

Efectos hipotalámicos de la angiotensina-[1-7] en ratas con coartación aórtica

CHRISTIAN HÖCHT¹, JAVIER A. W. OPEZZO¹, MARIELA GIRONACCI^{2,3}, CLARA PEÑA^{2,3}, CARLOS A. TAIRA^{1,3}

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de la administración intrahipotalámica de la angiotensina-[1-7] (Ang-[1-7]) sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca y sobre la actividad presora de la angiotensina II (Ang-II) en ratas con operación simulada (OS) o con coartación aórtica (CoAo) en un estadio temprano y en uno crónico de la hipertensión. Se utilizaron ratas Wistar. A los 7 y 42 días de la operación correspondiente se canuló una arteria carótida para la medición de la presión arterial media (PAM) en ratas anestesiadas y se insertó una aguja inyectora en el hipotálamo anterior para la administración de Ang-II (50 ng), Ang-[1-7] (50 ng) y Ang-II + Ang-[1-7] (50 + 50 ng). La administración hipotalámica de Ang-II produjo un aumento de la PAM en las ratas CoAo con respecto al grupo control en los estadios temprano y crónico de hipertensión, mientras que la Ang-[1-7] no indujo cambios significativos en todos los grupos experimentales. La coadministración de Ang-[1-7] redujo la actividad presora de la Ang-II en las ratas CoAo, mientras que careció de efecto sobre la actividad presora de la Ang-II en las ratas normotensas. En conclusión, la actividad presora de la Ang-II está aumentada en ratas en los estadios temprano y crónico de hipertensión arterial, mientras que el efecto antagónico de la Ang-[1-7] indicaría que ésta modularía la actividad presora de la angiotensina II cuando la Ang-II estuviera exacerbada, ya que se ha observado únicamente en el grupo de ratas hipertensas. REV ARGENT CARDIOL 2005;73:XXX-XXX.

Recibido: 25/01/2005

Aceptado: 15/06/2005

Dirección para separatas:

Dr. Christian Höcht,

Cátedra de Farmacología,

Facultad de Farmacia y

Bioquímica,

Universidad de Buenos Aires,

Batalla de Junín 956,

C1113AAD Ciudad Autónoma

de Buenos Aires, Argentina

Tel. + (54-11)-4964-8265

Fax: + (54-11)-4508-3645

E-mail: chocht@ffyba.uba.ar

Palabras clave

> Coartación aórtica - Hipotálamo anterior - Presión arterial - Angiotensina-[1-7] - Angiotensina II

INTRODUCCIÓN

La coartación aórtica (CoAo) es un modelo de hipertensión experimental que compromete mecanismos reguladores como el barorreflejo, el sistema renina-angiotensina (SRA) y la vasopresina. (1) Sin embargo, en trabajos previos hemos establecido la participación del hipotálamo anterior a través de cambios en la actividad de receptores β -adrenérgicos y de una sobreactividad presora de la angiotensina II (Ang-II). (2-4)

En la última década se ha demostrado que la angiotensina-[1-7] (Ang-[1-7]) también es un componente bioactivo del SRA, formada endógenamente a partir de la angiotensina I o de la Ang-II. (5) Este péptido sería el metabolito más pleiotrópico del SRA, ya que en algunos tejidos se comporta como la Ang-II, mientras que en otros su efecto es el opuesto. (6) Así, la Ang-[1-7] carece de los efectos presor, dipsogénico (7) y estimulador de la secreción de aldosterona (6) característicos de la Ang-II. Pero es tan potente como la Ang-II para aumentar la secreción de vasopresina, (8) la síntesis de prostaglandinas (9) y producir la excitación neuronal. (10) La Ang-[1-7] también produce vasodilatación, (11) natriuresis y diuresis, (12) estimula el barorreflejo (13) e inhibe el crecimiento celu-

lar. (10) Se ha sugerido que el SRA balancearía los efectos tróficos y presores de la Ang-II con aumento de la producción de Ang-[1-7]. (6) Este efecto balanceador de la Ang-[1-7] estaría pronunciado en situaciones de actividad aumentada de la Ang-II, como en la hipertensión arterial. (6)

