

FARMACOLOGIA 2

SISTEMA COLINERGICO

La trasmissione colinergica è il sistema di comunicazione neuronale che utilizza come neurotrasmettitore l'acetilcolina (ACh). È presente sia nel sistema nervoso centrale (SNC) sia nel sistema nervoso periferico (SNP). Nel periferico partecipa sia al sistema somatico, dove controlla la contrazione della muscolatura scheletrica, sia al sistema nervoso autonomo, dove regola funzioni viscerali.

La sintesi dell'acetilcolina avviene nella terminazione presinaptica. La colina, derivata in parte dalla dieta e in parte dal riutilizzo della colina liberata dopo degradazione dell'ACh, entra nel neurone tramite un trasportatore specifico. Nel citoplasma, la colina si combina con l'acetil-CoA (proveniente dal metabolismo del glucosio) grazie all'enzima colina-acetiltransferasi (ChAT), formando acetilcolina. L'ACh viene poi immagazzinata in vescicole sinaptiche.

Quando arriva il potenziale d'azione, si aprono canali del calcio voltaggio-dipendenti: l'ingresso di Ca^{2+} provoca la fusione delle vescicole con la membrana e il rilascio dell'ACh nello spazio sinaptico. L'acetilcolina si lega ai recettori postsinaptici e viene rapidamente inattivata dall'acetilcolinesterasi, che la scinde in colina e acetato. La colina viene riassorbita e il ciclo ricomincia. Questo meccanismo rende la trasmissione colinergica molto rapida e finemente regolata.

I recettori dell'acetilcolina si dividono in due grandi famiglie: muscarinici e nicotinici.

I recettori muscarinici (M1–M5) sono recettori metabotropi accoppiati a proteine G. I sottotipi M1, M3 e M5 attivano la via dell'IP3/DAG, aumentando il calcio intracellulare; i sottotipi M2 e M4 riducono il cAMP e aumentano la permeabilità al potassio. Dal punto di vista funzionale, M1 è presente soprattutto nei gangli e nel SNC; M2 è importante nel cuore, dove riduce la frequenza cardiaca; M3 si trova nella muscolatura liscia e nelle ghiandole esocrine, mediando contrazione e secrezione; M4 e M5 sono prevalentemente nel SNC.

I recettori nicotinici, invece, sono recettori-canale ionici (ionotropi). Quando l'ACh si lega, il canale si apre permettendo il passaggio di cationi e provocando una depolarizzazione rapida. Si distinguono in Nn (neuronali), presenti nei gangli autonomi e nel SNC, e Nm (muscolari), localizzati nella placca neuromuscolare della muscolatura scheletrica.

Nel sistema nervoso centrale, i neuroni colinergici sono concentrati in specifici nuclei (come il nucleo basale di Meynert e i nuclei del setto) che proiettano verso

corteccia e ippocampo. Le vie colinergiche centrali sono coinvolte in attenzione, memoria, apprendimento, ciclo sonno-veglia e modulazione dell'attività motoria. Alterazioni di questo sistema sono implicate in disturbi cognitivi e neurodegenerativi.

Nel sistema nervoso autonomo, l'acetilcolina ha un ruolo fondamentale. Tutte le fibre pregangliari, sia simpatiche sia parasimpatiche, rilasciano ACh sui recettori nicotinici gangliari. Le fibre postgangliari parasimpatiche rilasciano anch'esse ACh, che agisce sui recettori muscarinici degli organi bersaglio. Questo spiega perché molti effetti "parasimpatici" siano mediati dai recettori muscarinici.

Gli effetti fisiologici dell'attivazione muscarinica riflettono il predominio del sistema parasimpatico: nel cuore si ha riduzione della frequenza e della conduzione (M2); nei bronchi broncocostrizione; nel tratto gastrointestinale aumento della motilità e delle secrezioni; nelle ghiandole aumento della secrezione salivare e sudorazione; nell'occhio miosi e contrazione del muscolo ciliare con facilitazione del deflusso dell'umor acqueo. A livello vascolare, l'ACh può indurre vasodilatazione attraverso il rilascio di ossido nitrico dall'endotelio.

