

ALCALOIDI

(“simile alle basi”)

Definizione

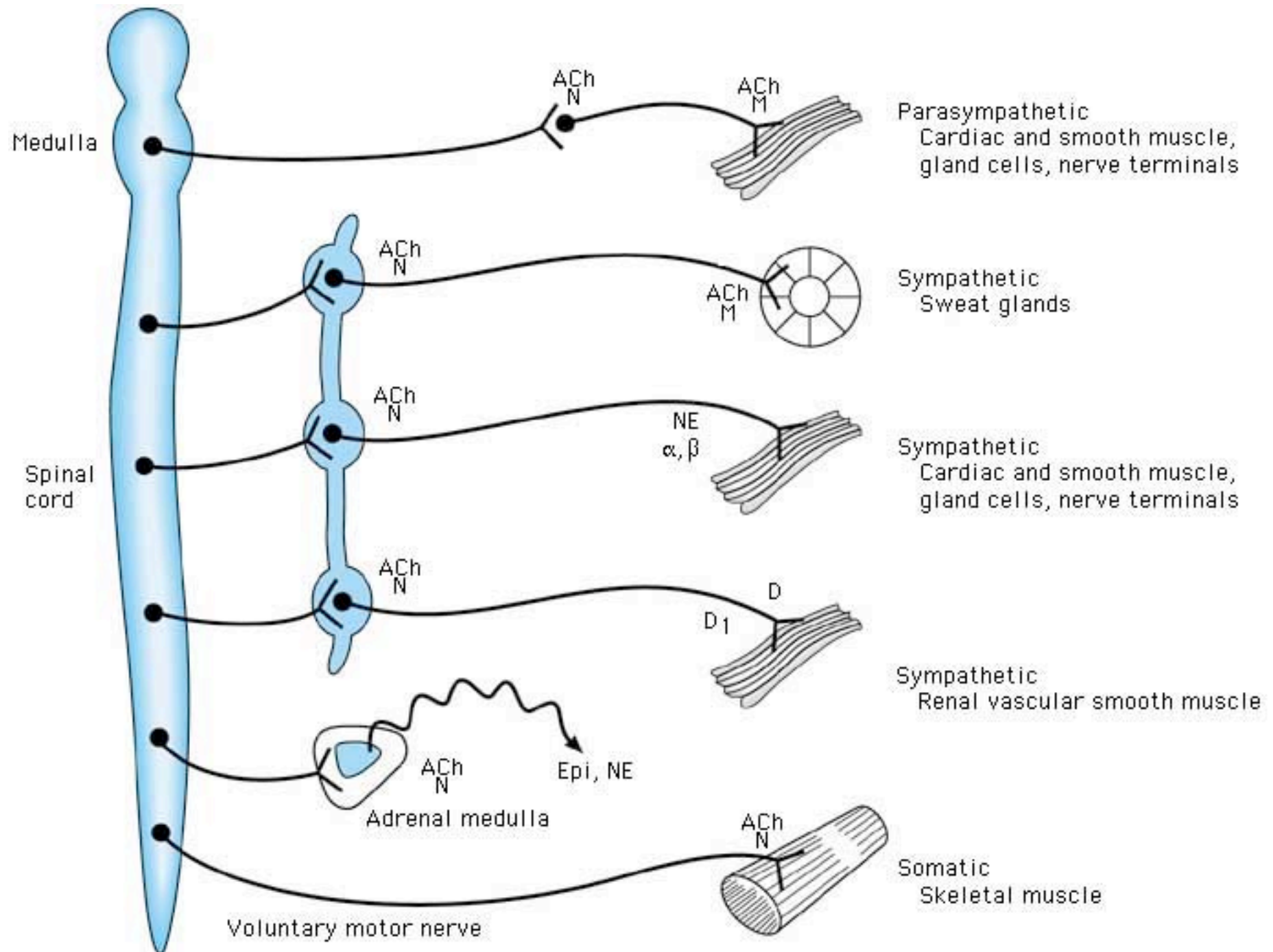
Gli alcaloidi sono basi organiche eterocicliche contenenti N in stato di ossidazione ridotto, biologicamente attive e di origine prevalentemente vegetale.

Ruolo

Potrebbe essere un ruolo allelopatico di difesa contro i predatori.

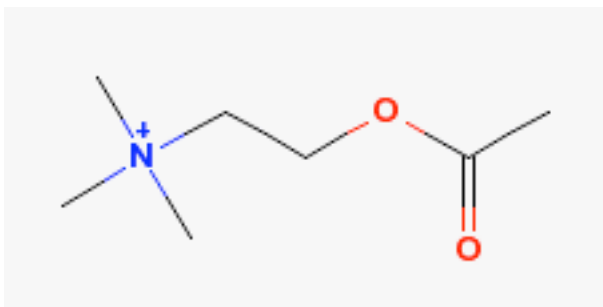
Tossine

- Primo identificato - morfina (1806)
- ~ 12,000 isolati. Presenti in > del 20 % delle specie (mono/dicot)
- Strutture complesse



Il sistema colinergico

Neurotrasmettitore



Acetilcolina

Sistema Parasimpatico

- solo colinergico

Sistema Simpatico

- giunzione neuromuscolare

2 tipi di recettore:

Muscarinici (GPCR)

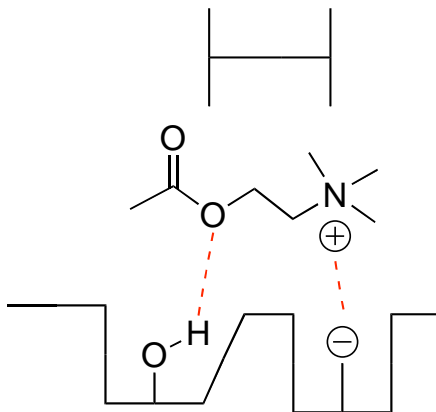
Nicotinici (Canale)

Amanita muscaria

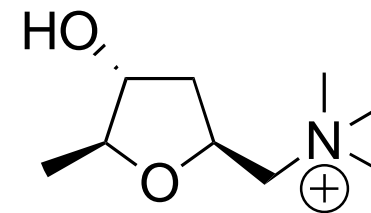
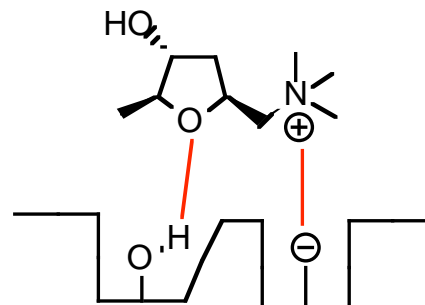


Acetylcholine

ca. 5Å



Muscarina



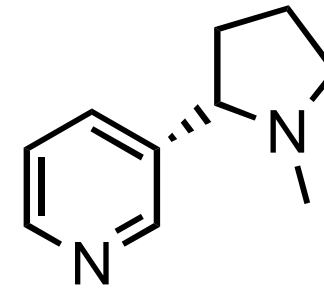
Muscarina

Agonista muscarinica
alcaloide

Nicotiana tabacum



Agonista

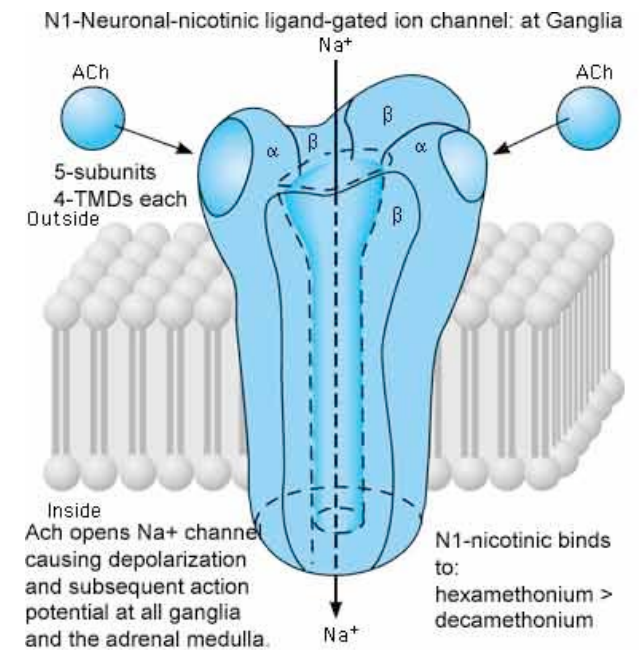
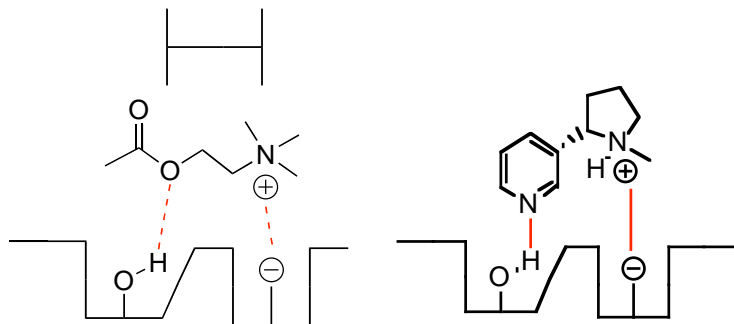


Nicotina

Acetylcholine

Nicotina

ca. 5Å



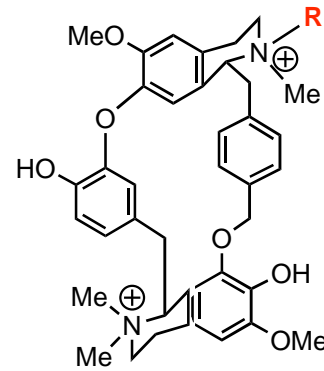
Strychnos toxifera* e *Chondodendron tomentosum



Chondodendron tomentosum

Liane - sud-america

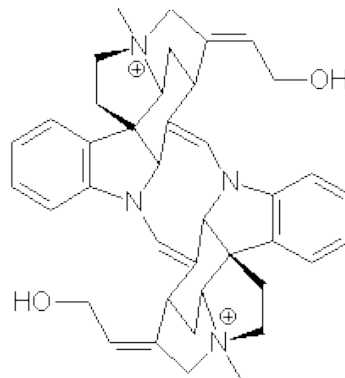
Antagonista dei recettori nicotinici del muscolo
Non-depolarizzante



