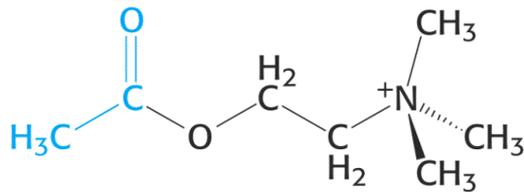
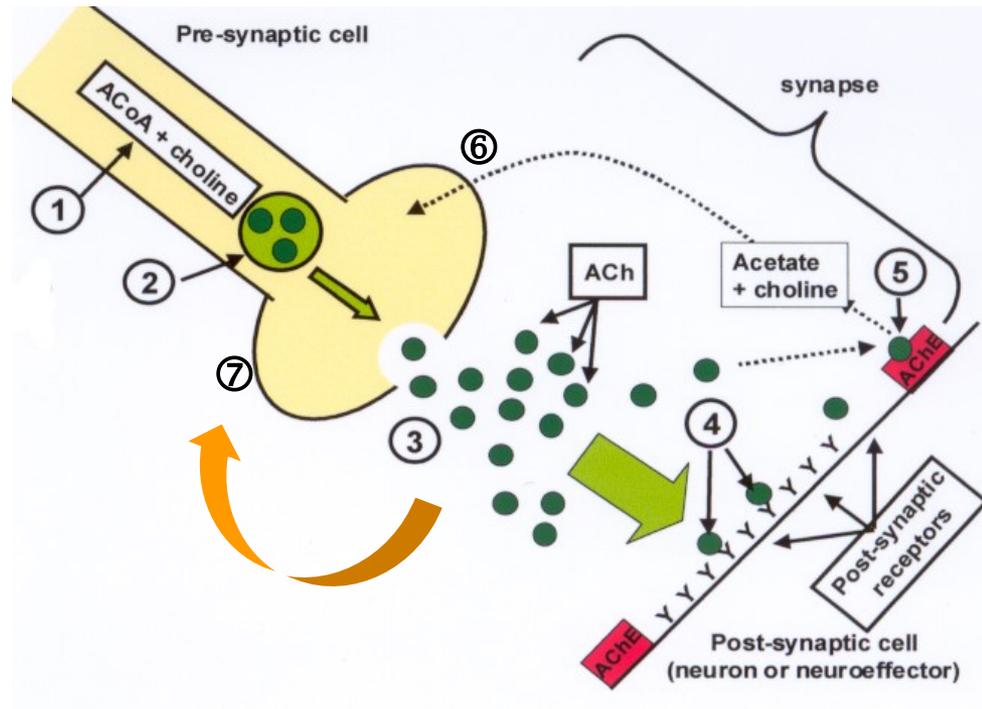


Sistema nervoso autonomo parasimpatico (e sistema nervoso centrale)

La sinapsi colinergica

SINAPSI COLINERGICA



Acetylcholine

- 1) **sintesi dell'Ach (ChAT)**
- 2) **Immagazzinamento in vescicola (VAChT, vesamicolo)**
- 3) **esocitosi Ca⁺⁺-dip (SNARE, TntX, Bot tx). Pool di deposito e pool prontamente rilasciabile. Co-trasmittitori (es VIP)**
- 4) **interazione con il recettore (nicotinico o muscarinico)**
- 5) **Degradazione. <1 msec (AChE)**
- 6) **recupero della colina (CHT1 ad alta affinità, bloccato da emicolinio)**
- 7) **Feedback negativo (M2, M4)**

Recettori colinergici

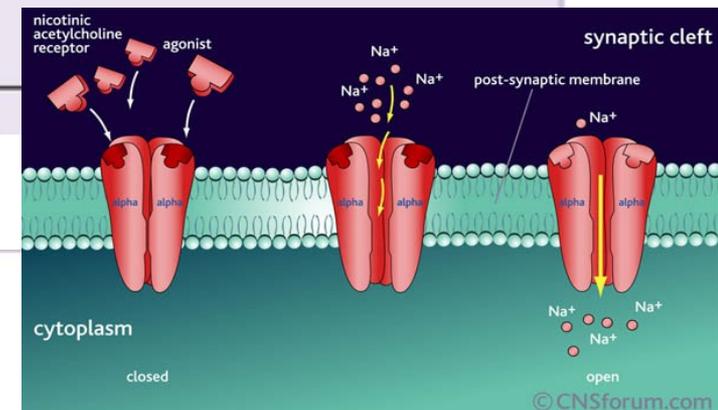
- H. Dale: recettori **nicotinici** e **muscarinici**
- **Rec Nicotinici (nAChR)**
 - rec canale, permeabili a Na^+ , K^+ (in qualche caso anche al Ca^{2+})
 - Pentameri: $\alpha(1-10)_2$, $\beta(1-4)$, δ , γ (fetale) o ε (adulto)
- **nAChR di tipo muscolare ($\alpha 1$)**
 - Localizzazione: giunzione neuromuscolare
- **nAChR di tipo neuronale ($\alpha 2$ - $\alpha 9$)**
 - Localizzazione: gangli SNA, midollare surrene, SNC, tessuti non neuronali (cute e cell immunitarie)
- α -bungarotossina (α -Bgtx) lega i nAChR muscolari e alcune specie di nAChR neuronali ($\alpha 7$ - 9)

Tabella 10.1 Sottotipi di recettori nicotinici dell'acetilcolina

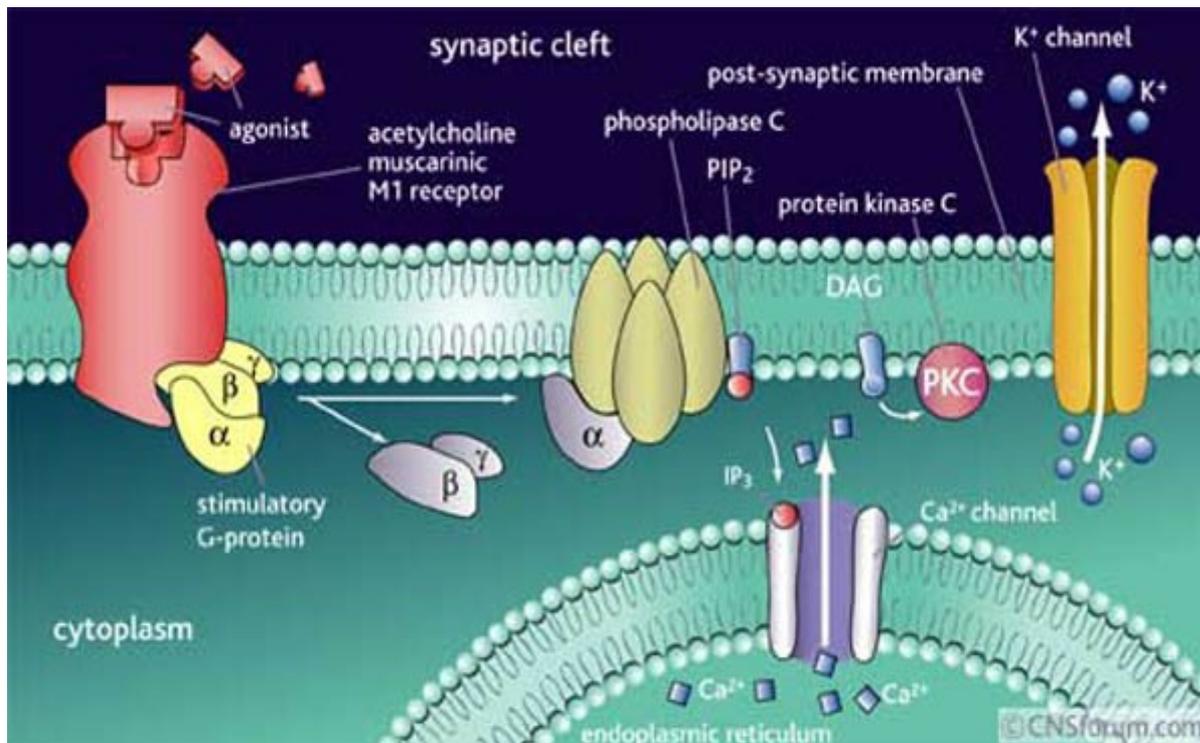
Caratteristiche	Tipo muscolare: ($\alpha 1$) ₂ ($\beta 1$) δ ϵ (forma adulta)	Tipo gangliare: ($\alpha 3$) ₂ ($\beta 4$) ₃	Tipo SNC		Commenti
			($\alpha 4$) ₂ ($\beta 2$) ₃	($\alpha 7$) ₅	
Principali localizzazioni sinaptiche	Giunzione neuromuscolare: principalmente postsinaptico	Gangli autonomi: principalmente postsinaptici	Molte regioni del cervello: pre- e postsinaptico	Molte regioni del cervello: pre- e postsinaptico	
Risposte di membrana	Eccitatorio Aumentata permeabilità ai cationi (principalmente Na ⁺ , K ⁺)	Eccitatorio Aumentata permeabilità ai cationi (principalmente Na ⁺ , K ⁺)	Eccitazione pre- e postsinaptica Aumentata permeabilità ai cationi (principalmente Na ⁺ , K ⁺)	Eccitazione pre- e postsinaptica Aumentata permeabilità a Ca ²⁺	Il recettore ($\alpha 7$) ₅ provoca un massiccio ingresso di Ca ²⁺ , promuovendo il rilascio di neurotrasmettitore
Agonisti	ACh CCh Sussametonio	ACh CCh Nicolina Epibatidina DMPP	Nicotina Epibatidina ACh Citosina	Epibatidina DMPP	($\alpha 4$) ₂ ($\beta 2$) ₃ è responsabile degli effetti sul SNC della nicotina; ($\alpha 7$) è il sito di legame della α -bungarotossina nel cervello (cap. 33)
Antagonisti	Tubocurarina Pancuronio Atracurio Vecuronio α -Bungarotossina α -Conotossina	Mecamilamina Trimetafano	Mecamilamina Metilaconitina α -Conotossina	Metilaconitina α -bungarotossina	

Ach, acetilcolina; CCh, carbacolo; DMPP, dimetilfenilpiperazinio.

