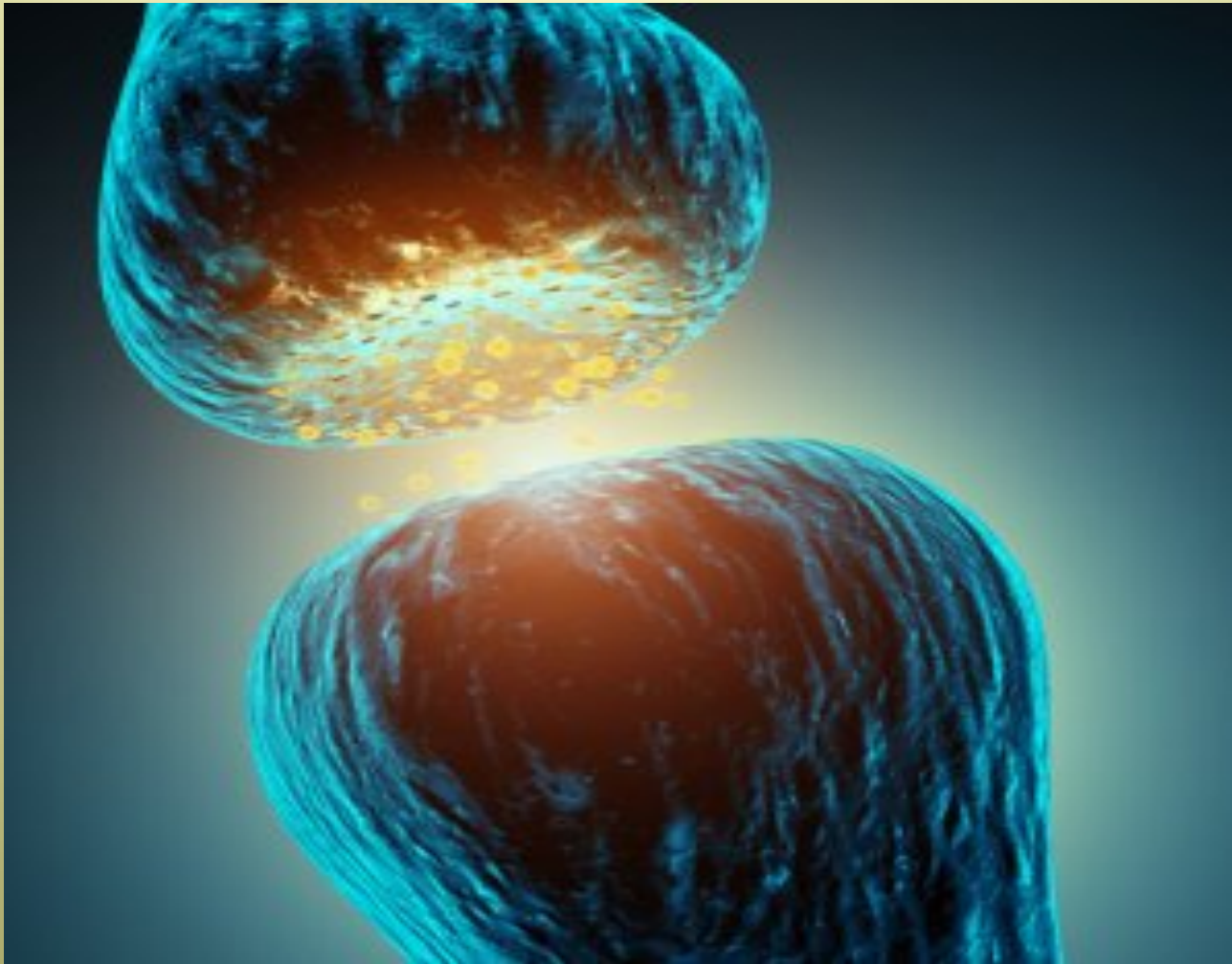


Farmaci del Sistema Nervoso Autonomo



I neurotrasmettitori o neuromediatori

Sono più di cinquanta le sostanze chimiche di cui è stata dimostrata la funzione di neurotrasmettitore a livello sinaptico. Ci sono due gruppi di trasmettitori sinaptici: quello costituito da trasmettitori a basso peso molecolare a rapida azione e il gruppo dei neuropeptidi di dimensioni maggiori ad azione più lenta.

Dal punto di vista chimico, quasi tutti i NT appartengono a tre categorie:

**NT a basso peso
molecolare**

Amminoacidi

Ammine

**NT ad alto peso
molecolare**

Peptidi

(piccole molecole proteiche)

•Ci sono anche NT che non appartengono a queste tre categorie. Ad esempio l'**NO** (monossido di azoto), il monossido di carbonio (CO) e l'anandamide.

Sintesi, immagazzinamento e liberazione dei NT

Le funzioni svolte dalla cellula **pre-sinaptica** sono molto simili sia che si tratti di sinapsi *eccitatorie* o *inibitorie*, nelle sinapsi *dirette* come in quelle *indirette*

Il **ciclo** del NT nel neurone presinaptico si articola in tre processi:

- 1) **Sintesi e immagazzinamento**
- 2) **Liberazione del NT**
- 3) **Rimozione e recupero del NT**

I principali neurotrasmettitori

Derivati Amminoacidi

- - acido aspartico
- - acido glutammico
- - acido gamma-amminobutirrico (GABA)
- - glicina

Monoammine

- **dalla fenilalanina e dalla tirosina**
Dopamina,
norepinefrina e
epinefrina
- **dal triptofano**
serotonina (o 5-
idrossitriptamina, 5ht)
melatonina
- **dall'istidina (istamina)**

Peptidi

- **Encefaline (Enk)**
- **Somatostatina**
- **Neuropeptide Y**
- **Sostanza P**
ecc.

Dopamina, adrenalina e noradrenalina
vengono collettivamente indicate come
Catecolamine

Esistono decine di diversi **neuropeptidi** i
quali vengono rilasciati in porzioni molto
circoscritte del SN

Sintesi e immagazzinamento del NT

1) Amminoacidi e ammine

Alcuni NT **esistono già come tali** (ad es. Glu e Gly), altri vengono facilmente **sintetizzati** a partire da amminoacidi per mezzo di enzimi specifici presenti nel citoplasma della terminazione pre-sinaptica

Gran parte del NT rilasciato nella fessura sinaptica può essere **recuperato** (attraverso la ricaptazione e altri meccanismi) e riutilizzato molte volte

Il NT presente nel citoplasma della terminazione pre-sinaptica viene concentrato all'interno delle **vescicole sinaptiche** (che sono sfere circondate di membrana) tramite specifiche proteine trasportatrici (carriers)

Può insorgere confusione dal fatto che vengono utilizzati come messaggeri chimici sostanze che come il glutammato sono onnipresenti in tutte le cellule?

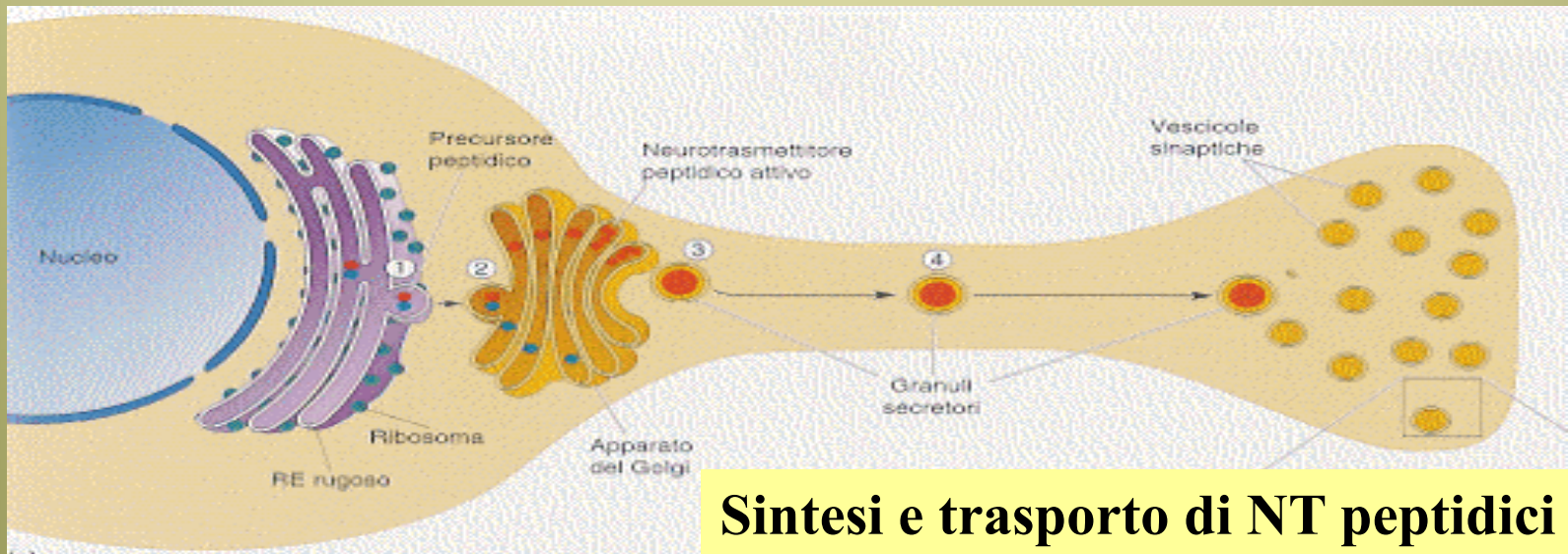
In realtà non c'è questo problema. Il Glutammato e gli altri amminoacidi sono presenti all'interno delle cellule mentre non hanno ragione di trovarsi nel liquido extracellulare. Quando sono rilasciati in quest'ultimo essi fungono da segnale.

