



# T9.- NEUROTRANSMISIÓN ADRENÉRGICA

## **OBJETIVOS DOCENTES**

- Recordar la fisiología del sistema nervioso autónomo.
- Rememorar el lenguaje electroquímico de las neuronas, para comunicarse entre sí y con las células que inervan.
- Conocer las distintas etapas del proceso de neurotransmisión.
- Valorar la importancia de las etapas del proceso de neurotransmisión adrenérgica (catecolaminérgica).
- A la vista de estos conocimientos fisiológicos de los mecanismos adrenérgicos, el alumno debe de estar en condiciones para deducir la relevancia clínica que posee la manipulación farmacológica de la síntesis, almacenamiento, liberación, recaptación, inactivación y acciones a nivel de receptores de las catecolaminas.

## **1. MORFOLOGÍA DE LA NEURONA ADRENÉRGICA**

- Cuerpo neuronal, axón y terminaciones nerviosas simpáticas. Vesículas sinápticas de núcleo denso, grandes y pequeñas, que almacenan el neurotransmisor adrenérgico noradrenalina.
- Relación espacial entre las células efectoras y las terminaciones simpáticas.
- Distancia sináptica y densidad de innervación variables en distintos órganos.
- Médula suprarrenal. Células cromafines. Las vesículas contienen adrenalina (80%) y noradrenalina (20%) en el hombre.

## **2. SÍNTESIS DE CATECOLAMINAS**

- El paso de tirosina a DOPA es el factor limitante.
- La feniletanolamina N-metil transferasa está presente únicamente en la médula suprarrenal y en ciertas neuronas cerebrales, pero no en los nervios adrenérgicos.
- La dopamina es el producto final de la cadena biosintética en las terminaciones nerviosas dopaminérgicas del cerebro (cuerpo estriado).
- La dopamina beta-hidroxilasa se localiza en las vesículas; los otros enzimas, en el citoplasma.
- La velocidad de síntesis de noradrenalina parece estar controlada por un mecanismo de retroalimentación, puesto que se incrementa cuando hay un aumento en la demanda del neurotransmisor, y disminuye en el caso contrario.

### **3. ALMACENAMIENTO DE LAS CATECOLAMINAS EN VESÍCULAS**

- El proceso de captación de catecolaminas por las vesículas se lleva a cabo mediante transporte activo.
- Las vesículas contienen cantidades elevadas de ATP, cromograninas, calcio, neuropéptidos tipo encefalinas o NPY.
- La noradrenalina vesicular se encuentra disponible para ser liberada, al mismo tiempo que está protegida de su inactivación por la MAO intraneuronal.
- Las vesículas pueden almacenar otras feniletilaminas además de noradrenalina.

### **4. LIBERACIÓN DE NORADRENALINA EN LAS TERMINACIONES NERVIOSAS SIMPÁTICAS POR ESTIMULACIÓN NERVIOSA**

- La maquinaria de la exocitosis: proteínas "SNARE".
- Papel crítico y obligado del calcio.
- Receptores presinápticos: regulación por un mecanismo de retroalimentación de la liberación del neurotransmisor.

### **5. LIBERACIÓN DE CATECOLAMINAS EN LA MÉDULA SUPRARRENAL**

- Naturaleza ganglionar de la médula suprarrenal: la acetilcolina es el neurotransmisor en la unión esplácnico-suprarrenal.
- Exocitosis: requerimiento de calcio.
- Marcadores sanguíneos de la actividad simpato-adrenal (dopamina beta-hidroxilasa o DBH; catecolaminas; metabolitos de las catecolaminas; cromogranina A).

### **6. TERMINACIÓN DE LA ACCIÓN LOCAL DEL NEUROTRANSMISOR**

#### **6.1. Reincorporación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas: transportador de catecolaminas.**

Transporte activo; dependiente de sodio y energía.

Reutilización de noradrenalina, almacenada de nuevo en vesículas.

