

CIENCIAS BASICAS EN INSUFICIENCIA CARDIACA

Receptores beta adrenérgicos e insuficiencia cardíaca

Héctor H. Tacchi*

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las enfermedades más incapacitantes y que provocan mayor cantidad de muertes en la sociedad, a esto hay que agregarle el importante costo social que ello trae aparejado.

Intentar escribir sobre la fisiopatología y la progresión de la IC es una tarea difícil, en especial, debido a que los paradigmas actuales al respecto no han llegado a metas claras y menos aún definitivas.

Además, hay tantas líneas de investigación que sería muy difícil abarcar todas ellas en un intento de revisión. Por ejemplo, podríamos incluir el compromiso de los adrenerreceptores, la disfunción sarcomérica, la regulación del metabolismo energético, el manejo del calcio en la IC y sus interrelaciones, entre otras.

Debemos, también, tener en cuenta que la gran mayoría de los trabajos publicados en estos temas son realizados a nivel de investigación básica, en algunos casos con una clara intención de inducir a futuros trabajos en investigación clínica, en especial, preocupados por encontrar potenciales estrategias terapéuticas para esta patología tan progresiva.

Receptores acoplados a la proteína G

La regulación homeostática del aparato cardiovascular (CV) es controlada por el sistema nervioso autónomo (SNA), o sea el sistema nervioso simpático vía los receptores adrenérgicos y el sistema nervioso parasimpático vía los receptores muscarínicos de la acetilcolina.

Múltiples señales físicas y químicas bombardean permanentemente la superficie de todas las células. Algunas de esas señales no entran a las células, sino que se unen a los receptores situados en la superficie celular e inician un flujo de información que se traslada al interior de la célula. Los receptores para muchas hormonas (catecolaminas, gonadotropinas, hormonas paratiroides, y glucagon); para los olores, y para la luz ocupan las membranas plasmáticas. La estimulación de estos receptores por agonistas endógenos o exógenos activan un grupo de proteínas de acoplamiento, llamadas *proteínas G*, porque se unen a la guanosina trifosfato (GTP) que regulan una variedad de enzimas y de canales de iones. El

blanco de las enzimas o de los canales de iones es llamado *efector*, porque cambios en su actividad causan alteraciones en su composición iónica o a nivel de los segundos mensajeros, tal como la adenosina monofosfato cíclica (AMPC) o los niveles de inositol fosfato que finalmente llevan a la respuesta celular. Un gran número de proteínas G han sido clonadas, caracterizadas, y subdivididas dentro de varias familias. Cuatro subfamilias de proteína G subunidades alfa han sido definidas, y múltiples subunidades de proteínas G beta y gamma han sido identificadas. Las proteínas G están integradas por tres polipéptidos: una subunidad alfa que se une e hidroliza a la GTP, una subunidad beta, y una subunidad gamma. Las subunidades beta y gamma forman un dímero que sólo se disocia cuando es desnaturalizado y, por lo tanto, funcionan en esas circunstancias como un monómero.

Las células han desarrollado sofisticados sistemas para la recepción y la interpretación de los estímulos extracelulares. Los receptores de la membrana del plasma celular tienen un importante rol en la transmisión de señales extracelulares al compartimiento intracelular. Los receptores responden a un amplio rango de mensajeros químicos extracelulares, incluyendo la luz, olores, iones, neurotransmisores, quimioattractantes, lípidos, péptidos y hormonas. En consecuencia, tienen roles fundamentales, virtualmente, en todas las funciones fisiológicas y su impacto en la acción de los medicamentos es enorme, más del 40% de todos las drogas comercializadas ponen de manifiesto su actividad vía los receptores acoplados a la proteína G (GPCRs)¹. Los receptores adrenérgicos son receptores de membrana que han sido muy bien estudiados y que forman parte de la superfamilia de los 7 receptores transmembrana (7TM)², también llamados receptores acoplados a la proteína G y explican casi el 2% de todos los genes humanos. Hay tres familias de receptores 7TM, las familias A, B y C. *La familia A* es el grupo más grande e incluye los receptores para la luz (rodopsina) y la adrenalina (receptores adrenérgicos) y muchos otros tipos de receptores 7TM, incluyendo el subgrupo olfativo. *Las familias B y C* incluyen otros tipos de receptores sin relación con el aparato cardiovascular, por lo que no entran en el tema de esta revisión.

