

Implicación de receptores de bradisinina en la vasodilatación de la arteria prostática de resistencia del cerdo

Daniel Serrano Margüello. Simon Corrieri.

Licenciatura en Farmacia. Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid.
daniel.serrano.mar@gmail.com

Medardo Vicente Hernández Rodríguez. Vítor Samuel Leite Fernandes.

Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid.
medardo@farm.ucm.es

Resumen: la hiperplasia benigna de próstata (HBP) es una patología frecuente en hombres de edad avanzada y se relaciona con un proceso isquémico glandular. El presente estudio va dirigido a investigar la implicación de receptores de bradisinina (BK) en la vasodilatación de las arterias prostáticas de resistencia del cerdo. La BK es un péptido que ejerce su acción vasodilatadora y/o vasoconstrictora a través de receptores de bradisinina B_1 y B_2 . Ambos tipos de receptores pueden localizarse en el endotelio y musculatura lisa vascular ejerciendo acciones vasoconstrictoras y/o vasodilatadoras. En arterias tratadas con HOE 140, antagonista selectivo del receptor B_2 , y precontraídos con noradrenalina (NA), la BK produce relajación dependiente de la concentración. Esta respuesta fue inhibida en preparaciones desprovistas de endotelio vascular. El bloqueo selectivo del receptor B_1 con R-892, no modifica la respuesta mediada por BK. La vasodilatación producida por la BK podría ser de utilidad terapéutica para el tratamiento en los cuadros de isquemia glandular relacionados con el desarrollo de la HBP.

Palabras clave: Bradisinina. Receptor B_1 y B_2 . Arteria prostática de resistencia. Endotelio vascular. Vasodilatación.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es una patología muy frecuente en hombres de avanzada edad y está relacionada con procesos isquémicos glandulares. La BK es un péptido mediador del dolor y la inflamación que ejerce sus efectos vasculares a través de su unión a los receptores B_1 y B_2 ^(1, 3). Ambos subtipos se encuentran en el endotelio y musculatura lisa vascular mediando efectos vasodilatadores y/o vasoconstrictores dependiendo de la localización de los mismos en la pared vascular^(1, 2, 3).

Así, la estimulación con BK de receptores B_1 y B_2 localizados en la musculatura lisa vascular produce vasoconstricción, mediado por la proteína G_q y activación de la fosfolipasa C, o mediado por la proteína G_i , a través de la inhibición de la vía de la adenilato ciclasa, incrementando, así, las concentraciones de Ca^{2+} intracelular^(1, 2). La unión de la BK a los receptores localizados en el endotelio vascular produce vasodilatación mediada por la vía óxido nítrico/GMPc y/o por la vía de la ciclooxygenasa/AMPC⁽³⁾.

A pesar de que la reducción en el flujo sanguíneo prostático constituye un factor esencial en el desarrollo de la HBP, existe una escasa información relativa a la regulación y la modulación endotelial responsable de dicha vascularización. Por todo ello, el presente estudio va dirigido a investigar qué tipo de receptor de BK media la vasodilatación inducida por la BK en arterias prostáticas de resistencia del cerdo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Obtención, disección y montaje de las preparaciones

Las próstatas fueron obtenidas del matadero local y colocadas en solución salina fisiológica (SSF) a una temperatura de 4°C. En nuestro laboratorio, tras la eliminación del tejido adiposo y conectivo adyacente, se disecaron segmentos arteriales de 2 mm de longitud y con un diámetro de luz interna variable entre 200-350 μ m, pertenecientes a ramas de 2º y 3º orden de la arteria prostática profunda con la ayuda de un microscopio estereoscópico y una fuente de luz fría. Las preparaciones obtenidas fueron montadas en un miógrafo microvascular de alambres para el registro de la tensión isométrica y estabilizados en SSF a 37°C aireadas con carbógeno (95% O_2 y 5% CO_2) durante un período de normalización de 30 minutos. A continuación, se calculó la relación existente entre la tensión de la pared, y la circunferencia interna L_{100} que corresponde a una tensión transmural de 100 mmHg para un vaso relajado in situ. Las arterias fueron colocadas bajo un diámetro de circunferencia interna L_1 , siendo $L_1=0,9 L_{100}$, correspondiendo al diámetro óptimo de trabajo.

La capacidad contráctil de las arterias fue comprobada mediante la exposición de las mismas a una SSF rica en potasio (KSSF 124 mM). Las arterias fueron precontraídas con noradrenalina (NA 1 μ M) y sobre el tono obtenido se realizaron curvas de relajación dependientes de la concentración de BK, en ausencia y presencia de los diferentes tratamientos específicos.

Cálculo y estadística

Para cada curva de relajación concentración-dependiente de BK, la concentración de BK que produce un 50% (EC_{50}) de la relajación máxima es calculado mediante un análisis de regresión no lineal (GraphPad Prism, San Diego, USA). La sensibilidad de la BK está expresada en valores de pD_2 , el cual es el logaritmo negativo

de EC_{50} . Los resultados fueron expresados como media $\pm$ error estándar de la media. La significación estadística fue analizada mediante el test de la t de Student y análisis de la varianza (ANOVA) y el método de Bonferroni posterior. Las diferencias fueron consideradas significativas con un nivel de probabilidad $P < 0.05$ para múltiples comparaciones.

Sustancias y soluciones

En el estudio fueron utilizadas las siguientes sustancias: BK y NA, las cuales fueron disueltas en agua bidestilada y HOE-140 (antagonista del receptor B_2) y R-892 (antagonista del receptor B_1) disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO). Todas estas sustancias fueron proporcionadas por Tocris (UK).