Dal punto di vista farmacologico, si distinguono farmaci colinomimetici e colinolitici. I colinomimetici possono essere agonisti diretti dei recettori muscarinici o nicotinici, oppure inibitori dell'acetilcolinesterasi (agonisti indiretti), che aumentano la concentrazione di ACh nelle sinapsi. I colinolitici, invece, sono antagonisti recettoriali che bloccano l'azione dell'acetilcolina.

Un'eccessiva stimolazione muscarinica produce effetti collaterali tipici: miosi, bradicardia, ipotensione, diarrea, nausea, sudorazione e urgenza minzionale. Questi effetti riflettono una iperattivazione parasimpatica diffusa.

In sintesi, il sistema colinergico è un sistema di regolazione essenziale, coinvolto nel controllo motorio, nelle funzioni vegetative e nei processi cognitivi. La sua organizzazione, basata su recettori metabotropi e ionotropi con distribuzione specifica, spiega sia la varietà degli effetti fisiologici sia la complessità delle risposte farmacologiche.

SISTEMA ADRENERGICO E DOPAMINERGICO

Il sistema adrenergico utilizza come neurotrasmettitori principali noradrenalina e adrenalina, che appartengono alla famiglia delle catecolamine. Nel sistema nervoso centrale, l'attivazione adrenergica è associata ad aumento dell'attenzione, regolazione del tono dell'umore, modulazione del sonno e della pressione arteriosa. Può migliorare vigilanza e performance psicomotoria, ma un'eccessiva stimolazione può provocare ansia, nervosismo o aggressività.

Nel sistema nervoso periferico, il sistema adrenergico è il principale mediatore della risposta simpatica, cioè della risposta “attacco o fuga”. Gli effetti includono stimolazione cardiovascolare (aumento della frequenza e della forza di contrazione cardiaca), mobilitazione delle riserve energetiche (glicogenolisi e gluconeogenesi), midriasi, broncodilatazione e aumento del flusso sanguigno verso muscoli e cuore. In generale, prepara l'organismo a una situazione di emergenza.

Gli effetti delle catecolamine cessano grazie a diversi meccanismi: ricaptazione neuronale (il principale), ricaptazione extraneuronale, diffusione fuori dalla sinapsi e biotrasformazione enzimatica. Gli enzimi chiave sono la MAO (monoamino-ossidasi) e la COMT (catecol-O-metiltransferasi), che metabolizzano le catecolamine inattivandole.

Dal punto di vista recettoriale, Ahlquist nel 1948 distinse i recettori adrenergici in α e β , sulla base della diversa affinità per adrenalina, noradrenalina e isoprenalina. Successivamente si è arrivati a una sottotipizzazione più precisa.

I recettori $\alpha 1$ sono accoppiati a proteina Gq e attivano la via IP3/DAG, aumentando il calcio intracellulare e provocando contrazione della muscolatura liscia. Si trovano nei vasi (vasocostrizione), nell'iride (midriasi), nella prostata e negli sfinteri gastrointestinali e urinari.

I recettori $\alpha 2$ sono accoppiati a proteine Gi e riducono il cAMP. Spesso sono presinaptici e funzionano da autorecettori inibitori: quando attivati, riducono il rilascio di noradrenalina. Sono presenti anche a livello centrale, dove partecipano alla regolazione della pressione arteriosa e possono avere effetti sedativi. A livello periferico influenzano la secrezione di insulina, l'aggregazione piastrinica e la funzione renale.

I recettori β sono accoppiati a proteine Gs e aumentano il cAMP. I $\beta 1$ sono prevalenti nel cuore e aumentano frequenza e contrattilità. I $\beta 2$ si trovano nella muscolatura liscia bronchiale (broncodilatazione), nei vasi dei muscoli scheletrici e in altri distretti; possono anche agire come autorecettori facilitatori presinaptici. I $\beta 3$ sono coinvolti nel metabolismo del tessuto adiposo.

