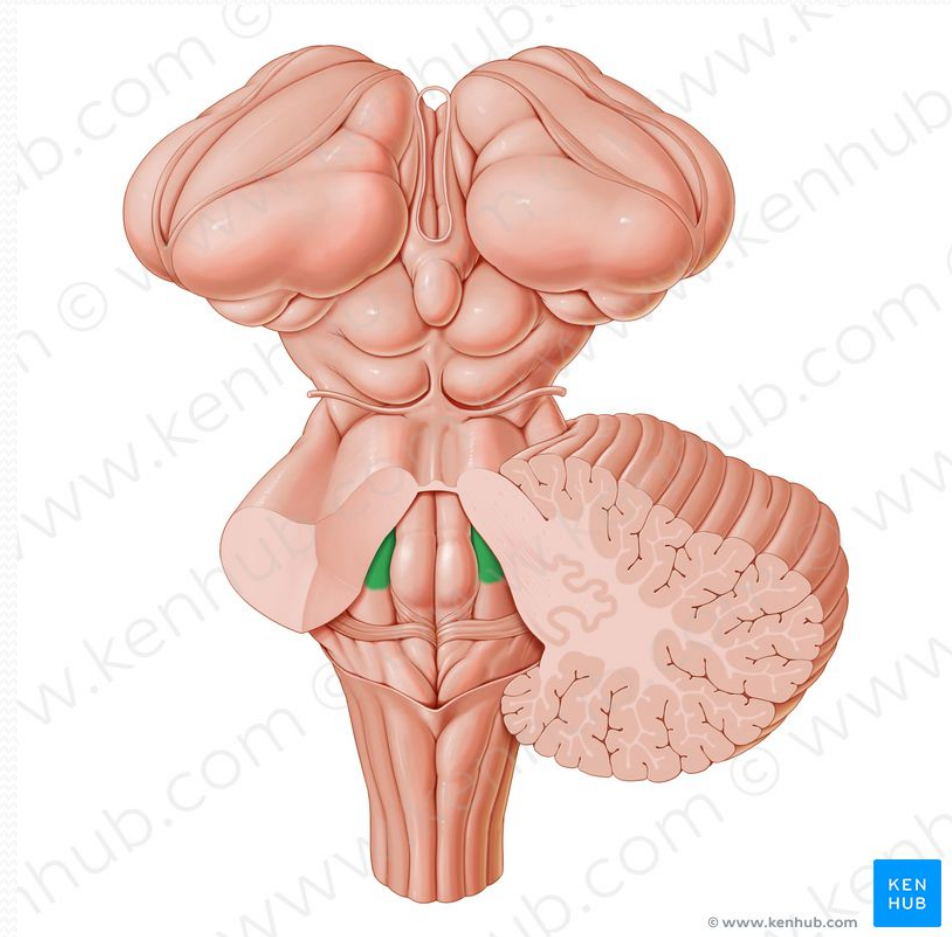


Neurotransmisia Noradrenergică

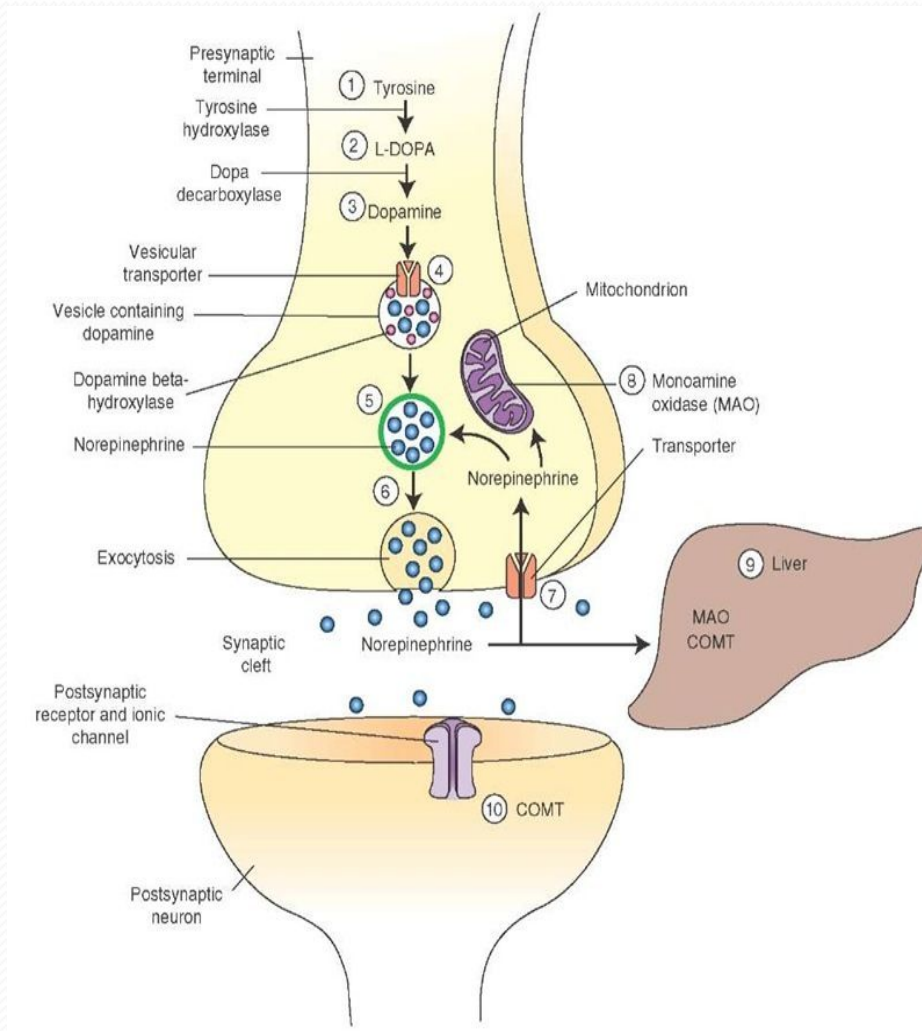
Băluță Cezar-Valeriu
Medic rezident anul I

Noraadrenalina

- NA – medulara suprarenalei – direct în torentul sangvin
- NA – ggl simpatici paravertebrali – neurotransmițător
- NA – nuclei cerebrali – locus coeruleus (ceruleus)



Turoverul Noradrenalinei



- Tirozina - AA neesențial, poate fi produs din fenilalanină
- VMAT₂ – Vesicular monoamine transporter - transportă NA în vezicule pt păstrare
- MAO A sau B – mitocondrii/ spațiul sinaptic – degradează NA
- COMT – Catechol-O-methyl-transferase – spațiul sinaptic – degradează NA.
- NET – norepinephrine transporter – reintroduce NA în axon

Receptorii Noradrenergici

- Receptorii NA: alfa₁, alfa₂(a,b,c), beta₁, beta₂, beta₃.
- Receptorii alfa₂ pot fi atat postsinaptici cât și presinaptici – **autoreceptori**.