También se han estudiado los efectos de la Ang-[1-7] sobre la neurotransmisión aminérgica. Pawlak y colaboradores (14) demostraron que la administración intrahipotalámica de este péptido no afectaría los niveles de noradrenalina y adrenalina. Por otro lado, en un trabajo previo, hemos demostrado que la Ang-[1-7] inhibe la liberación hipotalámica de noradrenalina inducida por la Ang-II. (15)

Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue evaluar los efectos cardiovasculares de la administración intrahipotalámica de Ang-[1-7] y la actividad del heptapéptido sobre los efectos presores hipotalámicos de la Ang-II en ratas CoAo en un estadio temprano (7 días) y crónico (42 días) de hipertensión arterial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas Wistar hembras (220-270 g). Los animales se mantuvieron en un ambiente con temperatura con-

¹ Cátedra de Farmacología

² Cátedra de Química Biológica I, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Argentina

³ Miembro de la Carrera de Investigador Científico del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina

trolada y con ciclos de 12 horas de luz/oscuridad. Se les suministró agua "ad libitum" y una dieta balanceada comercial para animales de laboratorio. Para el mantenimiento de los animales se siguieron los lineamientos y los principios de la Disposición N° 6344/96 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación.

La coartación aórtica se realizó según el método descrito por Rojo-Ortega y Genest (16) en ratas anestesiadas con éter. La técnica de coartación consiste en la ligadura completa de la arteria aorta con un hilo de algodón entre las dos arterias renales. A las ratas controles se les practicó una operación simulada (OS). Los experimentos se llevaron a cabo a los 7 y 42 días de la operación correspondiente bajo anestesia con una mezcla de cloralosa (50 mg/kg, ip) y uretano (500 mg/kg, ip).

Se canuló una arteria carótida y se conectó a un transductor de presión Ohmeda P23XL acoplado a un polígrafo Grass 79D. Se insertó una aguja inyectora (32G) en el hipotálamo anterior mediante el uso de un estereotáxico, para lo cual se utilizaron las siguientes coordenadas: A/P -1,7 mm, L/M 0,6 mm y V/D 9,5 mm desde el bregma. (17) Luego de un período de estabilización de 30 minutos, se realizó la administración intrahipotalámica de Ang-II (50 ng) y se midieron sus efectos sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Se calculó la presión arterial media (PAM) de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$PAM = \text{presión diastólica} + \frac{[\text{presión sistólica} - \text{presión diastólica}]}{3}$$

La frecuencia cardíaca (FC) se calculó a partir del conteo de las ondas de pulso sanguíneo mediante un tacómetro.

Luego de recuperar los valores basales de presión arterial, se administró Ang-[1-7] (50 ng). Pasados 30 minutos, se administró por la vía intrahipotalámica una mezcla de Ang-II + Ang-[1-7] (50 + 50 ng) y se midieron los efectos cardiovasculares.

En los experimentos controles realizados para descartar posibles efectos debidos a una desensibilización de receptores originada por la administración previa de Ang-II, se administró Ang-II (50 ng), seguida de de solución Ringer y, finalmente, luego de 30 minutos, se readministró Ang-II (50 ng).

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como media \pm error estándar de la media (EEM). La distribución normal de las variables se verificó por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre medias se realizaron mediante la prueba de la *t* de Student de datos apareados o no apareados. (18) Para el análisis estadístico se utilizó el programa de estadística GraphPad Prism versión 3.02 (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

ABREVIATURAS

Ang-[1-7]	Angiotensina-[1-7]
Ang-II	Angiotensina II
CoAo	Coartación de la aorta
FC	Frecuencia cardíaca
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II
OS	Operación simulada
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
SRA	Sistema renina-angiotensina

RESULTADOS

En las ratas anestesiadas utilizadas 7 días después de la operación correspondiente, los valores basales de presión arterial media (PAM) y de frecuencia cardíaca (FC) fueron de 81 ± 3 mm Hg y de 378 ± 11 lpm en el grupo control ($n = 12$) y de 110 ± 4 mm Hg ($p < 0,05$ versus ratas OS) y de 391 ± 10 lpm en las ratas CoAo ($n = 12$).