I farmaci simpaticomimetici possono agire in modo diretto (stimolando i recettori), indiretto (aumentando il rilascio di noradrenalina, inibendone la ricaptazione o il metabolismo) oppure con meccanismo misto. Il trasportatore vescicolare delle monoamine (VMAT) è fondamentale per l'immagazzinamento delle catecolamine nelle vescicole sinaptiche.

Passando al sistema dopaminergico, la dopamina è un'altra catecolamina con funzioni centrali molto rilevanti. I recettori dopaminergici si dividono in due

famiglie: D1-like (D1 e D5), che aumentano il cAMP, e D2-like (D2, D3, D4), che lo riducono. I recettori D2 possono anche modulare direttamente canali ionici.

Nel SNC la dopamina è coinvolta nel controllo del movimento (via nigro-striatale), nei meccanismi di ricompensa e piacere (via mesolimbica), nei processi cognitivi e attentivi (via mesocorticale) e nella regolazione endocrina a livello ipotalamo-ipofisario, dove inibisce la secrezione di prolattina. I recettori D2 hanno anche un ruolo nell'emesi, motivo per cui antagonisti D2 sono utilizzati come antiemetici.

In sintesi, il sistema adrenergico è centrale nella risposta simpatica e nella regolazione cardiovascolare ed energetica, mentre il sistema dopaminergico è cruciale per movimento, motivazione, comportamento e regolazione ormonale. Entrambi rappresentano bersagli fondamentali di numerosi farmaci utilizzati in ambito cardiovascolare, neurologico e psichiatrico.

SISTEMA GABA

Il GABA, acido gamma-aminobutirrico, è il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale. È stato identificato all'inizio degli anni '50 ed è un amminoacido neutro. Circa il 35-40% delle sinapsi nel SNC utilizza il GABA, il che rende questo sistema fondamentale per l'equilibrio tra eccitazione e inibizione neuronale.

La sintesi del GABA avviene a partire dall'acido glutammico grazie all'enzima glutammato decarbossilasi (GAD). Dopo il rilascio nella sinapsi, il GABA viene rimosso principalmente tramite ricaptazione attraverso trasportatori specifici presenti sia sui neuroni sia sulle cellule gliali (GAT-1, GAT-2, GAT-3). Dal punto di vista metabolico, il GABA viene degradato dall'enzima GABA-transaminasi (GABA-T), che lo converte in semialdeide succinica, collegando così il suo metabolismo al ciclo di Krebs.

I recettori per il GABA si dividono in due grandi categorie: GABA-A e GABA-B.

I recettori GABA-A sono recettori-canale ionici permeabili allo ione cloro (Cl^-). Sono strutture pentameriche formate da diverse subunità (α , β , γ e altre), la cui combinazione determina proprietà funzionali e farmacologiche differenti. Quando il GABA si lega al recettore, il canale si apre permettendo l'ingresso di Cl^- nella cellula. Questo provoca iperpolarizzazione della membrana e quindi inibizione dell'attività neuronale. L'effetto è rapido e di breve durata, tipico delle sinapsi inibitorie veloci.

I recettori GABA-B, invece, sono recettori metabotropi accoppiati a proteine G inibitorie. La loro attivazione riduce il cAMP, apre canali del potassio e chiude

canali del calcio. Il risultato è una riduzione dell'eccitabilità neuronale e della liberazione di neurotrasmettitori. L'effetto è più lento ma più prolungato rispetto a quello mediato dal GABA-A.

Dal punto di vista funzionale, il sistema GABAergico è coinvolto in numerosi processi: regolazione del sonno, controllo dell'ansia, rilassamento muscolare centrale, modulazione della percezione del dolore, memoria, controllo di comportamenti compulsivi, termoregolazione e regolazione di alcune secrezioni ormonali. Alterazioni di questo sistema sono associate a epilessia, disturbi d'ansia, insonnia e altre condizioni neurologiche e psichiatriche.

