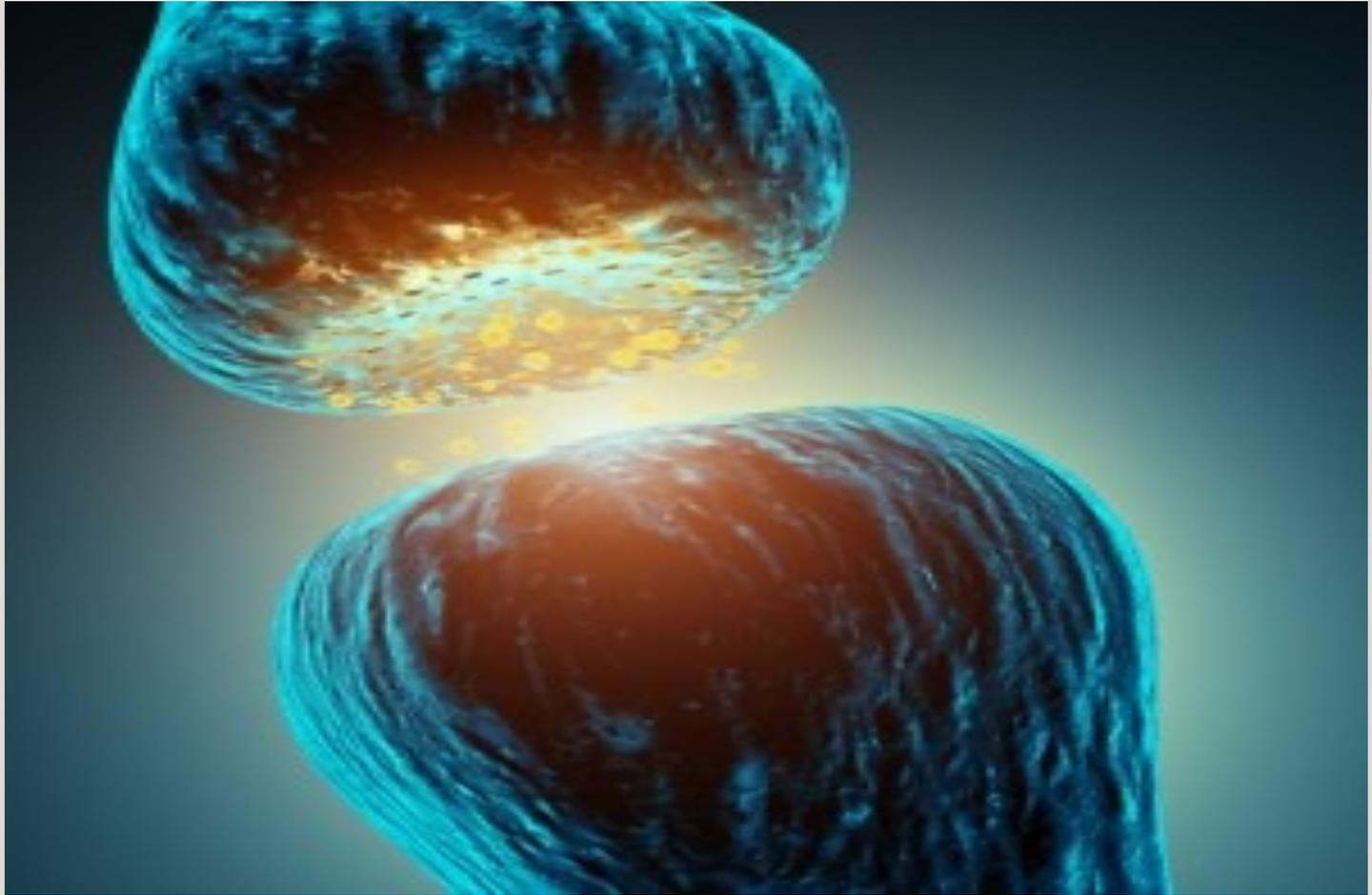


Farmaci del Parasimpatico



Sistema nervoso parasimpatico

Il parasimpatico è un sistema che predispone all'alimentazione, alla digestione, al sonno e al riposo.

I centri del parasimpatico si trovano nel tronco encefalico e nella parte sacrale del midollo spinale.

