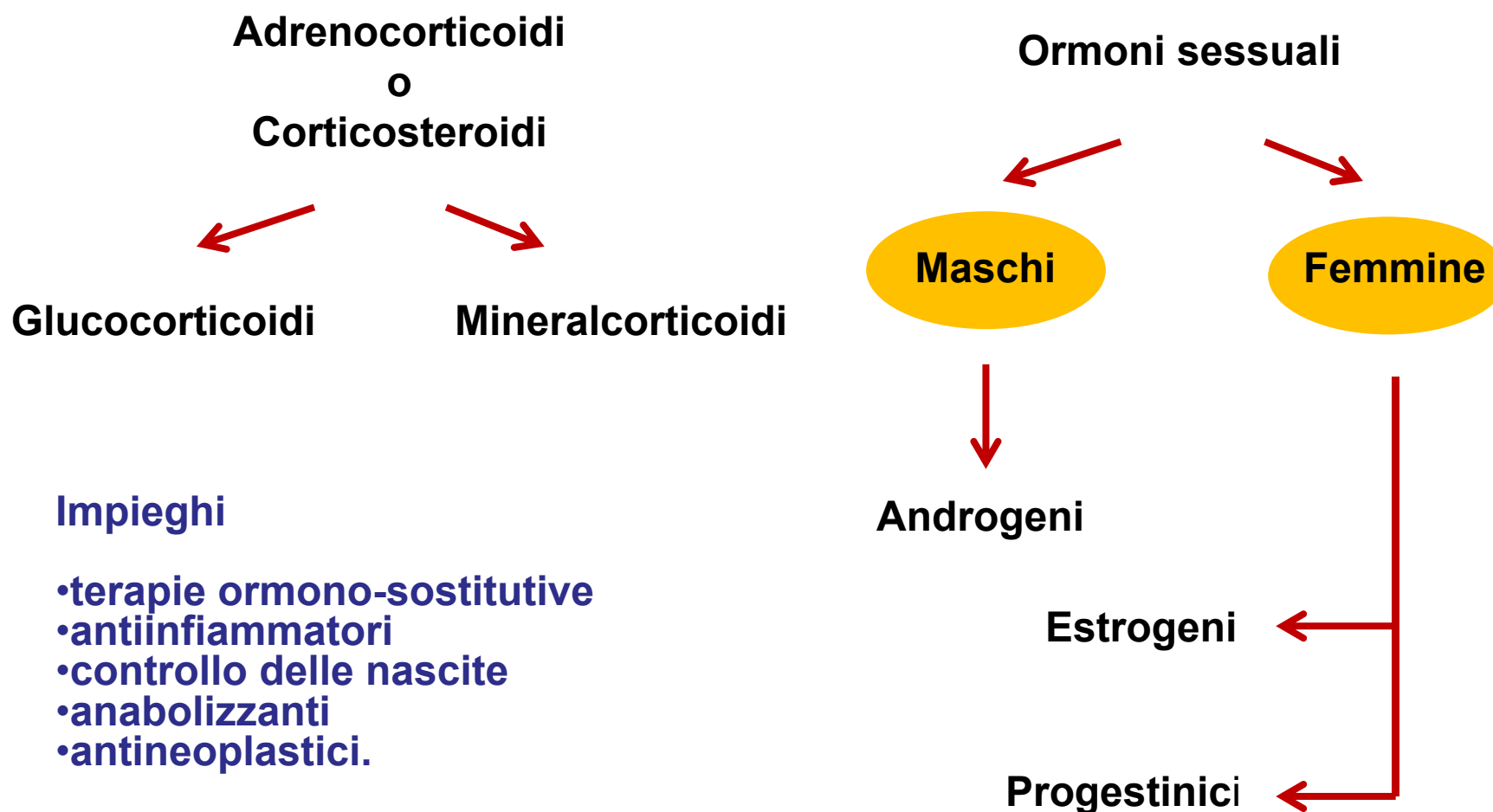


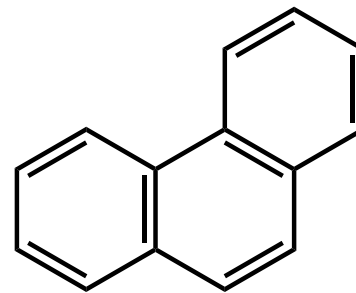
# **ORMONI SESSUALI E FARMACI CORRELATI**



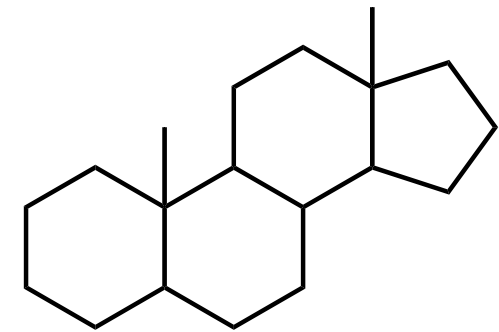
# Ormoni steroidei



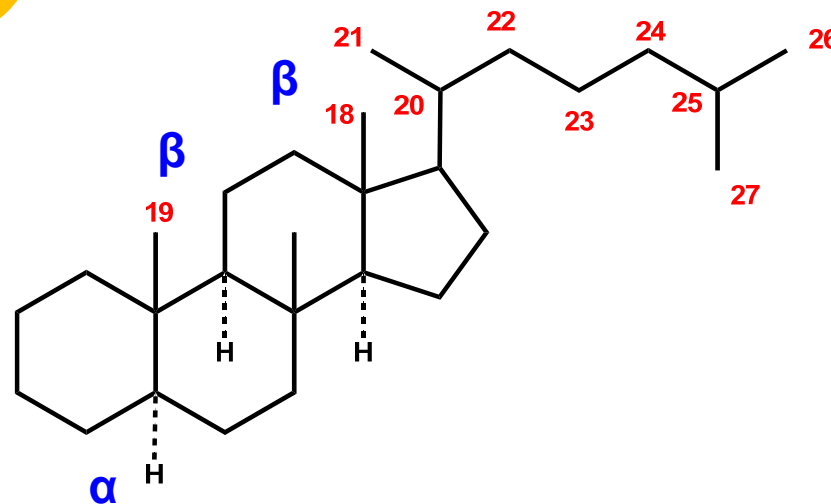
# Struttura e nomenclatura degli ormoni steroidei



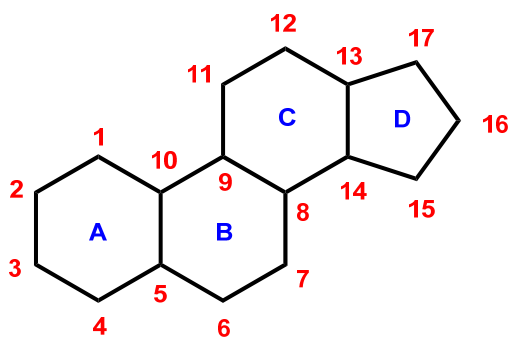
Fenantrene



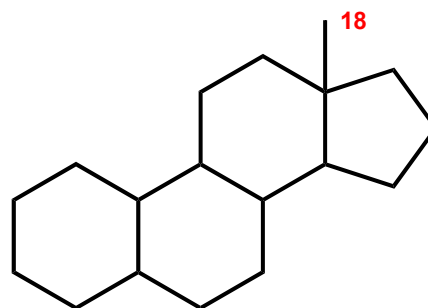
Scheletro dello steroide



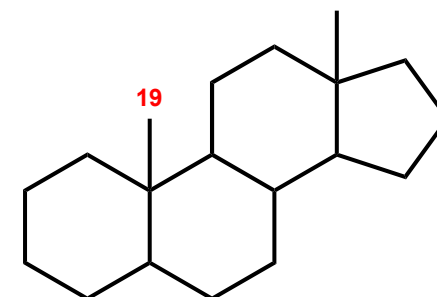
# Struttura e nomenclatura degli ormoni steroidei