I RECETTORI NICOTINICI SONO RECETTORI-CANALE



5 tipi di recettori muscarinici Accoppiati a proteine G



Rec	localizz		
M1	SNC, gangli , ghiandole (gastriche e salivari), nervi enterici	Gq/11 PLC (IP3 e DAG; depolarizzazione ed eccitazione. Attivaz PLD2, PLA2 : ↑ AA	↑ appr e memoria, ↑ convulsioni, ↑ secrezioni, ↑ depolarizz gangliare
M2	SNC, cuore , m liscia, terminaz nervose	Gi/Go (PTX-sens). ↓ AMPc, ↑ gK+, ↓ gCa++ Iperpolarizz ed inibizione	Cuore: ↓ FC, ↓ VC, ↓ contratt atriale M liscio: ↑ contraz. Gangli e SNC: inibizione Autocettore
M3	SNC, m liscio , ghiandole , cuore	Vedi M1	M liscio: ↑ contraz. Gh: ↑ secrez
M4	SNC	Vedi M2	Autocettore
M5	SNC (SN e VTA)	Vedi M1	Aumenta rilascio DA. Dipendenza da sostanze

In media ogni cell esprime almeno 2 sottotipi di rec M
Ridondanza funzionale

Non sono ancora stati identificati ligandi selettivi
per i rec M, forse a causa dell'elevata
conservazione del sito ortosterico di legame per
Ach tra i vari sottotipi

Modulatori allosterici
positivi (PAM) e negativi (NAM)

Importanza dei topi KO nello studio della fisiopatologia della trasmissione muscarinica

Ligandi colinergici in terapia

Agonisti muscarinici

Inibitori AChE

Antagonisti muscarinici

Agonisti nicotinici

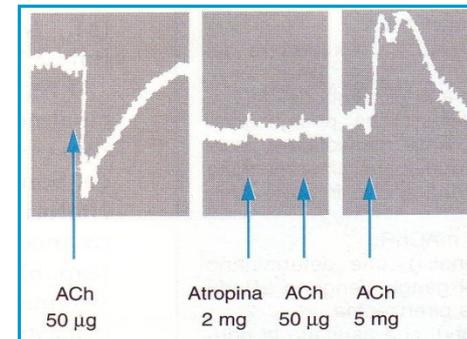
Antagonisti nicotinici

Agonisti muscarinici

- Esteri della colina (Ach, metacolina, carbacolo, betanecolo)
- Alcaloidi colino-mimetici (pilocarpina, muscarina e arecolina)

AGONISTI MUSCARINICI DIRETTI. PARASIMPATICOMIMETICI

Farmaco	Struttura	Specificità recettoriale			Uso clinico
		Musc	Nic	Idrolisi mediante AChE	
Acetilcolina	<chem>CC(=O)OCC[N+](C)(C)C</chem>	+++	+++	+++	Nessuno
Carbacolo	<chem>NC(=O)OCC[N+](C)(C)C</chem>	++	+++	-	Nessuno
Metacolina	<chem>CC(=O)OC(C)C[N+](C)(C)C</chem>	+++	+	++	diagnosi
Betanecolo	<chem>NC(=O)OC(C)C[N+](C)(C)C</chem>	+++	-	-	Ipotomia della vescica e gastrointestinale*
Muscarina	<chem>CC1(C)CC(O)C1CC[N+](C)(C)C</chem>	+++	-	-	Nessuno
Pilocarpina	<chem>CC1(C)CC2=C(C1)OC(=O)C2C3=CN(C)C=C3</chem>	++	-	-	Glaucoma, xerostomia (ter radiante o s. Sjogren)
Oxotremorina	<chem>C1CCN1C#CC2CCN2</chem>	++	-	-	Nessuno



Esperimento di Dale che mostra l'effetto muscarinico (a basse concentrazioni) e l'effetto nicotinico dell'ACh sulla pressione arteriosa

Cevimelina (EVOXAC) agonista M3 Secchezza fauci (xerostomia) associata a sindrome di Sjogren.

Usi terapeutici

- Patologie vescicali, xerostomia, diagnosi di iperattività bronchiale.
- Oftalmologia come miotici e nel tratt glaucoma (es pilocarpina)
- Possibile impiego come nootropi?
- Effetti collaterali (solo per via sistemica): diaforesi, diarrea, crampi addominali, ipotensione, nausea, disturbi accomodaz,
- Intossicazione da funghi (muscarina) o piante (pilocarpina e arecolina).

A differenza degli esteri della colina (N⁺), la pilocarpina passa la BEE. Interessamento centrale nelle intox.

Anche modello di epilessia nei ratti

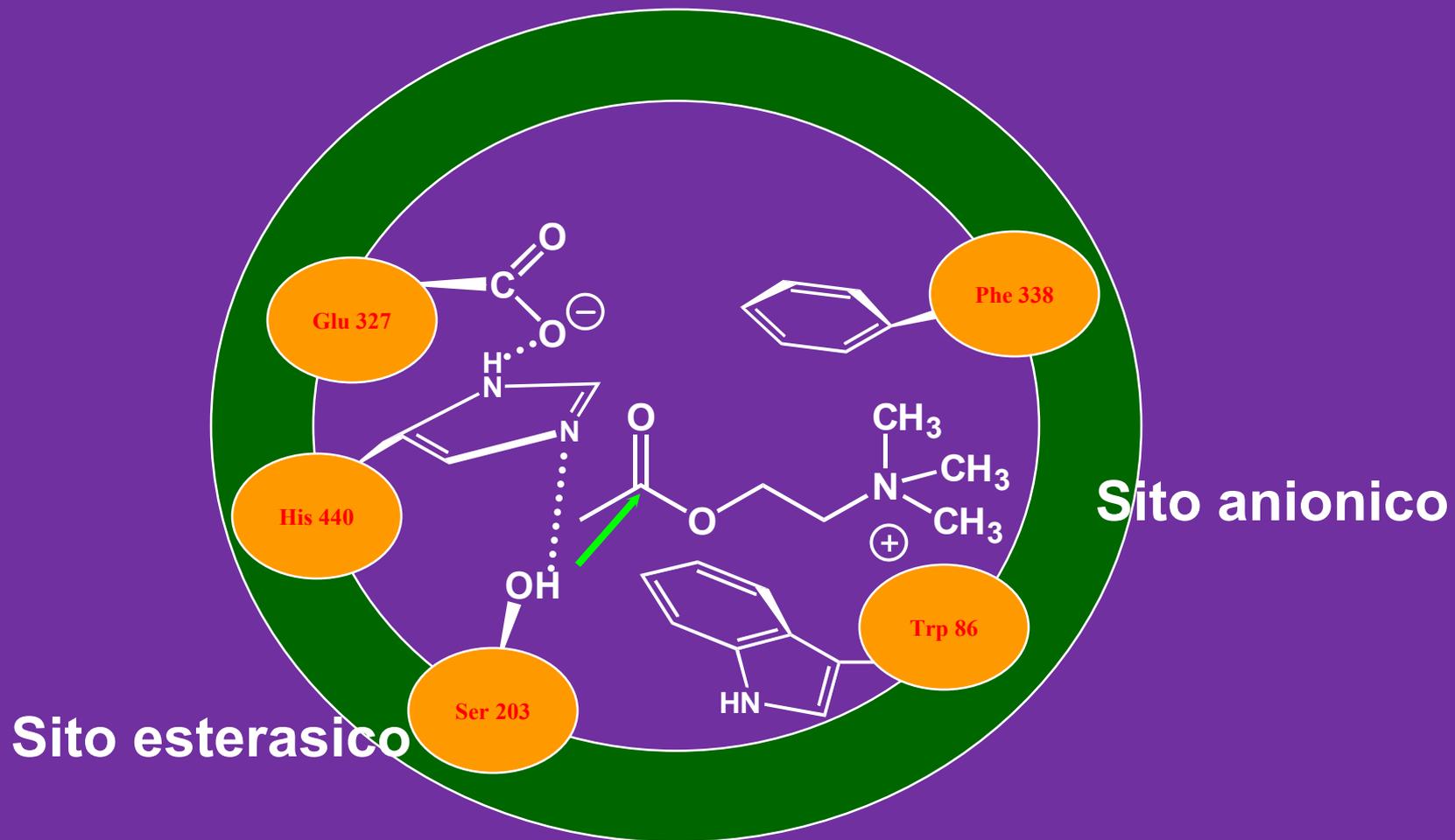
Inibitori della AChE

- Tipi di colinesterasi:
 - Acetilcolinesterasi
 - Localizzati nelle sinapsi.
 - Specificità di Substrato: ACh
 - Pseudocolinesterasi (es butirril-colinesterasi)
 - Plasmatiche
 - NON specificità di Substrato: ACh, succinilcolina, anestetici locali...

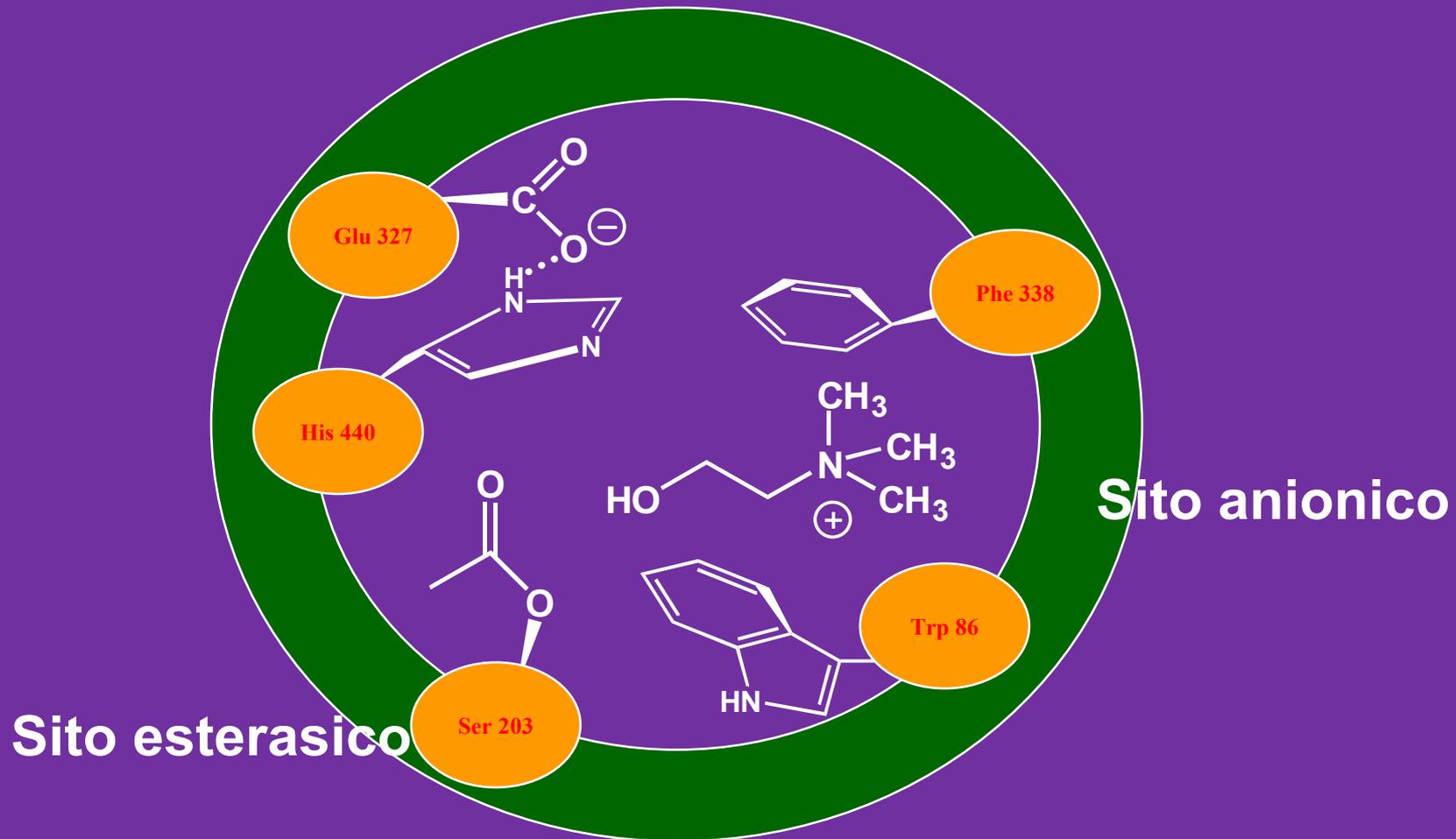
Inibitori delle AChE

- Reversibili non covalenti
 - Edrofonio (N+ IV)
 - Tacrina, donepezil
- Reversibili covalenti
 - Neostigmina (N+ IV)
 - Piridostigmina (N+ IV)
 - Fisostigmina (eserina). alcaloide estratto dalla fava del Calabar (seme del *Physostigma venenosum*).
 - Rivastigmina
 - Carbaril, propoxur, aldicar
- Irreversibili
 - Parathion, Malathion, Paraoxon
 - Sarin, soman, tabun
 - ...