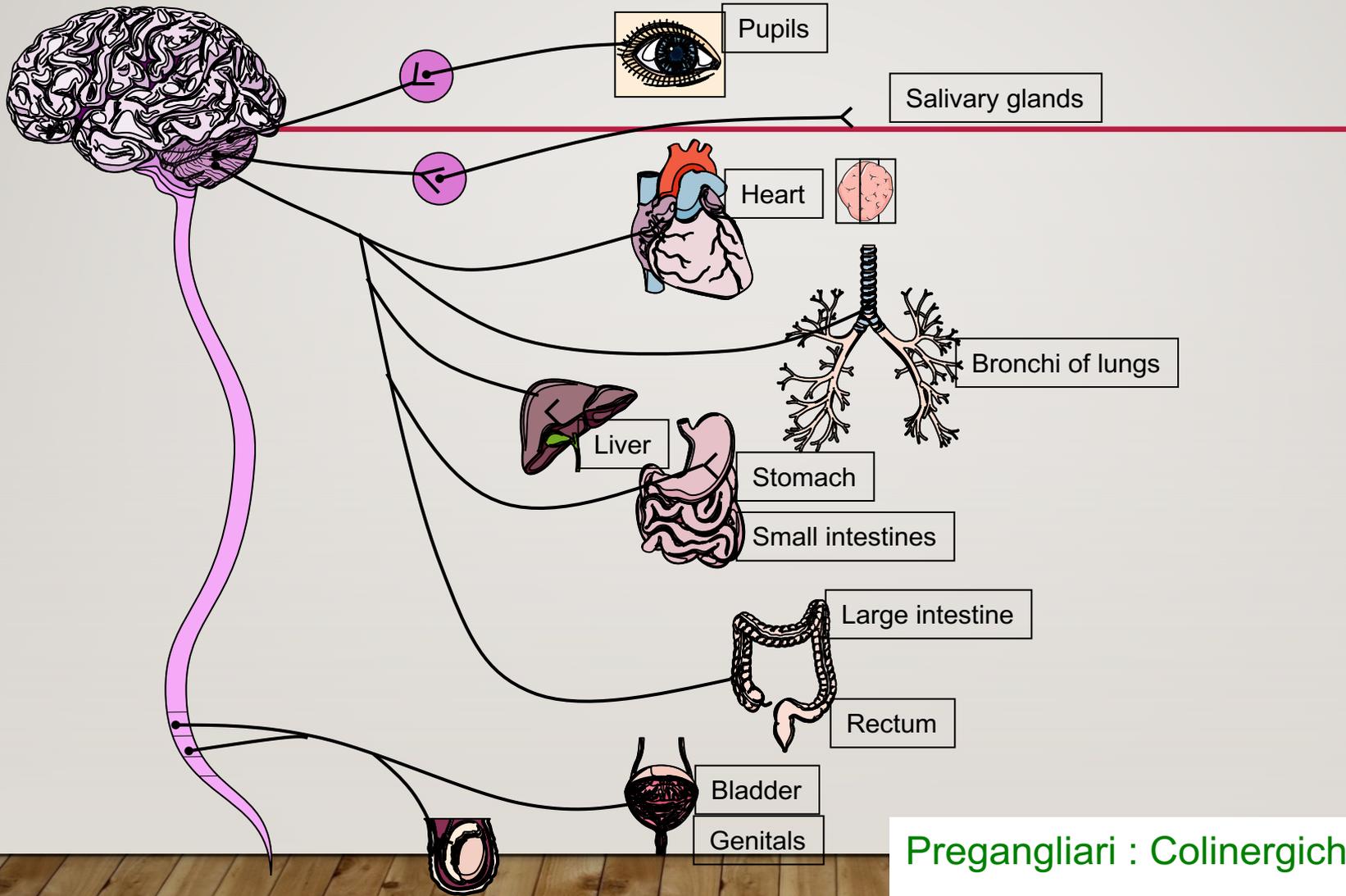
Nel tronco encefalico vi sono i nuclei per l'innervazione di ghiandole salivari, nasali, lacrimali e di tutti gli organi fino alla flessura sinistra del colon che rappresenta il punto di confine tra intestino medio e intestino caudale.

In questo sistema i rami pregangliari sono lunghi e raggiungono i gangli di poco esterni o interni all'organo da innervare (per questo le fibre postgangliari sono molto corte).

Nel cuore, il parasimpatico ha il compito di diminuire i battiti cardiaci, la pressione, e provocare una vasocostrizione delle arterie del cuore (le coronarie determinando un minore apporto di sangue al cuore).

Nel tratto digerente, il Vago rappresenta il Parasimpatico e agisce provocando la peristalsi e, a livello gastrico, la secrezione di HCl.