2) NT di natura peptidica (neuropeptidi)

Sono prodotti dal **reticolo endoplasmatico rugoso** e poi rielaborati a livello dell'**apparato del Golgi**

Le vescicole contenenti il NT gemmano e sono trasportate alla sinapsi (*trasposto assoplasmatico anterogrado*)

Le vescicole contenenti questi NT sono solitamente più grandi ed hanno struttura differente dalle vescicole che contengono MT a basso peso molecolare. Esse sono in genere chiamate **granuli secretori**



Approfondimento

Tutte le **Catecolamine** derivano dall'**aminoacido tirosina**

Tirosina

L-dopa

Dopamina

Noradrenalina

Adrenalina

La **serotonina (5-HT)** deriva dall'**aminoacido triptofano**

Triptofano

5-idrossi-L-Triptofano

Serotonina

Il **GABA** (acido gamma-aminobutirrico) deriva dall'**aminoacido glutammato** (che è anch'esso un NT)

Glutammato

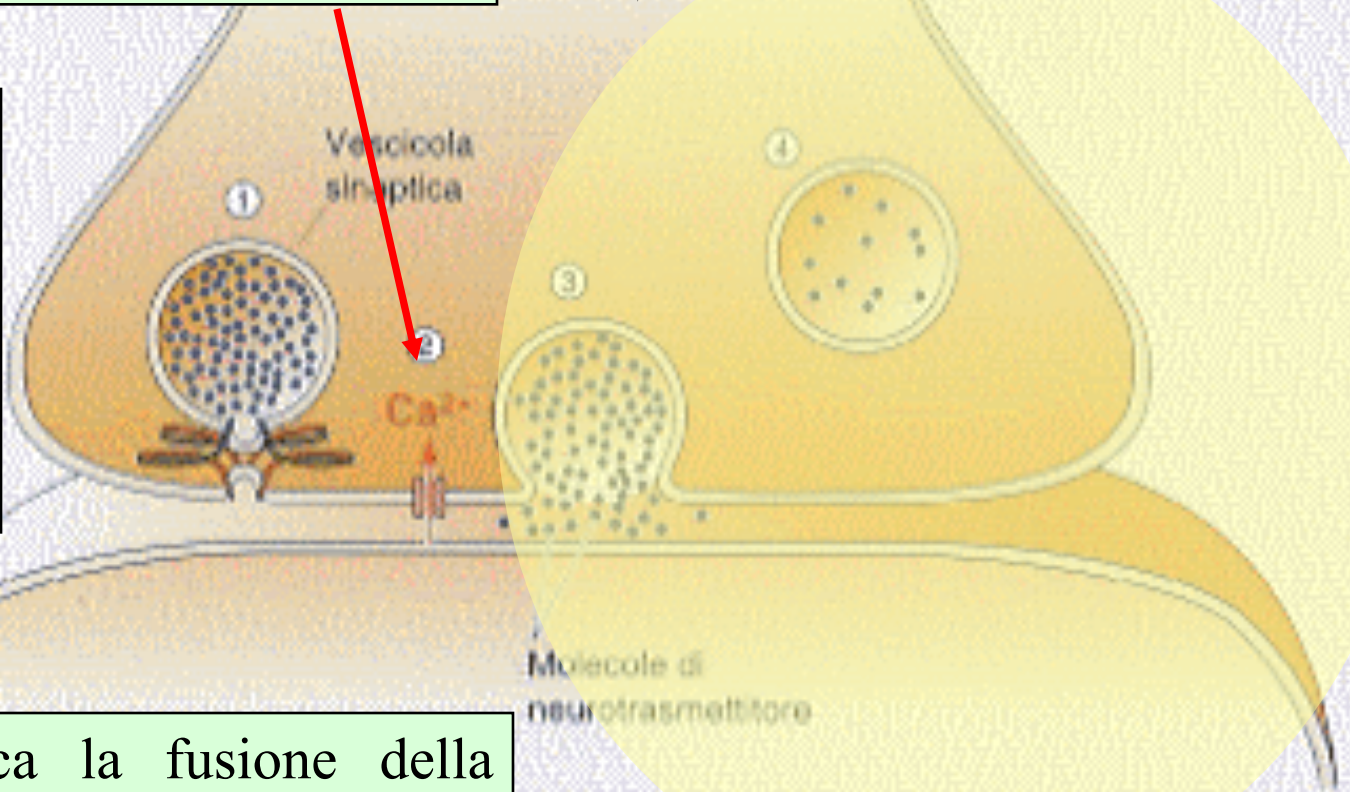
GABA

La liberazione del NT

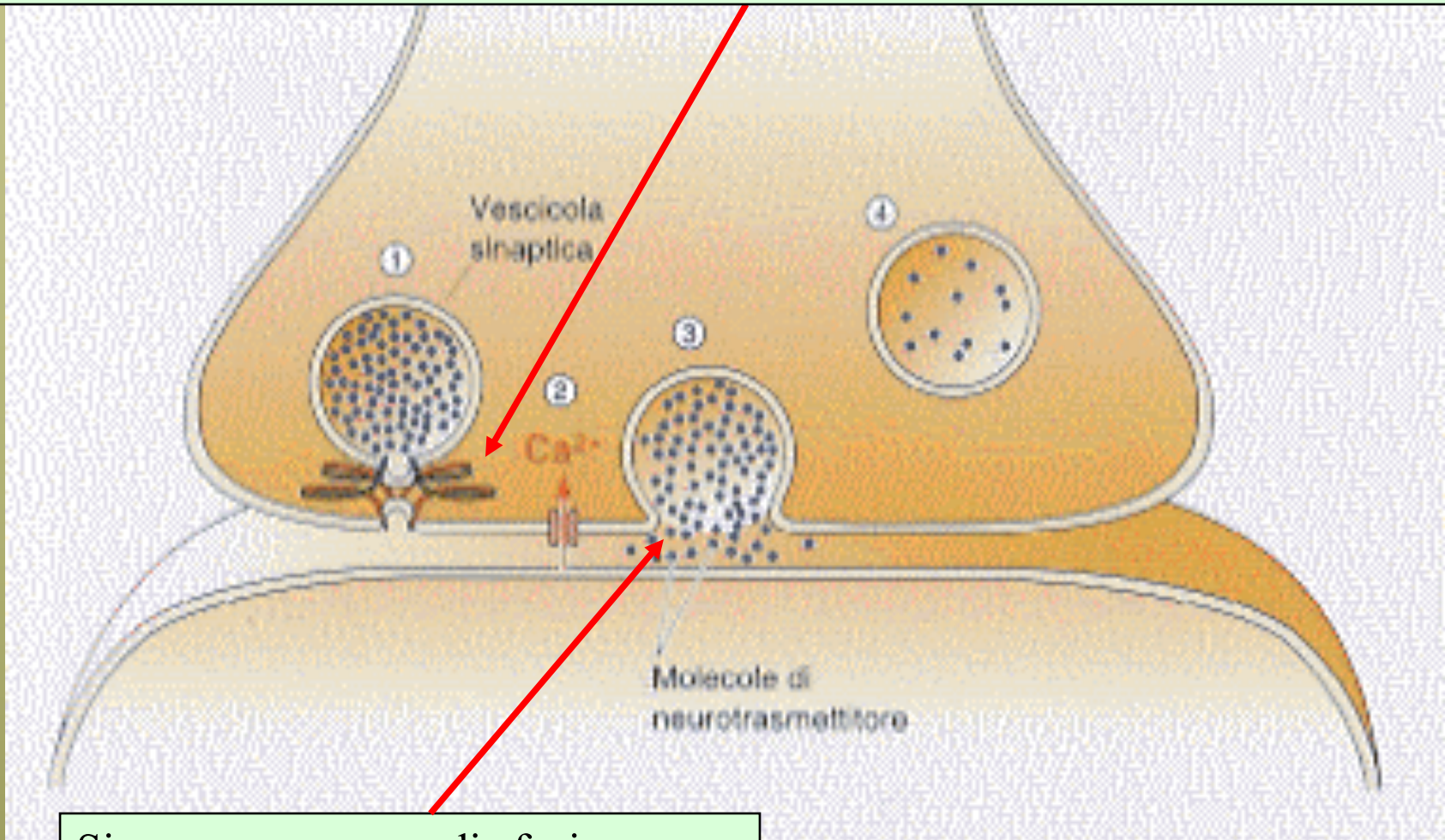
A livello delle terminazioni pre-sinaptiche, l'onda di depolarizzazione del *potenziale d'azione* fa aprire dei canali **voltaggio-dipendenti per il Calcio** che si trovano nelle vicinanze delle zone attive

Il calcio che è migliaia di volte più concentrato all'esterno, irrompe nella cellula

Il calcio provoca la fusione della membrana delle vescicole sinaptiche con la membrana plasmatica



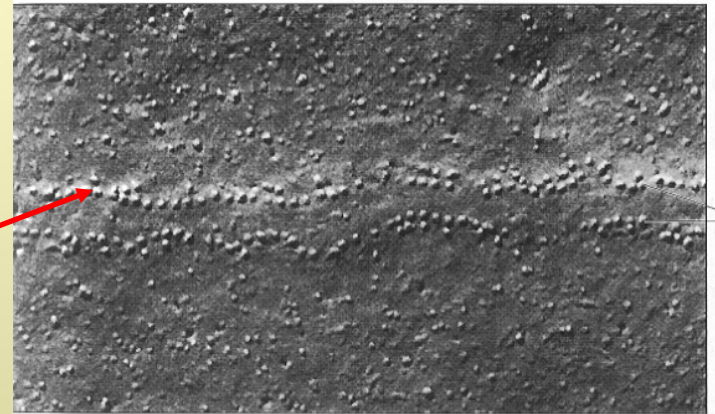
La fusione delle membrane è resa possibile dalla presenza di particolari proteine (complementari tra loro) sulla superficie della membrana delle vescicole e sulla porzione della superficie interna della membrana plasmatica



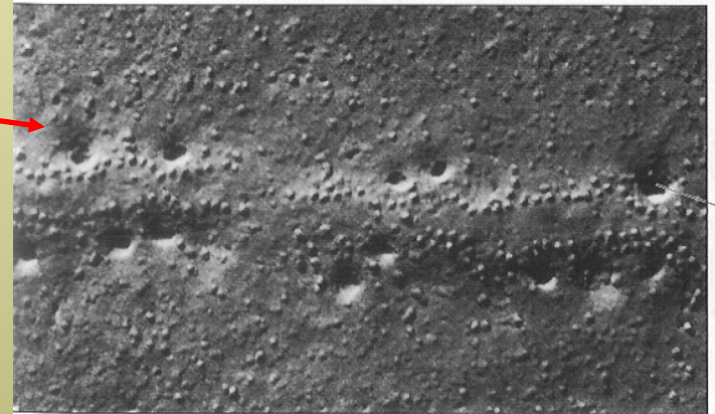
Si apre un poro di fusione con conseguente liberazione all'esterno del NT contenuto

