

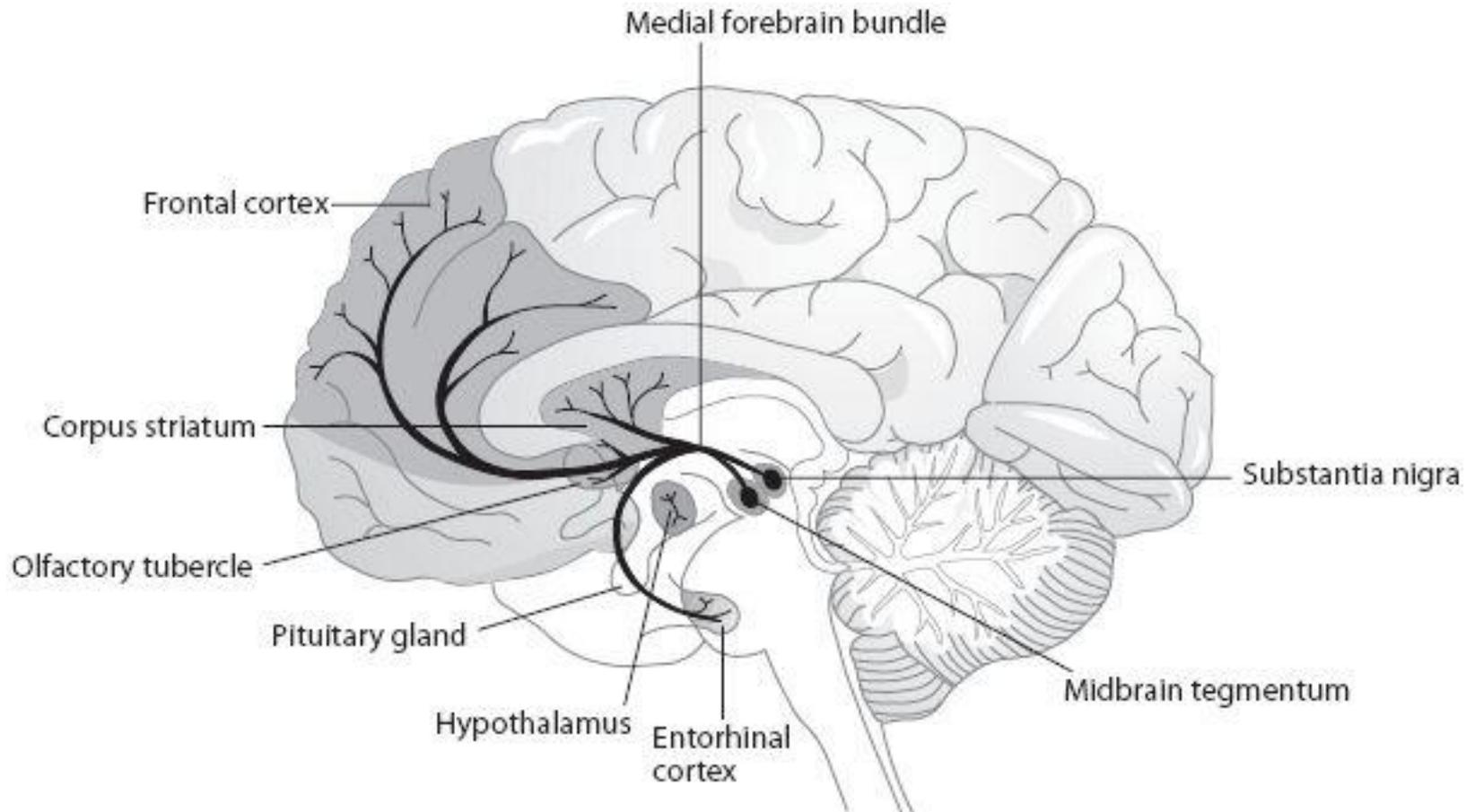
AMINE

Dopamina - 5HT- Istamina

DOPAMINA (DA)

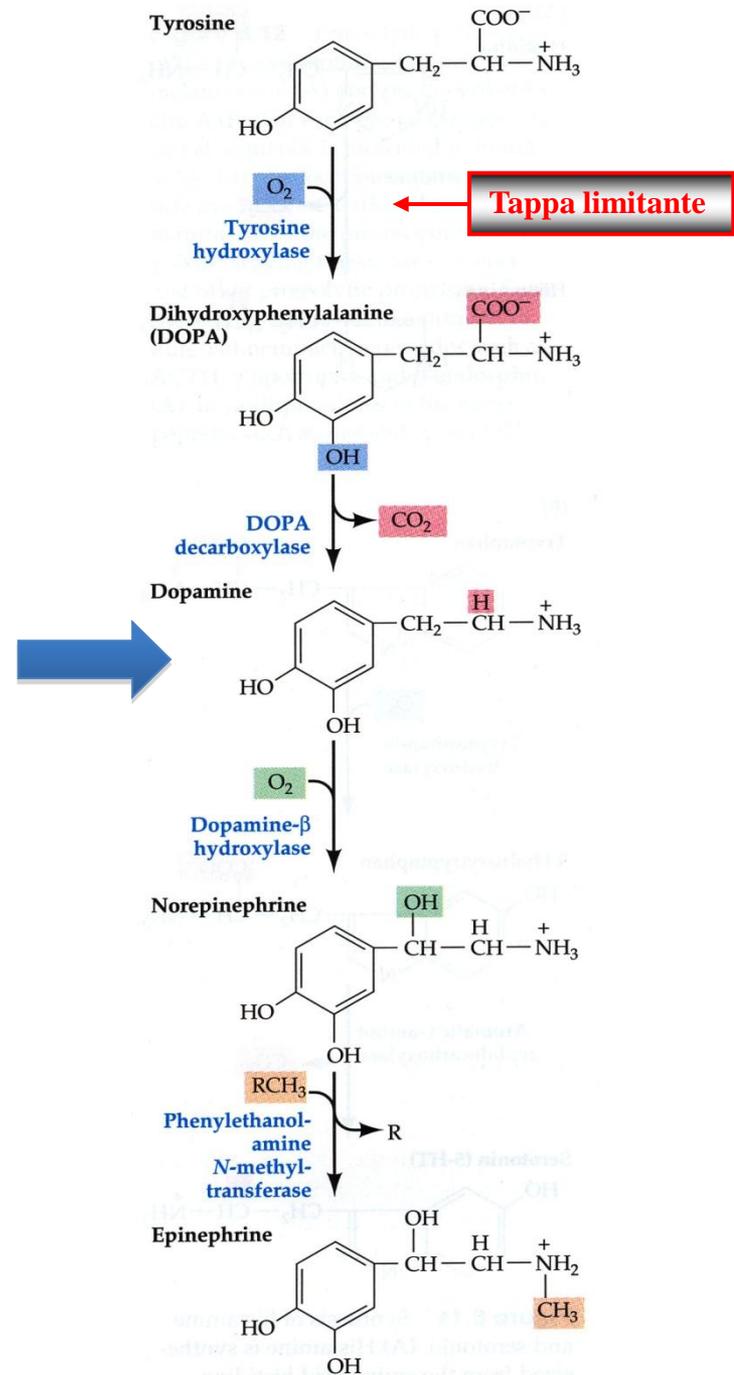
DISTRIBUZIONE

NEURONI DA NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Implicazione nella regolazione del movimento (**Parkinson**), nel tono emotivo e nell'ideazione (**psicosi**), nei circuiti del piacere (**dipendenze**).