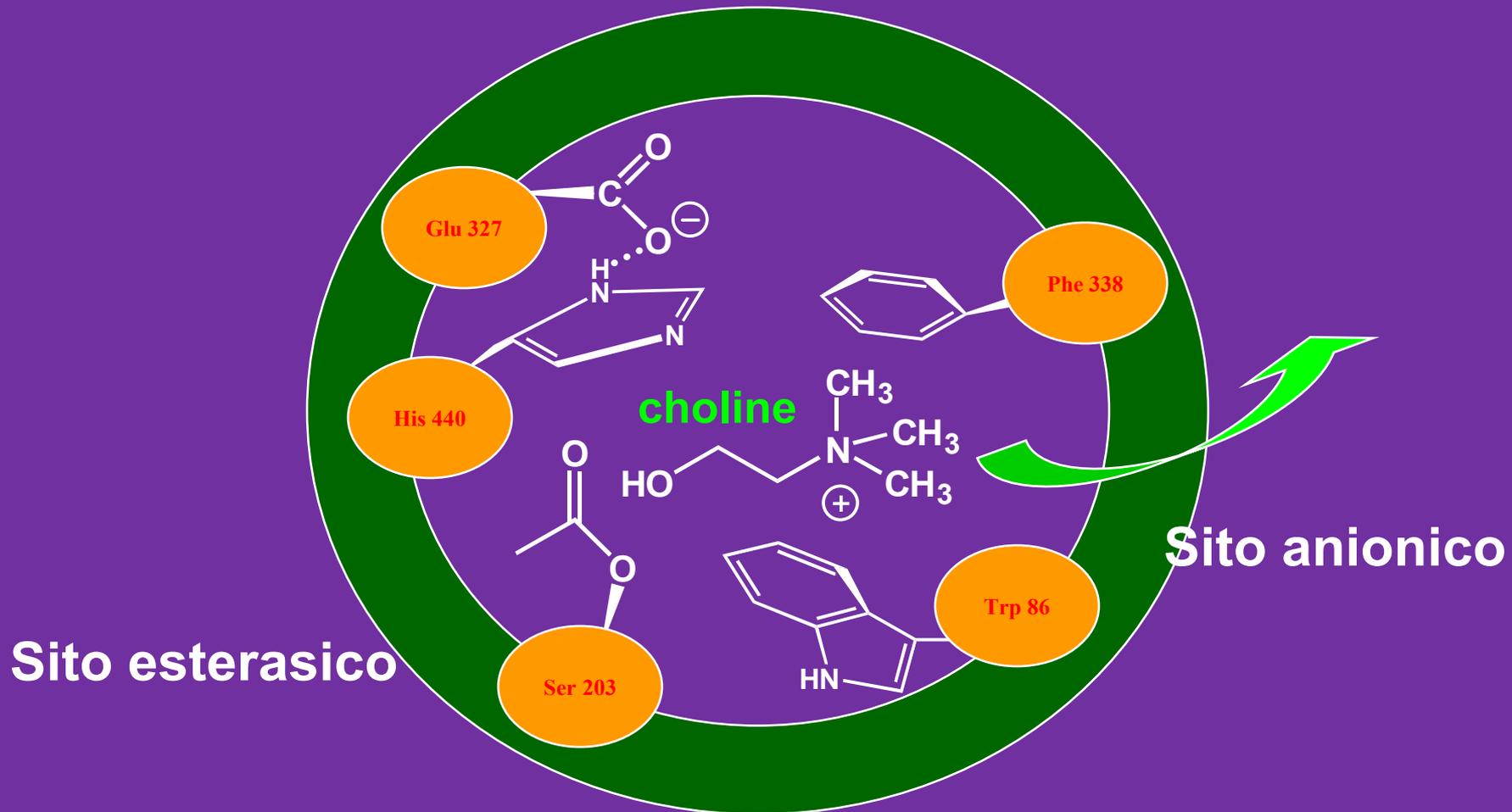
idrolisi dell'ACh da parte dell'AChE



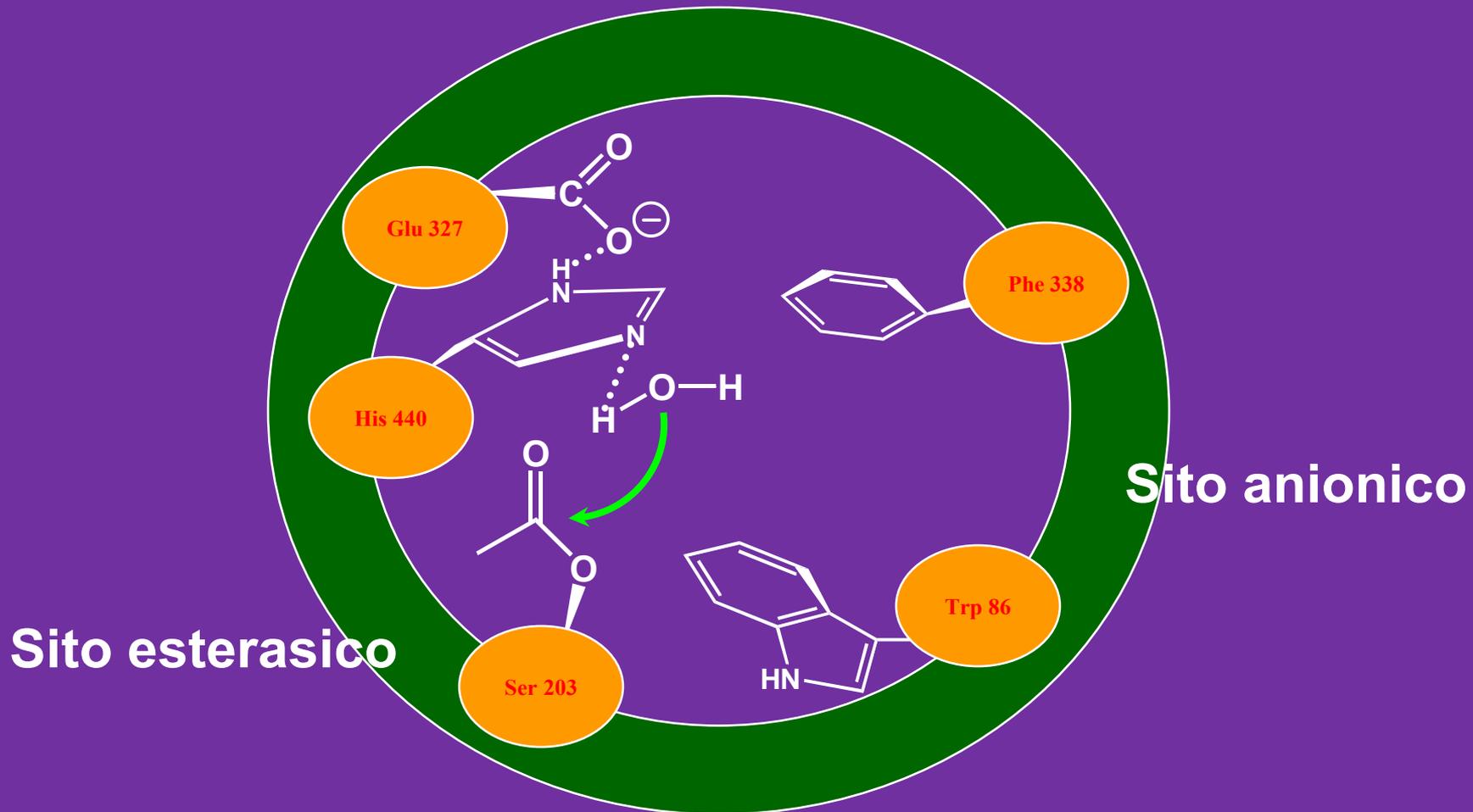
idrolisi dell'ACh da parte dell'AChE



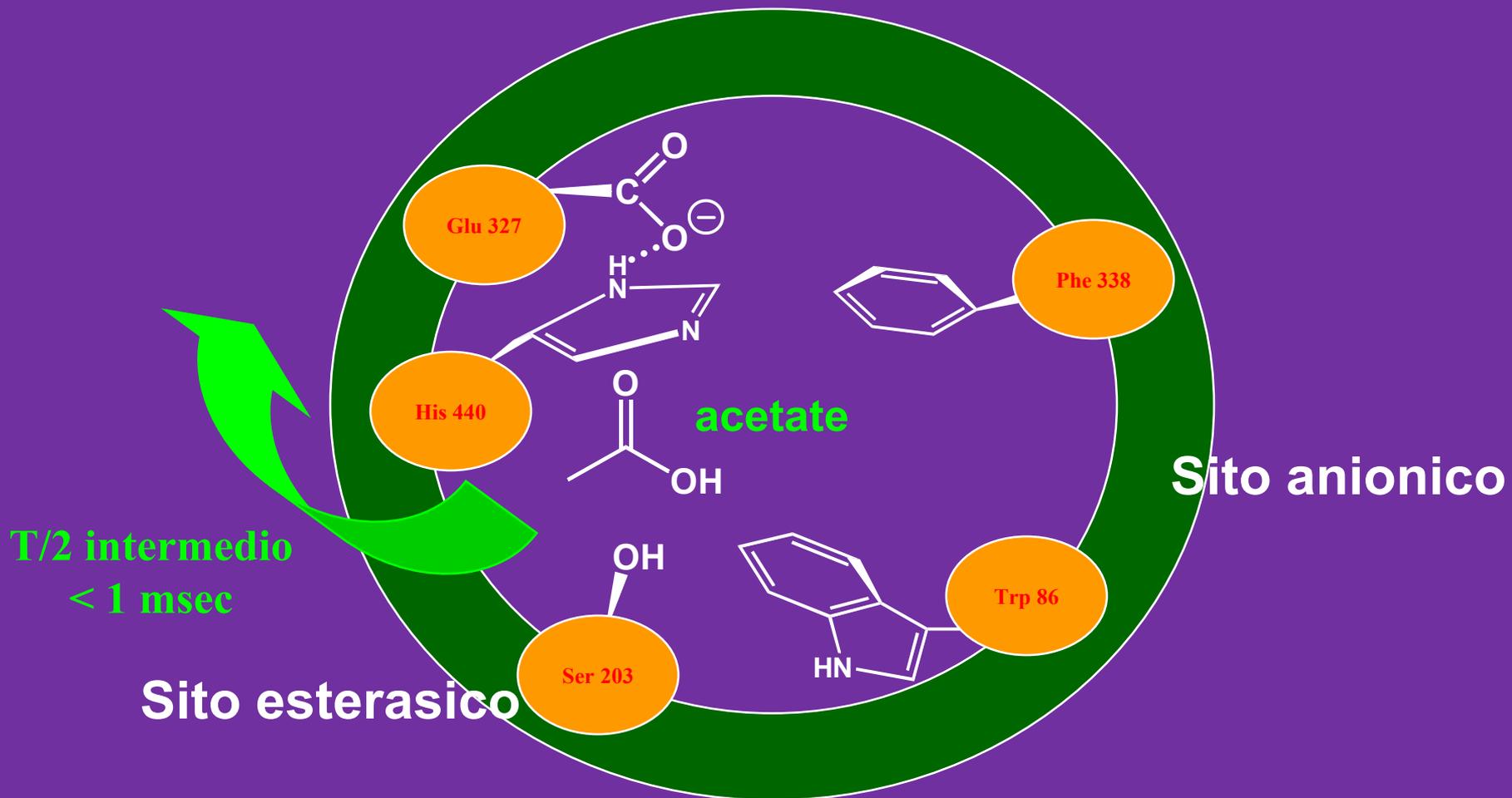
idrolisi dell'ACh da parte dell'AChE



idrolisi dell'ACh da parte dell'AChE



idrolisi dell'ACh da parte dell'AChE



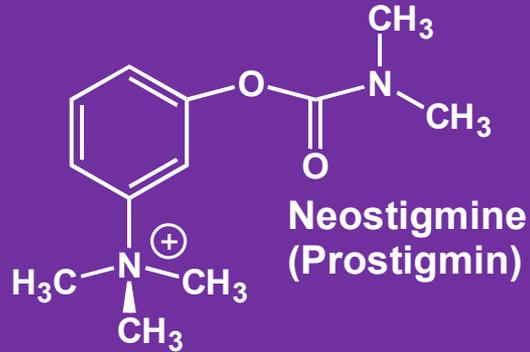
Inibitori AChE



**Edrophonium
(Tensilon)**

- **Edrofonio: composto con N quaternario**
