# Curso de Medicina Interna de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires

Farmacología: Dinamia de drogas de uso corriente en Medicina interna

Prof. RA Diez

Dpto de Toxicología y Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, 23-08-2022

Conflicto de intereses: RAD es médico, actualmente profesor consulto titular de farmacología. Hasta diciembre de 2021, profesor titular de farmacología y gerente de investigación clínica de una compañía argentina de biotecnología.

#### Temas a analizar

- Concepto de Farmacodinamia
- Importancia de las expectativas del paciente y efecto placebo
- Concepto de receptor y eficacia
- Algunos ejemplos de receptores en farmacología
- Niveles de heterogeneidad en receptores y sus implicancias

#### Un precursor



Tomado del anuncio de la convocatoria Call for Entries: The 19th Annual Henry K. Beecher Prize in Medical Ethics, en http://bioethics.hms.harvard.edu/ne ws/call-entries-19th-annual-henry-k-beecher-prize-medical-ethics acceso 23-06-2018.

HK Beecher (1904-1976) fue un anestesista norteamericano que llegó a ser profesor en Harvard. Fue uno de los pioneros en el estudio del efecto placebo y escribió un texto frecuentemente citado, The powerful placebo, en 1955. ¿Cómo se interesó en este tema? (entre los varios otros que analizó).

# Según Fabrizio Benedetti (Beecher as Clinical Investigator: Pain and the Placebo Effect. Perspect Biol Med. 2016; 59:37-45

#### THE MEANING OF PAIN

One of the most important aspects of Beecher's scientific and clinical activity is within the field of pain and analgesia in the scenario of World War II, particularly on the Venafro and Cassino Fronts and at the Anzio Beachhead in Italy (Beecher 1946). As an anesthesiologist and pain therapist on the battlefield, Beecher soon realized that only a few soldiers carried into a combat hospital complained of enough pain to require morphine, even though they were neither in a state of shock nor unable to feel pain. Furthermore, he found no correlation between the intensity of pain and the extension of the wounds. He studied 215 wounded

When Beecher returned to his practice in the United States after World War II, he compared the pain in the soldiers to posttraumatic pain in civilians with similar wounds (see also the placebo effect discussion below). He found that the requirement for analgesia was significantly higher in civilian patients compared to the soldiers on the battlefield (Beecher 1960). Therefore, there was no direct relationship between the severity of the wound and the intensity of pain. Ac-

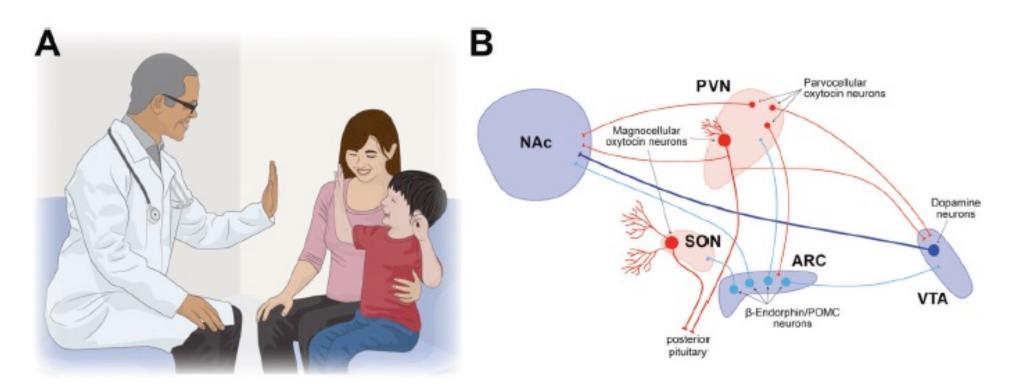
### ¿Y eso qué tiene que ver?

soldiers and civilians was related to the meaning attached to the injuries. Whereas to the soldier the wound meant surviving the battlefield and returning home, the wounded civilian often faced many negative consequences, such as diminishment of activities and loss of income. Beecher was really a pioneer in this sense, because he realized that the context around the patient makes the difference, and that the meaning of pain can turn a negative into a positive experience (Carlino, Frisaldi, and Benedetti 2014).

Indeed, today we know that the different meaning that is attributed to a symptom can be crucial. For example, cancer pain can be perceived as more unpleasant than postoperative pain (Cormie, Nairn and Welsh 2008; Ferrell and Dean 1995; Smith, Gracely and Safer 1998), and this can be due to the different meanings of cancer on the one hand and of surgery on the other. Whereas the former often means death, the latter is associated to healing and recovery, a comparison that is very similar to Beecher's studies. Similarly, different religions attribute different

El contexto afecta sustancialmente la percepción y su procesamiento. Ése es uno de los principales mensajes de hoy. Obviamente hay otras variables.

#### El efecto incluye elementos sociales



En B, en azul, el sistema de recompensa cerebral implicado en la respuesta al placebo, y en rojo, los componentes clave del circuito hipotalámico de oxitocina. El 3 (a VTA y Nac) es el relevante para la facilitación social.

Itskovich E, Bowling DL, Garner JP, Parker KJ. Oxytocin and the social facilitation of placebo effects. Mol Psychiatry. 2022; 27:2640-2649.

#### Concepto de placebo

- No existe una definición estándar de efecto placebo.
- Como fenómeno clínico, el "efecto placebo" es un nombre genérico para aludir a los efectos beneficiosos que derivan del contexto en un encuentro clínico, como diferentes de los beneficios terapéuticos producidos por la intervención médica a través de efectos específicos farmacológicos o fisiológicos.
- Incluye: el ritual del tratamiento y la relación médico-paciente

#### Concepto actual

- Un **placebo** es un tratamiento inerte que carece de propiedades terapéuticas específicas, en tanto que el **efecto placebo** es la respuesta al tratamiento inerte.
- Aunque ésta es la definición más común, no es completamente correcta, ya que los placebos están compuestos de muchas cosas, tales como palabras, rituales, símbolos y significados.
- Es decir, un placebo es no sólo el tratamiento inerte en sí mismo, sino más bien su administración dentro de un conjunto de estímulos sensoriales y sociales que dicen al paciente que se le está administrando una terapia beneficiosa. En realidad un placebo es todo el ritual del acto terapéutico.