Fotografia al microscopio elettronico di una sinapsi (**giunzione neuromuscolare**) durante la liberazione di NT

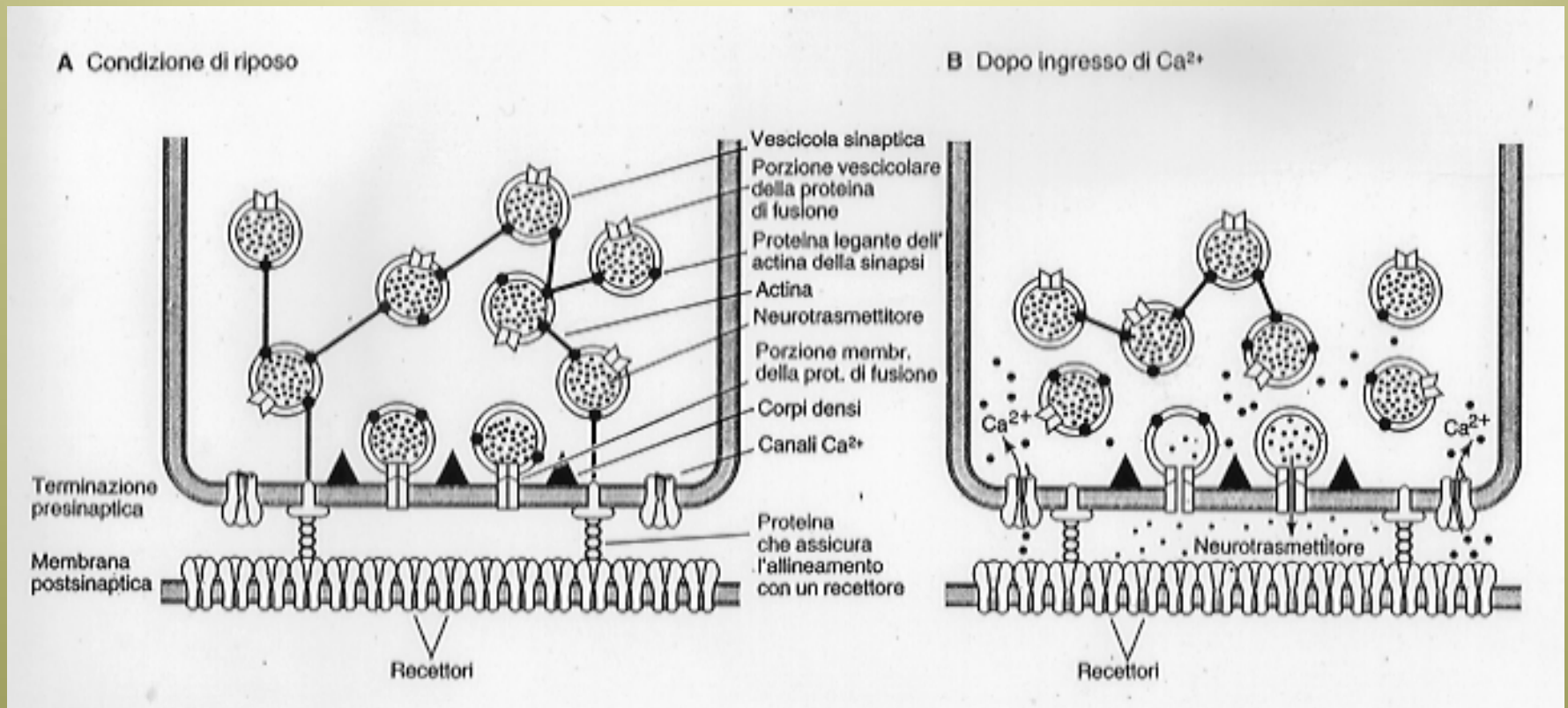
Canali per il calcio



Poro di fusione



Il **calcio** provoca anche il **disancoraggio** dal citoscheletro delle vescicole sinaptiche arretrate e permette il loro avvicinamento alle zone attive in modo che possano sostituire le vescicole appena utilizzate

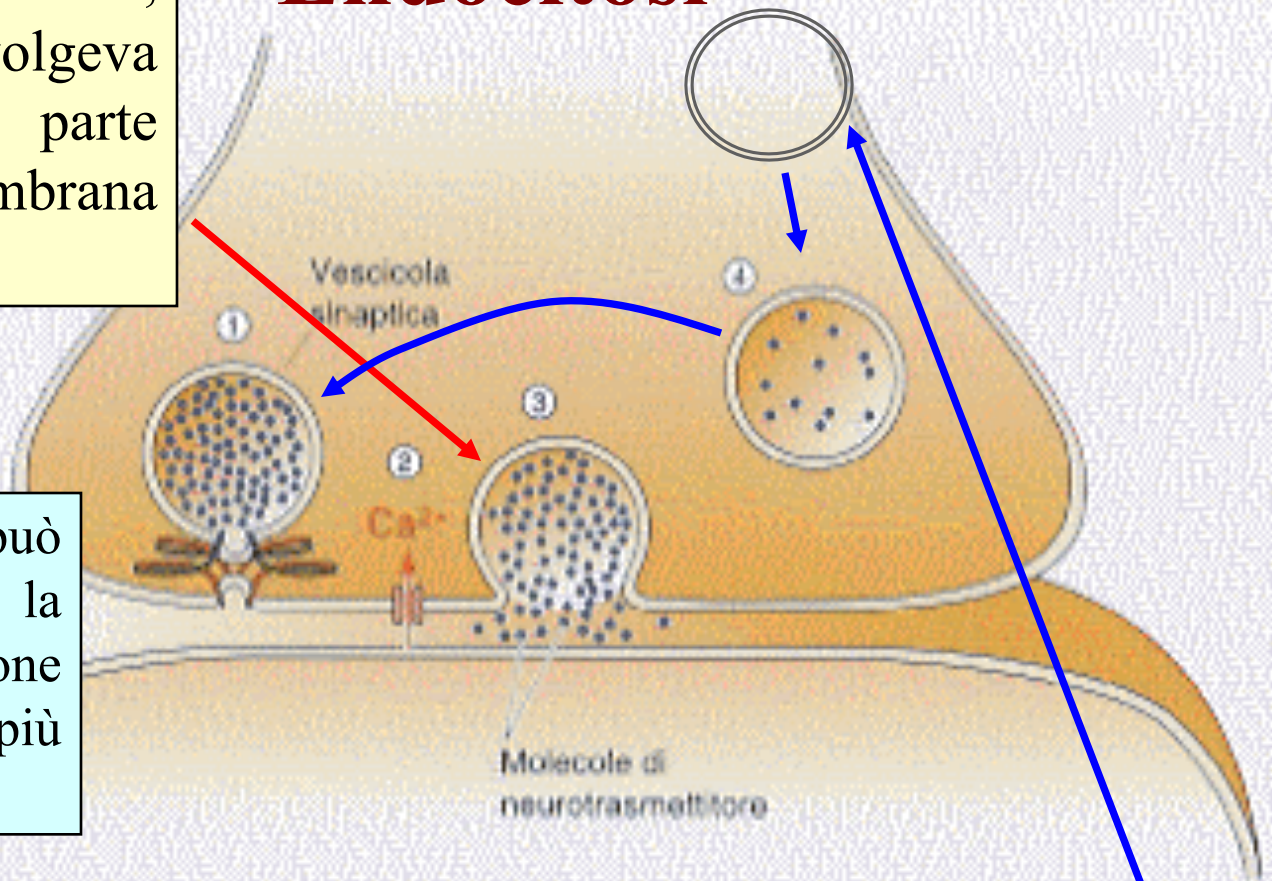


Giunzione neuromuscolare

Endocitosi

Quando il rilascio è ultimato, la membrana che avvolgeva la vescicola diventa parte integrante della membrana plasmatica

Questo processo non può continuare altrimenti la membrana del bottone diventerebbe sempre più grande

