La sintesi degli steroidi surrenalici è sotto il controllo dell'**ACTH (corticotropina)**, un peptide di 39 aa liberato (adenoipofisi) dall'idrolisi della POMC (assieme ad endorfine, MSH, lipotropine)
- ACTH lega MC2R (e ad alte dosi anche MCR1) un GPCR accoppiato a Gs (↑ cAMP) sulle cell adrenocorticotrope, inducendo aumento della sintesi e liberazione di ormoni:
 - ↑ mobilizz colesterolo (fase acuta)
 - ↑ trascrizione genica (fase cronica)
 - ↑ liberazione ormoni

- La sintesi di glucocorticoidi è sotto il controllo dell'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene):
- Il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo libera:
 - CRH (CRF) che attraverso CRF1 e CRF2 (GPCR) stimola sintesi e liberazione di ACTH dalle cellule corticotrope dell'ipofisi
 - AV (arginina-vasopressina o ADH) che stimola (rec V1b) la liberazione (ma non la sintesi) di ACTH.
- **Ritmo circadiano** (max sintesi 8 am)
- **Feed-back negativo** (via rec GR: i GC stimolano sia il recettore mineralcorticoide, MR, che glucocorticoide, GR).
- Inibizione sia a livello ipotalamico che ipofisario.
- **Stress** (supera il feed-back negativo)
- Alterazione dell'asse HPA e disturbi dell'umore

- **ACTH**

- Misure basali a scopi diagnostici
- Valutazione dell'integrità dell'asse HPA.
 - Somministrazione della cosintropina (analogo ACTH residui 1-24, somministrazione e.v. o i.m.).
- Somministrato anche il CRH ovino (corticotropinorelina) o umano

Steroidi surrenalici

Molteplici azioni:

met glucidico, lipidico e proteico

mantenimento bilancio idro-salino

mantenimento omeostasi sistemi CV, immunitario, rene, m scheletrico, sist endocrino e nervoso.

Azione adattogena: la corticale del surrene è essenziale per la vita

Inoltre, azione concertata (permissiva) con altri ormoni (lipolisi con catecolamine)

Mineralcorticoidi (MC) e Glucocorticoidi (GC):

