

Fisiología

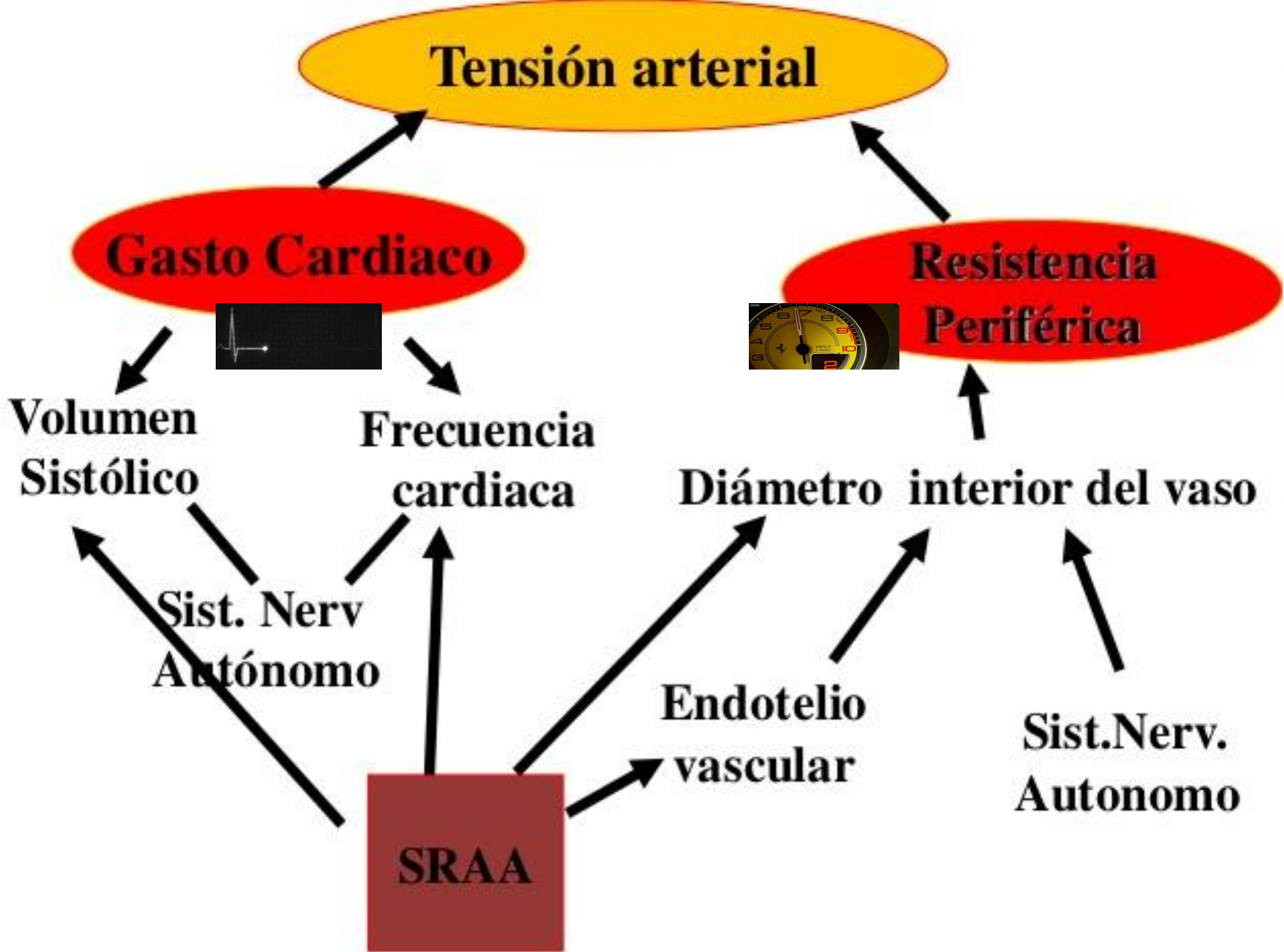
Mecanismos de control de la presión arterial

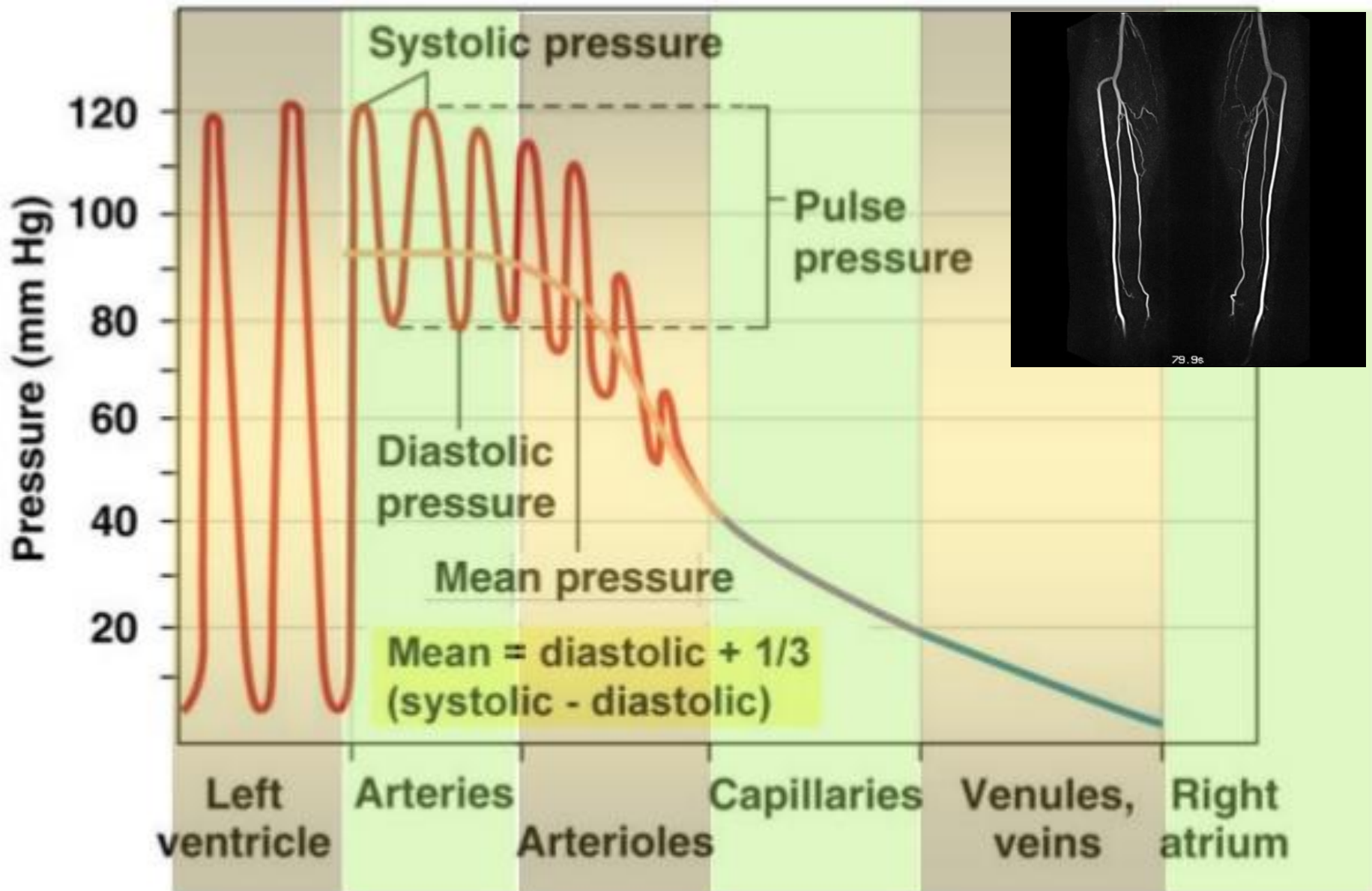
Rafael Porcile

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA
CATEDRA DE FISILOGÍA

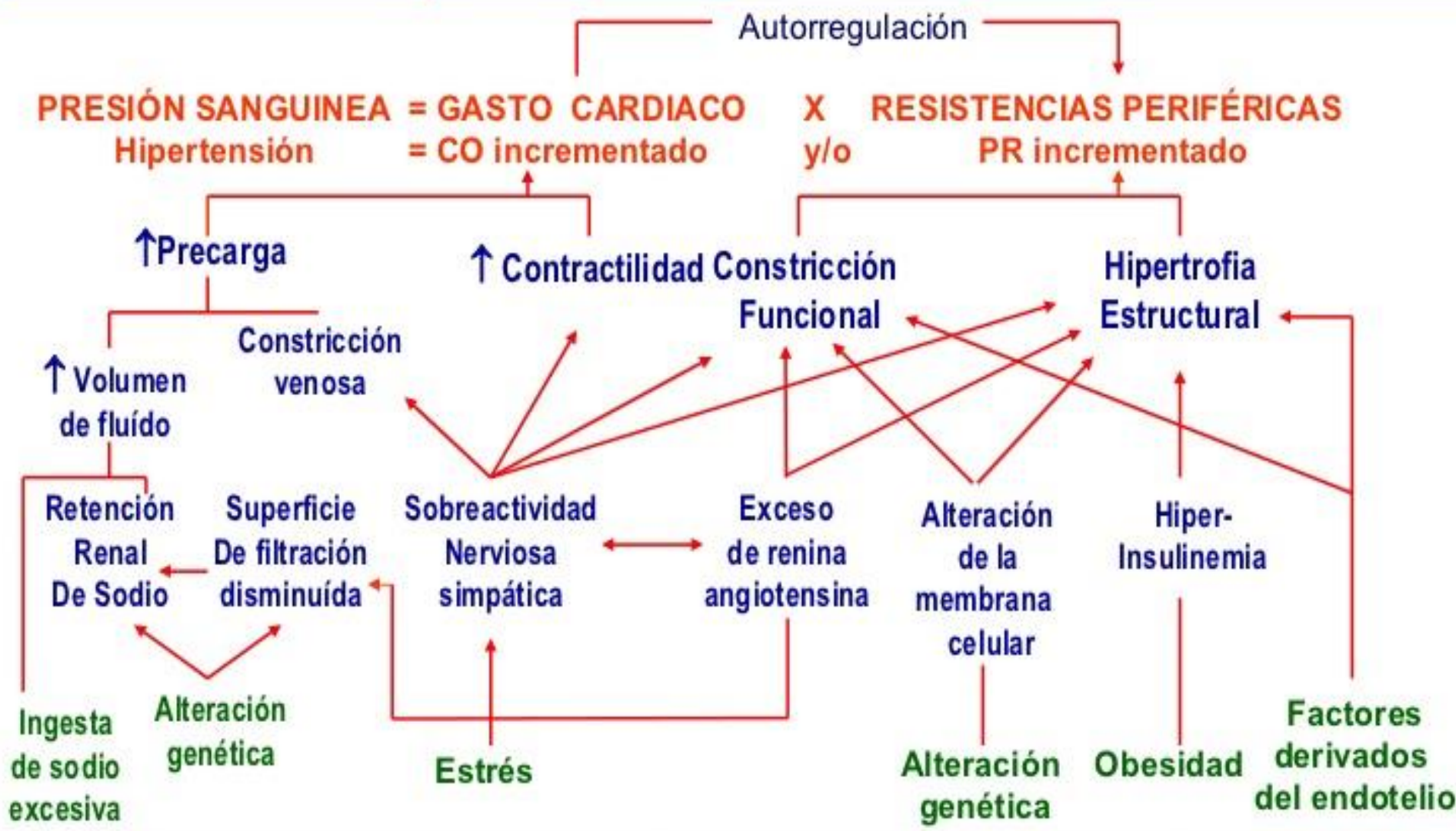
Universidad Abierta Interamericana





JNC 7

Hipertensión como consecuencia del Gasto Cardíaco Incrementado o Resistencia Periférica



Como regulamos las resistencias vasculares sistémicas



La ley de Poiseuille



$$R = \frac{8 n l}{\pi r^4}$$

R: resistencias arteriales

l: longitud del vaso

n: número de proporcionalidad

r: radio interno del vaso

1.- Nerviosos: actúan rápidamente (segundos)

Barorreceptores.

Quimiorreceptores.

Respuesta isquémica del sistema nervioso central.

Receptores de baja presión.

2.- Sistema de regulación de acción intermedia (minutos).

Vasoconstricción por el sistema renina angiotensina.

Relajación de los vasos inducido por estrés.

Movimiento de los líquidos a través de las paredes capilares.

Vasoconstrictor noradrenalina-adrenalina

Vasoconstrictor vasopresina.

3.- Mecanismos a largo plazo (horas y días)

Control Renal

Sistema renal-líquidos corporales

Sistema renina angiotensina aldosterona.

1.- Nerviosos: actúan rápidamente (segundos)

Barorreceptores.

Quimiorreceptores.

Respuesta isquémica del sistema nervioso central.

Receptores de baja presión.

2.- Sistema de regulación de acción intermedia (minutos).

Vasoconstricción por el sistema renina angiotensina.

Relajación de los vasos inducido por estrés.

Movimiento de los líquidos a través de las paredes capilares.

Vasoconstrictor noradrenalina-adrenalina

Vasoconstrictor vasopresina.

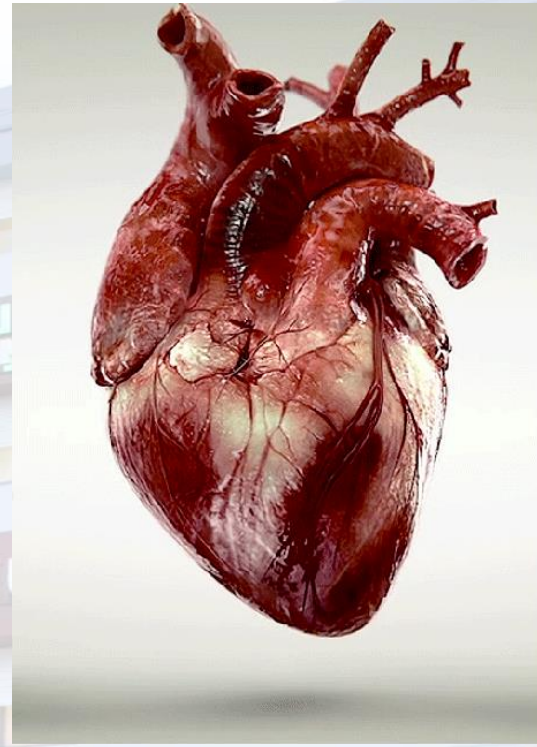
3.- Mecanismos a largo plazo (horas y días)

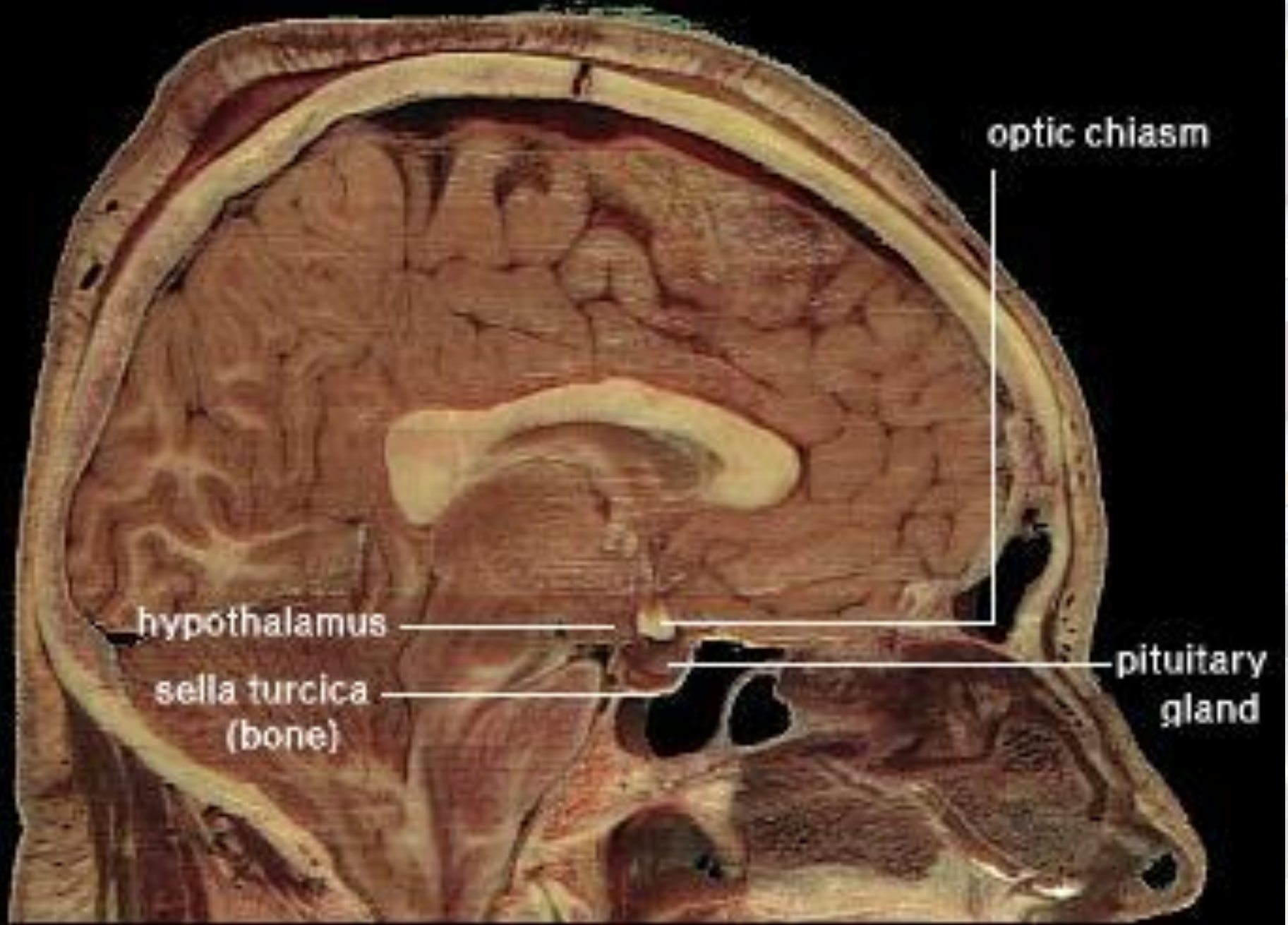
Control Renal

Sistema renal-líquidos corporales

Sistema renina angiotensina aldosterona.

