

Il meccanismo d'azione degli antagonisti dei recettori AT1

Di norma il capitolo sul meccanismo d'azione di un farmaco dovrebbe precedere quello sugli effetti che esso produce, tuttavia, nel caso degli AT1RA, questi effetti sono talmente numerosi e diversificati da giustificare una trattazione *a posteriori* dei meccanismi con cui essi agiscono, perché in tal modo è possibile comprendere meglio in che misura essi dipendono non solo dal blocco dei recettori AT1, ma anche dal coinvolgimento di altri componenti del SRA (recettori AT2, ACE2, Ang-(1-7)) e di alcune strutture del SNC.

12.1 - Il blocco dei recettori AT1

Sia le ricerche condotte nei ratti con recettori AT1 mutanti, nei quali alcuni aminoacidi erano stati sostituiti da quelli corrispondenti provenienti dai recettori AT1 di anfibi (che non riconoscono gli antagonisti non peptidici) (Ji e coll. 1994), sia quelle condotte su recettori AT1 umani, in cui alcuni aminoacidi erano stati sostituiti da quelli corrispondenti del recettore AT1 dello *Xenopus laevis* (Schambye e coll. 1994), hanno dimostrato che, affinché questo blocco si realizzi, è necessario che l'antagonista si leghi al recettore AT1 in uno spazio compreso tra la III e la VII elica transmembranale, anche se non si può escludere un ruolo per le anse extracellulari (Conchon e coll. 1997). Determinante è la presenza di alcuni aminoacidi, dal momento che un'attenuazione significativa del legame antagonista/recettore AT1 è stata osservata nei recettori mutanti, nei quali erano stati sostituiti gli aminoacidi Val108, Ala163, Thr198, Ser252, Leu300 e Phe301 (Ji e coll. 1994).

Secondo Hunyady (Hunyady e coll. 1996), l'antagonista può legarsi al recettore in due modi: occupando uno spazio intramembranale, in modo da sovrapporsi a quello occupato dall'agonista (e questo sarebbe il meccanismo con cui funzionano gli antagonisti sormontabili) oppure modificando la conformazione del recettore in modo da impedire il suo legame con l'agonista (e questo avverrebbe con gli antagonisti insormontabili).

Per effetto di questo legame la maggior parte delle azioni prodotte dall'Angiotensina II tramite questi recettori sono inibite, ma, per quanto de-

terminante, questo non sembra essere l'unico meccanismo con cui funzionano questi farmaci, in quanto altri componenti del SRA svolgono un ruolo altrettanto importante.

12.2 - La partecipazione dei recettori AT2 e degli altri componenti del SRA

Come avevano già suggerito qualche anno fa le ricerche del gruppo di Volpe (Gigante e coll. 1998) e di Siragy (Carey e coll. 2001), gli AT2 contribuiscono alla diminuzione della PA prodotta dagli AT1RA perché, non potendo più legarsi ai recettori AT1 (bloccati dall'antagonista), l'Angiotensina II si lega ad essi, con conseguente comparsa di una vasodilatazione e di una riduzione dei livelli pressori.

Nel ratto SHR, l'aggiunta al Candesartan di un AT2-agonista, il CGP42112, dà luogo, infatti, ad una vasodilatazione maggiore di quella osservata con il solo AT1RA; tale effetto non compare se l'agonista è somministrato da solo (Barber e coll. 1999). Questo risultato dimostra che: 1) il blocco dei recettori AT1 è necessario per fare affiorare l'azione vasodilatatrice dei recettori AT2 (Schuijff e coll. 1999); 2) l'Angiotensina II, generalmente considerata come un vasocostrittore, produce invece una vasodilatazione dopo il blocco dei recettori AT1, quando cioè è libera di stimolare quelli AT2 (Xiao Li e Widdop 2004).

La vasodilatazione, che interessa prevalentemente i microvasi di resistenza ed in minor misura quelli di capacitanza, si verifica solo nei ratti SHR e non in quelli WKY, quindi appare legata alla presenza dell'aumento pressorio (Horiuchi e coll. 1999b; Barber e coll. 1999).

Alla sua comparsa contribuiscono alcuni autacoidi vasodilatatori, in quanto essa non si verifica dopo L-NAME o Icatibant oppure dopo rimozione dell'endotelio (Carey 2005a). Inoltre, contrariamente a quanto avviene per la vasocostrizione, che si attenua dopo stimolazione prolungata con l'Angiotensina II, essa non si riduce dopo somministrazione prolungata dell'AT1RA, cioè non va incontro al fenomeno della tachifilassi, sia perché l'espressione dei recettori AT2 aumenta dopo blocco di quelli AT1, sia perché, a differenza di questi ultimi, essi non si internalizzano (Widdop e coll. 2002).