Aldosterone dà ritenzione Na^+ senza effetti metabolici

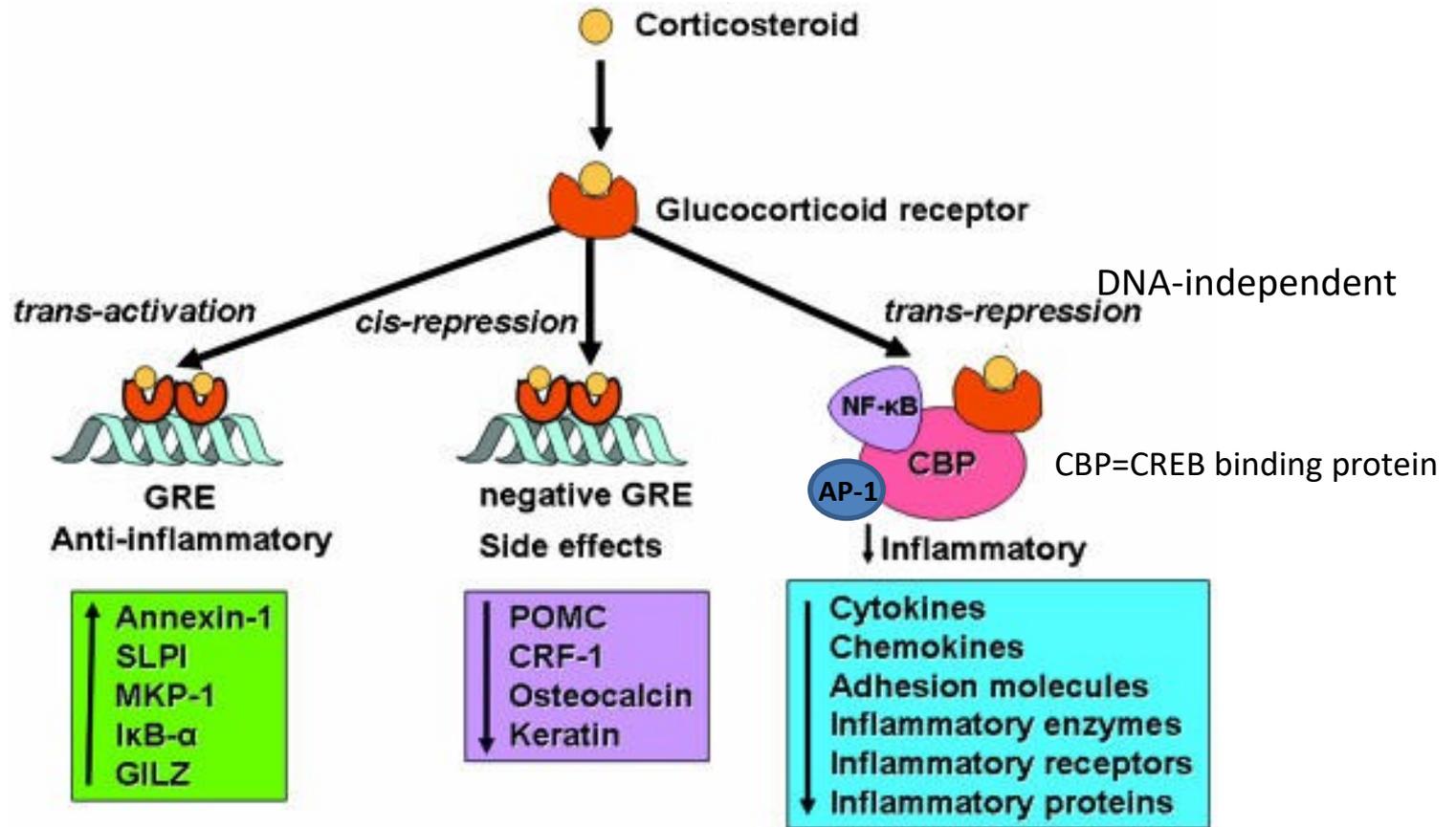
Cortisolo dà ritenzione idrica (piccola) a dosi efficaci sul metabolismo

Meccanismo d'azione degli steroidi surrenalici

- **Due classi di recettori nucleari: GR e MR.**
 - I GC legano GR e MR
 - I MC legano solo MR
- I corticosteroidi alterano l'espressione genica (**effetti genomici**).
- Quindi effetti e risposta clinica ritardati (diverse ore).
- Anche effetti non genomici, rapidi (GR sulle membrane plasmatiche). Poco conosciuti e caratterizzati

Meccanismo d'azione dei GC

- **Stimolano un recettore nucleare (GR) e alterano l'espressione genica.**
- Legano il recettore per i glucocorticoidi (GR), inattivo, a livello citoplasmatico. Il complesso migra nel nucleo dove attiva o reprime l'espressione di diversi geni (~100) attraverso tre diversi meccanismi:
 1. Riconosce delle **sequenze responsive ai GC (GRE)** a livello dei promotori dei geni responsivi ai GC, **dimerizza**, e induce trascrizione genica (**trans-attivazione**).
 - Qs meccanismo spiega **gli effetti metabolici e, in parte, anche quelli antinfiammatori** in quanto vengono trascritti anche geni ad attività antinfiammatoria (es lipocortina-1, IL-10)
 2. Riconosce **GRE negative, non dimerizza**, causando soppressione della trascrizione genica (**cis-repressione**).
 - Qs fenomeno sembra coinvolgere geni non coinvolti nell'infiammazione (POMC, CRF, osteocalcina, keratina). **Mecc rilevante per gli effetti collaterali dei GC**
 3. Interagisce con fattori di trascrizione solubili (effetti DNA-indipendenti), es **NF-kB o AP-1 (trans-repressione)**, reclutando fattori ad attività istone de-acetilasi (HDAC2) che blocca lo svolgimento del DNA associato alla trascrizione genica.
 - Qs meccanismo spiega gli effetti antiinfiammatori legati alla soppressione della trascrizione di geni attivati durante il processo infiammatorio (citochine, chemochine, molecole di adesione, iNOS, COX-2)



