

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Fisiologia e Biofísica

Pedro William Machado de Almeida

Mecanismos envolvidos no efeito cardioprotetor da Ang-(1-7)
em ratos submetidos ao modelo de hipertensão DOCA-Sal

Belo Horizonte
2010

PEDRO WILLIAM MACHADO DE ALMEIDA

Mecanismos envolvidos no efeito cardioprotetor da Ang-(1-7) em ratos submetidos ao modelo de hipertensão DOCA-Sal

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas – Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Silvia Guatimosim

Belo Horizonte
Instituto de Ciências Biológicas da UFMG
2010

RESUMO

Evidências recentes têm sugerido que os benefícios da Ang-(1-7) no coração são mediados por seu receptor, Mas. No entanto, as vias de sinalização envolvidas neste processo são desconhecidas no cardiomiócito. Desse modo, o objetivo do nosso trabalho foi avaliar os mecanismos envolvidos no efeito protetor da Ang (1-7) em ratos submetidos a 6 semanas de tratamento DOCA-Sal. No primeiro momento deste estudo avaliamos as respostas cardiovasculares e celulares em animais Sprague Dawley (SD) e transgênicos que superexpressam Ang-(1-7) no testículo com conseqüente aumento na concentração plasmática (TG) submetidos ao modelo DOCA-Sal. Observamos que animais SD quando submetidos ao tratamento DOCA-Sal, apresentaram um aumento na pressão arterial sistólica (PAS) em relação ao seu controle e que animais que superexpressam Ang-(1-7) no testículo apresentam um aumento menos pronunciado da PA em comparação ao seu controle. Constatamos através de ecocardiografia que animais TG DOCA apresentam uma redução da hipertrofia cardíaca, quando comparados aos animais SD DOCA. Esses resultados foram comprovados quando avaliamos os marcadores de estresse cardíaco, onde animais SD DOCA apresentaram re-expressão de genes fetais (ANP e β -MHC). Ao avaliarmos a função cardíaca de animais SD DOCA por ecocardiografia detectamos que estes animais apresentam um hiperdinamismo cardíaco, mas ainda assim eles se encontram na fase compensada da doença. Porém nossos resultados celulares indicaram que a progressão da doença está ocorrendo devido ao desbalanço na sinalização de Ca^{2+} e na expressão de proteínas envolvidas nessa sinalização. Interessante observar que estes parâmetros não estavam alterados nos animais TG DOCA. Depois de observado os benefícios da Ang-(1-7) através da redução da PA e dos efeitos diretos na sinalização de Ca^{2+} , questionamos se o efeito protetor da Ang-(1-7) no rato TG DOCA poderia ser explicado apenas pela redução na pressão desses animais. Para responder essa pergunta, foram criados dois grupos de tratamento DOCA-sal com PA similares ao grupo TG DOCA. Grupo de ratos SD PAC, tratados com uma dose inferior de DOCA e SD HIDRALAZINA, tratados com a mesma dose de DOCA dos animais TG DOCA. Nossos resultados mostraram que animais que receberam uma dose menor de DOCA (SD PAC), apresentaram poucas alterações nos parâmetros avaliados por ecocardiografia (hipertrofia e função) e poucas alterações na sinalização de Ca^{2+} . Já animais que receberam a mesma dose de DOCA e foram tratados com hidralazina (SD HIDRALAZINA), apresentaram resultados similares aos obtidos em ratos SD DOCA, sugerindo assim que o responsável pelas alterações cardiovasculares observadas seja o mineralocorticóide. Podemos concluir, através dos dados obtidos no presente estudo, que a superexpressão da Ang-(1-7) nos animais transgênicos submetidos ao modelo DOCA-

Sal, exerce além de efeitos pressóricos, também um efeito local no coração prevenindo diferentes etapas do remodelamento patológico.

Palavras chaves: DOCA-Sal, Ang-(1-7), cardiomiócitos, sinalização de Ca^{2+}

ABSTRACT

Recently there has been growing evidence suggesting that beneficial effects of angiotensin-(1-7) in the heart are mediated by its receptor Mas. However, the signaling pathways involved in these effects in cardiomyocytes are unknown. The aim of our study was to evaluate the mechanism underlying the protective effect of Ang (1-7) in rats subjected to 6 weeks of DOCA-salt treatment. At first in this study we evaluated the cardiovascular and cellular responses in Sprague Dawley (SD) and transgenic rats that overexpress Ang-(1-7) in the testis (TG) subjected to DOCA-salt model. SD DOCA rats, showed an increase in SBP compared to their controls, however TG DOCA rats presented less pronounced increase in SBP. Echocardiography studies showed that TG DOCA animals present reduced cardiac hypertrophy, when compared to SD DOCA rats. These results were confirmed by real time PCR studies showing the upregulation of cardiac stress markers (ANF and β -MHC) in SD DOCA rats, but not in TG DOCA rats. By echocardiography we also observed that SD DOCA rats present a hyperdynamic heart, yet they are in the offset phase of the disease. However, our results indicate that at the cellular level the progression of the disease is occurring, due to the Ca^{2+} signaling dysfunction observed in cardiac cells from SD DOCA hearts. Interestingly, all these parameters were not altered in TG DOCA rats. Taken together, our data shows that overexpression of Ang-(1-7) in TG rats protects these animals against DOCA-salt pathological remodeling, however a question remains whether the Ang-(1-7) cardioprotective effects were due to the reduced BP in TG DOCA rats. In order to answer this question were developed two groups of DOCA-salt treated rats that with BP maintained at levels similar to TG DOCA rats. SD controlled arterial blood pressure (CABP) rats that received a lower dose of DOCA than TG DOCA rats, and SD hydralazine treated rats. SD HYDRALAZINE group received the same dose of DOCA as TG DOCA rats, in addition to hydralazine. Our results showed that animals that received a lower dose of DOCA (SD CABP) showed fewer changes in all parameters evaluated by echocardiography (hypertrophy and cardiac function), and by confocal studies, when compared to TG DOCA rats. In contrast, rats from Hydralazine treated group present a pattern of responses quiet similar to SD DOCA group, suggesting that the mineralocorticoid is the mainly responsible for cardiovascular changes the observed in the DOCA-salt model. Therefore, we can conclude from the results obtained in this study that overexpression of Ang-(1-7) in transgenic rats subjected to the DOCA-salt model exerts besides a pressor effect, a local effect in the heart at various stages of pathologic remodeling.

Key words: DOCA-Salt , Ang-(1-7), cardiomyocytes, Ca^{2+} signaling.