  Benedetti F. Neuron. 2014; 84:623-37

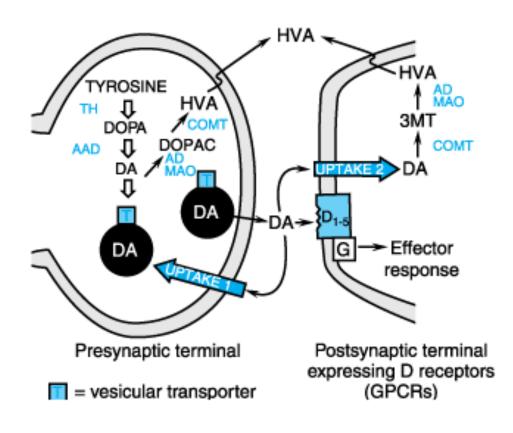
### Implicancias de ese concepto

- Los efectos placebo y nocebo encarnan fenómenos psiconeurobiológicos en los que ocurren cambios conductuales, neurofisiológicos, perceptivos y cognitivos durante un encuentro terapéutico en un contexto de cuidado de salud.
- El efecto placebo es producido por un contexto de cuidado de la salud positivo, en tanto que el efecto nocebo es consecuencia de un contexto de cuidado de la salud negativo.
- El conocimiento y la conciencia de poder usar el contexto de cuidado de la salud para gatillar el efecto placebo (o evitar el nocebo) todavía es relativamente limitado y heterogéneo en numerosas áreas de la biomedicina, lo que reduce en la práctica su valor terapéutico.

#### Nitroglicerina

- Sintetizada por A. Sobrero en 1847.
- La popularizó A. Nobel en su fábrica de armas, a partir de un accidente que mató a su hermano en 1864.
- Se transforma en el organismo en óxido nítrico. Los trabajadores experimentaban cefalea y efectos hemodinámicos. Desde entonces se usa médicamente
- Mann H. Comparative study of vasodilators by objective method. J Mt Sinai Hosp N Y. 1958 Nov-Dec;25(6):543-7.

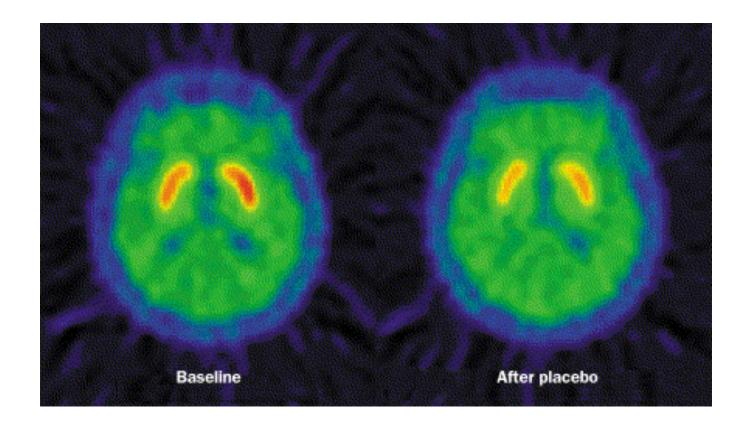
### Sinapsis dopaminérgica



Se puede estudiar su densidad y funcionalidad *in vivo* en humanos mediante neuroimágenes. Una de las más utilizadas es la PET con ligandos selectivos, como la racloprida marcada con <sup>11</sup>C. Una primera medición estima la densidad de sinapsis dopaminérgicas en una estructura y una segunda medición, después de liberar DA (por ejemplo con metilfenidato) evalúa la función. Si se liberó DA, la imagen de la racloprida debe atenuarse. Ha sido muy usado para evaluar neurotoxicidad en adictos y otras condiciones de daño en estructuras dopaminérgicas.

Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition: http://www.accessmedicine.com

#### Placebo en Parkinson



Liberación de dopamina en estriado por placebo (PET con [¹¹C]racloprida en un paciente con Parkinson). La menor imagen obtenida con placebo (solución fisiológica) es por ocupación de sitios de unión de racloprida por la dopamina liberada. De la Fuente Fernández *et al.*, Lancet Neurol 1:85, 2002.

#### Placebo en Parkinson, 2018

Quattrone *et al.*, Neurobiology of placebo effect in Parkinson's disease: What we have learned and where we are going. Mov Disord. 2018; 33:1213-1227

The placebo effect is a phenomenon produced when an inert substance administered like a regular treatment improves the clinical outcome. Parkinson's disease (PD) is one of the main clinical disorders for which the placebo response rates are high. The first evidence of the neurobiological mechanisms underlying the placebo effect in PD stems from 2001, when de la Fuente-Fernandez and colleagues demonstrated that a placebo injection led to the release of dopamine in the striatal nuclei of PD measured with positron emission tomography technology. Since then, several studies have been conducted to investigate the neurobiological underpinnings of placebo responses.

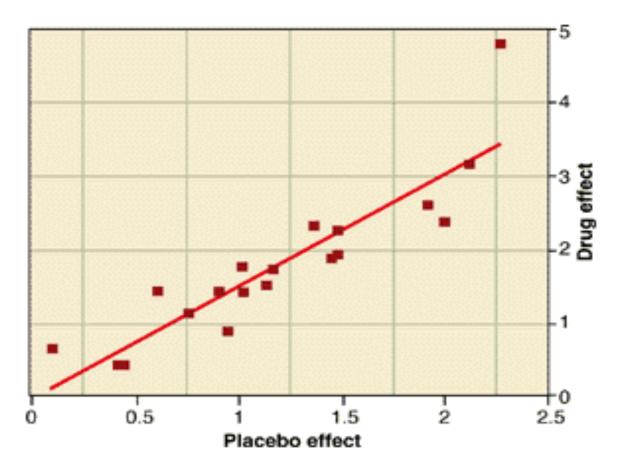
Continúa...