Annexin-1 = Lipocortin-1

- **Il Cortisolo lega con eguale affinità GR e MR.** Come viene garantita la specificità della risposta all'aldosterone nei tessuti MR positivi?
- La isoforma 2 della 11 β -idrossi-steroido deidrogenasi (11 β -HSD2) degrada il cortisolo a cortisone (inattivo) nel rene, colon e gh salivari, permettendo all'aldosterone di agire.
- Individui con carenza ereditaria di qs enzima soffrono della cd «sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi» con ipokaliemia ed ipertensione.
- **L'c glicirrizico è in grado di inibire 11 β -HSD2 (effetti ipertensivi della liquirizia)**
- L'isoforma 1 della 11 β -HSD (**11 β -HSD1**) compie invece la reazione inversa, essendo in grado di formare cortisolo da cortisone. In qualche tessuto, la sintesi locale di cortisolo può essere lo step limitante dell'attivazione del recettore GR

RECETTORE PER I MINERALCORTICOIDI (MR)

- Recettore simile a GR che riconosce le stesse sequenze GRE sul DNA.
- Differenze di modulazione su AP-1, e reclutamento di diversi co-modulatori recettoriali.
- **MR**: espressione limitata: tess epiteliali deputati al trasporto elettrolitico (rene, colon, gh salivari e sudoripare), e tess non epiteliali (ippocampo, cuore, vasi, tess adiposo) dove le sue azioni non sono ben note

effetti

- **Metabolismo:**

- **Iperglicemia**

- ↓ **captazione glucosio** nel tess adiposo, cute, timociti e leucociti, fibroblasti (trasloc trasportatori GLU dalla membrana ad un sito intracell)
 - ↑ **gluconeogenesi**, a partire da aa e glicerolo (↑ espressione enzimi)
 - ↑ catabolismo proteine (riduz massa muscolare, atrofia tess linfoide, assottigliamento cute, ...)
 - Lipolisi diretta e potenziamento dell'azione lipolitica di catecolamine e GH
 - Redistribuzione grasso corporeo: accumulo in alcuni distretti (viso, collo, scapole) e perdita alle estremità

- **Bilancio idro-salino**
 - L'aldosterone è il + potente corticosteroide ad attività mineralcorticoide.
 - Azione su tubulo distale e dotti collettori dove aumenta il riass di Na⁺, elimina K⁺ e H⁺.
 - **Anche i GC esercitano ritenzione idro-salina**
 - **I GC riducono i depositi di Ca⁺⁺** (aumentano l'escrezione renale e riducono la captazione intestinale)
- **Sistema CV**
 1. Aldosterone: **ipertensione** (indiretta, per ↑ riass Na⁺). Ma anche effetti diretti (aldosteronismo primario: aritmie, infarto, **fibrosi cardiaca**)
 2. Potenziamiento della reattività vascolare a sost vasoattive (es iposurrenalismo: ridotta risposta ad AT e ADR).
 - **I GC endogeni ed esogeni causano ipertensione (aumentano il riass di sodio nel tubulo contorto distale via cotrasportatore Na-Cl)**
- **M scheletrico**
 - affaticabilità ed astenia in carenza di corticosteroidi.
 - **Atrofia muscolare** per tratt prolungati con corticosteroidi (miopatia steroidea)
 - Anche effetti indiretti (es da ipokaliemia)
- **SNC**
 - Effetti diretti: ↑ tono dell'umore (↑ dopamina) e senso di benessere. Ma anche insonnia, iperattività ed ipereccitazione, ansia e persino psicosi.
 - Deficit mnesici ad alte dosi (apoptosi ippocampale?)