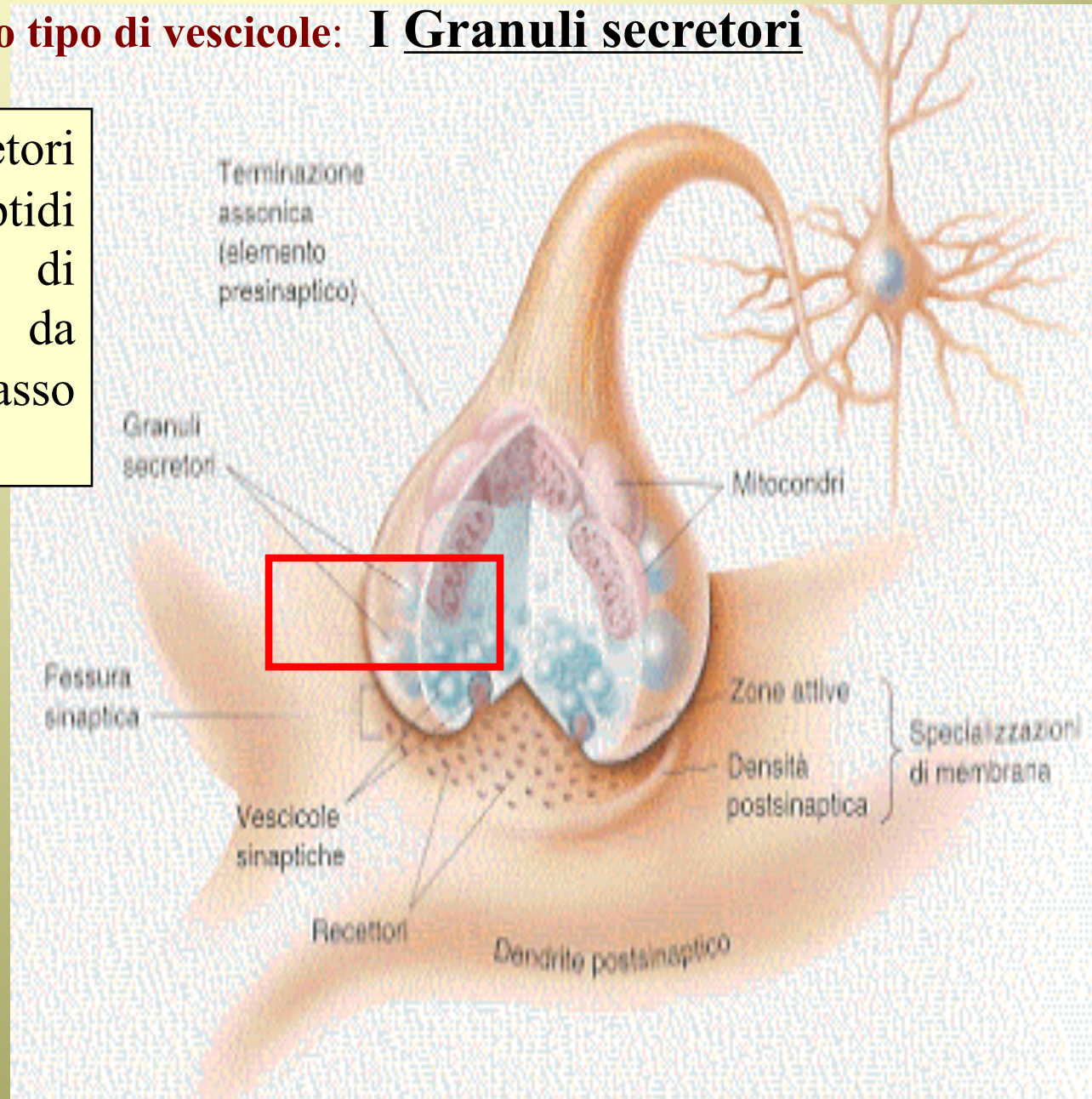


Attraverso l'**endocitosi** la membrana in eccesso viene recuperata e inviata a particolari strutture, le cisterne che provvedono a rigenerare nuove vescicole e a riempirle di NT. L'intero processo dura circa 1 minuto

Spesso le terminazioni pre-sinaptiche

contengono un secondo tipo di vescicole: **I Granuli secretori**

I granuli secretori contengono neuropeptidi il cui meccanismo di liberazione differisce da quello dei NT a basso peso molecolare



Liberazione di NT peptidici (neuropeptidi)

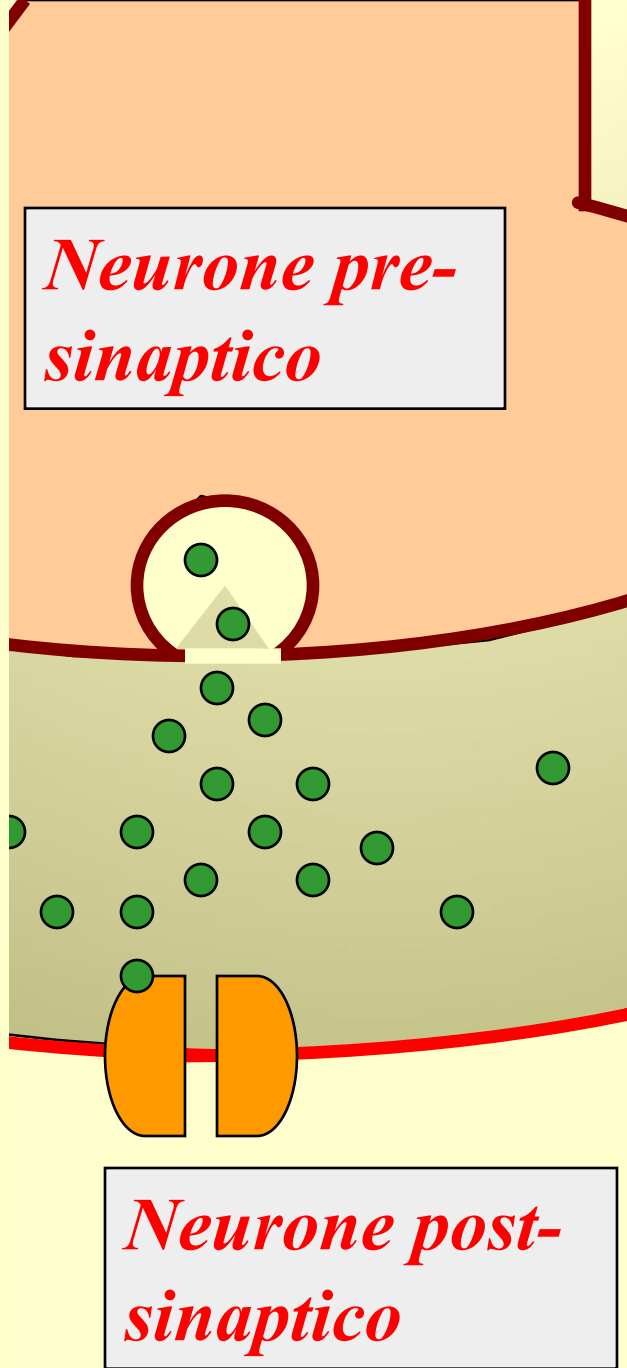
La liberazione di **NT peptidici non** avviene a livello delle zone attive e richiede di conseguenza concentrazioni più alte di calcio (una serie ravvicinata di Pd'A).

La latenza può essere anche di 50 ms (contro gli 0.2 ms dei NT a basso peso molecolare).

Questi NT hanno spesso una azione più duratura sulla cellula post-sinaptica e di tipo **neuromodulatorio**

NB Ogni cellula libera **un solo tipo** di NT a basso peso molecolare (ad esempio solo glutammato oppure solo Gaba).
Tuttavia in uno stesso neurone possono co-esistere **un NT a basso peso molecolare con un NT di natura peptidica**

*Il neurotrasmettitore
rilasciato nella
fessura deve essere
continuamente
rimosso*



*In caso contrario
andrebbe accumulandosi
impedendo al neurone
post-s di percepire
(attraverso le variazioni
nella liberazione di NT)
l'attività del neurone
pre-s*

Rimozione e recupero del NT

Il NT rilasciato nella fessura sinaptica viene continuamente rimosso tramite tre meccanismi:

- **Inattivazione enzimatica**
- **Diffusione**
- **Ricaptazione da parte della cellula pre-sinaptica**

1) Inattivazione enzimatica

È il meccanismo **più rapido** per bloccare l'azione del NT. Un enzima specifico rompe in due la molecola di NT oppure ne modifica la struttura chimica rendendolo inattivo.

Normalmente i metaboliti del NT vengono poi ri-assunti nella cellula presinaptica dove di norma vengono utilizzati per rigenerare le molecole di NT

Le **catecolamine** (dopamina, adrenalina e noradrenalina) sono inattivati da enzimi chiamati **Monoamminossidasi (MAO)** presenti nel citoplasma dell'assone, **le catecol-O-metiltransferasi (COMT)** nello spazio sinaptico.

L' **acetilcolina** è inattivata da un enzima chiamato **acetilcolinesterasi** il quale degrada chimicamente il NT a colina + acido acetico

2) Diffusione

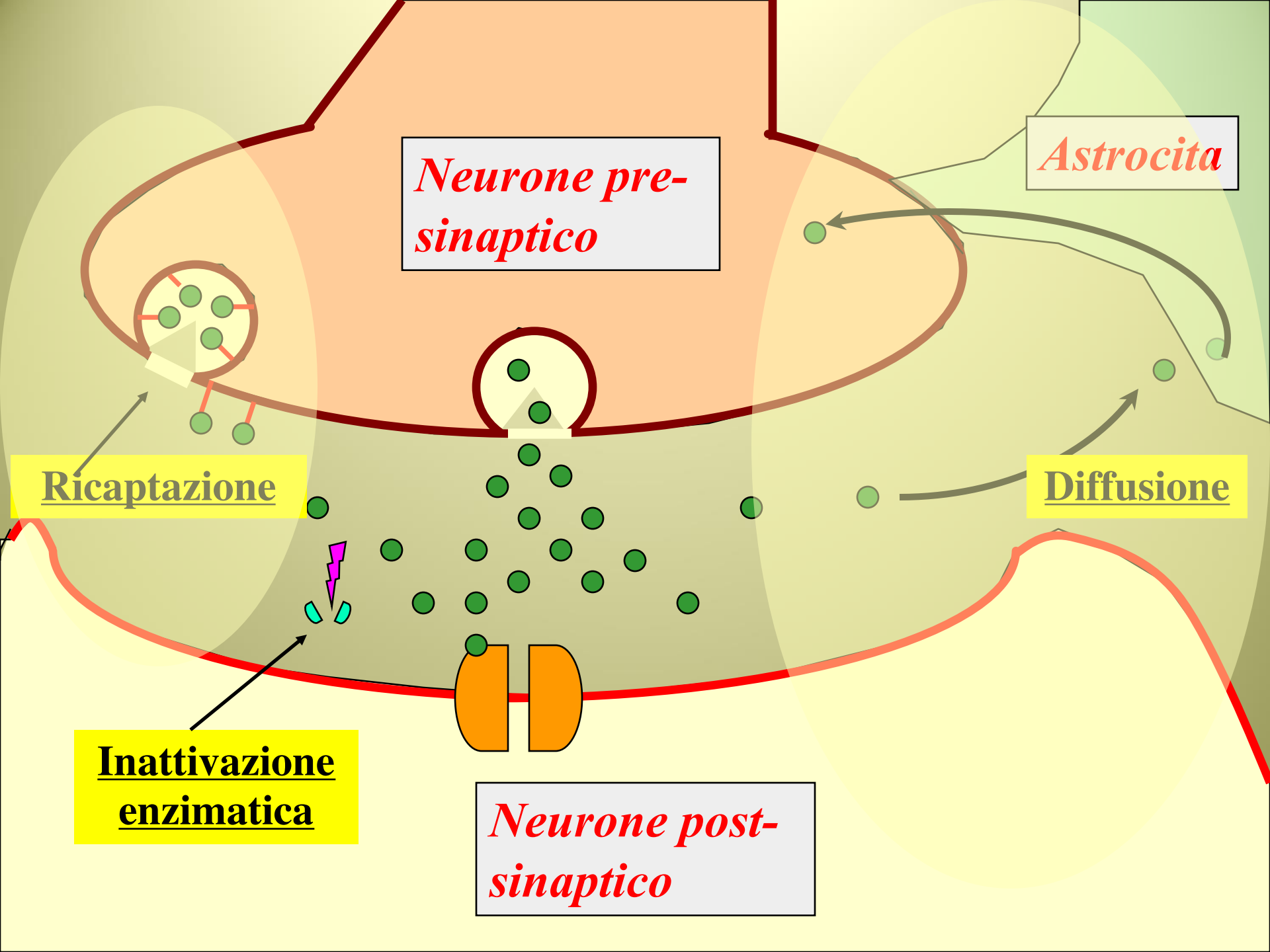
La fessura sinaptica, benchè molto stretta, non è uno spazio chiuso ma comunica con il resto dello spazio extracellulare

