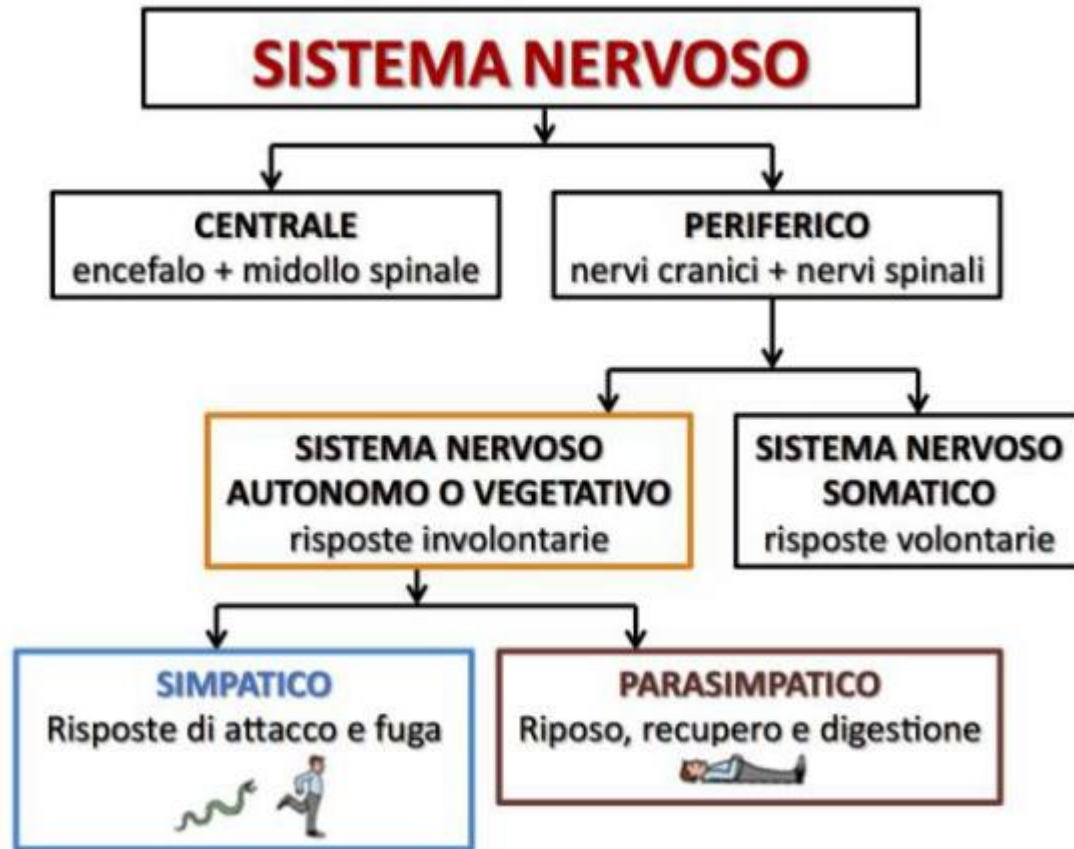


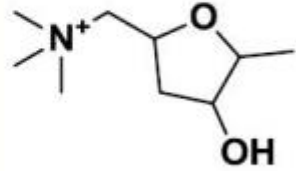
Farmaci attivi sul Sistema Colinergico



Recettori Muscarinici



Amanita Muscaria

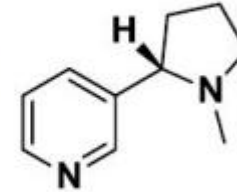


L-(+)-Muscarina

Recettori Nicotinici



Nicotiana tabacum



(-)-(S)-Nicotina

I Farmaci colinergici agiscono sul Sistema Nervoso Parasimpatico.

Nel Sistema Nervoso Parasimpatico il neurotrasmettitore è l'acetilcolina (Ach).

L'acetilcolina agisce su due tipi di recettori: i muscarinici e i nicotinici.