SINTESI DELLA DOPAMINA



RECEPTORI



Dopamine Receptors

CURRENTLY ACCEPTED NAME	D ₁ (D-178)	D ₂ (D-180)	D ₃ (D-181, D-152)	D ₄ (D-177)	D ₅
STRUCTURAL INFORMATION	446 aa (human)	short: 414 aa (human) ^a long: 443 aa (human) ^a	400 aa (human)	386 aa (rat) ^b	477 aa (human)
SUBTYPE SELECTIVE AGONISTS	R(+)-SKF-38393 (S-101) A-68930 A-86929 A-77636 (A-255) Fenoldopam (F 6800) Dihydroxidine	U-91,356A	PD 128,907 (P-216) R(+)-7-OH-DPAT (H-168) BP 897	PD 168,077 (P-233) CP-226,269	R(+)-SKF-38393 (S-101) A-68930
SUBTYPE SELECTIVE ANTAGONISTS	R(+)-SCH-23390 (D-054) SCH-39166	L-741,626 (L-135)	S(-)-Nafadotride S33084	CP-293,019 L-745,870 (L-131) L-750,667 (L-133) NGD-94-1 RBI-257 (R-123) U-101,387	R(+)-SCH-23390 (D-054) SCH-39166
SIGNAL TRANSDUCTION MECHANISMS	G _s (increase cAMP)	G _i (cAMP modulation) G _{q/11} (increase IP ₃ /DAG)	G _i (cAMP modulation) (?)	G _i (cAMP modulation) ↑ arachadonic acid release Stimulate phospholipid methylation	G _s (increase cAMP)
RADIOLIGANDS OF CHOICE	[³ H]-SCH-23390 [¹²⁵ I]-SCH-23982	[³ H]-Nemonapride [³ H]-Spiperone [³ H]-Raclopride	[³ H]-7-OH-DPAT [¹²⁵ I]-7-OH-PIPAT	[³ H]-Nemonapride [³ H]-Spiperone	[³ H]-SCH-23390 [¹²⁵ I]-SCH-23982

Sigma-RBI Product Numbers are shown in red; for detailed product information, visit the Sigma-RBI eHandbook at www.sigma-aldrich.com/sigma-rbiehandbook.

ABBREVIATIONS

A-68930: 1R,3S-1-Aminomethyl-5,6-dihydroxy-3-phenylisochroman hydrochloride
A-77636: (-)-(1R,3S)-3-Adamantyl-1-(aminomethyl)-3,4-dihydro-5,6-dihydroxy-1H-2-benzopyran
A-86929: (-)-trans-9,10-Hydroxy-2-propyl-4,5,5a,6,7,11b-hexahydro-3-thia-5-azacyclopent-1-enal[c]phenanthrene hydrochloride
BP 897: N-[4-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]butyl]-2-naphthylcarboxamide
CP-226,269: 5-Fluoro-2-[[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]methyl]-1H-indole
CP-293,019: 7-[[4-(4-Fluorophenoxy)methyl]-2-(5-fluoro-2-pyrimidinyl)octahydro-(7R,9aS)-2H-pyrido[1,2-a]pyrazine
7-OH-DPAT: 2-Dipropylamino-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene
R(+)-7-OH-DPAT: R(+)-2-Dipropylamino-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene
7-OH-PIPAT: (+)-7-Hydroxy-2-(N-n-propyl-N-3'-iodo-2-propenyl)aminotetralin
L-741,626: (±)-3-[4-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxypiperidinyl]-methylindole
L-745,870: 3-[[4-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridine
L-750,667: (±)-3-[4-Iodophenyl]-1-piperazinylmethylpyrrolo[2,3-b]pyrimidine
NGD-94-1: 2-Phenyl-4(5)-[4-(2-pyrimidinyl)-piperazin-1-yl-methyl]-imidazole
PD 128,907: 3,4,4a,10b-Tetrahydro-4-propyl-2H,5H-(1)benzopyrano(4,3-b)-1,4-oxazin-9-ol
PD 168,077: N-[[4-(2-Cyanophenyl)-1-piperazinyl]methyl]-3-methyl-benzamide
RBI-257: 1-[4-Iodobenzyl]-4-[[2-[3-isopropoxy]pyridyl]-methylamino]piperidine
S33084: (3aR,9bS)-N[4-(8-Cyano-1,3a,4,9b-tetrahydro-3H-benzopyrano[3,4-c]pyrrolo-2-yl)-butyl]((4-phenyl)benzamide
SCH-23390: 7-Chloro-8-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine
SCH-39166: (-)-trans-6,7,7a,8,9,13b-Exahydro-3-chloro-2-hydroxy-N-methyl-5H-benzo-[d]-naphtho-[2,1b]-azepine hydrochloride
R(+)-SKF-38393: 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-(1H)-3-benzazepine-7,8-diol
U-101,387: 4-[4-[2-[(1S)-3,4-Dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl]-1-piperazinyl]-benzenesulfonamide
U-91,356A: (R)-5,6-Dihydro-5-(propylamino)-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2-(1H)-one monohydrochloride

FOOTNOTES

a Deduced aa composition of putative third cytoplasmic loop differs between short and long isoforms.

b Deduced aa composition of putative third cytoplasmic loop varies due to the presence of 40 base pair repeats. The number of repeats is sometimes indicated (e.g., D_{4,2} for two repeats).

FARMACI

Anti-Parkinson

Antipsicotici

Sostanze di abuso (cocaina e stimolanti)

