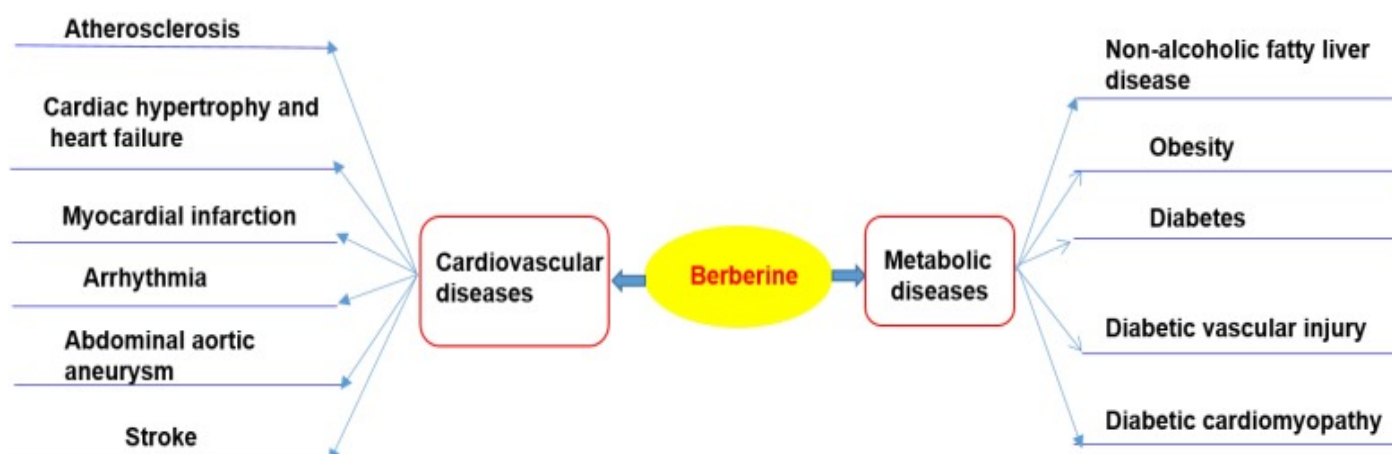


Berberina en enfermedades cardiovasculares y metabólicas: de los mecanismos a la terapéutica

Xiaojun Feng¹, ¹Antoni Sureda², ²Samineh Jafari³, ³Zahra Memariani⁴, ⁴Devesh Tewari⁵, ⁵Giuseppe Annunziata⁶, ⁶Luigi Barrea⁷, ⁷Sherif TS Hassan⁸, ⁸Karel Šmejkal⁸, ⁸Milan Malaník⁸, ⁸Alice Sychrová⁸, ⁸Davide Barreca⁹, ⁹Lovro Ziberna¹⁰, ¹⁰Mohamad Fawzi Mahomoodally¹¹, ¹¹Gokhan Zengin¹², ¹²Suowen Xu¹³, ¹³Seyed Mohammad Nabavi¹⁴, ¹⁴ y ¹⁴Ai-Zong Shen^{1, 14}

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (incluidas la aterosclerosis, el infarto de miocardio, la hipertensión, la hipertrofia cardíaca y la insuficiencia cardíaca) y las enfermedades metabólicas (incluidas la diabetes, la obesidad y la enfermedad del hígado graso no alcohólico) son las principales causas de muerte en todo el mundo¹⁻⁸. Estas enfermedades son causadas por los efectos combinados de múltiples factores patológicos, y su patogénesis aún no se ha aclarado por completo¹⁻⁸. Aunque la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas (CVMD) han avanzado mucho en los últimos 20 años, la morbilidad y mortalidad derivadas de la CVMD siguen siendo muy altas¹⁻⁸. La medicina occidental sigue siendo la terapia convencional de CVMD⁹⁻¹². Por ejemplo, agentes hipoglucémicos, las estatinas, los anticoagulantes, bloqueadores de los receptores beta, nitratos, y fármacos anti-trombóticos son ampliamente utilizados en los pacientes con CVMD^{9-11, 13, 14}. A pesar de las evidencias generalizadas que muestran que estos medicamentos son efectivos en un tratamiento de CVMD, las consecuencias adversas potencialmente graves siguen siendo desafíos clave⁹⁻¹⁴. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de identificar terapias alternativas y complementarias para manejar mejor la CVMD. La berberina (BBR) es ampliamente utilizado en los países de Asia (principalmente en China), debido a su buen perfil de seguridad clínica¹⁵⁻¹⁷. Con los avances de la investigación farmacológica, BBR se considera que es una de las drogas, producto derivado natural, más prometedor para el tratamiento de CVMD (Figura (Figura 1)). Con este fin, proporcionamos una visión general oportuna y perspicaz del potencial terapéutico y los objetivos moleculares de BBR en el tratamiento de la CVMD.



BBR - características básicas e historial de uso

BBR es el principal ingrediente bioactivo de *Rhizoma coptidis* (también llamado 'Huang Lian' en chino), una hierba medicinal tradicional china común utilizada para la terapia de trastornos inflamatorios y diabetes mellitus (DM)^{18, 19}. El primer registro del uso de *Rhizoma coptidis* como medicamento data del año 200 DC en el libro de 'Shen Nong Ben Cao Jing'^{18, 19}. Por primera vez, el

efecto antidiabético de *Rhizoma coptidis* se registró en el libro *Note of Elite Physicians* hace aproximadamente 1500 años por Hongjing Tao ²⁰.

BBR ($C_{20}H_{18}NO_4$) es una sal de amonio cuaternario derivada del alcaloide isoquinolina, con un peso molar de 336.36 g / mol ^{21, 22}. BBR es un polvo amarillo que es inodoro y tiene un amargor alcaloide característico ²¹. Es escasamente soluble en agua, ligeramente soluble en etanol o metanol; sin embargo, la forma de sal es relativamente soluble en agua ^{21, 22}. BBR se puede obtener fácilmente de plantas medicinales o mediante síntesis total ^{23, 24}.

Biodisponibilidad y metabolismo de BBR

El cloruro o sulfato de BBR se usan comúnmente para fines clínicos ^{15, 17}. Sin embargo, los datos farmacocinéticos en roedores y humanos han revelado una absorción deficiente del intestino y un metabolismo rápido en el cuerpo que causó su baja biodisponibilidad oral ²¹. Por ejemplo, BBR se convierte en forma iónica en condiciones fisiológicas y auto-agregados a pH de bajos valores ²⁵⁻²⁷. La autoagregación de BBR reduce su solubilidad en el tracto gastrointestinal y su capacidad para penetrar la pared intestinal ^{26, 27}. La glicoproteína P (P-gp) se encuentra en la membrana de las células epiteliales y puede expulsar muchos medicamentos (incluido BBR), lo que limita su biodisponibilidad oral ²⁶. Los inhibidores de la P-gp, incluido el succinato de D-tocoferil polietilenglicol 1000, son adyuvantes comunes para aumentar la biodisponibilidad oral de BBR ²⁵. Además, los potenciadores de penetración y los sistemas de administración de partículas lipídicas también pueden aumentar la biodisponibilidad de BBR ²⁷. BBR se metaboliza por desmetilación oxidativa y glucuronidación a berberrubine, thalifendine, demethyleneberberine y jatrorrhizina y sus glucurónidos correspondientes en el hígado ^{21, 28} (Figura (Figura 2)). CYP2D6 es el principal citocromo P450 (CYP) para el metabolismo de BBR, seguido de CYP1A2, 3A4, 2E1 y CYP2C19. Finalmente, los metabolitos BBR se excretan a través de la bilis, las heces y la orina ^{21, 28}.

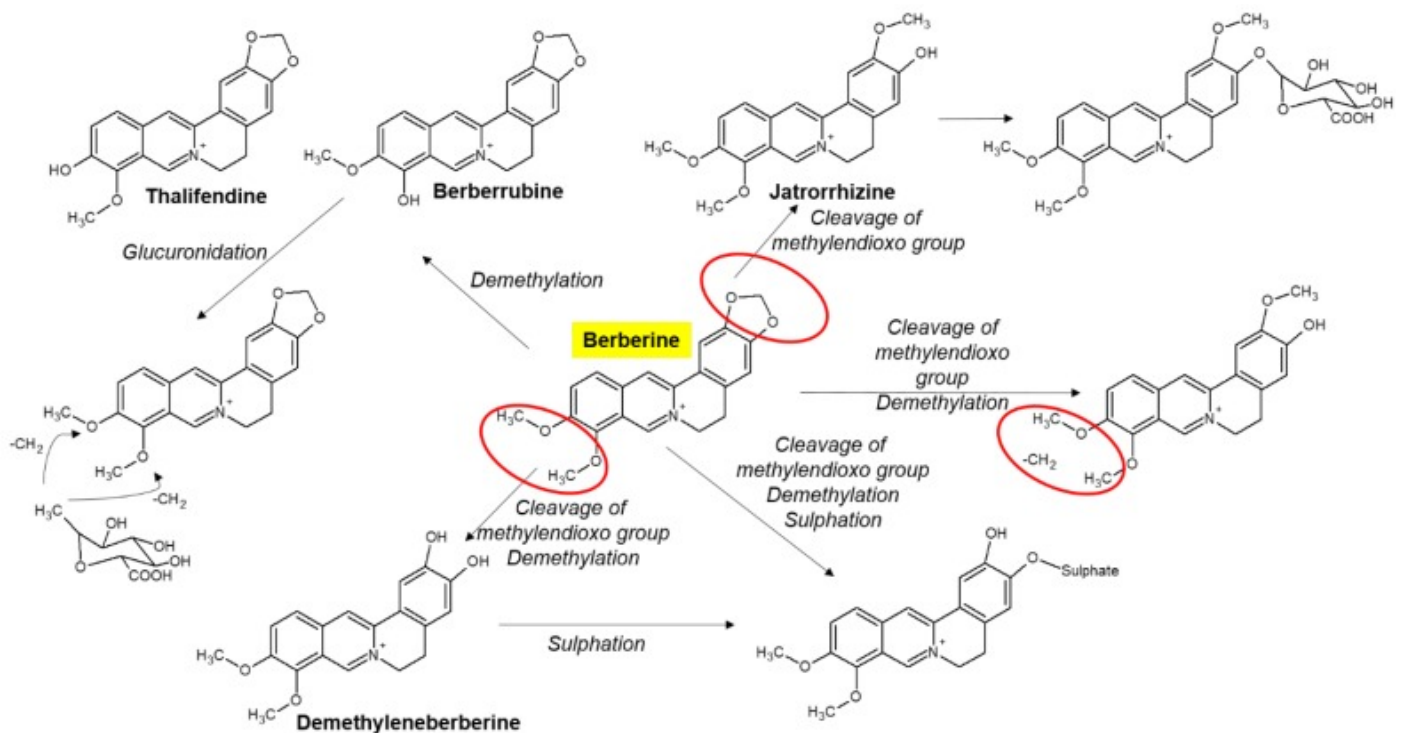


Figura 2: Metabolitos seleccionados de BBR en humanos. BBR se metaboliza en el cuerpo por vías metabólicas (como la desmetilación, glucuronidación, etc.) a thalifendin, berberrubina, jatrorrhizin, demethyleneberberin.

Aunque la concentración plasmática de BBR es baja, las concentraciones tisulares de BBR y sus metabolitos son altas ²⁹. BBR y sus metabolitos están ampliamente distribuidos en el hígado, riñón, músculo, pulmón, cerebro, corazón, páncreas y tejido adiposo ²⁹⁻³¹. BBR también puede penetrar la barrera hematoencefalica.³²

Específicamente, la eliminación rápida de BBR del plasma en comparación con el hipocampo indica que BBR puede tener un efecto importante en las neuronas del hipocampo ³¹. Además, la infusión de BBR (2 µg / h, 28d) por el núcleo paraventricular hipotalámico bilateral (PVN) a través de una minibomba osmótica puede reducir la hipertensión y la simpatoexcitación en ratas hipertensas renovasculares de dos riñones, un clip (2K1C) por ROS / ERK1 / 2 (señal extracelular quinasa regulada 1/2) / vía de óxido nítrico inducible (iNOS) ³³.

Los estudios emergentes han demostrado que BBR es casi seguro a dosis convencionales, con una incidencia relativamente baja de reacciones adversas, como molestias gastrointestinales y aumentos transitorios en los niveles plasmáticos de bilirrubina ^{27, 34}. Aunque la seguridad de BBR es relativamente alta, debe tomarse con cuidado para evitar reacciones adversas en casos específicos. Por ejemplo, BBR reemplaza la bilirrubina al unirse a la albúmina (en un efecto casi 10 veces mayor en comparación con la fenilbutazona), por lo que cualquier hierba que contenga BBR debe evitarse en la ictericia en mujeres embarazadas y bebés ³⁵. BBR interactúa con macrólidos y puede conducir a arritmias potencialmente peligrosas ³⁶. BBR en combinación con estatinas aumenta la cardiotoxicidad al inhibir CYP3A4 y los canales de potasio de los genes relacionados con el éter-a-go-go humano (hERG) ³⁷. Por otro lado, BBR puede prevenir reacciones tóxicas en diferentes tejidos causadas por medicamentos antitumorales como cisplatino ³⁸, ciclofosfamida ³⁹, doxorubicina ⁴⁰ y bleomicina ⁴¹, así como los efectos secundarios de los analgésicos (*por ejemplo*, acetaminofén ⁴²).

BBR en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

Aterosclerosis

La aterosclerosis es principalmente un trastorno metabólico lipídico que subyace a múltiples enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares ⁴³⁻⁴⁶. La aterosclerosis comienza con disfunción endotelial, seguida de formación de neointima, acumulación de lípidos, formación de células espumosas y ruptura de la placa ^{43, 44, 46-48}. BBR ejerce efectos protectores contra la aterosclerosis mediante la modulación de diversos eventos celulares pro-aterogénicos (Figura 3).

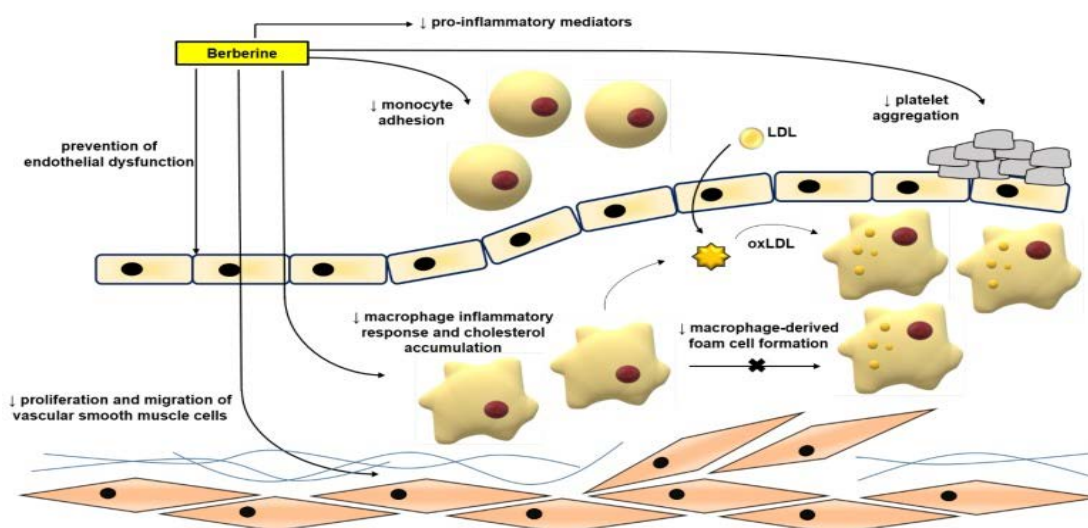


Figura 3: Efectos antiateroscleróticos de BBR. El papel de BBR en la inhibición de la aterosclerosis incluye mejorar la disfunción endotelial; inhibir la proliferación y migración de células musculares lisas; Reducción de la adhesión de monocitos, inflamación de macrófagos y agregación de colesterol, formación de células espumosas y agregación plaquetaria. **Abreviaturas** : lipoproteína de baja densidad (LDL); LDL oxidada (oxLDL).

Normalización de la función endotelial.