Dal punto di vista farmacologico, il sistema GABAergico può essere modulato in diversi modi. Si possono usare agonisti ortosterici (che si legano al sito principale del GABA), modulatori allosterici (che potenziano l'effetto del GABA senza attivare direttamente il recettore), inibitori del catabolismo (che aumentano i livelli di GABA inibendo la GABA-T), inibitori della ricaptazione o antagonisti. Molti farmaci ansiolitici, ipnotici, antiepilettici e miorilassanti agiscono proprio potenziando la trasmissione GABAergica, soprattutto a livello dei recettori GABA-A.

In sintesi, il sistema GABAergico rappresenta il principale meccanismo di inibizione nel SNC. La sua funzione è essenziale per mantenere l'equilibrio dell'attività neuronale, e la sua modulazione farmacologica è alla base di numerose terapie in ambito neurologico e psichiatrico.

SISTEMA OPIOIDE ENDOGENO

Il termine "oppiode" deriva dall'oppio, il lattice gommoso estratto dalla capsula del *Papaver somniferum*. Storicamente, dall'oppio sono stati isolati alcaloidi naturali come morfina, codeina e tebaina. In seguito si è scoperto che nell'organismo esistono sostanze endogene con attività simile: da qui nasce il concetto di sistema oppioide endogeno.

Negli anni '70 furono identificati sia i recettori oppioidi sia i peptidi endogeni che vi si legano. Le principali famiglie di oppioidi endogeni sono: encefaline, endorfine e dinorfine; più recentemente sono state identificate anche le endomorfine. Questi peptidi derivano da precursori proteici più grandi (come proencefalina, proopiomelanocortina e prodinorfina), che vengono poi processati per generare i peptidi attivi.

I recettori oppioidi principali sono tre: μ (mu), δ (delta) e κ (kappa). Sono recettori accoppiati a proteine G di tipo inibitorio (G_i/G_o). La loro attivazione porta a riduzione dell'AMPC, chiusura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti e apertura dei canali del potassio. Il risultato è una diminuzione dell'eccitabilità neuronale e della liberazione di neurotrasmettitori eccitatori come il glutammato.

I recettori oppioidi sono localizzati sia a livello presinaptico sia postsinaptico. Presinapticamente, riducono l'ingresso di Ca^{2+} e quindi il rilascio di mediatori; postsinapticamente aumentano la conduttanza al K^+ , provocando iperpolarizzazione. Questo doppio meccanismo contribuisce all'effetto inibitorio complessivo.

Il sistema oppioide è fondamentale nel controllo del dolore. Gli oppioidi agiscono su più livelli della via nocicettiva:

– a livello periferico, nei siti di infiammazione;

- nel midollo spinale, soprattutto nelle corna dorsali, dove inibiscono la trasmissione del segnale doloroso;
- a livello sovraspinale, in strutture come la sostanza grigia periacqueduttale e il bulbo rostro-ventrale, che fanno parte della via discendente di controllo del dolore.

Nella via discendente, l'attivazione dei recettori oppioidi riduce l'inibizione esercitata da interneuroni GABAergici, facilitando l'attivazione di neuroni che sopprimono la trasmissione del dolore a livello spinale.

Oltre all'analgesia, gli oppioidi influenzano il sistema della ricompensa. Il circuito mesocorticolimbico, che comprende area tegmentale ventrale e nucleus accumbens, è coinvolto nei meccanismi di piacere e rinforzo. Gli oppioidi endogeni modulano questo circuito, aumentando indirettamente il rilascio di dopamina. Questo spiega sia gli effetti gratificanti sia il potenziale di dipendenza degli oppioidi esogeni.

Gli effetti farmacologici principali degli oppioidi comprendono: analgesia, euforia o modificazione dell'umore, depressione respiratoria, miosi, riduzione del transito intestinale (stipsi), effetto antitosse, alterazioni endocrine (come ipogonadismo), effetti sul sistema immunitario e possibile aumento della durata del travaglio. Con l'uso prolungato si sviluppano tolleranza e dipendenza.

La tolleranza è legata a meccanismi adattativi intracellulari. Un esempio è la "superattivazione" dell'AMPC: l'inibizione cronica dell'adenilato ciclasi porta a un adattamento compensatorio del sistema, con aumento dell'attività dell'AMPC quando il farmaco viene sospeso, contribuendo ai sintomi di astinenza.