SISTEMA NERVOSO PARASIMPATICO

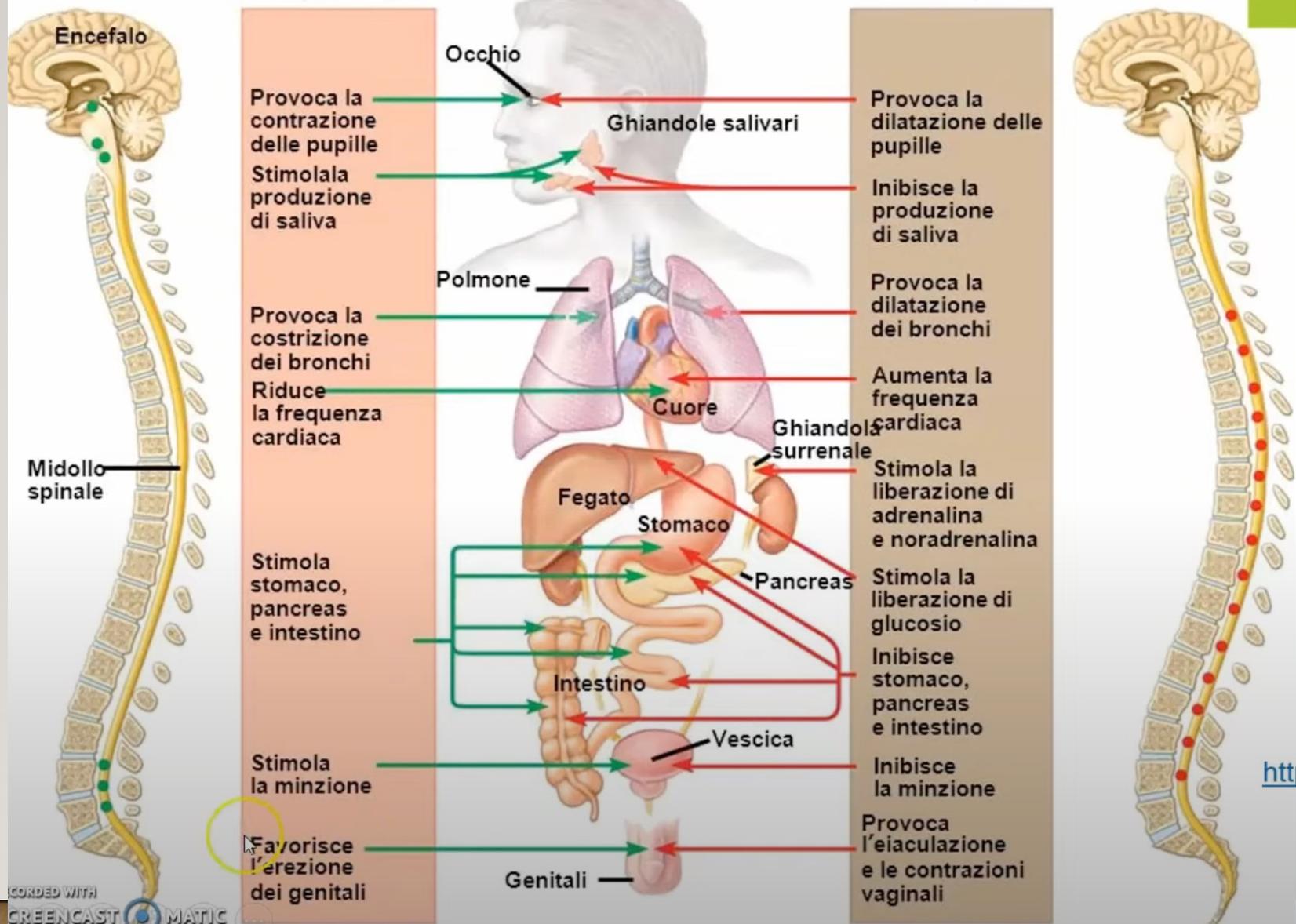


Pregangliari : Colinergiche

Post Gangliari : Colinergiche

Sistema parasimpatico

Sistema simpatico



FARMACOLOGIA DELLA TRASMISSIONE COLINERGICA NEUROMUSCOLARE

- L'ACh rilasciata dai neuroni motori somatici si lega al recettore nicotinico (muscolare) \Rightarrow ingresso Na^+ \Rightarrow potenziale di placca \Rightarrow potenziale d'azione \Rightarrow contrazione muscolare.
- L'ACh viene idrolizzata dall'acetilcolinesterasi (AChE), che termina l'effetto del neurotrasmettitore.

La trasmissione colinergica

■ **I recettori colinergici muscarinici:** attivano tramite la proteina G l'enzima fosfolipasi C, producendo secondi messaggeri (IP3 e DIAG) che mediano gli effetti fisiologici. Alternativamente, la proteina G attiva direttamente canali ionici di membrana (effetto iperpolarizzante dell'apertura del canale K⁺ sulle cellule del nodo senoatriale del cuore). Gli effetti dei recettori muscarinici sono molto più amplificati e generalizzati rispetto a quelli della trasmissione colinergica basata sui recettori nicotinici (collegati direttamente a specifici canali per K⁺ e Na⁺)

TABELLA 10.1 RECETTORI COLINERGICI

TIPO DI RECETTORE	MECCANISMO DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE	CELLULA BERSAGLIO	EFFETTO SULLA CELLULA BERSAGLIO
Nicotinico	Apertura di canali per il sodio e per il potassio	Cellule postgangliari cellule cromaffini, muscolo scheletrico	Eccitatorio
Muscarinico	Accoppiamento con proteine G apertura o chiusura di specifici canali ionici	Organi effettori parasimpatici	Eccitatorio o inibitorio

RECETTORI COLINERGICI

- **Recettori nicotinici (gangliari)**

Sono situati in tutti i gangli autonomi e nei corpi cellulari delle fibre post-gangliari simpatiche e parasimpatiche

Ordine di Potenza per gli agonisti

Nicotina > carbamilcolina > acetilcolina

- **Recettori muscarinici**

Nelle cellule effettrici innervate dalle fibre parasimpatiche postgangliare

Ordine di Potenza per gli agonisti

Muscarina > acetilcolina > metacolina > carbamilcolina

NICOTINA

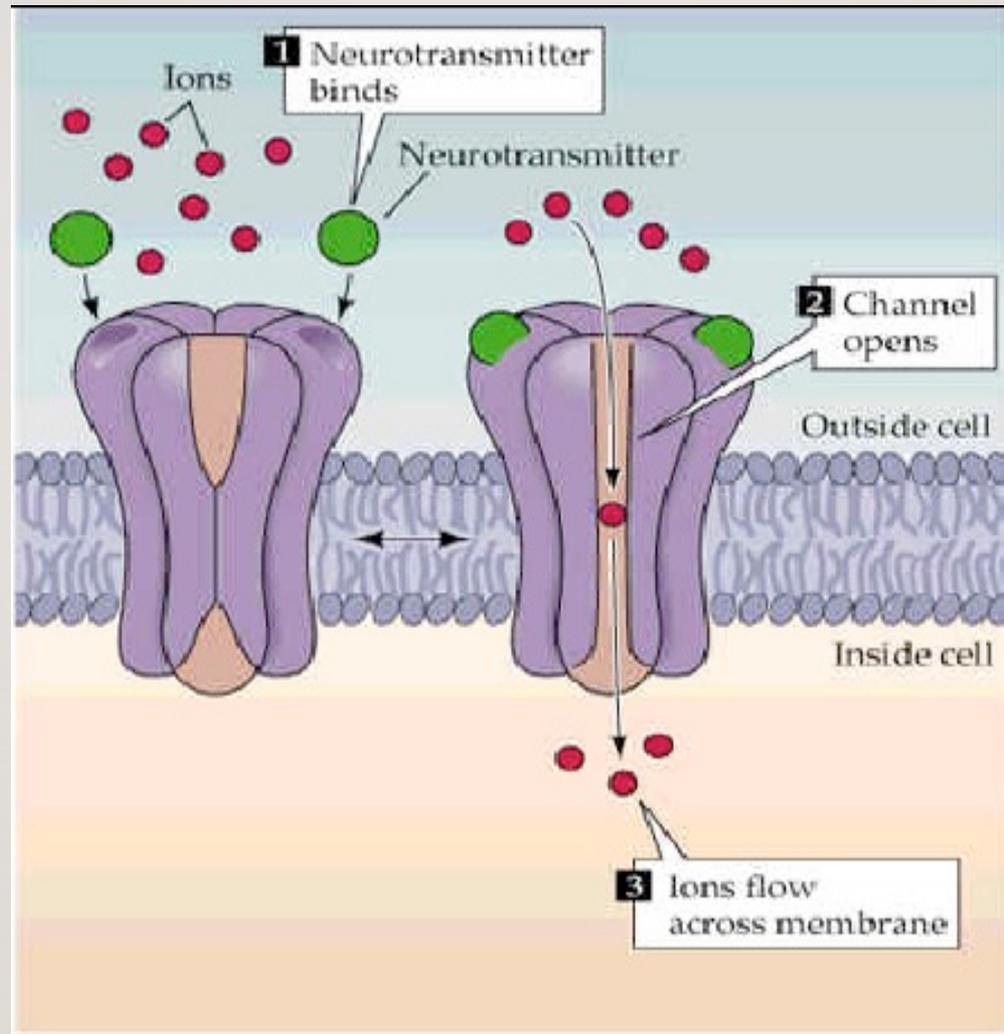
Effetti:

- Aumento del battito cardiaco
- Modesto aumento del ritmo respiratorio
- Stimolazione secrezione ormone antidiuretico
- Nausea, vomito e talvolta tremori
- Ad alte dosi stimolazione gangli simpatici e parasimpatici (effetti gastrointestinali e sintomi cardiaci e respiratori)
- **Supera la barriera ematoencefalica**
- **Possibile intossicazione cronica**

