

Archivos de Medicina
Asociación Española de Médicos Internos Residentes
editorial@archivosdemedicina.com
ISSN (Versión impresa): 1698-9465
ESPAÑA

2005

Francisco Carlos Pérez Martínez / Juan Pérez Martínez / Ana Isabel de las Heras
Sánchez / Remigio Vela Navarrete

RECEPTORES β 3-ADRENÉRGICOS: SU PAPEL EN LA DINÁMICA MICCIONAL
Archivos de Medicina, noviembre - diciembre, año/vol. 1, número 006
Asociación Española de Médicos Internos Residentes
Madrid, España

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Universidad Autónoma del Estado de México

Receptores β 3-adrenérgicos: Su papel en la dinámica miccional

β 3-adrenergic receptors: Their role on the mictional dynamic

Autores: Francisco Carlos Pérez Martínez¹, Juan Pérez Martínez²,
Ana Isabel de las Heras Sánchez³ y Remigio Vela Navarrete¹.

¹Servicio de Urología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

²S. Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

³Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC). Madrid.

RESUMEN

Receptores β 3-adrenérgicos: Su papel en la dinámica miccional

La hiperactividad vesical es una patología donde el signo predominante es la incontinencia urinaria. Hay un gran interés en investigar la fisiología y los mecanismos que intervienen en la dinámica miccional, para encontrar un tratamiento farmacológico eficaz que no presente marcados efectos secundarios.

Palabras Clave: Receptores β 3-adrenérgicos, dinámica miccional, tratamiento.

ABSTRACT

β 3-adrenergic receptors: Their role on the mictional dynamic

The bladder hyperactivity is a pathology where the predominant sign is the urinary incontinence. There is a great interest to investigate the physiology and the action mechanisms that take part in the mictional dynamic, to find an effective pharmacological treatment that does not present marked side effects.

Key words: β 3-adrenergic receptors, mictional dynamic, treatment.

Periodo revisado (1993 – 2003)

Fisiología miccional y los receptores β 3-adrenérgicos:

La adrenalina y la noradrenalina son catecolaminas que actúan sobre muchos tejidos, uniéndose a receptores α - y β -adrenérgicos (α -ARs y β -ARs). El efecto que producen depende del subtipo al que se unan, ya que, en la actualidad, se han conseguido caracterizar tres subtipos α (α 1, α 2, α 3) y tres β (β 1, β 2, β 3) (1).

En la vejiga, tanto en humanos como en animales, hay β -ARs (β 1, β 2 y β 3, en diferente proporción según la especie) cuya función, por vía de la activación de la adenilato ciclase, es mediar en la relajación del músculo detrusor durante la fase de llenado vesical (2).

De los 2 subtipos clásicos, β 1-AR y β 2-AR, el segundo ha sido al que se le ha otorgado, tradicionalmente, un papel más relevante en la dinámica miccional en la mayoría de las especies, incluida la humana. Este hecho cambió considerablemente cuando aparecieron estudios en pacientes donde se vio que la relajación inducida por isoproterenol (β -agonista inespecífico) no era bloqueada ni por practolol (β 1-antagonista selectivo) ni por butoxamina (β 2-antagonista selectivo), sugiriendo que había β -ARs de un subtipo diferente (2). Este tercer subtipo de β -ARs eran los β 3-AR, y se ha visto que participan en funciones metabólicas de las catecolaminas endógenas, como la lipólisis, la termogénesis, la actividad antiobesidad, los procesos de motilidad del tracto gastrointestinal, y la dinámica miccional (2). De hecho, se ha visto que estos β 3-AR están localizados en vejiga, próstata, colon, músculo esquelético, corazón y tejido adiposo (5).

La Tabla 1 muestra los agonistas y antagonistas β -adrenérgicos utilizados en experimentación animal y humana para dibujar el mapa de β -ARs en la vejiga.

