

TRANSMISIA SEROTONINERGICĂ

- **Serotonina sau 5HO-triptamina** este un autacoid (substanță tisulară activă care se comporta ca un hormon, dar care actioneaza aproape de locul unde a fost produsa) și în același timp și un neurotransmițător atât la nivel SNC cât și periferic.
- Sinteza:
 - se formeaza in neuronii serotoninergici și în celulele cromatofine (celule neuroendocrine care se gasesc in medulara glandelor adrenale);
 - sinteza porneste de la triptofan;
 - triptofanul se transforma in 5HO-triptofan sub actiunea *triptofan hidroxilazei*, etapa limitativa in sinteza serotoninei;
 - apoi prin decarboxilare rezulta serotonina.

■ **Depozitare:**

- in veziculele terminatiilor nervoase care contin si suststante vasoactive specifice: somatostatina, substanta P, polipeptida intestinala vasoactiva.

Receptori:

- Receptorii de tip GPCR (receptori cuplați cu proteinele G) care modulează activitatea celulelor pe calea producerii unui mesager secund. Receptorii de tip GPCR sunt de tipul receptorilor în serpentină.
- Receptori de tip canal ionic (5HT₃) care depolarizează rapid celulele și permite pasajul cationilor. Acești receptori serotoninergici sunt clasificați în 7 familii principale de la 5HT₁ la 5HT₇, fiecare conținând diferite subtipuri.

- Recaptarea se face in neuroni prin interventia unui mecanism de transport specific.
- Metabolizarea: se face de catre MAO la acid 5 hidroxiindolacetic, principalul produs de eliminare.
- Neuronii serotoninergici din SNC au o distributie asemanatoare celor adrenergici, ei se gasesc in bulb, punte, mezencefal, trimitand proiectii in multe regiuni ale SNC

Familia de receptori 5HT1

- Receptorii 5HT1A si 5HT1B sunt localizati postsinaptic si presinaptic, inhiba adenilat ciclaza prin intermediul proteinei Gi/G0 si cresc conductanta pentru K determinand hiperpolarizare.
- 5HT1A – au un interes particular deoarece sunt simultan și autoreceptori localizați pe corpurile celulelor serotoninergice unde au rol inhibitor al activității electrice a acestor neuroni, rezultând scăderea eliberării de neurotransmițător.
- R5HT1 sunt situati in structurile limbice si corticale intervenind in controlul afectului.

- Hipotalamusul este bogat in serotonina, mai exact in receptori de tip 5HT1A care intervin in termoreglare: la expunere la frig se observa o eliberare crescuta de serotonina care provoaca cresterea temperaturii organismului.
- Stimularea 5HT1 provoaca vasodilatatie prin scaderea tonusului simpatic periferic, dar stimularea R5HT2 provoaca vasoconstrictie prin cresterea tonusului simpatic periferic, iar stimularea R5HT3 declanseaza reactii cardio-vasculare, ex: ketanserina are efect antihipertensiv dar prezinta si actiune alfa blocanta.

- 5HT1B - sunt receptori situați central și periferic, localizați pe terminațiile neuronale serotoninerge/neserotoninerge. Stimularea lor duce la inhibiția eliberării neurotransmițătorului printr-un mecanism ce implică o proteină Gi inhibantă a activității adenilatciclazei.
- Cei din periferie sunt implicați în contracția arterelor, funcționarea celulelor imunocompetente, iar cei de la nivel central au rol în cadrul anxietății, a activității sexuale și a comportamentului agresiv/impulsiv. De asemenea au rol important în stres și dependența de substanțele luate în exces, inclusiv alcool.

- Un interes particular al agoniştilor 5HT_{1b} rezidă din faptul că receptorii de acest tip sunt responsabili aproape în totalitate de efectele vasoconstrictoare serotoninergice asupra vaselor periferice şi intracraniene.
- Ex: sumatriptanul este primul agonist selectiv al receptorilor 5HT_{1B} şi 5HT_{1D} cu efect antimigrenos şi antivomitiv util în criza migrenoasă.
- 5HT_{1D} – ca şi receptorul 5HT_{1B} sunt implicaţi în numeroase funcţii şi situaţii patologice (anxietate, depresie, migrenă), dar este încă dificil de ştiut cărui tip de receptori îi revine una sau alta din aceste funcţii.
- 5HT_{1E} şi 5HT_{1F} – au fost identificaţi prin studii de biologie moleculară şi inhibă adenilat ciclaza, dar rolul lor funcţional nu este încă elucidat.