La nicotina non viene utilizzata nella pratica clinica in quanto:

- **Stimola i recettori nicotinici prima di provocarne il blocco**
- **Influenza la funzione di diversi organi e tessuti**

Recettori Canale



Recettori Canale

Sono distinti in 6 classi:

Recettori Nicotinici per l'Ach (Na⁺/K⁺)

Recettori del GABAA per il GABA (Cl⁻)

**Recettori ionotropi per il glutammato
(Na⁺/Ca⁺) (NMDA, AMPA, Kainato)**

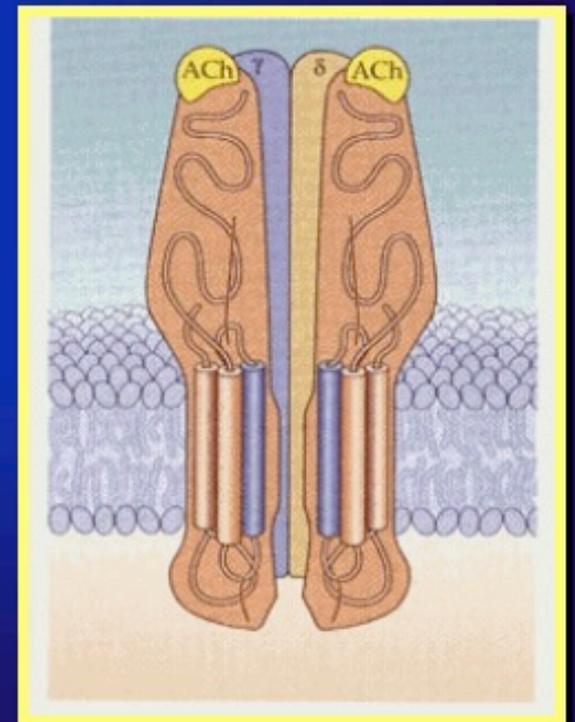
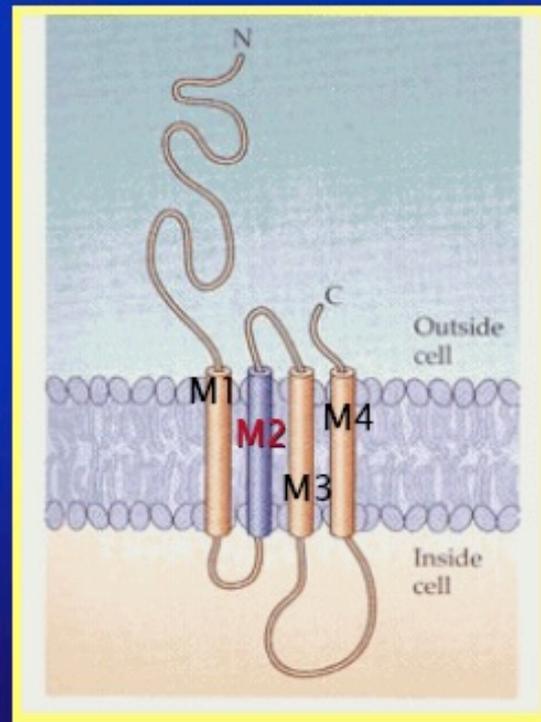
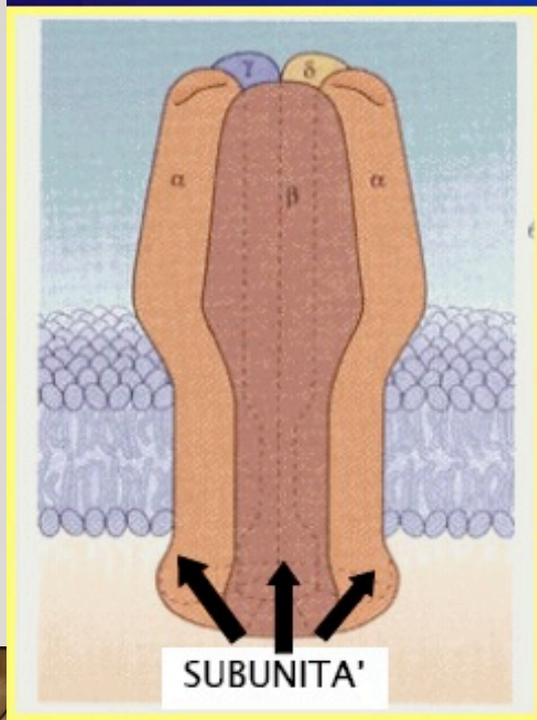
Recettori P2X per l'ATP (Na⁺, K⁺, Ca⁺)

**Recettori 5HT₃ per la serotonina
(Na⁺, K⁺, Ca⁺)**

Recettori per la glicina

STRUTTURA GENERALE DEI RECETTORI IONOTROPI

- 4 o 5 subunità che delimitano un canale idrofilico
- Ogni subunità è formata da una catena polipeptidica che attraversa almeno 4 volte la membrana plasmatica in corrispondenza di altrettante regioni ricche di aa idrofobici (regioni M)
- Il canale è delimitato dalle regioni M2 di ciascuna subunità