En las ratas anestesiadas utilizadas a los 42 días de la operación correspondiente, los valores basales de PAM y FC fueron de 82 ± 3 mm Hg y de 376 ± 7 lpm en el grupo control ($n = 12$) y de 108 ± 5 mm Hg ($p < 0,05$ versus ratas OS) y de 369 ± 6 lpm en las ratas CoAo ($n = 12$).

En la Tabla 1 se muestran los valores de presión arterial sistólica (PAS) y de presión arterial diastólica (PAD) basales previos a la administración de los distintos péptidos, así como la PAS y la PAD luego de la administración hipotalámica de los péptidos.

La administración intrahipotalámica de Ang-II produjo un aumento de la PAM en las ratas CoAo y OS, tanto en el estadio temprano (Figura 1) como en el crónico (Figura 2) de hipertensión arterial. Sin embargo, la respuesta presora de la Ang-II fue significativamente mayor en los animales hipertensos con respecto al grupo control, tanto a los 7 días (ratas OS: $7,5 \pm 1,0$ mm Hg, $n = 6$; ratas CoAo: $14,2 \pm 1,6$ mm Hg, $n = 6$, $p < 0,05$ versus ratas OS) como a los 42 días posoperación (ratas OS: $7,2 \pm 1,5$ mm Hg, $n = 6$; ratas CoAo: $18,3 \pm 1,6$ mm Hg, $n = 6$, $p < 0,05$ versus ratas OS).

TABLA 1

Valores de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) previo a la administración intrahipotalámica de los péptidos y posteriores a la administración de angiotensina II (Ang-II), angiotensina-(1-7) (Ang-[1-7]) y a la coadministración de Ang-II + Ang-[1-7] en ratas con operación simulada (OS) y ratas con coartación aórtica (CoAo) a los 7 y 42 días posoperación

	Ang-II				Ang-[1-7]				Ang-II + Ang-[1-7]			
	Basal		Post		Basal		Post		Basal		Post	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
OS 7	98 \pm 7	75 \pm 6	105 \pm 7	83 \pm 7	91 \pm 6	69 \pm 5	93 \pm 6	71 \pm 6	98 \pm 5	75 \pm 5	107 \pm 6	86 \pm 5
OS 42	102 \pm 7	70 \pm 5	112 \pm 8	79 \pm 6	100 \pm 7	68 \pm 4	102 \pm 7	71 \pm 5	101 \pm 7	76 \pm 6	111 \pm 7	85 \pm 6
CoAo 7	140 \pm 5	95 \pm 4	165 \pm 3	121 \pm 5	134 \pm 4	95 \pm 6	132 \pm 5	94 \pm 7	135 \pm 4	92 \pm 3	141 \pm 6	97 \pm 5
CoAo 42	136 \pm 6	93 \pm 5	155 \pm 7	112 \pm 6	135 \pm 5	94 \pm 4	131 \pm 6	92 \pm 5	134 \pm 5	89 \pm 4	144 \pm 4	100 \pm 5

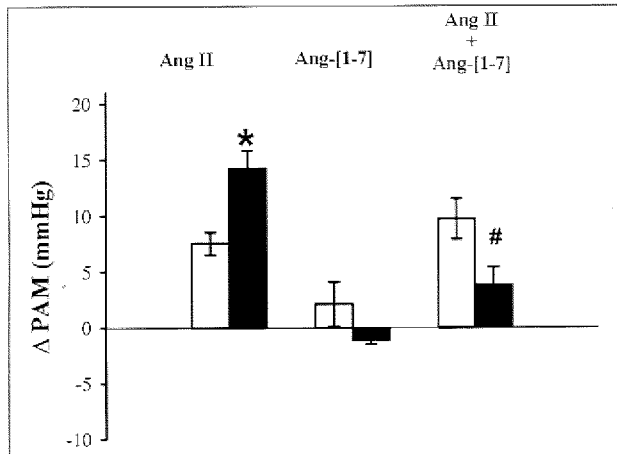


Fig. 1. Cambios en la presión arterial media (Δ PAM) inducidos por la administración de Ang-II, Ang-[1-7] y Ang-II + Ang-[1-7] en el hipotálamo anterior de ratas controles con operación simulada (OS, barras blancas) y animales con coartación aórtica (CoAo, barras negras) en un estadio temprano (7 días) de hipertensión arterial. Cada valor es la media \pm EEM de seis animales.

