

Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e >

CAPÍTULO 3: Farmacodinámica: mecanismos moleculares de la acción farmacológica

David R. Manning; Donald K. Blumenthal

ABREVIATURAS

Abreviaturas

AC: adenilil ciclasa

ACE: enzima convertidora de angiotensina

ACh: acetilcolina

AKAP: proteína de fijación cinasa A

AMPA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico

AMPK: proteína cinasa activada por AMP

AngII: angiotensina II

ANP: péptido natriurético auricular

AP-1: proteína-1 activadora (factor de transcripción)

Apaf-1: factor 1 de la proteasa activadora de la apoptosis

ATG: gen de autofagia

AT₁R: receptor para angiotensina subtipo 1

BNP: péptido natriurético cerebral

CaM: calmodulina

CAR: receptor constitutivo para androstano

CNP: péptido natriurético tipo C

CYP: citocromo P450

DAG: diacilglicerol

DHFR: dihidrofolato reductasa

EC₅₀: concentración efectiva media máxima

ED₅₀: dosis efectiva media máxima

EGF: factor de crecimiento epidérmico

eNOS: NOS endotelial (NOS3)

EPAC: proteína de intercambio activada por AMP cíclico

ER: retículo endoplásmico

FBP: fructosa 1,6-bisfosfato

FXR: receptor farnesoide X (receptor para ácidos biliares)

GABA: ácido γ -aminobutírico

GC: guanilil ciclasa

GEF: factor de intercambio de nucleótido de guanina

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

GPCR: receptor acoplado con proteína G

GRK: GPCR cinasa

HMG-CoA: hidroximetilglutaril-coenzima A

HRE: elemento de respuesta hormonal

5HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina)

IFN: interferón

IL: interleucina

iNOS: NOS inducible (NOS2)

IP₃: inositol 1,4,5-trisfosfato

JAK: cinasa Janus

JNK: extremo amino terminal de la cinasa c-Jun

K_i: afinidad de un antagonista competitivo

K_{1r}: canal rectificador de entrada de K⁺

LD₅₀: dosis letal media máxima

LKB1: cinasa hepática B1

LXR: receptor hepático X

MAPK: proteína cinasa activada por mitógeno

MLCK: cinasa de cadena ligera de la miosina

mTOR: blanco mecanicista (o de mamíferos) de la rapamicina, una proteína cinasa

mTORC: complejo de blanco mecanicista (o de mamíferos) del complejo de rapamicina

NAM: modulador alostérico negativo

NE: norepinefrina

NF- κ B: factor nuclear - κ B

NMDA: *N*-metil-D-aspartato

nNOS: NOS neuronal

NO: óxido nítrico

NOS: NO sintasa

NPR: receptor para péptido natriurético

NSAID: fármaco antiinflamatorio no esteroideo

PAMP: patrón molecular relacionado con un patógeno

PDE: nucleótido cíclico fosfodiesterasa

PAM: modulador alostérico positivo

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PI3K: fosfatidilinositol 3-cinasa

PIP₂: fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato

PK: proteína cinasa, p. ej., PKA, PKB (también conocida como Akt), PKC

PLC: fosfolipasa C

PPAR: receptor activado por el proliferador de peroxisoma

PTB: unión con fosfotirosina

PXR: receptor para pregnano X

RAR: receptor para ácido retinoico

RGS: regulador de la señalización de la proteína G

RhoGEF: factor de intercambio de nucleótido de RhoA guanina

RIP1: proteína 1 de interacción con receptor

ROCK: proteína cinasa relacionada con Rho

RXR: receptor retinoide X

SERM: modulador selectivo del receptor para estrógenos

sGC: guanilil ciclase soluble

SH2: homología 2 de Src

SMAC: segundo activador de caspasa derivado de la mitocondria

SMN1: proteína de supervivencia de la neurona motora

STAT: transductor de señal y activador de transcripción

TGF-β: factor de crecimiento transformador β

TLR: receptor de tipo toll

TNF-α: factor de necrosis tumoral α

TNFR: receptor de TNF-α

TOR: objetivo de la rapamicina

TRAIL: ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF

TRP: potencial receptor transitorio

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

VSMC: célula de músculo liso vascular

CONCEPTOS FARMACODINÁMICOS

La *farmacodinámica* es el estudio de las acciones bioquímicas, celulares y fisiológicas de los fármacos, incluidos los mecanismos moleculares por los cuales se realizan estas acciones. La mayor parte de los fármacos tiene una molécula pequeña que interactúa con entidades macromoleculares u *objetivos farmacológicos*, intrínsecos al cuerpo o a los patógenos. Los objetivos farmacológicos incluyen receptores para factores endocrinos y paracrinicos; enzimas, conductos iónicos activados por voltaje, transportadores de membrana y, sobre todo para patógenos, estructuras relevantes para la viabilidad y replicación celulares. Por tanto, los objetivos farmacológicos pueden localizarse en cualquier parte sobre o dentro de una célula, incluidos la membrana de la superficie celular, el citosol y el núcleo o por completo, en el compartimiento extracelular. En concordancia con la naturaleza de estos objetivos farmacológicos, los fármacos casi siempre alteran el ritmo o magnitud de procesos celulares o fisiológicos intrínsecos, en lugar de crear fenómenos biológicos nuevos.

Entre los nuevos fármacos aprobados por la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*), una proporción cada vez mayor, que promedió 25% en los últimos cinco años (*fig. 1-7*), son *productos biológicos terapéuticos*. La FDA los define (en las *Therapeutic Biologics Applications*) como:

- Anticuerpos monoclonales para uso *in vivo*.
- Citocinas, factores de crecimiento, enzimas, inmunomoduladores y trombolíticos.
- Proteínas diseñadas para uso terapéutico que se extraen de animales o microorganismos, incluidas versiones recombinantes de estos productos y otras formas de inmunoterapia distintas a las vacunas.

A menudo se hace una distinción entre estos productos, que con frecuencia son proteínas y los fármacos de molécula pequeña, cuyo número es mucho mayor. Los objetivos farmacológicos en el caso de los anticuerpos monoclonales y ciertas proteínas recombinantes incluyen mediadores inflamatorios, inhibidores de puntos de verificación inmunitaria y moléculas de la superficie celular (*caps. 39, 42, 44 y 72*). A los virus con modificaciones genéticas (p. ej., virus oncolíticos) y los microorganismos también se les considera productos biológicos y son objeto de investigaciones en curso como vectores recombinantes para prospectos de vacunas (*cap. 40*).

Otra dimensión importante de la farmacodinámica es la genoterapia. La genoterapia utiliza virus como vectores para reponer los genes defectuosos que causan enfermedades debilitantes o letales o puede introducir otros genes por completo. Los ejemplos recién aprobados de la genoterapia incluyen tratamientos de una forma congénita de retinoblastoma y de atrofia muscular espinal con proteínas (RPE65 [proteína específica del epitelio

retiniano de 65 kDa, *retinal epithelium-specific 65-kDa protein*) y SMN1 [supervivencia de neurona motora 1, *survival motor neuron 1*], respectivamente) introducidas mediante vectores virales relacionados con los adenovirus (AAV, *adeno-associated virus*). La inserción de un receptor para antígeno quimérico anti-CD19 en los linfocitos T para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B utiliza un vector lentiviral (cap. 72). La genoterapia también tiene la capacidad de desactivar genes, por ejemplo, en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina con *patisirán* e *inotersén*, dos RNA cortos de interferencia (siRNA, *short interfering RNA*) dirigidos a la transtiretina. La omisión de exones es otra faceta de la genoterapia, ejemplificada por el tratamiento de ciertas formas de distrofia muscular de Duchenne con el oligonucleótido no codificante *eteplirsén*. El sistema para edición del genoma CRISPR-Cas9 (repeticiones palindrómicas cortas regularmente intercaladas agrupadas, *clustered regularly interspersed short palindromic repeats*/proteína 9 relacionada con CRISPR) tiene un potencial considerable para permitir formas de edición muy dirigidas. Los fármacos también pueden actuar mediante regulación epigenética. Por ejemplo, el *tazemetostat*, usado en el tratamiento del carcinoma epitelioide, es un inhibidor de la histona metiltransferasa EZH2 recién aprobado. Está claro que las fronteras entre la farmacología, la inmunología y la genética se superponen.

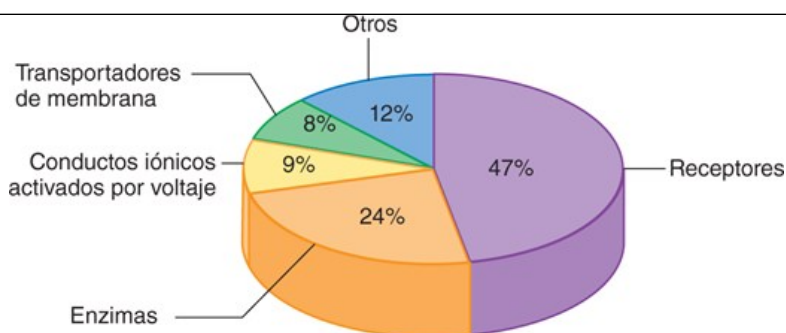
Los capítulos electrónicos de la Sección X de la versión en línea de esta obra, actualizados cada trimestre, proporcionan al lector revisiones de las aprobaciones nuevas y notables de la FDA, incluidos fármacos que son los primeros en su clase y tratamientos novedosos (véase [AccessMedicine.com](https://www.accessmedicine.com) o [AccessPharmacy.com](https://www.accesspharmacy.com); seleccionar *Goodman & Gilman*).

Objetivos farmacológicos

Las acciones de la mayor parte de los fármacos pueden adjudicarse a sus interacciones con un número relativamente pequeño de clases de proteínas. En los seres humanos, estas clases son receptores para factores endocrinos y paracrinicos; enzimas; conductos iónicos activados por voltaje y otros conductos iónicos aparte de los receptores, y transportadores de membrana (fig. 3-1). Entre estos, los receptores y las enzimas son los objetivos de la mayor parte de los fármacos que se usan con fines terapéuticos hoy en día y son el objeto de revisión en este capítulo. En este capítulo se revisan los conductos iónicos activados por voltaje, así como en los capítulos 16 y 25. Los transportadores de membrana son tema del capítulo 4.

Figura 3-1

Objetivos farmacológicos en seres humanos. Se muestran las categorías de los objetivos farmacológicos expresados en los seres humanos como porcentaje del número total de objetivos. Las categorías principales son receptores para factores endocrinos y paracrinicos, enzimas, conductos iónicos activados por voltaje (más unos cuantos conductos iónicos aparte de los clasificados como receptores) y transportadores de membrana. “Otros” incluye DNA, RNA y ribosomas, las propias moléculas de señalización, proteínas que interactúan con enzimas y proteínas estructurales. La fuente de estos datos es [Rask-Andersen et al. \(2011\)](#), con adaptaciones acordes con las diferenciaciones en este capítulo entre conductos iónicos y transportadores de membrana. El lector también puede consultar [Imming et al. \(2006\)](#) y [Santos et al. \(2017\)](#). La figura no toma en cuenta los objetivos farmacológicos microbianos. Los fármacos entre los 100 más prescritos en Estados Unidos en 2018 (fuente: CliniCalc) para **receptores** incluyen: para GPCR, antagonistas del receptor AT₁, *salbutamol*, *carvedilol*, *tramadol* y otros opioides, *tamsulosina* y otros agonistas de los receptores adrenérgicos α , *atenolol*, *clopidogrel*, *propranolol*, *ciclobenzaprina*, *ranitidina*, *loratadina* y otros antagonistas del receptor H₁ para histamina, *clonidina* y otros agonistas de los receptores α_2 , *bupiriona*, *latanoprost* y *sumatriptán*; para conductos iónicos activados por ligando, *alprazolam* y otras benzodiazepinas y moduladores positivos del receptor GABA_A y *ondansetrón*; para receptores de tirosina cinasa, varias formas de *insulina*; para receptores hormonales nucleares, *levotiroxina*, *fluticasona* y otros agonistas glucocorticoides, *estradiol* y otros agonistas del receptor para estrógenos, *noretindrona* y otros agonistas del receptor para progesterona, *ergocalciferol*, *espironolactona* y *fenofibrato*. Los fármacos para **enzimas** incluyen *lisinopril* y otros inhibidores de la ACE, *atorvastatina* y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, *metformina*, *ibuprofeno* y otros NSAID, *warfarina*, *alopurinol*, *finasterida*, *apixabán* y *sitagliptina*. Los fármacos para **conductos iónicos activados por voltaje** y otros conductos iónicos incluyen *amlodipino*, *gabapentina* y otros anticonvulsivos que inhiben los conductos de calcio activados por voltaje neuronales, *glipizida* y otros activadores del conducto de K⁺ regulado por ATP, *lamotrigina* y otros anticonvulsivos que inhiben los conductos de sodio activados por voltaje *diltiazem*. Los fármacos para **transportadores de membrana** incluyen *omeprazol* y otros inhibidores de la bomba de protones, *hidroclorotiazida*, *sertralina* y otros inhibidores de la recaptación de monoaminas, *digoxina* y *furosemida*.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollman; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Algunos fármacos operan por medio de múltiples mecanismos y el conocimiento de sus acciones continúa en evolución. Por ejemplo, desde hace mucho tiempo se sabe que las *anfetaminas* son inhibidores competitivos del transportador de la dopamina, pero ahora se reconoce que además actúan mediante el desplazamiento de la *dopamina* de las reservas vesiculares y su acción en el receptor relacionado con aminorazas TAAR1 (caps. 15 y 16). La *metformina* ejerce sus acciones hipoglucémicas en gran medida a través de la proteína cinasa dependiente de AMP (*AMP-dependent protein kinase*) y por inhibición de la glicerol fosfato deshidrogenasa mitocondrial, pero es muy probable que tenga mecanismos adicionales (cap. 51). Las acciones hipolipidémicas de la *niacina* se logran a través de uno o más receptores acoplados con proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptors*) en los adipocitos, pero también mediante la inhibición de la diacilglicerol aciltransferasa en los hepatocitos, entre otras acciones (cap. 37). El mecanismo por el cual los estrógenos actúan en ciertas situaciones va más allá de los receptores nucleares para los GPCR en la superficie celular (cap. 48). Hay que notar que los múltiples mecanismos por los que un fármaco puede actuar también son elementos muy importantes de las respuestas farmacológicas adversas no intencionales.

Las acciones de algunos fármacos no requieren objetivos farmacológicos por sí mismos. Los *hidróxidos de aluminio y magnesio* reducen el ácido gástrico por acción química, neutralizan el H^+ y elevan el pH gástrico. La *metenamina* logra un efecto antibacteriano dependiente del formaldehído en el pH urinario (cap. 57). El *manitol* actúa por mecanismo osmótico para producir cambios en la distribución del agua a fin de fomentar la diuresis, catarsis, expansión del volumen circulante en el compartimiento vascular o reducción del edema cerebral. Los quelantes se usan en casos de intoxicación aguda con metales (caps. 9 y 76). Sin embargo, algunas diferencias de los objetivos biológicos son cuestión de perspectiva. Los captadores de ácidos biliares reducen el colesterol plasmático por inhibición del reciclaje de los ácidos biliares en la luz intestinal; los ácidos biliares no son los “objetivos farmacológicos”, tal como se definen en este capítulo, pero una clave del mecanismo por el que los captadores de ácidos biliares actúan es en realidad consecuencia de la eliminación de la represión de la 7α -hidroxilasa, que bien podría ser considerada un objetivo farmacológico.

Un gran número de fármacos se unen con la albúmina sérica, una proteína importante para la presión oncótica y el transporte de los ácidos grasos libres en la corriente sanguínea. Los fármacos que se unen con la albúmina suelen ser ácidos orgánicos. Aun así, la albúmina no puede ser considerada como objetivo de los fármacos en ningún sentido farmacodinámico, ya que la unión del fármaco no se asocia con alguna acción terapéutica. Por la misma razón, tampoco la glucoproteína ácida α_1 , una proteína sérica que se une con bases orgánicas, puede ser clasificada como un objetivo farmacológico. Es más apropiado considerar las interacciones de los fármacos con estas proteínas en el contexto de la farmacocinética, ya que la unión impide la distribución de los fármacos en los tejidos (cap. 2). De igual manera, la redistribución de los fármacos lipófilos como el tiopental en el tejido adiposo (fig. 2-4), tan importante para la forma en que el cuerpo procesa los anestésicos generales, es campo de la farmacocinética, ya que la partición del fármaco carece de efecto farmacodinámico en un objetivo farmacológico.

Receptores

Los farmacólogos a menudo definen un *receptor* como una proteína que reconoce una molécula de señalización endógena al organismo; es decir, un factor endocrino, paracrino, autocrino o yuxtacrino (recuadro 3-1) y que traduce ese reconocimiento en un fenómeno celular significativo. Los receptores incluyen receptores acoplados con proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptor*), conductos iónicos activados por ligando, receptores vinculados con enzima (catalíticos), otros receptores relacionados con la membrana y receptores nucleares. Muchos receptores reconocen las señales en la superficie celular; otros, como los receptores nucleares, reconocen las que pasan a través de la membrana celular. El término *ligando* se usa para cualquier molécula que se une con un receptor, sea endógena o no.

RECUADRO 3-1. Tipos de moléculas de señalización intercelular

Factor endocrino: mensajero químico que se libera a la circulación para producir efectos distantes al punto de liberación. También se le conoce como hormona. Al principio, las hormonas eran consideradas producto de una glándula sin conducto, pero ahora a numerosos órganos se les considera “endocrinos”.

Factor paracrino: mensajero químico que se libera de una célula para ejercer efectos en una célula vecina. Los neurotransmisores, citocinas, morfógenos y muchos factores de crecimiento tienen efectos paracrinos.

Factor autocrino: mensajero químico que realiza acciones en la misma célula de la cual se libera. Muchos factores endocrinos y paracrinos también tienen funciones en la señalización autocrina al ejercer retroalimentación negativa o positiva sobre su propia liberación, funciones que tienen importancia especial en la señalización neuronal y de citocinas.

Factor yuxtacrino: mensajero químico que permanece fijo en la célula en que se produce y ejerce acciones en una célula yuxtapuesta. El mecanismo por el que un linfocito T y una célula presentadora de antígenos establecen una “sinapsis” inmunitaria es un ejemplo de señalización yuxtacrina.

Agonismo se refiere a la capacidad de un ligando para activar un receptor. Si un ligando se une con el mismo sitio que la molécula de señalización endógena para producir la activación, se dice que este, como la molécula endógena, es un *agonista ortostérico*. Si, por el contrario, el ligando se une con un sitio diferente para producir la activación, se le identifica como *agonista alostérico*. Los ligandos que producen una respuesta máxima para una población de receptores determinada son *agonistas plenos*, mientras los que producen una respuesta, pero no una respuesta máxima a pesar de ocupar por completo esa población, son *agonistas parciales*. El uso de “respuesta” en lugar de “activación del receptor” para definir el agonismo total y parcial es pragmático. Es difícil determinar lo que constituye una conformación o un conjunto de conformaciones activadas de un receptor; es más fácil medir las respuestas subsiguientes. Existe una salvedad importante en ambos casos: cualquier jerarquización de ligandos acorde con el agonismo para un receptor determinado puede cambiar con el tejido y respuestas específicas que se miden; es decir, el ordenamiento según el agonismo, que más tarde se describe en términos de *eficacia*, puede estar en función del contexto. El contexto se discute con más detalle en la sección *Agonismo selectivo*.

El *antagonismo* al nivel del receptor se relaciona con la propiedad de un ligando, casi siempre un ligando exógeno (es decir, un fármaco) o toxina para bloquear la acción de un agonista. Muchos *antagonistas* son de naturaleza ortostérica y competitiva; es decir, se unen con el mismo sitio del receptor que usa el agonista endógeno y lo hacen en forma reversible. Unos cuantos antagonistas se unen de manera irreversible. El *clopidogrel* y el *prasugrel*, que inhiben la activación plaquetaria como antagonistas del subtipo P2Y₁₂ del receptor para ADP (cap. 36), son ejemplos de inhibidores irreversibles. Numerosos antagonistas ortostéricos son relativamente *neutros* en el sentido de que tienen poco o ningún efecto por sí mismos en la actividad basal del receptor; su efecto se vuelve notable solo en presencia de un agonista. Otros antagonistas son *agonistas inversos*, como se explica más adelante.

Existen formas de antagonismo que operan de manera independiente del receptor. El *antagonismo químico* implica la neutralización de un agonista mediante su introducción en complejos físicos. *Adalimumab* y *infliximab*, usados en el tratamiento de varios trastornos autoinmunitarios (caps. 39 y 55), se unen con firmeza al factor de necrosis tumoral α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) y antagonizan sus acciones. El *bevacizumab*, usado en el tratamiento de ciertos cánceres y trastornos oculares, antagoniza la acción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) por un proceso similar de formación de complejos (cap. 72).

El *antagonismo funcional* es la inhibición de la acción de un agonista distal al receptor. El uso de *epinefrina* para contrarrestar la anafilaxia es un ejemplo de antagonismo funcional. La epinefrina aumenta la concentración de AMP cíclico dentro de las células de músculo liso bronquiolar, lo que a su vez inhibe la cinasa de la cadena ligera de miosina y así disminuye la respuesta contráctil generada por la histamina, el tromboxano A₂ y otras sustancias liberadas por los mastocitos (cap. 43).

El *antagonismo farmacocinético* es el impedimento de la absorción o distribución o la intensificación de la eliminación de un fármaco terapéutico, como se explica en el capítulo 2.

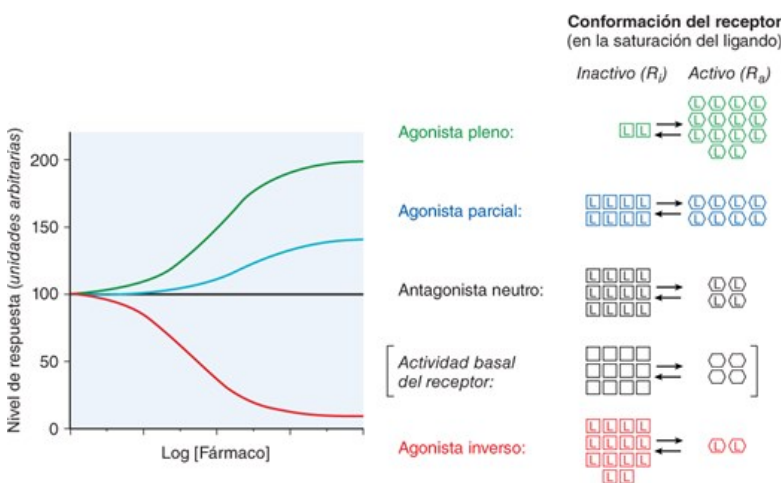
Muchos receptores presentan al menos una actividad constitutiva mínima; es decir, actividad en ausencia de un ligando, producto del equilibrio

termodinámico normal entre las conformaciones activa e inactiva. El *agonismo inverso* se refiere a la supresión de esta actividad mediante ligandos y a tales ligandos se les denomina *agonistas inversos*; estos actúan mediante la estabilización de los receptores en una conformación inactiva. Según el nivel de actividad constitutiva y el grado de supresión, puede ser difícil distinguir los agonistas inversos de los antagonistas neutros. En un nivel ortostérico, ambos pueden ser considerados antagonistas con acción agonista parcial o plena.

Las acciones de los agonistas plenos, agonistas parciales, antagonistas neutros y agonistas inversos son fáciles de organizar con un *modelo de dos estados* de la actividad del receptor, en el cual el equilibrio entre los estados inactivo y activo de una población de cualquier receptor determinado bascula hacia uno u otro lado (o no, en el caso de los antagonistas neutros) por los ligandos (fig. 3-2). Existen modelos más elaborados para explicar lo que parece ser un gran número de estados funcionales de los GPCR, ya sean intrínsecos o dependientes de las proteínas con las cuales interactúan los receptores (Weiss y Kobilka, 2018).

Figura 3-2

Modelo de dos estados de la actividad del receptor. En este modelo, el receptor R puede existir en conformaciones activa (R_a , mostrada como un hexágono) e inactiva (R_i , mostrada como un cuadrado) en equilibrio termodinámico. El equilibrio en ausencia de fármaco o ligandos endógenos (una “respuesta” establecida de manera arbitraria en “100” unidades en la gráfica a la izquierda e indicada entre paréntesis en la presentación de los estados del receptor a la derecha) constituye lo que se conoce a menudo como actividad “basal” o “constitutiva”, términos que conllevan cierto nivel de actividad del receptor, aunque bajo. Los fármacos que se unen con un estado individual del receptor o con ambos estados al mismo tiempo pueden influir en el equilibrio entre estas dos formas de R y el efecto neto de los fenómenos controlados por el receptor. El eje de las ordenadas en la gráfica, a la izquierda, es la respuesta del receptor producida por R_a , la conformación activa del receptor (p. ej., estimulación de la adenilil ciclasa [AC] por una conformación activa del receptor adrenérgico β). Si un fármaco L (L , por ligando) se une con R_a con cierto grado de selectividad respecto a R_i , producirá una respuesta positiva; mientras mayor sea la selectividad por R_a , mayor será la respuesta. La diferencia en selectividad distingue a los *agonistas plenos* de los *parciales*. Sin embargo, es probable que ningún agonista “pleno” desvíe por completo el equilibrio a la derecha. Si L tiene la misma afinidad por R_i que por R_a , no alterará el equilibrio basal entre ellos y, por lo tanto, no tendrá efecto en la actividad basal; este es el caso de un *antagonista neutral*. Si el fármaco se une de manera selectiva con R_i , entonces la influencia neta y la cantidad de R_a disminuirán. Si existe suficiente R_a para producir una respuesta basal observable y L se une de manera selectiva con R_i , esa respuesta basal será inhibida; L será entonces un *agonista inverso*. En sistemas en que la actividad basal no es observable, los agonistas inversos parecen comportarse como antagonistas neutros, lo que ayuda a explicar por qué hasta hace poco no se habían apreciado las propiedades de los agonistas inversos y el número de agentes descritos antes como antagonistas competitivos. La imagen de la derecha representa los equilibrios con concentraciones de saturación de L ; no se muestra si los ligandos se unen por ajuste inducido o por selección conformacional.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollman; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Como se indicó antes en el caso de los agonistas inversos, lo que define un ligando como antagonista en el ámbito operativo a veces puede ser asunto de semántica. Si uno se enfoca en los ligandos ortostéricos por el momento, los agonistas inversos pueden antagonizar las acciones de los agonistas parciales y plenos. Un agonista parcial antagonizará las acciones de un agonista pleno o de un agonista inverso para el caso, obstruyendo de manera

similar el sitio de unión. La dualidad de agonismo y antagonismo de los agonistas parciales tiene relevancia terapéutica. La *vareniclina*, usada en el tratamiento de la adicción a la nicotina, es un agonista parcial en el receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$; se afirma que bloquea al menos parcialmente las acciones de la nicotina proveniente de productos que la contienen, pero tiene actividad suficiente como agonista nicotínico parcial para amortiguar los deseos intensos por la nicotina (cap. 13). Es probable que la *buprenorfina* opere por un principio similar en el tratamiento del abuso y abstinencia de opioides (cap. 23). El *aripiprazol* es un agonista parcial usado en el tratamiento de la psicosis; inhibe la activación del receptor D_2 mediante la dopamina endógena, pero también produce una activación ligera que es importante (cap. 19). Ciertos antagonistas selectivos del receptor β_1 (p. ej., *pindolol* y *acebutolol*) en realidad son agonistas parciales cuya “actividad simpaticomimética intrínseca” evita la bradicardia profunda y el inotropismo negativo (cap. 14).

Los ligandos de receptores también incluyen los moduladores alostéricos, tanto positivos como negativos. Estos se describen en la sección Modulación alostérica de la función del receptor.

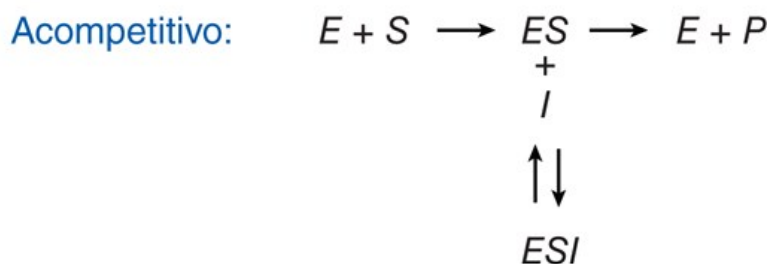
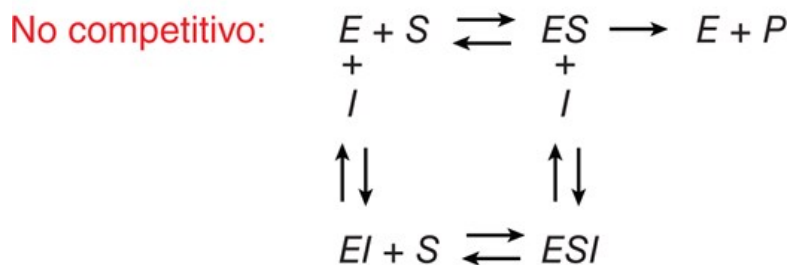
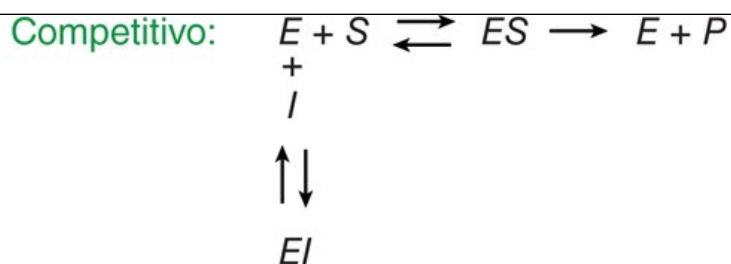
Enzimas

Las enzimas son objetivos farmacológicos importantes por dos razones esenciales. Primera, las enzimas tienen funciones muy variadas y selectivas en procesos esenciales para la vida. Segunda, los mecanismos de catálisis y de regulación alostérica están bien definidos y por lo tanto, son susceptibles de manipulación farmacológica. Las enzimas que son objetivos farmacológicos casi siempre son las que limitan el ritmo del proceso metabólico de interés o que son necesarias para este. Por ejemplo, la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que participa en la síntesis de colesterol, es inhibida con *estatinas* (cap. 37); la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) en la síntesis de angiotensina II, que se antagoniza con los *inhibidores de la ACE* (cap. 30); la ciclooxigenasa en la síntesis de prostaglandinas, que se inhibe con *ácido acetilsalicílico* (acetilsalicilato) y otros antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*; cap. 42), y la dihidrofolato reductasa en la síntesis del nucleótido timidilato, que se inhibe con *metotrexato* (cap. 70).

La mayor parte de los fármacos que tienen enzimas como objetivos farmacológicos pueden dividirse a grandes rasgos en *inhibidores reversibles e irreversibles* del proceso catalítico. Los inhibidores reversibles se unen con la enzima en una manera que bien puede describirse como constantes de encendido y apagado que sirven para establecer un equilibrio químico dinámico (fig. 3-3). La mayor parte de estos inhibidores son *competitivos*, ya que la unión del inhibidor y el sustrato con la enzima es mutuamente excluyente. Otros son *no competitivos* o *acompetitivos*. La inhibición no competitiva se refiere a un mecanismo en que el inhibidor se une con la enzima sin importar que esté unido el sustrato, mientras la inhibición incompetitiva es aquella en que la unión del inhibidor requiere la unión conjunta del sustrato. Tanto en la inhibición no competitiva como en la incompetitiva, la enzima a la que se unen el sustrato y el inhibidor es menos capaz de catalizar la reacción que con el sustrato solo.