- Alfa₂ autoreceptori: terminali(axon) sau somatodendritici(corp n/dendrite).
 - Alfa₂ terminali ->opresc ELIBERAREA NA!
 - Alfa₂ somatodendritici -> opresc IMPULSUL NEURONAL!

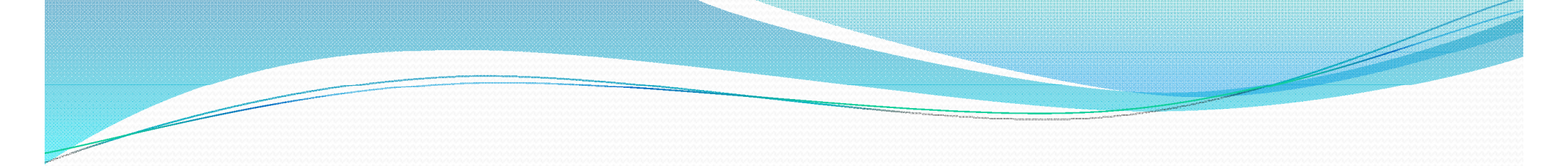
Receptor	Acțiune	Agonist	Antagonist
Alfa1	Contracție Mușchi N Vaso-Constricție Contracție sfincteriană Midriază	Norepinefrină	Prazosin Trazodone Amitriptyline Clomipramina Antipsihotice tipice/atipice
Alfa2	Efecte Mușchi N Activare plachetară	Dexmedetomidine – sedare Clonidine – HTA/ADHD Lofexidine – sevraj opioide	Trazodone Antipsihotice tipice/atipice
Beta1	Cronotrop+ Dromotrop+ Inotrop+	Dobutamina Norepinefrina	BetaBlocante
Beta2	Relaxare mușchi neted	Bronhodilatatoare	BetaBlocante
Beta3	Lipoliză, relaxare vezică urinară	Amibegron-AntiDep/AnxioL Solabegron- Polakiurie/S. colon iritabil Mirabegron- Polakiurie	BetaBlocante