* $p < 0,05$ versus ratas OS. # $p < 0,05$ versus Ang-II.

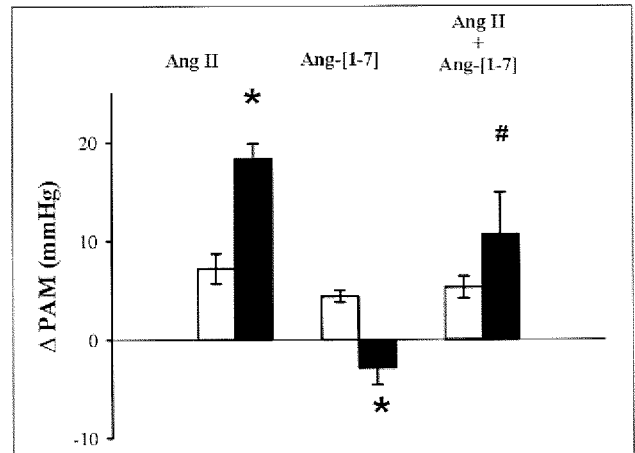


Fig. 2. Cambios en la presión arterial media (Δ PAM) inducidos por la administración de Ang-II, Ang-[1-7] y Ang-II + Ang-[1-7] en el hipotálamo anterior de ratas controles con operación simulada (OS, barras blancas) y animales con coartación aórtica (CoAo, barras negras) en un estadio crónico (42 días) de hipertensión arterial. Cada valor es la media \pm EEM de seis animales.

* $p < 0,05$ versus ratas OS. # $p < 0,05$ versus Ang-II.

La administración intrahipotalámica de Ang-[1-7] no indujo cambios significativos en la PAM (Figuras 1 y 2) en ratas OS y CoAo en los estadios hipertensivos temprano y crónico. Sin embargo, el efecto sobre la presión arterial fue significativamente distinto en los animales CoAo, 42 días posoperación (Δ PAM: $-2,9 \pm 1,7$ mm Hg, $n = 6$, $p < 0,05$ versus ratas OS) con respecto al correspondiente grupo OS (Δ PAM: $4,4 \pm 0,6$ mm Hg, $n = 6$).

Por otro lado, la coadministración de Ang-[1-7] redujo la actividad presora de la Ang-II tanto en el estadio temprano (Δ PAM: $3,8 \pm 1,6$ mm Hg, $n = 6$, $p < 0,05$ versus Ang-II) como en el crónico (Δ PAM: $10,7 \pm 4,2$ mm Hg, $n = 6$, $p < 0,05$ versus Ang-II) de hipertensión en las ratas CoAo, mientras que careció de efecto sobre la actividad presora de la Ang-II en las ratas normotensas (Figuras 1 y 2).

Si bien la administración intrahipotalámica de los distintos péptidos no modificó la frecuencia cardíaca en los grupos experimentales evaluados (Tabla 2), el efecto cronotrópico de la Ang-II fue significativamente diferente en el grupo CoAo, 7 días posoperación, con respecto al correspondiente grupo normotenso.

La administración previa de la solución Ringer no modificó la respuesta presora de la Ang-II, tanto en los animales OS como en las ratas CoAo, en los estadios de hipertensión temprano y crónico (Tabla 3).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se ha observado una actividad presora mayor de la Ang-II en las ratas CoAo, tanto en un estadio temprano como crónico de hipertensión.

TABLA 2

Cambios en la frecuencia cardíaca (Δ FC), expresados en latidos por minuto (lpm), inducidos por la administración de Ang-II, Ang-[1-7], Ang-II + Ang-[1-7] en el hipotálamo anterior de ratas controles con operación simulada (OS) y coartadas (CoAo) en un estadio temprano (7 días) y crónico (42 días) de hipertensión arterial

	OS 7 días	OS 42 días	CoAo 7 días	CoAo 42 días
Ang-II	-12 ± 3	-5 ± 4	$10 \pm 5^*$	-14 ± 3
Ang-[1-7]	-7 ± 2	-8 ± 3	4 ± 6	-8 ± 3
Ang-II+	-5 ± 4	6 ± 4	4 ± 4	-5 ± 7
Ang-[1-7]				

Cada valor es la media \pm EEM de seis animales.