 - Si lega al sito anionico dell'AChE (moderata affinità) e blocca il legame dell'ACh
 - Reversibile, non-covalente
 - PK: basso VD, rapida eliminaz renale.
 - Test del Tensilon (Miastenia)
 - Tacrina e donepezil.
 - Composti lipofili. Passano BEE.
 - Elevata affinità per AChE.
 - T/2 elevati

Inibitori dell'AChE

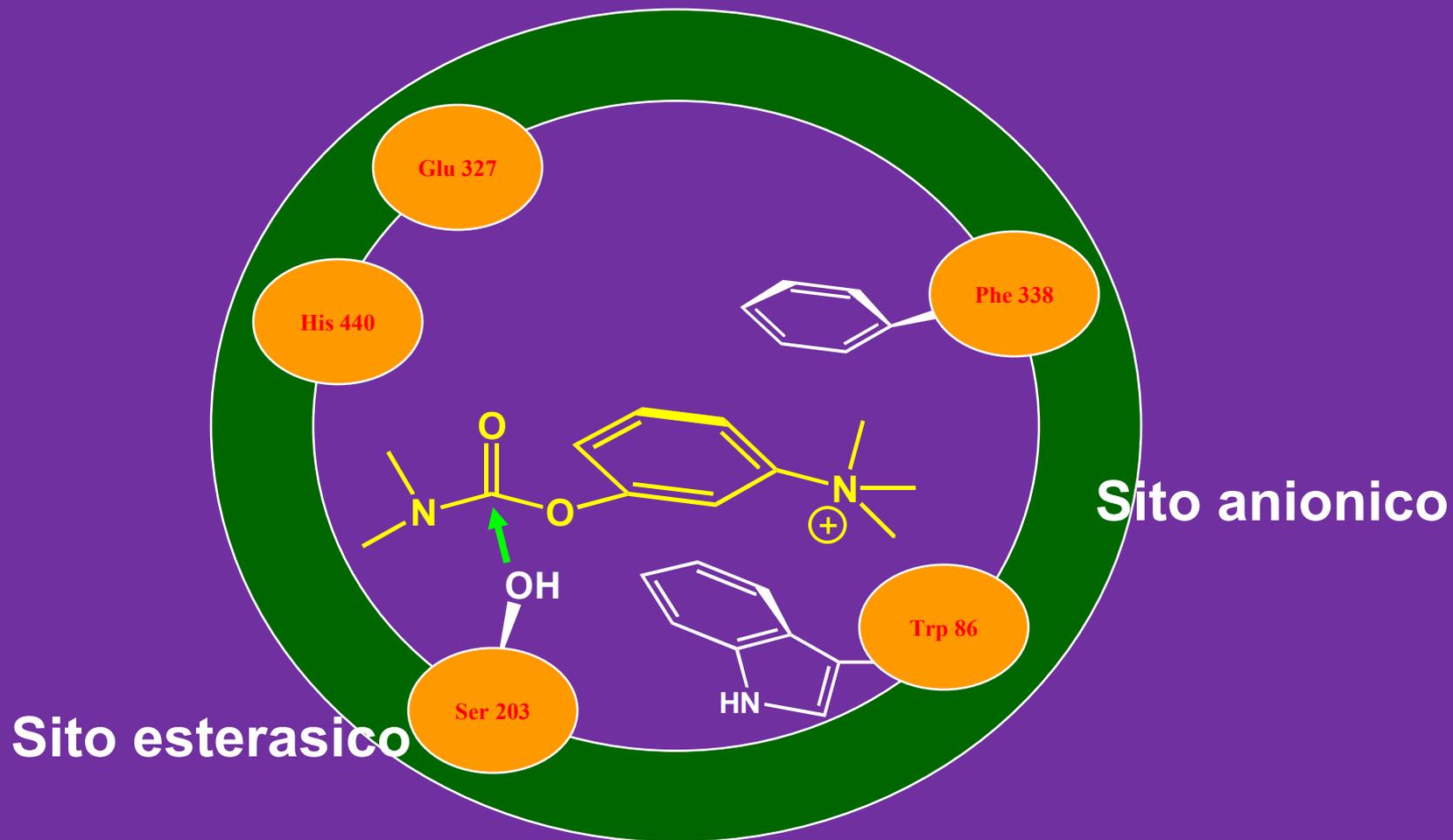


- **Carbamati:** composti con N quaternario o ammine terziarie

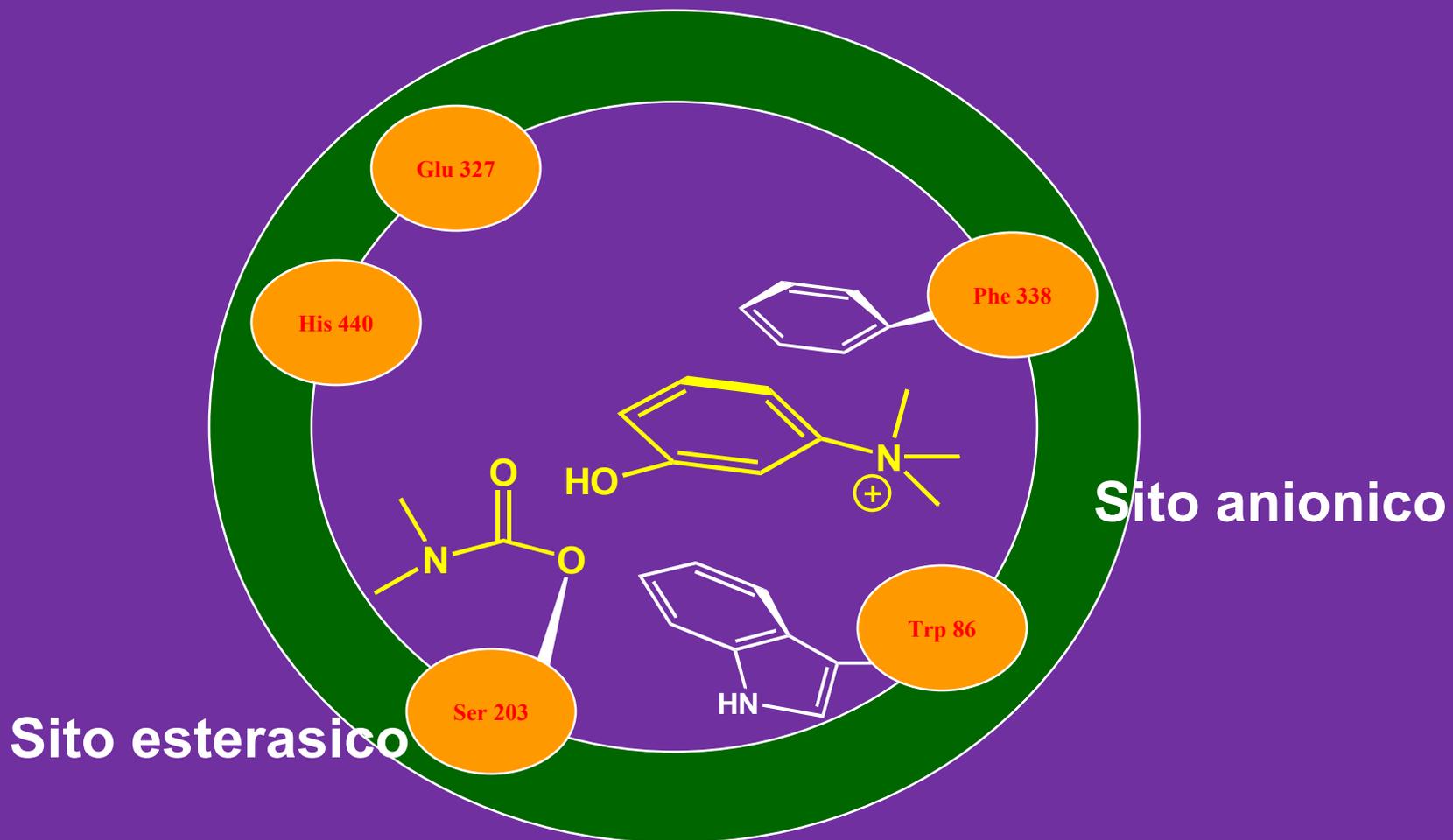
- Modificazioni covalenti al sito attivo dell'AChE
- Reversibile

