

## POTENCIACIÓ DE LA TIRAMINA PER L'ADRENALINA AL CONDUCTE DEFERENT

per

J. ESPERALBA, M.-J. ROSELLÓ i J.-M. GUAÑABENS

El conducte deferent de rata respon als simpaticomimètics directes (adrenalina i noradrenalina) amb contraccions d'una intensitat proporcional a la dosi. També respon a la tiramina, prototipus de simpaticomimètic indirecte, és a dir, substància adrenèrgica que no actua directament sobre els receptors, sinó que promou l'alliberament de la noradrenalina endògena emmagatzemada a les terminacions nervioses. La resposta del deferent de rata a la tiramina no solament és mesurable i proporcional a la dosi, sinó que es manté durant molt de temps, de manera que poden efectuar-se corbes dosi-efecte successives durant hores sense que s'escoti la resposta ni que disminueixi la sensibilitat del preparat, és a dir, sense que es presenti taquifilàxia. Això s'explica per la gran quantitat de noradrenalina present en els dipòsits de les terminacions nervioses adrenèrgiques al conducte deferent de la rata. Les característiques esmentades fan que aquest òrgan sigui molt adequat per a estudiar interaccions farmacodinàmiques entre simpaticomimètics.

Treballant amb aquest preparat i establint corbes dosi-efecte no acumulatives, alternant la tiramina amb la noradrenalina o bé amb l'adrenalina, és a dir, fent en primer lloc una corba amb tiramina, a continuació una altra amb noradrenalina o adrenalina i finalment una tercera corba altra vegada amb tiramina, observarem que les respostes a la tiramina després de l'adrenalina eren potenciades, cosa que no succeïa després de la noradrenalina.

Fou dut a terme l'estudi sistemàtic d'aquest fenomen, seguint bàsicament un mètode ja descrit (J. LAPORTE i F. JANÉ. *Treballs de la Societat Catalana de Biologia*, 22: 67-71, 1967). Conductes deferents aïllats, procedents de rates Wistar d'uns 300 g, són muntats en un bany d'òrgan aïllat amb líquid de Krebs gasificat amb carbogen (95 % d'oxigen i 5 %

d'anhídrid carbònic). El bany és mantingut a una temperatura de 31 °C, i les concentracions del preparat són registrades per mitjà d'una palanca isotònica d'inscripció frontal que dona una amplificació de 8 a 10 vegades, contrapesada amb 500 mg. Hom fa corbes dosi-efecte no acumulatives successives amb tiramina fins a aconseguir l'estabilització del preparat, ja que la sensibilitat d'aquest augmenta progressivament; l'estabilització és aconseguida al cap d'unes dues hores. A continuació el deferent és estimulat

TAULA I

*Efecte de les catecolamines sobre la DE<sub>50</sub> mitjana de la tiramina en el conducte deferent de rata*

Producte	DE <sub>50</sub> mitjana de tiramina (± e.s.)		n	Relació de sensibilitat
	Abans	Després		
Adrenalina	6.3 × 10 <sup>-6</sup> (± 0.46)	3.1 × 10 <sup>-6</sup> (± 0.46)*	17	2.46 (± 0.26)
Noradrenalina	7.0 × 10 <sup>-6</sup> (± 0.70)	6.4 × 10 <sup>-6</sup> (± 0.73)	10	0.92 (± 0.24)
Adrenalina des- prés de cocaïna	7.7 × 10 <sup>-6</sup> (± 0.96)	8.6 × 10 <sup>-6</sup> (± 2.00)	10	1.09 (± 0.15)

\* Difereix d'una manera altament significativa de la DE<sub>50</sub> mitjana obtinguda abans de l'estimulació amb adrenalina (P < 0.001).

amb adrenalina, noradrenalina o bé cocaïna i adrenalina. Hom empra dosis estimuladores de catecolamines de 3.3 × 10<sup>-7</sup>, 1 × 10<sup>-6</sup> i 3.3 × 10<sup>-6</sup> g/ml. Cada estimulació és repetida dues vegades. Quan és utilitzada la cocaïna hom l'afegeix al bany a la concentració de 3.3 × 10<sup>-6</sup> g/ml, dos minuts abans de la dosi corresponent d'adrenalina. Finalment hom efectua una nova corba dosi-resposta amb tiramina.

Tal com hom pot veure a la taula 1, l'adrenalina augmenta la ulterior resposta de la preparació a la tiramina. Per contra, la resposta no és modificada quan la catecolamina estimuladora és la noradrenalina, ni quan és afegida cocaïna abans de l'adrenalina. L'esmentat augment de resposta a la tiramina després de l'adrenalina ve a representar una po-

tenciació de 2,5 vegades. D'altra banda, ha estat demostrat amb anterioritat que l'adrenalina és unes 2,5 vegades més activa que la noradrenalina en el conducte deferent de la rata (LAPORTE, J., JANÉ, F. i VALDECASAS F. G. *Med. Pharmacol. exp.*, 15: 483, 1966; i LAPORTE, J., LAPORTE, M. J. R. i ESPERALBA, J., *XII Reunión Nacional Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas*. Santiago de Compostela, 1970). Això permet de suposar que la potenciació observada és deguda que l'adrenalina entra i roman en els teixits del conducte, d'on és alliberada, sola o conjuntament amb noradrenalina, per acció de la tiramina. El fet que la potenciació no es presenti quan hom estimula amb adrenalina en presència de cocaïna, fa pensar que el lloc on entra i roman l'adrenalina és precisament les terminacions nervioses adrenèrgiques, puix que, com és sabut, la cocaïna sembla ésser un bloquejador específic del procés d'*uptake*<sub>1</sub>, nom que dona IVERSEN al sistema de transport localitzat a la membrana neuronal i que és emprat per les substàncies que passen específicament a la terminació nerviosa adrenèrgica. És evident que hom no pot descartar que part de l'adrenalina també sigui dipositada en estructures extraneuronals d'on no pugui ésser alliberada per la tiramina.