Parte del NT esce dalla fessura sinaptica e viene catturato dagli **astrociti** (che impediscono così che possa andare ad agire su cellule che non sono il suo bersaglio naturale)

Gli astrociti sono poi in grado di restituire il NT alla **cellula pre-sinaptica** che lo può così **riutilizzare**

3) Ricaptazione

La cellula pre-sinaptica possiede delle proteine di membrana in grado di riconoscere e legare il NT emesso (o i suoi metaboliti, nel caso sia stato inattivato). Quando il NT è legato esso viene introdotto all'interno della cellula



Neurone pre-sinaptico

Astrocita

Ricaptazione

Diffusione

Inattivazione enzimatica

Neurone post-sinaptico

Rigenerazione delle vescicole

Una volta che il NT sia stato introdotto nel citoplasma (sia mediante ricaptazione che attraverso gli astrociti) esso viene attivamente concentrato dentro le vescicole (mediante proteine chiamate carriers). In questo modo la stessa molecola di NT può essere **usata più e più volte** da parte della stessa cellula con conseguente risparmio metabolico

Grazie ai tre meccanismi descritti sopra, la rimozione del NT dalla fessura sinaptica avviene velocemente e con tasso costante

Ciò permette alla cellula post-sinaptica di rispondere con precisione alle variazioni temporali nella quantità di NT liberato dal neurone pre-sinaptico

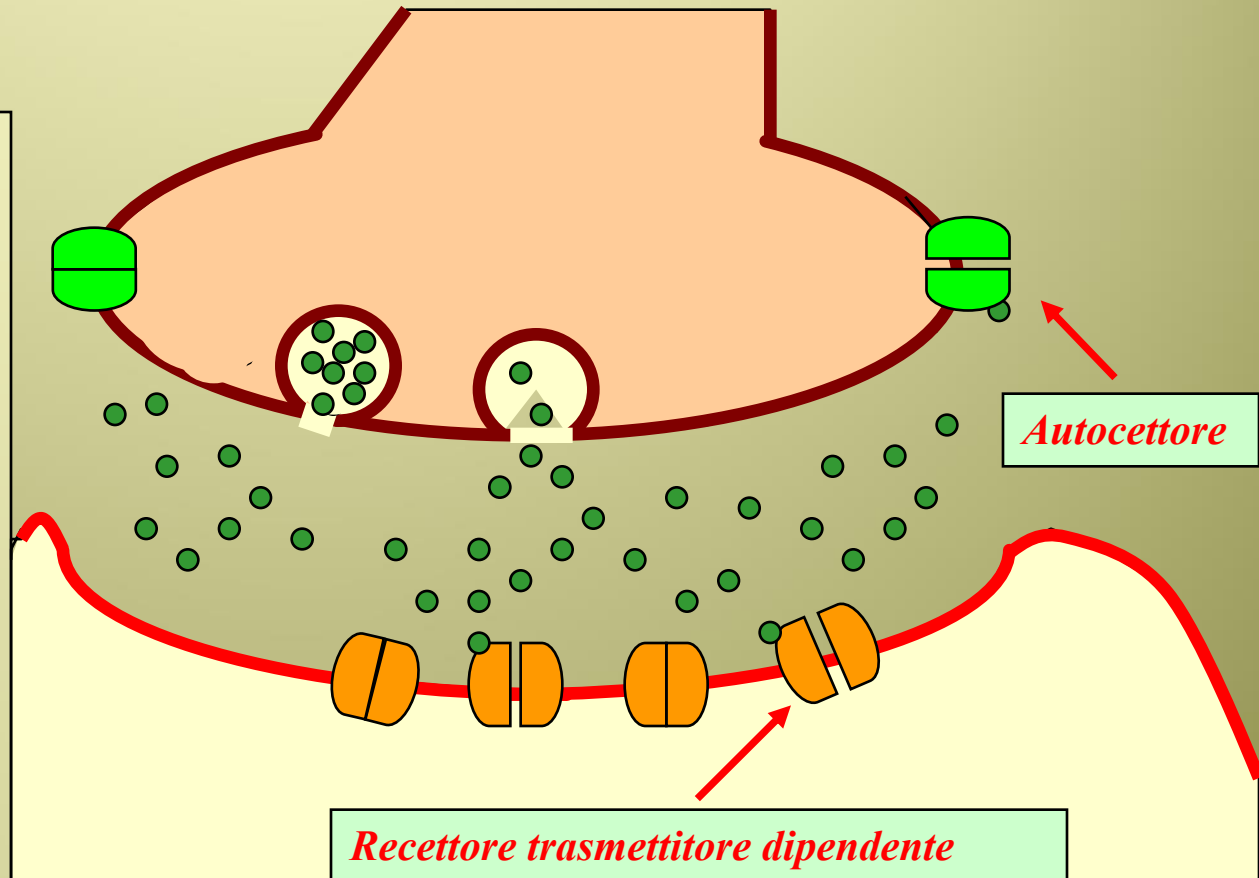
In altre parole se il neurone pre-sinaptico scarica ad alta frequenza, verrà liberato molto NT e una gran quantità di questo riuscirà a superare i 3 meccanismi raggiungendo la membrana post-sinaptica.

Viceversa se ci sono pochi Pd'A, il poco NT liberato sarà quasi interamente neutralizzato e non agirà sul neurone post-sinaptico

Approfondimento

In molte sinapsi, sul neurone presinaptico sono presenti recettori per il NT simili a quelli che si trovano nella membrana post-sinaptica.

Essi sono chiamati **autocettori**, hanno di solito funzione inibitoria e servono come ulteriore metodo di controllo della liberazione del neurotrasmettitore



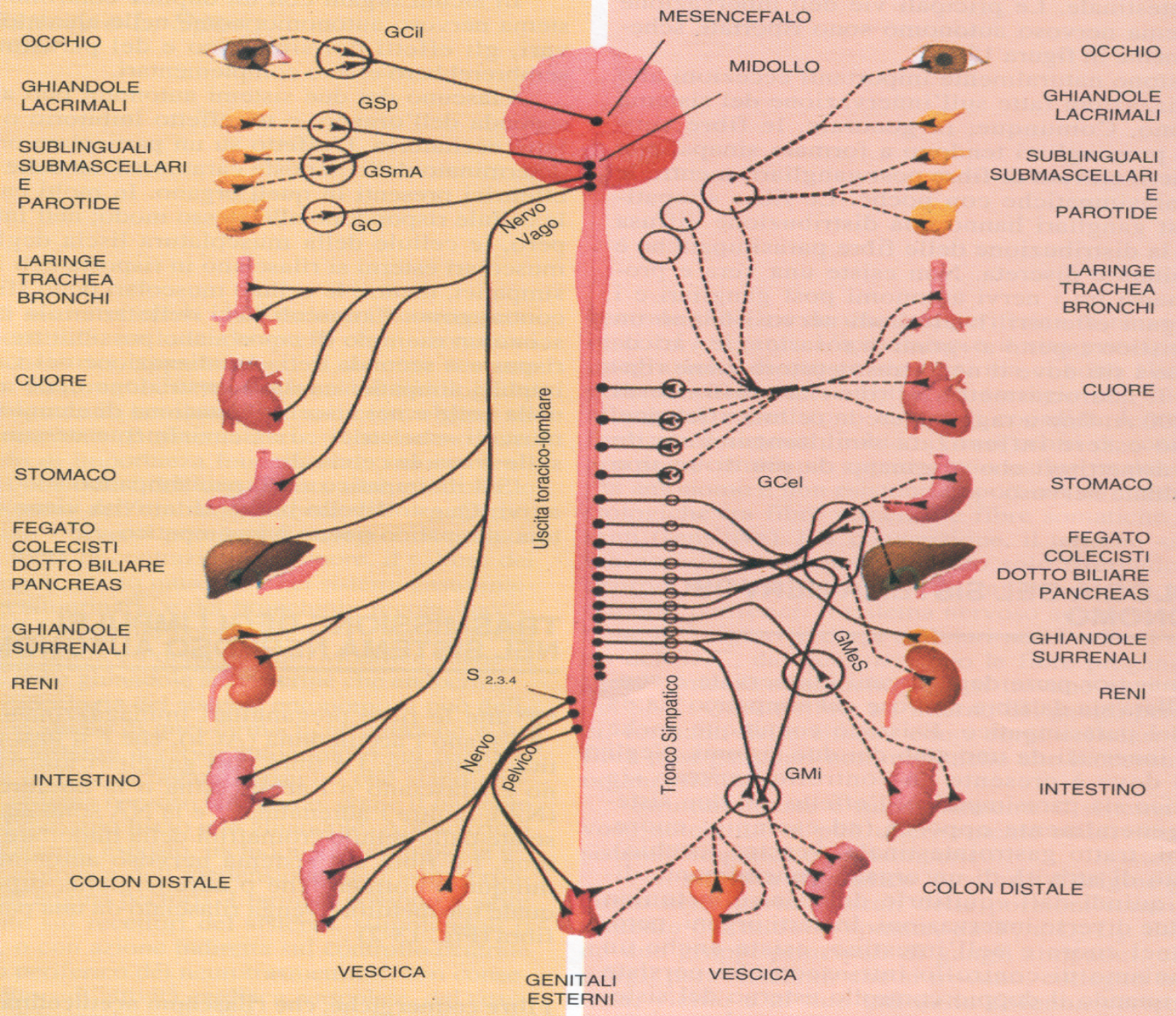


FARMACI CHE AGISCONO SUL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

- ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO
- FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO
- TRASMISSIONE DEGLI IMPULSI NEL SNA