Figura 3-3

Inhibición enzimática reversible. Se muestran las tres formas diferentes de inhibición reversible de las enzimas. *E*, enzima; *S*, sustrato; *I*, inhibidor; *P*, producto. Se recomienda al lector una excelente monografía publicada por Copeland (2013) que trata sobre la inhibición enzimática, tanto reversible como irreversible, en un contexto farmacológico.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollman; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los inhibidores enzimáticos irreversibles forman enlaces covalentes estables con la enzima, lo que altera la actividad catalítica, casi siempre por el resto de la vida de la enzima. El *ácido acetilsalicílico*, que acetila las ciclooxigenasas cerca del sitio catalítico, es un inhibidor irreversible de la conversión del ácido araquidónico en las prostaglandinas G₂ y H₂, los primeros intermediarios en la síntesis de una variedad de prostanoides (cap. 41).

Los inhibidores irreversibles también incluyen los basados en el mecanismo, a menudo denominados *sustratos de suicidio*. Estos inhibidores son reconocidos por la enzima como un sustrato, pero durante el proceso catalítico, casi siempre en el estado de transición, se convierten en intermediarios capaces de atacar a la enzima. Los *organofosforados*, que inhiben de manera irreversible la acetilcolinesterasa por fosforilación, son un ejemplo de esta inhibición irreversible basada en el mecanismo (cap. 12). El *omeprazol*, un inhibidor de la H⁺/K⁺ ATPasa gástrica, es otro ejemplo (cap. 53). La *heparina*, un anticoagulante, potencia la capacidad del sustrato suicida endógeno, la antitrombina, para inhibir de manera irreversible la trombina y el factor Xa (cap. 36).

No todos los fármacos que actúan en las enzimas son inhibidores. Los *nitratos orgánicos*, por ejemplo, activan la guanilil ciclasa soluble. En este caso, el óxido nítrico (NO), un producto de la transformación enzimática de los nitratos orgánicos, se combina con el hem de la enzima para lograr su activación. El aumento consecuente en el GMP cíclico intracelular es la base para la vasodilatación inducida por NO (cap. 31).

Conductos iónicos

Los cambios en el flujo de iones a través de la membrana plasmática, que ocurre a través de conductos iónicos, son fenómenos reguladores vitales en las células, tanto excitables como no excitables. Estos cambios se superponen a los gradientes electroquímicos, de manera notable a los que generan el potencial eléctrico de la membrana en la superficie celular, que se establece mediante transportadores iónicos para Na⁺, K⁺, Ca²⁺ y Cl⁻. Por ejemplo, la Na⁺/K⁺-ATPasa consume ATP celular para bombear Na⁺ fuera de la célula y K⁺ hacia el interior de la célula. Los gradientes electroquímicos

establecidos de esta manera son usados por los tejidos excitables, como nervio y músculo, para generar y transmitir impulsos eléctricos a través de conductos iónicos; por las células no excitables para impulsar fenómenos bioquímicos y secretores y por todas las células para mantener diversos procesos de cotransporte unidireccional y cotransporte bidireccional (figs. 2–2 y 4–4).

Los seres humanos expresan cerca de 230 conductos iónicos (Jegla et al., 2009). Estos conductos se dividen en familias con base en los iones que conducen, su estructura molecular y su método de activación. Se subdividen según sus propiedades de conducción, incluida su cinética de activación y desactivación. Los que tienen relevancia farmacológica son los conductos iónicos activados por voltaje, por proteína G y por ligando. Los conductos iónicos activados por voltaje se describen aquí; los activados por proteína G y por ligando se describen en la sección Mecanismos de acción farmacológica mediada por receptores.

Los conductos iónicos activados por voltaje son sensibles a los cambios en el potencial electroquímico a través de una membrana y se activan con la despolarización de la membrana. Cualquier introducción a la farmacodinámica debe prestar atención a ellos: son objetivos farmacológicos de enorme importancia; muchos ocurren después de la activación del receptor por factores endocrinos y paracrinos, como los neurotransmisores, y ofrecen contexto para comprender todos los demás tipos de conductos. Además, las mutaciones en los conductos iónicos activados por voltaje pueden causar enfermedades (llamadas *conductopatías*) que incluyen varios trastornos convulsivos (cap. 20), otras enfermedades neurológicas y arritmias cardíacas (cap. 34).

Conductos de Na⁺ activados por voltaje

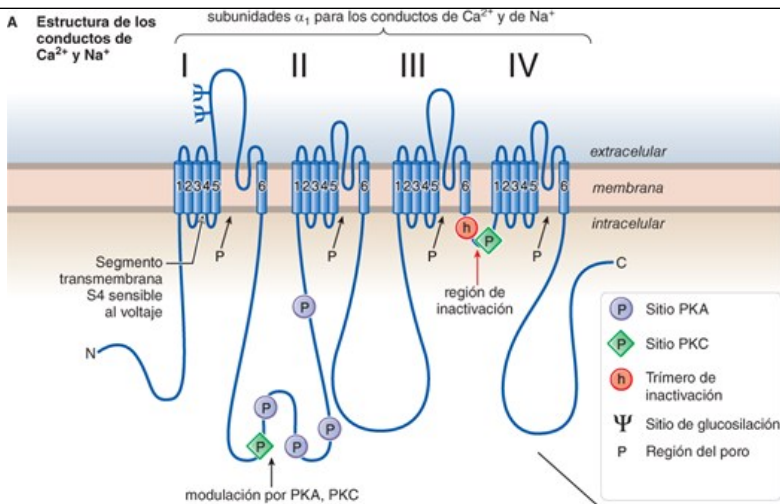
Los conductos de Na⁺ activados por voltaje permiten la propagación de potenciales de acción enérgicos que despolarizan la membrana de las células nerviosas y musculares desde su potencial de reposo aproximado de -70 mV, dependiente de la célula, hasta un potencial de +20 mV en unos cuantos milisegundos. La activación de estos conductos que inicia el avance del potencial de acción suele ocurrir en respuesta a una despolarización localizada producida por conductos catiónicos activados por ligando en neuronas y músculo estriado y por conductos de Ca²⁺ tipo L activados en el nodo sinoauricular del corazón; la propagación del potencial de acción se logra mediante la activación secuencial de los propios conductos de Na⁺.

Los conductos de Na⁺ activados por voltaje tienen tres subunidades, una subunidad α formadora del poro y dos subunidades reguladoras β (Catterall et al., 2020). La subunidad α es una única proteína de 260 kDa que contiene cuatro dominios, cada uno consistente en hélices que cruzan la membrana seis veces (S1-S6) y se disponen en forma pseudotetramérica para constituir un poro selectivo para el ion Na⁺ (figs. 3–4A y 25–2). Las subunidades β son proteínas de 36 kDa que cruzan la membrana una vez. Un asa extracelular entre los segmentos S5 y S6 de la subunidad α , llamada asa formadora de poro o asa P, se sumerge de nuevo en el poro y, combinada con residuos de las asas P correspondientes de los otros dominios, constituye un filtro de selectividad para el ion Na⁺. Cuatro hélices más alrededor del poro (una hélice S4 de cada uno de los dominios) contienen un conjunto de aminoácidos cargados que forman el sensor de voltaje y hacen que el poro se abra con voltajes de membrana más positivos, los cuales inician la activación.

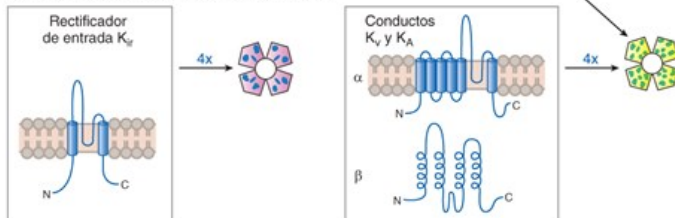
Figura 3–4

Conductos de Na⁺, Ca²⁺ y K⁺ dependientes de voltaje. Los conductos dependientes del voltaje producen cambios rápidos en la permeabilidad iónica en los axones y las dendritas, así como para el acoplamiento excitación-secreción que induce la liberación de neurotransmisores en los sitios presinápticos. **A. Estructura de los conductos de Ca²⁺ y de Na⁺.** La subunidad α de los conductos de Ca²⁺ y de Na⁺ consiste en cuatro sub-subunidades o segmentos (denominados I a IV), cada uno con seis dominios transmembrana (TM) hidrófobos (cilindros azules). Las regiones hidrófobas que conectan TM5 y TM6 en cada segmento se asocian para formar el poro del conducto. El segmento 4 de cada dominio incluye el sensor de voltaje. (Adaptada con autorización de Catterall W. *Neuron* 2000, 26:13–25. © Elsevier). **B. Diversidad estructural de los conductos de K⁺.** Entrante rectificadora, K_{ir}: la subunidad básica de la proteína del conducto de K⁺ de entrada rectificadora K_{ir} tiene la configuración general de TM5 y TM6 de un segmento de la subunidad α mostrado en la imagen A. Cuatro de estas subunidades se ensamblan para crear el poro. Conducto de K⁺ sensible al voltaje, K_v: las subunidades α del conducto de K⁺ sensible al voltaje K_v y el conducto de K⁺ de activación rápida K_A comparten una estructura de seis cruces parecida en su configuración general a un solo segmento de la estructura del conducto de Na⁺ y Ca²⁺, con seis dominios TM. Cuatro de estos se ensamblan para formar el poro. Las subunidades β reguladoras (citósolicas) pueden alterar las funciones del conducto K_v. **C. Ensamble de múltiples subunidades de conductos de Ca²⁺.** Los conductos de Ca²⁺ tienen un requerimiento variable de varias proteínas auxiliares pequeñas (α_2 , β , γ y δ); las subunidades α_2 y

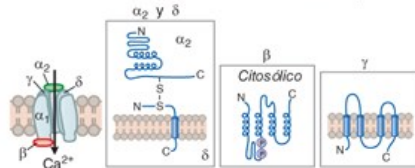
δ están unidas con un puente de disulfuro. De igual manera, también existen subunidades reguladoras para los conductos de Na⁺. **D. Gradientes iónicos a través de la membrana de una célula nerviosa de mamífero.** El riñón es el principal regulador del ambiente iónico extracelular. El transporte activo de cationes y las permeabilidades selectivas relativas de los conductos iónicos mantienen el ambiente intracelular. En esta figura, los números debajo de los diversos iones son las concentraciones en estado de reposo en mM; las letras grandes en negritas de los elementos indican la localización de la concentración más alta del ion; las flechas rojas y verdes indican la dirección de los gradientes eléctrico y de concentración. En estado de reposo, los conductos de Na⁺ están cerrados, los conductos de K⁺ están abiertos y el potencial de membrana se aproxima al potencial de Nernst para K⁺. La abertura de los conductos de Na⁺ causa la despolarización. Por el contrario, el gradiente de K⁺ es tal que el aumento en la permeabilidad al K⁺ produce *hiperpolarización*. Los cambios en la concentración intracelular de Ca²⁺ (conductos de Ca²⁺ vía de entrada y movilización del Ca²⁺ secuestrado en la célula) afectan múltiples procesos celulares y son cruciales para la liberación de neurotransmisores. El Cl⁻ fluye a través de los conductos de la membrana, una gran fracción de los cuales se activan por GABA o glicina. La activación de neuronal los receptores GABA_A casi siempre conduce a la entrada neta de Cl⁻, lo que produce hiperpolarización de la membrana e inhibición de la despolarización. El potencial de equilibrio para el Cl⁻ es relativamente cercano al potencial de reposo de la membrana y los pequeños cambios en el Cl⁻ celular, el potencial de membrana y las actividades de los transportadores de Cl⁻ (p. ej., KCC2 y NKCC1) pueden influir en los desplazamientos del Cl⁻ a través de la membrana.



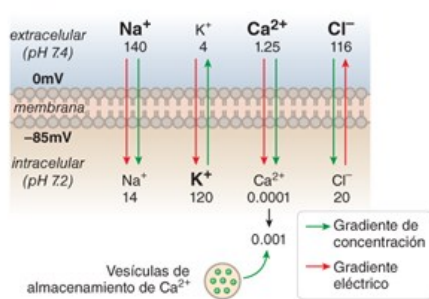
B Diversidad estructural de los conductos de K^{+}



C Ensamblado de los conductos de Ca^{2+} de múltiples unidades



D Gradientes iónicos a través de la membrana de células nerviosas en mamíferos



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollmann; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los conductos de Na^{+} activados por voltaje en las neuronas que perciben el dolor (*nocicepción*) son objetivos farmacológicos de los anestésicos locales, como la *lidocaína* y la *tetracaína*, que bloquean el poro e inhiben la despolarización; de esta manera impiden la transmisión relevante para la sensación dolorosa (fig. 25-3). También son objetivos farmacológicos de ciertos *antiepilépticos* (cap. 20) y *antiarrítmicos* (cap. 34). Catterall et al. (2020) publicaron una amplia descripción del bloqueo dependiente de estado con estos fármacos (la dependencia de estos fármacos del potencial de membrana en reposo y la frecuencia del potencial de acción). Los conductos también son objetivos farmacológicos de las toxinas marinas naturales, como la *tetrodotoxina*, *saxitoxina* y diversas *conotoxinas*.

Conductos de Ca^{2+} activados por voltaje

Los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje tienen una estructura bastante similar a la de los conductos de Na^{+} , con una subunidad α grande (cuatro dominios de 6 hélices que cruzan la membrana) y subunidades reguladoras auxiliares (p. ej., subunidades β y $\alpha_2\delta$; figs. 3-4C y 16-2) (Catterall et al.,

2020). Los conductos de Ca^{2+} pueden ser componentes sustanciales de un potencial de acción, como en las células marcapaso del corazón, pero más a menudo permiten la traducción, mediante la entrada de Ca^{2+} , de los potenciales de acción en respuestas intracelulares. Existen tres tipos generales de conductos de Ca^{2+} . Los conductos de Ca^{2+} de tipo L se expresan en células de músculos cardíaco, liso y estriado, así como en células de tejidos endocrinos, donde participan en el acoplamiento excitación-contracción y en la secreción. Las corrientes conducidas por los conductos de Ca^{2+} tipo L pueden requerir una despolarización potente y son de larga duración (de ahí la “L” como identificador del tipo). Estos conductos se bloquean con *dihidropiridinas*, como la *nifedipina* y por *diltiazem* y *verapamilo*, fármacos usados con frecuencia para tratar hipertensión, angina y ciertas arritmias cardíacas (caps. 31, 32 y 34). Los conductos de Ca^{2+} tipos P/Q, N y R se expresan sobre todo en neuronas y participan en la liberación de neurotransmisores. También requieren una despolarización fuerte para activarse. Los conductos tipo T se expresan en neuronas y en células de músculos cardíaco y liso. Las corrientes generadas por el flujo iónico a través de estos conductos se activan por despolarizaciones débiles y son transitorias. Estos conductos facilitan la despolarización del marcapasos cardíaco. También se encuentran en las neuronas talámicas, donde la corriente amplifica las oscilaciones en el potencial de membrana, una oscilación es lo que se observa en una convulsión de ausencia (cap. 20); la *etosuximida* y el *valproato* son antiepilépticos usados para inhibir los conductos de tipo T. Los conductos de Ca^{2+} tipo L son modulados por la fosforilación mediante la proteína cinasa A (PKA, *protein kinase A*), mientras los conductos tipos P/Q, N y R están modulados en un punto más proximal mediante los GPCR, como se explica más adelante (Mecanismos de acción farmacológica mediados por un receptor).

Conductos de K^+ activados por voltaje

Los conductos de K^+ activados por voltaje son los más numerosos de la familia de conductos iónicos activados por voltaje (Gutmann et al., 2005; Wulff et al., 2009). Estos conductos son tetrámeros de cuatro subunidades $\text{K}_v\alpha$ similares o idénticas de seis cruces transmembrana que en conjunto forman un poro de conductancia con capacidad de percibir el voltaje (fig. 3–4B). Existen 40 genes humanos $\text{K}_v\alpha$ que se distribuyen en 12 subfamilias. Los conductos regulan la onda y el patrón de los potenciales de acción (Attali et al., 2019). Varios fármacos antiarrítmicos, como la *amiodarona* y el *sotalol*, modulan estos conductos en forma directa o indirecta y casi siempre junto con otros conductos iónicos activados por voltaje (cap. 34). Un mecanismo común por el cual los fármacos prolongan los potenciales de acción en el corazón y causan arritmias es la inhibición de una corriente rectificadora tardía específica generada por hERG, un conducto más a menudo denominado $\text{K}_{v11.1}$ (el producto de *KCNH2*; cap. 34).

Especificidad de las respuestas farmacológicas

El grado en que un fármaco logra una acción buscada en relación con otras acciones es conocido como *especificidad* o *selectividad* de acción. La afinidad de un fármaco por su blanco molecular tiene importancia obvia, ya que una interacción de alta afinidad reduce la probabilidad de efectos fuera del objetivo farmacológico con concentraciones terapéuticas. La especificidad depende también de otros factores. Uno es la medida en que el sitio donde interactúa el fármaco es exclusivo de ese objetivo farmacológico. La conservación de sitios ortostéricos entre los subtipos de receptores muscarínicos dificulta la actividad farmacológica en algún subtipo específico (cap. 11). Además, ciertos receptores o enzimas en apariencia dispares tienen sitios de unión ortostéricos con un origen ontológico común. Este es el caso de los receptores muscarínicos y el receptor H_1 para histamina, como se manifiesta en los efectos atropínicos de los antihistamínicos típicos (cap. 43). Aclarado esto, un ejemplo de sitio ortostérico en el cual se ha tenido cierto éxito en lograr una especificidad de objetivo farmacológico relativamente alta es el sitio de unión para ATP de las proteína cinasas, para el cual existen cerca de 800 genes diferentes en el genoma humano, muchos de los cuales participan en la patogenia del cáncer (cap. 71). El *imatinib* actúa en el sitio de unión de ATP de la Bcr-Abl proteína cinasa y se usa para tratar la leucemia mieloide crónica; el *imatinib* fue el primer inhibidor de la proteína cinasa dirigido a una proteína cinasa específica que recibió la aprobación de la FDA (Cohen et al., 2021).

La especificidad de acción también puede depender del grado en que el objetivo farmacológico se distribuye entre los tejidos. Es casi seguro que un objetivo expresado en uno o solo en unos cuantos tejidos favorezca un grado más alto de especificidad terapéutica que uno que se expresa en todo el cuerpo, ya que los efectos farmacológicos en este último caso ocurrirían en tejidos que muy probablemente sean irrelevantes para el fenómeno patológico. La forma en que el fármaco mismo se distribuye entre los tejidos, un concepto importante en la farmacocinética, también influye en su especificidad de acción. Los antagonistas del receptor opioide μ que se limitan a la periferia, como la *metilnaltrexona*, a diferencia de la *naloxona* o la *naltrexona*, tienen poco efecto en las acciones analgésicas (centrales) de los opioides (cap. 23).

Ningún fármaco es del todo específico en cuanto a su acción. La desviación de un alto grado de especificidad puede ser ventajosa en ciertas circunstancias. Por ejemplo, la sedación que ejercen los antihistamínicos típicos puede ser una acción secundaria bienvenida para el bloqueo

periférico de la histamina en el tratamiento del prurito. Sin embargo, lo más frecuente es que las acciones no deseadas de un fármaco pueden ser una molestia o algo peor cuando estos efectos aumentan el daño físico o psicológico (al grado de convertirse en fenómenos farmacológicos adversos).

En ocasiones, la “promiscuidad” no es del fármaco, sino del objetivo farmacológico. El conducto $K_v11.1$ (hERG) contiene un sitio que puede interactuar con diversas moléculas de estructuras distintas. La prolongación del intervalo QT con la consecuente *taquicardia ventricular polimorfa en entorchado* (*torsades de pointes*) es un efecto grave de muchos fármacos que actúan fuera del objetivo farmacológico. Ahora la FDA requiere que todos los nuevos fármacos sean valorados para conocer su capacidad de unirse con el conducto $K_v11.1$ y prolongar el intervalo QT.

Para complicar más el problema de la especificidad, algunos fármacos se administran como mezclas racémicas de estereoisómeros, cada uno de los cuales puede tener una farmacodinámica y propiedades farmacocinéticas diferentes. El fármaco antiarrítmico *sotalol* es un buen ejemplo. Aunque los enantiómeros *D* y *L* de *sotalol* son equipotentes como antagonistas de los conductos de K^+ , el enantiómero *L* es un antagonista adrenérgico β mucho más potente. Múltiples fármacos que al principio estaban disponibles como mezclas racémicas ahora se encuentran en formas de un solo estereoisómero, lo que a menudo resalta las diferencias en las propiedades de los enantiómeros por separado.

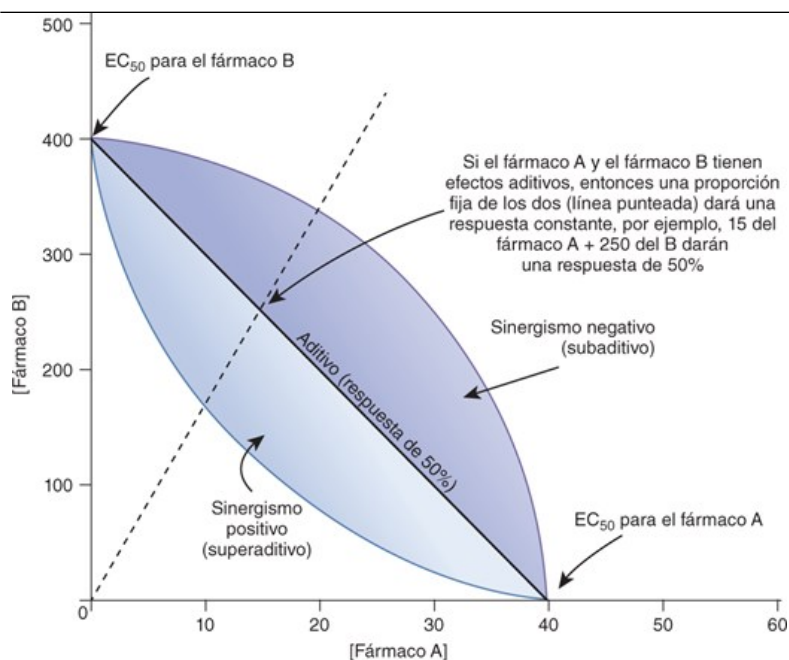
La conversión metabólica de un fármaco en uno o más metabolitos que conservan la actividad también es un factor de confusión para la especificidad. Los metabolitos activos casi siempre difieren del compuesto original en eficacia, pero algunos tienen también diferencias cualitativas en sus acciones. Aparte de los profármacos, a menudo se les reconoce como metabolitos tóxicos e incluyen, por ejemplo, la normeperidina, un metabolito de la *mepredina* que es probable causante de estimulación del sistema nervioso central (SNC) ([cap. 23](#)) y la *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina, un metabolito del *paracetamol* que produce necrosis hepática y renal ([cap. 5](#)).

Aditividad y sinergismo: isobogramas

Los fármacos con diferentes mecanismos de acción a menudo se usan en combinación para lograr efectos *aditivos* y *sinérgicos positivos*. Tales interacciones de dos compuestos pueden permitir el uso de menores concentraciones de cada uno, lo que reduce los efectos adversos dependientes de la concentración. El sinergismo positivo se refiere a los efectos “*superaditivos*” de fármacos usados en combinación, cuando el efecto de los dos fármacos juntos es mayor que la suma de sus efectos individuales. Los fármacos usados en combinación también pueden tener *sinergismo negativo* o efectos *subaditivos*, cuando la eficacia de la combinación es menor de lo que se esperaría si los efectos fueran aditivos. Los isobogramas, como el mostrado en la [figura 3-5](#), ofrecen una representación cuantitativa del sinergismo positivo y negativo. La base para el uso de isobogramas fue desarrollada y revisada por [Tallarida \(2012\)](#) y se explica en el pie de la [figura 3-5](#). El uso de isobogramas para identificar las posibles interacciones farmacodinámicas sinérgicas de varios fármacos anticonvulsivos diferentes en un modelo de ratón fue demostrado por [Metcalf et al. \(2018\)](#).

Figura 3-5

Isobograma que muestra el efecto aditivo y sinergia de una combinación farmacológica. El isobograma muestra la línea de efecto aditivo de 50% obtenido con una combinación de dos fármacos (las concentraciones de fármaco A están en el eje x, las del fármaco B están en el eje y) que tienen efectos similares, pero diferentes mecanismos de acción. La intersección de la línea de adición (efecto de 50%) con el eje x es la EC_{50} para A, mientras la intersección en el eje y es la EC_{50} para B. Si la combinación de A y B muestra un sinergismo positivo (“superaditividad”), entonces 50% del efecto con una combinación de los dos fármacos caerá en algún punto debajo de la línea de efecto aditivo, mientras el sinergismo negativo (“subaditividad”) caerá por arriba de la línea de efecto aditivo. Las líneas de efecto aditivo para diferentes porcentajes de efectos (p. ej., 90% de efecto) son paralelas a la línea de 50% de efecto aditivo. El isobograma puede usarse para calcular las concentraciones de dos fármacos necesarias para obtener un efecto determinado cuando se usan combinados. Una explicación completa del concepto y la utilidad de los isóbolos puede consultarse en [Tallarida \(2012\)](#).



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollman; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Atenuación de las respuestas farmacológicas

La regulación de la retroalimentación es una característica definitoria de los sistemas biológicos. Una célula o un organismo pueden percibir las acciones de un fármaco como una perturbación de la homeostasis e intentar contrarrestar tales acciones para restaurar el estado de equilibrio mediante mecanismos moleculares y fisiológicos. Los mecanismos incluyen los ejercidos por el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (caps. 29 y 32), entre muchos otros ciclos de retroalimentación celular y sistémica. La taquicardia refleja mediada por el sistema nervioso simpático es una respuesta frecuente a los vasodilatadores usados para reducir la presión arterial, como las *dihidropiridinas*, *hidralazina* y *nitratos orgánicos*, lo que en ocasiones requiere la administración de un β -bloqueador para amortiguar el aumento de la frecuencia cardíaca (caps. 31, 32 y 33).

Taquifilaxia y *desvanecimiento* son términos superpuestos para una reducción de la respuesta a un fármaco con la aplicación repetida o con el tiempo, respectivamente. Por lo general, los dos términos tienen una connotación fisiológica. Aunque no es necesario implicar algún mecanismo (Neubig et al., 2003), los procesos subyacentes incluyen modulación de la expresión y función del objetivo farmacológico, respuestas de mecanismos homeostáticos hísticos superpuestos y, en casos extremos, mecanismos de resistencia franca a tratamientos contra el cáncer o patógenos. La *desensibilización* también se refiere a la atenuación de la respuesta, pero por lo general al nivel del objetivo farmacológico mismo. A menudo se distingue la desensibilización de la *regulación descendente*, la pérdida de un objetivo farmacológico con la exposición prolongada al ligando, aunque las dos pueden tener mecanismos muy relacionados.

En particular, la desensibilización y la regulación descendente de los GPCR han sido bien comprendidas. La *desensibilización homóloga* se refiere a una reducción relativamente rápida en la respuesta de un GPCR a un agonista como consecuencia de una interacción entre los dos. Una forma de desensibilización homóloga incluye la fosforilación de los GPCR mediante cinasas del receptor acoplado con proteína G (GRK, *G protein-coupled receptor kinase*) con la implicación subsiguiente de arrestinas e interiorización de receptores, como se explica en la sección Desensibilización mediada por GRK y arrestina. Existen otras formas de desensibilización homóloga, incluidas las mediadas por proteína cinasas, con o sin arrestinas y que implican otras formas de interiorización. La *desensibilización heteróloga* se refiere a un decremento en la respuesta de un receptor a un agonista como resultado de la activación de una vía receptor-señalización diferente, por lo general mediante un agonista distinto. La fosforilación de receptores mediante PKA y PKC tiene un sitio prominente en la desensibilización heteróloga, igual que otras modificaciones posteriores a la traducción, como la ubiquitinación y la palmitoilación (Patwardhan et al., 2021). Aunque la desensibilización de los GPCR permite un grado variable de reciclaje desde los endosomas, predispone a los receptores a la regulación a la baja mediante degradación lisosómica.

Aunque por lo general se considera que la desensibilización y la regulación descendente amortiguan la eficacia de los agonistas, en algunos casos

tienen utilidad terapéutica. Se cree que los mecanismos por los cuales los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) atenúan la depresión, implican la reducción de receptores autoinhibidores 5HT_{1A}, 5HT_{1D} y 5HT₇ y receptores postsinápticos 5HT_{2A}, mientras otros receptores serotoninérgicos conservan su capacidad de respuesta a las concentraciones ahora más elevadas de serotonina (cap. 18). La reducción del receptor para hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) mediante la señalización sostenida lograda con congéneres de la GnRH es la base de la utilidad de estos fármacos en el tratamiento de la pubertad precoz dependiente de GnRH (cap. 46).

El fenómeno de *supersensibilidad* refleja también un proceso de adaptación, a menudo una adaptación a la supresión prolongada de la señalización del receptor y que por lo general se manifiesta como una mayor expresión del receptor. Es más notable cuando un inhibidor o antagonista se interrumpe de manera súbita. Se ha planteado que la supersensibilidad relacionada con el receptor dopaminérgico D2 explica la tolerancia a los antipsicóticos (cap. 19) y la mayor capacidad de respuesta adrenérgica β de los pacientes físicamente activos que, después de un tratamiento prolongado con un β -bloqueador, suspenden este fármaco de manera súbita (cap. 14). La supersensibilidad también es fácil de observar en ciertos receptores postsinápticos para neurotransmisores en caso de desnervación crónica.

La atenuación de la respuesta a los fármacos que inhiben enzimas puede relacionarse con un aumento en la expresión del objetivo farmacológico. La inhibición que ejercen las *estatinas* de la HMG-CoA reductasa se contrarresta, aunque de manera incompleta, con un aumento sustancial en la concentración de la enzima mediante formas autorreguladoras de la transcripción génica y menor degradación de la proteína.

La atenuación de la respuesta farmacológica, sin importar su objetivo farmacológico, puede ser resultado de la expresión *autoinducida* de las enzimas que degradan el fármaco, un fenómeno farmacocinético. La inducción de CYP3A4 (citocromo P450 isoforma 3A4) mediante *carbamazepina* es un ejemplo típico: después de una sola dosis, la semivida ($t_{1/2}$) de la *carbamazepina* es cercana a 36 h; después de la administración repetida, la $t_{1/2}$ disminuye a la mitad.

El término *resistencia farmacológica* se usa casi exclusivamente en relación con el tratamiento antimicrobiano y oncológico y se refiere a la capacidad del patógeno o de la célula para evitar la destrucción por el fármaco. El abuso de antimicrobianos conduce a la selección de cepas microbianas resistentes a los antibióticos, un problema crítico en la medicina humana y en la crianza de animales para producción de alimentos. Los mecanismos frecuentes de resistencia antimicrobiana, descritos con detalle en el capítulo 56, son:

- Reducción de la entrada del fármaco al patógeno o célula.
- Incremento de la exportación del fármaco fuera del patógeno o célula.
- Alteración de las proteínas donde el fármaco ejerce su efecto.
- Desarrollo de vías alternativas para evitar las que inhibe el fármaco.
- Liberación de enzimas que modifican o destruyen el fármaco.

En las células neoplásicas, uno de varios mecanismos de resistencia al *metotrexato*, un inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa (DHFR), es el incremento de la enzima mediante amplificación génica o modificación de la regulación génica (cap. 70). Otros mecanismos de resistencia al *metotrexato* incluyen alteración del transporte farmacológico hacia las células debido a la baja expresión del portador de folato reducido, menor retención intracelular del fármaco debido a disminución de la poliglutamilación y aumento en la expresión de un transportador de salida y producción de formas alteradas de DHFR que tienen menor afinidad por el *metotrexato*.

