

Variaciones del sistema angiotensina-vasopresina hipotalámico ante hipertensión arterial y su tratamiento con captopril

Ibrahim González-Marrero 2, Leandro Castañeyra-Ruiz 2, Héctor De Paz-Carmona 2 Agustín Castañeyra-Ruiz 2, Juan M. González-Toledo1, Emilia M Carmona-Calero 1,2.

1. Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, La Laguna, Tenerife. Islas Canarias. España. 2. Departamento de Biotecnología, Instituto de Investigación y Ciencias de Puerto del Rosario. Puerto del Rosario, Fuerteventura. Isla Canarias. España

Correspondencia: igonzale@ull.es

Resumen

Variaciones del sistema angiotensina-vasopresina hipotalámico ante hipertensión arterial y su tratamiento con captopril

El núcleo paraventricular hipotalámico (PVN) y el núcleo supraóptico (SOP) son dos estructuras cerebrales estrechamente relacionadas con el eje hipotálamo hipofisario y juega un importante papel en la regulación cardiovascular y en los mecanismos del equilibrio hidrosalino. La hormona vasopresina o antidiurética (ADH), bien conocida por sus efectos presor e inhibidores de la diuresis, es primero sintetizada en las neuronas magnocelulares del PVN y el SOP y otras estructuras hipotalámicas. Los axones originados en estas neuronas pasan a través de la zona interna de la eminencia media (ME) y alcanzan el lóbulo posterior de la hipófisis. Hemos usado ratas macho de diez semanas de edad divididas en cuatro grupos: un grupo control formado por cinco ratas Wistar-Kyoto (WKY), un grupo control tratado formado por cinco ratas WKY tratadas con captopril, un grupo hipertenso formado por cinco ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y un grupo hipertenso tratado formado por cinco ratas SHR tratadas con captopril. Se ha usado anticuerpo primario anti-vasopresina (VAS) para el estudio inmunohistoquímico. En el grupo hipertenso la reacción inmunohistoquímica fue ligeramente más intensa que el grupo control, lo que podría significar que esta aumentada su producción y consecuentemente su liberación. Mientras que, el tratamiento con captopril produce un incremento de vasopresina en el grupo hipertenso y una disminución en el grupo control.

Palabras clave. Núcleo supraóptico, núcleo paraventricular, hipotálamo, vasopresina, hipertensión

Summary

Variations of the hypothalamic angiotensin-vasopressin system in the arterial hypertension and its captopril treatment

The paraventricular hypothalamic nucleus (PVN) and supraoptic nucleus (SOP) are two brain structures closely related with hypothalamic-hypophyseal axis and play an important roll in the cardiovascular regulation and of the salt-water

balance mechanism. The hormone vasopressin, well known for its pressor and antidiuretic effects, is primarily synthesized in the magnocellular neurons of the PVN and other hypothalamic structures. We have used male rat of ten week old divided in four groups: a control group formed by five WKY rats, a control treated group formed by five WKY rats treated with captopril, a hypertensive group formed by five SHR rats and a hypertensive treated group formed by five SHR rats treated with captopril. For immunohistochemical study a primary antibody anti-vasopressin (VAS) was used. We have found immunoreactive material for anti-VAS in neurons and fibres of the nuclei supraoptic and paraventricular hypothalamic nuclei. In the control group the reaction was strongly positive for the vasopressin and in the hypertensive group the immunohistochemical reaction was wicker than the control. While, the captopril treatment produced an increase in the vasopressin IRM in the hypertensive group and a decrease in the WKY group.

Key words. Supraoptic nucleus, paraventricular nucleus, hypothalamus, vasopressin, hypertension

Introducción

Las regiones cerebrales implicadas en la regulación central de la bebida, el apetito por la sal, la presión sanguínea y la función cardiovascular son el núcleo supraóptico (SOP), el núcleo paraventricular (NPV) y los núcleos hipotalámicos mediales [1,2]. La angiotensina es una hormona / neurotransmisor que coordina la actividad de varios agentes fisiológicos implicados en el balance de los fluidos corporales. Parte de este complejo de acciones es llevada a cabo por el sistema angiotensinérgico cerebral que es un factor esencial en la regulación de los mecanismos de la sed, la ingesta de sodio y la liberación de vasopresina [1,2,11,14]. La vasopresina esta principalmente sintetizada en las neuronas magnocelulares del hipotálamo desde donde parte los axones que se dirigen al lóbulo posterior de la hipófisis pasando por la zona interna de la eminencia media [4]. La secreción de esta hormona es controlada, al menos en parte, por estímulos angiotensinérgico que proceden del órganos subfornical (SFO) que llegan a los núcleos SOP y NPV del hipotálamo [1,2,10,11,14].

