

19 DE OCTUBRE DE 2000

Sintonizando un regulador de la presión arterial

Unos investigadores han encontrado que la supresión de un componente de una proteína, que se encuentra en las células del músculo liso que rodea a las arterias, puede causar un peligroso y prolongado aumento de la presión arterial. Los investigadores creen que los defectos en este canal iónico proteico pueden ser la base de algunas formas de hipertensión hereditaria, lo que transforma al canal en un blanco de ataque atractivo para nuevos tipos de medicamentos para la presión arterial.

Los iones calcio y potasio desempeñan funciones importantes en la regulación de la presión arterial. En las células del músculo liso que rodean a las arterias, los canales iónicos BK activados por el calcio controlan el flujo de potasio hacia afuera del músculo liso. Cuando se libera calcio en las células del músculo liso, los canales BK de estas células se abren, el potasio fluye hacia afuera, el músculo liso se relaja y la presión arterial disminuye. Pero el calcio también puede inducir vasoconstricción sanguínea y causar presión arterial alta, así que los investigadores deseaban entender mejor la regulación de estos importantes canales.

"Algunas formas de hipertensión hereditaria no han sido relacionadas con genes específicos hasta ahora, así que estos resultados indican que este es un buen gen candidato para ver si los seres humanos con hipertensión tienen mutaciones en el mismo."

— **Richard W. Aldrich**

"Desde hace bastante tiempo se sabe que los canales BK son importantes en la regulación de la presión arterial", dijo el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Richard W. Aldrich, que está en la Universidad de Stanford. "Sin embargo, el calcio tiene un efecto paradójico. No sólo actúa sobre estos canales para producir dilatación arterial, sino que puede también actuar en la maquinaria contráctil, lo que conduce a la constricción del vaso sanguíneo. De esta manera, existe un balance en la regulación de la presión arterial, y esperamos aprender cómo actúa el canal BK para inclinar ese

equilibrio hacia la dilatación".

Los canales BK se encuentran en muchos tipos de células, incluyendo neuronas, células del músculo liso y de células del músculo esquelético. La diversidad de tipos de células que tienen canales BK es comparable con la diversidad arquitectónica que se observa en los ladrillos de construcción, o subunidades, que componen estos canales. Por ejemplo, estudios anteriores habían demostrado que varios canales BK, que son específicos de algunos tejidos, sólo tenían un tipo básico de subunidad α , pero cada uno tenía una subunidad β ligeramente distinta. La diferencia en la subunidad β puede permitir que los canales BK de distintos tipos de tejidos respondan diferentemente al calcio y a las señales dependientes de voltaje, dice Aldrich.

En un artículo de investigación publicado el 19 de octubre de 2000, en *Nature*, Aldrich, Mark T. Nelson, de la Universidad de Vermont, y sus colegas crearon ratones knock-out a los que les faltaba la subunidad $\beta 1$ del canal BK, que se encuentra en las células de los músculos lisos. Al inactivar al gen para la subunidad $\beta 1$ en ratones, afectaron las propiedades de los canales BK del músculo liso sin perturbar a los canales del músculo esquelético o de otros tejidos. Los ratones que carecían de la subunidad $\beta 1$ exhibieron presión arterial alta y otras anormalidades causadas por la hipertensión prolongada.

Al mirar más de cerca las células del músculo liso de los ratones knock-out, los científicos encontraron que los canales BK de esas células presentaban una sensibilidad reducida al calcio y eran incapaces de ser abiertos por una droga que interactúa con la subunidad $\beta 1$. Los estudios también revelaron que los canales BK de los ratones knock-out se abrían mucho menos en respuesta a la liberación de calcio.

Estudios fisiológicos de los ratones knock-out para la subunidad $\beta 1$ revelaron que la presión arterial se elevaba crónicamente y que sus corazones se habían agrandado, como lo que sucede con los seres humanos que presentan hipertensión crónica. "El descubrimiento de la presión arterial elevada fue importante porque nos indicó que el sistema regulador de la presión era tan simple como lo habíamos predicho", dijo Aldrich.

La alteración de la subunidad $\beta 1$ mostró tener efectos fisiológicos tan directos que dicha subunidad puede ser un blanco de ataque prometedor para nuevas drogas contra la hipertensión. "Estos resultados sugieren que drogas que modifiquen la función de la subunidad $\beta 1$, alterando la sensibilidad del canal al calcio, podrían permitir el control de la presión arterial alta o baja, con menos efectos secundarios que los tratamientos actuales", dijo.

Los efectos de la subunidad $\beta 1$ sobre sensibilidad al calcio ofrecen un nuevo modelo para los investigadores que estén investigando la base molecular de la hipertensión, dijo Aldrich. "Dado que podemos alterar esta subunidad para afectar la presión arterial, sin afectar otros sistemas, podemos utilizarla como modelo para estudiar la hipertensión, comenzando a nivel molecular y yendo hasta la fisiología celular, la patología y a las ramificaciones a largo plazo de la hipertensión", dijo.

Finalmente, los efectos producidos por la inactivación del gen de la subunidad $\beta 1$ sugieren que este gen puede estar involucrado en las formas hereditarias de la hipertensión, dijo. "Algunas formas de hipertensión hereditaria no han sido relacionadas con genes específicos hasta ahora, así que estos resultados indican que este es un buen gen candidato para ver si los seres humanos con hipertensión tienen mutaciones en el mismo", dijo Aldrich.

Estudios adicionales de la gran variedad de subunidades β también revelarán cómo funcionan en distintos tejidos. "La regla general de estas subunidades es que realizan la sintonía fina para que los canales BK funcionen en tejidos específicos", dijo Aldrich. "Por ejemplo, el estudiar los canales BK en neuronas podría revelar cómo los canales limitan la duración de la liberación de neurotransmisores, en el control de los impulsos nerviosos".