

# La corrente pacemaker $I_f$ : un nuovo bersaglio farmacologico per i cardiologi

Elisabetta Cerbai, Alessandro Mugelli

Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica, Università degli Studi, Firenze

**Key words:**  
Heart failure;  
Pacemaker current.

The pacemaker current contributes to endow some types of specialized cells (either cardiomyocytes, neurons, or smooth muscle cells) with an intrinsic rhythmic activity. In cardiac cells, this current has been named  $I_f$  for “funny current” by DiFrancesco, who first described it more than 20 years ago. The terminology points to the most peculiar  $I_f$  feature: pacemaker channels activate upon membrane hyperpolarization rather than depolarization, opposite to most voltage-gated channels. Recently, electrophysiological and molecular data demonstrated that f-channels are also present in ventricular cardiomyocytes, and become upregulated in cardiac hypertrophy and failure. Mislocalized expression and/or overexpression of f-channels are a consequence of electrophysiological remodeling and, from a clinical point of view, may represent an arrhythmogenic mechanism in heart failure, a condition associated with high risk for sudden cardiac death. Due to its physiological (and pathophysiological) role and to the availability of selective f-channel blockers,  $I_f$  can be considered as a suitable therapeutic target for cardiologists.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (7): 413-419)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 5 maggio 2005; nuova stesura il 24 maggio 2005; accettato il 25 maggio 2005.

Per la corrispondenza:

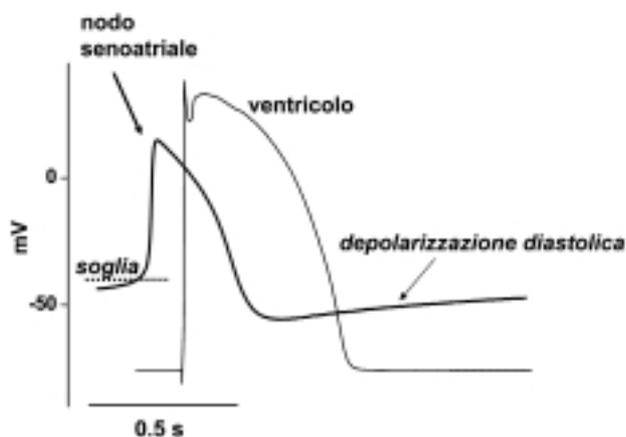
Prof. Alessandro Mugelli

Centro di Medicina  
Molecolare CIMMBA  
Dipartimento di  
Farmacologia  
Preclinica e Clinica  
Viale G. Pieraccini, 6  
50139 Firenze  
E-mail:  
alessandro.mugelli@  
unifi.it

## La corrente pacemaker

**Breve storia di una scoperta e di un'interpretazione italiana.** La capacità di generare e mantenere un'attività ritmica in assenza di ogni altra influenza esterna ha attratto generazioni di ricercatori. La ritmicità intrinseca nel cuore di mammifero la si vede normalmente solo nel nodo del seno, le cui cellule mostrano un'attività elettrica caratterizzata da potenziali d'azione intervallati da una tipica depolarizzazione diastolica, con una pendenza più o meno accentuata (Fig. 1). Questa proprietà le distingue nettamente dalle cellule del miocardio comune, come quelle ventricolari, in cui il potenziale diastolico è costante (Fig. 1). È la fase di depolarizzazione diastolica che consente di raggiungere la soglia per le correnti di calcio e di sodio, e generare un nuovo potenziale d'azione. Se però il nodo del seno cessa, per una qualunque ragione, di generare i suoi potenziali d'azione, due altri tessuti nel cuore sono capaci di generare battiti regolari: il nodo atrioventricolare e le fibre di His-Purkinje. Queste ultime hanno rappresentato, a partire dal 1950 e per molti anni, un modello molto utilizzato dagli elettrofisiologi per cercare di capire il funzionamento elettrico del cuore normale. La prima registrazione di un potenziale d'azione dalle fibre di His-Purkinje di cuo-

re di cane risale al 1951 e si deve a Weidmann, un raffinato fisiologo svizzero considerato il padre dell'elettrofisiologia cardiaca<sup>1</sup>. Weidmann aveva dimostrato che durante la depolarizzazione diastolica la resistenza di membrana aumentava. In base alla legge di Ohm ( $I = V/R$ ), per la quale resistenza e corrente sono inversamente proporzionali, questo dato suggeriva che la fase di depolarizzazione fosse il risultato di una componente di una corrente ionica che diminuiva nel tempo<sup>1</sup>. Vassalle, un medico di Viareggio emigrato negli Stati Uniti, andò nel Laboratorio di Weidmann a Berna per studiare le basi ioniche dell'attività pacemaker delle fibre di His-Purkinje. Con brillante intuizione, Vassalle “clampò” il potenziale di membrana al massimo potenziale diastolico (cioè il potenziale di membrana più negativo durante il potenziale d'azione); così facendo impediva alla fibra di depolarizzarsi gradualmente e poteva registrare la corrente responsabile della depolarizzazione diastolica. In tal modo osservò una lenta corrente “inward” che si invertiva vicino al potenziale di equilibrio del potassio<sup>2</sup>. La corrente pacemaker fu chiamata  $I_{K2}$  e fu interpretata come una pura corrente di potassio<sup>3</sup>. Per molti anni si ritenne che la  $I_{K2}$  fosse attivata durante il plateau del potenziale d'azione e che, durante la ripolarizzazione, andasse incontro ad un