PARASIMPATICO

SIMPATICO



Fisiologia del sistema nervoso autonomo

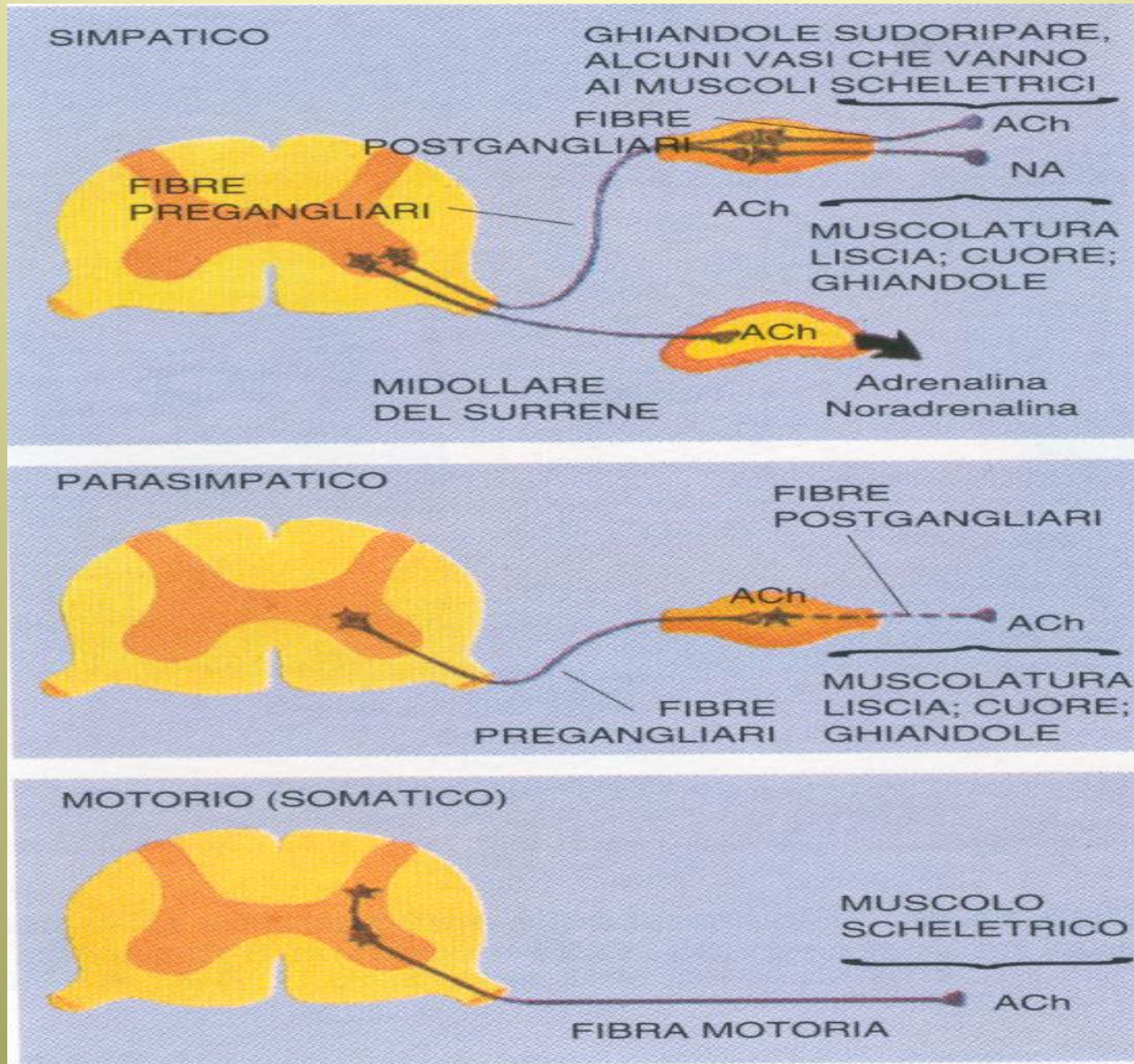
- Effetti funzionali opposti se la struttura è innervata da entrambi:

Cuore: parasimpatico (bradicardia)
simpativo (tachicardia)

Prevalenza fisiologica di un sistema
prevalenza del parasimpatico nel tratto gastrointestinale

Occhio: parasimpatico fibre circolari (miosi)
simpativo fibre radiali (midriasi)

•TRASMISSIONE DEGLI IMPULSI NEL SNA



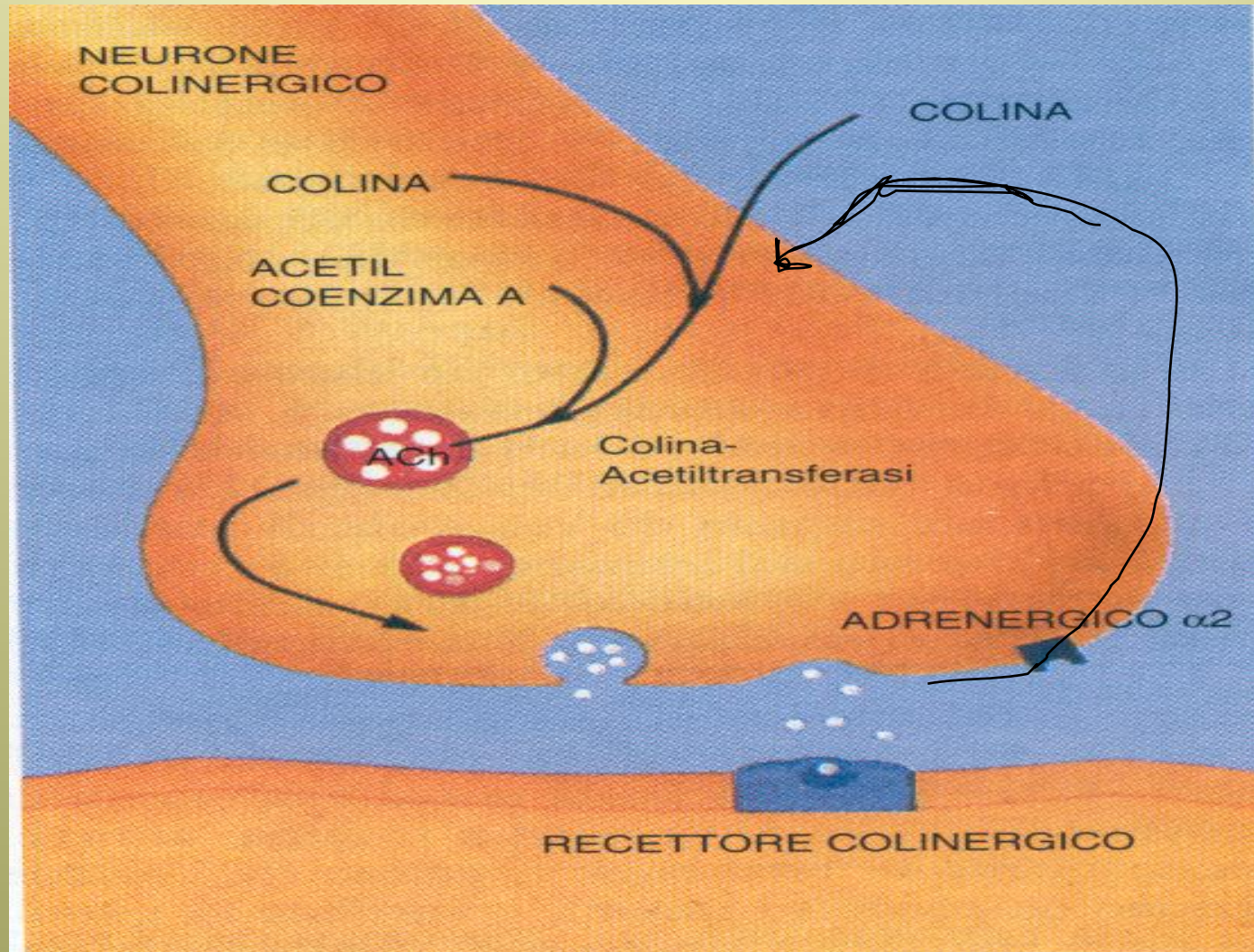
TRASMISSIONE DEGLI IMPULSI NEL SNA

- **Fibre colinergiche (rilasciano Ach)**
 - Le fibre pregangliari a tutti i gangli nel sistema nervoso autonomo e alla midollare del surrene
 - Le fibre parasimpatiche post gangliari agli organi effettori
 - Le fibre simpatiche post gangliari alle ghiandole sudorifere, ed alcune fibre simpatiche dirette ai vasi dei muscoli scheletrici
- **Fibre adrenergiche che rilasciano noradrenalina (NA)**
 - Tutte le fibre post gangliari dirette agli organi effettori

Trasmissione autonoma colinergica

- Biosintesi dell'Ach (immagazzinamento in vescicole)
- Liberazione di acetilcolina – Le vescicole migrano verso il terminale nervoso (attivate dal potenziale d'azione) – si fondono con la membrana e liberano Ach
- Catabolismo dell'Ach – Rapidamente metabolizzata, nello spazio post sinaptico, ad opera dell'acetilcolinesterasi (turnover di 150 microsecondi)

Trasmissione autonoma colinergica



Farmacologia della trasmissione colinergica neuromuscolare

- L'ACh rilasciata dai neuroni motori somatici si lega al recettore nicotinicco (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.