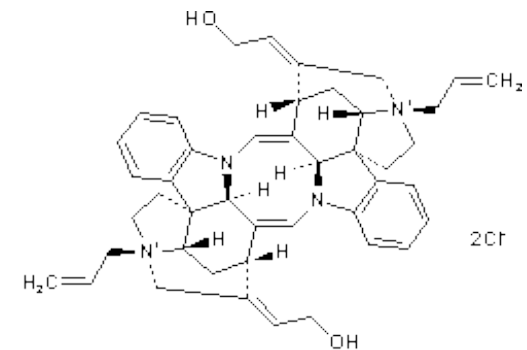
Curaro
Tubocurarinina



Strychnos toxifera



Tossiferina

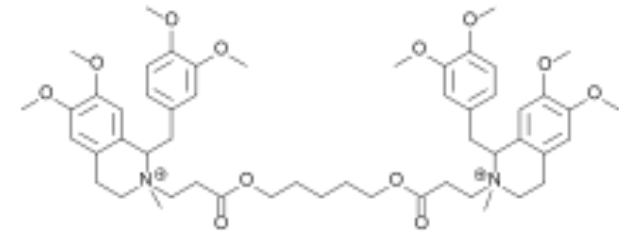


Alcuronio

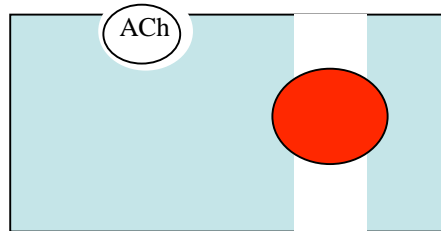
Antagonisti nicotinici

Gangliare (N_N): **esametonio**; trimetafano

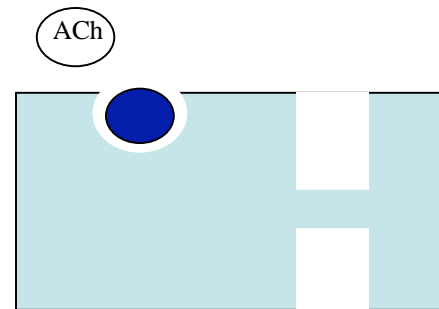
Tra i primi farmaci
anti-ipertensivi



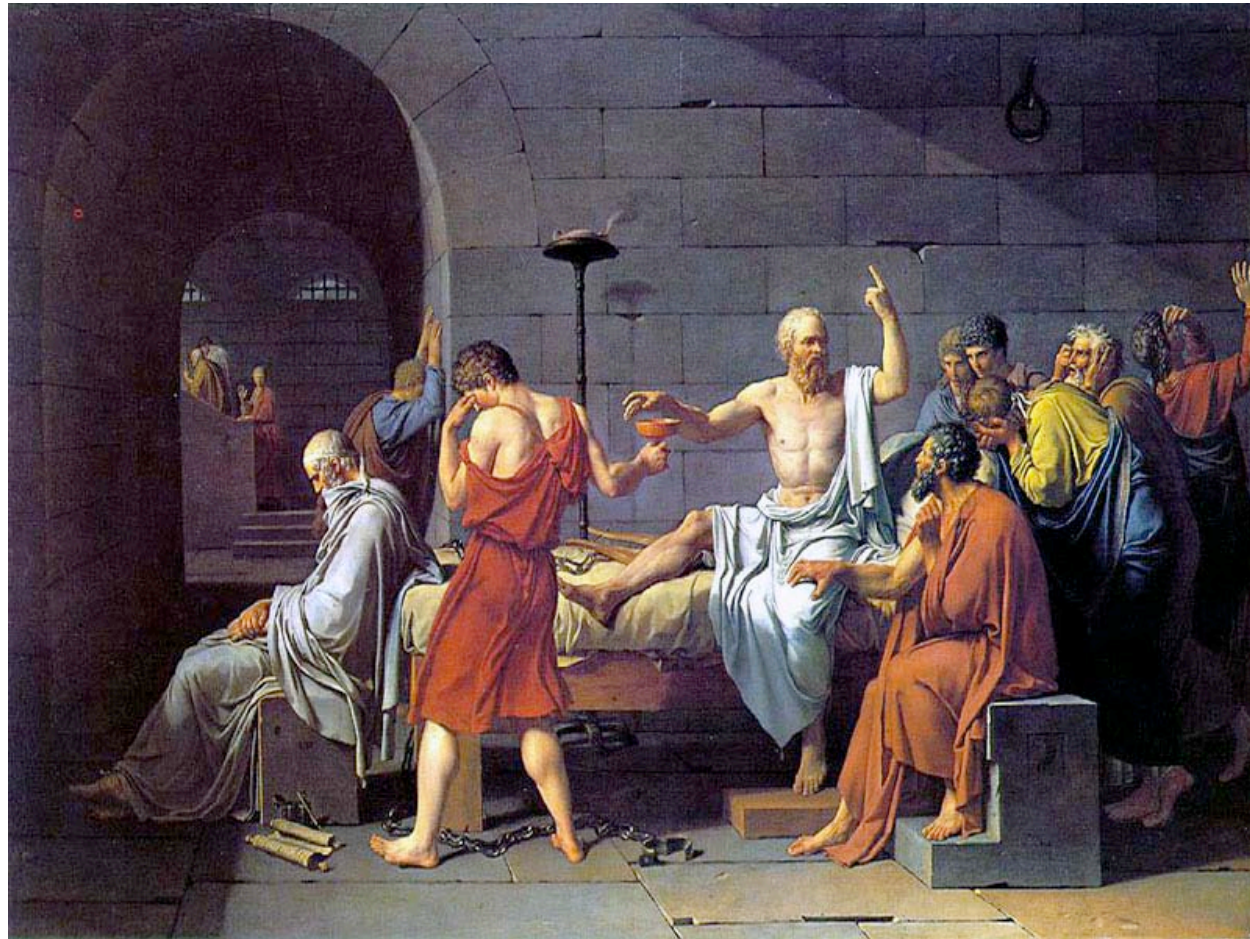
Atracurio
Sintetico



Depolarizzante



Non-depolarizzante
Antagonista competitiva



The Death Of Socrates
Jacques-Louis David (1748-1825)

Umbelliferae

Chiamato anche Apiaceae

~ 300 generi, > 3000 specie

Achillea millefolium - Achillea

Apium graveolens - Sedano

Conium maculatum - Cicuta

Coriandrum sativum - Coriandolo

Cuminum cyminum - Cumino

Daucus carota - Carota

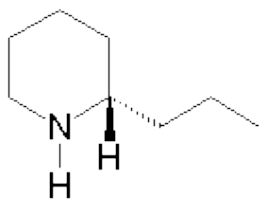
Foeniculum vulgare - Finocchio

Petroselinum crispum - Prezzemolo

Pimpinella anisum - Anice



Conium maculatum
Cicuta Maggiore



Coniina

Apiaceae

La cicuta, il veleno di Socrate

Cicuta maggiore

Specie botanica: *Conium maculatum*

Pianta erbacea velenosa annuale o bi-annuale, alta fino a 2 m e più, con fiori di colore bianco. Tutta la pianta, se tagliata o stropicciata, emana odore sgradevole, e anche i frutti hanno sapore amaro e odore cattivo.

La cicuta contiene nei frutti vari alcaloidi, tra cui la **coniina**, un alcaloide volatile, che fu il primo alcaloide ottenuto sinteticamente, e la cui tossicità è assai elevata (6-8g di foglie possono essere letali).

L'alcaloide agisce provocando la depressione del centro nervoso respiratorio e delle terminazioni nervose e non colpisce il cervello. L'intossicazione porta ad una progressiva paralisi.

La coniina viene impiegata come sale sotto forma di cristalli incolori o di polvere bianca. Quest'ultima contiene circa il 61% di coniina e viene usata esternamente come anestetico locale ed internamente come antispastico e sedativo.

Cicuta virosa
Cicuta aquatica



Apiaceae
 Umbelliferae

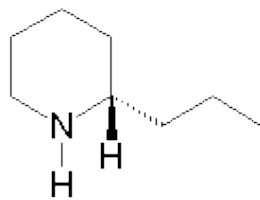


Anthriscus sylvestris
 Cerfoglio selvatico

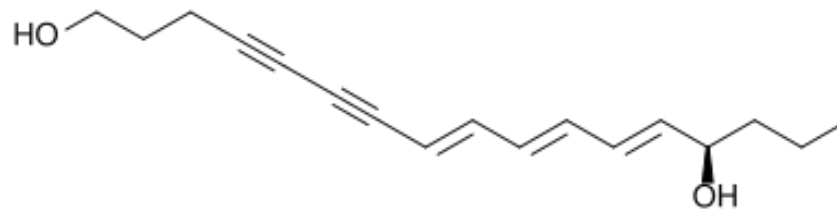


Daucus carota

Cicuta virosa



Coniina



Cicutossina

Coniina

Modo d'azione - simile al curaro (blocco dei recettori nicotinici)

La morte insorge per insufficienza respiratoria

Molto pericoloso per capre, mucche e maiali, che mostrano una dipendenza per la pianta che porta alla morte

Casi umani

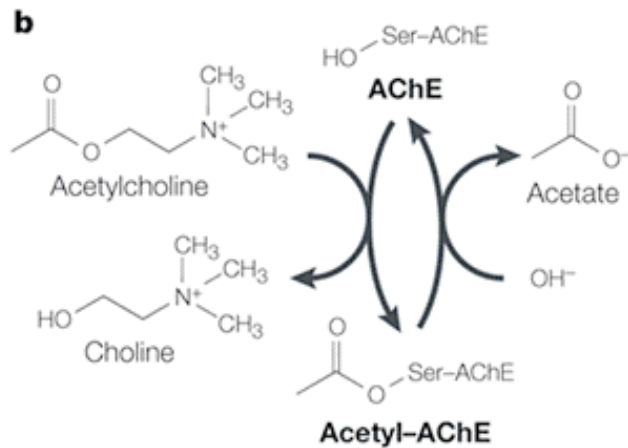
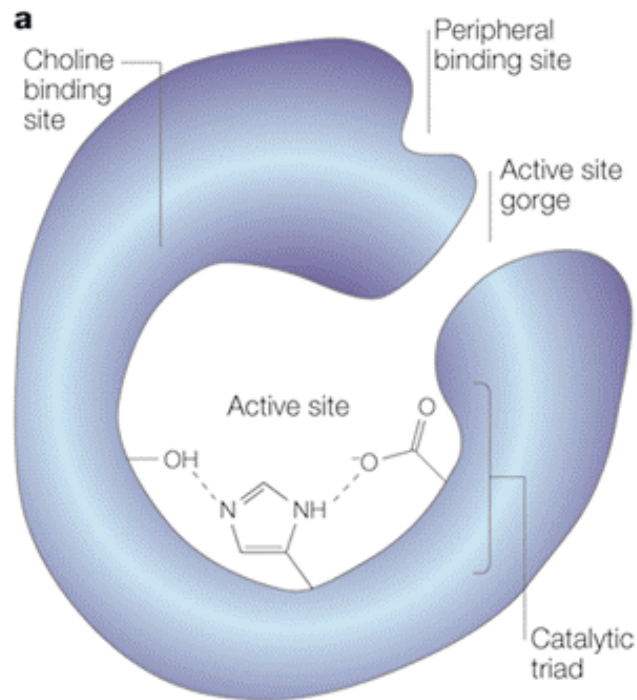
Cacciatori di fringuelli



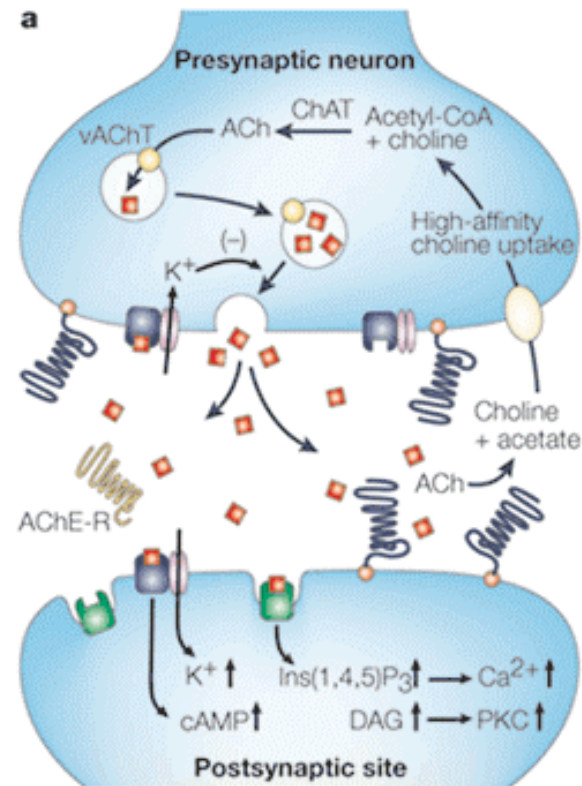
Anthriscus sylvestris

Acetilcolinesterasi butilcolinesterasi

1 proteina puo' idrolizzare 10,000
molecole di Ach/sec



Nature Reviews | Neuroscience

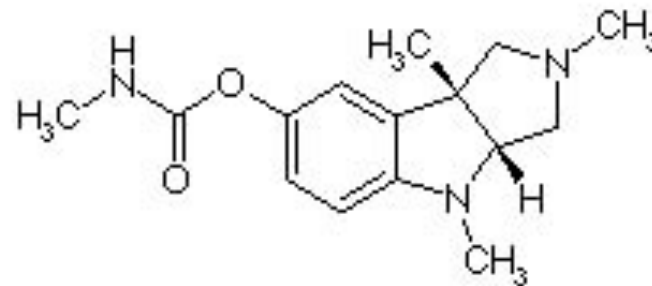


La Fava del Calabar

Physostigma venenosum



Physostigma venenosum Balf.
Image processed by Thomas Schoepke
www.plant-pictures.de



Fisostigmina (Eserina)

Il tribunale

Giudice e giuria



Gli accusati dovevano mangiare 8 fave del Calabar

Gli innocenti mangiavano velocemente e vomitavano (effetto colinergico)

I colpevoli mangiavano più lentamente (perché erano ansiosi) e morivano

Inibitori:

Breve durata: edrofonio

Durata intermedia: neostigmina, fisostigmina,

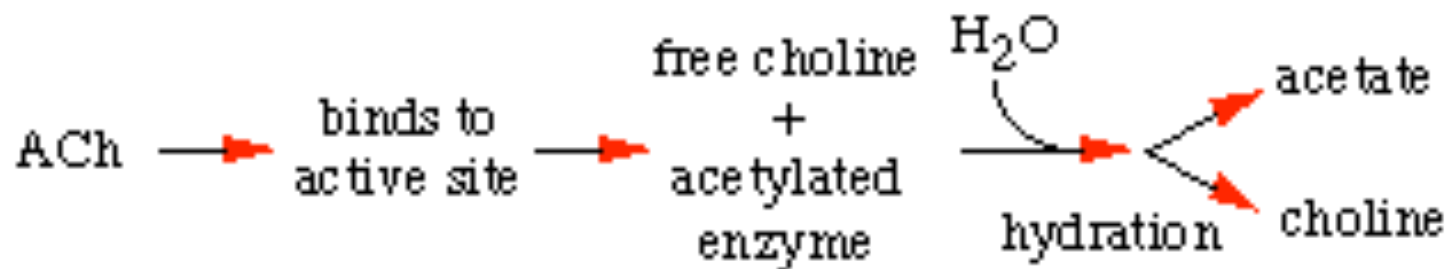
Lunga durata: yridostigmina

Irreversibili: Gas nervini (soman, sarin), insetticidi

Edrofonio: legame ionico facilmente dissociabile

Neostigmina: substrato che rallenta la rigenerazione dell'enzima

Organofostati: legame covalente



Usi clinici

- Miastenia gravis
- Glaucoma
- Per antagonizzare gli effetti dei bloccanti non-depolarizzanti dopo anestesia
- Atonia del muscolo liscio intestinale



Anti colinesterasi

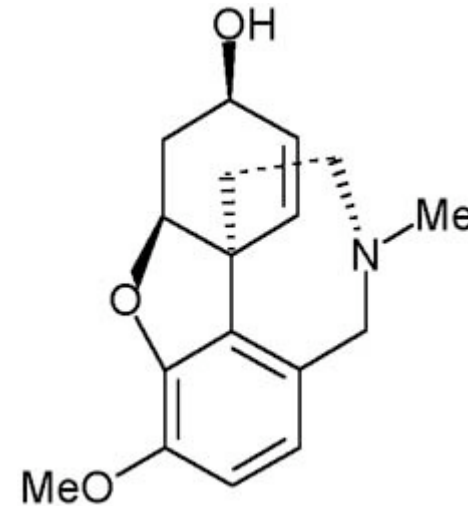
Galantamina (licorinina)

Reminyl[®], Nivalin[®]

Blocca acetilcolinesterasi

Aumenta la quantità di Ach

Farmaco usato per l'Alzheimer



Deriva dalle Amarillidaceae:

Bucaneve (*Galanthus nivalis*, *Galanthus woronwii*)

Narciso (*Narcissus pseudonarcissus*)

Pancrazio/Giglio di Mare (*Pancratium maritimum*)

Tutte piante con il bulbo

Galanthus nivalis



*Narcissus
pseudonarcissus*



*Pancratiun
maritimum*





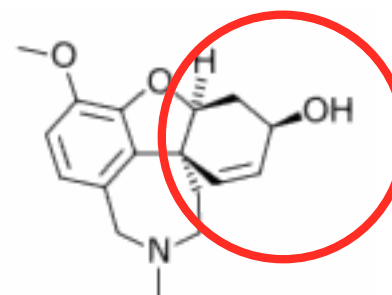
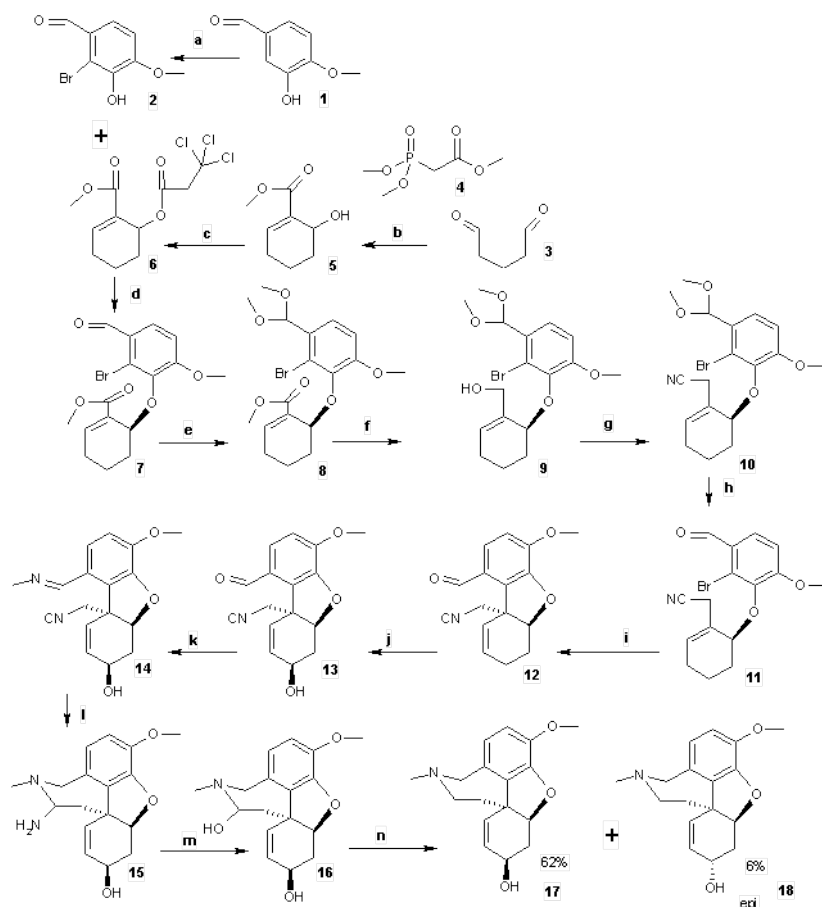
Eryngium maritimum
Calcetreppola marina

Sostituto per gli asparagi
Diuretico, espettorante, afrodisiaco?

Estrazione della galantamina:

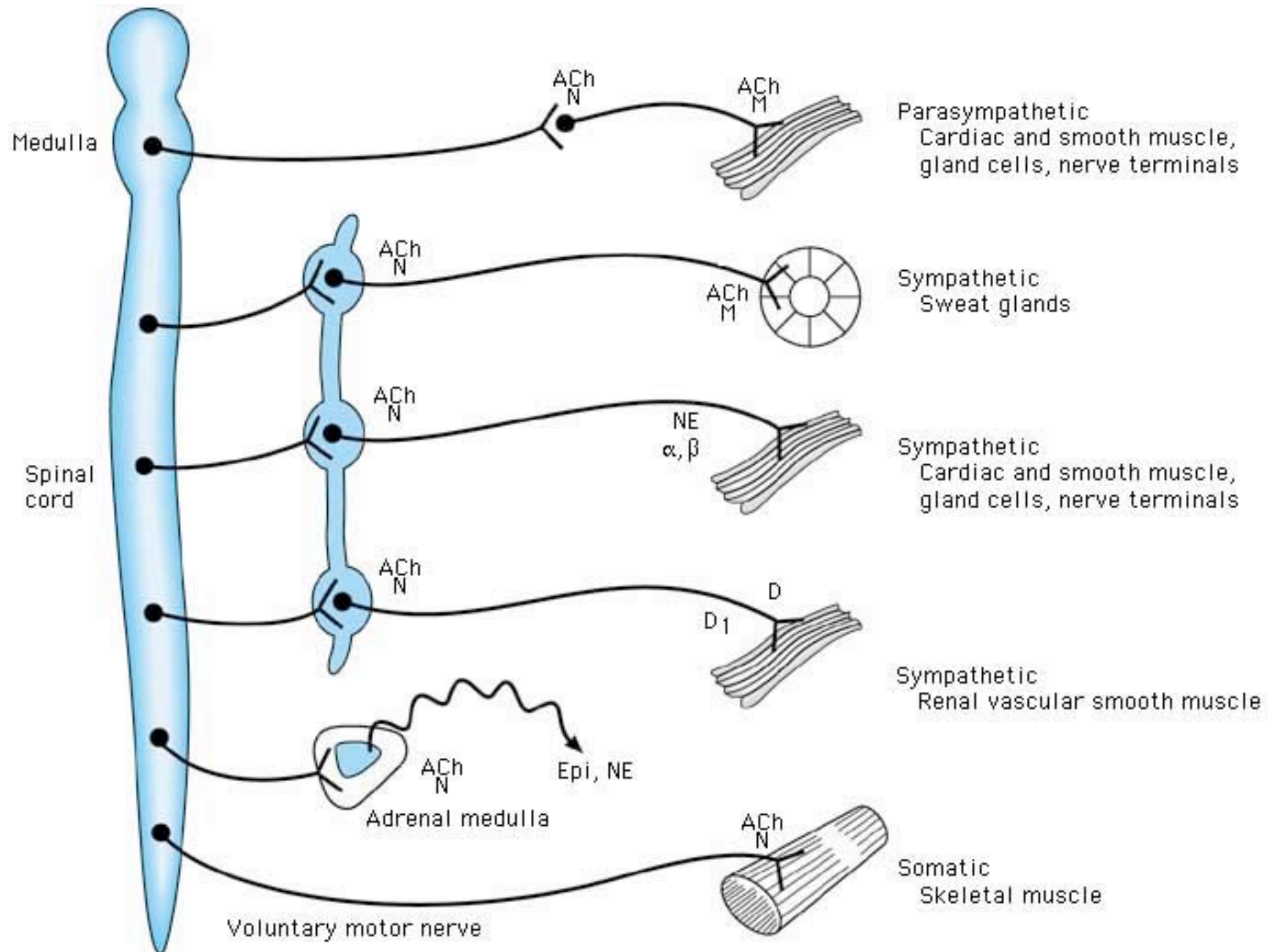
Caro - in 1996, il farmaco estratto vendeva a \$50.000/kg
(solo 0.1 - 0.2% del peso secco della pianta)

