

MARTÍN DONATO^{MTSAC}

Nuevos blancos terapéuticos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Lee DI, Zhu G, Sasaki T, Cho G-S, Hamdani N, Holewinski R, et al. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease. **Nature** 2015;519:472-6.

El guanosín monofosfato cíclico (GMPc) es un derivado cíclico del nucleótido trifosfato GTP, generado por mediación de la enzima guanilato ciclasa e implicado como segundo mensajero en diferentes vías de transducción de señales intracelulares. Particularmente el GMPc participa en la transducción de señales acopladas a la síntesis de péptido natriurético y de óxido nítrico (NO), estimulando la fosforilación de la proteincinasa G (PKG). El incremento en la producción de GMPc o la inhibición de su degradación por la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5A) inhiben el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y sus consecuencias. Esto ha dado lugar a la realización de diferentes trabajos que mostraron que la inhibición de la PDE5A, por ejemplo con sildenafil, puede proteger el corazón previniendo la degradación del GMPc derivado de la producción de NO. Sin embargo, la estimulación de la producción de GMPc induce una *up regulation* de la PDE, atenuando de esta manera un posible efecto beneficioso. Además, la vía de señales que intervienen en la generación de NO se encuentra alterada, particularmente en el contexto de la HVI,

lo que podría explicar los escasos resultados positivos observados en el ámbito clínico cuando se utilizaron inhibidores de la PDE5A.

En este estudio, Lee y colaboradores demuestran que otro subtipo de PDE (PDE9A) puede ser expresado en el corazón de los mamíferos, incluido el humano, y que existe una *up regulation* de esta enzima en condiciones de HVI e insuficiencia cardíaca. Además, el grupo de David Kass señala a esta enzima (PDE9A) como un posible objetivo terapéutico alternativo, ya que regula específicamente las señales del péptido natriurético acopladas al GMPc, en forma independiente del NO. Estos autores muestran que la inhibición específica de PDE9A atenúa el desarrollo de HVI en ratones con sobrecarga de presión por constricción aórtica, a través de una vía acoplada a la síntesis de péptido natriurético pero independiente del NO. Además, en este modelo de sobrecarga de presión, la utilización de ratones KO para PDE9A atenuó la caída de la fracción de eyección y redujo la fibrosis intersticial, sin observarse dilatación ventricular izquierda.

La administración de los inhibidores de PDE9A parece ser bien tolerada en seres humanos y su utilización se está investigando en ensayos clínicos para enfermedades neurocognitivas (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930059>). Así, los resultados de Lee y colaboradores sugieren que estos inhibidores también pueden encontrar una aplicación en la enfermedad cardíaca.