Incorporación neuronal de muchas otras aminas a velocidades distintas (NA > Ad >>> ISO).

Relación de la incorporación neuronal con la supersensibilidad postdenervación, o en presencia de un fármaco bloqueante de la incorporación (cocaína, desipramina).

#### **6.2. Deaminación por monoamino oxidasa (MAO).**

La enzima se localiza en las mitocondrias

Posee sólo un papel menor en la inactivación local de la noradrenalina liberada por estimulación nerviosa.

La presencia de un grupo metilo en el carbono alfa de la cadena lateral protege a las feniletilaminas frente a la MAO (p.e. anfetamina).

La inhibición de MAO puede potenciar la respuesta a aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, tipo tiramina.

**6.3. Metilación del grupo meta-fenólico por catecol-O-metil-transferasa (COMT).**

La enzima se localiza sólo en la célula efectora, no en las terminaciones nerviosas.

Es poco importante para la inactivación local de la noradrenalina liberada

Sólo actúa sobre aminas con grupo catecol.

Las catecolaminas acceden a la enzima mediante un proceso de incorporación extra-neuronal llamado de tipo 2 ( $U_2$ ).

La inhibición de la enzima puede potenciar las respuestas a catecolaminas exógenas, sólo si el  $U_1$  está bloqueado.

**6.4. Difusión desde el lugar de liberación a la circulación sistémica**

La MAO y COMT hepáticas inactivan rápidamente las catecolaminas circulantes (vida media de 2-3 minutos). Limitación de su utilización como marcadores de la actividad simpatoadrenal. Metabolitos (metanefrina, normetanefrina, MOPEG, DOPEG, AVM).

**7. TIPOS DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS**

- **LOS RECEPTORES  $\alpha$**  (en número de 6) se subdividen en  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ; y éstos, a su vez en  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$  y  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ . Pertenecen a la superfamilia de receptores con siete segmentos transmembrana, acoplados a proteínas G, a fosfolipasas y a canales de calcio activados por voltaje.
- **LOS RECEPTORES  $\beta$**  se subdividen en  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , y  $\beta_3$ . Pertenecen también a la superfamilia de los receptores con siete segmentos transmembrana acoplados a proteínas G. Sus efectos fundamentales son la adenilil ciclasa y los canales de calcio L.

**8. FÁRMACOS QUE AFECTAN LA NEUROTRANSMISIÓN ADRENÉRGICA**

- Los fármacos que disminuyen o bloquean la neurotransmisión adrenérgica lo hacen a través de los siguientes mecanismos:
  - 8.1. A nivel central**, por acción sedante (reserpina) o bien por estímulo de un receptor alfa-adrenérgico (alfa-metil-dopa, clonidina).
  - 8.2. Bloqueando la transmisión ganglionar** (hexametonio, trimetafán, clorisondamina).
  - 8.3. Inhibiendo la biosíntesis de noradrenalina** (alfa-metil-para-tirosina).
  - 8.4. Provocando la depleción de los depósitos endógenos de noradrenalina y adrenalina** (reserpina).
  - 8.5. Bloqueando la liberación de noradrenalina** (guanetidina).

**8.6. Bloqueando los receptores adrenérgicos**, evitando así la acción de la noradrenalina liberada (bloqueantes alfa: fentolamina, fenoxibenzamina, prazosin; bloqueantes beta: propranolol).

**8.7. Estimulando los receptores  $\alpha_2$  presinápticos** e inhibiendo así la liberación de noradrenalina (clonidina), o los receptores postsinápticos  $\alpha_1$  (fenilefrina, metoxamina) o  $\beta$  (isoproterenol, salbutamol).

**8.8. Inhibiendo la MAO**, enzima responsable de la inactivación metabólica de noradrenalina (pargilina, iproniazida).

**8.9. Inhibiendo la COMT** (tolcapone, entacapone).

**8.10. Simpatectomía química con 6-OH-dopamina**