- **Sangue: effetti a carico di eritrociti e leucociti**
- Nella anemia emolitica autoimmune i corticosteroidi riducono la lisi eritrocitaria
- GC: ↓ numero di **linfociti**, eosinofili, monociti e basofili, e ↑ leucociti pmn in circolo.
 - **Riduzione tumori sist linfatico. I glucocorticoidi innescano l'apoptosi.**
- **Effetti antinfiammatori (da vari stimoli) e immunosoppressivi** (umorale-es orticaria, e cellulo-mediata-es rigetto da trapianti)
- Stessi meccanismi per i 2 effetti, che coinvolgono l'inibizione della funzione dei leucociti (linfociti e neutrofili).
- Ampio utilizzo clinico
- **Inibizione dell'espressione e rilascio di varie citochine pro-infiammatorie (es IL-1, IL-6, TNF- α , interferone- γ), di COX-2 e iNOS, istamina, ...**
- Ruolo dei GC nella protezione da eccessiva attivaz sist immunitario ed infiammazione in condizioni di stress (traumi, infezioni, malattie)

PK

- Assorbiti bene per os. Somm e.v. o i.m.
- Ass sistemico anche dopo applicazioni locali (cute, congiuntiva, camera sinoviale)
- Elevate legame alle proteine plasmatiche: **CBP** (*transcortina*: alta affinità e bassa capacità) e **albumine** (bassa aff e alta capacità)
- Metabolismo detossificante, con eccezione di **cortisone** e **prednisone** (che devono essere ridotti a **idrocortisone/cortisolo** e **prednisolone** da 11 β HSD1, preval epatica)
- somm orale, iniettabile, inalatoria, topica, oftalmica, intranasale

Composto	Potenza antinfimm	Ritenzione Na+	Durata azione	Dose eq (mg)
Cortisolo (idrocortisone)	1	1	Breve (T/2 8-12 ore)	20
Cortisone	0.8	0.8	Breve	25
Fludrocortisone	10	125	Intermedia (T/2 12-36 ore)	
Prednisone	4	0.8	Intermedia	5
Prednisolone	4	0.8	Intermedia	5
Metilprednisolone	5	0.5	Intermedia	4
Triamcinolone	5	0	Intermedia	4
Betametasone	25	0	Lunga (T/2 36-72 ore)	0.75
Desametasone	25	0	Lunga	0.75

Usi terapeutici

- Consideraz generali:
 - una singola somm di corticosteroide, o una terapia < 1 settimana sono in genere ben tollerate.
 - Se la terapia > 1 settimana, partire dalla minima dose. Scalare alla sospensione
- **Terapia sostitutiva**
 - **Insuff surrenalica acuta** (potenz fatale), in genere a carico del surrene, e conseguenza della brusca sospensione terapia alte dosi/ o lungo termine con GC
 - **Insuff surrenalica cronica:**
 - primitiva (es m di Addison): fludrocortisone (è anche MC)
 - Secondaria: è suff un GC
 - **Iperplasia surrenalica congenita.** Da deficit genetico enzimatico (in genere CYP21) con ridotta produzione di cortisolo ed aumentato rilascio ACTH e attivaz HPA.

- **Patologie non endocrine**

- **Malattie infiammatorie reumatiche** (es LES, vasculiti) anche in associazione a immunosoppressori (METOTREXATO). Artrite reumatoide, ma solo di 2 scelta.
- Se sintomi localizzati, infiltrazioni locali (ogni 3 mesi, almeno, per evitare la distruzione articolare)

- **Malattie autoimmuni**

- **Malattie renali** (es sindr nefrosica, glomerulonefrite)
- **Patologie allergiche** (per os, e.v). Intranasale es riniti allergiche
- **Asma bronchiale** (per os o via inalatoria). Acuto e cronico
- **Malattie infettive (alcune)**: polmonite da *P. carinii* in pz HIV, o meningite da *H influenzae*.
- **Patologie infiammatorie oculari** (ma rischio di ↑ p endoculare). Congiuntivite batterica, virale o micotica: effetto di mascheramento dell'infezione (fino a perdita della vista).