La disfunción endotelial y sus complicaciones relacionadas se especifican típicamente por la biodisponibilidad local reducida de óxido nítrico (NO) y el estrés oxidativo excesivo; El aumento de la

actividad de NADH / NADPH y xantina oxidasa son factores importantes para el estrés oxidativo en las células endoteliales ⁴⁹⁻⁵¹. La adhesión mejorada de leucocitos al endotelio juega un papel iniciador en la inflamación ^{3, 7, 52, 53}. Los estudios han demostrado los efectos de mejora de BBR en la disfunción endotelial a través de la regulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) / NO equilibrio ^{49, 52, 54}. El tratamiento con BBR es capaz de reducir la producción de ROS estimulada por lipoproteína oxidada de baja densidad (oxLDL) en células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) ⁵⁴. BBR podría inhibir la adhesión de monocitos estimulada por oxLDL a HUVEC mediante el mecanismo asociado con la supresión de la molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM - 1) y la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM - 1) ⁵². Se ha demostrado que BBR reduce la expresión estimulada por el factor de necrosis tumoral α (TNF α) de la proteína quimiotáctica monocítica proinflamatoria 1 (MCP-1) y la ICAM-1 en células epiteliales amnióticas humanas (HAEC) y suprime la activación de factor nuclear kappa B (NF- κ B) en HAEC que implican la ruta dependiente de la proteína quinasa AMP (AMPK) ⁵⁵. La exposición de HUVECs a LDLox o TNF aumentó significativamente la expresión de lectina-como lipoproteína oxidada de baja densidad receptor-1 (LOX-1) y la producción de ROS intracelular ⁵⁶⁻⁵⁸. El tratamiento con BBR redujo la vía de señalización ERK1 / 2, la expresión de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-oxidasa 2 (NOX2) y la expresión de VCAM-1 e ICAM-1 ⁵⁶. BBR actúa contra la disfunción endotelial inducida por palmitato a través del aumento del nivel de NO, y la expresión endotelial de óxido nítrico sintasa (eNOS) y la regulación negativa de la expresión de NOX4 en HUVEC ⁵⁹. BBR también contribuyó a la inhibición de la inflamación vascular a través de prevención de la adhesión inducida por angiotensina II (Ang II) de monocitos a las células endoteliales y reducción de la expresión de ROS y MCP-1 en HUVEC ⁶⁰. Recientemente se ha demostrado que la berberubina, el metabolito activo de BBR, disminuye la actividad de la xantina oxidasa y reduce la expresión de ICAM-1 inducida por TNF α en HUVEC ⁶¹.

BBR también inhibió dependiente de la dosis la proliferación de HUVEC inducida por oxLDL; Sus propiedades antiproliferativas y antiinflamatorias se ejercen disminuyendo la expresión de NF- κ B, LOX-1, el antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA) e inhibiendo la fosforilación de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) / Akt, ERK1 / 2, vías de señalización de las proteínas quinasas activadas por mitógeno p38 (MAPK) ⁶². En HUVEC, el tratamiento con BBR mostró efectos protectores también contra la lesión endotelial inducida por oxLDL y la apoptosis a través de la vía de activación de caspasa mediada por citocromo c ⁵⁴.

Inhibición de la migración y la proliferación de células vasculares del músculo liso (VSMC)

La mejora de la proliferación y migración de VSMC es un factor importante para causar hiperplasia neointimal y estenosis luminal después de una lesión vascular ⁶³. Los componentes de la matriz extracelular, las citocinas, el esfuerzo cortante, los ROS y otros factores pueden reducir significativamente la expresión de marcadores de diferenciación de VSMC, aumentar la proliferación y migración de VSMC, y también una capacidad para la síntesis de la matriz extracelular y la promoción de la formación neointimal. ⁶⁴. BBR tuvo un efecto beneficioso en la remodelación vascular ^{65, 66}. BBR inhibió la proliferación de VSMC inducida por suero fetal bovino mediante la regulación positiva de la expresión del receptor α (PPAR α) activado por el proliferador de peroxisomas y la concentración de NO ⁶⁷. BBR inhibió la migración de las VSMC aórticas humanas mediante la regulación negativa de la metaloproteinasas de matriz (MMP) -2 y MMP-9, así como el activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (u-PA) ⁶⁸. De manera similar, BBR atenuó la migración de VSMC inducida por infección por *Chlamydia pneumoniae* al inhibir PI3K y regular negativamente la expresión de MMP-3 y MMP-9 ⁶⁹.

Además de su efecto sobre la matriz extracelular, BBR redujo la proliferación de VSMC inducida por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) mediante la activación de la señalización AMPK / p53 / p21, mientras que al mismo tiempo inactiva Ras / Rac1 / Cyclin D / Cdks, y atenuó PDGF- migración inducida por inhibición de Rac1 y Cdc42 ⁷⁰. BBR limitó la proliferación y migración de VSMC estimuladas por lisofosfatidilcolina (lisoPC) al disminuir el nivel de ROS y la posterior activación de la vía ERK1 / 2 ⁷¹. BBR también disminuyó significativamente la proliferación y la migración de VSMC estimuladas por Ang II y el factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (HB-EGF) al inhibir la activación de la ruta de Akt ⁶⁵. En los modelos de proliferación y migración de VSMC pulmonar arterial inducida por norepinefrina (NE), BBR puede revertir el efecto de NE al aumentar la señalización de la proteína fosfatasa 2A (PP2A), lo que sugiere que BBR puede tener un efecto terapéutico en la hipertensión pulmonar. ⁷²

Además, BBR indujo la detención del ciclo celular de las células A7r5 al alterar la combinación de p27, p21 y Skp2, inhibió la proliferación de A7r5 inducida por PDGF-BB y mejoró el efecto antiproliferativo del esteroide suprarrenal deshidroepiandrosterona sulfato en A7r5 ⁷³. BBR bloqueó la progresión del ciclo celular de VSMC en la fase G (1) al regular negativamente la expresión de ciclina D1, sin afectar la fase G (2) / M ⁷⁴.

Inhibición de la formación de células espumosas derivadas de macrófagos, inflamación y activación del inflamasoma.

La absorción de oxLDL en los macrófagos está mediada por diversos receptores eliminadores (SR), como el receptor eliminador A (SR-A) I / II, el receptor eliminador clase B tipo I (SR-BI), LOX-1 y el grupo de diferenciación 36 (CD36) ⁷⁵. Cuando oxLDL se endocitosa en macrófagos, se convierten en células espumosas que forman el núcleo de la lesión aterosclerótica ^{76,77}. BBR redujo la captación de oxLDL al inhibir CD36 y LOX-1, y promovió el flujo de colesterol al suprimir la expresión de la proteína 1 de unión a potenciadores de adipocitos (AEBP1) en los macrófagos ⁷⁸. BBR también inhibió el efecto de oxLDL sobre la formación de células espumosas derivadas de macrófagos al inhibir LOX-1, al tiempo que regulaba la expresión de SR-BI ⁷⁹. Además, se ha informado que BBR minimizó la acumulación de lípidos en macrófagos humanos expuestos al suero hipercolesterolémico al reducir el proceso de micropinocitosis y también disminuyó la secreción de MCP-1 ⁸⁰. Además, BBR eliminó las células espumosas mejorando el receptor X del hígado α (LXR α) y el flujo de colesterol estimulado por la proteína de transporte de casete de membrana de unión a ATP A1 (ABCA1) ⁸¹. La combinación de atorvastatina y BBR suprimió la formación de células espumosas de manera más efectiva que la atorvastatina sola ⁸². BBR suprimió la formación de células espumosas a partir de macrófagos derivados de THP-1 al aumentar la expresión de AMPK y el regulador de información silencioso 1 (SIRT1), al disminuir la expresión de PPAR γ y al reducir la absorción de oxLDL ⁸². Además, la BBR combinada con atorvastatina disminuyó los niveles de triglicéridos séricos (TG), TC y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y marcadores de inflamación y estrés oxidativo ⁸³. BBR combinado con atorvastatina regulaba negativamente la expresión de LOX-1 a través del receptor de endotelina 1 (ET-1R) en monocitos / macrófagos ⁸³, y en células espumosas derivadas de macrófagos, la terapia sonodinámica mediada por BBR mejoró el flujo de colesterol al promover la producción de ROS, y la autofagia mejorada a través de la vía de señalización PI3K / Akt / mamífero objetivo de rapamicina (mTOR) ⁸⁴. Sin embargo, se demostró que BBR indujo la formación de células espumosas y promovió la aterosclerosis al inducir la expresión de SR-A en los macrófagos y aumentar la absorción de lipoproteína de baja densidad modificada (LDL) ⁸⁵. Aunque la gran mayoría de los estudios mencionados anteriormente muestran que BBR puede suprimir la formación de células espumosas y la progresión de la aterosclerosis, esta conclusión aún es controvertida.

BBR también ejerció efectos antiinflamatorios en macrófagos estimulados con oxLDL. BBR regulado por disminución de lipopolisacárido (LPS) inducida por IL-1 β , IL-6, iNOS, MCP-1, expresión de ciclooxigenasa (COX) -2 y MMP-9, y p-MAPKs (incluyendo p38, c-Jun N-terminal quinasa (JNK) y ERK) activando AMPK ⁸⁶. BBR redujo la producción de marcadores inflamatorios y la autofagia inducida en células J774A.1 expuestas a oxLDL ⁸⁷. El mecanismo de efecto se asoció con la activación de la vía de señalización AMPK / mTOR ⁸⁷. Además, BBR inhibió la activación de la familia del receptor Nod-like, el dominio de pirina que contiene 3 (NLRP3) inflamasoma: la exposición a BBR redujo la activación dependiente de ROS del inflamasoma NLRP3 en los macrófagos e inhibió la expresión y liberación de IL-1 β por inhibición de NF- κ B ⁸⁸. BBR también puede reducir la expresión inflamatoria de NLRP3 en macrófagos estimulados por PMA al inhibir la vía de señalización ⁸⁹ del receptor Toll-like 4 (TLR4) / factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88) / NF- κ B. BBR disminuyó la activación del inflamasoma inducida por cristales de ácido úrico de sodio al suprimir la expresión de NLRP3 e IL-1 β ⁹⁰. Además, en los macrófagos derivados de tejido adiposo, BBR suprimió la activación del inflamasoma NLRP3 y la producción de IL-1 β estimulada por ácido graso saturado (palmitato), activando la autofagia dependiente de AMPK ⁹¹. BBR también inhibió la activación de la vía del inflamasoma NLRP3, y luego mejoró la lesión hepática en ratones al inhibir el purinoreceptor P2X7 ⁹². TNF α y LPS estimularon la expresión de miR-23a en macrófagos RAW 264.7, lo que resultó en la activación mediada por el factor 2 (TRAF2) asociado con el receptor TLR4 / TNF de la quinasa de señalización de apoptosis 1 (ASK1) y la fosforilación de p38, que median la reacción inflamatoria ⁹³. El tratamiento con BBR inhibió las respuestas inflamatorias inducidas por LPS y TNF α regulando al alza miR-23a, mejorando la expresión génica de TLR4, TRAF2, TNF α , IL-6 e IL-23 e inhibiendo la fosforilación de ASK1 / p38 mediada por TLR4 / TRAF2 ⁹³.

Después de la intervención coronaria percutánea, la activación de los macrófagos juega un papel esencial en la aterosclerosis neovascular y la reestenosis en el stent ⁹⁴. La galectina-3, que se expresó principalmente en los macrófagos, es un mediador importante de la inflamación. Activación de macrófagos inducida por oxLDL regulada por disminución de BBR mediante regulación de Galectina-3 por *vía* NF- κ B y vías de señalización de AMPK ⁹⁴.

Inhibición de la activación plaquetaria

Se ha demostrado que BBR previene eficazmente la formación de trombos en las arterias ⁹⁵ y la trombolisis asistida inducida por los activadores de plasminógeno uroquinasa y estreptoquinasa ⁹⁶. Los efectos de agregación antiplaquetaria de BBR se han demostrado en plaquetas aisladas de sujetos sanos, pacientes con hiperagregabilidad plaquetaria y también pacientes con infarto cerebral aterosclerótico ⁹⁵. Chu *y col.* bien revisado el efecto de BBR en plaquetas en 1996 ⁹⁷. BBR *in vitro* podría inhibir la agregación plaquetaria estimulada por difosfato de adenosina (ADP), colágeno, adrenalina, ácido araquidónico (AA) e ionóforo de calcio A23187 ⁹⁷. También tuvo efecto inhibitorio sobre la retracción del coágulo inducida por ADP ⁹⁸. BBR inhibió la activación plaquetaria al modular el efecto sobre el nivel de AMPc en plaquetas, actividad antagonista contra Ca²⁺, unión parcial y competitiva con adrenoreceptores α_2 en la membrana plaquetaria, afectando el metabolismo de AA y la liberación de ADP desde las plaquetas ⁹⁷.

BBR disminuyó los niveles plasmáticos de tromboxano B2 y P-selectina en ratones con colitis estimulada por dextrano sulfato de sodio ⁹⁹. BBR también inhibió la activación plaquetaria a través de la regulación negativa de la expresión de selectina P e inhibió la unión de fibrinógeno al receptor de integrina GP IIb / IIIa plaquetario en la superficie de las plaquetas ¹⁰⁰. Shah *y col.* ¹⁰¹ informó que BBR inhibió la agregación plaquetaria inducida por colágeno sin afectar las respuestas plaquetarias a los otros agonistas plaquetarios, incluido el factor activador de plaquetas (PAF), AA y adrenalina. Se ha sugerido que su actividad antiplaquetaria se ejerza suprimiendo el proceso de adhesión inducida por colágeno sin ningún efecto sobre AMPc, o agregación de plaquetas inducida por A23187 ¹⁰¹. Mientras que en un estudio en animales que investiga el efecto de BBR en GPVI (receptor de glucoproteína para colágeno, expresado en plaquetas) BBR no pudo inhibir estadísticamente la expresión de GPVI ¹⁰², otro estudio ha demostrado los efectos protectores de BBR en combinación con ligustrazina (alquilpirazina de *Ligusticum chuanxiong*) en un modelo de rata de microembolización coronaria ¹⁰³. En este estudio, la activación plaquetaria inducida por ADP, el factor von Willebrand, ET-1 y los niveles de TNF α , IL-1 β e ICAM-1 en suero y tejidos cardíacos disminuyeron con la combinación BBR / ligustrazina ¹⁰³. El factor tisular (TF) está estrechamente relacionado con la coagulación; Su expresión por las células vasculares que rodean los vasos sanguíneos es estimulada por sustancias proinflamatorias como LPS o TNF α ¹⁰⁴. A este respecto, BBR atenuó la expresión de la proteína TF estimulada por LPS al suprimir las vías de señalización de NF- κ B, Akt y MAPK en las células THP-1 ¹⁰⁵. Sin embargo, otro estudio reveló que BBR podría aumentar la expresión de TF estimulada por TNF α en HAEC, y podría disminuir la expresión del inhibidor de la vía TF en HAEC y en arterias de ratones con deficiencia de apolipoproteína E (ApoE^{-/-}), lo que podría promover la trombosis ¹⁰⁴. Por tanto, BBR podría actuar bidireccionalmente en la expresión de TF en diferentes tipos de células ¹⁰⁵.

Efectos antiateroscleróticos de BBR in vivo

Diversas investigaciones han informado sobre el potencial terapéutico de BBR para inhibir la aterosclerosis en modelos de aterosclerosis en ratones. Por ejemplo, el tratamiento de BBR (150 mg / kg / día, *po*, 12 semanas) obviamente redujo el área de la placa aterosclerótica y mostró supresión de marcadores inflamatorios y oxidativos ¹⁰⁶. Específicamente, BBR disminuyó los niveles séricos de IL-1 β y TNF α , y disminuyó la expresión de ICAM-1, iNOS e IL-6 en la aorta. Además, el tratamiento con BBR redujo la translocación de NF- κ B al núcleo ¹⁰⁶. En ratones ApoE^{-/-} alimentados con homocisteína tiolactona (HTL), BBR (1.0 g / kg / d, *po*, 8 semanas) aumentó la estabilidad de la placa aterosclerótica en la arteria carótida y normalizó el estado redox. Estos efectos protectores sobre la función vascular podrían atribuirse a una activación de PPAR γ , que conduce a una baja regulación del estrés oxidativo ¹⁰⁷. BBR también derogó el estrés oxidativo inducido por HTL en HUVEC mediante la activación de PPAR γ ¹⁰⁷.

La visfatina es una adipocina proinflamatoria, que se expresa en la grasa visceral e induce disfunción endotelial al promover la producción de moléculas inflamatorias y de adhesión ¹⁰⁸.

