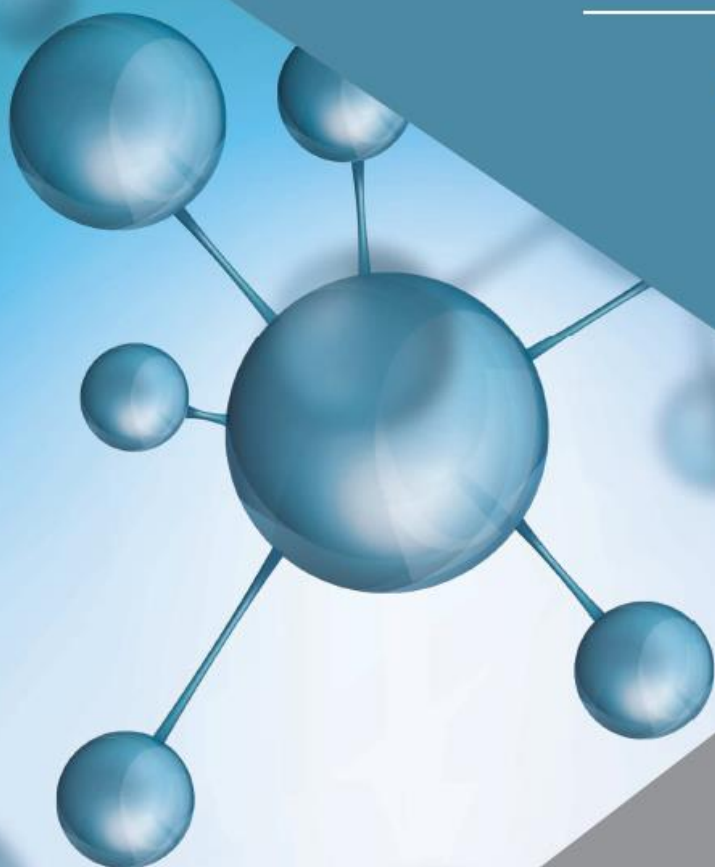


Cardiología Molecular

MÓDULO 4

INSUFICIENCIA CARDÍACA

JONATAN
NAVARRO
SOLANO



WG100.4

N322c Navarro Solano, Jonatan
Cardiología molecular. Módulo 4: Insuficiencia
Cardíaca / Jonatan Navarro Solano. 1. ed. -- San José,
C. R.: EDNASSS-CCSS, 2023.
14 páginas; ilustraciones; 14 x 21 centímetros.

ISBN: 978-9930-630-02-0

1. CARDIOLOGÍA. 2. MODELOS MOLECULARES.
1. TERAPÉUTICA. 4. INSUFICIENCIA CARDÍACA. 5.
ESTRUCTURA MOLECULAR. 5. COSTA RICA. I. Título.

La publicación de estos módulos fue aprobada por el Consejo Editorial de EDNASSS, en la sesión N° 161, del 15 de octubre de 2020.

Levantado de texto: el autor.

Diseño de portada: Orlando Aguirre Quirós, Stephanie Abarca Navarro.

Edición y corrección de estilo: Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social.

© Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (EDNASSS) 2023.
Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social.
Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).
Teléfono: 2221-6193 Ext. 3203.
Correo electrónico: ednasss@binasss.sa.cr

EDNASSS: una editorial al servicio de la salud y la seguridad social

TABLA DE CONTENIDO

SOBRE EL AUTOR.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
CAPÍTULO 1. ACCIÓN MOLECULAR EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	6
BGP-15.....	6
LARP7.....	8
NMT2.....	10
Semaglutide.....	11

SOBRE EL AUTOR

Jonatan Navarro Solano, costarricense, nacido en San José, es médico general y actualmente labora en el sector privado. Posee el título de investigador principal para estudios observacionales avalado por el Ministerio de Salud de Costa Rica y ha realizado varias publicaciones científicas en el campo de la Cardiología.

Desde el año 2019 se ha dedicado a la investigación y al estudio del funcionamiento molecular cardíaco, por cuanto considera de suma importancia el develar cada vez más y de manera comprensible y útil este tema a nivel clínico, para el desarrollo de futuras moléculas que tengan una función terapéutica en la patología cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es una entidad compleja, que afecta alrededor de 60 millones de personas en todo el mundo. Debido a su elevada morbi-mortalidad, a lo largo de la historia se han venido desarrollando diversos fármacos con distintos mecanismos de acción, para mejorar el estado clínico y la función cardíaca de quienes la presentan.