10 protocolli per la sintesi totale



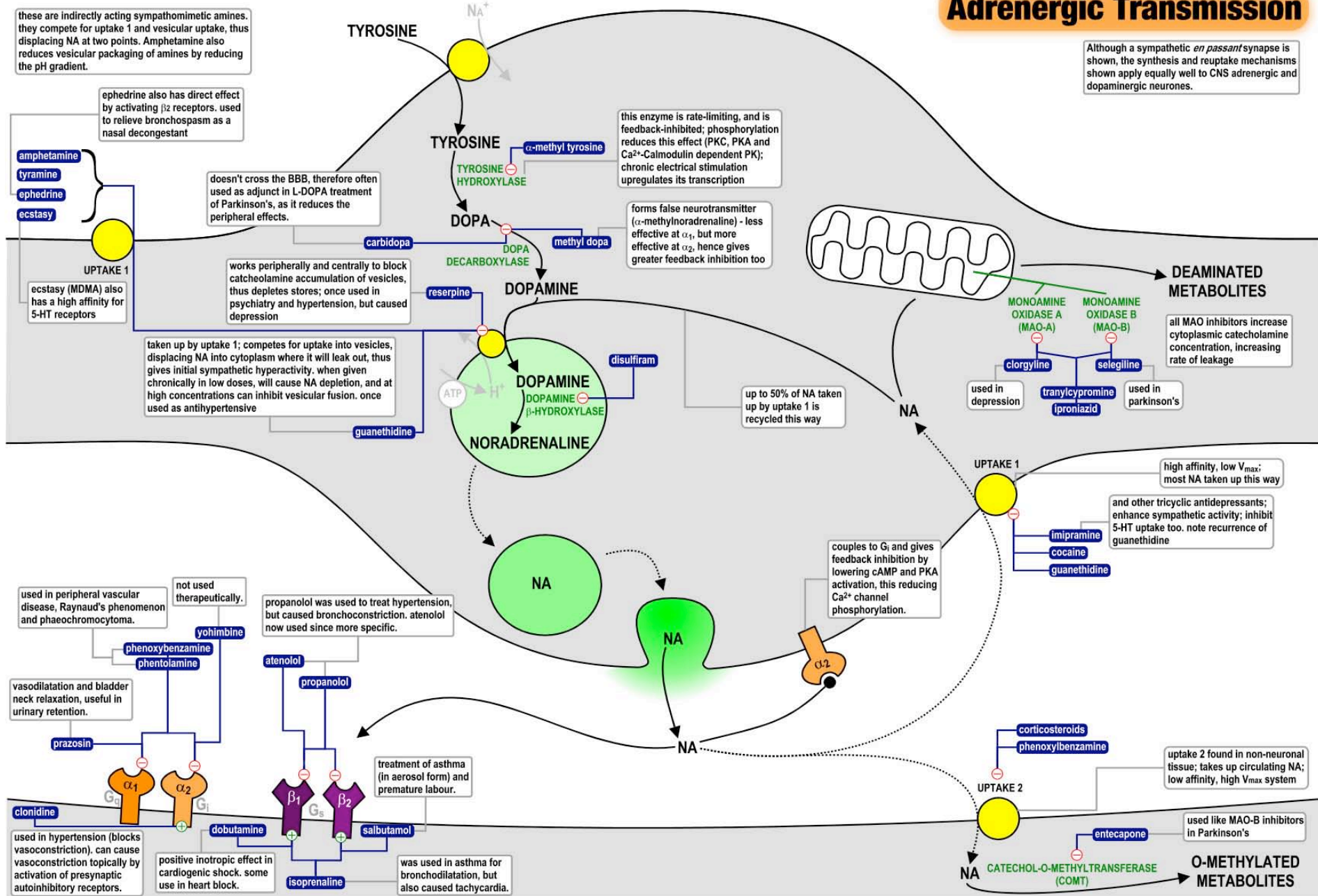
Stereochimica

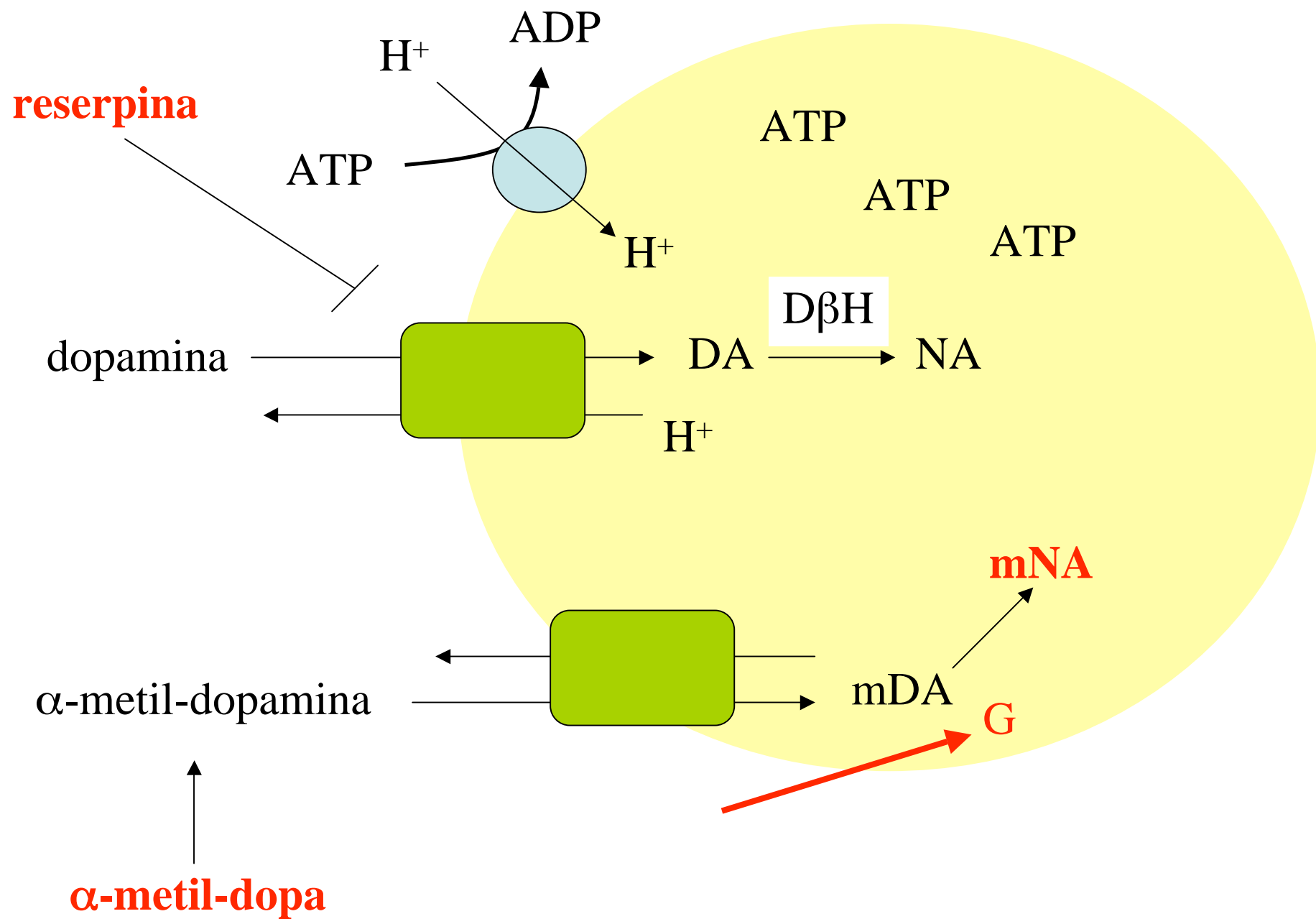
Pianta	Farmaco	Azione
<i>Amanita muscaria</i> <i>Pilocarpus microphyllus</i> <i>Nicotiana tabacum</i> <i>Lobelia inflata</i>	Muscarina Pilocarpina Nicotina Lobelina	Agonista mAChR Agonista mAChR Agonista nAChR Agonista nAChR
<i>Atropa belladonna</i> <i>Hyoscamus niger</i> <i>Datura stramonium</i> <i>Duboisia hopwoodii</i>	Atropina/iosciamina/ scopolamina scopolamina	Antagonista mAChR
<i>Chondodendron tomentosum</i> <i>Strychnos toxifera</i> <i>Cicuta virosa</i> <i>Conium maculatum</i>	Curaro Curaro Coniina Coniina	Antagonista nAChR Antagonista nAChR
<i>Physostigmina velenosum</i> <i>Galanthus nivalis</i>	Fisostigmina Galantamina	Antagonista ACE



Adrenergic Transmission

Although a sympathetic *en passant* synapse is shown, the synthesis and reuptake mechanisms shown apply equally well to CNS adrenergic and dopaminergic neurons.





