

Problema 1

Desea evaluar la actividad de los fármacos A y B sobre la actividad cardiaca media en latidos por minuto (LPM), para lo cual diseña un experimento utilizando como modelo rata desmedulada. Los valores medidos se encuentran tabulados para las distintas concentraciones evaluadas. Para el experimento se aplicaron concentraciones crecientes de A sola y en presencia de una concentración fija de B. Ambas drogas actúan sobre el mismo receptor adrenérgico. La respuesta basal del sistema es de 300 LPM para ambos experimentos.

[A] (M)	Rta. A (LPM)	Rta. A + B (LPM)
1,00E-06	300	360
6,00E-06	306	361
3,00E-05	345	382
6,00E-05	382	400
3,00E-04	497	435
6,00E-04	575	469
3,00E-03	595	525
6,00E-03	599	560
0,03	599	593
0,06	599	599

- Graficar la curva dosis respuesta (CDR) para ambas curvas en un mismo eje de coordenadas. Determine el valor de DE_{50} para ambas curvas. ¿Este parámetro es lo mismo que EC_{50} ?
- ¿Sobre que tipo de receptores estaría actuando el fármaco A? ¿Qué mecanismos de señalización intracelular están implicados en la generación de la respuesta observada?
- En base a lo observado, ¿Qué tipo de acción ejercen los fármacos A y B sobre el receptor en estudio? Justificar teniendo en cuenta el estado basal de los receptores (en ausencia de ligando).
- Grafique sobre el mismo sistema de coordenadas la curva que obtendría al agregar únicamente concentraciones crecientes de B sobre este mismo sistema (considere que la concentración del fármaco B utilizada en el experimento inicial corresponde a su máxima respuesta).
- ¿Cómo se modificará la curva de B del inciso anterior en presencia de una concentración constante de un antagonista competitivo? Graficarla sobre el mismo sistema de coordenadas y justificar (considere que no existen receptores de reserva).
- ¿Qué otro fármaco podría utilizar para generar una respuesta opuesta a la observada en el experimento con el fármaco A (también es una rata desmedulada)?

Problema 1

Se desea conocer el efecto de una droga desconocida Z sobre musculo esquelético de pollo. Para ello se realiza una curva DR con concentraciones crecientes de un agonista conocido Y y otra en presencia de 5×10^{-5} mM de la droga Z. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

[Y] (Mm)	Rta. Y (gms)	Rta. Y + Z (gms)
1×10^{-7}	0,38	0,32
1×10^{-6}	1,16	0,88
5×10^{-6}	4,24	1,89
1×10^{-5}	7,84	3,12
5×10^{-5}	10,30	5,80
1×10^{-4}	10,74	6,97
5×10^{-4}	10,74	7,12

- Dibuje las curvas DR. Calcule el EC_{50} de cada una de ellas. ¿Qué significa este parámetro? Nombre 2 fármacos que podrían ser Y.
- ¿Qué receptor podría mediar el efecto observado? ¿Qué tipo de fármaco es Z? ¿Cómo explica este efecto?
- En base a los resultados observados, ¿Puede decir que Y es un agonista completo del receptor en cuestión? ¿Por qué?
- Suponiendo que se cumple la teoría ocupacional y el efecto de la droga Y es el 50% de la respuesta máxima del sistema. Calcule la concentración de Y necesaria para generar una respuesta igual al 70% del sistema.
- ¿La droga Z podría ser un NAM? ¿Cómo lo comprobaría? Justifique.

Problema 2

Se realizó un ensayo de saturación, en un homogenado de un tejido determinado, con el objetivo de determinar la afinidad del radioligando F* por el receptor adrenérgico β_1 , obteniéndose los siguientes datos:

B (fmol/mg prot)	F (pM)
30	36,14
40	57,97
50	92,59
60	146,34
70	259,26

- ¿Qué tejido hubiera elegido para realizar el ensayo? Justificar.
- ¿Cuál es la estructura de este receptor? ¿Cómo es la cascada de señalización celular que activa el receptor β_1 sobre el tejido que Ud. eligió en el inciso anterior?
- ¿Cómo procede para determinar la unión total, inespecífica y específica?
- ¿Cuál/es de las siguientes moléculas radiomarcadas correspondería a F*? Justificar.
 - Succinilcolina
 - Clonidina
 - Escopolamina
 - Nafazolina
 - Pancuronio
 - Salbutamol
 - Labetalol
 - Pilocarpina
 - Neostigmina
 - Isoprenalina
- Graficar y determinar los valores de K_d y de B_{max} para el fármaco F. ¿Qué presentan cada uno de estos valores?
- Determinar el número de sitios de unión específico/mg de proteína para F*.
- ¿El número obtenido es equivalente al número de receptores/mg de proteínas obtenido en el inciso anterior? ¿Por qué?

