



# Cardiología molecular: una visión futurista en tratamientos farmacológicos

## Molecular cardiology: a futuristic vision in pharmacological treatments

Jonatan Navarro Solano<sup>1</sup>;  <https://orcid.org/0009-0006-1875-3870>

1. Médico general, investigador en estudios observacionales; San José, Costa Rica; johnnaavas0305@gmail.com

Recibido 22 de junio de 2021. Aceptado 28 de octubre de 2021.

### RESUMEN

La cardiología molecular es un campo poco explorado y desarrollado, debido a su elevada complejidad; sin embargo, es de gran importancia, debido a las diferentes actividades fisiológicas que desempeñan las moléculas en el tejido cardíaco. Estas sustancias pueden actuar en diferentes estados, ejecutando funciones primordiales en la célula cardíaca. Entre estos estados se encuentran el metabólico, el estructural, el funcional y el mitocondrial. Algunas de estas moléculas pueden tener acciones en un solo estado o en varios de ellos. El conocer a fondo cada una de sus funciones en los diferentes estados, resulta relevante para el desarrollo de medicamentos para el manejo de diversas patologías cardiovasculares, en beneficio de la población.

**Palabras clave:** Cardiología, Modelos Moleculares, Estructura Molecular, Terapéutica.

### ABSTRACT

Molecular cardiology is an area not very explored and developed, due to its high complexity; however, it is of great importance, due to the different physiological activities carried out by the molecules in cardiac tissue. These substances can act in different states, executing essential functions in the cardiac cell. These include metabolic, structural, functional, and mitochondrial states. Some of these molecules can have actions in a single state or in several of them. Knowing in depth each one of its functions in the different states is relevant for the development of drugs for the management of different cardiovascular diseases, for the benefit of the population.

**Key words:** Cardiology, Models Molecular, Molecular Structure, Therapeutics.

## INTRODUCCIÓN

Las moléculas son sustancias que desarrollan funciones específicas en los distintos tejidos e involucran diversos tipos de enzimas, proteínas y receptores. En el caso del tejido cardíaco, que es muy especializado, se requiere de la adecuada acción de las moléculas en diferentes lugares, para así poder cumplir con la función sistólica (contracción miocárdica) y diastólica (relajación miocárdica), para la correcta distribución sanguínea al resto del cuerpo; por lo que resulta fundamental que exista un adecuado equilibrio en la acción molecular.

Dentro de este contexto, se considera de gran relevancia conocer la forma en que actúan las moléculas a nivel cardíaco, con el fin de desarrollar medicamentos específicos para el manejo de ciertas patologías cardiovasculares, que permitan controlar la morbilidad cardíaca, disminuir las hospitalizaciones, mejorar la calidad de vida de las personas y reducir la mortalidad por esta causa.

Estas moléculas pueden ejercer sus funciones en diferentes estados de la célula cardíaca, tales como el metabólico, el estructural, el funcional y el mitocondrial. A continuación, se explica de manera breve en qué consiste cada uno de esos

estados y se dan ejemplos de algunas moléculas que intervienen en sus funciones y la forma en que actúan.

### Estado metabólico

A nivel fisiológico, el estado metabólico involucra la acción principal del ATP (adenosín trifosfato), para la producción de energía en el cardiomiocito, la cual se obtiene principalmente en los procesos oxidativos de la glucosa y de los lípidos, para desempeñar una adecuada función celular.

Sin embargo, algunas patologías, como la diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia cardíaca, alteran el manejo y estimulan la acumulación de la glucosa y de los lípidos en el tejido cardíaco, contribuyendo a la glucotoxicidad y a la lipotoxicidad, con el consecuente desarrollo de vías alternas para la formación de energía y de metabolitos tóxicos en la célula cardíaca. Estos metabolitos contribuyen a la disminución de las actividades metabólicas, ocasionando una disfunción miocárdica.

### Ejemplos moleculares

Las moléculas AMPK y SGLT1 participan fisiológicamente en la actividad metabólica cardíaca. Sin embargo, ante la presencia de enfermedades cardiovasculares estas aumentan su acción, para compensar la disminución metabólica, lo cual produce mayores efectos nocivos para la célula cardíaca (1-2).

### Estado estructural

Un adecuado estado estructural miocárdico se refleja en una contracción y una relajación cardíaca sin alteraciones; no obstante, entidades patológicas cardíacas como la hipertrofia ventricular y la fibrilación auricular, producen cambios significativos en el músculo cardíaco.