* $p < 0,05$ versus ratas OS 7 días.

TABLA 3

Efectos de la inyección intrahipotalámica de angiotensina II sobre la presión arterial media (Δ PAM), expresados en mm Hg, sin pretratamiento y con pretratamiento con solución Ringer en ratas con operación simulada (OS) y animales coartados (CoAo) en un estadio temprano (7 días) y crónico (42 días) de hipertensión arterial

	Respuesta presora de la angiotensina II (50 ng)	
	Control	Preadministración de Ringer
OS 7 días	$7,9 \pm 1,2$	$8,8 \pm 0,8$
OS 42 días	$11,5 \pm 2,0$	$10,7 \pm 1,2$
CoAo 7 días	$17,5 \pm 1,5$	$15,6 \pm 1,5$
CoAo 42 días	$18,9 \pm 1,8$	$19,6 \pm 1,8$

Cada valor es la media \pm EEM de seis animales.

Por otro lado, la administración hipotalámica de Ang-[1-7] no indujo cambios significativos de la presión arterial en los animales normotensos ni en los hipertensos. Sin embargo, la Ang-[1-7] redujo la actividad presora de la Ang-II únicamente en las coartadas.

Es sabido que la anestesia tiene influencia sobre los valores basales de presión arterial. (19) En el presente trabajo, si bien los valores basales de PAM de los animales con CoAo anestesiados son significativamente mayores que los correspondientes al grupo normotenso, se encuentran en el rango de valores moderadamente hipertensos. En un trabajo previo hemos observado en este modelo que los valores de presión arterial de animales coartados en estado consciente son altos en comparación con los anestesiados. (20) Por lo tanto, posiblemente la combinación de anestésicos empleada haya tenido un efecto depresor sobre los valores basales de presión sanguínea.

Por otro lado, la anestesia también puede modificar los efectos de las drogas. (19) Sin embargo, los efectos presores de la Ang-II que se observaron en el presente trabajo en animales OS son similares a los informados por otros autores en estudios realizados en animales normotensos. (21) Finalmente, es conocido que el uso de agentes anestésicos deprime la actividad del barorreflejo ante un incremento agudo de la presión arterial. (19) Yang y colaboradores (22) han demostrado que la administración de Ang-II en animales normotensos y espontáneamente hipertensos induce un efecto bradicardizante reflejo. Teniendo en cuenta estos antecedentes, en el presente trabajo la aplicación de Ang-II no indujo efectos cronotrópicos significativos debido a un embotamiento del barorreflejo inducido por la aplicación de la anestesia.

En este trabajo hemos mostrado que la Ang-II presenta una sobreactividad presora en los animales hipertensos con respecto al grupo OS. Estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios, (2, 23) en los cuales se ha demostrado que la sobreactividad presora de este péptido se debería a un incremento en la liberación de noradrenalina que provoca una activación de receptores β_1 -presores hipotalámicos en animales CoAo. (23)

En los últimos años se ha demostrado la existencia de otros péptidos bioactivos del SRA, entre ellos la Ang-[1-7]. (6) Este péptido sería el metabolito más pleiotrópico del SRA, ya que en algunos tejidos se comporta como la Ang-II, mientras que en otros su efecto es el contrario. (6) En animales normotensos, la Ang-[1-7] no produce vasoconstricción ni la liberación de aldosterona. (6) Entre los posibles efectos centrales del péptido, es conocido que la Ang-[1-7] no presenta un efecto dipsógeno, (7) ni produce un efecto presor cuando se administra por la vía intracerebroventricular. (6)

Si bien se han estudiado los efectos de la Ang-[1-7] sobre la neurotransmisión catecolaminérgica hipotalámica, no se han realizado estudios sobre la posible

acción hipotensora del péptido administrado en el hipotálamo anterior. En otros informes se ha demostrado que la Ang-[1-7] no modifica el recambio de noradrenalina y adrenalina en el hipotálamo anterior; (14) sin embargo, es capaz de atenuar el incremento de la liberación de noradrenalina inducida por la Ang-II. (15)