#### Placebo en Parkinson, 2018

Quattrone et al., ... This article presents a systematic review following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis guidelines. .... The lessons learned from these studies are threefold: (i) motor improvement is dependent on the activation of the entire nigrostriatal pathway induced by dopamine release in the dorsal striatum; (ii) the magnitude of placebo-induced effects is modulated by an expectancy of improvement, which is in turn related to the release of dopamine within the ventral striatum; (iii) the functioning of the neural pathways underlying the placebo response can be tuned by prior exposure and learning strategies. In conclusion, although the neural network underlying the placebo effect in PD has been largely confirmed and accepted, what remains to be established is how, when, and where the expectation of reward (mediated by the ventral striatum) interacts with the primary motor system (mediated by the dorsal striatum) to induce clinical improvement in motor symptoms.

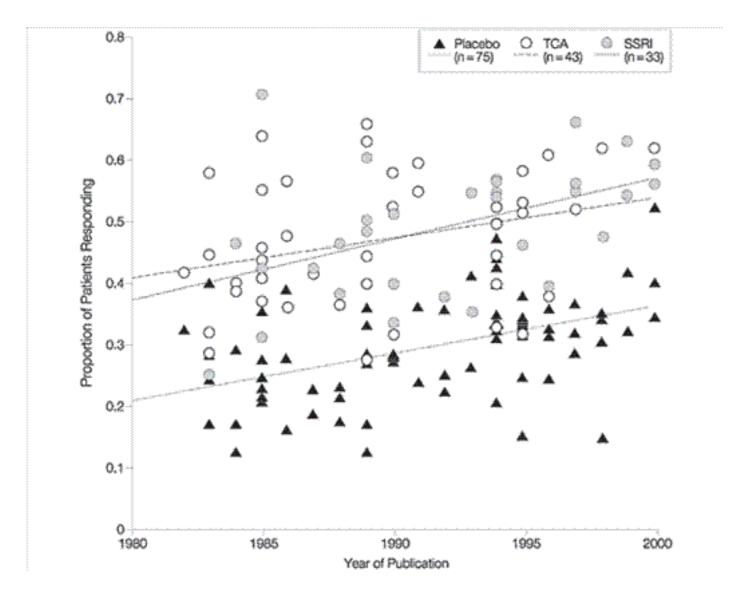
#### Efecto Placebo

(en ensayos clínicos de antidepresivos)



Efecto placebo ES 75% DE LA RESPUESTA Tomado de Enserink, Science 284:238, 1999

#### El efecto es creciente en años recientes



Walsh et al., JAMA. 2002; 287:1840-1847.

# Es decir, se requiere especial cuidado en afirmaciones en farmacodinamia

- La evaluación farmacodinámica es una parte imprescindible del desarrollo de medicamentos y está legalmente regulada por los estados
- Ya hemos mencionado desde la evolución espontánea hasta la importancia del efecto placebo, especialmente en humanos.
- Pasemos ahora a los efectos generados por la propia droga y en particular, los generados por su interacción con receptores

#### RECEPTORES

- En Farmacología, el concepto de receptor se desarrolló a comienzos del siglo XX, a partir del estudio de sustancias microbicidas por P. Ehrlich (1864-1915).
- Descubrió que algunas sustancias podían matar **SELECTIVAMENTE** las bacterias que producían una infección sin matar el huésped infectado por ellas.
- Las denominó **QUIMIOTERÁPICOS** y postuló que las bacterias tenían **RECEPTORES** para los quimioterápicos y el huésped no.



### Ehrlich (1854-1915) en 1912

Previamente había teorizado que los cuerpos no actúan si no están fijados ("... corpora non agunt nisi fixata...") y que "...the combining group of the protoplasmic molecule anchored will hereafter be En 1908 obtuvo el Premio Nobel.

Imagen pública, correspondiente a un retrato de Ehrlich por R. Kantor en 1912, tomada de acceso el 24-03-2019 a http://enciclopedia.us.es/index.php/Archivo:Paul Ehrlich.jpg

#### Receptores como concepto

- Como otras ideas brillantes, raramente las tiene un único personaje.
- La idea de receptores subyacía en el pensamiento de muchos científicos de fines del siglo XIX y comienzos del XX, unos ocos las formalizaron.
- Por ejemplo, en 1905 John N. Langley (1852–1925) en Cambridge planteó la hipótesis de la existencia de "receptive substances".

## ¿Cuál fue la importancia del descubrimiento de Ehrlich?

- Además de abrir la época de la quimioterapia (que cambió el tratamiento de las infecciones y el cáncer), demostró que algunas drogas tenían ESPECIFICIDAD (existían requerimientos estructurales complementarios entre la droga y su receptor).
- Estos requerimientos dan una explicación a la existencia de ligandos de un mismo receptor con diferente acción y a la competencia entre ellos.

## Conceptos asociados a la noción de RECEPTOR

- La complementariedad estructural entre receptor y ligando puede existir en más de una molécula ⇒ Un receptor puede tener más de un ligando.
- La complementariedad puede ser el resultado de varias interacciones químicas, algunas más vinculadas a la unión al receptor y otras a la regulación de su función ⇒ NO todos los ligandos actúan de forma similar.

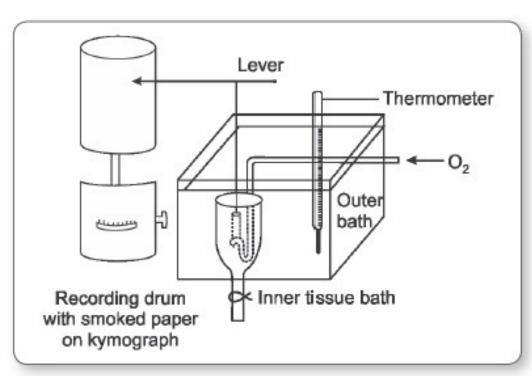
# Conceptos asociados a la noción de RECEPTOR (continuación)

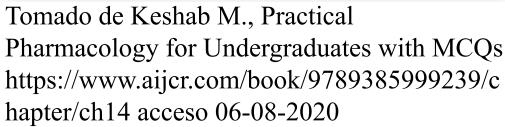
- La cantidad de receptores disponibles es limitada ⇒ en determinadas ocasiones (frente a exceso de ligando) es insuficiente; puede existir competición entre distintos ligandos.
- Por el mismo motivo podría existir **saturación** de los receptores, sin embargo la misma es sólo teórica (en concentración infinita de ligando).
- La respuesta máxima en la curva dosis-respuesta es usualmente dependiente de algún **paso** limitante en la vía de señalización.

