

NEUROTRASMETTITORI

In sinapsi chimiche assicurano comunicazione tra un neurone e l'altro.

Caratteristiche dei neurotrasmettitori sono legate al meccanismo della trasmissione sinaptica.

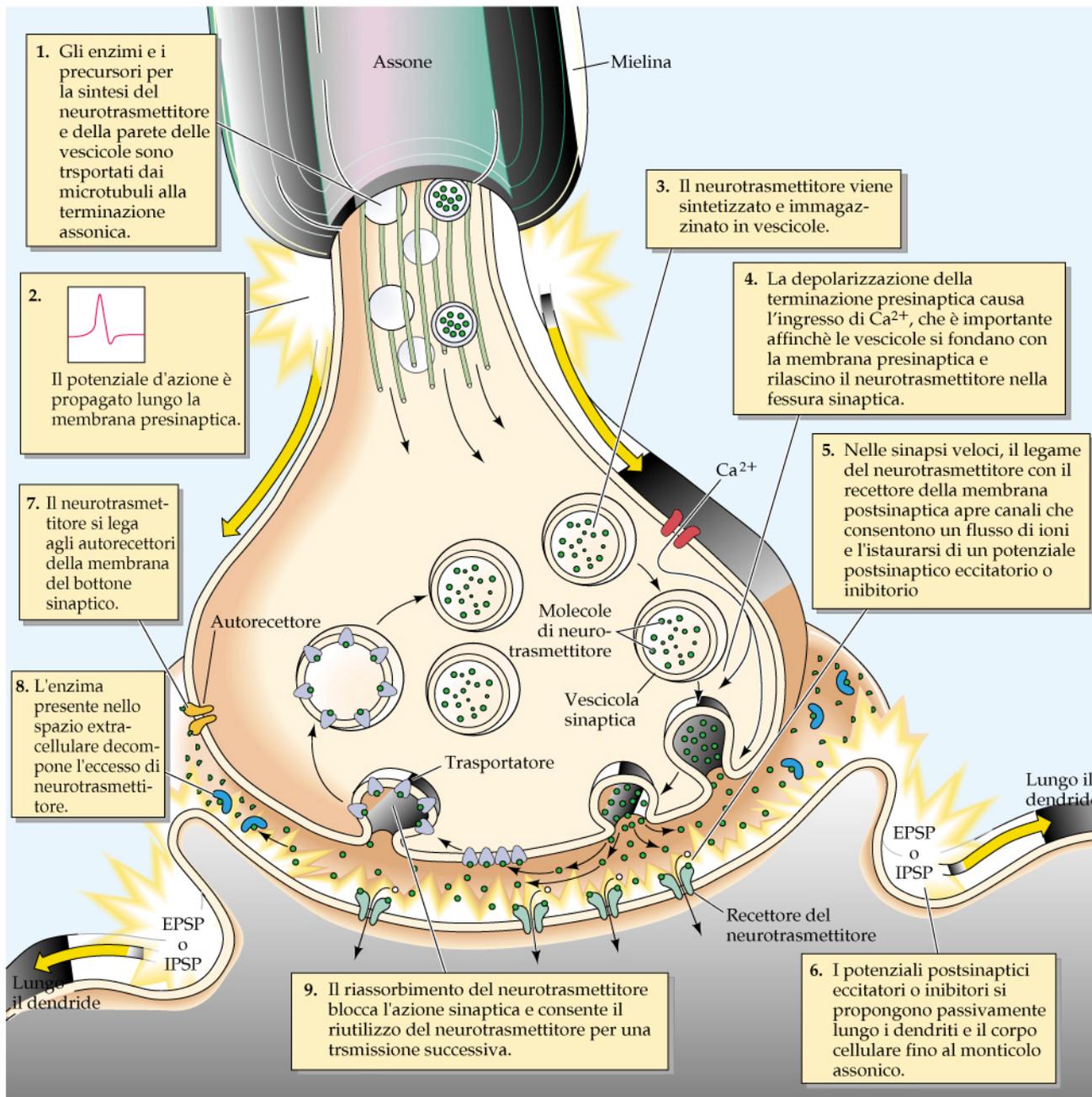
- 1) Molecole sintetizzate da precursori chimici (nel citoplasma o nel nucleo)
- 2) Sintesi avviene sotto il controllo di enzimi specifici
- 3) Immagazzinamento nelle vescicole presinaptiche
- 4) Le molecole che fuoriescono nel citoplasma vengono distrutte da enzimi

NEUROTRASMETTITORI

- 5) Arrivo di depolarizzazione al terminale sinaptico=> vescicole si fondono con la membrana e rilascio del neurotrasmettitore nello spazio sinaptico.
- 6) Legame neurotrasmettitore-recettore sulla membrana postsinaptica con conseguente modulazione permeabilita' di membrana.
- 7) Legame neurotrasmettitore-autorecettore sulla membrana presinaptica con conseguente modulazione del rilascio del neurotrasmettitore.
- 8) Terminazione di azione dovuta a:
 - => Ricaptazione ad opera del neurone presinaptico (dopamina, noradrenalina).
 - => Idrolisi ad opera di enzimi nello spazio extracellulare (Ach).

Come determinare se una sostanza e' un neurotrasmettitore

- 1) Presenza nel neurone di enzimi specifici (sintesi e idrolisi)
- 2) Presenza nel bottone sinaptico, possibilmente nelle vescicole presinaptiche
- 3) Evidenza di rilascio dal neurone presinaptico mediante stimolazione elettrica
- 4a) Modulazione della permeabilita' di membrana del neurone postsinaptico correlata con deposito di neurotrasmettitore
- 4b) Tale modulazione deve essere = a quella prodotta da eccitazione del neurone presinaptico
- 5) Esistenza di recettori postsinaptici
- 6) Esistenza di meccanismi di inattivazione :
 - => Riassorbimento
 - => Idrolisi
- 7) Ulteriore verifica (utile anche per individuarne il tipo) di sfruttare effetti farmacologici noti (es. reserpina)



Tecniche di individuazione di neurotrasmettitori

Grosse difficoltà metodologiche: quantità limitate di piccole molecole in spazi ristretti, dove sono presenti moltissimi neuroni e sostanze diverse

- **Istofluorescenza:**

Neuroni monoaminergici esposti a formaldeide sono fluorescenti.

- **Autoradiografia:**

Neurotrasmettitore marcato con isotopo radioattivo.

Tessuto fotografato con emulsione speciale che reagisce a radioattività.

- **Immunoistochimica di anticorpi monoclonali**

Produzione su vasta scala di anticorpi per proteine specifiche

- **Microiontoforesi**

Simultaneo deposito di sostanza attiva e registrazione intracellulare

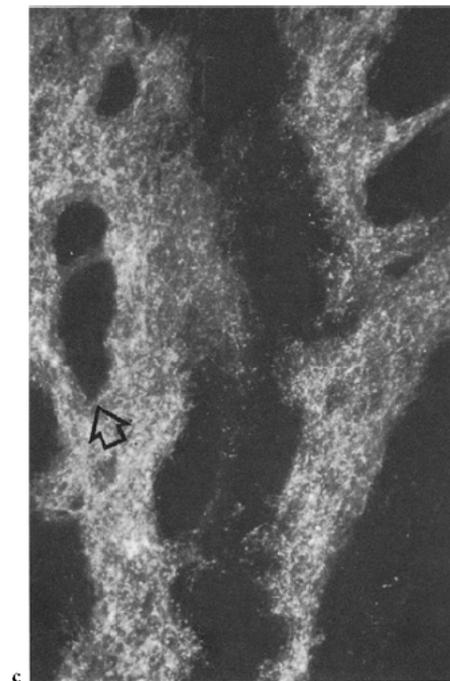
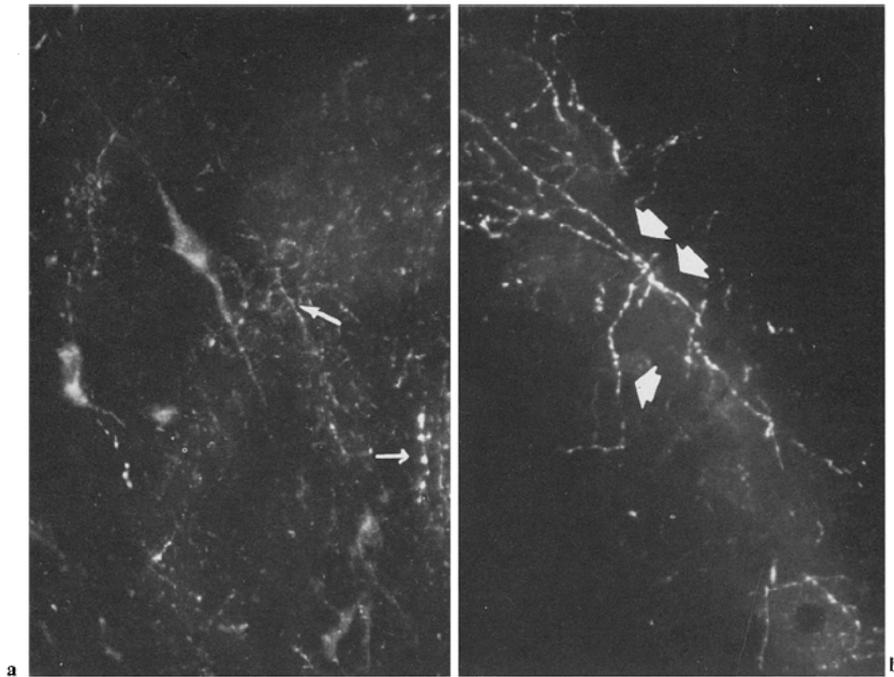