Las soluciones utilizadas fueron la solución salina fisiológica (SSF) y la SSF rica en potasio (KSSF) preparadas diariamente en agua destilada. La composición de PSS es, en milimolar, NaCl 119, KCl 4.6, $MgCl_2$ 1.2, $NaHCO_3$ 24.9, glucosa 11, $CaCl_2$ 1.5, KH_2PO_4 1.2, EDTA 0.027. La composición de KSSF es igual que SSF pero intercambiando NaCl por KCl de forma equimolar. La composición del carbógeno al que se exponen las muestras y las soluciones corresponde a 95% O_2 y 5% CO_2 .

RESULTADOS

Efecto de los antagonistas de los receptores bradikinérgicos B_1 y B_2 en la relajación mediada por BK

La BK produjo relajación dependiente de la concentración. R-892 (0.1 μM) y HOE-140 (0.1 μM), antagonistas selectivos de los receptores B_1 y B_2 respectivamente no modificaron la respuesta inducida por BK (Fig. 1).

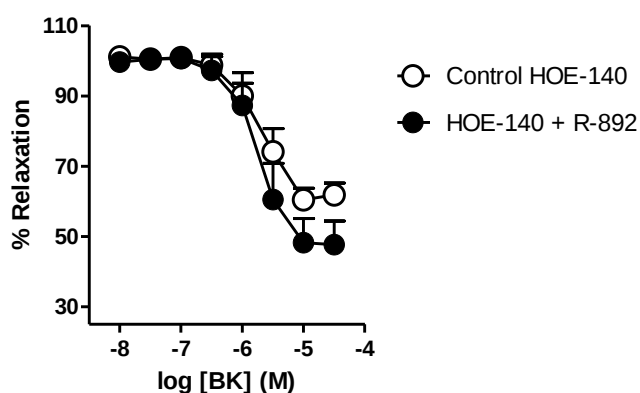


Figura 1. Log de la relajación dependiente de la concentración de BK en ausencia (círculo abierto) y presencia (círculo cerrado) de R-892.

Efecto de la eliminación mecánica del endotelio en la relajación mediada por BK

La eliminación mecánica del endotelio abolió la relajación inducida por BK (Fig. 2).

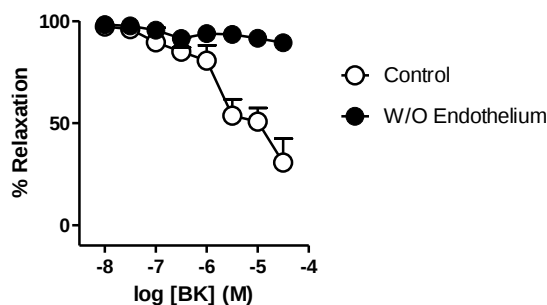


Figura 2. Log de la relajación dependiente de la concentración de BK en presencia (círculo abierto) y ausencia (círculo cerrado) de endotelio vascular.

DISCUSIÓN

El presente estudio fue diseñado para investigar la implicación de receptores de BK en la vasodilatación del lecho vascular prostático de resistencia. Nuestros resultados sugieren que la BK produce vasorelajación de las arterias prostáticas de resistencia a través de un mecanismo dependiente del endotelio por activación de un receptor de BK de naturaleza desconocida. Estos resultados están en consonancia con los descritos en los bronquiolos de cobaya en donde la BK producía broncoconstricción a través de mecanismos independientes de la activación de receptores de bradicinina B_1 y B_2 ⁽⁴⁾.

La eliminación mecánica del endotelio abolió la relajación inducida por la BK, evidenciando así su dependencia del endotelio vascular. Estos resultados están de acuerdo con los observados en las arteriolas retinianas de cerdo, en donde la BK producía una relajación dependiente del endotelio a través de la activación de las vías del NO/CMPc y COX/AMPc⁽⁵⁾.

La vasodilatación producida por la BK podría ser de utilidad terapéutica en la isquemia glandular característica de la HBP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schaeffer P, Laplace MC, Savi P, Prabonnaud V, Salel V, Herbert JM. Detection of bradykinin B_1 receptors in rat aortic smooth muscle cells. Biochemical

- Pharmacology (2001) 61, 291-298.
2. Srinivasan D, Burbach L, Daniels D, Ford A, Bhattacharya A. Pharmacological characterization of canine bradykinin receptors in prostatic culture and in isolated prostate. *British Journal of Pharmacology* (2004) 142, 297-304.
 3. Bagaté K, Grima M, Imbs JL, De Jong W, Helwig JJ, Barthelmebs M. Signal transduction pathways involved in kinin B₂ receptor-mediated vasodilation in the rat isolated perfused kidney. *British Journal of Pharmacology* (2001) 132, 1735-1742.
 4. Farmer SG, Burch RM, Meeker SA, Wilkins DE. Evidence for a pulmonary B₃ bradykinin receptor. *Mol. Pharmacol.* (1989) 36, 1-8.
 5. Dalsgaard T, Kroigaard C, Bek T, Simonsen U. Role of calcium-activated potassium channels with small conductance in bradykinin-induced vasodilation of porcine retinal arterioles. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. August 2009. Vol. 50. No. 8.

BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

- Li L, Vaali K, Paakkari I, Vapaatalo H. Involvement of bradykinin B₁ and B₂ receptors in relaxation of mouse isolated trachea. *British Journal of Pharmacology* (1998) 123, 1337-1342.
- Drummond GR, Cocks TM. Endothelium-dependent relaxations mediated by inducible B₁ and constitutive B₂ kinin receptors in the bovine isolated coronary artery. *British Journal of Pharmacology* (1995) 116, 2473-2481.

Recibido: 16 marzo 2012.

Aceptado: 16 diciembre 2013.