La administración oral de BBR (5 mg / kg / d, *po*, 12 semanas) en ratones ApoE^{-/-} disminuyó la expresión sérica de visfatina y citocinas inflamatorias (TNF α e IL-6), así como redujo la distribución de visfatina en el placas ateroscleróticas ¹⁰⁸. El pretratamiento con BBR también revirtió el aumento inducido por visfatina de IL-6 y TNF α en HUVEC ¹⁰⁸. La mejora de la disfunción endotelial inducida por visfatina se asoció con la inhibición de la vía de señalización de MAPK (p38 y JNK) ¹⁰⁸. Además, BBR suprimió el aumento de p-p38 MAPK, p-JNK y la proteína X asociada a Bcl2 (Bax) en la disfunción endotelial inducida por visfatina en HUVEC ¹⁰⁸. Además, se sugirió que los efectos protectores de BBR (en agua potable (0.5 g / L), 14 semanas) en ratones ApoE^{-/-} pueden estar relacionados con la modulación de la microbiota intestinal, específicamente una regulación *positiva* en *Akkermansia* spp. abundancia que se sabe que regula la inflamación, la endotoxemia metabólica y la integridad de la barrera intestinal ¹⁰⁹. Un estudio reciente mostró que la inhibición BBR (50 mg / kg, *po*, dos veces por semana, 12 semanas) de la aterosclerosis inducida por HFD en ApoE^{-/-} los ratones se asocian con cambios en la composición de la microbiota intestinal, como el tratamiento de BBR que altera la aparición de *Firmicutes* y *Verrucomicrobia* ¹¹⁰.

El aumento de las micropartículas endoteliales circulantes en la circulación periférica muestra el estado del daño endotelial y la activación de las células endoteliales, la apoptosis y la lesión ¹¹¹. Tratamiento BBR (1,2 g / d, *PO*) en seres humanos sanos condujo a una disminución en malondialdehído suero y circula CD31⁺ / CD4⁻ micropartículas (como marcadores de lesión endotelial) y la mejora de la vasodilatación mediada por el flujo. BBR contribuyó a una mejora de la función endotelial *a través* hasta la regulación de eNOS expresión y expresión NOX4 abajo de la regulación, y la producción de ROS en HUVECs ¹¹²⁻¹¹⁴.

La vía de señalización TLR4 dependiente de MyD88 juega un papel crítico en el daño endotelial inductor de hipertensión. La activación de TLR4 podría activar NF- κ B, lo que lleva a una lesión de las células endoteliales *a través de* una mayor producción de enzimas inflamatorias y mediadores (incluidos COX-2, IL-1 e IL-6) ¹¹⁵. Un mayor nivel de TNF α inicia la apoptosis y el recambio de células endoteliales, lo que resulta en la formación de placas ateroscleróticas ¹¹⁵. El tratamiento con BBR inhibió la apoptosis, disminuyó la expresión de NF- κ B, así como los niveles de TNF α e IL-6 en células endoteliales aórticas aisladas de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) al disminuir la expresión de TLR4 y MyD88 ¹¹⁶. Las contracciones dependientes del endotelio (EDC) también están involucradas en la disfunción endotelial, y las EDC son causadas por factores contractuales como los prostanoideos endoteliales producidos por COX o el nivel aumentado de ROS ¹¹⁷. Los EDC de las arterias carótidas de SHR se redujeron mediante la administración de BBR ¹¹⁸. Se ha informado que este efecto es causado por la activación de AMPK activada, la inhibición del estrés del retículo endoplásmico (ER), la reducción de ROS y la expresión de COX-2 ¹¹⁸. También se ha informado que BBR (5, 10 mg / kg, *ip*) inhibe la actividad de NF- κ B y disminuye la producción de VCAM-1 en el pulmón de ratas estimuladas con LPS ¹¹⁹.

Hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca

La remodelación cardíaca se asocia con hipertrofia cardíaca progresiva, fibrosis y la eventual aparición de insuficiencia cardíaca (IC) ¹²⁰⁻¹²³. Las intervenciones en la remodelación cardíaca son estrategias importantes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca ¹²⁴. El efecto de BBR en HF se muestra en la Figura 4.

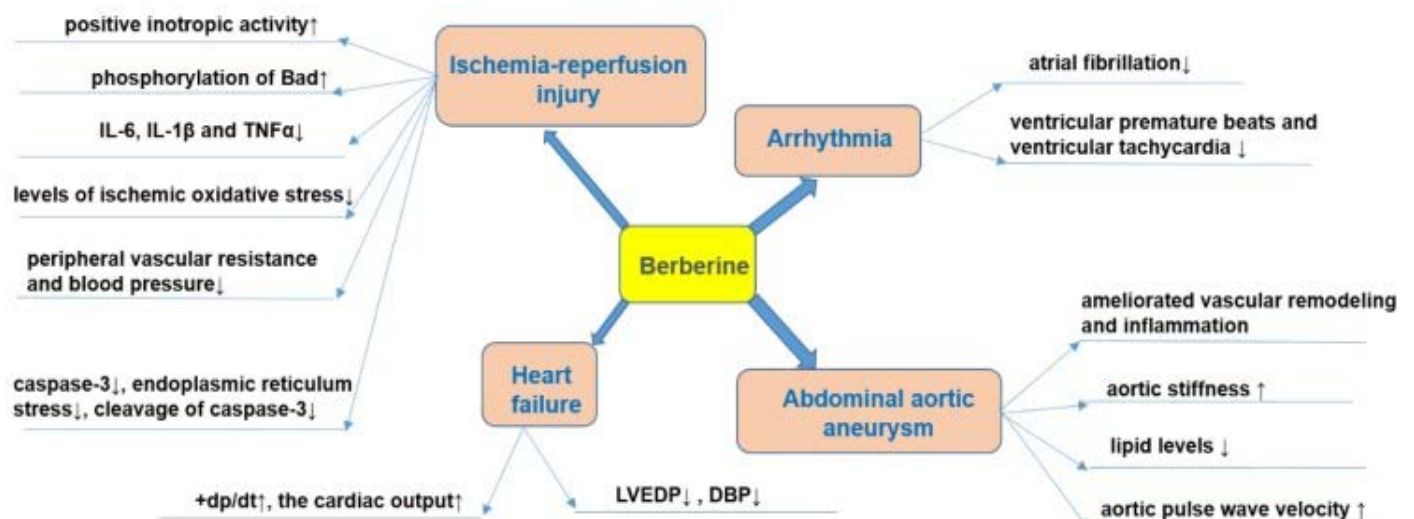


Figura 4: Efectos de BBR sobre insuficiencia cardíaca, arritmia, isquemia miocárdica y aneurisma aórtico abdominal. Específicamente, BBR previene la lesión por isquemia / reperfusión a través de su actividad inotrópica positiva, aumento de la fosforilación de Bad, disminución de la producción de mediadores proinflamatorios (IL-6, IL-1 β y TNF α), reducción del estrés oxidativo, disminución de la presión arterial, anti-Efectos apoptóticos y efectos protectores contra el estrés del retículo endoplásmico. BBR previene la insuficiencia cardíaca al aumentar el gasto cardíaco y disminuir el LVEDP y el DBP. BBR previene la arritmia al reducir los latidos prematuros ventriculares y la taquicardia. BBR previene el aneurisma aórtico abdominal al reducir la remodelación vascular y la presión, reducir la rigidez aórtica, modular el nivel de lípidos y aumentar la velocidad de la onda del pulso aórtico. \uparrow indica aumento o activación, y \downarrow indica disminución o supresión. **Abreviaturas** : mal, promotor de muerte asociado a Bcl-2; presión arterial diastólica (PAD), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), presión diastólica final ventricular izquierda (LVEDP), tasa máxima de aumento de la presión ventricular izquierda (+ dp / dt), factor de necrosis tumoral α (TNF α).

En modelos animales, BBR puede reducir el grado de IC. Por ejemplo, en perros con insuficiencia cardíaca ventricular izquierda isquémica, la inyección intravenosa de BBR (1 mg / kg, en 3 minutos) y luego la infusión repetida (0.2 mg / kg / min, 30 min) durante 10 días consecutivos, aumentó el gasto cardíaco y tasa máxima de aumento de la presión ventricular izquierda (+ dp / dt) mientras que la presión diastólica final ventricular izquierda (LVEDP), la presión arterial diastólica (DBP) y la resistencia vascular sistémica disminuyeron ¹²⁵. Las saponinas totales de *Panax ginseng* (20 mg / kg / d) combinadas con BBR (20 mg / kg / d) y captopril se administraron durante 12 días consecutivos a ratas en un modelo de HF inducido por inyección de dosis altas de isoproterenol (*sc*), y se observó un efecto anti-HF similar en ambos grupos ¹²⁶. BBR (63 mg / kg / d, *po*, 4 semanas) demostró además ser un fármaco potencial para mejorar los síntomas de HF al inhibir la sobrecarga de Ca²⁺ en los cardiomiocitos ¹²⁷.

La hipertrofia cardíaca patológica es un paso intermedio crítico hacia la insuficiencia cardíaca y otras enfermedades cardíacas ¹²⁸. BBR (10 mg / kg / d, *po*, 8 semanas) evitó el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda en ratas causada por sobrecarga de presión; + dp / dt aumentó, mientras que el peso de todo el corazón y el ventrículo izquierdo disminuyó, y el aumento del tamaño de las células del miocardio ventricular izquierdo se redujo significativamente ^{129, 130}. Los estudios mecanicistas han demostrado que BBR puede regular la proteína 32 de F-Box (FBXO32), una ubiquitina ligasa E3 y mTOR regulado negativamente, ERK1 / 2, así como la fosforilación de p38, que mejora la autofagia y por lo tanto inhibe la hipertrofia cardíaca ^{128, 131}. La fibrosis cardíaca es un cambio patológico importante en el desarrollo de insuficiencia cardíaca, arritmia y paro cardíaco ¹³². BBR puede restringir la fibrosis cardíaca al regular la expresión de relaxina *in vitro* ¹³³. La administración de BBR (5, 10 mg / kg / día, *po*, 4 semanas) obviamente también redujo la fibrosis cardíaca en ratas de dos riñones, dos pinzas (2K2C) a través de mayores niveles de NO y AMPc en el tejido ventricular izquierdo ¹³⁴.

Aneurisma aórtico abdominal

El aneurisma aórtico abdominal se caracteriza por la dilatación de la aorta abdominal con una etiología no completamente comprendida ¹³⁵. La presencia de aneurisma conduce al debilitamiento de la pared aórtica, seguido de una dilatación progresiva y un riesgo potencial de ruptura aórtica ¹³⁶. Hasta la fecha, solo se publicaron estudios muy limitados que investigan los efectos de BBR contra el aneurisma aórtico abdominal. Una de las posibles causas de formación de aneurismas es el aumento en la proporción de colágeno a elastina ¹³⁷. Se ha demostrado que BBR redujo significativamente la síntesis de colágeno en fibroblastos cardíacos sometidos a Ang II ¹³⁸. La activación de MMP también es un mecanismo que participa en la etiología de los aneurismas, ya que debilita los medios aórticos ¹³⁹. En este sentido, se informó que BBR obviamente disminuyó la actividad y la expresión de MMP-9, así como la expresión del inductor extracelular de MMP (EMMPRIN) en los macrófagos estimulados ¹⁴⁰. Además, el tratamiento BBR mejoró la remodelación vascular en un modelo de rata del síndrome metabólico al reducir los niveles aórticos de MMP-2 ¹⁴¹.

Está bien establecido que la formación de aneurisma aórtico abdominal está relacionada con la rigidez anormal de la pared ¹⁴². Un estudio clínico investigó los efectos del consumo durante dos meses de 200 mg de arroz de levadura roja (RYR), 500 mg de BBR y 10 mg de policosanoles en 70 pacientes

hipercolesterolémicos ¹⁴³. La intervención mejoró significativamente la rigidez aórtica al reducir los niveles de lípidos y aumentar la velocidad de la onda del pulso aórtico ¹⁴³. Además, en ratones de edad avanzada, se ha demostrado que BBR indujo la relajación de los VSMC con la disminución de la presión arterial y también redujo la rigidez vascular *mediante la* supresión de la actividad del potencial receptor receptor transitorio del canal Ca²⁺ vanilloide 4 (TRPV4) ¹⁴⁴. El efecto de BBR en aneurisma aórtico abdominal se resume en la figura [Figura 4](#).

Lesión por isquemia-reperfusión

La cardiopatía isquémica (ISHD) es causada principalmente por la aterosclerosis coronaria y sus complicaciones ^{145, 146}. El infarto de miocardio es el ISHD más grave con alta mortalidad ¹⁴⁵. La reperfusión es beneficiosa para la isquemia, pero también puede causar daño cardíaco severo ¹⁴⁵. Por lo tanto, el estudio de los mecanismos subyacentes de la isquemia-reperfusión (I / R) del miocardio, contribuye al tratamiento de la lesión de I / R en el tejido miocárdico ^{145, 146}. El efecto de BBR en la isquemia de miocardio se muestra en la [Figura 4](#).

Los experimentos en cardiomiocitos aislados en el modelo de hipoxia-reoxigenación mostraron que el pretratamiento con BBR resultó en una reducción en la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH) y malondialdehído (MDA), que son biomarcadores de la extensión de la lesión I / R ¹⁴⁷. BBR inhibió la lesión I / R mediante los siguientes mecanismos: i) actividad antioxidante directa y / o indirecta ¹⁴⁸; ii) actividad antiinflamatoria posisquémica ¹⁴⁹; iii) vasodilatación de arterias coronarias ¹⁵⁰; iv) actividad antiapoptótica en cardiomiocitos ¹⁵¹; v) suprimir una activación de autofagia durante I / R ¹⁵²; vi) promover la angiogénesis en el corazón después de una lesión I / R ¹⁵³.

Actividad antioxidante de BBR

BBR mostró actividad antioxidante directa en varios sistemas libres de células, como el ensayo de eliminación de radicales DPPH ^{154, 155}. Además, se observó actividad antioxidante en células cultivadas sujetas a estrés oxidativo ^{148, 156}. BBR inhibió el estrés oxidativo al aumentar la superóxido dismutasa (SOD), desacoplar la proteína 2 (UCP2) y disminuir la expresión de NOX, a *través de* SIRT1 / FoxO (cuadro de forkhead O) o vías de señalización AMPK ¹⁵⁷.

Efectos antiinflamatorios de BBR

BBR es anti-inflamatorio activo por la disminución de la secreción de una serie de citoquinas pro-inflamatorias / mediadores (IL-6, IL-1 β y TNF) en el tejido miocárdico y el suero mediante la supresión de PI3K / Akt vía de señalización ¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. BBR en cardiomiocitos en el modelo de ratón de lesión I / R inhibió las respuestas inflamatorias a través de la supresión de la vía de señalización NF- κ B ¹⁴⁹. Otro estudio mostró que BBR también puede activar la señalización SIRT1 y, por lo tanto, reducir aún más la respuesta inflamatoria miocárdica ¹⁶⁰.

Efectos hipotensores de BBR

BBR tiene efectos hipotensores al funcionar como vasodilatador en vasos sanguíneos aislados ^{161, 162}. La vasodilatación de las arterias coronarias y, por lo tanto, el flujo coronario es de importancia clave durante la lesión I / R del corazón ¹⁶³. En este contexto, BBR mejoró el flujo sanguíneo coronario en corazones de cobaya aislados con fibrilación ventricular ¹⁵⁰. Además, BBR puede estimular la contractilidad cardíaca (actividad inotrópica positiva) al aumentar los niveles de calcio intracelular además de disminuir la resistencia vascular periférica y la presión arterial ¹²⁷. Se proponen varios mecanismos para la vasodilatación y / o el efecto hipotensor de la BBR: i) el antagonismo en los adrenorreceptores α 1 en los VSMC ^{164, 165}; ii) la mejora del efecto hipotensor de la acetilcolina (ACh) sobre el *nervio vago* y, por lo tanto, la inhibición del reflejo presor del seno carotídeo ¹⁶⁶; iii) la liberación dependiente del endotelio de NO ^{167, 168}; iv) a *través de* la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) del eje ^{169 de} NO-cGMP; v) la activación directa de los canales de K⁺ en VSMC arteriales que conducen a la hiperpolarización, por lo tanto, la inhibición de la entrada de calcio que conduce a la relajación del músculo liso ^{168, 170}; vi) la inhibición de las corrientes de Ca²⁺ activadas por voltaje de tipo L y T en miocitos ventriculares ¹⁷¹.