Fig. 2. A Dopamine neurons in rat substantia nigra surrounded by *fine* size adrenergic varicosities (↑). × 160
B Rat cortical *ultrafine* size axon (white ↑) arriving perpendicular to cortex and branching 90° at plexiform layer (white ↑↑) where fibers continue parallel to cortical surface. × 250.
C Myelinated fiber bundles (↑) in rat caudate nucleus showing surrounding *very fine* size dopaminergic varicosities in a dense plexus. × 160

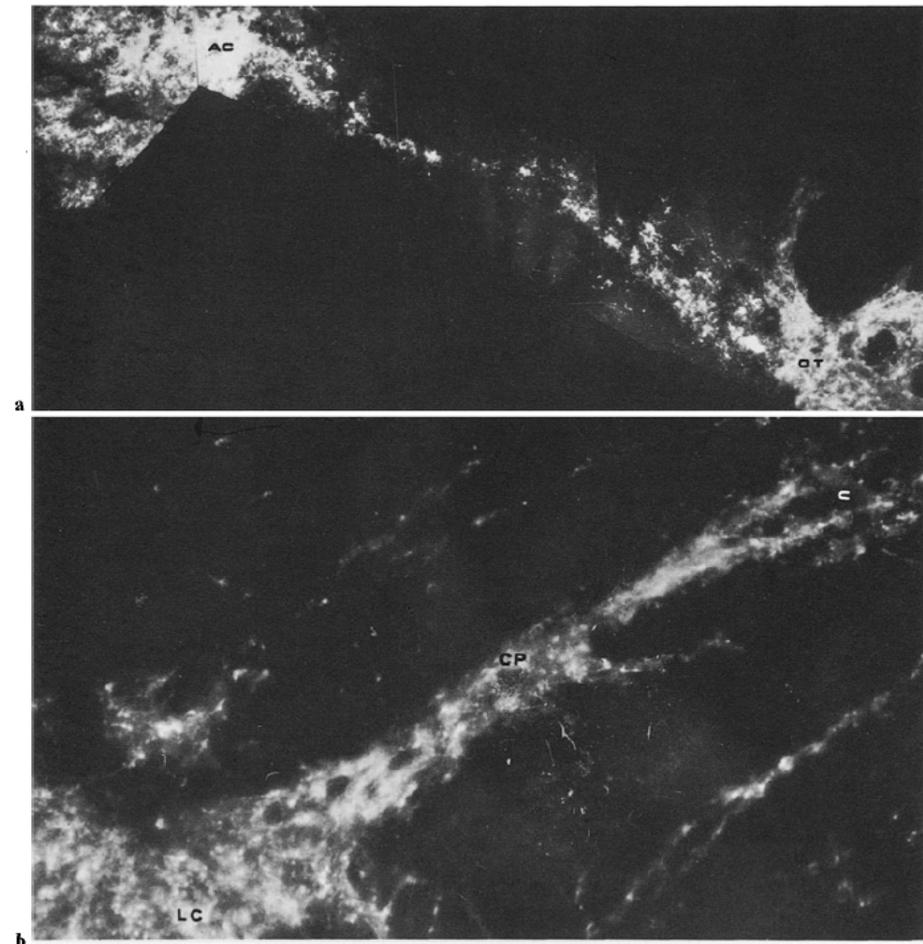
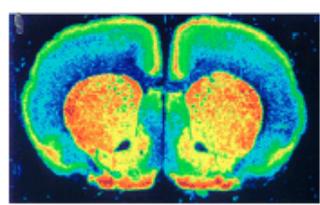


Fig. 3. A Catecholaminergic fibers between nucleus accumbens (AC) and optic tract (OT) in rats. Composite. × 160. **B** Fibers from locus coeruleus (LC) in rat crossing cerebral peduncle (CP) into cerebellum (C). × 160

ISTOFLUORESCENZA



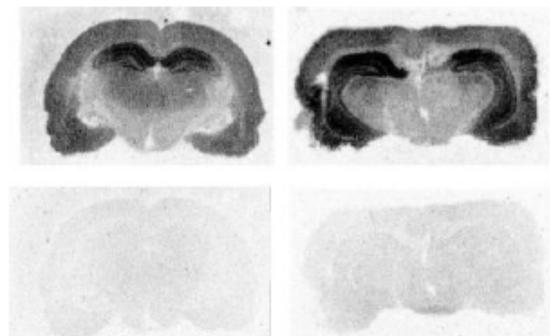
Autoradiography can be used to produce a visual image of the distribution of receptor binding sites (known or unknown) for a radiolabeled drug in a tissue. Cryostat-cut tissue sections can be incubated directly in the radiolabeled compound and subsequently imaged (*in vitro* autoradiography) or the radiolabeled compound can be given to the live animal followed by sectioning of the tissue and imaging (*ex vivo* autoradiography).

Protocol summary:

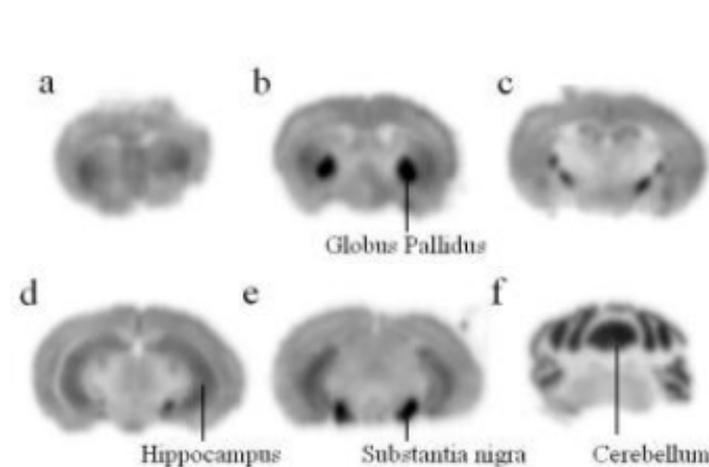
- (i) ***In vitro* autoradiography** Cryostat-cut tissue sections are incubated with the radiolabeled drug until equilibrium is reached. The sections are washed in fresh buffer to remove unbound radiotracer, dried and imaged using either phosphorimaging or beta imaging.
- (ii) ***Ex vivo* autoradiography** The radiolabeled drug is administered to the animal via a tail vein. The animal is then sacrificed and the target organ(s) dissected free and snap-frozen. Sections are cut using a cryostat, dried and exposed to a phosphor screen together with autoradiography standards.

Examples:

Fig 1

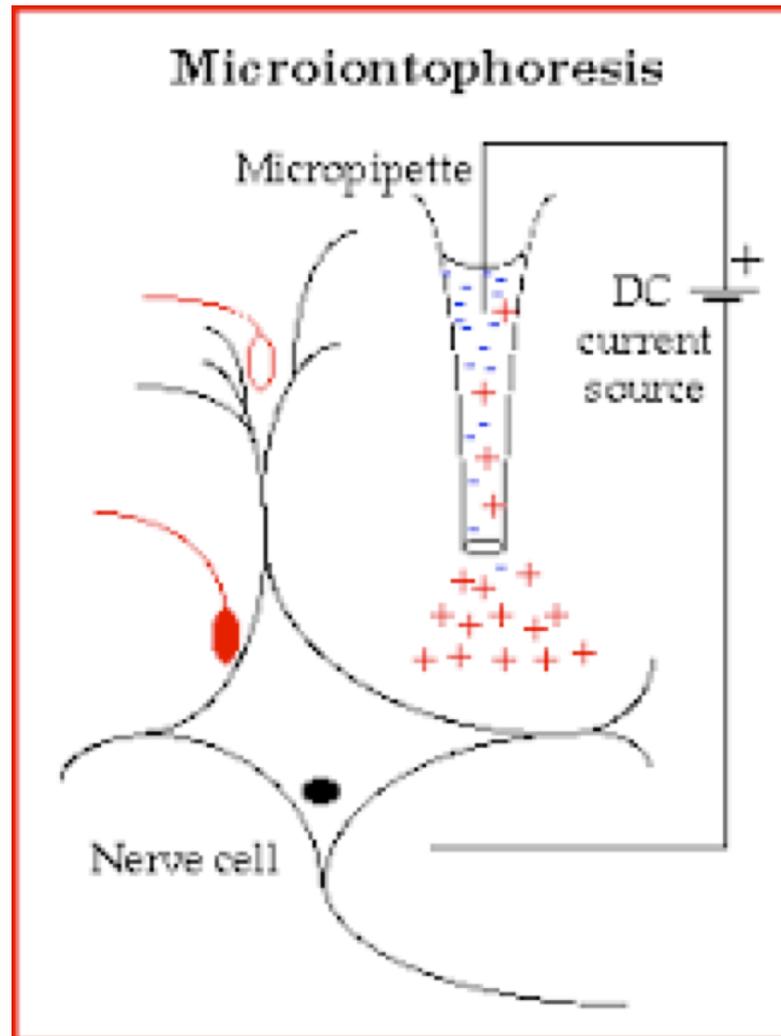


Binding of [³H]MK801 to NMDA receptors in coronal sections in the rat brain. Upper two sections are total binding and lower two sections non-specific binding, defined using unlabeled MK801 (10 μM).