Estudios inmunohistoquímicos que la angiotensina se encuentra en la misma neuronas del hipotálamos que esta la vasopresina [5,6,7]. El propósito del presente trabajo estudiar el sistema angiotensina-vasopresina en el hipotálamo de ratas hipertensas.

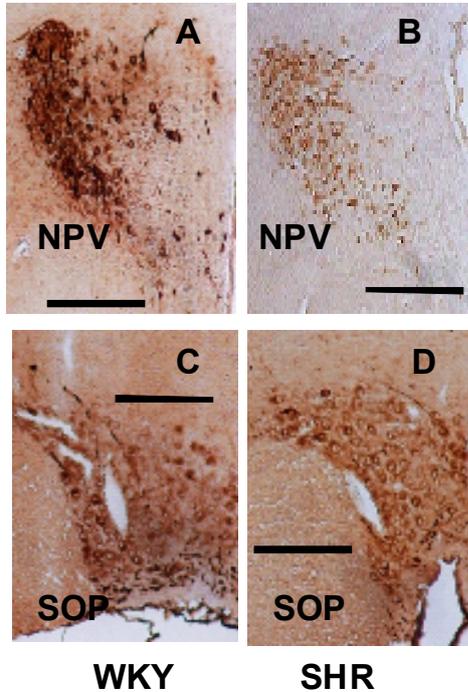


Fig. 1. Barra A,B 250 μ m C,D 160 μ m

Material y métodos

Hemos usado un total de 20 ratas macho de diez semanas de edad divididas en cuatro grupos: un grupo control formado por cinco ratas Wistar-Kyoto (WKY), un grupo control tratado formado por cinco ratas WKY tratadas con captopril (WKY-T), un grupo hipertenso formado por cinco ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y un grupo hipertenso tratado formado por cinco ratas SHR tratadas con captopril (SHR-T). El tratamiento con captopril se administró en el agua de bebida desde las 8 semanas de vida a una dosis de 0.1mg /ml (de cuerdo con Thunhorst et al. 1987) [13]. Las ratas se fijaron mediante la perfusión intracardiaca con bouin, luego se les extrajeron los encéfalos que se postfijaron en bouin durante 24 horas. Por último se deshidraron y se incluyeron en parafina. Los cerebros se cortaron en cuatro series coronales (A.B.C.D) paralelas de 10 μ m de espesor. La serie A se tiñó con el método de Klüver-Barrera. Las series restantes se procesaron inmunohistoquímicamente, usando como anticuerpo primario anti-vasopresina (VAS) (anti-arginina-vasopresina; INC Immunobiologicals). La secciones que contenían los núcleos paraventricular

and supraóptico se incubaron durante 24 horas con VAS (1:2000) y después fueron procesadas usando el método de estreptavidina-biotina (DAKO) y se visualizaron mediante reacción de la diaminobencidina.

Resultados

Hemos encontrado material inmunoreactivo (MIR) para la anti-VAS en neuronas y fibras de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. En el grupo hipertenso la reacción inmunohistoquímica fue claramente menos intensa que que el grupo control principalmente en el NPV tal como observamos cualitativamente en la Fig. 1 A,B y cuantitativamente en la densitometría (Fig.3). En el SOP se también se produce una ligera disminución en la expresión de la anti-VAS, tal y como podemos observar en la Fig. 1C,D aunque la disminución es muy ligera (Fig 3). El tratamiento con captopril produce una disminución de la expresión de la anti-VAS en los animales controles tanto en el NPV como en el SOP (Fig.2 A,C; Fig.3). En los animales hipertensos el tratamiento con captopril produce en incremento del MIR en el NPV y en SOP, quedando una expresión muy bastante similar que la del grupo control no tratado (WKY) (Fig. 2B,D; Fig.3).