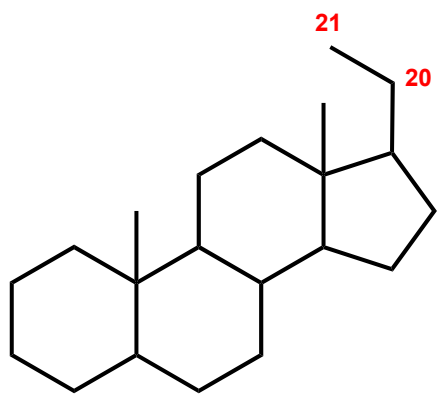
$C_{17}$  = gonano



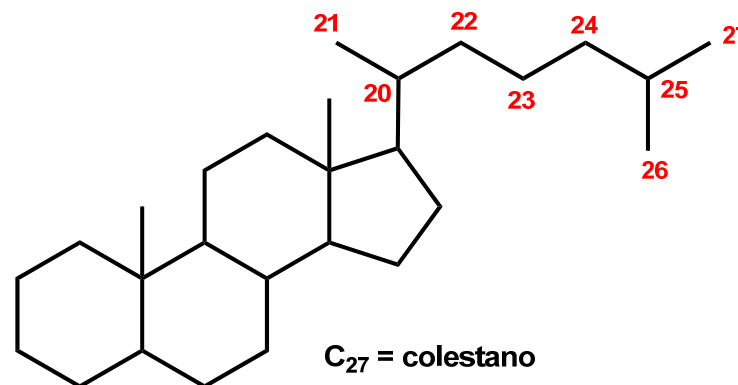
$C_{18}$  = estrano



$C_{19}$  = androstano

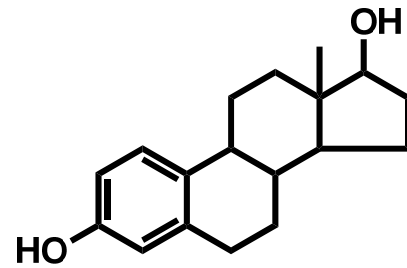


$C_{21}$  = pregnano

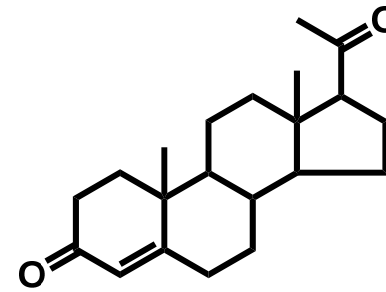


$C_{27}$  = colestano

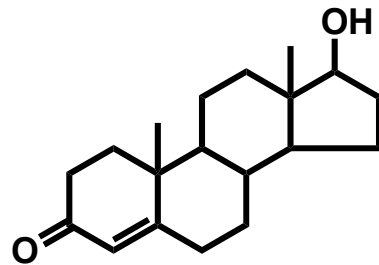
# Ormoni sessuali



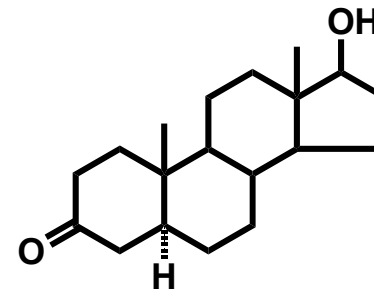
**Estradiolo**



**Progesterone**

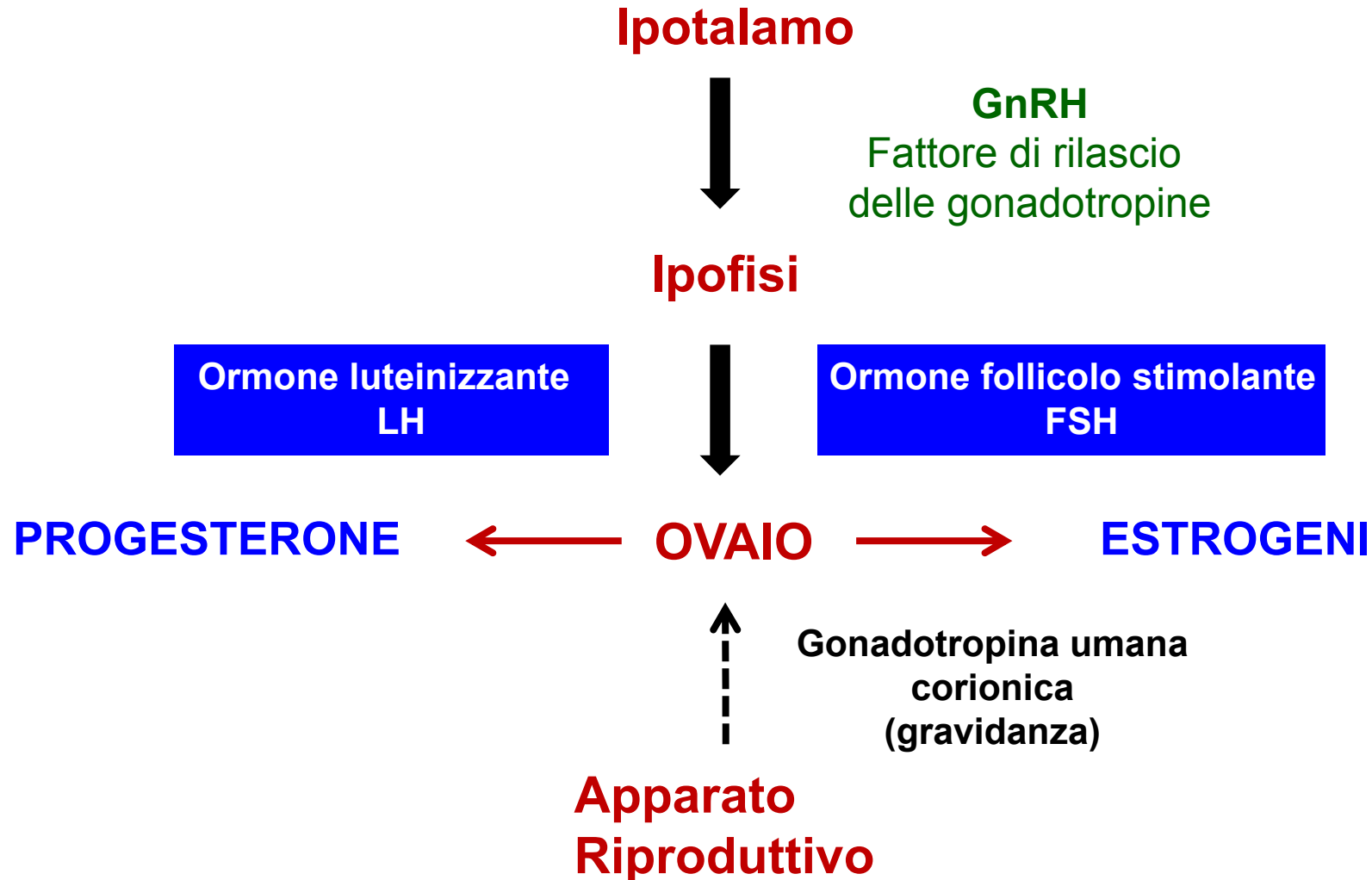


**Testosterone**



**5 $\alpha$ -Diidrotestosterone**

# Ciclo riproduttivo femminile



# Ciclo riproduttivo femminile

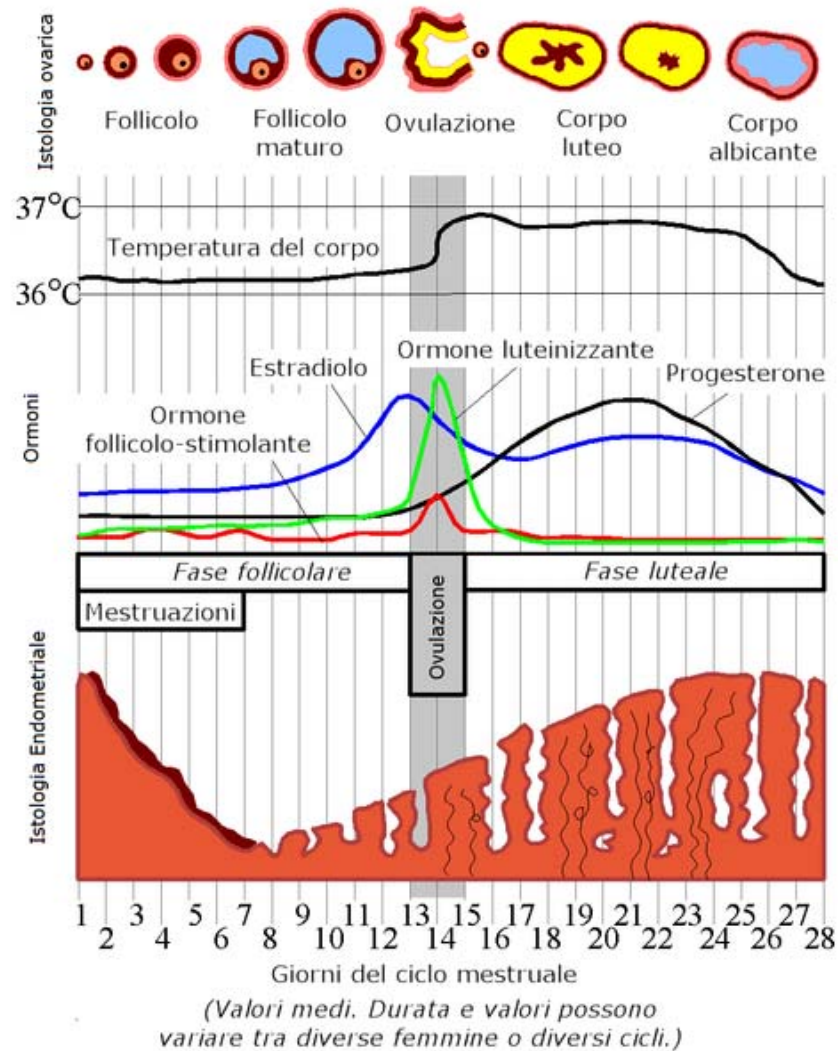
## CICLO OVARICO

Crescita e sviluppo  
del follicolo  
(fase follicolare)

