

CONTROL DEL NÚMERO E IDENTIDAD CELULAR: MECANISMO CLAVE
PARA MANTENER LA HOMEOSTASIS

R. ARIEL GÓMEZ, MARIA LUISA SEQUEIRA LÓPEZ, ELLEN S PENTZ

University of Virginia, Charlottesville, VA, USA

Las células yuxtaglomerulares son cruciales en la regulación de la presión arterial y el balance del agua y electrolitos. El nombre «yuxtaglomerular» debiera usarse solo para indicar su presencia cerca del glomérulo en el riñón normal del mamífero adulto, puesto que su ubicación cercana al glomérulo solo se aplica a ese estadio de la vida en el individuo sin stress fisiológico. Además de encontrarse en el riñón, estas células -o similares- se encuentran distribuidas en una gran variedad de tejidos, tanto en el embrión como en el animal adulto.

Las células productoras de renina parecen ser mucho más primitivas de lo pensado, encontrándose muy temprano en el embrión, mucho antes de que aparezca el riñón metanéfrico. En el riñón embrionario, son numerosas a lo largo de toda la vasculatura renal, incluyendo las arterias renales. Con el desarrollo, eventualmente se diferencian en células musculares lisas de la vasculatura renal, células mesangiales y un grupo pequeño de células tubulares. Afuera del riñón, son progenitoras de una gran variedad de células en el sistema nervioso central, los vasos grandes del corazón, la retina y la córnea, la adrenal, las gónadas, y las arterias periféricas.

Experimentos en nuestro y otros laboratorios indican que en situaciones de stress fisiológico donde es necesario aumentar la cantidad de renina circulante (hipotensión, deshidratación, hemorragia), este incremento se consigue fundamentalmente aumentando el número de células que sintetizan y secretan renina. A su vez, el aumento en el número de células «reninogénicas» ocurre gracias a una desdiferenciación de las células (por ejemplo mesangiales o adrenales) que vuelven a sintetizar renina hasta que se restablece la presión arterial y/o el equilibrio hidroelectrolítico. Una vez reestablecida la normalidad, las células vuelven a diferenciarse (el llamado «flip-flop») manteniendo la capacidad de desdiferenciación, lista para ser activada cuando las circunstancias fisiológicas lo requieran. La habilidad para reexpresar el gen de la renina parece estar determinada -y a la vez constreñida- por la historia evolutiva de nuestras células: solo aquellas células descendientes de las células de renina pueden volver a ser reninogénicas. Esta plasticidad, presente en muchos sistemas endócrinos y no endócrinos, constituye un mecanismo de importancia biológica fundamental en la preservación de la homeostasis.

EL CITOCROMO P450 RENAL, PRODUCTOR DE METABOLITOS REGULATORIOS
DE LA FUNCIÓN TUBULAR

SUSANA NOWICKI

Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE), CONICET

Hace sólo dos décadas que se describió la participación del citocromo P450 (CYP) en el metabolismo del ácido araquidónico en el riñón. El CYP metaboliza el ácido araquidónico a ácidos epoxieicosatrienóicos (EETs), dihidroxeicosatetraenóicos (diHETEs) e hidroxieicosatetraenóicos (HETEs). Entre estos últimos el ácido 20-hidroxeicosatetraenóico (20 HETE) ha cobrado particular interés debido a sus acciones sobre la hemodinamia renal y la función tubular. Es un vasoconstrictor de las

arteriolas renales y modula diversos canales y transportadores iónicos en el epitelio tubular. Además, hay evidencias sobre su papel en la regulación de la presión arterial.

Se ha propuesto que el CYP4F2 es el principal responsable de la síntesis de 20 HETE en el riñón humano, mientras que las isoformas de la familia CYP4A serían las enzimas responsables de la síntesis de 20 HETE en el riñón de rata. Por técnicas inmunohistoquímicas ó RT-

PCR se ha demostrado la expresión del CYP4A ó sus ARNm en arteriolas aferentes, glomérulos, túbulos proximales y en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Si bien se ha descrito que los esteroides, los fibratos, el ayuno y la diabetes pueden inducir la expresión de algunas isoformas del CYP4A, la regulación de su expresión y actividad no ha sido aún completamente dilucidada. En la rata, la actividad del CYP4A en la fracción microsomal de corteza renal aumenta a partir de la quinta semana de vida. En concordancia con esta observación hemos descrito que los niveles de ARNm para el CYP4A2 fueron aproximadamente 30 veces mayores en la corteza externa de ratas adultas que de ratas jóvenes, en tanto que los niveles de ARNm para CYP4A1 fueron similares en ambos grupos etéreos.