Interacțiunea NA cu monoaminele

- NA interacționează cu neuronii serotoninerfici prin intermediul receptorilor alfa₁ și alfa₂:
 - Receptori alfa₁ de la nivelul corpului neuronal -> stimularea neuronilor 5HT-> creșterea eliberării de 5HT.
 - Receptori alfa₂ de la nivelul axonilor -> “frânarea” eliberării de 5HT.
 - Efectul stimulator sau inhibitor depinde de care parte a neuronului serotonergic este mai stimulată, într-un moment anume.

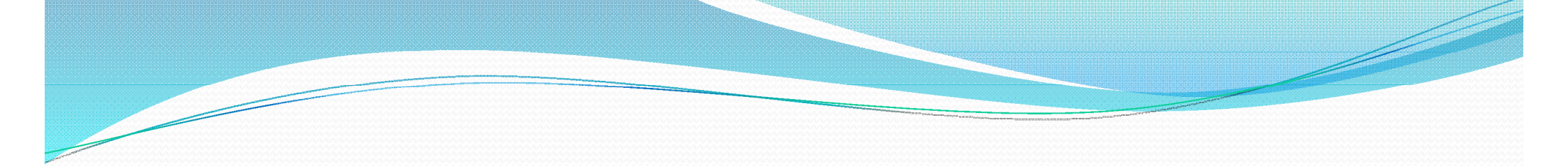
Ipotezele monoaminelor în depresie

- Teoria clasică:
 - Depresia apare ca o consecință a scăderii NA/5HT. La polul opus, mania apare ca urmare a excesului de NA/5HT.
 - Inițial dezbaterile au fost asupra importanței NA sau a 5HT, DA fiind neglijată, ca în final să fie recunoscut rolul tuturor celor 3 monoamine.
 - Depleția monoaminelor -> creșterea numărului de receptori lucru evidențiat postmortem la unii pacienți, prin CT.
 - Rezultatele studiilor efectuate nu au fost concludente, fiind chiar contradictorii. Din acest motiv alte cauze au fost cautate.

- 
- Teoria receptorilor și expresia genică
 - Orientarea a trecut de la studiul monoaminelor, către studiul receptorilor-> depresia apare ca urmare a unor anomalii la nivelul receptorilor, lucru obiectivat parțial prin studii de neuroimagistică, dar acestea nu au fost consistente sau replicabile.
 - Ca urmare a nivelurilor scăzute de monoamine, numărul receptorilor cresc, acest lucru în sine, fiind cauză a depresiei.
 - Efortul a fost comutat către studiul efectelor post-receptor, în transducția mesajului, cu afectare moleculară și de expresie genică, în condițiile unei cantități suficiente de mesager cât și a unor receptori indemni.

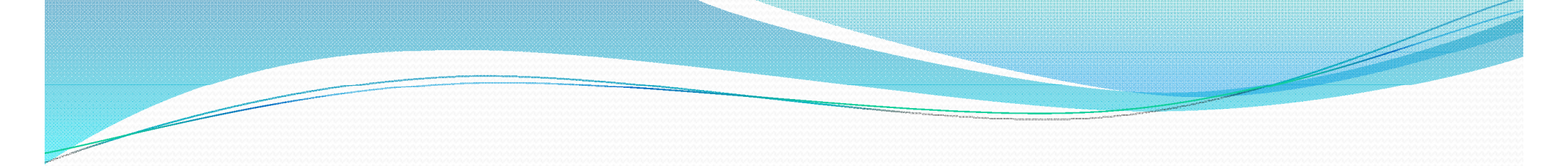
Mecanisme de acțiune a terapiei

- Blocarea transportorilor monoaminelor:
 - Blocarea va determina creșterea monoaminelor la nivelul sinaptic ce va determina ameliorarea clinică-> teoria clasică.
 - Creșterea monoaminelor se realizează relativ rapid, însă efectul terapeutic apare pe parcursul săptămânilor ,o explicație fiind, apariția mecanismului adaptativ -> scăderea sensibilității receptorilor-> scăderea numărului de receptori, care ar determina ameliorarea clinică-> teoria receptorilor.

