

# Farmacologia Cellulare e Molecolare

PR

## **III PARTE**

### **Trasmissione neuronale**

- **Sistema della dopamina  
vecchie e nuove evidenze**

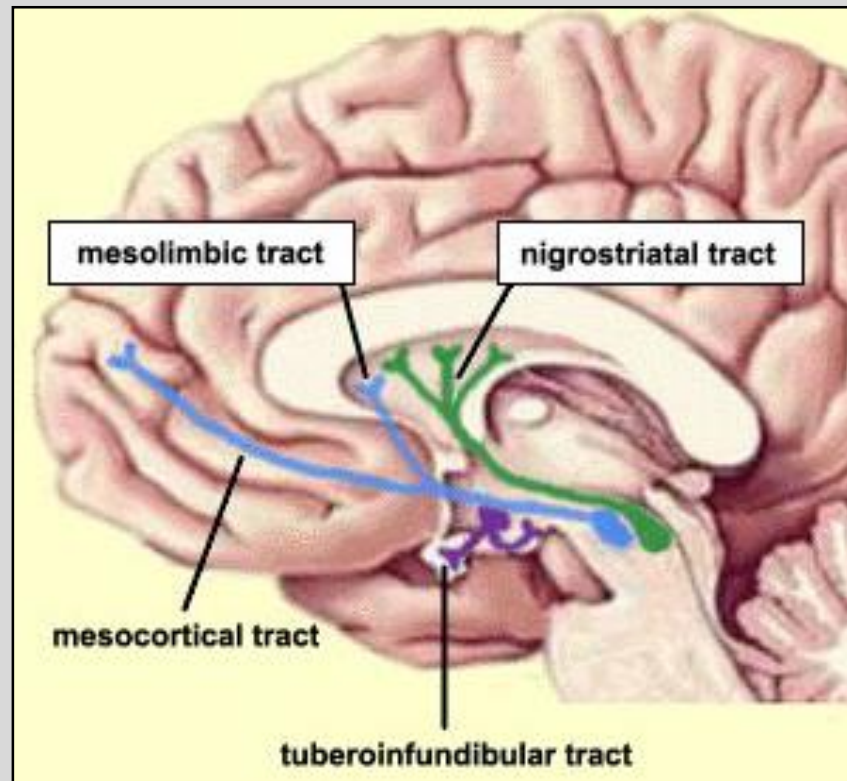
*Dott.ssa Laura Rullo*

Le vie dopaminergiche vengono distinte in tre sistemi:

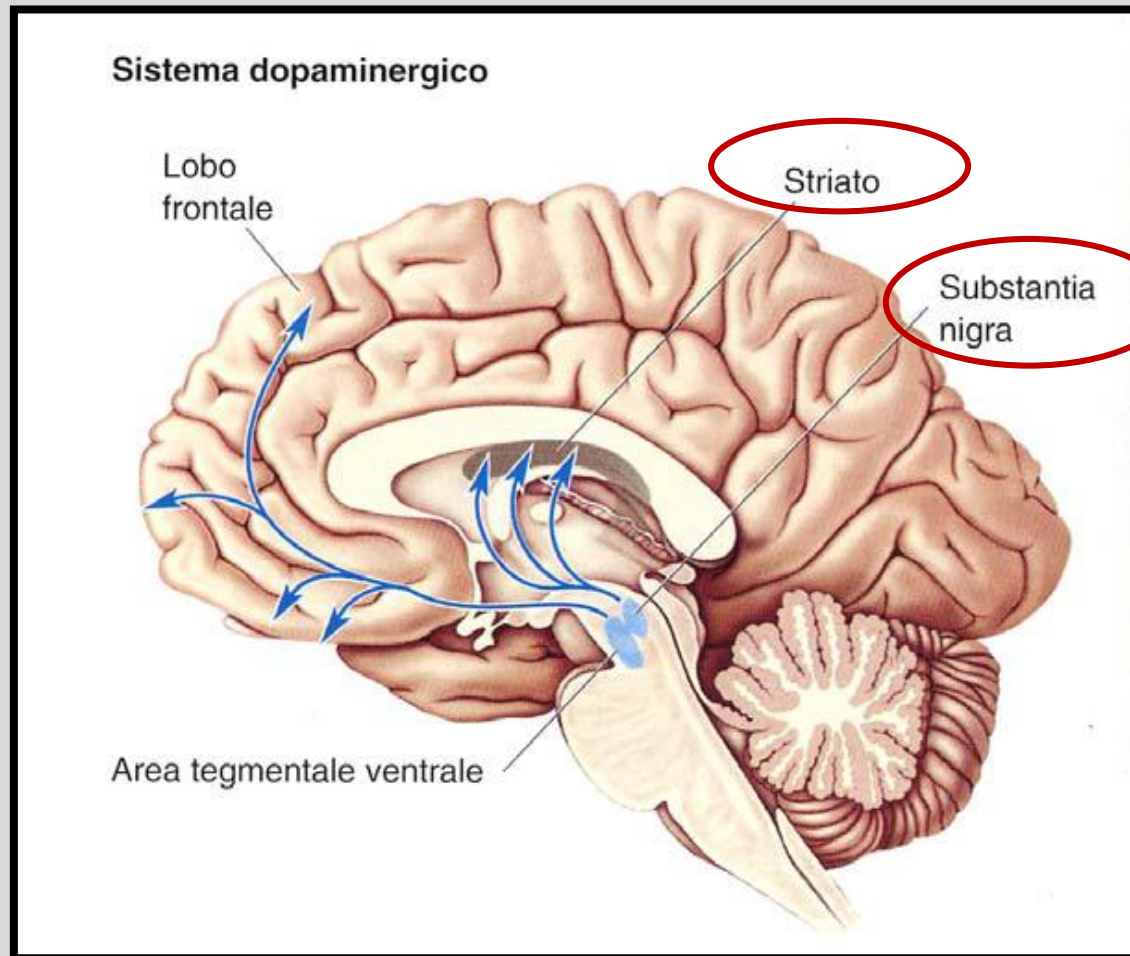
**Il sistema nigro-striatale**

**Il sistema meso-limbico e mesocorticale**

**Il sistema tubero- infundibolare**

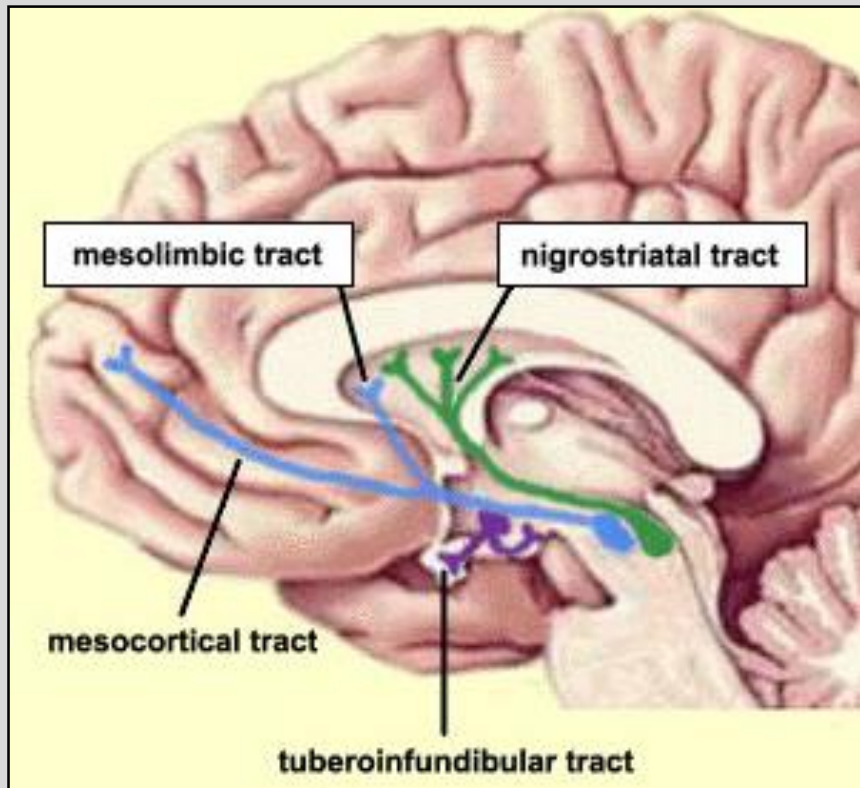


**Sistema Nigro - Striatale:** Origina dalla *substantia nigra* e proietta al **corpo striato** (controllo del movimento)



**Sistema Mesolimbico:** Origina dalla **VTA** e dalla **parte mediale della SN** e proietta al **NAc**, al tubercolo olfattorio e al nucleo interstiziale della stria terminalis

**Sistema Mesocorticale:** Origina dalla **VTA** e proietta al setto, all'ippocampo, all'amigdala e a diverse aree corticali