I farmaci muscarinici comprendono tre classi diverse: a) agonisti muscarinici; b) antagonisti muscarinici; c) Inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE), (agonisti indiretti).

Recettore muscarinico

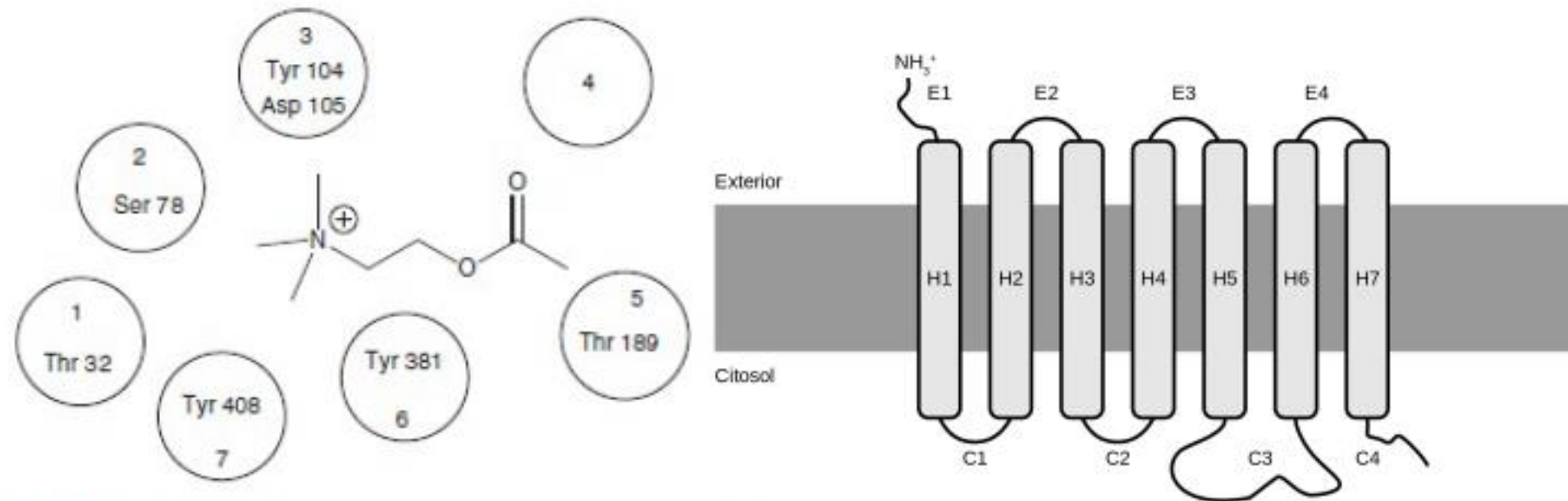


Figura 9.4 Modello d'interazione dell'acetilcolina con il recettore muscarinico M₁. I cerchi rappresentano i sette domini transmembrana.