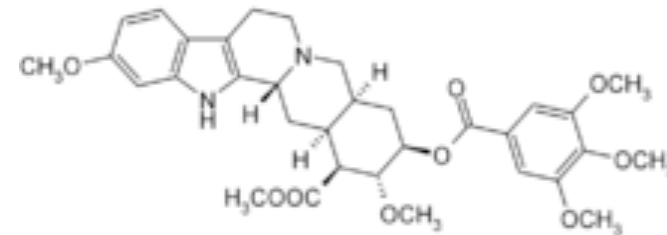
Rauwolfia/Serpentina Indiana

Rauwolfia serpentina



Radice
Corteccia

Reserpina



Deplezione di NA, serotonina e dopamina

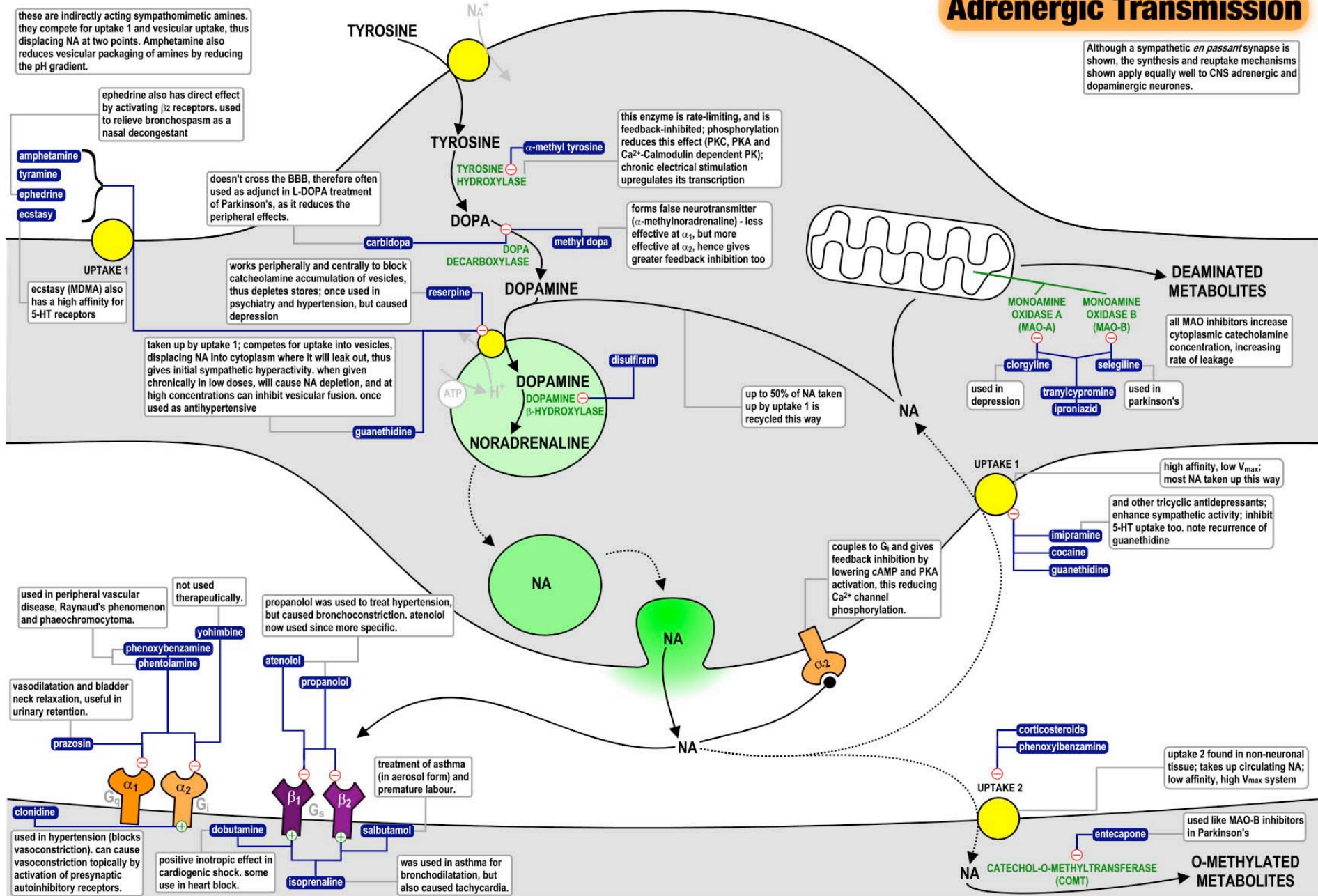
Antiipertensivo

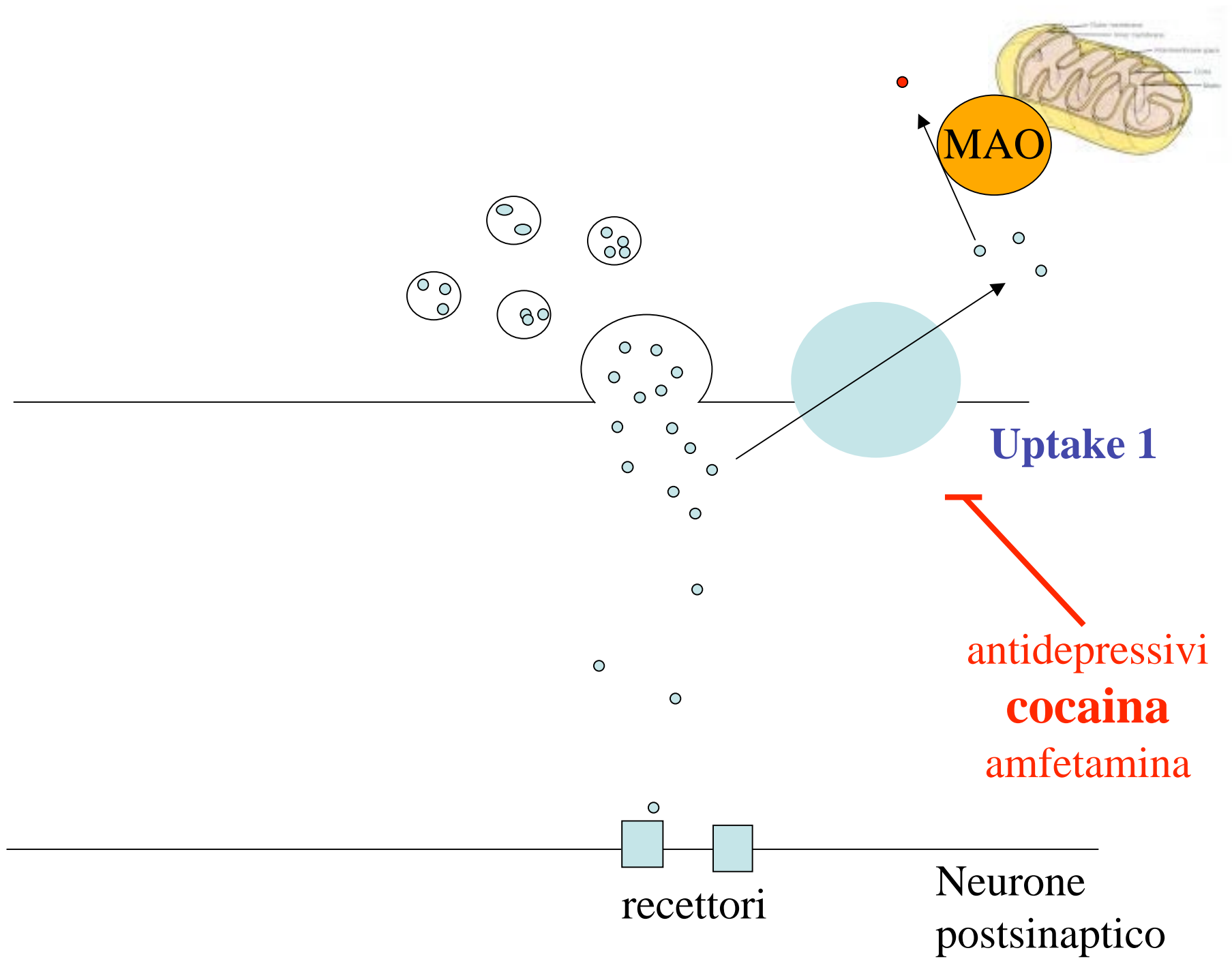
Provoca depressione

R. serpentina adesso così raro che si usa *R. vomitoria* e
R. tetraphylla

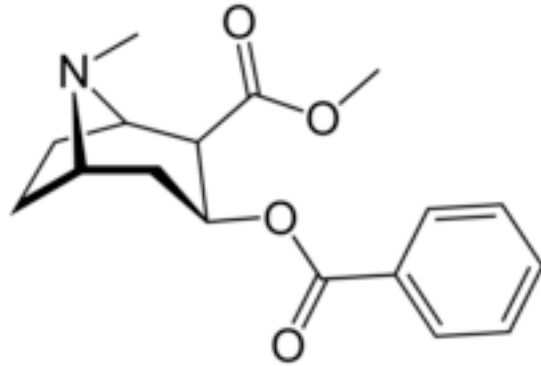
Adrenergic Transmission

Although a sympathetic *en passant* synapse is shown, the synthesis and reuptake mechanisms shown apply equally well to CNS adrenergic and dopaminergic neurons.





Erythroxylum coca



Cocaina
Alcaloide tropanico



- Inibitore della ricaptazione della NA (aumento dei livelli)
Potenzia la trasmissione simpatica (Tachicardia/aumento della pressione arteriosa)
- Anestetico locale (blocco dei canali di sodio)
- Sostanza d'abuso
Inibisce la ricaptazione della dopamina/serotonina causando euforia, un aumento dell'attività motoria e un'esagerazione del piacere (come l'amfetamina)
Non causa dipendenza

Cocaina

Anestetico locale



Blocca il potenziale d'azione legandosi al canale del sodio
voltaggio dipendente. Si lega quando il canale è aperto
(use-dependent)

Cocaina

Sud America

Migliorava la capacità di lavoro a grandi altezze senza fatica

Usata anche come anestetico

Masticavano le foglie o facevano un infusione in acqua calda

Europa (1500)

Varie infusioni (vini, tisane..... Coca-cola)

Sostanza d'abuso

Catha edulis
Catha

Africa e Medio Oriente

Masticato

60 % di adulti nello Yemen

61 % Somalia

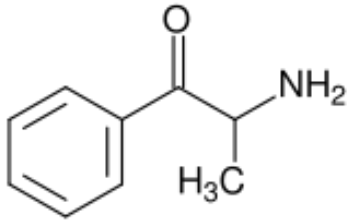
Effetti come amfetamina

Riduzione del appetito

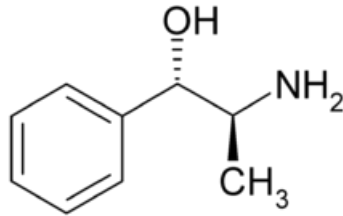
Euforia blanda



Catha edulis
Catha

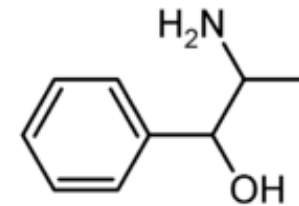


Cathionone

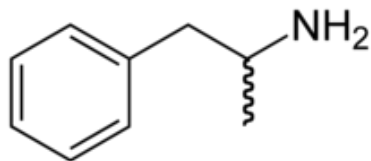


Cathina
D-norpseudoefedrina

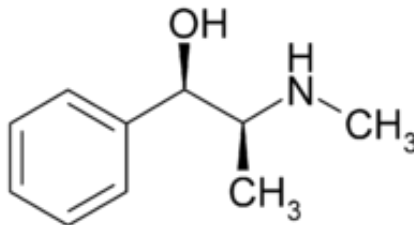
Isomeri



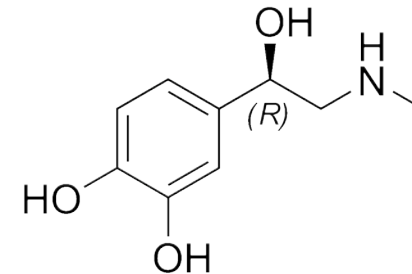
Fenilpropanolamina
Riduzione del appetito



Amfetamina



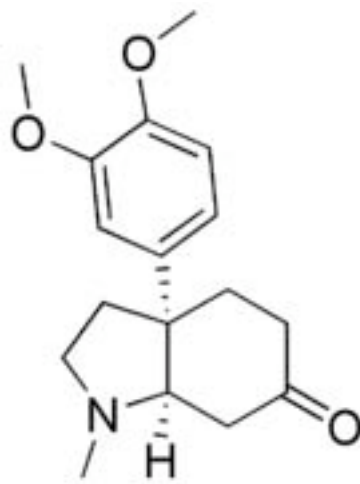
Efedrina



Adrenalina

Sceletium tortuosum

“Kanna”
Roba da masticare



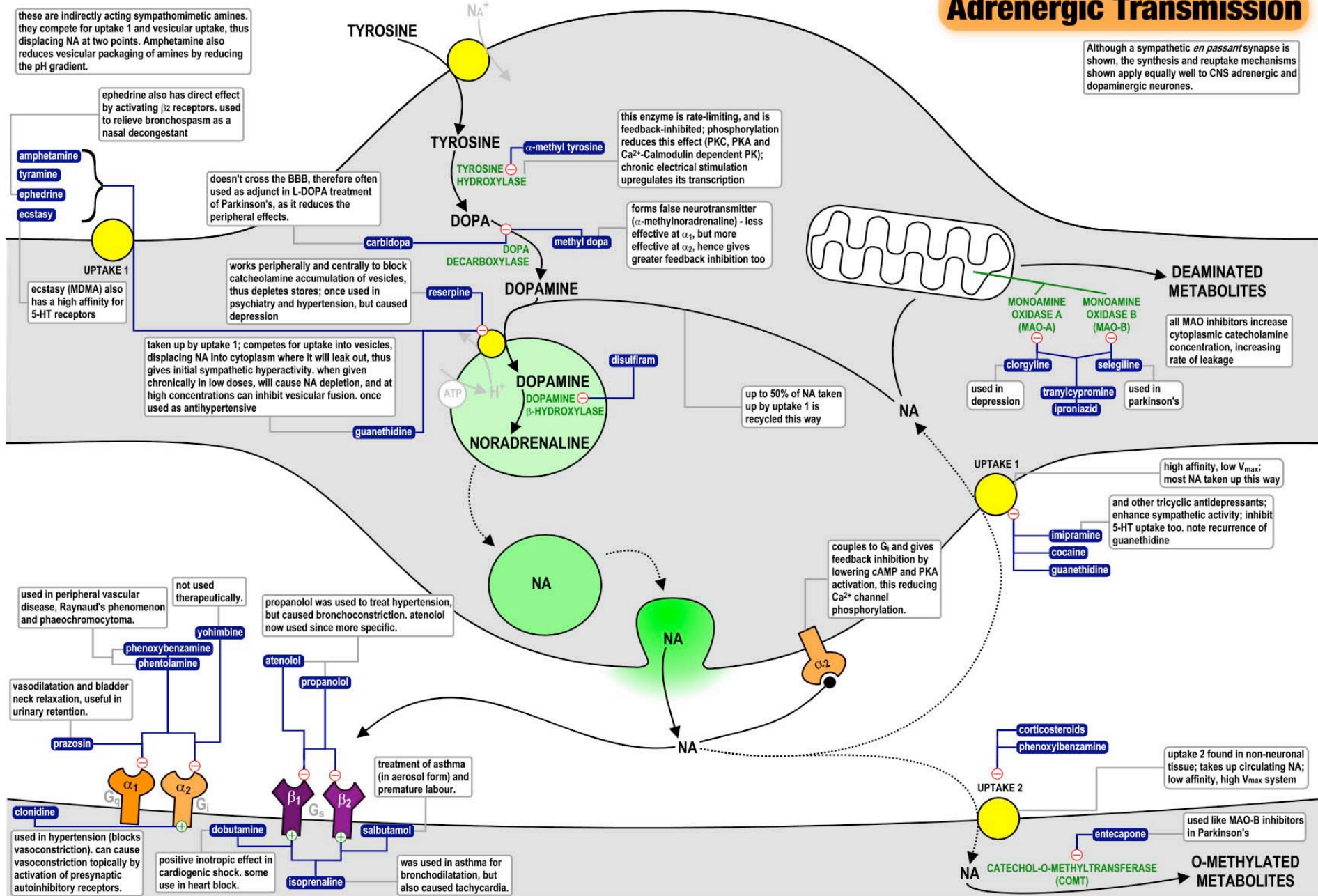
Mesembrina
Foglie

Sud africa -medicina tradizionale
Pastori
8 specie

SSRI - antidepressivo, riduzione dell'appetito
Blocca PDE-4
Non allucinogeno - non causa dipendenza?

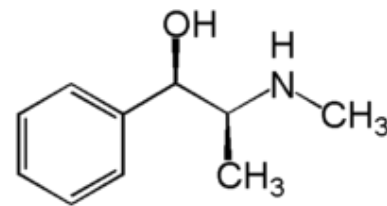
Adrenergic Transmission

Although a sympathetic *en passant* synapse is shown, the synthesis and reuptake mechanisms shown apply equally well to CNS adrenergic and dopaminergic neurons.





