

# La vía de señalización Rho/Rho-cinasa en la enfermedad y el remodelado cardiovascular

Jorge Jalil<sup>a</sup>, Sergio Lavandero<sup>b,c</sup>, Mario Chiong<sup>b,c</sup> y María Paz Ocaranza<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Laboratorio de Cardiología Molecular. Hospital Clínico. Pontificia Universidad Católica de Chile. Chile.

<sup>b</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. Chile.

<sup>c</sup>Centro FONDAP Estudios Moleculares de la Célula. Universidad de Chile. Chile.

La guanosina trifosfatasa pequeña Rho y su blanco Rho-cinasa desempeñan un papel importante en la regulación de la presión arterial y en la contracción de la musculatura lisa vascular.

Diversos agonistas de los receptores acoplados a la proteína G de la membrana celular como, por ejemplo, la angiotensina II y la fenilefrina, activan Rho, que se transloca así hacia la membrana plasmática donde activa Rho-cinasa.

Al activarse Rho-cinasa por RhoA se fosforila la fosfatasa de la cadena ligera de miosina, con lo cual esta fosfatasa es inhibida, y se favorece de esta manera la contracción de las células musculares lisas vasculares, la formación de fibras de estrés y la migración celular. Así, la activación de Rho y de Rho-cinasa tiene efectos importantes en diversas enfermedades cardiovasculares.

Al disponer en la actualidad de inhibidores de esta vía de señalización, diversas enfermedades cardiovasculares (y también otras no cardiovasculares) se podrían beneficiar clínicamente, entre ellas la hipertensión arterial, la hipertensión pulmonar, el espasmo cerebral y coronario, la reestenosis postangioplastia y la disfunción eréctil.

**Palabras clave:** *Rho. Rho-cinasa. Proteínas G pequeñas. Hipertensión arterial. Remodelado cardiovascular.*

## Rho/Rho Kinase Signal Transduction Pathway in Cardiovascular Disease and Cardiovascular Remodeling

The small guanosine triphosphatase Rho and its target, Rho kinase, play important roles in both blood pressure regulation and vascular smooth muscle contraction. Rho is activated by agonists of receptors coupled to cell membrane G protein, such as angiotensin II and phenylephrine. Once Rho is activated, it translocates to the cell membrane where it, in turn, activates Rho kinase. Activated Rho kinase phosphorylates myosin light chain phosphatase, which is then inhibited. This sequence stimulates vascular smooth muscle contraction, stress fiber formation, and cell migration. In this way, Rho and Rho kinase activation have important effects on several cardiovascular diseases. Currently available substances that specifically inhibit this signaling pathway could offer clinical benefits in several cardiovascular, as well as non-cardiovascular, diseases, such as arterial hypertension, pulmonary hypertension, cerebral or coronary spasm, post-angioplasty restenosis, and erectile dysfunction.

**Key words:** *Rho. Rho kinase. Small G proteins. Arterial hypertension. Cardiovascular remodeling.*

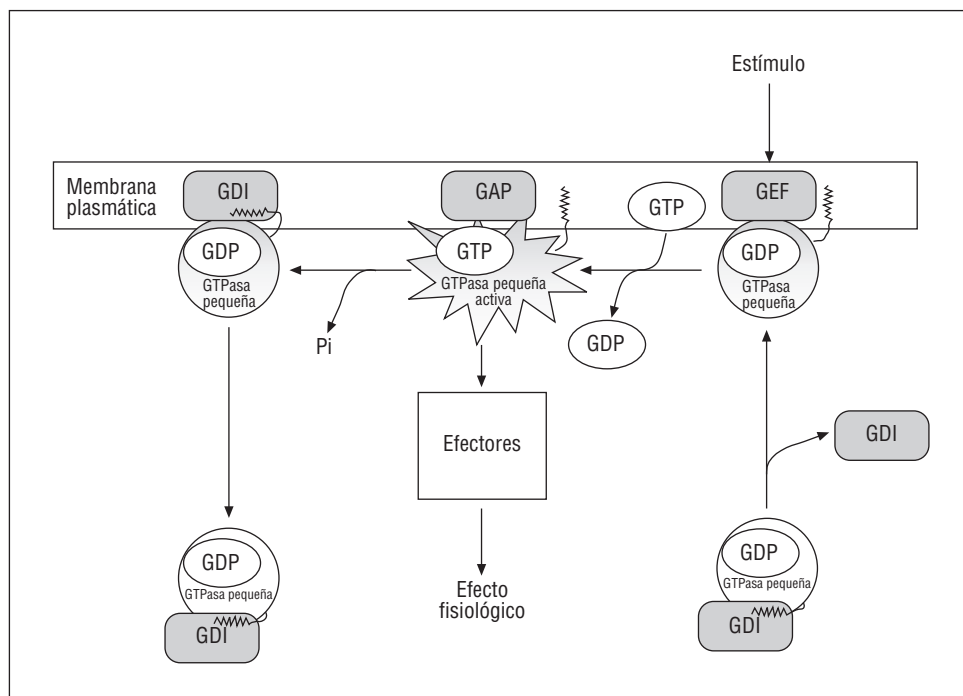
## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es un trastorno cardiovascular caracterizado por la alteración del tono vascular, con un aumento de la contractilidad vascular que se