In sintesi, il sistema oppioide endogeno è un sistema modulatore potente, coinvolto nel controllo del dolore, nella regolazione dell'umore e nei circuiti della ricompensa. La sua modulazione farmacologica è fondamentale nella terapia del dolore, ma comporta rischi significativi di tolleranza, dipendenza e depressione respiratoria.

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Il sistema endocannabinoide è un sistema di modulazione neurochimica presente sia nel sistema nervoso centrale sia in molti tessuti periferici. È costituito da tre elementi principali: i ligandi endogeni (endocannabinoidi), i recettori a cui si legano e gli enzimi responsabili della loro sintesi e degradazione.

Gli endocannabinoidi non sono neurotrasmettitori classici immagazzinati in vescicole, ma vengono sintetizzati "on demand" a partire da componenti della membrana cellulare. Un esempio è l'anandamide, che deriva da un precursore lipidico (NAPE, N-acylphosphatidylethanolamine) attraverso l'azione di enzimi come la N-aciltransferasi. Un altro importante endocannabinoide è il 2-arachidonoilglicerolo (2-AG). Il file cita anche altre molecole con attività cannabinoide, come l'etere noladinico, la virodamina e la N-arachidonoil-dopamina.

I recettori principali del sistema sono CB1 e CB2. Il recettore CB1 è largamente espresso nel sistema nervoso centrale, in particolare in corteccia, ippocampo, gangli della base, cervelletto e altre aree coinvolte in movimento, memoria, emozioni e percezione del dolore. Il recettore CB2 è più rappresentato nel sistema immunitario e nei tessuti periferici, anche se può essere presente in alcune aree del SNC.

Dal punto di vista del meccanismo d'azione, i recettori cannabinoidi sono accoppiati a proteine G di tipo inibitorio (Gi/Go). La loro attivazione determina inibizione dell'adenilato ciclasi, riduzione dei livelli di cAMP, attivazione delle MAPK, inibizione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti e attivazione dei canali del potassio. Il risultato complessivo è una riduzione dell'eccitabilità neuronale e della liberazione di neurotrasmettitori.

Una caratteristica importante del sistema endocannabinoide è la modulazione retrograda della trasmissione sinaptica. Gli endocannabinoidi vengono prodotti nel neurone postsinaptico e diffondono all'indietro verso il terminale presinaptico, dove attivano recettori CB1 e riducono il rilascio di vari neurotrasmettitori. Il file evidenzia che il CB1 modula il rilascio di molte sostanze, tra cui acetilcolina, GABA, noradrenalina, dopamina, serotonina, glutammato, glicina e altri mediatori. Questo significa che il sistema endocannabinoide non è semplicemente "inibitorio", ma agisce come regolatore fine dell'attività sinaptica.

Oltre ai recettori CB1 e CB2, gli endocannabinoidi possono interagire con altri bersagli, come GPR55, il canale TRPV1 e alcuni recettori nucleari della famiglia PPAR. Questo amplia ulteriormente la complessità delle loro azioni.

Dal punto di vista fisiologico, il sistema endocannabinoide partecipa alla regolazione di numerose funzioni: controllo del dolore, modulazione dell'appetito, regolazione dell'umore, memoria, coordinazione motoria, risposta allo stress e riflesso del vomito. L'ampia distribuzione dei recettori CB1 nel SNC spiega gli effetti centrali dei cannabinoidi, inclusi quelli psicotropi.

In sintesi, il sistema endocannabinoide è un sistema modulatore lipidico che regola in modo retrogrado la trasmissione sinaptica, agendo su molteplici neurotrasmettitori. La sua funzione principale non è generare un segnale specifico, ma modulare l'intensità e l'equilibrio dell'attività neuronale in diversi circuiti.