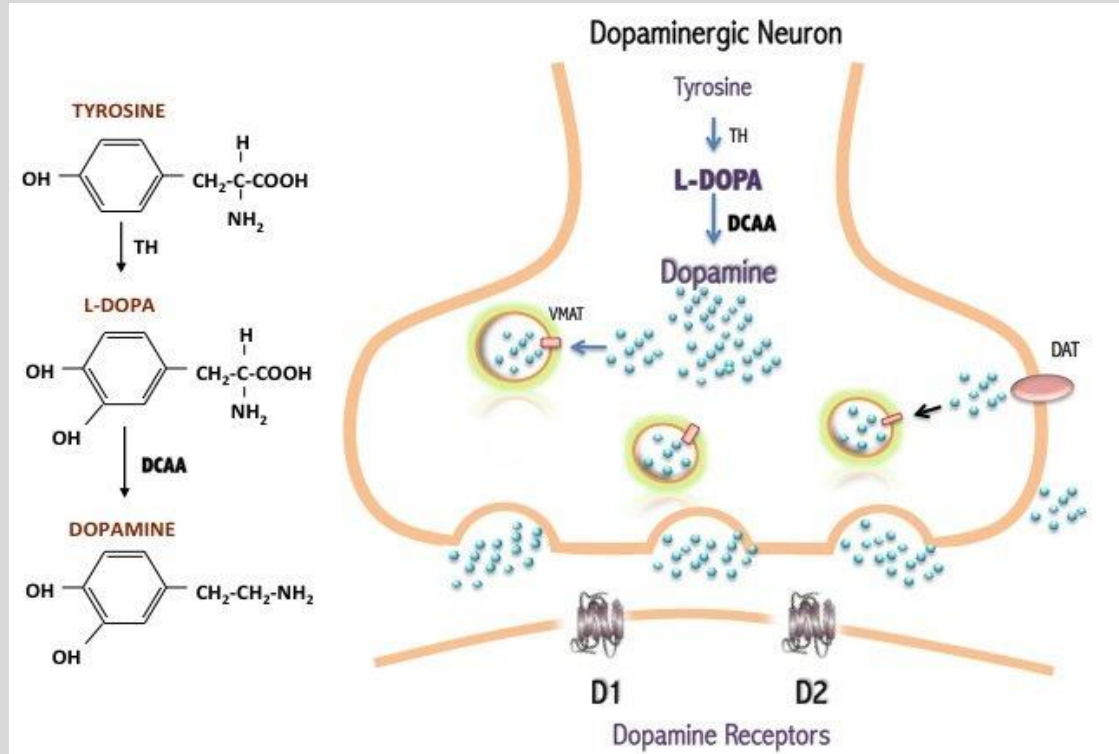


### Il sistema tubero- infundibolare:

va dall'**ipotalamo all'ipofisi anteriore** e regola il rilascio della prolattina in senso inibitorio (la prolattina aumenta se la dopamina è inibita) ed è coinvolta nella lattazione.

# METABOLISMO DELLA DOPAMINA

La DA è sintetizzata nel soma e nelle terminazioni nervose a partire dalla tirosina che è convertita in levodopa dalla *tirosina idrossilasi*, l'enzima limitante della catena biosintetica delle catecolammine (dopamina, noradrenalina ed adrenalina).

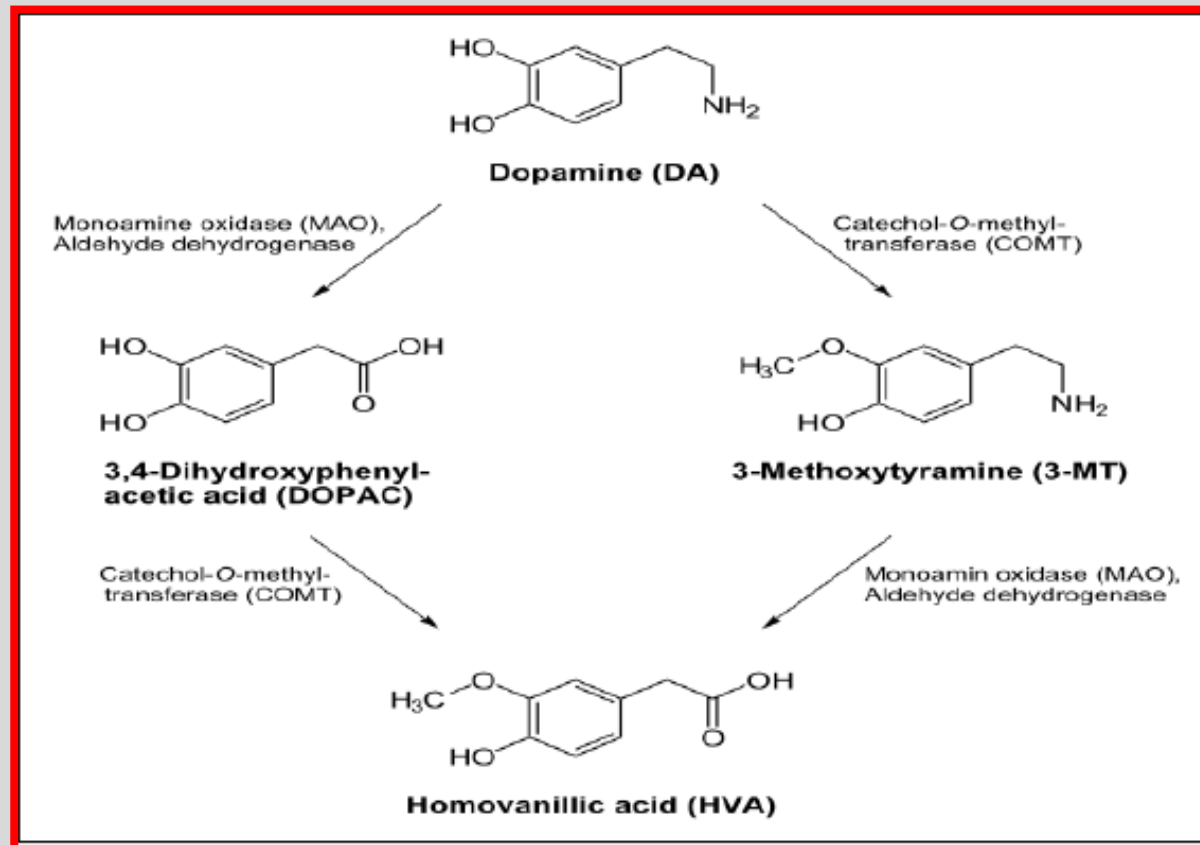


La DA viene accumulata all'interno delle vescicole sinaptiche.

In seguito all'impulso nervoso, le vescicole sinaptiche si fondono con la membrana sinaptica e la DA viene rilasciata nella fessura sinaptica dove si può legare ai recettori.

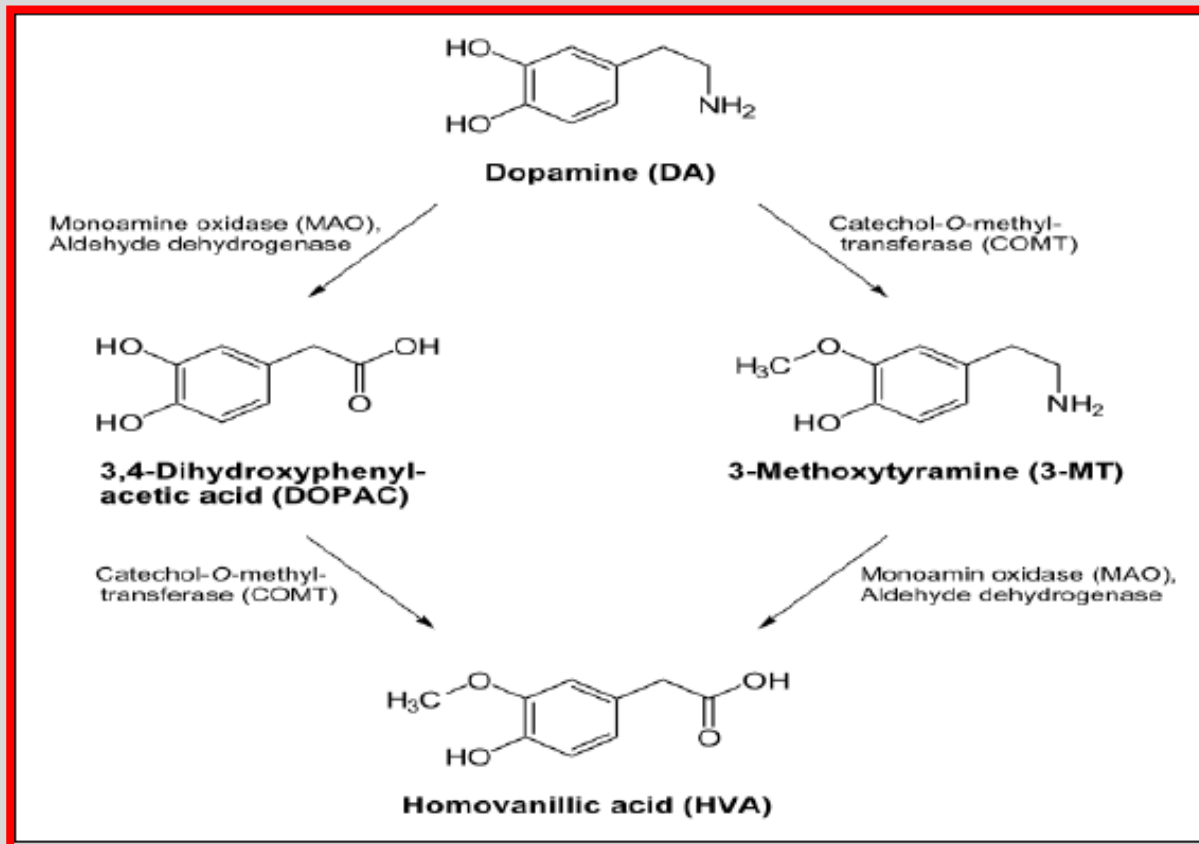
## Il catabolismo della DA

1. la DA viene degradata dalla **monoamminossidasi**, un enzima che si trova sulla membrana esterna mitocondriale. Questa via produce perossido di idrogeno come scarto e acido 3,4 diidrossi-fenil-acetico (DOPAC).



## Il catabolismo della DA

2. la DA è substrato della **catecol-o-metil-transferasi (COMT)** e in questo caso si forma come prodotto la 3-metossitiramina. Il prodotto finale di entrambe le vie è l'acido omovanillico (HVA).