acompaña de proliferación y migración de las células musculares lisas vasculares y de diversos grados de inflamación de la pared arterial, lo que se denomina remodelado vascular. La proliferación, la migración de las células musculares lisas vasculares desde la media hacia la íntima y la inflamación de la pared arterial participan en una variedad de trastornos vasculares y contribuyen, por ejemplo, a la progresión de la aterosclerosis, a la reestenosis, al rechazo del injerto y a la insuficiencia renal. La hipertensión arterial se acompaña, además, de remodelado cardíaco, consistente en hipertrofia de cardiomiocitos, hiperplasia de los fibroblastos y alteraciones de la matriz extracelular.

Financiado por el Proyecto Fondecyt 1030181.

Correspondencia: Dr. J. Jalil.  
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínico.  
Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Lira, 85, piso 2. Santiago de Chile. Chile.  
Correo electrónico: jjalil@med.puc.cl



**Fig. 1.** Ciclo de activación-inactivación de las GTPasa/s pequeñas. Los estímulos externos activan al factor intercambiador de nucleótidos de guanina (GEF). Este factor: a) desplaza al inhibidor de la disociación de GDP (GDI), liberando el residuo isoprénico unido a la GTPasa pequeña que sirve para su anclaje a la membrana plasmática, y b) cataliza el intercambio de GDP por GTP en la GTPasa pequeña. La unión del GTP induce un cambio conformacional en la GTPasa pequeña, activándola y permitiendo el acoplamiento a sus efectores. La proteína activadora de la GTPasa (GAP) estimula la actividad GTPásica intrínseca de la GTPasa pequeña. La hidrólisis del GTP retorna a la GTPasa pequeña a su estado inactivo ligado a GDP y a GDI.

Entre las principales complicaciones de la hipertensión arterial, las derivadas del desarrollo de la aterosclerosis son las que menos han disminuido con el tratamiento antihipertensivo actual. En un metaanálisis se puso de manifiesto una disminución en la incidencia de accidentes cerebrovasculares del 48%, pero solamente del 16% en la incidencia de enfermedad coronaria con el tratamiento antihipertensivo, cifra bastante menor de la que se había predicho con los estudios epidemiológicos disponibles<sup>1</sup>. Este hecho tiene varias interpretaciones posibles. Una de ellas es que el desarrollo de aterosclerosis y sus complicaciones no se previene con eficacia mediante el tratamiento antihipertensivo actual. Estos hallazgos son consistentes con la falta de evidencias que muestran que la disminución de la presión arterial reduce el proceso aterosclerótico o la proliferación de las células musculares lisas vasculares, y motiva fuertemente la búsqueda de nuevos mecanismos de daño y remodelado vascular con mayor potencial terapéutico y preventivo.

Recientemente se ha señalado que la activación del sistema transduccional Rho/Rho-cinasa es uno de los nuevos y principales mecanismos de vasoconstricción en la hipertensión arterial con potencial terapéutico<sup>2</sup>.

En estudios recientes se sugiere que la guanosina trifosfatasa (GTPasa) pequeña Rho y su blanco Rho-cinasa desempeñan un papel crucial en la regulación de la presión arterial *in vivo*<sup>3</sup>. En estudios *in vitro* se ha demostrado que la forma activada de la Rho-cinasa regula la contracción de la musculatura lisa vascular a través de la fosforilación de la cadena liviana de la miosina (MLCP), la sensibilización de proteínas con-

tráctiles al calcio y la formación de fibras de estrés. Además, la Rho-cinasa podría ser también regulada por diversos elementos del citoesqueleto que tienen una acción esencial en la mecanotransducción del flujo y la presión en los vasos sanguíneos. La Rho-cinasa participa en la organización del citoesqueleto de actina, en los procesos de adhesión y movilidad celular, en la citocinesis y en la expresión génica<sup>4</sup>, así como en la patogenia de la aterosclerosis. Se ha observado que el tratamiento prolongado con fasudil (un inhibidor específico de la Rho-cinasa) reduce el desarrollo de lesiones vasculares coronarias, tales como engrosamiento de la media y la fibrosis perivascular en ratas espontáneamente hipertensas<sup>5</sup>.

## LA VÍA TRANSDUCCIONAL RHO Y RHO-CINASA

La superfamilia de las GTPasas pequeñas comprende más de 100 proteínas estructuralmente relacionadas, que experimentan cambios en su conformación espacial y su localización subcelular dependientes del nucleótido de la guanina. Las GTPasa/s pequeñas son activas cuando tienen unido GTP e inactivas cuando contienen GDP. En su estado activado, las GTPasas pequeñas se unen a sus efectores que, a su vez, regulan un gran número de funciones biológicas. Las GTPasas pequeñas son controladas por distintas clases de proteínas reguladoras<sup>6</sup>. En la figura 1 se muestra el ciclo de activación-inactivación de las proteínas G pequeñas. Con pocas excepciones, su activación está mediada por la acción de factores intercambiadores de nucleóti-



