Hay al menos nueve subtipos de receptores adrenérgicos que han sido clonados, e incluyen los tres receptores alfa 1, los tres alfa 2, y los tres beta receptores adrenérgicos³. Los tres subtipos de beta adrenerreceptores (BetaARs) son expresados en el corazón, pero los Beta1AR son la forma predominante.

En la IC humana, la exposición crónica a altos niveles de catecolaminas circulantes (agonistas endógenos) determina una reducción de la densidad de los Beta1ARs y la desensibilización de los Beta1 y Beta2ARs. Distinto a la marcada *down-regulation* de los Beta1ARs, no hay significativos cambios en los niveles de los Beta2ARs en el corazón insuficiente. El resultado es un cambio en la relación de los Beta1ARs: Beta2ARs. A diferencia de los Beta1ARs, los Beta2ARs se acoplan dualmente a las proteínas G_s

* Jefe Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Instituto Alexander Fleming. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Héctor H. Tacchi.
Moldes 2166, PB "C".
1428 - Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.
E-mail: hectortacchi@uolsinetis.com.ar

Recibido: 26/03/2008
Aceptado: 12/06/2008

(estimuladora) y G_i (inhibitoria). Así, se ha observado en trabajos experimentales que la modesta sobreexpresión cardíaca específica de los Beta2AR, 60 veces sobre los niveles basales provoca un aumento de la función contráctil miocárdica sin desarrollar IC; en ratones con sobreexpresión de 350 veces sobre el nivel basal de los Beta2ARs, rápidamente desarrollaron hipertrofia e IC. Estos datos sugieren que la expresión de los Beta2ARs a un nivel que mejora la performance cardíaca, pero no se asocian con la señalización independiente de los ligandos, puede ser beneficioso, sin ejercer efectos deletéreos a largo tiempo. Debido a que los corazones insuficientes exhiben una selectiva elevación de los niveles de proteína G_i , ha sido propuesto que la señalización del Beta2AR puede activar un camino protector antiapoptótico durante la hiperactivación de los Beta1ARs por exceso de catecolaminas. En realidad, en ratones adultos sin beta2ARs, se comprobó que exhiben exagerada remodelación patológica e IC en respuesta a la excesiva estimulación catecolamínica. La activación de la proteína G_i , también, inhibe el soporte contráctil del corazón insuficiente mediado por los Beta1 y Beta2ARs. Por lo tanto, la exagerada señalización Beta2AR- G_i podría también contribuir con la remodelación patológica a pesar de sus efectos antiapoptóticos.

Los Beta3ARs son altamente expresados en el tejido adiposo e induce la lipólisis o la termogénesis por acoplamiento, principalmente, a la proteína G_s . Dos rasgos característicos de los Beta3ARs son: una menor afinidad por las catecolaminas comparado con los otros BetaARs, y una relativa resistencia a la desensibilización y a la *down-regulation*. Estas características han llevado a la hipótesis de que la principal función fisiológica de los Beta3ARs es mantener la señalización durante períodos de sostenida estimulación catecolamínica.

La señalización de los GPCRs es iniciada por los ligandos que se unen a un sitio activo extracelular del receptor, el cual induce a un cambio conformacional en el GPCR que tiene en cuenta el acoplamiento con las proteínas regulatorias heterotriméricas guanina-nucleótido (proteína-G).