Alla vasodilatazione contribuisce anche la capacità dei recettori AT2 di inibire tonicamente l'ACE e di aumentare fino a 5 volte la espressione dell'ACE 2 (Carey 2004) che, a sua volta, stimola la sintesi dell'Ang-(1-7) (Igasé e coll. 2005; Dantas e Santberg 2005). Queste risposte non si verificano nei ratti trattati con Idralazina o Atenololo. A conferma del meccanismo descritto, nei ratti WKY il Candesartan somministrato da solo riduce di poco i valori pressori (< 10 mmHg), mentre li riduce in maniera più signifi-

cativa se è associato all'Ang-(1-7). Quest'ultima, somministrata da sola, è anch'essa priva di effetti sulla PAM (Walters e coll. 2005). Decrementi significativi della PA sono stati osservati anche nei ratti SHR, con la differenza che in questo ceppo il calo pressorio si verifica già dopo Candesartan, anche se in misura ridotta, ma si riduce in misura maggiore dopo aggiunta di Ang-(1-7). Viceversa, i ratti trattati con l'antagonista A799 mostrano una risposta ipotensiva al Losartan ridotta di circa il 25% (Collister e Hendel 2003).

Questi risultati dimostrano che:

- la riduzione pressoria che compare dopo blocco dei recettori AT1 è mediata anche dai recettori AT2 e dalla cascata di sostanze vasodilatatrici che essi attivano, come conferma la possibilità di impedire la loro azione ipotensiva con il PD123319 oppure con l'Icatibant o la L-NAME (Walters e coll. 2005);
- alla riduzione della PA contribuisce anche l'Ang-(1-7), che è anch'essa aumentata dopo blocco dei recettori AT1 e che partecipa ad essa tramite il recettore AT2 piuttosto che con il suo recettore specifico, come dimostra l'inefficacia dell'antagonista A799 nell'impedire tali fenomeni.

I recettori AT2 contribuiscono, pertanto, all'azione degli AT1RA con un triplice meccanismo (Fig. 29), e cioè:

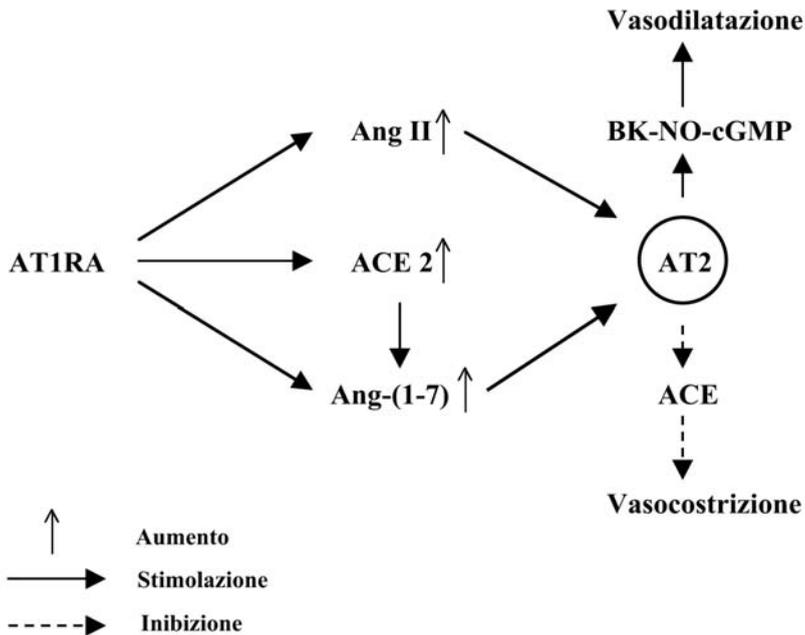


Fig. 29. Il contributo dei recettori AT2 all'azione degli AT1-antagonisti (AT1RA)

- a) aumentando l'espressione di sostanze vasodilatatrici (BK, NO, cGMP);
- b) inibendo tonicamente l'ACE;
- c) stimolando l'attività dell'ACE2 e con essa la sintesi di Ang-(1-7).

Il contributo di questi recettori è stato tuttavia messo in dubbio da Collier e coll. (2002), i quali in due gruppi di ratti SD normotesi e Na-depleti, trattati l'uno con Losartan e l'altro con Losartan + PD123319, hanno osservato che la risposta ipotensiva nel gruppo trattato con entrambi gli antagonisti era maggiore rispetto a quella osservata nel gruppo trattato con il solo AT1RA; quindi, la stimolazione dei recettori AT2 da parte dell'Angiotensina II non sarebbe determinante per la comparsa della caduta pressoria prodotta dal farmaco.

