

Avances en el Estudio de Receptores β 3

Advances on β 3 Recipient Study

Daniel Gonzalez Moreno

Universidad Complutense de Madrid

Resumen

Los receptores β 3 adrenérgicos están acoplados a proteínas G. Se expresan en una amplia variedad de tejidos incluidos músculo detrusor de la vejiga, intestino, tejido adiposo blanco y marrón, cerebro, corazón, entre otros. El objetivo de este trabajo es el de realizar una revisión bibliográfica de los últimos avances en investigación sobre los receptores β 3 y exponer las estrategias farmacológicas actuales. El mayor conocimiento del mecanismo y función de estos receptores en sus diferentes localizaciones está permitiendo en los últimos años desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de patologías como la vejiga hiperactiva, la depresión y el síndrome del colon irritable. Destacan los agonistas β 3 mirabegron, amibegron y solabegron. En España, sólo está autorizado y comercializado desde el año 2015 el agonista β 3 mirabegron (Betmiga®) para el tratamiento de los síntomas del síndrome de vejiga hiperactiva en adultos.

Palabras clave: agonistas β -3 adrenérgicos, receptores Beta-3, avances.

Abstract

β 3-adrenergic receptors are G-protein coupled receptors. They are expressed in a variety of tissues including detrusor muscle, intestine, white and brown adipose tissue, brain and heart, among others. The purpose of this bibliographic review is to provide the latest research advances on β 3 recipients and current pharmacological strategies targeting these receptors. The greater knowledge of the mechanism and function of these receptors in their different locations has led in recent years to develop new drugs for the treatment of pathologies such as overactive bladder, depression and irritable bowel syndrome. As remarkable β 3-agonists such as mirabegron, amibegron and solabegron. In Spain, β 3-agonist mirabegron (Betmiga®) is the only authorized and marketed since 2015 for the treatment of overactive bladder syndrome in adults.

Keywords: β 3-agonists, β 3 recipients, advances.

Introducción

Los receptores $\beta 3$ están presentes en músculo detrusor de la vejiga, tejido adiposo blanco y marrón, corazón, vesícula biliar, tracto gastrointestinal, próstata, miometrio y cerebro. Son receptores acoplados a proteínas G heterotriméricas; se caracterizan por poseer 7 dominios transmembrana con tres lazos intracelulares y tres extracelulares, y un residuo de cisteína 361 (Cys361) palmitoilado. Los dominios transmembrana TM3, TM4, TM5 y TM6 están implicados en la unión al ligando, y los dominios TM2 y TM7 median la activación de la proteína G. La región N-terminal, que se encuentra glicosilada, está orientada hacia el exterior celular y la región C-terminal hacia el interior (Figura 1) (Sanz-Rosa, 2011).

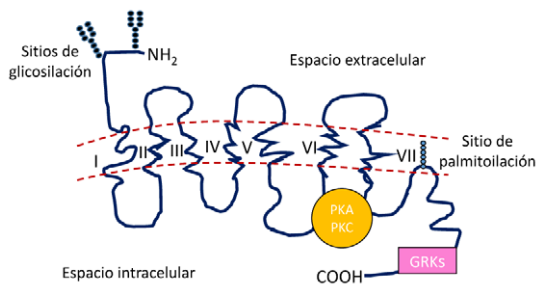


Figura 1. Estructura de receptores acoplados a proteínas G.

Se encuentran codificadas en el cromosoma 8; tienen una homología del 46% con los receptores $\beta 2$ y del 51% con los receptores $\beta 1$. A diferencia de los $\beta 1$ y $\beta 2$, los genes que codifican para los receptores $\beta 3$ contienen intrones lo que da lugar a la generación de varias isoformas (Rozec & Gauthier, 2006). Existen evidencias de que el polimorfismo trp64Arg, que se encuentra en el 1% de la población, está asociado a una mayor tendencia a desarrollar resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión (Michael, Cernecka & Ochodnický, 2001). Además, los receptores $\beta 3$ se diferencian de los $\beta 1$ y $\beta 2$ en que carecen de sitios de fosforilación de la proteína quinasa A (PKA) y en que tienen menos residuos de serina y treonina, lo que impide la fosforilación del receptor por parte de la enzima quinasa de receptores G (GRK), y en consecuencia la unión con las β -arrestinas; esto les hace más resistente a la desensibilización (Michael et al., 2001).

El objetivo de este trabajo es el de realizar una revisión bibliográfica de los últimos avances en investigación sobre los receptores $\beta 3$ y exponer las estrategias farmacológicas actuales que tienen como diana estos receptores.

