

En desafío a las convicciones



No solo los nervios, sino que también los vasos sanguíneos liberan compuestos que modulan los latidos cardíacos y la presión arterial

RICARDO ZORZETTO

“E stamos desafiando un canon”. Con esta afirmación audaz y resuelta, el médico y farmacólogo Gilberto De Nucci cerraba el almuerzo en un restaurante italiano de la ciudad de São Paulo en octubre pasado. La charla había estado repleta de información reciente al respecto de la bioquímica y la fisiología del corazón y los vasos sanguíneos y requería tiempo para poder digerirla. Durante más de una hora, el investigador había repasado los hallazgos de su grupo en la Universidad de Campinas (Unicamp), que apuntan a cambiar la comprensión acerca de cómo regula el organismo los latidos cardíacos, la presión arterial, la erección del pene y la eyaculación.

Los resultados del equipo de De Nucci, descritos en más de 30 artículos científicos publicados desde 2020 en adelante, el último en febrero en la revista *Life Sciences*, sugieren que el revestimiento interno de los vasos sanguíneos y las cavidades cardíacas es el principal productor de una familia de compuestos que controlan desde la contracción de las arterias y las venas hasta el ritmo y la fuerza de los latidos del corazón. Hasta entonces, los cardiólogos y los fisiólogos atribuían la síntesis y la liberación de estos compuestos, conocidos con el nombre de catecolaminas, tan solo a determinados conjuntos de nervios.

Las catecolaminas más conocidas son tres: dopamina, noradrenalina y adrenalina. Fueron identificadas entre finales del siglo XIX y mediados del XX y se producen en diferentes zonas del cerebro y del sistema nervioso central, donde funcionan como neurotransmisores, enviando órdenes

de una célula a otra. En situaciones de peligro real, como un asalto a mano armada, o imaginario –el temor a sufrir un asalto en la calle– son sintetizadas y liberadas por fibras del sistema nervioso simpático, que salen de las secciones torácica y lumbar de la médula espinal y llegan a distintos órganos y tejidos. En estas situaciones, las catecolaminas, sobre todo la noradrenalina, preparan al cuerpo para luchar o huir. Hacen que el corazón lata más fuerte y deprisa, que el hígado libere glucosa, que los vasos sanguíneos se contraigan y que la presión arterial aumente, facilitando que la sangre y la energía lleguen a los músculos.

En parte fue por casualidad que el grupo de la Unicamp encontró el camino hacia los hallazgos que ahora ponen en tela de juicio este canon de la fisiología cardiovascular. A mediados de 2010, cuando De Nucci conversaba con un zoólogo en Río de Janeiro, se sorprendió al enterarse que los reptiles habrían sido los primeros animales que desarrollaron penes y que la cópula de la víbora de cascabel austral (*Crotalus durissus terrificus*) podía prolongarse hasta 28 horas. Pocos años antes, había desarrollado un compuesto para el laboratorio Cristália, del interior de São Paulo, para tratar la disfunción eréctil: el lodeanfil, cuya denominación comercial es Helleva y tiene un efecto similar al sildenafil (Viagra). Esta información sobre las serpientes incitó su curiosidad, por lo que De Nucci resolvió investigar qué era lo que proporcionaba erecciones tan prolongadas.

En los seres humanos, la erección depende de factores emocionales, del funcionamiento neuronal y de los vasos sanguíneos. Como respuesta a un estímulo sexual, los nervios que transmiten infor-

Lámina del libro *Tabulae anatomicae*, publicado en 1552 por el anatomista italiano Bartolomeo Eustachio (c. 1500-1574), en donde pueden verse el corazón y los grandes vasos sanguíneos del cuerpo humano

mación del cerebro al pene estimulan los vasos sanguíneos y producen óxido nítrico –monóxido de nitrógeno– (NO). Este compuesto, sintetizado por las células del endotelio, la capa que recubre internamente las venas y las arterias, desencadena reacciones químicas que llevan a la musculatura de los vasos a relajarse. El resultado: el pene recibe mayor irrigación sanguínea y se endurece. Al cabo de un cierto tiempo, las fibras del sistema nervioso simpático liberan catecolaminas –principalmente noradrenalina– que hacen que los músculos de los canales del aparato genital se contraigan, lo que provoca la eyaculación. Al mismo tiempo, las catecolaminas causan una constricción de los vasos sanguíneos del pene y el órgano se torna flácido.