# RECETTORI DOPAMINERGICI

TABELLA 33.4 Classificazione dei recettori dopaminergici

| Famiglia | Sottotipi | Meccanismi di trasduzione                                                        | Agonisti selettivi                                       | Antagonisti selettivi                                    |
|----------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| D1       | D1        | ↑ cAMP<br>↑ PLC                                                                  | Fenoldopam                                               | SCH-23390                                                |
|          | D5        | ↑ cAMP<br>↑ PLC                                                                  | Lo spettro farmacologico dei D5 è simile a quello dei D1 | Lo spettro farmacologico dei D5 è simile a quello dei D1 |
| D2       | D2*       | ↓ cAMP<br>↓ permeabilità al K <sup>+</sup><br>↓ permeabilità al Ca <sup>2+</sup> | Bromocriptina                                            | Sulpiride                                                |
|          | D3        | ?                                                                                | Quinpirolo                                               |                                                          |
|          | D4        | ↓ cAMP                                                                           |                                                          | Clozapina                                                |

\*Il gene dei recettori D2 codifica due diversi RNA messaggero che differiscono per la presenza (*long*, D2<sub>l</sub>) o l'assenza (*short*, D2<sub>s</sub>) di una sequenza di 39 amminoacidi localizzata nella terza regione intracellulare. Le due proteine che ne derivano presentano uno spettro di sensibilità farmacologica sovrapponibile

Le due famiglie D1 e D2 si differenziano anche nel sistema di trasduzione del segnale.

I **recettori D1 stimolano** la formazione di cAMP e aumentano l'attività della fosfolipasi C.

I **recettori D2 inibiscono** l'adenilatociclastasi, attivano l'efflusso di K<sup>+</sup> e inibiscono l'influsso di Ca<sup>2+</sup>.

# RECETTORI DOPAMINERGICI

## Famiglia D1

Il sottotipo **D1** è quello più espresso e più diffuso.

Il sottotipo **D5** è espresso nell'ippocampo e nel nucleo parafascicolare del talamo.

## Famiglia D2

I più diffusi ed espressi sono i **D2**

I **D3** sono prevalentemente nelle aree limbiche, quali il tubercolo olfattorio, l'ippocampo e nella *pars compacta* della sostanza nera.

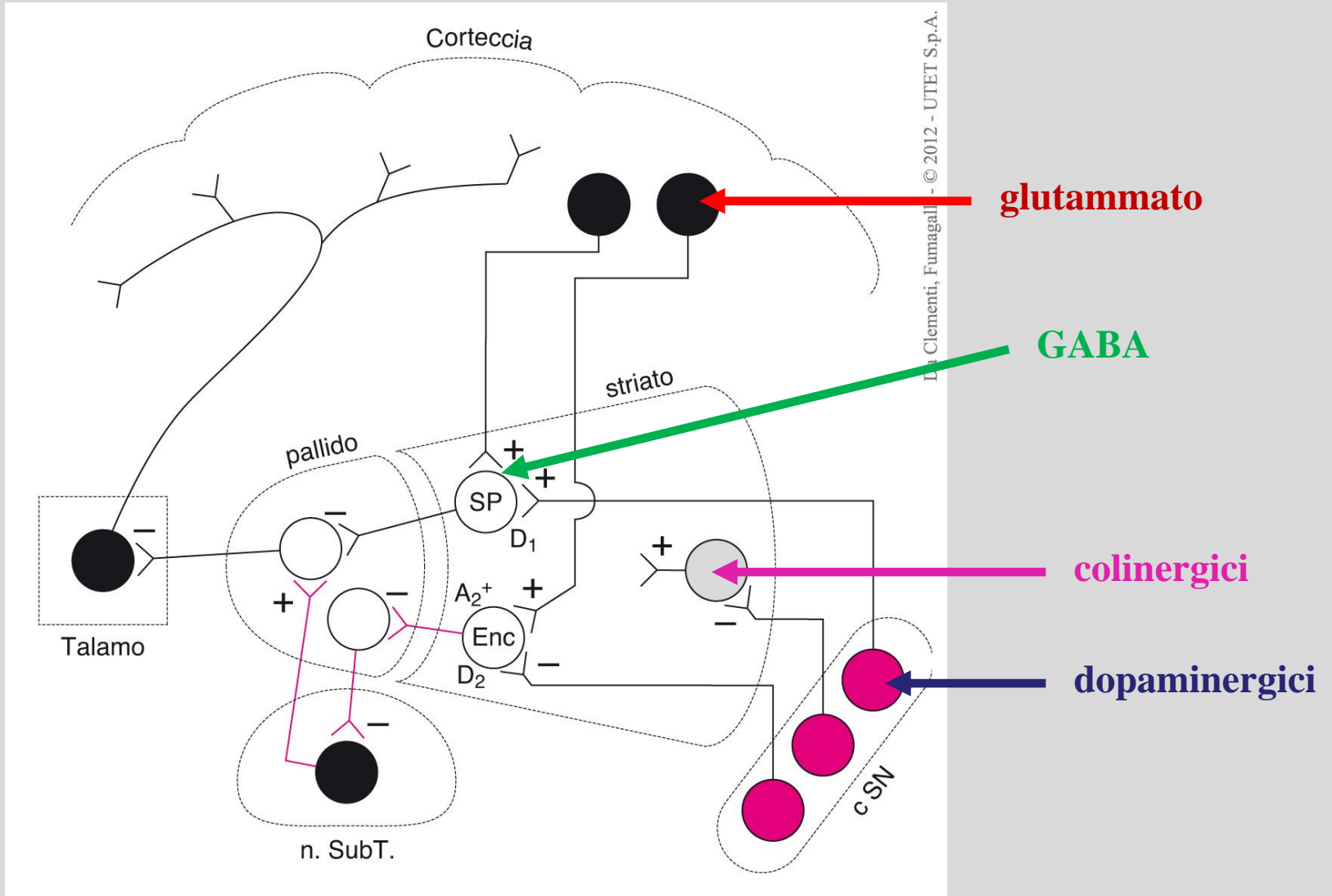
I **D4** sono nella corteccia, ippocampo, ipotalamo.

**1- DA nella MALATTIA DI PARKINSON**

**2- DA nella SCHIZOFRENIA**

**3- DA nelle TOSSICODIPENDEZE**

# 1- DA nella MALATTIA DI PARKINSON



Il controllo motorio necessita di strutture sottocorticali per la motivazione e la selezione del movimento

I "gangli della base" si riferiscono a un gruppo di nuclei subcorticali responsabili principalmente del controllo motorio. Svolgono inoltre un importante ruolo anche nell'apprendimento motorio, funzioni esecutive e comportamentali e nel controllo dell'emozioni.

I Gangli della base sono:

**NUCLEO CAUDATO**

**PUTAMEN**



**CORPO STRIATO**

**GLOBUS PALLIDUS** (distinguibile in Esterno ed Interno)

**NUCLEO SUBTALAMICO**

**SOSTANZA NERA** (distinguibile in una Pars Compatta e una Pars Reticolata)

## 1- DA nella MALATTIA DI PARKINSON

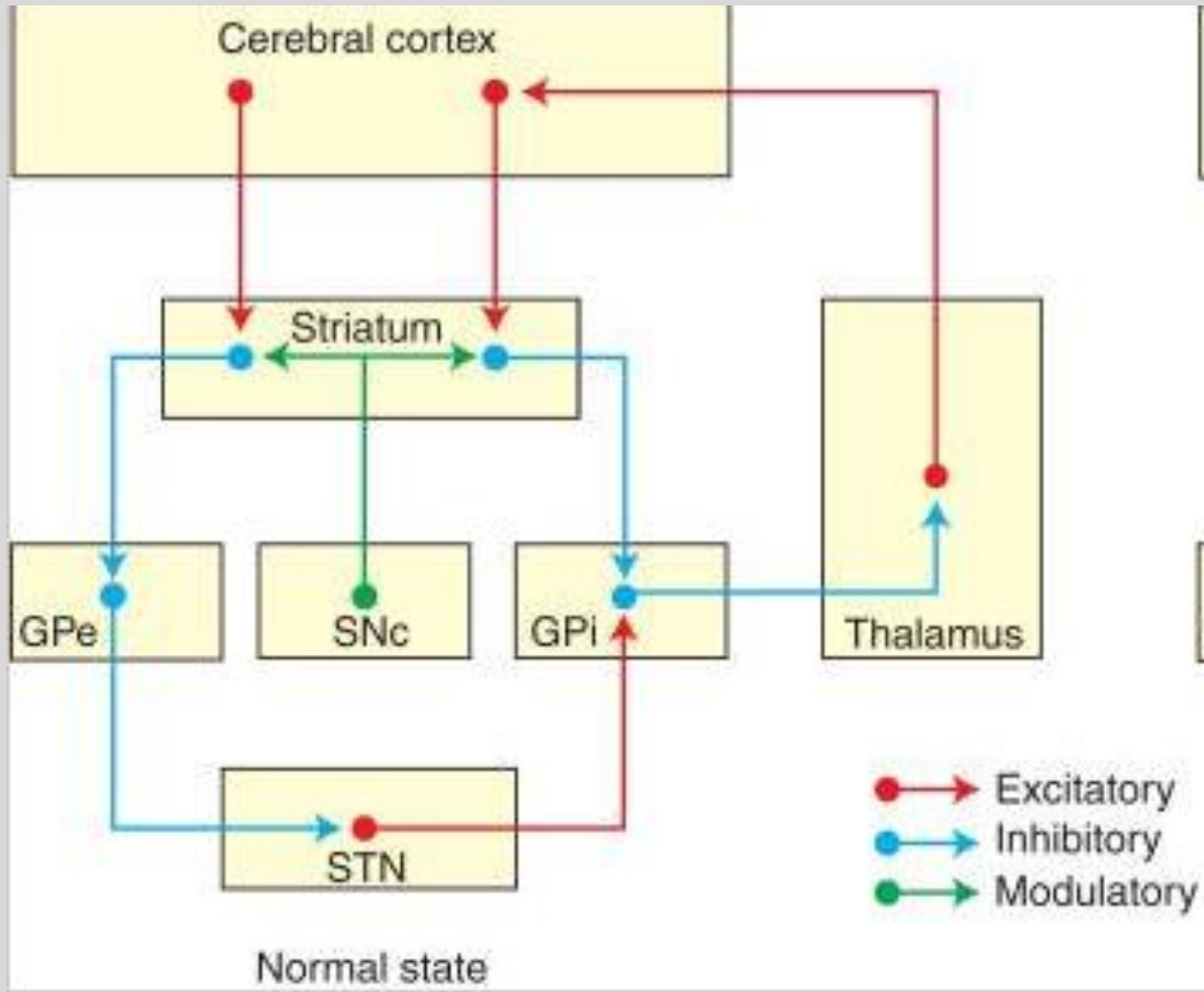
I neuroni striatali della via diretta esprimono **recettori D1** e sono **attivati** dalla dopamina.