A nivel del tracto urinario inferior, en un estudio realizado en vejigas procedentes de 10 pacientes con cáncer vesical a los que se les practicó una cistectomía radical, encontraron una expresión predominante de ARNm de β 3-AR en este tejido, hecho que mostraba que este subtipo de β -ARs era el que predominaba en el detrusor humano (2). Además, en un estudio donde se comparó la expresión de los α y β -ARs, se pudo ver que en el músculo detrusor normal, los ARNm de α 1a-AR, α 1b-AR, α 1d-AR, β 1-AR y β 2-AR, se expresaron en un nivel muy bajo, mientras que el ARNm del β 3-AR fue el que se expresó en mayor grado (3). Estos resultados fueron completados con estudios farmacológicos donde se utilizaron agonistas y antagonistas β -adrenérgicos selectivos. Así, en un estudio isométrico se vio que ni la dobutamina (un β 1,2-agonista) ni el procatérol (un agonista β 2-adrenérgico) relajaron significativamente la vejiga; pero dos agonistas selectivos β 3-adrenérgicos, BLR-37344 y CL-316243, y un β 3-agonista / β 1,2-

antagonista, CGP-12177A, si que produjeron una relajación vesical dosis-dependiente. Además, en este mismo estudio, se vio que la relajación inducida por isoproterenol era inhibida por antagonistas selectivos β_3 -adrenérgicos, SR-59230A y SR-58894A, pero no por los β_1 -antagonistas selectivos, atenolol y CGP-20712A, ni por los β_2 -antagonistas selectivos, butoxamina e ICI-118551 (4). Todos estos hallazgos, sugieren que la relajación inducida por la estimulación adrenérgica del detrusor humano, es mediada principalmente por la activación de los β_3 -AR.

Se piensa que el balance entre la contracción mediada por α -ARs y la relajación mediada por β -ARs, puede estar alterado en pacientes con obstrucción infravesical, proponiéndose una posible inhibición parcial de β -ARs (6). Esta hipótesis, por el contrario, no ha sido confirmada por otros estudios en donde no se han evidenciado diferencias, en lo que respecta a estos tipos de receptores, entre vejigas normales e hiperactivas. Así, Nomiya et al. (3) vieron que la fenilefrina (a concentraciones muy altas) tuvo un efecto relajante, en el músculo detrusor, similar en vejigas procedentes de pacientes sanos y con obstrucción infravesical. También vieron que la isoprenalina y un agonista selectivo β_3 -adrenérgico, relajaron de forma dosis-dependiente el músculo detrusor humano, siendo esta relajación similar en vejigas normales y obstruidas. Al final, concluyeron que no se produce ni una sobreexpresión de α_1 -AR ni una subexpresión de β -ARs en las vejigas obstruidas humanas. En otro estudio, se vio que el isoproterenol produjo una relajación vesical, dosis dependiente, similar en pacientes con síntomas de vejiga neurógena y sanos (4).

Potencial terapéutico de fármacos que actúan sobre β_3 -AR:

El desarrollo clínico de agonistas β_3 -adrenérgicos para el tratamiento de la hiperactividad vesical es una realidad en la que están involucradas varias empresas farmacéuticas (7). Estos fármacos han sido utilizados clínicamente como agentes antiobesidad, aunque desafortunadamente, los estudios previos donde se ha visto la eficacia para movilizar la grasa de estos β_3 -agonistas, revelan que tienen efectos secundarios como tremor y taquicardia, probablemente mediados por β_1 -AR y β_2 -AR (2), lo que sugiere que hay que perfeccionar la selectividad de estos fármacos. Estos estudios también muestran que en las personas, el efecto de los agonistas y los antagonistas β -adrenérgicos es diferente al provocado en los animales, siendo diferente el mapeo de receptores β -ARs por todo el cuerpo y también la afinidad de estos fármacos por β_3 -AR, dependiendo de si se utilizan en personas o en animales (2,8). Así, todos los agonistas β_3 -adrenérgicos utilizados

hasta la fecha, muestran sólo un ligero agonismo por los β 3-AR humanos, aunque por el contrario, sí que han mostrado un potente efecto en modelos animales. Todos estos datos, nos llevan a pensar que la estrategia para desarrollar un tratamiento de la hiperactividad vesical a través del estímulo de este subtipo de receptores, pasa por desarrollar agonistas β 3-adrenérgicos específicos humanos. En este sentido, se ha visto que la benzenesulfonamida (formalmente denominado L-755507) ha mostrado ser un agonista selectivo para β 3-AR humanos, con una selectividad sobre β 3-AR mayor de 1000 veces que sobre β 1-AR, y sin una selectividad evaluable sobre β 2-AR (2). En otro estudio, se ha visto que L-755507 relaja de forma dosis-dependiente el músculo detrusor humano, con una potencia comparable a la del isoproterenol. Por otro lado, clenbuterol, un agonista β 2-adrenérgico selectivo, también presentó un pequeño efecto relajante sobre la vejiga humana (2).