En un primer estudio, publicado en 2011 en la revista *The Journal of Sexual Medicine*, De Nucci constató que el mecanismo que producía la erección en la serpiente de cascabel era similar al de los humanos y otros mamíferos, dependiente del NO.

La contracción de los conductos del tracto genital, modulada por catecolaminas, provoca la eyaculación

La diferencia surgió en los experimentos que evaluaron la contracción de la musculatura de los vasos. En los mamíferos, la pérdida de la erección se desencadenaba mediante la liberación de catecolaminas desde las fibras del sistema nervioso simpático, que inducen a los músculos a contraerse y expulsar la sangre del pene. En la cascabel no.

En el caso de la serpiente, el estímulo para la contracción de la musculatura de los vasos sanguíneos –y la consecuente flacidez del pene– no emanaba del sistema nervioso simpático, como pudieron comprobar los investigadores al tratar el tejido con tetrodotoxina, un compuesto –una neurotoxina– extraído del pez globo. En los mamíferos, la tetrodotoxina bloquea la acción de los nervios y les impide liberar catecolaminas, lo que, en esta situación, mantendría el pene erguido. En la víbora de cascabel, sin embargo, los vasos sanguíneos se contraían, haciendo que se pierda la erección, incluso con los nervios bloqueados, tal como lo demostró el grupo en 2017, en un artículo publicado en la revista *PLOS ONE*. Esto indicaba que la orden para la contracción vascular procedía de otro lugar.

Utilizando anticuerpos, los investigadores localizaron en el endotelio del cuerpo cavernoso de la serpiente de cascabel –el cilindro de tejido eréctil en el interior del pene–, la enzima responsable de producir un precursor de la dopamina, una catecolamina también causante de la contracción muscular. “La capacidad de contracción desapareció cuando repetimos los experimentos luego de eliminar el endotelio del cuerpo cavernoso”, dijo De Nucci, quien también se desempeña como docente en la Universidad de São Paulo (USP), en el almuerzo de 2024.

Este mismo efecto se observó en las pruebas con el cuerpo cavernoso y la arteria aorta de la serpiente del maíz (*Pantherophis guttatus*), la yarará (*Bothrops sp.*) y la tortuga terrestre de patas rojas (*Chelonoidis carbonaria*). La capacidad de contraer la musculatura vascular desaparecía tras la eliminación del endotelio y, por consiguiente, de la dopamina.

Por entonces, los científicos creían que la síntesis de dopamina por el en-

dotelio era una característica peculiar de los reptiles. Habían buscado la enzima tirosina hidroxilasa, que genera el precursor de la dopamina, en el cuerpo cavernoso de monos titíes, pero no la encontraron –se encontraba solamente en los nervios simpático–, aunque unos años antes investigadores italianos habían detectado la producción de catecolaminas en células endoteliales de la aorta bovina cultivadas bajo condiciones especiales.

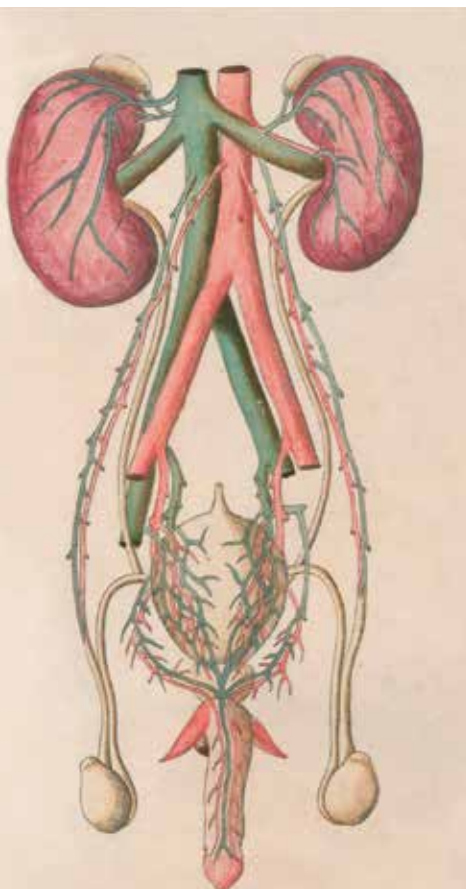
El panorama empezó a modificarse cuando el farmacólogo José Britto Júnior se unió al grupo. En su entrevista de doctorado, en 2018, propuso: “¿Por qué no estudiamos los vasos del cordón umbilical humano? Es un tejido sin inervación y fácil de obtener, ya que se desecha tras el parto”.