Familia de receptori 5HT2

- Este constituită din 3 subtipuri de receptori – 5HT2a, 5HT2b, 5HT2c.
- Mecanism de acțiune: activează fosfolipaza C prin intermediul proteinelor Gq și Gi/G0 determinând închiderea canalelor de K cu depolarizare lentă.
- 5HT2a – sunt prezenți atât central cât și periferic. Ei controlează contracția mușchilor netezi, agregarea plachetară, eliberarea altor neurotransmițători, activitatea sexuală, somnul, activitatea motorie și diferitele tulburări psihiatrice de tip: halucinații, schizofrenia, anxietatea, depresia.
- Antagoniștii lui 5HT2A pot juca un rol important în tratamentul schizofreniei. Ex: olanzapina (preparatul Zyprexa), risperidona (Rispen) care sunt antagoniști 5HT2A și antagoniști dopaminici D1.

- 5HT2b – prezența lor în periferie este bine cunoscută, în schimb cea la nivel central este controversată, cu toate acestea se pare că are rol în funcțiile cognitive.
- 5HT2c – prezența lor este maximă în plexurile coroide, locul de formare a LCR, unde joacă rol important în schimburile dintre creier și LCR. Un procent mic se găsesc și în creier cu rol în controlul apetitului și activității motorii.

Familia de receptori 5HT3

- Sunt localizati postsinaptic, deschid canalele de Na si K determinand depolarizare rapida.
- Acești receptori sunt prezenți la om în numeroase regiuni ale creierului. Există numeroși antagoniști selectivi ai receptorilor 5HT3: ondansetron, tropisetron, granisetron, bemesetron, cu rol antivomitiv util în vomă provocată de citostatice care este atribuită mai ales eliberării de serotonina. Acești produși nu sunt eficienți în răul de mișcare.
- Receptorii 5HT3 sunt rapid desensibilizați, probabil după același mecanism ca receptorii nicotinici. Acești receptori posedă în mod egal situsuri modulatorii alosterice a căror ocupare depinde de stările tranziționale ale receptorului – starea de activare sau de desensibilizare.

Familia de receptori 5HT4

- Sunt situați postsinaptic stimulează adenilat ciclaza și scad conductanța pentru K determinând depolarizare lentă
- Prezența receptorilor 5HT4 în intestin și în particular în intestinul gros, pledează în favoarea unui potențial rol al antagoniștilor 5HT4 în patologia intestinală.
- La nivel central stimularea receptorilor 5HT4 a indicat o facilitare a performanțelor cognitive la toate nivelele.
- Prezența numeroșilor receptori 5HT4 periferici este responsabilă de efectele secundare de tipul : aritmii, diaree, care apar după administrarea de antagoniști 5HT4.

Familia de receptori 5HT5

- Acești receptori corespund la 2 subtipuri A și B. Ei aparțin receptorilor în serpentină cuplați cu o proteină G, dar lipsa de liganzi specifici nu a permis până în prezent definirea funcțiilor lor.

Familia de receptori 5HT6

- Acești receptori sunt relativ slab omologi ca și secvență cu ceilalți receptori serotoninergici, se cuplează preferențial cu Gs ce activează adenilatciclaza.

Familia de receptori 5HT7

- Acești receptori sunt și ei cuplați în mod preferențial cu Gs stimulând activarea adenilatciclazei ca și receptorii 5HT4 și 5HT6, dar sunt foarte diferiți, secvența de identitate este $< 40\%$.
- Sunt prezenți atât central cât și periferic, implicarea lor în diferite funcții fiziologice cu scopul de a le controla este încă puțin cunoscută. Se consideră că acești receptori joacă un rol în efectele relaxante serotoninergice asupra fibrelor netede în prealabil contractate (vena femurală, jugulară, artera uterină și alți mușchi netezi intestinali).
- La nivel central distribuția acestor receptori în sistemul limbic sugerează un potențial rol în afecțiunile neuropsihiatrice ce implică sistemul serotoninergic.

Transmisia la nivelul sinapselor care folosesc aminoacizii ca neurotransmițători

1. Acidul gama-aminobutiric (GABA)

funcționează ca transmițător inhibitor al unor sinapse din SNC.

- GABA se găsește în neuronii inhibitori din SNC.
- Sinteza: din acid glutamic sub acțiunea unei decarboxilaze specifice se formează GABA care acționează pe R specifici.
- Incetarea acțiunii se datorează recaptării neuronale.
- Inactivarea se face în cadrul shuntului GABA al ciclului Krebs.