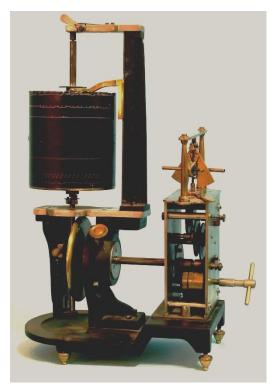
### En los años siguientes evolucionó

- El paradigma se consolidó con Henry H. Dale (inglés, discípulo de Erhlich), que demostró la importancia de la acetilcolina y sus receptores, por lo que. obtuvo el premio Nobel.
- Uno de sus conceptos importantes fue la heterogeneidad de los receptores (todavía no denominados así) adrenérgicos, debido a que la ergotoxina (que luego se supo, era un bloqueante alfa adrenérgico) bloqueaba el efecto presor de la adrenalina y sólo dejaba los vasodilatadores

#### El órgano aislado es del s. XIX

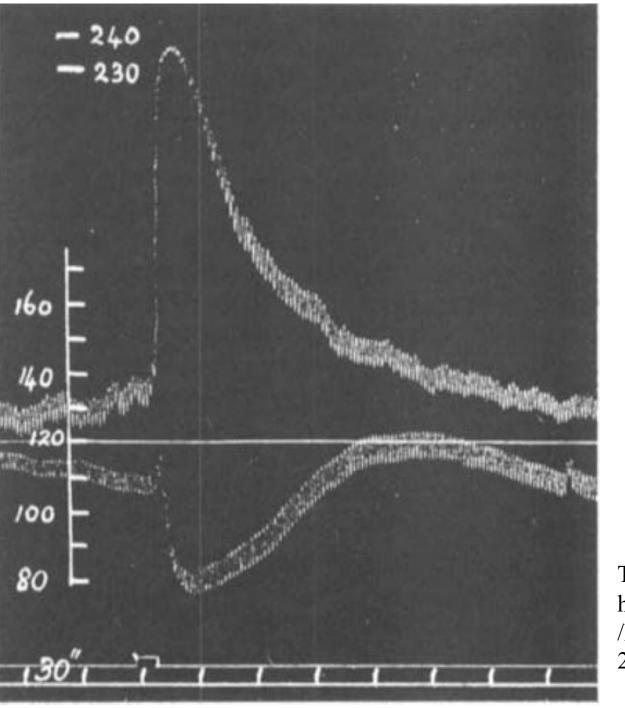






Quimógrafo vertical a cuerda. Crédito Dr Adolfo H. Venturini, Museo "Houssay", Facultad de Medicina, UBA.

Los interesados pueden visitar el Museo "Houssay" de Historia de la Ciencia y la Tecnología de la facultad, donde hay quimógrafos de inicios el s. XX.



# El experimento de Dale (1913)

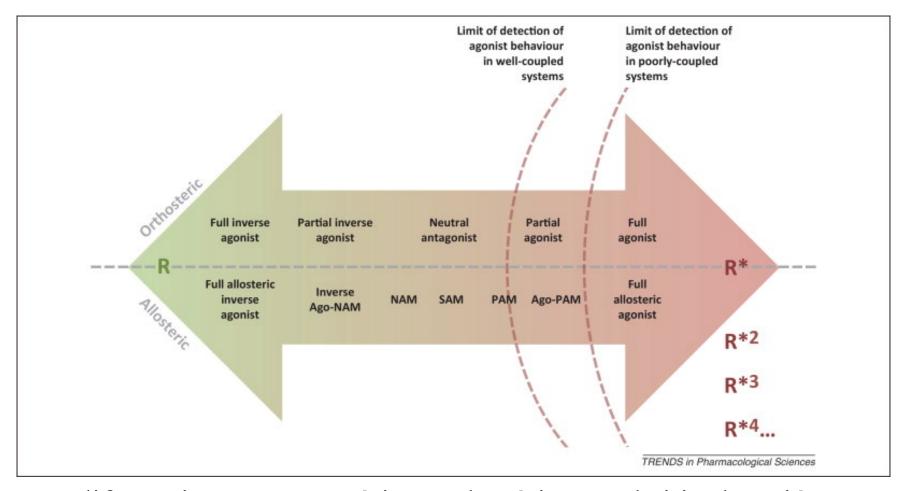
Presión arterial carotídea en el gato espinal. La curva superior muestra el efecto de 0,025 mg de adrenalina antes y la curva inferior el de 0,1 mg de adrenalina después de 10 mg de ergotoxina. Pese a que la dosis es 4 veces más grande, el efecto es distinto (baja la presión).

35 años más tarde, Ahlquist demostró la existencia de dos subtipos de receptores, alfa y beta.