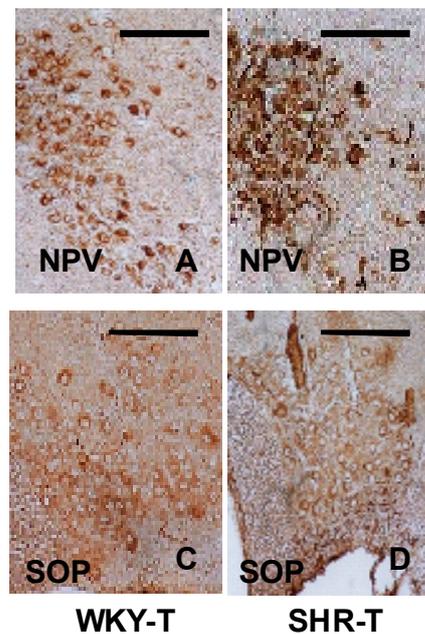


Fig. 2 Barra A,B 160 μ m C,D 120 μ m

Discusión

La vasopresina (ADH) es producida por neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo transportado por sus axones al lóbulo posterior de hipófisis, donde es liberada al interior de los vasos sanguíneos [2,5,6,7], para que después actúe en los órganos diana a través de sus receptores (V2). Los receptores V2 están principalmente localizados en el riñón y cuando la ADH se une al receptor causa un incremento de la

recaptación por el tubo contorneado distal de la nefrona y por los tubos colectores. Aunque las células magnocelulares, del NSO y del NPV, también se comportan como osmorreceptores, dichas células, están inervadas por axones que proceden de neuronas localizadas en el órgano vascular de la lamina terminalis (OVL) y en el órgano subforminal (OSF) [6,7,8] que son los auténticos sensores a los cambios osmóticos [9,10,12]. En nuestro resultado hemos observado, que en NPV, la hipertensión produce una disminución de la vasopresina que se corrige parcialmente con el tratamiento con captopril, lo que podría significar que los animales hipertensos tengan incrementada la liberación de vasopresina a la sangre, lo que estaría de acuerdo con Crofton et al y Castañeyra-Perdomo et al. [2,3] que describe que las ratas SHR tienen incrementada la liberación de ADH a nivel del lóbulo posterior de la hipófisis y consecuentemente tienen incrementados los niveles plasmáticos de vasopresina. En nuestros resultados encontramos una disminución no significativa de la expresión de anti-VAS en el NSO, por lo que parece ser menos sensible a la hipertensión. Mientras que, el tratamiento con captopril produce un incremento de vasopresina en el grupo hipertenso y una disminución en el grupo control.

La angiotensina II se produce en el OSF y en el OVL, estos centros envían conexiones angiotensinérgicas a los NPV y SOP, así se describe la colocalización de vasopresina y angiotensina II en sus fibras y neuronas magnocelulares [5,6,7,8]. En trabajos previos [1] hemos descrito que en el OSF hay una disminución de la expresión de angiotensina II en las ratas hipertensas que se corrigen con el tratamiento con captopril, que podría ser debido al aumento del estímulo angiotensinérgico desde el OSF a los NPV y SOP, por lo tanto originaria que se liberara más vasopresina y disminuya su expresión el NPV, lo que se corregiría con tratamiento con captopril ya que disminuye el estímulo angiotensinérgico desde el OSF. Podríamos concluir que en la rata espontáneamente hipertensa está estimulado el sistema angiotensina-vasopresina, estímulo que se inicia en el OSF y actúa sobre el NPV haciendo que aumente la liberación de vasopresina que por último llegará a través de sus axones al lóbulo posterior de la hipófisis donde será secretada a la sangre, hecho que se corrige con el tratamiento con captopril.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado por el proyecto INIPRO. Referencia: N 02/07