Evidencias previas demostraron que el 20 HETE inhibe la actividad de la Na⁺, K⁺-ATPasa, enzima que cataliza el transporte transcelular de sodio en todas las porciones del nefrón. Hemos descrito que esta respuesta depende de la activación de la Proteína Kinasa C (PKC) por el 20 HETE. En efecto, la inhibición de la actividad de la Na⁺, K⁺-ATPasa por el 20 HETE en túbulos proximales

aislados fue suprimida por el bloqueo de la PKC. Además, en células COS transfectadas con una forma mutante de la Na⁺, K⁺-ATPasa en la cual el sitio de fosforilación por la PKC ha sido modificado, no se evidenció el efecto inhibitorio del 20 HETE sobre la actividad de la Na⁺, K⁺-ATPasa. Recientemente hemos observado que el 20 HETE es un intermediario en la inhibición de la actividad de la Na⁺, K⁺-ATPasa por la dopamina, esta respuesta inhibitoria requiere también de la activación de la PKC. Estos hallazgos fueron corroborados por estudios in vitro en los que demostramos la activación de la PKC por el 20 HETE.

Si bien en los últimos años los aportes de numerosos grupos de trabajo han permitido vislumbrar el papel que tienen los productos del metabolismo del ácido araquidónico por el CYP en la regulación de la función tubular renal, todavía no se conocen en profundidad muchos aspectos de la participación de estos metabolitos en la fisiología y la fisiopatología renal.

Parte de este trabajo ha sido realizado en el Departamento para la Salud de la Mujer y el Niño del Instituto Karolinska.

ASOCIACIÓN ENTRE MARCADORES DE INFLAMACIÓN E HIPERTENSIÓN. NECESITAMOS UNA ESTRATEGIA ANTIINFLAMATORIA?

NÉSTOR H GARCÍA

Departamento de Fisiología Renal. Fundación J Robert Cade-CONICET, Córdoba

Durante varios años ha sido demostrado que el sistema inmunológico está involucrado en la etiología y patogénesis de algunas formas de hipertensión arterial. Las primeras evidencias sugerían que la función del sistema inmune estaba deprimido en animales hipertensos. Pacientes con hipertensión severa tienen elevados niveles de IgG en comparación con los normotensos, y aquellos pacientes tratados efectivamente con antihipertensivos tienen niveles similares de IgG que los normotensos. A pesar de ello, poca atención fue puesta en aquellos momentos.

Posteriormente, en ratas espontáneamente hipertensas la inmunosupresión crónica con ciclofosfamida previno el desarrollo de hipertensión en los animales jóvenes y la disminuía en los animales adultos. Otros estudios utilizando estas mismas cepas mostraron que la timectomía retrasaba la aparición de la hipertensión. Estos cambios se asociaron con una reducción en el recuento de linfocitos circulantes. Desde entonces varios grupos de investigación han puesto atención a estos mecanismos. Durante la última década, evidencia acumulada sugiere que los leucocitos circulantes, así también como aquellos secuestrados en la microcirculación, contribuyen con las compli-

caciones fisiopatológicas de la hipertensión. Este deterioro de la microcirculación fue relacionado con la obstrucción del flujo sanguíneo de los vasos resultado de la producción de radicales libres y liberación de enzimas proteolíticas. Inicialmente se creía que el proceso de inflamación intersticial era patrimonio de las glomerulonefritis, que mediante un mecanismo que involucra aumento de reabsorción de sodio se generaba incremento en la tensión arterial. Resuelta la patología de base, infiltración glomerular e intersticial, y minimizada la formación de radicales libres, la hipertensión desaparecía en los modelos experimentales estudiados. Luego se comunicó que la intensidad del estrés oxidativo dependía en parte de la infiltración de leucocitos en estos animales hipertensos.