Efectos antiapoptóticos de BBR

Uno de los principales mecanismos de BBR en la protección contra la lesión I / R es la inhibición de la apoptosis de los cardiomiocitos. Por ejemplo, en un modelo de ratón de I / R miocárdica, BBR inhibió la activación de caspasa-3, caspasa-9 y el factor de activación de la proteasa apoptótica 1 (Apaf-1) en cardiomiocitos, al tiempo que aumentó la expresión de Bcl-2-like proteína 1 y p53¹⁴⁹. En los corazones de ratas sometidos a lesión I / R, el tratamiento con BBR disminuyó la AMPK y la proteína 1 similar a Bcl-2 en las áreas de riesgo de miocardio, mientras que aumentó la AMPK en las áreas sin isquemia en comparación con los corazones control¹⁷². En los cardiomiocitos neonatales de ratas, BBR disminuyó la apoptosis de los cardiomiocitos estimulada por hipoxia-reoxigenación, aumentó la relación Bcl-2 / Bax, fosforilación activada de PI3K-Akt, AMPK y eNOS, mientras disminuyó la expresión de caspasa-3^{173, 174}. Estudios recientes sobre la lesión por hipoxia-reoxigenación en mioblastos cardíacos de rata H9C2 propusieron que BBR previene la apoptosis al modular la vía de señalización Notch1 / Hes1-PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina) / Akt¹⁷⁵, así como la activación de Smad7 (Madres contra el homólogo decapentaplégico 7)¹⁵¹. La activación mediada por BBR de la vía Smad7 resultó en la supresión de la expresión y actividad de caspasa-3. De hecho, la caída de Smad7 confirmó esta hipótesis¹⁵¹. Es importante destacar que BBR también activó el transductor de señal / Janus quinasa 2 (JAK2) y el activador de la ruta de transcripción 3 (STAT3), y por lo tanto disminuyó el estrés del retículo endoplásmico (ER)¹⁷⁶.

Efecto de BBR sobre autofagia y angiogénesis

La inhibición de la activación de la autofagia es un mecanismo adicional subyacente a los efectos protectores de BBR¹⁵². La incubación de las células con BBR o el tratamiento con BBR aumentaron la supervivencia de las células, disminuyeron la zona de infarto en corazones de ratones y suprimieron la autofagia, lo que se confirmó por la disminución de los niveles de expresión de proteínas relacionadas con la autofagia como SIRT1, BNIP3 y Beclin-1¹⁵². BBR también puede ser útil después de una lesión I / R, ya que BBR puede promover la angiogénesis de los lechos vasculares pequeños en las arterias coronarias¹⁵³. La aplicación post-isquémica de BBR durante 14 días redujo la zona de infracción, mejoró la función cardíaca, así como la expresión de miR-29b regulada por aumento y mejoró la proliferación y migración celular en células endoteliales de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD)¹⁵³.

Es importante destacar que también se observaron actividades protectoras similares de BBR contra la lesión I / R en tejidos no cardíacos¹⁷⁷. En las células neuronales durante la isquemia, BBR redujo la p53 y la ciclina D1, mejoró la fosforilación de Bad y disminuyó la escisión de caspasa-3, lo que induce la detención del ciclo celular e inhibe la apoptosis¹⁷⁷. Durante la fase de reperfusión, BBR se protegió de la lesión *por* isquemia cerebral *mediante la* activación de la vía de señalización PI3K / Akt¹⁷⁷. Un pretratamiento con BBR conservaba significativamente las células en respuesta a un oxidante fuerte (CoCl₂)¹⁷⁸. Las inyecciones de BBR se administraron antes de la cirugía I / R en ratas y aumentaron la supervivencia de las neuronas debido a los efectos antiapoptóticos mediados por la vía de señalización PI3K / Akt¹⁷⁹. Además, en un modelo de ratón de isquemia cerebral, BBR disminuyó la apoptosis neuronal *mediante la* activación de la vía de señalización PI3K / Akt¹⁸⁰.

La actividad protectora no solo era específica de BBR, sino que puede relacionarse con los otros miembros de la clase estructural de alcaloides de isoquinolina, ya que tanto la coptisina¹⁸¹ como la palmatina¹⁸² mostraron efectos protectores similares contra la lesión I / R en los corazones de las ratas.

Además, la administración de BBR (100 mg / kg / d, *po*, 14d) en ratas antes de la lesión I / R (una oclusión quirúrgica de la arteria coronaria LAD) resultó en un tamaño reducido de infarto y protección contra las arritmias¹⁷². BBR previno la ocurrencia y duración de latidos prematuros aislados, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular¹⁷². En otro modelo de infarto agudo de miocardio (inducción por inyección de isoproterenol), BBR (30, 60 mg / kg / d, *po*, 14d) disminuyó la elevación del ST estimulada por la isquemia miocárdica aguda, y también niveles séricos de músculo biomarcadores isquémicos disminuidos. / cerebro (MB) isoenzima de creatina quinasa (CK-MB), IL-6, TNF α y LDH¹⁸³. Por otra parte, *ex vivo* Los experimentos que evaluaron I / R en corazones aislados mostraron que los corazones tratados previamente con BBR antes de la isquemia habían mejorado la preservación de la presión desarrollada en el ventrículo izquierdo y LVEDP en comparación con el grupo¹⁷² no tratado. Es importante destacar que BBR no tuvo influencia en estos parámetros *per se* (en corazones sin lesión I / R)¹⁷².

Además una dispersión sólida de BBR y citrato de sodio (HGSD) mejoró la biodisponibilidad de BBR y la permeabilidad de la membrana, y el tratamiento con HGSD (12.5, 25, 50 mg / kg / d, *po*, 7d) protegió al corazón de la rata de la lesión I / R por atenuando las vías de señalización NF- κ B y JNK ¹⁸⁴ .

Ictus isquémico.

Similar al infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular también es el resultado de enfermedades vasculares o microvasculares que causan una interrupción del suministro de sangre cerebral y, en consecuencia, una disfunción cerebral ¹⁸⁵ . Hasta la fecha, la reperfusión es el tratamiento simplemente aprobado para el accidente cerebrovascular isquémico agudo ¹⁸⁶ . Consistentemente, los agentes trombolíticos / antiplaquetarios y la cirugía son las únicas opciones disponibles ¹⁸⁷ . Sin embargo, debido al hecho de que múltiples mecanismos están involucrados en la progresión del accidente cerebrovascular, el efecto terapéutico de los regímenes actuales es limitado y los agentes que poseen múltiples acciones farmacológicas han atraído mucha atención. La inflamación, la apoptosis y la oxidación son tres mecanismos principales para el proceso patógeno del accidente cerebrovascular ¹⁸⁸ .

Además del tratamiento de rutina, la administración de BBR 300 mg (*tid*, *po*) redujo significativamente los niveles séricos de factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) e IL-6 en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico cerebral agudo y, en cierta medida, disminuyó la aterosclerosis carotídea y déficit neurológico ¹⁸⁹ .

La arteria carótida derecha de las ratas se ligó (lesión isquémica) y se inyectó intraperitonealmente solución BBR (0.2 (2 mg / kg). Después de 30 minutos, las ratas fueron sometidas a condiciones hipóxicas al respirar aire con 10% de oxígeno y 90% de nitrógeno (un modelo de daño hipóxico). BBR reduce la dosis de isquemia cerebral-lesión hipóxica dependiente de la dosis ¹⁹⁰ . BBR (0,2, 0,5, 1 o 2 mg / kg, *ip* o 0,2, 0,02, 0,002 mg / kg, *iv*) inhibió la apoptosis inducida por la isquemia *a través de* la mejora de la ruta de señalización de PI3K / Akt y ejercida sus efectos neuroprotectores *in vivo* y *in vitro* ^{179, 191} . Los mecanismos adicionales de BBR para prevenir el daño cerebral isquémico incluyen la reducción de los niveles intracelulares de ROS y la posterior inhibición de la vía apoptótica mitocondrial ¹⁹² . Además, BBR (10, 40 mg / kg) puede reducir la lesión cerebral isquémica en ratas al promover la activación de la vía de señalización de Akt / GSK3 β (glucógeno sintasa quinasa 3 β) y claudina-5, mientras que regula negativamente la expresión de NF- κ B ³² . Un estudio similar mostró que el pretratamiento con BBR (25, 50 mg / kg / día, *po*, 14d) redujo el tamaño del infarto de forma dependiente de la dosis, los déficits neurológicos y el edema cerebral en el modelo de isquemia del tejido cortical realizado por oclusión transitoria de la arteria cerebral media ¹⁹³ . Su mecanismo puede depender de sus efectos antiinflamatorios, incluida una inhibición de la translocación nuclear del grupo de alta movilidad box1 (HMGB1) y NF- κ B, así como la expresión de TLR4 ¹⁹³ . Además, BBR puede promover la angiogénesis en ratas que sufren una lesión cerebral por isquemia-reperfusión, lo que puede estar relacionado con una mayor expresión del factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α) y su factor de crecimiento endotelial vascular genético (VEGF) ¹⁹⁴ .

BBR puede proteger las neuronas durante la isquemia cerebral focal al regular las citocinas antiinflamatorias y las citocinas proinflamatorias ¹⁹⁵ . La combinación de BBR y otras drogas ha sido probada para mejorar la isquemia cerebral. Por ejemplo, las ratas fueron reperfundidas después de una oclusión carótida común bilateral para inducir un modelo de isquemia cerebral global transitoria. La administración conjunta de BBR (5, 10, 20 mg / kg / d, 19d) y verapamilo (2mg / kg / d, 19d) mejoró la captación cerebral de BBR y mejoró las funciones cerebrales en ratas ¹⁹⁶ . El extracto de *Berberis* (que contiene 7.39 ± 0.78 mg / g de BBR) mejoró significativamente la lesión nerviosa inducida por un accidente cerebrovascular isquémico en jerbos, al inhibir la expresión de COX-2 y la producción de PGE₂ ¹⁹⁷ . Los componentes principales de Huang-Lian-Jie-Du-Decoction (HLJDD) son BBR, baicalina y jasminoidina, que se usan comúnmente en la medicina tradicional china para tratar el accidente cerebrovascular isquémico ¹⁹⁸ . La administración de HLJDD mejoró el accidente cerebrovascular isquémico en ratas al mejorar el metabolismo anormal y regular el estrés oxidativo, la autofagia neuronal y las respuestas inflamatorias ¹⁹⁸ . Un estudio que evaluó la fórmula Yi-qi-jie-du (YJ) con los principales componentes ginsenosidos (G), BBR y jasminoidina (J) (en una proporción 3 (G): 2 (BBR): 0.5 (J)) mostró La mejora del estado en la isquemia cerebral focal en ratas ¹⁹⁹ .

Arritmia

El efecto antiarrítmico de BBR fue reportado en primer lugar por Huang *et al.* en 1989 ²⁰⁰. Los autores indujeron arritmias ventriculares isquémicas en caninos al ocluir la arteria coronaria LAD y mostraron que BBR puede prevenir latidos prematuros ventriculares totales y taquicardia ventricular ²⁰⁰. Recientemente, BBR (2 mg / kg, *iv*) obstaculizó la fibrilación auricular inducida por ACh en conejos a través de la extensión del potencial de acción (AP) y el período refractario efectivo en los miocitos auriculares ²⁰¹. Además, BBR (a una concentración de 300 mmol / L) previno la arritmia inducida por estiramiento en corazones aislados con miocardio infartado de ratas Wistar ²⁰².

Los primeros estudios propusieron que BBR tiene efectos antiarrítmicos de clase III (al bloquear el canal K^+) ²⁰³. Sin embargo, estudios posteriores revelaron que BBR se dirige a varios tipos de canales, tales como el lento cardíaca (I_{Ks}) y rápida (I_{Kr}) K rectificadora retardada + canales, sensibles al ATP K^+ canal (K_{ATP}), hacia el interior rectificación de K^+ canal (I_{K1}), Ca^{2+} tipo L (I_{Ca}) ¹⁶⁶ y canales 4 activados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización humana (hHCN4) ²⁰⁴. BBR (10, 20 mg / kg, *po.*) suprimió la expresión del canal I_{Kr} en tejidos ventriculares de rata ²⁰⁵. Además, BBR inhibió la expresión del canal hERG en células HEK293 transfectadas con hERG ²⁰⁵. El canal HERG codificado por hERG es una subunidad importante del canal I_{Kr} ²⁰⁶. Contribuye de manera crucial a la repolarización cardíaca y su defecto conduce al síndrome de QT prolongado con manifestaciones como la repolarización tardía y el intervalo QT prolongado ²⁰⁶. BBR (27.1 mg / kg, *po.*) indujo la extensión de la duración AP y el intervalo QT en cobayas ²⁰⁷. BBR provocó una reducción de hERG madura al inducir defectos en el tráfico de canales, lo que condujo a una respuesta de hERG inmadura (respuesta de proteína desplegada), y la hERG defectuosa sufrió degradación en lisosomas y proteasomas ²⁰⁷. La fexofenadina y el resveratrol, como dos medicamentos que previenen el defecto del tráfico de hERG, pueden revertir la prolongación inducida por BBR de la duración de la AP ²⁰⁸. BBR también puede bloquear el canal hERG directamente mediante la interacción con los residuos V625, Y652 y F656, respectivamente, en la cavidad central del canal ²⁰⁹. El efecto de BBR sobre la arritmia se resume en la figura **Figura 4**

BBR en el tratamiento de enfermedades metabólicas

BBR en diabetes mellitus y sus complicaciones cardiovasculares

La diabetes mellitus (DM) está relacionada con la hiperglucemia crónica y el metabolismo anormal de carbohidratos, lípidos y lipoproteínas, que son causados por una producción inadecuada de insulina y / o acción de la insulina ^{210, 211}. La DM se reconoce cada vez más como una causa importante de mortalidad y morbilidad, y contribuye profundamente a la carga mundial de salud y al número de muertes ^{210, 211}. Según el último informe estadístico de la enfermedad (Federación Internacional de Diabetes, <https://www.idf.org/>): aproximadamente 425 millones de personas eran diabéticos en 2017 y se espera que este número aumente a 629 millones en 2045. Hay dos categorías de DM: diabetes tipo 1 (DMT1) y diabetes tipo 2 (DMT2) ²¹². La DMT1 se caracteriza por la deficiencia absoluta de la secreción de insulina, mientras que la DM2, la más común, tiene características de resistencia a la insulina (IR) y una respuesta secretora de insulina compensatoria insuficiente ²¹². Efectos terapéuticos de BBR en diabetes mellitus y sus complicaciones cardiovasculares se resumen en la **Figura 5**

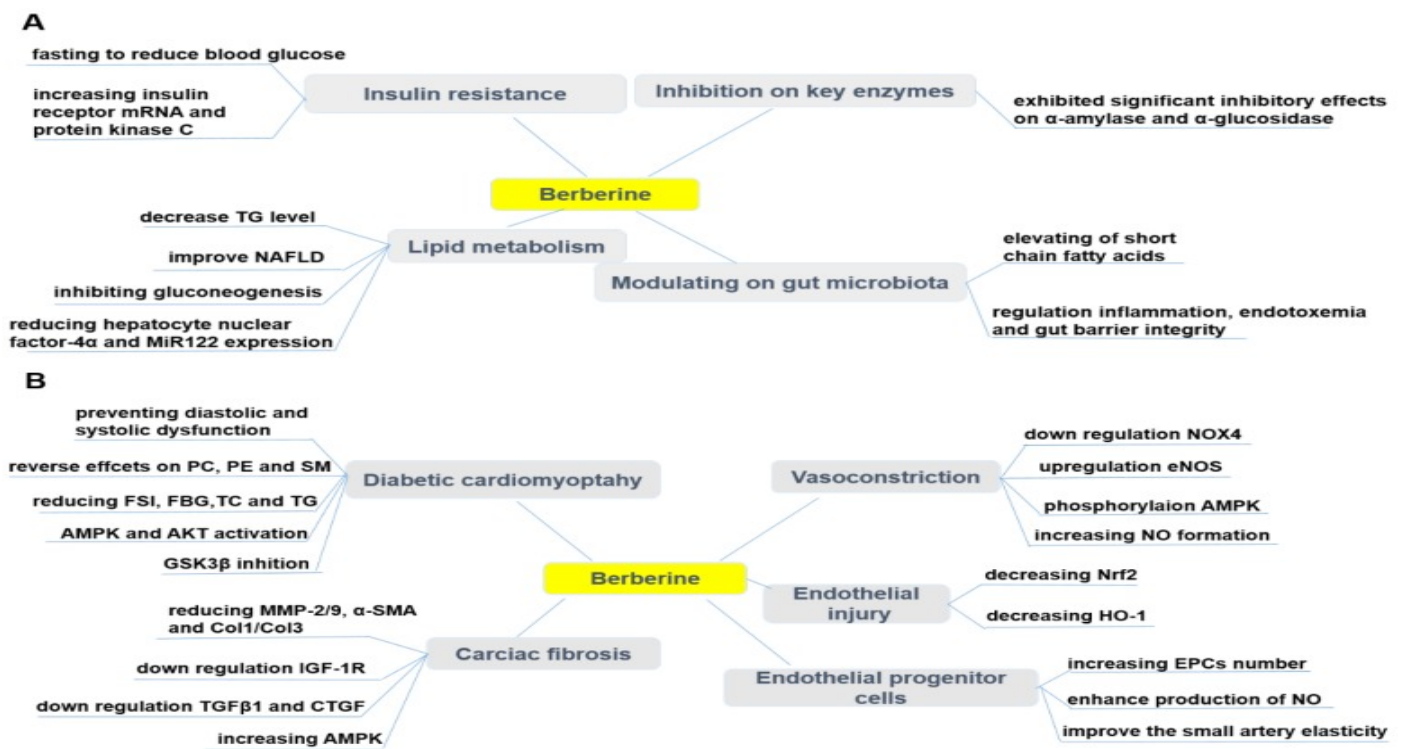


Figura 5 Efectos farmacológicos de la berberina en el tratamiento de la diabetes (A) y sus complicaciones cardiovasculares (B). BBR ejerce efectos protectores en la diabetes al mejorar la resistencia a la insulina, modulando el metabolismo de los lípidos y la microbiota intestinal, inhibiendo la actividad de la α -amilasa y la α -glucosidasa. BBR también previene las complicaciones cardiovasculares asociadas con la diabetes, como la miocardiopatía diabética, la fibrosis cardíaca, la lesión endotelial, la disfunción de las células progenitoras endoteliales y la vasoconstricción. \uparrow indica aumento o activación, y \downarrow indica disminución o supresión. **Abreviaturas:** AMP proteína quinasa (AMPK), actina del músculo liso α (α -SMA), colesterol (TC), colágeno (Col), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), dinucleótido fosfato-oxidasa (NOX), óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), células progenitoras endoteliales (EPC), glucosa en sangre en ayunas (FBG), insulina sérica en ayunas (FSI), glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK3 β), hemo oxigenasa-1 (HO-1), receptor de factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1R), metaloproteínasa de matriz (MMP), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), óxido nítrico (NO), factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), proteína quinasa B (Akt), esfingolípidos (SM), triglicéridos (TG), factor de crecimiento transformante β 1 (TGF β 1)

