

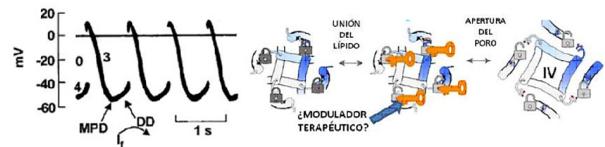
LA ESPONTANEIDAD Y EL MARCAPASO CARDÍACO "REVISITADO"

Comentarios: revmedbuenosaires@gmail.com, kotsias@yahoo.com

Hacia el año 2000 un artículo referido al marcapaso cardíaco¹ señalaba que el hecho de ser denominado espontáneo era porque su causa no era aparente y estaba basado en la actividad de un canal activado por la hiperpolarización y regulado por nucleótidos cíclicos y el sistema simpático (HCN, *hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated channels*). Una diminuta y crucial corriente iónica positiva (I_f en la Figura) que se expresa por medio de la despolarización diastólica del potencial de acción (DD) y que es activada por la repolarización previa (máximo potencial diastólico, MPD). Aquí "revisitamos" el tema.

El HCN es un tetrámero de idénticas subunidades dispuestas alrededor del poro del canal, cada una con 6 hélices transmembrana (S1-S6) y varias isoformas, siendo HCN4 la más común en los mamíferos. Algunas mutaciones del HCN con aumento o disminución en su funcionamiento han sido asociadas a la enfermedad del nodo sinusal². HCN es bloqueado por fármacos para reducir la frecuencia cardíaca como la ivabradina³. Es utilizada en el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable en enfermos coronarios con ritmo sinusal normal o en aquellos con intolerancia a los betabloqueantes y/o insuficiencia cardíaca⁴. Todo bien por un tiempo con esto hasta que estudios *in vitro* mostraron que la ivabradina prolonga la repolarización (fase 3) del potencial de acción en el tejido ventricular al bloquear la corriente por el canal hERG⁵ en un rango de concentraciones que se superponen con las requeridas para su efecto sobre el HCN y de ahí el consiguiente riesgo de generar una arritmia (*torsades de pointes*)^{6,7}.

He aquí uno de los problemas recurrentes con las drogas que afectan los canales iónicos, el identificar los sitios de unión de fármacos específicos de canales particulares. La esperanza reside en que investigadores de la Weill Cornell Medicine de Nueva York⁸ demostraron



que los lípidos aniónicos PIP2 y PA (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato y ácido fosfatídico) de la capa bilipídica de la membrana (llaves en la Figura) se unen al segmento S6 y desestabilizan en forma electrostática un puente salino que lo mantiene cerrado (candados), permitiendo que los estímulos apropiados lo activen, permitiendo la corriente despolarizante mencionada. La concentración de esos lípidos en el entorno es muy baja y por eso muy susceptible de ser alterada aumentando la activación del HCN (hecho comprobado en condiciones *in vitro*). Aun en etapa experimental (arriesgamos una ficha), dos residuos ubicados en las cercanías en cada abertura del poro se relacionan con el aumento o disminución del bloqueo farmacológico del HCN⁹. Siguiendo este esquema la ivabradina bloquea el canal desde el lado intracelular cuando el poro está abierto (*open channel blocker*; IV en la Figura).

Como se habrá visto hubo varios avances y algunos retrocesos parciales con el control de los canales HCN como responsables del marcapaso cardíaco. Señalan la necesidad de comprobar los efectos y limitaciones de las drogas una vez que ingresan al mercado y por otro lado es claro que los lípidos ya no son más los "hermanos menores" del HCN. De todo esto el interés en conocer la influencia del estado metabólico sobre los lípidos asociados a las proteínas constitutivas de los canales y su regulación por medios farmacológicos (modulador terapéutico en la Figura) ¿No son estas ideas muy provocativas? Una "corazonada" parece decirnos que sí.

Bibliografía

1. Kotsias BA. *Medicina (B Aires)* 2000; 60: 387-92.
2. Erlenhardt N, Kletke O, Wohlfarth F, et al. *Pflugers Arch* 2020; 472: 1733-42.
3. Cao Y, Chen S, Liang Y, et al. *Br J Pharmacol* 2018; 175: 3963-75.
4. Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1051-7.
5. Cavarra MS, del Mónaco SM, Assef YA, Ibarra C, Kotsias BA. *J Membr Biol* 2007; 219: 49-61.
6. Lees-Miller JP, Guo J, Wang Y, et al. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 85: 71-8.
7. Melgari D, Brack KE, Zhang Ch, et al. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001813. doi: 10.1161/JAHA.115.001813.
8. Schmidpeter PAM, Wu D, Rheinberger J, et al. *Nat Struct Mol Biol* 2022; 29, 1092-100.
9. Nakashima K, Nakao K, Matsui H. *SLAS Discov* 2021; 26: 896-908.