Cuando se unen a sus ligandos, los GPCRs son estabilizados de una manera activa y estimulan proteínas regulatorias (proteína G) unidas a la nucleótido-guanina heterotrimérica a través de su dominio intracelular. Los GPCRs no tienen actividad catalítica, pero la interacción del receptor con un agonista promueve la disociación de las proteínas G en las subunidades G alfa y G beta-gama. Estas subunidades de las proteínas G luego amplifican y propagan señales dentro de la célula modulando la actividad de una o más moléculas efectoras, incluyendo la adenilil-ciclasa, las fosfatasa y los canales de iones. A la vez, la actividad de estos efectores, regulan la producción de moléculas segundos mensajeros, los que provocan respuestas celulares que activan diferentes caminos de señalización. Ejemplos de segundos mensajeros son la adenosina monofosfato cíclica (AMPC) producido por estimulación de los adreno-receptores beta y el Inositol-1-4-5-trifosfatasa (InsP3) y el diacilglicerol (DAG) producidos por la estimulación de los receptores alfa-1.

Diferentes complejos de proteína G están involucrados en la transmisión de señales a distintas moléculas efectoras que existen sobre las células. Para la adenilil-ciclasa la proteína G alfa s es estimuladora como consecuencia de la activación de los adreno-receptores beta, mientras que la proteína G alfa i es inhibitoria después de la estimulación del receptor muscarínico. Las moléculas de señalización InsP3 y el DAG son generadas por el efector fosfolipas C, que es activada por la proteína G alfa q en respuesta a la estimulación de los adreno-receptores alfa-1, del receptor de la

angiotensina II, o del receptor de la endotelina. Estos son conceptos tradicionales de la regulación de los receptores, posteriormente se verán conceptos que actualmente están en desarrollo.

Los GPCRs han desarrollado, a través de su evolución, un mecanismo altamente regulado para detener la señalización. La rápida declinación de la sensibilidad (segundos o minutos) depende de la fosforilación del receptor, la que produce el desacoplamiento del receptor desde su señal de transducción, la proteína-G. La fosforilación puede ser mediada por los segundos mensajeros tal como la proteína quinasa A o la proteína quinasa C, o por una familia especializada de receptores quinasas acoplados a la proteína-G (GRK).

Receptores quinasas acoplados a la proteína G y fosfoinosítidos 3-quinasas

Las proteínas G acopladas al receptor quinasa (GRK) están compuestas de 7 diferentes genes; las GRKs son una familia de serina/treonina quinasas que fosforilan sólo a receptores ocupados por agonistas. En el corazón, las isoformas expresadas son la GRK2 (o Beta ARK1), la GRK3 y la GRK5, siendo la más abundante la GRK2. Se ha demostrado que uno de los más fuertes estímulos para activar las GRK2 es la actividad simpática aumentada vía la estimulación de los BetaARs, mientras que la estimulación de los Alfa1 ARs no tienen efecto⁴⁻⁶.

Otras de las enzimas que intervienen en el proceso de regulación de los receptores beta adrenérgicos son las fosfoinosítidos 3-quinasa (PI3Ks), una familia de enzimas que han sido divididas en tres clases basadas en su estructura y en la especificidad del sustrato. La PI3K clase I son enzimas heterotriméricas que consisten en subunidades catalíticas y regulatorias que son divididas en los subgrupos IA y IB. La PI3K clase IA (p110 subunidades catalíticas alfa, beta y gamma) se asocian con la subunidad regulatoria p85 y es esencial para las señales de acoplamiento a través del receptor tirosina quinasa. La PI3K clase IB (p110 subunidad catalítica gamma) se asocia con la subunidad adaptador p101 y es activada por las subunidades beta gamma de las proteínas G. La estimulación de una variedad de GPCRs, a través de la activación de la PI3K gamma mediada por la G beta gamma, lleva a un aumento en el nivel de la fosfatidilinositol 3'-fosforilado (PtdIns), lo que a su vez intervienen diversos efectos celulares, incluyendo la proliferación celular, la supervivencia celular, la organización citoesquelética y la endocitosis.