Efectos de BBR en T1DM y T2DM

Fisiológicamente, el nivel de glucosa en sangre está regulado por el hígado (gluconeogénesis y glucogenólisis) y la utilización de glucosa por los tejidos periféricos. Un aumento en la producción de glucosa hepática debido a una secreción / acción de insulina inadecuada es la causa principal de hiperglucemia en pacientes con DM ^{210, 211}. La DM puede provocar muchas complicaciones, como hiperlipidemia, hipertensión, aterosclerosis, hiperinsulinemia, retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica ^{213, 214}. Los medicamentos hiperglucémicos orales aprobados, como los derivados de sulfonilurea, metformina y tiazolidinedionas, según se informa, inducen algunos efectos secundarios ⁹⁻¹¹. Además de los efectos adversos, los medicamentos convencionales son caros y no siempre son satisfactorios para mantener el nivel normal de glucosa en sangre ²¹⁵. Muchas hierbas medicinales con potencial de efecto antidiabético se han utilizado ampliamente para tratar la DM en varios sistemas tradicionales de medicina en todo el mundo desde tiempos inmemoriales ²¹⁶. Hoy en día, el mercado de medicamentos antidiabéticos naturales está en auge, ya que son preferidos por su efectividad, menor incidencia de efectos secundarios y costos relativamente bajos ²¹⁶.

Recientemente, una gran cantidad de investigaciones ha demostrado que BBR es un prometedor compuesto hipoglucémico y anti-hiperlipidémico al modular varias vías de señalización ²¹⁷⁻²²¹.

BBR disminuye la masa corporal en pacientes con DM ²¹⁷⁻²¹⁹. El mecanismo exacto de acción subyacente al efecto hipoglucemiante de BBR no se aclara por completo. Los estudios *in vitro* e *in vivo* han resaltado que BBR contribuyó a sus actividades terapéuticas a través de diversos mecanismos y vías de señalización, incluida la mejora de IR, la activación de AMPK, la modulación de la microbiota intestinal, la reducción de la gluconeogénesis en el hígado y la glucólisis en los tejidos periféricos ^{217, 222-224}. Aunque muchos estudios han demostrado que BBR es un activador de AMPK ^{30, 225, 226}, en células HepG2 y C2C12, BBR promovió el metabolismo de la glucosa al estimular la glucólisis, y este efecto puede ser independiente de la actividad de AMPK ²²⁷. Un estudio reciente ha demostrado que BBR (150 mg / kg / d, *po*, 7d) promovió la absorción de glucosa y restringió la gluconeogénesis en ratas al inhibir SIRT3 y promover la ubiquitinación de la fosfoenol piruvato carboxiquinasa 1 (PEPCK1) ²²⁸. La entrada de piruvato en las mitocondrias a través del portador de piruvato mitocondrial (MPC) es un paso central en la gluconeogénesis hepática ²²⁹. BBR limitó la gluconeogénesis del piruvato mitocondrial al inhibir la desacetilación de MPC1 por SIRT3 ²²⁹. Esta puede ser una estrategia terapéutica para prevenir la producción excesiva de glucosa hepática ²²⁹. El efecto hipoglucémico de BBR también estuvo parcialmente mediado por un mecanismo antiinflamatorio y antioxidante ^{157, 230, 231}. Es un desafío justificar la eficacia clínica de BBR debido a su baja biodisponibilidad oral, aunque es clínicamente activa y ejerció efectos terapéuticos a través de diferentes mecanismos ^{232, 233}.

Efectos de BBR sobre la resistencia a la insulina (IR)

Se ha demostrado que BBR mejora la IR, que es la principal anomalía metabólica que culmina no solo con la DM2, sino también con el síndrome metabólico ²³⁴. Se puede definir como un estado en el que el nivel normal o aumentado de insulina produce una respuesta biológica atenuada ²³⁵. Varios investigadores han informado que BBR es eficaz para mitigar el IR a través de diferentes vías. Kong y col. ²³⁶ han investigado el mecanismo molecular de BBR contra IR y se encontró que BBR reduce la glucosa en sangre en ayunas (FBG) y la insulina sérica en ayunas (FSI), aumenta el ARNm del receptor de insulina (InsR) y la sensibilidad a la insulina, así como la proteína quinasa C (PKC) actividad tanto *in vitro* como en ratas T2DM. Mahmoud y col. ²³⁷ han demostrado que el tratamiento de ratas, con síndrome IR, con 50 mg / kg / día de BBR durante 2 semanas fue eficaz contra el síndrome IR al mejorar el IR, el perfil lipídico, las enzimas antioxidantes, las citocinas proinflamatorias y el IFN- γ . Liu y col. ^{238, 239} también han revelado la efectividad de BBR contra IR. El aumento de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) está involucrado en la obesidad y la IR como Yue *et al.* ²⁴⁰ han informado que BBR (200 mg / kg / d, *po*, 10 semanas) puede mejorar la IR en ratones alimentados con HFD y pacientes diabéticos al alterar la microbiota intestinal de la biosíntesis de BCAA y el catabolismo de BCAA en el hígado y el tejido adiposo.

Efectos de BBR en el metabolismo de los lípidos

BBR es bien conocido por mejorar los trastornos metabólicos de glucosa y lípidos. BBR fue un componente aprobado de nutracéuticos para el tratamiento de la hiperlipidemia en muchos países ²⁴¹. Kong y col. ²³ han descrito BBR como "un nuevo fármaco hipolipemiante" después de observar la eficacia de BBR para reducir el nivel de lípidos *in vitro* e *in vivo*, que era comparable a la de las estatinas. Zhao y col. ²⁴² han informado que BBR (150 mg / kg / día, *po*, 16 semanas) mejoró la NAFLD, una manifestación hepática crítica del síndrome metabólico, al inhibir la gluconeogénesis y regular el metabolismo de los lípidos. BBR (40, 60 mg / kg / d, *po*, 4 semanas) regularon la gluconeogénesis hepática y el metabolismo de los lípidos en ratones T2DM mediante la reducción de la expresión del factor nuclear de hepatocitos-4 α y miR122 ²⁴³. El principal metabolito de BBR *in vivo*, berberrubina (M3), mostró el efecto hipolipidémico más potencial al regular la expresión de LDLR en células HepG2 ²⁴⁴. Nueve análogos de berberrubina modificados en la posición C9 se analizaron para determinar su actividad hipolipemiante. Los resultados mostraron que la berberrubina y la hidroxipropil-berberina pueden regular la expresión de LDLR y PCSK9 del hígado a través de la vía de señalización ERK. La hidroxipropilberberina muestra un mayor efecto, lo que puede indicar que es un fármaco candidato para la anti-hiperlipidemia ²⁴⁴.

Efecto de BBR en la modulación de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal humana desempeña un papel vital en la mediación de la disfunción metabólica relacionada con la obesidad, incluida la T2DM ²⁴⁵.

Por ejemplo, Fei et al. ²⁴⁶ han revelado que una *Enterobacter cloacae* B29 productora de endotoxinas, obtenida del intestino de sujetos obesos, indujo IR y obesidad en ratones libres de gérmenes. Otro estudio ha demostrado que la endotoxina producida por el patógeno en el intestino, como *Escherichia coli*, causó obesidad e IR cuando se administró por vía subcutánea en ratones ²⁴⁷. Como BBR ha sido conocido por tratar la diarrea relacionada con infecciones intestinales, Han et al. ²⁴⁸, la hipótesis de que la regulación de la microbiota intestinal puede ser uno de los mecanismos antidiabéticos de BBR. Recientemente, Zhu et al. ¹⁰⁹ han informado que el tratamiento con BBR (en agua potable (0.5 g / L), 14 semanas) redujo significativamente la aterosclerosis en ratones tratados con HFD al regular la población de *Akkermansia* spp. que se confirmó que regula la inflamación, la endotoxemia y la integridad de la barrera intestinal. El estudio realizado por Zhang et al. ²³³ mostró que la microbiota intestinal modulada BBR (100 mg / kg / d, po, 18 semanas), y es particularmente importante que la elevación observada de los niveles de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) en el intestino, pueda contribuir a su efecto terapéutico contra la DM, obesidad y otras enfermedades metabólicas.

BBR como inhibidores de la α -amilasa y la α -glucosidasa

La inhibición de enzimas hidrolizantes de carbohidratos clave, en la α -amilasa y la α -glucosidasa relevantes para la clínica, ha sido reconocida como uno de los enfoques más efectivos para el tratamiento de la DM y retrasar la hiperglucemia posprandial ^{249, 250}. Las enzimas α -amilasa y α -glucosidasa están presentes en el intestino delgado y su borde en cepillo y son responsables de la descomposición hidrolítica de oligosacáridos y disacáridos complejos en glucosa y otros monosacáridos adecuados para la absorción ^{249, 250}. La inhibición de estas enzimas retrasó la digestión de carbohidratos, lo que resultó en una baja regulación en la tasa de absorción de glucosa intestinal y la posterior reducción de los niveles de glucosa posprandiales ^{249, 250}. Curiosamente, se ha encontrado que BBR exhibe una potencia inhibitoria significativa tanto contra la α -amilasa como contra la α -glucosidasa ^{223, 249, 251, 252}.

Efecto de BBR sobre la enfermedad cardiovascular y las complicaciones inducidas por DM

La exposición crónica a condiciones hiperglucémicas (que acompaña a la DM), puede causar daños a diversos tejidos, así como inducir lesiones vasculares y miocardiopatía ^{253, 254}. El nivel alto de glucosa juega un papel importante para la lesión endotelial. BBR (100 mg / kg / d, po, 8 semanas) mejoró la vasorelajación dependiente del endotelio de la aorta en ratas T2DM mediante la regulación negativa de la expresión de NOX4 y la expresión positiva de eNOS ²⁵⁵. El tono vascular normal es sostenido por varios agentes dilatadores y constrictores donde el NO es el vasodilatador principal. Una característica principal de la disfunción endotelial es la relajación dependiente del endotelio deteriorada ²⁵⁶. Se ha informado un efecto de BBR sobre el tono vascular en diferentes estudios ^{168, 169, 257}. BBR causó vasorelajación en células aisladas de aorta de rata mediante fosforilación de AMPK y eNOS ²⁵⁷. BBR se ha evidenciado para ejercer sus efectos protectores sobre el endotelio vascular a través de aumento de la formación de NO ^{168, 169}. Además, se ha demostrado que BBR (50, 100, 200 mg / kg / d, PO, 4wk) podría contribuir a la protección contra las lesiones endoteliales en tejido de la retina de ratas DM a través de la disminución de la expresión de factor nuclear eritroide 2 relacionada factor 2 (Nrf2) y hemo oxigenasa-1 (HO-1) ²⁵⁸. Tanto el endotelio como los VSMC subyacentes podrían verse afectados por BBR para inducir la relajación ¹⁶⁸. BBR, como sensibilizador de la señal de insulina en HUVEC, también mejoró la vasodilatación mediada por insulina en ratas diabéticas que implican la activación de PI3K / Akt y AMPK a través de la regulación positiva del InsR ²⁵⁹. El efecto vasodilatador de BBR (200 mg / kg / d, po, 4 semanas) también mejoró la vasodilatación de la arteria mesentérica inducida por ACh en ratas diabéticas ²⁵⁹. Hay hallazgos que indican que la disminución en la expresión de UCP2 y la acumulación de ROS mitocondrial están relacionadas con el daño vascular ²⁶⁰. Se ha descubierto que UCP2 reduce la apoptosis alta inducida por glucosa en HUVEC al aumentar Bcl-2 mientras disminuye la caspasa-3 y el citocromo c ²⁶¹. Al mismo tiempo, BBR promovió la biogénesis mitocondrial y mejoró la expresión de ARNm y proteína UCP2 en HUVEC cultivados ²⁶². BBR ejerció este efecto farmacológico de manera dependiente de AMPK, lo que condujo a la reducción del estrés oxidativo y la inflamación vascular ²⁶². El aumento de los eventos aterotrombóticos debido a la activación plaquetaria y la apoptosis son la causa principal de alta mortalidad y morbilidad durante la DM ²⁶³. La hiperreactividad plaquetaria y la apoptosis durante la DM son acumulaciones de ROS causadas por la activación de la aldosa reductasa (AR) y NOX. BBR protege las plaquetas al suprimir la actividad de AR y NOX en plaquetas tratadas con alto contenido de glucosa ²⁶³.

Las células progenitoras endoteliales (EPC) juegan un papel importante en la función endotelial ²⁶⁴. El número reducido y la función deteriorada de las EPC circulantes son marcadores de enfermedades vasculares y contribuyen a la elasticidad arterial deteriorada y la disfunción endotelial, particularmente en enfermedades cardiovasculares ²⁶⁴. Se ha confirmado que BBR (1.2 g / d, *po*, 30d) aumenta el número de EPC circulantes ^{265, 266}, mejora la producción de NO ²⁶⁵ y mejora la elasticidad de las arterias pequeñas ²⁶⁶ en voluntarios sanos. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado no hubo cambios en los EPC circulantes en individuos con dislipidemia después del tratamiento con una formulación nutracéutica que contiene BBR ²⁶⁷. Por el contrario, otro ensayo concluyó la mejora de la función endotelial después del tratamiento mediante la combinación de BBR, RYR y policosanoles, a través del aumento de la dilatación mediada por flujo dependiente del endotelio (FMD) en pacientes con hipercolesterolemia ²⁶⁸.

La miocardiopatía diabética (DCM) se considera una patología clínica independiente de las enfermedades vasculares concomitantes y puede ser causada principalmente por alteraciones en el sustrato energético ²⁶⁹. En el modelo DCM de rata inducido con alto contenido de sacarosa y HFD / estreptozotocina (STZ), BBR (10, 30 mg / kg / d, *po*, 16 semanas) previno significativamente la disfunción diastólica y sistólica, y la hipertrofia cardíaca ²⁶⁹. La fosfatidilcolina (PC), la fosfatidiletanolamina (PE) y el esfingolípido (SM) son biomarcadores potenciales de DCM, y el efecto protector de BBR en DCM puede ser a través de la reversión de las alteraciones metabólicas de PC, PE y SM ²⁶⁹. Tratamiento de BBR (100 mg / kg / d, *po*, 16 semanas) de ratas diabéticas pueden mejorar parcialmente la función cardíaca y reducir significativamente los niveles de FSI, FBG, TC total y TG. El mecanismo subyacente puede ser que BBR activó AMPK cardíaco y Akt en ratas diabéticas e inhibió la actividad de GSK3 β ²⁷⁰. De manera similar, en el modelo de hipertrofia de células H9C2 inducidas por palmitato, la expresión de cadena pesada de alfa-miosina (α -MHC) regulada por BBR, la expresión de cadena pesada de beta-miosina (β -MHC) regulada por disminución y por lo tanto inhibió la hipertrofia de células H9C2 ²⁷⁰. Además, BBR también mejoró la activación de AMPK y Akt en células H9C2 e inhibió la actividad de GSK3 β ^{270, 271}. Los corazones diabéticos son más sensibles a las lesiones I / R, y el tratamiento BBR protegió el corazón de las ratas diabéticas del daño I / R ²⁷². Este efecto protector de BBR se logró activando la actividad AMPK y Akt, al tiempo que inhibía la actividad GSK3 β en regiones no isquémicas de los corazones de ratas diabéticas ²⁷².