Resultados y discusión

En adipocitos, los receptores $\beta 3$ están acoplados a dos proteínas G heterodiméricas: Gs y Gi. Los que están acoplados a Gs aumentan la activación de PKA, favoreciendo los procesos de termogénesis a través de la activación de la vía $p38\alpha$, lo que da lugar a la activación de factores de transcrip-

ción como el factor activador de transcripción 2, aumentando la expresión de la proteína desacoplante-1 (UCP1) (Galtzky et al., 1997). Los receptores acoplados a la proteína Gi median la vía de las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK) que fosforilan la hormona sensible a lipasa (HLP), conduciendo a la lipólisis. En roedores, está ampliamente estudiado el efecto de receptores $\beta 3$ en tejido adiposo marrón y blanco. Se ha demostrado que en el tejido marrón se favorece la termogénesis en la que participa UCP1, proteína transportadora mitocondrial que favorece la entrada de protones en la matriz y la producción de un gradiente, lo que permite que la energía producida en la mitocondria, por procesos de óxido-reducción, se libere casi totalmente en forma de calor haciendo que el animal pierda peso por un aumento del gasto energético (Zaninovich, 2005). Por otro lado, en humanos se ha visto que hay una menor actividad de los fármacos agonistas a receptores $\beta 3$ en tejido adiposo debido a una menor expresión de estos en comparación con roedores; además de una menor afinidad de los agonistas por los receptores (Deng et al., 1996).

En músculo liso de vejiga, los receptores $\beta 3$ están implicados en la activación de adenilato ciclasa y en el aumento de AMPc y PKA. Además se ha visto que hay una relación entre las subunidades β y γ de la proteína G con la apertura de canales de potasio. De los tres subtipos de receptores β localizados en músculo liso de vejiga, el 97% corresponde a $\beta 3$, el 1.5% a receptores $\beta 1$ y el 1.4% a receptores $\beta 2$ (Yamaguchi, 2002). Estos receptores $\beta 3$ participan en la relajación del músculo detrusor, importante en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de vejiga hiperactiva, nocturia e incontinencia urinaria. Se ha demostrado la eficacia del agonista mirabegron para el tratamiento de vejiga hiperactiva; se comercializa en EEUU, Japón y Unión Europea (Alcántara Montero, 2015). En España se conoce como Betmiga®.

En músculo cardíaco, los receptores $\beta 3$ están presentes en células atriales, siendo los responsables de la fosforilación y desactivación de canales de calcio dependientes de voltaje tipo L (efecto inotrópico y cronotrópico negativo). Los receptores están acoplados a proteínas Gi que activan la enzima monóxido de nitrógeno sintasa endotelial lo que favorece la formación de NO. Este NO incrementa los niveles de GMPc, por acción de la guanilato ciclasa, favoreciendo la activación de proteína quinasa G (PKG) y fosforilación del canal (Figura 2). En varios estudios se ha mostrado una regulación al alza de estos receptores en pacientes con fallo cardíaco lo que sugiere un mecanismo de compensación de los efectos inotrópicos y cronotrópicos de los otros receptores β (Moniotte et al., 2001). Esto trae como consecuencia una mayor producción de NO y por tanto una mejor función diastólica, menor consumo de ATP y de creatina fosfato, y favorece la vasodilatación arterial produciendo un mayor aporte de oxígeno. A pesar de esto, un efecto inotrópico negativo podría ser perjudicial en enfermedades cardiodepresivas al poder generarse hipertrofia ventricular. La relajación inducida en la microcoronaria podría favorecer el desarrollo

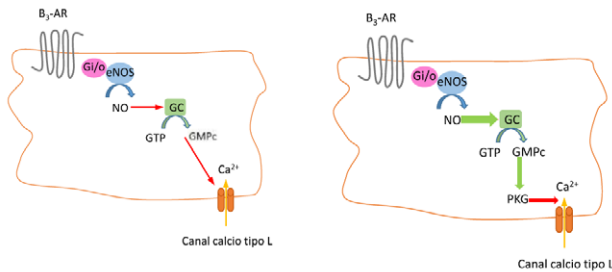


Figura 2. Mecanismo de acción de receptores β_3 en corazón.

de nuevos fármacos preoperatorios en cirugía de revascularización coronaria, ya que en los mecanismos implicados se incluyen el incremento del flujo coronario y la reducción de las demandas de oxígeno (Rozec & Gauthier, 2006).

Los receptores β_3 también se encuentran en sistema nervioso central: hipocampo, corteza cerebral, hipotálamo y amígdala (zonas relacionadas con episodios depresivos en trastorno bipolar y síntomas de depresión). Se ha desarrollado el fármaco amibegron, primer agonista β_3 selectivo, con efectos antidepresivos y ansiolíticos; este compuesto no causa taquicardia ni problemas de locomoción (como otros agonistas β) ni induce sedación, hipnosis, relajación muscular, y pérdida de memoria (como sí lo hacen las benzodiazepinas). Su mecanismo ansiolítico está relacionado con un aumento del triptófano cerebral, lo que hace que se sintetice más serotonina, implicada en el proceso antidepresivo. El mecanismo por el que aumenta el triptófano es desconocido pero se relaciona con la lipólisis, dando lugar a una saturación de los sitios de unión de la albúmina desplazando al triptófano y aumentando sus niveles libres. Además se observa un aumento de norepinefrina posiblemente debido a activación de receptores β_3 en el *locus coeruleus* (Tanyeri et al., 2013).