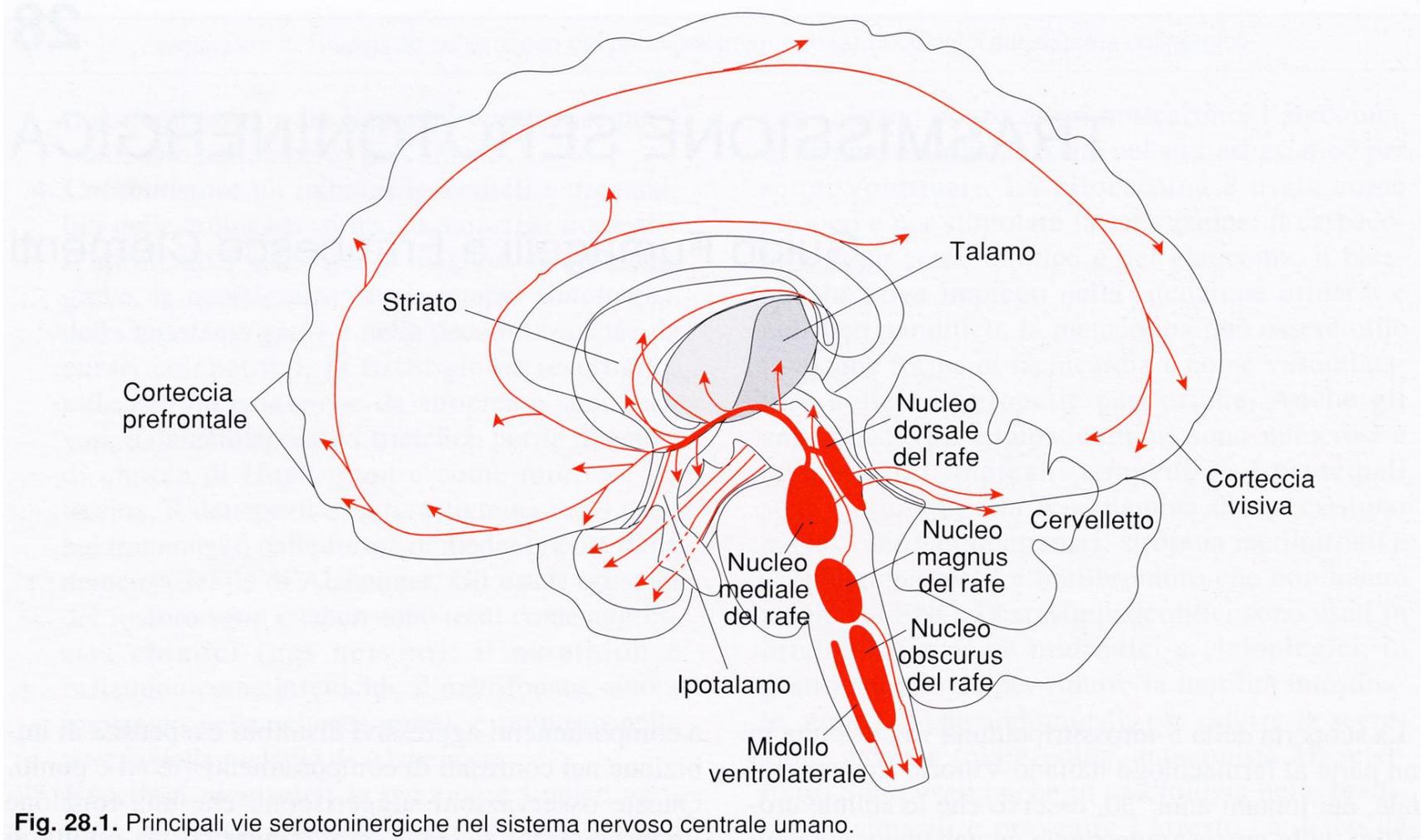
SEROTONINA

(5HT, 5-IDROSSITRIPTAMINA)

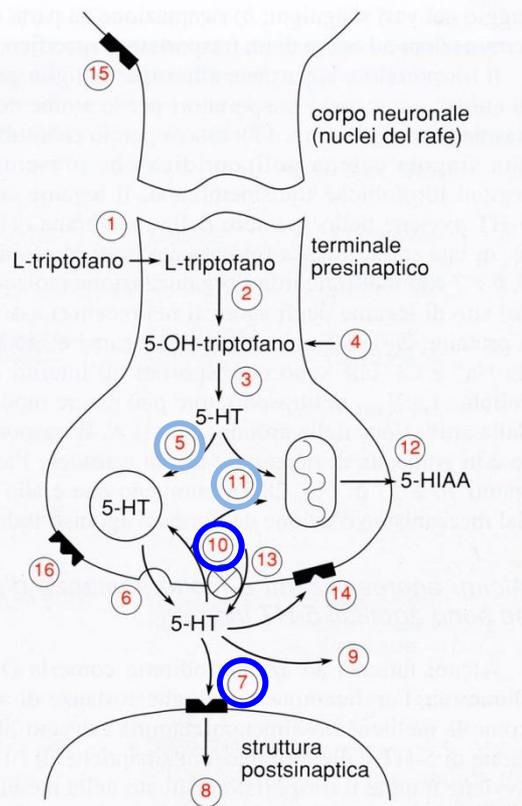
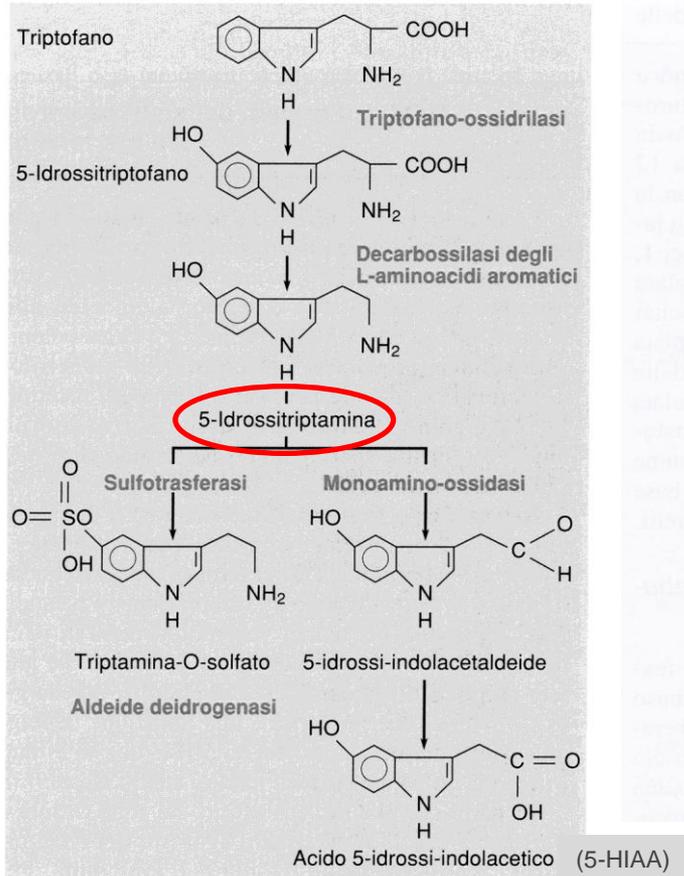
**immagazzinata ed escreta dalle cellule enterocromaffini e dalle piastrine
neurotrasmettitore nel SNC**