I neuroni striatali della via indiretta esprimono **recettori D2** e purinergici A2a e sono **inibiti** dalla dopamina e stimolati dall'adenosina.

L'attività del circuito è modulata anche da **interneuroni colinergici** la cui attività ha effetti frenanti sul movimento.

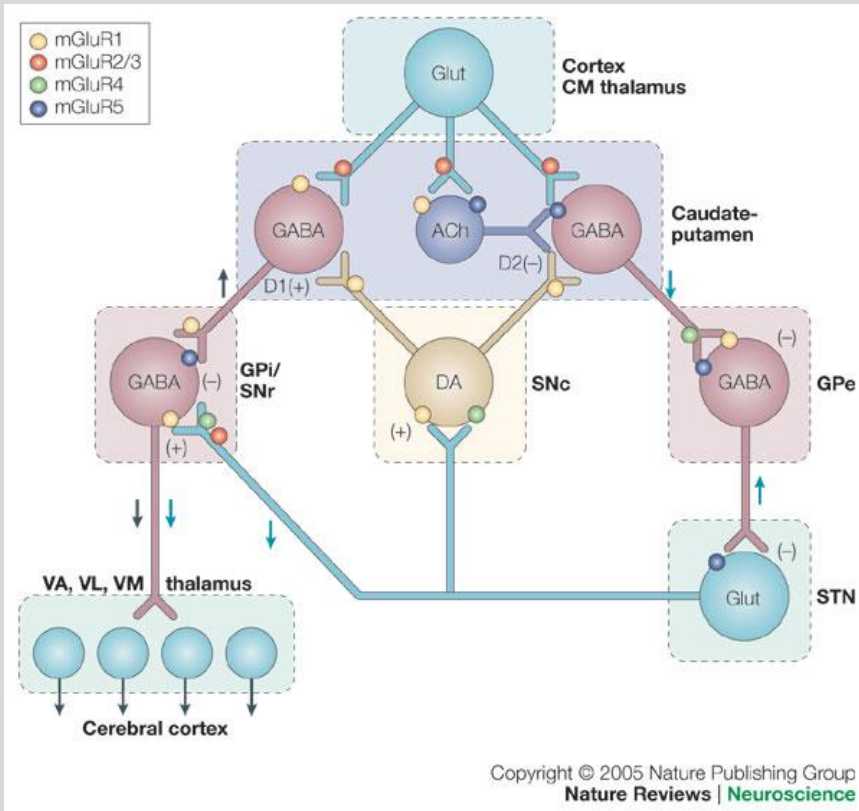
Nella malattia di Parkinson vi è uno squilibrio (nel corpo striato) tra attività dopaminergica (inibitoria) e attività colinergica (eccitatoria).

# VIA DIRETTA E VIA INDIRECTA



*(Lanciego et al., 2012)*

Attraverso la **via diretta**, i segnali che giungono allo striato attivano neuroni GABAergici inibitori e che proiettano ai centri d'uscita; la conseguente inibizione dei centri d'uscita (anch'essi inibitori) riduce il tono inibitorio a cui il talamo è sottoposto e il movimento viene facilitato.



Attraverso la **via indiretta**, i segnali dallo striato vengono trasferiti da neuroni inibitori al pallido; da qui partono altri neuroni inibitori GABAergici che terminano sui nuclei subtalami eccitatori che proiettano sui centri d'uscita. L'attivazione di questa via attiva i centri d'uscita e quindi ripristina il controllo inibitorio GABAergico sul talamo e l'attività motoria viene inibita.

Il sistema diretto facilita e l'indiretto frena il movimento.



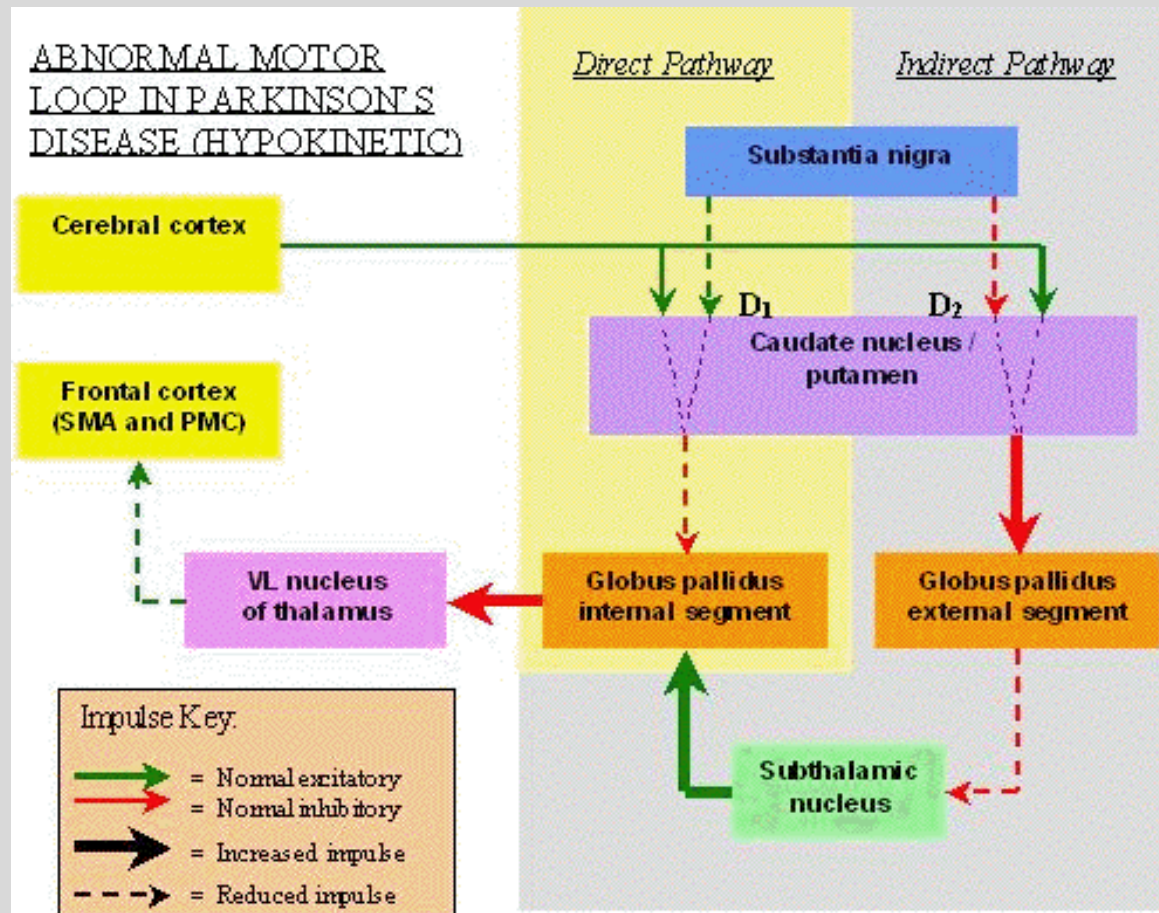
Il costante tono regolatorio dopaminergico si può ridurre in almeno due condizioni:

- degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera nella malattia di Parkinson
- trattamento cronico con antagonisti recettoriali (neurolettici)

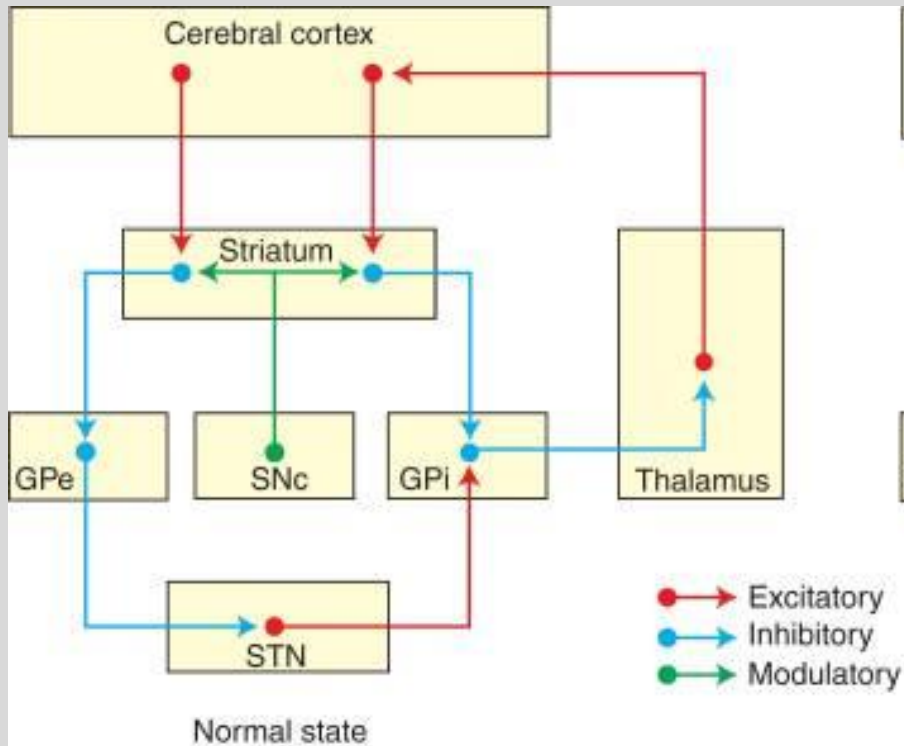


Malattia di Parkinson: degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera.