En un estudio, en el que investigaron el papel que jugaban los distintos subtipos de β -ARs en la relajación vesical en ratas, vieron que la potencia con la que producía la relajación, un agonista β 3-adrenérgico (GS-332) y un β 2-agonista (clenbuterol), era similar (9). Sin embargo, se vio que GS-332 actuaba principalmente aumentando la capacidad vesical y, en cambio, clenbuterol lo hacía inhibiendo la contracción miccional (10). Por eso, concluyeron que los β 3-agonistas podrían ser más útiles para mantener la continencia urinaria que los fármacos que actúan sobre los β 2-AR (10), o al menos tener un efecto similar en ratas (9).

Estructura del β 3-AR:

Los β 3-AR están compuestos por un único péptido de 408 residuos de aminoácidos y pertenecen, como los β 1-AR y β 2-AR, a la superfamilia de receptores asociados a proteína G, los cuales están caracterizados por 7 tramos hidrofóbicos de unos 22-28 residuos de aminoácidos. La región amino-terminal de estos receptores es extracelular, tiene una longitud variable y está glicosilada. El extremo carboxi-terminal es intracelular y contiene varios sitios para la fosforilación de al menos dos kinasas diferentes: proteína quinasa A (PKA) y quinasa acoplada a la proteína G (GRK), formalmente denominada quinasa β -AR (BARK) (8).

La comparación de las secuencias de aminoácidos de los tres subtipos de β -ARs, revela que el número de residuos conservados entre los tres subtipos de receptores es bastante pequeño y que éstos están restringidos, casi exclusivamente, a los 7 segmentos transmembrana (involucrada en la unión al

ligando) y a la región próxima a la membrana del extremo intracelular del receptor (responsable de la interacción con la proteína G) (8).

En comparación con otras especies, el grado de homogeneidad de la secuencia de aminoácidos del β 3-AR es del 80-90% entre humanos, bovinos, ratones, perros, ratas, cobayas, y hámsteres; y es una homogeneidad mayor a la que encontramos entre los diferentes subtipos de β -ARs de la misma especie (40-50%). Además, los β 3-AR del humano, del mono, y del bovino se parecen más entre sí, que a los β 3-AR de los roedores (rata, ratón y hámster) (8).

Diferencias entre especies:

El isoproterenol, un agonista no selectivo β -adrenérgico ampliamente utilizado en la experimentación animal, produce relajación del músculo detrusor en todas las especies animales. Sin embargo, el subtipo de β -AR que predomina en cada especie a nivel vesical, es diferente (Tabla 2).

En la rata, coexisten los 3 subtipos de β -ARs, aunque su participación es diferente, ya que el principal efecto relajante de la vejiga se produce a través del β 2-AR, el segundo en importancia es el β 3-AR y el que menos papel desempeña es el β 1-AR (9,11,12,13,14,15). En el conejo, también es el β 2-AR el principal β -AR presente a nivel vesical, aunque en esta especie los otros dos subtipos no parecen desempeñar un papel relevante (9,11,13,16,17).

En la cobaya, son los β 1-ARs a través de los que se produce el mayor efecto relajante del detrusor, aunque parece que hay un β -AR atípico que también juega un papel importante a este nivel (18,19). En la oveja, coexisten β 1-AR y β 3-AR, teniendo una implicación similar (20,21).