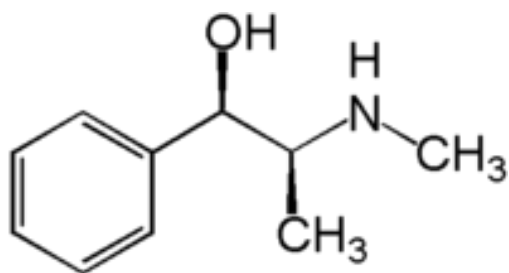
Efedra
Ephedra sinica



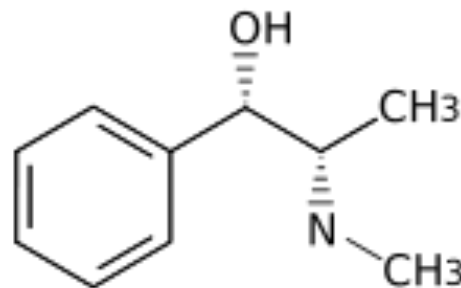
Efedrina
Ma huang

Pseudoalcaloide

Simpatomimetico/agonista debole dei recettori α e β
 Spiazza NA (dopamina, serotonina) delle vescicole
 Broncodilatazione e decongestionante nasale (asma)
 Vasocostrizione e aumento del metabolismo
 Perdita di peso



Efedrina



Pseudoefedrina

Simpatomimetico/agonista debole dei recettori α e β
Spiazza NA (dopamina, serotonina) delle vescicole
Broncodilatazione e decongestionante nasale (asma)
Vasocostrizione e aumento del metabolismo
Perdita di peso

Sudafed: Decongestionante (pseudoefedrina con un antiistaminico e un antiinfiammatorio)

Ephedraceae



E. nebrodensis

Mediterraneo

Contiene efedrina



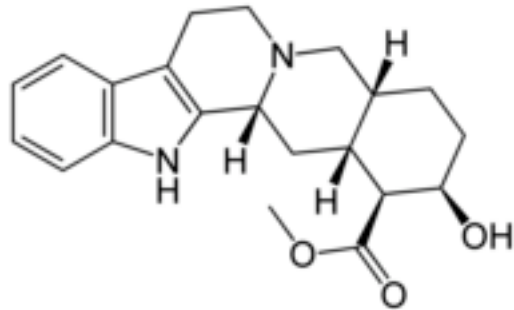
E. major

Sardegna

Non contiene efedrina

Anche *E. equisetina*, *E. distachya*,
E. intermedia, *E. shennungiana*

Pausinystalia yohimbe - Yohimbe



ioimbina



Antagonista $\alpha 2$
Vasodilatazione....

Inibitori della fosfodiesterase fanno la stessa cosa

Africa occidentale

Cortecchia



Passiflora incarnata



> 500 specie

Tutto il mondo tranne Europa



Frutto della passione

Passiflora edulis

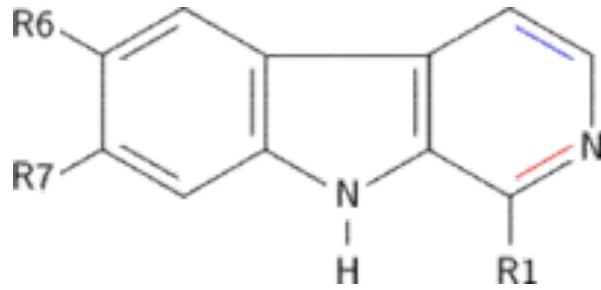
Passiflora

Specie botanica: *Passiflora incarnata*

Pianta erbacea perenne, con fusti rampicanti ricoperti di minuta peluria quasi invisibile, lunghi fino a 6-7 m. Foglie alterne, ovali, cuoriformi, etc. Di colore verde scuro. I fiori solitari con peduncolo lungo fino a 8 cm, grandi, belli colorati e complessi. Il frutto è una bacca carnosa, ovale di colore rosso-brunastro, contenente numerosi semi appiattiti.

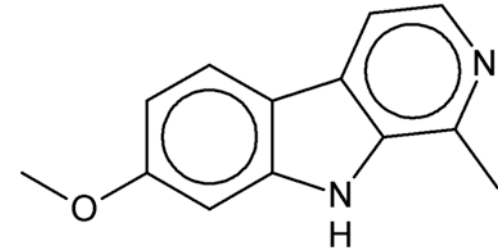
Le foglie raccolte in maggio-giugno, ed i fiori secchi sono usati in infuso per l'azione sedativa e antispasmodica. E' utilizzata quindi come calmante, antinevrotico, contro l'insonnia, i disturbi della menopausa e nevralgie varie. E' una droga ben tollerata ed utilizzata anche in omeopatia.

Gli alcaloidi presenti sono del tipo dell'armano: **armano, armino, armolo, armanolo.**

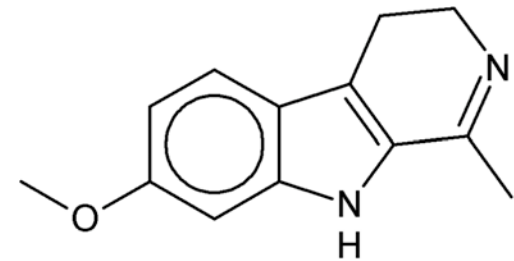


β -carbolina

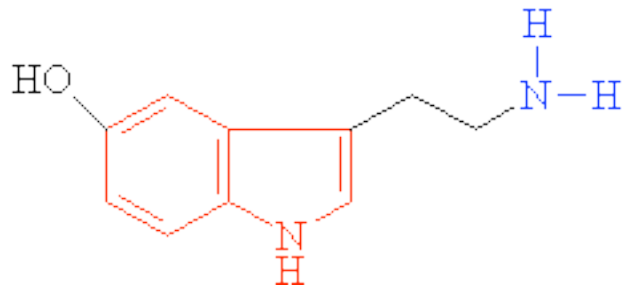
Armina
(Harmine)



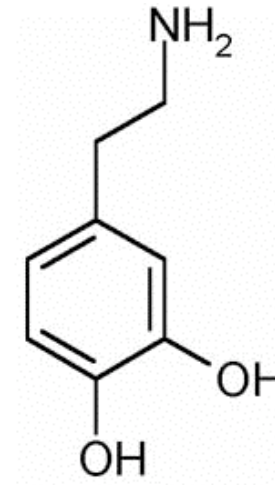
Armalina



Inibitori MAO



Serotonina

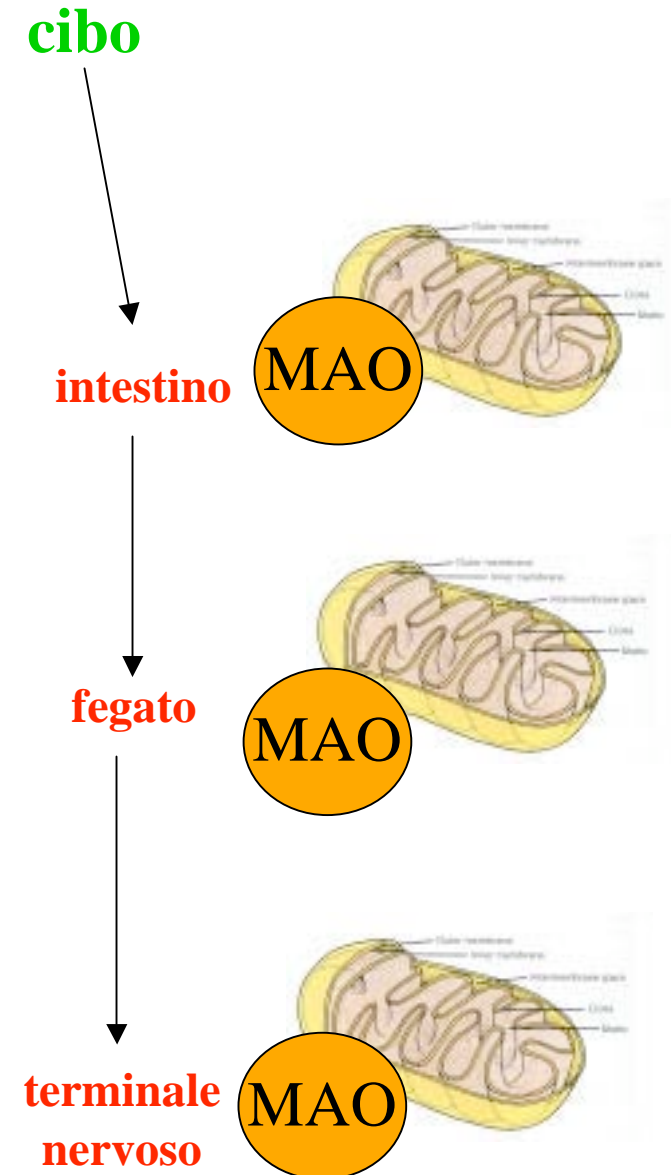


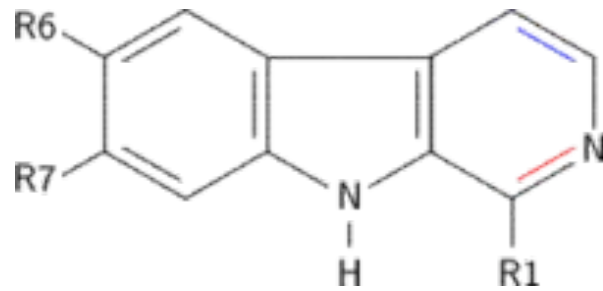
Dopamina

CRISI IPERTENSIVA INDOTTA DA iMAO (cheese effect)

Tiramina

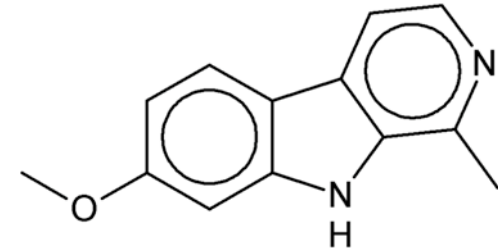
- Presente nel cibo
- Livelli alti nel formaggio
- Normalmente metabolizzato dal MAO
- Inibizione del MAO - tiramina ↑
- Effetti collaterali



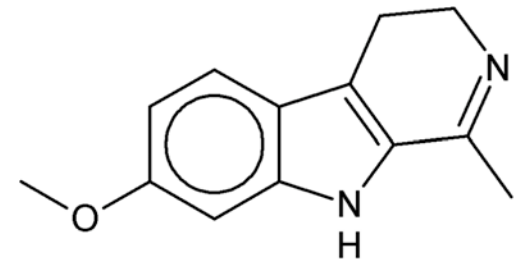


β -carbolina

Armina
(Harmine)



Armalina



Alcaloidi dell'armala
(Harmala alkaloids)



Peganum harmala
Syrian Rue
Photo by Britta Blodorn

Peganum harmala
Armala



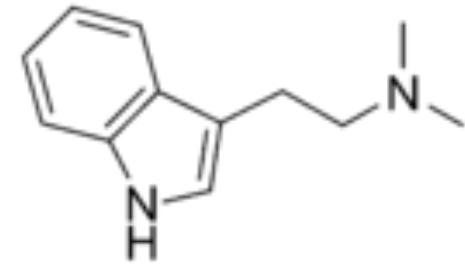
Psychotria viridis

Ayahuasca

Antelmintico

Parassiti

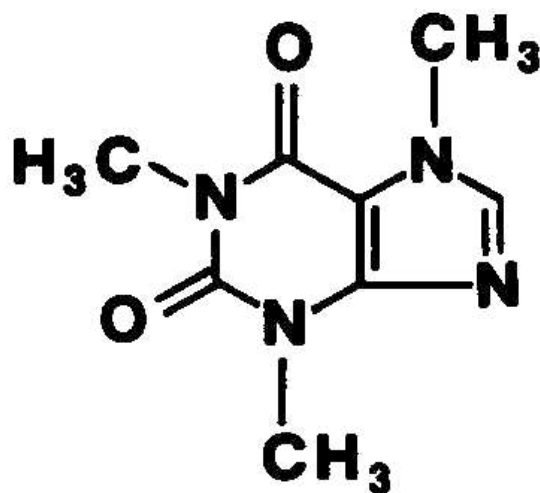
Vomito/diarrea



dimetiltriptamina
Analogo del 5-HT



COFFEE OR CAFFEINE TYPE (PURINE ALKALOIDS)



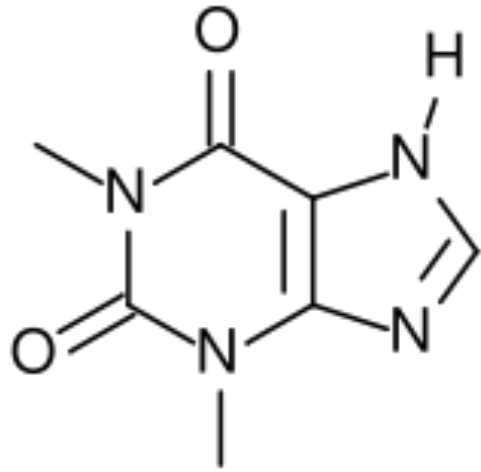
Coffee (*Coffea*)