Bibliografía

1. Carmona-Calero EM, Perez-Gonzalez H, Martinez-Peña-Valenzuela I, Gonzalez-Marrero

I, Perez-Garcia C G, Marrero-Gordillo N, Ormazabal-Ramos C, Castañeyra-Perdomo A, Ferres-Torres R. Effect of the arterial hypertension and captopril treatment on the angiotensin II content in the subforminal organ. A study in SHR rats. *Histol Histopathol* 2005; 20: 135-138

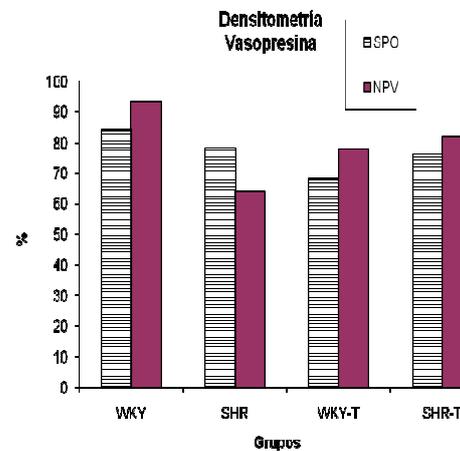


Fig. 3

2. Castañeyra-Perdomo A, Pérez-Delgado MM, Carmona-Calero E, Pérez González H, Marrero-Gordillo N, Ferres-Torres R. Effect of hypertension and captopril treatment on the vasopressin in the rat median eminence and posterior lobe of the hypophysis. An immunohistochemical study. *Histol. Histopathol.* 1999; 14: 45-49.
3. Crofton JT, Share L, Shade RE, Allen C, Tarnowski D. Vasopressin in the rat with spontaneous hypertension. *Am J Physiol.* 1978; 235: H361-H366.
4. Holmes MC, Antoni FA, Aguilera G, Catt KJ. Magnocellular axons in passage through the median eminence release vasopressin. *Nature.* 1986; 319(6051):326-329.
5. Imboden H, Felix D. An immunohistochemical comparison of the angiotensin and vasopressin hypothalamo-neurohypophysial systems in normotensive rats. *Regul. Pept.* 1991; 36: 197-218.
6. Imboden H, Harding JW, Felix D. Hypothalamic angiotensinergic fibre systems terminate in the neurohypophysis. *Neuroscience Lett.* 1989; 96: 42-46.
7. Jöhren O, Imboden H, Hauser W, Maye I, Sanvitto GL, Saavedra JM. Localization of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II, angiotensin II receptor subtypes, and vasopressin in the mouse hypothalamus. *Brain Res.* 1997; 757: 218-227.
8. Leong DS, Terron JA, Falcon-Neri A, Armando I, Ito T, Jöhren O, Tonelli LH, Hoe KL, Saavedra JM. Restraint stress modulates brain, pituitary and adrenal expression of angiotensin

- II AT(1A), AT(1B) and AT(2) receptors. *Neuroendocrinology*. 2002; 75(4): 227-240.
9. McKinley M, Allen A, May C, McAllen R, Oldfield B, Sly D, Mendelsohn F. (). Neural pathways from the lamina terminalis influencing cardiovascular and body fluid homeostasis *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001; 28: 990-992.
 10. McKinley MJ, Mathai ML, McAllen RM, McClear RC, Miselis RR, Pennington GL, Vivas L, Wade JD, Oldfield BJ. Vasopressin secretion: osmotic and hormonal regulation by the lamina terminalis. *J Neuroendocrinol.* 2004; 16: 340-347.
 11. Phillips MI, Shen L, Richards EM, Raizada M K. Immunohistochemical mapping of angiotensin AT 1 receptors in the brain. *Regul. Pept.* 1993; 44: 95-110.
 12. Saavedra JM, Correa FM, Kurihara M. and Shigematsu K. Increased number of angiotensin II receptors in the subfornical organ of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens Suppl.* 1986; 4: S27-S30.
 13. Thunhorst RL, Fitts DA, Simpson JB. Separation of captopril effects on salt and water intake by subfornical organ lesion. *Am J Physiol.* 1987; 252: R409-R418.
 14. Xu Z, Pekarek E, Ge J, Yao J. Functional relationship between subfornical organ cholinergic stimulation and cellular activation in the hypothalamus and AV3V region. *Brain Res.* 2001; 922: 191-200.