• La vía neurogenica





hypothalamus

sella turcica
(bone)

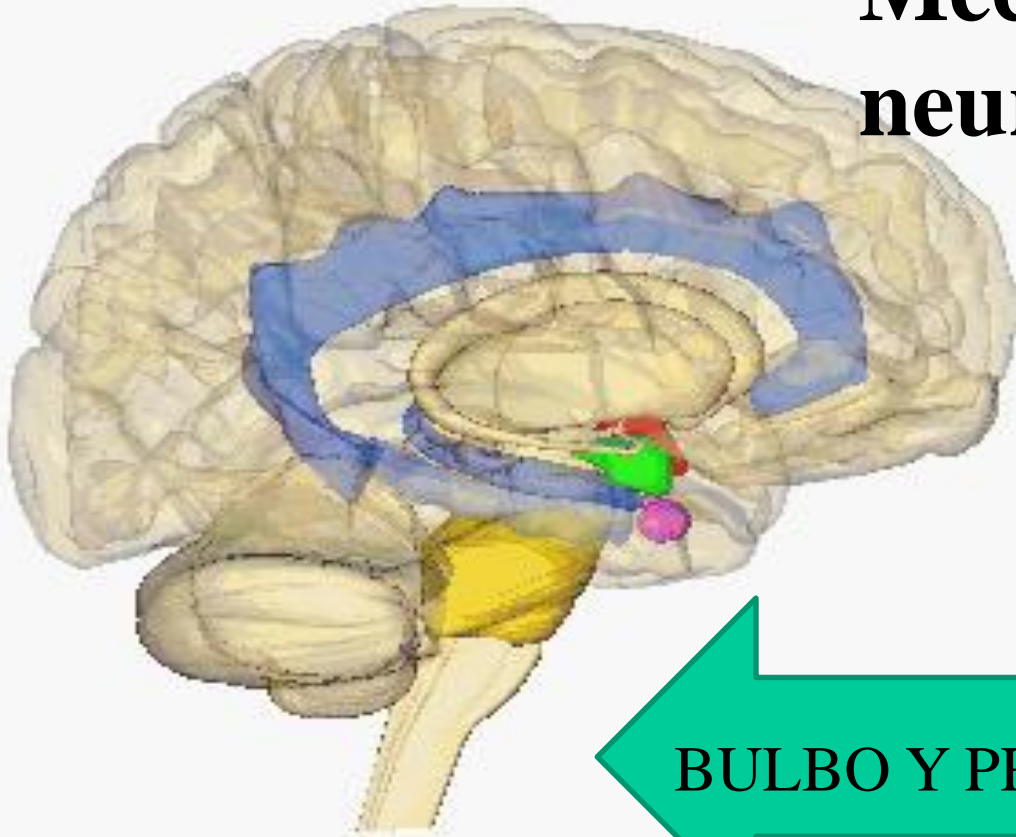
optic chiasm

pituitary
gland



SISTEMA LIMBICO

Mecanismo neuroigenico reflejo

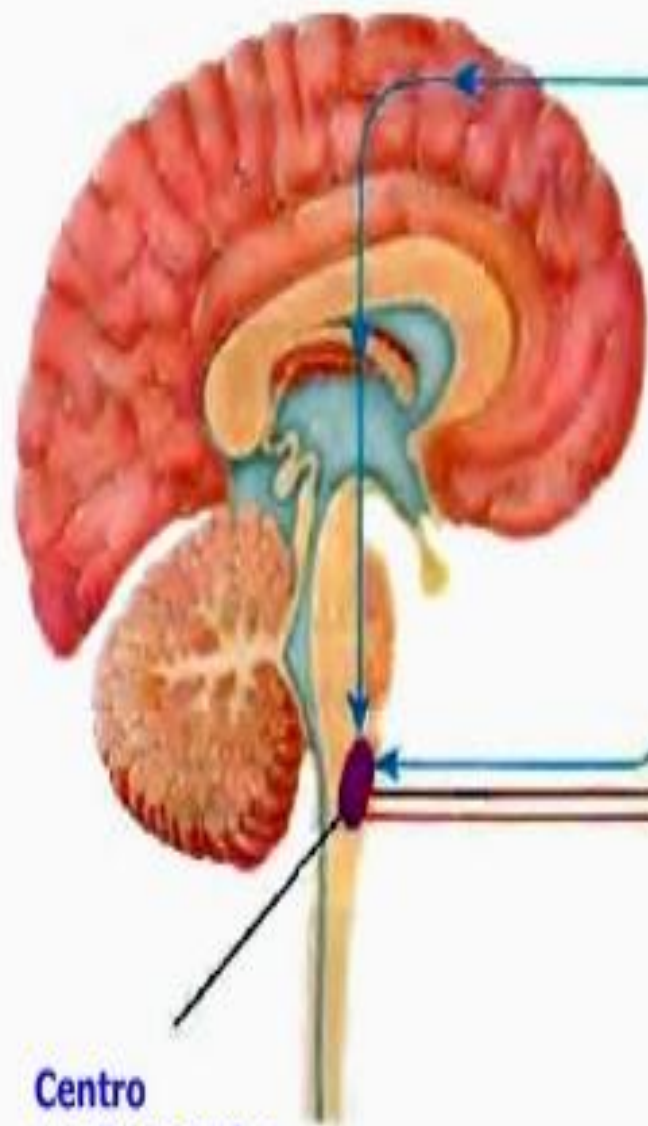


BULBO Y PROTUBERANCIA



*someone's
excited*

Randomehro



Centro cardiovascular

AFERENCIAS AL CENTRO CARDIOVASCULAR

Desde centros cerebrales superiores: corteza cerebral, sistema límbico e hipotálamo

Desde receptores sensoriales:

Propioceptores: monitortizan el movimiento

Quimiorreceptores: monitorizan las características químicas de la sangre

Barorreceptores: monitorizan la presión arterial

EFERENCIAS AL CORAZÓN

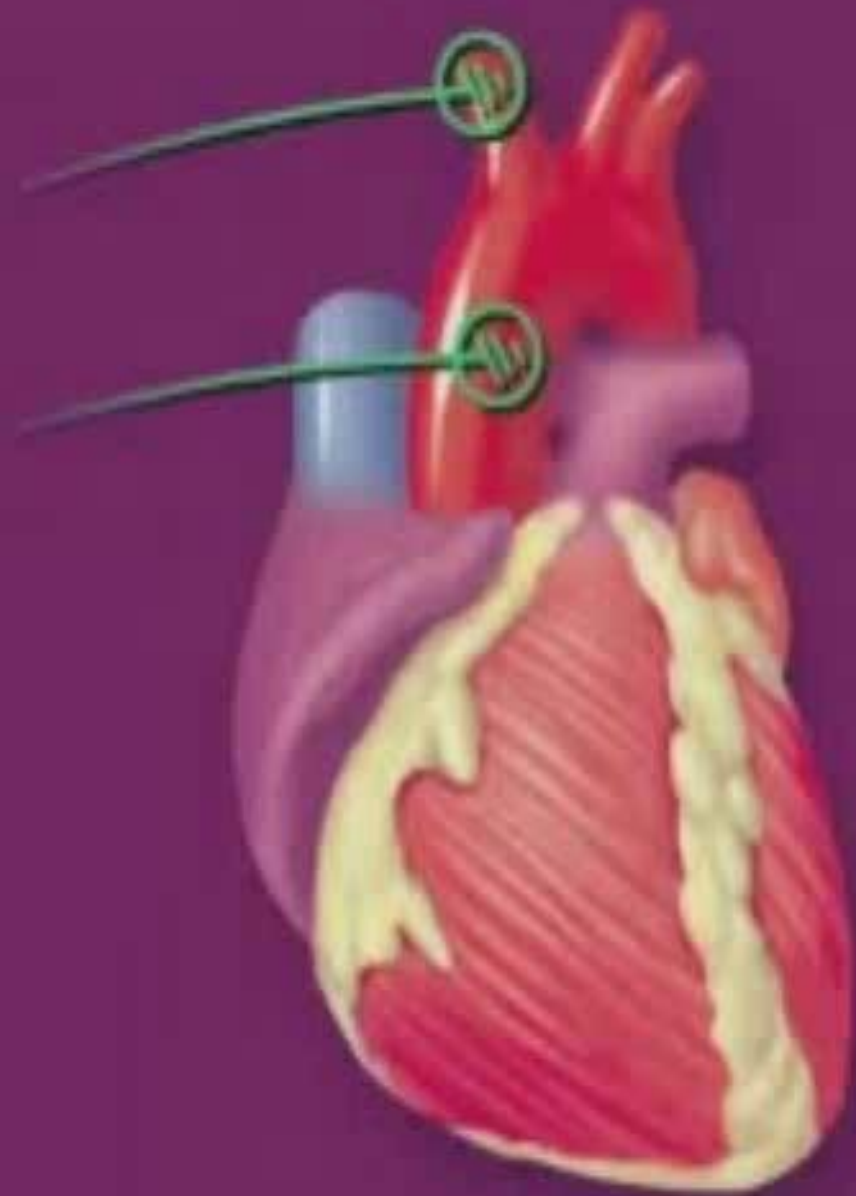
El aumento de la frecuencia de despolarización diastólica espontánea en el nodo SA (y nodo AV) aumenta la frecuencia cardíaca

El aumento de la contractilidad de las aurículas y ventrículos aumenta el volumen sistólico

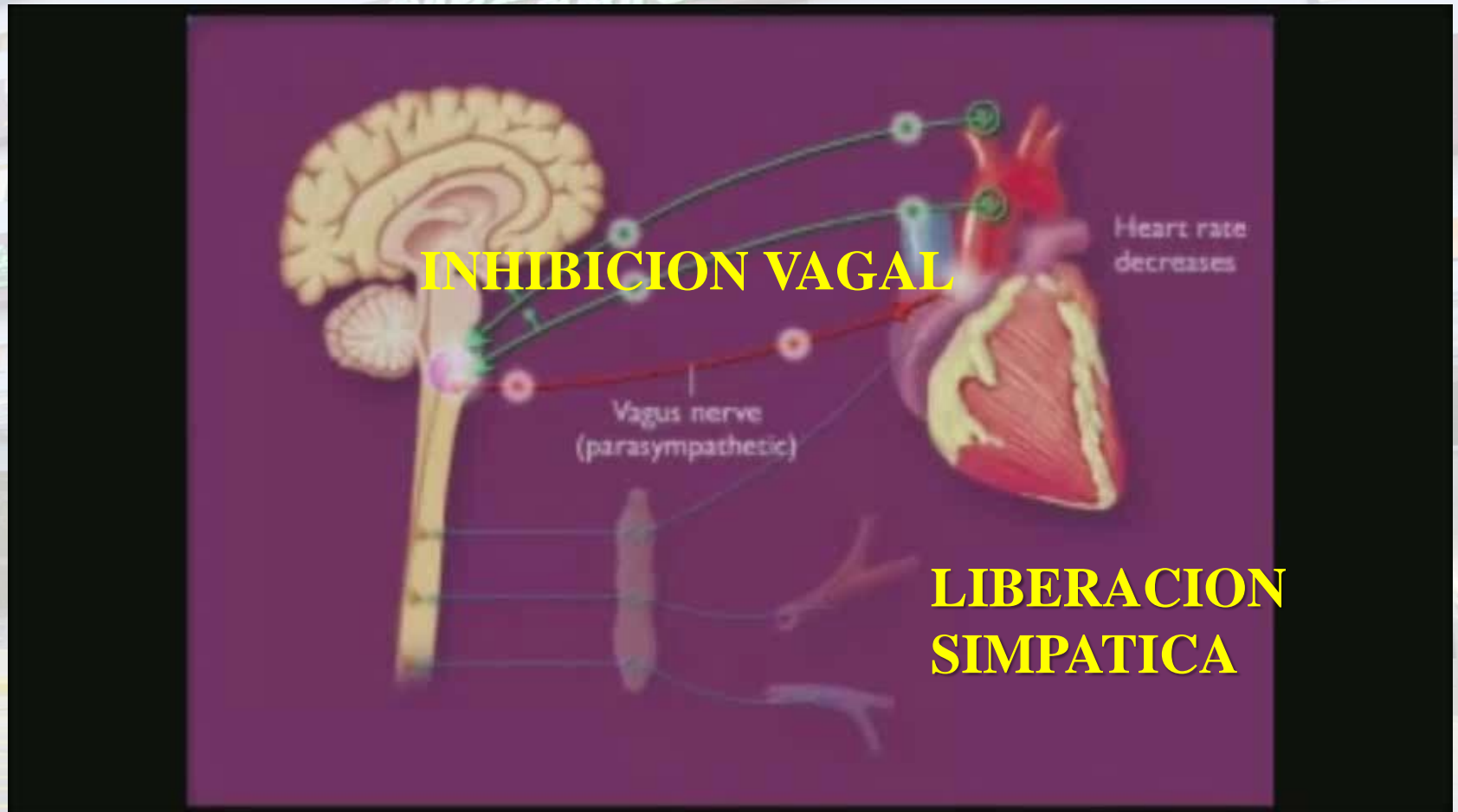
La disminución de la frecuencia de despolarización diastólica espontánea en el nodo SA (y en el AV) disminuye la frecuencia cardíaca

Nervios estimulantes cardíacos (simpático)

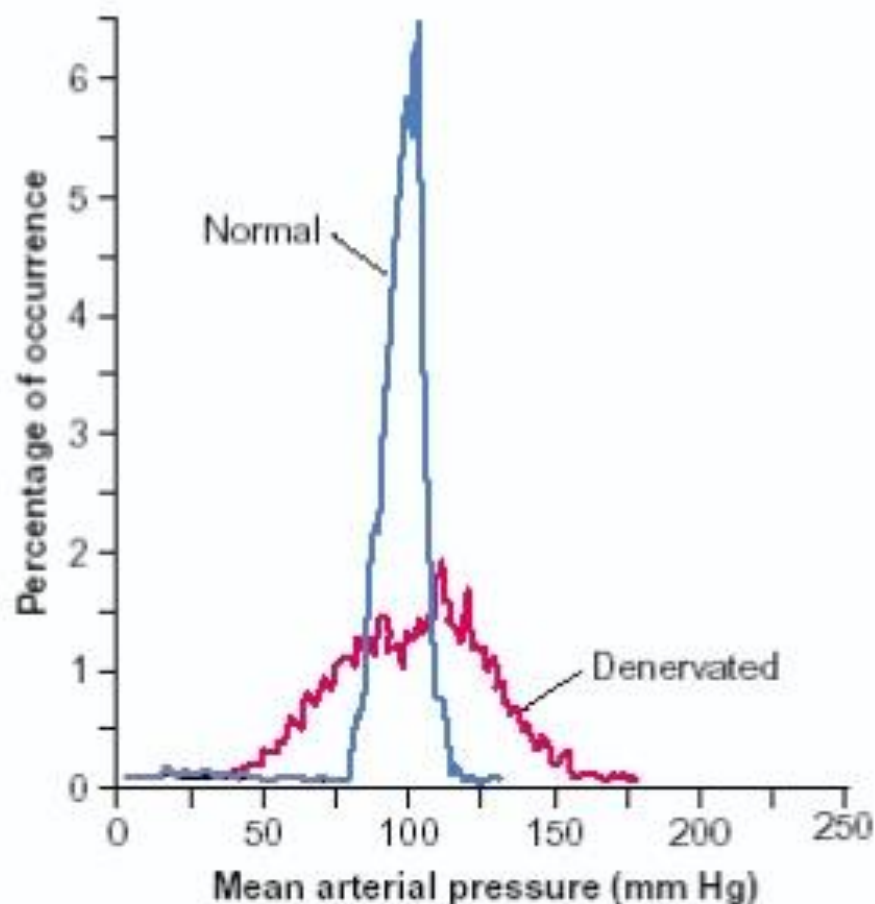
Nervio vago (X nervio craneal, parasimpático)