**Figura 1.** Tipico profilo del potenziale d'azione in una cellula del nodo senoatriale e in un miocita ventricolare.

progressivo decadimento. Allo stesso tempo, una corrente costante (o "background") portava il potenziale di membrana a valori via via meno negativi dando origine alla depolarizzazione pacemaker fino al punto in cui, raggiunta la soglia per le correnti di sodio o di calcio, si generava un nuovo potenziale d'azione.

Venticinque anni dopo, nel 1981, DiFrancesco pubblicò sul *Journal of Physiology* una personale reinterpretazione dei meccanismi pacemaker nelle fibre di Purkinje<sup>4</sup>. La sua ipotesi faceva seguito a una serie di studi condotti da vari ricercatori, tra cui lo stesso DiFrancesco, nelle cellule del nodo senoatriale<sup>5-7</sup> e attribuiva la genesi della depolarizzazione diastolica a una corrente che fu chiamata dall'autore "funny" (buf-fa), perché si attivava in iperpolarizzazione e non con la depolarizzazione come tutte le altre correnti. Era nata la corrente  $I_f$ . L'ipotesi di DiFrancesco minò la convinzione fino a quel momento dominante nella letteratura internazionale, che definiva come pacemaker la corrente di potassio  $I_{K2}$ . Ne è seguita una controversia tra i due illustri scienziati italiani e tra i sostenitori delle due diverse teorie<sup>8,9</sup>.

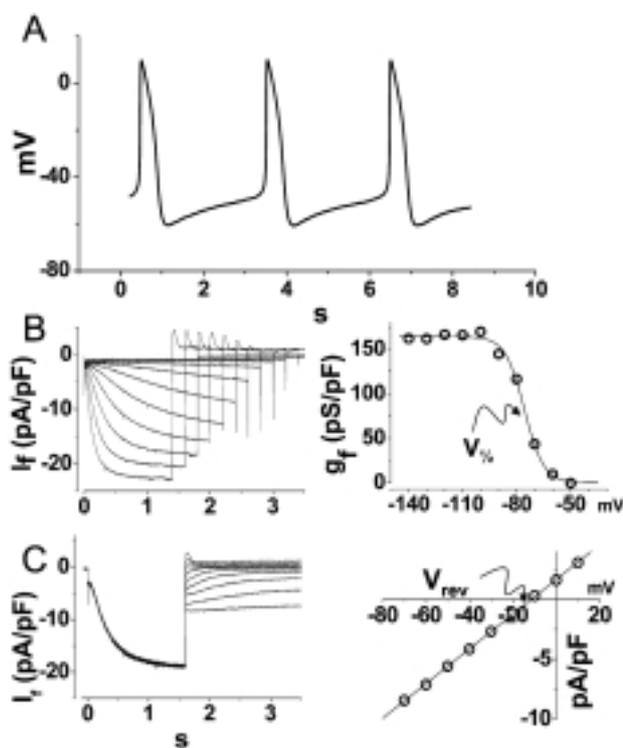
Questo lavoro non ha ovviamente intenzione di rinfocolare una brillante disputa che va avanti da più di 20 anni e che ha avvinto molti elettrofisiologi, ma che sarebbe di scarso interesse per il cardiologo. Vuole invece, dopo aver reso omaggio ai due italiani che hanno in gran misura fatto la sua storia (Vassalle e DiFrancesco), presentare alla comunità cardiologica italiana la corrente pacemaker insieme a quelle proprietà e caratteristiche che la fanno ritenere un nuovo bersaglio farmacologico potenzialmente importante nella medicina cardiovascolare.

### Caratteristiche della corrente $I_f$ nel nodo senoatriale cardiaco e ruolo nel pacemaking

La corrente  $I_f$  ha proprietà singolari. È l'unica corrente voltaggio-dipendente (la cui attivazione è condi-

zionata dalle variazioni del potenziale di membrana) che si attiva in iperpolarizzazione: il canale  $f$  si apre quando quasi tutti gli altri canali si chiudono. L'apertura dei canali  $f$  dà origine a una corrente molto lenta, in ingresso ("inward"), che inizia alla fine del potenziale d'azione dopo che la cellula ha raggiunto il voltaggio negativo tipico della diastole (Figg. 1, 2A e 2B). La corrente depolarizza nuovamente le cellule cardiache caratterizzate da attività pacemaker dando origine alla fase diastolica.