#### Tomado de

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3224335/figure/fig01/acceso 01-08-2022

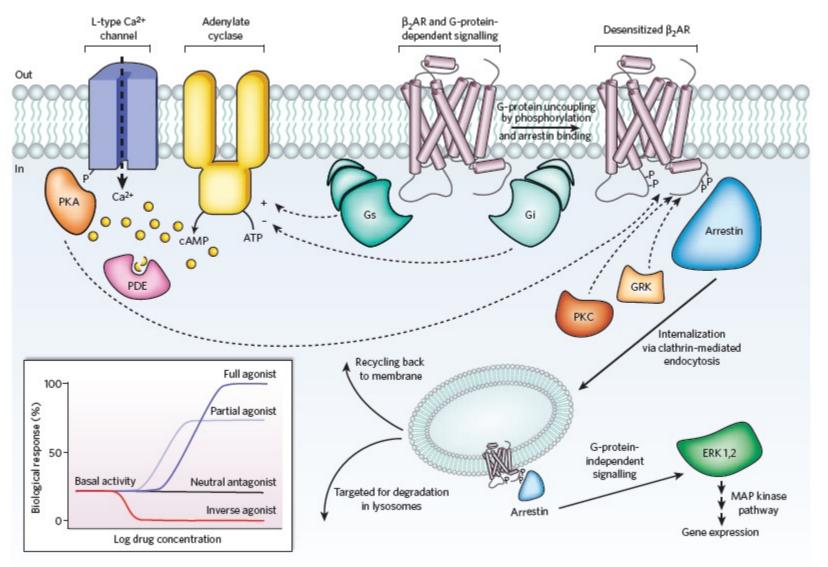
# El concepto de receptor y eficacia está cambiando



La diferencia entre ortostérico y alostérico es el sitio de unión.

Langmead, Trends Pharmacol Sci 33:621-622, 2012

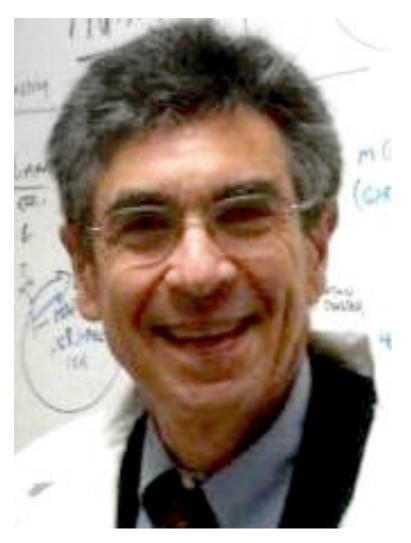
#### Mecanismos efectores de GPCR



La activación de las proteínas G por β1-AR está determinada por toda la superficie de interacción tridimensional, no sólo la clásica hélice alfa5, sino también los bucles intracelulares 2 y 4 (ICL2 e ICL4). Alegre *et al.*, Nat Struct Mol Biol. **2021**; 28:936-944.

Rosenbaum et al., Nature. 2009; 459:356

# Uno de los principales investigadores del tema es médico



Robert Joseph Lefkowitz (Nueva York, 15 de abril de 1943) es un médico estadounidense, profesor de la Universidad Duke en Carolina del Norte. En octubre de 2012 fue galardonado, junto a su colega Brian Kobilka, con el Premio Nobel de Química por el estudio de los receptores acoplados a proteínas G.

#### Especulaciones crecientes

- La eficacia puede ser considerada el resultado de las distintas afinidades por R\* y R. Se hace más compleja, porque en general no hay una única conformación activa, sino múltiples estados activos, capaces de activar efectores en forma diferencial (R\*, R\*2, R\*3, R\*4, etc.), lo que a veces se denomina **agonismo sesgado** o selectividad funcional.
- Un ligando particular, independientemente de su sitio de unión, mostrará un conjunto de afinidades por el estado inactivo y un estado activo particular, y el cociente de estas afinidades definirá su eficacia.
- La moda actual es identificar y clasificar nuevos ligandos. Sin embargo, la versión simple, clásica de eficacia, sigue siendo aún útil y la conservaremos a lo largo del curso.

### Hipótesis en ICC

- El receptor β1-adrenérgico (β1AR) (subtipo dominante en el corazón) está regulado sistemáticamente a la baja durante la ICC, y Gi (una proteína G que antagoniza la señalización contráctil) se regula al alza.
- **Hipótesis**: la capacidad de controlar selectivamente la señalización del β2AR podría ser útil. Por ej., **sesgar** la interacción del receptor con las β-arrestinas (que promueven la señalización antiapoptótica y posiblemente la contracción) sobre las proteínas G puede ser terapéuticamente ventajoso para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Es el perfil farmacodinámico del carvedilol.

### Sesgo en ICC

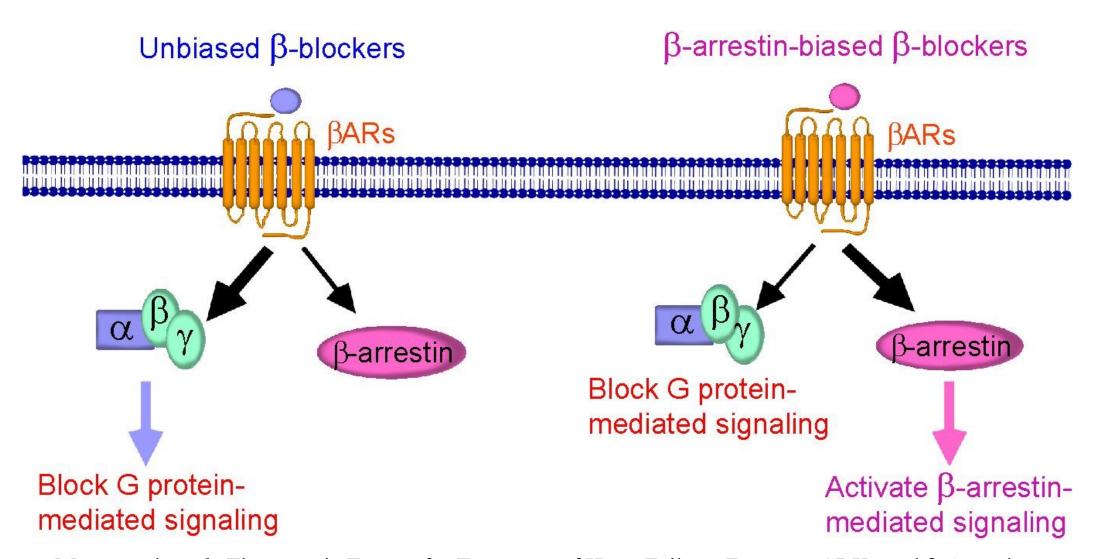
Carr et al.,  $\beta$ -arrestin-biased signaling through the  $\beta$ 2-adrenergic receptor promotes cardiomyocyte contraction. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jul 12;113(28):E4107-16.  $\beta$ -adrenergic receptors ( $\beta$ ARs) are critical regulators of acute cardiovascular physiology. In response to elevated catecholamine stimulation during development of congestive heart failure (CHF), chronic activation of Gs-dependent β1AR and Gi-dependent β2AR pathways leads to enhanced cardiomyocyte death, reduced β1AR expression, and decreased inotropic reserve. β-blockers act to block excessive catecholamine stimulation of βARs to decrease cellular apoptotic signaling and normalize β1AR expression and inotropy. Whereas these actions reduce cardiac remodeling and mortality outcomes, the effects are not sustained. Converse to G-protein-dependent signaling, β-arrestindependent signaling promotes cardiomyocyte survival. Given that  $\beta$ 2AR expression is unaltered in CHF, a  $\beta$ -arrestin-biased agonist that operates through the  $\beta$ 2AR represents a potentially useful therapeutic approach. Carvedilol, a currently prescribed nonselective  $\beta$ -blocker, has been classified as a  $\beta$ -arrestin-biased agonist that can inhibit basal signaling from  $\beta$ ARs and also stimulate cell survival signaling pathways.