En el presente trabajo, la administración hipotalámica de Ang-[1-7] no genera cambios de la PAM ni de la FC de animales CoAo y OS. Si bien se ha descrito que la administración endovenosa de Ang-[1-7] provoca una disminución de la presión arterial media, (24) la aplicación intracerebroventricular del heptapéptido no modifica los valores basales de presión sanguínea. (6) De acuerdo con los antecedentes, (23-26) el efecto presor hipotalámico de la Ang-II estaría relacionado con la capacidad de incrementar el recambio de noradrenalina, ya que la aplicación de bloqueantes de receptores adrenérgicos atenuaría la respuesta presora del péptido. Por lo tanto, se podría sugerir que la incapacidad de la Ang-[1-7] de generar modificaciones en la presión arterial basal estaría relacionada con el hecho de que no afecta el recambio de las catecolaminas hipotalámicas en forma directa.

Sin embargo, es conocido que la Ang-[1-7] reduciría la liberación de noradrenalina hipotalámica inducida por la Ang-II en animales hipertensos por CoAo a través de la activación de receptores AT_2 y/o AT_{17} . (15) De esta manera, la Ang-[1-7], si bien no generaría efectos hipotensores directos, podría atenuar la respuesta presora a la administración intrahipotalámica de Ang-II. Para comprobar esta hipótesis, estudiamos los efectos de la coadministración de Ang-[1-7] sobre la respuesta presora de la Ang-II.

La coadministración intrahipotalámica de Ang-[1-7] bloqueó parcialmente el efecto presor de la Ang-II en las ratas hipertensas, mientras que no modificó ese efecto de la Ang-II en las ratas normotensas. Por otro lado, como la preadministración de solución Ringer no modifica la respuesta presora a la Ang-II, se puede inferir que la disminución en la respuesta presora del péptido que se observa por la coadministración de Ang-[1-7] no se debería a una posible desensibilización de receptores. De esta manera, se podría sugerir que la Ang-[1-7], a través de la activación de receptores AT_2 y/o AT_{17} , modularía la respuesta presora de la Ang-II en ratas CoAo mediante la inhibición de la liberación de noradrenalina inducida por el octapéptido.

Por otro tanto, la Ang-[1-7] modularía la actividad presora de la Ang-II cuando ésta estuviera exacerbada, ya que se ha observado únicamente en las ratas hipertensas. En animales normotensos, el heptapéptido no presenta un efecto regulador debido a que la Ang-[1-7] no modifica la respuesta presora de la Ang-II. De esta manera, nuestros resultados indicarían que el SRA podría limitar la sobreactividad presora de la Ang-II a través de la generación de Ang-[1-7], la cual, al bloquear la acción de la Ang-II, contribuiría a disminuir la presión arterial. Existen numerosos infor-

mes que indican que los efectos contrapuestos de la Ang-[1-7] se encuentran exacerbados en animales hipertensos. (6) Benter y colaboradores (27) demostraron que la administración sistémica de Ang-[1-7] atenúa la vasoconstricción de la fenilefrina o de la Ang-II en animales hipertensos, pero no en los normotensos.

La importancia de estos efectos hipotalámicos de la Ang-[1-7] reside en el hecho de que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) producen un incremento en los niveles de Ang-[1-7] y se postula que parte de los efectos antihipertensivos de estos fármacos se debería a esta acción. (28, 29) De esta manera, el incremento de los niveles hipotalámicos de Ang-[1-7] podría formar parte del efecto antihipertensivo de los IECA.

Finalmente, no se han encontrado diferencias en los resultados obtenidos en los animales en los estadios temprano y crónico de hipertensión arterial por CoAo. Es conocido que las alteraciones presoras hipotalámicas observadas en la mayoría de los modelos experimentales de hipertensión arterial se reducen en el estadio crónico. (30) Sin embargo, según nuestros resultados, la sobreactividad hipotalámica de la Ang-II, así como el efecto opositor de la Ang-[1-7] sobre ella no se modificaría en el estadio hipertensivo crónico, lo cual demuestra la importancia de la participación del SRA hipotalámico en la fisiopatogénesis de las distintas etapas del modelo por CoAo.