Estas afectaciones, como la hipertrofia (crecimiento celular), aumentan el tamaño del corazón, afectando el llenado sanguíneo en las cámaras cardíacas (aurículas y ventrículos). Asimismo, conllevan a fibrosis intersticial, que resulta del acúmulo del colágeno y del desequilibrio en la producción de este, como ocurre posterior a un infarto al miocardio.

### Ejemplos moleculares

La molécula TGF-beta 1 produce la fibrosis intersticial, la cual es activada por la vía RhoA/ROCK, que aumenta la producción del colágeno en el miocardio (3).

Por otro lado, se encuentra la molécula ERK, participa en el proceso de hipertrofia en la célula cardíaca (4).

### El estado mitocondrial

La mitocondria ejecuta funciones de mucha importancia para la supervivencia de las células y, por ende, de los

órganos. Estas funciones incluyen desde la producción de ATP, es decir, de energía, hasta el proceso de respiración celular, siendo las acciones más significativas la fisión (división) y la fusión (unión) celular.

En los últimos años se le ha dado mayor relevancia a la acción de las moléculas que participan en esta organela, debido a su complejidad y al beneficio que representa el descubrimiento de estas.

### Ejemplos moleculares

La molécula DRP-1 estimula la fisión celular y está relacionada con enfermedades como la isquemia coronaria, el infarto al miocardio y la angina inestable (5).

Por otra parte, las moléculas Mfn2 y OPA1 estimulan la fusión celular para aumentar la función y la actividad mitocondrial, lo cual genera un beneficio celular y, por ende, un mejor desempeño del miocardio (6).

Si se considera que desde el punto de vista fisiológico y patológico tanto la fisión como la fusión son indispensables para el equilibrio celular, no cabe duda de que el accionar de las moléculas descritas resulta también fundamental.

Otro ejemplo de una sustancia que actúa en la organela es la innovadora SAMBA, la cual antagoniza los efectos de las moléculas BIIPKC y Mfn1, reduciendo efectos nocivos de apoptosis y estrés oxidativo, lo que constituye un beneficio clínico en la insuficiencia cardíaca (7).

### El estado funcional

El estado funcional está directamente relacionado con el intercambio intrínseco y extrínseco de iones en el cardiomiocito, entre ellos el calcio que participa en la contractilidad miocárdica. En este estado se incluyen los efectos perjudiciales del estrés oxidativo, que reducen dicha contractilidad.

Cabe destacar que la actividad fisiológica del calcio es primordial para la contracción del cardiomiocito y es dependiente de otras moléculas; sin embargo, alteraciones en su actividad conducen a patologías cardíacas, como la fibrilación auricular.

### Ejemplos moleculares

Fisiológicamente, la molécula calmodulina se encarga de regular las proteínas en el manejo del calcio. No obstante, alteraciones en esta molécula ocasionan un remodelado eléctrico en la aurícula cardíaca, produciendo arritmia (8).

Por otra parte, está la molécula SOD2, que participa en la regulación del proceso de estrés oxidativo, contrarrestando las acciones de los radicales libres (9).

### Moléculas cardíacas y desarrollo de medicamentos

Como ya se mencionó, el conocer con mayor profundidad las diferentes moléculas que interfieren a nivel cardíaco puede resultar muy útil para el desarrollo de medicamentos

cardíacos, cuyo mecanismo de acción sea la estimulación o la inhibición de una o varias moléculas, en cualquiera de los estados antes descritos.

Cabe destacar que en los últimos años se han empezado a comercializar algunos fármacos que actúan sobre las moléculas cardíacas, lo que representa un gran avance en el control fisiopatológico de distintas entidades que afectan el corazón.

Un ejemplo puntual es el medicamento sacubitril-valsartán, utilizado en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, el cual inhibe la molécula neprilisina y, a su vez, reduce el biomarcador cardíaco NT-proBNP, logrando así disminuir la hospitalización por falla cardíaca y la mortalidad cardiovascular.

Otro ejemplo es el grupo de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, donde se incluyen los fármacos empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina. Aunque los efectos de estos medicamentos se dan a nivel renal, al aumentar la excreción de glucosa en pacientes diabéticos, este grupo sorprendentemente ha presentado acciones muy concretas y positivas sobre la función miocárdica, tanto en la parte metabólica como en la hemodinámica.