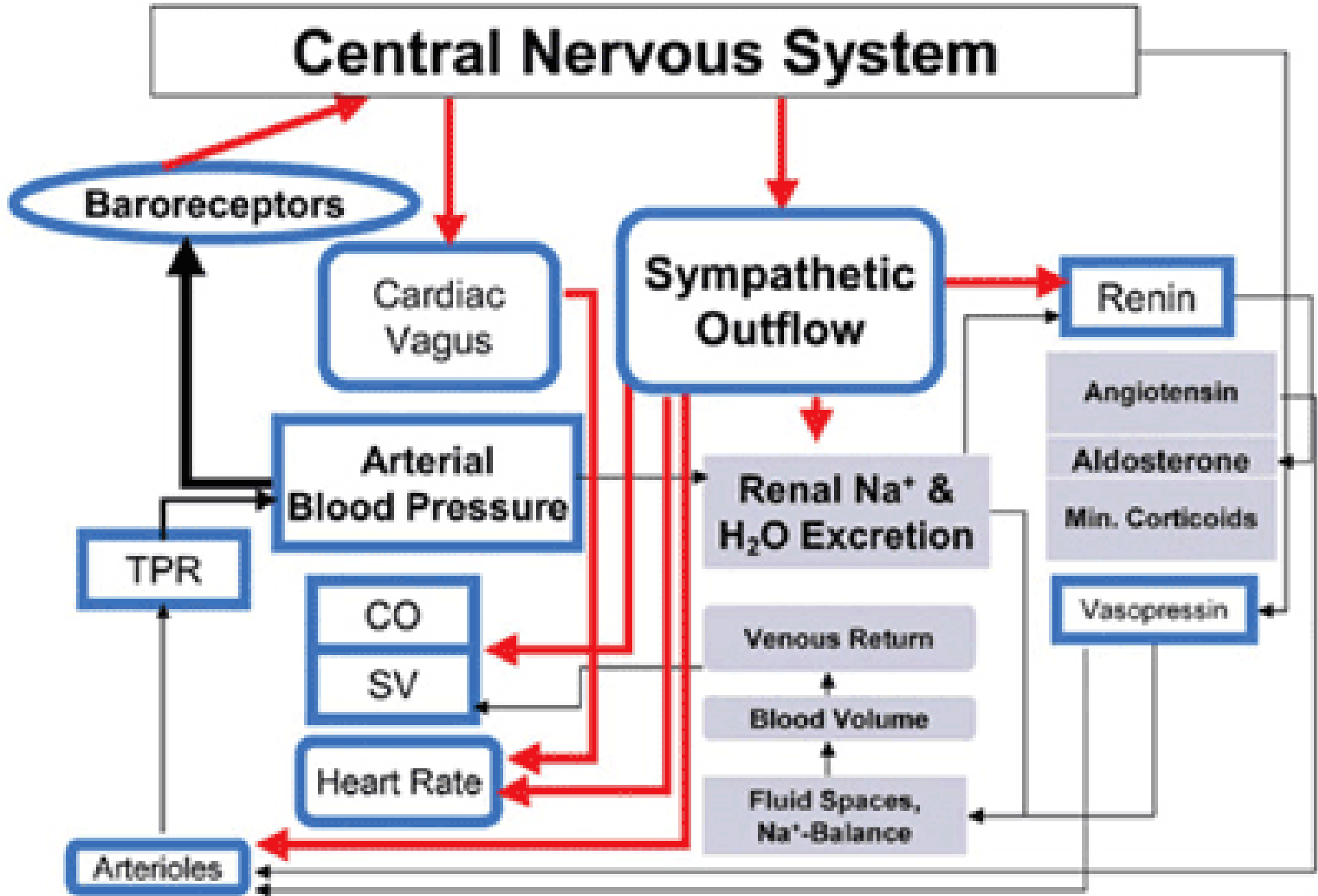


Ante caída de la presión arterial

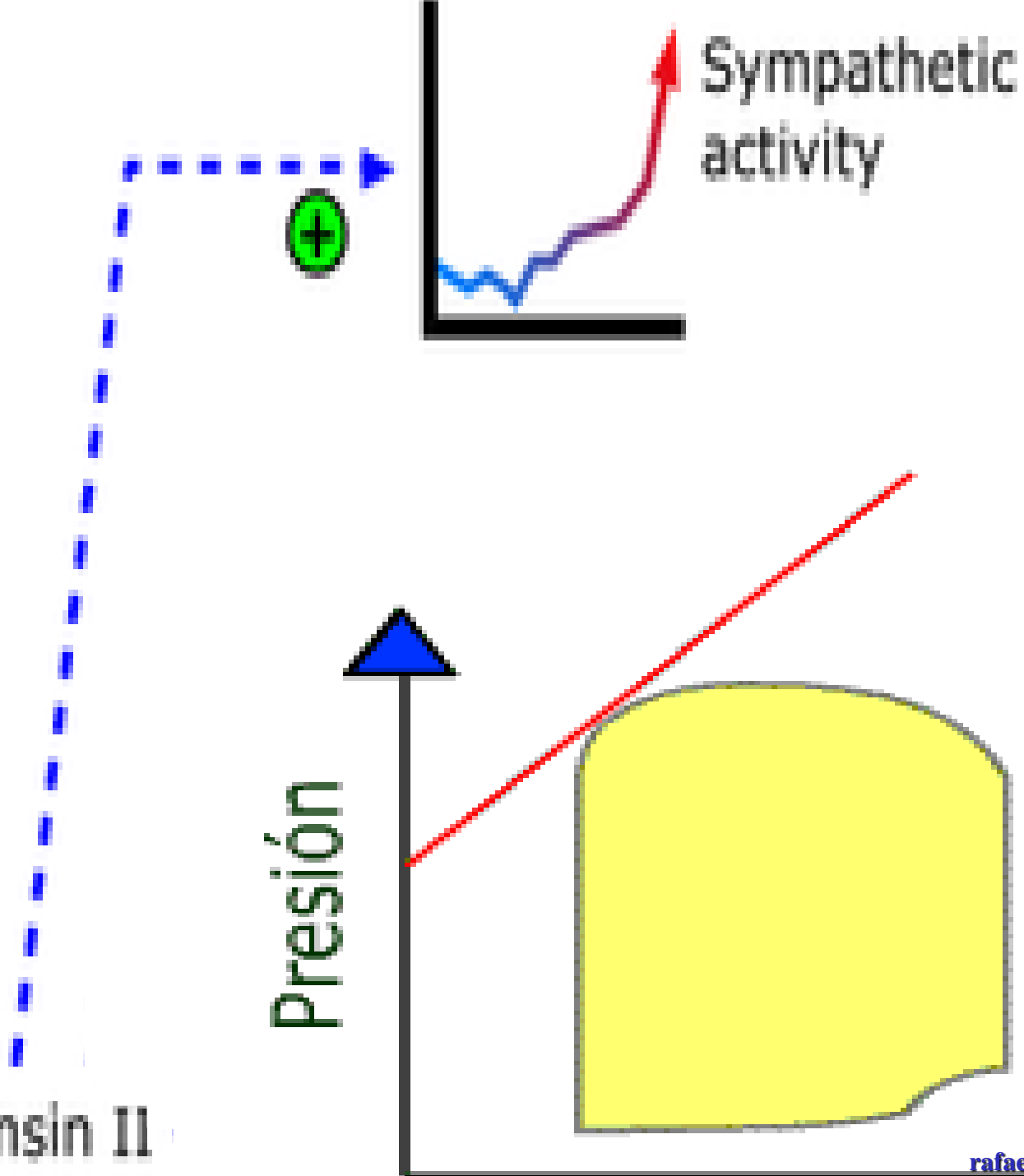


Los barorreceptores amortiguan las oscilaciones en la presión, pero no modifican la presión a largo plazo

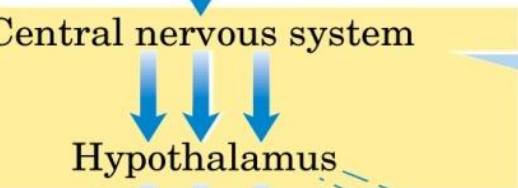




Angiotensin II



Primary input from environment

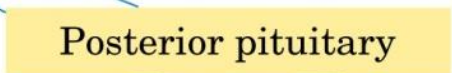


BARORECEPTORES AORTICOS Y CAROTIDEOS



ANGIOTENSINA II

Hypothalamic hormones (releasing factors)



Thyrotropin M_r 28,000

Follicle-stimulating hormone M_r 24,000

Luteinizing hormone M_r 20,500

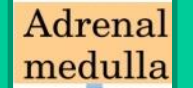
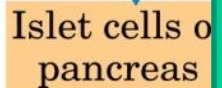
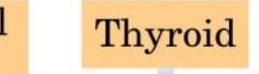
Somatotropin (growth hormone) M_r 21,500

Prolactin M_r 22,000

Oxytocin M_r 1,007

Vasopressin (antidiuretic hormone) M_r 1,040

Blood glucose level



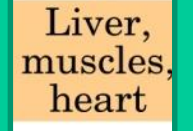
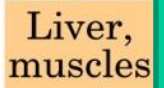
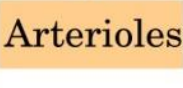
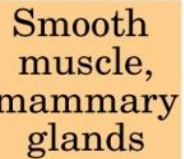
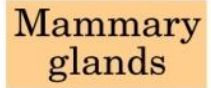
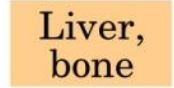
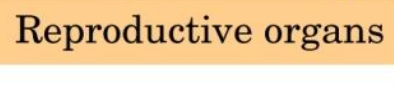
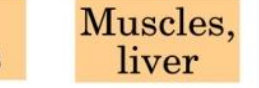
Thyroxine, triiodothyronine (T_3)

Progesterone, estradiol

Testosterone

Insulin, glucagon, somatostatin

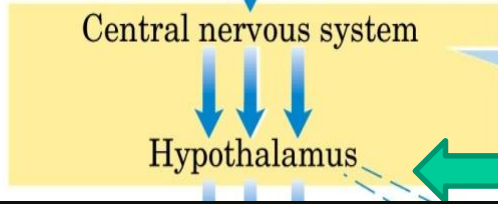
Epinephrin



Sensory input from environment

BARORECEPTORES AORTICOS Y CAROTIDEOS

Neuroendocrine origins of signals



ANGIOTENSINA II



Adrenal medulla

Epinephrine

Liver, muscles, heart

1.- Nerviosos: actúan rápidamente (segundos)

Barorreceptores.

Quimiorreceptores.

Respuesta isquémica del sistema nervioso central.

Receptores de baja presión.

2.- Sistema de regulación de acción intermedia (minutos).

Vasoconstricción por el sistema renina angiotensina.

Relajación de los vasos inducido por estrés.

Movimiento de los líquidos a través de las paredes capilares.

Vasoconstrictor noradrenalina-adrenalina

Vasoconstrictor vasopresina.

3.- Mecanismos a largo plazo (horas y días)

Control Renal

Sistema renal-líquidos corporales

Sistema renina angiotensina aldosterona.

1.- Nerviosos: actúan rápidamente (segundos)

Barorreceptores.

Quimiorreceptores.

Respuesta isquémica del sistema nervioso central.

Receptores de baja presión.

2.- Sistema de regulación de acción intermedia (minutos).

Vasoconstricción por el sistema renina angiotensina.

Relajación de los vasos inducido por estrés.

Movimiento de los líquidos a través de las paredes capilares.

Vasoconstrictor noradrenalina-adrenalina

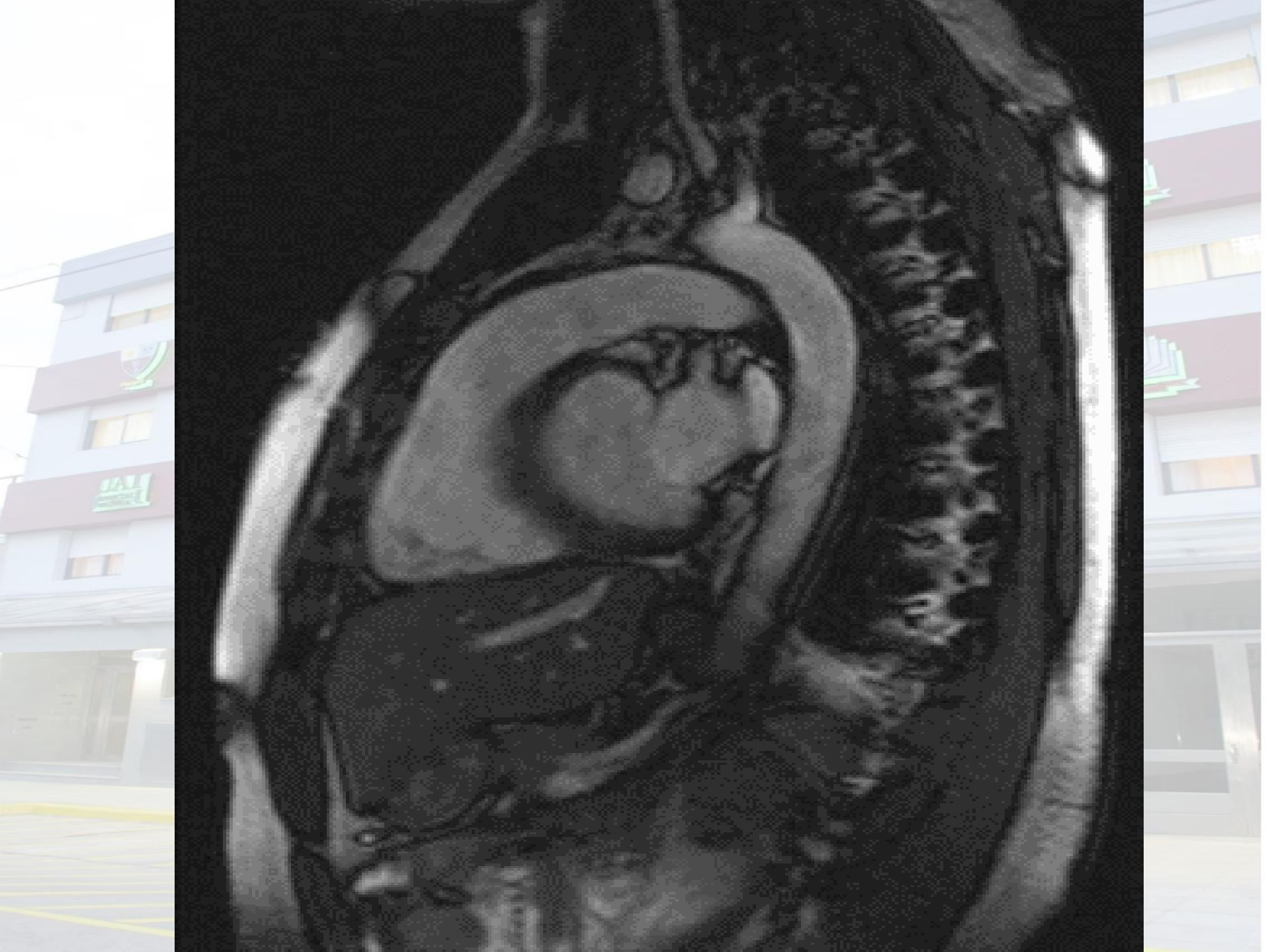
Vasoconstrictor vasopresina.

3.- Mecanismos a largo plazo (horas y días)

Control Renal

Sistema renal-líquidos corporales

Sistema renina angiotensina aldosterona.