Desde el trabajo original de Bristow y col.⁷, en donde hallaron en los corazones humanos con severa IC que los BetaARs estaban disminuidos, varios estudios sobre este punto se han realizados. Actualmente, está aceptado que en el corazón humano insuficiente, los Beta1ARs están disminuidos, los Beta2ARs pueden o no estar disminuidos, pero están desacoplados del sistema efector adenilil ciclasa; la cantidad y la actividad de la proteína G_i está aumentada, y la cantidad y la actividad de la GRK están aumentadas. La actividad de la adenilil ciclasa y de la proteína quinasa A no sufren cambios^{3,8,9}. La consecuencia de estas alteraciones es una reducción en la sensibilidad funcional de los BetaARS cardíacos. La insuficiencia cardíaca humana está caracterizada por extensas anomalías del sistema receptor beta adrenérgico (BetaAR), incluyendo su *down-regulation* o sea la reducción del número de BetaARs accesibles a los ligandos o, en otras palabras, la pérdida neta de los receptores desde las células por una disminución de la síntesis del receptor o un aumento en la degradación del receptor, y la desensibilización de los BetaARs o sea una respuesta disminuida a la estimulación catecolamínica de los receptores restantes

o un estado de sensibilidad reducida a la estimulación de los agonistas, a pesar de que continúa la estimulación de los mismos. Los BetaARs son la interfase entre el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema CV, actuando principalmente a través de la generación de los llamados segundos mensajeros que son mediados por la proteína G y la activación de moléculas efectoras en respuesta a la estimulación de los agonistas. Durante una exposición sostenida o repetida de los agonistas se produce una rápida disminución de la sensibilidad del receptor (desensibilización). Este proceso es, usualmente, el resultado de una combinación de diferentes mecanismos, incluyendo la rápida fosforilación y la internalización en compartimientos intracelulares, o una lenta *down-regulation*, debido a la síntesis reducida de proteínas o a la degradación de los receptores existentes.

En la IC, la actividad simpática está aumentada, por lo que la actividad de la GRK2, también. Esto ha sido evidenciado en pacientes con IC en estado final^{10,11}. En ratones transgénicos, se demostró un aumento en la actividad de la GRK2 asociada con una disminución de la fuerza contráctil, y esto pudo ser restablecido por inhibición de la GRK2¹². Dado este fuerte vínculo, se cree que los beta bloqueantes deberían prevenir el aumento de la GRK2 y/o disminuirían su ya aumentada actividad. Estudios *in vivo* en cerdos, mostraron que el tratamiento con bisoprolol produce *down-regulation* de la GRK2¹³; en ratones, tratados con atenolol o carvedilol disminuye la actividad de la GRK2⁴. Esto parece también ser real en pacientes con diferentes grados de IC tratados con metoprolol o bisoprolol; la actividad de la GRK2 en la aurícula derecha disminuye en pacientes tratados con beta bloqueantes¹¹. Así, podría ser que la capacidad de los beta bloqueantes para prevenir la activación de la GRK2 o de reducir su actividad ya aumentada en la IC contribuiría, al menos en parte, con sus efectos beneficiosos.

Los receptores ocupados por los agonistas son fosforilados, primariamente, por la enzima citosólica receptor quinasa 2 acoplado a la proteína G (GRK2), comúnmente conocida como BetaAR quinasa-1 (BetaARK1). Siguiendo a la fosforilación, los receptores se unen a las beta arrestinas. Este complejo beta arrestina/receptor tienen como blanco los agujeros revestidos por *clatrin* para su internalización. La internalización del receptor compromete el reclutamiento de la proteína adaptador AP-2 para el complejo receptor, un proceso que es regulado por las fosfoinositidas 3-quinasas (PI3Ks).

