



# Papel del anión superóxido en el remodelado vascular hipertensivo

J. Díez

Área de Riesgo Vascular, Clínica Universitaria y Unidad de Fisiopatología Vascular, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.

En diferentes modelos animales de hipertensión arterial, incluyendo el de las ratas espontáneamente hipertensas (SHR), se ha descrito una exagerada producción de anión superóxido ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) en la pared vascular<sup>1-3</sup>. Un número creciente de evidencias sugiere que el exceso de  $\cdot\text{O}_2^-$  puede estar implicado en la disfunción endotelial hipertensiva, vía conversión del óxido nítrico en peroxinitrito<sup>4-6</sup>. Por otra parte, hallazgos recientes sugieren que el  $\cdot\text{O}_2^-$ , previa conversión en peróxido de hidrógeno, puede participar en el remodelado hipertensivo de la pared vascular estimulando el crecimiento de las células musculares lisas vasculares y facilitando la hipertrofia de la capa media<sup>7,8</sup>.

Aunque las fuentes enzimáticas de  $\cdot\text{O}_2^-$  pueden ser diversas, observaciones efectuadas en SHR sugieren que las tres enzimas que pueden producir excesivamente este compuesto en la hipertensión serían la NO sintasa endotelial<sup>9,10</sup>, la xantina oxidasa<sup>11,12</sup> y la NADH/NADPH oxidasa<sup>10,13</sup>.

Diversos hallazgos previos sugieren que la NADH/NADPH oxidasa presente en las células endoteliales, las células musculares lisas y la adventicia es la fuente principal de  $\cdot\text{O}_2^-$  en la pared vascular<sup>14,15</sup>. La NADH/NADPH oxidasa vascular difiere en varios aspectos de la leucocitaria, incluso es posible que la enzima presente en cada una de las tres capas de la pared vascular presente peculiaridades diferenciales<sup>16</sup>. Así, por ejemplo, la NADH/NADPH oxidasa presente en las células musculares lisas vasculares posee un componente, el p22phox, que es crítico para su funcionamiento y que es estimulado por la angiotensina II<sup>17</sup>.

En estudios recientemente efectuados en nuestro laboratorio hemos observado que en las células musculares lisas de la aorta de ratas SHR adultas con disfunción endotelial y remodelado vascular existía una asociación entre exagerada expresión del componente p22phox y sobreproducción de  $\cdot\text{O}_2^-$  por la NADH/NADPH oxidasa<sup>13,18</sup>. Ambas alteraciones enzimáticas, así como la disfunción endotelial y el remodelado vascular, se corregían en ratas SHR crónicamente tratadas con el antagonista de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina, irbesartán, a dosis que no normalizaban la presión arterial<sup>13,18</sup>.