Interacciones farmacodinámicas

Aunque los fármacos pueden usarse en combinación para lograr un efecto terapéutico aditivo o sinérgico, las combinaciones también se utilizan para el tratamiento de varias enfermedades que se presentan en forma simultánea. En cualquier caso, deben considerarse las *interacciones farmacológicas*. El término *interacciones*, como suele usarse, no se relaciona con las interacciones terapéuticas, sino con las interacciones de los fármacos que tienen la capacidad de causar efectos adversos. La comprensión de las bases de tales interacciones brinda el contexto para prevenirlas.

Con mayor frecuencia, las interacciones farmacológicas se enmarcan dentro de una perspectiva farmacocinética en la que un fármaco altera la

absorción, distribución, metabolismo o eliminación (ADME) de otro. Las interacciones farmacocinéticas se describen en el [capítulo 2](#). Las de naturaleza farmacodinámica se han descrito menos. Quizá el tipo de interacción farmacodinámica más frecuente se relaciona con la sedación. Un gran número de fármacos tienen acciones sedantes y, ya sea por formas aditivas o sinérgicas de su efecto, la combinación de tales compuestos puede producir sedación excesiva, pérdida del estado de alerta e incluso la muerte. Otro tipo de interacción farmacológica farmacodinámica es la prolongación del intervalo QTc, en la cual la administración concurrente de dos fármacos que prolongan este intervalo conlleva una mayor probabilidad de causar taquicardia ventricular polimorfa que cualquiera de esos compuestos solo.

Otras interacciones farmacodinámicas son más selectivas o idiosincrásicas. Por ejemplo, los nitratos vasodilatadores producen dilatación mediante la elevación del GMP cíclico dependiente de NO en el músculo liso vascular, mientras que el *sildenafil*, *tadalafil* y *vardenafil* ejercen sus efectos en la vasculatura por inhibición de la fosfodiesterasa (PDE) 5, que hidroliza el GMP cíclico hasta 5'GMP. Por lo tanto, la administración simultánea de un donador de NO (p. ej., *nitroglicerina*) con un inhibidor de PDE5 puede producir vasodilatación intensa con hipotensión potencialmente catastrófica. La *warfarina* tiene un estrecho margen entre la inhibición terapéutica del desarrollo del coágulo y las complicaciones hemorrágicas y está sujeta a numerosas interacciones farmacológicas importantes, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas. Las alteraciones en el consumo de vitamina K pueden tener una influencia significativa en la farmacodinámica de la *warfarina* y obligar al cambio de dosis; los antibióticos que alteran la flora intestinal reducen la síntesis bacteriana de vitamina K, lo que intensifica el efecto de la *warfarina* y la administración simultánea de NSAID y *warfarina* aumenta el riesgo de hemorragia de tubo digestivo en casi cuatro veces en comparación con el uso de *warfarina* sola.

¿Qué ocurre con la farmacocinética y la farmacodinámica en los extremos de la vida?

La mayor parte de los fármacos se valora en adultos jóvenes y de edad madura. Los datos de niños y ancianos son relativamente escasos. No obstante, los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en los extremos de la edad pueden diferir mucho de los obtenidos del adulto prototípico, lo que obliga a evitar ciertos fármacos o a modificar mucho la dosis o el régimen posológico a fin de obtener el efecto clínico deseado en forma segura. Hay diversos recursos que revisan la farmacología neonatal y pediátrica. Respecto a los ancianos, la *American Geriatrics Society* publica los *Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*, que es una lista explícita de fármacos que deben evitarse en los adultos de edad avanzada, fármacos que deben evitarse o usarse en menores dosis en el paciente geriátrico con hipofunción renal e interacciones farmacológicas específicas y entre los fármacos y la enfermedad que son dañinas para esta población.

Medicina de precisión: una perspectiva farmacodinámica

El propósito de la medicina de precisión es comprender la constitución genética, el ambiente y el estilo de vida de un individuo a fin de optimizar las estrategias para prevenir y tratar la enfermedad. Desde la perspectiva de la farmacodinámica, la clave de esta tarea es la identificación de *biomarcadores* u otros sustitutos que anticipen una respuesta, ya sea terapéutica o adversa, a un fármaco determinado. Hasta ahora se ha puesto un énfasis abrumador en los biomarcadores genéticos, en parte por la facilidad relativa de la secuenciación del DNA. La clasificación de tales biomarcadores es el terreno de la *farmacogenética* y la *farmacogenómica*, que se describen en el [capítulo 7](#). Es casi un hecho que la *epigenética*, el estudio de modificaciones y cambios en la estructura de la cromatina superpuestos a la secuencia del DNA, resultará ser igual de importante, sobre todo en relación con el ambiente y el estilo de vida.

Hasta ahora, los ejemplos de biomarcadores genéticos tienen que ver sobre todo con cambios singulares en la estructura del DNA mediante mutaciones somáticas y polimorfismos en nucleótidos individuales o estructurales. Algunos ejemplos apropiados de biomarcadores relativos a la efectividad terapéutica son la mutación V600E en Raf-B, necesaria para el tratamiento del melanoma con *vemurafenib*; la sobreexpresión del receptor HER2/neu, necesaria para el tratamiento del cáncer mamario con *trastuzumab* y la presencia necesaria del cromosoma *Philadelphia* para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica con *imatinib* ([cap. 71](#)). Los panoramas de múltiples polimorfismos y mutaciones, cuyo efecto funcional individual no siempre se conoce, también son importantes. Por ejemplo, una “carga mutacional” alta y neoantígenos específicos del tumor relacionados con el reconocimiento de los linfocitos T se vinculan con el grado de beneficio clínico obtenido con el bloqueo de CTLA4 (proteína 4 relacionada con el linfocito T citotóxico) en el melanoma ([Snyder et al., 2014](#)).

Las pruebas genéticas requeridas que se relacionan con la disminución de efectos adversos muy dañinos incluyen las del polimorfismo del alelo del antígeno leucocítico humano B*1502 antes de administrar *carbamazepina* a pacientes de origen asiático y la prueba para deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa antes de administrar *rasburicasa* a pacientes de ascendencia africana o mediterránea. Las pruebas para la variante polimórfica AA del complejo 1 de la vitamina K epóxido reductasa (junto con variantes polimórficas de CYP2C9) ofrecen una guía para la posología inicial de *warfarina*. ¿Por qué? Porque la dosis óptima varía hasta más de 10 veces entre los pacientes, con consecuencias significativas para las dosis

demasiado altas (complicaciones hemorrágicas) o demasiado bajas (formación de coágulos).

Las perspectivas *farmacocinéticas* relativas a la medicina de precisión y a la farmacogenética/ farmacogenómica en general se presentan en el [capítulo 7](#). La *Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB) y la información de los fármacos de la FDA/*European Medicines Agency* proporcionan guías farmacodinámicas y farmacocinéticas.

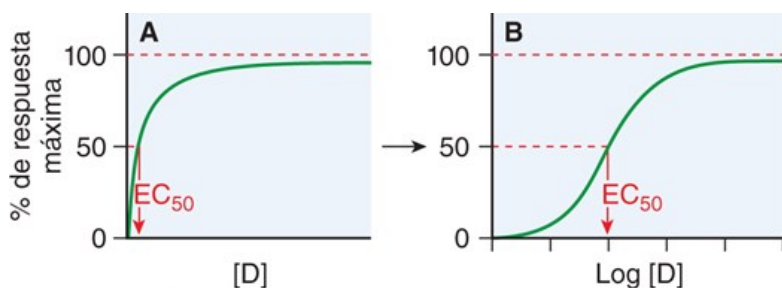
Relaciones concentración-respuesta y dosis-respuesta

Los términos usados más a menudo para describir la capacidad de un fármaco para lograr un efecto son *eficacia* y *potencia*. Estos términos pueden analizarse a partir de la valoración de la relación entre la concentración o la dosis de un fármaco y la(s) respuesta(s) inducida(s). Por lo general, las *curvas de concentración-respuesta* o *dosis-respuesta* se trazan, como se hace aquí, para los efectos de los agonistas a través de receptores, pero son extensibles a todos los objetivos farmacológicos. El enfoque de estas curvas tiende a concentrarse en los individuos y no en las poblaciones o en las células, tejidos o muestras experimentales, de tal forma que se optimice la variabilidad. Las poblaciones son más fáciles de analizar mediante curvas binarias de concentración-efecto o dosis-efecto (véase la siguiente sección).

La curva de concentración-respuesta o de dosis-respuesta en relación con los receptores muestra el efecto observado de un agonista en función de su concentración en el compartimiento del receptor o de la dosis administrada a un individuo. La [figura 3-6](#) muestra una curva de concentración-respuesta, casi siempre graficada como se presenta en la [figura 3-6B](#). La colocación y forma exactas de la curva dependerán de la afinidad del fármaco por el receptor, el grado en que la población de receptores pueda exceder al número necesario para una respuesta máxima (*receptores de reserva*) y de efectos cooperadores. Las respuestas que se ajustan a la relación mostrada comparten la propiedad de ser matemáticamente continuas, a diferencia de las de naturaleza binaria, descritas más adelante.

Figura 3-6

Curva de concentración-respuesta. A. La respuesta seleccionada a un agonista “D” en función de la concentración del agonista se grafica como porcentaje de la respuesta máxima al agonista. La concentración de agonista que produce 50% de la respuesta máxima se expresa como EC_{50} (concentración efectiva, indexada a 50% de la respuesta máxima). *B.* La forma hiperbólica de la curva en la imagen A se vuelve sigmoidea cuando se grafica de manera semilogarítmica. El intervalo de concentraciones necesario para presentar por completo la relación dosis-respuesta (casi 3 unidades \log_{10} [10]) es demasiado amplio para ser útil en el formato lineal de la [figura 3-6A](#); por lo tanto, la mayor parte de las curvas de dosis-respuesta usan \log [fármaco] en el eje x, como en la [figura 3-6B](#). La forma sigmoidea tiene tres características notables: umbral, pendiente y asíntota máxima.



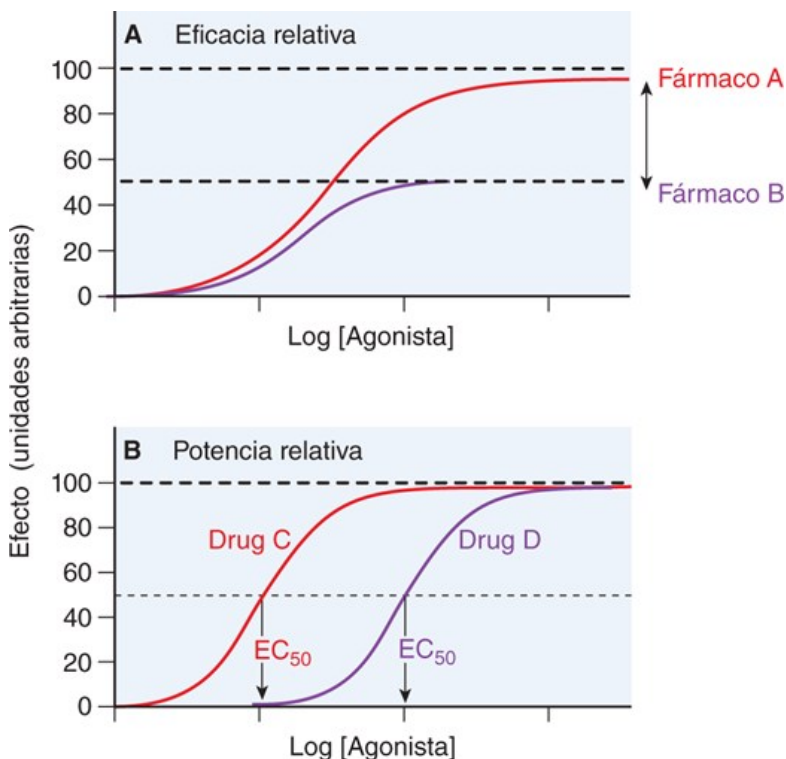
Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollmann; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Algunos agonistas inducen una respuesta en un intervalo de concentraciones y suprimen la misma respuesta en un intervalo más alto. En general se desconoce la base de esta relación bifásica, en ocasiones denominada *hormesis*; sin embargo, es posible que sea el origen de algunas respuestas farmacológicas adversas ([fig. 9-2](#)).

Al nivel molecular, la eficacia se relaciona con la capacidad de un ligando para unirse con el receptor y favorecer un cambio en la conformación de este que induzca la respuesta distal medida. Las diferencias en eficacia entre ligandos son más fáciles de valorar en concentraciones de saturación de los ligandos cuando los receptores estudiados están ocupados por completo y se obtiene la respuesta máxima para cada ligando. Esto se muestra en la [figura 3-7A](#), donde las asíntotas relativas a los efectos máximos de los fármacos y, por tanto, sus eficacias difieren. Los agonistas total y parcial difieren en eficacia; un antagonista neutral, que no tiene efecto en la conformación del receptor, tiene una eficacia de cero.

Figura 3-7

Dos formas de cuantificar el agonismo. 1. Se valora la eficacia relativa de dos agonistas (fármaco A, fármaco B) para un tipo de receptor determinado en la misma célula o tejido con base en una comparación de respuestas. La respuesta asintótica del fármaco A es dos veces mayor a la del fármaco B; por tanto, el fármaco A es dos veces más eficaz que el fármaco B. 2. La EC_{50} del fármaco C es un décimo de la del fármaco D; por tanto, el fármaco C es 10 veces más potente que el fármaco D.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollmann; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La potencia es la expresión de la actividad de un fármaco en términos de la concentración o cantidad necesaria para producir un efecto definido (Neubig et al., 2003). A menudo se usa la *media de la concentración efectiva* (EC_{50}) o de la dosis efectiva (ED_{50}). En este caso, se dice que un fármaco cuya curva de concentración-respuesta se sitúa a la izquierda de otra, como en la figura 3-7B, es más potente, al margen de las diferencias en las respuestas máximas. Por otra parte, la idea de un “efecto definido” en la acepción anterior se presta a otras interpretaciones de potencia; por ejemplo, las no basadas en la EC_{50} o la ED_{50} , sino en las concentraciones o dosis necesarias para alcanzar un efecto terapéutico absoluto o determinado. En cualquier caso, la potencia no se refiere al efecto máximo obtenible.

Las diferencias de eficacias y potencias entre dos o más fármacos que operan a través de un receptor determinado pueden cambiar según la respuesta medida y el contexto celular. El contexto puede referirse a la proximidad relativa de los efectores subsiguientes, a las conformaciones del receptor reconocidas de manera diferencial en distintas células, a que los receptores sean limitantes para la respuesta medida y a las respuestas adaptativas. Además, la traducción de eficacia de un plano molecular a uno fisiológico o clínico, en el cual el efecto terapéutico deseado es la principal preocupación, puede ser un proceso riesgoso. El efecto terapéutico a menudo ocurre mucho después de los cambios en la conformación del receptor y representa una integración de acciones y reacciones en células, tejidos y mecanismos homeostáticos superpuestos. Asimismo, la variabilidad entre seres humanos en términos de respuesta es un factor de confusión (véase más adelante). Además, no puede decirse que aunque un antagonista no tenga un efecto en un receptor por sí mismo, carezca de efecto *in vivo* si bloquea las acciones de un agonista endógeno, lo que bien podría considerarse una respuesta terapéutica mensurable.

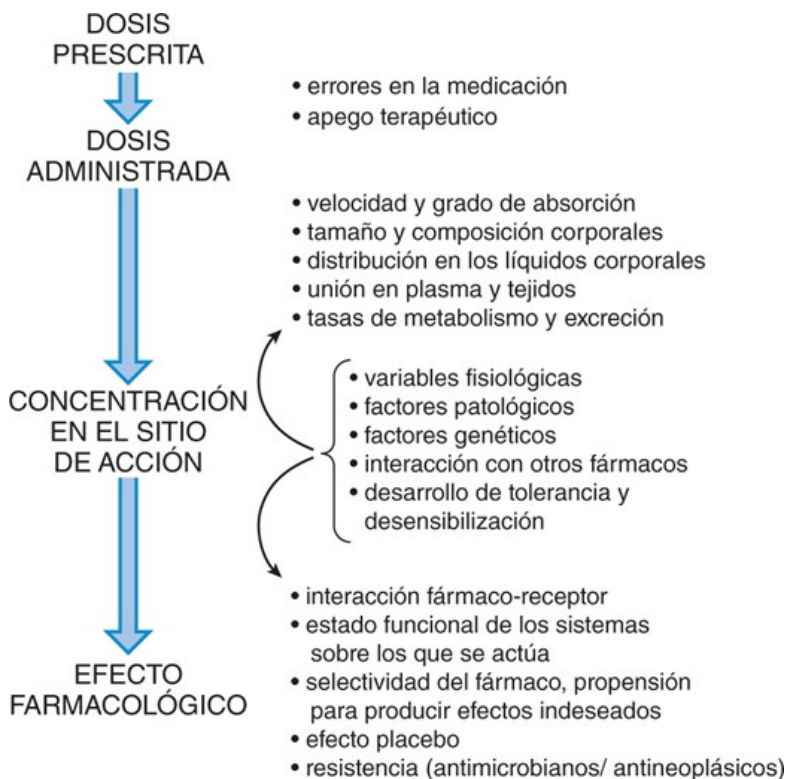
Variabilidad farmacodinámica: individual y poblacional

Los individuos presentan variaciones en la magnitud de su respuesta a la misma concentración de un mismo fármaco y es posible que un individuo determinado no siempre responda de la misma manera al mismo fármaco. Los factores que generan esta variabilidad no han sido comprendidos del

todo, pero son de naturaleza farmacocinética y farmacodinámica (fig. 3-8). Por lo tanto, estos factores pueden cambiar en relación con el estado fisiológico y fisiopatológico, por ejemplo con el embarazo, la edad y las funciones cardiovascular, hepática o renal. Para complicar más el aspecto de la variabilidad, los objetivos moleculares de los fármacos a menudo aumentan o se reducen por factores endógenos o exógenos, incluso por la administración anterior o concurrente de otro fármaco.

Figura 3-8

Factores que influyen en la respuesta a una dosis prescrita de fármaco.



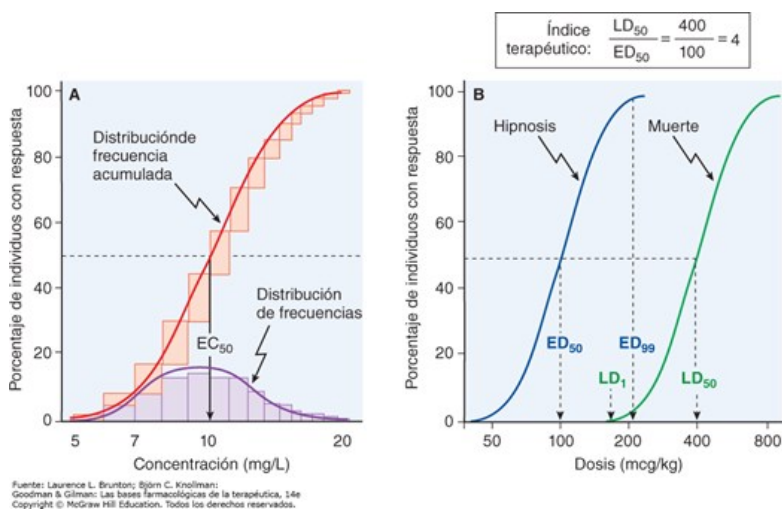
Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollman; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los datos sobre la correlación de la concentración farmacológica con la respuesta terapéutica y la toxicidad para una población deben interpretarse dentro de este contexto de variabilidad. Por lo general, las curvas de concentración-respuesta y dosis-respuesta descritas antes, que intentan reducir la variabilidad, serán suficientes. La potencia y eficacia en una población deben considerarse mediante curvas *binarias* de concentración-efecto o dosis-efecto (fig. 3-9). La respuesta binaria significa que un individuo responda o no a una concentración o dosis determinada del fármaco; cuando se usa la concentración del fármaco en lugar de la dosis, casi siempre se refiere a la plasmática. En caso de fenómenos biológicos que son binarios en sí mismos (p. ej., la conciencia, una convulsión o la muerte), la respuesta es solo la presencia del fenómeno. En caso de criterios de valoración que son un continuo matemático (p. ej., presión arterial, intensidad del dolor, concentración plasmática de la glucosa, P_{CO_2}), un cambio de magnitud especificada constituye una respuesta binaria. En cualquier caso, el número o porcentaje de individuos que responde de esta forma binaria se grafica en función de la concentración o dosis del fármaco. La concentración o dosis necesarias para producir una respuesta especificada en 50% de la población es la EC_{50} o ED_{50} .

Figura 3-9

Curvas binarias de concentración-respuesta y dosis-respuesta. **A.** Distribución por frecuencia y curva de concentración-respuesta. Se realizó un experimento en 100 sujetos, en los que se determinó la concentración plasmática del fármaco que producía una respuesta binaria en cada individuo, en este caso, hipnosis. Se graficó el número de sujetos que respondieron a cada concentración, lo que produjo una distribución de frecuencia logarítmica-normal (barras de color morado). Cuando se suma la distribución normal por frecuencia, se obtiene la distribución por frecuencia acumulativa, una curva sigmoidea que es una curva concentración-respuesta (barras rojas, línea roja). **B.** Curvas binarias de dosis-respuesta. Se

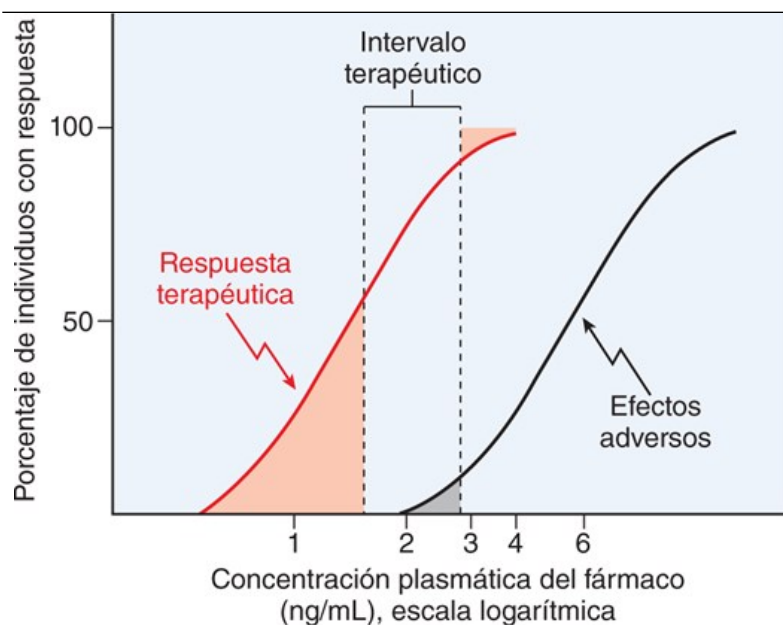
inyectaron a animales varias dosis de un fármaco, luego se identificaron las respuestas y se graficaron. El índice terapéutico, el cociente entre la LD₅₀ y la ED₅₀, es un indicador de la selectividad de un fármaco para producir los efectos deseados en relación con su letalidad. Véase el texto para obtener una explicación más amplia.



En estudios preclínicos de los fármacos, la *media de la dosis letal (lethal dose, LD₅₀)* se determina en animales de experimentación (fig. 3-9B). El índice LD₅₀/ED₅₀ en animales es una indicación del *índice terapéutico* en seres humanos, un término que refleja la selectividad del fármaco para producir los efectos deseados frente a los efectos adversos. Otro término, el *intervalo terapéutico*, es el rango de concentraciones o dosis de fármaco que tienen eficacia terapéutica con toxicidad mínima (figs. 2-11 y 3-10). La concentración o dosis de un fármaco necesaria para producir un efecto terapéutico en la mayor parte de la población casi siempre se superpone en cierta medida con la necesaria para producir toxicidad en parte de la población. Por tanto, un intervalo terapéutico definido para una población expresa un intervalo de concentraciones o dosis que tienen una elevada probabilidad de eficacia y baja probabilidad de efectos adversos, pero no garantiza la eficacia ni la seguridad para ningún individuo particular. Por tanto, el uso del intervalo terapéutico para optimizar la dosis de un fármaco en un paciente determinado debe complementarse con la vigilancia de los efectos del fármaco mediante marcadores clínicos y sustitutos apropiados.

Figura 3-10

Relación del intervalo terapéutico de las concentraciones farmacológicas con los efectos terapéuticos y adversos en la población. El eje de las ordenadas es lineal, el de las abscisas es logarítmico. Este intervalo terapéutico particular representa la diferencia en las concentraciones farmacológicas que inducen una respuesta terapéutica en 50% de los pacientes y efectos adversos en 10%.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollman; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Farmacodinámica antimicrobiana

En la farmacología antimicrobiana, las macromoléculas que cubren necesidades metabólicas, replicativas y estructurales *distintas a las del hospedador* destacan como objetivos farmacológicos. Estos permiten la toxicidad selectiva (del microorganismo, no del hospedador humano). Un buen ejemplo es la inhibición de la síntesis de ácido fólico mediante una combinación de una sulfonamida con *trimetoprim* (cap. 57). Un gran número de microorganismos deben sintetizar ácido fólico, mientras las células de mamíferos requieren el ácido fólico ya formado que obtienen de la dieta. Las *sulfonamidas* bloquean la síntesis del ácido dihidropteroico, un precursor del ácido dihidrofólico, mediante inhibición competitiva de la enzima dihidropteroato sintasa, cuyo sustrato normal es el ácido *para*-aminobenzoico. El *trimetoprim* bloquea la conversión subsiguiente del ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico mediante inhibición competitiva de la DHFR. Aunque esta última conversión es necesaria en las células de los mamíferos, el *trimetoprim* tiene una afinidad varios miles de veces mayor por la reductasa microbiana.

Las diferencias entre microorganismos y hospedador explotables en farmacología son abundantes. Entre los numerosos ejemplos adicionales están la producción del cofactor hem en los plasmodios causantes del paludismo, que constituye la base para las acciones terapéuticas de la *artemisinina*, las *quinolinas* y la *cloroquina* (cap. 66), los componentes del transporte electrónico de ciertos protozoarios y bacterias que tienen un potencial de oxidorreducción negativo particular que conduce a la activación del *metronidazol* (caps. 57 y 67), un conducto de Cl^- activado por glutamato encontrado solo en los invertebrados, que se usa como objetivo farmacológico para las *avermectinas* (cap. 68); la pared celular bacteriana, cuya síntesis es el objetivo farmacológico de los β -lactámicos, *glucopéptidos* y *lipopéptidos* (cap. 58); la subunidad ribosómica 30S peculiar de las bacterias, el objetivo farmacológico de los *aminoglucósidos* y las *tetraciclinas* (caps. 59 y 60); la subunidad ribosómica 50S, también peculiar de las bacterias, el objetivo farmacológico del *cloranfenicol*, *macrólidos*, *lincosamidas* y *oxazolidinonas* (cap. 60); los reordenamientos topológicos únicos del enrollado del DNA representados por los requerimientos de DNA girasa y topoisomerasa IV, los objetivos farmacológicos de los *antibióticos quinolonas* (cap. 57); la composición única de las membranas celulares de los protozoarios, hongos y bacterias, cuyos elementos son el objetivo farmacológico de la *anfotericina B*, *polimixina*, *daptomicina* e *isoniazida* (caps. 59, 61 y 65); las formas virales de la timidilato cinasa y la DNA polimerasa, relevantes para las acciones del *aciclovir* y *ganciclovir* (cap. 62), y enzimas y estructuras particulares de la replicación retroviral, objetivo farmacológico de los inhibidores de fusión, desenrollamiento, transcripción inversa y la liberación y maduración virales (caps. 62, 63 y 64).

MECANISMOS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA MEDIADOS POR UN RECEPTOR

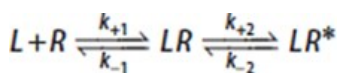
La investigación de los receptores en términos de sus identidades y propiedades ha sido fundamental en el desarrollo de la farmacología como disciplina. La mayor parte de los fármacos de uso terapéutico se dirige a receptores o a ligandos que los receptores reconocen. Debido a esto y a que los conductos iónicos activados por voltaje, transportadores y enzimas reciben mayor atención en otros capítulos de este libro o en otras fuentes, el resto del capítulo se enfocará sobre todo en receptores y en particular en los mecanismos por los cuales los receptores median la acción

farmacológica.

Aspectos cuantitativos de las interacciones farmacológicas con los receptores

Unión y ocupación fraccional

Las reacciones que describen la interacción de un fármaco o de manera más general el ligando L , con un receptor se ilustran en la [ecuación 3-1](#). La primera reacción es la formación reversible del complejo ligando-receptor LR . La segunda, dependiendo de la naturaleza del ligando, es la conversión del complejo en LR^* , en la que el receptor asume una conformación capaz de generar una respuesta biológica:



(Ecuación 3-1)

La afinidad del ligando por el receptor, R , ignorando la conversión momentánea en LR^* , depende del avance o *constante de la tasa de asociación*, k_{+1} y el inverso o *constante de la tasa de disociación*, k_{-1} . La concentración de LR en cualquier instante determinado es igual a la tasa de su formación, $k_{+1}[L][R]$, menos la tasa de su disociación, $k_{-1}[LR]$. En equilibrio, donde $[LR]$ no cambia:

$$k_{+1}[L][R] = k_{-1}[LR]$$

(Ecuación 3-2)

El índice entre las constantes de las tasas de disociación y de asociación, k_{-1}/k_{+1} define lo que se conoce como *constante de disociación en equilibrio*, K_D . Por tanto, con un ligero reordenamiento de los términos y en equilibrio:

$$\frac{[L][R]}{[LR]} = \frac{k_{-1}}{k_{+1}} = K_D$$

(Ecuación 3-3)

Una K_D numéricamente baja significa una elevada afinidad del ligando por el receptor, mientras una K_D elevada indica baja afinidad. En la práctica, las diferencias en las afinidades de compuestos similares muy a menudo reflejan diferencias en las constantes de la tasa de disociación. También hay que notar que la *constante de afinidad* o *constante de asociación en equilibrio*, K_A , es el recíproco de la constante de disociación en equilibrio (es decir, $K_A = 1/K_D$).

Dado que la concentración del receptor libre es igual a la del receptor total, R_t , menos el receptor unido con el ligando y asumiendo que la concentración del fármaco no se altera por la unión con el receptor, la [ecuación 3-3](#) puede reordenarse para describir la *ocupación fraccional* o f , que es el índice entre $[LR]$ y $[R_t]$ como función de la concentración del ligando:

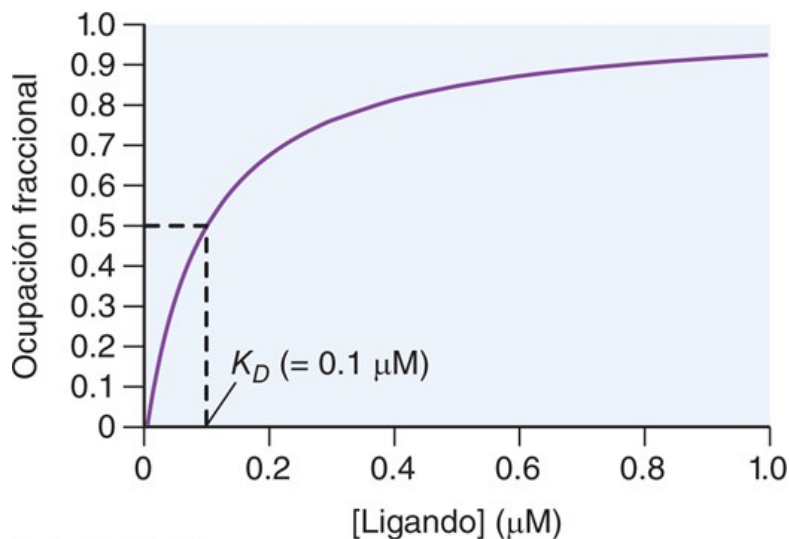
$$\text{Ocupación fraccional} = f = \frac{[LR]}{[R_t]} = \frac{[L]}{K_D + [L]}$$

(Ecuación 3-4)

La [ecuación 3-4](#) describe una relación hiperbólica ([fig. 3-11](#)). En este caso, K_D se revela como una “constante de posicionamiento”; es decir, K_D es la concentración del ligando que produce una ocupación media máxima del receptor. Esto se deriva del ajuste de la ocupación fraccional en la [ecuación 3-4](#) en 0.5 (es decir, 50% de ocupación).