E' un recettore transmembranale accoppiato a proteina G

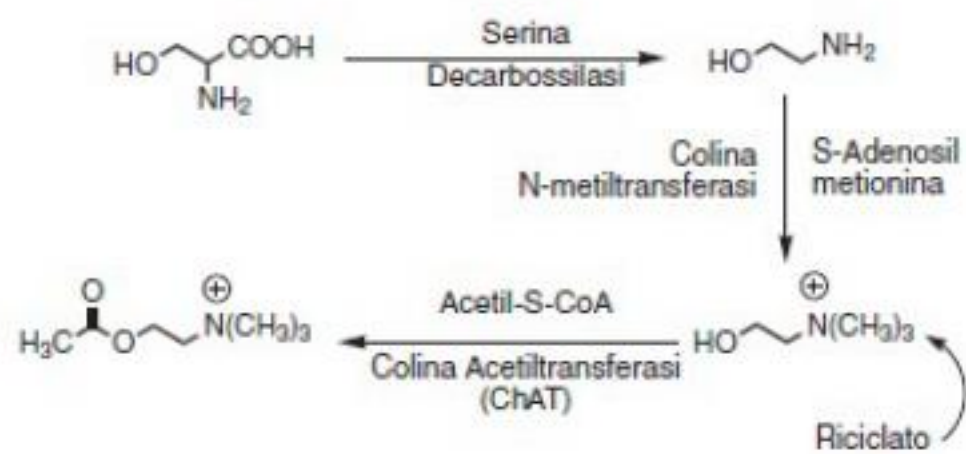


Figura 9.9 Biosintesi dell'acetilcolina.

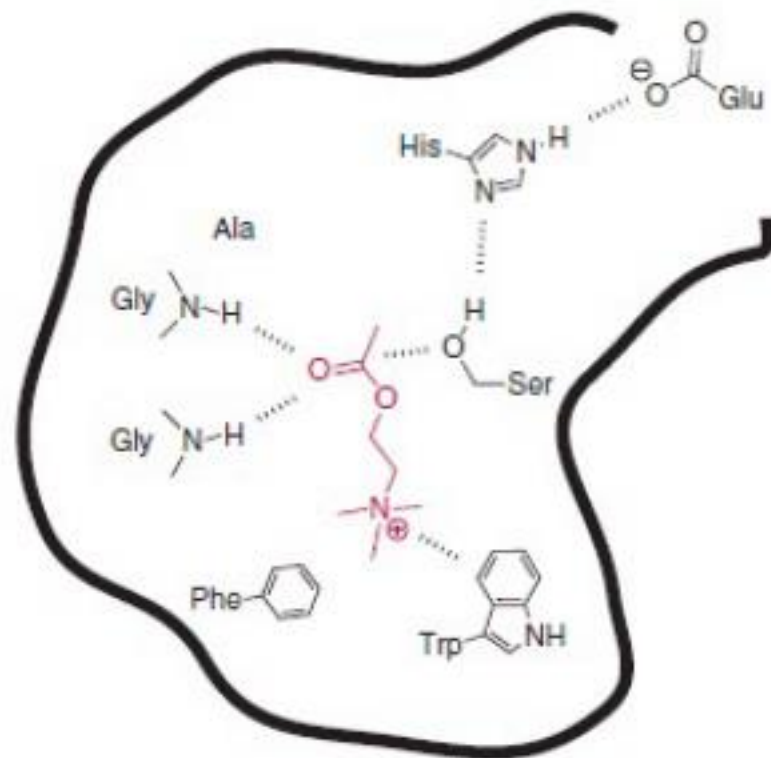
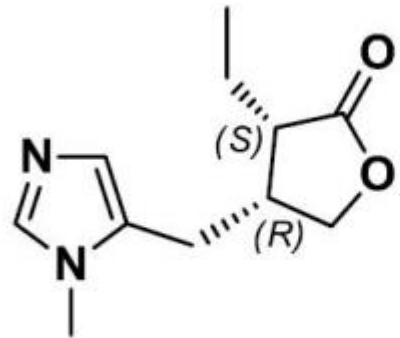


Figura 9.12 Legame dell'acetilcolina al sito catalitico dell'AChE: in evidenza il ruolo dei residui di serina e di istidina.

Agonisti Muscarinici



Pilocarpina



- Alcaloide ottenuto da piante del genere *Pilocarpus*.
- Agonista puro M₁/M₂/M₃
- Usi terapeutici: glaucoma (miotico), xerostomia

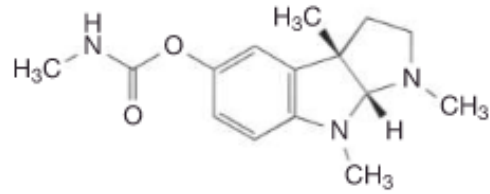
Struttura identificata nel 1901 benchè attività nota in parte già nel 1876.

E' agonista muscarinico che non corrisponde alle Sar tradizionali.