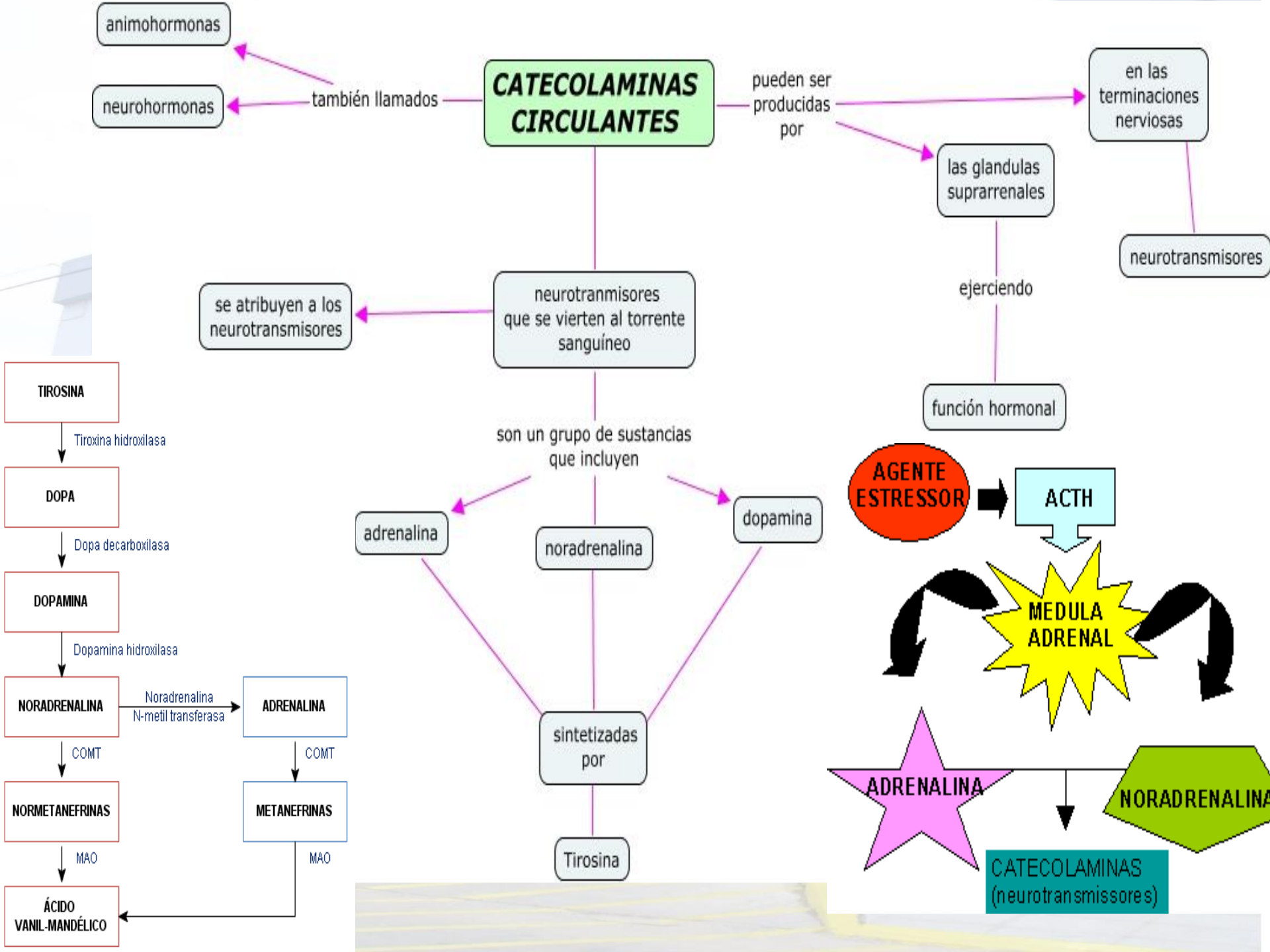




La vía humoral

ADRENALINE



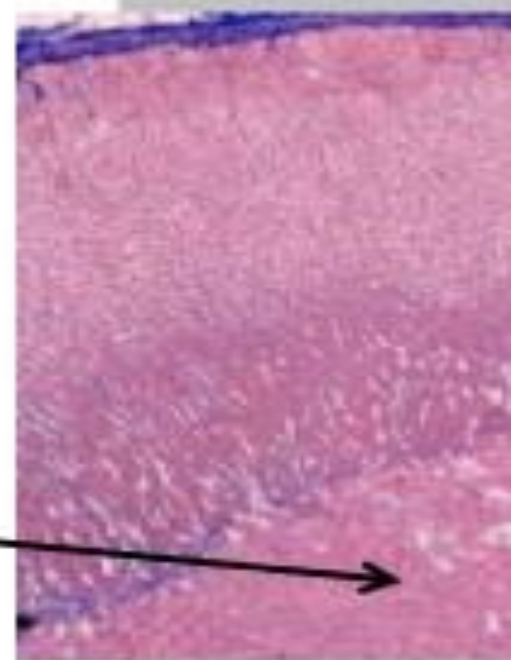


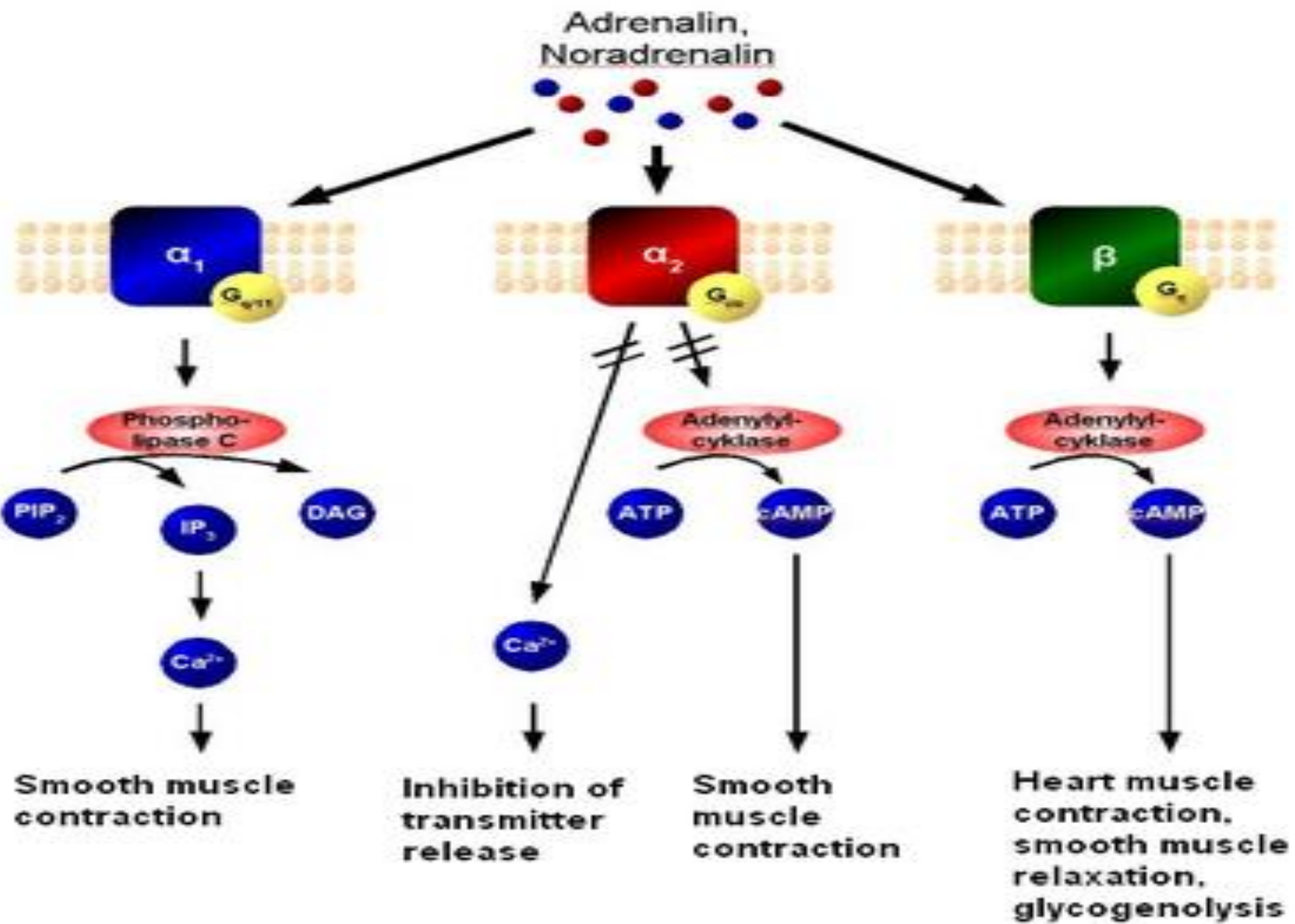
Derivadas de un aminoácido:
TIROSINA

- Hidrosolubles
- Circulan libremente en plasma
- Actúan sobre receptores de superficie de membrana ligados a proteína G
- Tiempo de vida media corto

• La Dopamina, Noradrenalina y en menor grado la Adrenalina son sintetizadas en el Sistema Nervioso y actúan como neurotransmisores.

• La Adrenalina y la Noradrenalina pueden ser sintetizadas y liberadas desde la médula suprarrenal al torrente sanguíneo.





β -1 receptors

β -2 receptors



Heart



Renal juxtaglomerular cells



Bronchial smooth muscle



Uterine muscle

Increased chronotropy and inotropy

Increased AV-node conduction velocity

Increased renin release

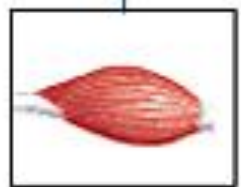
Bronchodilation

Uterine relaxation (tocolysis)

β -3 receptors

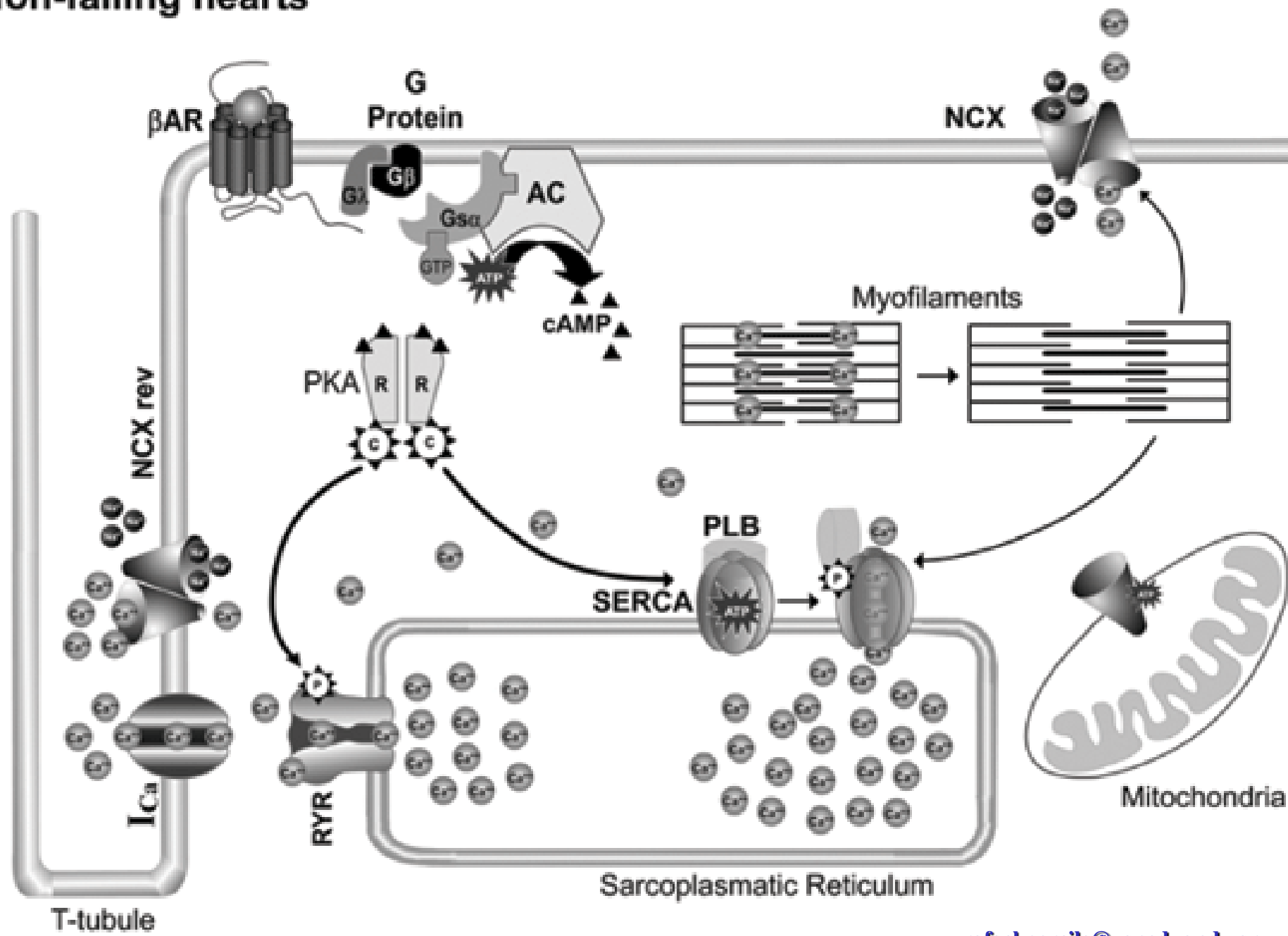


Lipolysis in adipose tissue



Thermogenesis in skeletal muscle

Non-failing hearts

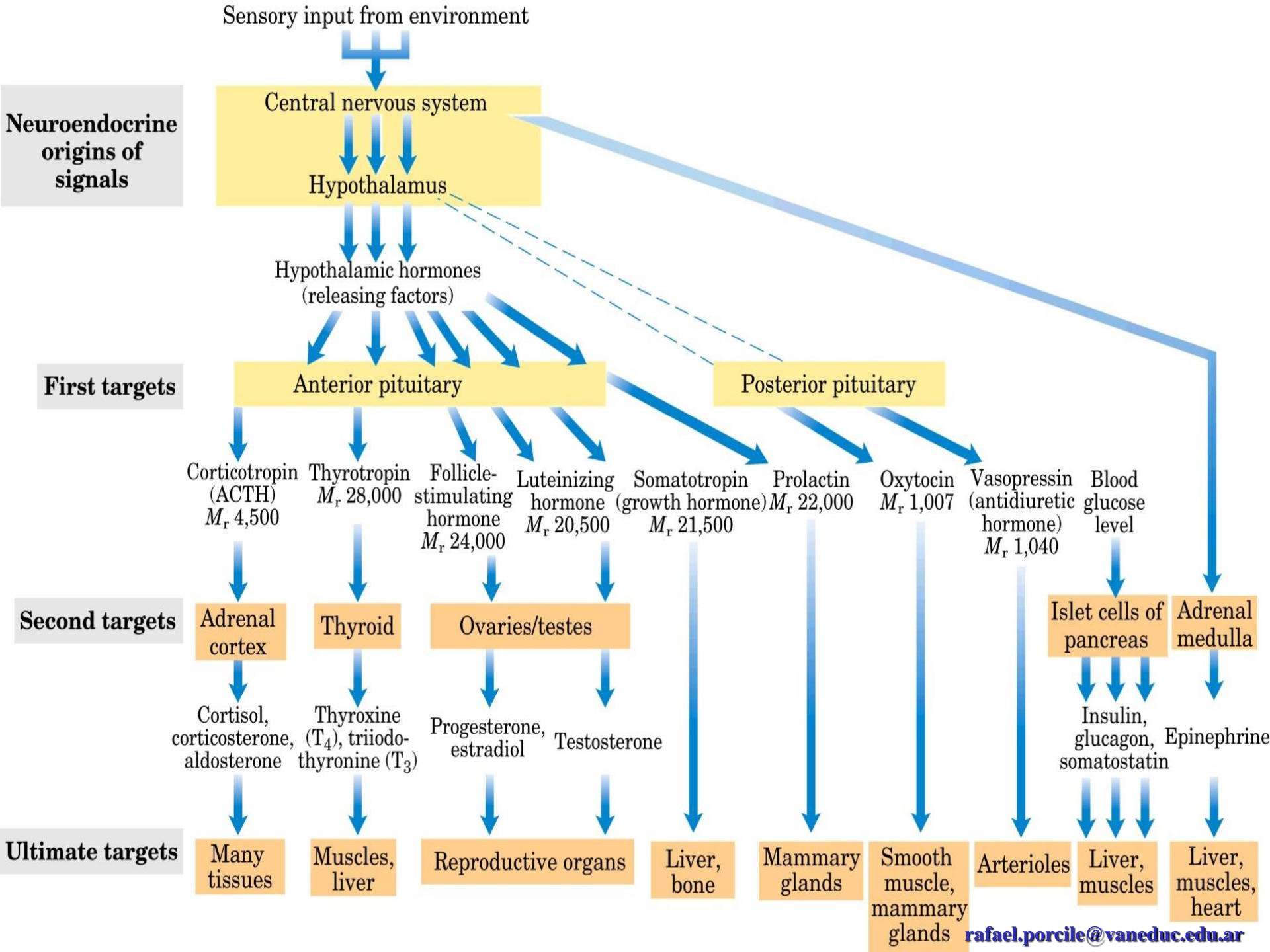


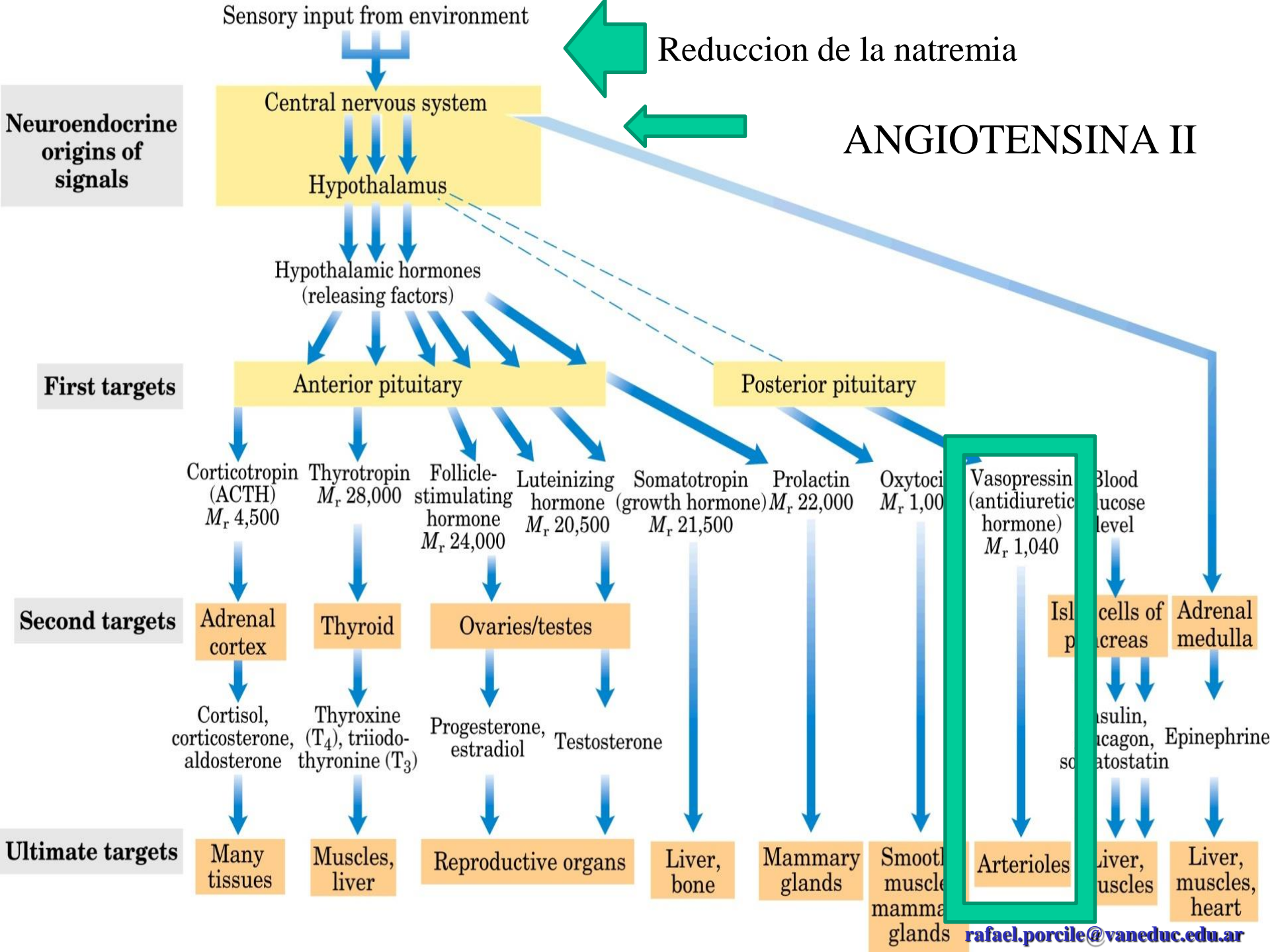
A)