Quando il potenziale diastolico raggiunge la soglia di attivazione delle correnti "inward" più rapide (la corrente di sodio o di calcio) parte un nuovo potenziale d'azione e il canale  $f$  si chiude. È importante sottolineare che la fase di depolarizzazione diastolica nasce dall'azione coordinata di numerose conduttanze ioniche, tra le quali la corrente  $I_f$  svolge un ruolo fondamentale, ma non esclusivo. Quando si apre, il canale fa passare sia sodio che potassio, ha cioè una conduttanza "mista" a differenza della maggior parte dei canali che sono selettivi verso una specie ionica, come dimostra il potenziale di inversione della corrente ( $V_{rev}$ ) che è intermedio tra il potenziale di equilibrio delle due specie ioniche permeanti (Fig. 2C).



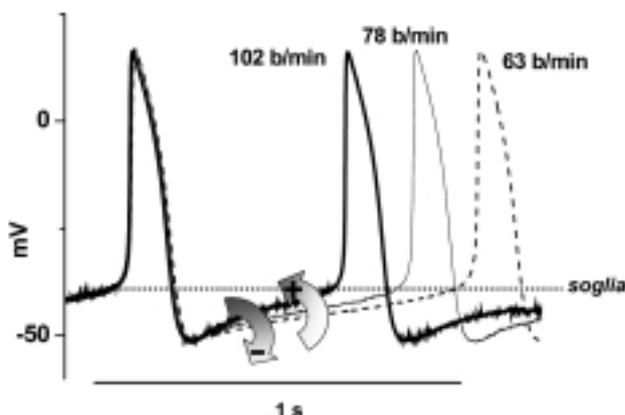
**Figura 2.** Proprietà della corrente  $I_f$  nel nodo senoatriale. A: potenziali d'azione spontanei registrati in un miocita, mediante la tecnica del "patch-clamp"; B: in "voltage-clamp", in seguito all'imposizione di gradini iperpolarizzanti a valori via via più negativi, è possibile registrare una corrente in ingresso che si attiva nell'arco di alcuni secondi; il grafico a destra mostra la tipica relazione corrente-voltaggio, in cui è indicato il potenziale di metà attivazione della corrente ( $V_{1/2}$ ) che in questo caso è intorno a -70 mV; C: l'analisi delle "tail currents", che rappresentano la deattivazione della corrente, consente di calcolare il potenziale di inversione ( $V_{rev}$ ) di  $I_f$  che è di circa -15 mV, come atteso per un canale con permeabilità mista a ioni di sodio e potassio.

La seconda caratteristica risiede nella modulazione del canale, che è regolato direttamente (senza cioè l'intervento di enzimi fosforilanti) dai nucleotidi ciclici e in particolare nel cuore dall'adenosinmonofosfato ciclico (cAMP). I livelli intracellulari di cAMP sono aumentati o diminuiti nei cardiomiociti del nodo senoatriale rispettivamente dalla noradrenalina (che stimola i recettori beta-adrenergici) e dall'acetilcolina (attraverso i recettori muscarinici), dai neurotrasmettitori cioè che accelerano o rallentano la frequenza cardiaca. Come esemplificato in figura 3, la fine regolazione della frequenza cardiaca si basa principalmente sulla modulazione della pendenza della depolarizzazione diastolica: tanto più questa è ripida, tanto prima viene raggiunta la soglia e innescato il potenziale d'azione successivo (Fig. 3).

La sorprendente scoperta della regolazione diretta del canale da parte del cAMP, pubblicata da DiFrancesco e Tortora<sup>10</sup> nel 1991, scuoteva la tradizionale visione della modulazione dei canali ionici basata su processi di fosforilazione e defosforilazione. La corrente  $I_f$  ha contribuito a fondare una nuova famiglia di canali, la cui esatta definizione è "attivati in iperpolarizzazione modulati da nucleotidi ciclici" (*hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated channels* [HCN]) e il cui definitivo riconoscimento è venuto nel 1998 con l'identificazione molecolare dei geni che codificano per queste proteine<sup>11,12</sup>. Appartengono a questa famiglia correnti del tutto analoghe alla  $I_f$  ma scoperte in altre cellule, come i neuroni ed i fotocettori retinici, e diversamente designate ( $I_h$  o  $I_Q$ ); per queste correnti e il loro ruolo si rimanda a rassegne specifiche<sup>13,14</sup>.

### La corrente $I_f$ nelle cellule cardiache non pacemaker

A lungo l'attenzione sulla corrente  $I_f$  e il suo ruolo è rimasta circoscritta al nodo senoatriale e ai centri pacemaker sussidiari cardiaci. Anche questo era frutto di