### Sesgo en ICC

Carr et al.,  $\beta$ -arrestin-biased signaling .....

... To understand the relative contribution of  $\beta$ -arrestin bias to the efficacy of select  $\beta$ -blockers, a specific  $\beta$ -arrestin-biased pepducin for the  $\beta$ 2AR, intracellular loop (ICL)1-9, was used to decouple β-arrestin-biased signaling from occupation of the orthosteric ligand-binding pocket. With similar efficacy to carvedilol, ICL1-9 was able to promote  $\beta$ 2AR phosphorylation,  $\beta$ -arrestin recruitment, β2AR internalization, and β-arrestin-biased signaling. Interestingly, ICL1-9 was also able to induce  $\beta$ 2AR- and  $\beta$ -arrestin-dependent and Ca(2+)-independent contractility in primary adult murine cardiomyocytes, whereas carvedilol had no efficacy. Thus, ICL1-9 is an effective tool to access a pharmacological profile stimulating cardioprotective signaling and inotropic effects through the β2AR and serves as a model for the next generation of cardiovascular drug development.

#### La hipótesis, en esquema



Mangmool *et al.*, Therapeutic Targets for Treatment of Heart Failure: Focus on GRKs and β-Arrestins Affecting βAR Signaling. Front Pharmacol. 2018 Nov 27;9:1336.

#### Sesgo del carvedilol: no es tan obvio

Wang *et al.*, G $\alpha$  i is required for carvedilol-induced  $\beta$  1 adrenergic receptor  $\beta$ -arrestin biased signaling. Nat Commun. **2017** Nov 22; 8(1):1706.

The  $\beta$ 1 adrenergic receptor ( $\beta$ 1AR) is recognized as a classical G $\alpha$ s-coupled receptor. Agonist binding not only initiates G protein-mediated signaling but also signaling through the multifunctional adapter protein  $\beta$ -arrestin. Some  $\beta$ AR ligands, such as carvedilol, stimulate  $\beta$ AR signaling preferentially through  $\beta$ -arrestin, a concept **known as \beta-arrestin-biased agonism**. Here, we identify a signaling mechanism, unlike that previously known for any G $\alpha$ s-coupled receptor, whereby carvedilol induces the transition of the β1AR from a classical Gαs-coupled receptor to a Gαicoupled receptor stabilizing a distinct receptor conformation to initiate  $\beta$ -arrestinmediated signaling. Recruitment of Gαi is not induced by any other βAR ligand screened, nor is it required for  $\beta$ -arrestin-bias activated by the  $\beta$ 2AR subtype of the  $\beta$ AR family. Our findings demonstrate a previously unrecognized role for G $\alpha$ i in  $\beta$ 1AR signaling and suggest that the concept of  $\beta$ -arrestin-bias may need to be refined to incorporate the selective bias of receptors towards distinct G protein subtypes.

### **Implicancias**

- Independientemente de una mejor comprensión de los efectos de las drogas actualmente disponibles y sus diferencias (los clásicos estudios de relación estructura-actividad), la heterogeneidad en la señalización y su posible sesgo abre una nueva línea de desarrollo para nuevos medicamentos.
- Actualmente, muchas empresas farmacéuticas están avanzando en esos desarrollos.
- Veamos un ejemplo.

# A partir de diseño estructural y detección de conformaciones

Stanek *et al.*, Hybridization of β-Adrenergic Agonists and Antagonists Confers G Protein Bias. J Med Chem. **2019**; 62:5111-5131.

Abstract

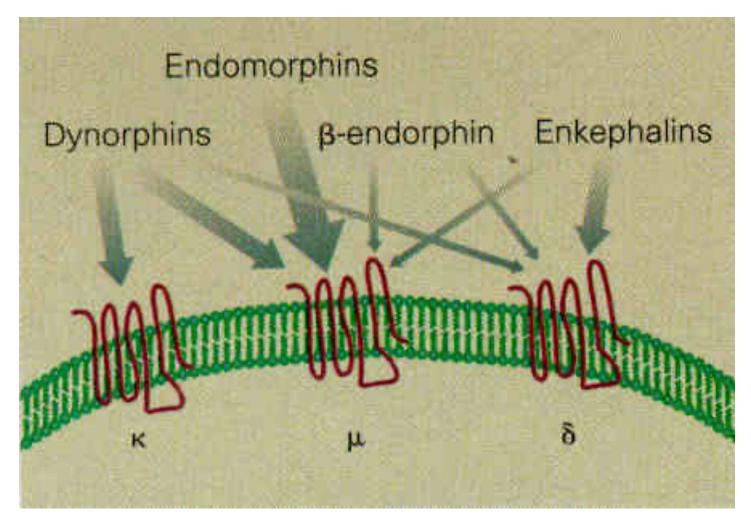
Starting from the  $\beta$ -adrenoceptor agonist isoprenaline and beta-blocker carvedilol, we designed and synthesized three different chemotypes of agonist/antagonist hybrids.