Figura 3-11

Ocupación fraccional del receptor. Se presenta la unión de un ligando, expresado como ocupación fraccional, con una población de receptores homogéneos como función de la concentración de ligando. En este ejemplo, la constante de disociación en equilibrio, K_D , es 0.1 μM . La K_D , definida como el índice k_{-1}/k_{+1} , es igual a la concentración de ligando que mantiene una ocupación media máxima; puede verse de manera gráfica como una constante de posición. Si el ligando tuviera mayor afinidad (es decir, menor K_D), la curva se desplazaría a la izquierda. Si el ligando tuviera una menor afinidad (es decir, mayor K_D), la curva se desplazaría a la derecha.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollman; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Aunque la derivación de la ocupación fraccional es correcta para la formación de complejos de L con R y también es apropiada para el comportamiento de un antagonista para el cual no ocurre transición a LR^* , la conversión a LR^* en el caso de un agonista resulta en una mayor ocupación fraccional de lo que predeciría la K_D sola. Esto se debe a que existe más ligando unido al receptor del que puede explicar el LR o dicho de otra manera, la conversión en LR^* desplaza el equilibrio a la derecha. Con los GPCR, la unión de LR^* con una proteína G para formar el llamado complejo ternario distorsiona aún más el equilibrio.

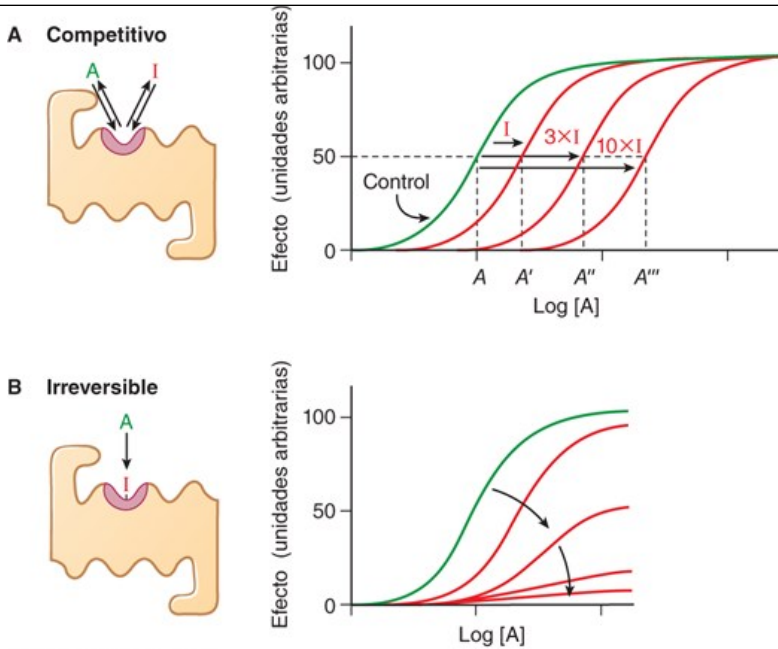
Si los receptores unidos con ligando son limitantes respecto a la respuesta medida final en todo el intervalo de ocupación, la K_D y la concentración del fármaco que produce el efecto medio máximo (EC_{50}) serán casi iguales, pese a los efectos de LR^* en la unión. Sin embargo, debido a la amplificación distal, muchos sistemas de señalización pueden alcanzar una respuesta biológica total con solo una fracción de los receptores ocupados. En este caso, la EC_{50} se desplaza a la izquierda de la K_D y se dice que existe un exceso de receptores o que existen *receptores de repuesto*.

Cuantificación del antagonismo

Los patrones característicos de antagonismo se relacionan con ciertos mecanismos de bloqueo del receptor. Uno es el *antagonismo competitivo* directo, en el que un fármaco con afinidad por un receptor, pero que carece de eficacia intrínseca, compite con el agonista por el sitio ortostérico. El patrón característico de tal antagonismo es una desviación paralela a la derecha de la curva de concentración-respuesta o dosis-respuesta del agonista sin cambio en la respuesta máxima (fig. 3-12A). La magnitud del desplazamiento a la derecha depende de la concentración del antagonista y su afinidad por el receptor (Schild, 1957). Un antagonista competitivo en concentraciones suficientemente altas respecto al agonista puede reducir la respuesta casi a cero; sin embargo, el antagonismo aún es *superable*.

Figura 3-12

Mecanismos de antagonismo del receptor. El efecto logrado por un agonista no modulado por un antagonista se muestra en cada panel con la curva verde. **A.** El antagonismo competitivo ocurre cuando el agonista **A** y el antagonista **I** compiten por el mismo sitio de unión en el receptor. Las curvas de respuesta para el agonista se desplazan a la derecha en forma dependiente de la concentración del antagonista, de manera que la EC_{50} para el agonista aumenta (p. ej., L vs L' , L'' y L'''). **B.** El antagonismo irreversible ocurre cuando el antagonista forma un enlace covalente con el receptor, en este ejemplo, en el mismo sitio que el agonista, lo que produce depresión progresiva de la respuesta máxima conforme la concentración del antagonista aumenta; al principio, el desplazamiento a la derecha en la EC_{50} sugeriría cierto grado de receptores de repuesto. No es necesario que el antagonismo ocurra en el sitio ortostérico y en ocasiones el antagonismo en realidad es seudoirreversible, en cuyo caso el antagonista no forma un enlace covalente, pero se disocia con mucha lentitud.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollman; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

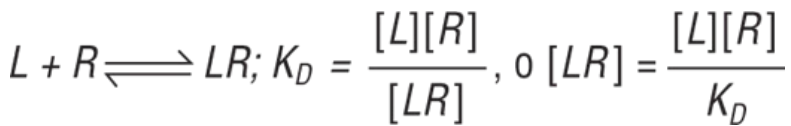
Otros mecanismos de bloqueo del receptor son el *antagonismo seudoirreversible* y el *antagonismo irreversible*, en los que una vez que el antagonista se une al receptor, ya sea por mecanismos no covalentes o covalentes, respectivamente, se disocia con mucha lentitud o no se disocia. Ambos tipos de antagonistas producirán el patrón de antagonismo mostrado en la [figura 3–12B](#). Las formas seudoirreversible e irreversible de antagonismo no son superables.

La mayor parte de los antagonistas ortostéricos del receptor son de tipo competitivo. Podrían escribirse expresiones matemáticas de la ocupación fraccional del receptor por un agonista, f y por el agonista en presencia de un antagonista competitivo, f_{+I} .

Para el agonista solo, la ocupación fraccional se obtiene de la [ecuación 3–4](#) desarrollada antes:

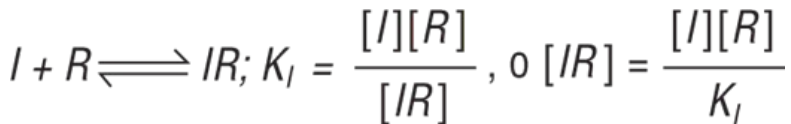
$$\text{Ocupación fraccional} = f = \frac{[LR]}{[R_t]} = \frac{[L]}{K_D + [L]}$$

Para el agonista *más* el antagonista, deben considerarse primero dos equilibrios. El primero es el equilibrio ya descrito entre el agonista, L y el receptor, R y se resume aquí como la [ecuación 3–5](#).



(Ecuación 3–5)

El segundo es el equilibrio entre el antagonista, definido como el inhibidor I y R .



(Ecuación 3–6)

La ocupación fraccional por el agonista L en presencia de I se define como:

$$f_{+I} = \frac{[LR]}{[LR] + [IR] + [R]}$$

(Ecuación 3–7)

La concentración de agonista necesaria para alcanzar una ocupación fraccional designada en presencia del antagonista, $[L']$ será mayor que la concentración del agonista necesaria para alcanzar la misma ocupación fraccional en ausencia del inhibidor $[L]$. Usando las [ecuaciones 3–5](#) y [3–6](#) y

aplicando ciertos arreglos algebraicos al lado derecho de la [ecuación 3-7](#), la ocupación fraccional en presencia del inhibidor competitivo, f_{+I} , puede expresarse en términos de L' , K_D , K_I e I :

$$f_{+I} = \frac{[L']}{[L'] + K_D \left(1 + \frac{[I]}{K_I} \right)}$$

(Ecuación 3-8)

Si se asume que se obtienen respuestas iguales de ocupaciones fraccionales del receptor iguales tanto en ausencia como en presencia de un antagonista, puede establecerse que las ocupaciones fraccionales igualan a las concentraciones del agonista determinadas por medios experimentales ($[L]$ y $[L']$) que generan respuestas equivalentes, como se muestra en la [figura 3-12A](#). Por tanto,

$$f = f_{+I}$$

(Ecuación 3-9)

$$\frac{[L]}{[L] + K_D} = \frac{[L']}{[L'] + K_D \left(1 + \frac{[I]}{K_I} \right)}$$

(Ecuación 3-10)

Al simplificar se obtiene

$$\frac{[L']}{[L]} - 1 = \frac{[I]}{K_I}$$

(Ecuación 3-11)

en la que todos los valores se conocen, salvo el de K_I . Por consiguiente, puede obtenerse la K_I para un antagonista competitivo reversible sin conocer la K_D para el agonista y sin necesidad de definir la relación precisa entre el receptor y la respuesta.

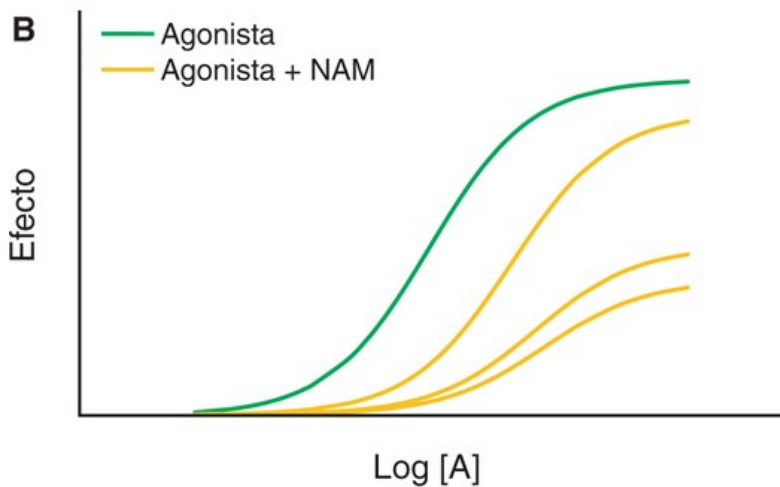
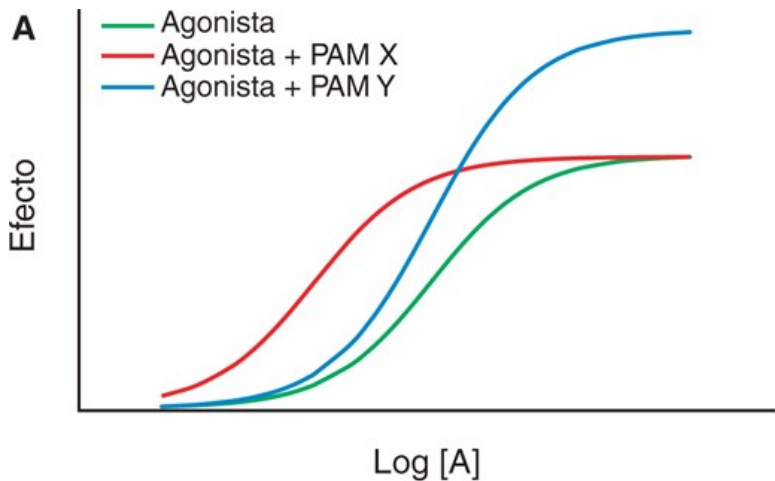
Modulación alostérica de la función del receptor

Algunos fármacos interactúan con receptores por mecanismos alostéricos, en los cuales la unión del fármaco en un sitio diferente al sitio ortostérico puede alterar la afinidad del receptor por el agonista ortostérico y también puede alterar la capacidad del agonista ortostérico para inducir o estabilizar los cambios conformacionales equivalentes a la activación. A estos fármacos se les denomina *moduladores alostéricos*. Algunos patrones de modulación alostérica se presentan en la [figura 3-13](#). El *cinacalcet* es un *modulador alostérico positivo* (PAM, *positive allosteric modulator*) que intensifica las acciones del Ca^{2+} en el receptor sensible al calcio ([cap. 52](#)). Las benzodiazepinas y los barbitúricos también son PAM; *potencian* las acciones del ácido γ -aminobutírico (GABA, *γ -aminobutyric acid*) en el receptor GABA_A ([fig. 16-11](#) y [cap. 22](#)). El *maraviroc* es un *modulador alostérico negativo* (NAM, *negative allosteric modulator*) que bloquea la unión de la proteína gp120 de la envoltura exterior de HIV con el receptor para quimiocina CCR5 y, por tanto, impide la fusión y entrada de HIV a los macrófagos y los linfocitos T CD4⁺ ([fig. 64-7](#)). El *ticagrelor* y el *cangrelor* también son NAM; bloquean las acciones de la unión del ADP con el sitio ortostérico en los receptores plaquetarios P2Y₁₂ ([cap. 36](#)). La modulación alostérica no está limitada a los receptores. Los moduladores alostéricos también pueden actuar en conductos iónicos activados por voltaje, incluidos los conductos de Ca^{2+} tipo L y tipo T. Por ejemplo, la dihidropiridina antagonista de los conductos de Ca^{2+} *amlodipino* modula de manera alostérica la unión de *diltiazem* y Ca^{2+} al poro del conducto de Ca^{2+} tipo L al hacer que el conducto simule la conformación del estado inactivo. Hay que señalar que el *diltiazem* puede ejercer un bloqueo directo y también modulación alostérica de la unión del Ca^{2+} en el poro del conducto ([Tang et al., 2019](#)).

Figura 3-13

Modulación alostérica. A. Curvas de concentración-respuesta para un agonista ortostérico en ausencia y presencia de dos moduladores alostéricos positivos (PAM). Para mayor claridad, se asume la ocupación máxima de la población de receptores por los PAM. El PAM X desplaza la EC_{50} del agonista a la izquierda (es decir, aumenta la potencia del agonista), mientras el PAM Y aumenta la E_{max} para el agonista (incrementa la eficacia). Nótese que

ninguno de los moduladores tiene efecto alguno en ausencia del agonista, lo que implica que no son agonistas alostéricos. **B.** Curvas de concentración-respuesta para un agonista ortostérico en ausencia y presencia de concentraciones *ascendentes* de un modulador alostérico negativo (NAM). En este caso, el NAM tiene un efecto negativo en la EC_{50} y la E_{max} , reduciendo la potencia y la eficacia.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollman; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

A pesar del pequeño número de moduladores alostéricos reconocidos hasta ahora, se realizan grandes esfuerzos para el desarrollo de aquellos que distinguen los subtipos de receptor en los cuales los sitios ortostéricos están muy conservados, como se explica en el [capítulo 1](#) (véase Unión proteína-fármaco: afinidad y alosterismo) y en el [capítulo 11](#) la información sobre los receptores muscarínicos. Ya que numerosos moduladores alostéricos positivos no tienen actividad por sí mismos, sino que condicionan al receptor a la activación por el agonista endógeno, tienen la ventaja de conservar el patrón espacial y temporal de la activación del receptor cuando están presentes (Foster y Conn, 2017).

Clases de receptores relevantes para las acciones farmacológicas

Los receptores celulares relevantes para el tratamiento incluyen los GPCR, conductos iónicos activados por ligando, receptores vinculados con enzimas (catalíticos), otros receptores de la membrana superficial y los receptores nucleares ([cuadro 3-1](#)).

CUADRO 3-1

RECEPTORES CELULARES RELEVANTES PARA LA TERAPÉUTICA

CLASES	SUBCLASES O FAMILIAS	LIGANDOS FISIOLÓGICOS	TRANSDUCTORES, EFECTOS PRINCIPALES O IONES
--------	----------------------	-----------------------	--

Receptores acoplados con proteína G (GPCR) ^a	Adhesión <i>Frizzled</i> Glutamato Rodopsina Secretina	Numerosos factores endocrinos y paracrinicos, pero también otros tipos de ligandos	Proteínas G G _s : adenilil ciclasas (estimulación) G _i : adenilil ciclasas (inhibición), conducto de K ⁺ rectificador tardío (estimulación), conducto de Ca ²⁺ tipo N activado por voltaje (inhibición) G _q : fosfolipasa C-β (estimulación) G _{12/13} : Rho GEF (estimulación) Arrestinas: MAP cinasas, tirosina cinasas no receptoras, factores de transcripción
Conductos iónicos activados por ligandob	Glutaminérgico	Glutamato	Na ⁺ y K ⁺ principalmente, pero también Ca ²⁺ en ciertas circunstancias
	Colinérgico nicotínico	ACh	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺
	P2X	ATP	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺
	5-HT ₃	5-HT ₃	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺
	TRP	Muchos ligandos	Na ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺
	GABA _A	GABA	Cl ⁻
	Glicina	Glicina	Cl ⁻
Receptores vinculados con enzima (catalíticos)	Receptores de tirosina cinasa	Insulina, PDGF, EGF, VEGF, factores de crecimiento d	Proteínas con SH2 y dominios PTB
	Receptores de serina cinasa	Familia TGF-β	SMAD
	GC unido con membrana	Péptidos natriuréticos	GMP cíclico
Otros receptores de la membrana superficial de la célula	Receptores de citocinas	Interleucinas y otras citocinas, hormona del crecimiento, prolactina	JAK/STAT, tirosina cinasas solubles
	Receptores semejantes a toll	PAMP	TIRAP, TRAM
	Receptores para TNFα	TNF-α	TRADD, RIP-1, TRAF2
Receptores nuclearesc	Receptores de esteroides (subfamilia 3)	Corticoesteroides, hormonas sexuales	Coactivadores

	Receptores no esteroides (subfamilias 1, 2, 4-6)	Tiroxina, ácido retinoico, hidroxicolesteroles, ácidos biliares, vitamina D	Coactivadores, correpresores
--	--	---	------------------------------

SMAD, una concatenación de SMA (fenotipo de gusano pequeño de *C. elegans*) y MAD (*Mothers Against Decapentaplegic* en *Drosophila*); TIRAP, proteína adaptadora que contiene dominio para receptor de interleucina 1-toll; TRADD, dominio de muerte relacionada con el receptor para TNF; TRAF2, factor 2 relacionado con el receptor para TNF; TRAM, molécula adaptadora relacionada con TRIF, en la que TRIF es interferón β inductor de adaptador que contiene el dominio TIR y TIR es el receptor para interleucina 1-toll.

^aLas familias de GPCR se enumeran según el sistema GRAFS (Fredriksson et al., 2003), que se basa en análisis filogenéticos del genoma humano; existen otros sistemas de clasificación. Es importante señalar que cada familia de GPCR contiene un gran número de receptores que responden a agonistas y se comunican con transductores distintos al nombre de la familia. Véase la figura 3-14 y su pie de figura.

^bLos receptores glutamínrgicos incluyen los receptores AMPA, de cainato y NMDA. Existen numerosas permutaciones de cada uno de estos subtipos y de otras subclases de conductos iónicos activados por ligando debido a la diversidad de combinaciones en la composición de subunidades. Los conductos iónicos activados por ligandos internos no se enumeran con fines de brevedad, pero se describen en el texto.

^cEn general, los receptores nucleares se agrupan en seis subfamilias. El cuadro agrupa las subfamilias en dos clases principales: los receptores de esteroides y receptores de no esteroides, igual que lo hace la *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology*, disponible en: <https://www.guidetopharmacology.org/>.

^dLa lista incluye solo una selección de los muchos agonistas diferentes.

La activación de los receptores por agonistas desencadena diversos fenómenos subcelulares proximales. Uno de estos conjuntos de fenómenos, iniciado sobre todo por los GPCR a través de las proteínas G como transductores, es la generación o movilización de *segundos mensajeros*. Los segundos mensajeros son pequeñas moléculas intracelulares y a veces interdependientes que incluyen los nucleótidos cíclicos AMP cíclico y GMP cíclico, NO, trifosfato de inositol (IP_3), diacilglicerol (DAG) y Ca^{2+} . Los GPCR y de manera más directa conductos iónicos activados por ligando, también inician cambios en la permeabilidad de la membrana para uno o más iones, en particular Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- . Los cambios en la permeabilidad generan modificaciones en el potencial eléctrico a través de la membrana celular y, por tanto, en el grado de excitabilidad de la célula. Otras acciones son atribuibles a los receptores que tienen actividad enzimática intrínseca, como las tirosina cinasas receptoras. La fosforilación de la tirosina favorece la interacción estable de las proteínas fosforiladas, incluidos los receptores mismos por autofosforilación, con proteínas que contienen homología 2 de Src (SH2) y dominios para unión con fosfotirosina (PTB, *phosphotyrosine-binding*); los cambios en la conformación de las proteínas interactuantes y el propio proceso de andamiaje propagan la señal interna. Los receptores sin actividad enzimática intrínseca también pueden lograr interacciones estables con proteínas mediante cambios conformacionales autoinducidos o inducidos por la fosforilación mediante proteína cinasas distintas al receptor. Esto es lo que ocurre con las citocinas y los receptores tipo toll en su interacción con proteínas adaptadoras, con los receptores nucleares con coactivadores y correpresores y con los GPCR con las arrestinas. Otro mecanismo importante para la actividad del receptor es la transcripción. Aunque todos los fenómenos mencionados pueden influir en la transcripción, los receptores hormonales nucleares interactúan en forma directa con elementos reguladores de la transcripción.

Se tiende a pensar en un receptor activado como uno que induce una sola cadena lineal de fenómenos. Esto es cierto en algunos casos, pero casi siempre es más realista visualizar los fenómenos en vías múltiples y ramificadas. Muchos GPCR interactúan con dos o más proteínas G que tienen diferentes acciones distales y con transductores distintos de las proteínas G, como las arrestinas. Las señales de múltiples vías con frecuencia se integran dentro de la célula que responde y existe abundante comunicación cruzada entre múltiples vías de señalización. Por ejemplo, las vías que emplean el AMP cíclico y Ca^{2+} están integradas en la mayor parte de los tejidos excitables, mientras la concentración de AMP cíclico es controlada por los GPCR y la del Ca^{2+} intracelular por conductos iónicos activados por ligando o por voltaje o por otros GPCR. En los miocitos cardiacos, la activación de la vía receptor β_1 - G_s -adenilil ciclasa (AC)-AMP cíclico-PKA intensifica la contractilidad cardiaca mediante el incremento en la entrada vía de Ca^{2+} a través de conductos de Ca^{2+} activados por voltaje y movilización de Ca^{2+} desde las reservas intracelulares a través del receptor para rianodina; por lo tanto, tanto el AMP cíclico como el Ca^{2+} son señales positivas para la contracción en los miocitos cardiacos. Por el contrario, las células de músculo liso

integran estas señales de manera diferente: en el músculo liso, el Ca^{2+} es una señal contráctil, pero un aumento del AMP cíclico induce relajación a través de la fosforilación de proteínas que median la señalización del Ca^{2+} , como la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK, *myosin light chain kinase*).

Señalización transmembrana por GPCR y proteínas G

En términos generales, los agonistas en la superficie celular interactúan con los GPCR que se acoplan con las proteínas G en la hoja interna de la membrana, que a su vez interactúan con efectores en situación similar o presentes en el citosol. A continuación se consideran estos elementos individuales de la señalización transmembrana. El estudio de la señalización a través de los GPCR y las proteínas G ha sido reconocido con varios premios Nobel ([recuadro 3-2](#)).

RECUADRO 3-2. Terreno fértil

Las investigaciones sobre la señalización celular mediante GPCR, proteínas G y nucleótidos cíclicos han obtenido varios premios Nobel en fisiología o medicina y en química. Los trabajos iniciales sobre la señalización celular incluyeron los relacionados con la regulación del metabolismo del glucógeno, a partir de los logros de Gerty y Carl Cori, quienes compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1947 “por su descubrimiento del trayecto de la conversión catalítica del glucógeno”. Earl Sutherland, quien descubrió el AMP cíclico, ganó el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1972 “por sus descubrimientos referentes a los mecanismos de acción de las hormonas”. En 1992, Edmond Fischer y Edwin Krebs ganaron “por sus descubrimientos concernientes a la fosforilación reversible de las proteínas como mecanismo regulador biológico”. Dos años más tarde, Alfred Goodman Gilman y Martin Rodbell ganaron “por su descubrimiento de las proteínas G y el papel de estas proteínas en la transducción de señales en las células”. Tres farmacólogos, Robert Furchgott, Louis Ignarro y Ferid Murad, compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1998 “por sus descubrimientos referentes al óxido nítrico como molécula de señalización en el aparato cardiovascular” y en 2000, Arvid Carlsson, Paul Greengard y Eric Kandel compartieron el galardón “por sus descubrimientos referentes a la transducción de señales en el sistema nervioso”. En 2012, Robert Lefkowitz y Brian Kobilka ganaron el Premio Nobel de Química “por sus estudios de los receptores acoplados con la proteína G”. En verdad es un campo de estudio fértil.

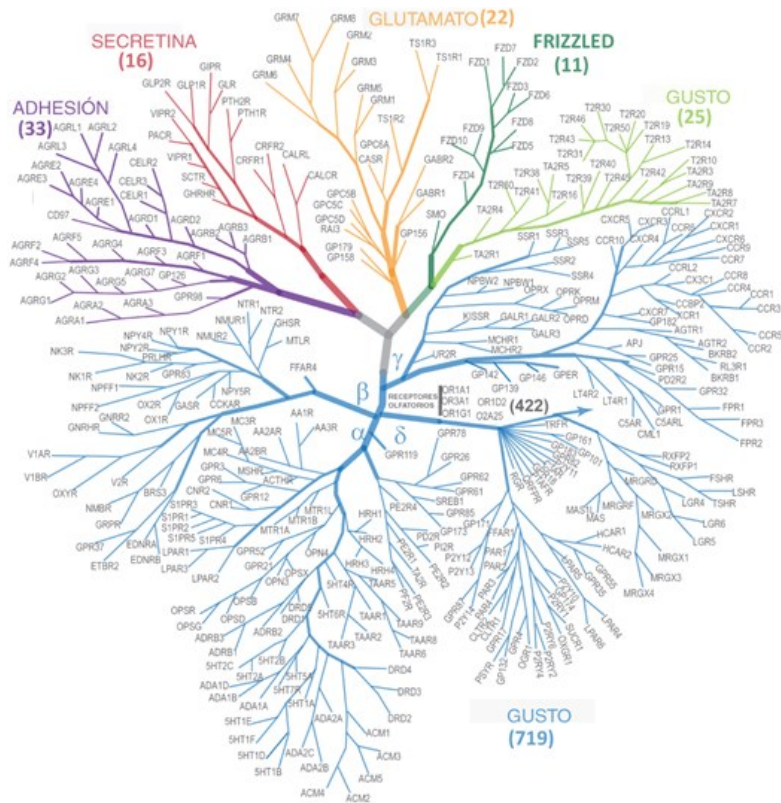
Receptores acoplados con proteína G

Los GPCR son una gran familia de receptores ([fig. 3-14](#)) que tienen siete hélices α transmembrana. De los más de 800 GPCR expresados por el genoma humano, cerca de 130 son objetivos de fármacos terapéuticos, ya sean agonistas o antagonistas ([Sriram e Insel, 2018](#)). El resto incluyen receptores “huérfanos” (alrededor de 130) a los que aún no se adjudican ligandos endógenos y funciones; receptores sensores (alrededor de 420), la mayor parte de los cuales es de tipo olfatorio, aunque también es probable que tengan otras funciones, y receptores aún no estudiados. Los GPCR suelen situarse en la membrana de la superficie celular, aunque no siempre es así. Reconocen un gran número de factores endocrinos y paracrinos, así como estímulos visuales, olfatorios y gustativos. Los GPCR usan proteínas G, arrestinas o ambos como transductores en la cara citoplásmica de la membrana. Muchas células contienen varias docenas de GPCR diferentes y de cientos a miles de copias de cada uno. La variedad, accesibilidad, especificidad, distribución y relevancia de los GPCR para la enfermedad los hacen objetivos farmacológicos importantes.

Figura 3-14

La superfamilia de GPCR humanos. Los GPCR humanos son el objetivo farmacológico de cerca de 30% de los fármacos comercializados. Este dendrograma, elaborado usando las similitudes de secuencia dentro de la región de siete dominios transmembrana, identifica los GPCR por sus nombres en la base de datos UniProt. Existen más de 825 GPCR humanos, que pueden subdividirse en grupos codificados por color nombrados por las letras mayúsculas en el borde externo del dendrograma (el número de miembros del grupo está entre paréntesis). Estos grupos pueden subdividirse además con base en su similitud de secuencia. La gran clase Rodopsina se subdivide en cuatro grupos amplios: α , β , δ y γ . Los receptores olfatorios constituyen la fracción más grande de la clase Rodopsina de los GPCR, con 422 miembros. Los receptores en el dendrograma que los lectores encontrarán con frecuencia incluyen AA2AR, receptor para adenosina A_{2A} ; ACM3, receptor muscarínico para acetilcolina M_3 ; ADRB1, receptor adrenérgico β_1 ; AGTR1, receptor para angiotensina AT_1 ; CNR1, receptor cannabinoide CB_1 ; CXCR4, receptor para quimiocina CXC_4 ; DRD2, receptor dopamina D_2 ; EDNRA, receptor para endotelina ET_A ; FPR1, receptor f-Met-Leu-Phe; GCGR, receptor para glucagón; GRM1, mGluR₁ receptor

metabotrópico para glutamato; HRH1, receptor para histamina H₁; 5HT_{2B}, el receptor para serotonina 5HT_{2B}; OPRM, receptor opioide μ; RHO, rodopsina; SMO, homólogo suavizado; S1PR1, receptor para esfingosina-1-fosfato S1P1, también conocido como EDG₁; TSHR, receptor para tirotrina (TSH); y VIPR1, receptor para péptido intestinal vasoactivo V₁. Los detalles de los datos en el dendrograma están disponibles en la *GPCR Network* (<http://gpcr.usc.edu>). Existe información adicional sobre los GPCR en la *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology* (<http://www.guidetopharmacology.org>). (Reproducida con autorización de Angela Walker, Vsevolod Katrich, and Raymond Stevens of the GPCR Network at the University of Southern California, como se elaboró Yekaterina Kadyshvskaya para el laboratorio Stevens.)



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollman; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Subtipos de GPCR

Con frecuencia, un agonista endógeno (p. ej., un factor endocrino o paracrino) es reconocido por dos o más GPCR. Estos receptores son definidos como *subtipos de receptor*. Por ejemplo, la acetilcolina es reconocida por cinco subtipos de receptores muscarínicos (M), del M₁ al M₅; la histamina, por cuatro subtipos de receptor, H₁ a H₄; la 5-hidroxitriptamina (5HT) o serotonina, por al menos 10 subtipos, etc. En realidad, la existencia de subtipos de receptores es más la regla que la excepción. En un principio identificados mediante estudios de unión con ligandos endógenos y sintéticos, el número ha aumentado mediante análisis genómicos.