En intestino se encuentra específicamente en *muscularis mucosae*, musculatura lisa circular, plexo mientérico y musculatura lisa longitudinal, además de en células δ pancreáticas. En estos tejidos, el receptor β_3 media reacciones de relajación, siendo útil para el tratamiento de dispepsias. Desde el punto de vista farmacológico, se están llevando a cabo investigaciones para el tratamiento del síndrome de colon irritable; el fármaco solabegron está en fases de ensayos clínicos (Grudell et al., 2008).

En miometrio estos agonistas son capaces de provocar la relajación; influye si la mujer se encuentra en un estado gestacional o no. La inhibición de la contracción de los agonistas es más eficaz en mujeres embarazadas al producirse una regulación al alza de estos receptores (ocurre lo contrario en receptores β_2 ; Rouget et al., 2005).

Conclusiones

El mayor conocimiento del mecanismo y función de los receptores adrenérgicos β_3 en sus diferentes localizaciones

está permitiendo en los últimos años desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de patologías como vejiga hiperactiva, depresión y síndrome del colon irritable. Destacan los agonistas β_3 mirabegron, amibegron y solabegron.

Referencias

- Alcántara Montero, A. (2016). Novedades en el tratamiento médico de la vejiga hiperactiva. *Semergen - Medicina de Familia*, 42, 557-565. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2015.10.006>
- Deng, C., Paoloni-Giacobino, A., Kuehne, F., Boss, O., Revelli, J. P., Moinat, M., ... Giacobino, J. P. (1996). Respective degree of expression of β_1 -, β_2 - and β_3 -adrenoceptors in human brown and white adipose tissues. *British Journal of Pharmacology*, 118, 929-934.
- Galitzky, J., Langin, D., Verwaerde, P., Montastruc, J.-L., Lafontan, M., & Berlan, M. (1997). Lipolytic effects of conventional β_3 -adrenoceptor agonists and of CGP 12,177 in rat and human fat cells: preliminary pharmacological evidence for a putative β_4 -adrenoceptor. *British Journal of Pharmacology*, 122, 1244-1250. <http://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701523>
- Grudell, A. B. M., Camilleri, M., Jensen, K. L., Foxx-Orenstein, A. E., Burton, D. D., Ryks, M. D., ... Zinsmeister, A. R. (2008). Dose-response effect of a β_3 -adrenergic receptor agonist, solabegron, on gastrointestinal transit, bowel function, and somatostatin levels in health. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 294, 5, G1114-G1119. <http://doi.org/10.1152/ajpgi.00051.2008>
- Michael, M. C., Cernecka, H., & Ochodnický, P. (2001). Desirable properties of β_3 -adrenoceptor: Implication for the selection of drug development candidates. *European Journal of Pharmacology*, 657, 1-3.
- Moniotte, S., Kobzik, L., Feron, O., Trochu, J. N., Gauthier, C., & Balligand, J. L. (2001). Upregulation of β_3 adrenoceptor and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation*, 103(12), 1649-1655.
- Rouget, C., Bardou, M., Breuiller-Fouché, M., Loustalot, C., Qi, H., Naline, E., ... Leroy, M. J. (2005). β_3 -adrenoceptor is the predominant β -adrenoceptor subtype in human myometrium and its expression is up-regulated in pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 1644-1650. <http://doi.org/10.1210/jc.2004-0233>
- Rozec, B., & Gauthier, C. (2006). β_3 -adrenoceptors in the cardiovascular system: Putative role in human pathologies. *Pharmacology Therapeutics*, 111, 652-673. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.12.002>
- Sanz-Rosa, D. (2011). Los receptores β -adrenérgicos en la enfermedad cardiovascular. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 28, 55-62. <http://doi.org/10.1016/j.hipert.2011.02.002>
- Tanyeri, P., Buyukokuroglu, M. E., Mutlu, O., Ulak, G., Akar,

F. Y., Celikyurt, I. K., Erden, B. F. (2013). Evidence that the anxiolytic-like effects of the beta3 receptor agonist amibegron involve serotonergic receptor activity. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 110, 27-32. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.05.017>

Yamaguchi, O. (2002). β_3 -adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology*, 59(5, Suppl. 1), 25-29.

Zaninovich, A. A. (2005). Rol de las proteínas desacoplantes UCP1, UCP2 y UCP3 en el gasto energético, diabetes tipo 2 y obesidad: Sinergismo con la tiroides. *Medicina*, 65, 163-169.