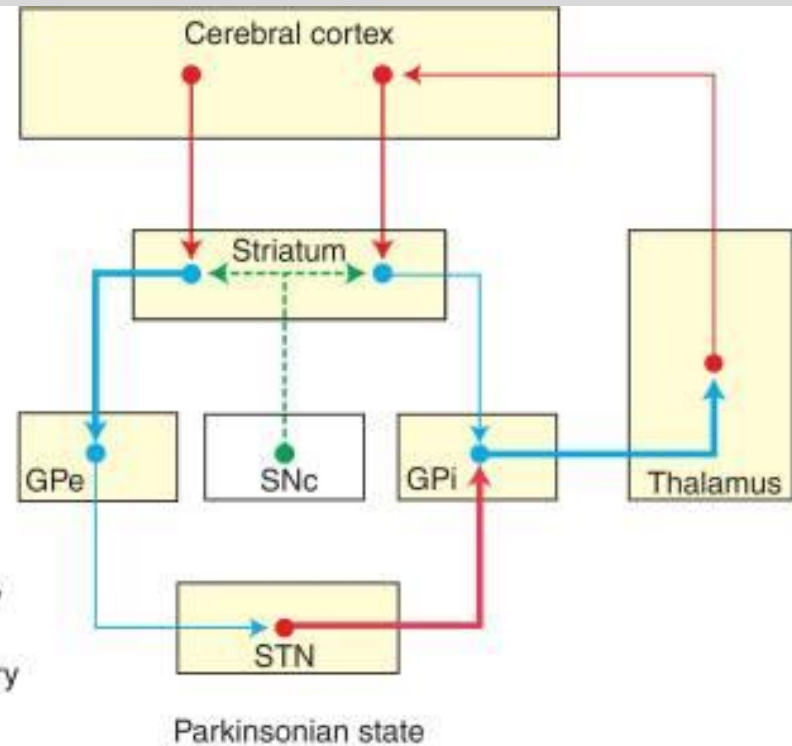
Quando il contenuto di dopamina nello striato si riduce al 20-40% dei livelli normali, si ha la comparsa dei sintomi parkinsoniani



# NORMAL STATE



# PARKINSON STATE



*(Lanciego et al., 2012)*

# **DA nella MALATTIA DI PARKINSON**

- **bradicinesia**
- **rigidità muscolare**
- **tremore a riposo**
- **anomalie del tono posturale**

# FARMACI ATTIVI SUI RECETTORI DOPAMINERGICI

## Levodopa

La DA non passa la b.e.e. per cui si somministra levodopa.

Si utilizza quindi il suo **precursore**, la levodopa, che viene convertito in dopamina dall'enzima DOPA decarbossilasi. La levodopa è quindi un **pro-farmaco**.

La conversione L-DOPA → DA nei tessuti periferici determina un eccesso di dopamina circolante, con comparsa di effetti collaterali (nausea e vomito).

La levodopa viene somministrata in associazione con un inibitore periferico della DOPA-decarbossilasi, carbidopa o benserazide, che non attraversano la b.e.e.

## Levodopa

viene convertita in dopamina all'interno dei neuroni nigrostriatali; perché sia efficace è necessario che vi sia un certo numero di neuroni dopaminergici.

migliora la rigidità e la bradicinesia, meno efficace nel controllo del tremore.

l'efficacia clinica diminuisce col tempo a causa di 2 fenomeni:

1. Necessità di ridurre la dose per la comparsa di effetti collaterali tardivi (correlati alla dose): discinesie, fluttuazioni nella risposta (fenomeno *on-off*).
2. Diminuzione della risposta al farmaco per progressiva perdita di neuroni dopaminergici nigro-striatali.

# FARMACI ATTIVI SUI RECETTORI DOPAMINERGICI

## Dopaminoagonisti

Bromocriptina e lisuride

- agonisti D2
- antagonisti D1
- lisuride anche attività serotoninergica

Pergolide e apomorfina

- agonista D1 e D2

Ropinirolo, pramipexolo, piribedil

- agonisti D2 e D3

Rotigotina

- agonista D1, D2, D3

## 2- DA nella SCHIZOFRENIA

### SINTOMI

#### Positivi

- allucinazioni
- delirio
- comportamenti bizzarri

#### Negativi

- appiattimento affettivo
- anedonia, asocialità, scarsa motivazione
- disturbi cognitivi, dell'attenzione e memoria

#### Cognitivi

- disturbi di apprendimento
- disturbi di memoria
- disturbi di attenzione
- disturbi di concentrazione



- A. sintomi caratteristici positivi e negativi
- B. disabilità sociale/occupazionale
- C. durata > 6 mesi
- D. non attribuibile a disturbi dell'umore
- E. non attribuibile ad abuso di sostanze o condizione internistica



**I neurolettici** riducono i sintomi positivi della schizofrenia, mentre **gli agonisti della dopamina** (e anche amfetamina, ecstasy, L-dopa) possono indurre i sintomi positivi.

Nella schizofrenia la densità dei recettori D1,2,3,4 è risultata aumentata a livello dello striato.

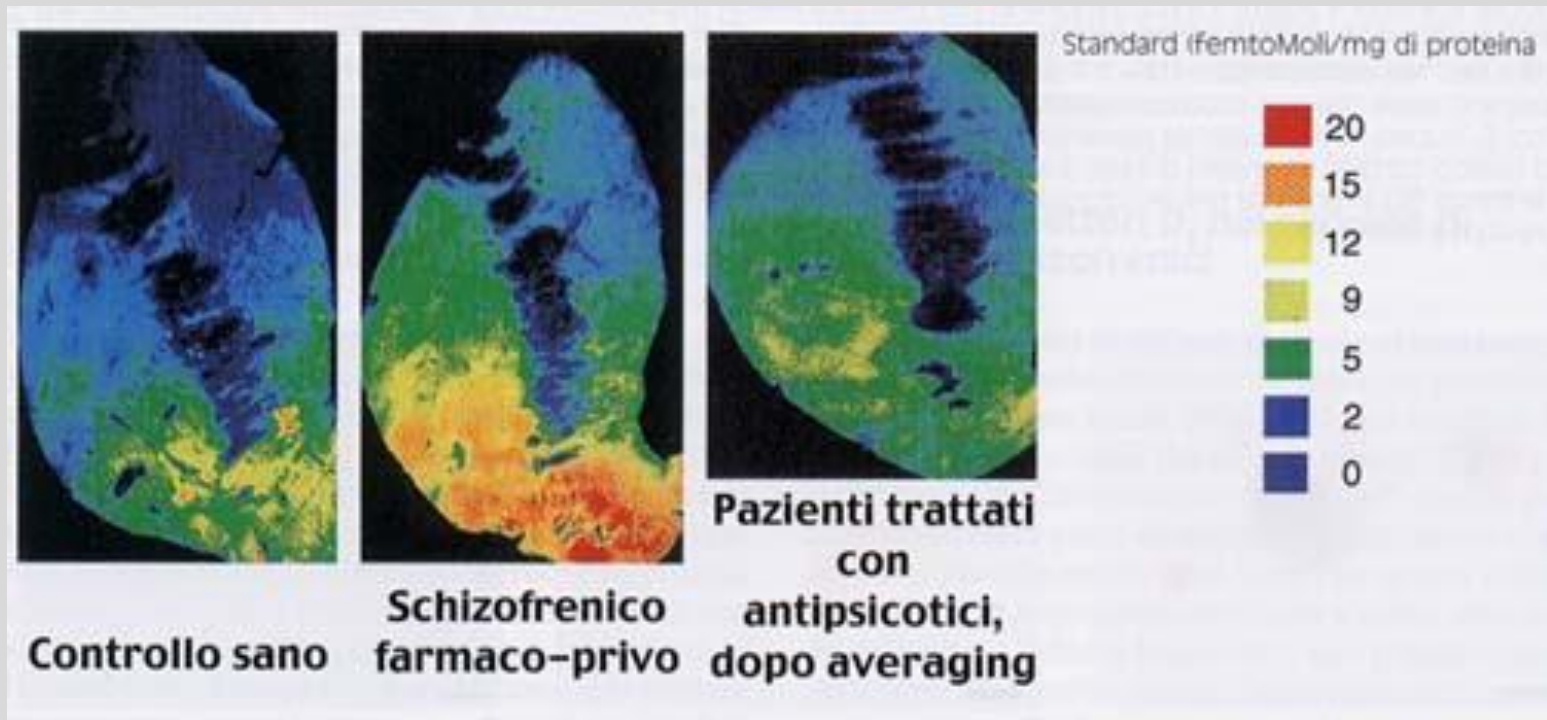


Immagine PET pseudocolorata *post mortem* del legame del ligando D3 selettivo [ $^{125}$ I]*trans*-7-OH-PIPAT nello striato rostrale-accumbens in un controllo sano, un paziente schizofrenico che non assumeva antipsicotici da più di un mese e di un gruppo di pazienti (averaged) che assumevano antipsicotici fino al giorno del decesso. **I recettori D3 sono aumentati più del doppio nel paziente farmaco-privo (specie nello striato ventrale e nell'accumbens come testimoniato dalla colorazione rossa),** mentre i pazienti trattati mostrerebbero una tendenza alla riduzione di questi recettori.

