

# Attivazione adrenergica nello scompenso cardiaco: blocco o riequilibrio?

Michele Emdin<sup>1</sup>, Giuseppe Vergaro<sup>1</sup>, Alberto Giannoni<sup>1</sup>, Claudio Passino<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Medicina Cardiovascolare, Fondazione G. Monasterio CNR-Regione Toscana,

<sup>2</sup>Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

(G Ital Cardiol 2010; 11 (3): 229-232)

© 2010 AIM Publishing Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Per la corrispondenza:

Dr. Michele Emdin

U.O.C. di Medicina  
Cardiovascolare  
Fondazione  
G. Monasterio  
CNR-Regione Toscana  
Via Giuseppe Moruzzi, 1  
56124 Pisa  
E-mail: emdin@ifc.cnr.it

## Attivazione adrenergica nello scompenso: una medaglia a due facce

L'iperattivazione adrenergica rappresenta un elemento caratterizzante della fisiopatologia dello scompenso cardiaco, soprattutto alla luce del modello interpretativo neuroormonale<sup>1</sup>. Negli ultimi anni, un numero crescente di evidenze sperimentali ha attribuito alla deregolazione degli archi riflessi (deattivazione barocettoriale e attivazione dei chemocettori e degli ergocettori), indotta dalla disfunzione cardiaca originaria, un ruolo di primo piano nella genesi di una risposta inizialmente compensatoria, l'ipertono simpatico, invariabilmente associato a deattivazione parasimpatica<sup>2,3</sup> (Figura 1). Quando protratto lo squilibrio autonomo, nel quadro complesso di una predominanza dell'attivazione di sistemi (adrenergico, sistema renina-angiotensina-aldosterone, endotelinico, vasopressinico) con azione vasocostrittiva, sodioritensiva, profibrotica e proipertrofica e proaritmica sul sistema controregolatore costituito dalla funzione endocrina cardiaca<sup>4</sup>, avviene nel tempo motore di evoluzione del rimodellamento cardiaco, di evoluzione clinica e prognosi sfavorevoli. Da questa premessa nasce l'acquisizione che l'antagonismo dell'attivazione adrenergica e più in generale neuroendocrina, costituisce la base della terapia moderna dello scompenso, che ha cambiato sostanzialmente, ma in misura ancora insoddisfacente, l'aspettativa di vita dei pazienti.

## Dalla fisiologia del controllo adrenergico alla fisiopatologia dello scompenso

In condizioni fisiologiche la branca simpatica del sistema nervoso autonomo (SNS) agisce sul cuore attraverso la noradrenalina rilasciata nel vallo sinaptico dalla terminazione del

neurone postganglionare e l'adrenalina secreta in circolo dalle cellule cromaffini surrenaliche. A livello del cardiomiocita le catecolamine interagiscono con i recettori adrenergici, membri della superfamiglia dei recettori accoppiati a proteine G. In particolare la noradrenalina si lega principalmente ai recettori  $\alpha 1$  e  $\beta 1$ , mentre l'adrenalina è un ligando per  $\beta 1$  ed i  $\beta 2$ . Un gruppo di chinasi, le *G protein-coupled receptor kinases* (GRK), fosforilando il recettore attivato, facilita il legame della  $\beta$ -arrestina – una molecola che interferisce stericamente con l'attività recettoriale – ed agisce perciò da elemento modulatore della stimolazione simpatica<sup>5</sup>. Come descritto nell'articolo di Schiattarella et al.<sup>6</sup> pubblicato su questo numero del *Giornale Italiano di Cardiologia*, il meccanismo di internalizzazione dei  $\beta$ -recettori sembra essere mediato dalla fosfoinositolo-3-chinasi (PI3K), attraverso la formazione di un complesso con  $\beta$ ARK1, uno dei membri della famiglia delle GRK.