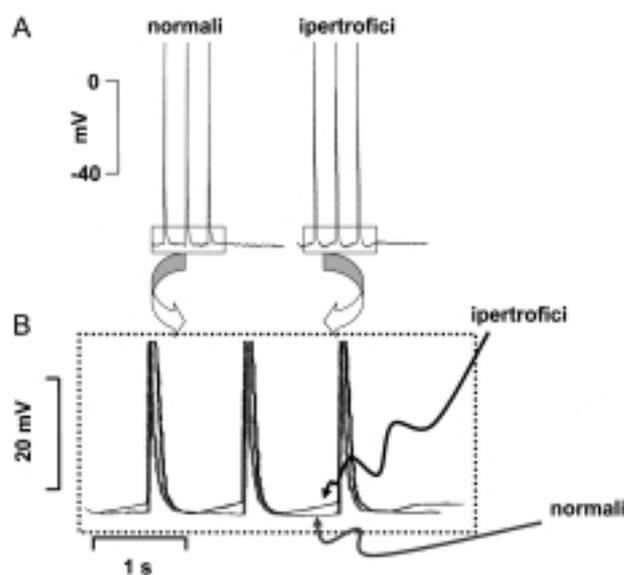


**Figura 3.** La regolazione della pendenza della depolarizzazione diastolica, da parte delle catecolamine (+) e dell'acetilcolina (-), determina la frequenza spontanea nelle cellule pacemaker.

un'opinione generalizzata, che cioè il canale fosse patrimonio esclusivo di cellule con un'evidente depolarizzazione diastolica. D'altra parte, non c'erano motivi, né mezzi "biomolecolari" per mettere in dubbio questa convinzione, dal momento che il canale è stato clonato solo di recente. All'inizio degli anni '90 però arrivarono dal gruppo di Cohen<sup>15</sup> e dal nostro<sup>16</sup> alcune inconfutabili dimostrazioni della presenza della corrente  $I_f$  nelle cellule ventricolari cardiache.

I motivi che ci spinsero a studiare la corrente  $I_f$  nelle cellule ventricolari di ratto sono molto semplici. Nel registrare i potenziali d'azione dei muscoli papillari di ratti anziani spontaneamente ipertesi, animali cioè con grave ipertrofia cardiaca, ci eravamo resi conto della sorprendente presenza di un'insolita depolarizzazione diastolica<sup>17</sup> (Fig. 2). Il tessuto ventricolare dei ratti spontaneamente ipertesi era anche particolarmente suscettibile all'azione proaritmica dell'isoprenalina, un agonista dei recettori beta-adrenergici il cui principale effetto è quello di attivare l'adenilatociclastasi e di aumentare i livelli di cAMP intracellulare. Fu ovvio immaginare che quella "sorta di depolarizzazione diastolica" potesse essere una delle ragioni di questa suscettibilità alle aritmie (Fig. 4)<sup>17</sup>.

Ipotizzammo poi che l'"anomala" depolarizzazione diastolica e l'esaltata suscettibilità all'isoprenalina potesse essere dovuta ad una "anomala" presenza della  $I_f$  fatta riesprimere nelle cellule ventricolari dall'ipertrofia cardiaca. Le registrazioni effettuate su cellule ventricolari, isolate da cuori normali o ipertrofici, confermarono questi sospetti, come dimostra la figura 5A, che è una delle prime ottenute nel nostro laboratorio<sup>18,19</sup>. La



**Figura 4.** Depolarizzazione diastolica nel papillare sinistro di ratti con ipertrofia cardiaca. A: registrazione di potenziali d'azione evocati dalla stimolazione di un muscolo papillare sinistro di ventricolo normale (ratto iperteso giovane) o ipertrofico (ratto iperteso anziano); B: particolare della porzione inferiore dei potenziali d'azione, sovrapposti, che mostra la depolarizzazione diastolica tipica delle cellule ventricolari ipertrofiche. Da Barbieri et al.<sup>17</sup>, modificata.

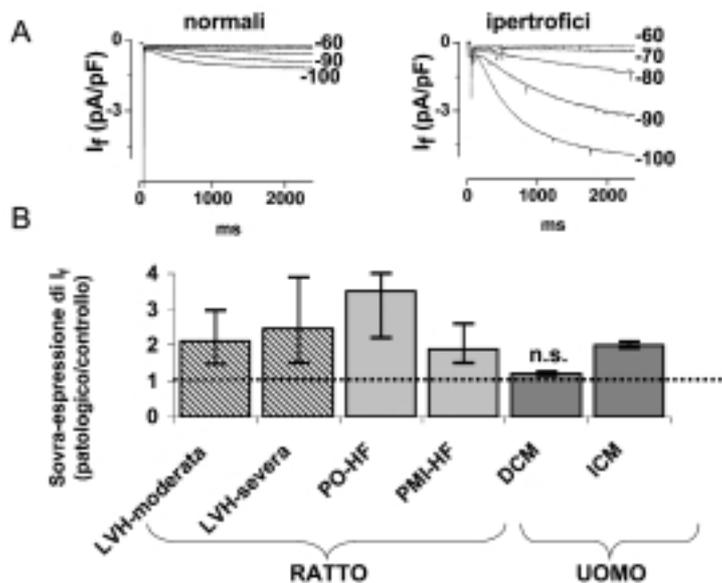
presenza della corrente  $I_f$  a livello ventricolare era stata dimostrata nello stesso periodo anche dal gruppo di Cohen; tuttavia, le caratteristiche della corrente nei miociti ventricolari "normali" di cavia erano tali da far supporre per  $I_f$  un ruolo funzionalmente irrilevante nel tessuto ventricolare sano, informazione in qualche modo scontata.