La potenza dei farmaci antipsicotici tipici (neurolettici) è linearmente correlata alla capacità di bloccare i recettori dopaminergici (sottotipo D2)

Farmaci che causano un aumento dei livelli di DA (L-DOPA, cocaina, amfetamine) provocano una psicosi simile alla forma paranoide della schizofrenia

PET di pazienti schizofrenici mostra un aumento considerevole dei recettori D2 a livello dei nuclei caudato e accumbens e nel tubercolo olfattorio

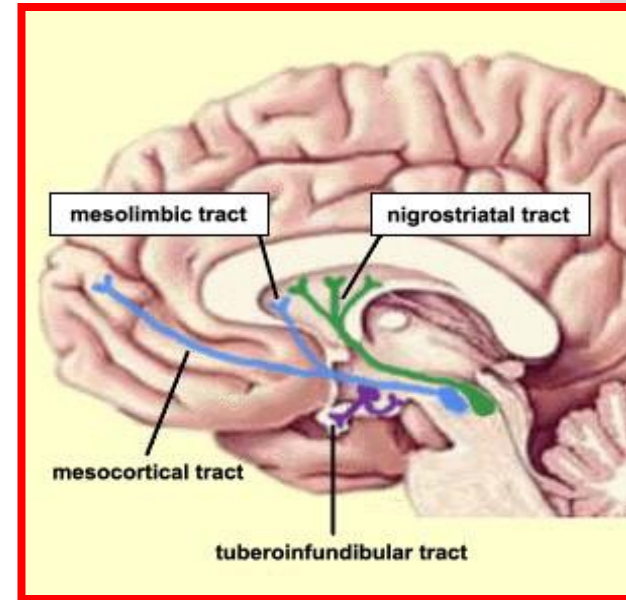
Lesioni della VTA danno demenza e sintomi psicotici

Esistono due teorie che riguardano l'insorgenza di schizofrenia e relazione con i livelli di DA

## Due alterazioni dei sistemi dopaminergici

1. **aumento dell'attività del sistema mesolimbico** (mediata da recettori D2, D3 e D4):

- sintomi "positivi" della schizofrenia
- risponde agli antipsicotici tipici



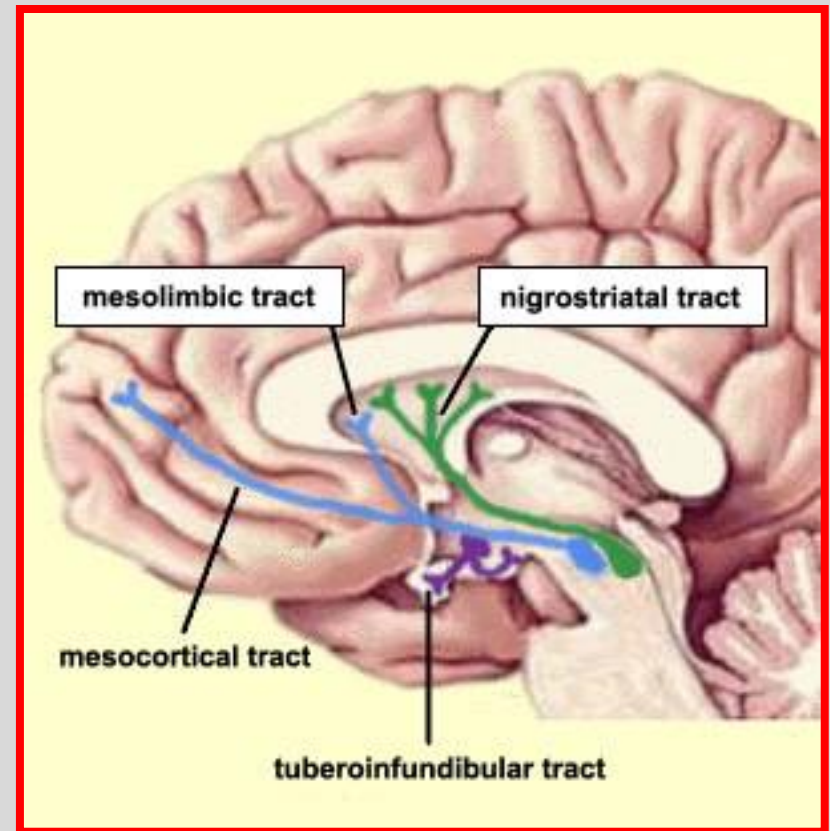
2. **riduzione dell'attività dopaminergica nell'area prefrontale:**

- responsabile dei sintomi negativi
- non risponde agli antipsicotici tipici
- gli antipsicotici "atipici" effetto migliore

## Le Ipotesi unificanti sono:

**A-** Il **difetto** primario della schizofrenia è la **riduzione** dell'attività delle proiezioni dopaminergiche **mesocorticali** alla corteccia prefrontale; quest'ultima eserciterebbe in condizioni normali un effetto inibitorio a feed-back sul sistema mesolimbico.

Venendo a mancare l'inibizione prefrontale si genererebbe **l'iperattività dopaminergica della via mesolimbica**, tipica della schizofrenia.



**B-** Il difetto iniziale è nella corteccia prefrontale, in cui si osserva una **riduzione del tono dopaminergico corticale** (sintomi negativi e deficit neurocognitivi).

Verrebbe così a mancare la normale inibizione corticale sui sistemi mesolimbici che diventano **iperattivi** (sintomi positivi)



*(Meyer-Lindenberg et al., 2002)*

## *Ipotesi attuale*

❖ ruolo della dopamina presente ma ridimensionato

❖ altri neurotrasmettitori implicati:

**serotonina**

**acido glutammico**

**GABA**

## Fisiopatologia

## Antipsicotici

**Passato**

↑ attività dopaminergica

antagonisti D2

**Presente**

anche ruolo serotonina

antagonisti 5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>

**Futuro**

altri neurotrasmettitori



## ANTIPSIKOTICI TIPICI

**fenotiazine:** clorpromazina, tioridazina

**butirrofenoni:** aloperidolo

**tioxanteni:** flupentixolo, clopentixolo

**benzamididi:** sulpiride

- I neurolettici o antipsicotici controllano i sintomi fondamentali della schizofrenia, come l'agitazione psicomotoria e le turbe sensoriali.
- Utili sia nel controllo degli episodi acuti che nella prevenzione delle recidive.
- **Bloccano i recettori D2**
- Parkinsonismo iatrogeno
- Molti effetti collaterali