SISTEMA PURINERGICO

Il sistema purinergico è un sistema di segnalazione che utilizza come mediatori principali le purine, in particolare ATP e adenosina. I primi studi risalgono al 1929, quando Drury e Szent-Györgyi descrissero gli effetti vasodilatatori e bradicardizzanti delle purine. Successivamente si osservò che l'adenosina veniva rilasciata nel cuore in condizioni di ipossia e che sostanze come le metilxantine erano in grado di antagonizzarne gli effetti. Nel 1972 Burnstock propose l'idea rivoluzionaria che l'ATP potesse agire come neurotrasmettitore.

L'ATP non è solo la "moneta energetica" della cellula, ma può essere rilasciato nello spazio extracellulare e agire come molecola segnale. Una volta rilasciato, può essere degradato da enzimi extracellulari fino ad adenosina, che a sua volta ha importanti effetti biologici.

I recettori purinergici si dividono in due grandi famiglie: P1 e P2.

I recettori P1 sono i recettori per l'adenosina. Sono recettori accoppiati a proteine G e comprendono diversi sottotipi (A1, A2A, A2B, A3). In generale, l'attivazione dei recettori A1 tende a ridurre il cAMP e ad avere effetti inibitori, come rallentamento della frequenza cardiaca. I recettori A2 sono spesso associati ad aumento del cAMP e a effetti vasodilatatori. L'adenosina ha quindi un ruolo modulatore importante, soprattutto nel sistema cardiovascolare e nel sistema nervoso centrale.

I recettori P2 sono i recettori per ATP e ADP e si dividono in due sottogruppi: P2X e P2Y.

I recettori P2X (P2X1–P2X7) sono recettori-canale ionici che, quando attivati dall'ATP, permettono il passaggio di cationi e producono una risposta rapida. I recettori P2Y sono recettori metabotropi accoppiati a proteine G e mediano effetti più lenti e modulanti.

Il sistema purinergico è coinvolto in numerose funzioni fisiologiche: regolazione del tono vascolare, controllo della funzione cardiaca, modulazione della trasmissione sinaptica, percezione del dolore, risposta infiammatoria e aggregazione piastrinica. In condizioni di stress cellulare o danno tissutale, l'ATP extracellulare può agire come segnale di pericolo (“danger signal”), attivando risposte immunitarie.

Un aspetto interessante riguarda le metilxantine, alcaloidi naturali come caffeina, teofillina e teobromina, presenti in piante come *Coffea arabica*, *Thea sinensis* e *Theobroma cacao*. Queste sostanze agiscono come antagonisti dei recettori dell'adenosina. Bloccando l'effetto inibitorio dell'adenosina nel SNC, producono aumento della vigilanza e stimolazione centrale. Questo spiega l'effetto “eccitante” del caffè.

In sintesi, il sistema purinergico è un sistema di segnalazione molto diffuso che utilizza ATP e adenosina come mediatori. Attraverso recettori ionotropi e metabotropi, regola funzioni cardiovascolari, neuronali e immunitarie, e rappresenta un importante bersaglio farmacologico, anche nella vita quotidiana tramite sostanze come la caffeina.

CASCATA DELL'ACIDO ARACHIDONICO

La cascata dell'acido arachidonico è un sistema biochimico centrale nella risposta infiammatoria. L'acido arachidonico è un acido grasso polinsaturo presente nei fosfolipidi di membrana. In seguito a uno stimolo (trauma, infezione, attivazione immunitaria), viene liberato dalla membrana grazie all'azione della fosfolipasi A2. Una volta libero, diventa il substrato di diversi enzimi che lo trasformano in mediatori lipidici biologicamente attivi.

Le due principali vie metaboliche sono quella delle ciclossigenasi (COX) e quella delle lipossigenasi (LOX).

