

BRUNO BUCHHOLZ

El carvedilol promueve el inotropismo cardíaco por agonismo sesgado de la vía del óxido nítrico

Wang Q, Wang Y, West TM, Liu Y, Reddy GR, Barbagallo F, Xu B, Shi Q, Deng B, Wei W, Xiang YK. Carvedilol induces biased $\beta 1$ adrenergic receptor-nitric oxide synthase 3-cyclic guanylyl monophosphate signalling to promote cardiac contractility. *Cardiovasc Res.* 2021. 29;117(10):2237-2251. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa266>.

Uno de los efectos más importantes de la estimulación simpática cardíaca es el aumento de la contractilidad miocárdica, mediada principalmente por la activación catecolaminérgica de los receptores $\beta 1$ adrenérgicos. La producción de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) mediada por la activación $\beta 1$ de la proteína Gs intracelular, promueve, vía proteinkinasa A (PKA), la fosforilación de proteínas involucradas en el acoplamiento excitación-contracción del miocito. En condiciones patológicas, tales como la insuficiencia cardíaca, el bloqueo farmacológico de los receptores $\beta 1$ adrenérgicos se usa para contrarrestar la cardiotoxicidad de las señales de AMPc en el corazón. Además, una diversidad de efectos fisiológicos y fisiopatológicos adicionales de los β -bloqueantes se han descrito tanto a nivel experimental como clínico. Particularmente, una clase de β -bloqueantes, entre los que se encuentran el carvedilol y el nebivolol, promueven efectos pleiotrópicos mediados por el óxido nítrico (ON) y la guanosina monofosfato cíclico (GMPc), siendo su mecanismo farmacológico de inducción aún desconocido.

Wang y col. se propusieron estudiar los mecanismos de señalización molecular que subyacen a la acción inotrópica y cardioprotectora que inducen algunos β -bloqueantes. Utilizaron un modelo de ratones sobrealimentados durante 14 semanas con dieta baja en grasa (10% de las calorías provenientes de esa fuente) o rica (60% de las calorías provenientes de la misma) para simular una diabetes, y cardiomiocitos aislados de ratas. En primer lugar, la administración aguda de carvedilol mostró un efecto positivo sobre el acortamiento contráctil de miocitos aislados, con independencia de modificaciones significativas sobre el transitorio de calcio. Esto no fue observado con la administración aguda de metoprolol. Los ratones con una dieta alta en calorías, mostraron un incremento en los niveles de glucosa en sangre e intolerancia oral a la misma, acompañados de un deterioro de la fracción de eyección y remodelado ventricular. El tratamiento durante 4 semanas con carvedilol o metoprolol mejoró tanto el remodelado como la función ventricular.

El aislamiento de cardiomiocitos de estos corazones permitió el estudio de la contractilidad y su relación con el manejo intracelular del calcio. Los miocitos de ratones tratados con carvedilol mostraron una mejoría en el acortamiento contráctil, sin grandes cambios en los transitorios de calcio, lo cual no fue observado en el grupo tratado con metoprolol. Esto último sugiere que ambas drogas promueven diferentes mecanismos de acción sobre el remodelado y la función cardíaca en este modelo experimental. Estudios moleculares demostraron que el carvedilol, pero no metoprolol, induce la fosforilación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), la proteína Akt, fosfolamban y el receptor de rianodina 2, estos últimos estrechamente ligada a los mecanismos de acoplamiento excitación-contracción. Estudios bioquímicos y moleculares demostraron un incremento selectivo de los niveles celulares de GMPc inducido por estímulo $\beta 1$ en el grupo tratado con carvedilol. El uso de ratones transgénicos que no expresan la eNOS cardíaca no mostraron los beneficios antes descritos del tratamiento con carvedilol. Por último, el tratamiento con carvedilol redujo la apoptosis celular en los corazones con cardiopatía diabética.

El agonismo sesgado es el mecanismo por el cual un ligando activa preferentemente una ruta de señalización respecto a otra, actuando sobre un mismo receptor. El receptor $\beta 1$ adrenérgico es un tipo de receptor acoplado a proteína G intracelular. Las proteínas G son una familia de proteínas que transducen señales desde el receptor al que están acopladas hasta la proteína efectora que se encuentra río abajo en la cascada de señalización intracelular. Dependiendo del subtipo de proteína G, se pueden lograr diferentes efectos, muchas veces opuestas, a través, entre otras, de cambios en los niveles del segundo mensajero AMPc o GMPc.

Los resultados del trabajo de Wang y col. se encuentran en concordancia con recientes estudios que sugieren que la estimulación del receptor $\beta 1$ es capaz de traducir diversos efectos intracelulares, no solo el aumento de AMPc a través de la proteína Gs intracelular. De hecho, la modificación transgénica de la estructura del receptor $\beta 1$ logró el efecto contrario de reducir los niveles de AMPc intracelular tras la administración experimental de isoproterenol. También, estudios en perros y humanos demostraron que la administración aguda de carvedilol puede promover la contractilidad cardíaca. Un estudio en fibroblastos demostró claramente que el carvedilol puede promover el acoplamiento del receptor $\beta 1$ a la proteína Gi y traducir la activación de la vía de supervivencia celular MAPK. De este modo, en los últimos años se acumuló evidencia básica y clínica que valida que el efecto cardioprotector del carvedilol es

mediado por su acción de agonista sesgado del receptor β_1 adrenérgico. Wang y col. demuestran que el carvedilol activa de manera sesgada un estímulo robusto y de mayor alcance sobre la vía receptor β_1 -GMPc en comparación con una señal mínima y restringida de la vía receptor β_1 -AMPc. Esta señalización sesgada β_1 -GMPc es dependiente de la activación de la eNOS por la vía receptor-Gi-PI3K-Akt. A través de la PKG, esta nueva vía presupone un efecto beneficioso dual, al activar señales de protección celular y al incrementar la contractilidad por un mecanismo independiente de

la movilización directa del calcio. Interesantemente, estos beneficios fueron observados tanto en corazones sanos como en corazones de ratones con compromiso diabético. Estos nuevos resultados no solo amplían nuestro conocimiento sobre el agonismo sesgado del carvedilol en la fisiología ventricular, sino que también abren nuevas puertas de estudio de estos mecanismos como potenciales blancos terapéuticos para el manejo de la insuficiencia cardiaca con deterioro de la fracción de eyección y la protección miocárdica en las enfermedades cardiovasculares.