

Pesquisa Multidisciplinar EM SAÚDE

EDIÇÃO XX

Capítulo 11

GPÉR: NOVO ALVO TERAPÊUTICO PARA SAÚDE CARDIOVASCULAR EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA

ROGER LYRIO DOS SANTOS¹

¹Docente - Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo.

Palavras-chave: Receptor de Estrogênio Acoplado à Proteína G; Estrogênios; Saúde Cardiovascular

DOI

10.59290/9201221205

EP EDITORA
PASTEUR

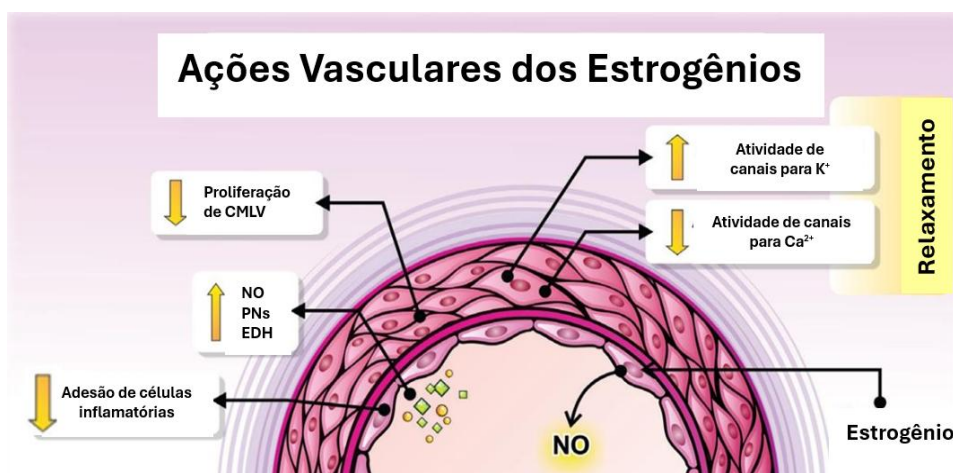
INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) constituem importante problema de saúde na maioria dos países (MOZAFFARIAN *et al.*, 2016) e continuam sendo a principal causa de morte do século XXI (LEIFERT & ABEYWARDENA, 2008).

Está bem estabelecido que os homens estão sob maior risco de desenvolverem DCVs do que mulheres na pré-menopausa com a mesma idade (MARANON & RECKELHOFF, 2013). O sexo masculino, por sua vez é apontado como fator de risco cardiovascular (PRÉCOMA *et al.*, 2019), embora o papel dos hormônios sexuais masculinos sobre o esse sistema ainda seja controverso. Não obstante, mulheres na pós-menopausa são mais susceptíveis a eventos cardiovasculares, possivelmente por alterações dos níveis hormonais (KURT & BUYUKAFSAR,

2013), mais especificamente devido às diminuições dos níveis de estrogênios no plasma (MENDELSON & KARAS, 2007). Os estrógenos parecem desempenhar papel significativo sobre a função vascular (**Figura 11.1**), o que contribui para sua ação cardioprotetora tanto em mulheres quanto em homens (SANTOS *et al.*, 2014). Esses hormônios podem ter sua ação mediada pela regulação da transcrição de genes ou via sinalização intracelular responsável pelos efeitos agudos do estrogênio (MEYER *et al.*, 2011). Além dos receptores estrogênicos que medeiam as suas ações clássicas, receptores estrogênicos (ER) intracelulares (ER- α e ER- β), um terceiro receptor de estrogênio acoplado a proteína G (GPER) tem sido apontado como um dos responsáveis pela via de sinalização intracelular que medeia efeitos agudos (extranucleares ou não genômicos) dos estrogênios (REVANKAR *et al.*, 2005).

Figura 11.1 Ações vasculares dos estrogênios. CMVL: células do músculo liso vascular; NO: óxido nítrico; PNs: prostanoídes; EDH: hiperpolarização dependente do endotélio; K⁺: íon potássio; Ca²⁺: íon cálcio



Fonte: Modificado de SANTOS *et al.*, 2014.

MÉTODO

Este capítulo apresenta uma revisão narrativa retrospectiva baseada em estudos experimentais, incluindo artigos originais e de revisão. A busca foi realizada em bases de dados robustas — PubMed, SciELO e Google Acadêmi-

co —, utilizando os descritores *G protein-coupled estrogen receptor*, *Estrogen*, *Sex Differences*, *Sex Hormones*, *Vascular Reactivity*, *Blood Vessels*, *Endothelium* e *Vascular Smooth Muscle Cells*, combinados com o operador booleano “AND”.