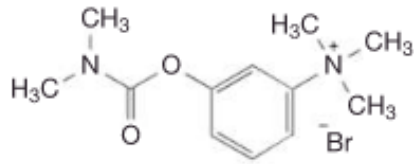
E' suscettibile di degradazione per idrolisi del lattone ad acido pilocarpico, inattivo.

Può subire anche epimerizzazione al C-3 del lattone per dare isopilocarpina, stereoisomero inattivo.

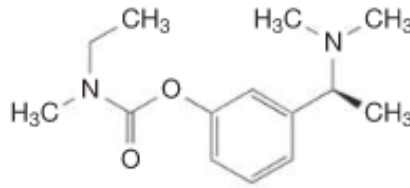
Inibitori AChE



Fisostigmina (Eserina)



Neostigmina



Rivastigmina



Fava del Calabar
Physostigma venenosum

Dai semi di *Physostigma Venenosum* Fava del Calabar

Effetti parasimpaticomimetici dovuti all'inibizione dell'AChE, in quanto si comporta come il suo substrato e carbamila

L'enzima. L'AChE è carbamidata lentamente, ma F ha alta affinità per l'enzima; per questo è classificata come AChEI REVERSIBILE;

L'enzima si rigenera anche se lentamente.

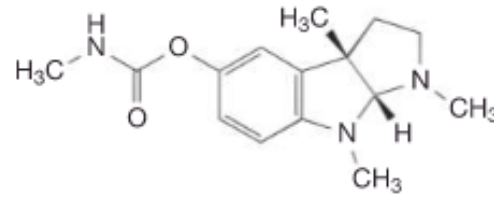
In acqua si idrolizza ad ESEROLINA, che subisce una ox catalizzata dalla luce a dare RUBRESERINA, composto di colore rosso.

Entrambi sono inattivi.

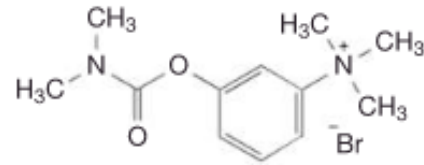
E' usata in oftalmologia per il trattamento del glaucoma.

Come antidoto per prodotti con effetti anticolinergici significativi sul SNC, come gli antidepressivi triciclici.

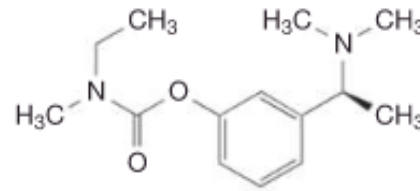
Non è un sale d'ammonio quaternario; lipofila e può attraversare la BEE e diffondere nel SNC per bloccare la AChE nel cervello ed annullare gli effetti dei composti anticolinergici.



Fisostigmina (Eserina)



Neostigmina



Rivastigmina

Semplificazioni molecolari nelle quali i gruppi trimetilammonico e dimetilaminoetilico sono collocati in posizione meta rispetto alla posizione carbammica condivisa con la fisostigmina.

Profilo di attività migliore.