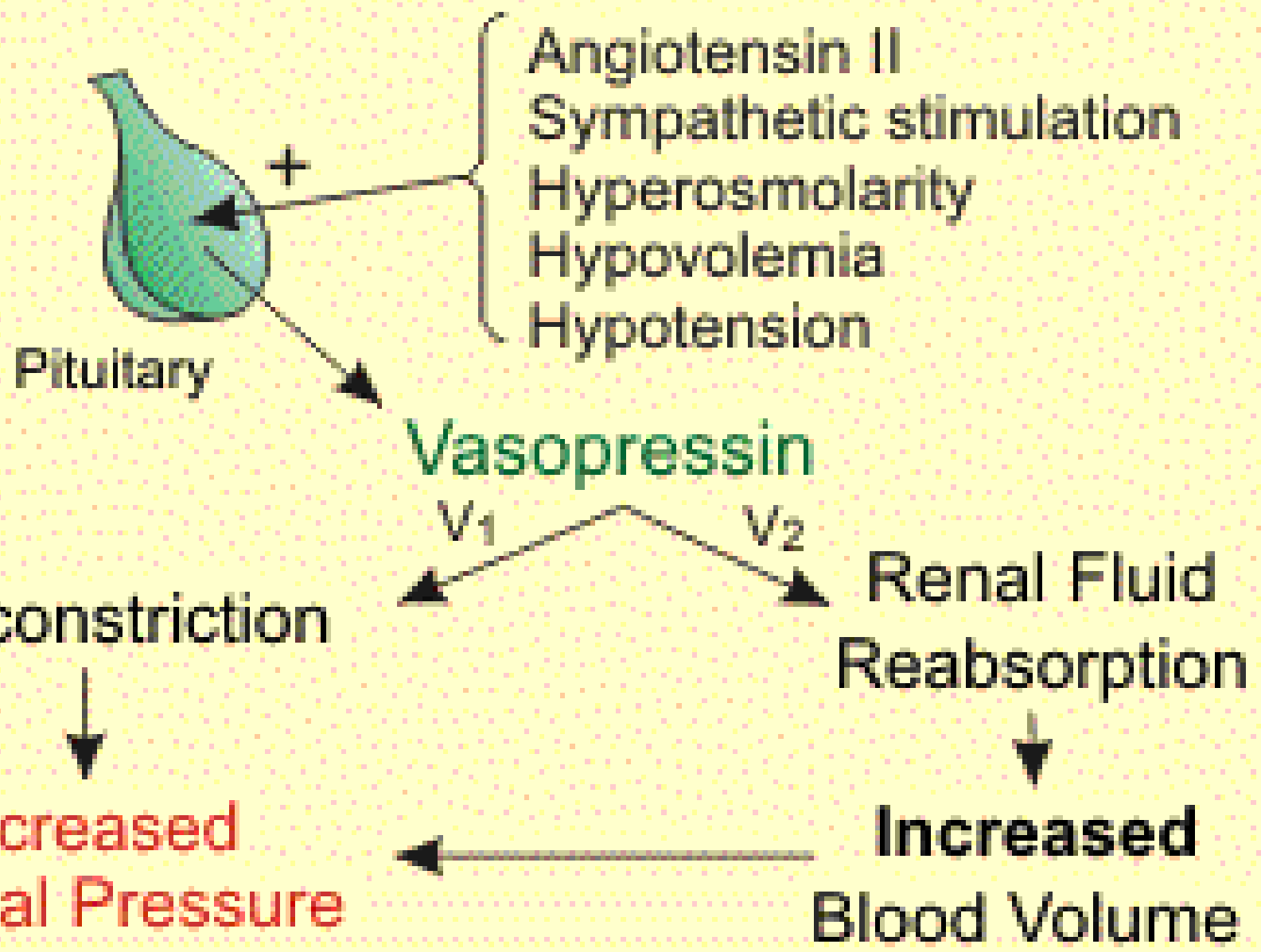


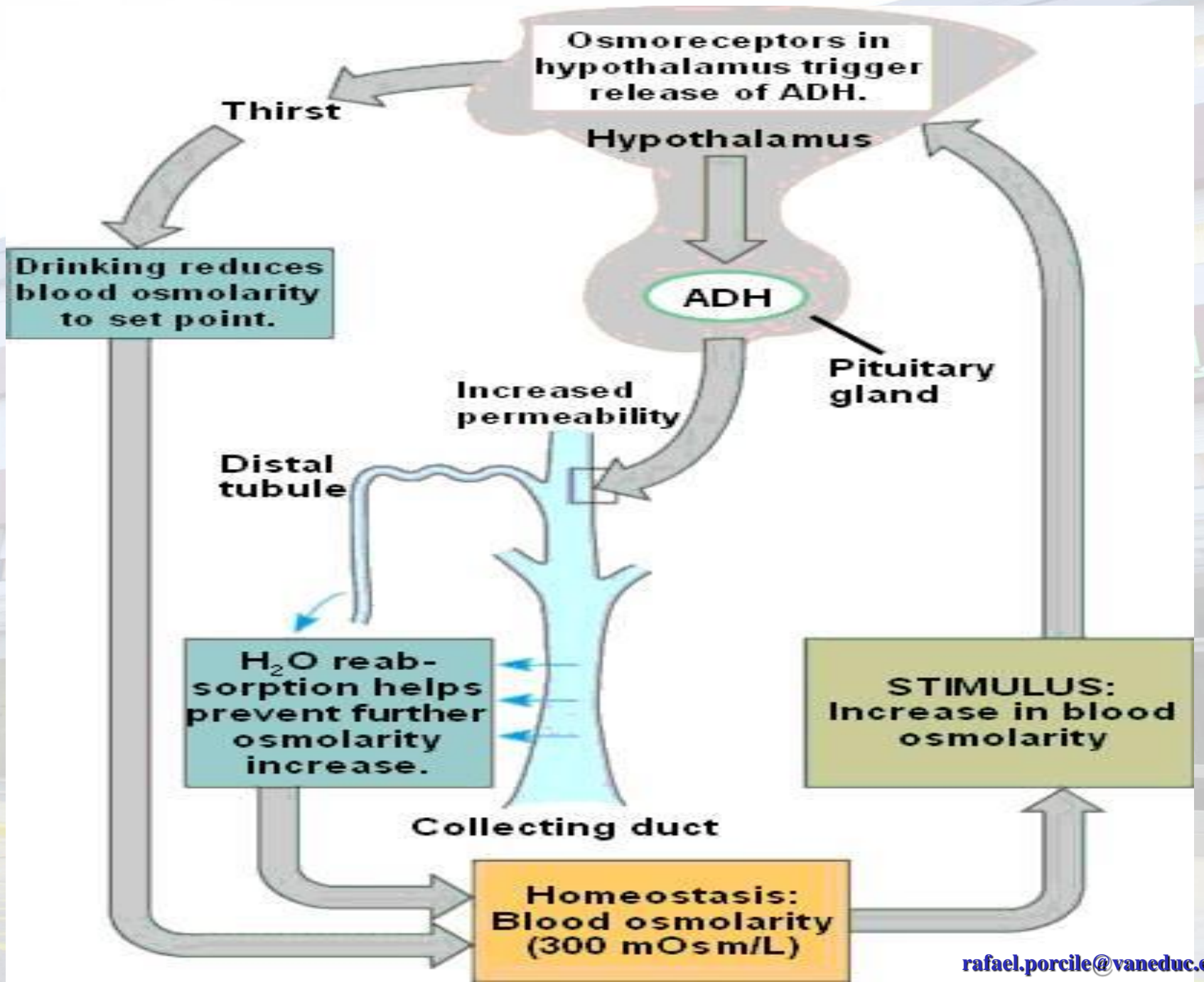
HORMAONA ANTIDIURETICA













Fisiología de la hipófisis y el hipotálamo

RECONOCIMIENTO A NUESTROS MAYORES

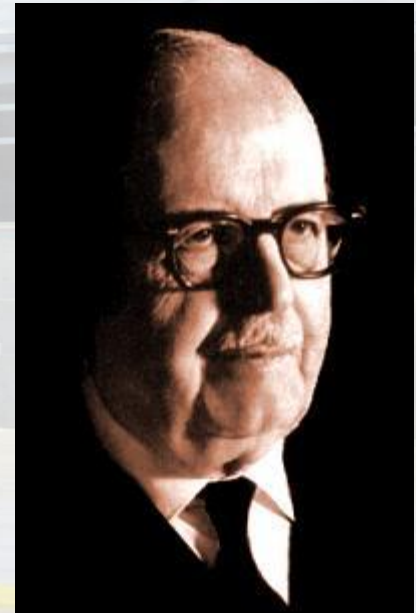


Bernardo Alberto Houssay

(Buenos Aires, 10 de abril de 1887–
ibídem, 21 de septiembre de 1971)

fue un médico y farmacéutico
argentino.

- Descubro el papel
desempeñado por las
hormonas pituitarias en la
regulación de la cantidad
de azúcar en sangre glucosa



TRANSRADIO INTERNACIONAL

COMPAÑIA ARGENTINA DE TELECOMUNICACIONES S. A.

CORRIENTES 500
ESQUINA SAN MARTIN
BUENOS AIRES
TEL. 51 RETIRO 4701

VIA
TRANSRADIO

TELEGRAFIA AL EXTERIOR
TELEFONIA INTERNACIONAL
FOTOTELEGRAFIA
SERVICIO RADIO MARITIMO

TELEGRAMA

Nº BSW85 SDV8 UM

FECHA Y HORA DE RECEPCION

STOCKHOLM 81 23 2050

1947 OCT 24 AM 3 15

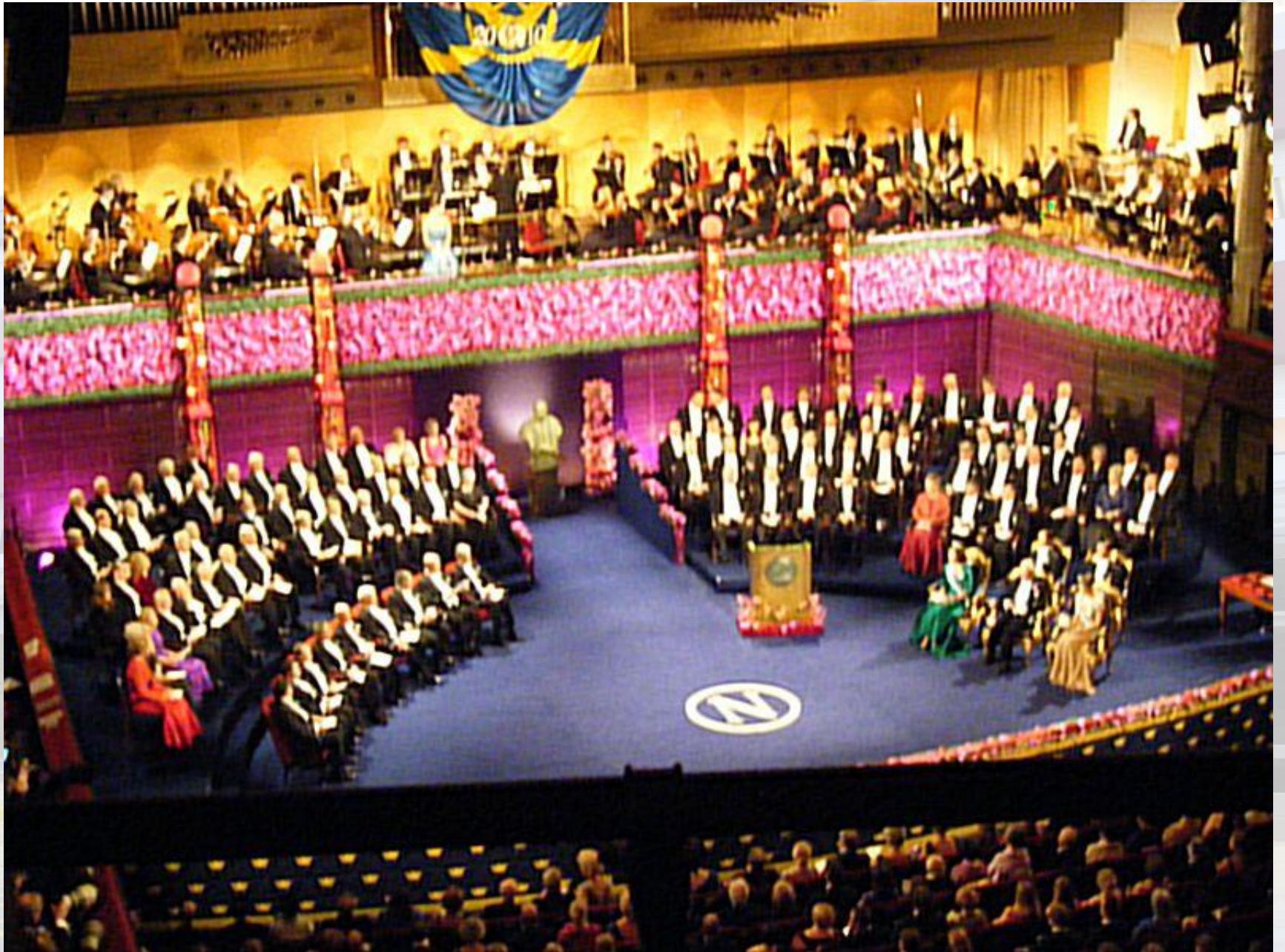
NLT PROFESSOR BERNARDO A HOUSSAY INSTITUTO
DE BIOLOGIA Y MEDICINA EXPERIMENTAL COSTA
RICE 4185 BAIRE

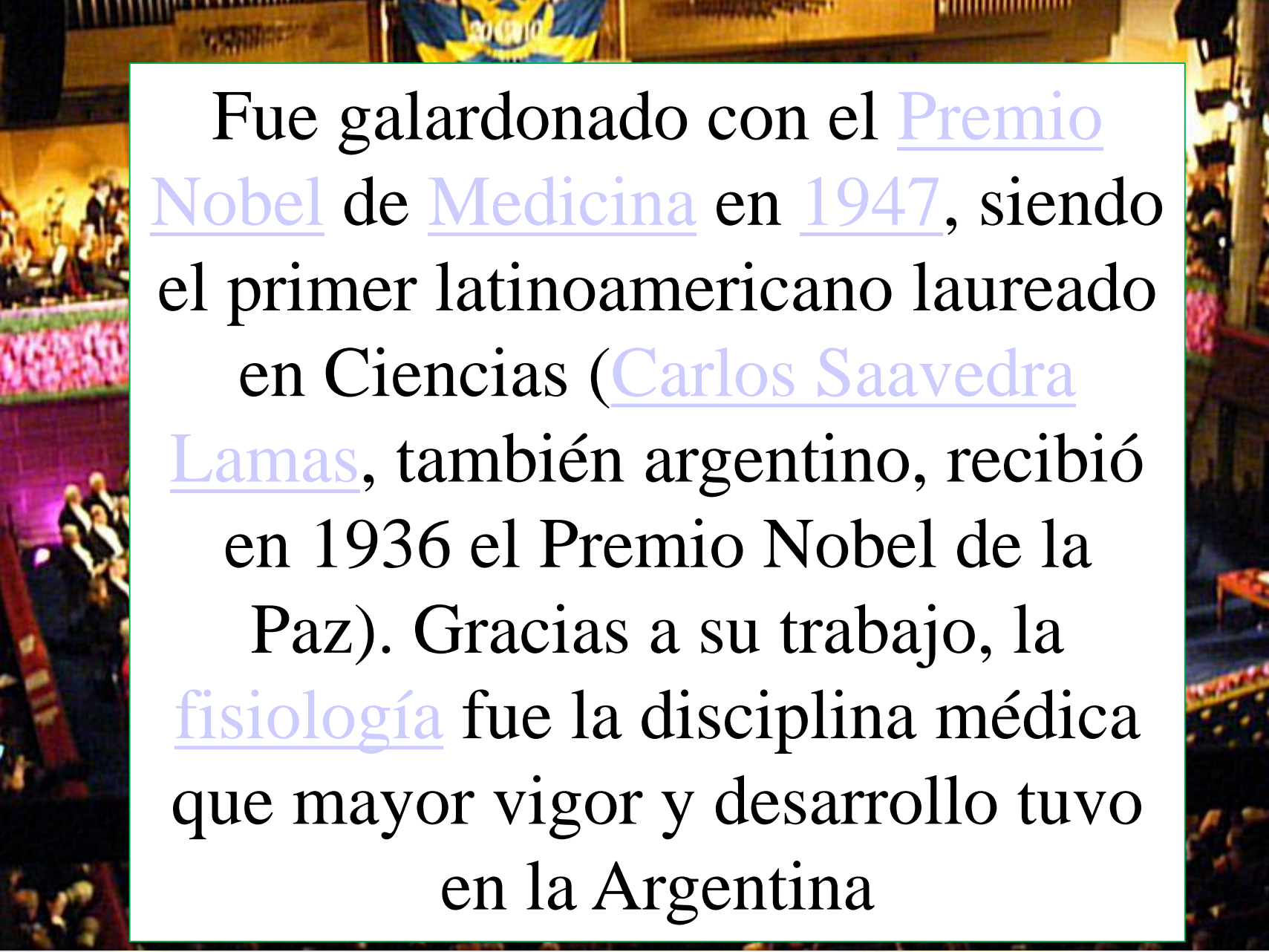
THE CAROLINE INSTITUTE HAS DECIDED TO AWARD THE NOBEL PRIZE
FOR PHISIOLOGY AND MEDICINE FOR 1947 WITH ONE HALF TO YOU FOR
YOU DISCOVERY OF THE IMPORTANCE OF THE PITUTARY ANTERIOR LOBE
FOR THE SUGAR METABOLISM AND THE OTHER HALF TO PROFESSOR CARL

CORI AND DOCTOR GERTY T CORI JOINTLY FOR THEIR DISCOVERY OF
THE COURSE OF THE CATALYTIC METABOLISM OF GLYCOGEN

HILDING BERGS-
TRAND RECTOR

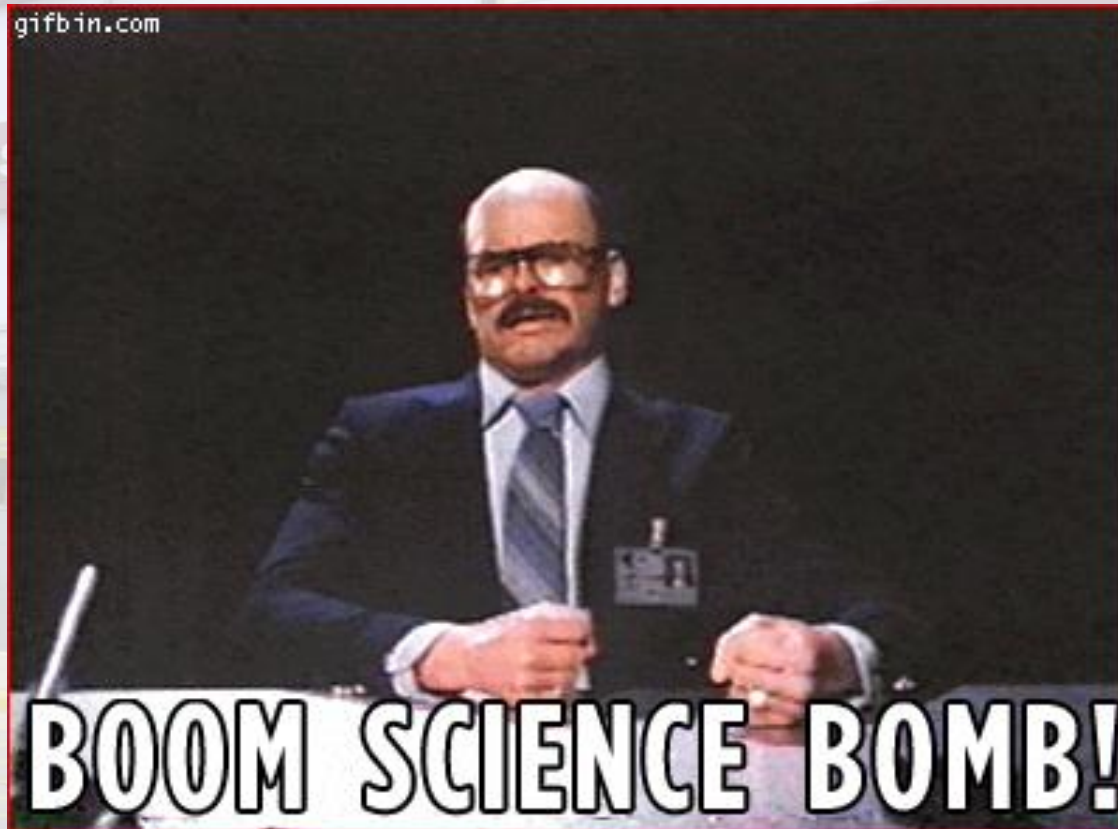






Fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina en 1947, siendo el primer latinoamericano laureado en Ciencias (Carlos Saavedra Lamas, también argentino, recibió en 1936 el Premio Nobel de la Paz). Gracias a su trabajo, la fisiología fue la disciplina médica que mayor vigor y desarrollo tuvo en la Argentina

Demasiada ciencia... 5 minutos para café



1.- Nerviosos: actúan rápidamente (segundos)

Barorreceptores.