En el resto de especies estudiadas, incluida el humano, hay un predominio de β 3-AR. En el humano hay expresión de los tres subtipos de β -ARs, aunque predomina la del β 3-AR (9,17,22). Esto también ocurre en el hurón (23) y en el perro (13,15,17). En el cerdo, parece que los receptores que coexisten son únicamente β 2-AR y β 3-AR, teniendo más importancia los β 3-AR (24,25). Por último, en el mono "Cynomolgus" parece que sólo son los β 3-AR los que desempeñan un papel significativo en la relajación vesical (26).

Conclusiones:

Los β_3 -AR humanos parecen ser una diana útil para la terapia de la hiperactividad vesical, aunque debido a que los fármacos tienen una diferente selectividad por β_3 -AR humanos y β_3 -AR animales, hay que desarrollar nuevos fármacos selectivos de β_3 -AR humanos. Por este motivo, también cabe destacar que los modelos animales tienen una limitada utilidad para el estudio de estos fármacos selectivos.

De la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha, se puede concluir con la idea de que los β -agonistas no selectivos son útiles en la hiperactividad vesical, pero con más efectos secundarios que utilizando agonistas selectivos β_2 -adrenérgicos, y a su vez, estos últimos producen más efectos indeseados que los β_3 -agonistas selectivos. De esta forma, tras las últimas investigaciones en el tratamiento de la hiperactividad vesical en medicina humana, se vislumbra un futuro prometedor para los fármacos β_3 -agonistas selectivos.

Agradecimientos:

F.C.P.M. es becario de la Fundación Conchita Rábago.

Bibliografía:

1. Strosberg AD. Structure, function, and regulation of adrenergic receptors. *Protein Sci* 1993;2:1198-209.
2. Yamaguchi O. Beta3-adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology*. 2002;59(Suppl 1):25-9.
3. Nomiya M, Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of alpha 1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J Urol*. 2003;170:649-53.
4. Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, Kaidoh K, Akahane M, Ajisawa Y, et al. Relaxant effects of isoproterenol and selective beta3-adrenoceptor agonists on normal, low compliant and hyperreflexic human bladders. *J Urol*. 2001;165:240-4.
5. Chamberlain PD, Jennings KH, Paul F, Cordell J, Berry A, Holmes SD, et al. The tissue distribution of the human beta3-adrenoceptor studied using a monoclonal antibody: direct evidence of the beta3-adrenoceptor in human

- adipose tissue, atrium and skeletal muscle. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:1057-65.
6. Andersson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects. *Urology.* 2003;62(Suppl 2):3-10.
 7. Andersson KE. Treatment of overactive bladder: other drug mechanisms. *Urology.* 2000;55:51-7.
 8. Strosberg AD. Structure and function of the beta3-adrenergic receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997;37:421-50.
 9. Morita T, Iizuka H, Iwata T, Kondo S. Function and distribution of beta3-adrenoceptors in rat, rabbit and human urinary bladder and external urethral sphincter. *J Smooth Muscle Res.* 2000;36:21-32.
 10. Iizuka H, Osaka Y, Kondo S, Morita T. Effect of an atypical adrenergic beta3-agonist, GS-332: sodium(2R)-[3-[3-[2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethylamino] cyclohexyl]phenoxy] acetate, on urinary bladder function in rats. *J Smooth Muscle Res.* 1998;34:139-49.
 11. Oshita M, Hiraoka Y, Watanabe Y. Characterization of beta-adrenoceptors in urinary bladder: comparison between rat and rabbit. *Br J Pharmacol.* 1997;122:1720-4.
 12. Seguchi H, Nishimura J, Zhou Y, Niuro N, Kumazawa J, Kanaide H. Expression of beta3-adrenoceptors in rat detrusor smooth muscle. *J Urol.* 1998;159:2197-201.
 13. Yamazaki Y, Takeda H, Akahane M, Igawa Y, Nishizawa O, Ajisawa Y. Species differences in the distribution of beta-adrenoceptor subtypes in bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 1998;124:593-9.
 14. Kubota Y, Nakahara T, Mitani A, Maruko T, Sakamoto K, Ishii K. Augmentation of rat urinary bladder relaxation mediated by beta1-adrenoceptors in experimental diabetes. *Eur J Pharmacol.* 2003;467:191-5.
 15. Takeda H, Matsuzawa A, Igawa Y, Yamazaki Y, Kaidoh K, Akahane S, et al. Functional characterization of beta-adrenoceptor subtypes in the canine and rat lower urinary tract. *J Urol.* 2003;170:654-8.
 16. Morita T, Kondo S, Tsuchida S, Weiss RM. Characterization of functional beta-adrenoceptor subtypes in rabbit urinary bladder smooth muscle. *Tohoku J Exp Med.* 1986;149:389-95.
 17. Morita T, Ando M, Kihara K, Oshima H. Species differences in cAMP production and contractile response induced by beta-adrenoceptor subtypes in urinary bladder smooth muscle. *Neurourol Urodyn.* 1993;12:185-90.
 18. Li JH, Yasay GD, Kau ST. Beta-adrenoceptor subtypes in the detrusor of guinea-pig urinary bladder. *Pharmacology.* 1992;44:13-8.