Foram incluídos artigos em inglês, classificados como Qualis A ou B na área de Ciências Biológicas II. Excluíram-se publicações indisponíveis na íntegra, de classificação inferior (Qualis C ou inferior), resumos de congressos e textos em outros idiomas.

Os estudos selecionados abordaram os efeitos mediados pelo GPER no sistema vascular de machos e fêmeas, com foco em suas interações com o endotélio, as células do músculo liso vascular e os vasos sanguíneos, assegurando ampla análise do tema.

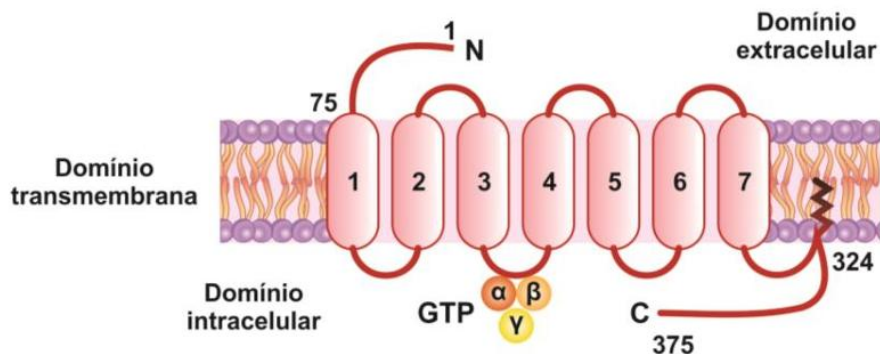
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a descoberta do primeiro receptor de estrogênio na década de 60, um segundo receptor foi descrito em 1996, por Kuiper *et al.* (KUIPER *et al.*, 1996), o que fez com que o primeiro receptor passasse do simples termo receptor estrogênico para receptor estrogênico alfa (ER- α), e esse segundo receptor descrito fosse chamado de receptor estrogênico beta (ER- β). A estes receptores foram atribuídas as ações clássicas e genômicas dos estrogênios. Contudo, nem todas as ações dos estrogênios podiam ser atribuídas a esses dois receptores. Interessantemente, em meados dos anos 90, um terceiro receptor estrogênico foi descrito em células B linfoblásticas humana, pertencente à superfamília de receptores acoplados à proteína G. Por não possuir ligante definido (receptor órfão), esse receptor foi inicialmente denominado GPR30, seguindo a numeração consecutiva de receptores acoplados à proteína G (OWMAN *et al.*, 1996). Posteriormente, foi demonstrado que esses receptores eram muito mais responsivos ao estrogênio do que a qualquer outro ligante, o que fez com que fossem renomeados e passassem a se chamar receptores estrogênicos acoplados à proteína G – GPER (CARMECI *et al.* 1997; THOMAS *et al.* 2005).

O GPER (**Figura 11.2**) possui ampla distribuição sistêmica e mostra forte expressão especialmente no sistema cardiovascular, sugerindo papel fisiológico na regulação da função vascular e miocárdica (MEYER *et al.*, 2011; KANG *et al.*, 2012), o que torna os efeitos do estrogênio mais complexos (PROSSNITZ & BARTON, 2014). Não obstante, estudos experimentais de imunorreatividade mostraram que o GPER é expresso nas células endoteliais e do músculo liso vascular de artéria carótida de rato de ambos os sexos e aorta de rato, bem como em artéria mamária e veia safena humana. Sendo assim, a expressão do GPER se dá ao longo da parede arterial e agonistas desse receptor poderiam provocar relaxamento dependente e independente do endotélio (AREFIN *et al.*, 2014). E ainda, as ações do GPER têm sido associadas a ativação de vias de sinalização rápidas como quinase regulada por sinais extracelulares (ERK 1/2) (FILARDO *et al.*, 2000), PI3k-Akt (MEYER *et al.*, 2014) e geração de 3'5' monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) (FILARDO *et al.*, 2002). Ademais, vários grupos têm relacionado a ativação do GPER com efeitos cardiovasculares benéficos em modelos animais, como redução da pressão sanguínea (LINDSEY *et al.*, 2009), manutenção da glicemia (MARTENSSON *et al.*, 2009), controle da obesidade (HAAS *et al.*, 2009) e proteção contra aterosclerose (MEYER *et al.*, 2014).