## ANTIPSIKOTICI ATIPICI

**Clozapina**: interagisce con i recettori del sistema dopaminergico, serotoninergico, colinergico e adrenergico

### D2/5-HT2A Antagonisti

Risperidone

Olanzapina

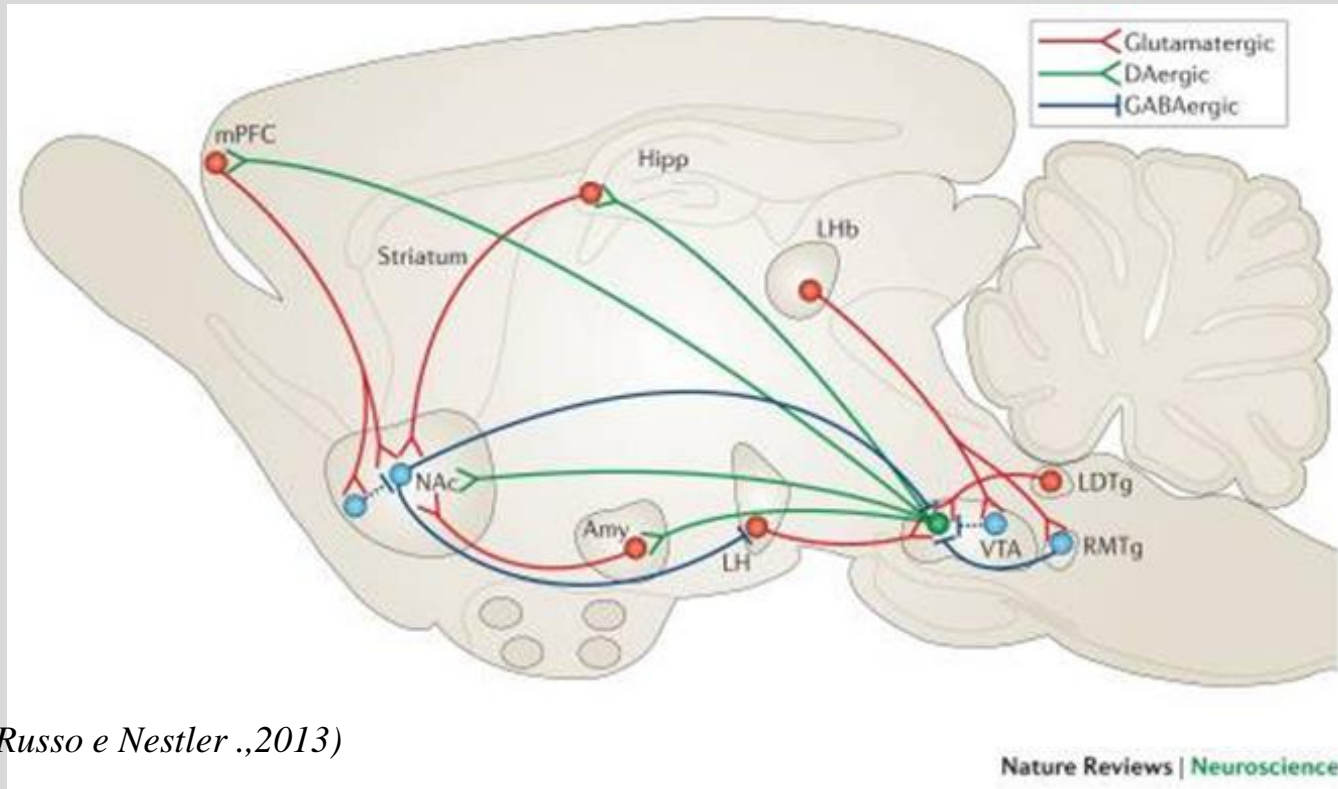
Quetiapina

Ziprasidone

Meno effetti collaterali

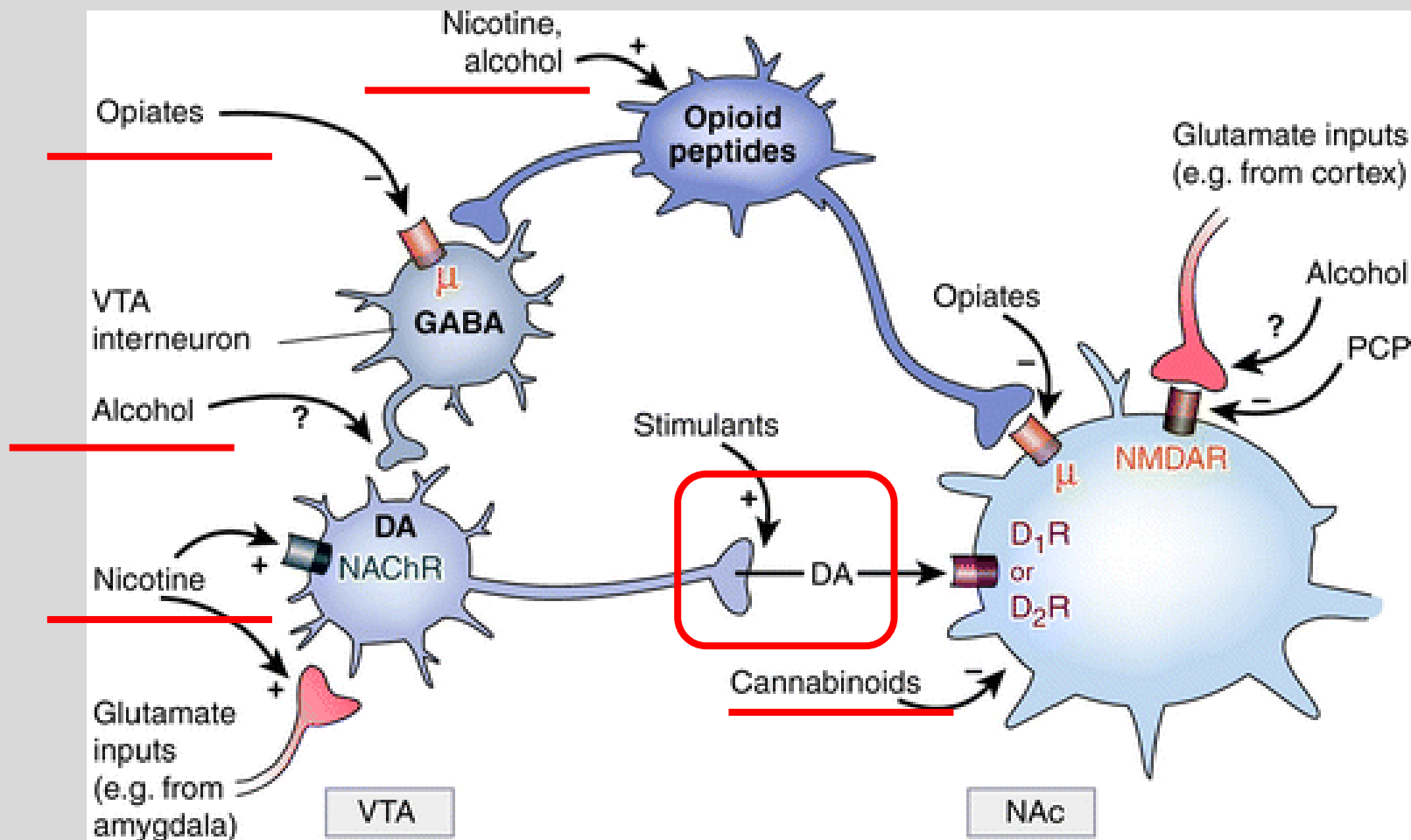
### 3- DA e nelle Tossicodipendenze

Il circuito della ricompensa “primario” comprende le proiezioni dopaminergiche che originano dalla **VTA** e proiettano verso **il nucleus accumbens (NAc)**.

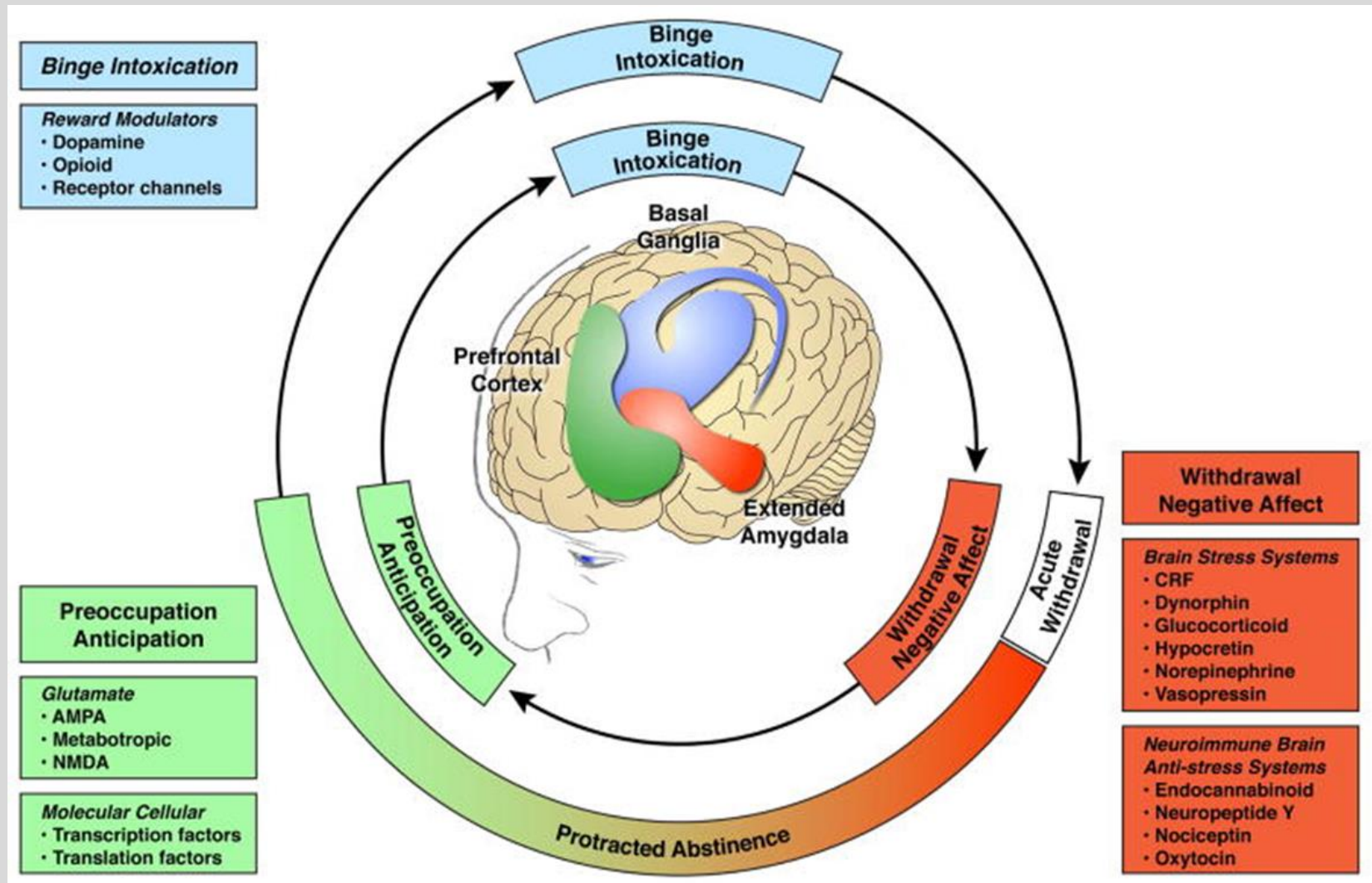


I neuroni dopaminergici che originano nella **VTA** innervano inoltre diverse regioni della **corteccia prefrontale**, **l'amigdala centrale**, **l'amigdala basolaterale** e **l'ippocampo**. Tutte queste regioni cerebrali sono intimamente interconnesse tra loro e costituiscono il cosiddetto “circuito della ricompensa”.

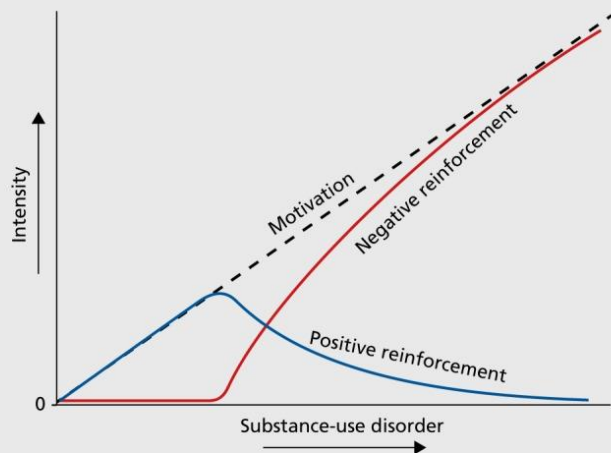
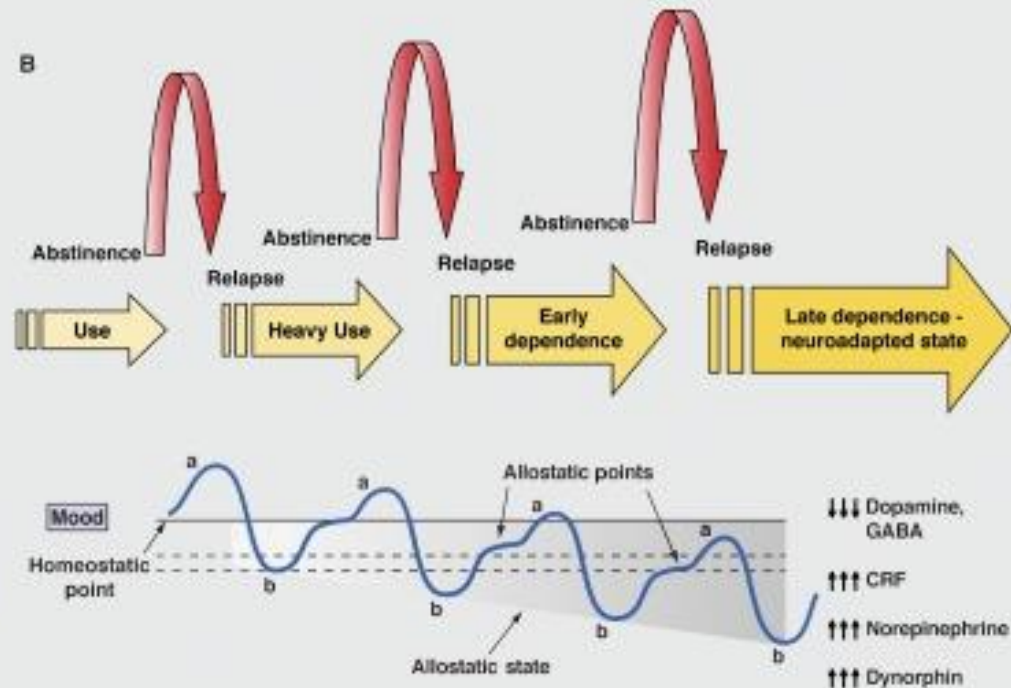
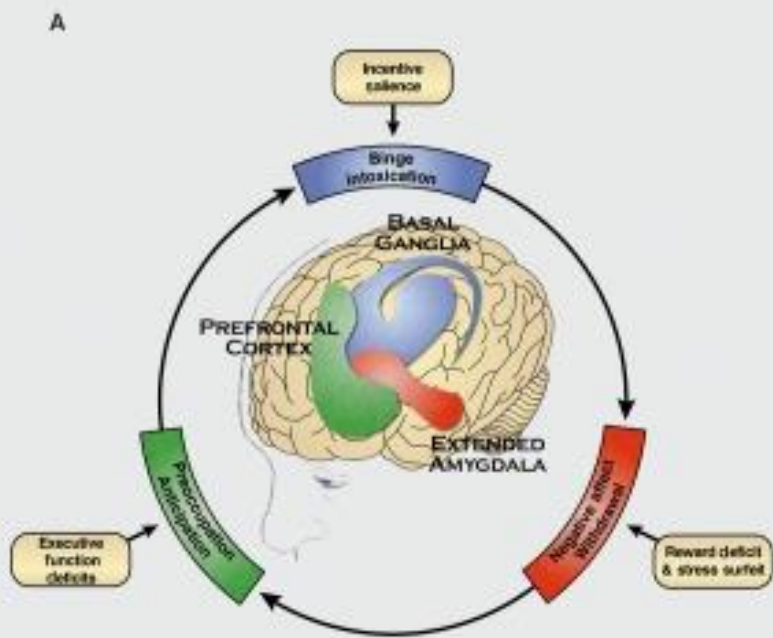
La maggior parte dei farmaci d'abuso determina un aumento dei livelli di dopamina (DA) a livello del **NAc**