La relevancia clínica de los comentarios precedentes viene dada por una doble consideración: En primer lugar, en pacientes con hipertensión arterial esencial se ha descrito una exagerada producción vascular de  $\cdot\text{O}_2^-$ <sup>19,20</sup>. En segundo lugar, el estrés oxidativo inducido por un exceso de  $\cdot\text{O}_2^-$  se considera un factor crítico en el desarrollo de la aterosclerosis asociada con la hipertensión arterial<sup>21,22</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bouloumie A, Bauersachs J, Linz W, Scholkens BA, Wiemer G, Fleming I, Busse R: Endothelial dysfunction coincides with an enhanced nitric oxide synthase expression and superoxide anion production. *Hypertension* 30: 934-941, 1997.
2. Suzuki H, Swee A, Zweifach BW, Schmid-Schonbein GW: In vivo evidence for microvascular oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 25: 1083-1089, 1995.
3. Dohi Y, Theil M, Bühler FR, Lüscher TF: Activation of the endothelial L-arginine pathway in pressurized mesenteric resistance arteries: effect of age and hypertension. *Hypertension* 15: 170-175, 1990.
4. Grunfeld S, Hamilton CA, Mesaros S, McClain SW, Dominiczak AF, Bohr DF, Malinski T: Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats. *Hypertension* 37: 854-857, 1995.
5. Tschudi M, Mesaros S, Lüscher TF, Malinski T: Direct in situ measurement of nitric oxide in mesenteric arteries. *Hypertension* 27: 32-35, 1996.
6. Schnackenberg CG, Welch WJ, Wilcox CS: Normalization of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membrane-permeable superoxide dismutase mimetic. Role of nitric oxide. *Hypertension* 32: 59-64, 1998.
7. Li PF, Dietz R, Von Harsdorf R: Differential effect of hydrogen peroxide and superoxide anion on apoptosis and proliferation of vascular smooth muscle cells. *Circulation* 96: 3602-3609, 1997.
8. Zafari AM, Ushio-Fukai M, Akers M, Yin Q, Shah A, Harrison DG, Taylor WR, Griendling KK: Role of NADH/NADPH oxidase-derived H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in angiotensin II-induced vascular hypertrophy. *Hypertension* 32: 488-495, 1998.
9. Cosentino F, Patton S, d'Uscio LV, Werner ER, Werner-Felmayer G, Moreau P, Malinski T, Lüscher TF: Tetrahydrobiopterin alters superoxide and nitric oxide release in prehypertensive rats. *J Clin Invest* 101: 1530-1537, 1998.
10. Kerr S, Brosnan MJ, McIntyre M, Reid JL, Dominiczak AF, Hamilton CA: Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension. Role of endothelium. *Hypertension* 33: 1353-1358, 1999.

## PAPEL DEL ANIÓN SUPERÓXIDO EN EL REMODELADO VASCULAR HIPERTENSIVO

11. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M: Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 10045-10048, 1991.
12. Miyamoto Y, Akaike T, Yoshida M, Goto S, Horie H, Maeda H: Potentiation of nitric oxide-mediated vasorelaxation by santhine oxidase inhibitors. *Proc Soc Exp Biol Med* 21: 366-373, 1996.
13. Zalba G, Beaumont FJ, San José G, Fortuño A, Fortuño MA, Etayo JC, Díez J: Vascular NADH/NADPH oxidase is involved in enhanced superoxide production in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* (en prensa).
14. Mohazzab KM, Kaminski PM, Wolin MS: NADH oxidoreductase is a major source of superoxide anion in bovine coronary artery endothelium. *Am J Physiol* 266: H2568-H2572, 1994.
15. Pagano P, Ito Y, Tornheim K, Gallop P, Tauber A, Cohen R: An NADPH oxidase superoxide-generating system in the rabbit aorta. *Am J Physiol* 268: H2274-H2280, 1995.
16. Jones SA, O'Donnell VB, Wood JD, Broughton JP, Hugher EJ, Jones OT: Expression of phagocyte NADPH oxidase components in human endothelial cells. *Am J Physiol* 271: H1626-H1634, 1996.
17. Ushio-Fukai M, Zafari AM, Fukui T, Ishizaka N, Griendling KK: p22phox is a critical component of the superoxide-generating NADH/NADPH oxidase system and regulates angiotensin II-induced hypertrophy in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 271: 23317-23321, 1996.
18. Zalba G, Beaumont FJ, Fortuño A, Fortuño MA, Etayo JC, Ravassa S, Díez J: Chronic AT1 blockade prevents NADH/NADPH oxidase overexpression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 98 (Supl): 1-735, 1998.
19. Sagar S, Kallo IJ, Kaul N, Ganguly NK, Sharma BK: Oxygen free radicals in essential hypertension. *Mol Cell Biochem* 111: 103-108, 1992.
20. Mehta JL, López LM, Chen L, Cox OE: Alterations in nitric oxide synthase activity, superoxide anion generation, and platelet aggregation in systemic hypertension, and effects of celiprolol. *Am J Cardiol* 74: 901-905, 1994.
21. Alexander RW: Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension* 25: 155-161, 1995.
22. Kojda G, Harrison D: Interaction between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 43: 562-571, 1999.