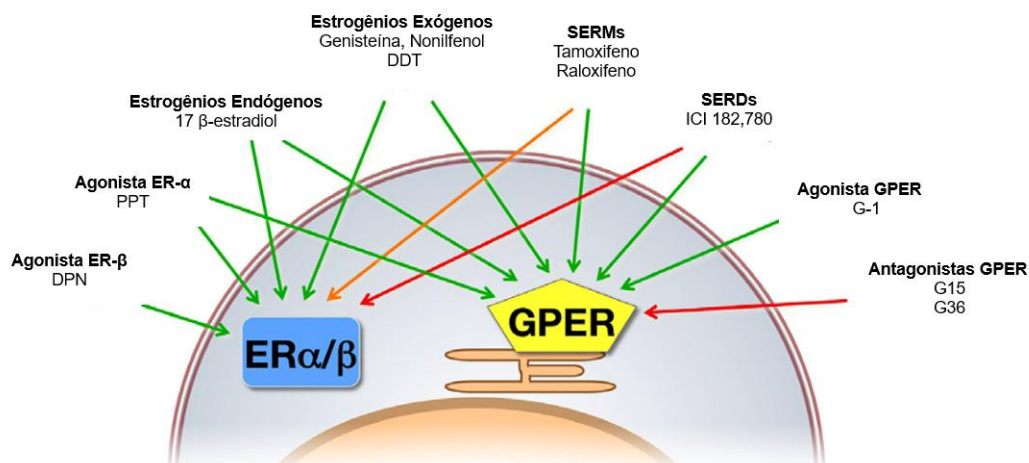
Existem diversos compostos que interagem com o GPER, e uma informação muito importante que devemos destacar é a de que alguns antagonistas dos receptores estrogênicos clássicos (ER- α e ER- β), como o ICI 162,780, podem atuar como agonistas do GPER (MEYER *et al.*, 2011). Assim, muitas ações benéficas dos estrogênios antes atribuídas apenas ao bloqueio das ações desses receptores clássicos (como em alguns tipos de câncer), podem também serem resultado da estimulação do GPER por tais antagonistas (**Figura 11.3**).

Figura 11.2 Representação esquemática da estrutura transmembrana heptahelical do receptor de estrogênio acoplado à proteína G (GPER)



Fonte: Modificado de PEIXOTO, 2022.

Figura 11.3 Agonistas e antagonistas do GPER, e dos receptores estrogênicos clássicos (ERα/β)



Fonte: Modificado de MEYER *et al.*, 2011

Terapias que envolvam compostos em esquema de reposição capazes de oferecer benefícios semelhantes aos estrogênios, sem os efeitos secundários indesejáveis da terapia de reposição hormonal clássica têm despertado interesse, dentre eles: fitoesteróides (SANTOS *et al.*, 2016) e moduladores seletivos de receptor de estrogênio (BORGIO *et al.*, 2011), principalmente por se tratar de um possível fator protetor contra o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Dentre esses compostos farmacológicos, destaca-se o G-1, a mais recente e promissora alternativa utilizada nas pesquisas experimentais sobre reposição hormonal (BOLOGA *et al.*, 2006).

O G-1 foi o primeiro agonista seletivo do GPER descrito (BOLOGA *et al.*, 2006) como ligante específico e de alta afinidade em relação a esse receptor com pouca ou nenhuma ligação a ER-α ou ER-β (REVANKAR *et al.*, 2005). Os efeitos desse agonista como vasodilatador foram determinados na aorta (LINDSEY *et al.*, 2009), artéria carótida (BROUGHTON *et al.*, 2010), artérias mesentéricas (PEIXOTO *et al.*, 2017; DELGADO *et al.*, 2021), arteríolas intracerebrais (MURATA *et al.*, 2013), artérias uterinas (TROPEA *et al.*, 2015), assim como, em artérias coronárias suínas (MEYER *et al.*, 2010). Contudo, também foi constatado o efeito

vasoconstritor do G-1 no rim isolado e perfundido de ratos, sugerindo ações bivalentes deste fármaco (KURT & BUYUKAFSAR, 2013).

Embora as ações do G-1 sobre a função vascular estejam sendo exploradas por diferentes grupos de pesquisa, incluindo aquele que lidero onde obtivemos importantes resultados tanto no leito coronariano (DEBORTOLI *et al.*, 2017) quanto em artérias mesentéricas de resistência de animais normotensos (PEIXOTO *et al.*, 2017) e hipertensos (DELGADO *et al.*, 2021), os reais e potenciais efeitos desse fármaco sobre o sistema cardiovascular na hipertensão em uma situação de deficiência de hormônios sexuais ainda não foram esclarecidos. Além disso, são escassos os estudos que abrangem as diferenças sexuais relacionadas à ativação seletiva do GPER, principalmente em vasos coronarianos e em artérias de resistência, estas últimas as mais importantes na regulação da homeostase vascular. Desse modo, são necessárias maiores avaliações experimentais a fim de melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na ativação do GPER nessas condições em ambos os sexos.