Rottura del follicolo  
maturo  
e ovulazione  
(fase ovulatoria)

Formazione del  
corpo luteo  
(fase luteinica)

Degenerazione  
del corpo luteo



# Ciclo riproduttivo femminile

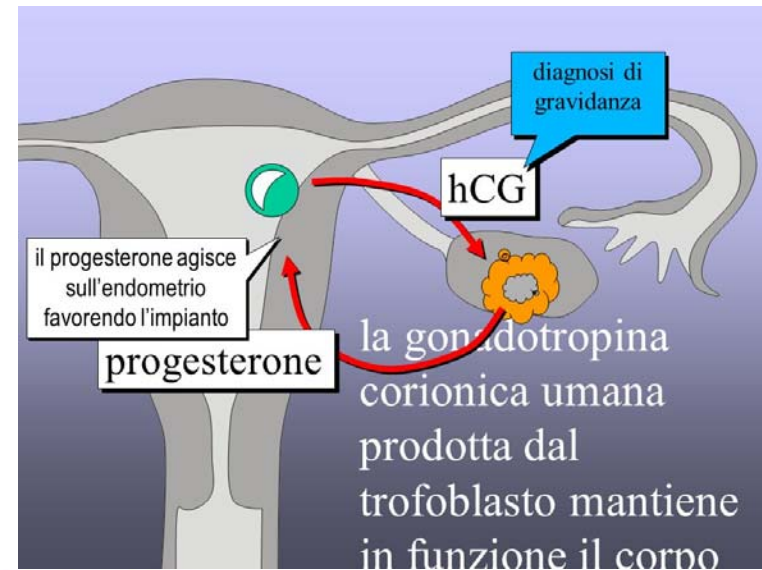
## Diagnosi di gravidanza

Oggi la diagnosi di gravidanza è possibile già qualche giorno dopo l'impianto (10-14 giorni dopo l'ovulazione) attraverso il rilievo della Gonadotropina Corionica Umana (HCG), prodotta dal trofoblasto, nelle urine\* o nel sangue della madre

\*Si tratta di un test molto sensibile e affidabile radioimmunologico e colorimetrico, che utilizza anticorpi monoclonali contro la HCG.

L. Savino

4



## Leggere il risultato



### Incinta

Se nella finestrella (T) appare una linea rosa/malva, allora sei incinta.



### Non incinta

Se nella finestrella (T) non appare alcuna linea rosa/malva, allora non sei incinta.