19. Yamamoto Y, Mori A, Koike K. Beta-adrenoceptors in the detrusor of guinea pig bladder. *J Smooth Muscle Res.* 1998;34:233-42.
20. Rivera L, Hernandez M, Benedito S, Prieto D, Garcia-Sacristan A. Mediation of contraction and relaxation by alpha- and beta-adrenoceptors in the ureterovesical junction of the sheep. *Res Vet Sci.* 1992;52:57-61.
21. Oriowo MA, Thulesius O. Functional characterization of beta-adrenoceptors mediating relaxation in sheep gallbladder. *Fundam Clin Pharmacol.* 1999;13:187-92.
22. Takeda M, Obara K, Mizusawa T, Tomita Y, Arai K, Tsutsui T, et al. Evidence for beta3-adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;288:1367-73.
23. Takeda H, Igawa Y, Komatsu Y, Yamazaki Y, Akahane M, Nishizawa O, et al. Characterization of beta-adrenoceptor subtypes in the ferret urinary bladder in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol.* 2000;403:147-55.
24. Yamanishi T, Chapple CR, Yasuda K, Yoshida K, Chess-Williams R. Identification of beta-adrenoceptor subtypes in lower urinary tract of the female pig. *J Urol.* 2002;168:2706-10.
25. Yamanishi T, Chapple CR, Yasuda K, Yoshida K, Chess-Williams R. Role of beta-adrenoceptor subtypes in mediating relaxation of the pig bladder trigonal muscle in vitro. *Neurourol Urodyn.* 2003;22:338-42.
26. Takeda H, Yamazaki Y, Akahane M, Akahane S, Miyata H, Igawa Y, et al. Characterization of beta-adrenoceptor subtype in bladder smooth muscle in cynomolgus monkey. *Jpn J Pharmacol.* 2002;88:108-13.

Tabla 1. Agonistas y antagonistas β -adrenérgicos.	
AGONISTAS	
β -agonista no selectivo	ISOPROTERENOL
β 1-agonista	T-0509 XAMOTEROL
β 2-agonista	CLENBUTEROL PROCATEROL SALBUTAMOL TERBUTALINA PIRBUTEROL METAPROTERENOL FENOTEROL SALMETEROL FORMOTEROL
β 3-agonista	BRL-37344 CL-316243 L-755507 ZD-7114 GS-332
β 1,2-agonista	DOBUTAMINA
β 3-agonista/ β 1,2-antagonista	CGP-12177 A
ANTAGONISTAS	
β -antagonista no selectivo	PROPRANOLOL BUPRANOLOL ALPRENOLOL NADOLOL
β 1-antagonista	CGP-20712 A ATENOLOL METOPROLOL ICI-147798 PAFENOLOL PRACTOLOL
β 2-antagonista	ICI-118551 BUTOXAMINA
β 3-antagonista	SR-59230 A SR-58894 A