CONCLUSÃO

O uso de agonistas de receptores estrogênicos, especialmente do GPER no sistema cardiovascular, é uma questão clínica complexa que requer uma avaliação aprofundada de risco/benefício. Muitas pesquisas já foram feitas com o agonista seletivo do GPER, o G-1, mas pesquisas adicionais ainda são necessárias. Após a menopausa, o desenvolvimento de doenças cardiovasculares se deve não apenas à queda dos estrogênios, mas também à queda da progesterona e da testosterona. Embora o GPER seja mais responsivo aos estrogênios, ele também responde às estimulações da progesterona e da testosterona, tornando o cenário ainda mais complexo e fortalecendo o papel desse receptor como um importante alvo terapêutico na pós-menopausa. Assim, a caracterização das ações vasculares mediadas pelo GPER, pode não apenas contribuir para melhor compreensão das ações desse receptor, mas também representar uma vantagem em relação às terapias tradicionais com hormônios sexuais, por manter os benefícios oferecidos por tais hormônios, sem o risco de câncer de mama e útero apresentados por eles.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOLOGA, C. G. *et al.* Virtual and biomolecular screening converge on a selective agonist for GPR30. *Nature Chemical Biology*, v. 2, n. 4, p. 207-212, 2006. DOI: 10.1038/nchembio775.
- BORGIO, M. V. *et al.* Effect of Tamoxifen on the Coronary Vascular Reactivity of Spontaneously Hypertensive Female Rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 44, n. 8, p. 786-792, 2011. DOI: 10.1590/S0100-879X2011007500099.
- CARMECI, C. *et al.* Identification of a gene (GPR30) with homology to the G-protein coupled receptor superfamily associated with estrogen receptor expression in breast cancer. *Genomics*, v. 45, n. 3, p. 607-617, 1 nov. 1997. DOI: 10.1006/geno.1997.4972.
- DEBORTOLI, A. R. *et al.* GPER Modulates Tone and Coronary Vascular Reactivity in Male and Female Rats. *Journal of Molecular Endocrinology*, v. 59, n. 2, p. 171-180, 2017. DOI: 10.1530/JME-16-0117.
- DELGADO, N. T. B. *et al.* Sex differences in the vasodilation mediated by G protein-coupled oestrogen receptor (GPER) in hypertensive rats. *Frontiers in Physiology*, v. 1, p. 1-19, 2021. DOI: 10.3389/fphys.2021.659291.
- FILARDO, E. J. *et al.* Estrogen action via the G protein-coupled receptor, GPR30: stimulation of adenylyl cyclase and cAMP-mediated attenuation of the epidermal growth factor receptor-to-MAPK signaling axis. *Molecular Endocrinology*, v. 16, n. 1, p. 70-84, 2002. DOI: 10.1210/mend.16.1.0758.
- FILARDO, E. J. *et al.* Estrogen-induced activation of Erk-1 and Erk-2 requires the G protein-coupled receptor homolog, GPR30, and occurs via trans-activation of the epidermal growth factor receptor through release of HB-EGF. *Molecular Endocrinology*, v. 14, n. 10, p. 1649-1660, 2000. DOI: 10.1210/mend.14.10.0532.
- HAAS, E. *et al.* Regulatory role of G protein-coupled estrogen receptor for vascular function and obesity. *Circulation Research*, v. 104, n. 3, p. 288-291, 2009. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.190892.
- KANG, S. *et al.* Chronic activation of the G protein-coupled receptor 30 with agonist G-1 attenuates heart failure. *PLoS One*, v. 7, n. 10, p. 1-9, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0048185.
- KUIPER, G. G. J. M. *et al.* Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate. *Proceedings of the National Academy USA*, v. 93, p. 5925-5930, 1996. DOI: 10.1073/pnas.93.12.5925.
- KURT, A. H. & BUYUKAFSAR, K. Vasoconstriction Induced by G1, a Protein-coupled Oestrogen Receptor 1 Agonist, in the Isolated Perfused Rat Kidney. *European Journal of Pharmacology*, v. 702, p. 71-78. 2013. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.01.020.
- LEIFERT, W. R. & ABEYWARDENA, M. Y. Cardioprotective actions of grape polyphenols. *Nutrition Research*, v. 28, p. 729-737, 2008. DOI: 10.1016/j.nutres.2008.08.007.
- LINDSEY, S. H. *et al.* Chronic treatment with the G protein-coupled receptor 30 agonist G-1 decreases blood pressure in ovariectomized mRen2. Lewis rats. *Endocrinology*, v. 150, n. 8, p. 3753-3758, 2009. DOI: 10.1210/en.2008-1664.
- MARANON, R. & RECKELHOFF, J. F. Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clinical Science (London, England: 1979)*, v. 125, n. 7, p. 311-8, 2013. DOI: 10.1042/CS20130140.
- MARTENSSON, U. E. A. *et al.* Deletion of the G protein-coupled receptor 30 impairs glucose tolerance, reduces bone growth, increases blood pressure, and eliminates estradiol-stimulated insulin release in female mice. *Endocrinology*, v. 150, n. 2, p. 687-698, 2009. DOI: 10.1210/en.2008-0623.
- MEYER, M. R. *et al.* G protein-coupled estrogen receptor protects from atherosclerosis. *Scientific Reports*, v. 4, n. 7564, p. 1-9, 2014. DOI: 10.1038/srep07564.
- MEYER, M. R.; PROSSNITZ, E. R.; BARTON, M. The G protein-coupled estrogen receptor GPER/GPR30 as a regulator of cardiovascular function. *Vascular Pharmacology*, v. 55, n. 1, p. 17-25, 2011. DOI: 10.1016/j.vph.2011.06.003.