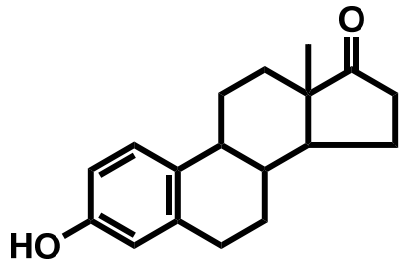
## Test di gravidanza domestici



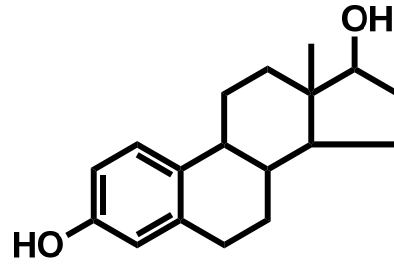


# ESTROGENI

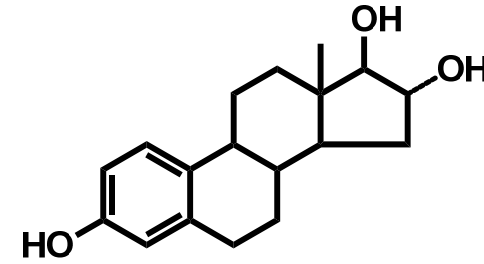
# Estrogeni



**Estrone**  
**60-80%**  
(10 volte meno potente)

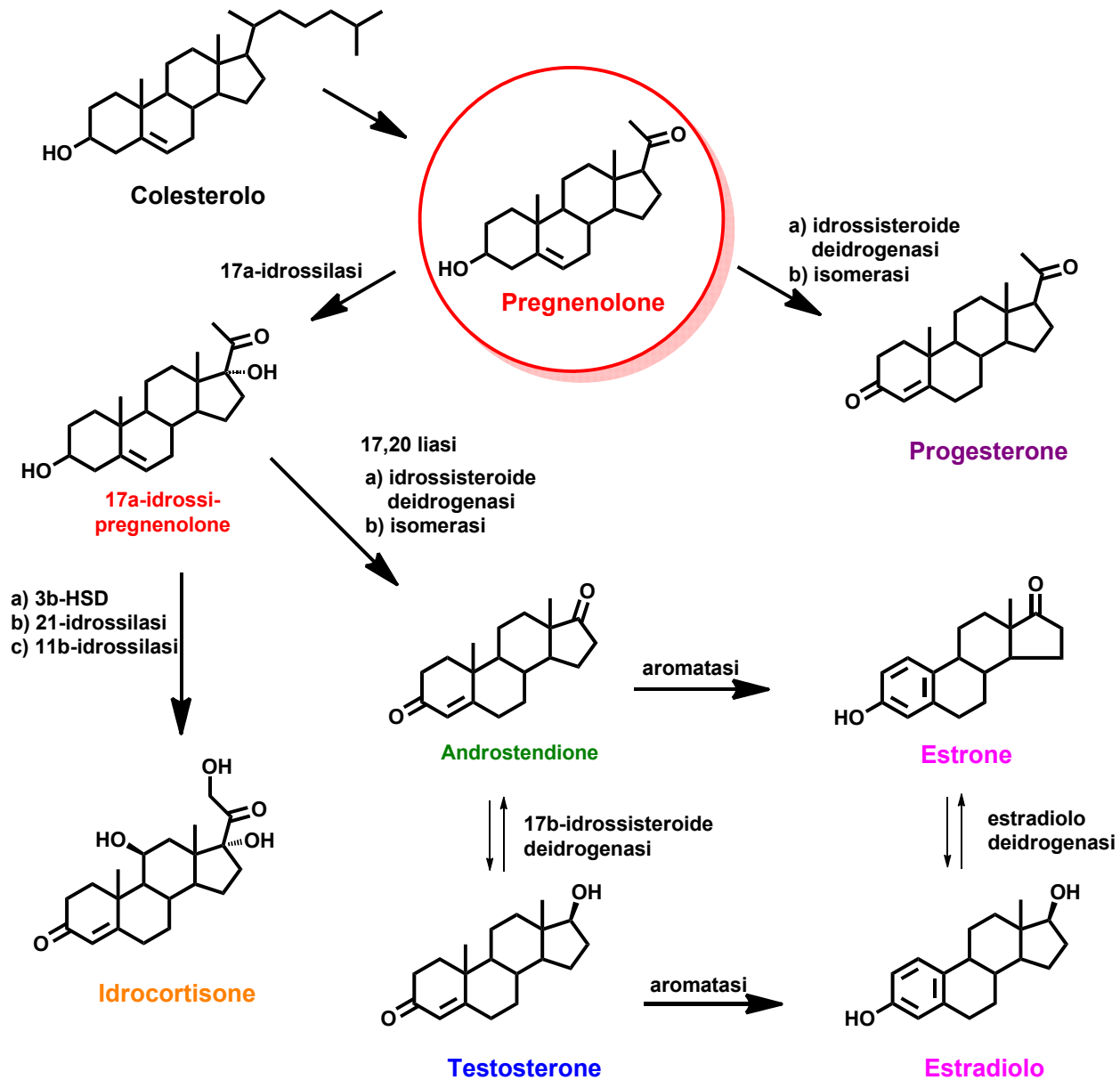


**Estradiolo**  
**10-20%**  
(più potente)



**Estriolo**  
**10-20%**  
(molto debole)

# Biosintesi degli estrogeni



# Metabolismo degli estrogeni

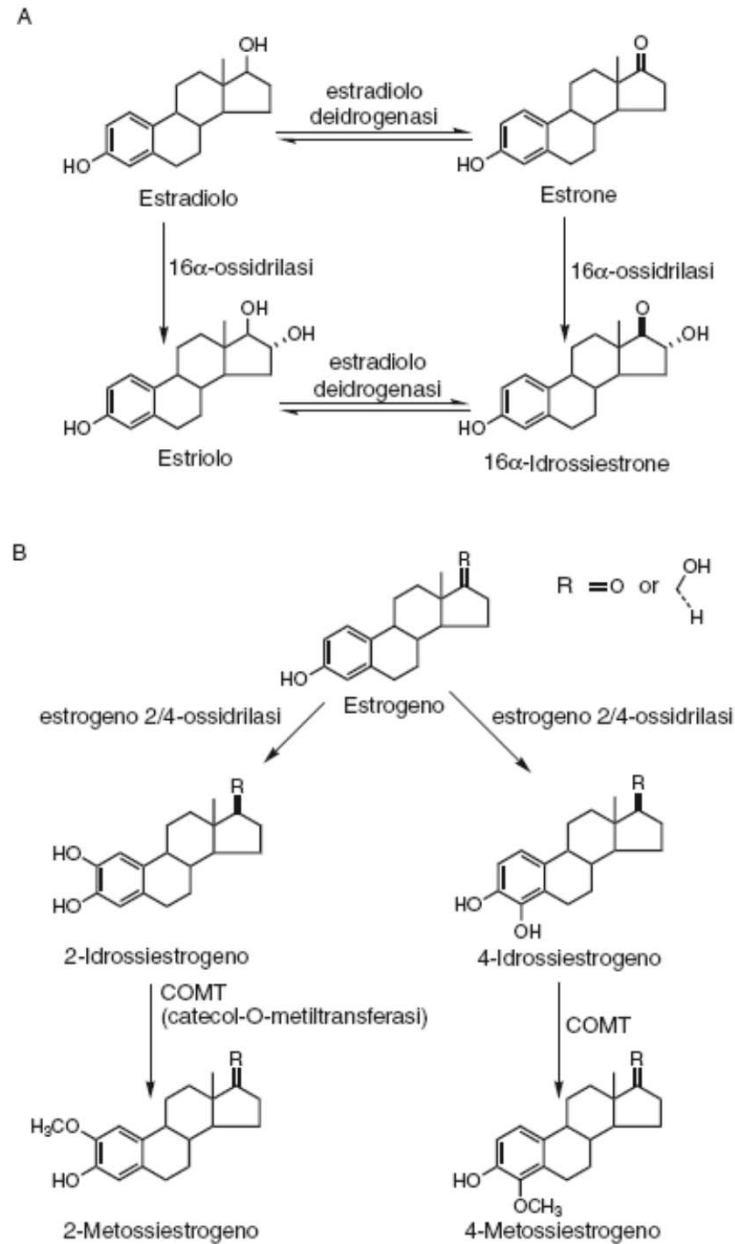
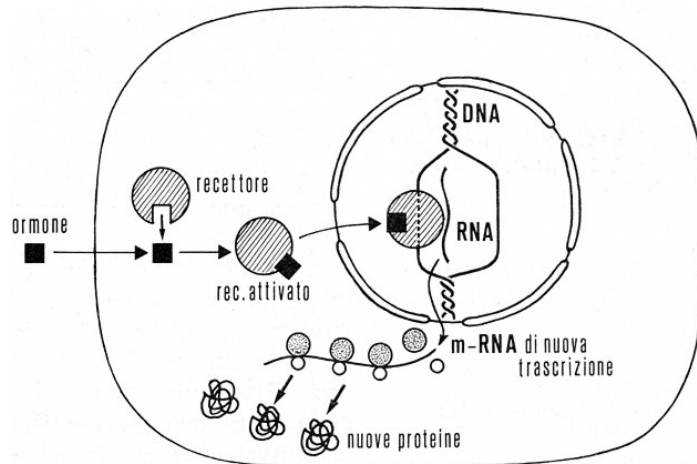
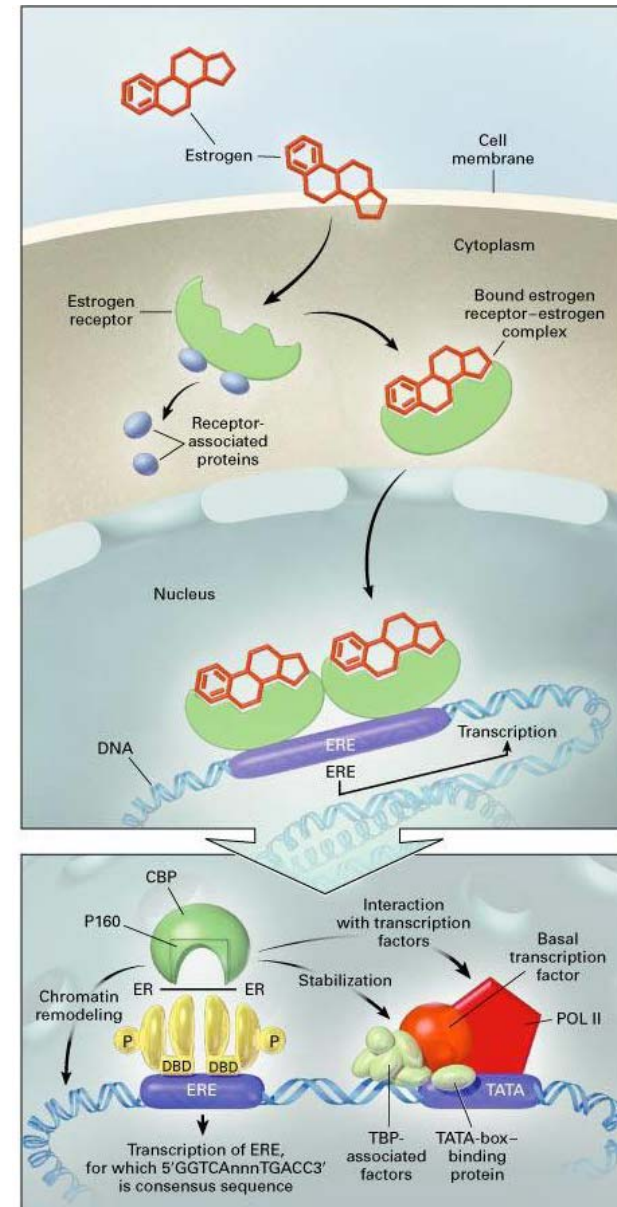


Fig. 46.4. Metabolismo degli estrogeni.

# Meccanismo d'azione



**ER- $\alpha$**   
**ER- $\beta$**



# Effetti fisiologici

- **Sviluppo organi sessuali femminili**
  - utero, cervice, vagina
- **Caratteristiche sessuali secondarie**
  - mammelle
  - adipe
  - peli ascellari e pubici
- **Fecondazione e impianto blastocisti**
  - motilità uterina
  - facilitazione progressione spermatozoi
  - fertilizzazione ovulo
  - annidamento blastocisti
  - mantenimento gravidanza (progesterone)

# Effetti fisiologici

- **Ruolo sul tessuto della mammella**
  - proliferazione delle cellule della mammella (stimolazione dell'espressione genica); meccanismi di crescita implicati nel carcinoma mammario
- **Metabolismo osseo**
  - Allungamento e calcificazione epifisi
  - Inibizione riassorbimento osteoclastico
  - Stimolazione 1-idrossilasi vit.D nel rene
- **Metabolismo epatico**
  - Aumento colesterolo biliare
  - Aumento proteine plasmatiche

# Estrogeni e farmaci correlati

- **Agonisti**

- Estrogeni steroidei
- Estrogeni non-steroidi

- **Antagonisti**

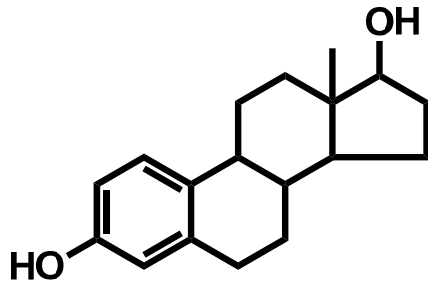
- Antiestrogeni
- Modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM)
- Inibitori dell'aromatasi



# Estrogeni e farmaci correlati

- **Principali usi terapeutici**
  - Contraccettivi
  - Terapia ormonale sostitutiva
  - Disturbi della menopausa
  - Turbe mestruali
  - Carcinoma prostatico inoperabile
  - Trattamento del cancro inoperabile in stato avanzato al seno nell'uomo e nelle donne in post-menopausa
  - Osteoporosi

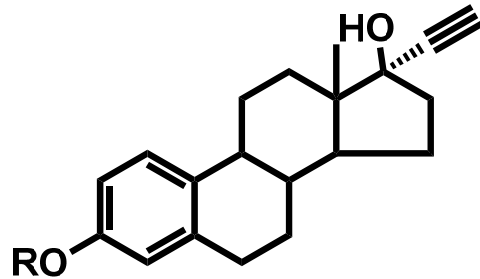
# Estrogeni steroidei



**Estradiolo**

- Somministrazione parenterale
- Bassa biodisponibilità orale  
(coniugato nell'intestino ed ossidato nel fegato)

# Estrogeni steroidei



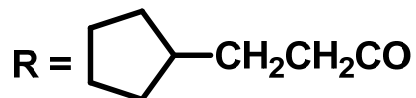
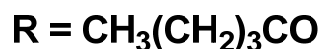
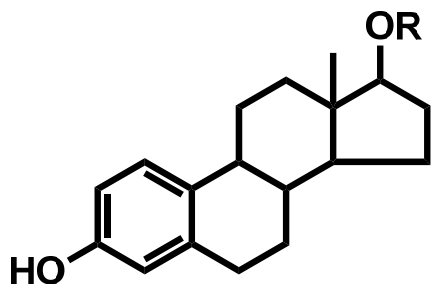
R = H , **Etinilestradiolo**

