

Efeito sinérgico do bloqueio do sistema renina-angiotensina aldosterona e da ativação da AMPK na redução da fibrose renal

Alexandros Papadimitriou (PQ), Elisa B.M.I Peixoto (PG), Fernanda V. Andres (IC), Chiara Montemurro (PG), Kamila C. Silva (PQ), Jaqueline M. Lopes de Faria (PQ), Jose B. Lopes de Faria (PQ)

Resumo

O bloqueio da ANGII ou a ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) reduzem o acúmulo de matriz extracelular interferindo na fisiopatologia da fibrose renal. O possível efeito aditivo do bloqueio da ANGII ao da ativação da AMPK na redução da fibrose renal permanece por ser investigado.

Palavras Chave: fibrose renal, angiotensina II, AMPK

Introdução

O aumento de angiotensina II (ANGII) está envolvido na fisiopatologia da Doença renal crônica (DRC)¹ por promover alterações hemodinâmicas e estimular a formação de espécies reativas de oxigênio e citocinas inflamatórias, contribuindo para o aumento de matriz extracelular (MEC)². Vários estudos demonstraram que a ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) pode reduzir o processo de fibrose renal³.

Os objetivos do presente estudo foram avaliar em Células Mesangiais Humanas Imortalizadas (CMHI) expostas à ANGII, a contribuição e o mecanismo da AMPK no acúmulo de MEC.

Resultados e Discussão

A exposição de CMHI à ANGII resultou em um aumento de Colágeno IV (C-IV). Em tratamento com losartan (LS), bloqueador do receptor AT1 ou com AICAR (AC), ativador de AMPK houve redução de C-IV, esse efeito foi revertido com o uso de Composto C (CC), inibidor de AMPK (figura1).

A interação entre esses dois tratamentos demonstrou um efeito adicional na redução do colágeno IV (figura2).

Figura1. Imunofluorescência Colágeno IV

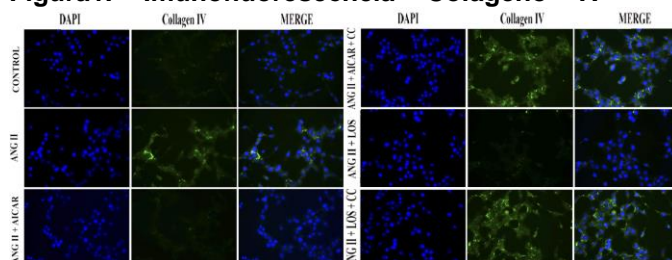


Figura 2. Western Blotting Colágeno IV

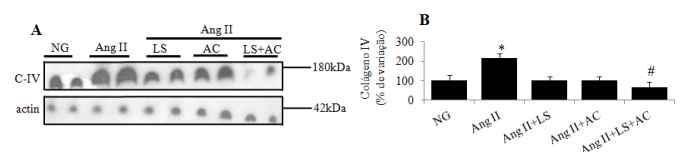
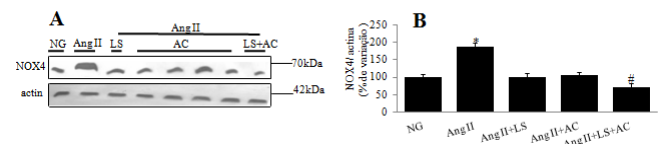


Figura3. Western Blotting NOX 4



Os níveis de expressão de NOX4 aumentaram em exposição à ANGII e reduziram em tratamento com LS e AC, sendo ainda menores no tratamento combinado (figura 3). O aumento das espécies reativas de oxigênio está envolvido no acúmulo de MEC via sinalização de SMA/TGF- β ³.

Conclusões

CMH expostas à ANG II, AC, com LS demonstraram uma redução adicional na acumulação MEC quando comparada ao tratamento isolado com LS, através de um sinergismo na ativação de AMPK. Resultando em um método eficaz na inibição da sinalização Nox4/ SMA/ TGF- β , contribuindo, portanto, para uma possível redução da fibrose renal.

Agradecimentos

Ao Professor Dr. Jose Butori Lopes de Faria por seus ensinamentos.
À FAPESP pelo incentivo.

¹ Lopes de Faria, J.B *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2001, 23, 121-129.

² Satriano, J.; Sharma, K.; Blantz, R.C.; Deng, A. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013, 305, F727-733.

³ Declèves, A. E.; Sharma, K. *Nat Rev Nephrol*. 2014, 10, 257-267.