La fibrosis cardíaca diabética causa rigidez ventricular y conduce a la disfunción diastólica ²⁷³. En un modelo de rata diabética, el tratamiento BBR (100 mg / kg / d, *po*, 4 semanas) mejoró la fibrosis cardíaca y la disfunción al regular a la baja la expresión del receptor del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1R) en los fibroblastos cardíacos, específicamente al reducir expresión de MMP-2/9, actina de músculo liso α (α -SMA) y colágeno tipo 1 (Col1) en corazones diabéticos. BBR también ejerció un efecto similar en los fibroblastos cardíacos expuestos a altos niveles de glucosa ²⁷³. Además, BBR (50, 100, 150 mg / kg / d, *po*, 12 semanas) redujo la fibrosis cardíaca en ratas DM al regular negativamente la expresión del factor de crecimiento transformante β 1 (TGF β 1) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), reduciendo la expresión de Col1 y Col3 ²⁷⁴. Además, el tratamiento con BBR promovió el agotamiento de la glucosa y la absorción de glucosa, así como también mejoró el IR en las células H9C2, al menos parcialmente al aumentar la actividad de AMPK ²²². Además, BBR (100 mg / kg / día, *po*, 7d) mejoró las arritmias inducidas por isquemia (ligadura LAD) en ratas diabéticas ²⁷⁵. Los investigadores han demostrado que BBR revirtió la regulación a la baja de la corriente K⁺ transitoria hacia afuera (I_a) y I_{Ca} ²⁷⁵. En un estudio similar, BBR (60 mg / kg / día, *po*, 14d) condujo a la restauración del canal de potasio Kir2.1 rectificado hacia adentro disminuido a niveles casi normales ²⁷⁶. El efecto de BBR en Kir2.1, la subunidad principal de I_{K1}, se asoció con la recuperación del potencial de membrana en reposo y el alivio de las arritmias inducidas por isquemia en ratas diabéticas ²⁷⁶.

En conclusión, BBR es un candidato prometedor para la terapia de DM2 y síndrome metabólico. Sin embargo, se requieren investigaciones adicionales de los mecanismos de BBR para su aplicación adecuada en entornos clínicos.

Obesidad

La obesidad es una enfermedad metabólica compleja que ocurre tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo ²⁷⁷. La obesidad contribuye al desarrollo de varios otros problemas de salud, como enfermedades cardiovasculares, DM, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y depresión ²⁷⁷. La etiología de la obesidad es multifactorial y está asociada con una entrada de energía que excede la producción de energía ²⁷⁸.

Más comúnmente, es inducida por la ingesta excesiva de alimentos, la nutrición desequilibrada, la inactividad física y las predisposiciones genéticas. Otras causas de obesidad incluyen disfunción endocrina, enfermedades mentales o etiologías iatrogénicas ²⁷⁸.

BBR redujo la ingesta de alimentos en los ratones alimentados con HFD y disminuyó su aumento de peso ²⁷⁹. Tal efecto llevó a la pregunta de cómo BBR afecta el apetito. BBR puede mejorar la desregulación de lípidos al controlar la actividad de AMPK periférica y central ²⁸⁰. Aunque BBR no puede cruzar la barrera cerebrovascular, los estudios han demostrado que una aplicación de BBR por vía intraperitoneal causó una regulación al alza del 47% en los niveles de serotonina en el cerebro ²⁸¹. Se encontró que la expresión del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1R), la orexina A y el neuropéptido Y en el cerebro de los animales probados estaba regulada por aumento ²⁸². Junto con los cambios observados en el hipotálamo, esto puede ser un factor que causa la disminución del peso corporal, la lipólisis mejorada y la disminución de la IR en animales obesos experimentales e incluso en humanos.

Está claro que los efectos antiobesidad de BBR están asociados con su actividad antidiabética ²⁸³. Muchos estudios identificaron BBR como un activador de AMPK, que es, además de otros efectos, responsable de desencadenar la absorción de glucosa y la oxidación de ácidos grasos en los músculos esqueléticos, y la regulación de la secreción de insulina por las células secretoras de β pancreáticas ^{30, 225, 226}. Los efectos de BBR en un aumento del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) a través de la mejora de la secreción de GLP-1 y la biosíntesis de GLP-1 en las células L enteroendocrinas y algunas neuronas también se observaron, y la secreción de GLP-1 estimulada por BBR puede desencadenar sensación de saciedad y disminución de la ingesta de alimentos ²⁸⁴. Respuestas al estrés mitocondrial (*p. ej.*, inflamación mitocondrial y ruptura de la membrana) y la expresión de GLP-1 disminuyeron en el colon de ratones obesos inducidos por la dieta ²⁸⁵. La administración de BBR (100 mg / kg / d, *po.*, 8 semanas) aumentó la expresión de GLP-1 en ratones y evitó la respuesta al estrés mitocondrial ²⁸⁵. Todos estos efectos farmacológicos de BBR pueden traducirse en mejores resultados en DM y obesidad.

Varios estudios han demostrado una arquitectura intestinal alterada como resultado de un cambio en la composición de la microbiota intestinal a los phyla *Bacteroidetes* y *Firmicutes* ²⁸⁶. La función pivotal de protección de barrera conferida por BBR estuvo mediada por niveles elevados de SCFA ²³³. El análisis de perfiles de genes mostró que BBR puede regular la diversidad de la microbiota intestinal. En el grupo de ratas tratadas con BBR (100 mg / kg / d, *po.*, 18 semanas), se demostró que el cambio a SCFA productores de bacterias fue significativo ²³³. Por otro lado, el factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF), que inhibe la lipoproteína lipasa circulante (LPL), es un regulador como un mediador putativo de la modulación microbiana del almacenamiento de energía y la movilización de grasa ²⁸⁷. La expresión de FIAF regulada por aumento de BBR (200 mg / kg / día, *po.*, 6 semanas) en tejidos adiposos e intestinales y también cambió la abundancia de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* fecales en bacterias totales en el intestino de ratones alimentados con HFD ²⁸⁸. Además, Chae *et al.* ²⁸⁹ mostraron modulación del crecimiento de la microbiota intestinal, especialmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* por BBR.

Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)

NAFLD se manifiesta como una acumulación de TG en el hígado ²⁹⁰. La NAFLD está estrechamente relacionada con la obesidad y los factores de riesgo metabólicos relacionados (DM2 y dislipidemia). La NAFLD no tratada puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (NASH), caracterizada por inflamación persistente de hepatocitos y lesiones con o sin fibrosis. NASH puede progresar a cirrosis y cáncer de hígado ^{291, 292}.

Según las características principales de NAFLD, la primera opción terapéutica es la restauración del metabolismo de los lípidos desregulados, lo que conduce a la reducción de grasa y la pérdida de peso ²⁹⁰. BBR (5 mg / kg / d, *po.*, 3 semanas) mejoró el hígado graso en ratones obesos al regular la señalización neural del sistema nervioso central y la señalización periférica de AMPK ²⁹³. La proteína de unión al elemento regulador de esteroides 1c (SREBP1c) puede regularse mediante AMPK mediante fosforilación directa ²⁹⁴. La activación de AMPK suprime la actividad SREBP-1c y disminuye los niveles hepáticos y plasmáticos de TG y TC ²⁹⁴. BBR actuó como un potente inhibidor de SREBP-1c, posiblemente a través de la vía AMPK ^{295, 296}. BBR (100 mg / kg) puede regular negativamente SREBP-1c y mejorar el perfil lipídico en ratas ²⁹⁷. La combinación de BBR (50 mg / kg / d, *po.*, 8 semanas)

y curcumina (50 mg / kg / d, *po*, 8 semanas) es más efectiva que la lovastatina (100 mg / kg / d, *po*, 8 semanas) ²⁹⁸. BBR puede revertir el trastorno del metabolismo de los lípidos en las células 3T3-L1 inducidas por la olanzapina, un fármaco antipsicótico de segunda generación, al inhibir SREBP y activar AMPK α ²⁹⁹. La sobreexpresión de SREBP-1c conduce a la baja regulación de los niveles de ARNm del sustrato 2 del receptor de insulina (IRS-2) que está estrechamente relacionado con el IR ³⁰⁰ hepático. BBR redujo los niveles de TC en el hígado mediante la regulación negativa de la expresión de la proteína transportadora de esteroles 2 e inhibiendo la producción de prostaglandinas inducida por COX-2 ³⁰¹. La mejora de IR al aumentar la expresión de ARNm de IRS-2 es uno de los posibles mecanismos en el tratamiento de NAFLD con BBR ³⁰².

Otra proteína de unión al elemento sensible a carbohidratos (ChREBP) del factor de transcripción también participó en la modulación de genes lipogénicos (*p. Ej.* L-PK) como se ha demostrado en el hígado de ratas alimentadas con carbohidratos ³⁰³. BBR (380 mg / kg / d, *po*, 5 semanas) pudo suprimir la expresión de ChREBP y mejorar la síntesis de ácidos grasos en el hígado ³⁰⁴. BBR ha sido reportado como un potencial activador PPAR α en hámsters diabéticos ³⁰⁵, aunque este hallazgo es inconsistente con los resultados del estudio realizado previamente ³⁰⁶, donde BBR no influyó en la expresión de PPAR α , sino que regulaba directamente la expresión de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTTP) mediante la reducción de la metilación del promotor MTTP. MTTP regula el ensamblaje y la secreción de lipoproteínas que contienen ApoB (incluidas LDL y VLDL) ³⁰⁶. De manera similar, BBR (200 mg / kg / d, *po*, 16 semanas) puede mejorar los síntomas de NAFLD en ratas al aumentar la expresión de LXR α / FAS ³⁰⁷, UCP2 ³⁰⁸ y MTTP ³⁰⁶ en hepatocitos. Además, BBR (50 mg / kg / día, *po*, 8 semanas) inhibió la regulación por disminución de la carnitina-palmitoiltransferasa 1A (CPT 1A) inducida por HFD y la expresión de PPAR α en peces ³⁰⁹. BBR obviamente redujo la TC y el LDL-C en ratas hiperlipidémicas, mientras que la lipoproteína-colesterol de alta densidad regulada (HDL-C) y la expresión de CPT 1A ³¹⁰. BBR (5 mg / kg / d, *po*, 4 semanas) mantuvo el equilibrio energético y redujo la esteatosis hepática en ratones al mejorar la autofagia y activar el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), y este efecto dependía de SIRT1 ³¹¹, que es el inductor de la expresión de PPAR α . El agotamiento de SIRT1 atenúa la señalización de PPAR α y la β -oxidación de ácidos grasos, y puede conducir al desarrollo de estrés ER, inflamación hepática y esteatosis hepática ³¹². Por lo tanto, BBR puede ser eficaz para revertir la esteatohepatitis y la fibrosis de manera similar a los fibratos y otros agonistas de PPAR α en ratones, aunque no hubo una mejora significativa en los hallazgos histológicos en humanos ³¹³. El ligando 19 con motivo C-C (CCL19) se expresó altamente en pacientes con NAFLD ³¹⁴. En un modelo de NAFLD de rata inducida por HFD, metformina y BBR mejoraron la NAFLD activando la señalización de AMPK, y la metformina y BBR redujeron significativamente la alta expresión de CCL19 en ratas NAFLD. Se postula que la inhibición de CCL19 puede ser un tratamiento efectivo para NAFLD ³¹⁴.

El estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y las citocinas inflamatorias conducen al desarrollo de esteatosis hepática que puede progresar a NASH devastadora, lo que puede conducir a fibrosis y cirrosis ³¹⁵. Se ha observado un aumento de la respuesta inflamatoria (*p. Ej.*, TNF α , regulación positiva de IL-6) en pacientes con NAFLD ³¹⁶. TNF α es reconocido como un factor crítico en NAFLD y enfermedades hepáticas relacionadas y una inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias podría ser una estrategia importante para tratar NAFLD ³¹⁶. BBR obviamente redujo el p-JNK1 en hepatocitos primarios de ratón, mientras que el nivel de p-AMPK no cambió significativamente. Estos resultados mostraron que la inhibición de la inflamación por BBR podría tener mecanismos independientes de AMPK ³¹⁷, aunque Jeong *et al.* ⁸⁶ han informado que BBR (5 mg / kg / d, *ip*, 3 semanas) redujo la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 β y TNF α) en el tejido adiposo de ratones obesos db / db a través de la activación de AMPK. Mecanismos adicionales de atenuación de la esteatosis hepática pueden ser la modulación de la microbiota intestinal ³¹⁸. La HFD podría causar el crecimiento excesivo de bacterias Gram negativas en el intestino y, posteriormente, la alternancia de la composición de la microbiota intestinal, lo que conduce al aumento de la permeabilidad intestinal y la inflamación ³¹⁹. BBR (150 mg / kg / d, *po*, 4 semanas) podría disminuir el nivel de *Faecalibacterium prausnitzii* en ratas ³²⁰ así como la cantidad de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* en las heces de ratones alimentados con un HFD ²⁸⁸.

En conjunto, BBR representa un fármaco terapéutico muy prometedor en diversas enfermedades metabólicas a través de sus efectos pleiotrópicos, incluida la regulación del metabolismo de los lípidos y la glucosa, el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria. Dado que la mayoría de los estudios se realizan en

modelos animales preclínicos, se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados a gran escala para evaluar los efectos metabólicos de BBR en pacientes humanos.

Objetivos moleculares de BBR

BBR modula múltiples eventos celulares implicados en enfermedades cardiometabólicas mediante la modulación de múltiples objetivos relevantes de la enfermedad (Figura 6). Los principales objetivos moleculares involucrados en los efectos cardioprotectores y metabólicos son AMPK, PPAR, receptor de LDL (LDLR), factor nuclear de hepatocitos 1 α (HNF1 α), I κ B quinasa β (IKK β), regulador de información silencioso (SIRT1) y microbiota intestinal. En esta sección, se resumirá una cuenta detallada sobre los objetivos moleculares de BBR en varios CVMD.