R = Me , **Mestranolo** (profarmaco)

- L' alchilazione in C-17 previene l'ossidazione dell'OH
- biodisponibilità del 40%
- metabolismo 1° passaggio
- ampia circolazione enteroepatica
- utilizzati per OC

# Estrogeni steroidei

## Esteri dell'estradiolo



(Profarmaci)

Somministrati per via i.m., hanno durata d'azione maggiore in quanto la lenta idrolisi permette un rilascio prolungato di estradiolo

### Estradiolo 17 $\beta$ -valerato

soluzione in olio vegetale. Durata d'azione tra i 14 e i 28 gg

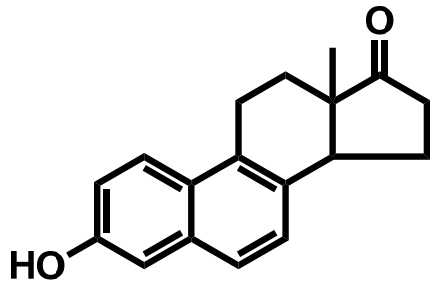
### Estradiolo 17 $\beta$ -ciclopentilpropionato

soluzione sterile in olio di cotone, ha una durata d'azione analoga

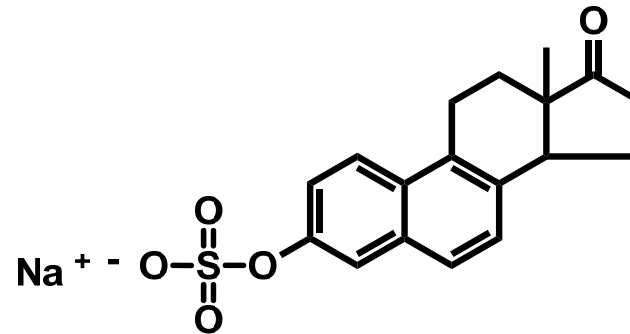
# Estrogeni steroidei

## ESTROGENI CONIUGATI USP

miscela di sodio estrone solfato e sodio equilina solfato



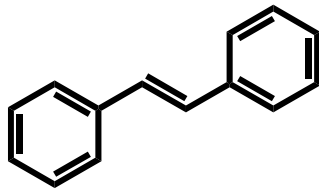
**Equilenina**



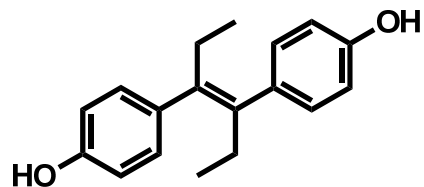
**Equilina sodio solfato**

Derivano dalle cavalle gravide e si ritrovano nelle loro urine a concentrazioni elevate. Questi coniugati sono utilizzati come preparazioni di estrogeni.

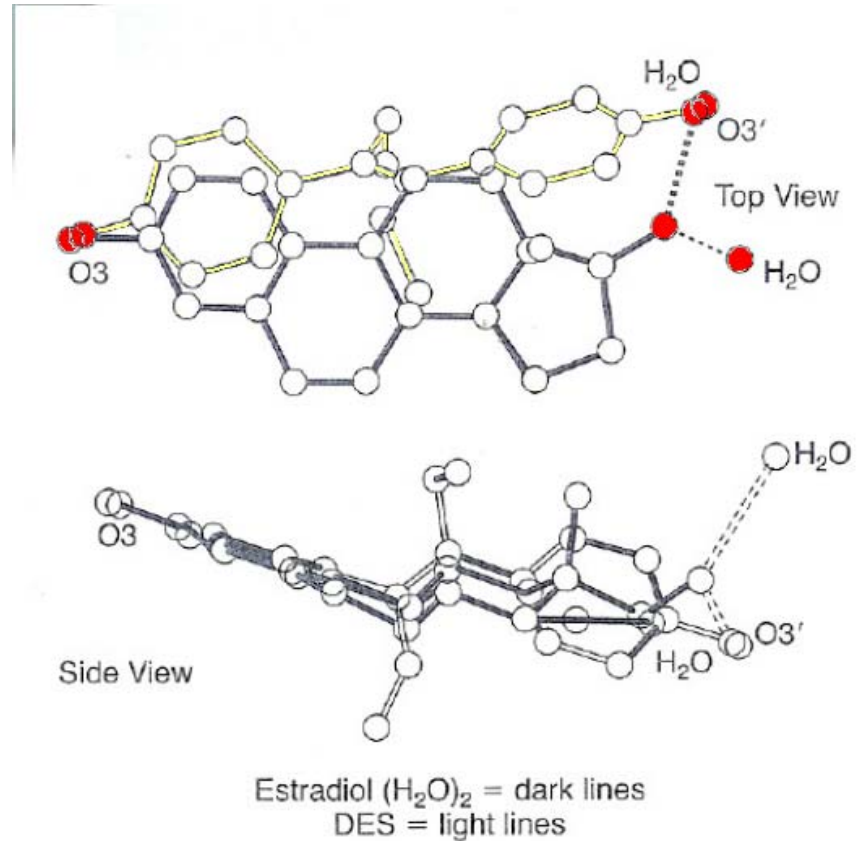
# Estrogeni non steroidei



*trans*-stilbene

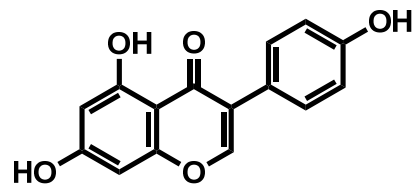


Diethylstilbestrolo



**Figure 23-14** ■ Computer graphics. Superposition of estradiol (H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> (dark lines) with DES (light lines). (Courtesy of Medical Foundation of Buffalo, Inc.)

# Xenoestrogeni (Fitoestrogeni)

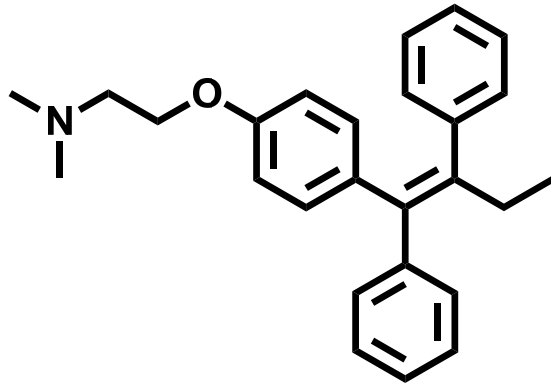


**Genisteina**



# Antiestrogeni

Agiscono da antagonisti inibendo il legame degli estrogeni ai propri recettori



**Tamoxifene**

-Utilizzato prevalentemente per la prevenzione e terapia del tumore alla mammella ormone-dipendente



# Antiestrogeni

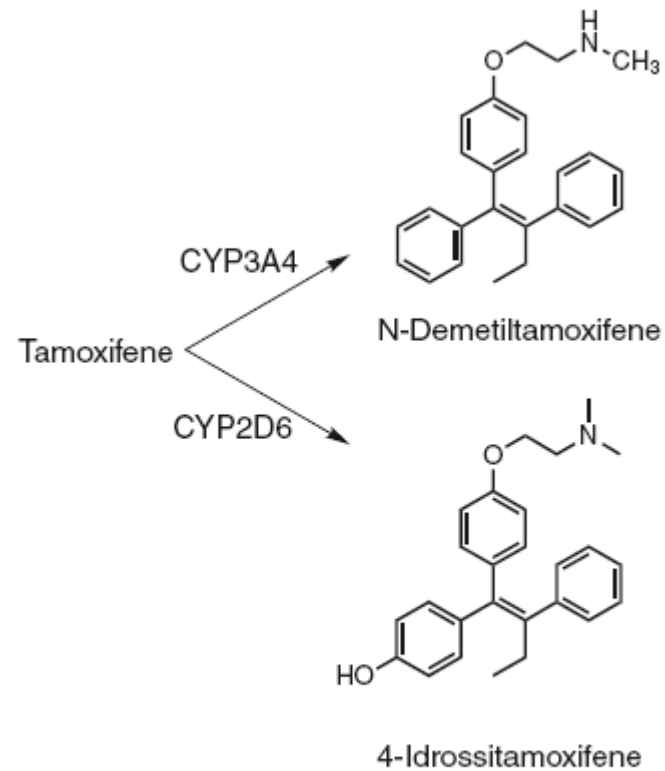
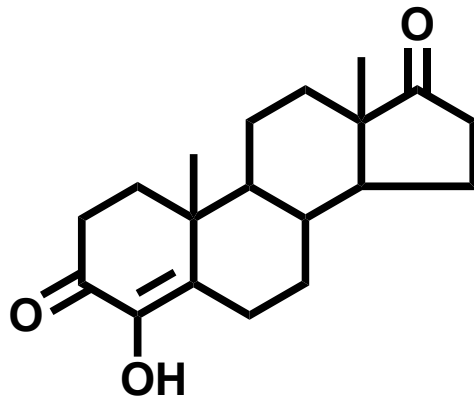


Fig. 46.21. Metabolismo del tamoxifene.