La via delle COX porta alla formazione di prostaglandine, prostacicline e trombossani. Le prostaglandine hanno numerose funzioni fisiologiche e patologiche. Alcune, come PGE2 e PGI2, sensibilizzano le terminazioni nervose al dolore e contribuiscono alla febbre. Diverse prostaglandine (PGI2, PGD2, PGE2) sono vasodilatatrici e favoriscono edema ed eritema durante l'infiammazione. A livello gastrico, PGI2 e PGE2 proteggono la mucosa stimolando la secrezione di muco e bicarbonato. Nel rene, PGE2 contribuisce al mantenimento del flusso ematico. A livello piastrinico, il trombossano A2 (TXA2) favorisce l'aggregazione, mentre PGI2 e PGD2 la inibiscono, creando un equilibrio tra coagulazione e protezione vascolare. Le prostaglandine intervengono anche nella contrazione uterina, nella pervietà del dotto di Botallo e nella funzione dei corpi cavernosi.

I recettori delle prostaglandine (come FP, TP e altri) sono recettori accoppiati a proteine G che mediano gli effetti specifici nei vari tessuti.

La via delle lipossigenasi porta invece alla formazione dei leucotrieni. Questi mediatori hanno un ruolo particolarmente importante nelle patologie respiratorie e nelle reazioni allergiche. I leucotrieni possono causare broncospasmo, aumentare la permeabilità vascolare con formazione di edema, stimolare la secrezione di muco e favorire la chemiotassi e l'attivazione di cellule infiammatorie.

Contribuiscono anche all'iperreattività delle vie aeree e alla proliferazione della muscolatura liscia bronchiale, fenomeni tipici dell'asma.

Nel complesso, la cascata dell'acido arachidonico rappresenta un punto chiave di integrazione tra danno cellulare, infiammazione, dolore, febbre e risposta immunitaria. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) agiscono principalmente inibendo le COX, riducendo la sintesi di prostaglandine, mentre altri farmaci possono interferire con la via dei leucotrieni.

In sintesi, la cascata dell'acido arachidonico è un sistema di produzione di mediatori lipidici che regolano infiammazione, dolore, funzione vascolare e respiratoria. La sua modulazione farmacologica è alla base di molte terapie antinfiammatorie e antiasmatiche.

SISTEMA GLUTAMMATERGICO

Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale. È presente sia nei neuroni sia nelle cellule gliali e svolge un ruolo fondamentale nella trasmissione sinaptica rapida e nella modulazione della plasticità neuronale. Proprio perché è il principale mediatore dell'eccitazione, il suo controllo deve essere estremamente preciso: un eccesso di glutammato può portare a fenomeni di eccitotossicità e danno neuronale.

Dopo il rilascio nello spazio sinaptico, il glutammato viene rapidamente rimosso grazie a trasportatori specifici chiamati EAAT (EAAT1-5), presenti su neuroni e soprattutto su cellule gliali. Questo sistema di ricaptazione è essenziale per evitare accumulo extracellulare. Il glutammato viene anche caricato nelle vescicole sinaptiche tramite trasportatori vescicolari (vGLUT1-3). Esiste inoltre uno scambiatore cistina/glutammato che può contribuire al rilascio di glutammato verso l'esterno.

A livello funzionale, il sistema glutamatergico è coinvolto in molte attività centrali: percezione delle sensazioni e del dolore, apprendimento e memoria (attraverso meccanismi di plasticità sinaptica), controllo della funzione motoria e modulazione dell'umore. La sua importanza è legata soprattutto alla capacità di modificare l'efficacia delle sinapsi nel tempo.

I recettori del glutammato si dividono in due grandi categorie: ionotropi e metabotropi.

I recettori ionotropi sono canali ionici formati da quattro subunità e comprendono tre sottotipi principali: AMPA, kainato e NMDA.

I recettori AMPA sono prevalentemente postsinaptici e mediano risposte eccitatorie rapide. Consentono principalmente il passaggio di sodio (Na^+) e hanno scarsa permeabilità al calcio. Si desensibilizzano molto rapidamente, nell'ordine di millisecondi, e sono responsabili della componente veloce della trasmissione eccitatoria.

I recettori kainato sono simili agli AMPA ma hanno cinetica più lenta. Possono essere sia pre- che postsinaptici e sono più permeabili al calcio rispetto agli AMPA. La loro attivazione può contribuire a una depolarizzazione più prolungata.