Aunque los subtipos de receptor reconocen un agonista endógeno determinado, pueden diferir entre ellos en varios aspectos importantes. En primer lugar, los subtipos a menudo presentan diferencias en su afinidad por los ligandos endógenos o sintéticos (los subtipos pueden distinguirse por medios farmacológicos). En segundo lugar, los subtipos pueden tener una distribución diferente entre las células o tejidos y la distribución de un solo subtipo puede ser más bien restringida. Por lo tanto, la acción de un fármaco en un subtipo determinado puede disminuir la aparición de efectos adversos. Los subtipos del receptor adrenérgico β son un buen ejemplo. Los agonistas del receptor adrenérgico β₂ como la *terbutalina* se usan para inducir broncodilatación en el tratamiento del asma con la esperanza de reducir los efectos colaterales cardiacos causados por la estimulación del receptor adrenérgico cardiaco β₁ (cap. 14). Por el contrario, el uso de agonistas selectivos del receptor β₁ en pacientes tratados por hipertensión o angina (caps. 14, 31 y 32) disminuye la probabilidad de broncoconstricción.

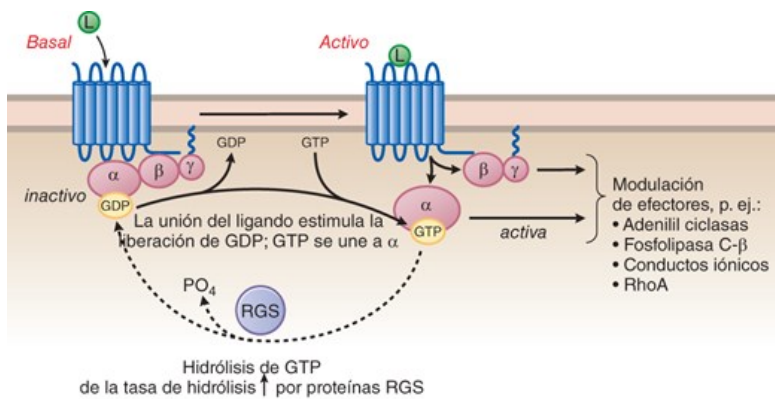
Los subtipos de receptor también pueden diferir respecto a las proteínas G (u otros transductores) con los que interactúan. Por ejemplo, los receptores muscarínicos M_1 , M_3 y M_5 se acoplan con la proteína G_{Gq} , con aumentos consecuentes en el Ca^{2+} intracelular; los receptores M_2 y M_4 se acoplan con G_i y reducen la actividad de la adenilil ciclasa (lo que disminuye la acumulación intracelular de AMP cíclico) y en diversas células excitables activan los conductos de K^+ rectificadores de entrada e inhiben los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje.

Proteínas G

Los GPCR se acoplan con las proteínas heterotriméricas reguladoras de unión con GTP o proteínas G. Al activarse por los GPCR ocupados con un agonista, las proteínas G activan o inhiben diversas enzimas y conductos iónicos; por tanto, las proteínas G son transductores en el proceso de *transducción transmembrana de señales*. La estructura de una proteína G es la de un heterotrímero con subunidades α , β y γ (fig. 3-15). Con base en las similitudes de la estructura primaria entre las subunidades α (Strathmann y Simon, 1991), las proteínas G se clasifican en cuatro familias (cuadro 3-2): las familias G_s , G_i (a veces $G_{i/o}$), G_q y G_{12} (en ocasiones $G_{12/13}$). Cada una tiene de dos a 10 miembros que realizan actividades con mayor o menor frecuencia, según las propiedades diferenciales de los tipos celulares respectivos. Toda célula del cuerpo contiene uno o más miembros de cada familia. Un GPCR determinado puede acoplarse con proteínas G de una o dos familias y en algunos casos con más.

Figura 3-15

La vía básica GPCR-proteína G-efector. En general, se cree que el GPCR y el heterotrímero de proteína G, en ausencia de un ligando activador (“Basal”), forman un complejo en la membrana superficial de la célula, en la que GDP se une con la subunidad $G\alpha$. Después de la unión de un ligando activador “L” con el receptor, el receptor y la subunidad α de la proteína G experimentan un cambio conformacional que conduce al intercambio de GDP por GTP y la disociación de ambos complejos y la proteína G en la $G\alpha$ monomérica y subunidades heterodiméricas $G\beta\gamma$. La subunidad $G\alpha$ unida con GTP y el dímero $G\beta\gamma$ se unen y regulan a los efectores, de manera individual o en coordinación. El sistema regresa al estado basal con la hidrólisis de GTP mediante la subunidad α , una reacción que puede intensificarse en gran medida mediante el regulador de proteínas de señalización de proteína G (RGS, *regulator of G-protein signaling*). Las descripciones detalladas de estas vías de señalización se incluyen en todo el texto en relación con las acciones terapéuticas de los fármacos que influyen en ellas. La interacción física entre el GPCR inactivo y la proteína G se ha postulado en el modelo de complejo ternario, pero no se ha demostrado de manera explícita en ningún caso, salvo en varios GPCR y proteínas G. El dímero $\beta\gamma$ está fijado a la membrana mediante una modificación geranilgeranilo. No se muestran las modificaciones lipídicas para la mayor parte de las subunidades α , en particular la palmitoilación y la miristoilación.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Kholmann; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

CUADRO 3-2

FAMILIAS DE PROTEÍNAS G HETEROTRIMÉRICAS

FAMILIA	SUBUNIDADES α
G _s	α_s (formas corta y larga) α_{olf}
G _i (o G _{i/o})	$\alpha_{i1}, \alpha_{i2}, \alpha_{i3}$ α_{oA}, α_{oB} α_{t1}, α_{t2} α_g α_z
G _q	α_q $\alpha_{11}, \alpha_{14}, \alpha_{15}, \alpha_{16}$
G ₁₂ (o G _{12/13})	α_{12}, α_{13}

Las proteínas G que sirven como transductores de los GPCR son heterotrímeros $\alpha\beta\gamma$. Existen muchos subtipos de subunidades α , β y γ , pero una proteína G casi siempre se define por su subunidad α . Por ejemplo, la proteína G que contiene la subunidad α_{11} es G₁₁. Con base en la homología estructural primaria entre las subunidades α , las proteínas G se clasifican en cuatro familias.

Respecto al fenómeno de transducción, un GPCR activado por agonista induce el intercambio de GDP por GTP en la subunidad α del heterotrímero de proteína G, lo que ocasiona la disociación de la subunidad α del heterodímero $\beta\gamma$. Las acciones de la proteína G en un objetivo enzimático o conducto iónico se logran a través de la subunidad monomérica α sola, el heterodímero $\beta\gamma$ solo y, en ocasiones, a través de ambas actuando en forma coordinada. La inversión de la proteína G activada a una configuración heterotrimérica se produce con la hidrólisis del GTP mediante la subunidad α y por la recombinación de esta subunidad con el heterodímero $\beta\gamma$.

La activación de miembros de la familia G_s por lo general equivale a la *activación* de adenilil ciclasa y un aumento en el AMP cíclico celular. La activación de miembros de la familia G_i se relaciona con la *inhibición* de adenilil ciclasa y la activación de los conductos de K⁺ rectificadores de entrada y la inhibición de los conductos de Ca²⁺ activados por voltaje. La *transducina*, un miembro de la familia G_i, se acopla con la rodopsina en los segmentos externos de la retina y con los conos y activa una fosfodiesterasa selectiva para el GMP cíclico (fig. 74-9). La activación de miembros de la familia G_q conduce a la activación de la fosfolipasa C- β y a la consecuente liberación de DAG y IP₃. El DAG y el IP₃ inician diversos efectos subsiguientes: el IP₃ moviliza el Ca²⁺ de las reservas intracelulares, lo que activa múltiples fenómenos dependientes del Ca²⁺; el Ca²⁺ y el DAG son cofactores esenciales en la activación de la PKC. Los dos miembros de la familia G₁₂, G₁₂ y G₁₃, activan la proteína G monomérica RhoA a través de factores de intercambio de nucleótidos de guanina selectivos para RhoA (GEF, *guanine nucleotide exchange factors*). Sin embargo, las proteínas G de la familia G₁₂ y las de todas las demás familias de la proteína G tienen un número de objetivos farmacológicos mucho mayor a los aquí mencionados.

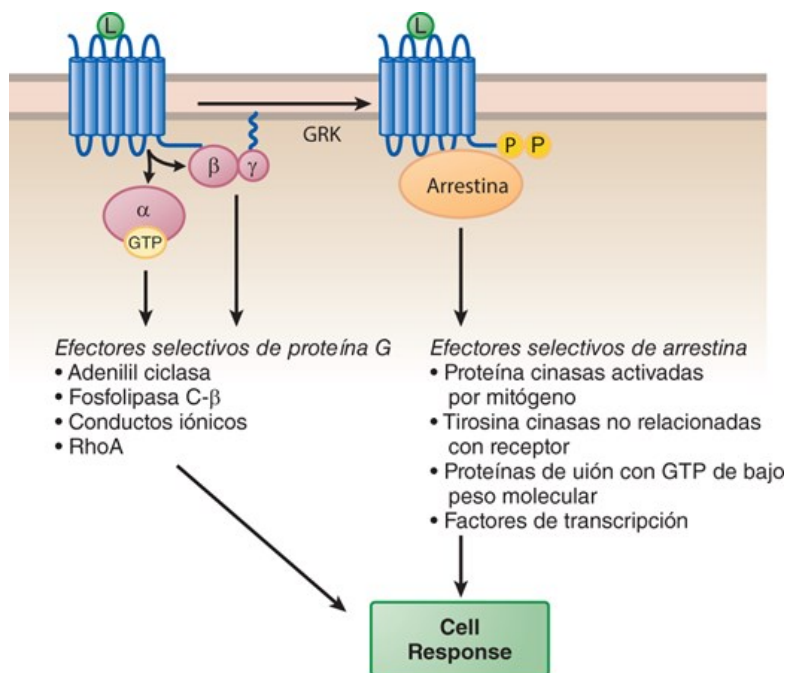
Desensibilización mediada por GRK y arrestina

Los GPCR están sujetos a varias formas de desensibilización después de la exposición a agonistas. Una de las mejor caracterizadas es una desensibilización homóloga iniciada por la fosforilación del receptor activado por una o más cinasas del GPCR específico (GRK, *GPCR-specific kinases*) (fig. 3-16) (DeWire et al., 2007). La fosforilación ocurre en residuos específicos de serina o treonina en la parte citosólica del receptor, a menudo en el extremo carboxilo terminal. La especificidad por la fosforilación del receptor activado depende de la conformación del receptor y, para algunas GRK,

de la atracción de la GRK a la membrana celular interior mediante subunidades $\beta\gamma$ heterodiméricas liberadas con la activación de las proteínas G.

Figura 3-16

Acciones duales de la arrestina. En un principio, las arrestinas fueron clasificadas en el contexto de la desensibilización del receptor relacionada con la señalización por proteína G. La activación de una arrestina requiere fosforilación del GPCR mediante una GRK. La atracción y en especial la unión de la arrestina con el “centro” del GPCR dificulta por medios estéricos la activación ulterior de la proteína G. La activación también induce un cambio en la conformación de la arrestina que equivale a la funcionalidad de un adaptador, a la activación franca de intermediarios de señalización o a ambos y por lo tanto, la señalización subsiguiente. Lo que se manifiesta es que la señalización lograda por la activación de proteínas G al inicio se integra con la señalización producida más tarde por la arrestina. Los aspectos temporal y subcelular (p. ej., endosómico) de la señalización no se muestran en esta figura, pero se explican en el texto. Adaptada a partir de Lefkowitz y Shenoy (2005).



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Kholman; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La fosforilación del receptor conduce a la activación de arrestinas. Entre las diversas arrestinas, la $\beta 1$ y $\beta 2$ tienen una expresión amplia. La arrestina atraída se une de manera conjunta con la fosforilación del extremo carboxilo terminal y las porciones expuestas del centro transmembrana del GPCR activado. Esta interacción de arrestina con el GPCR interrumpe la interacción del receptor con la proteína G, con lo que termina la señalización de la proteína G. La arrestina atraída también se une con elementos citoesqueléticos, lo que favorece la interiorización del receptor para su reciclaje a la membrana o su destrucción lisosómica. Algunos GPCR, designados receptores de clase A, interactúan solo de manera transitoria con las arrestinas (DeWire et al., 2007). Otros, designados receptores clase B, interactúan de manera estable. Una interacción estable se relaciona con una menor tasa de reciclaje hacia la superficie celular.

Arrestinas como transductores

Un hecho muy importante es que aunque las arrestinas tienen la capacidad de desplazar las proteínas G de los GPCR, sirven como transductores por sí mismas (DeWire et al., 2007). La unión de una arrestina con un GPCR fosforilado activado induce un cambio en la conformación de la arrestina. La arrestina “activada” puede servir como andamiaje, un paso esencial en la activación de ciertas proteína cinasas activadas por mitógeno (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*). Los efectores para las arrestinas incluyen las MAPK (ERK1/2, JNK3 y p38), las tirosina cinasas no receptoras como Src, ciertos miembros de la superfamilia Ras de proteínas de unión con GTP (p. ej., ARF6 y RhoA) y el factor nuclear κB (NF- κB). Las arrestinas que tienen uniones estables con los GPCR de clase B pueden emitir señales en la profundidad del citoplasma desde vesículas endocíticas. Además, las arrestinas pueden emitir señales dentro del núcleo, ya que tanto la β -arrestina 1 como la 2 contienen señales de localización nuclear.

A menudo se postula que la activación de las proteínas G y las arrestinas ocurre de manera secuencial y que las proteínas G preceden a las arrestinas.

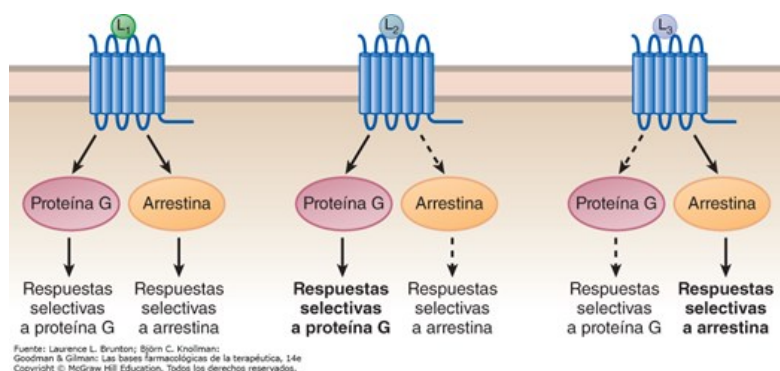
Las interacciones entre las proteínas G y los efectores en esta situación se limitarían a la superficie interna de la membrana plasmática y las de las arrestinas podrían extenderse a mayor profundidad dentro de la célula, dependiendo del receptor. Aun así, la señalización a través de las proteínas G por algunos GPCR se mantiene y diversos datos biofísicos para la señalización mediada por G_s indican que los GPCR de clase B, las proteínas G y las arrestinas pueden existir como megacomplejos que persisten en las vesículas endocíticas (Cahill et al., 2017; Thomsen et al., 2016). El vínculo de la arrestina con el GPCR en dicho complejo se da a través del extremo carboxilo terminal del receptor solo, no del centro transmembrana. La importación temporal y espacial de la transducción de la señal del GPCR dentro de los compartimientos subcelulares casi siempre resulta significativa.

Agonismo selectivo

El modelo de dos estados para la actividad del receptor es una simplificación conveniente y útil, pero los GPCR pueden existir en diversas conformaciones activas, algunas de las cuales tienen capacidad para comunicarse de manera diferencial con elementos distales de la transducción. El *agonismo selectivo* se refiere a la propiedad de un agonista para estabilizar una conformación de un receptor respecto a otra y, por tanto, pone en curso una serie distintiva de fenómenos celulares. El concepto del agonismo selectivo surgió primero en la activación diferencial de proteínas G, por ejemplo, G_i frente a G_q y G_i frente a G_{12} , dependiendo del agonista. Más tarde se reconocieron las diferencias entre la señalización de la proteína G y de la arrestina (Smith et al., 2018) y se encontró que ciertos agonistas estabilizan las conformaciones que emiten señales principalmente a través de las proteínas G, mientras otros estabilizan las conformaciones que emiten señales a través de las arrestinas (fig. 3-17).

Figura 3-17

Agonismo selectivo. Una forma de agonismo selectivo es la que se relaciona con la activación diferencial de proteínas G y arrestinas. Un solo GPCR puede asumir cualquier número de conformaciones (no mostradas de manera expresa) que se estabilizan de manera diferenciada mediante ligandos activadores. Una o más de estas conformaciones puede traducirse en la activación tanto de la proteína G como de la arrestina (*izquierda*), solo de la proteína G (*intermedio*) o solo de la arrestina (*derecha*). En este sentido, la selectividad del ligando predispone al GPCR hacia un esquema de señalización particular. Véase el texto respecto a otras formas de selectividad.



Por ejemplo, desde hace tiempo el *carvedilol* es clasificado como antagonista del receptor adrenérgico β . Sin embargo, además de antagonizar la activación de G_s a través del receptor β , el complejo carvedilol-receptor también activa la arrestina (Wisler et al., 2007). Por tanto, desde el punto de vista de la señalización de la arrestina, el carvedilol es un agonista. ¿Pueden manipularse las dos vías por separado? ¿Pueden distinguirse los efectos terapéuticos y adversos con base en la vía que activen? Los esfuerzos para el descubrimiento de fármacos buscan responder estas preguntas, sintetizando supuestos *agonistas selectivos*, en especial con efecto en los GPCR para los *opioides* (cap. 23), *dopamina* (cap. 15) y *angiotensina* (cap. 30).

Considérense las acciones analgésicas de los opioides. Una hipótesis que se está valorando es que las acciones analgésicas de los opioides a través del receptor opioide μ se ejercen a través de proteínas G y que la señalización mediante la arrestina β -2 media muchas de las respuestas adversas a los opiáceos (p. ej., depresión respiratoria, tolerancia, dependencia). Un estudio sobre la acción de los opiáceos en animales con eliminación del gen de arrestina β -2 [*β arr2(-/-)*] reportó la potenciación de la analgesia por morfina y reducción de los efectos colaterales (Raehal et al., 2005). El desarrollo de la recién aprobada *oliceridina*, diseñada como agonista selectivo del receptor μ , se basa en esta premisa (Markham, 2020). Algunos hallazgos iniciales fueron prometedores, pero los datos subsiguientes sobre varios supuestos agonistas selectivos no respaldaron una separación tan clara entre los efectos antinociceptivos y los adversos (Gillis et al., 2020a) y pusieron en duda la afirmación de que la *oliceridina* produce una mayor separación entre los efectos deseados y los adversos (cap. 23). Además, se han planteado y refutado otras explicaciones de la selectividad aparente (p. ej., agonismo

intrínseco bajo y amplificación diferencial de la señal en las vías de la proteína G y la arrestina) (Azevedo Neto et al., 2020; Gillis et al., 2020b; Stahl y Bohn, 2021). Hay que estar pendiente. Los agonistas selectivos podrían ofrecer ventajas por un mayor grado de especificidad en la señalización inducida por fármacos a través de los GPCR.

Es preciso hacer una diferenciación entre el agonismo selectivo o *selectividad por ligando*, como se explica aquí y la *selectividad del receptor* y la *selectividad del sistema* (Smith et al., 2018). La selectividad del receptor es la predisposición de un receptor hacia la señalización por una proteína G u otra o a través de una proteína G frente a una arrestina. Ciertos receptores emiten señales solo a través de la arrestina; en tanto, puede hacerse que otros (mediante una mutación) emitan señales solo a través de proteínas G. La selectividad del sistema es la diferencia entre las células en cuanto a la expresión de transductores, efectores y proteínas distales, muy enfocada para los sistemas que tienen una diferencia sustancial entre la expresión de una proteína G respecto a una arrestina. Como siempre, pero en especial con el surgimiento de selectividad como concepto, es importante recordar que la eficacia depende del contexto en que se valora.

Formas proximales de señalización mediante GPCR a través de proteínas G

Los segundos mensajeros regulados por GPCR a través de proteínas G incluyen nucleótidos cíclicos, DAG, IP₃ y (mediante IP₃) Ca²⁺. Otras formas de señalización importantes son los conductos iónicos activados por proteína G y la proteína G monomérica RhoA.

AMP cíclico

El AMP cíclico se sintetiza por acción de la enzima adenilil ciclasa, para la cual existen nueve isoformas unidas con la membrana y una isoforma soluble en los mamíferos (Dessauer et al., 2017; Hanoune y Defer, 2001). Todas las isoformas unidas con la membrana se activan mediante la subunidad α de G_s. La inhibición de la enzima activada por G_i se atribuye por lo general a la liberación del heterodímero $\beta\gamma$ y al secuestro consecuente de α_s ; sin embargo, el heterodímero y α_i pueden tener acciones directas e idiosincrásicas, según la isoenzima de adenilil ciclasa (Taussig et al., 1994). El AMP cíclico generado por adenilil ciclasa tiene dos objetivos farmacológicos principales en la mayor parte de las células: la proteína cinasa dependiente de AMP cíclico (PKA) y los GEF regulados por AMP cíclico, denominados EPAC (proteínas de intercambio activadas por AMP cíclico, *exchange proteins activated by cyclic AMP*) (Cheng et al., 2008; Roscioni et al., 2008). El factor de transcripción CREB (proteína de unión con elemento de respuesta al AMP cíclico; *cyclic AMP response element-binding protein*) se activa mediante la fosforilación de PKA y establece un vínculo entre los aumentos transitorios del AMP cíclico celular y la regulación transcripcional (Mayr y Montminy, 2001; Sands y Palmer, 2008). En células con funciones especializadas, el AMP cíclico puede tener objetivos farmacológicos adicionales, como los conductos iónicos activados por nucleótido cíclico (CNG, *cyclic nucleotide-gated*) y los conductos regulados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización (HCN, *hiperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated*) (Wahl-Schott y Biel, 2009) y PDE regulados por nucleótido cíclico. Para conocer las generalidades de la acción de los nucleótido cíclicos y una perspectiva histórica, véase Beavo y Brunton (2002). Más adelante se presenta una descripción del GMP cíclico (Guanilil ciclasas).

PKA

La holoenzima PKA consta de dos subunidades catalíticas (C) unidas de manera reversible con un dímero de subunidades reguladoras inhibitorias (R) para formar un complejo heterotetramérico (R₂C₂). En respuesta a un aumento en el AMP cíclico celular, cuatro moléculas de AMP cíclico se unen con el complejo R₂C₂, dos con cada subunidad R, lo que produce un cambio conformacional en las subunidades R que elimina el dominio inhibitorio del dominio catalítico de la subunidad C y deriva en su activación. Las subunidades C activas fosforilan residuos de serina y treonina en los sustratos proteínicos superficiales. Existen múltiples isoformas de PKA; la clonación molecular reveló isoformas α y β de ambas subunidades reguladoras (RI y RII), así como tres isoformas de la subunidad C, C α , C β y C γ . Las subunidades R tienen diferente localización subcelular y afinidad de unión con el AMP cíclico, lo que da lugar a holoenzimas PKA con diferentes umbrales de activación (Taylor et al., 2008). La función y especificidad de la PKA también está modulada por la localización subcelular mediada por proteínas de anclaje de cinasa A (AKAP, *A-kinase anchoring proteins*). En realidad, ahora se reconoce que la compartimentalización de los componentes de señalización del AMP cíclico (incluidos los componentes descritos más adelante, así como los GPCR, adenilil ciclasa, fosfodiesterasas y fosfatasa proteínicas) dentro de *signalosomas* multiproteínicos a escala nanométrica es un factor esencial para las respuestas celulares normales al AMP cíclico (Brunton et al., 1981; revisado por Zaccolo et al., 2020).

EPAC

La EPAC, también conocida como GEF de AMP cíclico, es una nueva proteína de señalización dependiente del AMP cíclico (Schmidt et al., 2013). La EPAC sirve como GEF regulado por el AMP cíclico para la familia de pequeñas Ras GTPasas (en especial la Rap GTPasa pequeña), que catalizan el intercambio de GTP por GDP, con lo que activan la pequeña GTPasa. Las dos isoformas de EPAC, EPAC1 y EPAC2, difieren en su morfología y expresión histórica.

Ambas isoformas de EPAC son proteínas de múltiples dominios que contienen un dominio regulador de unión con AMP cíclico, un dominio catalítico y dominios que determinan su localización intracelular. En comparación con EPAC2, EPAC1 contiene un dominio adicional de unión con el AMP cíclico de baja afinidad en el extremo amino terminal. La expresión de EPAC1 y EPAC2 está regulada de manera diferenciada durante el desarrollo y en diversas enfermedades. EPAC2 puede fomentar la secreción de insulina estimulada por incretina en las células pancreáticas β mediante la activación de Rap1 (fig. 51-3). Las *sulfonilureas*, fármacos orales usados para tratar la diabetes mellitus tipo 2, pueden actuar en parte mediante la activación de EPAC2 en las células β y por aumento de la liberación de insulina.

PDE

Las fosfodiesterasas (PDE) de nucleótidos cíclicos hidrolizan el enlace 3',5'-fosfodiéster cíclico en el AMP cíclico y el GMP cíclico, con lo que terminan la acción del nucleótido cíclico. Las PDE forman una superfamilia de más de 50 proteínas diferentes (Conti y Beavo, 2007). Las especificidades por sustrato de las diferentes PDE incluyen las específicas para la hidrólisis del AMP cíclico y la hidrólisis de GMP cíclico, así como algunas que hidrolizan ambos nucleótidos cíclicos. Las actividades de las PDE están reguladas por transcripción génica, así como por nucleótidos cíclicos, Ca^{2+} -calmodulina e interacciones con otras proteínas de señalización como las arrestinas y las proteína cinasas. Algunas PDE están localizadas en complejos de señalización específicos mediante AKAP y otras proteínas del andamiaje. Las PDE (sobre todo las isoformas PDE3) son objetivos farmacológicos para el tratamiento de enfermedades como el asma (cap. 44), diversas enfermedades cardiovasculares (caps. 31, 32 y 33) y dermatitis atópica (cap. 75), entre otras. Los inhibidores de PDE5 (p. ej., *sildenafil*) se usan en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (figs. 44-4 y 44-5) y la disfunción eréctil (fig. 49-6).

DAG/IP₃/Ca²⁺

La activación de los GPCR acoplados con G_q (y en ocasiones con G_i) conduce a la atracción de una isoforma de fosfolipasa C (PLC), PLC β -2, a la membrana plasmática. La PLC activada hidroliza un fosfolípido menor de la membrana, el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂), para generar dos señales intracelulares, DAG y IP₃. El DAG activa en forma directa algunos miembros de la familia PKC. El IP₃ difunde al retículo endoplásmico (ER, *endoplasmic reticulum*), donde activa al receptor para IP₃ en la membrana del retículo endoplásmico, lo que induce la liberación del Ca^{2+} almacenado. Esto aumenta muchas veces la concentración de Ca^{2+} en el citoplasma en segundos y activa enzimas dependientes de Ca^{2+} como algunas de las PKC y enzimas sensibles a Ca^{2+} /calmodulina, entre ellas la PDE1 y una familia de PK sensibles a Ca^{2+} /calmodulina (p. ej., fosforilasa cinasa, MLCK y CaM [calmodulina] cinasas II y IV) (Hudmon y Schulman, 2002). No puede restarse importancia a las funciones del Ca^{2+} como segundo mensajero. El Ca^{2+} es fundamental para la regulación de diversos procesos metabólicos y para la secreción, contracción, expresión génica y actividad eléctrica a través de la membrana.

Conductos iónicos activados por proteína G

Entre los diversos tipos de conductos iónicos regulados en forma directa por proteínas G, los conductos de rectificadores de entrada del K^+ (K_{ir}) han cobrado mayor importancia. El subconjunto de conductos K_{ir} activados por los GPCR está formado por complejos homotetraméricos y heterotetraméricos de dos subunidades helicoidales transmembrana de la subfamilia $K_{ir,3}$ (Hibino et al., 2010) (fig. 3B). Estas subunidades se expresan en grados variables en las neuronas, miocitos auriculares y células endocrinas, entre otras células. Los conductos se activan por el heterodímero $\beta\gamma$ liberado de G_i , tal vez mediante la unión de PIP₂ intensificada por $\beta\gamma$. Es probable que la selectividad por G_i entre otras proteínas G que también contienen $\beta\gamma$, se relacione con complejos preformados entre los conductos y el heterotrímero G_i .

Los conductos K_{ir} ayudan a estabilizar el potencial de reposo de la membrana superficial de la célula. Como el potencial de membrana de reposo casi siempre es positivo al potencial de equilibrio del K^+ , el conducto activado conduce una corriente neta de salida y, por tanto, hiperpolariza la membrana, lo que vuelve a las células menos capaces de responder a estímulos despolarizantes. En las neuronas, los conductos que contienen la subunidad $K_{ir,3}$ pueden activarse con acetilcolina, adenosina, dopamina, cannabinoides, GABA (a través del receptor GABA_B), serotonina, somatostatina y opioides. Se ha puesto gran atención a la inhibición postsináptica lograda por los opioides mediante conductos K_{ir} regulados por proteína G, tanto en neuronas centrales como en las periféricas, como base para las acciones analgésicas de estos compuestos. La señalización por el conducto K_{ir} regulado por proteína G se relaciona con respuestas conductuales a varios fármacos de abuso, psicoestimulantes y etanol (Luján et al.,

2014).

El descenso de la frecuencia cardiaca por acetilcolina a través del receptor colinérgico muscarínico M_2 también se logra en parte a través de conductos que contienen la subunidad $K_{ir}3$. Estos conductos son un componente importante de la respuesta del corazón al tono parasimpático. Los conductos que contienen la subunidad $K_{ir}3$ en el corazón también responden a la adenosina a través de los receptores A_1 de adenosina; la adenosina se usa como tratamiento para detener pronto las taquiarritmias supraventriculares ([cap. 34](#)).

Los miembros de la familia G_i también regulan los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje. Los conductos mejor estudiados en este contexto son los formados con subunidades Ca_v2 ; es decir, los conductos de los tipos P/Q, N y R, en contraste con los de tipos L y T ([Proft y Weiss, 2015](#)). De nuevo, la regulación se logra mediante el heterodímero $\beta\gamma$, que *inhibe* la actividad del conducto. Los conductos neuronales que contienen la subunidad Ca_v2 tienen localización presináptica y su inhibición se manifiesta por la inhibición de la liberación del neurotransmisor. Por ejemplo, los opioides no solo suprimen la activación neuronal mediante la activación de los conductos de K^+ rectificadores de entrada, sino que también inhiben la liberación de los neurotransmisores por la inhibición de los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje en la terminación presináptica. Todos los agonistas endógenos y los fármacos que actúan a través de los GPCR vinculados con $G_{i/o}$ en el SNC pueden activar estas acciones moleculares y el efecto neurológico preciso depende del tipo y la localización de la neurona.