L'analisi dei meccanismi che influenzano la trasmissione adrenergica ha consentito, negli anni, un'accurata definizione delle alterazioni biomolecolari nel controllo simpatico del cuore scompenso. È stato osservato, infatti, un aumento dell'efflusso di noradrenalina nel liquido interstiziale e, contestualmente, una riduzione del contenuto intramiocardico di noradrenalina, come se il cuore fosse "funzionalmente" denervato. Inoltre, anche la densità di innervazione – stimata attraverso immunostochimica su tessuto miocardico diretta contro la tirosin-idrossilasi, un enzima chiave nella via sintetica della noradrenalina – appare sensibilmente ridotta<sup>7</sup>.

Questo riassetto biochimico generale non risparmia neanche gli elementi posti all'interfaccia tra il SNS ed il sistema cardiovascolare, i recettori adrenergici, che rivestono un ruolo centrale nella conversione dell'*output* nervoso in modificazione della contrattilità e della frequenza cardiaca. Il cuore sano esprime i recet-

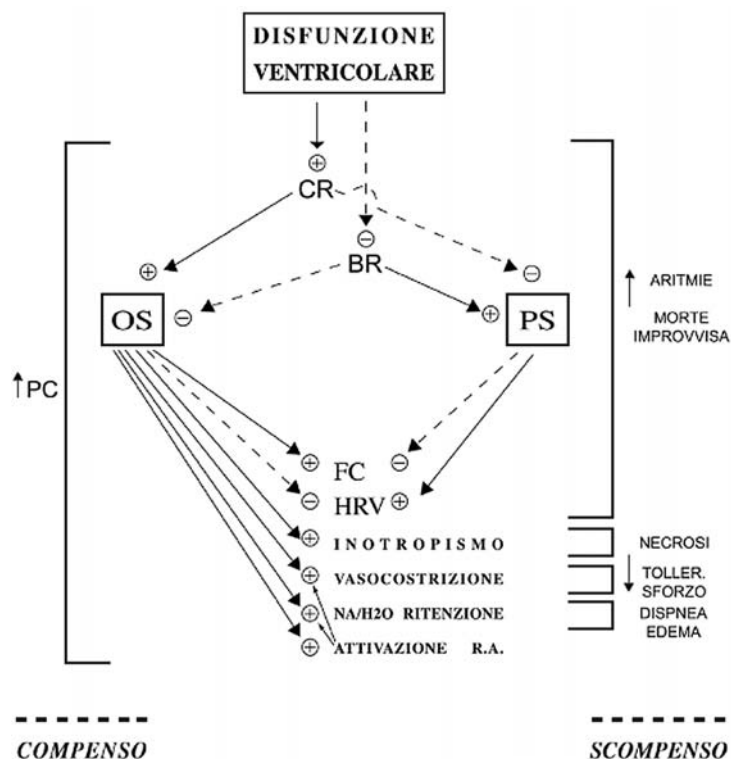


Figura 1. Modulazione autonoma come meccanismo fisiopatologico di adattamento e di compenso nello scompenso cardiaco.

BR = baroriflesso; CR = chemoriflesso; FC = frequenza cardiaca; HRV = variabilità della frequenza cardiaca; OS = ortosimpatico; PC = portata cardiaca; PS = parasimpatico; RA = renina-angiotensina.

tori  $\beta_1$  e  $\beta_2$  in rapporto di 70:30; l'effetto cronotropo positivo dei  $\beta_1$  è mediato da una proteina G stimolatoria (Gs) mentre i recettori  $\beta_2$  sono accoppiati sia a Gs che a proteine G inibitorie (Gi)<sup>8</sup>. L'attività dell'adenilato ciclasi – soprattutto delle sue isoforme V e VI, particolarmente abbondanti nel cuore – è rispettivamente esaltata e frenata da queste due proteine G, in maniera tale che la concentrazione intracellulare di adenosinmonofosfato ciclico (cAMP), il prodotto della reazione catalizzata dall'adenilato ciclasi, dipende dal bilancio funzionale Gs - Gi. Il cAMP si rende poi responsabile dell'attivazione di una chinasi, la *cAMP-dependent protein kinase* (PKA), la quale, fosforilando proteine quali i canali del calcio di tipo L, il fosfolambano o la troponina I, riveste un ruolo fondamentale nel *signaling* adrenergico.