A pesar de este progreso, es indispensable indagar aún más sobre la acción de las moléculas a nivel cardíaco, ya que se podrían descubrir nuevos aspectos, que sirvan de base para el desarrollo terapéutico, trayendo consigo una serie de beneficios, tales como: lograr una mejoría clínica (signos y síntomas) en los pacientes cardiológicos; reducir la tasa de morbilidad por causas cardiovasculares a nivel mundial; ampliar las opciones de tratamiento; y mejorar la calidad de vida de las personas.

De forma complementaria, se deberán continuar haciendo estudios experimentales que permitan el desarrollo de moléculas que puedan ser utilizadas en el cuerpo humano para mejorar el estado clínico general.

## CONCLUSIONES

El conocimiento y la comprensión de las funciones moleculares a nivel cardíaco en los diferentes estados (metabólico, estructural, funcional y mitocondrial) es un tema poco explorado aún; sin embargo, resulta de gran relevancia para el desarrollo de nuevos fármacos. Por tanto, este tema deberá seguir siendo explorado por los investigadores, para poder impactar de forma positiva las tasas de morbilidad, con los múltiples beneficios que esto conlleva, tanto para los sistemas de salud como para población en general.

## Conflictos de interés

Hago la aclaración de que no poseo conflictos de interés sobre los productos farmacológicos que he mencionado u otros relacionados con el tema, ni con ninguna casa farmacéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lu Q, Li X, Liu J, Sun X, Rousselle T, Ren D, Tong N, Li J. AMPK is associated with the beneficial effects of antidiabetic agents on cardiovascular diseases. *Biosci Rep.* 2019; 39(2): BSR20181995.
2. Li Z, Agrawal V, Ramratnam M, Sharma RK, D'Auria S, Sincoular A, Jakubiak M, Music ML, Kutschke WJ, Huang XN, Gifford L, Ahmad F. Cardiac sodium-dependent glucose cotransporter 1 is a novel mediator of ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2019; 115(11): 1646-1658.
3. Mutlak M, Schlesinger-Laufer M, Haas T, Shofti R, Ballan N, Lewis YE, Zuler M, Zohar Y, Caspi LH, Kehat I. Extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation preserves cardiac function in pressure overload induced hypertrophy. *Int J Cardiol.* 2018; 270: 204-213.
4. Gallo S, Vitacolonna A, Bonzano A, Comoglio P, Crepaldi T. ERK: a key player in the pathophysiology of cardiac hypertrophy. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(9): 2164.
5. Hu Q, Zhang H, Gutiérrez Cortés N, Wu D, Wang P, Zhang J, Mattison JA, Smith E, Bettcher LF, Wang M, Lakatta EG, Sheu SS, Wang W. Increased Drp1 acetylation by lipid overload induces cardiomyocyte death and heart dysfunction. *Circ Res.* 2020; 126(4): 456-470.
6. Hu L, Ding M, Tang D, Gao E, Li C, Wang K, Qi B, Qiu J, Zhao H, Chang P, Fu F, Li Y. Targeting mitochondrial dynamics by regulating Mfn2 for therapeutic intervention in diabetic cardiomyopathy. *Theranostics.* 2019; 9(13): 3687-3706.
7. Ferreira JC, Campos JC, Qvit N, Qi X, Bozi LHM, Bechara LRG, Lima VM, Queliconi BB, Disatnik MH, Dourado PMM, Kowaltowski AJ, Mochly-Rosen D. A selective inhibitor of mitofusin 1- $\beta$ IIPKC association improves heart failure outcome in rats. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 329.
8. Kang PT, Chen CL, Ohanyan V, Luther DJ, Meszaros JG, Chilian WM, Chen YR. Overexpressing superoxide dismutase 2 induces a supernormal cardiac function by enhancing redox-dependent mitochondrial function and metabolic dilation. *J Mol Cell Cardiol.* 2015; 88: 14-28.
9. Daniels L, Bell J, Delbridge L, McDonald F, Lamberts R, Erickson J. The role of CaMKII in diabetic heart dysfunction. *Heart Fail Rev.* 2015; 20: 589-600.
10. Navarro J. *Cardiología Molecular: más allá del funcionamiento y la estructura del miocardio.* (Internet). San José: CCSS-EDNASSS; 2020. Consultado en: <https://www.binasss.sa.cr/cardiologia.pdf>