CONCLUSIONES

Podríamos concluir que la CoAo induce un incremento de la actividad presora de la Ang-II, la cual explicaría la participación del SRA hipotalámico en el mantenimiento de los estadios hipertensivos temprano y crónico por CoAo. Además, si bien la administración hipotalámica Ang-[1-7] no generaría efectos hipotensores directos, atenuaría el efecto presor de la Ang-II, probablemente por disminución de la liberación de noradrenalina inducida por la Ang-II. La acción moduladora de la Ang-[1-7] sobre la actividad presora de la Ang-II sólo se produciría cuando ésta estuviera exacerbada, ya que se ha observado únicamente en el grupo de ratas hipertensas.

SUMMARY

Hypothalamic Effects of Angiotensin (1-7) in Rats with Aortic Coarctation

The objective of the present study was to evaluate the effect of the intrahypothalamic administration of angiotensin-[1-7] (Ang-[1-7]) on blood pressure and heart rate and on angiotensin II (Ang-II) activity in rats with sham operation (SO) and rats with aortic coarctation (ACo) in early and chronic stage of hypertension.

Wistar rats were used. Seven and 42 days after the corresponding operation one carotid artery was cannulated for the measurement of the mean arterial pressure (MAP) in anaesthetized rats and an injection needle was inserted in the anterior hypothalamus by means of a stereotactic frame

for the administration of Ang-II (50 ng), Ang-[1-7] (50 ng) and Ang-II + Ang-[1-7] (50 + 50 ng).

Hypothalamic administration of Ang-II produced an increased MAP in the ACo rats when compared to the control group in the early and chronic stages of hypertension, whereas Ang-[1-7] did not induce significant changes in any experimental group. The co-administration of Ang-[1-7] reduced the pressure activity of the Ang-II in both early and chronic stages of hypertension in the ACo rats, whereas it had no effect on the pressure activity of Ang-II in the normotensive rats.

In conclusion, the pressure activity of Ang-II is increased in rats with early and chronic stages of arterial hypertension. The antagonistic effect of Ang-[1-7] may indicate that this peptide could modulate the pressure activity of an already increased Ang-II, since it has been only observed in the hypertensive rats.

Key words: Aortic coarctation - Anterior hypothalamus - Arterial pressure - Angiotensin-[1-7] - Angiotensin II

BIBLIOGRAFÍA

- Salgado HC, Fazan R Jr, Machado BH, Salgado MC. Mechanical and neuro-humoral factors in acute aortic coarctation hypertension. *Agents Actions Suppl* 1992;36:152-63.
- Höcht C, Opezzo JA, Taira CA. Anterior hypothalamic beta-adrenergic activity in the maintenance of hypertension in aortic coarctated rats. *Pharmacol Res* 2004;49:17-21.
- Höcht C, Opezzo JA, Gironacci M, Pena C, Taira CA. Study of the hypothalamic angiotensin system in aortic coarctated rats using the reverse microdialysis technique. *Pharmacol Res* 2003;48:301-7.
- Di Verniero C, Höcht C, Opezzo JA, Taira CA. Propiedades farmacodinámicas in vitro de los bloqueantes betaadrenérgicos propranolol y atenolol en ratas con coartación aórtica. *Rev Argent Cardiol* 2003; 71:339-43.
- Ferrario CM, Iyer SN. Angiotensin-(1-7): a bioactive fragment of the renin-angiotensin system. *Regul Pept* 1998;78:13-8.
- Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1997;30:535-41.
- Mahon JM, Allen M, Herbert J, Fitzsimons JT. The association of thirst, sodium appetite and vasopressin release with c-fos expression in the forebrain of the rat after intracerebroventricular injection of angiotensin II, angiotensin-(1-7) or carbachol. *Neuroscience* 1995; 69:199-208.
- Schiavone MT, Santos RA, Brosnihan KB, Khosla MC, Ferrario CM. Release of vasopressin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system by angiotensin-(1-7) heptapeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:4095-8.
- Jaiswal N, Diz DI, Chappell MC, Khosla MC, Ferrario CM. Stimulation of endothelial cell prostaglandin production by angiotensin peptides. Characterization of receptors. *Hypertension* 1992; 19:II49-55.
- Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7): an update. *Regul Pept* 2000;91:45-62.
- Benter IF, Diz DI, Ferrario CM. Cardiovascular actions of angiotensin(1-7). *Peptides* 1993;14:679-84.
- Handa RK, Ferrario CM, Strandhoy JW. Renal actions of angiotensin-(1-7): in vivo and in vitro studies. *Am J Physiol* 1996; 270:F141-7.
- Campagnole-Santos MJ, Diz DI, Santos RA, Khosla MC, Brosnihan KB, Ferrario CM. Cardiovascular effects of angiotensin-(1-7) injected into the dorsal medulla of rats. *Am J Physiol* 1989;257: H324-9.
- Pawlak R, Napiorkowska-Pawlak D, Takada Y, Urano T, Nagai N, Ihara H, et al. The differential effect of angiotensin II and angiotensin