# Antiestrogeni

## INIBITORI DELL'AROMATASI



4-idrossiandrostendione

# Impiego antiestrogeni

- Terapia di tumori ormoni-dipendenti
- Impiego nell'infertilità causata da anovulazione. La somministrazione del farmaco induce una risposta ipofisaria con stimolazione dell'ovaio.
- Trattamento di forme di pubertà precoce non gonadotropino-dipendenti
- Utilizzo in soggetti con ginecomastia
- Uso nel **doping**

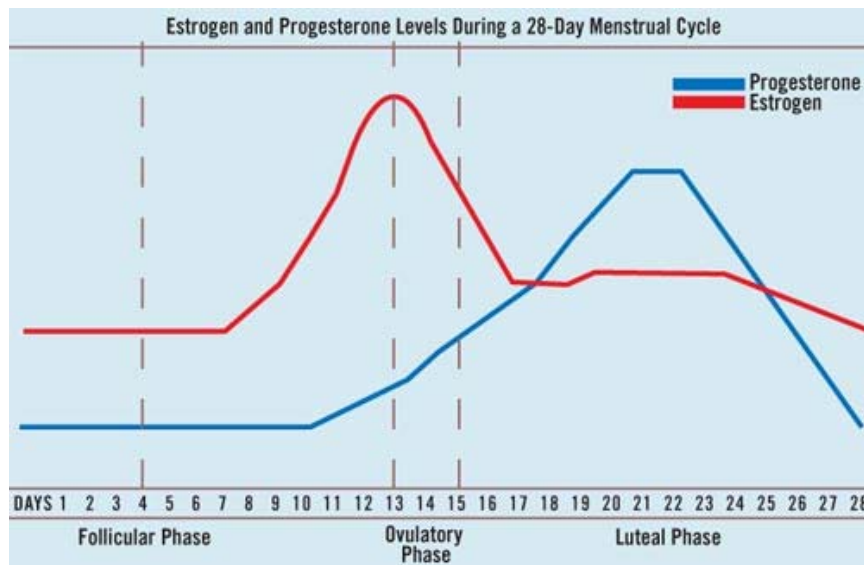
**PROGESTERONE**

**e**

**PROGESTINICI**

# Biosintesi del progesterone

1903 – studi sulla rimozione del corpo luteo  
1929 – attività progestinica  
1934 – isolamento del progesterone



Gonadi maschili e femminili,  
ghiandole surrenali e placenta

LH



recettore LH sulle cellule bersaglio



Prot.G  
e  
adenilato ciclasi

↑cAMP

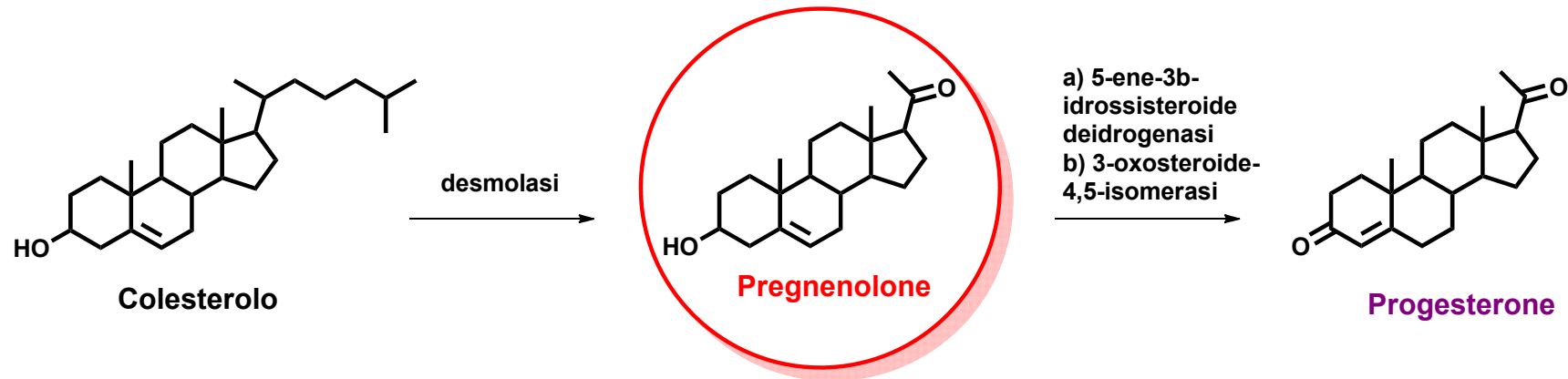


rilascio colesterolo libero



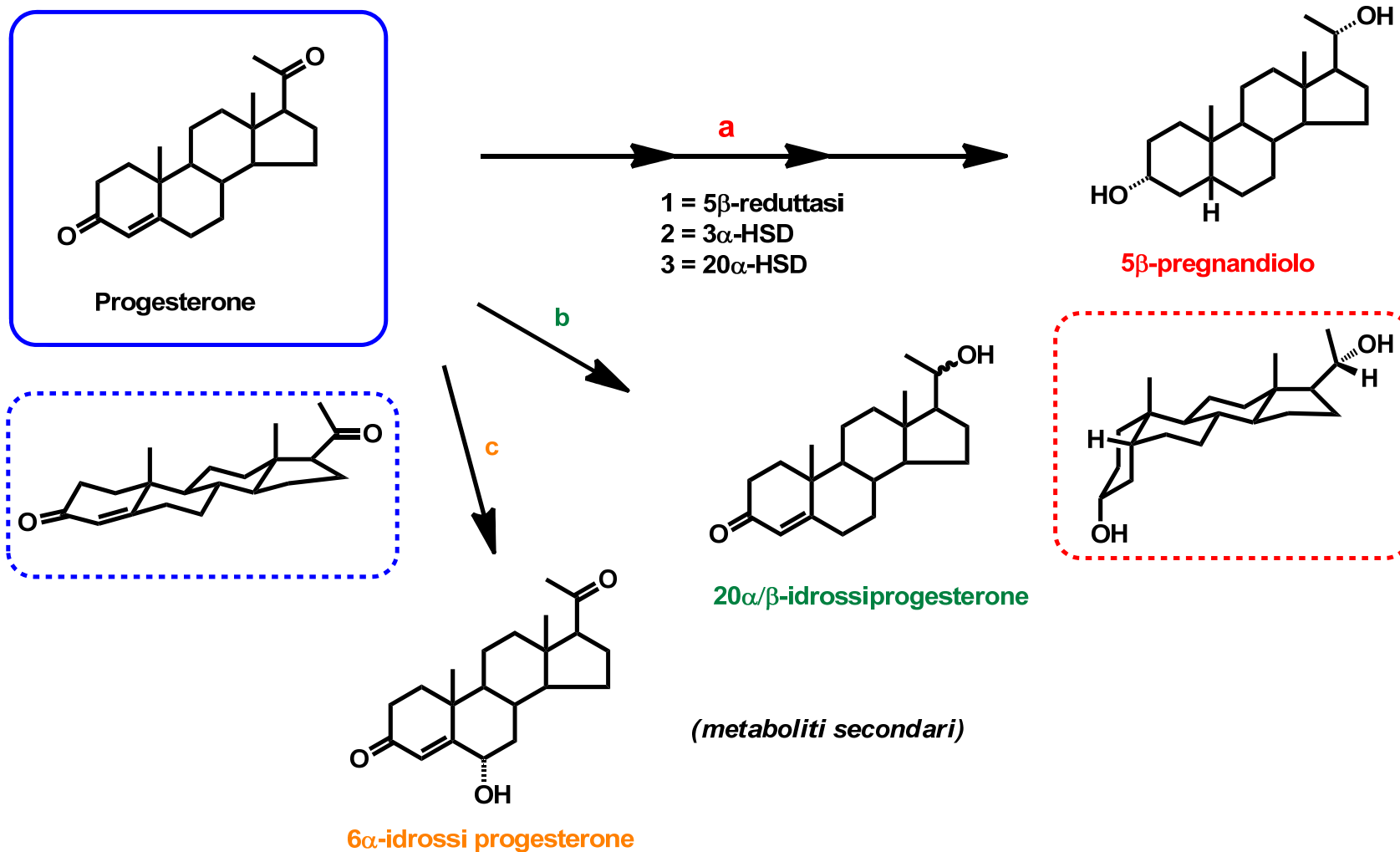
attivazione colesterolo esterasi

# Biosintesi del progesterone

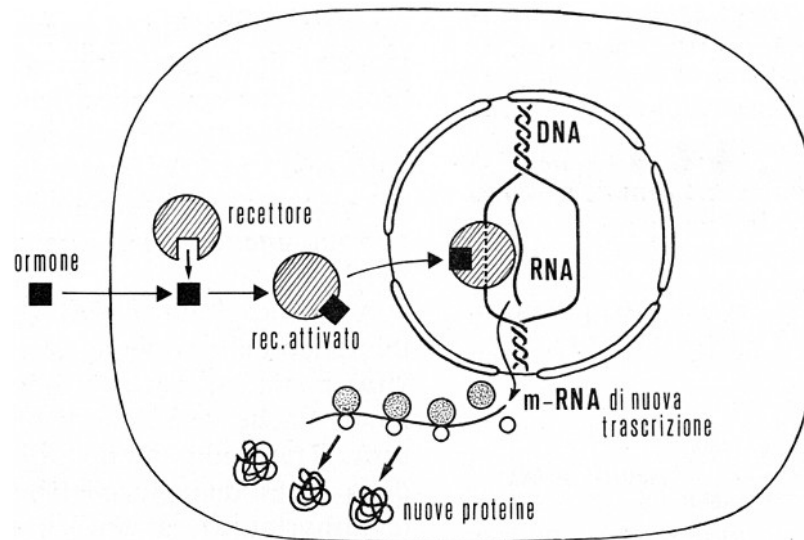


Secreto principalmente nelle ovaie (corpo luteo) e nella placenta, durante la gravidanza.