Quimiorreceptores.

Respuesta isquémica del sistema nervioso central.

Receptores de baja presión.

2.- Sistema de regulación de acción intermedia (minutos).

Vasoconstricción por el sistema renina angiotensina.

Relajación de los vasos inducido por estrés.

Movimiento de los líquidos a través de las paredes capilares.

Vasoconstrictor noradrenalina-adrenalina

Vasoconstrictor vasopresina.

3.- Mecanismos a largo plazo (horas y días)

Control Renal

Sistema renal-líquidos corporales

Sistema renina angiotensina aldosterona.

1.- Nerviosos: actúan rápidamente (segundos)

Barorreceptores.

Quimiorreceptores.

Respuesta isquémica del sistema nervioso central.

Receptores de baja presión.

2.- Sistema de regulación de acción intermedia (minutos).

Vasoconstricción por el sistema renina angiotensina.

Relajación de los vasos inducido por estrés.

Movimiento de los líquidos a través de las paredes capilares.

Vasoconstrictor noradrenalina-adrenalina

Vasoconstrictor vasopresina.

3.- Mecanismos a largo plazo (horas y días)

Control Renal

Sistema renal-líquidos corporales

Sistema renina angiotensina aldosterona.

Insuficiencia cardíaca

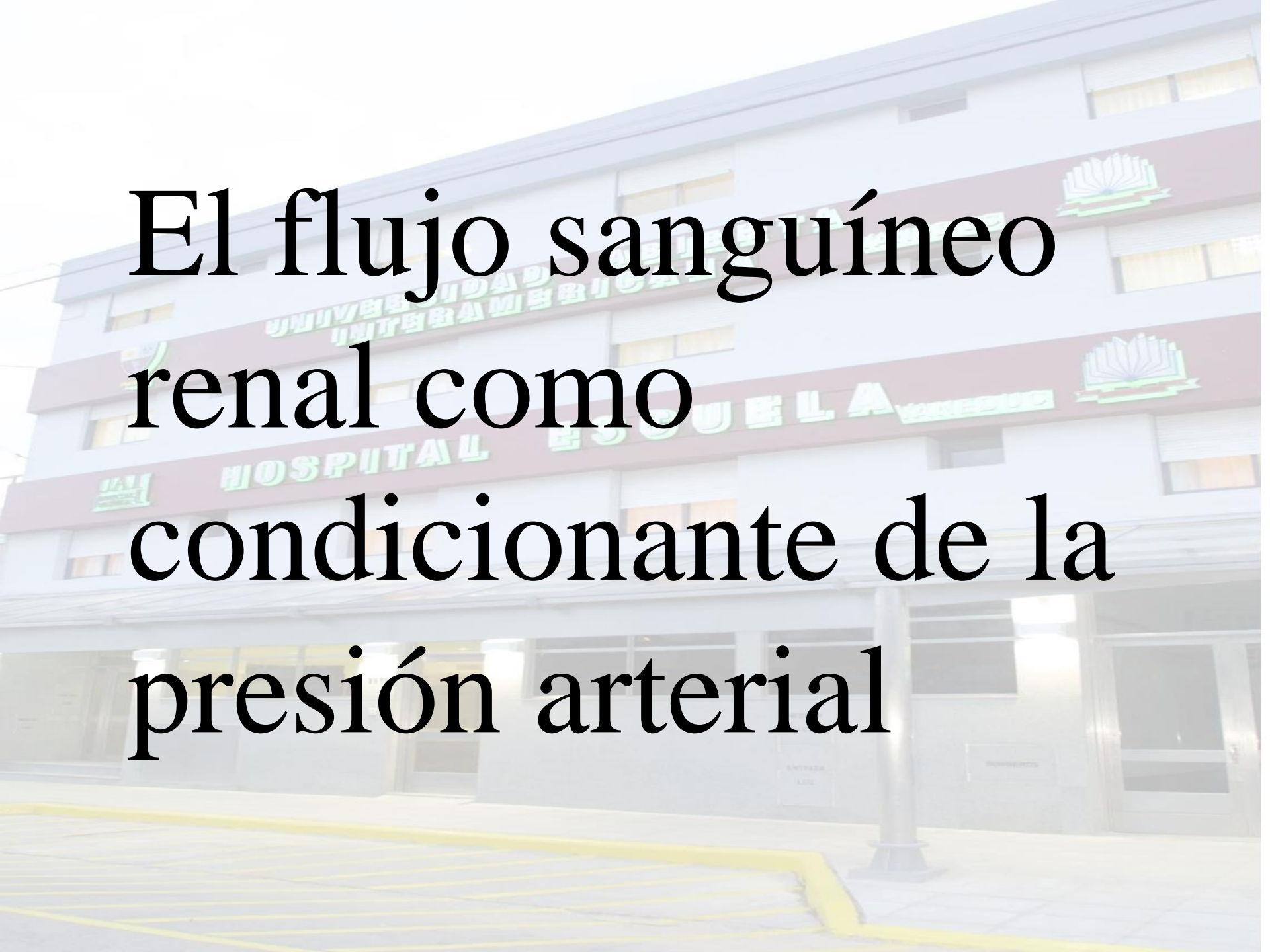
ACTIVACIÓN SRAA

Rafael Porcile

rafael.porcile@vandeduc.edu.ar

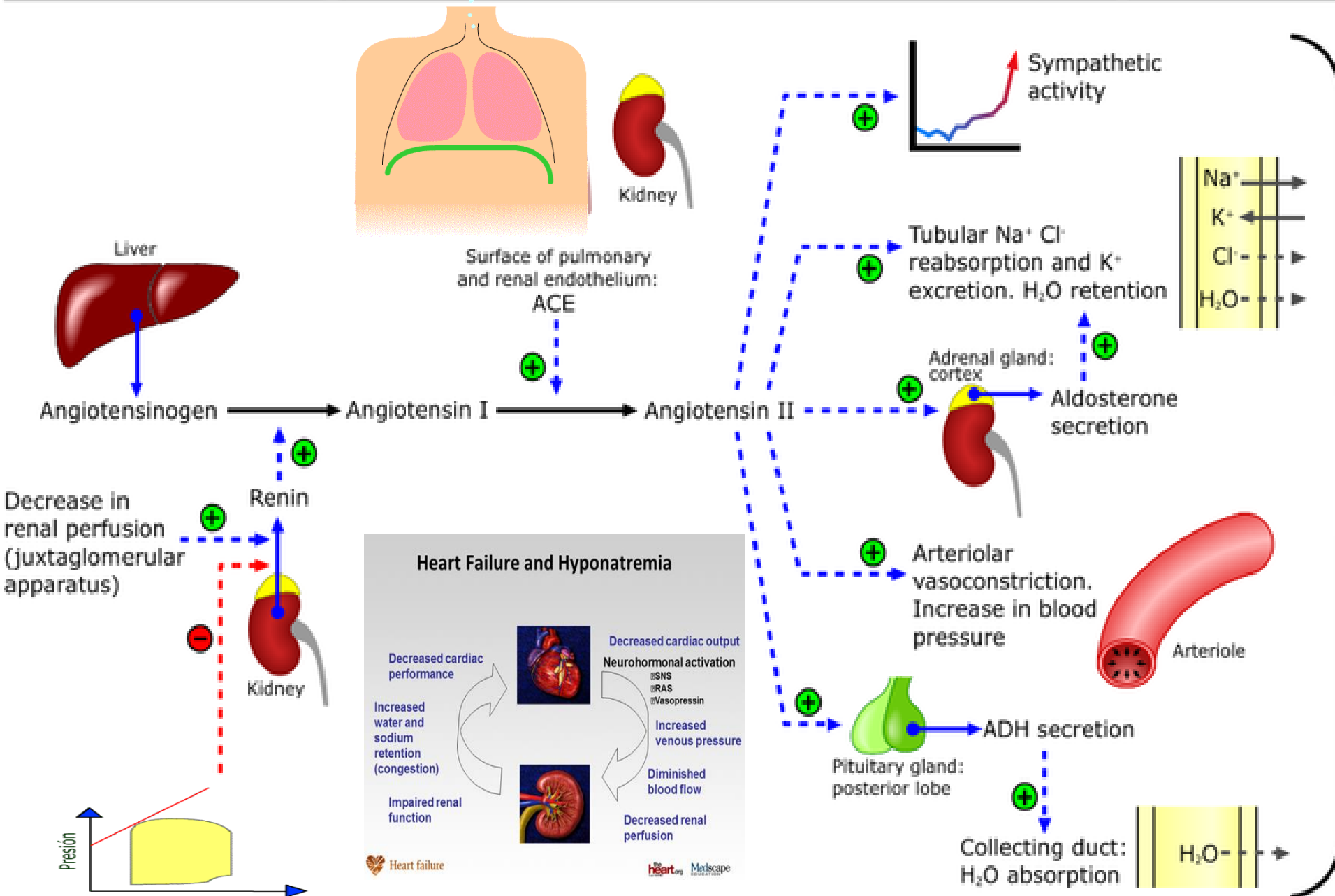
**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA
CATEDRA DE FISILOGÍA**

Universidad Abierta Interamericana

The background image shows the exterior of a multi-story hospital building. The facade is light-colored with a prominent red horizontal band. On this band, the word "HOSPITAL" is written in large, green, block letters. Above it, the name "ESCUELA A. PRESBITERO" is visible in smaller green letters. There are several windows with white frames and some are illuminated from within. A logo, resembling a stylized book or fan, is visible on the right side of the red band. The foreground shows a paved area with yellow painted lines, possibly a parking lot or entrance area.

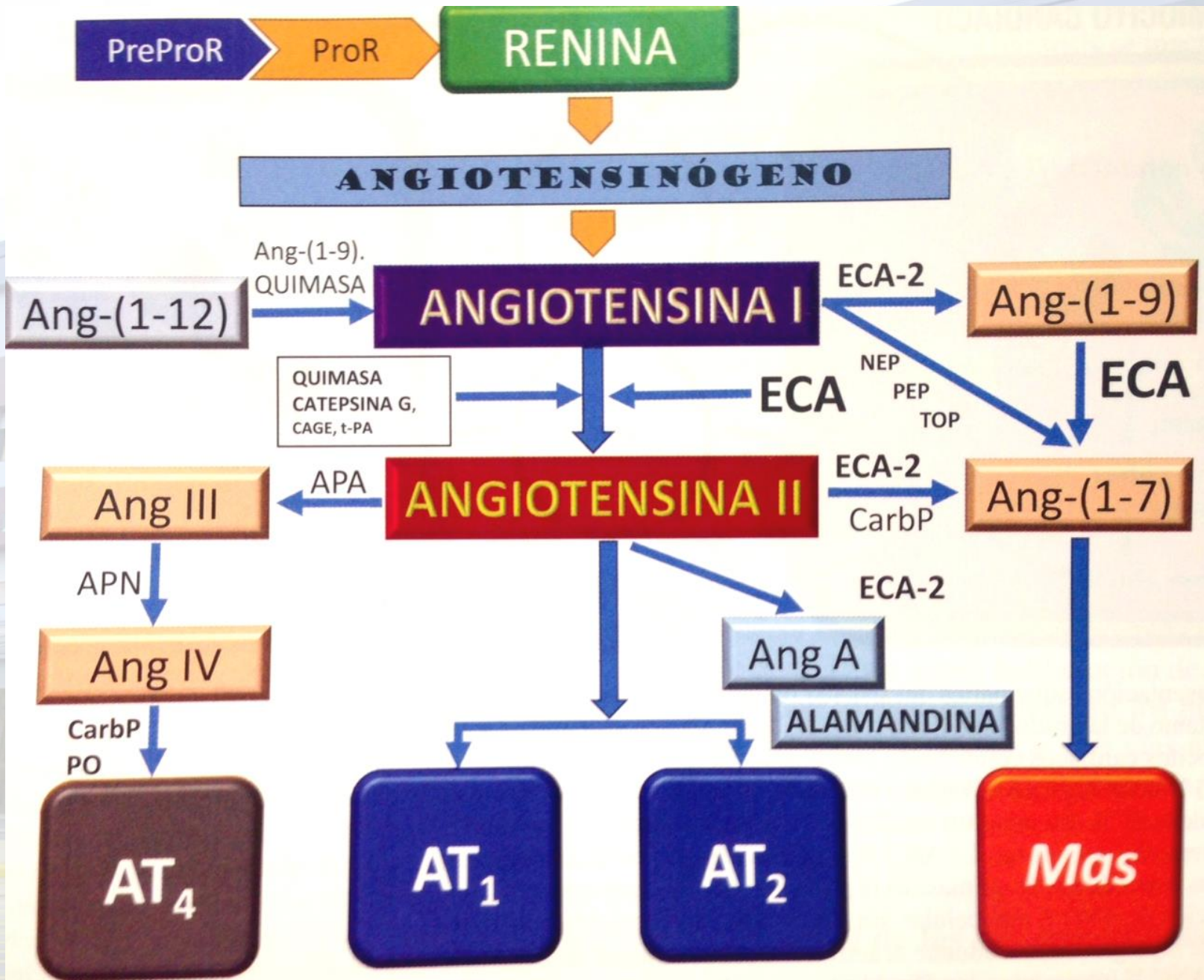
**El flujo sanguíneo
renal como
condicionante de la
presión arterial**

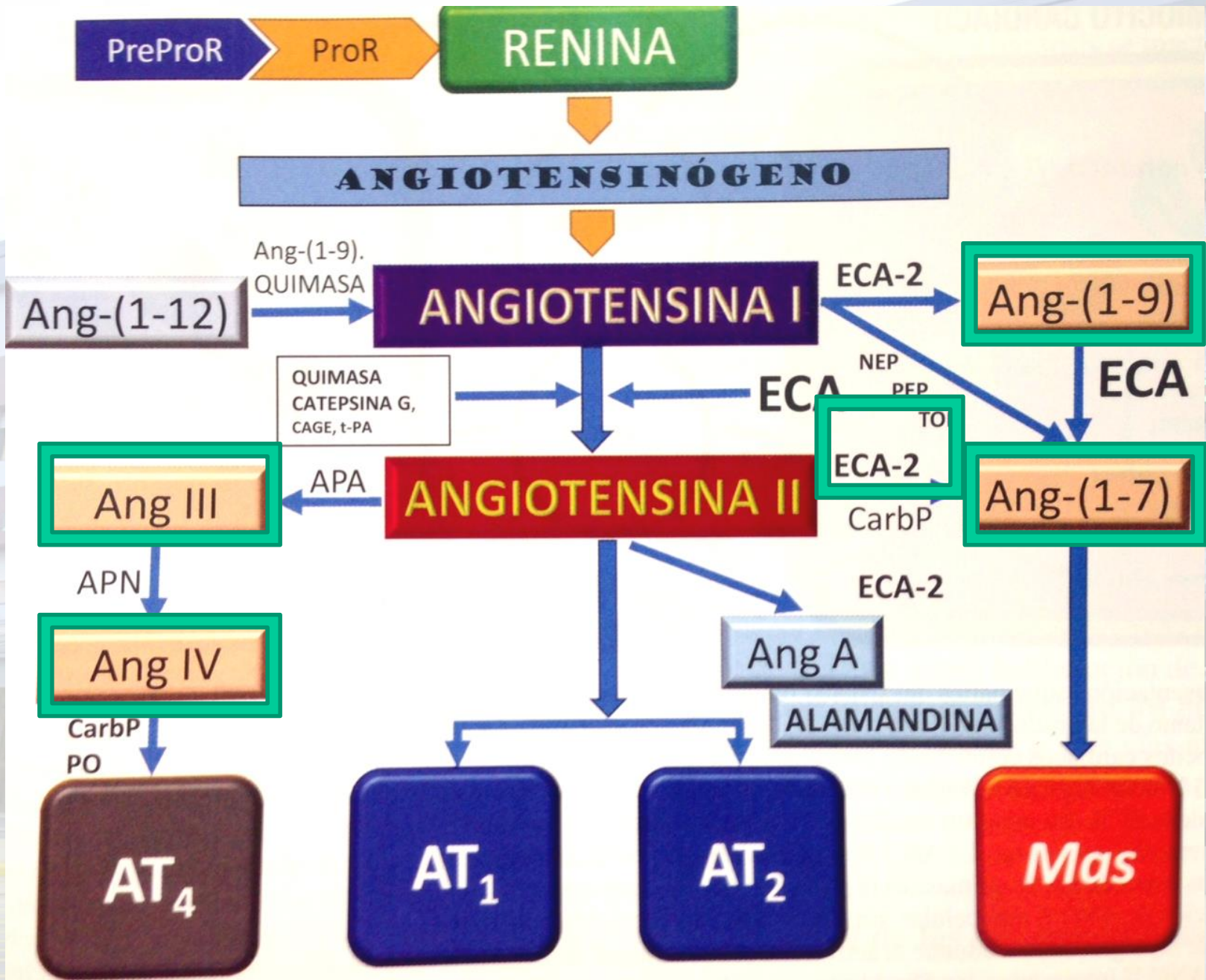
Renin-angiotensin-aldosterone system



NUEVOS ACTORES







PreProR

ProR

RENINA

ANGIOTENSINÓGENO

Ang-(1-9).