Desde los primeros ensayos, los investigadores notaron que la dopamina estaba en el endotelio de la arteria y la vena del cordón umbilical y que desaparecía cuando esta capa de células era eliminada. También observaron que el poder de esta catecolamina para inducir la contracción de la musculatura de los vasos sanguíneos aumentaba cuando, incluso con el revestimiento intacto, bloqueaban la síntesis de NO.

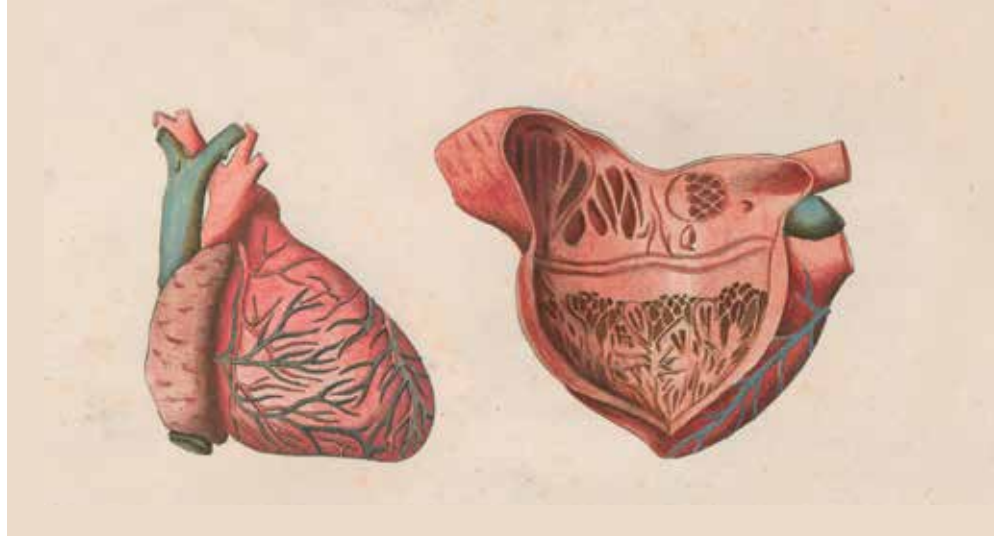
Este resultado, publicado en 2020 en la revista *Pharmacology Research & Perspectives*, propició un nuevo cambio de rumbo. En una reunión del grupo, el farmacólogo Edson Antunes, de la Unicamp, planteó la siguiente duda: “Si el endotelio produce NO y dopamina, ¿no se combinan?”.

No se sabía, pero era posible. Más de dos décadas antes, un grupo de la Universidad Federico II, de Italia, había mezclado catecolaminas y NO en un laboratorio obteniendo un compuesto derivado, que se suponía que era tóxico. Por la misma época, investigadores de la Universidad Keio, en Japón, identificaron en el cerebro de ratas una forma de noradrenalina –6-nitronoradrenalina– que incorporaba el NO.

De Nucci fue en busca de industrias químicas que sintetizaran este tipo de compuestos y encontró una en Canadá. Importó muestras de 6-nitrodopamina (6-ND), una combinación de dopamina y NO, que Britto y otros miembros del equipo utilizaron para calibrar el espectrómetro de masas, un instrumento que separa y cuantifica moléculas a partir de su masa atómica, y contrastarla con los compuestos extraídos del endotelio de los vasos sanguíneos umbilicales.



Vistas en detalle en otra lámina de *Tabulae anatomicae*: el interior de las cavidades cardíacas produce compuestos que controlan el ritmo y la potencia de bombeo de la sangre



Y entonces, ¡bingo! La 6-nitrodopamina estaba allí, tal como lo reveló el grupo en un artículo publicado en 2021 en la revista *Life Sciences*. Pero la concentración de 6-ND disminuía cuando los investigadores bloqueaban la síntesis de NO, señal de que este formaba parte de la vía bioquímica que la produce; más adelante el grupo comprobaría que ésta es la vía principal, responsable de un 60 % a un 70 % de la 6-ND liberada por el endotelio, y que hay otra.

“La idea de que las catecolaminas también son liberadas por los vasos sanguíneos es atractiva porque el endotelio está en contacto con la sangre y bien ubicado para percibir la señalización metabólica y los cambios en la tensión circulatoria”, le dijo a *Pesquisa FAPESP* el biólogo y fisiólogo Tobias Wang, de la Universidad de Aarhus, en Dinamarca, colaborador reciente del equipo de la Unicamp. “Como esta propuesta es provocadora, todavía se la ve con escepticismo”.