Ex vivo autoradiography in brain from a mouse administered the radioiodinated cannabinoid CB1 receptor radioligand, [¹²⁵I]AM2233. Sections (coronal) imaged using phosphor imaging. Radioactivity distribution is consistent with selective binding to the CB1 receptor.

Microiontophoresis



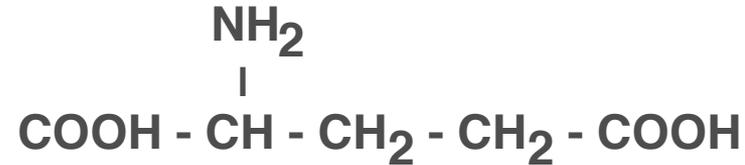
CLASSI DI NEUROTRASMETTITORI

- Aminoacidici
- Monoaminici
- Acetilcolina
- Neuropeptidi

NEUROTRASMETTITORI AMINOACIDICI

Azione rapida e localizzazione precisa nel SNC

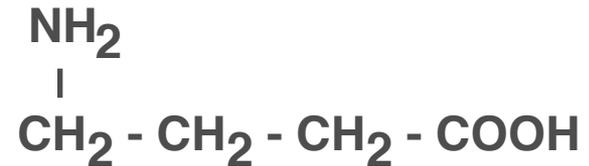
• **Glutammato**



• **Aspartato**

• **Glicina**

• **GABA (Acido gamma-amino-butirrico)**



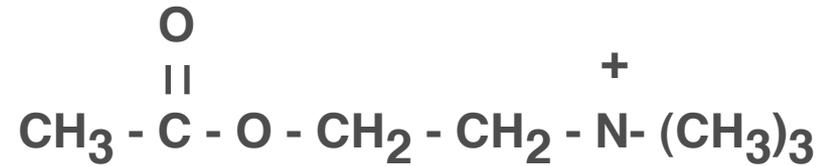
◆ Sintetizzato dal glutammato

◆ localizzazione: in tutto il cervello e nel midollo(interneuroni inibitori)

◆ azione : è il neurotrasmettitore inibitorio prevalente nel SNC

ACETILCOLINA (ACH)

Gruppo acetilico + colina (grassi)



Localizzazione :

Giunzioni neuromuscolari

Sinapsi del SNA (Parasimpatico)

Molte sinapsi del SNC

NEUROTRASMETTITORI MONOAMINICI

Azione lenta e diffusa

Localizzazione : tronco cerebrale, sistema limbico

Assoni lunghi e ramificati con molte varicosita'=> DISPERSIONE
-sinapsi del SNA (Simpatico)

Catecolamine:

Dopamina

Noradrenalina

Adrenalina

Indolamine

Serotonina

Melatonina

Serotonina sintetizzata dal Triptofano

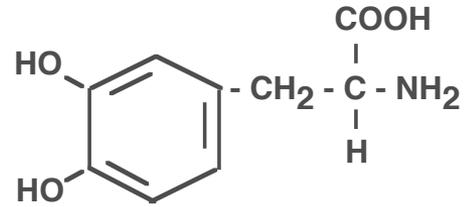
NEUROTRASMETTORI MONOAMINICI

Sintesi e struttura

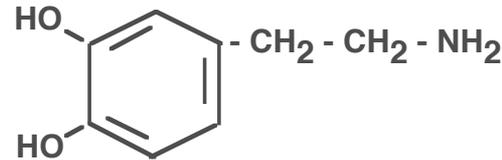
TIROSINA



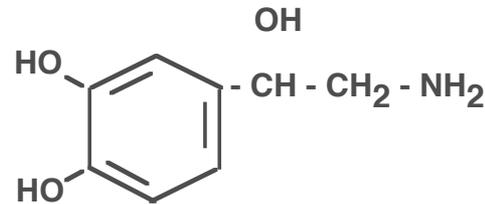
L-DOPA



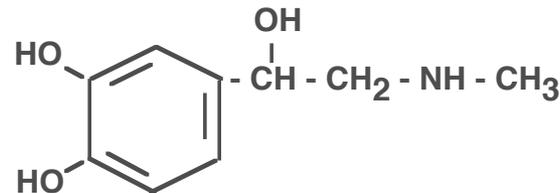
DOPAMINA



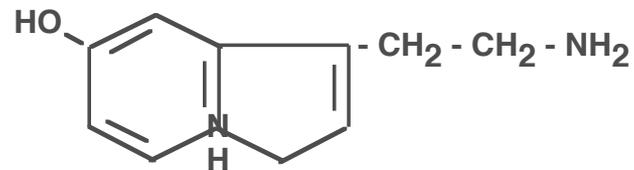
NORADRENALINA



ADRENALINA

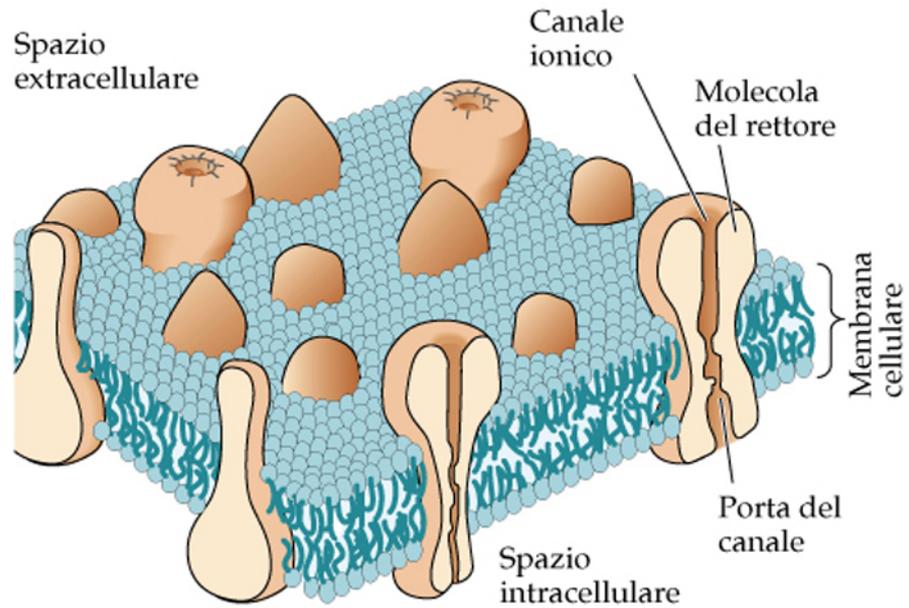


SEROTONINA



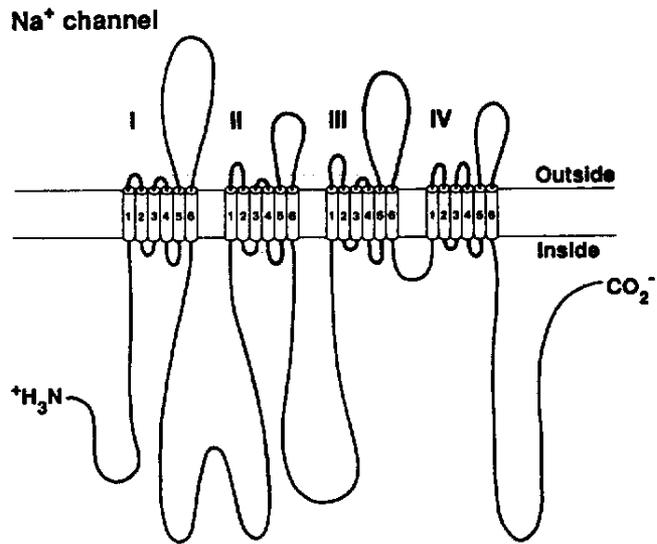
CANALI IONICI

-Glicoproteine integrali di membrana

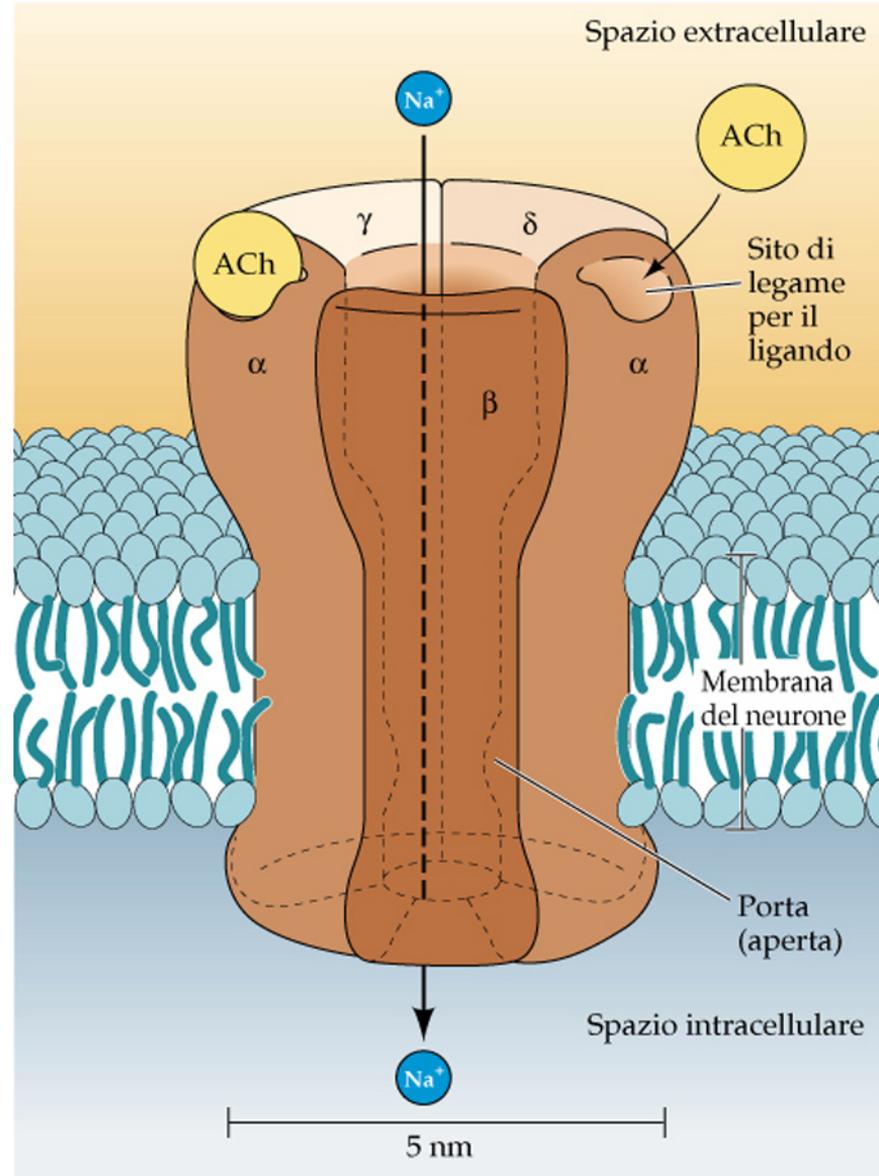


CANALI IONICI

-Glicoproteine integrali di membrana

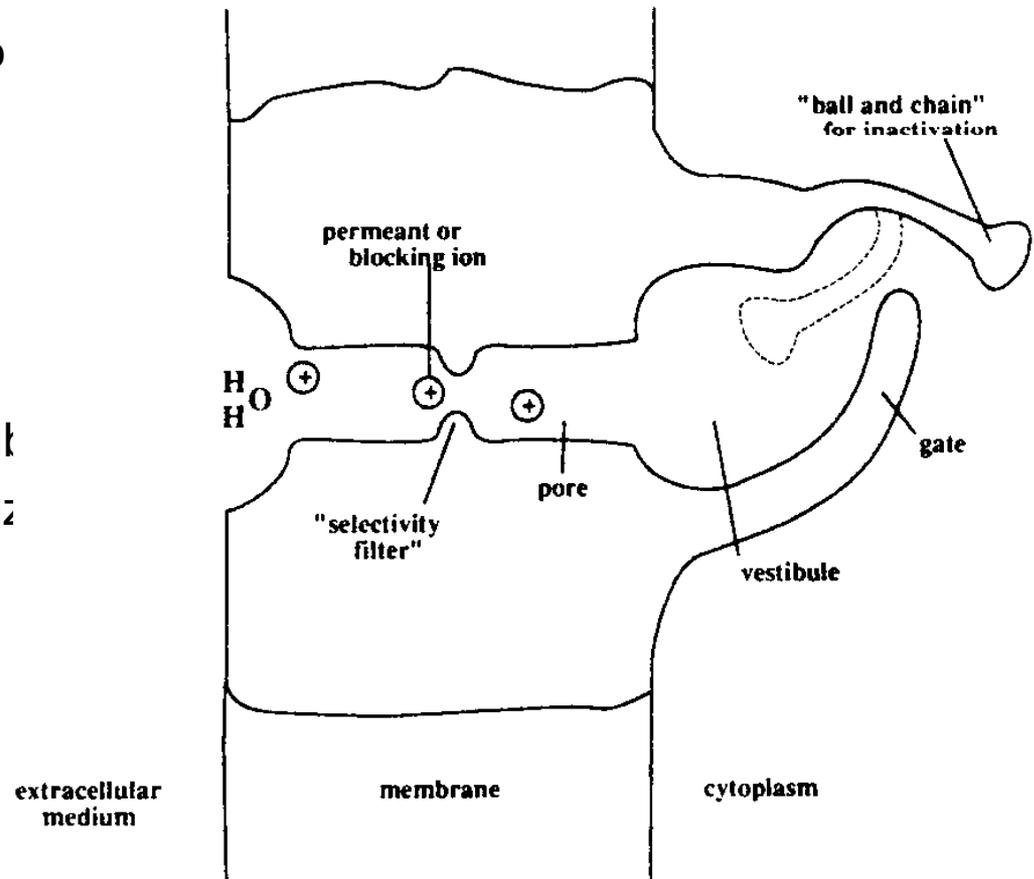


Recettore Ach nicotinico

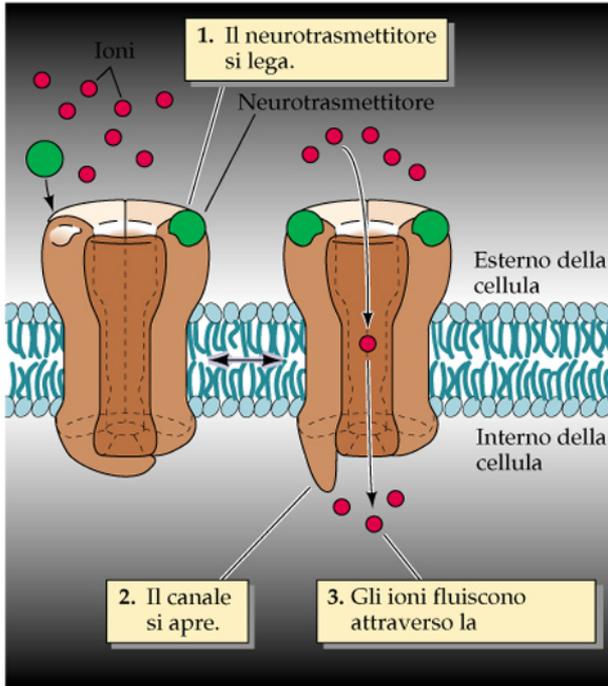


CANALI IONICI

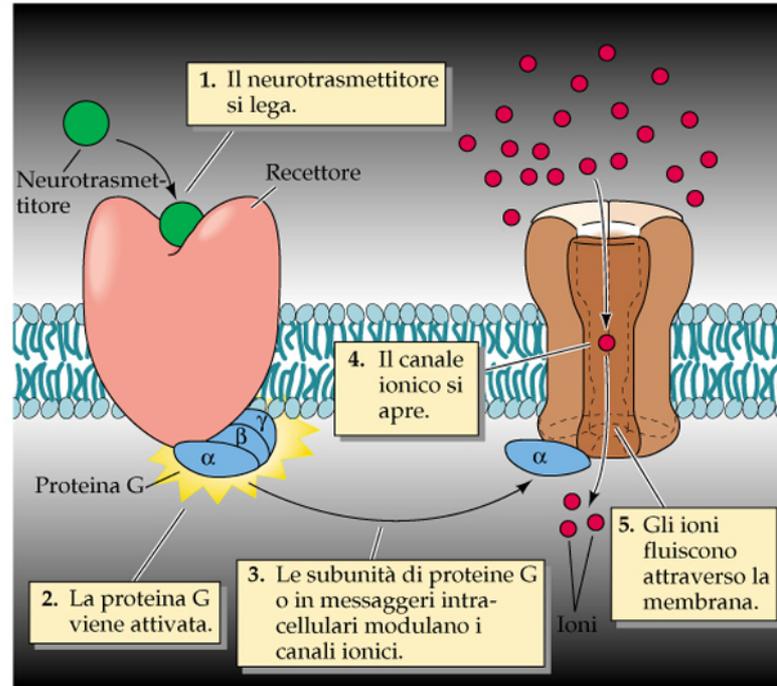
- -Subunita' che delimitano poro acquoso (pochi Å) per passaggio ioni
- -Controllo flusso ioni (gating):
 - elettrico : voltaggio dipendenti
 - meccanico: meccanosensit
 - sostanze chimiche: sostanze dipendenti
- -Sito inattivazione
- -Filtro selettività
- -Siti per modulatori



Canali ionici attivati dal ligando (veloci, ionotropici)



Recettore accoppiato a una proteina G (lento, metabotropico)



Recettori I Tipo

- Accoppiamento diretto col canale
- Trasmissione veloce
- Breve durata
- (ACh nicotinico)

Recettori II Tipo

- Accoppiamento indiretto col canale (Proteine G e secondi messaggeri)
- Trasmissione lenta
- Lunga durata
- (ACh muscarinico)