- **Cute:** dermatiti infiammatorie.
 - App topica: un bendaggio occlusivo potenzia l'effetto ma rischio di ass sistemico Anche somm sistemica nelle forme gravi.
- **Patologie GI:** malattie infiammatorie GI (colite ulcerosa e m di Crohn).
 - **Budesonide** (rapidamente inattivato nel primo passaggio): minori eff sistemici
- **Patologie epatiche.** Epatiti autoimmuni. Dibattuta l'utilità nell'epatopatia alcolica
- **Chemioterapia antitumorale.** Effetti antilinfocitari (linfomi, leucemia linfatica acuta). Più comunemente nella terapia combinata.
- **Altri impieghi:** traumi spinali acuti, trapianto d'organo.

Effetti collaterali

- **Da sospensione (rapida) della terapia**

- I GC sopprimono l'asse HPA. La brusca sospensione può indurre insuff. surrenalica (il ripristino dell'asse HPA può richiedere settimane o mesi)
- mialgie, astenia, artralgie, astenia (Riacutizzazione dei sintomi?)

- **Da terapia prolungata**

- Ipertensione e ipokaliemia
- Iperglicemia + glicosuria
- Aumento di peso (edema) e redistribuzione grasso corporeo
- Immunodeficienza
- Rischio di ulcera peptica (spesso in associazione a FANS)
- Miopatia steroidea
- Assottigliamento cute (inibiz proliferaz fibroblasti e cheratinociti), acne irsutismo
- Alterazioni comportamentali (nervosismo, insonnia, psicosi,..)
- Alterazioni neuroendocrine: disfunzione erettile, riduzione libido, amenorrea
- Cataratta (sop nei bambini)
- Osteoporosi
 - ↓ ass intestinale di Ca⁺⁺
 - ↓ attività osteoblasti
 - ↓ ormoni gonadici
 - Per contrastare usare bifosfonati
- Osteonecrosi (es testa femore e dell'omero). Sintomi precoci: dolore e rigidità articolare
- Ritardo della crescita (bambini)
- NON somm in gravidanza

Classificazione corticosteroidi topici

In USA, 7 classi (I-VII) sulla base della potenza farmacologica e della efficacia terapeutica (dipende dal solvente in cui sono formulati).

Basata sul test di vasocostrizione ideato da McKenzie e Stoughton (1962)

Test poco predittivo degli effetti antinfiammatori, immunomodulatori, etc..

potenza	classe	Corticosteroide topico	
Molto alta	I	Clobetasolo propionato Diflorasone diacetato	Crema 0.05% Unguento 0.05%
Alta	II	Amcinonide Betametasone dipropionato Desoximetasone Fluocinonide Alcinonide Mometasone furoato	Unguento 0.1% Unguento 0.05% Crema/ung 0.025% Crema/ung/gel 0.05% Crema 0.1% Crema 0.1%
	III	Betametasone dipropionato Betametasone valerato Diflorasone diacetato Triamcinolone acetonide	Crema 0.05% Unguento 0.1% Crema 0.05% Unguento 0.1%

