

Efectos del óxido nítrico sobre la función cardíaca

Juan Tamargo, Ricardo Caballero, Ricardo Gómez, Lucía Núñez, Miguel Vaquero y Eva Delpón

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

El óxido nítrico (NO) liberado por prácticamente todas las células del corazón ejerce múltiples efectos sobre la función cardíaca. Modula las respuestas inotrópicas y cronotrópicas, el flujo de entrada de Ca^{++} y el ciclo del Ca^{++} en el retículo sarcoplásmico, la transmisión autonómica, la frecuencia cardíaca, la respiración mitocondrial, el consumo miocárdico de O_2 y la eficiencia mecánica. El NO regula la contractilidad cardíaca en respuesta a la distensión e inhibe la relación fuerza-frecuencia y las respuestas a la estimulación β -adrenérgica. También mejora la distensibilidad ventricular y aumenta el trabajo latido en pacientes con miocardiopatía dilatada, y desempeña un importante papel en la fase tardía del acondicionamiento isquémico. Por último, el NO puede modular la actividad de los canales cardíacos, la arritmogénesis, la apoptosis y la función cardíaca en el miocardio insuficiente. Para realizar todas estas funciones, las NO sintasas (NOS) se localizan en microdominios de los cardiomiocitos en íntima vecindad con las vías de señalización que modulan. Sin embargo, es necesario conocer mejor los mecanismos implicados en la regulación y la localización celular de las NOS, así como las vías no enzimáticas de síntesis del NO, su localización y su inactivación en diversas situaciones fisiopatológicas antes de que podamos trasladar las múltiples acciones del NO en una alternativa terapéutica.

Palabras clave: Óxido nítrico. Óxido nítrico sintasas. Contracción miocárdica. Frecuencia cardíaca.

Effects of Nitric Oxide on Cardiac Function

The nitric oxide (NO) that is released from almost all cardiac cells exerts numerous effects on cardiac function. These include the modulation of cardiac inotropic and chronotropic responses, sarcolemmal calcium influx and sarcoplasmic reticulum calcium cycling, autonomic nerve transmission, heart rate, mitochondrial respiration, myocardial oxygen consumption, and myocardial energetics. NO regulates cardiac contractility in response to stretch, depresses the force-frequency relationship, and inhibits responses to β -adrenergic stimulation. Moreover, it improves ventricular distensibility and increases stroke work in patients with dilated cardiomyopathy, and it plays an important role in the late phase of preconditioning. Finally, NO can modulate cardiac ion channels, arrhythmogenesis, apoptosis, and cardiac function in the failing heart. In order to perform these numerous functions, nitric oxide synthases (NOS) are spatially confined to different cardiomyocyte microdomains in close vicinity to second-messenger pathways. However, before we can develop alternative therapeutic strategies based on the effects of NO, we need to learn more about the mechanisms that regulate NOS activity and that determine the subcellular location of NOS, as well as about nonenzymatic NO formation and the storage and inactivation of NO within different cardiac cells under various physiopathological conditions.

Key words: Nitric oxide. Nitric oxide synthases. Myocardial contraction. Heart rate.

INTRODUCCIÓN

El óxido nítrico (NO), que puede ser producido por prácticamente todas las células del corazón, actúa como regulador paracrino, autocrino e intracrino de la

función cardíaca a través de acciones directas sobre los cardiomiocitos y de acciones indirectas, consecuencia de sus efectos vasculares¹⁻⁸. En el miocardio, el NO regula, entre otros procesos, el acoplamiento excitación-contracción, la frecuencia cardíaca, el tono vegetativo, la respiración mitocondrial (metabolismo energético), los procesos de hipertrofia y apoptosis, y la fase tardía del acondicionamiento isquémico (tabla 1). A escala vascular, el NO regula el tono vascular, la perfusión coronaria, la permeabilidad capilar y la agregación plaquetaria y, además, desempeña un importante papel en el control de la angiogénesis, la

Correspondencia: Dr. J. Tamargo.
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Avda. Complutense, sn. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: jtamargo@med.ucm.es