Gli studi pionieristici di Bristow et al.<sup>9</sup> nei primi anni '80 hanno dimostrato che, nello scompenso cardiaco, il riassetto del quadro recettoriale prevede, parallelamente all'iperattivazione simpatica, la riduzione della densità dei recettori  $\beta$ -adrenergici e la loro desensibilizzazione, risultando in una risposta smorzata alla stimolazione simpatica. Questa situazione è stata definita meglio col tempo e si è scoperto che sono i recettori  $\beta_1$  ad essere selettivamente ipoespressi – così da essere presenti nel cuore in proporzione con i  $\beta_2$  di 50:50 – e che le chinasi GRK2, PKC e la stessa PKA sono responsabili del disaccoppiamento tra stimolazione del recettore ed effetto a valle.

È noto da tempo che l'iperattivazione cronica del SNS ha significato negativo nel decorso dello scompenso e, anzi, può direttamente accelerare la progressione della patologia. In un lavoro di Cohn et al.<sup>10</sup>, pubblicato nel 1984, la concentrazione plasmatica di noradrenalina risultava l'unico

predittore indipendente di mortalità in un gruppo di 106 pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo, dimostrandosi superiore anche alle stesse variabili emodinamiche nella stratificazione prognostica di questa classe di pazienti.

Esistono diversi meccanismi attraverso i quali la stimolazione simpatica cronica può rendersi responsabile delle osservazioni cliniche appena riportate. In primo luogo la noradrenalina promuove, al pari dell'angiotensina II, il rimodellamento ventricolare. Essa, infatti, attraverso l'attivazione di alcuni fattori di trascrizione, stimola la sintesi di nuove proteine contrattili e collagene, esitando in ipertrofia e fibrosi fino allo scompenso conclamato<sup>11</sup>. Inoltre, esistono evidenze che la noradrenalina abbia un effetto tossico diretto – tempo- e concentrazione-dipendente – sui cardiomiociti, mediato dall'aumento delle concentrazioni intracellulari di calcio. La diminuita funzione e, infine, la morte dei cardiomiociti esposti a concentrazioni sopra-fisiologiche di catecolamine concorre al declino della funzione contrattile del ventricolo nello scompenso<sup>12</sup>. Infine l'iperattivazione simpatica predispone all'insorgenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali (la causa più frequente di morte improvvisa nel paziente scompensato), oltre ad indurre modificazioni sfavorevoli nel sistema immunitario<sup>13,14</sup>.

### Blocco o riequilibrio dell'attivazione adrenergica nello scompenso? Nuovi bersagli terapeutici

Sulla scia di queste nuove acquisizioni nella fisiopatologia dello scompenso, anche il trattamento si è indirizzato verso

l'antagonismo – diretto o indiretto – del sistema simpatico. Ad oggi le opzioni sono molteplici ed includono interventi farmacologici e non farmacologici. L'utilizzo dei  $\beta$ -bloccanti, seppure inizialmente accolto con scetticismo, costituisce attualmente un cardine della terapia dello scompenso. Gli effetti clinici dei  $\beta$ -bloccanti sono mediati dal blocco dei recettori  $\beta$  espressi sulla superficie del cardiomiocita e dalla diminuzione della secrezione reninica<sup>15</sup>. Inoltre è stato descritto per alcuni  $\beta$ -bloccanti un effetto di *up-regulation* e di riduzione del disaccoppiamento recettoriale<sup>16</sup>. Il sistema simpatico ed il sistema renina-angiotensina-aldosterone interagiscono a vari livelli. Infatti, non solo il simpatico stimola la liberazione di renina dalle cellule iuxtaglomerulari, ma sia l'angiotensina II sia l'aldosterone potenziano il rilascio della noradrenalina a livello sinaptico e ne impediscono la ricaptazione<sup>17</sup>. Per questa ragione, anche gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, i sartani e gli anti-aldosteronici possono essere considerati, a buon diritto, come inibitori indiretti del sistema simpatico. Negli ultimi tempi, infine, si stanno accumulando evidenze sulle proprietà antiadrenergiche di due approcci non farmacologici allo scompenso cardiaco, ovvero il *training* fisico aerobico<sup>18,19</sup> e la terapia di resincronizzazione<sup>20</sup>.