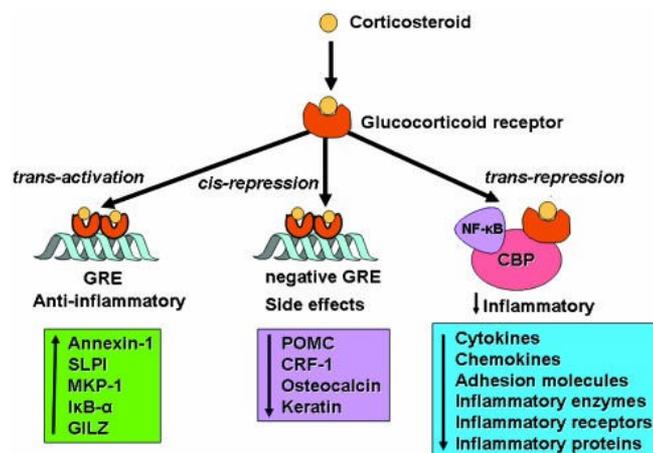
potenza	classe	Corticosteroide topico		
Moderata	IV	Desoximetasone Fluocinolone acetone Fludrocortide Idrocortisone valerato Triamcinolone acetone	Crema 0.05% Unguento 0.025% Unguento 0.05% Unguento 0.2% Crema 0.1%	
	V	Betametasone dipropionato Betametasone valerato Fluocinolone acetone Fludrocortide Idrocortisone butirato Idrocortisone valerato Triamcinolone acetone	Lozione 0.02% Crema 0.1% Crema 0.025% Crema 0.05% Crema 0.1% Crema 0.2% Lozione 0.1%	
Bassa	VI	Betametasone valerato Desonide Fluocinolone acetone	Lozione 0.05% Crema 0.05% Soluzione 0.01%	
	VII	Desametasone fosfato Idrocortisone acetato Metilprednisolone acetato	Crema 0.1% Crema 1% Crema 0.25%	

- **Scelta di un corticosteroide topico**
 - patologia (acuta vs cronica)
 - Tipo lesioni (essudanti vs secche)
 - Superficie (piccola vs ampia)
 - Caratteristiche dell'area da trattare (zone sensibili vs mani o piedi)
 - Età del paziente (adulti vs neonati/anziani)
- Forme liquide (soluzioni o latti)
- Forme semisolide (unguenti, creme, gel paste e lozioni)
- **Effetti collaterali**
 - Comune: atrofia cutanea
 - Meno comuni: follicoliti, eruzioni acneiformi, dermatiti, telengectasie, ipertricosi, sensibilizzazione, tachifilassi.
 - Glaucoma, cataratta, ipertensione oculare (se applicazioni palpebrali o periorbitali)
 - Rari: Cushing, ipertensione, iperglicemia, osteoporosi

Problema: come dissociare gli effetti collaterali degli ICS dagli effetti terapeutici antinfiammatori?

Molti degli **effetti collaterali** sono dovuti a trans-attivazione o cis-repressione (che richiedono la traslocazione del GR al nucleo ed il suo legame ai GRE o nGRE)

Gli **effetti antinfiammatori** sono dovuti a trans-repressione, che non richiede il legame del GR al DNA bensì a fattori di trascrizione (AP-1, NF- κ B).