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 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 muscarinici

	M₁	M₂	M₃	M₄	M₅
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

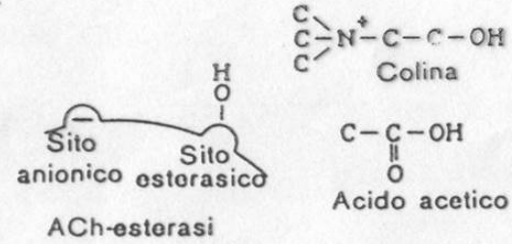
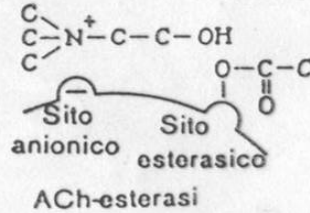
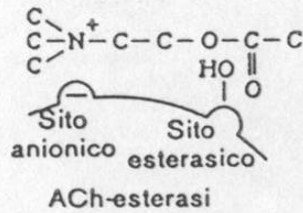


Irreversibili

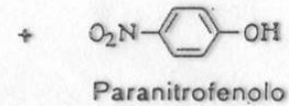
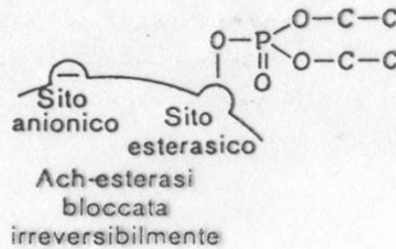
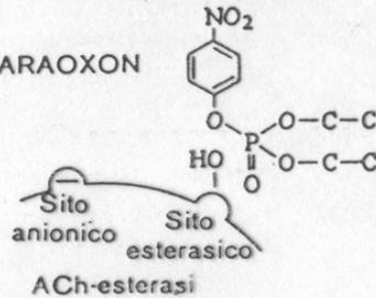


Esteri fosforici
Carbamati

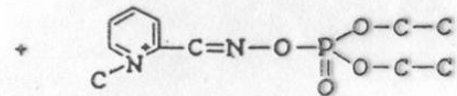
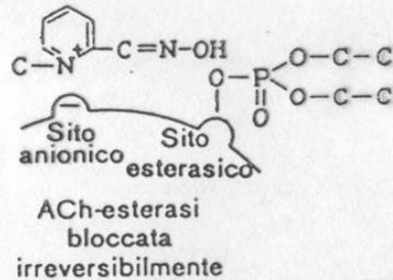
ACETILCOLINA



PARAOXON

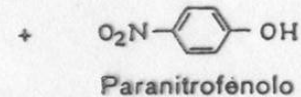
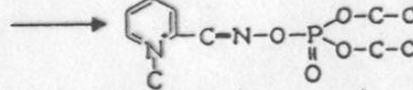
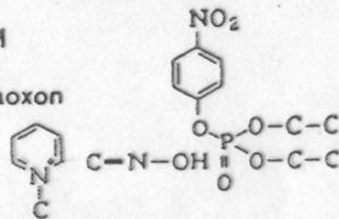


PAM



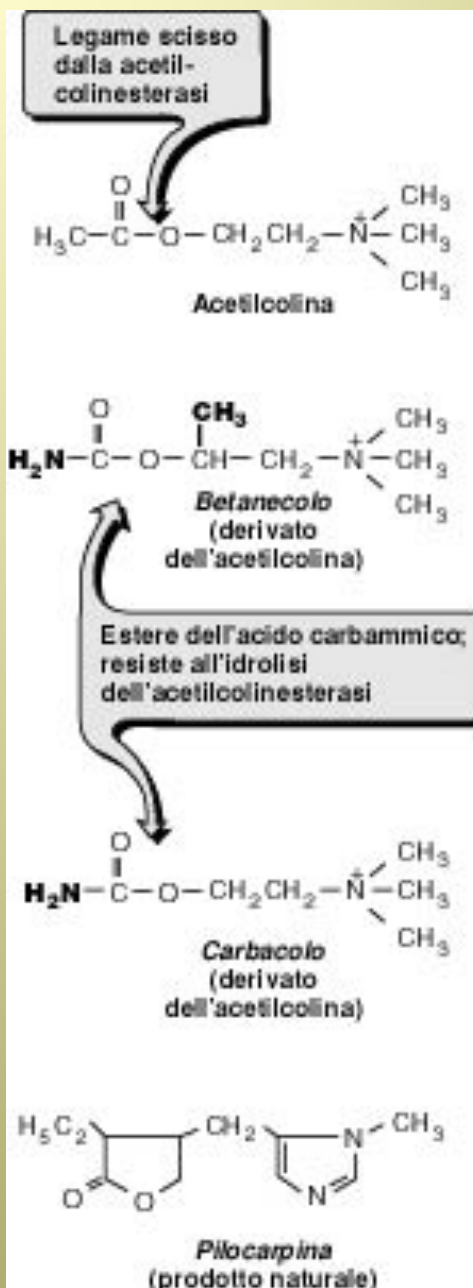
PAM

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



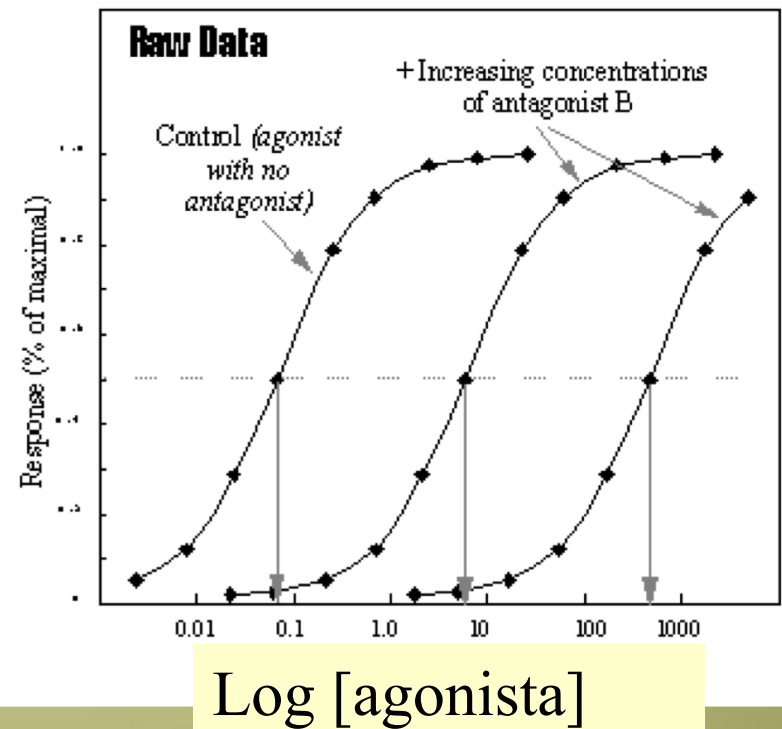
Datura stramonio



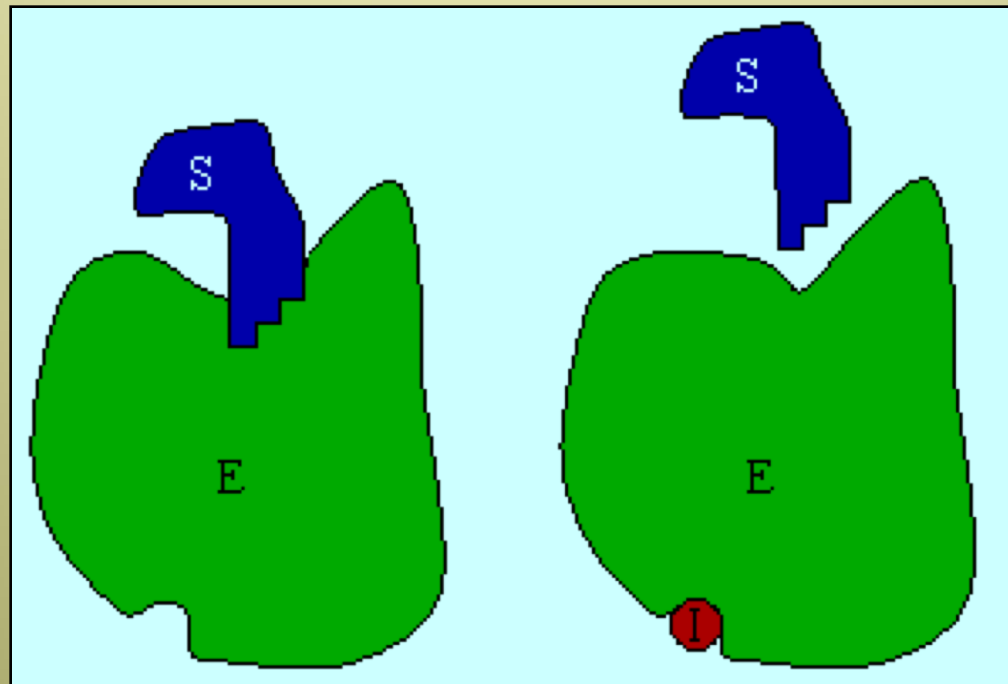
Hyoscyamus niger

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.

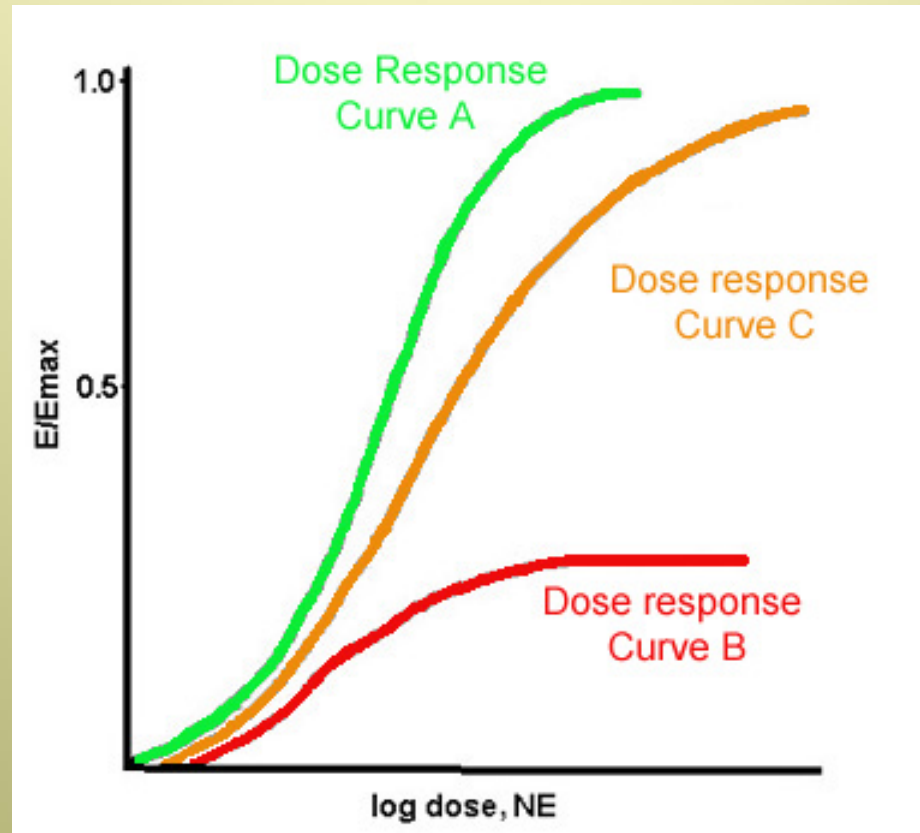


Antagonismo non competitivo: 1) anatonisti allosterici.
L'antagonista allosterico si lega ad un sito diverso dal sito di legame per l'agonista, diminuendo l'affinità dell'agonista per il recettore.