DISTRIBUZIONE

NEURONI 5HT NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



SINTESI E CATABOLISMO DELLA 5-HT



- 1) Captazione di L-triptofano
- 2) Ossidrilazione di L-triptofano a 5-OH-triptofano (inibita da p-clorofenilalanina)
- 3) Decarbossilazione di 5-OH-triptofano a 5-HT
- 4) Captazione di 5-OH-triptofano
- 5) Incorporazione di 5-HT nella vescicola sinaptica (inibita da **reserpina** e **tetrabenazina**)
- 6) Liberazione di 5-HT per esocitosi
- 7) Interazione con recettori postsinaptici (**vari farmaci**)
- 8) Sistemi di trasduzione recettoriale
- 9) Allontanamento dal recettore e passaggio nei vasi sanguigni
- 10) Ricaptazione nel terminale sinaptico mediata dal trasportatore (inibita dai **SSRI: fluoxetina, clorimipramina, fluvoxamina**, ecc)
- 11) Deaminazione ossidativa ad opera della MAO (inibita da **moclobemide**)
- 12) Eliminazione del prodotto deaminato 5-HIAA
- 13) Liberazione mediata da trasportatore (bloccata da **SSRI**)
- 14) Autorecettore presinaptico
- 15) Autorecettore somato-dendritico (attivato da **agonisti 5-HT_{1A}** come **gepirone, buspirone** e **ipsapirone**)
- 16) Eterorecettori presinaptici per neurotrasmettitori diversi

Fig. 28.2. Sintesi e catabolismo della 5-idrossitriptamina.

RECETTORI

Tab. 28.1. Caratteristiche dei recettori serotoninergici.

	Nome	Effettore	Distribuzione	Agonista*	Antagonista*	Patologia**
5HT1A	5-HT _{1A}	G/G _o cAMP ↓ PLC ↑	Ippocampo, setto	8-OH-DPAT	WAY100135	anti-ansia broncocostrizione
5HT1B	5-HT _{1B}	G/G _o cAMP ↓ PLC ↑	Striato, Ippocampo S. nigra, vasi, terminali sinaptici del sistema autonomo	CP93129	GR5562 Cianopindololo	anti-cefalea anti-ansia
5HT1D	5-HT _{1D}	G/G _o cAMP ↓ PLC ↑	Striato, Accumbens Ippocampo, Rafe, n. della base, ganglio trigemino, muscolatura vasale	Sumatriptan L694247	GR127935 BRL15572	anti-cefalea
5HT1E	5-HT _{1E}	G/G _o cAMP ↓	Caudato, Putamen, Amigdala	—	—	—
5HT1F	5-HT _{1F}	G/G _o cAMP ↓	Corteccia, Talamo, bulbo olfattorio, midollo spinale, utero, mesenterici	L7334370	—	anti-cefalea
5HT2A	5-HT _{2A}	G _q /G ₁₁ PLC ↑	Corteccia, Ippocampo bulbo olfattorio, midollo spinale, sist. gastro- intestinale, musc. vasale e bronchiale, endotelio, piastrine	α-metil-5-HT	Ritanserina Ketanserina	schizofrenia aggr piastine bronco- e vaso-costrizione aum peristalsi
5HT2B	5-HT _{2B}	G _q /G ₁₁ PLC ↑	Muscolatura ileale, stomaco, utero, vasi, endotelio	BW723686	SB204741	—
5HT2C	5-HT _{2C} ***	G _q /G ₁₁ PLC ↑	Plessi coroidei, Ponte, Striato, Ippocampo, Ipotalamo, endotelio, midollo spinale	α-metil-5-HT	Mesulergina	schizofrenia
5HT3	5-HT ₃	Canale cationico	Striato, Ippocampo, S. nigra, gangli simpatici, neuroni sensitivi	2-metil-5-HT m-clorofenil- biguanide	Tropisetron Ondansetron Granisetron	vomito
5HT4	5-HT ₄	G _s cAMP ↑	Striato, Talamo, Ippocampo, bulbo olfattorio, plesso mioenterico, musc. esofagea e vasale	BIMU8 RS67506	GR113808	aum peristalsi
5HT5A	5-HT _{5A}	G _s cAMP ↑	Ippocampo, Corteccia Cervelletto, Abenula, midollo spinale	—	—	—
5HT5B	5-HT _{5B}	—	Ippocampo, Corteccia Cervelletto, bulbo olfattorio midollo spinale	—	—	vasocostrizione
5HT6	5-HT ₆	G _s cAMP ↑	Caudato, Putamen, Accumbens, Corteccia, Ippocampo, ganglio cervicale sup.	—	Ro046790	allucinazioni
5HT7	5-HT ₇	G _s cAMP ↑	Ippocampo, Ipotalamo Talamo, Collicolo sup., Rafe, gangli simpatici, musc. vasale e intestinale	—	SB258719	vasocostrizione

----- vasodilatazione

* Agonisti ed antagonisti con maggiore selettività; la maggior parte di questi farmaci è in fase sperimentale

** Vengono indicate le principali applicazioni cliniche dei farmaci attivi sul sottotipo recettoriale

*** Il recettore 5-HT_{2C} era precedentemente chiamato 5-HT_{1C}

AZIONI E FUNZIONI DELLA 5-HT

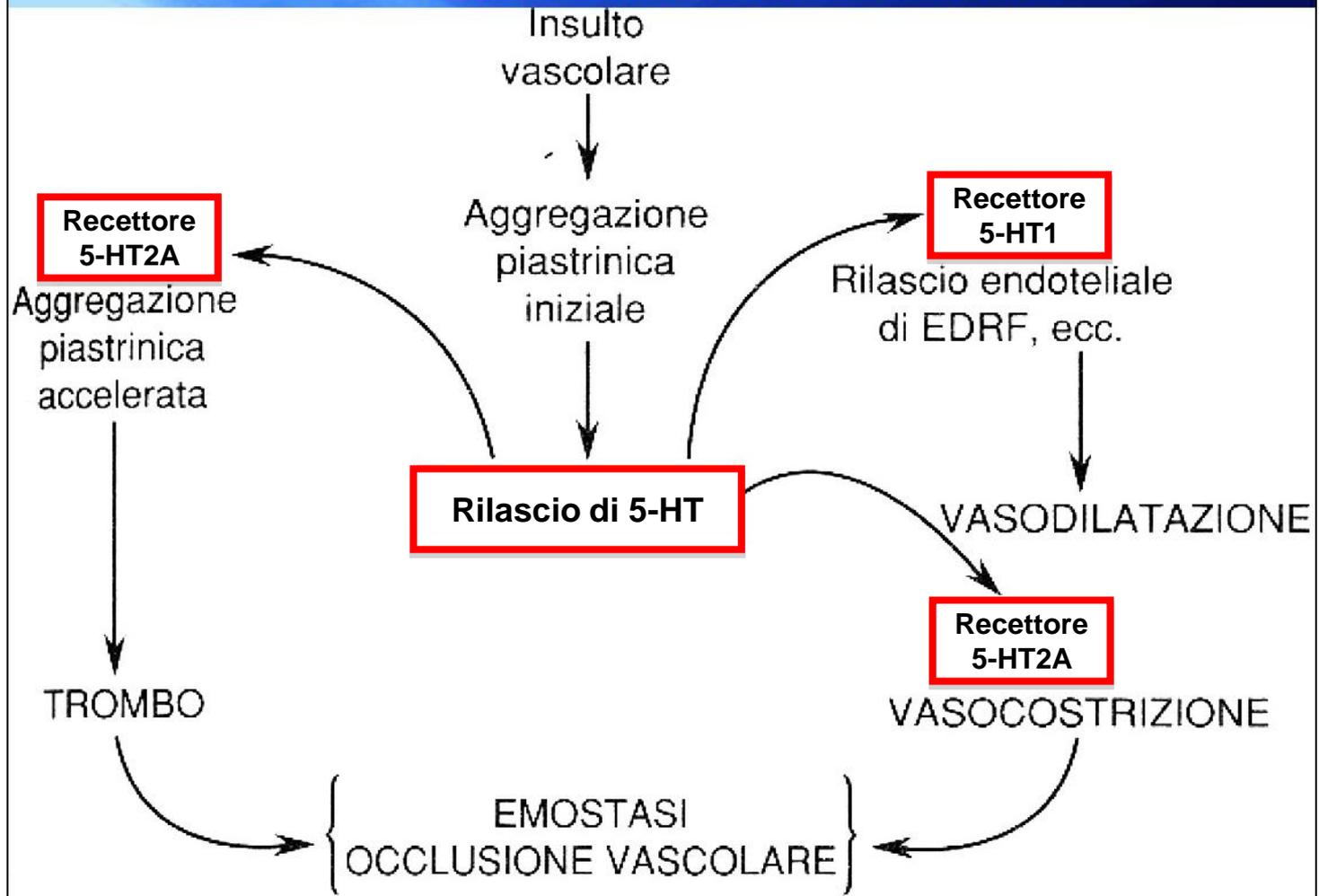
•Azioni periferiche:

- gastrointestinale:
 - aumento della peristalsi (eccitazione diretta della muscolatura liscia e azione indiretta, tramite i neuroni enterici) **5HT4 (5HT2A)**
 - vomito **5HT3**
- muscolatura liscia di bronchi ed utero:
 - contrazione **5HT1A 5HT2A**
- vasi:
 - costrizione (sia diretta, sia tramite il sistema simpatico) **5HT2A 5HT7**
 - dilatazione (dipendente da stimolazione della secrezione di NO dall'endotelio, inibizione della secrezione di NA dalle terminazioni simpatiche, effetto rilasciante diretto) **5HT1**
 - aggregazione piastrinica ed emostasi **5HT2A**
- sensibilizzazione delle terminazioni sensoriali nocicettive periferiche

•Azioni centrali:

- controllo dell'appetito
- controllo del tono dell'umore
- controllo dell'ansia **5HT1A (5HT1B)**
- anti-emicrania **5HT1D (5HT1B 5HT1F)**
- effetti allucinatori e comportamento stereotipato **5HT2A (5HT2C 5HT6)**

RILASCIO DI 5-HT DALLE PIASTRINE



L'azione locale della 5-HT include azioni di feedback sulle piastrine (aggregazione accelerata e cambiamenti nella forma) mediata dall'interazione con i recettori 5-HT_{2A} piastrinici, rilascio di EDRF (fattore rilassante endoteliale) mediato da i recettori 5-HT₁-simili dell'endotelio vascolare e contrazione dei muscoli lisci vascolari mediato dai recettori 5-HT_{2A}

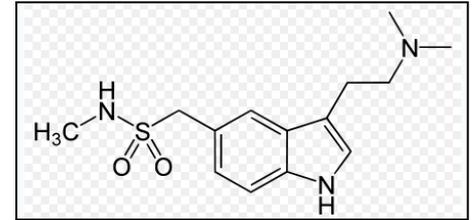
FARMACI

Sostanza farmaceutica	Principale indicazione clinica	Probabile meccanismo d'azione
Buspirone	Ansiolitico	Agonista parziale 5-HT _{1A} / antagonista D ₂
Cisapride	Disturbi motilità gastrointestinale	5-HT ₄ / antagonista 5-HT ₃
Mianserina	Antidepressivo	Antagonista non selettivo
Sumatripan Naratripan Zolmitripan	Anti emicrania	Agonisti 5-HT ₁
Metisergide	Anti emicrania	Antagonista 5-HT ₂ Agonista 5-HT _{1D} non selettivo
Ketanserina	Anti-ipertensivo	Antagonista 5-HT ₂ / α ₁ -adrenergico
Ondansetron	Antiemetico	Antagonista 5-HT ₃
Granisetron	Antiemetico	Antagonista 5-HT ₃
Fenfluramina	Terapia obesità	Agonista indiretto
Reserpina	Anti-ipertensivo	Inibizione accumulo vescicolare (non specifico per 5-HT)
Citalpram Fluoxamina Fluoxetina Paroexetina Sertalina Zimelidina	Antidepressivi	Inibitori selettivi della ricaptazione
Amitriptilina	Antidepressivo	Inibizione della ricaptazione (non specifico per 5-HT)
Isocarboxazide Nialamide Fenelzina	Antidepressivi	Inibitori MAO non selettivi
Moclobemide Tolaxatone	Antidepressivi	Inibitori MAO A
Clozapina Sertindolo ...	Antipsicotici atipici	Inibitori 5-HT _{2A}

DEPRESSIONE, ANSIA, SCHIZOFRENIA

- Molti **antidepressivi** inibiscono l'uptake di 5HT dalla fessura sinaptica.
- **Buspirone**, gepirone, ipsapirone (**ansiolitici** e antidepressivi) sono **agonisti** parziali del recettore presinaptico e autocettore somato-dendritico **5HT_{1A}**. Bloccano il firing dei neuroni 5HT. **Aumentano l'appetito** per ridotta stimolazione 5HT del centro della sazietà. Non hanno effetti crociati con le benzodiazepine e possono essere tentati come farmaci alternativi.
- 5HT_{2A} (e 5HT_{2C}) avrebbero un ruolo nelle malattie depressive e nei sintomi negativi della **schizofrenia**.
 - Nella corteccia frontale di suicidi si riscontra un aumento relativo del numero di recettori 5HT_{2A}.
 - Gli antipsicotici con attività **antagonistica** ad alta affinità per i recettori **5HT_{2A}** (**antipsicotici atipici**) sono efficaci sui sintomi negativi della schizofrenia.