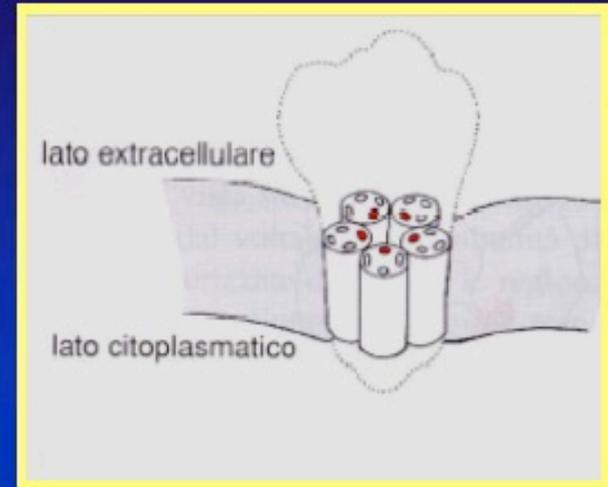
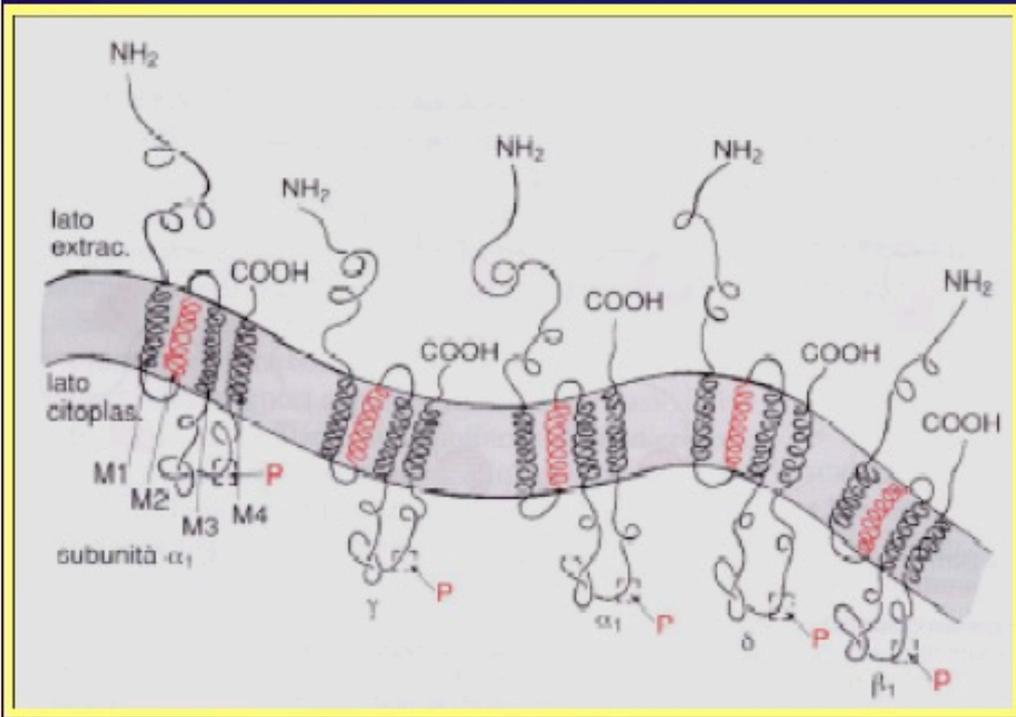


Recettori nicotinici

L'ACH agisce su recettori nicotinici situati sulle giunzioni neuromuscolari, nei gangli e nel SNC.

I recettori muscolari (giunzione o placca neuromuscolare: punto nodale fra la fibra nervosa motoria e la cellula muscolare $2\alpha:1\beta:1\gamma:1\delta$) sono diversi da quelli neuronali ($2\alpha:3\beta$).

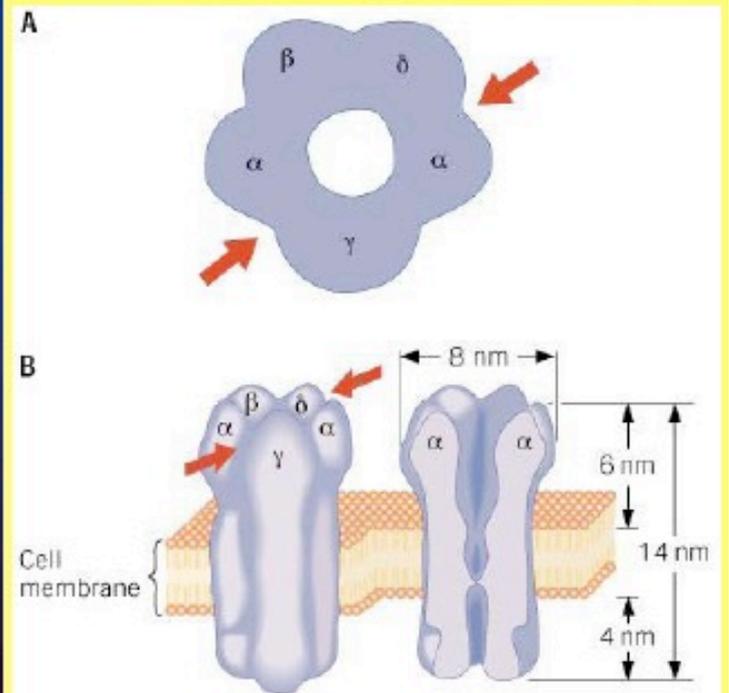
RECETTORE NICOTINICO PER L'ACETILCOLINA



Le subunità sono disposte secondo un ordine preciso:

$\alpha_1 - \gamma - \alpha_1 - \delta_1 - \beta_1$

Interfaccia $\alpha - \gamma$ e $\alpha - \delta$: siti di legame per Ach

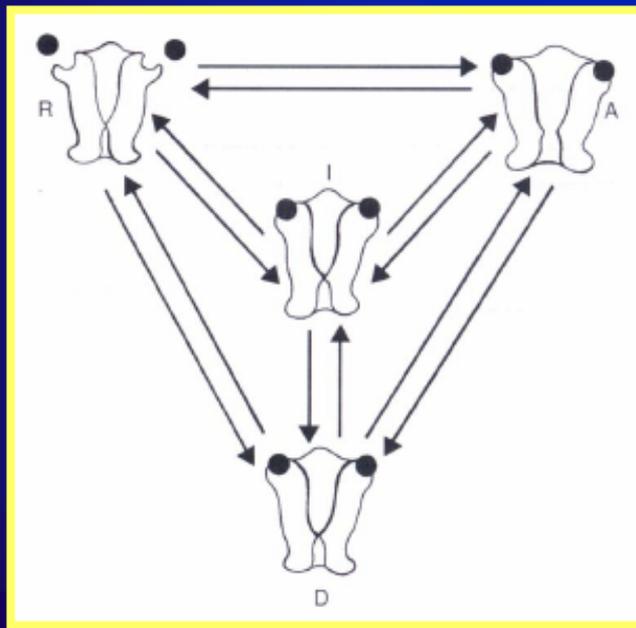


DESENSITIZZAZIONE DEI RECETTORI CANALE

Per questa superfamiglia di recettori la desensitizzazione equivale a una riduzione della capacità di andare incontro alle modificazioni conformazionali necessarie per produrre l'apertura del canale ionico.