N protonato a pH fisiologico

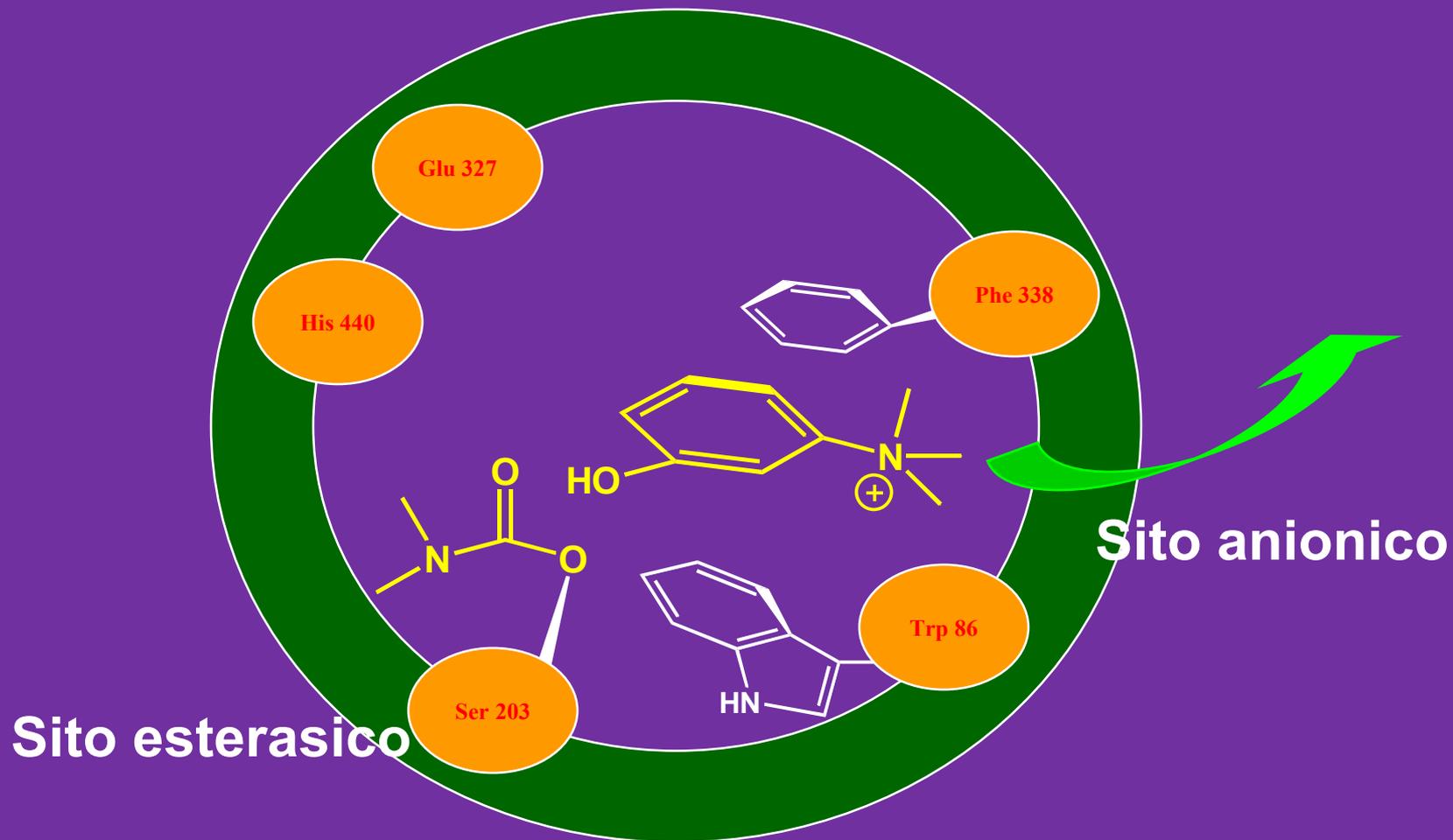
inibizione dell'ACh da parte della neostigmina



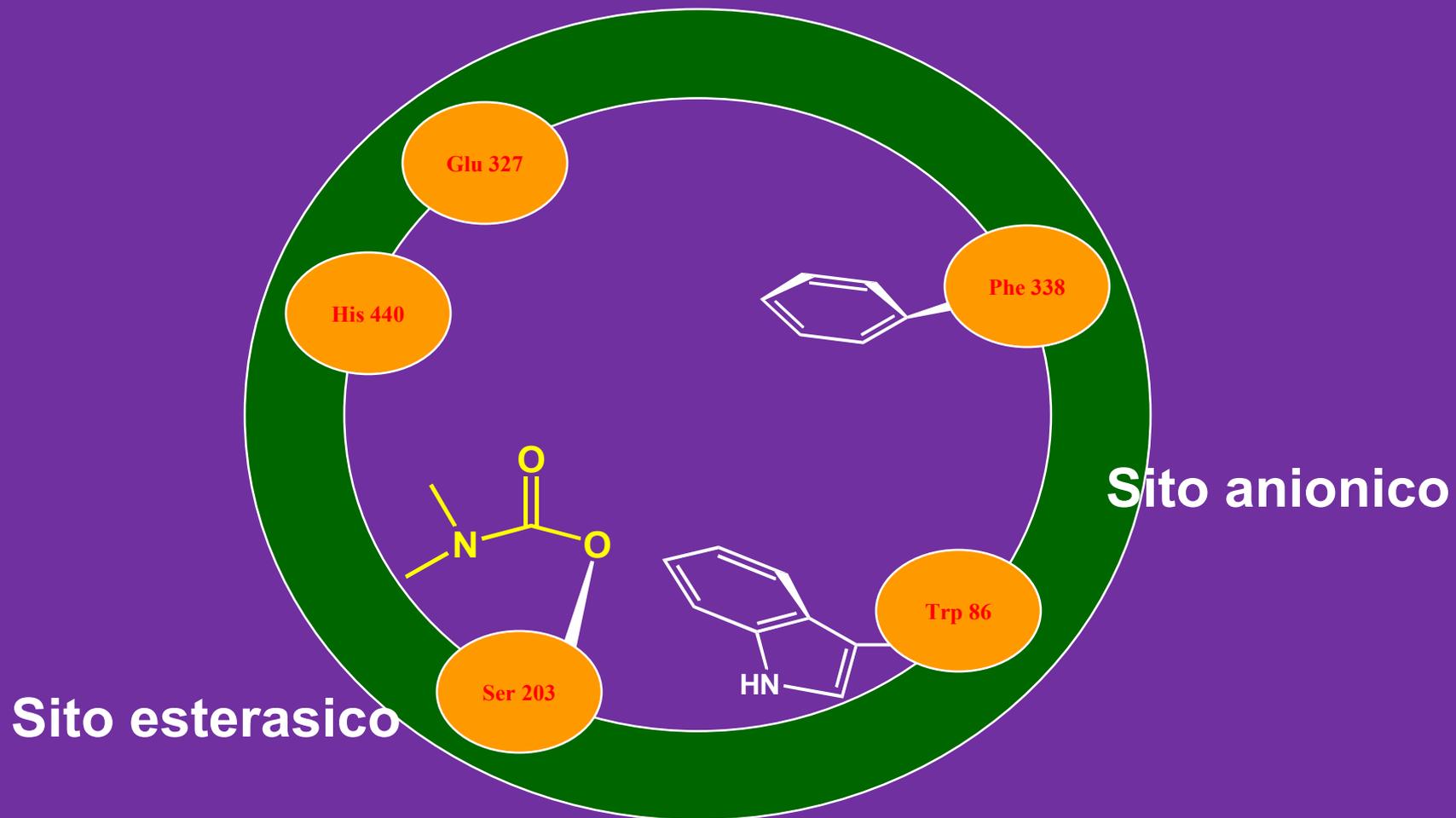
inibizione dell'ACh da parte della neostigmina



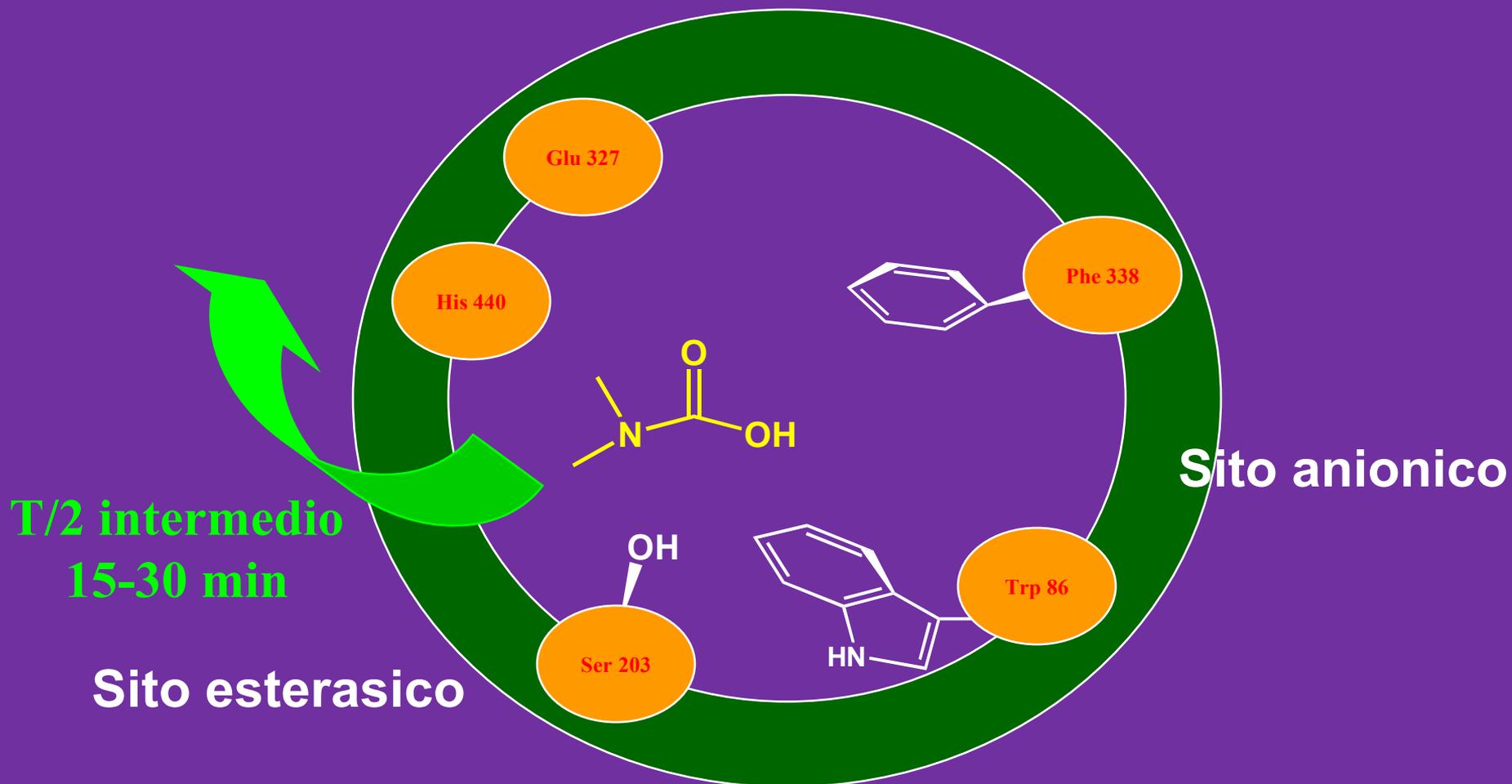
inibizione dell'ACh da parte della neostigmina