- Receptorii GABA:

- sunt proteine alosterice;
- au fost descrise doua subtipuri de R: GABA a si GABA b;

- Receptorii GABA a sunt situați postsinaptic. Acționarea lor de către GABA determină deschiderea canalelor de clor cu influx de clor, hiperpolarizarea membranei și inhibiție consecutivă.

- Benzodiazepinele facilitează legarea GABA de receptori, respectiv potențarea acțiunii inhibitoare a neurotransmițătorului prin fixarea pe un sediu alosteric de pe suprafața receptorului.
- Au fost descrise și benzodiazepine cu acțiune antagonista cum este flumazenilul utilizat în intoxicațiile cu benzodiazepine;
- Barbituricele se leagă de un alt sediu alosteric al receptorului GABAa mai puțin specific favorizând de asemenea efectele inhibitorii ale GABA.

- Receptorii GABA-ergici sunt larg distribuiți în SNC.

Au fost descrise două căi Gaba-ergice:

- către cerebel
- către corpul striat

Sinapsele GABA-ergice funcționează în creier cu rol inhibitor.

2.Glicina

- Actioneaza la nivelul sinapselor din maduva si trunchiul cerebral.
- Se gaseste in concentratii crescute in substanta cenusie a maduvei.
- Receptorul pentru glicina este o glicoproteina care formeaza un complex cu canalul de Cl, are structura pentamerica si cuprinde 2 subunitati alfa, care leaga glicina si beta care actioneaza canalul de Cl si determina cresterea conductivitatii pentru Cl cu hiperpolarizare si inhibitie.
- Ex: stricnina, toxic convulsivant actioneaza prin intermediul glicinei pe celulele Renshaw si neuronii motori din coarnele anterioare ale maduvei.

3. L-glutamatul si L-aspartatul

- au actiune excitanta pe SNC;
- marea majoritate a neuronilor raspund la actiunea lor;

Receptorii se impart in doua clase:

- a) Receptori cuplati cu proteine G sau metabotropi, ex R ACPD, aminociclopentil dicarboxilat, creste fosfolipaza C si inhiba adenilat ciclaza.
- b) Receptori cuplati cu canale ionice sau ionotropi;
 - Cuprind canale ionice pentru Na, Ca, K prevazute cu porti care se deschid si produc depolarizare si excitatie.
 - Se numesc receptori NMDA dupa numele agonistului principal, Nmetil –Daspartat

- Caracteristici:

- proteina are mai multe sedii de legare:

- pentru glutamat, respectiv pentru aspartat;

- pentru glicina si poliamine;

- pentru zinc si magneziu cu actiune blocanta.

- proteina receptoare margineste si include un canal de sodiu si calciu.

Rolul R NMDA:

- sunt implicati in procesele de invatare si memorare;
- ketamina, anestezie iv provoaca fenomene psihotice iar fenciclidina halucinogen blocheaza canalele ionice ale RNMDA;
- actionarea R NMDA determina prelungirea convulsiilor, astfel ca antagonisti ai R NMDA ar putea fi utilizate ca si medicamente antiepileptice;
- eliberarea de glutamat si actionarea R NMDA sunt crescute in caz de hipoxie cerebrala astfel ca blocanti ai R NMDA ar putea avea efect neuroprotector;

Acțiunile medicamentelor la nivelul sistemelor autacoizilor

- Autacoizii = sau substanțe tisulare active, sunt compuși endogeni, care acționează la locul formării sau eliberării, intervenind în diferitele procese fiziologice/fizio-patologice.

Din această categorie fac parte:

- amine biogene: histamina și serotonina
- unele polipeptide: kininele și angiotensina
- produși ai endoteliului vascular: oxidul nitric și endotelina
- lipidele biologice active: eicosanoidele
- factorul activator plachetar

Histamina

- Se formează în organism prin decarboxilarea histidinei
- Este depozitată în principal în mastocit
- Țesuturile bogate în mastocite sunt: pielea, mucoasa bronșică, mucoasa intestinală
- Metabolizarea histaminei constă inițial în N-metilare, urmată de dezaminare oxidativă

Rolurile fiziologice ale histaminei în organism sunt:

- factor important pentru controlul stimulator al secreției gastrice acide
- rol în reglarea microcirculației și intervine în patogenia inflamației
- stimulează terminațiile senzitive pentru prurit și durere
- stimulează musculatura netedă bronșică și intestinală
- dilată vasele mici și permeabilizează capilarele