Nonostante i presidi appena elencati si siano dimostrati in diversi trial clinici<sup>21-23</sup> in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco, la loro prognosi rimane ancora oggi infausta. I dati ricavati dal Rotterdam Study sono particolarmente significativi al proposito. In un campione di 181 pazienti la sopravvivenza a 5 anni era del 59% e gli hazard ratio per eventi cardiaci non fatali e morte cardiaca improvvisa erano, rispettivamente, 2.1 e 4.8<sup>24</sup>.

L'antagonismo neurormonale, quindi, pur rappresentando già un caposaldo nella terapia dello scompenso cardiaco, richiede l'individuazione di nuovi possibili *target* terapeutici e di strumenti in grado di ripristinare l'equilibrio tra stimolo e risposta adrenergica. In tale contesto, l'ipotesi avanzata da Schiattarella et al.<sup>6</sup>, che il ripristino della normale densità  $\beta$ -recettoriale possa essere di beneficio nei cuori scompensati, appare senza dubbio interessante. Tuttavia, la diminuita espressione dei recettori  $\beta$  sulla membrana dei cardiomiociti deve essere guardata come uno tra gli aspetti molteplici della risposta omeostatica pleiotropica, che l'organismo mette in atto a seguito della noxa originale sul tessuto miocardico. Di conseguenza, l'ipotesi di lavoro del tutto originale di Schiattarella et al. (considerare l'*up-regulation* dei recettori  $\beta$  un nuovo bersaglio terapeutico specifico), se da una parte merita attenta considerazione ed ulteriore verifica sperimentale, può avere significato solo se inserita in un contesto che ridefinisca come finalità integrata di trattamento, più che un fattore singolo tra i molti associati con l'iperattivazione adrenergica, un suo complessivo riequilibrio, ottenibile con una strategia combinata che spezzi ogni anello della catena intorno al cuore: a) desensibilizzazione barocettoriale, attivazione chemo- ed ergocettiva, attraverso *training* fisico e modulazione dell'attività respiratoria; b) riduzione del *drive* adrenergico e aumento di quello vagale, con il contributo di  $\beta$ -blocco, *training* e digitali a bassa dose, c) riequilibrio della trasmissione del segnale adrenergico a livello recettoriale e postrecettoriale, con nuovi strumenti terapeutici.

## Un'altra prospettiva di rimodulazione dell'iperattivazione adrenergica: il ruolo del *nerve growth factor*

Recenti dati ottenuti *in vitro* e su modelli animali hanno provato come il *nerve growth factor* (NGF) scoperto dal nostro Premio Nobel Rita Levi-Montalcini<sup>25</sup>, secreto in minore quantità dal cuore scompensato, possa intervenire ripristinando a vari livelli la normale risposta cardiaca alla stimolazione simpatica. Il NGF infatti agisce a livello presinaptico aumentando la densità delle fibre nervose simpatiche<sup>26</sup>, a livello sinaptico migliorando la ricaptazione NET-mediata della noradrenalina<sup>27</sup> ed aumentando la concentrazione  $\beta$ -recettoriale<sup>28</sup> e, infine, a livello postsinaptico, attraverso la modulazione delle conduttanze ioniche e, quindi, la riduzione della durata del potenziale d'azione cardiomiocitario<sup>28,29</sup>. È ragionevole perciò aspettarsi migliori risultati in termini di antagonismo neurormonale da parte di nuovi strumenti terapeutici in grado di intervenire, come il NGF, su ognuna delle componenti del sistema integrato cuore-simpatico.