inibizione dell'ACh da parte della neostigmina



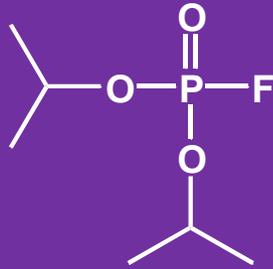
inibizione dell'ACh da parte della neostigmina



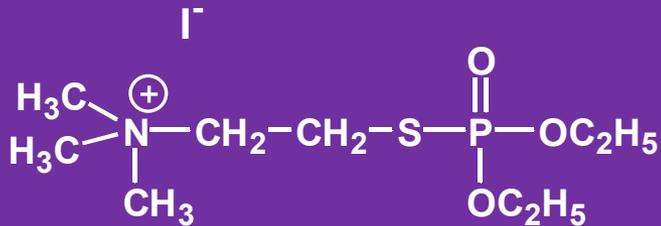
Inibitori AChE

- **Organofosfati**

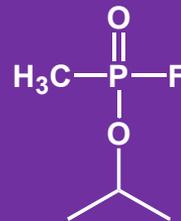
- Irreversibile
- modificazione covalente dell'AChE
- Azione prolungata
- Usati nel trattamento del glaucoma



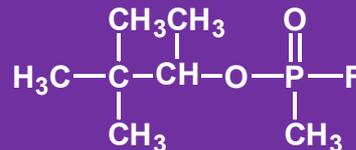
Isofluorophate; DFP
(Floropryl)



Echothiophate
(Phospholine iodide)

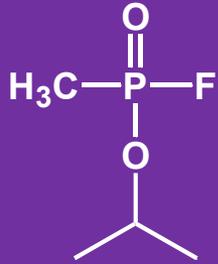


Sarin



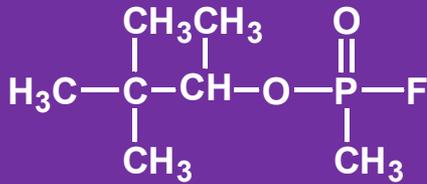
Soman

Inibitori AChE



Sarin

- **Organofosfati**
 - Gas nervini
 - Irreversibile
 - Modificazione covalente dell'AChE



Soman

Organofosfati Insetticidi

Irreversibile

Modificazione covalente
dell'AChE

Rapidamente inattivati nei
mammiferi (carbosiesterasi)