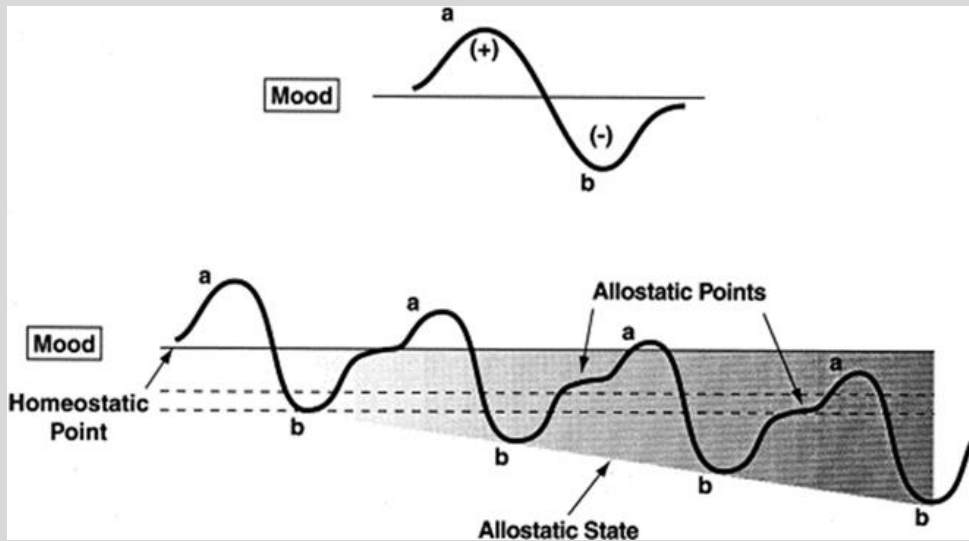
# Substances-use disorders



# STATI EDONICI NELLA TOSSICODIPENDENZA



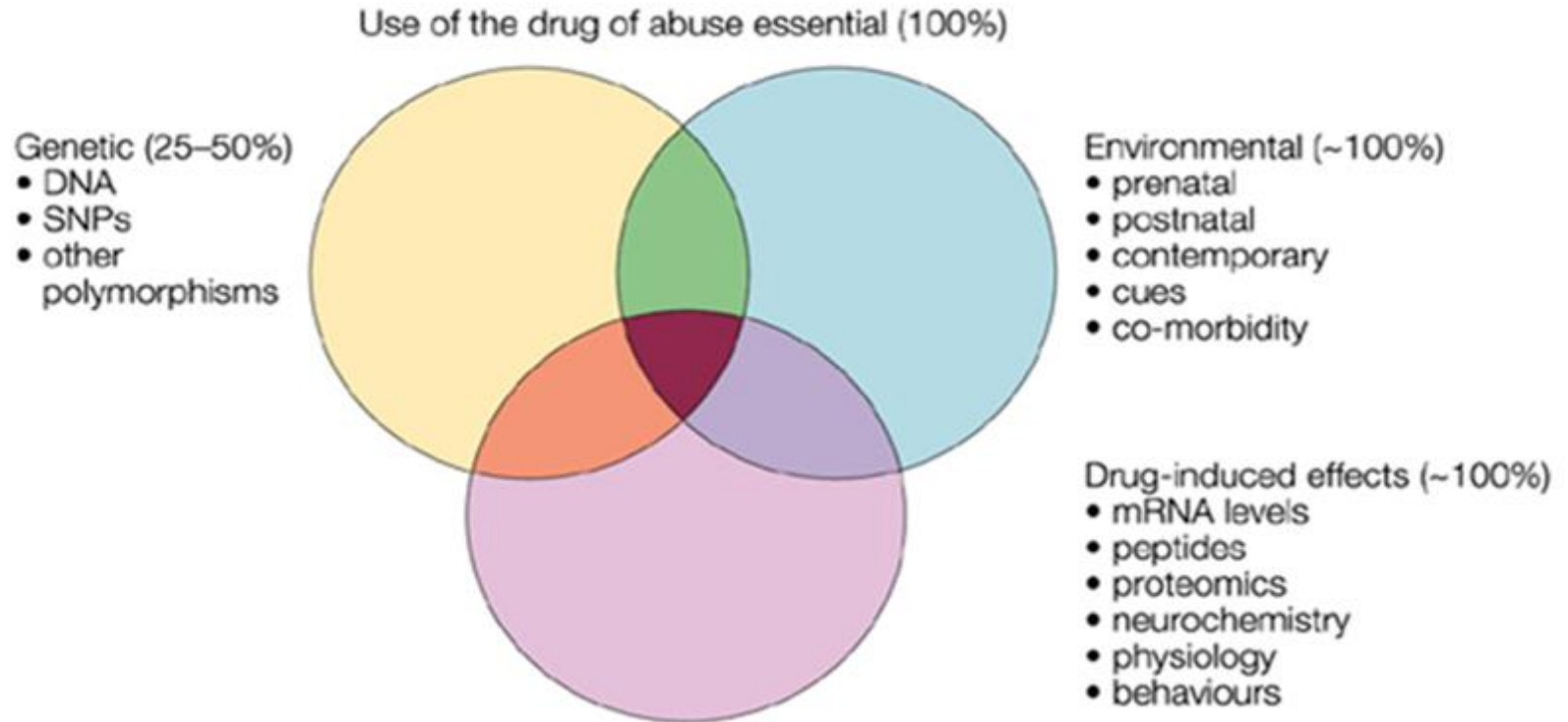
<https://www.youtube.com/watch?v=P-Sypm-Q2UE>



(Koob.,2015)

- Quando si verifica per la prima volta l'esposizione a una sostanza d'abuso si passa da uno stato edonico positivo ad uno stato edonico negativo
- In seguito ad esposizioni ripetute lo stato edonico negativo peggiora progressivamente portando il soggetto in una condizione definita come allostatica che conduce il soggetto progressivamente verso gli stati patologici tipici dell'**Addiction**

# EZIOLOGIA DELLA TOSSICODIPENDENZA



(Kreek et al.,2002)

Nature Reviews | **Drug Discovery**

<https://www.youtube.com/watch?v=RKTa6EuTsn>

Q



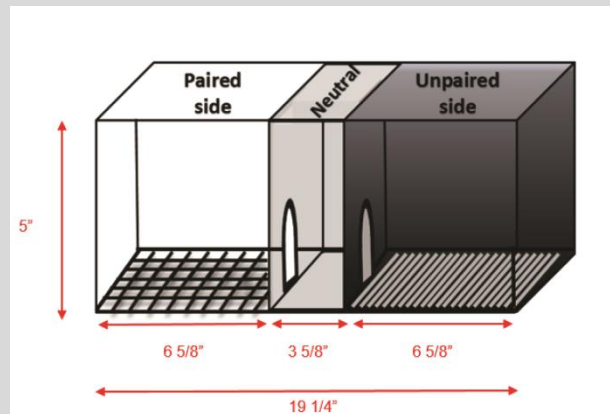
# CPP: *conditioned place preference*

La CPP è applicata frequentemente per identificare gli effetti di rinforzo delle sostanze d'abuso, ma anche per valutare il potenziale di abuso di nuovi farmaci o per testare la validità di farmaci da usare per il trattamento delle dipendenze stesse

**La preferenza per luogo condizionato (CPP):**

**viene stabilita accoppiando uno stimolo condizionato al contesto , con un farmaco abusato.**

Con ripetute sessioni di associazione droghe-contesto, il contesto acquisisce da solo un valore di incentivo positivo che suscita un comportamento di «preferenza».



<https://www.youtube.com/watch?v=RKTa6EuTsn>

Q