In seguito dimostrammo che la densità della corrente, cioè la sua ampiezza corretta per la superficie cellulare in modo da escludere come fattore confondente le dimensioni cellulari, era funzione della gravità dell'ipertrofia cardiaca: la densità della corrente  $I_f$  era ancora più grande in cellule ventricolari isolate da cuori di ratti spontaneamente ipertesi che avevano segni di scompenso cardiaco<sup>20</sup>.

Contemporaneamente avevamo attivato una collaborazione con i cardiocirurghi dell'Università degli Studi di Siena che ci permise di inviare a *Circulation* un lavoro che riportava la prima caratterizzazione di  $I_f$  nei miociti ventricolari umani isolati da cuori espantati per insufficienza cardiaca terminale: il lavoro fu accettato il 2 dicembre del 1996 e pubblicato nel febbraio dell'anno successivo<sup>21</sup>. L'anno seguente un gruppo tedesco che da tempo studiava il rimodellamento elettrofisiologico nell'insufficienza cardiaca confermò i nostri dati<sup>22</sup>, dando così credito ad un ulteriore contributo italiano alla storia della corrente  $I_f$  che si arricchiva, dopo gli studi sui modelli animali, della prima caratterizzazione funzionale a livello ventricolare ottenuta nell'uomo. La sovraespressione della corrente  $I_f$  a livello ventricolare

è quindi modulata dalla patologia e sembra dipendere dall'eziologia della malattia piuttosto che dal solo grado di ipertrofia cellulare, come dimostrano i risultati ottenuti in differenti modelli animali di ipertrofia cardiaca e il fatto che, nell'uomo, la sua densità è più marcata nella cardiopatia ischemica rispetto alla cardiopatia dilatativa<sup>23</sup> (Fig. 5B). Come succede per altre proteine e quindi per altre funzioni cellulari, l'ipertrofia innesca un processo che porta alla riespressione di un programma genetico fetale<sup>24</sup>. Questo concetto si applica perfettamente anche alla  $I_f$ , che è presente e funzionalmente attiva nei miociti ventricolari durante la vita fetale e nei primi giorni di vita postnatale per poi progressivamente scomparire nella maturità<sup>25</sup>. La sua riespressione in corso di ipertrofia e insufficienza cardiaca va quindi vista alla luce dei fenomeni di un più generale rimodellamento elettrofisiologico che porta, nel suo complesso, a rendere il cuore ipertrofico o insufficiente a essere più suscettibile alla comparsa di aritmie fatali<sup>26,27</sup>.

La disponibilità di sonde molecolari ha permesso di ottenere informazioni più precise sulla regolazione dell'espressione genica del canale. Le quattro isoforme del gene HCN danno origine ad altrettante proteine, la cui percentuale varia da specie a specie e da un tessuto all'altro. Le proteine, a loro volta, si combinano nella membrana cellulare a formare la struttura tetrameric del canale f, che può essere costituito da isoforme identiche (omotetramero) o diverse (eterotetramero). A livello ventricolare le isoforme prevalenti sono HCN2 e HCN4, e dati recenti indicano che le isoforme che co-



**Figura 5.** L'espressione di  $I_f$  a livello ventricolare è aumentata nelle cardiomiopatie. A: una tipica registrazione ottenuta da un miocita ventricolare isolato dal cuore di un ratto normale (a sinistra) e di un ratto anziano, con ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) severa (a destra). Le tracce mostrano la corrente  $I_f$  registrata durante l'iperpolarizzazione a potenziali via via più negativi, indicati a lato; B: gli istogrammi rappresentano il grado di sovraespressione di  $I_f$  calcolato come rapporto tra la corrente misurata nei miociti da cuori patologici umani o di ratto ed i rispettivi controlli sani (le barre indicano i limiti di confidenza al 95%). DCM, ICM = aumento relativo di  $I_f$  nei miociti ventricolari di pazienti sottoposti a trapianto cardiaco per insufficienza cardiaca terminale dovuta a cardiopatia dilatativa o ischemica, rispettivamente<sup>23</sup>. In tutte le condizioni (tranne i pazienti DCM), l'aumento relativo di  $I_f$  (sovraespressione) è statisticamente significativo rispetto ai controlli, rappresentati da ratti normotesi o "sham-operated" per i modelli animali, o da cuori-controlli di donatori sani che non potevano essere trapiantati per motivi tecnici; LVH-moderata, LVH-severa = aumento relativo di  $I_f$  in ratti con LVH lieve o severa, indotta rispettivamente da clampaggio aortico<sup>18</sup> o ipertensione cronica<sup>20</sup>; PO-HF, PMI-HF = aumento relativo di  $I_f$  in ratti con insufficienza cardiaca, indotta da sovraccarico pressorio<sup>20</sup> o infarto miocardico<sup>19</sup>.

stituiscono il canale  $I_f$  (HCN1-4) vanno incontro a specifici processi di up- e downregulation in corso di insufficienza cardiaca<sup>28</sup>.

