

BRUNO BUCHHOLZ

### Autoinmunidad en la insuficiencia cardíaca: rol de los autoanticuerpos antiadrenérgicos

Cao N, Chen H, Bai Y, Yang X, Xu W, Hao W, Zhou Y, Chai J, Wu Y, Wang Z, Yin X, Wang L, Wang W, Liu H, Fu MLX.  $\beta$ 2-adrenergic receptor autoantibodies alleviated myocardial damage induced by  $\beta$ 1-adrenergic receptor autoantibodies in heart failure. *Cardiovasc Res* 2018;114:1487-98. <http://doi.org/gdhhft>

En condiciones fisiológicas, los receptores  $\beta$ 1 adrenérgicos cumplen un rol muy importante en la regulación de diferentes indicadores del funcionamiento cardiovascular, como la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. Por el contrario, los receptores  $\beta$ 2 cumplen funciones menores y menos manifiestas. En condiciones patológicas, el papel de los receptores  $\beta$  adrenérgicos cardíacos se modifica sustancialmente y altera el funcionamiento normal del miocardio, predisponiendo al daño y favoreciendo la mala evolución del paciente. Uno de los mecanismos fisiopatológicos estudiados en la insuficiencia cardíaca es el de la autoinmunidad, caracterizada por la producción de autoanticuerpos circulantes que reaccionan con los receptores  $\beta$ 1 y  $\beta$ 2. Los anticuerpos anti- $\beta$ 1 generan una activación crónica sostenida de estos receptores, lo cual lleva a la insuficiencia cardíaca por la disfunción cardíaca y el daño celular que ello ocasiona.

En situaciones en las que hay liberación de grandes cantidades de catecolaminas, como en la insuficiencia cardíaca, la activación de los receptores  $\beta$ 2 es más importante y se ha demostrado que estos tienen la capacidad de contrarrestar la hiperactividad de los receptores  $\beta$ 1 a través de la inhibición que ejerce la proteína  $G_i$  intracelular. Al igual que lo que ocurre con los receptores  $\beta$ 1, en la insuficiencia cardíaca se han detectado niveles elevados de autoanticuerpos circulantes anti receptores  $\beta$ 2. Sin embargo, su función en esta patología no es conocida.

En este trabajo, Cao y col. estudian el efecto de los autoanticuerpos anti- $\beta$ 1 y anti- $\beta$ 2 sobre la función y la estructura del corazón en la insuficiencia cardíaca. Además, estos autores estudian si la activación  $\beta$ 2 es capaz de inhibir la función  $\beta$ 1 sobreestimulada por anticuerpos específicos contra los receptores  $\beta$ 1.

La población de estudio estuvo constituida por pacientes con insuficiencia cardíaca por enfermedad coronaria y miocardiopatía dilatada, en los que observan un aumento de ambos anticuerpos en comparación

con controles sanos. El desbalance en el cociente de autoanticuerpos  $\beta$ 1/ $\beta$ 2 se asocia con disfunción cardíaca y cumple un rol importante en la fisiopatología de este cuadro clínico. Esto fue corroborado mediante estudios experimentales tanto *in vivo*, empleando ratas con insuficiencia cardíaca por administración de doxorrubicina o isoproterenol, como *in vitro*, trabajando con miocitos aislados de ratas neonatales. De manera similar a lo observado en pacientes, las ratas con insuficiencia cardíaca mostraron un incremento en los niveles de autoanticuerpos anti- $\beta$ 1 y anti- $\beta$ 2, con un perfil tendiente al desequilibrio en la relación entre ambas proteínas, que se correlacionó con la magnitud del daño funcional ventricular. Es interesante mencionar que la administración de autoanticuerpos séricos anti- $\beta$ 1 (obtenidos de los pacientes antes mencionados) a miocitos aislados de ratas aumentó su frecuencia de contracción, fenómeno que es contrarrestado por el estímulo  $\beta$ 2. Además, la estimulación con autoanticuerpos anti- $\beta$ 1 redujo la sobrevida de los miocitos aislados, aumentando la necrosis y la apoptosis. Estos fenómenos disminuyeron de manera significativa cuando se administraron conjuntamente autoanticuerpos anti- $\beta$ 2. Los resultados referidos también fueron corroborados *in vivo*.

Ratas que estaban recibiendo doxorrubicina y a las que se les bloquearon los autoanticuerpos anti- $\beta$ 1 evolucionaron mejor, tanto desde el punto de vista funcional como estructural cardíaco. Por el contrario, el bloqueo de los autoanticuerpos anti- $\beta$ 2 se asoció con un deterioro mayor del corazón y con mayor insuficiencia cardíaca.

*En su conjunto, los datos obtenidos de los pacientes estudiados por estos autores y luego correlacionados con resultados de trabajos en células aisladas y en ratas demuestran que el aumento y el desequilibrio en la relación de los autoanticuerpos anti- $\beta$ 1 y anti- $\beta$ 2 juegan un rol importante en el deterioro de la función miocárdica en la insuficiencia cardíaca. Otro aspecto de relevancia que demostraron a través de este trabajo es que los autoanticuerpos anti- $\beta$ 2 antagonizan con los autoanticuerpos anti- $\beta$ 1, teniendo así la capacidad de proteger al miocardio, lo que reduce la muerte celular y mejora la función cardíaca. Futuros estudios que confirmen estos hallazgos podrían contribuir a probar si esta relación entre los dos autoanticuerpos puede ser usada como un indicador clínico del deterioro funcional del paciente y, eventualmente, ofrecer nuevas oportunidades terapéuticas.*