

## TESIS DE MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS

# Injuria renal oxidativa en la hipertensión arterial inducida por angiotensina II

**Estudiante:** Dr. José Boggia

**Tutores:** Prof. Agdo. Dr. Oscar Noboa - Prof. Agdo. Dr. Homero Rubbo

Depto de Fisiopatología, Centro de Nefrología y Depto. de Bioquímica

Hospital de Clínicas – Facultad de Medicina

Universidad de la República

Tesis defendida en Diciembre de 2008

La Hipertensión Arterial (HTA) esencial tiene la más alta prevalencia entre las enfermedades cardiovasculares. A su vez una proporción mayoritaria de la morbimortalidad cardiovascular se asocia al antecedente de HTA. Sin embargo, los mecanismos de generación de la misma y aun los mecanismos generadores de daño no se comprenden completamente. La HTA sal sensible da cuenta de una parte mayoritaria de las formas de HTA esencial y las alteraciones renales en el manejo de sodio están directamente relacionadas a este fenómeno.

En el modelo de infusión de Angiotensina-II se ha demostrado injuria vascular oxidativa en anillos de aorta. Más recientemente se postula que el desarrollo de injuria renal mínima podría explicar el desarrollo de HTA sal sensible en este modelo.

Nuestra hipótesis es que el estrés oxidativo y nitrativo participa de la generación de lesiones renales en el modelo de infusión de Angiotensina-II por mecanismos similares a los descritos a nivel vascular. Nos propusimos identificar los sectores de la nefrona que están más involucrados, explorar los mecanismos generadores de estrés oxidativo y explorar potenciales vías de modulación farmacológica.

Para testar esta hipótesis realizamos la puesta a punto de un modelo animal de infusión continua de Angiotensina-II y un modelo

complementario en cultivos de células de túbulo proximal. En ambos modelos evaluamos la generación de estrés nitrativo y oxidativo inducido por Angiotensina-II. Se evaluó la presencia del marcador 3-nitrotirosina, la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) y se sondearon las principales fuentes potenciales de generación de especies reactivas del oxígeno (ERO) en este modelo. Adicionalmente se realizó modulación farmacológica con bloqueadores del receptor AT-1 (Losartán potásico) y se realizaron algunos ensayos con drogas con efectos inmunomoduladores y antiproliferativos: Rosiglitazona, Everolimus y Ácido Nitroaraquidónico.

Los resultados mostraron que la exposición a Angiotensina-II genera un incremento de la proteinuria, arteriopatía aferente, un aumento de la nitración tubular y disfunción mitocondrial en la corteza renal y en las células del túbulo proximal. Los resultados sugieren que el mecanismo de nitración involucra un incremento concomitante de las enzimas sintasa de óxido nítrico (NOS) y especies oxidantes como el superóxido ( $O_2\cdot^-$ ) favoreciendo así la formación de peroxinitrito y la generación de daño nitrativo. La modulación farmacológica con Losartán contrarrestó el incremento en la presión arterial y la proteinuria. Sin embargo aumentó aún más la expresión de la enzimas NOS, sugiriendo que este efecto puede estar mediado por receptores AT-2.

Las otras drogas inmunomoduladoras ensayadas mejoraron efectivamente algunos de los cambios inducidos por la Angiotensina-II.