- Efectele histaminei se datoresc acționării unor – receptori histamin-ergici specifici:
 - R H1 – stimularea lor este responsabilă de bronhoconstricție și vasodilatație, modulează ritmul circadian
 - R H2 – stimularea lor provoacă hipersecreție gastrică de acid clorhidric, deprimarea inimii și în mică măsură vasodilatație, inhibă sinteza anticorpilor, proliferarea celulelor și producția de citokine.
 - R H3 – funcționează ca autoreceptori presinaptici cu funcție inhibitorie la nivelul unor terminații histaminergice din SNC, dar și neurotransmițător în SNC.
 - R H4 – mediază prin intermediul proteinei Gi chemotaxia celulelor mastocitare

Agoniștii și antagoniștii care acționează asupra acestor tipuri de receptori sunt:

- Receptorii H1 au ca agonist 2-metil histamina, antagoniști sunt: astemizol, clorfeniramina, loratadina, desloratadina. Mecanismul de acțiune: activează sistemul fosfatidil-inozitol trifosfat. Acțiunile principale sunt: bronhoconstricție, vasodilatație, crește permeabilitatea capilară.
- Receptorii H2 au ca agonist pe 4(5) – metil histamina, antagoniștii sunt: cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina. Mecanismul de acțiune: activează sistemul adenilat-ciclaza/AMPC. Are următoarele acțiuni farmacologice: crește secreția gastrică de HCl, relaxează musculatura netedă
- Receptorii H3 au ca agonist (R) – ametil-histamina, antagoniștii sunt: impromidină și tioperamida, mecanism de acțiune: scade influxul de ioni de Ca prin intermediul Gi și au ca efect: inhibarea eliberării unor neurotransmițători , funcționează ca neurotransmițător în SNC.

Sistemul renină–angiotensină–aldosteron

- Renina = este o aspartil protează eliberată de celulele granulare cuprinse în aparatul juxtaglomerular.
- Secreția de renină este controlată stimulator de receptorul β_1 adrenergic. Presiunea de perfuzie scăzută în rinichi și concentrația scăzută în NaCl în urina tubulară comandă de asemenea secreția acestei enzime. Concentrația crescută de angiotensină II, vasopresina și excesul de K^+ exercită influențe inhibitorii.
- Angiotensinogenul = este o glicoproteină care servește ca substrat pentru renină. Se formează în ficat, iar sinteza sa este controlată în sens stimulant de glucocorticoizi, de estrogeni și de angiotensina II.
- Angiotensina I = este o decapeptidă desfăcută din angiotensinogen de către renină sub influența unei enzime de conversie se transformă în angiotensina II - o octapeptidă activă biologic.

Acțiunile angiotensinei II sunt:

- Arterioloconstricție foarte puternică → creșterea valorilor tensionale (prin constricție directă + prin creșterea influențelor simpatice motorii prin eliberarea de catecolamine)
- Stimulează secreția de aldosteron → favorizează retenția de Na^+ în organism → cresc valorile tensionale. De asemenea stimulează și consumul de apă (senzația de sete)
- Efecte trofice → hipertrofie cardiacă și vasculară ce pot contribui și ele la creșterea valorilor TA.
- Sistemul endocrin renină – angiotensină intervine fiziologic în reglarea echilibrului electrolitic, al volemiei și a presiunii arteriale.
- Aldosteronul = hormon secretat de glanda suprarenaa, care influențează echilibrul hidroelectroliti: reabsoarbe la nivel renal ioni de Na și elimină ioni de K și H. Renina secretată de rinichi stimulează secreția de aldosteron.

Sistemul eicosanoidelor și factorul activator plachetar

- Eicosanoidele = reprezentate de prostaglandine, prostaciline, tromboxani, leucotriene, lipoxine, izoprostani și factorul activator plachetar sunt autacoizi din clasa lipidelor proveniți din fosfolipidele membranare.
- Eicosanoidele sunt derivați ai unor acizi grași polinesaturați esențiali cu 20 atomi de carbon, îndeosebi ai acidului arahidonic. Punctul de plecare al sintezei celulare de eicosanoide constă în activarea prin diferiți stimuli chimici sau mecanici a unor enzime lipolitice, îndeosebi fosfolipaza A2 și fosfolipaza C care desfac acidul arahidonic din glicero-fosfolipidele membranare. În continuare are loc o cascadă de reacții metabolice care au o traiectorie diferită în funcție de enzima care catalizează reacția: lipooxigenaza sau ciclooxygenaza.