Partiendo de ese contexto, en este módulo 4 de cardiología molecular se expone la acción de algunas moléculas en la insuficiencia cardíaca y su efecto terapéutico, con el fin de que pueda contribuir en el manejo de esta importante afección cardiovascular, así como en el desarrollo de nuevos medicamentos.

CAPÍTULO 1. ACCIÓN MOLÉCULAR EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es un proceso patológico común, que puede definirse como la incapacidad del corazón para bombear de manera adecuada la sangre, para satisfacer las necesidades del cuerpo.

En este proceso intervienen de forma positiva y negativa diversas moléculas, como la BGP-15, la LARP7, la NMT2 y el semaglutide, cuya acción específica se detalla en los siguientes apartados, debido a su importancia.

BGP-15 ((3-piperidine-2-hydroxy-1-propyl)-nicotinic amidoxime)

La BGP-15 es una molécula pequeña, que ha demostrado un efecto beneficioso en el miocardio. Por ejemplo, en la cardiomiopatía diabética que puede evolucionar a insuficiencia cardíaca, se ha determinado que la BGP-15 restaura la función diastólica, gracias a su acción directa en la vía SERCA2a/fosfolamban, que contribuye a mejorar la acción del calcio en el cardiomiocito, así como la relajación ventricular (1).

Por otro lado, en una investigación experimental en la que se analizó la función de la BGP-15 en la insuficiencia cardíaca (2), se demostró que esta molécula disminuye el depósito del colágeno intersticial en los cardiomiocitos, por medio de la reducción de la actividad en la vía TGF/SMAD; esta acción molecular también previene el desarrollo de fibrosis e hipertrofia en el tejido cardíaco. En esta misma investigación se comprobó que la BGP-15 aumenta la vía Akt/GSK3B, incrementando la actividad de la fosfatasa MKP1, y disminuye la función de las vías p38 y JNK. Aunado a esto, se demostró que incrementa la

masa mitocondrial, estimulando la biogénesis en el cardiomiocito y mejorando la funcionalidad cardíaca.

En otro estudio en el que se evaluó el efecto de la BGP-15 en diferentes procesos mitocondriales de los cardiomiocitos (3), se determinó que esta molécula preserva la ultraestructura mitocondrial, aumenta el proceso de fusión e inhibe la fisión mitocondrial cardíaca. También se comprobó que aumenta la biogénesis en la mitocondria y la producción de energía en el cardiomiocito, y reduce el estrés oxidativo, específicamente al peróxido de hidrógeno, generando efectos positivos en la función celular y el remodelado en la insuficiencia cardíaca. Por último, se demostró que esta molécula reduce la hipertrofia cardíaca y la severidad de la falla cardíaca, reflejados en los niveles del biomarcador BNP.

Adicional a lo anterior, en una investigación experimental en insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, en la que se analizó la acción de la BGP-15 en ambas patologías (4), se determinó que la molécula mejora la función cardíaca, reduciendo los episodios de arritmia y de fibrosis cardíaca. Esta acción de la molécula BGP-15 podría estar relacionada a un incremento en la fosforilación del IGF1R (receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1), que produce un impacto sobre los canales de potasio, que protegen a los cardiomiocitos de arritmias. Otro mecanismo probable es el aumento de la fluidez de los niveles del gangliósido M3 (GM3), que ayuda a mejorar las acciones de otras moléculas (proteínas receptoras) en la célula.