# Metabolismo del progesterone



# Meccanismo d'azione del progesterone





# Effetti fisiologici del progesterone

## Tratto riproduttivo

- azione sull'endometrio e sul miometrio dell'utero
- induzione della fase secretoria dell'endometrio (carboidrati)
- inibizione contrazioni spontanee dell'utero e mestruazione
- «ormone della gravidanza» → stimola la proliferazione degli acini ed e' secreto continuamente ad alti livelli durante il periodo di gravidanza, cosa che previene lo sviluppo di nuovi ovuli.

# Effetti fisiologici del progesterone

## Azioni metaboliche

- antagonizza l'aldosterone → aumento escrezione di sodio
- innalzamento temperatura corporea
- aumento della risposta insulinica al glucosio
- favorisce il deposito di grassi

## Effetti collaterali

- nausea, vomito, sonnolenza e sanguinamento irregolare
- edema, aumento di peso, dolore al seno, diminuzione della libido

# Usi clinici

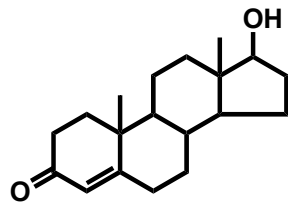
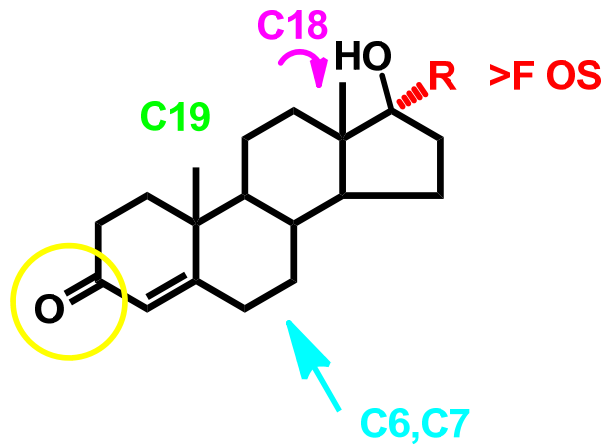
- terapia ormonale sostitutiva in menopausa
- contraccezione
- soppressione funzionalità ovarica (endometriosi, dismenorrea, irsutismo, manifestazioni emorragiche uterine)

# Progestinici

- Progesterone e derivati  $17\alpha$ -idrossiprogesteroni
- Derivati del testosterone e del 19-nor-testosterone
- Vari

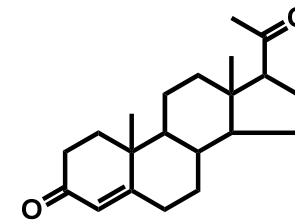
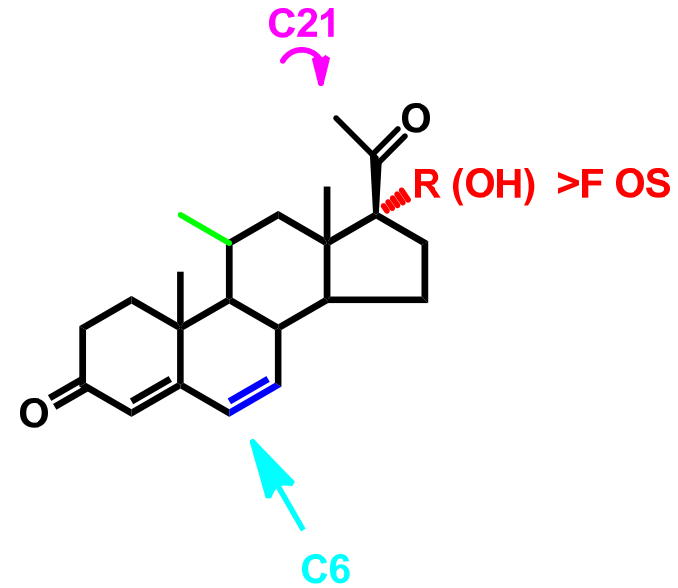
# Studi SAR

## Serie degli Androgeni



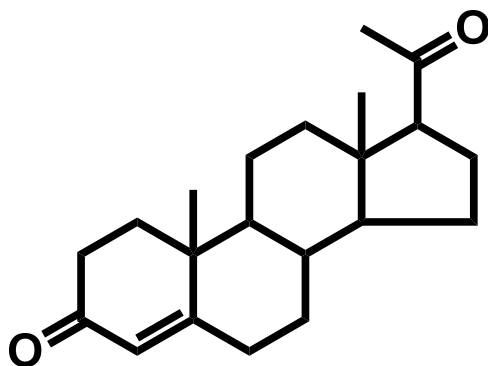
Testosterone

## Derivati 17 $\alpha$ -idrossiprogesterone



Progesterone

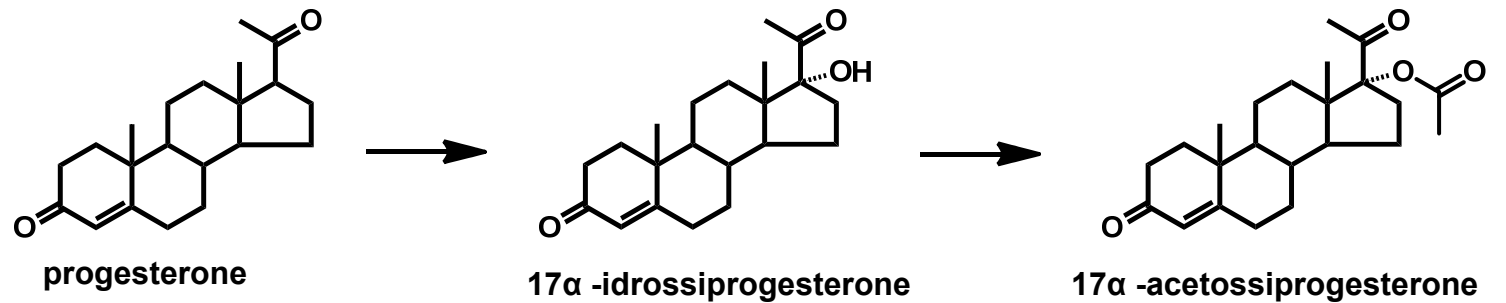
# Progesterone e derivati pregnanici



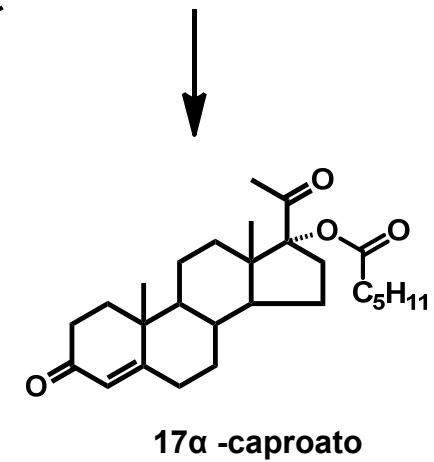
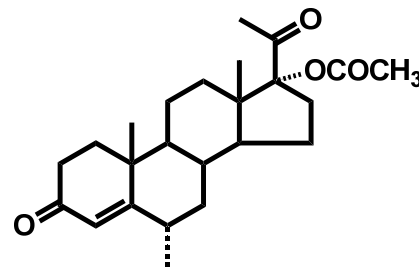
**Progesterone**

- Essenziale nella gravidanza → contraccettivo naturale
- Ottenuto da fonti naturali (diosgenina, ergosterolo e acidi biliari)
- Svantaggi importanti di somministrazione