Nel loro complesso i dati ad oggi disponibili ci dicono che la corrente  $I_f$  è espressa fisiologicamente nei centri pacemaker (in particolare nel nodo del seno) e, in corso di patologia cardiaca, è sovraespressa anche nelle cellule ventricolari che normalmente non ce l'hanno. Nel nodo del seno, la corrente  $I_f$  è uno dei determinanti dell'attività pacemaker: il suo blocco completo è in grado di ridurre al massimo del 20-30% la frequenza cardiaca, dal momento che il sistema è sottoposto ad una fine regolazione anche da parte di altre correnti ioniche. Ma perché ridurre in modo specifico la frequenza cardiaca, e in quali situazioni cliniche? Nella cardiopatia ischemica, la riduzione del consumo di ossigeno (di cui la frequenza cardiaca è un determinante maggiore) insieme all'aumento dell'intervallo diastolico e il conseguente miglioramento del riempimento ventricolare e della perfusione coronarica, contribuiscono all'azione terapeutica di farmaci che riducono la frequenza cardiaca e che tradizionalmente fanno parte dell'armamentario terapeutico a disposizione del cardiologo, come i farmaci calcioantagonisti e betabloccanti. Come ben sappiamo, questi farmaci oltre a ridurre la frequenza cardiaca sono capaci di interferire, direttamente o indirettamente, anche con la contrattilità, esercitando un effetto inotropo negativo. I farmaci bradicardizzanti selettivi riducono la frequenza sinusale, ma non alterano le proprietà contrattili del miocardio.

Sicuramente più complessa è l'osservazione dell'esistenza di una relazione inversa tra frequenza cardiaca a riposo e aspettativa di vita<sup>29</sup>, dato che potrebbe far ipotizzare un interesse sugli eventuali effetti benefici di trattamenti specificamente bradicardizzanti. Sono stati recentemente pubblicati sul *New England Journal of Medicine* i risultati di uno studio prospettico, che ha analizzato i cambiamenti della frequenza cardiaca durante e dopo esercizio fisico (espressione della bilancia simpato-vagale) e mortalità in una coorte di 5713 soggetti (età compresa tra 42 e 53 anni), che non presentava malattie cardiovascolari al momento del test cicloergometrico. Nell'arco dei 23 anni di follow-up, non solo un alterato profilo della risposta della frequenza cardiaca al test, ma anche la frequenza cardiaca a riposo è risultata correlata positivamente con il rischio di morte improvvisa postinfartuale<sup>30</sup>. Gli autori ipotizzano che nei soggetti con un profilo di frequenza cardiaca associato ad elevato rischio di morte improvvisa, potrebbero essere raccomandati interventi tesi a correggere lo sbilanciamento autonomico, attivando adeguati programmi di allenamento ed esercizio fisico. Senza volersi addentrare in speculazioni non suffragate da correlati clinici e/o sperimentali, è opportuno ricordare come studi epidemiologici abbiano mostrato un'associazione tra frequenza cardiaca a riposo e mortalità nei soggetti con ipertensione, con sindrome metabolica e nell'anziano<sup>31-34</sup>. Secondo dati recenti, anche nei pa-

zienti con malattia coronarica la frequenza cardiaca a riposo è un fattore di rischio indipendente di mortalità generale e di mortalità cardiovascolare<sup>35</sup>.

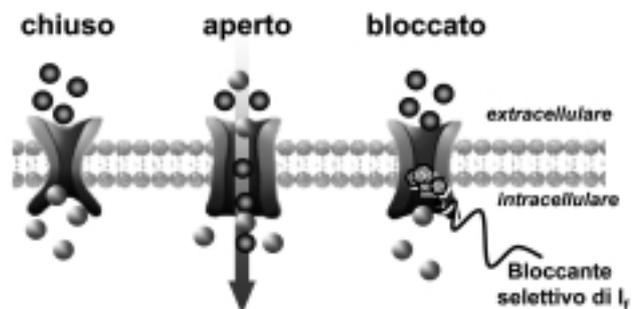
Per quanto riguarda la sovraespressione della corrente  $I_f$  in cellule non pacemaker in corso di cardiopatia post-ischemica, il suo ruolo funzionale non è conosciuto: tuttavia, una serie di dati sperimentali indicano che la presenza di tale corrente a livello delle cellule ventricolari possa rappresentare un potenziale meccanismo aritmogeno<sup>26,27</sup>, in condizioni dove sicuramente esistono molte altre alterazioni delle proprietà elettrofisiologiche che sono in grado di facilitare la comparsa di un'aritmia e in un contesto dove esiste un evidente substrato aritmogeno.