- Legame con recettori di vario tipo => **sottotipi recettoriali** ad es.

recettori nicotinici (farmaco nicotina)
presenti nelle giunzioni neuromuscolari

Ach

recettori muscarinici (farmaco muscarina)
presenti nel SN parasimpatico

- Quindi si parla di agonisti e antagonisti del sottotipo recettoriale
- Esistono recettori anche nella membrana presinaptica (autorecettori)

INTERAZIONE CON ALTRE SOSTANZE

Sostanze **AGONISTE** del neurotrasmettitore: facilitano la sinapsi

Meccanismi di azione di sostanze agoniste

- 1) Aumenta la sintesi di precursore di neurotrasmettitore, mediante aumento di precursore
- 2) Inattivazione di enzimi intracellulari che inattivano il neurotrasmettitore nel citoplasma
- 3) Aumento del rilascio nello spazio sinaptico (anfetamina su catecolamine)
- 4) Legame con autorecettori e conseguente diminuzione di loro attività inibitoria

INTERAZIONE CON ALTRE SOSTANZE

Meccanismi di azione di sostanze agoniste

5)Attivazione di recettori postsinaptici, mediante legame in siti differenti da quello del neurotrasmettitore, che ne potenziano l'azione

6)Blocco della terminazione di azione mediante:

=> Blocco della ricaptazione da parte del neurone presinaptico (anfetamina su catecolamine)

=> Blocco dell'idrolisi nello spazio extracellulare (insetticidi su ACh).

7)Interazioni con antagonisti

(es.caffeina compete con adenosina inibitore di catecolamine)

INTERAZIONE CON ALTRE SOSTANZE

Sostanze **ANTAGONISTE** del neurotrasmettitore: ostacolano la sinapsi

Meccanismi di azione di sostanze antagoniste

- 1) Blocco della sintesi di neurotrasmettitore ad es. mediante inibizione di enzimi di sintesi o blocco trasporto assonale (colchicina)
- 2) Fuoriuscita di neurotrasmettitore da vescicole e conseguente inattivazione da parte di enzimi citoplasmatici
- 3) Diminuzione del rilascio nello spazio sinaptico (botulino: Ach nicotinico)
- 4) Attivazione di autorecettori che inibiscono il rilascio di neurotrasmettitore
- 5) Blocco di recettori postsinaptici, mediante legame in siti differenti da quello del neurotrasmettitore, che ne inibiscono l'azione (tetano blocca sinapsi inibitorie)
- 6) Competizione col neurotrasmettitore per il legame col recettore postsinaptico e conseguente blocco del sito di legame.
- 7) Interazioni con agonisti

SOSTANZE ANTAGONISTE

Atropina (principio attivo di belladonna): antagonista di Ach nei recettori muscarinici

=>produce dilatazione pupillare, a grandi dosi distrugge memoria

d-Tubocurarina (principio attivo del curaro): antagonista di Ach nei recettori nicotinici

=>produce blocco muscolare=> morte per paralisi respiratoria

SOSTANZE AGONISTE

Oppiacei ad es.

morfina (principio attivo dell'oppio): agonista dei neuropeptidi endorfine
(legame con recettori)

=>produce effetto eccitatorio, euforizzante

Benzodiazepine ad es.

Clordiazepossido (Librium) o **Benzodiazepine** (Diazepam o Valium): agonisti
del GABA (legame con recettori)

=>producono effetto ansiolitico,antiepilettico,sedativo

NEUROPEPTIDI

-Brevi catene di aminoacidi (3 ÷ 100 amminoacidi)
=>fino a 50 volte più più grandi di quelle dei neurotrasmettitori

-Sintetizzati nel corpo cellulare dove esistono enzimi specifici e concentrati in **granuli**

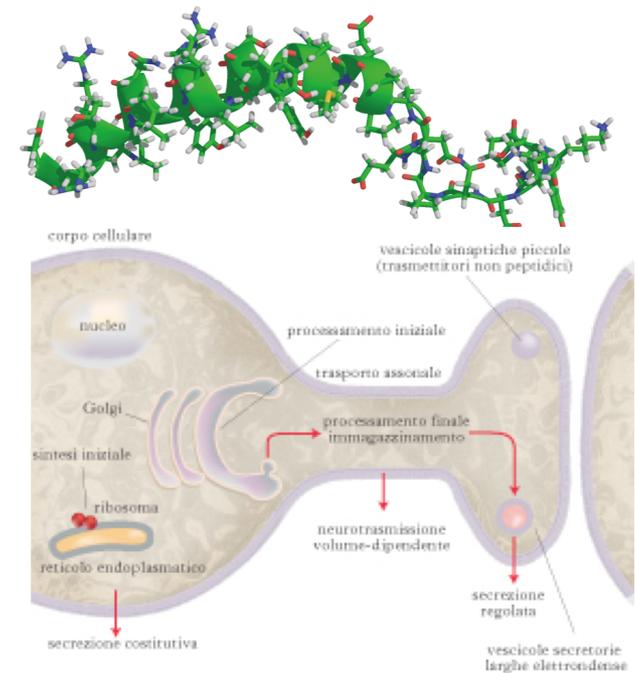
-Trasportati lungo l'assone per poi depositarsi nelle terminazioni nervose in vescicole più grandi e più dense di quelle di deposito dei trasmettitori non peptidici,

-Liberate dalle cellule nervose in risposta a uno stimolo depolarizzante mediano o modulano la comunicazione neuronale legandosi a specifici recettori accoppiati a proteine G posti nella membrana postsinaptica che, come i recettori metabotropici dei classici neurotrasmettitori sono una famiglia numerosa e farmacologicamente distinguibile in sottotipi recettoriali.

=>producono cambiamenti metabolici gradualmente e persistenti

-Rispetto alle molecole dei neurotrasmettitori, contengono più informazioni chimiche e hanno più siti di riconoscimento per i recettori e, conseguentemente, presentano una maggiore affinità di legame; pertanto la loro concentrazione fisiologica è molto più bassa di quella di altri neurotrasmettitori cerebrali.

-Studiati come ormoni, successivamente scoperto il ruolo di neurotrasmettitore



NEUROPEPTIDI

-Queste molecole possono comportarsi

1.da veri neurotrasmettitori (secrezione nel liquido extracellulare)

2.oppure possono controllare a distanza più neuroni, sia nel sistema nervoso centrale sia in quello periferico, agendo come veri e propri ormoni (**neurosecrezione**). In questo caso sono secreti nel circolo ematico

3.o ancora possono condizionare la neurotrasmissione modulando la liberazione di trasmettitori di tipo rapido (**neuromodulazione**) (secrezione nel liquido extracellulare)

NEUROPEPTIDI

-la stessa sostanza in ognuna delle modalità possibili (neurotrasmettitori , ormoni o neuromodulatori) **ha funzioni diverse** in accordo alla specificità della cellula bersaglio, anche se il suo meccanismo di base è sempre lo stesso, servito dallo stesso processo di trasduzione del segnale recettoriale.

-Legame con recettori specifici =>cascata di eventi biochimici che porta alla stimolazione o all'inibizione cellulare.

I neuropeptidi con funzione di neuromodulatori quando vengono rilasciati dalle vescicole sinaptiche (in seguito alla depolarizzazione e all'ingresso di calcio nella terminazione nervosa) diffondono nell'ambiente extracellulare, coprendo anche lunghe distanze, e interagiscono con i rispettivi recettori con latenza talora di decine di secondi.

- Fungono **raramente** da trasmettitori, piuttosto agiscono da sensibilizzatori al neurotrasmettitore rilasciato o al trasmettitore di neuroni vicini, oppure esercitano un'azione inibitrice della neurotrasmissione, attivando recettori presinaptici. In generale, si attribuisce ai peptidi il ruolo di modulatori lenti con eccezioni: certi neuropeptidi agiscono in modo sorprendentemente rapido e selettivo.

Nei neuroni quasi tutti i neuropeptidi sono presenti insieme a uno o più neurotrasmettitori (molecole più piccole), permettendo al neurone la combinazione di una comunicazione sinaptica sia veloce ($2 \div 5$ ms) sia lenta ($100 \div 500$ ms).

NEUROPEPTIDI

Il genoma umano contiene circa 90 geni che codificano precursori di neuropeptidi (si conoscono circa 100 diversi neuropeptidi) ma il loro numero è destinato ad aumentare.

È possibile effettuare una classificazione in base al loro principale apporto a livello centrale di sistemi di regolazione di funzioni fisiologiche:

- modulatori del dolore e nella nocicezione (per es., peptidi oppioidi e tachichinine);
- peptidi coinvolti nel controllo metabolico e nell'assunzione di cibo (per es., NPY, colecistochinina, gastrina, grelina, bombesina);
- fattori ipotalamici di controllo della secrezione degli ormoni ipofisari (per es., TRH, somatostatina);
- peptidi coinvolti nel controllo cardiovascolare e idrico-salino (per es., peptidi natriuretici, endoteline, vasopressina);
- peptidi appartenenti alla famiglia delle granine, proteine che danno origine a numerosi frammenti peptidici bioattivi (cromogranine e secretogranine, pancrestatina).

Nel seguito vengono approfonditi soltanto alcuni n. che hanno particolare rilievo in fisiologia e nelle patologie del sistema nervoso centrale.