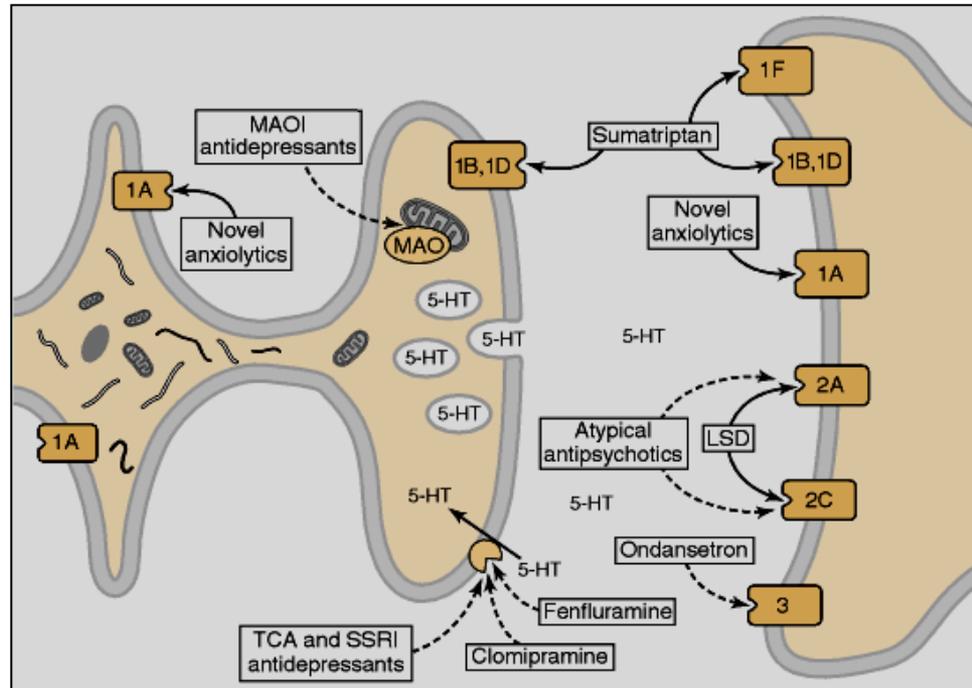
CEFALEA



- Il **sumatriptan** è un **agonista 5HT_{1D}** non selettivo (interagisce anche con altri sottotipi recettoriali 5HT).
- Inibisce le afferenze nocicettive e il rilascio di neurochinine, e costringe i vasi intracranici.

VOMITO

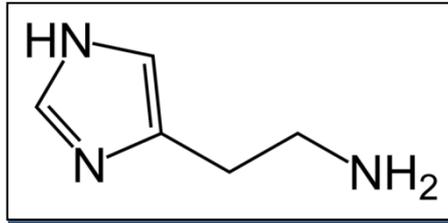
- Gli **antagonisti selettivi del recettore 5HT₃** (**ondansetron**) sono usati nel trattamento della nausea e del vomito.
- I recettori 5HT₃ sono stimolati dalla liberazione di 5HT dalle piastrine o dal tubo digerente, e attivano le terminali afferenti vagali splancniche, i barorecettori, la CTZ.
- L'ondansetron non è attivo nelle chinetosi.



Farmaci 5HT

----- inibizione ————— stimolazione

ISTAMINA (His)



TRASMISSIONE ISTAMINERGICA

ISTAMINA: 5-(2-aminoetil)imidazolo o β -imidazoliletilamina

- È uno dei mediatori cellulari delle reazioni di ipersensibilità immediata e della risposta infiammatoria acuta
- È uno dei principali stimolanti della secrezione acida gastrica
- È un neurotrasmettitore nel SNC

DISTRIBUZIONE

Nell'uomo la cute, la mucosa gastrointestinale ed i polmoni hanno i contenuti più elevati di istamina: particolarmente concentrata nei **mastociti (10-20 pg/cellula)** e, a livello gastrico, nelle **cellule enterochromaffin-like (ECL)**; nel sangue è contenuta in quantità significative nei **granulociti basofili (0.5-1 pg/cellula)**

L'istamina è presente anche nel **SNC** (**0.5 nmol/g** di tessuto, 1/10 catecolamine/serotonina), comportandosi da **neurotrasmettitore e/o modulatore** (sistema a proiezione diffusa con localizzazione principale dei corpi cellulari nel nucleo tuberomamillare dell'ipotalamo posteriore).

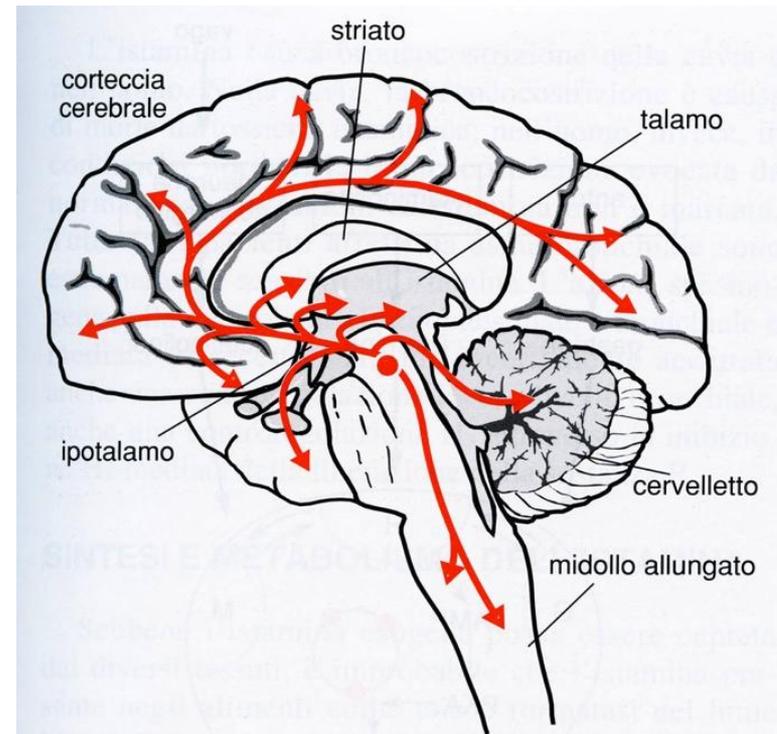


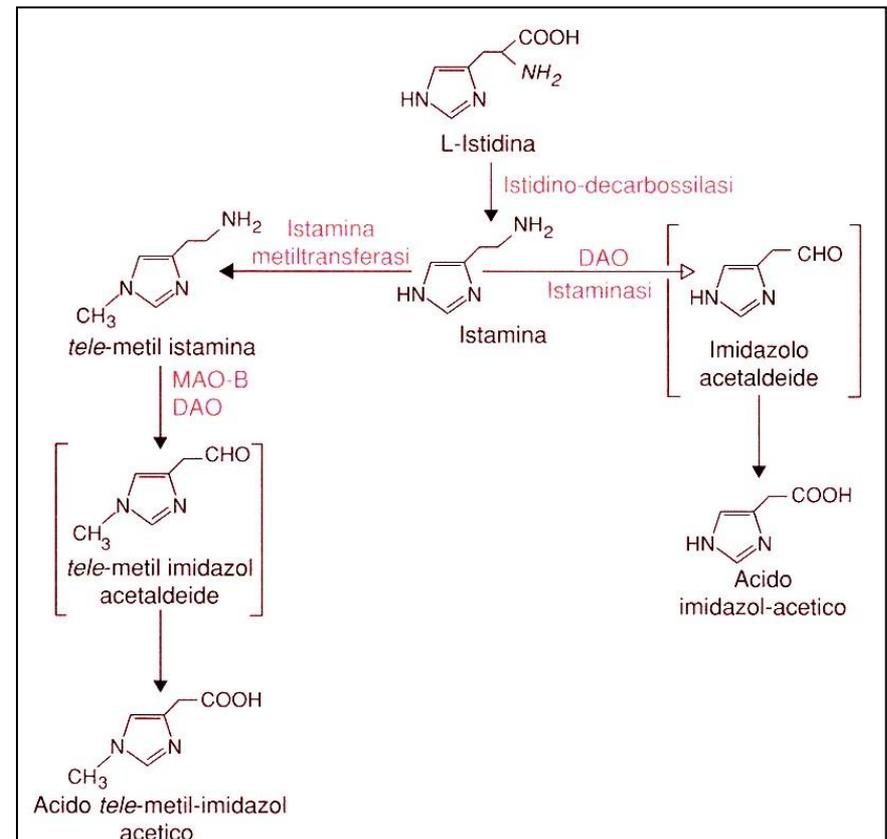
Fig. 34.1. Rappresentazione schematica del sistema istaminergico nel cervello umano. Le frecce indicano le proiezioni delle fibre dai corpi cellulari.