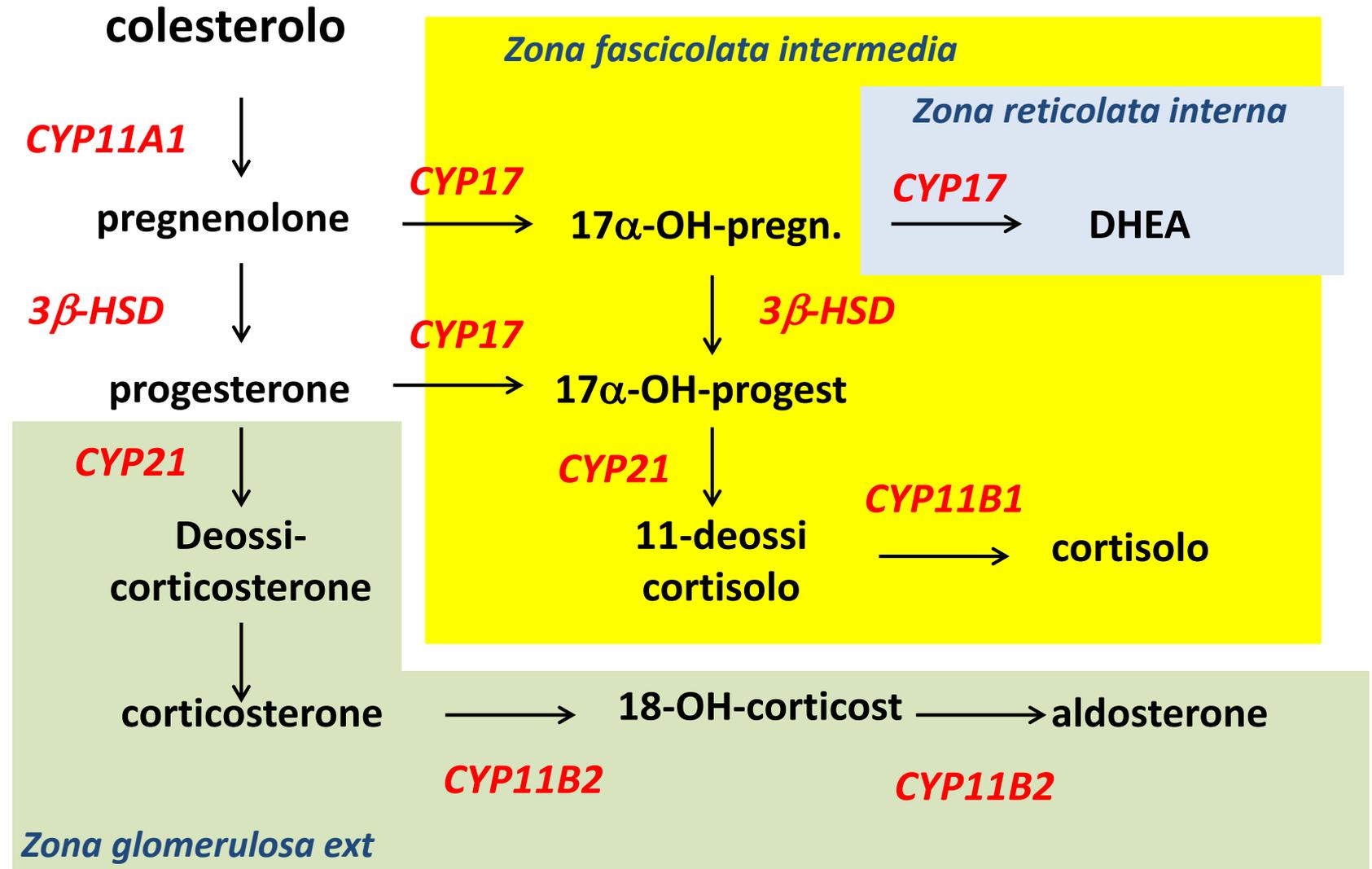
Barnes BJP 2006

Gli «**steroidi dissociati**» altrimenti detti «**selective glucocorticoids receptor agonists**» (**SEGRA**) impediscono la dimerizzazione del recettore GR, impedendo la trans-attivazione ma non la trans-repressione. Nessun SEGRA attualmente in uso clinico

Inibitori biosintesi corticosteroidi

- Utile in varie forme di ipercortisolismo (es adenomi ipofisari, o iperplasia o CA surrenali)
- **Inibitori steroidogenesi**
 - **Ketoconazolo**: inibisce CYP17 (17α -idrossilasi) e a dosi più alte il CYP11A1
 - **Metirapone**: inibisce la CYP11B1
 - **Etomidato**: effetto off-target. Inibitore CYP11B1. somm e.v.
 - **Mitotano**: effetto adrenocorticolitico, dopo bioattivazione nei mitocondri dei surreni. Latenza di settimane o mesi
 - **Aminoglutetimide**: inibisce il CYP11A1 ma anche CYP11B1 e CYP19 (aromatasi). Blocca la sintesi di tutti gli ormoni surrenalici

Biosintesi steroidi surrenalici



Inibitori GR

- Mifepristone (RU486): un ago parziale dei rec al Progesterone (aborto terapeutico).
- A dosi più elevate blocca GR, elevando il livelli di ACTH e cortisolo.
- Uso a scopo di ricerca nell'ipercortisolismo