Beta arrestinas

Las beta arrestinas constituyen una pequeña familia de genes con 4 miembros, todos ellos interactúan con los receptores 7TM, luego de que éstos han sido activados y fosforilados por las GRKs. Las arrestinas 1 y 4 (x-arrestinas) se hallan en los bastones y conos de la retina, respectivamente. Las arrestinas 2 y 3 (llamadas beta arrestinas 1 y beta arrestina 2) son expresadas en todos los tejidos. Recientemente, se ha observado que las beta arrestinas 1 y 2 sirven como adaptadores multi-funcionales que vinculan los receptores a la maquinaria endocítica asociada con la formación de agujeros revestidos con *clatrin*. Además de sus funciones como adaptadores endocíticos, las beta arrestinas intervienen la reunión de complejo de señales multiproteínas tal como las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK) y tirosina quinasas. Recientes datos indican un nuevo paradigma de señalización donde las beta arrestinas intervienen en la conversión de los Beta1AR del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR), el cual

lleva a la activación de caminos cardioprotectores en respuesta a la administración crónica de catecolaminas. Mientras la desensibilización de los Beta1ARs involucra primariamente a la GRK2, la transactivación del EGFR mediada por las beta arrestinas, es independiente de la activación de la proteína-G, requiere las GRK5/6¹⁴.

Endocitosis

Los procesos de desensibilización y de *down-regulation* son iniciados por una señal de fosforilación del receptor por la quinasa BetaAR (BetaARK1). Las proteínas citosólicas beta arrestinas se unen a los BetaARs fosforilados estéricamente, lo que impide un mayor acoplamiento de las proteínas G (desensibilización). Luego comienza el procedimiento de redistribución del receptor lejos de la superficie celular por un proceso de endocitosis, también conocido como internalización o secuestro. Actualmente, se sabe que la internalización promueve la resensibilización del receptor y posiblemente regule la señalización del mismo. Además, las beta arrestinas actúan como andamios, montando complejas cascadas parecidas al camino de las proteínas quinasas mitógeno-activadas (MAPK). Los receptores, una vez internalizados, son transportados a compartimientos intracelulares especializados, donde pueden ser defosforilados y reciclados hacia la membrana del plasma (*endosomas tempranos*) o enviados al camino de la degradación (*endosomas tardíos*). De acuerdo al paradigma actual, una combinación de una elevada tasa de degradación lisosomal de los Beta1ARs y una reducida secuencia de transcripción del receptor determinan la *down-regulation* selectiva de la membrana del plasma en la IC. Sin embargo, el tiempo de duración que el receptor internalizado reside en cada compartimiento endosomal se desconoce. Además, no se sabe si el camino hacia la degradación puede ser bloqueado o incluso revertido. Es interesante destacar que hay un concepto que sugiere que el proceso de internalización en sí mismo, puede ser patológico, debido a que la presentación de señales independientes de la proteína G desde la internalización de los receptores pueden directamente activar caminos de señalización maladaptativos. Por lo tanto si esto fuera así, las estrategias que previenen esta redistribución pueden ejercer un efecto benéfico en la IC.

El camino intracelular de los BetaARs internalizados en la IC humana y las moléculas que intervienen en su tráfico hacia la degradación lisosomal no son claramente conocidos. Previos estudios en el cerdo^{15,16} han mostrado que la internalización efectiva de los BetaARs requiere el reclutamiento de la fosfoinositide 3-quinasa (PI3K) para los adrenoceptores betas estimulados por agonistas. Este reclutamiento de la PI3K es producido por el Beta ARK1, el cual se asocia con la PI3K para formar un complejo citosólico a través del dominio de la fosfoinositide quinasa (PIK) de la PI3K. La sobreexpresión genética cardiaca del dominio PIK desplaza competitivamente el total de las isoformas endógenas de la PI3K, desde los Beta ARK1, lo que provoca una reducida actividad de la PI3K localizada en los BetaARs. Se propone que inhibiendo la PI3K se podría prevenir el secuestro de los BetaARs dentro del compartimiento endosomal a pesar de la estimulación crónica y por lo tanto revertir las anomalías en un modelo de animal grande de IC. En otro estudio en IC humana terminal¹⁷, demostraron que los corazones humanos insuficientes en estadio final están caracterizados por un significativo aumento de la actividad de la PI3K asociada a los BetaARK1. Esta circunstancia es, específicamente debido al aumento de la actividad de la isoforma