SINTESI

- Decarbossilazione dell'aminoacido L-istidina ad opera dell'istidino-decarbossilasi. L'istidino-decarbossilasi è un enzima inducibile.

DEPOSITO E RILASCIO

- MASTOCITI e BASOFILI: può essere liberata tramite due meccanismi: citolitico (membrana danneggiata) e non citolitico (con richiesta di energia).
- NEURONI del SNC: liberata da stimoli depolarizzanti, in modo calcio-dipendente.



RECETTORI

Recettore	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
Localizzazione (funzione)	Muscolatura liscia vie aeree, intestino, vasi (contrazione)	Cuore (effetto inotropo e cronotropo positivo)	SNC (inibizione sintesi e liberazione istamina, inibizione liberazione neurotrasmettitori)	Midollo osseo
(grandi arterie) ←	SNC (sonno-veglia; cibo; termoregolazione)	Stomaco (secrezione acida)	Polmone (inibizione sintesi istamina; inibizione contrazione neurogenica)	Milza
	Cuore (effetto inotropo e cronotropo positivo)	Utero (contrazione)	Intestino (inibizione liberazione neurotrasmettitori)	Eosinofili, neutrofilii, monociti
		SNC (processi neuroendocrini)	Stomaco (inibizione secrezione acida)	Mast cells
				Cellule CD4⁺
Effettore	IP ₃ /DAG	cAMP (aumento)	cAMP (diminuzione) Influsso di Ca ²⁺ (riduzione)	cAMP (diminuzione) Influsso di Ca ²⁺ (riduzione)
Agonisti •	2-tiazoletilamina 2-fenilistamina	Dimaprit Impromidina	R-(α)-metilistamina Imetit	Imetit
Antagonisti •	Mepiramina Triprolidina	Cimetidina Ranitidina	Tioperamide Clobenpropit	
Radioligandi	[³ H]-mepiramina	[³ H]-tiotidina	[¹²⁵ I]-iodofenpropit	

• Agonisti ed antagonisti con maggiore selettività.

H₃ → **inibitorio (autorecettore)** nel SNC, nel polmone, in altri tessuti periferici

AZIONI

VASI

L'iniezione intradermica di istamina evoca:

- iperemia, edema locale, eritema: dilatazione dei vasi del microcircolo (l'His causa vasocostrizione delle grandi arterie, vasodilatazione delle arteriole) ed aumento della permeabilità dei capillari e delle venule post-capillari (modificazioni delle cellule endoteliali).

CUORE

La somministrazione endovenosa di istamina provoca:

- effetto cronotropo e inotropo positivo, dromotropo negativo.

SISTEMA RESPIRATORIO

L'istamina causa broncocostrizione e aumenta le secrezioni (i pazienti affetti da asma bronchiale sono estremamente sensibili a questi effetti).

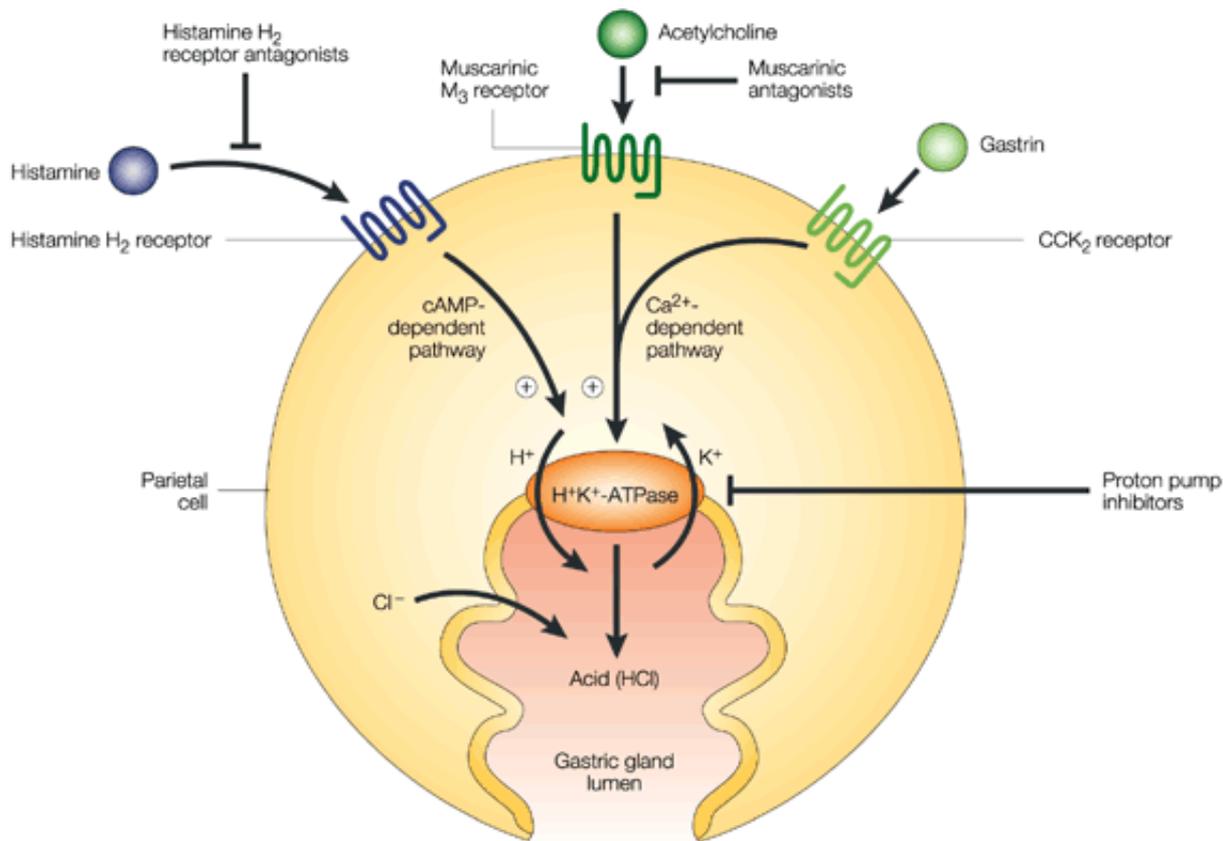
GHIANDOLE ESOCRINE

- Ghiandole salivari, pancreatiche, intestinali, lacrimali e bronchiali: aumento della secrezione, mediata da recettori H_1 .
- Ghiandole gastriche: aumento della secrezione di H^+ mediata da recettori H_2 (localizzati sulle cellule parietali).