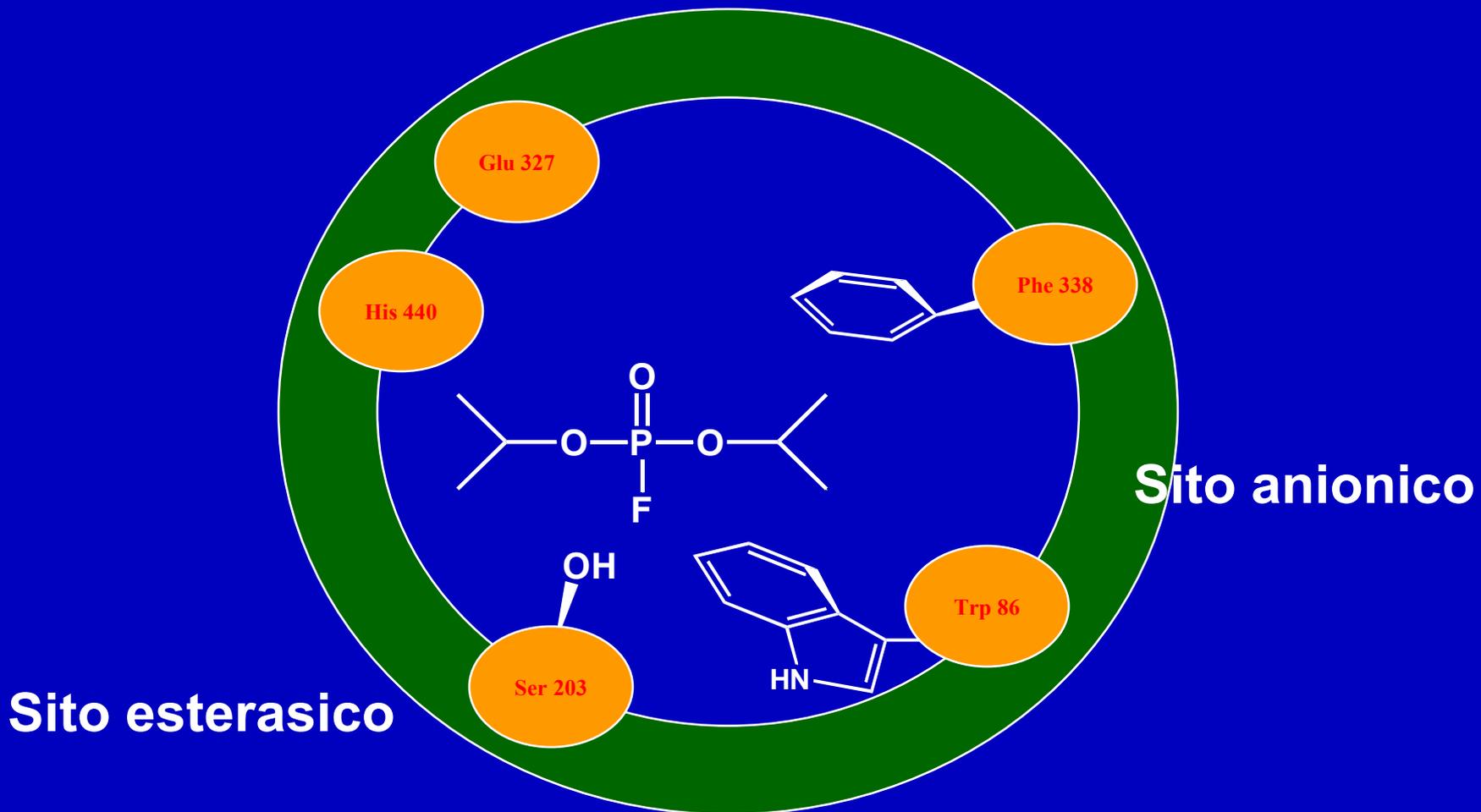


Malathion

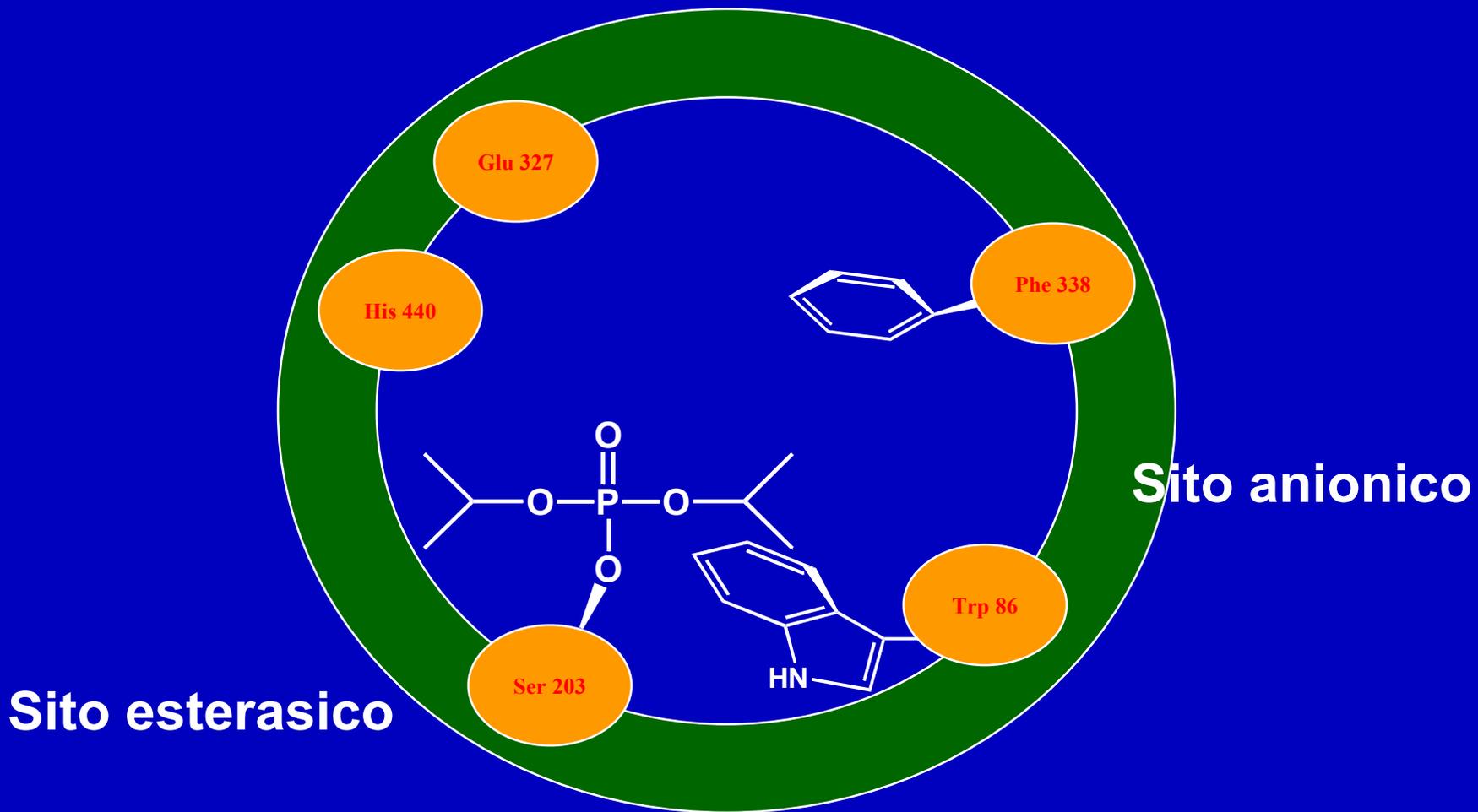


Diazinon

Inibizione dell'AChE da parte degli organofosforici



Inibizione dell'AChE da parte degli organofosforici

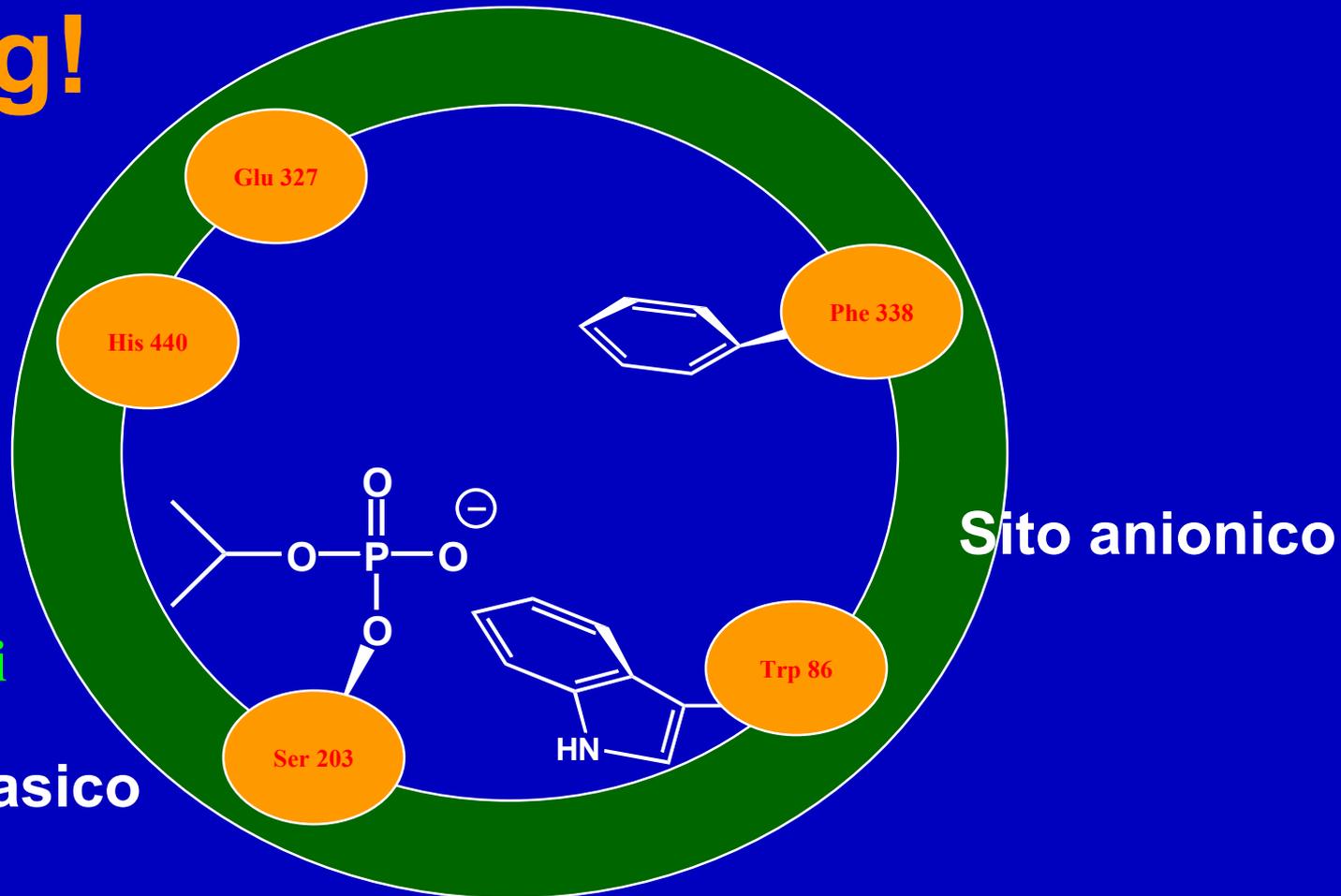


Inibizione dell'AChE da parte degli organofosforici

Aging!

**T/2 intermedio
1-diversi giorni**

Sito esterasico



- **Meccanismo dell'azione terapeutica (e tossica):
inibizione delle acetilcolinesterasi**

(SNC, gangli, placca neuromusc, eritrociti)

Aumento del segnale colinergico a livello di gangli (orto e parasimpatici), cellule effettrici parasimpatiche, placca neuromuscolare, SNC)

Alcuni composti non passano la BEE

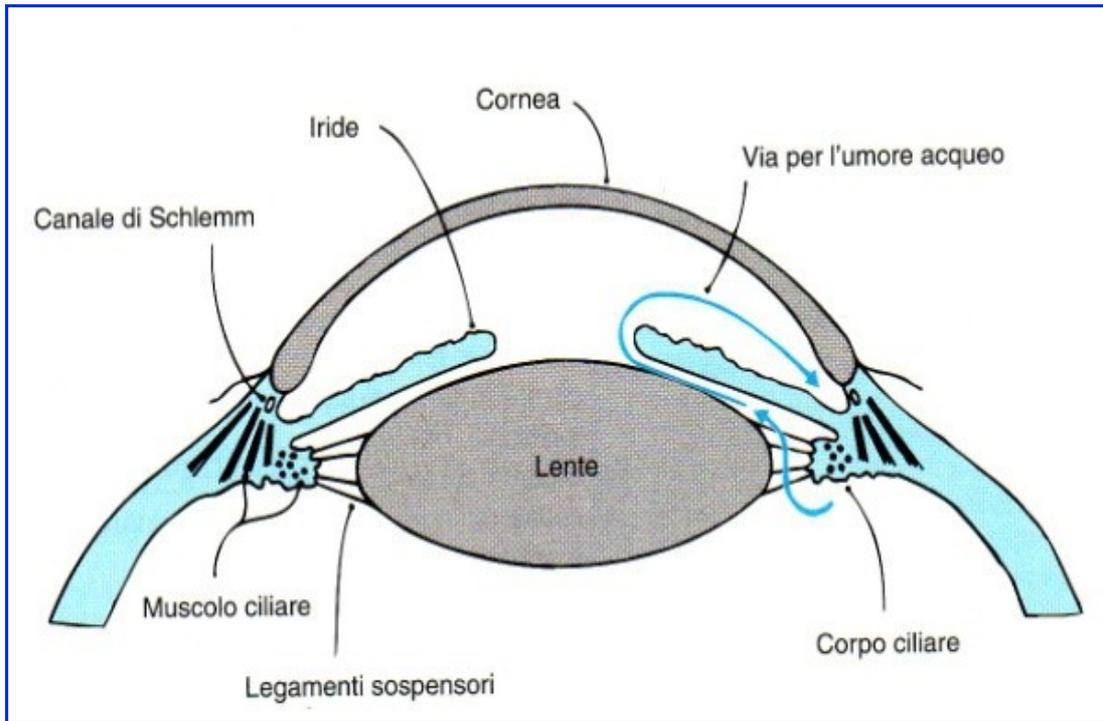
- **Non terapeutico: inibizione delle pseudocolinesterasi (plasma, cuore, fegato, m liscio) e di altri enzimi a “serina”(es esterasi, proteasi, ossidasi)**

Effetti a carico dei seguenti organi

- **Occhio:** miosi, iperemia e blocco dell'accomodazione, aumento efflusso umore acqueo (↓ pressione endoculare)
- **GI:** scialorrea, aumento secrezioni e motilità, crampi, diarrea
- **Muscolo scheletrico:** depolarizzazione e contraz musc, fascicolazioni, poi paralisi flaccida (desensibilizzazione).
Affaticabilità e debolezza muscolare
- I composti con N IV stimolano anche direttamente i rec N
- Cute: sudorazione
- App respiratorio: broncospasmo e aum secrezioni
- Cuore: ↓ FC (ma anche tachicardia con ↑ PA)
- SNC: stimolaz (confusione, atassia, convulsioni) poi inibiz (coma e paralisi resp centrale). Anche ipotensione per az sui centri bulbari

Usi terapeutici

- Atonia GI e vescicale
- Glaucoma
- Miastenia gravis
- Trattamento della paralisi da bloccanti neuromuscolari competitivi
- Alzheimer
- Terapia antidotale (fisostigmina)



Camera anteriore dell'occhio: secrezione e drenaggio dell'umore acqueo

Farmacologia Clinica degli inibitori della acetilcolinesterasi

Principio attivo	Tipo di inibizione	Via di somministrazione	Uso clinico
edrofonio	Rev	Inal, IM or IV	Miastenia Gravis (diagnosi)
Neostigmina	Rev	IM, IV, or orale	Miastenia Gravis (trattamento), ileo post-operatorio
Fisostigmina	Rev	IM, IV, or locale	Glaucoma, antidoto per overdose da Anticolinergici
Tacrina	Rev	Orale	Alzheimer
Donepezil			
Rivastigmina			
Galantamina			
Isoflurofato	Irrev	Locale	Glaucoma
Ecotiofato	Irrev	Locale	Glaucoma
Piridostigmina	Rev	IM	Miastenia Gravis Profilassi intossicazione gas nervini (militare)

Antagonisti muscarinici (o parasimpaticolitici)

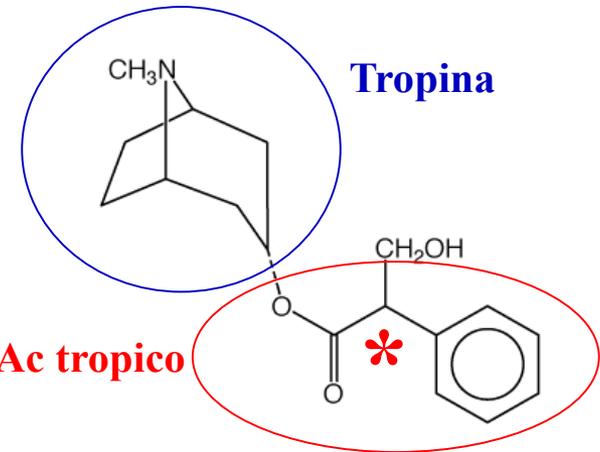
- Alcaloidi naturali: atropina e scopolamina
- Der semisintetici: omatropina e tropicamide, ipratropio e tiotropio (N+ IV)
- Der sintesi (con affinità relativa per alcuni sottotipi): pirenzepina (M1), dari- e solifenacina (M3)