QUIMASA

ANGIOTENSINA I



RENINA

PARACRINA

Y

ATOCRINA



Casi toda la renina encontrada en los SRA locales se deriva de la renina renal

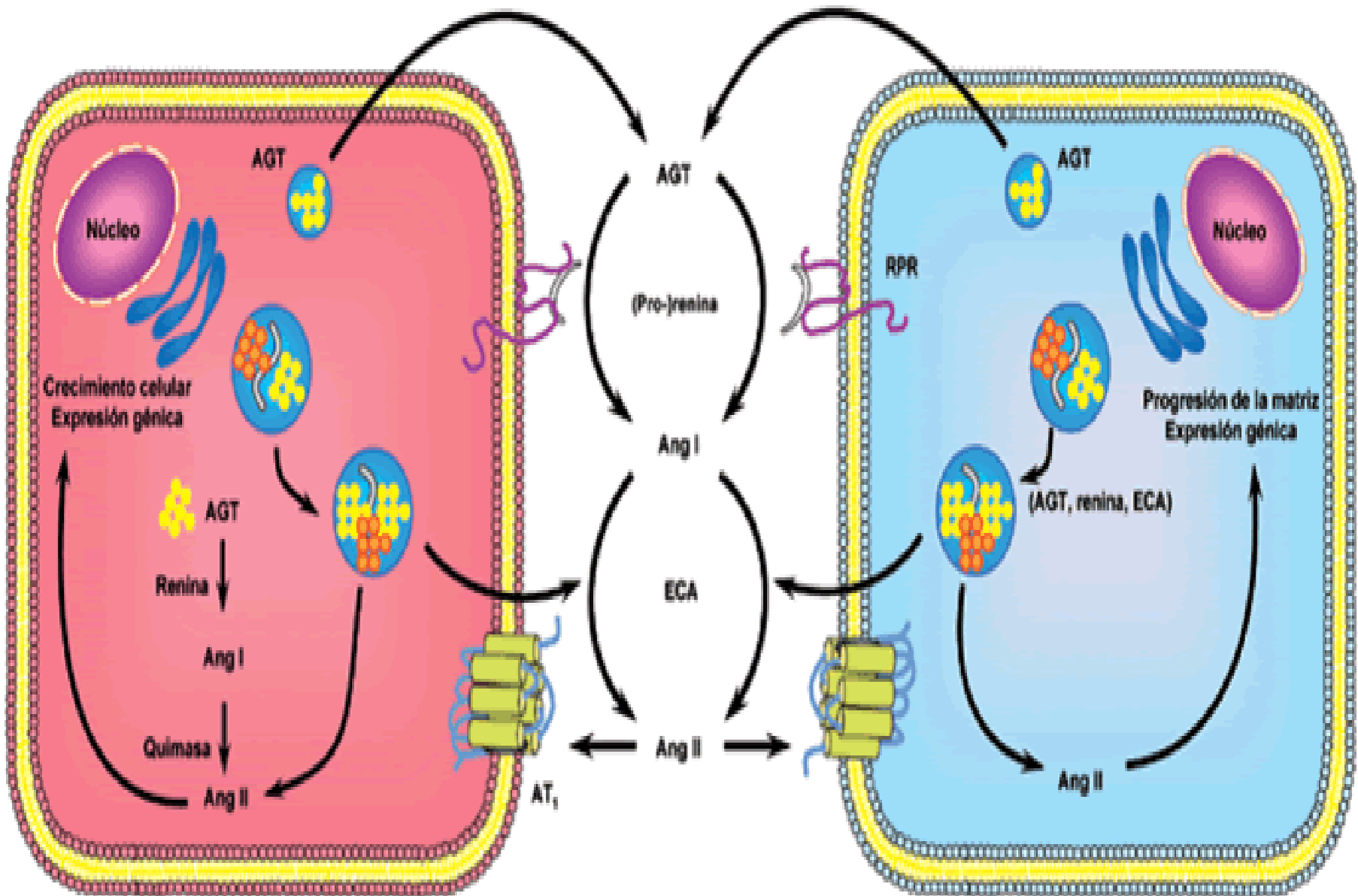
Los sistemas locales están regulados independientemente del SRA sistémico, pero pueden interactuar con él. Se han identificado SRA locales en el **corazón, riñón, cerebro, páncreas, aparato reproductor, sistema linfático y el tejido adiposo**



Angiotensina autocrina

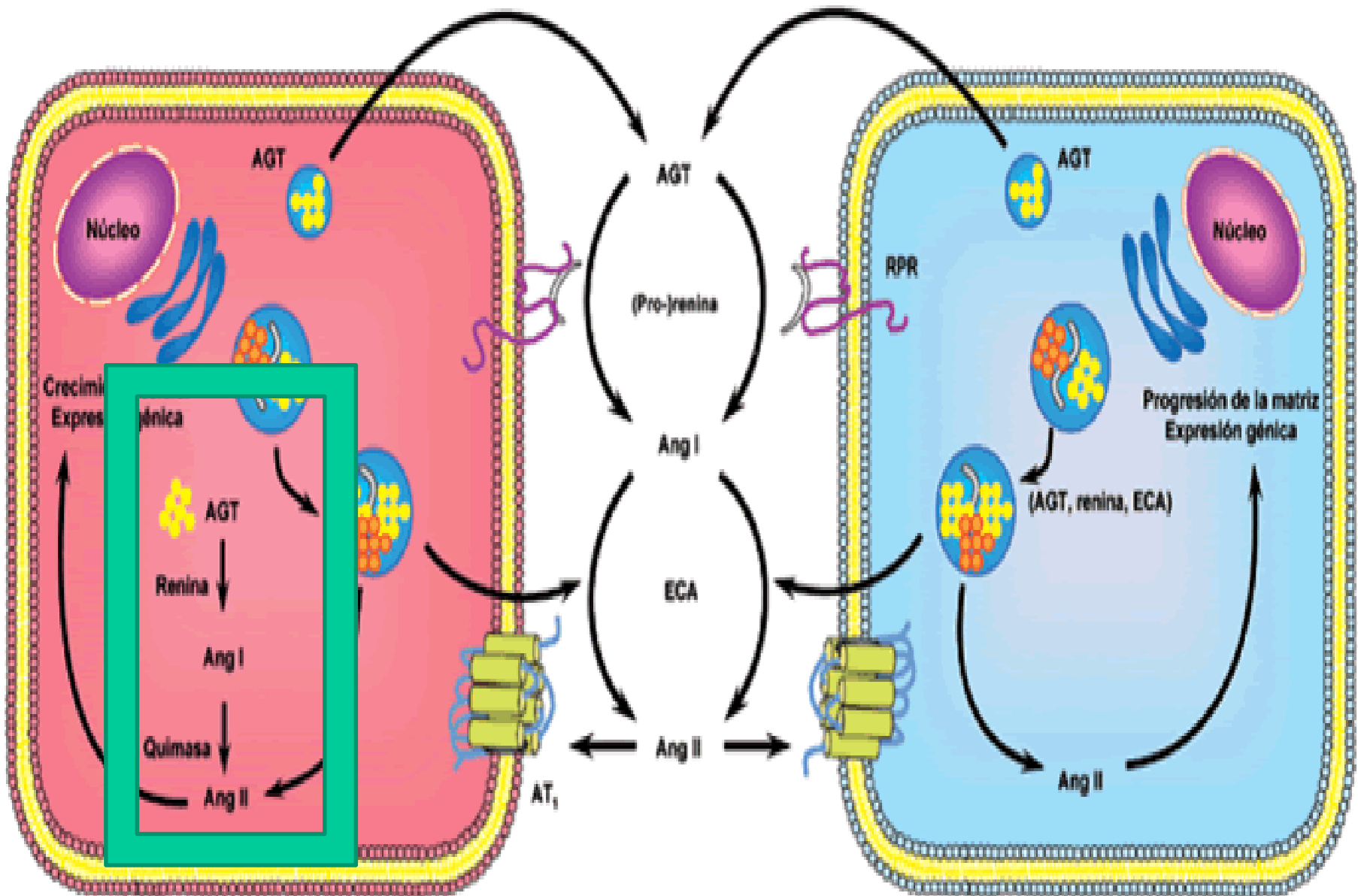
El ANGIOTENSINOGENO y la renina provienen tanto de la producción local como de la circulación.

La síntesis extracelular de Ang II depende generalmente de la prorrenina y la ECA. En cardiomiocitos, la síntesis intracelular de Ang II puede ocurrir en el citoplasma, mediada por renina y quimasa, o en vesículas secretoras



Miocito

Fibroblasto

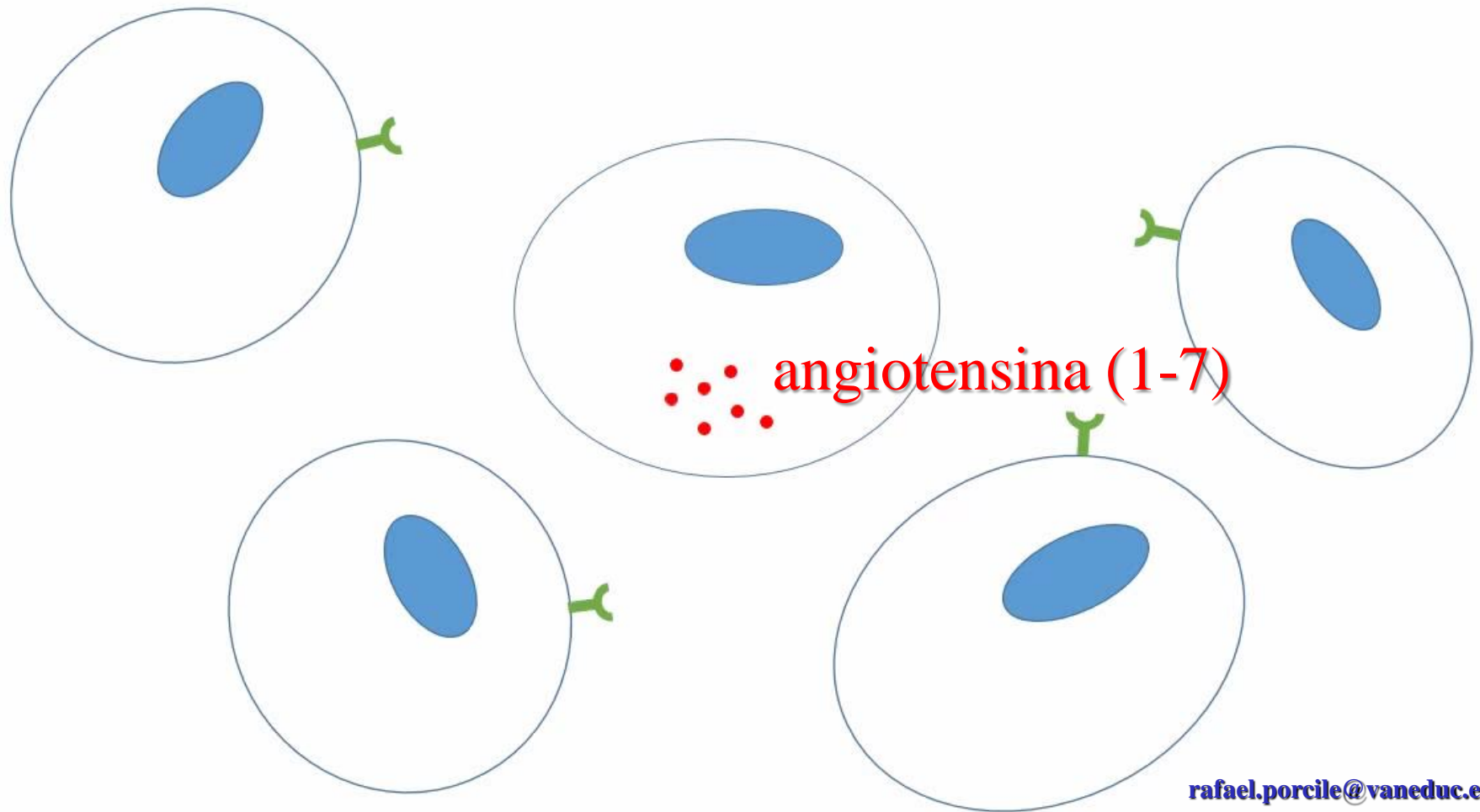


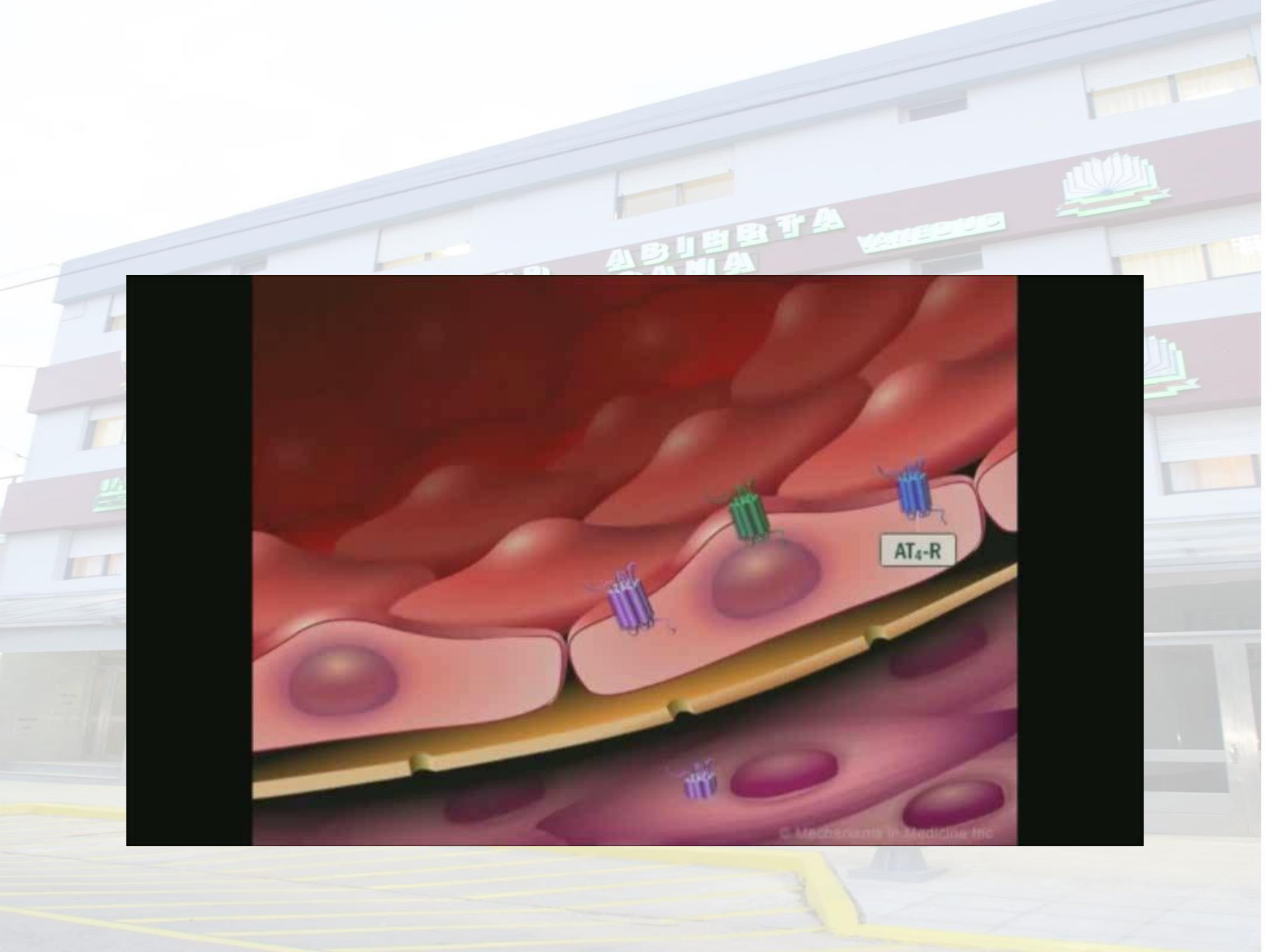
Miocito

Fibroblasto

La angiotensina (Ang) (1-7) es un péptido bioactivo del SRA que provoca vasodilatación, diuresis y natriuresis, lo cual favorece la disminución de la presión arterial, particularmente en situaciones de actividad aumentada de la Ang II