Este aumento de formación de radicales libres, común en los modelos de hipertensión, está íntimamente ligado a un elevado número de leucocitos activados que liberan proteasas, radicales libres y gránulos capaces de generar estrés oxidativo masivo. Todos estos mecanismos inflamatorios pueden ser activados por una vieja conocida, la angiotensina II.

Recientes estudios muestran que no solo los bloqueadores de receptores AT1, sino también las estatinas, ciclofosfamida, micofenolato mofetil y otras terapias antiinflamatorias pueden disminuir la tensión arterial en animales y pacientes hipertensos

mediante un mecanismo que involucra la disminución de angiotensina II. El objetivo de esta reunión es actualizar la información relacionada con el tema, sus actuales y futuras aplicaciones en la práctica clínica.

FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA: ASPECTOS CELULARES E MOLECULARES

NÉSTOR SCHOR

Universidad Federal de São Paulo-UNIFESP. São Paulo-SP

Effects of endotoxin depend on the equilibrium between cellular mediators and natural antagonists. It is influenced by the nature of the endotoxin and by the genetic response of the host.

The knowledge of the molecular events involved in the recognition of LPS by target cells are still largely inadequate but a key role of CD14 has been established since CD-14 deficient mice are insensitive to the effects of LPS.

Recently, studies focusing on the interaction of LPS, as well as by several stimuli including cytokines (TNF-alpha, etc), interleukins, immunoglobulin aggregates or reactive oxygen species (ROS) with different cell population, indicate that the first step in the cascade is the binding of LPS with a specific soluble protein, the LPS-binding protein (LBP), forming the LPS-LBP complex that interacts with glycosyl-phosphatidylinositol (GPI)-anchored CD14 receptor in the membrane (mCD14) of polymorphonuclear neutrophil cells (PMN). This interaction of the complex LPS-LBP with mCD14 leads to phosphorylation of the complex nuclear factor-kB (NF-kB) and its inhibitor (I-NF). The release of NF-kB from I-NF results in a translocation of NF-kB, as a member of the Rel family (p50, p56, p65 among others) to the nucleus where they bind to specific sequences in the promoter regions of target genes. A large number of genes appear to be target and they are responsible to code to initiate and the transcription of several cytokines and chemokines, as for instance, TNF-alpha, PAF, LT/PGs, IF-gamma, IL-1,6,8,12, IF, etc., which in systemic circulation cause hemodynamic imbalance and cell/organ dysfunction leading to an apoptosis/necrosis and death. The mCD14 can be released from the GPI in the membrane and a circulating serum form can be found (sCD14). The sCD14 linked with LPS will stimulate endothelial and epithelial cells,

including renal tubular cells. These cells, will release not only cytokines and chemokines but also VCAM, ICAM and selectins, responsible for the adhesion of PMN to endothelial cells as well as they will act by altering vessels permeability leading to a higher permeability responsible for the contraction of intravascular volume and hypotension. The alteration of these adhesion molecules in tubular epithelium leads the cells to detach causing tubular obstruction as well as cellular necrosis. Data observed in the model of ischemia/reperfusion showed high expression levels of ICAM-1 mRNA, IL-1 and TNF, 1 hr after ischemia/reperfusion. In ICAM-1 Knock-out mice as well as in neutrophil depleted mice a protection of GFR was observed but in Ab-anti ICAM-1 in neutrophil depleted mice no further protection was observed, suggesting that ICAM-1 is a potential mediator via potentiation of neutrophil-endothelial interaction.

LPS can also activate soluble factors and start the cascade. The same mechanism observed in mesangial cells. Interesting to note that many factors are already known to be able to block NF-kB activation, as glucocorticoids, cyclosporin, angiotensin converting enzyme, statins-like drugs, etc. It is possible that the effect of ACEi delaying progression of renal failure is causing by reducing NF-kB formation. The activation of NF-kB seen in patients with sepsis is enhanced in non survivors when compared with survivors.

Finally, the goal for the therapeutic in the ARF induced by sepsis is summarized as recognition of the mediator pathways; multiple target inhibition strategies; timing and tailored the therapeutic interventions; remove the excess of inflammatory mediators by continuous renal replacement therapy (CRRT) and provide basic support with antibiotics, parenteral nutrition, pressor agents, maintain blood glucose and other necessary drugs.