Tabla 2. Trabajos experimentales realizados sobre receptores β -adrenérgicos.				
AUTOR	AÑO	ESPECIE	RESULTADOS	OBSERVACIONES
Morita, T. et al.(16)	1986	Conejo	β 2-AR en el detrusor. β 1-AR y β 2-AR en el trigono vesical.	Sólo estudiaron lo subtipos β 1-AR y β 2-AR. No se estudiaron β 3-AR.
Li, J.M. et al.(18)	1992	Cobaya	β 1-AR y β 2-AR en el detrusor. Aunque predominan los β 1-AR.	Sólo estudiaron lo subtipos β 1-AR y β 2-AR. No se estudiaron β 3-AR.
Rivera, L. et al.(20)	1992	Oveja	β 1-AR y β 2-AR en el detrusor.	Sólo estudiaron lo subtipos β 1-AR y β 2-AR. No se estudiaron β 3-AR.
Morita, T. et al.(17)	1993	Perro Conejo Humano	β 1-AR y β 2-AR en el detrusor del perro. β 2-AR en el detrusor del conejo y en el del humano.	Sólo estudiaron lo subtipos β 1-AR y β 2-AR. No se estudiaron β 3-AR.
Oshita, M. et al.(11)	1997	Rata Conejo	β 2-AR y β 3-AR en el detrusor de la rata. β 2-AR en el detrusor del conejo.	
Iizuka, H. et al. (10)	1998	Rata	β 2-AR y β 3-AR en el detrusor de la rata.	El agonista β 3-adrenérgico aumentó principalmente la capacidad vesical y el agonista β 2-adrenérgico inhibía la contracción del detrusor.
Seguchi, H. et al.(12)	1998	Rata	β 1-AR, β 2-AR y β 3-AR en el detrusor de la rata.	
Yamamoto, Y. et al.(19)	1998	Cobaya	Principalmente, β 1-AR en el detrusor del cobaya.	El efecto de Isoprenalina (β -agonista) está mediado parcialmente, por un subtipo β -AR atípico. β 1-ARs sin apenas importancia en ninguna especie.
Yamazaki, Y. et al.(13)	1998	Rata Perro Conejo	Principalmente, β 2-AR y β 3-AR en el detrusor de la rata. β 2-AR en el detrusor del conejo. β 3-AR en el detrusor del perro.	CGP-12177A (un β 3-agonista) tuvo más efecto en conejos, y CL316243 (otro β 3-agonista), con más efecto en ratas y perros.

AUTOR	AÑO	ESPECIE	RESULTADOS	OBSERVACIONES
Oriowo, M.A. et al.(21)	1999	Oveja	β 1-AR y β 3-AR coexisten en el detrusor.	β 1-ARs sin apenas importancia en ninguna especie.
Takeda, M. et al.(22)	1999	Humano	El principal β -AR presente en el detrusor humano es el subtipo β 3-AR.	CGP-12177A (un β 3-agonista) tuvo más efecto en conejos, y CL316243 (otro β 3-agonista), con más efecto en ratas y perros.
Morita, T. et al. (9)	2000	Rata Conejo Humano	β 2-AR y β 3-AR en el detrusor de la rata; β 2-AR en el del conejo; y β 3-AR en el humano.	Se estudió la función y la localización de los β 3-AR en la vejiga y en el esfínter urinario externo.
Takeda, H. et al.(23)	2000	Hurón	El principal β -AR presente en el detrusor del hurón es el β 3-AR.	
Takeda, H. et al.(26)	2002	Mono "Cynomolgus"	β 3-AR en el detrusor.	
Yamanishi, T. et al.(24)	2002	Cerdo	β 2-AR y β 3-AR en el detrusor. Aunque predominan los β 3-AR.	
Kubota, Y. et al.(14)	2003	Rata	β 1-AR, β 2-AR y β 3-AR en el detrusor de la rata.	En animales diabéticos, aumenta la importancia de β 1-AR, pero no de los otros dos subtipos.
Takeda, H. et al.(15)	2003	Rata Perro	β 2-AR > β 3-AR > β 1-AR en el detrusor de la rata. β 3-AR > β 1-AR = β 2-AR en el detrusor del perro.	En estas 2 especies un β 3-agonista selectivo puede reajar la vejiga sin afectar a la presión uretral.
Yamanishi, T. et al.(25)	2003	Cerdo	β 2-AR y β 3-AR coexisten en el detrusor.	