NEUROPEPTIDI

Peptidi oppioidi

Endorfine gruppo di sostanze prodotte dal cervello, nel lobo anteriore dell'ipofisi dotate proprietà analgesiche e fisiologiche simili a quelle della morfina e dell'oppio, con una portata ben più ampia.

-Impediscono la trasmissione di segnali dolorifici a livello del midollo spinale

-Vengono rilasciate in particolari condizioni e in occasione di attività fisiche estenuanti: culturisti e atleti di livello avanzato, ad esempio, diventano "dipendenti" dall'allenamento intenso perché causa un grande rilascio di endorfine. Con l'espressione *Runner's high* (letteralmente "sballo del corridore") si intende la sensazione di euforia, simile a quella derivante dall'assunzione di certe sostanze stupefacenti, riscontrata da molti atleti durante la pratica sportiva prolungata, che varia da soggetto a soggetto, in genere non inferiore ai trenta minuti consecutivi.

-Anche una forte emozione promuove il rilascio di endorfine, così come l'ingestione di certi cibi, (es cioccolata) e in generale alimenti dolci o comunque ricchi di carboidrati.

-Anche le risate possono stimolare il rilascio di endorfine. uno studio mostra che gli spettatori di uno spettacolo comico mostravano una soglia più alta per il dolore.

-Le endorfine sono in grado di procurare uno stato di euforia o di sonnolenza più o meno intenso a seconda della quantità rilasciata; questi stessi effetti si possono riscontrare anche durante l'orgasmo, da cui deriva la tipica condizione fisica correlata.

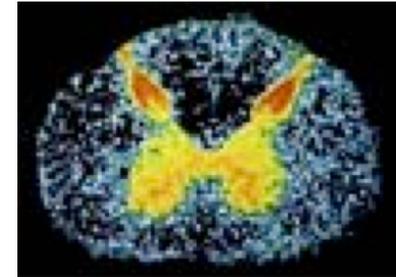
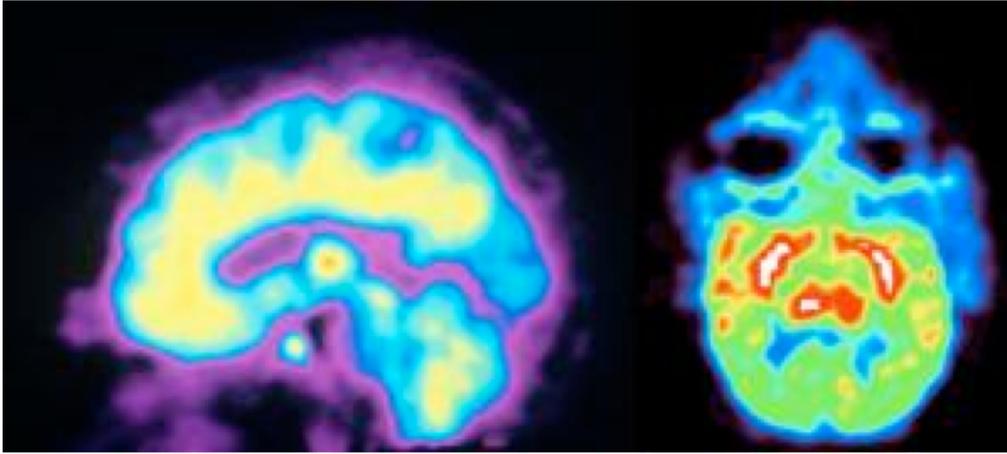
NEUROPEPTIDI

Peptidi oppioidi Endorfine

-Si pensa che svolgano un'azione di coordinazione e controllo delle attività nervose superiori, tanto da poter essere eventualmente correlate con l'instaurarsi di espressioni patologiche del comportamento nel caso in cui il loro rilascio divenisse incontrollato.

-Si pensa siano coinvolte nel *disturbo di depersonalizzazione*, una forma dissociativa simile alla derealizzazione, che implica una sensazione soggettiva di dissociazione del senso di sé: gli antagonisti degli oppioidi naloxone e naltrexone riescono a far recedere o eliminare sintomi del disturbo

Distribuzione recettori oppioidi nell'uomo



La maggior concentrazione di recettori per le endorfine si riscontra:

- 1) nella sostanza gelatinosa del midollo spinale**, regione in cui le fibre nervose sensitive che conducono gli stimoli dolorifici dalle varie parti del corpo stabiliscono i loro primi contatti a livello encefalico;
- 2) nella sostanza grigia periacquedottale**, una struttura che integra gli stimoli dolorifici in arrivo al cervello;
- 3) nella regione mediana del talamo**, specializzata nell'elaborazione e nella trasmissione verso le altre parti del cervello degli stimoli sensoriali associati a dolori intensi e profondi
- 4) nel nucleo del tratto solitario**, struttura del tronco cerebrale che presiede al controllo della respirazione e del riflesso della tosse;
- 5) nel locus coeruleus**, stazione di origine delle fibre nervose contenenti noradrenalina;
- 6) in tutte le strutture del sistema limbico e del cervello emozionale, l'organizzazione funzionale responsabile della risposta fisiologica, comportamentale e del vissuto psichico delle emozioni.

NEUROPEPTIDI

Tachichinine

-Ampiamente distribuite nel sistema nervoso centrale e periferico, con capacità di regolare una grande varietà di risposte biologiche nei diversi organi e tessuti e di agire da neurotrasmettitori, neuromodulatori e fattori neurotrofici.

-Sono in grado di far contrarre velocemente la muscolatura liscia del tratto gastrointestinale

-Presenti in grandi quantità in aree coinvolte nel controllo di molte funzioni autonome ed endocrine, in aree che regolano le risposte affettive ed emozionali. Spesso colocalizzate con altri neurotrasmettitori come dopamina, serotonina ed endomorfine.

Le tachichinine vengono catalogate in due sottofamiglie codificate da altrettanti distinti geni:

PPT-A (preprotachichinina A) che codifica la sostanza P e la neurochinina A, e ,

PPT-B (preprotachichinina B), che codifica la neurochinina B.

Recentemente (2000) anche TAC4, che codifica i peptidi emochinina 1 e le endochinine.

NEUROPEPTIDI

Tachichinine.

- Principali sedi di localizzazione : sistema motorio extrapiramidale (substantia nigra, corpo striato), dal midollo spinale e, in periferia, da plessi di organi periferici.
- Interagiscono con tre distinti recettori accoppiati a proteine G, denominati NK1, NK2 e NK3, i cui agonisti sono, rispettivamente, la sostanza P, la neurochinina A e la neurochinina B.
- Caratteristica peculiare : vi è spesso discrepanza tra la distribuzione di questi peptidi e dei rispettivi recettori, => prevalentemente trasmissione volume-dipendente o neurotrasmissione extrasinaptica.
- A livello centrale, esplicano una potente azione antidipsogena (inibizione della sete) e sono coinvolte nell'attivazione di vari riflessi, come il vomito e la minzione, e soprattutto nella nocicezione, attraverso un intervento sulla trasmissione del dolore a livello del midollo spinale. Questo ultimo effetto sembra essere dipendente da un potenziamento della neurotrasmissione da amminoacidi eccitatori.
- In periferia, intervengono nel controllo dell'attività motoria del tratto gastrointestinale (effetto contratturante), nella coagulazione del sangue e nella risposta infiammatoria della pelle e di altri tessuti, dove stimolano il rilascio di istamina, aumentando la permeabilità vasale e favorendo la formazione di edemi infiammatori.

NEUROPEPTIDI

Colecistochinina (CCK). È un ormone intestinale attivo sia in periferia sia nel sistema nervoso centrale (corteccia e altre aree); funge da neurotrasmettitore e neuromodulatore, regolando gli effetti di altri trasmettitori come dopamina, serotonina, oppioidi endogeni, GABA e amminoacidi eccitatori.

Esistono due tipi di recettori per la colecistochinina, i CCKA e CCKB. I primi sono localizzati prevalentemente a livello periferico, mentre i secondi sono ampiamente distribuiti nel cervello. In risposta all'attivazione dei recettori CCKB, la colecistochinina, iniettata nel cervello di diverse specie animali, induce attacchi di panico e ansia che si associano a comportamenti di difesa. Inoltre essa esplica un'azione depressiva sull'appetito, nonché una cospicua azione anticonvulsivante, sedativa e analgesica, in parte tramite la liberazione di catecolamine e di encefaline.

Peptide intestinale vasoattivo (VIP,). È ampiamente distribuito in numerosi nervi autonomi periferici e in vaste aree del sistema nervoso centrale importanti per la funzione cognitiva (corteccia, ippocampo). In periferia, ha un'accentuata azione vasodilatatrice e rilassante sulla muscolatura liscia gastrointestinale, compresa quella delle vie biliari. A livello centrale, sembra svolgere un'azione protettiva verso svariate sostanze neurotossiche e si ritiene ricopra un importante ruolo nell'apprendimento e nella memoria, forse attraverso un'esaltazione della funzione colinergica.