# Progesterone e derivati pregnanici

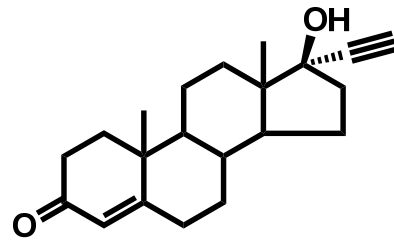


- diminuzione catabolismo
- aumento lipofilia
- aumentata attività



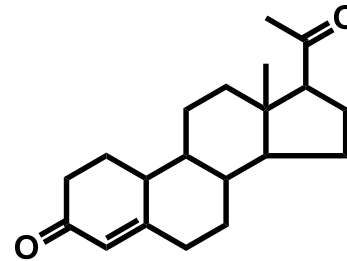
# Derivati del testosterone e del 19-nor-testosterone

**1937 -**  
1° progestinico di sintesi



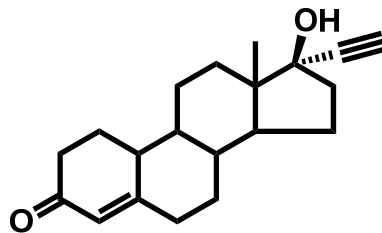
**Etisterone**

**1944-1953 ->**  
19-norsteroidi,  
progestinico più potente,

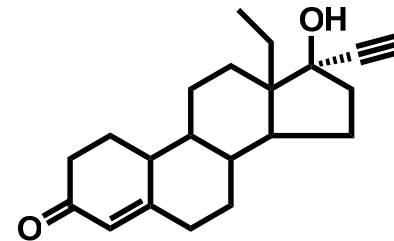


**19-norprogesterone**

- impiego clinico  
- utilizzato in  
combinazione con  
EE come CO (o  
con estradiolo in  
cerotti  
transdermici)  
- per OS, F 64%



**Noretindrone**



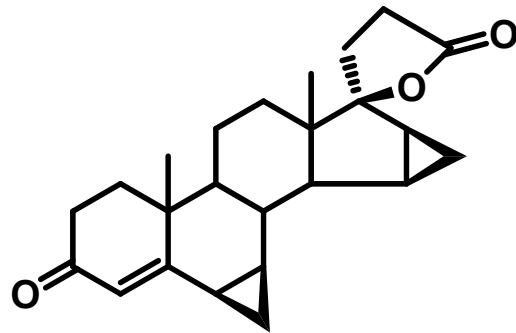
**Norgestrel**

(miscela racemica con Levonorgestrel,  
più attivo) (Levonelle cpr, Mirena sist.,  
Norlevo cpr)

Somministrato  
oralmente, x via  
transdermica (con  
E) ed attraverso  
dispositivi a  
rilascio  
intrauterino



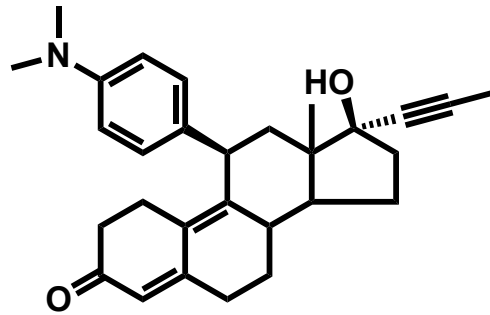
# Progestinici a struttura varia



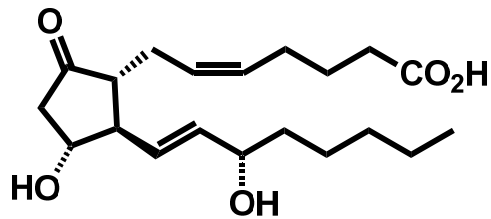
**Drospirenone**  
(Yasminelle)

attività antimineralcorticoide  
(contrasta gli effetti  
collaterali dell'EE)

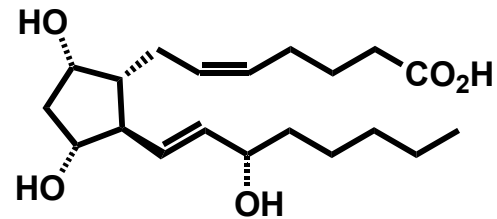
# Antiprogestinici e abortivi



**Mifepristone**  
RU-486



Prostaglandina E<sub>2</sub>



Prostaglandina F<sub>2α</sub>

# Anticoncezionali

## Contraccettivi orali

- **estrogeno + progestinico**



**blocco FSH**



**blocco LH**



2006 – formulazione a basso dosaggio  
**Estradiolo 20 µg + drospirenone 3mg**

- **progestinico** → **blocco FSH e LH ed altri meccanismi**  
«mini pillola» noretindrone o norgestrel (effetti collaterali limitati)

# Anticoncezionali

## **Cerotti transdermici**

**norelgestromina + EE** (1 volta a settimana x 3 settimane; no effetto di primo passaggio ma ossidrilazione e coniugazione EE)

## **Anello vaginale**

## **Contraccettivi iniettabili**

**medrossiprogesterone acetato + estradiolo (i.m.)**  
Non è ancora nel mercato. Intervallo di un mese tra 2 somministrazioni

## **Progestinici iniettabili**

## **Dispositivi intrauterini**

## **Contracezione di emergenza**

# Anticoncezionali

## La pillola del giorno dopo



### CHE COS'È

Un farmaco utilizzato come contraccezione di emergenza nelle 72 ore successive



### EFFICACIA

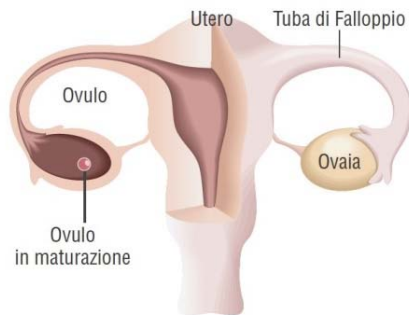
95% se assunta entro 24 ore dal rapporto

9% se entro 72 ore

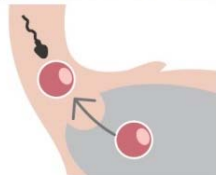


### IN ITALIA

Venduta solo con prescrizione medica (ricetta non ripetibile)

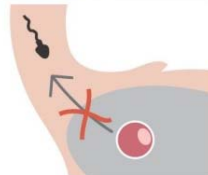


### IL PROCESSO DI FECONDAZIONE



L'ovulo matura, fuoriesce dall'ovaio (ovulazione) ed è fecondato da uno spermatozoo. Ciò può avvenire fino a 72 ore dopo il rapporto sessuale

### COME AGISCE LA PILLOLA

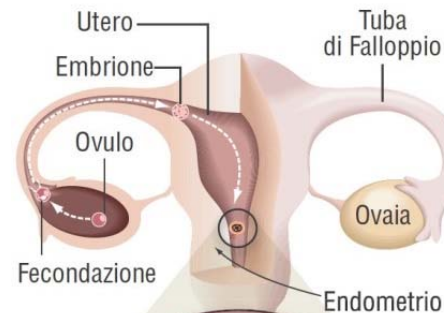


Il farmaco blocca l'ovulazione se questa non è ancora avvenuta. Se invece l'ovulo è già stato fecondato, non influisce sulla successiva gravidanza

ANSA-CENTIMETRI

## La pillola dei 5 giorni dopo

Contraccettivo assumibile fino a **120 ore dopo** un rapporto a rischio



### COME FUNZIONA

L'embrione non si impianta nell'utero perché l'ormone progestinico contenuto nella pillola altera le reazioni della mucosa uterina

### IL CONFRONTO

PILLOLA GIORNO DOPO (levonorgestrel)

Assunzione: **entro 72 ore**



PILLOLA 5 GIORNI (ulipristal acetato)

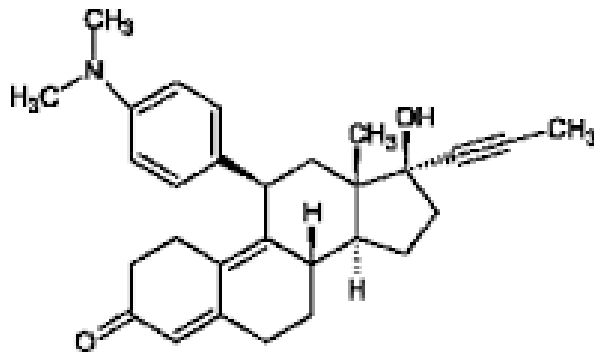
Assunzione: **entro 120 ore**



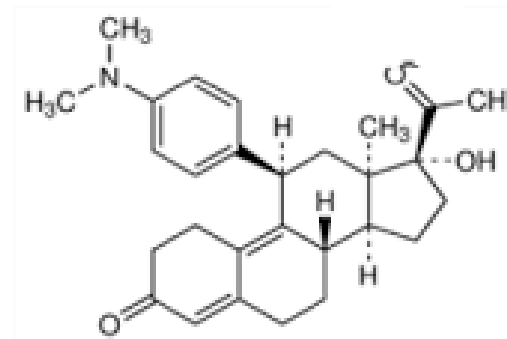
ANSA-CENTIMETRI

# Anticoncezionali

## Ulipristal Acetat



Mifepristone



Ulipristal

# Infertilità

- **Inseminazione intrauterina**
- **Fecondazione *in vitro***
- **Trattamento farmacologico**