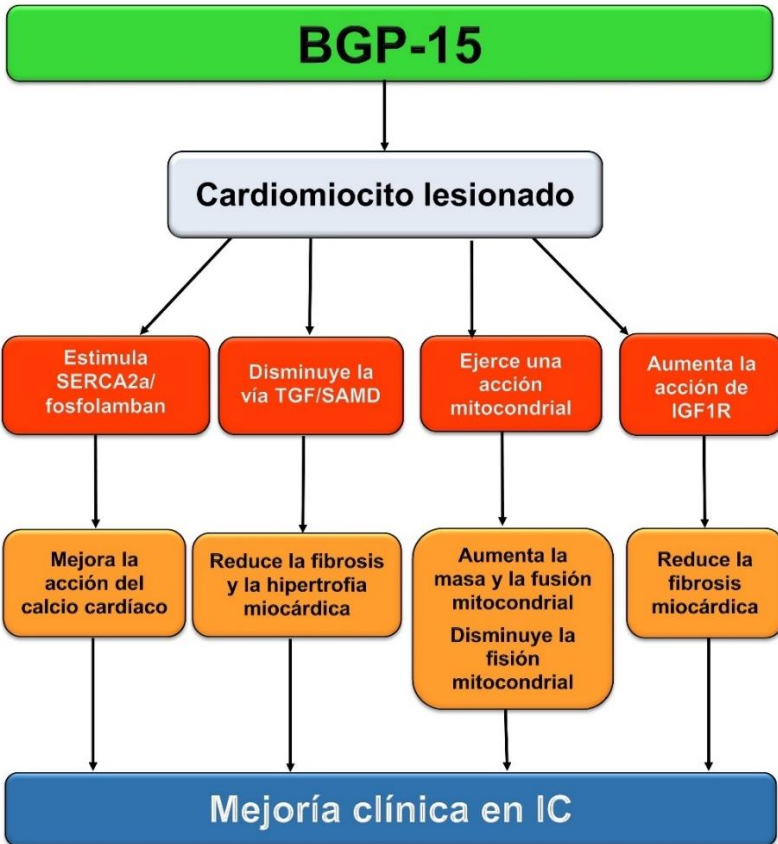


Figura 1. Acción de la molécula BGP-15. La BGP-15 estimula la vía SERCA2a/ fosfolamban, mejorando la acción del calcio cardíaco. Asimismo, disminuye la vía TGF/SAMD, que reduce la fibrosis y la hipertrofia miocárdica. También ejerce una acción mitocondrial, aumentando la fusión y disminuyendo la fisión mitocondrial. A la vez, aumenta la acción del IGF1R, con reducción de la fibrosis miocárdica. Todas estas acciones producen una mejoría clínica en la insuficiencia cardíaca.

LARP7 (La ribonucleoprotein domain family member 7)

La molécula LARP7 es un regulador en la respuesta del daño en el ADN. Esta resulta esencial para la biogénesis mitocondrial, la producción de energía y la función cardíaca, al modular la homeostasis y la actividad de la SIRT1 (5).

En la falla cardíaca se ha observado una reducción de la LARP7, como consecuencia de la producción elevada de especies reactivas de oxígeno, que estimula a la proteína ATM. Esta situación conlleva a alteraciones en la biogénesis mitocondrial y a un aumento de la fosforilación oxidativa, contribuyendo así a la patogénesis de la insuficiencia cardíaca (5).

Adicionalmente, se ha encontrado que la activación de la ATM y la regulación negativa de la LARP7 amortigua la actividad desacetilasa de la SIRT1 y mejora la actividad transcripcional de otras moléculas, como p53 y NF-κB, relacionadas con lesiones inflamatorias, lo que acelera la senectud celular y la aterosclerosis (6).

Cuando los niveles de LARP7 se restauran posterior a una lesión directa, se logra una mejoría en la función y en el metabolismo cardíaco, además de brindarle protección al miocardio (6).

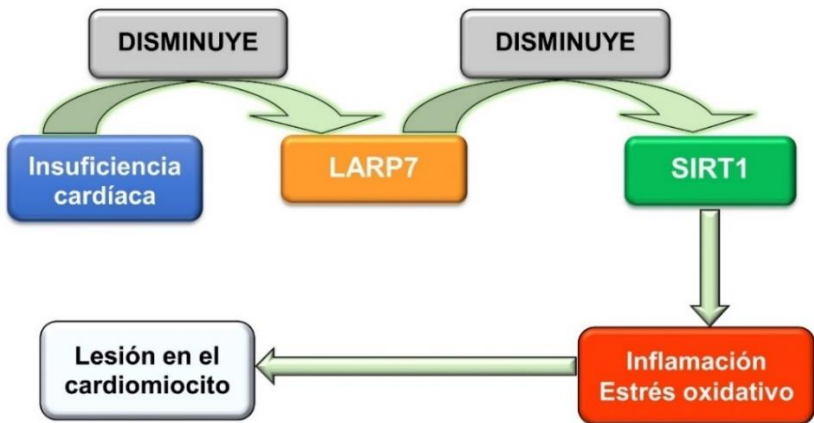


Figura 2. Acción de la molécula LARP7. La insuficiencia cardíaca disminuye a la molécula LARP7, que a su vez disminuye a la proteína SIRT1. Estas acciones generan inflamación y estrés oxidativo celular, ocasionando una lesión en el cardiomiocito.

NMT2 (N-miristoiltransferasa 2)

Las modificaciones postranslacionales o postraduccionales, como también se les conoce, aumentan la diversidad proteómica, la cual regula la estructura, la localización y la interacción de los cardiomiocitos (7). Una de estas modificaciones es la N-miristoilación, que implica la unión del ácido mirístico al residuo de la N-terminal glicina (8); proceso que resulta indispensable para el correcto funcionamiento y el tráfico intracelular de ciertas proteínas.

