

### Los receptores PPAR y la relación causal entre la disfunción vascular y la hipertensión arterial inducida por sal

Jing Wu, Larry N Agbor, Shi Fang, Masashi Mukohda, Anand R Nair, Pablo Nakagawa, Avika Sharma, Donald A Morgan, Justin L Grobe, Kamal Rahmouni, Robert M Weiss, James A McCormick, Curt D Sigmund. Failure to Vasodilate in Response to Salt Loading Blunts Renal Blood Flow and Causes Salt-Sensitive Hypertension. *Cardiovasc Res.* 2020 May 19;cvaa147. doi: 10.1093/cvr/cvaa147.

Hace un poco más de dos décadas, se demostró que una mutación en el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) se asocia a una grave y temprana resistencia a la insulina, a la diabetes *mellitus* y a la hipertensión arterial (HTA). Años más tarde, se demostró que una mutación similar en el receptor PPAR $\gamma$ , pero selectivo del músculo liso vascular en un modelo en ratones simula la hipertensión arterial observada en pacientes. Esto demostró que los receptores PPAR $\gamma$  participan en la regulación de la tensión arterial a través de un mecanismo de acción directa sobre la resistencia vascular periférica. Más recientemente, diferentes trabajos mostraron que la pérdida de este receptor promueve la disfunción vascular y la HTA a través de una menor biodisponibilidad del óxido nítrico (ON), una menor respuesta del músculo liso vascular a la acción dilatadora del ON y alteraciones de vías intracelulares que regulan la contracción muscular. Sin embargo, no queda claro el papel de los receptores PPAR $\gamma$  en la fisiopatología de la regulación renovascular en la HTA inducida por sal.

En este trabajo, Jing Wu y cols. utilizaron ratones transgénicos que expresan selectivamente en el músculo liso vascular una mutación dominante negativa en el gen de la proteína PPAR $\gamma$ , similar a la que se ve involucrada en la fisiopatología de la hipertensión en humanos. Estos ratones desarrollaron un aumento progresivo de la tensión arterial durante cuatro semanas de alimentación con una dieta alta en contenido de sal, que simula un cuadro de hipertensión sensible a la sal. Estudios *ex vivo* que utilizaron segmentos de arteria renal y carótida de estos ratones, luego de las cuatro semanas de alimentación con sal, demuestran un deterioro de la vasodilatación inducida tanto renal como sistémica. De manera interesante, el compromiso de la vasodilatación comienza a manifestarse temprano,

desde el tercer día posterior al inicio de la alimentación con sal, lo cual precede al inicio de la hipertensión, lo cual sugiere un rol bifásico de los receptores PPAR $\gamma$  en la patogénesis de la HTA sensible a la sal. La disminución de la respuesta vascular sistémica al ON contrasta con la reducción de su producción renal endógena, aunque la respuesta vasodilatadora al ON exógeno en la arteria renal estuvo preservada. En su conjunto, los ratones transgénicos mostraron un aumento en la tensión arterial sin cambios en el gasto cardíaco, lo cual evidencia un aumento en la resistencia periférica y, además, una disminución en el flujo sanguíneo renal. La disminución de la biodisponibilidad renal de ON se acompañó de una disminución de la diuresis y la natriuresis, tal como fue demostrado en estudios previos. Finalmente, la capacidad diurética y natriurética del ON se recuperó con la administración de un bloqueante del cotransportador Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> (NKCC2), con lo que se evita así el incremento de la presión arterial.

*Jing Wu y cols. demuestran por primera vez que la actividad de los receptores PPAR $\gamma$  en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos desempeña un papel determinante en la patogénesis de la HTA sensible a la sal, ya que precede la disfunción vascular a la aparición del aumento de la tensión arterial. Así, los receptores PPAR $\gamma$  son requeridos para una adecuada respuesta vasodilatadora adaptativa sistémica y renal a una ingesta elevada de sal. Estos receptores pertenecen a la subfamilia de los receptores nucleares de tipo II, o sea, de genes reguladores de proteínas. Se encuentran ampliamente distribuidos en diversos tejidos, y es muy importante su rol en el metabolismo de la glucosa y el almacenamiento de los ácidos grasos. Es conocido el papel protagónico de los receptores PPAR $\gamma$  en diversos factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus. También es conocido que la unión de las tiazolidinedionas a estos receptores activa genes que promueven o facilitan la acción de la insulina, lo que favorece el metabolismo de los glúcidos. Sin embargo, la heterogeneidad de acción de los receptores hizo que este grupo de fármacos fuera causa de numerosos efectos colaterales en pacientes que se podrían haber beneficiado con sus efectos antidiabéticos. Por lo tanto, si bien la función de los receptores PPAR $\gamma$  en la fisiopatología de la HTA sensible a la sal parece ser muy importante y un potencial blanco terapéutico, la complejidad de sus funciones posiblemente harán que el camino por recorrer aún sea bastante largo.*