- 
- Acest mecanism este dovedit prin ameliorarea clinică ce coincide cu momentul scăderii numărului de receptori și în același timp cu apariția toleranței la efecte adverse.
 - Mecanismele adaptative, par să apară ca urmare a modificărilor de expresie genică -> modularea receptorilor cât și prin producerea unor factori neurotrofi (BDNF).
 - Aceste mecanisme par a fi comune tuturor claselor de antidepressive.

Influența NA în ADHD

- Pacienții ce suferă de ADHD, prezintă o slabă activare a ariei prefrontale, necesară în atenție și funcția executorie.
- În mod normal nivelul bazal de NA, permite un nivel optim de transmisie. Cantități moderate de NA vor stimula receptori alfa2a postsinaptici-> imbunătățirea funcției corticale prefrontale. Cantități crescute de NA vor stimula și receptori alfa1 și beta1 ->afectarea memoriei de lucru.

- 
- Rolul NA este de a crește conectivitatea rețelelor prefrontale, prin potențarea semnalelor excitatorii: alfa₂ rec-> activarea prot G-> inhibarea degradării AMPc-> închiderea canalelor HCN-> propagarea impulsului.
 - În ADHD există un dezechilibru de NA intrasynaptic. Nivelul scăzut de NA -> nivel scăzut de neurotransmisie/semnalizare -> scăderea stimulării postsinaptice. Substanțele care cresc eliberarea de NA, pot teoretic să fie benefice, prin aducerea la normal a secreției sinaptice.
 - Niveluri crescute de NA pot pe de altă parte fi responsabile de prezența simptomelor prin creșterea excitabilității.

Mecanismele de acțiune a terapiei

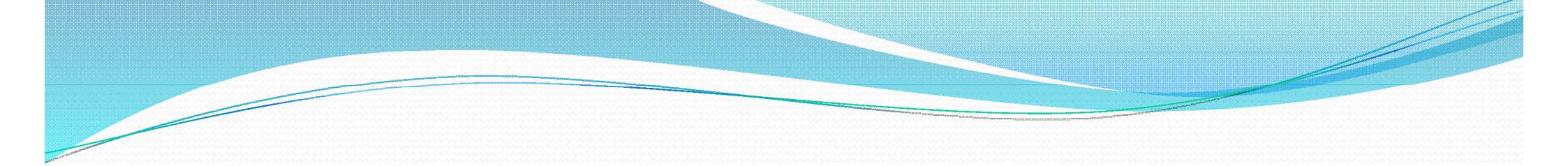
- Principiul farmacologic ce stă la baza terapiei, se bazează pe creșterea nivelului de NA și DA la nivelul fantei sinaptice.
- Acest deziderat este realizat prin blocarea NET/DAT.
- Methylphenidate- este un agonist alosteric al NA/DA, blocând NET/DAT fără acțiune asupra VMAT₂. Blochează recaptarea NA/dopaminei, fără a fi captat în neuron.
- Amfetamina- agonist competitiv al NA/DA, se leagă la nivelul NET/DAT, fiind transportat în neuron. La nivele crescute, acționează competitiv asupra VMAT₂-> eliberare exagerată de DA.

Rolul NA în anxietate

- Nivelul crescut de NA ce stimulează receptorii alfa₁ și beta₁ postsinaptici de la nivelul cortexului prefrontal și a amigdalei este responsabil de apariția simptomelor anxietății precum frica, coșmarurile, atacuri de panică și stări de hiperexcitabilitate.
- Coșmarurile pot fi reduse prin blocarea receptorilor alfa₁-prazosin
- Stările de frică și atacurile de panică pot fi reduse prin inhibarea recaptării NA. Inițial apare o potențare a simptomatologiei, prin creșterea NA sinaptice, efect ce dispare după scăderea numărului de receptori specifici.

- Bibliografie:

- Stephen M. Sthal: Sthal's Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th edition.
- Eric R. Kandel, James H. Schwartz et al. Principles of Neural science. 5th edition.



Vă Mulțumesc!