Activación de RhoA

La activación de miembros de la familia $G_{12/13}$ siempre se relaciona con la activación de RhoA, un miembro importante de la superfamilia Ras de proteínas G monoméricas de bajo peso molecular (alrededor de 21 kDa). RhoA controla fenómenos relativos a la forma, migración y contracción de la célula, logrados en mayor medida mediante la proteína cinasa relacionada con Rho (ROCK, *Rho-associated protein kinase*). La acción de RhoA a través de ROCK y otras proteína cinasas también regula la expresión de numerosos genes ([Yu y Brown, 2015](#)). La importancia de RhoA para los fenómenos de interés farmacológico se ilustra en las acciones de la angiotensina II (Ang II) en las células de músculo liso vascular en relación con la hipertensión, como se explica en la sección Los sistemas fisiológicos deben integrar múltiples señales. La activación de RhoA, junto con fenómenos activados por G_q y arrestina, también está implicada en el crecimiento y proliferación de miocardiocitos y células de músculo liso vascular, así como en anomalías vinculadas con la progresión de la insuficiencia cardiaca ([Balakumar y Jagadeesh, 2014](#); [caps. 30 y 33](#)). La activación de RhoA mediante la trombina es la base para el cambio de forma y activación de las plaquetas en la hemostasia. Los inhibidores de ROCK son de interés en el tratamiento de la hipertensión pulmonar ([cap. 35](#)), patologías que incluyen broncoconstricción ([cap. 44](#)), disfunción eréctil ([cap. 49](#)) y aumento de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular ([cap. 74](#)). El *netarsudilo*, aprobado por la FDA para el tratamiento de estos trastornos oculares, es el primer inhibidor de ROCK en su clase para uso terapéutico.

La familia $G_{12/13}$ activa Rho a través de la interacción de la subunidad α de G_{12} o G_{13} con uno de varios factores de intercambio de nucleótido de guanina RhoA (RhoGEF, *RhoA guanine nucleotide exchange factors*), cada uno con un dominio regulador de la señalización de proteína G (RGS, *regulator of G protein signaling*). Los GEF facilitan el intercambio de GDP por GTP y, en consecuencia, la activación de proteínas G de bajo peso molecular como RhoA; los dominios RGS interactúan con subunidades α de proteína G heterotrimérica activada para acelerar la hidrólisis de GTP, aunque a menudo están contenidos en las proteínas que tienen funciones de señalización subsiguientes ([Ross y Wilkie, 2000](#)). En ciertas células, la activación de RhoA puede lograrse mediante G_i y G_q y también a través de RhoGEF que contienen RGS.

Conductos iónicos activados por ligando

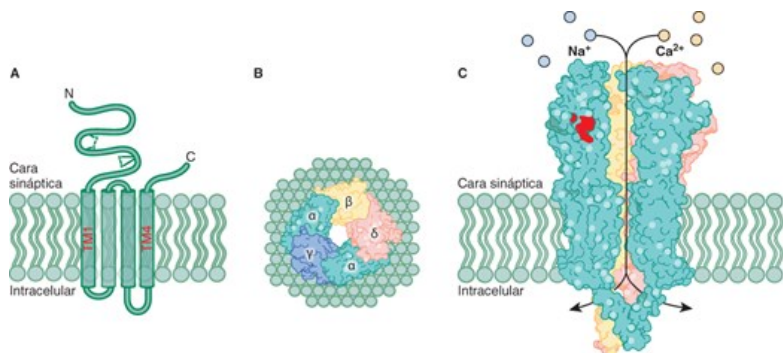
Conductos activados por neurotransmisores excitadores e inhibidores

Los principales conductos iónicos activados por ligando en el sistema nervioso son los activados por *neurotransmisores excitadores o inhibidores*. Los activados por neurotransmisores excitadores conducen Na^+ y K^+ de manera inespecífica y en ocasiones, Ca^{2+} e incluyen los receptores colinérgicos nicotínicos, receptores glutamérgicos (subtipos AMPA [ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico], cainato y NMDA [*N*-metil-D-aspartato]) y ciertos receptores purinérgicos y serotoninérgicos. Los conductos activados por neurotransmisores inhibidores conducen Cl^- y son los receptores $GABA_A$ y de glicina. La activación de conductos por neurotransmisores excitadores e inhibidores es el origen de la mayor parte de

fenómenos relevantes para la transmisión sináptica por las neuronas, tanto en el SNC como en la periferia. Estos conductos iónicos activados por ligando son pentámeros de subunidades distintas; cada una es una proteína grande con cuatro dominios transmembrana (fig. 3-18).

Figura 3-18

Estructura del receptor nicotínico para acetilcolina. **A.** Una representación esquemática de una subunidad receptora nicotínica de ACh, una de las cinco que constituyen el pentámero receptor. Presenta las cuatro fracciones helicoidales transmembrana con los dominios extracelulares de los extremos carboxilo y amino terminales. **B.** La estructura del receptor nicotínico vista desde la perspectiva de la unión neuromuscular. La conductancia se logra a través del poro del eje central, definido por la disposición seudossimétrica de subunidades receptoras. **C.** Vista longitudinal del mismo receptor como se describió en fecha reciente mediante microscopía electrónica, con la subunidad γ eliminada; se muestran solo los iones despolarizantes (Na^+ y Ca^{2+}). Véase el capítulo 13 para más detalles.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollmann; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

El receptor nicotínico para acetilcolina (ACh) es un ejemplo ilustrativo de un conducto iónico activado por un ligando excitador. Las isoformas de este conducto se expresan en el SNC, en los ganglios del sistema nervioso autónomo y en la unión neuromuscular. El conducto es un pentámero que en las neuronas consta de dos a cinco subunidades α (derivadas de los subtipos α_2 - α_{10}) y hasta tres subunidades β (derivadas de los subtipos β_2 - β_4) y, en la unión neuromuscular, consiste en dos subunidades α_1 , una β_1 , una δ y una γ (embrión) o una ϵ (adulto). Cada subunidad del receptor contiene un gran dominio extracelular en el extremo amino terminal, cuatro hélices que cruzan la membrana (una de las cuales ayuda a recubrir el poro en el complejo ensamblado) y un asa interna entre las hélices 3 y 4 que forma el dominio intracelular del conducto (fig. 3-18). La ACh se une en las interfaces de las subunidades α (p. ej., en las interfaces α/α o α/β). Las diferentes composiciones de las subunidades explican la capacidad de los antagonistas competitivos como el *rocuronio* para inhibir el receptor en la unión neuromuscular sin tener efecto en el receptor ganglionar o del SNC. Esta propiedad se aprovecha para producir relajación muscular durante la cirugía con efectos colaterales mínimos sobre el sistema nervioso autónomo (cap. 13). El poro que se abre en el conducto mide cerca de 3 nm, mientras el diámetro de un ion Na^+ , K^+ o Ca^{2+} es de apenas 0.3 nm o menos y por esta razón el conducto no tiene la extremada selectividad iónica encontrada en la mayor parte de los conductos activados por voltaje. El paso de iones Na^+ , K^+ y Ca^{2+} tiene un efecto neto de despolarización.

El receptor pentamérico GABA_A que contiene subunidades α , β y γ conduce Cl^- cuando se activa mediante GABA. Con un potencial de equilibrio para el Cl^- cercano a -65 mV, la activación del receptor no suele causar hiperpolarización de la membrana, pero impide la generación y propagación de potenciales de acción. El receptor GABA_A es el objetivo farmacológico para las *benzodiazepinas* y *barbitúricos*, entre muchos otros fármacos. La multiplicidad de isoformas de cada una de las subunidades constituyentes de estos conductos iónicos pentaméricos explica la farmacología distintiva de estos receptores.

Conductos activados por ligandos intracelulares

Existe una categoría de conductos iónicos activados por ligandos *intracelulares*: el conducto de Ca^{2+} sensible a IP_3 que induce la liberación de Ca^{2+} desde el retículo endoplásmico; los conductos iónicos activados por nucleótidos cíclicos, que permiten la conductancia no selectiva de cationes, y el “receptor” para sulfonilurea (SUR1), que se relaciona con el conducto $\text{K}_{\text{IP},6.2}$ para regular la corriente de K^+ activada por ATP en las células β del páncreas. Este último conducto, o conducto K_{ATP} , es el objetivo farmacológico de hipoglucemiantes orales como las *sulfonilureas* y las *meglitinidas*,

que estimulan la liberación de insulina de las células β pancreáticas y se usan para tratar la diabetes tipo 2 (cap. 51).

Conductos con potencial receptor transitorio

Los conductos catiónicos con potencial receptor transitorio (TRP, *transient receptor potential*) participan en diversos procesos sensitivos, incluida la nocicepción, la sensibilidad al calor y al frío, la mecanocepción y la percepción de compuestos químicos como la capsaicina y el mentol. La superfamilia consta de 28 conductos en seis familias (Moran, 2018). La mayor parte de los conductos TRP son homotetrámeros; cada monómero consiste en seis hélices transmembrana (S1-S6) con un asa formadora de poro entre S5 y S6 y grandes regiones intracelulares en las terminaciones amino y carboxilo intracelulares. Los conductos TRP son más bien no selectivos con respecto a la conductancia de los cationes, por lo general conducen Na^+ y Ca^{2+} y a veces Mg^{2+} . Dos científicos que realizaron un trabajo original sobre los conductos TRP, David Julius y Ardem Patapoutian, compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2021 “por sus descubrimientos de receptores para la temperatura y el tacto” (Latorre y Diaz-Franulic, 2021).

Hay fármacos en desarrollo para tratar enfermedades hereditarias relacionadas con mutaciones en el conducto TRP y para tratar dolor, prurito y trastornos cutáneos y respiratorios (Bamps et al., 2021). Se dispone de formulaciones de *capsaicina*, un agonista del receptor TRPV1, para alivio de ciertas formas de dolor, incluida la neuralgia posherpética.

Receptores vinculados con enzimas (catalíticos)

Receptores de tirosina cinasa

Los receptores de tirosina cinasa incluyen receptores para hormonas como la insulina; factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y VEGF y las efrinas. Excepto por el receptor de insulina, consistente en cadenas polipeptídicas α y β (cap. 51), estos receptores son cadenas polipeptídicas sencillas. Cada uno tiene un gran dominio extracelular rico en cisteína, un segmento transmembrana corto y una región intracelular que contiene uno o dos dominios de proteína tirosina cinasa. La activación de receptores para factor de crecimiento casi siempre sustenta la supervivencia, proliferación y diferenciación de las células. La activación de los receptores efrina sustenta la angiogénesis neuronal, así como la migración y la guía axónicas.

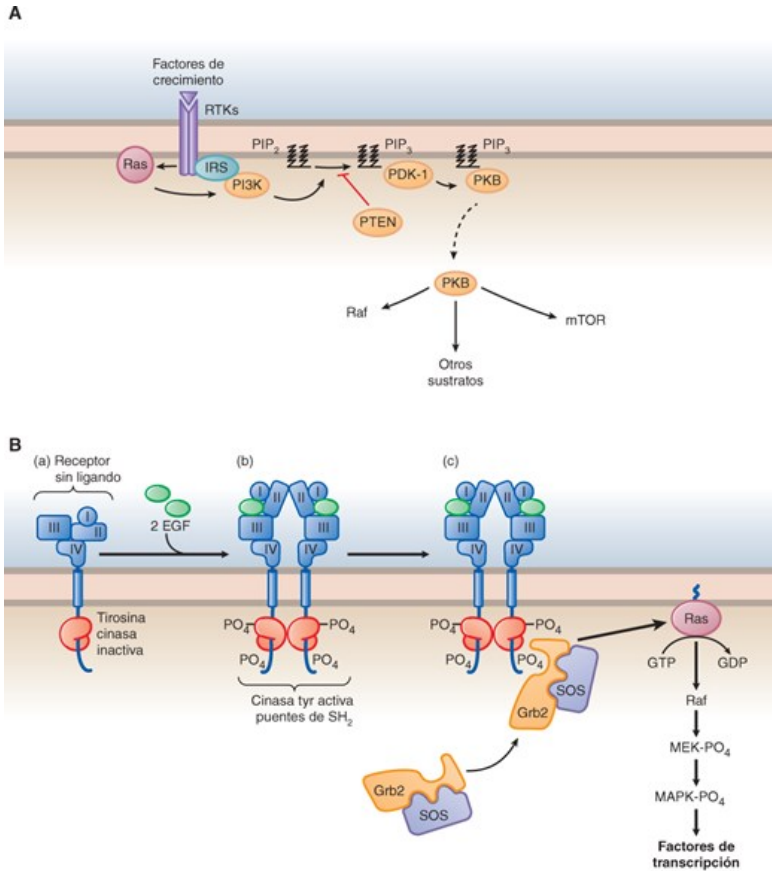
La unión del ligando induce la dimerización del receptor y la fosforilación cruzada de los residuos de tirosina dentro de las ahora regiones intracelulares proximales, en particular en los dominios mismos de cinasa, para intensificar su actividad, pero también en segmentos fuera de estos dominios. Los residuos de fosfotirosina constituyen sitios de llegada en el receptor para las proteínas que contienen dominios SH2 y PTB. Hay más de 100 de estas proteínas, que son enzimas y adaptadores, codificadas en el genoma humano.

Las enzimas atraídas a menudo se fosforilan y activan a su vez. Estas incluyen PLC γ , cuya actividad aumenta la concentración intracelular de Ca^{2+} y activa la PKC y las isoformas α y β de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). La PI3K se une en forma directa con el receptor fosforilado mediante los dominios SH2 o de manera indirecta a través del sustrato 1 del receptor para insulina (IRS-1, *insulin receptor substrate-1*); se activa y aumenta la concentración de fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP $_3$), con la consecuente activación de PKB (también conocida como Akt). La PI3K también puede activarse de manera directa con la proteína Ras de unión con GTP. La PKB puede regular a mTOR (blanco mecanicista/de mamífero para la rapamicina; *mechanistic/mammalian target of rapamycin*), que es proximal a varias vías de señalización (fig. 3–19A; véase también la sección *Autofagia*, más adelante) y la proteína *Bad*, que es importante en la apoptosis (fig. 3–25; véase también la sección sobre *Apoptosis*, más adelante).

Figura 3–19

Dos eventos que ocurren después de la activación de receptores de tirosina cinasa. A. La activación de la vía mTOR. La señalización a través de esta vía fomenta el crecimiento, proliferación y supervivencia de las células mediante una red compleja de vías de señalización (Guri y Hall, 2016). La señalización mTOR está cobrando importancia en la inmunodepresión y la farmacoterapia contra el cáncer y los inhibidores de la señalización mTOR se incluyen en ocasiones como tratamiento adjunto. **B. La activación del receptor de EGF.** La estructura extracelular del receptor sin ligando (a) contiene cuatro dominios (I-IV), que experimentan un reacomodo significativo cuando se unen dos moléculas de EGF. En (b), los cambios conformacionales conducen a la activación de los dominios citoplásmicos de la tirosina cinasa y a la fosforilación de la tirosina de las regiones intracelulares para formar sitios para unión de SH2. (c) La molécula adaptadora Grb2 unida con Sos mediante dos dominios llamados SH3 se une con

los residuos de tirosina fosforilados y activa la cascada Ras-MAPK. Ras está unida a la superficie interna de la membrana plasmática, por lo general mediante una fracción farnesilo. La traslocación de Sos a la superficie interna de la membrana ocurre mediante la unión de Grb2 con un receptor activado a través de un dominio SH2. La traslocación coloca a Sos en proximidad a Ras unido a la membrana y así fomenta la activación de Ras.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollmann; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los *adaptadores* son proteínas sin actividad enzimática que tienen funciones accesorias, a menudo la de aproximar mucho entre sí a las posibles proteínas interactuantes. Por ejemplo, Grb2 es un adaptador ya unido a Sos, un GEF que puede activar a Ras (fig. 3-19B). A su vez, la activación de Ras conduce a la activación de una cascada de proteína cinasa denominada vía Ras-MAPK. La activación de la vía MAPK es una de las principales rutas usadas por los receptores para factor de crecimiento para emitir señales al núcleo y estimular el crecimiento celular. Las mutaciones oncógenas que dan lugar a receptores para factor de crecimiento y Ras con activación constitutiva también pueden activar la vía MAPK e impulsar la proliferación tumoral. Los fármacos antineoplásicos que actúan en la vía MAPK y la actividad de la proteína tirosina cinasa de los factores de crecimiento oncógenos son en la actualidad agentes importantes en el tratamiento de varias formas de cáncer (cap. 69 y 71).

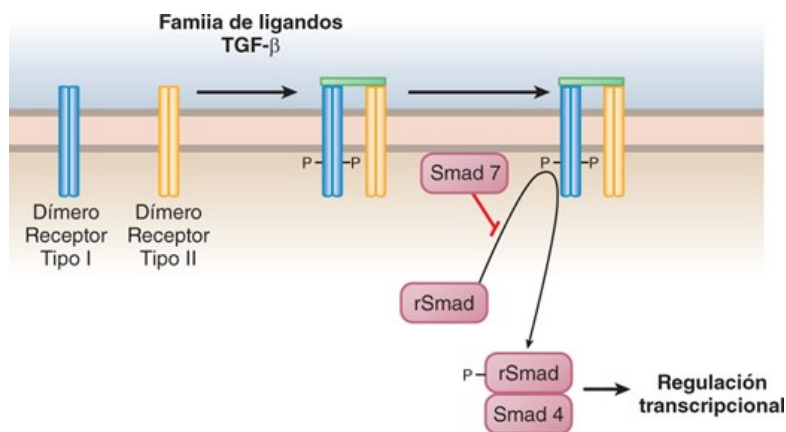
Receptores de cinasas de serina y treonina

La familia de ligandos del factor transformador del crecimiento β (TGF-β), que incluye diferentes formas de TGF-β y proteínas morfógenas óseas (BMP, *bone morphogenic proteins*), activa receptores que son análogos a los receptores de cinasas de serina y treonina, pero tienen función de cinasa de serina y treonina. Los ligandos se unen y estabilizan un complejo heteromérico de dos receptores en la superficie celular de tipo I y dos de tipo II. Los seres humanos expresan siete receptores de tipo I y cinco de tipo II, que interactúan de manera diferenciada con miembros de la familia TGF-β (Derynck y Budi, 2019). Los cambios inducidos por ligando en la conformación, por la proximidad o por ambas permiten que los receptores tipo II fosforilen a los receptores de tipo I en los residuos de serina y treonina y que activen la señalización subsiguiente mediante los SMAD (fig. 3-20). Están en desarrollo fármacos que inhiben la señalización del ligando TGF-β y son de particular interés en el tratamiento del cáncer y la fibrosis.

Figura 3-20

Señalización a través de receptores heteroméricos tipo I y tipo II mediante miembros de la familia TGF-β. Los ligandos TGF-β estabilizan la estructura

de un receptor heteromérico consistente en dos receptores tipo I y dos tipo II. Los receptores tipo II catalizan luego la fosforilación de los receptores tipo I en los residuos de serina, lo que les permite interactuar y fosforilar, de nuevo en los residuos de serina, a cualquier número de Smad “activados por receptor” (rSmad). Los rSmad fosforilados se unen con Smad4, un Smad efector, para translocarse luego al núcleo, donde regulan los fenómenos de la transcripción. Smad7 (y Smad6) son Smad inhibidores. Derynck y Budi (2019) revisaron las variaciones y la dinámica de la asociación de los receptores tipo I y tipo II, las modificaciones posteriores a la traducción relevantes para su estabilidad, la señalización no Smad a través de estos receptores y el uso de receptores alternativos mediante ligandos semejantes a TGF-β.



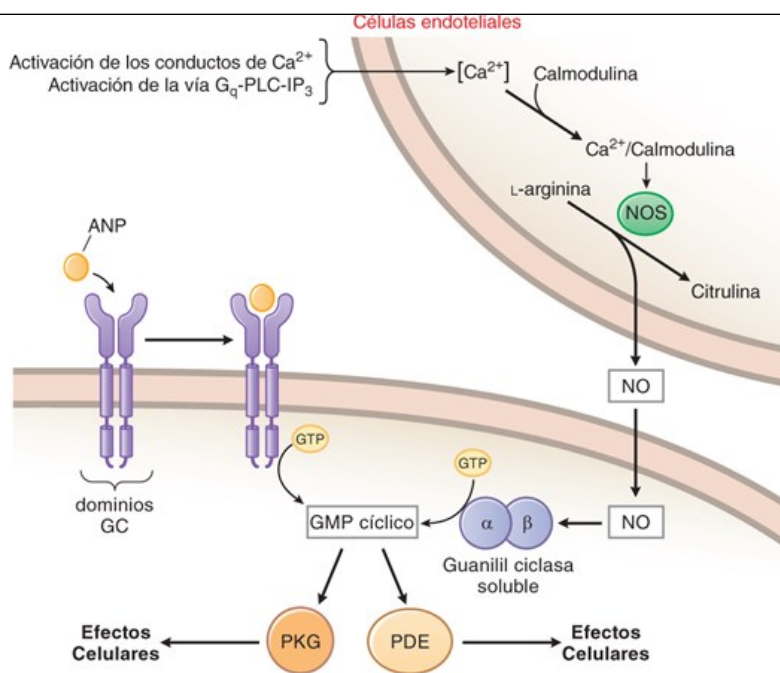
Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knöflman; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Guanilil ciclasas

La síntesis de GMP cíclico intracelular se logra mediante receptores en la superficie celular activados por ligando con actividad guanilil ciclasa (GC) intrínseca o mediante GC soluble (sGC) (fig. 3-21). Los receptores en la superficie celular son para péptidos natriuréticos; el sGC responde al NO. Los efectos subsiguientes del GMP cíclico son realizados por múltiples isoformas de PKG, conductos iónicos activados por GMP cíclico y por PDE modulados por GMP cíclico que degradan el AMP cíclico.

Figura 3-21

Vías de señalización de GMP cíclico. La formación GMP cíclico está regulada por receptores en la superficie celular con actividad intrínseca de guanilil ciclasa y por sus formas solubles. Los receptores en la superficie celular responden a los péptidos natriuréticos como el ANP con un aumento del GMP cíclico. El sGC responde al NO generado a partir de la L-arginina mediante la NOS. Los efectos celulares del GMP cíclico son realizados por la PKG y por PDE reguladas por GMP cíclico. En este diagrama, el NO se produce mediante una NOS dependiente de Ca²⁺/calmodulina en una célula endotelial adyacente. A lo largo del texto, las descripciones detalladas de estas vías de señalización se relacionan con las acciones terapéuticas de fármacos que influyen en estas vías.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollmann; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Receptores transmembrana con actividad intrínseca de guanilil ciclasa

Los péptidos natriuréticos son pequeños ligandos peptídicos liberados de células en los tejidos cardiacos, el sistema vascular y otros tejidos más. Los péptidos son: 1) péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*), liberado de gránulos de almacenamiento auriculares después del aumento del volumen intravascular o estimulación con hormonas presoras; 2) péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*), sintetizado y liberado en grandes cantidades del tejido ventricular en respuesta a la sobrecarga de volumen, y 3) péptido natriurético tipo C (CNP, *C-type natriuretic peptide*), sintetizado en el cerebro, células endoteliales y condrocitos y liberado como respuesta a factores de crecimiento y fuerzas de corte sobre las células del endotelio vascular (Potter et al., 2009). Los principales efectos fisiológicos de estas hormonas son reducir la presión arterial (ANP, BNP), disminuir la hipertrofia y fibrosis cardiacas (BNP) y estimular el crecimiento de huesos largos (CNP). Los receptores para los péptidos natriuréticos son el receptor para péptido natriurético (NPR, *natriuretic peptide receptor*) A, que responde a ANP y BNP y NPR-B, que responde a CNP. Se cree que el NPR-C funciona como receptor de eliminación, al retirar el exceso de péptido natriurético de la circulación. El capítulo 29 incluye una descripción extensa de los efectos de los péptidos natriuréticos y de las vías implicadas. La *nesiritida*, un agonista sintético del BNP y el *sacubitrilo*, un inhibidor de una enzima (neprilisina) que degrada el ANP y el BNP, se usan en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

sGC, un receptor/enzima citosólico que responde a un factor paracrina permeable en la membrana, NO

El NO se produce de manera local en las células mediante la *óxido nítrico sintasa* (NOS, *nitric oxide synthase*). Existen tres formas de NOS: NOS neuronal (nNOS o NOS1), NOS endotelial (eNOS o NOS3), NOS inducible (iNOS o NOS2). Las tres formas tienen una expresión amplia, pero son de especial importancia para el aparato cardiovascular, pues se encuentran en los miocitos, las células del músculo liso vascular, las células endoteliales, las células hematopoyéticas y las plaquetas. El Ca^{2+} celular elevado actúa a través de la CaM y ejerce una activación intensa de nNOS y eNOS; la forma inducible (iNOS) es menos sensible al Ca^{2+} , pero su síntesis puede multiplicarse por estímulos inflamatorios, como la endotoxina, TNF- α , interleucina (IL)-1 β e interferón (IFN) γ .

La NOS produce NO al catalizar la oxidación del nitrógeno del grupo guanidino de la L-arginina, con lo que se produce L-citrulina y NO. El NO activa el sGC, que es un heterodímero $\alpha\beta$ que contiene un dominio protoporfirina-IX hem. El NO se une con el dominio hem en concentraciones nanomolares bajas y produce un aumento de 200 a 400 veces en la V_{max} de la enzima, lo que eleva el GMP cíclico celular (Murad, 2006).

En el músculo liso vascular, la activación de PKG conduce a la vasodilatación mediante la inhibición de la liberación de Ca^{2+} desde las reservas

intracelulares mediada por la inhibición de IP_3 , lo que fosforila los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje para inhibir la entrada de Ca^{2+} ; esto fosforila a fosfolambano, un modulador de la bomba sarcoplásmica de Ca^{2+} , lo que conduce a una recaptación más rápida de Ca^{2+} hacia las reservas intracelulares; esto a su vez fosforila y abre el conducto de K^+ activado por Ca^{2+} , lo que causa hiperpolarización de la membrana celular; ello cierra los conductos de Ca^{2+} tipo L y reduce el flujo de Ca^{2+} al interior de la célula, lo cual fosforila y, por tanto, inhibe la cinasa de la cadena ligera de la miosina, y fosforila y así activa a la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina.

Los fármacos que activan el sGC son los nitratos orgánicos (*nitroglicerina*, *dinitrato de isosorbida* y *-5-monitrato de isosorbida*), que producen NO y gas NO inhalado, todo lo cual se usa en el tratamiento de la angina estable (cap. 31). El NO también se usa como fármaco tocolítico (cap. 48) y en el tratamiento de los recién nacidos de término y casi de término con hipertensión pulmonar persistente e insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda (cap. 35). Los fármacos recién aprobados *riociguat* y *vericiguat* se usan también para tratar la hipertensión pulmonar (cap. 35); el *riociguat* sensibiliza el sGC al NO endógeno y también estimula la enzima en forma directa.

La contraparte de la activación del sGC es la inhibición de la PDE selectiva para el GMP cíclico (es decir, la PDE5). Su inhibición se logra con los fármacos *sildenafil*, *vardenafil*, *tadalafil* y *avanafil*. Los inhibidores de PDE5 se usan en el tratamiento de la disfunción eréctil (cap. 49) y la hipertensión pulmonar (cap. 35).

Otros receptores en la membrana superficial celular

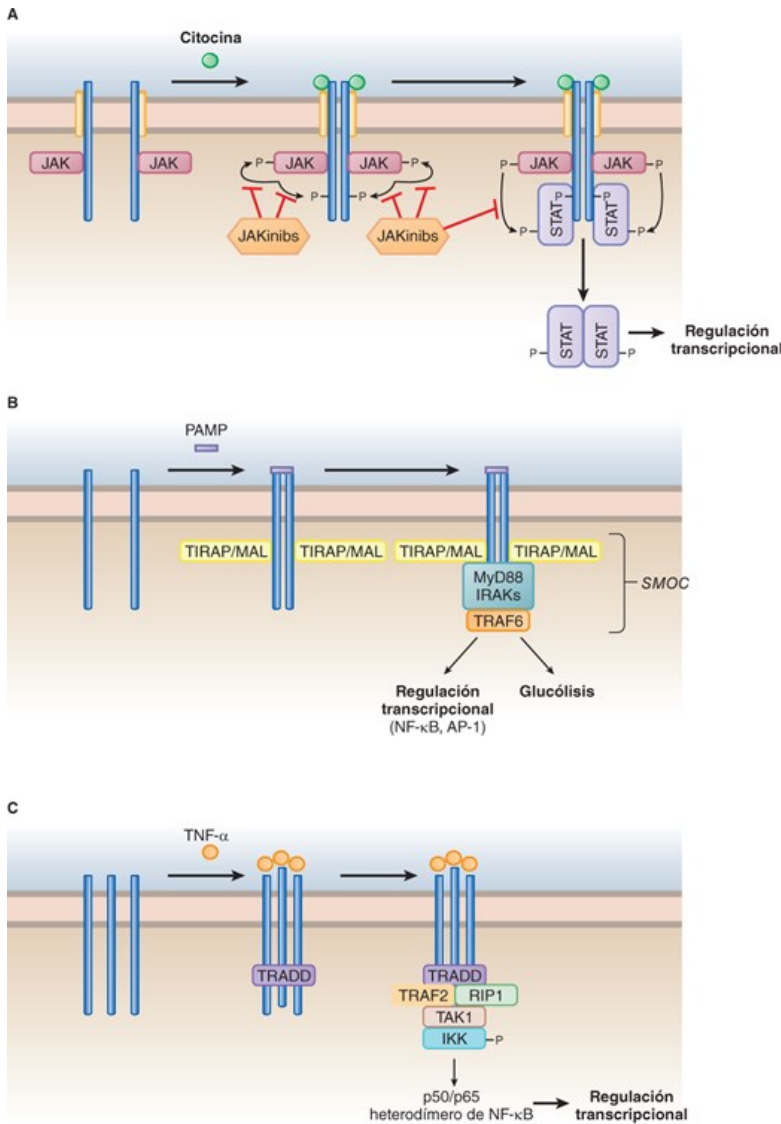
Vía del receptor JAK-STAT

Las citocinas (interleucinas, interferones, eritropoyetina y factores estimulantes de colonias) y ciertas hormonas (p. ej., hormona del crecimiento y prolactina) emiten señales a elementos de transcripción a través de *transductores de señal* y *activadores de la transcripción* o STAT (*signal transducers and activators of transcription*). Aunque no todos, la mayor parte de los receptores forman un complejo con múltiples subunidades consistentes en subunidades separadas para unión de ligando y para transducción de señales. Los receptores no tienen actividad enzimática intrínseca; en cambio, cada uno se relaciona con una tirosina cinasa intracelular distintiva llamada *cinasa Janus* o JAK (fig. 3-22A). La dimerización u oligomerización del receptor inducida por un ligando aproxima al menos dos JAK, lo que ocasiona su transfosforilación y la fosforilación de los extremos citoplásmicos de los receptores. Los STAT son atraídos a los receptores mediante sus dominios SH2 y a su vez se fosforilan por efecto de las JAK. Los STAT fosforilados se translocan como dímeros al núcleo para regular la transcripción en forma directa. La vía completa se denomina vía JAK-STAT. Existen cuatro JAK y siete STAT en los mamíferos que, según el tipo de célula y señal, se combinan de manera diferenciada para regular la transcripción génica.