gamma de la PI3K. La descarga mecánica del corazón por un dispositivo asistido ventricular izquierdo (LVAD) reduce la actividad de la PI3K asociada al BetaARK1 y provoca el restablecimiento de la densidad de los BetaARs en la membrana del plasma similar a aquellos corazones no insuficientes. La rehabilitación de los BetaARs en la membrana del plasma, potencialmente, podría ocurrir debido a la redistribución de los receptores desde los compartimientos endosomales secuestrados. Finalmente, una estrategia dominante negativa para inhibir el reclutamiento de la PI3K activa para el complejo BetaAR mejora múltiples parámetros de contractilidad en los cardiomiocitos insuficientes humanos, lo cual sugiere que el blanco del complejo BetaARK1/PI3K podría ser una nueva y atractiva estrategia terapéutica para normalizar la función de los BetaARs en la IC humana.

Conclusiones

Si la *down-regulation* de los BetaARs es una respuesta protectora o es perjudicial en la IC, es un tema de controversia. Los datos vertidos en esta revisión indican que la disfunción crónica de los BetaARs en la IC es francamente mal adaptativa. La preservación de la señalización de los BetaARs por la inhibición de los BetaARK1 o por el desplazamiento competitivo de la PI3K desde los BetaARs provoca mejoría de la disfunción cardíaca y prolongación de la supervivencia en distintos modelos animales. Estos resultados son consistentes con datos que muestran que los beta bloqueantes como el metoprolol¹⁸ y el carvedilol¹⁹ mejoran la remodelación patológica, la función cardíaca y prolongan la supervivencia en pacientes con IC²⁰.

Estos datos, algunos ya conocidos y otros nuevos, subrayan la complejidad en la regulación de la función de los GPCRs, y además, muy importante, nos recuerdan que el entendimiento en esta área se está desarrollando continuamente.

Polimorfismo de los beta adrenergicos

Durante la última década, se acumularon muchas evidencias de que los Beta1ARs y los Beta2ARs tienen polimorfismo genético que son de importancia funcional. En efecto, hay al menos dos importantes polimorfismos nucleotídicos simples (SNPs) en el gen del Beta1AR: en la posición 49 en el amino terminal extracelular del Beta1AR, la Ser es sustituida por la Gly (SER49Gly), y en posición 389 en el carboxy terminal intracelular, la Arg es sustituida por la Gly (Arg389Gly). Varios estudios han investigado las posibles asociaciones entre los genotipos de los BetaARs y las enfermedades cardiovasculares; pero los resultados han sido poco claros e inconsistentes. Podrían ser involucrados, modificando la progresión de la enfermedad y además afectarían la respuesta a las drogas. Algunos de los recientes datos indican que el polimorfismo Arg389Gly Beta1AR determina la respuesta cardíaca a la dobutamina: el aumento puesto de manifiesto con la infusión de dobutamina de la frecuencia cardíaca y/o la contractilidad fue significativamente mayor en sujetos homocigotas para la Arg389 Beta1AR que en sujetos con uno o dos alelos Gly389^{21,22}. Lo mismo pasó con el aumento de la actividad de la renina del plasma²². Es evidente que aún están en los primeros pasos en este tema del polimorfismo, pero no tengo dudas que es muy interesante y desafiante para los investigadores, pues daría la posibilidad de sorprendernos con los futuros descubrimientos tanto en el estudio de la progresión de la enfermedad como en los posibles hallazgos en la respuesta a las drogas.