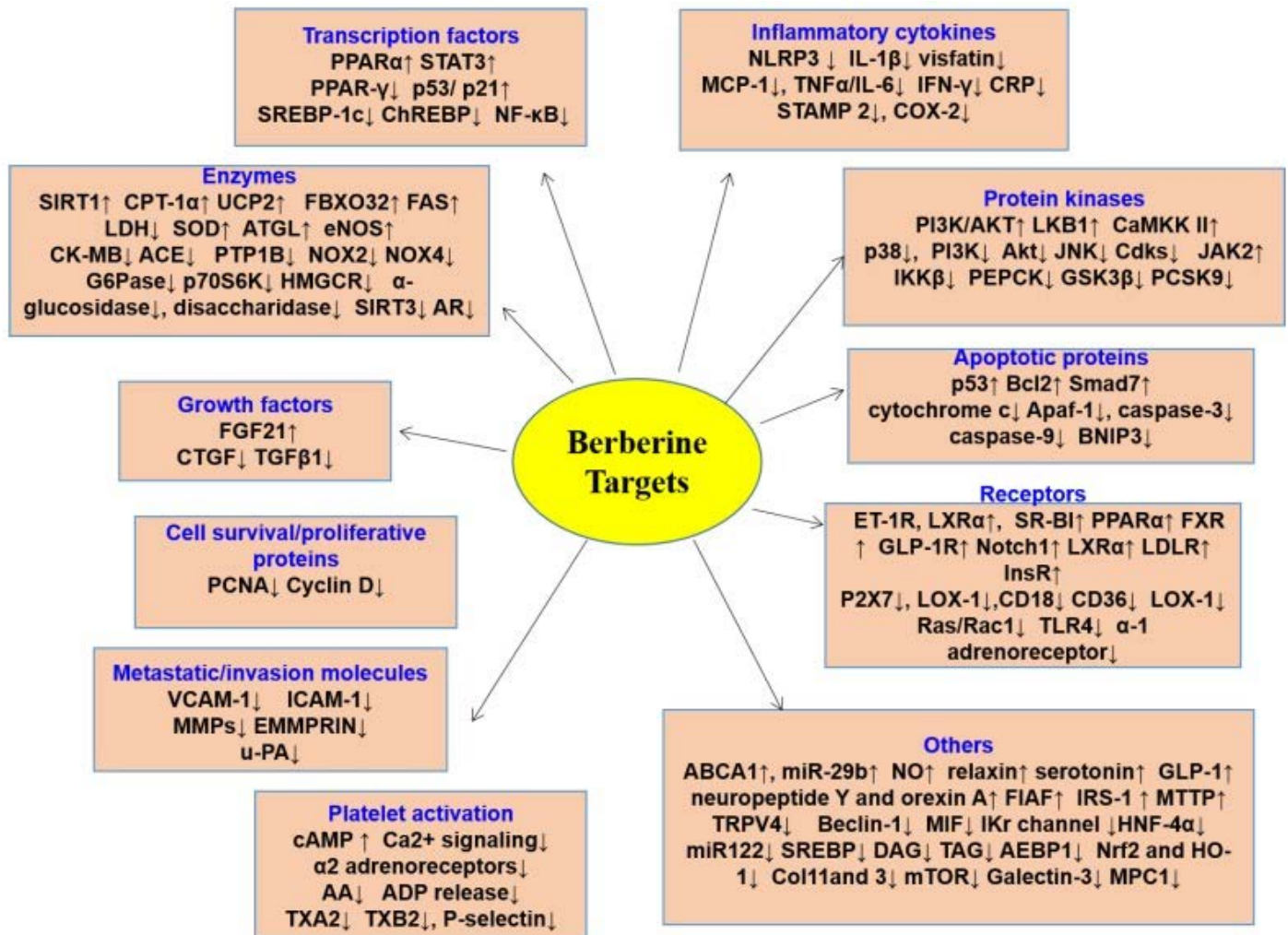


Figura 6: Objetivos moleculares de BBR. BBR ejerce sus efectos farmacológicos al regular la expresión de genes / proteínas responsables de los factores de transcripción, enzimas, factores de crecimiento, supervivencia celular / proteínas proliferativas, moléculas metastásicas / de invasión, activación plaquetaria, citocinas inflamatorias, proteínas quinasas, proteínas apoptóticas, receptores y otros. Al dirigirse a estas moléculas, BBR previene el desarrollo de múltiples enfermedades cardiovasculares y metabólicas. ↑ indica aumento o activación, y ↓ indica disminución o supresión. **Abreviaturas:** ácido araquidónico (AA), proteína de transporte de casete de membrana de unión a ATP A1 (ABCA1), enzima convertidora de angiotensina (ACE), difosfato de adenosina (ADP), proteína de unión a potenciador de adipocitos 1 (AEBP1), factor de activación de la proteasa apoptótica 1 (Apaf-1), triglicéridos adiposos lipasa (ATGL), aldosa reductasa (AR), quinasa II dependiente de calmodulina (CaMKK II), ligando 19 con motivo C-C (CCL19), el grupo de diferenciación 18 (CD18), el grupo de diferenciación 36 (CD36), proteína de unión al elemento sensible a carbohidratos (ChREBP), isoenzima MB de creatina quinasa (CK-MB), colágeno tipo 1 (Col1), proteína C reactiva (CPR), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), 1, 2-diacil-sn-glicerol (DAG), retículo endoplásmico (ER), inductor de MMP extracelular (EMMPRIN), receptor de endotelina 1 (ET-1R), sintasa de ácido graso (FAS), factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), factor

adiposo inducido en ayunas (FIAF), receptor farnesoide X (FXR), glucosa-6-fosfatasa (G6Pase), péptido similar al glucagón 1 receptor (GLP-1R), 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGCR), factor nuclear de hepatocitos-4 α (HNF-4 α), molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), I κ B quinasa β (IKK β), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), receptor de insulina (InsR), sustrato receptor de insulina 2 (IRS-2), quinasa N-terminal (JNK), lactato deshidrogenasa (LDH), receptor LDL (LDLR), receptor de lipoproteína de baja densidad oxidada tipo lectina-1 (LOX-1), proteína quimiotáctica monocítica 1 (MCP-1), factor inhibidor de la migración (MIF), metaloproteinasas de matriz (MMP), portador de piruvato mitocondrial (MPC), proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTTP), factor nuclear kappaB (NF- κ B), Nod similar a la familia del receptor de dominio de pirina que contiene 3 (NLRP3), óxido nítrico (NO), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa 2 (NOX2), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa 4 (NOX4), factor nuclear eritroide-2 relacionado con el factor 2 (Nrf2), proteína S6 quinasa (p70S6K), proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9), antígeno nuclear de células proliferantes ribosomales (PCNA), glicoproteína P (P-gp), fosfoenol piruvato carboxinasa (PEPCK), fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K), receptor α activado por proliferador de peroxisoma α (PPAR α), receptor activado por proliferador de peroxisoma γ (PPAR γ), proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), activa el regulador de información silencioso 1 (SIRT1), superóxido dismutasa (SOD), receptor del captador clase B tipo I (SR-BI), proteína de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP), 1, 2,3-triacil-sn-glicerol (TAG), factor de crecimiento tisular β 1 (TGF β 1), receptor tipo Toll 4 (TLR4), factor de necrosis tumoral α (TNF α), factor 2 asociado al receptor de TNF (TRAF2), potencial de receptor transitorio vanilloide 4 (TRPV4), proteína de desacoplamiento 2 (UCP2), activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (u-PA), molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1).

Una mayor proporción de AMP / ATP promueve la activación de AMPK, que es un regulador decisivo del metabolismo energético y es responsable de controlar varias características de la resistencia celular ^{321, 322}. Se descubrió que BBR disminuye la producción de ROS por regulación positiva de la expresión de SOD ^{323, 324} o regulación negativa de NOX, probablemente a través de la activación AMPK ^{30, 225}. Las acciones farmacológicas de BBR son similares a las de metformina, que actúa a través de la regulación de diferentes efectores en el metabolismo de lípidos y energía, como PKC, AMPK y MAPK ^{236, 325}. El aumento de la expresión de triglicéridos adiposos lipasa (ATGL), que fue mediada por AMPK, se consideró principalmente responsable del efecto de pérdida de peso corporal a largo plazo de BBR y este efecto también se atribuye al aumento de la lipólisis basal de TG presente en el adipocitos que se correlaciona directamente con dislipidemia y obesidad ³²⁶. Sin embargo, la proliferación de preadipocitos fue inhibida por BBR, a través de las vías C / EBP α y PPAR γ ^{327, 328}. Uno de los factores de riesgo de ECV, LDL-C, también fue reducido por BBR y este efecto fue a través del aumento de la expresión de LDLR, que también aumenta el aclaramiento hepático mediado por LDLR y la estabilización causada por BBR del ARNm de LDLR se reguló a través de la vía de señalización ERK, reveló el mecanismo detrás del efecto de reducción de colesterol de BBR ^{23, 329}. La modulación de LDLR se lleva a cabo en un nivel de traducción de correos donde BBR degradado y ubiquitinized HNF1 α ³³⁰⁻³³². Además, la regulación positiva de la expresión de LDLR depende de la activación de ERK ²³.

La regulación al alza del nivel de AMP y la consiguiente activación de AMPK por BBR también se relacionó con la inhibición del complejo respiratorio mitocondrial 1, que representa un objetivo prominente para los compuestos que mejoran la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo ³³³. BBR bloqueó el complejo 1 y condujo a la mejora de la liberación de lactato y el consumo de glucosa. Este proceso es independiente de la activación de AMPK ^{331, 334}. La modulación del metabolismo de los glucolípidos por BBR se produjo a través de la mejora de la expresión de PPAR α / δ y la expresión de PPAR γ regulada por disminución en el hígado ³³⁵. La homeostasis de los lípidos y la glucosa SOD también está regulada por AMPK ³³⁶. Zhao y col. ³³⁷ han demostrado que en los adipocitos normales y dañados por Mac-CM, la nandinina, un derivado de BBR, y BBR atenúan la IR a través de la reducción de la inflamación mediada por un efecto sobre AMPK y también dirigiéndose a IKK β a supresión aparente de las respuestas proinflamatorias por la activación de AMPK en macrófagos por BBR también se ha informado ^{86, 337}. Por lo tanto, los autores recomiendan el uso de BBR como suplemento dietético en la obesidad.

El principal mecanismo hipolipemiante de BBR fue la estabilización hepática de LDLR, que fue mediada *por la* intensificación de la vía dependiente de la quinasa regulada por la señal, junto con la actividad transcripcional del promotor de LDLR mejorada responsable de su efecto cardioprotector contra la lesión I / R ²⁷² . Un estudio reciente informó que BBR fue beneficioso para el mantenimiento del suministro de energía a los corazones diabéticos durante la lesión I / R ²⁷² . BBR inhibió la síntesis de Col1 y Col2, promovió la secreción de IL-10 tanto en fibroblastos cardíacos estimulados con Ang II como suprimió la secreción de TGFβ1 ¹³⁸ . El mismo estudio también reveló que la fosforilación de AMPK se incrementó en BBR ¹³⁸ . Después de la estimulación con Ang II en fibroblastos cardíacos, la proteína S6 quinasa (p70S6K) y la fosforilación de mTOR fueron reguladas negativamente por BBR. Además, miofibroblastos también podría ser inhibida por BBR *a través de* la disminución de la expresión de α-SMA ¹³⁸ . BBR también exhibió efectos inhibitorios sobre la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) que funciona como mediador de la señalización de insulina y cataliza la desfosforilación de proteínas al interactuar InsR, y mostró efectos de imitación de insulina en miocitos y adipocitos que sugirieron que BBR es un representante de una clase diferente de agente anti-hiperglucémico ³³⁸ .

Además del efecto sobre AMPK, un efecto de BBR en la salud humana era plausible debido a la estimulación del SIRT1, que también es responsable de los posibles efectos contra las consecuencias del estrés oxidativo ³³⁹ . Un estudio reciente ha demostrado que BBR (5 mg / kg / día, *ip* , 3 semanas) atenúa el estrés oxidativo en ratones diabéticos *a través de* la vía de señalización miR-106b / SIRT1 ³⁴⁰ . BBR también afectó la función del islote y, por lo tanto, fue beneficioso en la caída de los factores de riesgo cardiovascular en DM ³⁴⁰ . Otro estudio ha revelado que BBR tiene el potencial no solo de suprimir la formación de células espumosas, sino también la capacidad de ajustar la acumulación de lípidos ⁸² . Este efecto fue mediado por la activación de la vía AMPK-SIRT1-PPARγ ⁸² . Además, el mismo estudio ha demostrado que el efecto inhibitorio de las células espumosas se incrementó cuando se utilizaron BBR y atorvastatina en combinación en lugar de atorvastatina sola ⁸² . Otro estudio realizado en cardiomioblastos H9C2 tratados con doxorubicina mostró que el pretratamiento con BBR regulaba los niveles de proteína de SIRT1 y SIRT3 en presencia de doxorubicina ³⁴¹ . BBR también reprimió la activación de caspasa-3 y caspasa-9 inducida por doxorubicina. En los cardiomioblastos H9C2 tratados con doxorubicina, BBR mostró un efecto de modulación de la autofagia y un aumento de los marcadores de biogénesis mitocondrial y, por lo tanto, BBR puede usarse como un modulador para disminuir la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina ³⁴¹ . La vía de estrés SIRT1 / ER representa un mecanismo vital para los efectos neuroprotectores de BBR en la encefalopatía diabética ³⁴² . Se ha descubierto que BBR regula la expresión de la proteína SIRT1 y regula la expresión de las proteínas asociadas con el estrés ER, como la disulfuro de isomerasa (PDI), la enzima que requiere inositol (IRE) 1α, el factor de iniciación de la traducción eucariota 2 (eIF2) , Proteína homóloga C / EBP (CHOP) y retículo endoplásmico quinasa tipo PKR (PERK) ³⁴² .

La regulación de la microbiota intestinal es otro objetivo importante de BBR en hiperglucemia, hiperlipidemia, IR, DM y aterosclerosis ^{109, 233, 343-346} . La microbiota intestinal convirtió la BBR en una forma absorbible de dihidroberberina, que puede oxidarse aún más a BBR después de la absorción intestinal ³⁴⁷ . El aumento de la *Akkermansia* intestinal puede contribuir a los efectos ateroprotectores y metabólicos de BBR ¹⁰⁹ . BBR aumenta la cantidad de microbiota intestinal que produce SCFA, contribuyendo a los efectos beneficiosos en el huésped ³⁴³ . Conclusiones similares han surgido de varios estudios ^{233, 344-346} . La suplementación de BBR en la dieta de pollos de engorde promovió la colonización intestinal de microbiota sana a altas densidades de población ³⁴⁸ . Al normalizar la microbiota intestinal, BBR alivió la NASH y sus factores predisponentes en ratones ³⁴⁹ . BBR también reguló el metabolismo energético, ya que podría reducir los lípidos al regular el recambio de los ácidos biliares y la vía de señalización ileal FXR ³⁵⁰ posterior. Por lo tanto, BBR actúa a través de numerosas vías de señalización, lo que sugiere claramente que no actúa *a través de* un mecanismo ubicuo y actúa a través de mecanismos distintos para combatir enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

Ensayos clínicos de BBR en enfermedades cardiometabólicas.

Se han realizado varios ensayos clínicos para estudiar los efectos de BBR en la terapia de enfermedades cardiometabólicas y / o afecciones relacionadas con ellas. Estos ensayos clínicos en curso o completados se resumen en la Tabla complementaria 1 (en [material complementario](#)) [23](#), [112](#), [325](#), [351](#) - [364](#). Se excluyeron los ensayos que probaron los efectos de la combinación de nutraceuticos basados en BBR, porque los efectos observados no son específicamente atribuibles a BBR, sino, probablemente, a los efectos sinérgicos de todos los componentes bioactivos. En general, BBR se prueba en dosis que oscilaron entre 0,5 y 2,0 g / d, así como el período de tratamiento varió de 4 a 24 semanas. En estos ensayos, se ha demostrado que BBR mejora el perfil de lípidos en sangre [23](#), [112](#), [325](#), [351](#) - [360](#), nivel de glucosa [112](#), [325](#), [351](#), [357](#) - [361](#), presión arterial [112](#), [357](#), [360](#), IR [358](#), [360](#), función endotelial [112](#), peso corporal [357](#), [362](#) e inflamación sistémica [356](#).

Se han llevado a cabo ensayos clínicos seleccionados en sujetos con hipercolesterolemia [23](#), [112](#), [352](#), [353](#), [355](#), DM2 [325](#), [354](#), [360](#), [361](#), [363](#), obesidad [362](#), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) [364](#), síndrome coronario agudo (SCA) [356](#), síndrome metabólico [357](#), NAFLD [351](#), [359](#) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS) [358](#). Solo se realizó un estudio en sujetos sanos [112](#). Particularmente, 25 sujetos fueron asignados al azar en dos grupos: grupo de tratamiento BBR 1.2 g / d y un grupo control sin ningún tratamiento. Después de 4 semanas de tratamiento, TC, LDL-C, glucosa en sangre en ayunas (FBG) y presión arterial obviamente disminuyeron. Además, se observó una mejor función endotelial y una reducción de los niveles de micropartículas CD31 + / CD42 - [112](#).

Ensayo clínico de enfermedades metabólicas.

El efecto de BBR en pacientes con DM2

En pacientes con DM2, BBR mejoró el metabolismo de la glucosa y mejoró la sensibilidad a la insulina [361](#). Se realizó un estudio piloto en pacientes diabéticos para investigar la eficacia de BBR. 36 pacientes diabéticos fueron asignados al azar en dos grupos: BBR o metformina (ambos 1.5 g / d, 12 semanas) [361](#). Después del tratamiento, en ambos grupos, se observó una baja regulación estadísticamente significativa en los niveles de HbA1c glicosilada ($p < 0.01$), FPG y glucosa en sangre posprandial (PBG) ($p < 0.01$), lo que sugiere que BBR ejerció un efecto hipoglucémico comparable a el de metformina. Además, BBR redujo significativamente los niveles de TG y TC [361](#). Zhang y *col.* [325](#) han comparado los efectos de BBR (1.0 g / d) y metformina (1.5 g / d) o rosiglitazone (4.0 g / d) durante 8 semanas en pacientes con DM2. Después del período de tratamiento, BBR redujo el nivel de FPG y HbA1c. Los efectos de BBR fueron comparables a los de metformina y rosiglitazona. Para evaluar los posibles efectos y el mecanismo de BBR en IR, se evaluaron los niveles de expresión de InsR en linfocitos de sangre periférica (PBL) aislados de sujetos antes y después del tratamiento con BBR [325](#). Se observó una regulación positiva significativa de PBL que expresa InsR ($p < 0.01$), lo que sugiere que BBR puede ser eficaz en el tratamiento de IR mediante la regulación positiva de la expresión de InsR [325](#).