Chocolate, “cola”

Cocoa (*Theobroma*)

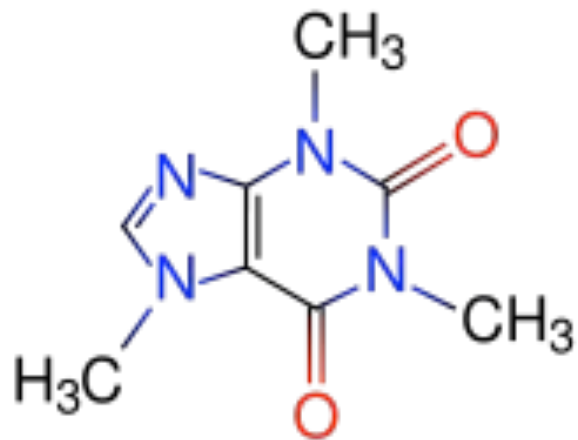
Tea (*Camellia*)

Alcaloidi Xantинici

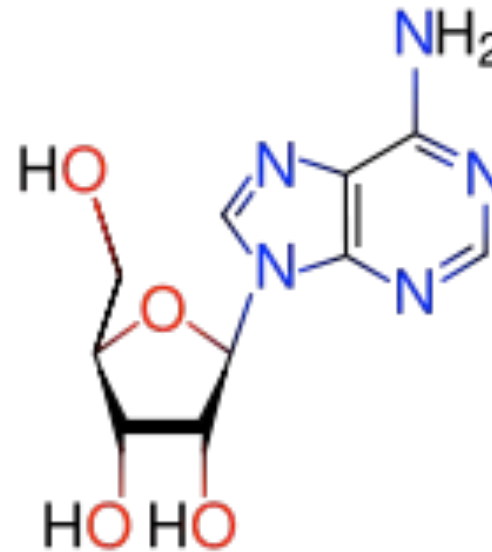


Teofillina

Sempre alcaloidi
Sintesi dalle purine (ATP)



Caffeine

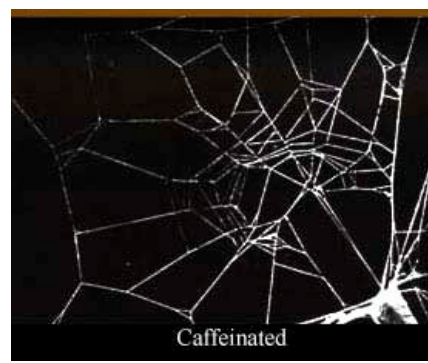


Adenosine

Caffeina

Coffea arabica (Coffea)

- Stimolante
- La “droga” più usata nel mondo
(90% degli adulti negli Stati Uniti consumano caffeina ogni giorno)
- Insetticida naturale



Le altre specie:

C. robusta (Congo) più ricca di caffeina

C. liberica (Africa occidentale) povera di caffeina



- Trovato in più di 60 specie di pianta (frutti, semi e foglie)
(Tè, Cacao, Caffè, Matè, Guaranà, Kola)
- Chiamata anche teina, guaranina o mateina

Tè = *Thea sinensis* (*Camellia sinensis*)

Cacao = *Theobroma cacao*

Kola = *Cola nitida*, *C. acuminata*, *C. verticillata*

Guaranà = *Paullinia cupana* var. *sorbilis*

Matè (Yerba Mate) = *Ilex paraguayensis*

Contengono vari alcaloidi xantinici



Theobroma cacao



Ilex paraguayensis



Cola nitida



Paullinia cupana var. sorbilis

Item	Item Size	Caffeine Content (mg)
Coffee	150 ml (5 oz)	60-150
Coffee, decaf	150 ml (5 oz)	2-5
Tea	150 ml (5 oz)	40-80
Hot Cocoa	150 ml (5 oz)	1-8
Chocolate Milk	225 ml	2-7
Jolt Cola	12 oz	71
Coca Cola	12 oz	45
Dr. Pepper	12 oz	40
Pepsi Cola	12 oz	38
Bittersweet Chocolate	1 oz	5-35
Milk Chocolate	1 oz	1-15



Dose letale = 10 g (>50 tazze di caffè)
 “Caffeinismo” da 0.5 - 1 g al giorno.....
 120000 tonnellate consumate al anno

Azioni:

Antagonista dei recettori per l'adenosina

- Aumento dell'attività della dopamina, serotonina e adrenalina
- Vasodilatazione (aumento della velocità di filtrazione renale)
- Vasodilatazione (incluso nelle preparazioni per l'emicrania e mal di testa - aumenta del 40% l'effetto)

Bloccante dei fosfodiesterasi

- prolungazione del effetto (adrenalina)

Stimolante del recettore della rianodina

- aumento della sensibilità al Ca^{2+}
- aumento del battito cardiaco - tachicardia

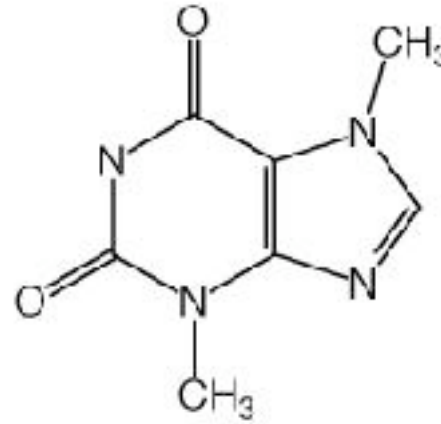
Metabolismo

Nel fegato

paraxantina (84%)

teobromina (12%)

teofillina (4%)



teobromina

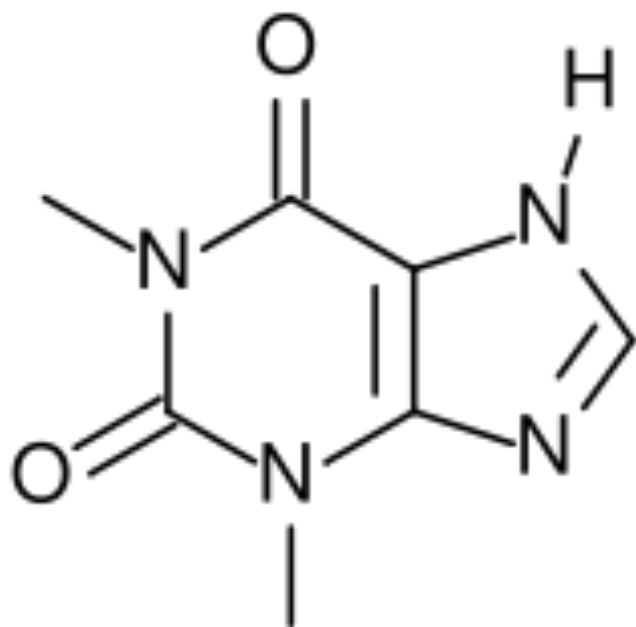
Teobromina - da *Theobroma cacao* - vasodilatatoria, diuretico
Stimolante cardiaco



Teofillina - Broncodilatatoria - Asma.....

Thea sinensis/Camellia sinensis

Tè



Teofillina



Thea sinensis/Camellia sinensis

Trovato in molte specie ma soprattutto il Tè

Tè nero

Tè verde

Meccanismo d'azione:

Antagonista dei recettori per l'adenosina?

Bloccante dei fosfodiesterasi

Uso:

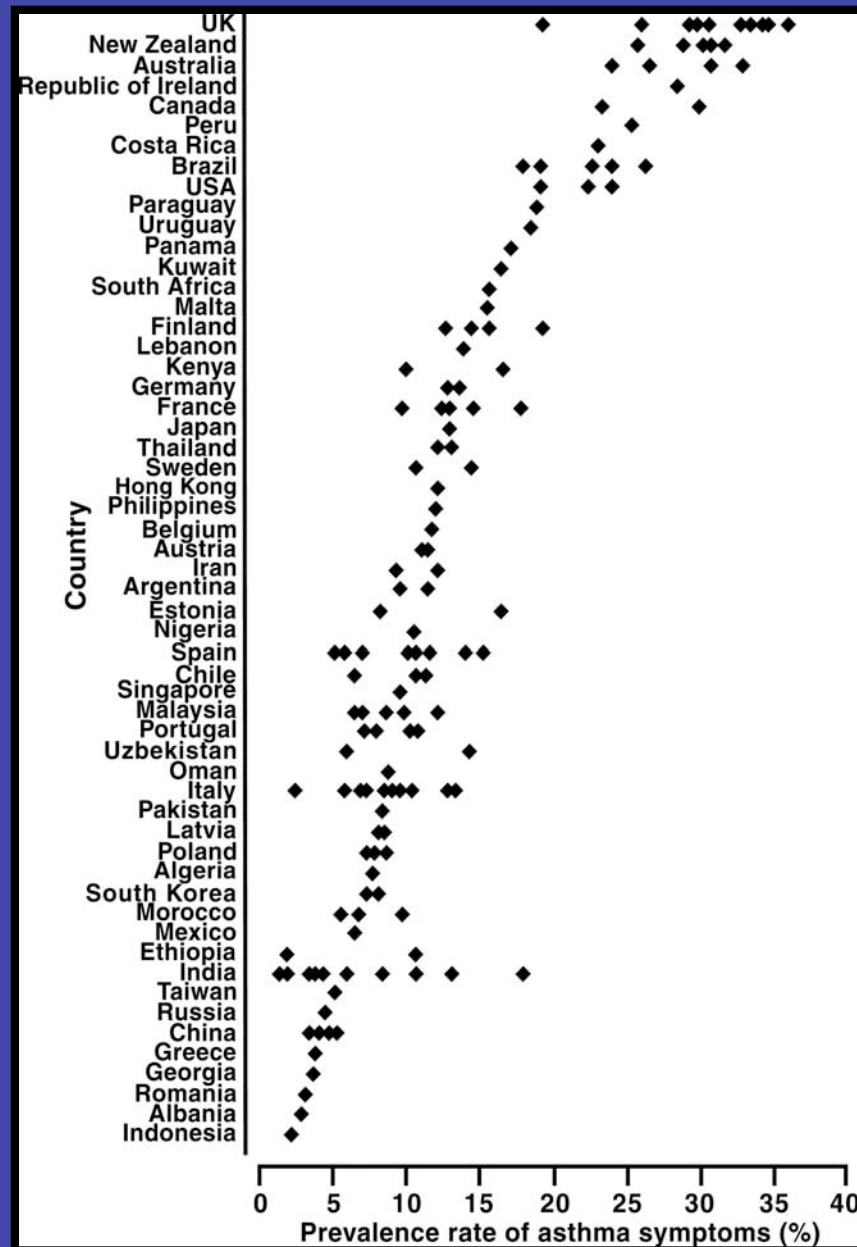
Asma bronchiale

ASMA

PRINCIPI GENERALI DI TERAPIA

- CORTICOSTEROIDI
- β_2 – AGONISTI
- ANTICOLINERGICI
- CROMONI
- METILXANTINE
- ANTISTAMINICI
- ANTAGONISTI DEI LEUCOTRIENI





Variazione della prevalenza dei sintomi asmatici nel mondo

International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC)

Differente prevalenza di asma-rinocongiuntivite ed eczema atopico nel mondo

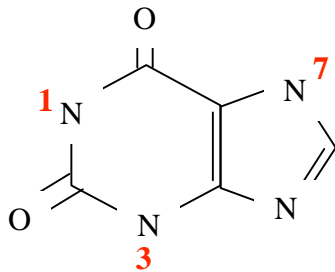
500000 bambini tra 13-14 anni

155 centri, 56 nazioni

Lancet 1998;351:1225

Xantine

Le metilxantine naturali sono la CAFFEINA (1,7), TEOFILLINA (1,3) e TEOBROMINA (3,7)
Solo la **teofillina** è usata in clinica come farmaco di seconda scelta



Effetti farmacologici:

- antagonismo a livello dei recettori purinergici (adenosina, ATP, ADP)
- inibizione dell'enzima fosfodiesterasi con conseguente aumento dei livelli di cAMP intracellulari
- effetti diretti sulla concentrazione di Ca^{++}