Figura 3-22

Señalización por otros receptores en la membrana superficial de la célula. A. Señalización de citocina a través de JAK/STAT. La dimerización inducida por citocina de los receptores para citocina (se muestra en el esquema) da lugar a la fosforilación cruzada y activación de las JAK relacionadas. A su vez, estas tirosina cinasas fosforilan al receptor, lo que conduce a la atracción de STAT mediante sus dominios SH2 y también a su fosforilación. La fosforilación induce la dimerización de STAT. Los STAT fosforilados y dimerizados se translocan al núcleo para actuar en forma directa como factores de transcripción. Ya se cuenta con inhibidores de JAK efectivos por vía oral, los JAKinibs, para usarlos como inmunomoduladores (véase el texto). **B. Señalización por receptores tipo toll.** La dimerización inducida por PAMP de un TLR, en este caso en la membrana superficial de la célula, atrae TIRAP/MAL a los dominios dimerizados TIR citosólicos del receptor. TIRAP/MAL activa múltiples copias de MyD88 (proteína 88 de diferenciación mieloide) y las serina cinasas de la familia IRAK (cinasa relacionada con el receptor de interleucina-1), que atraen a la E3 ubiquitina liasa, el factor relacionado con el receptor para TNF (TRAF, *TNF receptor associated factor*) 6. TRAF6 inicia fenómenos que conducen a la activación de NF- κ B y AP-1 y a la glucólisis, entre otros fenómenos dependientes de cada célula. SMOC se refiere al agregado de estas proteínas como centro de organización supramolecular. Existen otros SMOC, dependiendo de la identidad y localización subcelular del TLR. **C. Señalización mediante TNF- α a través de TNFR1.** La señalización mostrada es la relevante a la activación de NF- κ B; existen otras actividades. La señalización inicia con la formación de homotrímeros TNFR1 estabilizados por TNF- α (se muestra la forma soluble). El TNFR1 activado activa la proteína de muerte relacionada con TNFR tipo 1 (TRADD), que a su vez activa a la proteína-1 de interacción con el receptor (RIP1) cinasa y TRAF2. RIP1 y TRAF2 producen la activación de NF- κ B al fomentar la fosforilación mediante la cinasa 1 activada por TGF- β (TAK1), lo que causa degradación dependiente de la ubiquitina del inhibidor de NF- κ B, IKK (I κ B cinasa); ello permite que el heterodímero p50/p65 se transloque al núcleo y active la transcripción de genes inflamatorios. El TNFR2 activado (no mostrado) activa en forma directa a TRAF2, entre otras proteínas. TRAF2 también induce la activación de la cinasa JNK, relevante para la

activación de los factores de transcripción c-Jun, AP-1 y ATF-2. Wajant y Siegmund (2019) analizan la señalización por TNF- α a través de los dos receptores.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollmann; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Diversas citocinas que usan las vías JAK-STAT se emplean en la clínica, incluidos *aldesleucina* (una IL-2 recombinante) en el adenocarcinoma renal y el melanoma metastásicos (cap. 72), *IFN- α pegilado* en la hepatitis viral (cap. 63), *sargramostim* (un factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos recombinante) para estimular la mielopoyesis, *oprelvecina* (una IL-11 recombinante) para estimular la maduración de los megacariocitos y formas recombinantes de *eritropoyetina* para estimular la producción de eritrocitos (cap. 45). Los antagonistas del receptor incluyen *dupilumab* (receptor para IL-4) para la dermatitis atópica, *ustekinumab* (receptores de IL-12 y IL-13) para la psoriasis en placa y la artritis psoriásica (cap. 75) y *pegvisomant* (receptor recombinante pegilado para la hormona del crecimiento) en el tratamiento del exceso de hormona del crecimiento (cap. 46). Hay varios inhibidores de JAK (conocidos como *JAKinibs*) que inhiben la unión de ATP con el dominio catalítico de JAK y se usan como inmunomoduladores (cap. 39), en especial en el tratamiento de la colitis ulcerosa (cap. 55), psoriasis (cap. 75), mielofibrosis, policitemia vera y enfermedad de injerto contra hospedador (cap. 71).

Receptores tipo toll

La señalización relacionada con el sistema inmunitario innato se realiza en parte por una familia de 10 *receptores tipo toll* (TLR, *toll-like receptors*) que solo cruzan la membrana una vez. Estos receptores tienen una amplia expresión en los macrófagos, monocitos, células dendríticas y linfocitos

citolíticos naturales (cap. 38). Los TLR contienen un dominio grande para unión con ligando extracelular y una región citoplásmica carente de actividad enzimática intrínseca, pero que contiene un dominio “TIR” que media las interacciones entre proteínas.

Los ligandos para TLR constituyen productos microbianos conservados a menudo referidos como *patrones moleculares relacionados con patógeno* (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*), que incluyen lipopolisacáridos, lipoproteínas bacterianas, RNA monocatenario y bicatenario, DNA monocatenario que contiene CpG no metilado y DNA ribosómico bacteriano. Los TLR que detectan ácidos nucleicos se expresan en los endosomas; los otros están presentes en la superficie de la célula. La activación de los TLR produce una respuesta inflamatoria ante los patógenos, consistente sobre todo en la producción de citocinas inflamatorias mediante incremento de la transcripción génica y diversos cambios celulares específicos.

El primer paso en la activación de los TLR por los ligandos es la dimerización de los receptores en homodímeros o heterodímeros (fig. 3-22B). La dimerización atrae proteínas adaptadoras, que a su vez inducen el ensamble de un centro organizador supramolecular. Las proteínas en el andamiaje incluyen proteína cinasas relevantes para la activación de los factores de transcripción NF- κ B, proteína-1 activadora (AP-1, *activating protein 1*) e IRF-3, así como de la glucólisis (Fitzgerald y Kagan, 2020).

Los agonistas para los TLR, en especial TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9, han generado interés como modificadores inmunitarios en la quimioterapia para el cáncer, como adyuvantes en vacunas utilizando agonistas tumorales específicos y, de manera tentativa, como profilaxis viral (Vanpouille-Box et al., 2019). El *imiquimod* es un agonista de TLR7 aprobado para el tratamiento de la queratosis actínica, el carcinoma basocelular superficial y las verrugas genitales y anales. Las vacunas recombinantes del virus herpes zóster y el virus de la hepatitis B están formuladas con agonistas de TLR4 y TLR9, respectivamente. En la actualidad se investigan los antagonistas de los TLR para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

Receptores de TNF- α

Existen dos receptores principales para TNF- α (TNFR), TNFR1 y TNFR2; ambos son proteínas que cruzan una vez la membrana. TNFR1 es el que tiene expresión más amplia y media la apoptosis inducida por TNF (véase la sección *Apoptosis*, más adelante); sin embargo, la señalización es más relevante para la producción de citocinas inflamatorias, sobre todo mediante la activación del factor de transcripción NF- κ B. La figura 3-22C resume la señalización a través de TNFR1 hasta NF- κ B. Los anticuerpos monoclonales humanizados contra TNF- α , como *infliximab* y *adalimumab*, son importantes en el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn.

Receptores hormonales nucleares

Los receptores hormonales nucleares en los seres humanos constituyen una superfamilia de 48 receptores que responden a ligandos capaces de cruzar la membrana celular. Los *receptores de esteroides* (familia 3; cuadro 3-3) son un subgrupo que comprende los receptores para andrógenos, estrógenos, glucocorticoides, mineralocorticoides y progesterona. Otros subgrupos cuyos receptores tienen capacidad para formar heterodímeros con receptores de retinoide X (RXR) (familias 1 y 2) son los receptores para metabolitos lipídicos, xenobióticos, vitamina D y hormonas tiroideas. En estas familias se incluyen los receptores que median la inducción de enzimas metabolizadoras de fármacos, como CYP3A4 (fig. 5-13). Los receptores de otros subgrupos más tienen funciones desconocidas, algunas al parecer independientes de un ligando (Evans y Mangelsdorf, 2014). Las isoformas de todos los receptores se generan mediante sitios de transcripción o de inicio de traducción alternos y corte y empalme diferencial del RNA.

CUADRO 3-3

RECEPTORES NUCLEARES HORMONALES^a

FAMILIA ^b	RECEPTORES	LIGANDOS FISIOLÓGICOS	EJEMPLOS DE AGENTES TERAPÉUTICOS ^c
1A	Receptores para hormona tiroidea: THR- α y THR- β	Tiroxina (T_4) y hormona tiroidea	Levotiroxina, liotironina
1B	Receptores para ácido retinoico: RAR α , RAR β y RAR γ	Tretinoína y alitretinoína derivadas de vitamina A	Tretinoína, tazaroteno, adapaleno (RAR β , γ), alitretinoína, etretinato, acitretina
1C	Receptores activados por el proliferador de peroxisoma: PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ	Leucotrieno B (PPAR α), 15-Desoxi- $\Delta^{12,14}$ -PGJ ₂ (PPAR γ), numerosos ácidos grasos y eicosanoides, entre otros	Fibratos (PPAR α), tiazolidinedionas (PPAR γ)
1H	Receptores hepáticos semejantes al receptor X: receptor hepático X (LXR) y receptor farnesoide X (FXR)	Hidroxicolesterolos (LXR), ácidos biliares (FXR)	Ácido obeticólico (FXR)
1I	Receptores para vitamina D (VDR), receptor de pregnano X (PXR) y receptor constitutivo de androstano (CAR)	Vitamina D (VDR), 17 β -estradiol (PXR) y una amplia variedad de compuestos exógenos (PXR y CAR)	Calcitriol (VDR), calcipotrieno (VDR) Nota: PXR y CAR se activan por una amplia variedad de fármacos que inducen las CYP, enzimas de fase 2 y transportadores de fármacos.
2B	Receptores de retinoide X: RXR α , RXR β y RXR γ	Alitretinoína derivada de vitamina A	Bexaroteno, alitretinoína
3A	Receptores de estrógenos: ER α y ER β	Estríol (ER α), estrona (ER α)	Estrógenos; moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) tamoxifeno, raloxifeno y toremifeno
3C	Receptores de 3-cetosteroides: receptor androgénico (AR), receptor de glucocorticoides (GR), receptor mineralocorticoide (MR) y receptor de progesterona (PR)	Dihidrotestosterona y testosterona (AR), cortisol y corticosterona (GR), aldosterona (MR), progesterona (PR)	Ésteres de testosterona (AR) y los antagonistas flutamida, bicalutamida, nilutamida y enzalutamida (AR); hidrocortisona, prednisona y dexametasona (GR); los antagonistas espironolactona y eplerenona (MR); progesterona, ésteres de progesterona y 19-nor esteroides (PR)

^aSe enlistan los receptores de los cuales se sabe que se activan con ligandos fisiológicos, con excepción de CAR, que se incluye en virtud de su importancia (junto con la de PXR) para el procesamiento de xenobióticos.

^bLa nomenclatura de las familias y ligandos fisiológicos se tomó de Alexander et al., 2019.

^cSe enumeran ejemplos de fármacos cuyas acciones terapéuticas están mediadas por uno o más miembros de la familia indicada, a menos que se especifique lo contrario. Si es específico para un miembro particular de la familia, se indica entre paréntesis.

Los receptores hormonales nucleares constan de cinco o seis dominios, nombrados de la A a la F, con base en las regiones de secuencia y función conservadas (fig. 3-23A). El extremo amino terminal del dominio A/B contiene una *región de activación transcripcional* (AF-1). Esta región está poco

conservada entre los receptores y a menudo se le considera autónoma. Sin embargo, puede controlarse mediante ligandos, dependiendo del receptor y es un objetivo para la modificación posterior a la traducción. El dominio C es el *dominio de unión con el DNA*. Este dominio está muy conservado entre los receptores, aparte de los elementos que contribuyen a la especificidad del *elemento de respuesta hormonal* (HRE, *hormone response element*) (véase más adelante). El dominio D es la región bisagra entre el dominio de unión con DNA y el dominio E, el *dominio de unión con ligando* y realiza numerosas funciones. Además de presentar un sitio de unión para el ligando, el dominio E participa en la dimerización del receptor y proporciona superficies para la unión de coactivadores y correpresores. También contiene una región para activación transcripcional dependiente de ligando (AF-2). Cuando existe, el dominio F puede servir como sitio para la modificación posterior a la traducción.

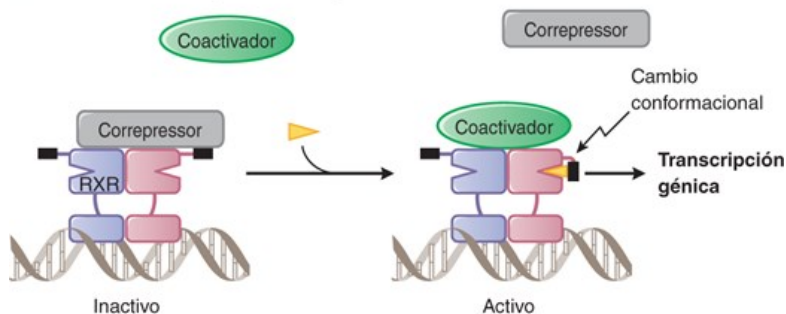
Figura 3-23

Estructura y activación de un receptor hormonal nuclear. **A.** La estructura del dominio de un receptor hormonal nuclear (según Moore et al., 2006). Las funciones de los dominios A al F se describen en el texto. **B.** Se muestra un receptor hormonal nuclear como dímero con un RXR. Cuando un agonista (triángulo amarillo) y un coactivador se unen, se produce un cambio conformacional en la hélice 12 (barra negra) y se estimula la transcripción génica.

A. Estructura del dominio



B. Activación del receptor nuclear genérico



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollmann; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los receptores de esteroides existen como monómeros en ausencia de un agonista. Los monómeros se encuentran en el citosol, en complejos con proteínas chaperonas, aunque algunos pueden encontrarse también en el núcleo (caps. 48 y 50). Al unirse con un agonista, los receptores forman homodímeros y los que están en el citosol se translocan al núcleo. Los homodímeros activados se unen con HRE, que en este caso son dos repeticiones de seis nucleótidos invertidos separados por tres nucleótidos y son específicos para la identidad del homodímero. Los homodímeros activados se relacionan al mismo tiempo con *coactivadores*, un grupo diverso de proteínas que producen la remodelación de la cromatina y las modificaciones posteriores a la traducción de la maquinaria transcripcional general para facilitar la transcripción. Es probable que varios de los receptores de esteroides tengan mecanismos de acción más allá del plano genómico. En el caso del receptor para estrógenos, una pequeña fracción del receptor se relaciona con la membrana plasmática y, junto con un GPCR (GPER/GPR30), puede mediar las acciones rápidas de los estrógenos.

Los receptores que pueden unirse con RXR existen en el núcleo como homodímeros o heterodímeros (con RXR), al margen del agonista. Aquellos que pueden funcionar como homodímeros o como heterodímeros con RXR incluyen los RXR mismos, los receptores tiroideos, receptores de vitamina D y receptores de ácido retinoico (RAR). Los que requieren heterodimerización con RXR son los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptors*), receptor hepático X (LXR, *liver X receptor*), receptor farnesoide X (FXR, *farnesoid X receptor*), receptor de pregnano X (PXR, *pregnane X receptor*) y el receptor constitutivo de androstano (CAR, *constitutive androstane receptor*). Los receptores diméricos se unen con dos “medios sitios” de seis nucleótidos en tándem, cuya secuencia y espaciado dependen del dímero. En ausencia de un agonista, algunos de los receptores se encuentran relacionados con correpresores para mantener el DNA condensado y para inhibir la transcripción (fig. 3-23B). Los agonistas para los heterodímeros fomentan el intercambio de los correpresores unidos por coactivadores. Algunos heterodímeros de RXR son *permisivos* o sea que pueden activarse por ligandos para RXR o para el receptor nuclear compañero; otros son *no permisivos*, lo que significa que se activan solo por el ligando para el receptor nuclear acompañante (Evans y Mangelsdorf, 2014).

Un receptor hormonal nuclear unido con un agonista a menudo activa un gran número de genes para ejecutar un programa de diferenciación celular

o regulación metabólica. La actividad de un receptor en una célula determinada depende no solo del ligando, sino también de la proporción entre coactivadores y correpresores atraídos al complejo. Se cree que los *moduladores selectivos del receptor para estrógenos* (SERM, *selective estrogen receptor modulators*) como el *tamoxifeno* y el *raloxifeno* (cap. 48) atraen coactivadores o correpresores, dependiendo de la célula.

Los medios por los cuales los agonistas de los receptores nucleares (en particular los de los glucocorticoides) ejercen acciones antiinflamatorias son de una complejidad considerable, más allá del modelo tradicional de activación génica (Hardy et al., 2020). Sobresalen los mecanismos de *transrepresión* que socavan las acciones de NF- κ B y AP-1. La transrepresión puede incluir la competencia entre receptores nucleares diméricos y NF- κ B y AP-1 por los coactivadores, expresión aumentada de proteínas por los receptores diméricos que interfiere con la activación de tales factores de transcripción y unión con los receptores diméricos para *elementos de respuesta negativa* (es decir, inhibición en cierta forma directa de la expresión génica).

Enfermedades resultantes de la disfunción del receptor y de la vía

La alteración de los receptores y sus vías de señalización subsiguiente pueden ser causa de enfermedad. La pérdida de un receptor en un sistema de señalización muy especializado puede causar un trastorno fenotípico (p. ej., la deficiencia del receptor de andrógenos y el síndrome de feminización testicular; cap. 49). Las deficiencias en vías de señalización muy utilizadas tienen efectos amplios, como se observa en la miastenia grave (debido a la alteración autoinmunitaria de la función del receptor colinérgico nicotínico; cap. 13) y en algunas formas de diabetes mellitus resistente a la insulina (como resultado del agotamiento autoinmunitario de las células productoras de insulina y la interferencia con la función del receptor para insulina; cap. 51). Las mutaciones en los GPCR causan diversas enfermedades monogénicas (Schöneberg y Liebscher, 2021). Lo mismo sucede con mutaciones en los conductos TRP (Moran, 2018). Ahora se sabe que muchas formas de cáncer surgen por mutaciones que resultan en actividad constitutiva de receptores para factor de crecimiento y enzimas distales en la señalización de la vía Ras-MAPK o en la pérdida de supresores tumorales y otras proteínas que regulan la proliferación celular (cap. 72).

Los polimorfismos frecuentes en los receptores y proteínas subsiguientes a la activación del receptor también pueden generar variabilidad en las respuestas terapéuticas en poblaciones de pacientes de distintos orígenes geográficos y étnicos (Johnson, 2019).

VÍAS INTRÍNSECAS REGULADAS POR NUTRIENTES, ENERGÍA Y DAÑO CELULAR

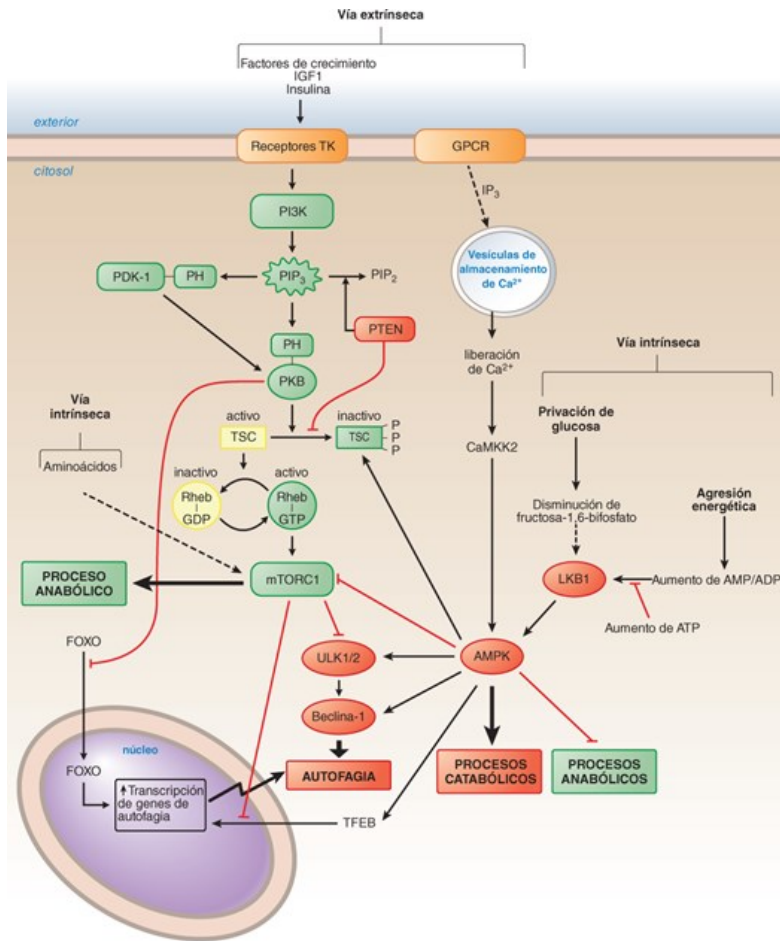
Además de la regulación extrínseca a la célula del crecimiento celular mediado por factores de crecimiento y citocinas, las vías intrínsecas celulares surgidas durante la evolución temprana de los eucariotas regulan el crecimiento y supervivencia celulares mediante la percepción de la disponibilidad de nutrientes y del estado energético celular. Estas ancestrales vías sensoras de nutrientes consisten en la vía de la *proteína cinasa activada por AMP* (AMPK, *AMP-activated protein kinase*) y la vía del *objetivo de rapamicina* (TOR, *target of rapamycin*), que actúan en oposición para controlar el crecimiento celular y el proceso de *autofagia* (González et al., 2020). La autofagia es una vía de degradación intracelular que es importante para la supervivencia de la célula durante situaciones de agresión o daño celulares. La muerte celular programada (*apoptosis*) también tiene una regulación doble por factores extrínsecos que incluyen el TNF- α , el ligando Fas y el ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF (TRAIL, *TNF-related apoptosis-inducing ligand*), así como por vías intrínsecas que perciben el daño celular. El desarrollo y renovación de órganos requiere un equilibrio entre el crecimiento y supervivencia de la población celular y la muerte y eliminación de las células y tanto la autofagia como la apoptosis son importantes para la función normal del tejido y la célula. Sin embargo, las vías anormales de autofagia o apoptosis participan en diversos procesos patológicos y la modificación farmacológica de estas vías puede tener relevancia terapéutica en tales enfermedades, incluidas las neurodegenerativas y cánceres resistentes a fármacos y radiación.

Vías AMPK y TOR

La AMPK es una proteína cinasa de serina/treonina que existe como complejo heterotrimérico consistente en una subunidad α catalítica y subunidades reguladoras β y γ . La activación natural de AMPK ocurre en el citoplasma y se activa por lesión energética (aumento celular en los índices AMP:ATP o ADP:ATP) a través de la unión de AMP o ADP con sitios alostéricos en la subunidad γ de AMPK (fig. 3-24). La unión de AMP/ADP con estos sitios es antagonizada por el ATP. La activación natural de AMPK también requiere fosforilación mediante LKB1 (cinasa B1 hepática) en Thr172 en el asa de activación del dominio cinasa de AMPK.

Figura 3-24

Vías que regulan la proliferación celular, supervivencia celular y la autofagia. Los principales reguladores de la proliferación y crecimiento celulares (procesos anabólicos) y los que se oponen a la supervivencia (procesos catabólicos) y la autofagia son las vías de señalización de crecimiento (vías extrínsecas) y vías intrínsecas reguladas por aminoácidos, glucosa y agresión celular. Las vías de señalización por factores de crecimiento que conducen a la activación de mTORC1 (recuadros verdes) fomentan procesos anabólicos e inhiben la autofagia (recuadros rojos), mientras la agresión celular causada por privación de nutrientes intensifica los procesos catabólicos y la autofagia mediante la activación de AMPK (recuadros rojos). Estas vías interactúan no solo entre sí, sino también con otras vías que incluyen las de la apoptosis, como se describe en el texto. Véase la figura 39-2 respecto al efecto de los inhibidores de mTOR como inmunodepresores. Los FOXO de mamíferos (FOXO 1, 3, 4 y 6) son una subclase de factores de transcripción Forkhead que funcionan sobre todo como activadores de la transcripción, con efectos en numerosas funciones celulares que incluyen la apoptosis y la resistencia farmacológica; la señalización de la insulina y factores de crecimiento pueden inhibir la actividad de FOXO. Hay vías de señalización adicionales no mostradas aquí que regulan el factor EB de transcripción (TFEB).



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Kholman; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La activación no natural de AMPK ocurre por la privación de glucosa, liberación de Ca²⁺ del ER o aumento de Ca²⁺ en el núcleo. La activación de AMPK como respuesta a la privación de glucosa (la *vía lisosómica*) es independiente de los cambios en los índices entre nucleótidos de adenina y está mediada por la aldolasa, la enzima glucolítica que se une con fructosa 1,6-bisfosfato (FBP) y que la convierte en triosa fosfato. La privación de glucosa conduce al agotamiento de 1,6-bisfosfato, lo que altera las interacciones de la aldolasa con el complejo v-ATPasa en la superficie del lisosoma; esto a su vez fomenta las interacciones de LKB1 con el lisosoma, las cuales conducen a la fosforilación y activación de la AMPK relacionada con el lisosoma. La activación no natural de AMPK por de Ca²⁺ en el citoplasma y el núcleo está mediada por CaMKK2 (cinasa 2 de la cinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina [*Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase kinase-2*]) como respuesta a la liberación dependiente de IP₃ de Ca²⁺ desde el retículo endoplásmico (activación citoplásmica) o a aumentos en el Ca²⁺ nuclear causados por daño al DNA (activación en el núcleo).

La AMPK activada fosforila más de 60 productos que a su vez activan vías catabólicas y desactivan vías anabólicas (biosintéticas), con efectos generales

agudos de aumento en la síntesis de ATP, reducción del consumo de ATP e inhibición del crecimiento celular (González et al., 2020). Un objetivo farmacológico importante de la AMPK es el *complejo 1 del blanco mecanicista o de mamíferos para la rapamicina* (mTORC1, *mechanistic or mammalian target of rapamycin complex 1*), que se desactiva con la fosforilación de AMPK.

TOR es una proteína cinasa de serina/treonina que se identificó por primera vez en levaduras mutantes que eran resistentes a los efectos inhibidores del crecimiento de la *rapamicina*. La *rapamicina* (*sirolimús*) y sus diversos compuestos estructural o mecanicistamente relacionados (*everolimús*, *temsirolimús*) se describen con más detalle en el [capítulo 39](#). En los seres humanos existen dos formas de mTOR con estructura y función diferentes: el complejo 1 de mTOR (mTORC1) y el complejo 2 de mTOR (mTORC2); solo mTORC1 se inhibe con *rapamicina*. mTORC1 está bajo regulación intrínseca por aminoácidos que producen la translocación de mTORC1 del citosol a los lisosomas y bajo regulación extrínseca por los factores de crecimiento que activan la proteína G pequeña RHEB (homólogo de Ras enriquecido en el cerebro) en la superficie de los lisosomas. La [figura 3-24](#) resume algunos de los detalles de la regulación de mTORC1 y AMPK, así como los procesos anabólicos y catabólicos de la célula.

Autofagia

La autofagia es una vía catabólica de numerosos pasos, muy conservada y regulada de manera estricta, en la cual el contenido celular (incluidas proteínas proclives a la agregación, organelos como las mitocondrias y peroxisomas y agentes infecciosos) son captados dentro de vesículas de doble membrana conocidas como *autofagosomas* y luego son entregados a los lisosomas, donde se produce la fusión y el contenido del fagosoma es degradado por proteasas lisosómicas (Bento et al., 2016). Las funciones de autofagia son eliminar el contenido celular dañado y proporcionar a las células los sustratos para la obtención de energía y la biosíntesis en condiciones de agresión celular e inanición. La autofagia tiene una función protectora importante en diversas enfermedades, incluidas las neurodegenerativas causadas por proteínas proclives a la agregación (p. ej., enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington) y ciertas enfermedades infecciosas (*Salmonella typhi* y *Mycobacterium tuberculosis*). Los genes relacionados con la autofagia también pueden participar en la supresión tumoral; una capacidad autofágica disminuida se relaciona con un mal pronóstico en los tumores cerebrales. Sin embargo, en los cánceres mamario, ovárico y prostático la autofagia puede funcionar como promotor tumoral e intensifica la supervivencia de las células metastásicas en sitios con nutrientes limitados.

La autofagia está bajo el control directo de genes relacionados con la autofagia (conocidos como *ATG*, *AuTophagy genes*). Se han identificado más de 30 *ATG* en células eucariotas y las proteínas *ATG* funcionan en varios pasos de la autofagia, incluida la inducción del empaque del cargamento, formación de la vesícula, fusión de la vesícula con los lisosomas y degradación del contenido vesicular. La autofagia está regulada en mayor medida a nivel celular por vías de señalización mediadas por el estrés y de factores de crecimiento que integran los resultados de la señalización mediante mTORC1 y AMPK, como se describió antes ([fig. 3-24](#)). El mTORC1 activado inhibe la autofagia y la AMPK puede fomentarla.

Apoptosis

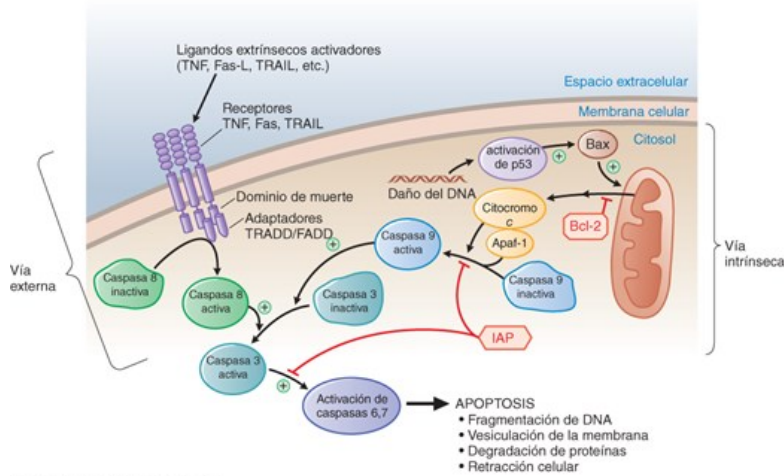
La apoptosis es un mecanismo altamente regulado de reacciones bioquímicas que conduce al redondeamiento de la célula, encogimiento del citoplasma, condensación del núcleo y su contenido y cambios en la membrana celular que al final conducen a la presentación de fosfatidilserina en la superficie exterior de la célula. La fosfatidilserina es reconocida como signo de la apoptosis por los macrófagos, que rodean y fagocitan a la célula moribunda. Durante este proceso, la membrana de la célula apoptótica permanece intacta y la célula no libera su material citoplásmico o nuclear. Por tanto, a diferencia de la muerte celular por necrosis, el proceso apoptótico no inicia una respuesta inflamatoria. Las alteraciones en las vías apoptóticas están implicadas en el cáncer, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades autoinmunitarias. Por lo tanto, el mantenimiento o la restauración de las vías apoptóticas normales es la meta de grandes esfuerzos de desarrollo farmacológico para tratar enfermedades que implican vías apoptóticas mal reguladas. La resistencia a diversos fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer se relaciona con alteración funcional de las vías apoptóticas.

Dos vías importantes de señalización inducen la apoptosis, la cual puede iniciarse por señales externas que tienen características en común con las de los ligandos como TNF- α o por una vía interna activada por el daño al DNA, proteínas mal plegadas o ausencia de factores de supervivencia celular ([fig. 3-25](#)). El programa apoptótico es ejecutado por una familia grande de proteasas de cisteína llamadas *caspasas*. Las caspasas son proteasas citoplásmicas muy específicas que están inactivas en células normales, pero que se activan con las señales apoptóticas.