12.3 - Gli effetti mediati dal SNC

Poiché la maggior parte degli AT1RA oltrepassano la BEE anche quando somministrati per via sistemica (Song e coll. 1991), è stata presa in considerazione anche l'ipotesi che questi farmaci agiscano bloccando il legame dell'Angiotensina II con i recettori AT1 presenti nelle strutture dell'encefalo deputate al controllo cardiovascolare.

Le ricerche in proposito hanno confermato questa possibilità, ma hanno dimostrato che per motivi legati probabilmente alla loro maggiore o minore lipofilia, i diversi AT1RA bloccano i recettori AT1 centrali in misura variabile da farmaco a farmaco. Rispetto ad altri AT1RA, il Losartan e l'Embusartan inibiscono infatti il legame del recettore AT1 in misura maggiore nelle strutture situate all'interno della BEE (PVN, nucleo sovrachiasmatico, MnPO), rispetto a quelle situate all'esterno (SFO) (Wang e coll. 2003). Inoltre, la somministrazione di questi antagonisti per via sistemica in ratti transgenici ipertesi, modifica l'espressione dei recettori AT1 in alcune strutture importanti per il controllo delle funzioni cardiovascolari, come l'ipotalamo ed il midollo allungato. Queste modifiche vanno di pari passo con la caduta pressoria e si accompagnano ad un aumento locale dell'Ang-(1-7) e ad una diminuzione del tono adrenergico. La riduzione delle risposte simpatiche che compaiono dopo occlusione bilaterale delle carotidi (aumento della PA, della FC e dell'attività simpatica renale) è stata osservata anche dopo somministrazione ev di Losartan in conigli NZW (Kumagai e Reid 1994). Il blocco dell'attività autonoma prodotto dagli AT1RA è dimostrato anche dalla ridotta liberazione di NA a livello presinaptico, che compare dopo somministrazione di tre diversi AT1RA (Losartan, Irbesartan, Telmisartan) (Balt e coll. 2001). Somministrato sia in acuto che in cronico nell'atrio isolato di ratti WKY e SHR, il Losartan inibisce anche la liberazione di NA che compare dopo applicazione di uno stimolo elettrico.

Questo effetto, che probabilmente contribuisce all'efficacia antipertensiva degli AT1RA nei ratti SHR, nei quali la liberazione di catecolamine è maggiore rispetto ai ratti WKY (Foucart e coll. 1996), riconferma l'esistenza di uno stretto rapporto tra il SRA ed il SNS (Mancia e coll. 2006).

Tanto il Losartan che l'Irbesartan, anche quando somministrati *per os* o *ev*, riducono in misura dose-dipendente anche l'aumento della MAP, della sete e della liberazione di vasopressina prodotto dall'Angiotensina II, senza però inibirlo del tutto (Culman e coll. 2002), tuttavia il blocco dei recettori AT1 prodotto dall'Irbesartan ha una durata più breve di quello prodotto dal Losartan. Per la comparsa di questi effetti sembra comunque necessaria la presenza di alcuni CVO che, essendo situati all'esterno della BEE, si trovano nella posizione ideale per "avvertire" l'Angiotensina II che arriva ad essi dal circolo periferico per poi trasferire queste informazioni, tramite numerosi collegamenti, ad altre strutture situate all'interno della BEE (regione periventricolare, PVN, SON, MnPO) coinvolte nel controllo adrenergico (Johnson e Gross 1993).

Tra i CVO, l'AP svolge un ruolo particolare, come dimostra l'aumento dell'attività simpatica e della PA dopo applicazione su di essa di Angiotensina II (Ferguson e Bains 1997). L'aumento è impedito dal Losartan, ma dopo distruzione dell'AP, l'azione del farmaco appare ridotta di circa il 40% (Collister e Osborn 1998). Risultati analoghi sono stati ottenuti anche per quanto riguarda l'aumento pressorio prodotto dall'applicazione di Angiotensina II sul SFO: anche tale incremento può essere ridotto dal Losartan; tuttavia l'azione del farmaco è ridotta di circa un 1/3 dopo distruzione di questa struttura (Collister e Osborn 1998).

L'attenuazione della risposta al Losartan non è però eguale per le due strutture: dopo distruzione del SFO essa compare infatti nel giro di 4 gg. dall'inizio del trattamento ed in circa 8 gg. dopo distruzione della AP, per cui è possibile che in questo intervallo sia coinvolto qualche altro CVO (OVLT) (Collister e Hendel 2003). Il meccanismo alla base di questa risposta non è ancora chiaro, ma l'ipotesi più probabile è che a livello di queste strutture il Losartan agisca bloccando le azioni simpatiche mediate dall'Angiotensina II, dal momento che entrambe inviano proiezioni ai diversi neuroni che si proiettano ai centri del controllo simpatico (Collister e Osborn 1998; Collister e Hendel 2003).