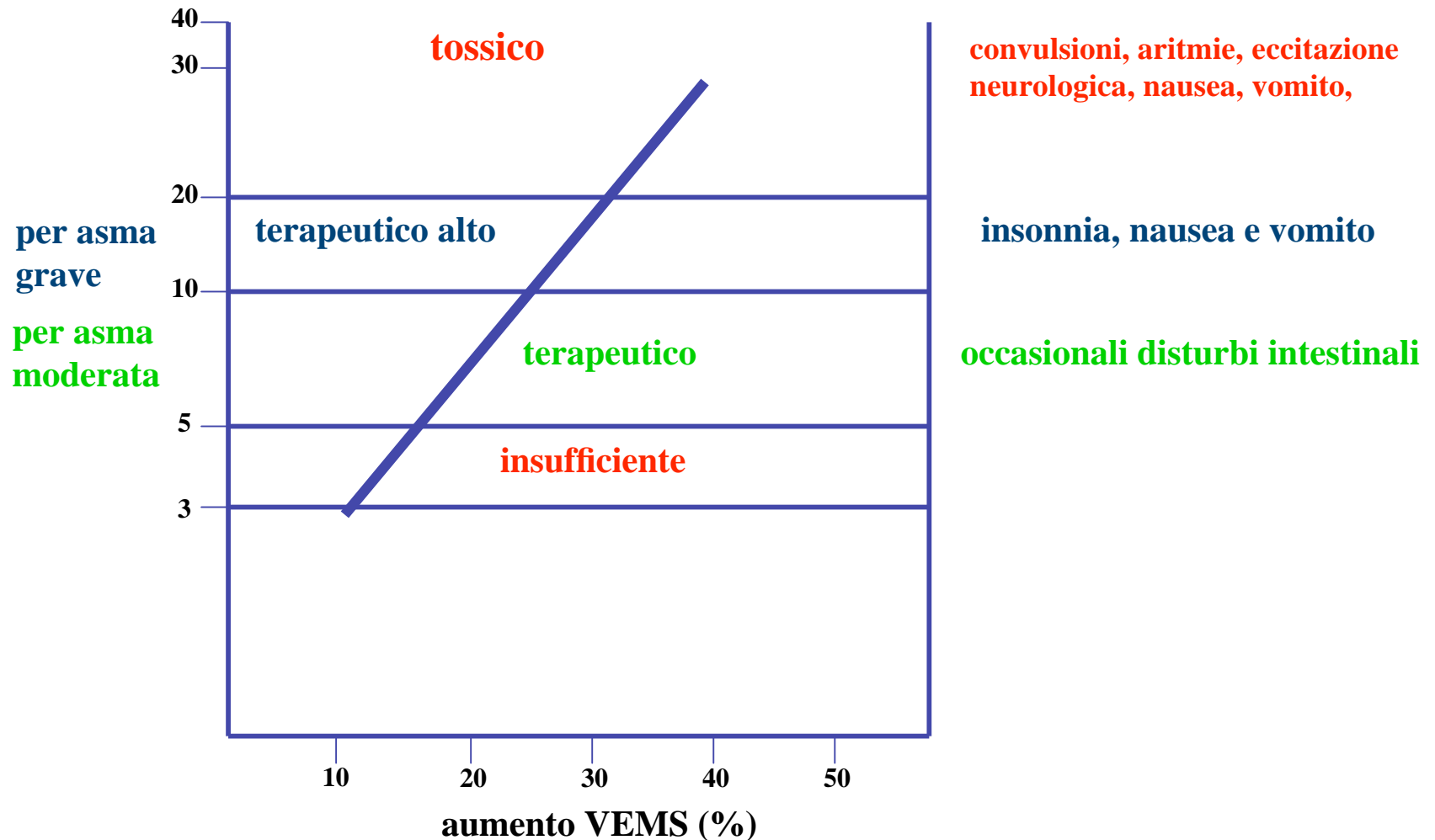
Effetti collaterali

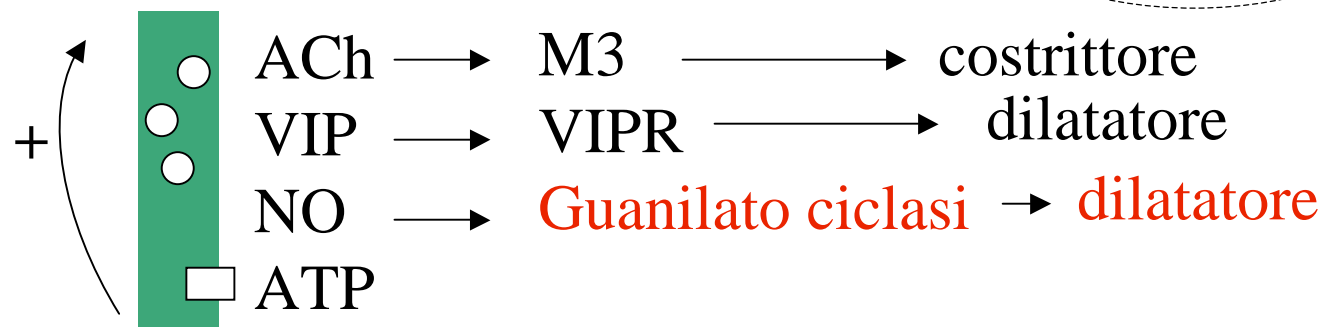
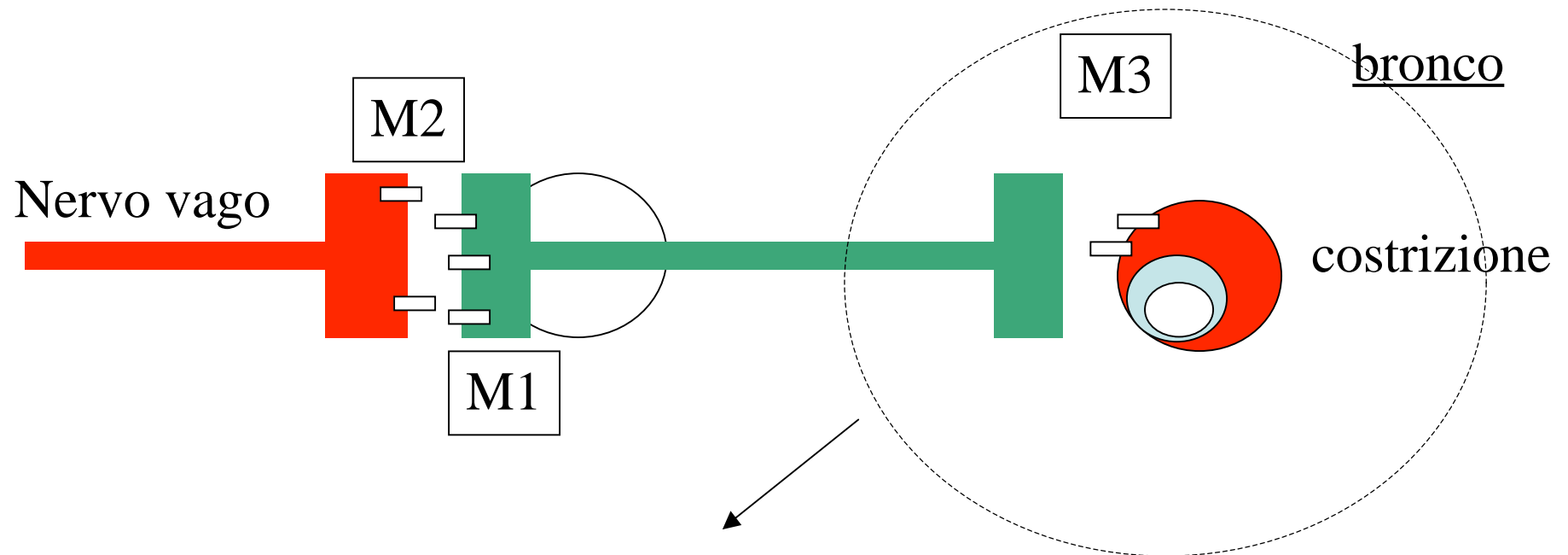
- effetti indesiderati: nausea e vomiti, nervosismo e tremore, aritmie

Tossicità della teofillina

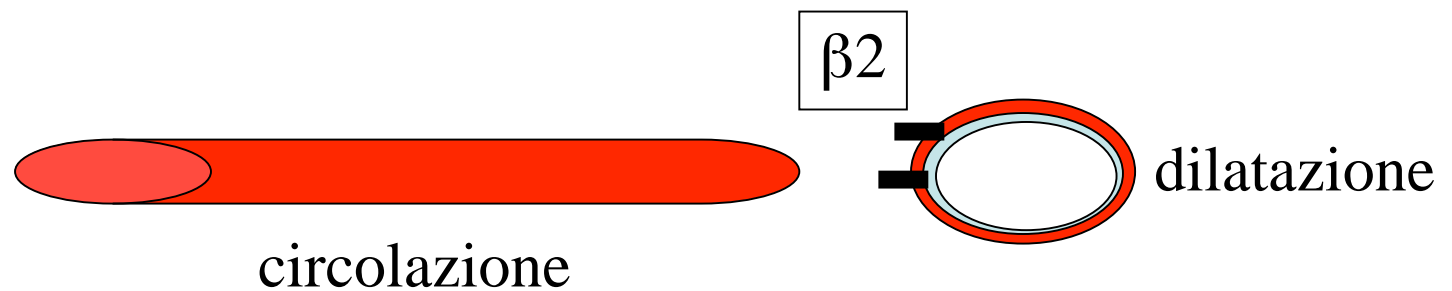
Indice terapeutico basso: dose terapeutica tra 30 e 100 $\mu\text{mol/l}$ con effetti sfavorevoli a 110 $\mu\text{mol/l}$

teofillineamia $\mu\text{g/ml}$





**Ghiandola
Surrenale**



Teofillina ha un'azione broncodilatatoria
Trattamento dei sintomi

Il blocco del PDE aumenta i livelli del cAMP come stimolazione
adrenergica. (β_2 agonisti)

Rilassa il muscolo liscio

Ephedra

Indice terapeutico basso
Interazioni con altri farmaci

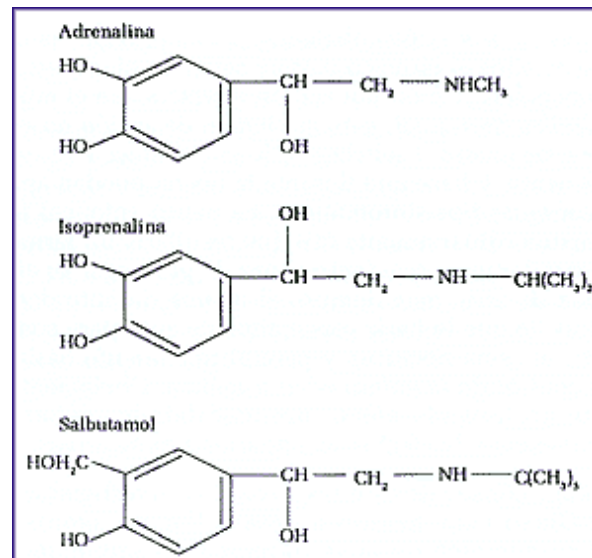
FARMACI ANTIASMATICI

Agonisti β_2 -adrenergici:

Vengono somministrati per inalazione di aerosol, polveri o soluzioni nebulizzate.

Si usano due differenti categorie di β -adrenergici:

- ad **attività breve** quali **SALBUTAMOLO** e **TERBUTALINA**: effetto massimo in 30' durata d'azione 4-6 ore; sono usati al bisogno
- ad **azione prolungata** quali **SALMETEROLO**: durata d'azione circa 12 ore e vengono somministrati 2 volte al giorno come terapia aggiuntiva



Pianta	Farmaco	Azione
<i>Rauwolfia serpentina</i>	Reserpina	Blocca l'accumulo dei NT
<i>Erythroxylum coca</i>	Cocaina	Tanti (Simpatomimetico)
<i>Catha edulis</i>	Cathina	"
<i>Passiflora incarnata</i>	Alcaloidi	iMAO
<i>Peganum harmala</i>	dell'armala	
<i>Pausinystalia yohimbe</i>	Yohimbina	Antagonista α_2
<i>Ephedra sinica</i>	Efedrina	Simpatomimetico
<i>Coffea arabica</i> <i>Theobroma cacao</i> <i>Thea sinensis</i> <i>Ilex paraguayensis</i> <i>Paullinia cupana</i> <i>Cola nitida</i>	Caffeina Teobromina Teofillina	Stimolante Stimolante Broncodilatatore