Problema 2

Se realizó un ensayo de binding de competición con el objetivo de determinar la afinidad de F por los receptores muscarínicos M3. Como ligando marcado se utilizó el radioligando X*. Ambos ligandos compiten por el mismo sitio de unión en el receptor. La concentración de X* utilizada es 0,3 de su KD. La siguiente tabla muestra los datos de unión específica:

Radiomarcación (mCi)	F (nM)
100,5	6,60E-09
97,2	1,58E-08
93,8	4,46E-08
88,3	1,00E-07
82,7	1,77E-07
69,4	2,69E-07
45	6,76E-07
30,5	8,91E-07
9,4	1,51E-06
0	3,38E-06
0	5,88E-06

- ¿Qué tejido hubiera elegido para realizar el ensayo? Justificar.
- ¿Cuál es la estructura de este receptor? ¿Cuál es el efecto final de la activación del receptor M3 sobre el tejido que Ud. eligió en el inciso anterior?
- Si para la celda sombreada, el valor de radioactividad inespecífica fue de 99 mCi:
 - ¿Cuál es el valor de medición total?
 - ¿Cómo se determinó la unión inespecífica?
 - ¿Es este valor de medición inespecífica el mismo para cada una de las celdas de la tabla? Justificar.
- Si Ud. dispone de las siguientes drogas radiomarcadas, ¿Cuál sería X*? Justificar todos los casos.
 - Prazosin
 - Atropina
 - Propranolol
 - Carbacol
 - Fenilefrina
 - Fisostigmina
 - Pseudoefedrina
 - Dobutamina
- Determinar los valores de IC_{50} y de K_i para el fármaco F. ¿Qué representan cada uno de estos valores y cuál es el apropiado para comparar la afinidad del fármaco?
- ¿Cuál es la eficacia de F? Justificar.

Problema 3

Suponga que está utilizando el programa de simulación de CVS de rata, similar al usado en el TP3.

- 1) Explique cómo diferenciaría entre las tres drogas listadas en cada inciso (indicando que tipo de rata usaría, drogas necesarias para corroborar el efecto observado, mecanismo de acción).
- 2) Detalle el uso clínico (si lo hubiera) de cada una de las drogas listadas.
 - a) Propanolol – Losartán – Atropina
 - b) Fenilefrina – Isoprenalina – LNOARG
 - c) Ach – Captopril – Atenolol

Problema 4

1) Dados los siguientes datos para estos anestésicos, responda:

	Droga A	Droga B	Droga C	Droga D
DE50 (mg/kg)	24	15	4	32
IT	3,9	3,1	34	11
MSS (%)	-20	342	850	500

- Describa brevemente que tipos de ensayos se llevaron a cabo para obtener estos datos. ¿Qué índice es el mejor para evaluar la seguridad de un fármaco? ¿Por qué?
 - Si compara el MSS de la droga A con el MSS de la droga D, ¿Cuál elegiría como anestésico? ¿Por qué? ¿Qué indica un valor negativo de MSS?
 - Ordene estos 4 fármacos desde el más seguro al menos seguro.
 - ¿Qué droga es el anestésico mas eficaz? Justifique.
- 2) Responda V o F. Justifique todos los casos.
- El anestésico más seguro es la droga D.
 - Para la droga A no existen zonas de solapamiento de las curvas de efecto y de toxicidad.
 - Con 30 mg/kg de droga B se alcanza el efecto anestésico en el 100% de los individuos.
 - La DE₉₉ es utilizada para comparar la toxicidad entre distintos fármacos.

Problema 4

Los barbitúricos causan una profunda depresión del SNC y tienen una elevada posibilidad de producir dependencia. En la siguiente tabla se muestran los valores de distintos parámetros para diferentes barbitúricos. **Conteste V o F. Justifique todas las respuestas.**

	Fenobarbital	Amobarbital	Pentobarbital	Secobarbital
DE ₅₀ (mg/kg)	18	220	100	8,0
DL ₅₀ (mg/kg)	68	550	200	68,0
DE ₉₉ (mg/kg)	28	520	110	35,5
DL ₁ (mg/kg)	58	520	118	48,0

- 1) Estos datos fueron obtenidos a partir de respuestas que relacionan la dosis con la intensidad de un efecto.
- 2) De la observación de los valores de la tabla podemos asegurar que el fármaco Amobarbital es el más eficaz de las cuatro drogas.
- 3) Las curvas cuantales nos permiten medir % de individuos que responden.
- 4) El IT de Fenobarbital es de 4,77, significa que le podemos administrar 4,77 veces la DL₅₀ para producir efectos tóxicos.
- 5) El Pentobarbital tiene un **Margen Estándar de Seguridad = 7,27%**, esto corresponde al porcentaje en el cual la dosis efectiva en el 50% de la población (DE₅₀) debe ser disminuida para producir un efecto letal en el 1% de la misma (DL₁).
- 6) El MS del Secobarbital es de 8,5, esto significa que hay superposición entre las dosis letales y las terapéuticas.
- 7) De acuerdo al IT, el orden de toxicidad de las cuatro drogas de la más segura a la más toxica será Pentobarbital, Amobarbital, Fenobarbital y Secobarbital.
- 8) El IT relaciona DL₅₀ con la DE₉₉ lo que determina la ventana terapéutica del fármaco.
- 9) El **Margen Estándar de Seguridad** estima la seguridad relativa de un medicamento.
- 10) Las curvas cuantales se pueden graficar en forma acumulativa.