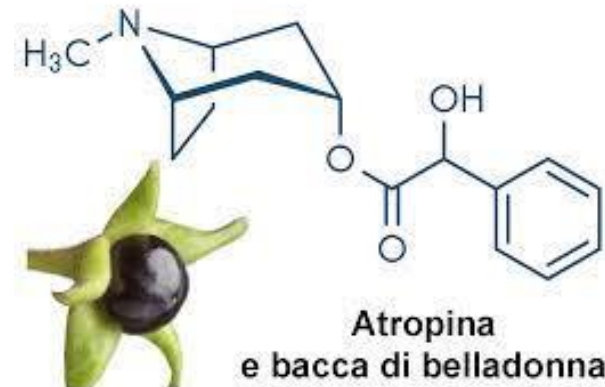
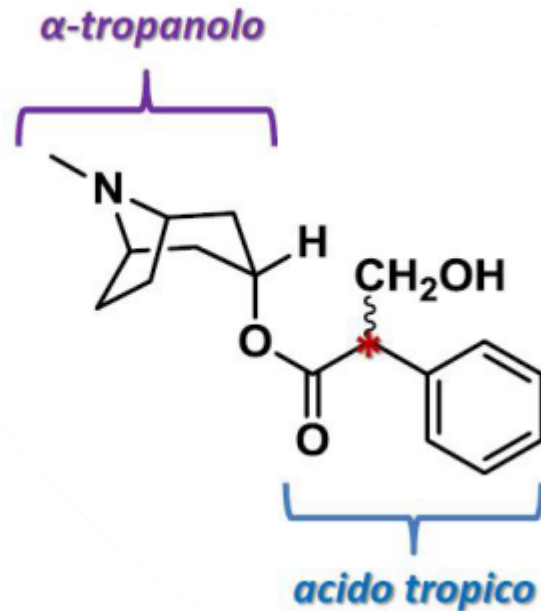
Sono stati approvati per la terapia della miastenia gravis (neostigmina) e per la malattia di Alzheimer (rivastigmina).

Vantaggioso stimolare la trasmissione colinergica mediante l'inibizione della degradazione dell'Ach ad opera dell'AChE.

Nel primo caso a livello periferico, per la carica permanente della neostigmina, nel secondo caso agisce a livello centrale, poiché la rivastigmina penetra la BEE

R: carbamato il sito dell'AChE inattivandola per 8.5 h. Inibizione pseudoirreversibile. Emivita 1-2 h. Assunta per os due volte al dì. Rapidamente assorbita. La somministrazione con cerotti transdermici migliora la compliance del paziente.

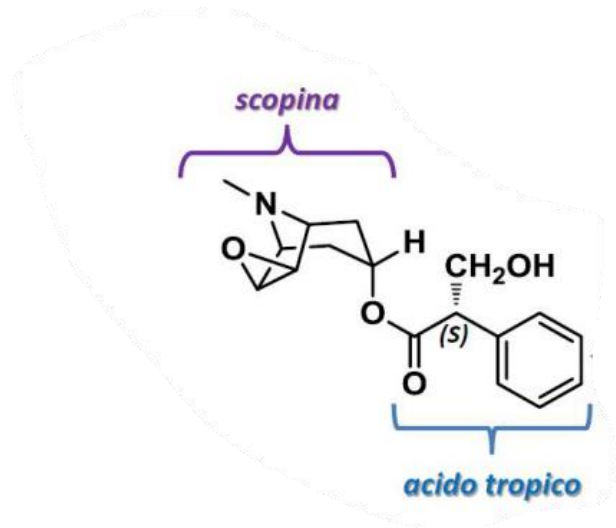
Antagonisti Muscarinici



Gli anticolinergici da più tempo conosciuti sono gli alcaloidi della famiglia delle Solanacee (Atropa belladonna, Hyosyamus niger, Datura stramonio)

L'**atropina**, isolato nelle foglie di Atropa Belladonna, è il primo composto anticolinergico ad essere riconosciuto come tale. E' il racemo. L'isomero reperibile in natura è la (-) iosciamina. L'atropina deriva dalla racemizzazione catalizzata dalle basi dell'atomo chirale dell'acido tropico, che si verifica durante il processo di isolamento.

Antagonista dell'Acetilcolina non selettivo verso i sottotipi recettoriali, utilizzo molto limitato in terapia.



Datura stramonium



Hyoscyamus niger

Scopolamina

La scopolamina è il nome comune della (-) ioscina. Il composto racemico è la Atroscina.

Spiccata attività antagonista M1.

Midriaco. Trattamento della nausea e della cinetosi. Antispasmodico. Utilizzata in anestesia insieme ad oppioidi.

Atropina e scopolamina poco utilizzate in terapia. A partire da queste due molecole sono stati sintetizzati derivati sintetici.