- Effetti antimuscarinici sono causati da vari farmaci:
 - Antagonisti H1 (difenidrammina)
 - Fenotiazine. Non solo le più vecchie (clorpromazina e tioridazina) ma anche gli «atipici» (clozapina e olanzapina)
 - Antidepressivi triciclici (amitriptilina, protriptilina)
 - Avvelenamenti accidentali (bambini più sensibili) o uso ricreazionale (es stramonio)

Atropina (D,L-iosciamina):

Ricavato dalle piante di *A. belladonna* e *D Stramonium*

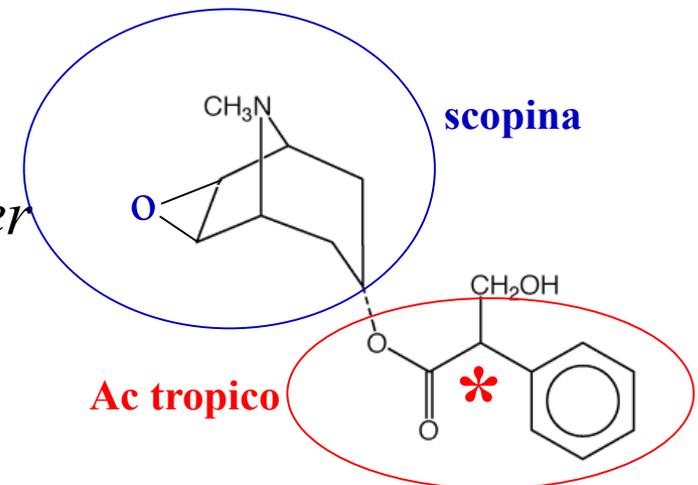
Antagonista competitivo,
non selettivo dei rec M



Scopolamina (L-ioscina):

Ricavato dalle piante di *Hyoscyamus niger*

Antagonista competitivo,
non selettivo dei rec M



Effetti dell'atropina sistemica

Dose (mg)	Effetti
0.5	Lieve rallentam FC (autocettori) Inibiz sudorazione, lieve secchezza fauci
1	Secchezza fauci, sete, aumento FC, lieve midriasi
2	Tachicardia, midriasi, e paralisi accomodaz
5	Accentuaz sintomi sopradescritti, cute calda e secca, disfagia e disartria, irrequietezza, ridotta peristalsi intestinale e vescicale
<10	Accentuaz sintomi sopradescritti, vista offuscata, atassia, allucinaz, delirio e coma.

Diverso ordine di sensibilità dipende dal diverso tono parasimpatico nei diversi organi/tessuti (secrezioni>occhio e cuore>GI > SNC)

Usi terapeutici parasimpaticolitici

- Tratto respiratorio.
 - BPCO: **ipratropio** (M1,M2,M3) e **tiotropio** (M1 e M3) per inalazione in ass con β 2 ago. **Acildinio, umeclidinio e glicopirronio**
 - Meno efficaci nell'asma, ma cmq utilizzati.
 - Utili nella rinorrea da raffreddore

- Tratto genitourinario.
 - Iperattività vescicale: **ossibutinina (M1,M2,M3)**, tolterodina e fesoteradina, trospio cloruro, **darifenacina e solifenacina (M3>M1)**. Riducono gli spasmi vescicali
 - Qs composti hanno minime differenze di efficacia, e diversi profili di selettività, tropismo centrale ed effetti collaterali (secchezza fauci, sonnolenza vertigini e confusione, disturbi GI, visione annebbiata).

Usi terapeutici parasimpaticolitici

- Tratto GI
 - Ulcera peptica: **pirenzepina** (e telenzepina). Affinità superiore per M1 rispetto a M2 e M3. effetto terapeutico: blocco M1 gangliari. Scarsi eff coll. Passa poco BEE.
 - Forme spastiche o ipermotilità GI (anche in ass con BZD)
- Occhio
 - Ispezioni fondo retina. Infiammazioni (es cheratite).
 - Omatropina, ciclopentolato e tropicamide collirio
 - Danno midriasi e blocco accomodazione, a differenza dei farmaci adrenergici che danno solo midriasi
 - Attenzione agli effetti sistemici
- Sistema CV
 - Impieghi limitati. Atropina per prevenire eccessiva bradicardia postinfarto (es morfina + atropina, CARDIOSTENOL).
 - Antidoto per intox da digitalici

- SNC:
 1. Chinetosi (**scopolamina** cerotto)
 - Effetti coll: depressione centrale: sedazione, amnesia, affaticabilità.
Attenzione a secchezza delle fauci, euforia e visione offuscata.
Attacchi psicotici (rari)
 2. Parkinsonismo da neurolettici (biperidene, benztropina, triesifenidile)
 3. Avvelenamento da inibitori AChE (atropina)

Ligandi nicotinici

- **Nicotina**
- **Vareniclina**
- **Bloccanti neuromuscolari**

- **Nicotina**
- *Alcaloide N tabacum. Naturalmente forma liquida.*
- **SN periferico**
- **basse dosi stim gangliare. Alte dosi, stimolaz seguita da blocco trasmissione**
- **sintomi vegetativi (salivazione, diarrea, cefalea; sudorazione fredda)**
- **SN centrale**
- **Stimolazione (tremori, convulsioni) fino a paralisi respiratoria (centrale e periferica → desensibilizzazione rec nicotinici). Veleno molto potente: DL stimata nell'uomo 20-60 mg**
- **iperventilazione e leggera euforia**
- **aum attenzione, veglia, memoria riduz fatica, appetito e irritabilità**
- **Vomito**
- **Dipendenza: stimolazione del rilascio di dopamina via rec centrali $\alpha4\beta2$**
- **Sistema CV**
- **vasocostrizione e aumento p.a. (anche per aum adrenalina)**

Astinenza da nicotina: sintomi

- Umore disforico, depressione
- Disturbi del sonno
- Irritabilità, frustrazione, rabbia
- Ansia
- Difficoltà/mancanza di concentrazione
- Agitazione, incapacità a rilassarsi
- Diminuzione della frequenza cardiaca
- Aumento dell'appetito
- Craving, forte desiderio di fumare
- “Leggerezza di testa”
- Affaticabilità / astenia
- Cefalea
- Tosse, costrizione toracica
- Stipsi

* Sintomi classici descritti dal DSM-IV

- La nicotina è commercializzata in cerotti, gomme ed inalatori nella terapia da disassuefazione da fumo.
- Evita l'astinenza
- OTC
- Cerotto:
 - 15 - 21 mg almeno per forti fumatori
 - 5-10 mg per leggeri
- Almeno 4 settimane a dosaggio pieno, quindi graduale diminuzione ogni 2 settimane
- cerotto da 24h a chi soffre di astinenza notturna
- non fornisce picco di nicotina
- non simula sensazioni orali né gestualità familiari
- Inalatori:
 - 6 - 12 cartucce/die per 8 settimane, poi 1/2 dose per 2 settimane
- Gomme (Nicorette®)
- Da 2 mg o 4 mg

- **Vareniclina (Champix®)**
 - Ago parziale $\alpha4\beta2$
 - Ago pieno $\alpha7$
 - Effetti su altri sottotipi
 - *Stimola il recettore prevenendo l'astinenza*
 - *Blocca il recettore prevenendo gli effetti della nicotina esogena*
- **Terapia a scalare (0.5 → 2 mg /die per 12 settimane)**
- **Effetti collaterali**
 - **Nausea (anche vomito), cefalea, insonnia, anomala attività onirica, cambiamenti umore (att.ne a pz con preesistenti disturbi psichiatrici)**

Bloccanti gangliari

- Valore storico come antipertensivi (anni 50-60)
- Azione sui gangli simpatici
- Numerosi effetti collaterali

- Mecamillamina, trimetafano
- Bloccanti non depolarizzanti

Bloccanti neuromuscolari

Sostanze in grado di legarsi al rec
nicotinico muscolare

$\alpha_1, \beta, \gamma, \delta/\epsilon$

1. antagonisti competitivi
2. depolarizzanti

1. Antagonisti competitivi

Mecc: bloccano in maniera competitiva il rec N

Il curaro (*Strychnos* spp) contiene diversi alcaloidi che danno blocco neuromuscolare.

La struttura della tubocurarina fu identificata nel 1935.

Bloccano in maniera competitiva il legame dell'ACh al rec N

1. Alcaloidi naturali e der semisintesi (D-tubocurarina, alcuronio)
2. Benzil-isochinoline (atracurio, mivacurio)
3. Ammonio-steroidi (pancuronio, rocuronio, vecuronio)
4. Clorofumarati *mixed-onium* (gantacurio)

2. Agenti depolarizzanti

Mecc: stimolano poi desensibilizzano il rec N

Succinilcolina (suxametonio)

Decametonio

I composti si differenziamo per:

Durata d'azione (breve, intermedia, lunga) e latenza

Potenza

Blocco gangliare

Attività vagolitica

Liberaz istamina

Liberazione K^+ cellulare (solo gli agenti depolarizz)

effetti

- Muscolo scheletrico:
 - riduz frequenza di apertura del canale (ma non conduttanza o durata di apertura). Ad alte dosi anche blocco non comp del canale
 - paralisi flaccida prima mm fini (es occhio, mascella) poi diaframma (D-Tubocurarina).
 - Depolarizzaz con fascicolazioni seguit da paralisi flaccida (Succin.)
- SNC: no effetti
- Gangli e risposte muscariniche: alcuni composti bloccano i rec nic gangliari (D-tubocurarina) o i rec muscarinici (pancuronio).
 - Meglio i composti più selettivi (rocuronio, vecuronio, etc)
- Mastociti: alcuni composti stim dirett il rilascio di istamina dai mastociti (ponfi, broncospasmo, ipersecrezioni bronchiali, ipotensione)

Usi terapeutici

- Miorilassamento in corso di procedure chirurgiche. Somm e.v.
- Riducono il fabbisogno di anestetico
- Succinilcolina: facilita intubazione endotracheale (rapidità)

- Scelta dell'agente sulla base di:
- Durata intervento
 - ultrabreve: succinilcolina (6-11 min), gantacurio (5-10 min)
 - Breve: mivacurio (15-20 min)
 - Intermedia: rocuronio, vecuronio, atracurio (45 min)
 - Lunga: pancuronio (60-120 min) D-tuboc (80 min)
- Effetti collaterali: apnea prolungata, collasso, effetti istamina, iperkaliemia, ipertermia maligna (depolarizzante + anestetico)
- Vie eliminaz
- Antagonisti per sovradosaggio:
 - Neostigmina (solo per competitivi) + atropina
 - Antistaminici
 - Terapia chelante (sugammadex) solo per vecuronio e rocuronio