La N-miristoilación es catalizada por la enzima NMT (N-miristoiltransferasa) (9), la cual posee dos isoformas (NMT1 y NMT2) en seres humanos, localizadas principalmente en el corazón, en el intestino, en los riñones, en el hígado y en la placenta.

En un estudio experimental en modelos de animales (10), se demostró que la insuficiencia cardíaca disminuye la expresión de la NMT2, por la acción de la angiotensina II, alterando los niveles de la N-miristoilación y ocasionando mayor hipertrofia de los cardiomiocitos. Esta alteración patológica de la expresión de NMT2 cardíaco, sugiere que este gen participa en la remodelación cardíaca y en la insuficiencia cardíaca.

Por otro lado, se encontró que los efectos de protección cardíaca de la NMT2 resultan de la disminución de la fosforilación de las moléculas CAMKII y de HDAC4, que participan en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Finalmente, se determinó que la acción terapéutica de la molécula NMT2 reduce la hipertrofia y la fibrosis miocárdica, así como la disfunción cardíaca y la mortalidad por insuficiencia cardíaca.

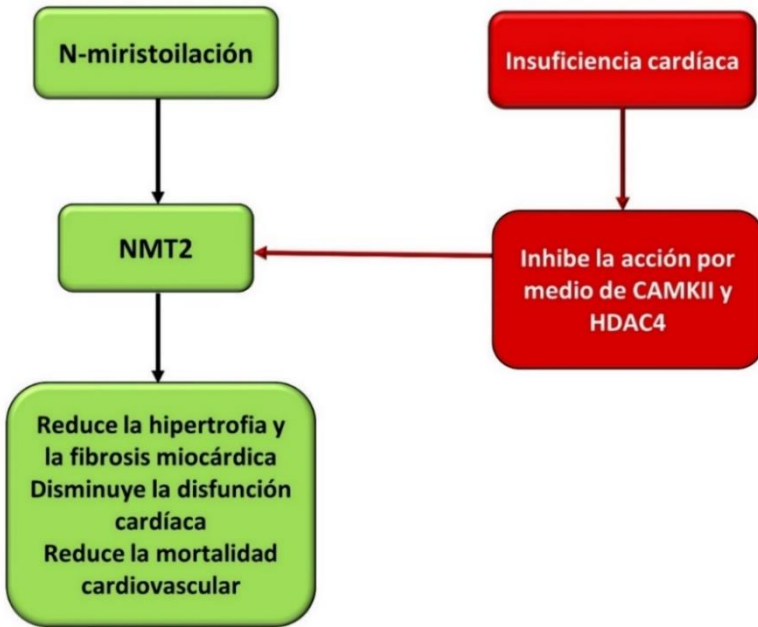


Figura 3. Efectos de la NMT2 en insuficiencia cardíaca. La N-miristoilación es catalizada por la molécula NMT2, la cual produce efectos beneficiosos en el tejido cardíaco, como disminución de la hipertrofia, de la fibrosis miocárdica, de la disfunción cardíaca y de la mortalidad cardiovascular; sin embargo, la insuficiencia cardíaca, por medio de la CAMKII y de la HDAC4, inhibe estas acciones.

Semaglutide

El semaglutide es un destacado análogo de la hormona GLP-1, cuyo accionar a nivel fisiológico ha venido investigándose en los últimos años. Por ejemplo, en un estudio experimental (11) se demostró que el semaglutide generó una reducción del tejido adiposo, así como pérdida de peso, además de mejorar el control glicémico y la capacidad de ejercicio. Adicionalmente, se demostró que el semaglutide mejoró la función cardíaca y disminuyó la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la congestión pulmonar. A la vez, se comprobó que este análogo del GLP-1 reduce los niveles del ARN mensajero de marcadores de estrés cardíaco por insuficiencia cardíaca, así como la fibrosis miocárdica, al reducir el colágeno 1a1, el colágeno 3a1 y el inhibidor

de metalopeptidasa-1. Por otro lado, se determinó su efecto anti-inflamatorio, al reducir la IL-6 y la galectina-3. Finalmente, se determinó que el semaglutide mejora la función del citoesqueleto del tejido cardíaco, restaura la función endotelial y disminuye el estrés oxidativo en los cardiomiocitos.

Con base en lo anterior, se puede afirmar que el uso de este fármaco resulta beneficioso no solo a nivel metabólico, sino también a nivel cardiovascular, en la insuficiencia cardíaca.