MEYER, M. R. *et al.* Dilation of epicardial coronary arteries by the G protein-coupled estrogen receptor agonists G-1 and ICI 182,780. *Pharmacology*, v. 86, n. 1, p. 58–64, 2010. DOI: 10.1159/000315497.

MOZAFFARIAN, D. *et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American heart association. *Circulation*, v. 26, p. 447–454, 2016. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000366.

MURATA, T. *et al.* G Protein–Coupled Estrogen Receptor Agonist Improves Cerebral Microvascular Function after Hypoxia/Reoxygenation Injury in Male and Female Rats. *Stroke*, v. 44, n. 3, p. 779–785, 2013. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.678177.

OWMAN, C. *et al.* Cloning of human cDNA encoding a novel heptahelix receptor expressed in Burkitt's lymphoma and widely distributed in brain and peripheral tissues. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 228, n. 2, p. 285–292, 1996. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1654.

PEIXOTO, P. *et al.* GPER agonist dilates mesenteric arteries via PI3K-Akt-eNOS and potassium channels in both sexes. *Life Sciences*, v. 183, p. 21–27, 2017. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.06.020.

PEIXOTO, P. Diferenças Sexuais no Relaxamento Induzido pelo Agonista Seletivo do GPER em Artérias de Resistência de Ratos Gonadectomizados. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal do Espírito Santo; Vitória - SP, 2022.

PRÉCOMA, D. B. *et al.* Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian society of cardiology – 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 113, n. 4, p. 787–891, 2019. DOI: 10.5935/abc.20190204.

PROSSNITZ, E. R. & BARTON, M. Estrogen biology: new insights into GPER function and clinical opportunities. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 389, n. 1, p. 71–83, 2014. DOI: 10.1016/j.mce.2014.02.002.

REVANKAR, C. M. *et al.* A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science*, v. 307, n. 5715, p. 1625–1630, 2005. DOI: 10.1126/science.1106943.

SANTOS, R. L. *et al.* Pomegranate Peel Extract Attenuates Oxidative Stress by Decreasing Coronary Angiotensin-converting Enzyme (ACE) Activity in Hypertensive Female Rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part A-Current Issues*, v. 79, p. 1–10, 2016. DOI: 10.1080/15287394.2016.1213690.

SANTOS, R. L. *et al.* Sex hormones in the cardiovascular system. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, v. 18, n. 2, p. 89–103, 2014. DOI: 10.1515/hmbci-2013-0048.

THOMAS, P. *et al.* Identity of an Estrogen Membrane Receptor Coupled to a G Protein in Human Breast Cancer Cells. *Endocrinology*, v. 146, n. 2, p. 624–632, 1 fev. 2005. DOI: 10.1210/en.2004-1064.

TROPEA, T. *et al.* Pregnancy Augments G Protein Estrogen Receptor (GPER) Induced Vasodilation in Rat Uterine Arteries via the Nitric Oxide-cGMP Signaling Pathway. *PloS One*, v. 10, n. 11, p. 1–9, 2015. DOI: 10.1210/en.2004-1064.