

Generalidades

- ⇒ El grupo de las catecolaminas está formado por 3 compuestos: noradrenalina (norepinefrina), adrenalina (epinefrina) y dopamina. Se trata de NT pero, además, la adrenalina y la noradrenalina también actúan como hormonas.
- ⇒ Se clasifican dentro del grupo de NT con bajo peso molecular, concretamente pertenecen a la familia de las aminas biógenas junto con la serotonina y la histamina.
- ⇒ Los somas de las neuronas que sintetizan catecolaminas se encuentran sobre todo en el cerebro medio y la protuberancia y se proyectan al cerebro anterior.
- ⇒ La noradrenalina es el principal NT postganglionar del Sistema Nervioso Simpático (SNS) Su efecto puede ser tanto excitador como inhibidor según el tipo de órgano al que afecte. Las neuronas que sintetizan noradrenalina están en una zona específica del tronco encefálico denominada "locus ceruleus". Desde aquí se proyectan al mesencéfalo y el telencéfalo. Desde aquí se proyectan al mesencéfalo y el telencéfalo

Ganglio nervioso: conjunto o colección de sinapsis.

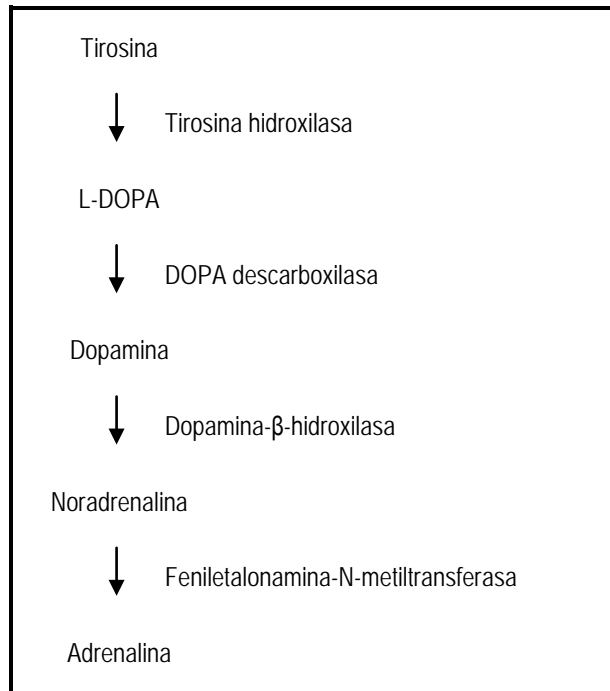
- ⇒ La adrenalina está presente en el cerebro a niveles muy superiores al resto de catecolaminas. Las neuronas que sintetizan adrenalina se encuentran en el bulbo rostral. Se desconoce la función que la adrenalina pueda cumplir en el interior del cerebro. Su principal función es como hormona y se sintetiza para tal efecto en la médula suprarrenal, que sintetiza en un 80% adrenalina y en un 20% noradrenalina.
- ⇒ La dopamina está presente en varias áreas del encéfalo, sobre todo en la sustancia negra. Desempeña un papel fundamental en el movimiento involuntario.

Función de las catecolaminas

- ⇒ Al igual que las neuronas serotoninérgicas, las catecolaminérgicas tienen una frecuencia basal de descarga muy lenta. Presentan periodos de disparo en ráfaga ante un estímulo que están relacionados con un aumento del NT.
- ⇒ La noradrenalina está implicada en procesos de aprendizaje, de respuesta, de atención y de ansiedad. Estas funciones se localizan sobre todo en el neocórtex, el hipocampo y la amígdala. Estas neuronas se activan en situaciones de estrés facilitando la atención y la vigilancia.
- ⇒ La adrenalina está involucrada en la preparación del individuo para la huida y la lucha incrementando la fuerza y frecuencia de las contracciones cardíacas y acelerando el metabolismo. De ello extraemos que actúa activando el SNS. Gracias a la adrenalina podemos responder a estímulos ambientales nocivos.
- ⇒ La dopamina interviene en el control del movimiento involuntario. Debido a esto, los enfermos de Parkinson, que pierden masivamente neuronas dopaminérgicas, presentan rigidez, hipertonia, temblores y descoordinación motora.
- ⇒ En el hipotálamo, la dopamina inhibe la secreción de prolactina.
- ⇒ En la vía meso-límbico-cortical participa en procesos de memoria y control emocional, por lo que el Parkinson se acompaña de depresión.
- ⇒ Drogas como las anfetaminas, el éxtasis o la cocaína provocan un aumento de la dopamina, bien aumentando su liberación o bloqueando su recaptación.

Síntesis de catecolaminas

- ⇒ Las 3 catecolaminas se sintetizan a partir de la L-tirosina, un aminoácido:
 - ⇒ La Tirosina hidroxilasa está presente en todas las neuronas catecolaminérgicas.
 - ⇒ La DOPA descarboxilasa está presente en muchos tipos celulares. Cataliza también el paso de Trp a Serotonina.
 - ⇒ El 1º tratamiento contra el Parkinson que hubo Parkinson fue administrar un inhibidor de la DOPA descarboxilasa.
 - ⇒ Las neuronas catecolaminérgicas expresan Dopamina-β-hidroxilasa. Esta enzima se encuentra en el interior de las vesículas sinápticas, es decir, la noradrenalina se forma a partir de dopamina ya encapsulada en las vesículas.
 - ⇒ Tanto las neuronas adrenérgicas como las células cromafines de la médula suprarrenal la expresan.