## Conclusioni

Tra "fuggire" e "combattere" nella sindrome di adattamento allo scompenso<sup>30</sup> l'organismo "impugna le armi contro un mare di affanni, per combatterli"<sup>31</sup>. La sua arma più efficace è la spada adrenergica, che impiega la riserva inotropica, cronotropica e vasocostrittiva. Quest'arma si rivolge infine verso chi la impugna. Terapie antagoniste o "rimodulanti" possono agire da scudo protettivo e non annullare bensì ripristinare un'attivazione neurormonale equilibrata, ovvero di "compenso"; la ricerca di nuovi strumenti per integrare quelli attualmente a disposizione è benvenuta e necessaria.

## Bibliografia

1. Leimbach WN Jr, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986; 73: 913-9.
2. Grassi C, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 3206-11.
3. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation* 1996; 93: 940-52.
4. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H17-H29.
5. Keys JR, Koch WJ. The adrenergic pathway and heart failure. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 13-30.
6. Schiattarella GG, Perrino, Gargiulo G, et al. Nuovi concetti nella segnalazione  $\beta$ -adrenergica: prospettive terapeutiche per lo scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 2010; 11: 221-8.
7. Kaye DM, Esler M. Sympathetic neuronal regulation of the heart in aging and heart failure. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 256-64.

8. Brum PC, Rolim NP, Bacurau AV, Medeiros A. Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors. *An Acad Bras Cienc* 2006; 78: 485-503.
9. 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: 205-11.
10. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
11. Francis GS, McDonald KM, Cohn JN. Neurohumoral activation in preclinical heart failure: remodeling and the potential for intervention. *Circulation* 1993; 87 (5 Suppl): IV90-IV96.
12. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G 4th. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.
13. Olsson G, Rehnqvist N. Ventricular arrhythmias during the first year after acute myocardial infarction: influence of long-term treatment with metoprolol. *Circulation* 1984; 69: 1129-34.
14. Maisel AS. Beneficial effects of metoprolol treatment in congestive heart failure: reversal of sympathetic-induced alterations of immunologic function. *Circulation* 1994; 90: 1774-80.
15. Ritz E. Reduction of microalbuminuria by beta blockers: beyond renin-angiotensin system blockade. *Hypertension* 2005; 46: 1254-5.
16. Bristow MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationales for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. *Am J Cardiol* 1993; 7: 12C-22C.
17. Hilgers KF, Veelken R, Rupprecht G, Reeh PW, Luft FC, Mann JF. Angiotensin II facilitates sympathetic transmission in rat hind limb circulation. *Hypertension* 1993; 21: 322-8.
18. Passino C, Severino S, Poletti R, et al. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1835-9.
19. Mousa TM, Liu D, Cornish KG, Zucker IH. Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II-dependent mechanism in chronic heart failure. *J Appl Physiol* 2008; 104: 616-24.
20. Najem B, Unger P, Preumont N, et al. Sympathetic control after cardiac resynchronization therapy: responders versus non-responders. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H2647-H2652.
21. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
22. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
23. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
24. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1318-27.
25. Levi-Montalcini R, Angeletti PU. Growth control of the sympathetic system by a specific protein factor. *Q Rev Biol* 1961; 36: 99-108.
26. Hassankhani A, Steinhilper ME, Soonpaa MH, et al. Overexpression of NGF within the heart of transgenic mice causes hyperinnervation, cardiac enlargement, and hyperplasia of ectopic cells. *Dev Biol* 1995; 169: 309-21.
27. Kreusser MM, Haass M, Buss SJ, et al. Injection of nerve growth factor into stellate ganglia improves norepinephrine reuptake into failing hearts. *Hypertension* 2006; 47: 209-15.
28. Liu QY, Rosen MR, McKinnon D, Robinson RB. Sympathetic innervation modulates repolarizing K<sup>+</sup> currents in rat epicardial myocytes. *Am J Physiol* 1998; 274 (3 Pt 2): H915-H922.
29. Heath BM, Xia J, Dong E, et al. Overexpression of nerve growth factor in the heart alters ion channel activity and beta-adrenergic signalling in an adult transgenic mouse. *J Physiol* 1998; 512 (Pt 3): 779-91.
30. Selye H. The evolution of the stress concept. *Am Sci* 1973; 61: 692-9.
31. Shakespeare W. Hamlet, 1601.