- Antagonismo non competitivo. 2. L'antagonista agisce 'a valle' dell'agonista, interferendo con la risposta cellulare. Es., un calcio-antagonista antagonizza l'effetto di un agonista che provoca contrazione muscolare mediata dall'ingresso di Ca^{++}

L'antagonismo non competitivo è in genere non sormontabile.
In presenza dell'antagonista, diminuisce E_{max} .



Curve dose-risposta ad un agonista (NE) in assenza di antagonista non competitivo (A) o in presenza di dosi crescenti (C, B) dell'antagonista.

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).

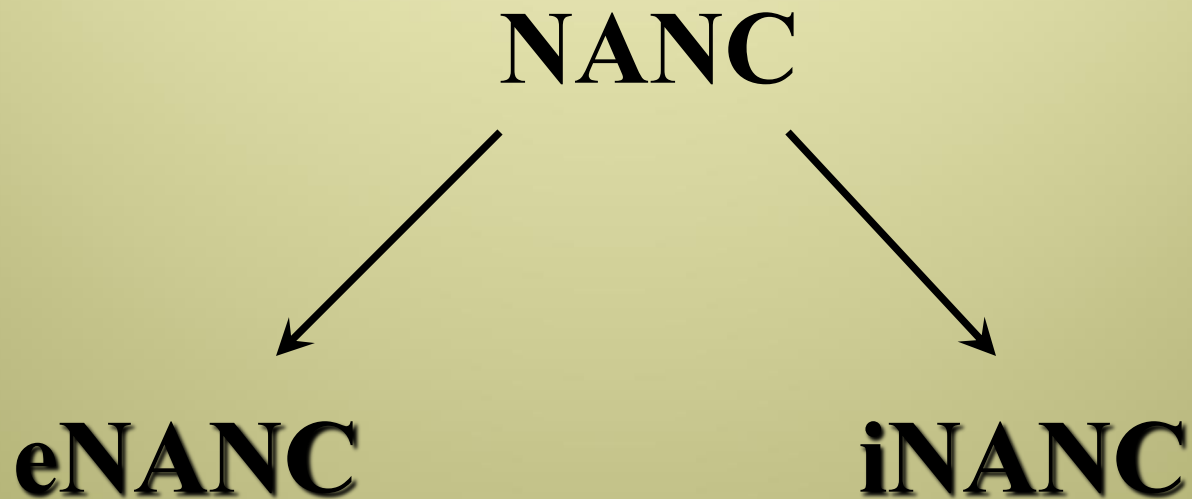
SNC. Eccitazione fino ad allucinazioni, delirio e coma. La scopolamina ha invece effetto sedativo (uso come anticinetosico)

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



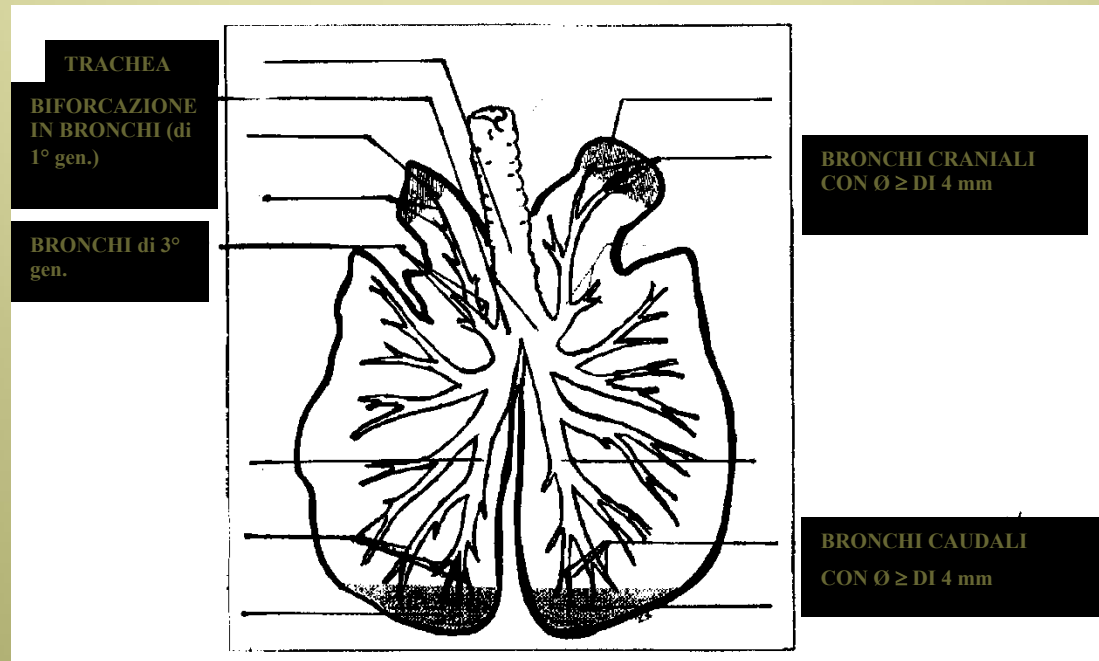
Sistema non adrenergico non
colinergico (NANC) oppure Sistema
Nervoso Entetrico (SNE)



eNANC

Fisiologico:

Studi immunoreattivi hanno permesso di determinare la localizzazione delle fibre immuno-reattive



Scarsità nelle aree caudo-dorsali
↓ Risposte protettive → emorragie dopo sforzi

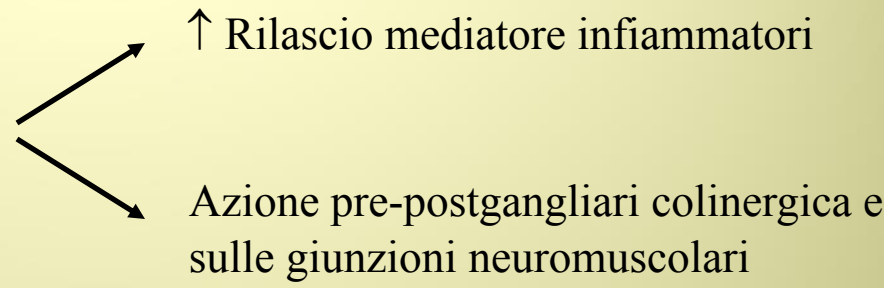
- Le fibre sono presenti nell'epitelio, nella lamina basale, nelle sottomucose, nei vasi sanguigni, mentre sono scarsamente presenti nel muscolo liscio.
- ***Fibre c afferenti chemiosensibili.***
- ***Neurotrasmettitori:*** NKA-NKB-SP. Azioni.
- ***Recettori:*** NK1, NK2, NK3.
- Autoradiografia [125I] 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.

Patologico:

- Con la perdita dell'epitelio (barriera fisica) si ha:
 - ↑ Esposizione delle fibre sensoriali agli stimoli nocivi.
 - ↑ Attivazione delle Fibre → ↑ rilascio di Neurochinine.
- Neurochine contribuiscono alla patogenesi della borsaggine



- ↑ Secrezione tracheobronchiale
- Vaso dilatazione → ↑ spessore lamina proprie → congestione → ostruzione delle vie aeree e ↑ delle resistenze polmonari
- ↑ travaso del plasma per ↑ permeabilità epiteliale → edema

- ↑ Tono muscolare per 
 - ↑ Rilascio mediatore infiammatori
 - Azione pre-postgangliari colinergica e sulle giunzioni neuromuscolari
- ↑ Rilascio di neutrofili e la loro attivazione.
- ↑ Rilascio di mediatori infiammatori dai mastociti.
- ↑ Rilascio di Ach → broncocostrizioni.
- Perdita di endopeptidasi neutre per ↓ catabolismo di neurochinine (SP e NKA).
- ↓ degradazione istamina → ↑ infiammazione neurogena
- ↑ broncocostrizione e ↑ risposte allergiche

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

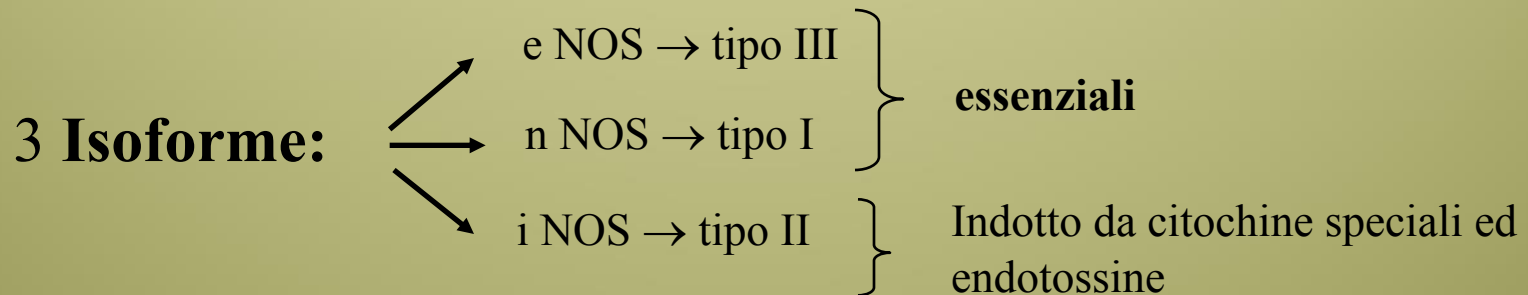
1° neurotrasmettitore è NO (Nitrossido)

Altri sono: PHI (Peptide Istimina Isoleucina

VIP (Poliptide Vasoattivo Intestinali

I VIP immunoreattivi mancano nei polmoni dei soggetti asmatici

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



Funzioni:

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

Anche le cellule epiteliali producono NO.