Applicazione AGONISTI e loro legame al recettore:

- 1) dopo pochi msec apertura del canale e flusso ionico (A)
- 2) successivamente transizione del R nello stato desensitizzato: il canale rimane chiuso nonostante l'affinità per l'agonista aumenti notevolmente (I e D)



R= a riposo;
A= stato attivo;
I= componente rapida della desensitizzazione (stato desensitizzato);
D= componente lenta della desensitizzazione (stato refrattario)

Recettori muscarinici

	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
TIPO	Nervoso	Cardiaco	ghiandolare	?	?
LOCALIZ.	SNC	Tessuto di conduzione	Ghiandole esocrine, muscoli lisci, endotelio	SNC, polmone, utero	SNC
Agonisti	Ach, Carbacolo	Ach, Carbacolo	Ach, Carbacolo	Ach?	Ach?
Antagonisti selettivi	Atropina	Atropina, gallamina	Atropina	Atropina	Atropina
Meccanismo di trasduzione	↑ IP ₃	↓ cAMP	↑ IP ₃	↓ cAMP	↑ IP ₃
Proteina G	G _q	G _i	G _q	G _i	G _q

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI PARASIMPATICOMIMETICI

Parasimpaticomimetici ad azione diretta



Esteri della colina



Acetilcolina,
Metacolina, carbacolo,
betanecolo



Alcaloidi colinomimetici naturali



Pilocarpina,
muscarina, arecolina,
nicotina

Parasimpaticomimetici ad azione indiretta



Inibitori delle colinesterasi



Reversibili



Fisostigmina,
neostigmina,
edrofonio
Ossime

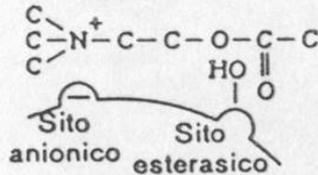


Irreversibili

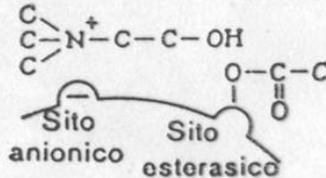


Esteri fosforici
Carbamati

ACETILCOLINA



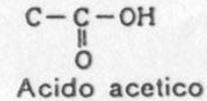
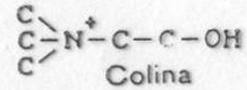
ACh-esterasi



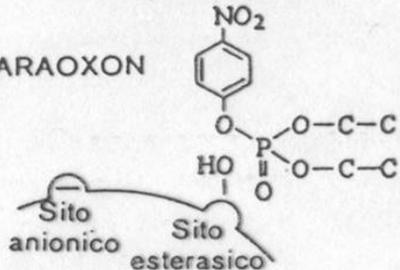
ACh-esterasi



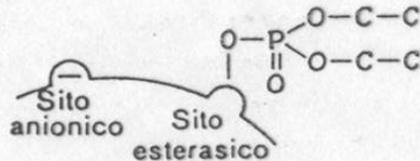
ACh-esterasi



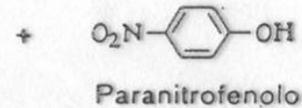
PARAOXON



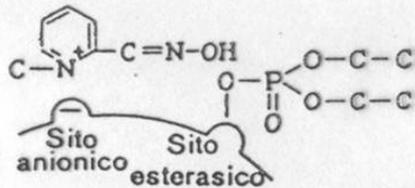
ACh-esterasi



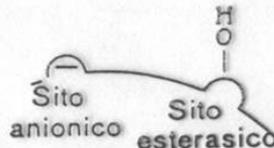
ACh-esterasi
bloccata
irreversibilmente



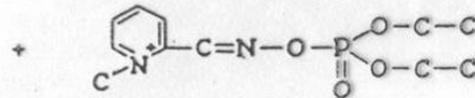
PAM



ACh-esterasi
bloccata
irreversibilmente

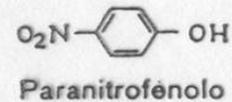
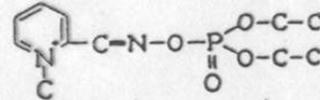
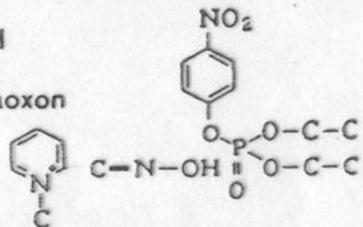