SISTEMA GASTROINTESTINALE

L'istamina (via recettori H_2) stimola la secrezione gastrica acida trasferendo la pompa protonica (o H^+/K^+ ATPasi) da strutture intracellulari alla membrana plasmatica: gli ioni H^+ vengono così riversati nel lume gastrico.

L'attività della pompa è aumentata dalla fosforilazione mediata da PKA.



FARMACI

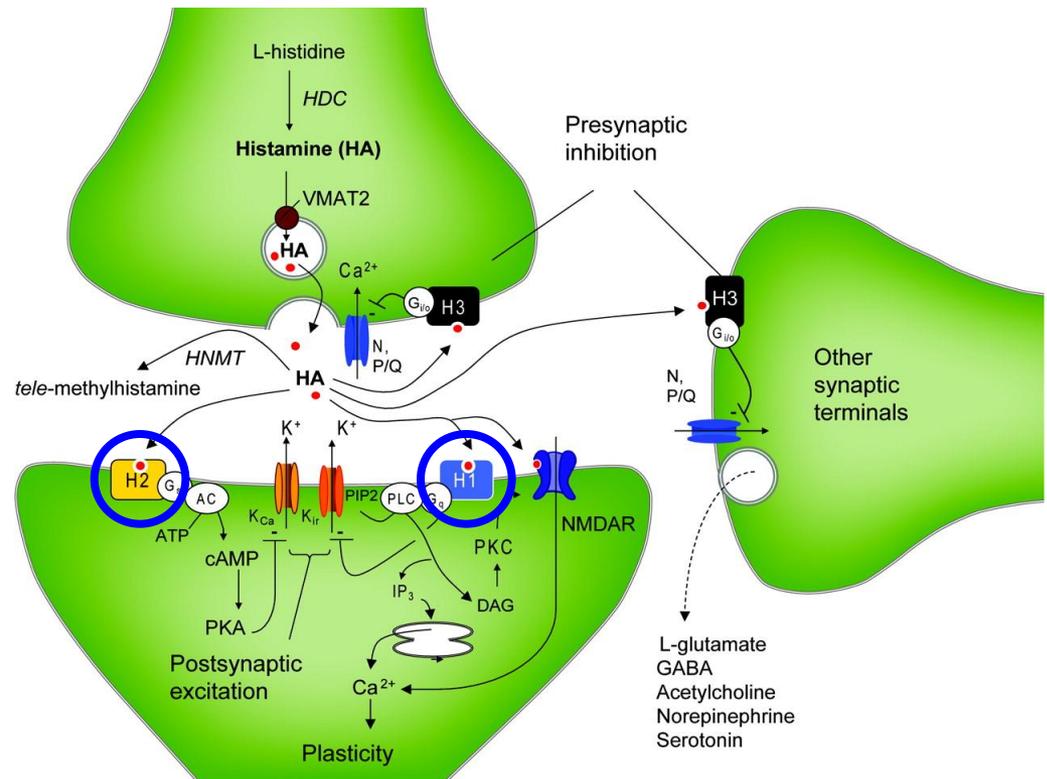
BERSAGLI FARMACOLOGICI mastociti e basofili

Inibitori della degranulazione/rilascio di istamina da mastociti e basofili.

-Usati nel trattamento del broncospasmo reversibile.

-Cromoglicato sodico: stabilizzatore mastocitario; previene la degranulazione non citolitica; in grado anche di prevenire l'attivazione di eosinofili e neutrofili.
-Il meccanismo d'azione non è chiaro.

BERSAGLI FARMACOLOGICI neuroni



ANTAGONISTI H₁ (ANTI-ISTAMINICI)

- Antagonisti competitivi dei recettori H₁.
- Usati nelle **allergie**.
- Prima generazione (difenilidramina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina): effetti sedativi marcati.
- Seconda generazione (terfenadina, tripelennamina): effetto sedativo minore (sono poco liposolubili e penetrano nel SNC con difficoltà, o non vi giungono affatto).
- Terza generazione: derivati di farmaci di seconda generazione (enantiomeri attivi come la levocetirizina o metaboliti attivi come desloratadina e fexofenadina). Dovrebbero avere aumentata efficacia e minori effetti collaterali (?).

Note di farmacocinetica

- Ben assorbiti per os.
- Emivita variabile: da 4-6 ore (etanolamine, etilendiamine, alchilamine, fenotiazine) a 6-24 ore (piperazine, piperidine).
- Eliminati per via urinaria, dopo biotrasformazione epatica.

Effetti

- Vasi:
 - inibizione della vasodilatazione H_1 -dipendente.
 - diminuisce la permeabilità vasale.
- Intestino: rilassamento.
- Bronchi: rilassamento non significativo.
- Ghiandole esocrine lacrimali e salivari: diminuzione della secrezione.
- Sistema Nervoso Centrale: depressione della trasmissione nervosa a dosi terapeutiche (stimolazione con insonnia, agitazione, attivazione EEG ed accessi epilettiformi a dosi tossiche).
- Effetto antiemetico (antichinetosico), antimuscarinico e anestetico locale (ad alte dosi).

Usi

- **Malattie allergiche** essudative: pollinosi, orticaria, riniti e congiuntiviti stagionali, angioedema.
- **Prurito.**
- **Chinetosi** (somministrati 1 ora prima del viaggio).

Effetti collaterali

- Sedazione, offuscamento della visione, astenia.
- Stipsi (nausea, diarrea).
- Secchezza delle fauci e delle vie respiratorie.
- Ritenzione urinaria.

NB: sono antagonisti anche dei recettori muscarinici, adrenergici e serotoninergici.

Controindicazioni

- Cardiotossicità della terfenadina (blocco dei canali potassio delle miocellule → aumento del tempo di ripolarizzazione e QT lungo)

ANTAGONISTI H₂

Gli antagonisti dei recettori H₂ sono utilizzati per la terapia dell'**ulcera peptica**.

I più usati: cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina.

Bloccano la secrezione acida stimolata da istamina, diminuendo sia la concentrazione idrogenionica che la quantità della secrezione.

Sono ben tollerati: solo l'1-2% dei pazienti può accusare cefalea, stanchezza, dolori muscolari, rush cutanei, confusione mentale, nausea e diarrea.