En las pruebas de contracción y relajación de los vasos sanguíneos, Britto Júnior observó que el efecto de la 6-ND contrastaba con el de la dopamina: mientras que ésta promovía la contracción, aquella la bloqueaba. Al parecer, ambas compiten en los vasos para unirse a un mismo receptor de dopamina, el D2, que desencadena el efecto contráctil de la dopamina. Cuando la 6-ND se une allí, este efecto se bloquea.

“También es posible que la 6-ND se una al mismo receptor que la dopamina, pero en un lugar diferente, lo que explicaría la potenciación de los efectos de la dopamina en determinados casos”, propone la biomédica y farmacóloga Regina Markus, de la USP, quien no participó en los estudios.

Después de este hallazgo, el grupo de Campinas comenzó a medir el nivel de la 6-nitrodopamina y caracterizar su acción

en otros vasos y órganos de reptiles y mamíferos. Las comprobaciones con venas y arterias confirmaron el poder de la 6-ND para atenuar la contracción que dispara la dopamina. Experimentos con ratas anestesiadas también revelaron que ésta es producida en el interior de las cavidades cardíacas (aurículas y ventrículos) en mayor cantidad que las catecolaminas clásicas. La 6-ND también demostró ser entre 100 y 10.000 veces más potente que ellas.

En las aurículas, responsables del ritmo cardíaco, su presencia aumenta la frecuencia de contracción. En tanto, en los ventrículos, la potencia de bombeo sanguíneo. Su efecto también es mucho más prolongado: dura hasta una hora, mientras que el de las otras, utilizadas en casos de urgencia para tratar los paros cardíacos, desaparece en pocos minutos. “La 6-nitrodopamina”, dice Britto Júnior, “también potencia el efecto de las otras catecolaminas, lo que, en principio, podría posibilitar su uso en dosis más bajas que las actuales”.

Para De Nucci, los resultados demuestran que los vasos sanguíneos y el corazón son capaces de autorregularse. De ser real este efecto, ayudaría a explicar por qué quienes son sometidos a un trasplante cardíaco y pulmonar logran mantener un ritmo cardíaco y una presión arterial similar a los de las personas sanas: en los trasplantes, la innervación de estos se suprime.

“Mi impresión es que los efectos vasculares de la 6-nitrodopamina pueden influir en la autorregulación del flujo sanguíneo a nivel local y regional, actuando sobre los capilares, vasos sin innervación”, comenta el fisiólogo cardiovascular Ruy Campos

Júnior, de la Universidad Federal de São Paulo (Unifesp), quien investiga el papel de la hipertensión en las enfermedades renales y no participó en los estudios. “El reto radica en ir más allá de los experimentos y entender su rol en el control del corazón en condiciones fisiológicas”, añade.

“En efecto, los resultados indican que estas nitrocatecolaminas están presentes en las paredes vasculares y pueden desempeñar algún rol, pero aún no sabemos hasta qué punto son importantes para el control de la relajación de los vasos sanguíneos *in vivo*”, analiza el cardiólogo Francisco Laurindo, del Instituto del Corazón (InCor) de la USP, experto en el funcionamiento del sistema vascular.

La 6-nitrodopamina también parece tener un efecto importante sobre el sistema genitourinario. Se produce en los conductos deferentes, que transportan el espermatozoide desde los testículos a la uretra, y en la vesícula seminal, que produce el semen. En estas dos estructuras, la 6-ND provoca las contracciones necesarias para la eyaculación. En tanto, en el cuerpo cavernoso, funciona como un potente relajante vascular. “Estamos demostrando la existencia de un nuevo mecanismo, mediante el cual el óxido nítrico provoca vasodilatación. Además de funcionar directamente como relajante vascular, a través de la 6-nitrodopamina inhibe el efecto vasoconstrictor de la dopamina”, dice Britto Júnior, actualmente investigador del King’s College London, en el Reino Unido. Ahora, Britto y el equipo de Campinas están investigando el efecto de otra catecolamina que hallaron en los mamíferos: la 6-cianocatecolamina, que contiene cianuro, un compuesto altamente tóxico. ●

Los proyectos y artículos científicos consultados para la elaboración de este reportaje aparecen listados en la versión online.