### Inibitori selettivi e specifici della corrente $I_f$

La corrente  $I_f$  può essere bloccata da cationi inorganici (ad esempio il cesio) o da sostanze organiche come l'UL-FS 49 (zatebradina) e suoi derivati<sup>36</sup>. L'ivabradina è un derivato che presenta una selettiva e specifica attività bloccante la corrente  $I_f$ , risultando priva di effetti sulle altre correnti ioniche che controllano il processo di depolarizzazione e ripolarizzazione<sup>37</sup>. L'ivabradina non ha effetti apprezzabili a livello del miocardio atriale e ventricolare e non modifica la velocità di conduzione intratriale, atrioventricolare o intraventricolare, né modifica la contrattilità<sup>38</sup>, come invece possono fare altri farmaci quali i calcioantagonisti e i betabloccanti.

Il blocco della corrente  $I_f$  da parte dell'ivabradina richiede che il canale sia aperto e che la molecola entri dentro il poro del canale dal lato intracellulare<sup>39</sup> (Fig. 6). Il blocco è uso e frequenza-dipendente<sup>40</sup> il che significa che l'effetto del farmaco è maggiore alle più alte frequenze cardiache, cioè in quelle condizioni in cui la sua utilità clinica è più importante.

L'ivabradina è l'unico inibitore della corrente  $I_f$  che ha raggiunto uno sviluppo clinico esteso, con studi di



**Figura 6.** Schema del canale  $I_f$  e dell'interazione con i farmaci bradicardizzanti. A potenziali depolarizzati (ad esempio, durante il potenziale d'azione) il canale è chiuso (a sinistra); il ritorno a potenziali più negativi porta ad una variazione conformazionale e quindi all'apertura del canale, con il passaggio di ioni di potassio e sodio (al centro); i farmaci bradicardizzanti selettivi entrano nel poro del canale dal lato intracellulare e si legano specificamente ad un sito all'interno del poro stesso, quando il canale è aperto (a destra).

fase III fatti in confronto a placebo e a farmaci antianginosi, come l'atenololo e l'amlodipina<sup>41,42</sup>; l'efficacia clinica dell'ivabradina è stata dimostrata in studi clinici controllati vs placebo in pazienti con angina stabile<sup>43</sup>.

La presenza della corrente  $I_f$  nelle cellule non pacemaker rende possibile ipotizzare che, oltre all'effetto di riduzione della frequenza sinusale, l'ivabradina possa esercitare effetti benefici in quelle situazioni in cui la corrente sia sovraespressa a livello ventricolare, come nell'insufficienza cardiaca.

Lo studio internazionale di morbilità-mortalità chiamato BEAUTIFUL, che vede l'Italia presente con 70 centri coordinati dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, ci dirà se queste premesse e promesse fisio-farmacologiche saranno confermate in clinica.

## Riassunto

La corrente pacemaker coopera alla genesi dell'attività spontanea in cellule specializzate, siano esse neuroni, cardiomiociti o cellule muscolari lisce. Nelle cellule cardiache del nodo senoatriale e nelle fibre di Purkinje la corrente è stata caratterizzata più di 20 anni fa da DiFrancesco che la chiamò  $I_f$  da "funny", cioè buffa, strana. Questa definizione stava a sottolineare la peculiarità della corrente  $I_f$ : a differenza della maggior parte delle correnti voltaggio-dipendenti, la corrente pacemaker si attiva in iperpolarizzazione e non in depolarizzazione. Dati elettrofisiologici e molecolari recenti hanno dimostrato che i canali  $f$  sono presenti anche nei cardiomiociti ventricolari, e la loro espressione è aumentata in condizioni patologiche quali l'ipertrofia e l'insufficienza cardiaca. La sovraespressione dei canali  $f$  può essere considerata una conseguenza del rimodellamento elettrofisiologico e, da un punto di vista clinico, rappresentare un potenziale meccanismo aritmogeno in una situazione, quale l'insufficienza cardiaca, caratterizzata da un elevato rischio di morte improvvisa cardiaca. Per il suo ruolo fisiologico (e fisiopatologico) di assoluto rilievo e grazie alla recente disponibilità di farmaci bloccanti selettivi di questi canali, la corrente  $I_f$  può rappresentare un nuovo e appropriato bersaglio terapeutico per il cardiologo.

**Parole chiave:** Corrente pacemaker; Insufficienza cardiaca.

## Bibliografia

1. Draper MH, Weidmann S. Cardiac resting and action potentials recorded with an intracellular electrode. *J Physiol* 1951; 115: 74-94.
2. Vassalle M. Analysis of cardiac pacemaker potential using a "voltage clamp" technique. *Am J Physiol* 1966; 210: 1335-41.