- 1-7 on norepinephrine, epinephrine, and dopamine concentrations in rat hypothalamus: the involvement of angiotensin receptors. *Brain Res Bull* 2001;54:689-94.
15. Gironacci MM, Yujnovsky I, Gorzalczany S, Taira C, Pena C. Angiotensin-(1-7) inhibits the angiotensin II-enhanced norepinephrine release in coarcted hypertensive rats. *Regul Pept* 2004;118:45-9.
16. Rojo-Ortega JM, Genest J. A method for production of experimental hypertension in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1968;46:883-5.
17. Paxinos G, Watson Ch. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 2nd ed. New York: Academic Press; 1986.
18. Brunning JL, Kintz BL. *Computational Handbook of Statistics*. 2nd ed. Glenview, Illinois: Scott, Foresman and Company; 1977.
19. Claassen V. Anaesthesia. En: *Neglected factors in pharmacology and neuroscience research*. Amsterdam: Elsevier; 1994. Chapter 16, p. 382-421.
20. Höcht C, Opezzo JA, Gorzalczany SB, Bramuglia GF, Taira CA. Una aproximación cinética y dinámica de metildopa en ratas con coartación aórtica mediante microdiálisis. *Rev Argent Cardiol* 1999;67:769-73.
21. Kubo T, Yamaguchi H, Tsujimura M, Hagiwara Y, Fukumori R. An angiotensin system in the anterior hypothalamic area anterior is involved in the maintenance of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res Bull* 2000;52:291-6.
22. Yang RH, Jin H, Wyss JM, Oparil S. Depressor effect of blocking angiotensin subtype 1 receptors in anterior hypothalamus. *Hypertension* 1992;19:475-81.
23. Höcht C, Opezzo JA, Gironacci MM, Pena C, Taira CA. Anterior hypothalamic beta-adrenoceptors in chronic aortic-coarctated hypertensive rats: an interaction with central angiotensin II receptors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32:30-4.
24. Walters PE, Gaspari TA, Widdop RE. Angiotensin-(1-7) acts as a vasodepressor agent via angiotensin II type 2 receptors in conscious rats. *Hypertension* 2005. (In press).
25. Brody MJ, Fink GD, Biggy J, Haywood JR, Gordon FJ, Johnson AK. Role of anteroventral third ventricle (AV3V) region in experimental hypertension. *Circ Res* 1978;43:102-13.
26. Wright JW, Harding JW. Brain angiotensin receptor subtypes in the control of physiological and behavioral responses. *Neurosci Biobehav Rev* 1994;18:21-53.
27. Benter IF, Diz DI, Ferrario CM. Pressor and reflex sensitivity is altered in spontaneously hypertensive rats treated with angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1995;26:1138-44.
28. Kohara K, Brosnihan KB, Ferrario CM. Angiotensin-(1-7) in the spontaneously hypertensive rat. *Peptides* 1993;14:883-91.
29. Campbell DJ, Kladis A, Duncan AM. Effects of converting enzyme inhibitors on angiotensin and bradykinin peptides. *Hypertension* 1994;23:439-49.
30. de Wardener HE. The hypothalamus and hypertension. *Physiol Rev* 2001;81:1599-658.