I recettori NMDA hanno caratteristiche particolari. Sono altamente permeabili al calcio, elemento chiave nei processi di plasticità sinaptica. Per essere attivati richiedono non solo il legame del glutammato, ma anche la presenza di un co-agonista come glicina o D-serina. Inoltre, in condizioni basali il canale è bloccato dallo ione magnesio (Mg^{++}), che viene rimosso solo dopo una

depolarizzazione della membrana. Questo rende il recettore NMDA un “sensore di coincidenza”, importante nei meccanismi di apprendimento e memoria. Tuttavia, un'eccessiva attivazione dei NMDA può portare a morte cellulare per eccesso di ingresso di Ca^{++} .

I recettori metabotropi del glutammato (mGluR) sono accoppiati a proteine G e comprendono diversi sottotipi. Possono essere localizzati sia pre- sia postsinapticamente e modulano l'attività sinaptica in modo più lento e regolatorio. Possiedono un sito per il glutammato e siti per modulatori allosterici positivi o negativi, che possono amplificare o ridurre la risposta.

In sintesi, il sistema glutammatergico è il principale motore dell'eccitazione neuronale nel SNC. Attraverso recettori ionotropi e metabotropi regola trasmissione sinaptica, plasticità, memoria e controllo motorio. La sua attività deve essere finemente bilanciata, perché un'eccessiva stimolazione può tradursi in danno neuronale.

SISTEMA NITRERGICO

Il sistema nitrgico ha come mediatore principale l'ossido nitrico (NO), una molecola molto particolare perché è un gas e un radicale libero. L'NO è stato il primo gas identificato come messaggero biologico. È una molecola piccolissima, liposolubile, con emivita molto breve (pochi secondi). Proprio per queste caratteristiche diffonde rapidamente attraverso le membrane cellulari e agisce localmente, senza bisogno di recettori di membrana classici.

Dal punto di vista chimico è un radicale libero diatomico formato da un atomo di azoto e uno di ossigeno. Viene prodotto a partire dall'amminoacido L-arginina attraverso l'azione dell'enzima ossido nitrico sintetasi (NOS), che utilizza NADPH e ossigeno e genera come coprodotto la citrullina.

Esistono tre principali isoforme di NOS:

- La NOS I (o nNOS) è presente nei neuroni centrali e periferici, è calcio-dipendente e partecipa alla comunicazione neuronale.
- La NOS II (o iNOS) è inducibile, indipendente dal calcio intracellulare ed è espressa in molte cellule, in particolare nei macrofagi durante le risposte infiammatorie.
- La NOS III (o eNOS) è presente nelle cellule endoteliali, è calcio-dipendente ed è fondamentale per la regolazione del tono vascolare.

L'NO esercita i suoi effetti principalmente attivando la guanilato ciclasi solubile, un enzima che converte il GTP in cGMP. L'aumento del cGMP porta al rilassamento della muscolatura liscia, in particolare vascolare, determinando vasodilatazione. Oltre a questo meccanismo, l'NO può interagire con metalloproteine (come quelle contenenti gruppo eme), con residui tiolici formando nitrosotiole, o reagire con l'anione superossido formando perossinitrito, molecola potenzialmente dannosa.

Dal punto di vista fisiologico, il sistema nitrgico ha molte funzioni. A livello cardiovascolare regola il tono e la pervietà vascolare, contribuendo al controllo della pressione arteriosa. Ha un'azione antiaggregante piastrinica, quindi protegge dalla trombosi. Partecipa alla protezione della mucosa gastrica, modula la memoria a lungo termine nel SNC, interviene nell'erezione (attraverso

il rilassamento della muscolatura liscia dei corpi cavernosi) e svolge un ruolo nelle difese immunitarie con attività antibatterica e antivirale, soprattutto tramite la NOS inducibile.

In sintesi, il sistema nitrgico è un sistema di segnalazione atipico, basato su un gas diffusibile a breve emivita, che agisce principalmente attraverso il cGMP. È fondamentale nella regolazione vascolare, nella trasmissione neuronale e nella risposta immunitaria, e rappresenta un bersaglio terapeutico importante in ambito cardiovascolare e urologico.