Figura 3-25

Dos vías que conducen a la apoptosis. La apoptosis puede iniciarse por ligandos externos como TNF, ligando Fas o TRAIL, que se unen con receptores

transmembrana específicos (mitad izquierda de la figura: la *vía externa*). La activación conduce a la trimerización del receptor y la unión de moléculas adaptadoras, como TRADD, al dominio de muerte intracelular. Los adaptadores atraen a la caspasa 8 y la activan, lo que da lugar a la división y activación de la caspasa efectora, la caspasa 3, que activa la vía de la caspasa que lleva a la apoptosis. La apoptosis también puede iniciarse por una *vía intrínseca* regulada por miembros de la familia Bcl-2 como Bax y Bcl-2. Bax se activa por el daño al DNA o por proteínas malformadas a través de p53 (mitad derecha de la figura). La activación de esta vía conduce a la liberación del citocromo c de las mitocondrias y a la formación de un complejo con Apaf-1 y caspasa 9. La caspasa 9 se activa en el complejo e inicia la apoptosis mediante la activación de la caspasa 3. La vía externa o la intrínseca pueden superar a las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP), que de otra manera mantienen controlada la apoptosis.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Kholman; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La vía de señalización de la apoptosis externa o extrínseca, también llamada vía del receptor de muerte, puede activarse por ligandos como TNF, el ligando Fas o TRAIL. Los receptores para TNF (receptor de TNF), el ligando Fas (Fas o Apo-1) y TRAIL (receptor de TRAIL) son receptores transmembrana sin actividad enzimática, similares a la organización del receptor para TNF descrito antes. Al unirse con TNF, el ligando Fas o TRAIL, los receptores sensibles forman un homotrímero, experimentan un cambio conformacional y atraen proteínas adaptadoras al dominio de muerte del receptor. Las proteínas adaptadoras atraen luego a RIP1 (proteína 1 de interacción con el receptor; *receptor-interacting protein 1*) y la caspasa 8 para formar un complejo que resulta en la activación de la caspasa 8. La activación de la caspasa 8 conduce a la activación de la caspasa 3, que inicia el programa apoptótico. Los pasos finales de la apoptosis son realizados por las caspasas 6 y 7, que conducen a la degradación de enzimas, proteínas estructurales y a la fragmentación del DNA características de la muerte celular (fig. 3-25).

La vía interna de la apoptosis puede activarse por señales como el daño al DNA, lo que aumenta la transcripción del gen *p53*, e implica daño a las mitocondrias por parte de miembros proapoptóticos de la familia de proteínas Bcl-2. Esta familia incluye miembros proapoptóticos como Bax, Bak y Bad, que causan daño a la membrana mitocondrial. También existen miembros Bcl-2 antiapoptóticos, como Bcl-2, Bcl-X y Bcl-W, que sirven para inhibir el daño mitocondrial y son reguladores negativos del sistema. Cuando existe daño al DNA se activa la transcripción de *p53* y la célula se detiene en un punto de revisión del ciclo celular hasta que el daño se repara. Si no es posible reparar el daño, se inicia la apoptosis mediante miembros proapoptóticos de Bcl-2, como Bax, el cual se activa, se transloca a las mitocondrias, supera a las proteínas antiapoptóticas e induce la liberación del citocromo c y una proteína llamada SMAC (segundo activador de la caspasa derivado de las mitocondrias, *second mitochondria-derived activator of caspase*). El SMAC se une e inactiva a las proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP, *inhibitor of apoptosis proteins*), que en condiciones normales previenen la activación de la caspasa. El citocromo c se combina en el citosol con otra proteína, Apaf-1 (factor 1 de proteasa activadora de la apoptosis, *apoptotic activating protease factor 1*) y con la caspasa 9. Este complejo induce la activación de la caspasa 9 y al final, la activación de la caspasa 3. Una vez activada, la caspasa 3 activa a su vez las mismas vías que la vía externa descrita antes, lo que lleva al desdoblamiento de proteínas, elementos del citoesqueleto y de las proteínas reparadoras del DNA, con la condensación subsiguiente del DNA y vesiculación de la membrana, todo lo cual conduce al final a la muerte celular y a la fagocitosis por parte de los macrófagos.

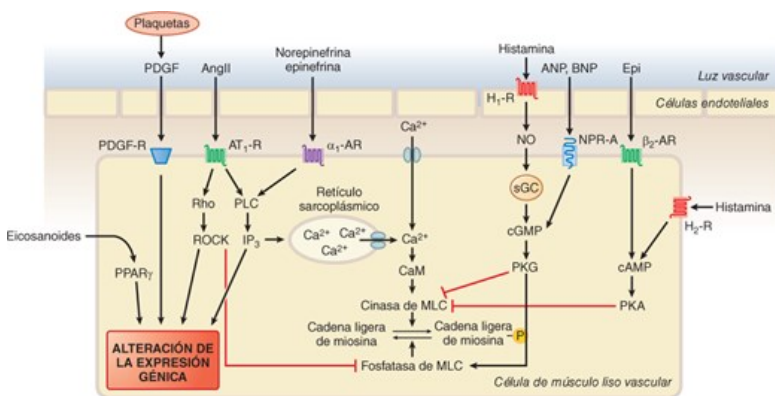
LOS SISTEMAS FISIOLÓGICOS DEBEN INTEGRAR MÚLTIPLES SEÑALES

Considérese la pared vascular de una arteriola (fig. 3-26). Varios tipos de células interactúan en este sitio, incluidas células de músculo liso vascular (VSMC, *vascular smooth muscle cells*), células endoteliales, plaquetas y neuronas posganglionares simpáticas. La contractilidad de las células de

músculo liso vascular en la arteriola es el punto focal de formas de regulación locales y sistémicas relacionadas con la resistencia vascular. La regulación local mediante sustancias como la adenosina, CO₂ y ácido láctico puede reducir la contractilidad de las células de músculo liso vascular y, por tanto, fomenta el flujo sanguíneo local. La regulación sistémica de la homeostasis de la presión arterial ocurre por señalización endocrina, paracrina y neuronal.

Figura 3-26

Interacción de múltiples sistemas de señalización que regulan las VSMC. Es esencial comprender que la actividad contráctil de las VSMC se basa en el grado en que se fosforila la miosina y en particular la cadena ligera de la miosina (MLC). La miosina con cadena ligera fosforilada es capaz de interactuar con los filamentos de actina para generar fuerza. Nótese que el grado de fosforilación es un equilibrio entre la MLC cinasa, que fosforila a la MLC y la MLC fosfatasa, que desfosforila la MLC. La imagen presenta un compuesto de una VSMC; la relajación como respuesta a la epinefrina es más adecuada en las VSMC en la vasculatura del músculo estriado. Véase el texto para obtener una explicación detallada de la señalización.



Fuente: Laurence L. Brunton; Björn C. Knollmann; Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

La activación del sistema nervioso simpático regula el tono de las VSMC en parte mediante la liberación de norepinefrina (NE, *norepinephrine*) desde las neuronas posganglionares simpáticas. La norepinefrina se une con los receptores adrenérgicos α₁ en las células de músculo liso vascular, lo que activa la vía G_q-PLC-IP₃-Ca²⁺. El Ca²⁺ se une y activa la CaM, que a su vez activa la cinasa de cadena ligera de miosina (MLCK). La MLCK fosforila las cadenas ligeras de la miosina, lo que aumenta la actividad contráctil de las células de músculo liso vascular. La adrenalina liberada de la médula suprarrenal activa la misma vía en la vasculatura de la mayor parte de los tejidos; sin embargo, en la vasculatura del músculo estriado la adrenalina se une con los receptores adrenérgicos β₂ y así activa la vía G_s-AC-AMP cíclico, igual que la histamina a través del receptor H₂. El incremento del AMP cíclico inhibe la MLCK mediante la fosforilación mediada por la PKA y produce un *decremento* en la contracción de las células de músculo liso vascular. La activación diferencial de los receptores α₁ frente a los β₂ por la adrenalina constituye la base para la desviación del flujo sanguíneo de las vísceras y la piel al músculo estriado en la respuesta de “luchar o huir”.

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que es una respuesta a la disminución de la presión arterial o la pérdida de volumen de líquido, produce angiotensina II (AngII). La unión de AngII con el receptor AT₁ en las células de músculo liso vascular moviliza el Ca²⁺ almacenado a través de la vía G_q-PLC-IP₃-Ca²⁺ y aumenta la contractilidad de las dichas células, en parte por los mismos medios que la norepinefrina. No obstante, el receptor AT₁ activado por AngII también implica a G_{12/13} y, como consecuencia, activa la proteína G monomérica RhoA. RhoA activa la ROCK, la cual fosforila e inhibe a la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina. Por tanto, el aumento de la cadena ligera de la miosina fosforilada y, por ende, de la actividad contráctil, es producto de las dos vías. Como se indicó, la activación de RhoA a través de G_{12/13} y los fenómenos iniciados por G_q y la arrestina también están implicados en el crecimiento y proliferación de las células de músculo liso vascular.

La contracción de estas células se contrarresta con mediadores que fomentan la relajación y que incluyen NO, péptido natriurético auricular y, en la vasculatura del músculo estriado, la adrenalina. El NO se forma en las células endoteliales por acción de la eNOS cuando se activa la vía G_q-PLC-IP₃-Ca²⁺, por ejemplo, a través de los receptores histaminérgicos H₁ para la histamina y a través de iNOS cuando se induce esa isoforma (p. ej., con citocinas proinflamatorias). El NO formado en el endotelio difunde hacia las células de músculo liso vascular y activa a la guanilil ciclasa soluble, la cual

cataliza la formación de GMP cíclico y conduce a la activación de PKG y la fosforilación tanto de MLCK como de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina para inhibir y estimular, respectivamente, sus actividades e inducir la relajación. La PKG también inhibe la liberación de Ca^{2+} mediada por IP_3 desde las reservas intracelulares y activa un conducto de K^+ para inhibir, a través de la hiperpolarización, la actividad del conducto de Ca^{2+} tipo L, lo que reduce la entrada de Ca^{2+} (no se muestra). Las concentraciones intracelulares de GMP cíclico también aumentan con la activación de los receptores transmembrana para péptido natriurético mediante ANP y BNP, que se liberan de las células auriculares cardiacas y los miocardiocitos, respectivamente, como respuesta a la sobrecarga de volumen.

Como consecuencia de la variedad de vías que afectan el tono arteriolar, un paciente con hipertensión puede ser tratado con uno o varios fármacos que alteren la señalización a través de estas vías. Los fármacos usados a menudo para tratar la hipertensión incluyen antagonistas del receptor adrenérgico β_1 para reducir la secreción de renina, el primer paso en la síntesis de AngII; un inhibidor directo de la renina (*aliskiren*), inhibidores de la ACE (p. ej., *enalapril*) para reducir la conversión de AngI en AngII, los bloqueadores del receptor para angiotensina subtipo 1 (AT_{1R}) (p. ej., *losartán*) para bloquear la unión de AngII con los AT_{1R} en las VSMC, bloqueadores adrenérgicos α_1 para impedir la unión de NE con las VSMC, *nitroprusiato de sodio* para aumentar las cantidades de NO producidas y bloqueadores del conducto de Ca^{2+} (p. ej., *nifedipina*) para bloquear la entrada de Ca^{2+} a las células de músculo liso vascular. Los antagonistas del receptor adrenérgico β_1 también bloquearían el aumento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial mediado por el reflejo barorreceptor, que intentaría contrarrestar la disminución en la presión arterial producida por el tratamiento. Los inhibidores de la ACE también inhiben la degradación de un péptido vasodilatador, la bradicinina (cap. 43). Por tanto, las elecciones y mecanismos son complejos y el tratamiento apropiado para un paciente determinado depende de muchas consideraciones, incluidas la causa de hipertensión en ese individuo, los posibles efectos colaterales del fármaco, la eficacia en una persona específica y el costo.

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA

En todo este texto, las vías de señalización celular ocupan un lugar prominente para explicar las acciones de los agentes terapéuticos. No todas las vías se mencionaron o se revisaron por completo en este capítulo. Para ayudar a los lectores a encontrar más información sobre la señalización y los sitios de acción importantes, el cuadro 3-4 enumera figuras relevantes que aparecen en otros capítulos.

CUADRO 3-4

RESUMEN: SITIOS IMPORTANTES DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

RECEPTOR/VÍA	TÍTULO DE LA FIGURA	NÚMERO DE LA FIGURA
Proteínas de transporte farmacológico	Principales mecanismos por los cuales los transportadores median las respuestas farmacológicas adversas	Figura 4-3
CYP, metabolismo de fármacos	Localización de las CYP en la célula	Figura 5-2
Receptores nucleares	Inducción del metabolismo farmacológico por la transducción de señal mediada por un receptor nuclear	Figura 5-14
Microbioma GI	Vía de un fármaco administrado por vía oral	Figura 6-1
Variante de CYP	Efectos del corte y pegado variante en CYP3A5 en la PK	Figura 7-3
Neurotransmisión general	Pasos implicados en la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria	Figura 10-3
Exocitosis	Base molecular de la exocitosis: acoplamiento y fusión de las vesículas sinápticas con las membranas neuronales	Figura 10-4

Neurotransmisión colinérgica	Una unión neuroefectora colinérgica típica	Figura 10-6
Neurotransmisión adrenérgica	Una unión neuroefectora adrenérgica típica	Figura 10-8
AChE y su inhibición	Pasos involucrados en la hidrólisis de ACh por la AChE y en la inhibición y reactivación de la enzima	Figura 12-2
Transmisión en la NMJ	Perspectiva farmacológica de la placa motora terminal	Figura 13-4
Efectos α y β /sistema CV	Efectos comparativos de la infusión intravenosa de NE, EPI e INE.	Figura 14-2
β -bloqueadores y vasodilatación	Mecanismos subyacentes a las acciones de los β -bloqueadores vasodilatadores en los vasos sanguíneos	Figura 14-4
Neurotransmisión serotoninérgica	Una sinapsis serotoninérgica	Figura 15-4
Neurotransmisión dopaminérgica	Una sinapsis dopaminérgica	Figura 15-9
Conductos catiónicos sensibles al voltaje	Conductos de Na^+ , Ca^{2+} y conductos de K^+ sensibles al voltaje	Figura 16-2
Neurotransmisión	Liberación, acción y desactivación del transmisor	Figura 16-4
Conductos iónicos activados por ligando	Conductos iónicos pentaméricos activados por ligando	Figura 16-6
Receptor NMDA	Sitios de unión farmacológica en el receptor NMDA	Figura 16-9
Receptor GABA_A	Sitios de unión farmacológica en el receptor GABA_A	Figura 16-11
Señalización de la histamina	Vías de transducción de señal para los receptores de histamina	Figura 16-12
Acciones de los antidepresivos	Sitios de acción de los antidepresivos en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas y serotoninérgicas	Figura 18-1
Acción de la ketamina	Mecanismos propuestos para los efectos antidepresivos de la ketamina.	Figura 18-2
Conducto de Na^+	Desactivación del conducto de Na^+ intensificado por un fármaco anticonvulsivo	Figura 20-2
Receptor/conducto GABA_A	Algunos fármacos anticonvulsivos intensifican la transmisión sináptica de GABA	Figura 20-3
Conducto de Ca^{2+} tipo T	Reducción de la corriente por los conductos de Ca^{2+} tipo T inducida por fármaco anticonvulsivo	Figura 20-4
Señalización opioide	Esquema simplificado de la señalización del receptor opioide	Figura 23-2
Señalización catiónica	Estructura y función de los conductos de Na^+ activados por voltaje	Figura 25-2
Acción de un anestésico local en los conductos de Na^+	Una visión estructural de la interacción de un anestésico local con un conducto de Na^+ activado por voltaje	Figura 25-3
Cannabinoides	Síntesis y señalización de los cannabinoides	Figuras 26-2, 26-3, 26-4

Diuréticos	Sitios y mecanismos de acción de los diuréticos	Figura 29-5
Señalización de la aldosterona	Mecanismo diurético de los antagonistas de la aldosterona	Figura 29-6
Señalización de ANP	Transporte de Na ⁺ en el túbulo colector medular interno y su regulación	Figura 29-7
Señalización del receptor V ₁	Mecanismo de acoplamiento del receptor V ₁ -efector	Figura 29-11
Señalización del receptor V ₂	Mecanismo de acoplamiento del receptor V ₂ -efector	Figura 29-12
Señales que regulan la liberación de renina	Mecanismos por los cuales la mácula densa regula la liberación de la renina	Figura 30-3
Sistema renina-angiotensina	Esquema de los brazos opositores en el RAS	Figura 30-4
Señales que regulan la presión arterial	Principios de la regulación de la presión arterial y su modificación con fármacos	Figura 32-3
Acoplamiento E-C	Acoplamiento de excitación-contracción cardiaca y fármacos inotrópicos positivos	Figura 33-6
Señalización NO/cGMP en la PAH	Estimulantes de la señalización NO/cGMP	Figura 35-3
Señalización de cAMP en la PAH	Agonistas del receptor de membrana que aumentan el cAMP	Figura 35-4
señalización PLC en la PAH	Agonistas del receptor de membrana que inhiben la activación de la fosfolipasa C	Figura 35-5
Señalización del endotelio-músculo liso	Interacciones entre el endotelio y el músculo liso vascular en la PAH	Figura 35-7
Señalización agregante	Adhesión y agregación plaquetarias	Figura 36-1
Señalización coagulante	Principales reacciones en la coagulación sanguínea	Figura 36-2
Señalización fibrinolítica	Fibrinólisis	Figura 36-3
Coagulación sanguínea y su prevención	Sitios de acción de fármacos antiplaquetarios	Figura 36-7
LDLR y endocitosis	Regulación del ciclo vital del receptor de LDL	Figura 37-5
Activación del linfocito T	Activación de linfocito T: puntos de control de coestimulación y coinhibición	Figura 38-3
Ligandos del receptor del linfocito T (TCR)	Señalización TCR y su modulación mediante correceptores y anticuerpos	Figura 38-4
Respuesta inflamatoria de leucocitos	La respuesta inflamatoria del leucocito	Figura 38-6
Señalización del linfocito T	Activación del linfocito T y sitios de acción de los fármacos inmunodepresores	Figura 39-2
Señalización de esfingosina-1-fosfato	Formación de S1P y acción en S1P ₁ R; fingolimod y su metabolito activo.	Figura 39-3
Receptores prostanoides	Receptores prostanoides y sus principales vías de señalización	Figura 41-1
Señalización eicosanoide	Receptores eicosanoides humanos	Cuadro 41-4

Acción del probenecid; transporte de urato	Perspectiva farmacológica del transporte renal de urato y su inhibición con fármacos.	Figura 42-2
Señalización inflamatoria; asma	Mecanismo de acción antiinflamatoria de los corticoesteroides en el asma	Figura 44-7
Receptor de la hormona de crecimiento (GHR)	Mecanismos de acción de la GH y la PRL y del antagonismo de GHR	Figura 46-5
Señalización del receptor de oxitocina	Sitios de acción de la oxitocina y los fármacos tocolíticos en el miometrio uterino	Figura 46-8
Señalización del receptor de estrógenos	Mecanismo de acción molecular del ER nuclear	Figura 48-4
Guanilil ciclasa soluble y PDE5	Mecanismo de acción de los inhibidores de PDE5 en el cuerpo cavernoso	Figura 49-6
Receptor glucocorticoide (GR)	Mecanismos de regulación transcripcional por GR	Figura 50-8
Secreción de insulina	Regulación de la secreción de insulina en la célula β pancreática	Figura 51-3
Receptor de insulina	Vías de señalización de la insulina	Figura 51-4
Receptor de FGF	Complejo FGF23-FGFR-Klotho	Figura 52-4
Receptores H_2 y de gastrina; secreción gástrica	Perspectiva farmacológica de la secreción gástrica y su regulación: la base para el tratamiento de los trastornos acidopépticos	Figura 53-1
receptores EP_2 y EP_4 ; transportadores iónicos GI; cAMP, cGMP	Mecanismo de acción de fármacos que alteran la secreción y absorción epitelial intestinales	Figura 54-4
Señalización emética	Perspectiva farmacológica de los estímulos eméticos	Figura 54-6
Receptor EGF	Acción dirigida en el EGFR en cáncer	Figura 71-1
Receptores para factor de crecimiento	Vía de señalización de la célula cancerosa y objetivos farmacológicos	Figura 71-2
Cinasas de linfocito B	Inhibidores de señalización en B células	Figura 71-4
Señalización de mTOR, AMPK, factor de crecimiento	Advertencia mTOR: efecto de la rapamicina en la señalización del factor de crecimiento	Figura 71-5
Genes inducibles por hipoxia	Acción dirigida en genes sensibles al oxígeno e inducibles por hipoxia	Figura 71-6
Señalización apoptótica	El mimetismo de BH3 aumenta la apoptosis	Figura 71-10
Estructura de IgG1	Elementos IgG1 relevantes para su uso en el tratamiento del cáncer.	Figura 72-1
Receptor de EGF	Acción dirigida de un anticuerpo y dominios de EGFR (HER1).	Figura 72-2
Señalización linfocito T/ APC	Acción dirigida en puntos de verificación inmunitaria	Figura 72-3
Receptor de IL-2	Una perspectiva farmacológica de los receptores, vías de señalización e inhibidores de IL-2	Figura 72-4

Linfocitos T CAR	Activación del receptor para antígeno quimérico (CAR) del linfocito T mediante un antígeno blanco en células cancerosas.	Figura 72-6
Rodopsina	Perspectiva farmacológica de la señalización del fotorreceptor	Figura 74-9

BIBLIOGRAFÍA

Alexander SPH, et al. The concise guide to pharmacology 2019/20: nuclear hormone receptors. *Br J Pharmacol*, 2019, 176:S229–S246. [PubMed: 31710718]

Attali B, et al. Voltage-gated potassium channels (version 2019.4). *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology*. 2019. Available at: <https://doi.org/10.2218/gtopdb/F81/2019.4>. Accessed April 27, 2022.

Azevedo Neto J, et al. Biased versus partial agonism in the search for safer opioid analgesics. *Molecules*, 2020, 25:3870. [PubMed: 32854452]

Balakumar P, Jagadeesh G. A century old renin-angiotensin system still grows with endless possibilities: AT₁ receptor signaling cascades in cardiovascular pathophysiology. *Cell Signal*, 2014, 26:2147–2160. [PubMed: 25007996]

Bamps D, et al. TRP channel cooperation for nociception: therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61:655–677. [PubMed: 32976736]

Beavo JA, Brunton LL. Cyclic nucleotide research—still expanding after half a century. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3:710–718. [PubMed: 12209131]

Bento CF, et al. Mammalian autophagy: how does it work? *Annu Rev Biochem*, 2016, 85:685–713. [PubMed: 26865532]

Brunton LL, et al. Functional compartmentation of cyclic AMP and protein kinase in heart. *Adv Cyclic Nucleotide Res*, 1981, 14:391–397. [PubMed: 6269390]

Cahill TJ III, et al. Distinct conformations of GPCR-β-arrestin complexes mediate desensitization, signaling, and endocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114:2562–2567. [PubMed: 28223524]

Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, 2000, 26:13–25. [PubMed: 10798388]

Catterall WA, et al. Structure and pharmacology of voltage-gated sodium and calcium channels. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60:133–154.

Cheng X, et al. Epac and PKA: a tale of two intracellular cyclic AMP receptors. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2008, 40:651–662. [PubMed: 18604457]

Conti M, Beavo J. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76:481–511. [PubMed: 17376027]

Cohen P, et al. Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20:551–569. [PubMed: 34002056]

Copeland RA. *Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery: A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists*. 2nd ed. John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2013.

- Derynck R, Budi EH. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling. *Sci. Signal*, 2019, 12:eaav5183. [PubMed: 30808818]
- Dessauer CW, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. Cl. Structures and small molecule modulators of mammalian adenylyl cyclases. *Pharmacol Rev*, 2017, 69:93–139. [PubMed: 28255005]
- DeWire SM, et al. β -arrestins and cell signaling. *Annu Rev Physiol*, 2007, 69:483–510. [PubMed: 17305471]
- Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors, RXR, and the big bang. *Cell*, 2014, 157:255–266. [PubMed: 24679540]
- Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell*, 2020, 180:1044–1066. [PubMed: 32164908]
- Foster DJ, Conn PJ. Allosteric modulation of GPCRs: new insights and potential utility for treatment of schizophrenia and other CNS disorders. *Neuron*, 2017, 94:431–446. [PubMed: 28472649]
- Fredriksson R, et al. The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints. *Mol Pharmacol*, 2003, 63:1256–1272. [PubMed: 12761335]
- Gillis A, et al. Critical assessment of G protein-biased agonism at the μ -opioid receptor. *Trends Pharmacol Sci*, 2020a, 41:947–959. [PubMed: 33097283]
- Gillis A, et al. Low intrinsic efficacy for G protein activation can explain the improved side effect profiles of new opioid agonists. *Sci Signal*, 2020b, 13:3140.
- González A, et al. AMPK and TOR: the yin and yang of cellular nutrient sensing and growth control. *Cell Metab*, 2020, 31:472–492. [PubMed: 32130880]
- Guri Y, Hall MN. mTOR signaling confers resistance to targeted cancer drugs. *Trends Cancer*, 2016, 2:688–697. [PubMed: 28741507]
- Gutmann GA, et al. International Union of Pharmacology: LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev*, 2005, 57:473–508. [PubMed: 16382104]
- Hanoune J, Defer N. Regulation and role of adenylyl cyclase isoforms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2001, 41:145–174. [PubMed: 11264454]
- Hardy RS, et al. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16:133–144. [PubMed: 32034322]
- Hibino H, et al. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev*, 2010, 90:291–366. [PubMed: 20086079]
- Hudmon A, Schulman H. Structure-function of the multifunctional Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *Biochem J*, 2002, 364:593–611. [PubMed: 11931644]
- Imming P, et al. Drugs, their targets and the nature and number of drug targets. *Nat Rev Drug Disc*, 2006, 5:821–834.
- Jegla TJ, et al. Evolution of the human ion channel set. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2009, 12:2–23. [PubMed: 19149488]
- Johnson AE. Adrenergic polymorphisms and survival in African Americans with heart failure: results from A-HeFT. *J Card Fail*, 2019, 25:553–560. [PubMed: 30978507]
- Latorre R, Díaz-Franulic I. Profile of David Julius and Ardem Patapoutian: 2021 Nobel Laureates in Physiology or Medicine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119:e2121015119. [PubMed: 34969864]

- Lefkowitz RJ, Shenoy SK. Transduction of receptor signals by β -arrestins. *Science*, 2005, 308:512–517. [PubMed: 15845844]
- Luján R, et al. New insights into the therapeutic potential of Girk channels. *Trends Neurosci*, 2014, 37:20–29. [PubMed: 24268819]
- Markham A. Oliceridine: first approval. *Drugs*, 2020, 80:1739–1744 (erratum in: *Drugs*, 2020, 80:1871). [PubMed: 33025536]
- Mayr B, Montminy M. Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor creb. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2:599–609. [PubMed: 11483993]
- Metcalf CC, et al. Potent and selective pharmacodynamic synergy between the metabotropic glutamate receptor subtype 2–positive allosteric modulator JNJ-46356479 and levetiracetam in the mouse 6-Hz (44-mA) model. *Epilepsia*, 2018, 59:724–735. [PubMed: 29360159]
- Moore JT, et al. The nuclear receptor superfamily and drug discovery. *Chem Med Chem*, 2006, 1:504–523. [PubMed: 16892386]
- Moran MM. TRP channels as potential drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58:309–330. [PubMed: 28945977]
- Murad F. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *N Engl J Med*, 2006, 355:2003–2011. [PubMed: 17093251]
- Neubig RR, et al. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on terms and symbols in quantitative pharmacology. *Pharmacol Rev*, 2003, 55:597–606. [PubMed: 14657418]
- Patwardhan A, et al. Post-translational modifications of G protein-coupled receptors control cellular signaling dynamics in space and time. *Pharmacol Rev*, 2021, 73:120–151. [PubMed: 33268549]
- Potter LR, et al. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol*, 2009, 191:341–366.
- Proft J, Weiss N. G protein regulation of neuronal calcium channels: back to the future. *Mol Pharmacol*, 2015, 87:890–906. [PubMed: 25549669]
- Raehal KM, et al. Morphine side effects in beta-arrestin 2 knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 314:1195–1201. [PubMed: 15917400]
- Rask-Andersen M, et al. Trends in the exploitation of novel drug targets. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10:579–590. [PubMed: 21804595]
- Roscioni SS, et al. Epac: effectors and biological functions. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2008, 377:345–357. [PubMed: 18176800]
- Ross EM, Wilkie TM. GTPase-activating proteins for heterotrimeric G proteins: regulators of G protein signaling (RGS) and RGS-like proteins. *Annu Rev Biochem*, 2000, 69:795–827. [PubMed: 10966476]
- Sands WA, Palmer TM. Regulating gene transcription in response to cyclic AMP elevation. *Cell Signal*, 2008, 20:460–466. [PubMed: 17993258]
- Santos R, et al. A comprehensive map of molecular drug targets. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16:19–34.
- Schild HO. Drug antagonism and pA_x . *Pharmacol Rev*, 1957, 9:242–246. [PubMed: 13465304]
- Schmidt M, et al. Exchange protein directly activated by cyclic AMP (Epac): a multidomain cyclic AMP mediator in the regulation of diverse biological functions. *Pharmacol Rev*, 2013, 65:670–709. [PubMed: 23447132]
- Schöneberg T, Liebscher I. Mutations in G protein-coupled receptors: mechanisms, pathophysiology and potential therapeutic approaches. *Pharmacol Rev*, 2021, 73:89–119. [PubMed: 33219147]
- Smith JS, et al. Biased signaling: from simple switches to allosteric microprocessors. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17:243–260. [PubMed: 29302067]

- Snyder A, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma, *N Engl J Med*, 2014, 371:2189–2199. [PubMed: 25409260]
- Sriram K, Insel PA. G protein-coupled receptors as targets for approved drugs: how many targets and how many drugs? *Mol Pharmacol*, 2018, 93:251–258. [PubMed: 29298813]
- Stahl EL, Bohn LM. Low intrinsic efficacy alone cannot explain the improved side effect profiles of new opioid agonists. *Biochemistry*, 2021, <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00466>
- Strathmann MP, Simon MI. G alpha 12 and G alpha 13 subunits define a fourth class of G protein alpha subunits. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88:5582–5586. [PubMed: 1905812]
- Tallarida RJ. Revisiting the isobole and related quantitative methods for assessing drug synergism. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 342:2–8. [PubMed: 22511201]
- Tang L, et al. Structural basis for diltiazem block of a voltage-gated Ca²⁺ channel. *Mol Pharmacol*, 2019, 96:485–492. [PubMed: 31391290]
- Taussig R, et al. Distinct patterns of bidirectional regulation of mammalian adenylyl cyclases. *J Biol Chem*, 1994, 269:6093–6100. [PubMed: 8119955]
- Taylor SS, et al. Signaling through cyclic AMP and cyclic AMP-dependent protein kinase: diverse strategies for drug design. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1784:16–26. [PubMed: 17996741]
- Thomsen ARB, et al. GPCR-G protein-β-arrestin super-complex mediates sustained G protein signaling. *Cell*, 2016, 166:907919.
- Vanpouille-Box C, et al. Pharmacological modulation of nucleic acid sensors: therapeutic potential and persisting obstacles. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18:845–867. [PubMed: 31554927]
- Wahl-Schott C, Biel M. HCN channels: structure, cellular regulation and physiological function. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66:470–494. [PubMed: 18953682]
- Wajant H, Siegmund D. TNFR1 and TNFR2 in the control of the life and death balance of macrophages. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7:91. [PubMed: 31192209]
- Weiss WI, Kobilka BK. The molecular basis of G protein-coupled receptor activation. *Annu Rev Biochem*, 2018, 87:897–919. [PubMed: 29925258]
- Wisler JW, et al. A unique mechanism of β-blocker action: carvedilol stimulates β-arrestin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104:16657–16662. [PubMed: 17925438]
- Wulff H, et al. Voltage-gated potassium channels as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Targets*, 2009, 8:982–1001.
- Yu O, Brown JH. G protein-coupled receptor and RhoA-stimulated transcriptional responses: links to inflammation, differentiation, and cell proliferation. *Mol Pharmacol*, 2015, 88:171–180. [PubMed: 25904553]
- Zaccolo M, et al. Subcellular organization of the cyclic AMP signaling pathway. *Pharmacol Rev*, 2020, 73:278–309.