ABREVIATURAS

ACh: acetilcolina.
 Akt: proteincinasa B.
 ASK-1: *apoptosis signal-regulating kinase 1*
 [Ca⁺]_i: concentración intracelular de calcio.
 Ca⁺⁺-Ca⁺⁺M: complejo Ca⁺⁺-calmodulina.
 CE: células endoteliales.
 MCD: miocardiopatía dilatada.
 dp/dt_{máx}: velocidad máxima de ascenso de la presión desarrollada por el ventrículo izquierdo.
 GCs: guanilil-ciclasa soluble.
 IC: insuficiencia cardíaca.
 I_{Ca⁺⁺L}: corriente lenta de entrada de Ca⁺⁺ a través de los canales tipo-L.
 LPS: lipopolisacárido.
 MVO₂: consumo miocárdico de O₂.
 NA: noradrenalina.
 NO: óxido nítrico.
 NOS: óxido nítrico sintasa.
 PDE: fosfodiesterasas.
 PKA/G: proteincinasas A y G.
 PTDVI: presión telediastólica del ventrículo izquierdo.
 Rβ: receptores β-adrenérgicos.
 RFF: relación fuerza-frecuencia.
 RM2: receptores muscarínicos-M2.
 RS: retículo sarcoplásmico.
 RyR2: receptores/canales de calcio del retículo sarcoplásmico.
 SERCA2a: ATP-asa calcio-dependiente del retículo sarcoplásmico.
 VI: ventrículo izquierdo.
 XO: xantinoxidasa.

inflamación y la proliferación celular vascular. La regulación de todos estos procesos es sumamente compleja y depende no sólo de las concentraciones de NO, sino también del compartimiento celular donde se esté generando y de la vía de señalización activada, la situación fisiopatológica analizada, el estado redox celular y la presencia de otros mediadores celulares (acetilcolina, noradrenalina, bradicinina, angiotensina, etc.)¹⁻⁸. En este artículo revisaremos las principales vías de síntesis del NO y sus vías de señalización y, a continuación, algunos de los efectos cardíacos del NO, haciendo especial mención de los que regulan el acoplamiento excitación-contracción. Las restantes acciones cardíacas pueden consultarse en revisiones recientes¹⁻⁸ y las vasculares son analizadas en otro artículo de este suplemento.

TABLA 1. Efectos cardíacos del óxido nítrico

Efectos inotrópicos positivos (dosis bajas) y negativos (dosis altas)
Modula la relación fuerza-frecuencia
Inhibe la respuesta inotrópica positiva a los agonistas β-adrenérgicos
Mejora la relajación/distensibilidad ventricular
Regula la actividad de los canales iónicos cardíacos
Modula el tono vegetativo cardíaco
Aumenta el tono vagal cardíaco
Inhibe el tono simpático cardíaco
Regula la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular
Regula la respiración mitocondrial y el consumo miocárdico de O ₂
Estimula/inhibe la apoptosis cardíaca
Modifica el crecimiento, la hipertrofia y el remodelado cardíacos
Regula la fase tardía del preconditionamiento isquémico

SÍNTESIS CARDÍACA DE ÓXIDO NÍTRICO

Síntesis enzimática

En los cardiomiocitos, el NO es generado por tres isoformas de la óxido nítrico sintasa: neuronal (NOS1), inducible (NOS2) y endotelial (NOS3)¹⁻³. NOS1 y NOS3 son constitutivas y se activan por el complejo Ca⁺⁺-calmodulina (Ca⁺⁺M), mientras que la NOS2 es inducible, Ca⁺⁺-independiente y produce NO a mayor velocidad que las otras NOS (NOS2; 105 nmol/s, NOS1 y NOS3, 96 y 16 nmol/s, respectivamente)⁹. Para que el NO pueda ejercer sus múltiples acciones cardíacas, las distintas NOS se expresan en determinados microdominios celulares y sintetizan NO en la proximidad de su vía de señalización celular^{1-3,6}. Ello reduce el radio de difusión del NO en los cardiomiocitos, evita su inactivación por radicales libres y mioglobina, y aumenta su disponibilidad. En la tabla 2 se resumen algunos factores que regulan la expresión/actividad de las tres NOS³.

NOS3

Se expresa en el endotelio vascular y endocárdico, así como en los cardiomiocitos, los monocitos y las plaquetas^{2,3}. En los cardiomiocitos se localiza en las caveolas del sarcolema y, en particular, de los túbulos T. En el miocardio humano predomina en el epicardio del ventrículo izquierdo (VI) y en la aurícula^{10,11}. En el hurón, su expresión es máxima en el epicardio del VI, en la aurícula derecha y en el nodo senoauricular, intermedia en la pared del ventrículo derecho y muy reducida en el endocardio del VI¹⁰. En el perro, la NOS3 se expresa 15 veces más en los microvasos que en las grandes arterias coronarias; en éstas, la máxima expresión se observa en la arteria circunfleja, seguida de la arteria coronaria derecha, la descendente anterior izquierda y la aorta¹².

La NOS3 presenta una doble acilación (miristoilación en Gly2 y palmitoilación en Cys15 y Cys 26) ne-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3019761>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3019761>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)