ACh-esterasi
riattivata



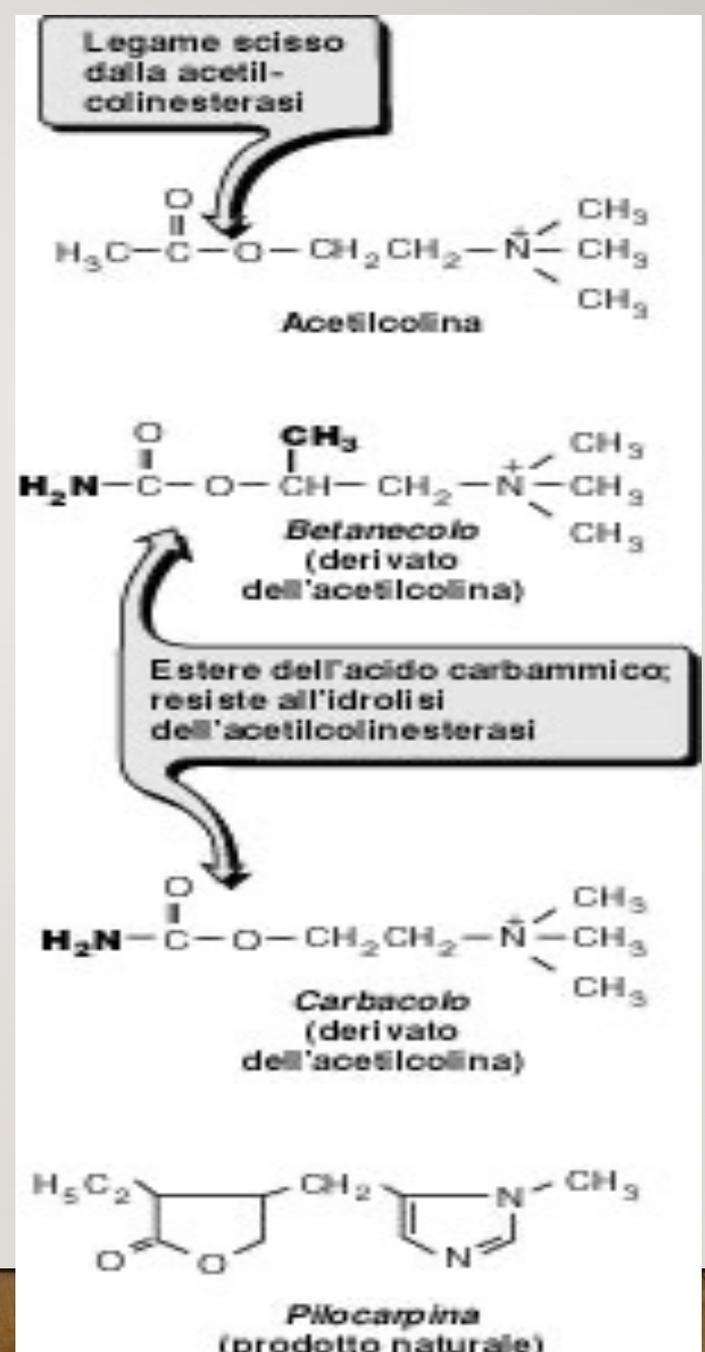
PAM

Paraoxon



AGONISTI MUSCARINICI

- **Relazione struttura-attività:**
- L'ACh ha un gruppo ammonio positivo e un gruppo estereo, parzialmente negativo e facilmente idrolizzabile.
- Gli agonisti muscarinici conservano tutti la carica positiva, ma il resto della molecola differisce dall'ACh. Le differenze dall'ACh sono responsabili della selettività per i recettori muscarinici e la resistenza all'idrolisi enzimatica.



EFFETTI DEGLI AGONISTI MUSCARINICI

- Corrispondono agli effetti della stimolazione parasimpatica (farmaci **parasimpaticomimetici**)
- Gli effetti sono più prolungati per composti non idrolizzabili.
- Effetti cardiovascolari: **bradicardia; diminuzione della conduzione A-V** (recettori M2, apertura canali K⁺). Dilatazione vascolare (generalizzata, mediata dal rilascio di NO). Diminuzione della pressione sanguigna.
- Muscolatura liscia non vasale: **contrazione; broncocostrizione; aumento della peristalsi intestinale (uso clinico).**

Occhio. Contrazione del muscolo costrittore dell'iride (miosi) \Rightarrow diminuzione della pressione endooculare (uso nella terapia del glaucoma).

Ghiandole esocrine. Aumento delle secrezioni: sudorazione, lacrimazione, salivazione, aumento delle secrezioni bronchiali.

Agonisti muscarinici sono presenti in alcuni funghi (es., muscarina) e piante (pilocarpina, arecolina).

FARMACI PARASIMPATICOLITICI

**DEFINITI ANCHE FARMACI ANTIMUSCARINICI
O BLOCCANTI DEI RECETTORI MUSCARINICI,
IMPEDISCONO ALL'ACH DI LEGARSI AL
PROPRIO RECETTORE POSTSINAPTICO.**

ANTAGONISTI MUSCARINICI (ANTIMUSCARINICI, PARASIMPATICOLITICI, ATROPINICI)

- Sono **antagonisti competitivi** dell'acetilcolina sui recettori muscarinici.
- I loro effetti sono quelli di un blocco del tono parasimpatico e/o prevalenza del tono simpatico. Possono inoltre avere effetti centrali.
- Il composto conosciuto da più tempo è l'atropina, alcaloide contenuto in diverse piante, principalmente nelle bacche di *Atropa belladonna* (avvelenamenti relativamente frequenti).

ATROPINA

Alcaloide estraibile dall'*Atropa belladonna*, dalla *Datura stramonio* e dallo *Hyoscyamus niger*.

Nell'*Atropa belladonna* sono contenuti l'atropina (miscela racemica di D-josciamina e L-josciamina, la scopolamina (L-joscina) ed altri.



Atropa belladonna



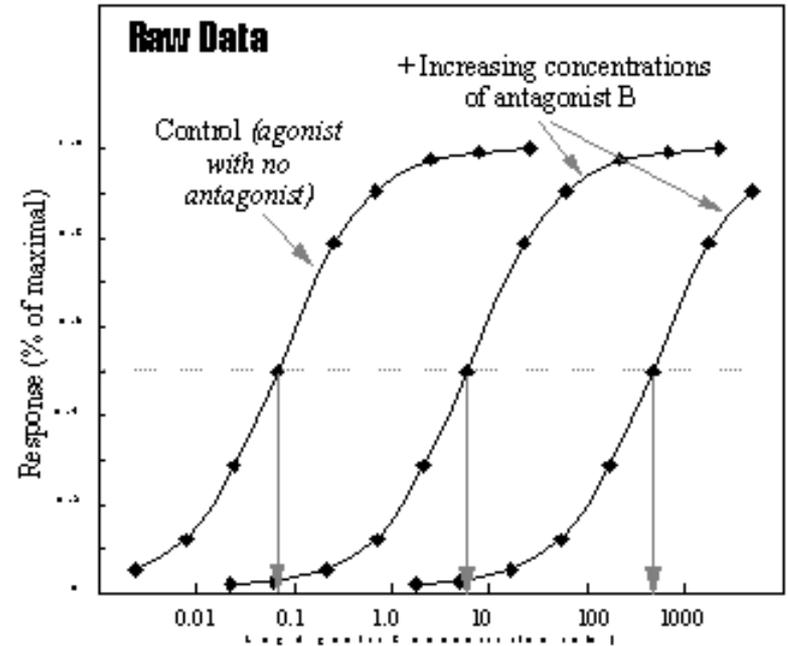
Datura stramonio



Hyoscyamus niger

CURVE DOSE-RISPOSTA E FARMACI ANTAGONISTI

- Gli antagonisti non sono in grado di evocare una risposta in seguito alla loro interazione con il recettore.
- In presenza di un antagonista, la curva dose-risposta di un agonista si sposta 'a destra'; cioè, per ottenere la stessa risposta sono necessarie concentrazioni più alte.