NEUROPEPTIDI

Bombesina (GRF). Appartiene a una famiglia di peptidi che agiscono in periferia come potenti liberatori di gastrina, e quindi stimolatori della secrezione acida gastrica, e come potenti liberatori di colecistochinina e di somatostatina, ossia inibitori della motilità intestinale. Nel sistema nervoso centrale essi sono coinvolti nella termoregolazione e nella glicoregolazione, nel controllo della sete e della secrezione di prolattina e dell'ormone della crescita. Inoltre, inibiscono la secrezione gastrica e l'assunzione del cibo.

Nel sistema neurovegetativo il **neuropeptide Y** (NPY) è spesso liberato insieme alla noradrenalina e all'ATP dalle terminazioni simpatiche dei vasi e di numerosi organi a muscolatura liscia. La sua funzione principale è quella di modulare l'azione del trasmettitore principale. Nel sistema nervoso centrale, dove agisce da potente vasocostrittore, è in genere largamente diffuso nei neuroni non adrenergici.

Neurotensina. Isolata inizialmente dall'ipotalamo come un fattore stimolante la secrezione salivare, è largamente presente in varie aree cerebrali e in nervi periferici, soprattutto gastrointestinali. In periferia, il peptide sembra inibire la secrezione di gastrina e la motilità gastrica e interferire nella regolazione della pressione del sangue, provocando ipotensione. A livello del sistema nervoso centrale, la neurotensina sembra essere un importante modulatore della nocicezione, della temperatura, del comportamento alimentare e dello stress.

NEUROPEPTIDI

Fattori ipotalamici che controllano la secrezione ormonale. Sono ormoni rilasciati dall'ipotalamo (NEUROSECREZIONE) che controllano il rilascio di ormoni da parte dell'ipofisi

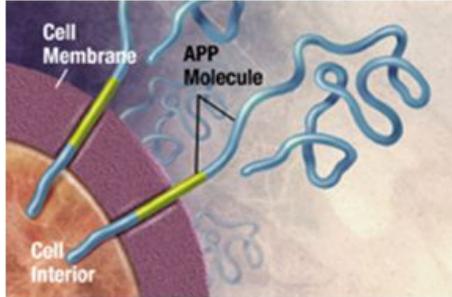
-Tra i fattori di controllo della secrezione degli ormoni ipofisari, il TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone) è stato il primo a essere completamente caratterizzato. E' un tripeptide che, oltre alla sua funzione di rilascio neuroendocrino dell'ormone ipofisario TSH che stimola la tiroide, ha funzioni di neurotrasmettitore e di neuromodulatore sia nel sistema nervoso centrale sia in quello periferico. Ha la capacità di inibire nei neuroni l'espressione dell'enzima glicogenosintasi-chinasi-3 β (GSK-3 β), responsabile della formazione degli aggregati neurofibrillari associati alla demenza della malattia di Alzheimer. => È stata prospettata la possibilità che il TRH possa essere utilizzato nella malattia di Alzheimer e in altre patologie neurodegenerative.

-Un altro fattore ipotalamico è rappresentato dalla **somatostatina**, originariamente caratterizzata come neurormone ipotalamico responsabile dell'inibizione della secrezione dell'ormone della crescita ipofisario e di altri ormoni (insulina e glucagone). Oltre al ruolo neuroendocrino, la somatostatina agisce come neuromodulatore nel sistema nervoso centrale, influenzando l'attività motoria, il sonno e le funzioni cognitive, e gioca un ruolo in patologie cerebrali come i disordini affettivi, l'epilessia e la malattia di Alzheimer: in pazienti Alzheimer c'è consistente riduzione di somatostatina. L'assenza di somatostatina è correlata con l'aumento degli ammassi neurofibrillari in AD

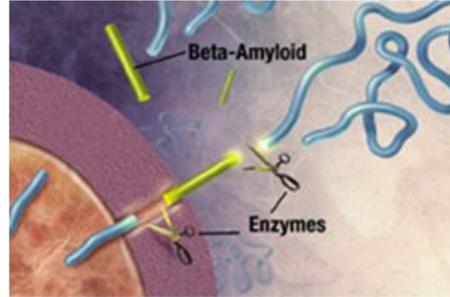
Formazione di placche di beta-amiloide e ammassi neurofibrillari nell'alzheimer