Calea ciclooxygenazei

Această enzimă membranară are trei izoforme:

- Ciclooxygenaza 1 (COX 1) – localizată la nivelul reticulului endoplasmatic și prezentă în stomac, rinichi, plachete sanguine și celulele endoteliale. Are rol în menținerea homeostaziei organismului.
- Ciclooxygenaza 2 (COX 2) – localizată la nivelul reticulului endoplasmatic și în monocite, se sintetizează doar în situații patologice (cu rol în inflamație, durere). Endoperoxizii ciclici intermediari, instabili (PG G₂, PG H₂), rezultați sub influența ciclooxygenazei, formează în continuare alți derivați ciclici de tipul: prostaglandine (PG), prostaciline (PC), tromboxani (TX), în funcție de disponibilul anumitor sintetaze în diferite țesuturi.
- COX3 localizată preponderent în creier, mai puțin în țesuturile periferice. Inhibiția ei de M ca paracetamolul, metamizol sodic, explică efectul analgezic central al acestora. Faptul că ele nu inhibă COX1 explică de ce nu produc reacții adverse digestive și faptul că nu inhibă COX2 le imprimă un efect foarte slab AI.

Prostaglandinele

- PG E, PG D – induc relaxarea vaselor; PG F are rol vasoconstrictor
- Toate PG determină contracția mușchilor netezi ai tubului digestiv cu creșterea tranzitului, stimulează trecerea apei și a electrolitilor în lumenul intestinal provocând diaree
- Mușchii bronhiilor se contractă sub acțiunea PG F, în timp ce PG E induce relaxarea lor
- PG E are acțiune duală asupra uterului gravid: în doze mici este constrictoare și în doze mari este relaxantă, PG F are acțiune stimulantă asupra contracțiilor indiferent de doză
- Este stimulată secreția de renină
- Toate PG au efecte antiulceroase explicate prin scăderea secreției de acid, creșterea sintezei de mucus protector, stimularea microcirculației locale, efect citiprotector.
- La nivelul globului ocular reduc formarea umorii apoase cu efect favorabil în glaucom
- În hipotalamus PG E a cărei formare este favorizată de IL-6 determină creșterea temperaturii neuronilor termosensibili fiind astfel responsabilă de apariția febrei.
- Tot la nivel central PG E₂ este cotransmițător în neuronii adrenergici determinând inhibiție presinaptică

Prostaciclina (PGI)

- Sunt produse la nivelul endoteliilor vasculare, având acțiune vasodilatatoare locală, antiagregant plachetară, proinflamatoare.

Tromboxanii A₂, B₂

- Sunt produși în plachetele sanguine, sunt vasoconstrictori puternici, agreganți plachetari, contractă musculatura netedă și au efect algogen asupra terminațiilor nervoase.

Calea lipooxigenazei

- Lipooxigenazele sunt enzime din citoplasmă care oxidează acidul arahidonic la derivați hidroperoxizi (HPETE) care sunt instabili. Cea mai frecvent întâlnită este 5-lipooxigenaza, care formează leucotrienele: LT B₄, C₄, D₄, 12-lipooxigenaza, care formează hepoxilinele, iar 15 – lipooxigenaza formează lipoxinele.

Leucotrienele

- Receptorii pe care acționează LT sunt de două tipuri:
 - R-LTB
 - Receptorii pentru peptidul leucotriene (cu două subtipuri LTC-R și LTD-R)
- Mecanismul lor de acțiune include activarea unor proteine Gq care cresc conc. de Ca în celulă.

Rolul LT (denumite și slow reacting substance of anafilaxis):

- Mediază inflamația prin extravazarea plasmei cu apariția edemelor
- Contractă musculatura neteda, inclusiv de la nivelul bronhiilor
- Sunt compuși algogeni extrem de activi, potențând transmiterea informației nociceptive

Factorul activator plachetar (PAF)

- Este un autacoid din categoria lipidelor active biologic

Caracteristici:

- se formează și se eliberează din leucocite, macrofage, celule bazofile, ca urmare a reacției antigen – anticorp
- mai poate fi produs și de celulele endoteliului vascular

Acțiuni farmacologice:

- are acțiuni vasodilatatoare (cu excepția vaselor pulmonare și coronare care sunt contractate)
- crește permeabilitatea capilară
- induce agregarea plachetară cu formare și eliberare de tromboxan
- favorizează acumularea leucocitelor neutrofile
- este spasmogen la nivelul bronhiilor, intestin, uter
- favorizează dezvoltarea ulcerului gastric
- PAF este un factor important în generarea fenomenelor inflamatorii, alergice sau în favorizarea agregării plachetare (favorizează tromboza).

Se manifestă un interes deosebit în rolul terapeutic posibil al antagoniștilor specifici:

- eficacitatea cromoglicatului sodic în astmul de natură alergică este atribuită unui asemenea mecanism
- efectele antiinflamatorii ale corticoizilor în astmul sever sunt datorate probabil împiedicării formării PAF, a eicosanoidelor