Log [agonista]

Antagonisti muscarinici selettivi

Pirenzepina e Telezepina – derivati triciclici simili alla fenotiazina (antidepressivo). Selettivi verso il recettore **M1** gangliare (inibizione della secrezione acida senza provocare effetti significativi sul cuore, sulla muscolatura liscia dell' App. Dig.)

Tripitamina – Antagonista selettivo verso i recettori **M2**

EFFETTI DEGLI ANTIMUSCARINICI

- **Cuore:** tachicardia (modesta), dovuta a prevalenza del tono simpatico. Non hanno effetti sulla pressione perché i vasi di resistenza non hanno innervazione colinergica.
- **Muscolatura liscia:** rilasciamento (bronchi, vie biliari, tratto urinario). Inibizione della motilità intestinale (uso clinico come spasmolitico).
- **Secrezioni:** inibizione delle secrezioni salivari, bronchiali, lacrimali, sudoripare.

Occhio: 1) dilatazione della pupilla (midriasi), per prevalenza del tono adrenergico che innerva il muscolo radiale dell'iride, la cui contrazione aumenta il diametro pupillare. 2) paralisi dell'accomodazione (rilassamento del muscolo ciliare che regola lo spessore del cristallino).

SNC. Eccitazione fino ad allucinazioni, delirio e coma. La scopolamina ha invece effetto sedativo (uso come anticinetosico)

Atropina DOSE-EFFETTO

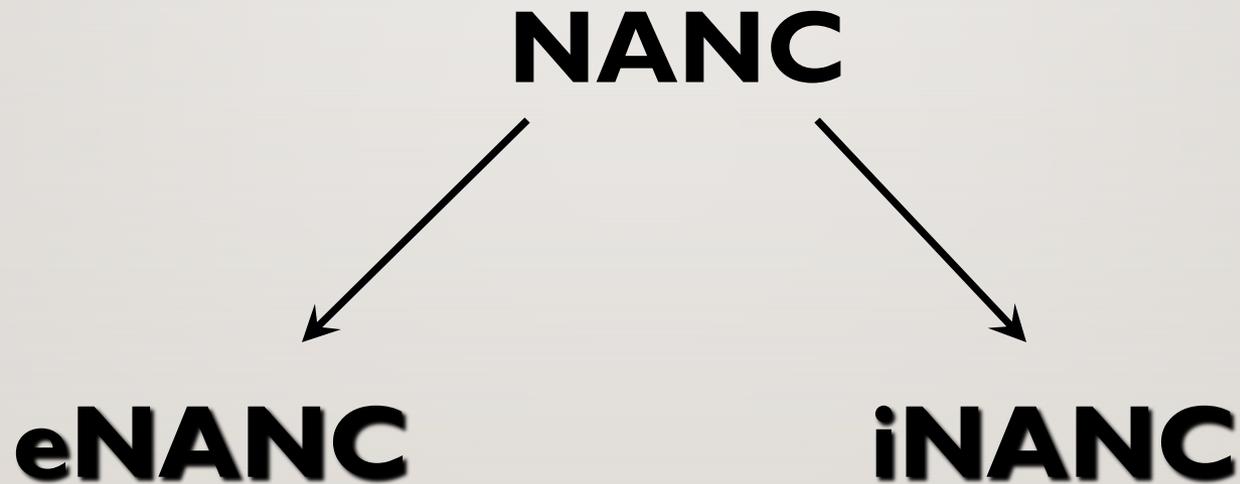
Dose	Effetto
0.5 mg	Lievi modificazioni della gittata cardiaca, secchezza del cavo orale
1.0 mg	Aumento della gittata cardiaca, blocco della secrezione salivare, lieve midriasi
2.0 mg	Notevole aumento della gittata cardiaca, dilatazione pupillare
5.0 mg	Tutti i sintomi già mensionati e riduzione della peristalsi intestinale
10 mg	Notevole esacerbazione dei sintomi già mensionati, cute calda, atassia, allucinazioni, coma



Sistema nervoso enterico

Il sistema nervoso enterico è un intrigo di fibre nervose che innerva i visceri (tratto gastrointestinale, pancreas, cistifellea). Nei vari organi, questo agisce tramite i plessi (plesso mioenterico e plesso sottomucoso).

SISTEMA NON ADRENERGICO NON COLINERGICO (NANC) OPPURE SISTEMA NERVOSO ENTERICO (SNE)



- Le fibre sono presenti nell'epitelio, nella lamina basale, nelle sottomucose, nei vasi sanguigni, mentre sono scarsamente presenti nel muscolo liscio.
- ***Fibre c afferenti chemiosensibili.***
- ***Neurotrasmettitori:*** NKA-NKB-SP. Azioni.
- ***Recettori:*** NK1, NK2, NK3.
- Autoradiografia [125I] Bolton-Hunter- Sostanza P
- La funzione fisiol. è quella di modulare la funzione polmonare del cavallo, evidente soprattutto quando l'epitelio è danneggiato.
- ***Ruolo sostanziale nel tono vasale.***
- Queste fibre hanno un ruolo trofico e di adattamento post-natale nella respirazione del puledro.
- Endopeptidasi ACE-NEP.

INANC

Fisiologico:

- Localizzati nei bronchi principali, assenti nei bronchi di 3° generazione in cavalli con COPD.
- Limitata distribuzione e debole funzione rispetto al sistema colinergico

1° neurotrasmettitore è NO (Nitrossido)

Altri sono: PHI (Peptide Istimina Isoleucina

VIP (Polipeptide Vasoattivo Intestinali

I VIP immunoreattivi mancano nei polmoni dei soggetti asmatici

La sintesi di NO è catalizzata dall'enzima NOS (NO sintasi)

3 Isoforme:

e NOS → tipo III

n NOS → tipo I

i NOS → tipo II

essenziali

Indotto da citochine speciali ed endotossine

Funzioni:

- Neuromodulazione dell'azione parasimpatica e/o inibizione pregiunzionale sulla contrazione colinergica.
- Modulazione dei nervi sensoriali.
- Rilassamento.

Anche le cellule epiteliali producono NO.