Feniletalonamina-N-metiltransferasa.

- ⇒ Una vez sintetizadas, las catecolaminas se almacenan en vesículas sinápticas mediante un transportador de alta afinidad dependiente de ATP (el transporte es contra gradiente, ya que la concentración fuera de la vesícula ronda el 0,1 nM y la del interior es de 0,5 M) El transportador que lleva a cabo tal proceso es dependiente de Reserpina, un fármaco que inhibe la entrada del NT.
- ⇒ Cuando el impulso nervioso llega a la presinapsis se abren canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes y se produce la liberación de las vesículas con la membrana, de modo que se vierte su contenido a la hendidura sináptica.
- ⇒ Existen unos compuestos denominados "aminas simpatomiméticas", entre las que destaca la Tiramina, que provoca la liberación de las catecolaminas de las vesículas, con lo que produce un aumento brusco de catecolaminas en sangre y un aumento de la presión arterial.

Receptores de catecolaminas

- ⇒ Los receptores mejor estudiados son los adrenérgicos, de los que existen 2 clases: α y β . Ambos forman parte de la familia de receptores ligados a proteínas G. Hasta el momento no se ha encontrado ningún receptor adrenérgico que sea un canal iónico.
- ⇒ Se han caracterizado 10 subtipos de receptores adrenérgicos:

α	α_1 : $\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1C}, \alpha_{1D}$
	α_2 : $\alpha_{2A}, \alpha_{2B}, \alpha_{2C}$
β :	$\beta_1, \beta_2, \beta_3$

- ⇒ Los receptores β activan la Adenilato ciclasa y los α_2 la inhiben. Los receptores α_1 activan la hidrólisis de fosfoinositol (con lo que aumenta el IP_3/DG)
- ⇒ El Propranolol es un fármaco antagonista de los receptores β , mientras que la Fentolamina es un antagonista de los receptores α . Ambos se utilizan como psicofármacos en esquizofrenia y trastornos bipolares.
- ⇒ La adrenalina y la noradrenalina se unen de modo distinto según el tipo de receptor. La adrenalina se une por igual a ambos, pero la noradrenalina tiene preferencia por los receptores β . La mayor o menor cantidad de un tipo de receptor en un órgano determina la influencia que sobre él tiene el NT.
- ⇒ En cuanto a los receptores de dopamina existen 2 familias, la de receptores D1 y la de receptores D2:
 - ⇒ Los receptores D1 influyen a los D1 Y D5
 - ⇒ Los receptores D2 influyen a D2, D3 y D4.

- ⇒ Todos se acoplan a la Adenilato ciclasa. Los receptores D1 y los D5 la activan, mientras que la D2 inhibe su actividad.
- ⇒ Tanto los receptores α_2 como los D2 actúan como autorreceptores en sus correspondientes sinapsis. Reducen la frecuencia de descarga y la síntesis y liberación del NT.
- ⇒ Una vez se ha producido la salida del NT controlan la estimulación de los receptores por medio de 3 mecanismos:
 - ⇒ Por medio de autorreceptores (α_2 o D2): paralizan la fusión de las vesículas con la membrana y la síntesis del NT.
 - ⇒ Por recaptación del NT mediante un transportador de membrana dependiente de Na^+ y ATP. La internalización supone un ahorro energético. Controla la concentración de catecolaminas en el LEC.
 - ⇒ Se bloquea con Ouabaina (un fármaco) que inhibe la Na^+/K^+ ATPasa. También se puede inhibir su actividad gracias a los antidepresivos de 1ª generación, uno de los cuales es la Imipramina. Este último grupo afecta más a los receptores de serotonina y noradrenalina.
 - ⇒ Por inactivación de las catecolaminas intracelularmente. El proceso de inactivación intracelular se produce fundamentalmente gracias, fundamentalmente, a la acción de 2 enzimas: la monoaminoxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT) Se encuentran distribuidas por todo el cuerpo. De hecho, en el SNC las poseen tanto neuronas como células gliales. Se ubican intracelularmente en el citosol y en el interior de las mitocondrias, por lo que sólo degradará las catecolaminas que no se encuentren en vesículas sinápticas.
- ⇒ Fármacos como la reserpina impiden la entrada de las catecolaminas en vesículas, por lo que en su presencia la MAO las degrada rápidamente.
- ⇒ Existen 2 isoformas de MAO, la MAO-A y la MAO-B. Tienen distintos sustratos, por lo que sus inhibidores farmacológicos son diferentes:

Receptor	Sustrato		Inhibidor farmacológico
MAO-A	Noradrenalina, serotonina y tiramina	Dopamina	Clorginina
MAO-B	B-feniletamina		Deprenilo

- ⇒ La COMT degrada catecolaminas usando S-adenosilmetionina (SAM) como cosustrato. El SAM también se utiliza como fármaco de administración intravenosa.
- ⇒ Existe una sustancia simpaticomimética denominada tiramina que induce la liberación de catecolaminas, por lo que se produce un aumento de la presión arterial. Se encuentra en productos como el queso curado, el vino, los frutos secos... Durante los años 60 se empezaron a dar un gran número de casos de muerte de personas tratadas con antidepresivos que inhiben la MAO-A. A estos pacientes no se les dio ningún consejo de tipo dietético. La tiramina no podía eliminarse, puesto que la MAO estaba inactiva, por lo que se acumulaba y producía la salida masiva de catecolaminas, lo que producía aumentos de la presión sanguínea exacerbados que podían conducir en ciertas situaciones a la muerte.