Investigations of <u>ligand-mediated receptor activation using bioluminescence resonance energy transfer biosensors</u> revealed a predominant effect of the aromatic head group on the intrinsic activity of our ligands, as ligands with a carvedilol head group were devoid of agonistic activity. Ligands composed of a catechol head group and an antagonist-like oxypropylene spacer possess significant intrinsic activity for the activation of Gas, while they only show weak or even no  $\beta$ -arrestin-2 recruitment at both  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-AR. Molecular dynamics simulations suggest that the difference in G protein efficacy and  $\beta$ -arrestin recruitment of the hybrid (S)-22, the full agonist epinephrine, and the  $\beta$ 2-selective, G protein-biased partial agonist salmeterol depends on specific hydrogen bonding between Ser5.46 and Asn6.55, and the aromatic head group of the ligands.

Dado el tiempo de desarrollo de una molécula típica, es esperable alguna incorporación en 5 a 10 años

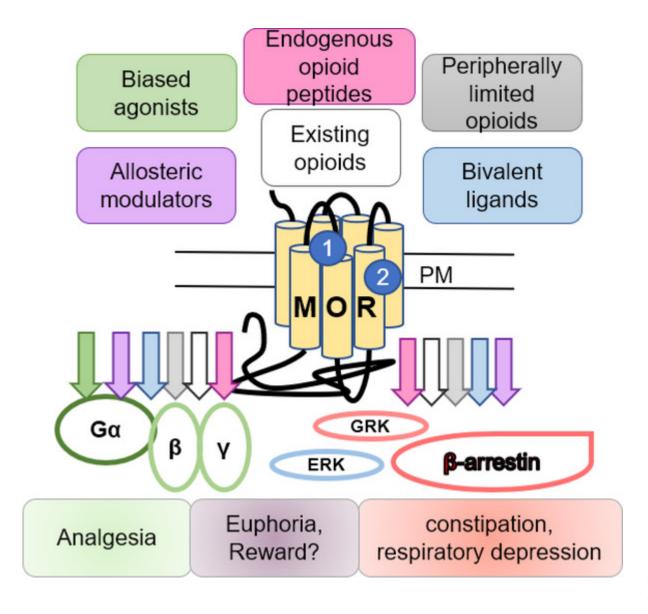
# Algo similar pasa con otros receptores clásicos, por ej. de opioides

#### Ligandos endógenos



El grosor de las flechas es proporcional a la afinidad por cada receptor

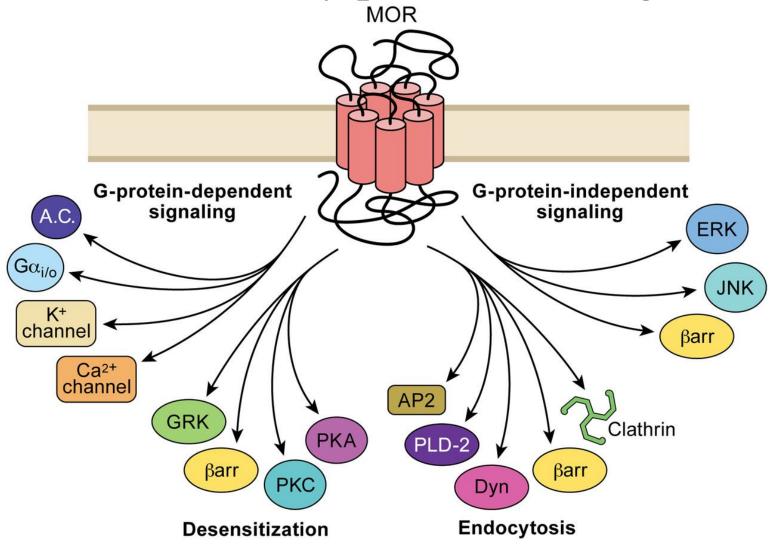
Julius, D. Nature 386:442, 1997.



#### Señalización y estrategias de mejoría

Ehrlich *et al.*, Current Strategies Toward Safer Mu Opioid Receptor Drugs for Pain Management. Expert Opin Ther Targets. 2019; 23:315-326.

## Los agonistas mu usan múltiples mecanismos de señalización y pueden ser sesgados

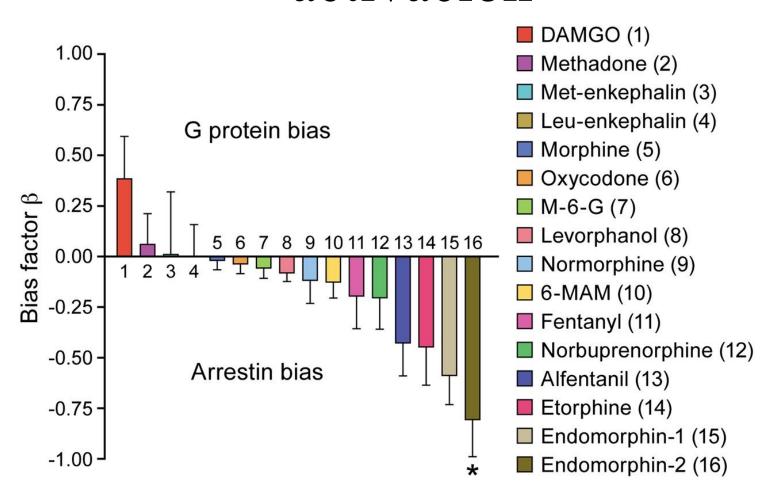


Williams et al., Pharmacol Rev. 2013; 65:223-54

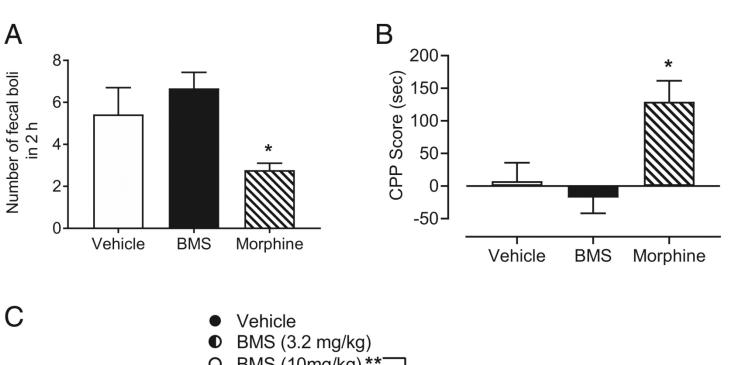
#### ¿Cómo cuáles?