El efecto de BBR en pacientes con DM2 y dislipidemia

Zhang y *col.* [360](#) realizó un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego en 106 sujetos con DM2 y dislipidemia. Después de 12 semanas de tratamiento con BBR (1.0 g / d), se observó una mejora obvia en los niveles de FBG, glucosa en sangre después de la carga (P-LBG), HbA1c, TG, TC y LDL-C y sensibilidad a la insulina [360](#). Además, BBR también redujo la sistólica (SBP, $p = 0.001$) y DBP [360](#). Del mismo modo, Gu *et al.* [363](#) han demostrado que BBR (1.0 g / d, 12 semanas) mejoró el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina. Además, el tratamiento con BBR redujo la concentración sérica de 13 ácidos grasos libres (FFA), lo que sugiere que BBR fue eficaz en las condiciones patológicas relacionadas con T2DM reduciendo el nivel de FFA [363](#).

El efecto de BBR en pacientes con dislipidemia

Kong y col. ²³ informaron que BBR (1.0 g / d, 12 semanas) en un estudio clínico redujo los lípidos (TC, TG y LDL-C) y aumentó la expresión de LDLR. La proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9) regula negativamente el LDLR y se ha convertido en un objetivo potencial para la hipercolesterolemia ^{330, 365}, y se demostró que BBR puede mejorar significativamente la dislipidemia y la respuesta inflamatoria inducida por LPS en ratones mediante la disminución de la regulación de la expresión de PCSK9 en el hígado y luego la regulación positiva de la expresión de LDLR ³⁶⁵. El mecanismo específico por el cual BBR inhibió la expresión de PCSK9 puede ser a través de una disminución en la expresión de HNF1 α ³⁶⁶ y la atenuación de la transcripción de HNF1 α y SREBP2 de PCSK9 ³³². Este aumento de LDLR mRNA es independiente de la actividad de HMGCR, lo que sugiere que BBR es capaz de reducir el nivel de lípidos por un mecanismo diferente de las estatinas ²³. Un estudio de seguimiento evaluó los efectos hipolipidémicos de BBR (1.0 g / d) y simvastatina (0.2 g / d) solo o en combinación durante 8 semanas, en sujetos con hipercolesterolemia ³⁵⁵. En la terapia de combinación, los niveles séricos de LDL-C, TC y TG obviamente se redujeron después del tratamiento. Curiosamente, la monoterapia con BBR fue más efectiva que la simvastatina en la reducción de LDL-C, TC y TG ³⁵⁵.

Ensayo clínico de enfermedades cardiovasculares.

BBR también ejerció efectos beneficiosos en pacientes con ECV ^{356, 364}. En 12 pacientes con CHF refractaria, una infusión (0.02 o 0.2 mg / kg / min, 30 min) de dosis altas de BBR podría reducir la resistencia vascular sistémica y el índice cardíaco mejorado, mientras que en el grupo de dosis más baja solo redujo la frecuencia cardíaca de los pacientes ³⁶⁷. Alcanzar la concentración plasmática de BBR en pacientes con ICC superior a 0,11 mg / L, redujo significativamente la frecuencia y la complejidad de los latidos prematuros ventriculares (VPB), mientras que la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) aumentó ³⁶⁸. 79 pacientes con ICC recibieron BBR 1.2 a 2.0 g / día y tratamiento de rutina anti-HF durante 8 semanas consecutivas. BBR aumentó significativamente la capacidad de ejercicio y el índice de disnea-fatiga, mientras que disminuyó la frecuencia y la complejidad de los VPB ³⁶⁴. Meng y col. ³⁵⁶ han evaluado los efectos de BBR en 130 pacientes con SCA. Los sujetos fueron asignados al azar a un grupo de tratamiento (BBR 0.9 g / d como terapia complementaria durante 4 semanas) y un grupo control (solo terapia estándar). Después del período de tratamiento, BBR redujo los niveles de TC y LDL-C, así como los marcadores de inflamación (incluyendo PCR hipersensible, IL-6, MMP-9, VCAM-1, ICAM-1 y MCP-1), lo que sugiere que BBR es eficaz en el gestión global de CVD ³⁵⁶. Un estudio clínico reciente evaluó el efecto de una combinación nutracéutica oral compuesta por RYR y BBR sobre la inflamación subclínica, el perfil de lípidos, PCSK9 y la rigidez arterial en pacientes con infección por VIH tratados con terapia antirretroviral ³⁶⁹. Los resultados de este estudio mostraron un efecto positivo e informaron que la combinación nutracéutica redujo sustancialmente los niveles de PCSK9 y colesterol en plasma y mejoró la rigidez arterial ³⁶⁹.

Nuevo desarrollo de derivados de BBR en el tratamiento de enfermedades cardiometabólicas.

Se sintetizaron muchos derivados de BBR con el objetivo de mejorar su biodisponibilidad relativamente baja y disminuir la dosis necesaria para desencadenar los efectos terapéuticos deseados. Las principales posiciones del esqueleto BBR se representan en la Figura 7. Especialmente las posiciones 7, 8, 9, 12 y 13 fueron objetivos de modificaciones BBR ³⁷⁰. Se ha observado que la alquilación y la acilación de BBR en el anillo D pueden cambiar la biodisponibilidad ³⁷⁰. Como ejemplo, la pseudoberberina (10,11-dimetoxiderivada) IMB-Y53 *in vivo* aumentó las propiedades reductoras de la glucosa, probablemente debido a la disminución de la afinidad por P-gp ³⁷¹. BBR tiene una biodisponibilidad oral relativamente baja debido a la extensa salida de drogas mediada por P-gp en el tracto gastrointestinal ³⁷². Para abordar este problema, IMB-Y53 se preparó con el aumento de la absorción gastrointestinal y, por lo tanto, con otros efectos antidiabéticos ³⁷¹. El potencial de IMB-Y53 en CVMD queda por investigar en el futuro.

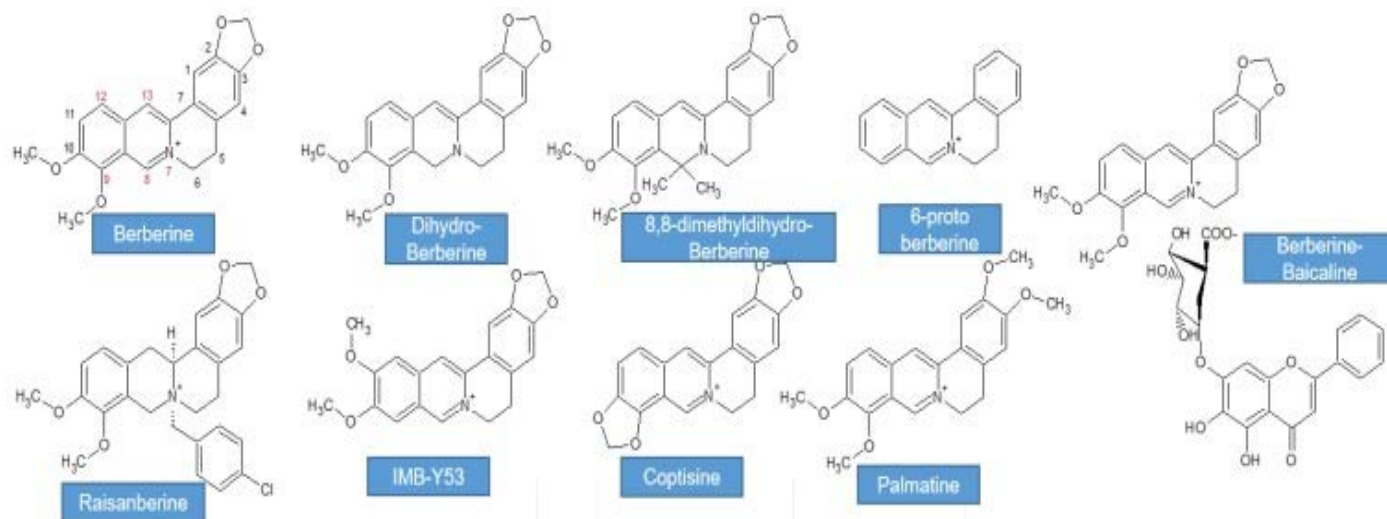


Figura 7: Derivados de BBR en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Actualmente, se están desarrollando varios derivados basados en el esqueleto estructural BBR. Estos derivados, tales como dihidroberberina, 6-protoberberina, raisanberina, IMB-Y53 e híbridos de berberina-baicalina, etc. tienen potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y metabólicas

Del mismo modo, la dihidroberberina y su análogo 8,8-dimetildihidroberberina fueron sintetizados y probados. La dihidroberberina y la 8,8-dimetildihidroberberina fueron más potentes que la BBR y parecieron tener efectos farmacodinámicos similares en el tratamiento de la diabetes tipo 2 a dosis más bajas [373](#). Un estudio de Turner *et al.* [333](#) indicó que 560 mg / kg de BBR en un modelo de ratas alimentadas con HFD tuvieron efectos similares en comparación con 100 mg / kg de dihidroberberina en la disminución de la adiposidad, la acumulación de TG en los tejidos y la IR. Representa un nuevo agente terapéutico para la terapia de T2DM [333](#). Además, se estudiaron los metabolitos BBR, se exploró su actividad y también se usaron para la síntesis de derivados con actividad más pronunciada. Como ejemplos, podemos mencionar derivados de 12-aminometil berberrubina (*por ejemplo*, 12- (N-metilpiperazina-4-metil)-berberrubina), que se sintetizaron como posibles sustancias antidiabéticas y se probaron en adipocitos 3T3-L1 y L6 miotubos para evaluar sus efectos sobre la actividad de reversión resistente a la insulina y el transporte de glucosa. Su efecto fue comparable a la rosiglitazona [374](#). El análisis adicional *in vitro* analizó el efecto de los derivados de berberrubina (*p. Ej.* [2-oxo-2- [2- [(2,3,4-trihidroxifenil) metileno] hidrazinil] etoxi] -9-berberrubina) en la α -glucosidasa, mostrando su capacidad para inhibir esta enzima y ser un potencial anti antidiabético [370](#).

BBR es un alcaloide isoquinolina que, y debido a su ion de amonio cuaternario, puede formar compuestos con otras moléculas con carga negativa, como BBR-baicalina, BBR-wogonosida y BBR-glicirricina [375](#). Se ha demostrado que estos complejos poseen una biodisponibilidad mejorada debido al aumento de la lipofilia en comparación con el fármaco original BBR [375](#). Un buen ejemplo de tal compuesto complejo es berberrubina-magnolol, que se sintetizó como compuesto antidiabético. Cuando se analizó, este derivado mostró baja toxicidad y mejoría en la absorción, el tiempo de metabolismo y un efecto aún mayor sobre la disminución de la glucemia [376](#).

La 6-protoberberina mostró actividad hipotensora, es decir, disminuyó la PAS y la frecuencia cardíaca por un efecto simpaticolítico central [377](#). La tetrahidroprotoberberina es un antagonista competitivo de los adrenoreceptores α_1 en la aorta de rata, y no mostró actividad vasorelajante dependiente del endotelio [378](#). Algunos complejos de protoberberina, *por ejemplo*, dímero de tetrahidroprotoberberina-aporfina, se describieron en la naturaleza [379](#). Recientemente se están desarrollando nuevos derivados de tetrahidroprotoberberina como inhibidores selectivos del receptor de dopamina D1 [380](#).

Raisanberine (*p*-chlorobenzyltetrahydroberberine cloruro), denominado también CPU 86017, es un fármaco cardioprotector novedoso para la terapia de la hipertensión arterial pulmonar (PAH), HF y arritmia [381-384](#). En un modelo de rata de HAP, la CPU 86017 redujo la ET-1 en los tejidos pulmonares, revirtió un aumento del nivel de ARNm de iNOS [381](#). La CPU 86017 también mejoró la función

cardíaca y los parámetros hemodinámicos en ratas sujetas al desarrollo de infarto de miocardio artificial ³⁸². El mecanismo principal de los efectos protectores de la CPU 86017 se atribuyó a los efectos inhibitorios sobre la entrada de calcio y la expresión estabilizada de PLB, FKBP12.6 y SERCA2a ³⁸².

El análisis de la actividad farmacológica en macrófagos RAW264.7 estimulados con LPS y modelos de ratones con inflamación aguda indican que BBR y sus derivados naturales tienen efectos antiinflamatorios, con el orden de oxberberina (OBB) > BBR > derivados reducidos (dos hidroquinona, DHBB) ³⁸⁵. Los mecanismos de BBR y sus derivados implican la inhibición de la vía de señalización NF- κ B ³⁸⁵. Se justifica una aclaración adicional del mecanismo y el potencial terapéutico de los derivados de BBR en enfermedades cardiometabólicas.

Observaciones finales y perspectivas futuras

Los estudios emergentes de la última década han demostrado de manera convincente que BBR tiene diversos efectos terapéuticos sobre diversas enfermedades cardiometabólicas, incluidas la hipertrofia cardíaca, la insuficiencia cardíaca, la aterosclerosis, el accidente cerebrovascular, la DM y la NAFLD. La eficacia de BBR para el tratamiento de múltiples enfermedades está mediada por su perfil farmacológico de múltiples objetivos, incluida la mejora de AMPK, PTP1B, SIRT1, PCSK9, LDLR, PPAR, NF- κ B y la modulación de la microbiota intestinal.

La seguridad de BBR puede basarse en la mala absorción oral. Las altas dosis de BBR pueden inhibir ciertos tipos de CYP, como CYP3A11 y CYP3A25 ^{386, 387} y la administración oral repetida de BBR (0,3 g tres veces al día) puede reducir la actividad de CYP2D6, CYP2C9 y CYP3A4 en sujetos sanos ³⁸⁸. Esto puede afectar el metabolismo de otras drogas y podría causar algunas interacciones hierba-droga; sin embargo, esto debería estudiarse más y apoyarse en investigaciones clínicas.

Como se mencionó, la baja biodisponibilidad de BBR debido a su pobre absorción oral y metabolismo extenso son los principales obstáculos para la aplicación práctica de BBR. Las formas modernas de dosificación oral ofrecen una serie de beneficios que incluyen una menor frecuencia de dosificación, un mejor control terapéutico y menos efectos secundarios. Los avances en materiales poliméricos, ingeniería de partículas y nanotecnología podrían resolver algunos de los problemas descritos para BBR. Los diferentes tipos de nanoportadores (polímeros, sílice mesoporosa magnética, lípidos, grafeno, nanopartículas de oro y plata) que encapsulan BBR también pueden superar sus deficiencias ³⁸⁹. Adicionalmente. Recientemente, varios grupos de expertos han recomendado la BBR como un nutraceutico eficaz para reducir los lípidos tanto en pacientes de bajo riesgo como en pacientes con intolerancia a las estatinas ^{390, 391}.

Las plantas con contenido de BBR son comúnmente parte de las preparaciones utilizadas en la medicina tradicional china y otros sistemas medicinales tradicionales. Además de este alcaloide, contienen otros compuestos relacionados y derivados de BBR. Las preparaciones de TCM son comúnmente complejas y también contienen otros metabolitos secundarios de plantas estructuralmente no relacionados. Esta investigación inspirada en combinaciones de BBR y otras sustancias. Como ejemplo, las proantocianidinas oligoméricas (OPC) son los principales componentes antidiabéticos en los extractos de agua de canela ³⁹². La combinación de OPC y BBR puede mejorar significativamente la farmacocinética de BBR en ratones diabéticos (al inhibir la expresión de P-gp en células intestinales Caco-2 y, por lo tanto, reducir el flujo de salida de BBR) y la eficacia hipoglucémica ³⁹². La combinación de BBR y resveratrol tiene un efecto hipolipidémico mejorado en ratones alimentados con HFD ³⁹³. Los estudios mecanicistas han demostrado que la combinación de BBR y resveratrol aumentó significativamente la expresión de LDLR en las células HepG2 a aproximadamente una vez en comparación con los dos medicamentos solos ³⁹³.

La modificación estructural adicional de BBR puede mejorar la biodisponibilidad oral, la eficacia y reducir la toxicidad potencial de BBR. Sin embargo, los resultados del estudio de la mezcla BBR con otros nutracéuticos o compuestos deben analizarse cuidadosamente, ya que no se utilizó BBR pura para estos estudios. Además, se requieren ensayos clínicos bien diseñados, a gran escala, de alta calidad y multicéntricos para evaluar la seguridad, el perfil toxicológico y la utilidad clínica de BBR (en comparación con los regímenes de tratamiento tradicionales) en CVMD en pacientes humanos.

Expresiones de gratitud

El trabajo fue apoyado por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (81603339, 81602344) y la Fundación de Ciencias Naturales de la provincia de Anhui (1708085QH175). SX recibió el Premio al Desarrollo Profesional de la American Heart Association (18CDA34110359). LZ fue apoyado por la Agencia de Investigación Eslovena ARRS (J3-8209). AS fue apoyado por el Instituto de Salud Carlos III (Proyecto CIBEROBN CB12 / 03/30038).

Ver referencias en el estudio en inglés.