Images from http://www.nursingceu.com/courses/156/index_nceu.html

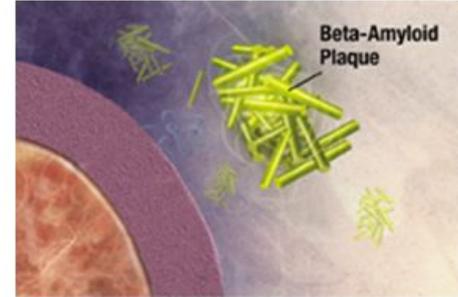
Amyloid- β Plaques



Amyloid- β protein in a healthy cell

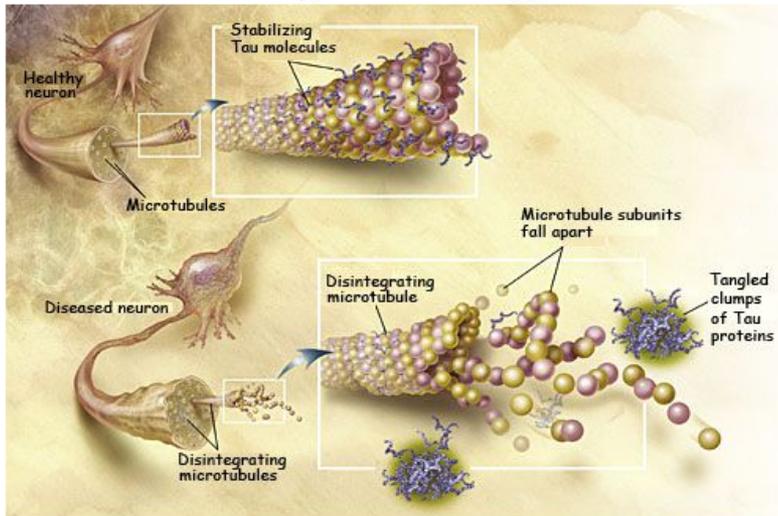


A- β cleaved by β - & γ -secretases

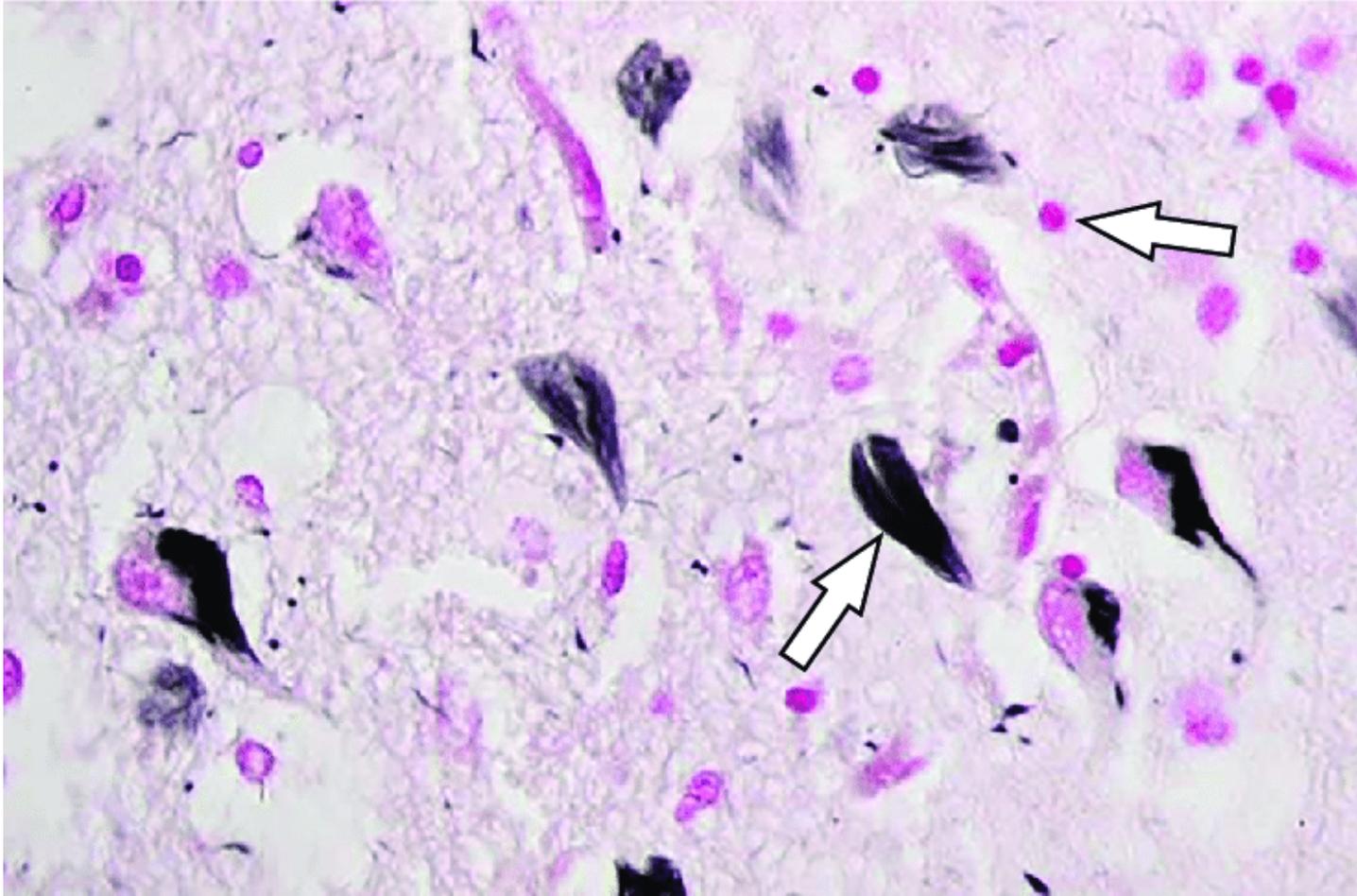


A- β plaque forming outside the cell

Neurofibrillary Tau Tangles



Formazione di placche di beta-amiloide e ammassi neurofibrillari nell'alzheimer



Nero= ammassi neurofibrillari
Rosa_ placche amiloidi

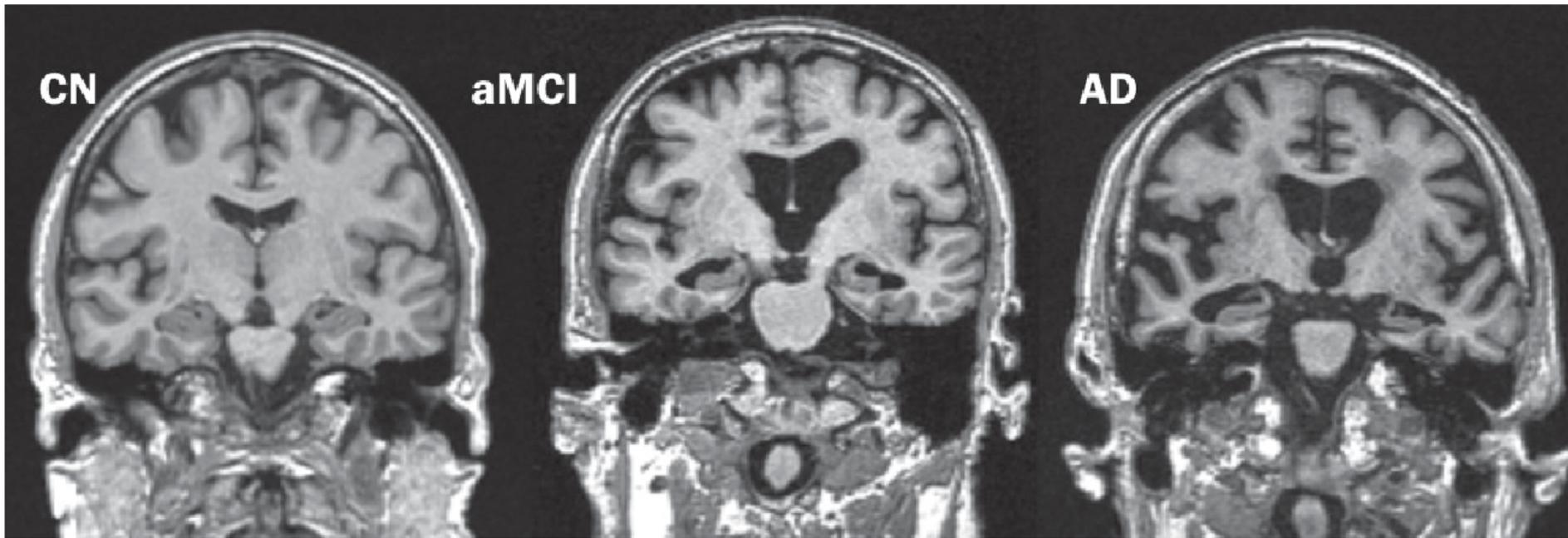


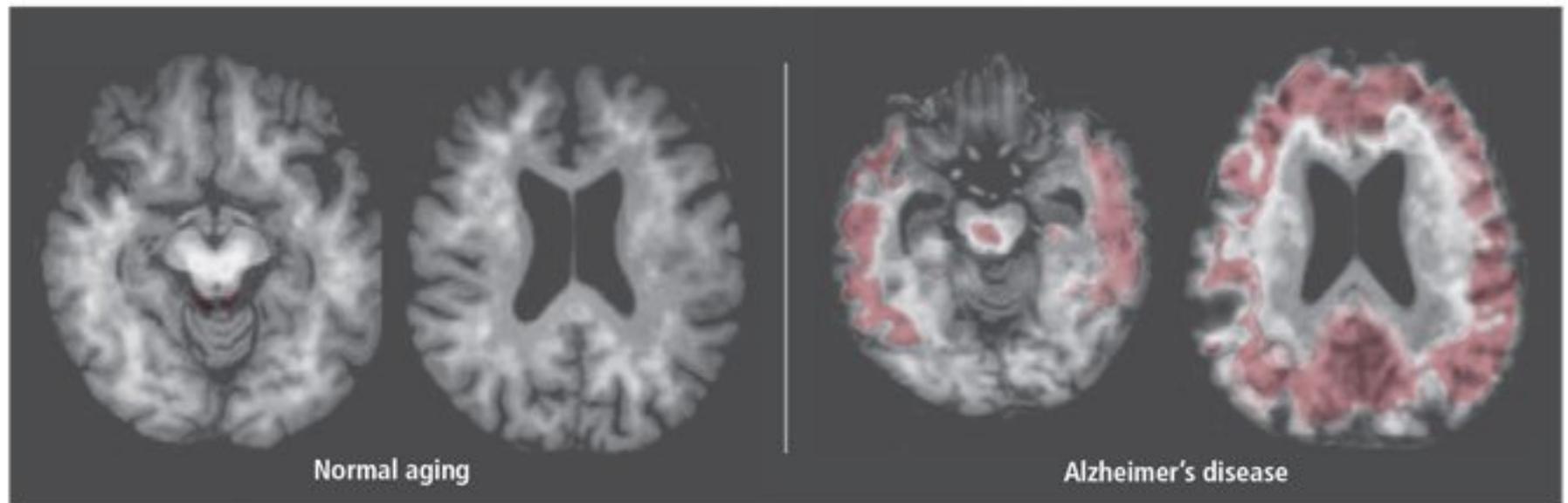
Figure 2: Progressive atrophy (medial temporal lobes) in an older cognitively normal (CN) subject, an amnesic mild cognitive

CN= soggetto Cognitivamente normale

aMCI= soggetto con Mild cognitive impairment

AdD= soggetto Alzheimer

Figure 7 PiB scans to detect Alzheimer's disease



A specialized form of positron emission tomography (PET) scan uses a chemical tracer called Pittsburgh Compound B (PiB), which is injected into an arm vein before the scan. Once the compound enters the brain, it binds to amyloid deposits, the telltale sign of Alzheimer's disease (shown in red in the brain on the right, from a person with the disease). Although researchers are optimistic the test may prove helpful for earlier diagnosis of Alzheimer's disease, PiB scans are not yet commercially available. For more detailed, full-color versions of these images, see: www.health.harvard.edu/brain-imaging.

neuropeptidi - Principali neuropeptidi di mammifero

FAMIGLIA	NEUROPEPTIDI	NUMERO AMMINOACIDI
ormoni ipotalamici	ossitocina, vasopressina	9
fattori di rilascio ipotalamici	CRH (<i>Corticotropin-Releasing Hormone</i>)	41
	GHRH (<i>Growth Hormone-Releasing Hormone</i>)	44
	LHRH (<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>)	10
	somatostatina	14
	TRH (<i>Thyrotropin-Releasing Hormone</i>)	3
tachichinine	sostanza P (SP)	11
	neurochinine A (NKA) e B (NKB)	10
	β-endorfina	30
	dinorfina	17
peptidi oppioidi	met- e leuencefaline	5
	VIP (<i>Vasoactive Intestinal Polypeptide</i>)	28
famiglia VIP-glucagone	PACAP (<i>Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide</i>)	27 o 38
	GLP-1 (<i>Glucagon-Like Peptide-1</i>)	29
	PHI (<i>Peptide Histidine Isoleucine</i>)	27
	NPY	36
neuropeptide Y (NPY) e peptidi correlati	polipeptide pancreatico	36
	PYY (<i>Peptide Tyrosine-Tyrosine</i>)	27
altri neuropeptidi	bombesina (GRF, <i>Gastrin Releasing Factor</i>)	14
	peptide natriuretico	32
	CGRP (<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>)	37
	colecistochinina (CCK)	8
	GLP (<i>Glucagon-Like Peptide</i>)	30
	galanina (GAL)	29-30
	amilina (IAPP, <i>Islet Amyloid PolyPeptide</i>)	37
	MCH (<i>Melanin-Concentrating Hormone</i>)	19
	melanocortine (ACTH, α-MSH e altri)	-
	neuropeptide FF (F8Fa)	8
	neurotensina	13
neuropeptidi di più recente scoperta	corticostatine	14-29
	endomorfine 1 e 2	4
	5-HT modulina	4
	ipocretina/orexina	29-39
	nocicettina/orfanina FQ	17
	nocistatina	17
	fattore di rilascio della prolattina	20-31
	secretoneurina	33
	urocortina	40

NEUROPEPTIDI