3. Noble D, Tsien RW. The kinetics and rectifier properties of the slow potassium current in cardiac Purkinje fibres. *J Physiol* 1968; 195: 185-214.
4. DiFrancesco D. A new interpretation of the pacemaker current in calf Purkinje fibres. *J Physiol* 1981; 314: 359-76.
5. Noma A, Irisawa H. Membrane currents in the rabbit sinoatrial node cell as studied by the double microelectrode method. *Pflugers Arch* 1976; 364: 45-52.
6. Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979; 280: 235-6.
7. Yanagihara K, Irisawa H. Inward current activated during hyperpolarization in the rabbit sinoatrial node cell. *Pflugers Arch* 1980; 385: 11-9.
8. DiFrancesco D. The pacemaker current  $I_f$  plays an important role in regulating SA node pacemaker activity. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 307-8.
9. Vassalle M. The pacemaker current  $I_f$  does not play an important role in regulating SA node pacemaker activity. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 309-10.
10. DiFrancesco D, Tortora P. Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP. *Nature* 1991; 351: 145-7.
11. Ludwig A, Zong X, Jeglitsch M, Hofmann F, Biel M. A family of hyperpolarization-activated mammalian cation channels. *Nature* 1998; 393: 587-91.
12. Santoro B, Liu DT, Yao H, et al. Identification of a gene encoding a hyperpolarization-activated pacemaker channel of brain. *Cell* 1998; 93: 717-29.
13. Pape HC. Queer current and pacemaker: the hyperpolarization-activated cation current in neurons. *Annu Rev Physiol* 1996; 58: 299-327.
14. Frere SG, Kuisle M, Luthi A. Regulation of recombinant and native hyperpolarization-activated cation channels. *Mol Neurobiol* 2004; 30: 279-306.
15. Yu H, Chang F, Cohen IS. Pacemaker current exists in ventricular myocytes. *Circ Res* 1993; 72: 232-6.
16. Cerbai E, Barbieri M, Mugelli A. Characterization of the hyperpolarization-activated current,  $I_h$ , in ventricular myocytes isolated from hypertensive rats. *J Physiol* 1994; 481: 585-91.
17. Barbieri M, Varani K, Cerbai E, et al. Electrophysiological basis for the enhanced cardiac arrhythmogenic effect of isoprenaline in aged spontaneously hypertensive rats. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 849-60.
18. Stilli D, Sgoifo A, Macchi E, et al. Myocardial remodeling and arrhythmogenesis in moderate cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H142-H150.
19. Sartiani L, Cerbai E, DePaoli P, et al. The expression and pharmacological modulation of the pacemaker current in ventricular myocytes from post-myocardial infarction. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl): 129.
20. Cerbai E, Barbieri M, Mugelli A. Occurrence and properties of the hyperpolarization-activated current  $I_h$  in ventricular myocytes from normotensive and hypertensive rats during aging. *Circulation* 1996; 94: 1674-81.
21. Cerbai E, Pino R, Porciatti F, et al. Characterization of the hyperpolarization-activated current,  $I_h$ , in ventricular myocytes from human failing heart. *Circulation* 1997; 95: 568-71.
22. Hoppe UC, Jansen E, Sudkamp M, Beuckelmann DJ. Hyperpolarization-activated inward current in ventricular myocytes from normal and failing human hearts. *Circulation* 1998; 97: 55-65.
23. Cerbai E, Sartiani L, DePaoli P, et al. The properties of the pacemaker current  $I_h$  in human ventricular myocytes are modulated by cardiac disease. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 441-8.
24. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999; 79: 215-62.

25. Cerbai E, Pino R, Sartiani L, Mugelli A. Influence of post-natal-development on I<sub>f</sub> occurrence and properties in neonatal rat ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 416-23.
26. Tomaselli GF, Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 270-83.
27. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? *Circ Res* 2004; 95: 754-63.
28. Lonardo G, Stillitano F, Zicha S, Cerbai E, Mugelli A, Natte S. Molecular basis of funny current (I<sub>f</sub>) in normal and failing human heart. (abstr) *Circulation* 2004; 110 (Suppl): III-129.
29. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104-6.
30. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352: 1951-8.
31. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997; 30: 1267-73.
32. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997; 15: 3-17.
33. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 159: 585-92.
34. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2313-21.
35. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
36. Romanelli MN, Cerbai E, Dei S, et al. Design, synthesis and preliminary biological evaluation of zatebradine analogues as potential blockers of the hyperpolarization-activated current. *Bioorg Med Chem* 2005; 13: 1211-20.
37. Thollon C, Cambarrat C, Vian J, Prost JF, Peglion JL, Vilaine JP. Electrophysiological effects of S 16 257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 37-42.
38. Borer JS. Drug insight: I<sub>f</sub> inhibitors as specific heart-rate-reducing agents. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2004; 1: 103-9.
39. Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16 257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1051-7.
40. Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I<sub>f</sub> channels by ivabradine. *J Gen Physiol* 2002; 120: 1-13.
41. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Fox K. Anti-anginal and anti-ischaemic effects of the I<sub>f</sub> current inhibitor ivabradine versus atenolol in stable angina. A 4-month randomised, double-blind, multicentre trial. (abstr) *Eur Heart J* 2003; 24 (Suppl): 20.
42. Ruzyllo W, Ford IF, Tendera MT, Fox KF. Antianginal and antiischaemic effects of the I<sub>f</sub> current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. Randomised, controlled, double-blind trial. (abstr) *Eur Heart J* 2004; 25 (Suppl): 138.
43. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, for the Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I<sub>f</sub> inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-23.