Referencias bibliográficas

1. Brink CB, Harvey B H, Bodenstern DP et al. Recent advances in drugs and therapeutics: Relevance of novel concepts in G-protein-coupled receptor and signal transduction pharmacology. *British Journal of Pharmacology* 2004;57:4:373-387.
2. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature* 2002;415:206-212.
3. Brodde OE, Michel M. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart *Pharmacological Reviews* 1999;51:651-689.
4. Iaccarino G, Tomhave ED, Lefkowitz RJ, Koch W J. Reciprocal in vivo regulation of myocardial G protein-coupled receptor kinase expression by Beta-adrenergic receptor stimulation and blockade. *Circulation* 1998;98:1783-1789.
5. Penela P, Ribas C, Mayor F. Mechanisms of regulation of the expression and function of G protein-coupled receptor kinases. *Cell Signal* 2003;15:973-981.
6. Penela P, Murga C, Ribas C, et al. Mechanism of regulation of G protein-coupled receptor kinases (GRKs) and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research* 2006;69:46-56.
7. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and Beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982;307:205-211.
8. Port JD, Bristow MR. Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. *Journal of Molecular Cellular Cardiology* 2001;33:887-905.
9. Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen T. What is the role of the beta-adrenergic signaling in heart failure? *Circulation Research* 2003;93:896-906.
10. Leineweber K, Klapproth S, Beilfuss A, et al. Unchanged G-protein-coupled receptor kinase activity in the aging human heart. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1487-1492.
11. Leineweber K, Roche P, Beilfuss A, et al. G-protein-coupled receptor kinase activity in human heart failure: effects of beta-adrenoceptor blockade. *Cardiovascular Research* 2005;66:512-519.
12. Hata JA, Williams AJ, Koch WJ. Genetic manipulation of myocardial beta-adrenergic receptor activation and desensitization *Journal of Molecular Cellular Cardiology* 2004;37:11-21.
13. Ping P, Gelzer-Bell R, Roth DA, et al. Reduced beta-adrenergic receptor activation decreases G-protein expression and beta-adrenergic receptor kinase activity in porcine heart. *The Journal of Clinical Investigation* 1995;95:1271-1280.
14. Perrino C, Rockman HA. Reversal of cardiac remodeling by modulation of adrenergic receptors: a new frontier in heart failure. *Current Opinion of Cardiology* 2007;22:443-449.
15. Naga Prasad SV, Barak LS, Rapacciuolo A, et al. Agonist-dependent recruitment of phosphoinositide 3-kinase to the membrane by beta-adrenergic receptor kinase 1: a role in receptor sequestration. *Journal of Biological Chemistry* 2001;276:18953-18959.
16. Naga Prasad SV, Laporte SA, Chamberlain D, et al. Phosphoinositide 3-kinase regulates beta2-adrenergic receptor endocytosis by AP-2 recruitment to the receptor/betaarrestin complex. *Journal Cellular Biology* 2002;158:563-575.
17. Perrino C, Shroder JN, Lima B, et al. Dynamic regulation of phosphoinositide 3-kinase-gamma activity and beta-adrenergic receptor trafficking in end-stage human heart failure. *Circulation* 2007;116:1-9.
18. Reiken S, Gaburjakova M, Gaburjakova J, et al. Beta-adrenergic receptor blockers restore cardiac calcium release channel (ryanodine receptor) structure and function in heart failure. *Circulation* 2001;104:2843-2848.
19. Reiken S, Wehrens XH, Vest JA, et al. Beta-blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation* 2003;107:2459-2466.
20. Yano M, Yamamoto T, Ikeda Y, et al. Mechanisms of disease: ryanodine receptor defects in heart failure and fatal arrhythmia. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2006;3:43-52.
21. LaRose K, Huntgeburth M, Rosenkranz S, et al. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor gene polymorphism determines contractile response to catecholamines. *Pharmacogenetics* 2004;14:711-716.
22. Bruck H, Leineweber K, Temme T, et al. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2111-2115.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Fisiopatología - Receptores beta adrenérgicos - betabloqueantes