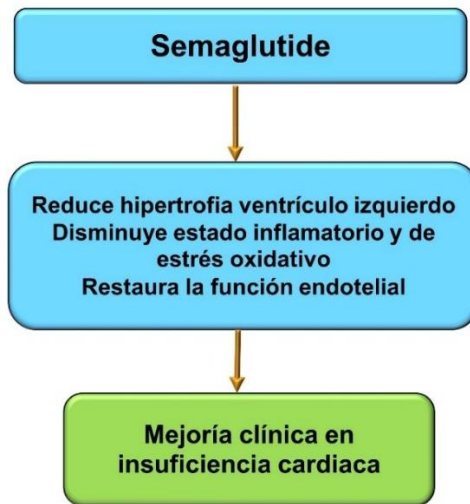


Figura 4. Acción del semaglutide en insuficiencia cardíaca. El semaglutide estimula al GLP-1, generando acciones beneficiosas en insuficiencia cardíaca, como reducción de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, disminución del estado inflamatorio y del estrés oxidativo y restauración de la función endotelial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bombicz M, Priksz D, Rudolf Gesztelyi, Kiss R, Hollos N, Varga B, Nemeth J, Toth A, Papp Z, Szilvassy Z, Juhasz B. The drug candidate BGP-15 delays the onset of diastolic dysfunction in the Goto-Kakizaki Rat model of diabetic cardiomyopathy. *Molecules*. 2019; 24(3): 586.
2. Horvath O, Ordog K, Bruszt K, Deres L, Gallyas F, Sumegi B, Toth K, Halmosi R. BGP-15 protects against heart failure by enhanced mitochondrial biogenesis and decreased fibrotic remodelling in spontaneously hypertensive rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021: 1250858.

3. Horvath O, Ordog K, Bruszt K, Kalman N, Kovacs D, Radnai B, Gallyas F, Toth K, Halmosi R, Deres L. Modulation of Mitochondrial Quality Control Processes by BGP-15 in Oxidative stress scenarios: from cell culture to heart failure. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021: 6643871.
4. Sapra G, Tham YK, Cemerlang N, Matsumoto A, Kiriazis H, Bernardo BC, Henstridge DC, Ooi JYY, Pretorius L, Boey EJH, Lim L, Sadoshima J, Peter J Meikle PJ, Mellet NA, Woodcock EA, Marasco S, Ueyama T, Du XJ, Febbraio MA, McMullen JR. The small-molecule BGP-15 protects against heart failure and atrial fibrillation in mice. *Nat Commun*. 2014; 5: 5705.
5. Yu H, Zhang F, Yan P, Zhang S, Lou Y, Geng Z, Li Z, Zhang Y, Xu Y, Lu Y, Chen C, Wang D, Zhu W, Hu X, Wang J, Zhuang T, Zhang Y, Wu G, Liu J, Zeng C, Pu WT, Sun K, Zhang B. LARP7 protects against heart failure by enhancing mitochondrial biogenesis. *Circulation*. 2021; 143(20): 2007-2022.
6. Yan P, Li Z, Xiong J, Geng Z, Wei W, Zhang Y, Wu G, Zhuang T, Tian X, Liu Z, Liu J, Sun K, Chen F, Zhang Y, Zeng C, Huang Y, Zhang B. LARP7 ameliorates cellular senescence and aging by allosterically enhancing SIRT1 deacetylase activity. *Cell Rep*. 2021; 37(8): 110038.
7. Fert-Bober J, Murray CI, Parker SJ, Van Eyk JE. Precision profiling of the cardiovascular post-translationally modified proteome: where there is a will, there is a way. *Circ Res*. 2018; 122(9): 1221-1237.
8. Resh MD. Trafficking and signaling by fatty-acylated and prenylated proteins. *Nat Chem Biol*. 2006; 2(11): 584-590.
9. Farazi TA, Waksman G, Gordon JI. The biology and enzymology of protein N-myristoylation. *J Biol Chem*. 2001; 276(43): 39501-39504.
10. Tomita Y, Anzai F, Misaka T, Ogawara R, Ichimura S, Wada K, Kimishima Y, Yokokawa T, Ishida T, Takeishi Y. Targeting N-myristoylation through nmt2 prevents cardiac hypertrophy and heart failure. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. 2023; 8(10): 1263-1282.
11. Withaar C, Meems LMG, Nollet EE, Schouten E, Schroeder MA, Knudsen LB, Niss K, Madsen CT, Hoegl A, Mazzoni G, van der Velden J, Lam CSP Silljé H, de Boer R. The cardioprotective effects of semaglutide exceed those of dietary weight loss in mice with HFpEF. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. 2023; 8(10): 1298–1314.



Cardiología Molecular

MÓDULO 4

INSUFICIENCIA CARDÍACA