- La unión de agonistas mu puede activar múltiples vías de señalización.
- Diferentes agonistas y moduladores pueden activar selectivamente una o varias de ellas a través de un único tipo de receptor.
- Los procesos dependientes de proteínas G incluyen la regulación de canales iónicos y la inhibición de la adenilciclasa.
- Los mecanismos involucrados en la desensibilización incluyen la activación de las vías de una u otra kinasa.
- Los procesos independientes de proteínas G (incluyendo los pasos que llevan a la endocitosis y a la interacción con proteínas que constituyen plataformas moleculares y kinasas) pueden influir en la señalización por los receptores mu por mecanismos directos e indirectos.

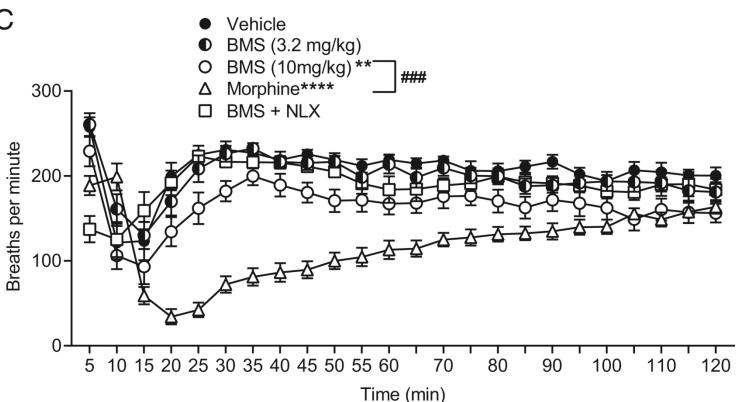
# Hay muchos perfiles diferentes de activación



También en esta área hay desarrollos para aprovechar el sesgo posible



# Un modulador alostérico



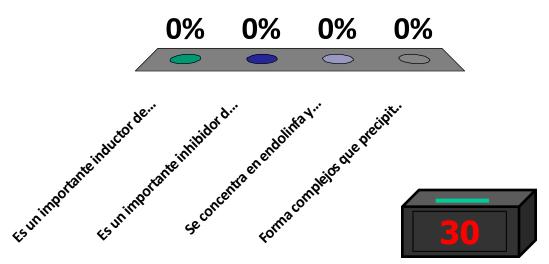
BMS-986122 es un modulador selectivo del receptor mu (MOR). Aumenta la actividad dependiente de señalización por proteínas G de encefalinas. Es un compuesto en desarrollo.

Kandasamy *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2021; 118(:e2000017118

## Un triazol como el itraconazol en general puede producir interacciones con otros fármacos porque...

- A. Es un importante inductor de CYP3A4
- B. Es un importante inhibidor de CYP3A4
- C. Se concentra en endolinfa y aumenta la ototoxicidad de AINE y diuréticos de asa
- D. Forma complejos que precipitan en orina y requiere alcalinización con bicarbonato

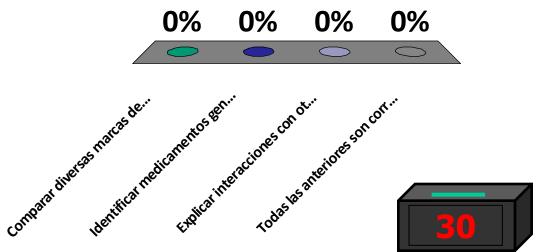




### El concepto de biodisponibilidad de un medicamento es importante para...

- A. Comparar diversas marcas de un mismo medicamento
- B. Identificar medicamentos genéricos y diferenciarlos de meras copias
- C. Explicar interacciones con otros medicamentos, alimentos o intervenciones
- D. Todas las anteriores son correctas

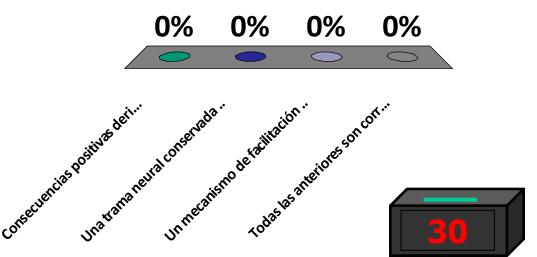




#### El concepto de efecto placebo involucra ...

- A. Consecuencias positivas derivadas del contexto asociado a una intervención terapéutica
- B. Una trama neural conservada en la escala zoológica y relativamente constante para distintos medicamentos.
- C. Un mecanismo de facilitación de la liberación estriatal de glutamato
- D. Todas las anteriores son correctas

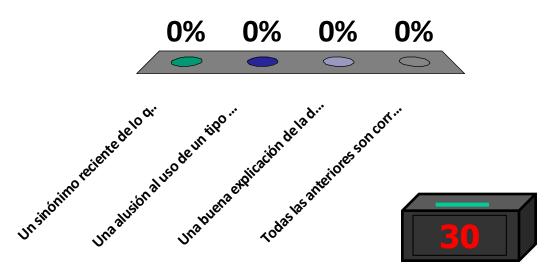




## El concepto de sesgo en receptores como los adrenérgicos o de opioides que vimos es ...

- A. Un sinónimo reciente de lo que antes llamábamos subtipos de receptores α y β
- B. Una alusión al uso de un tipo particular de señalización entre los varias de un mismo receptor
- C. Una buena explicación de la diferencia entre agonistas y agonistas parciales
- D. Todas las anteriores son correcta





#### Muchas gracias por su atención!

Para dudas o comentarios, rdiez@fmed.uba.ar