Su mecanismo es PARACRINO





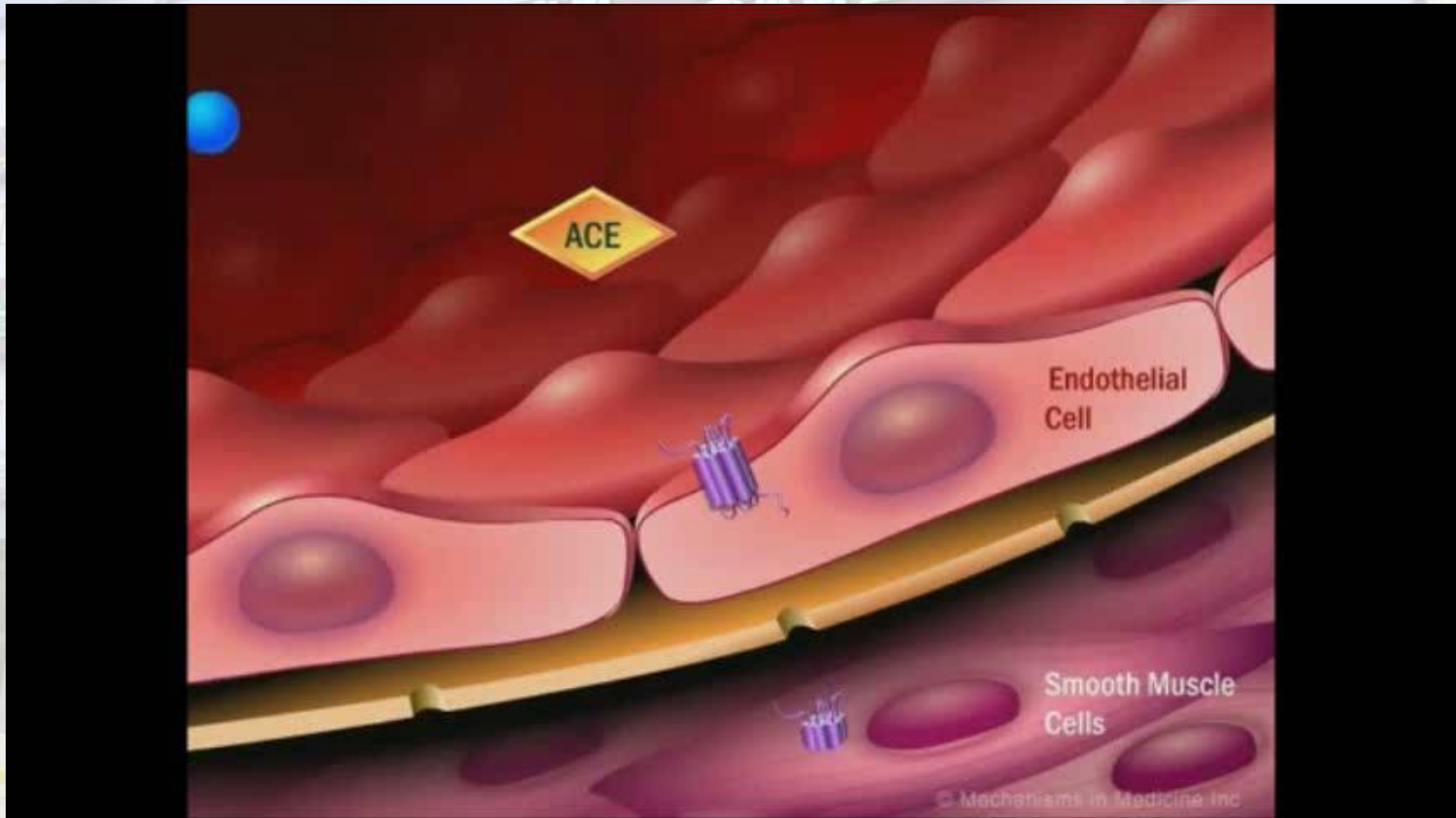
中山大学
附属第一医院

WANGYANG



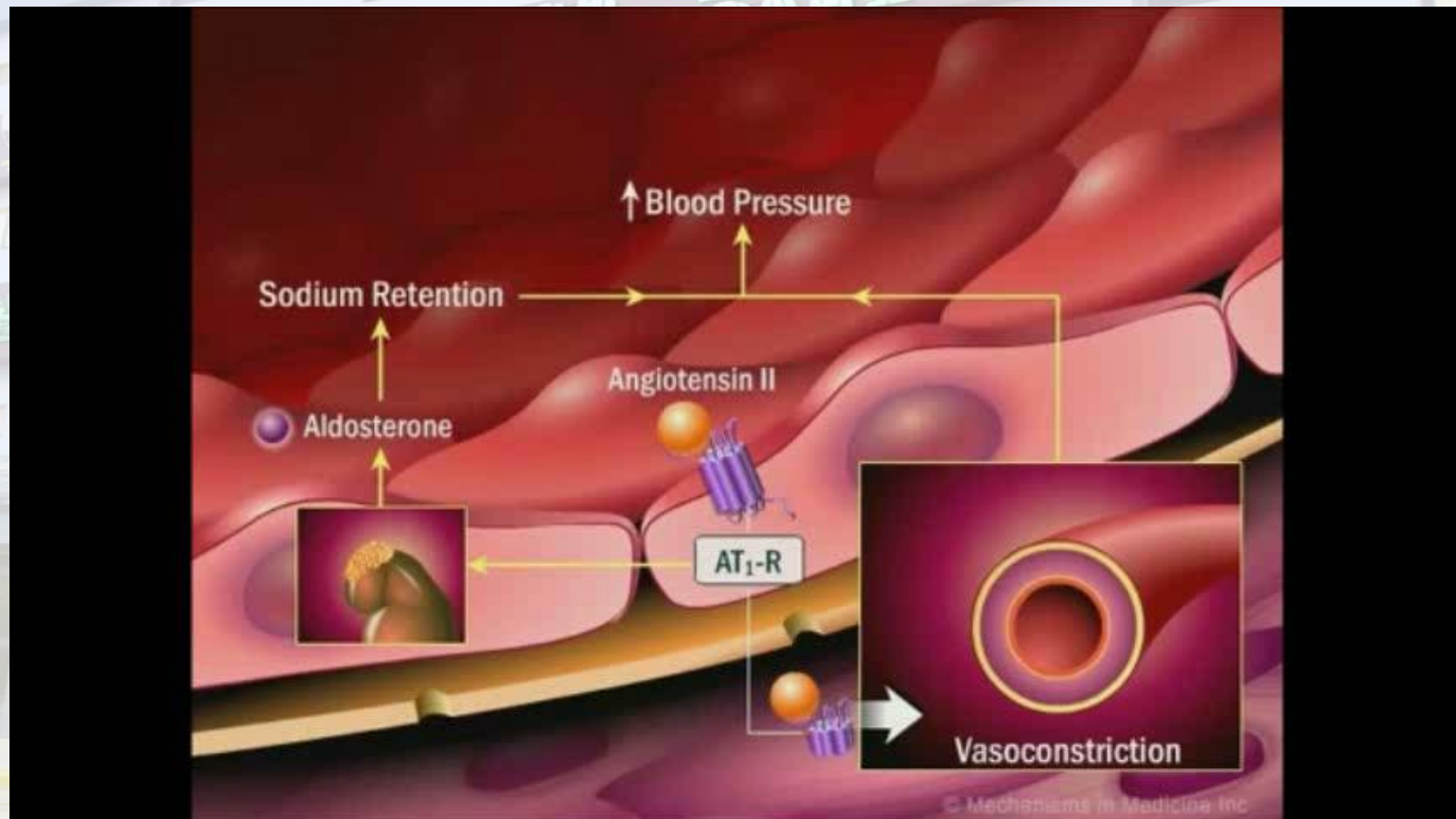
AT₄-R

© Mechanisms in Medicine Inc



山西医科大学

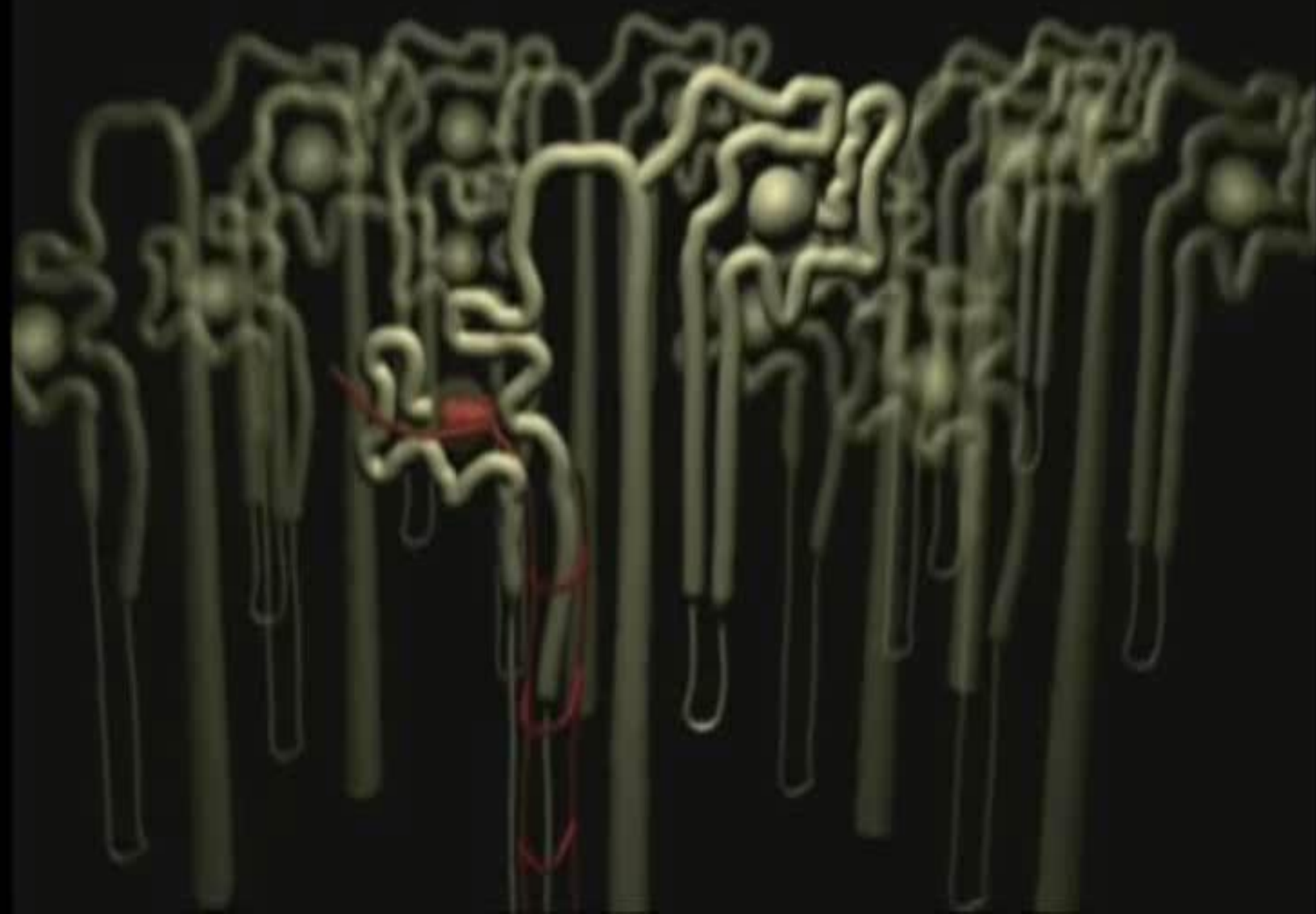
山西医科大学





RENINA

ENDOCRINA



Hipertension arterial

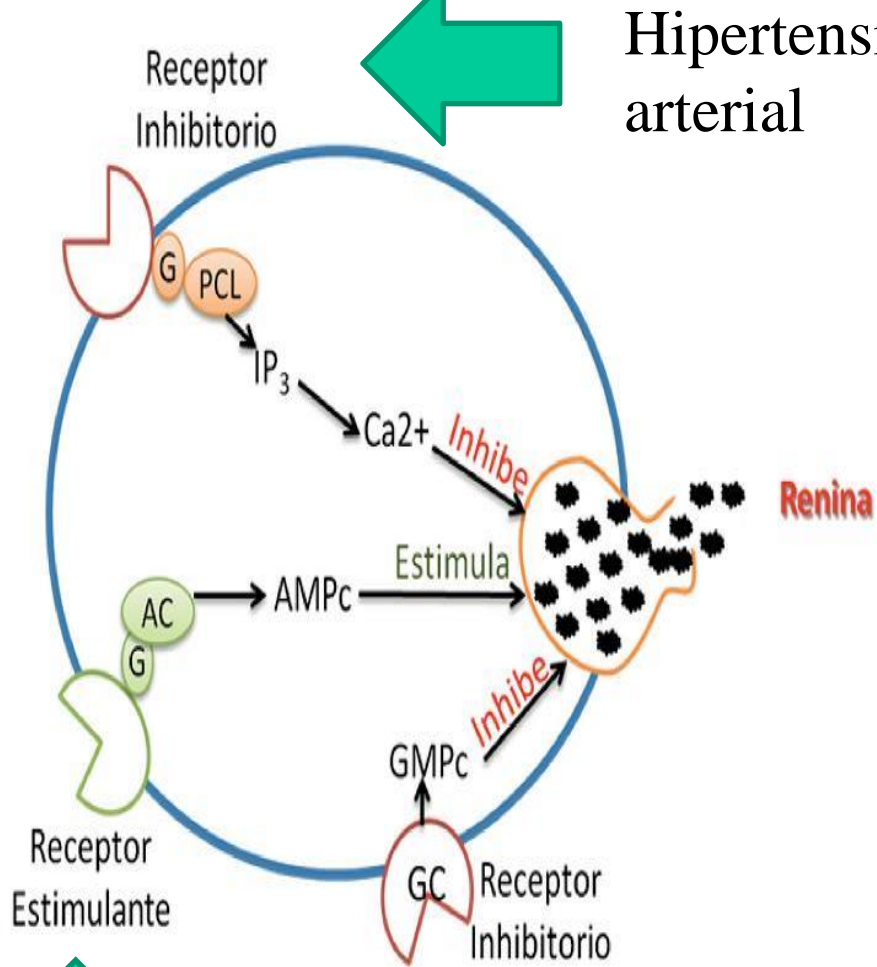
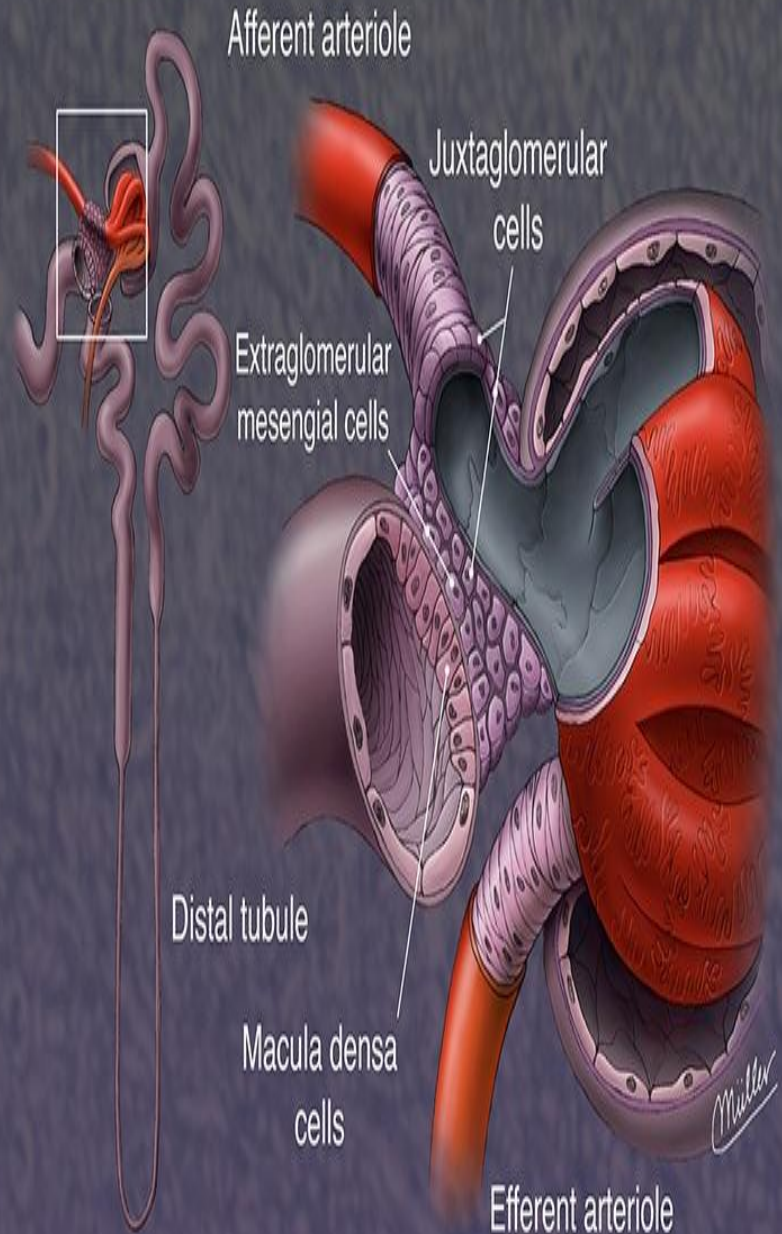
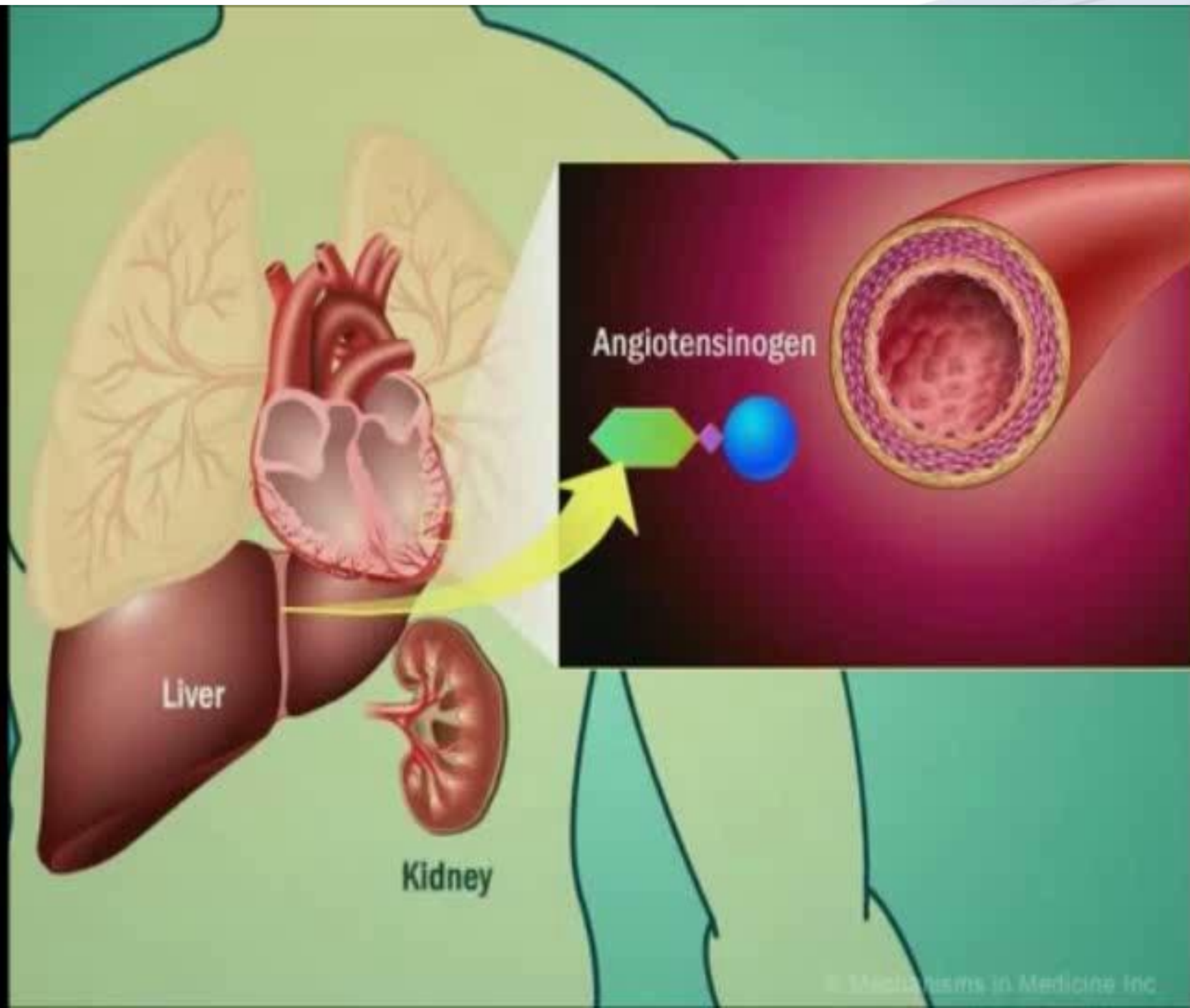
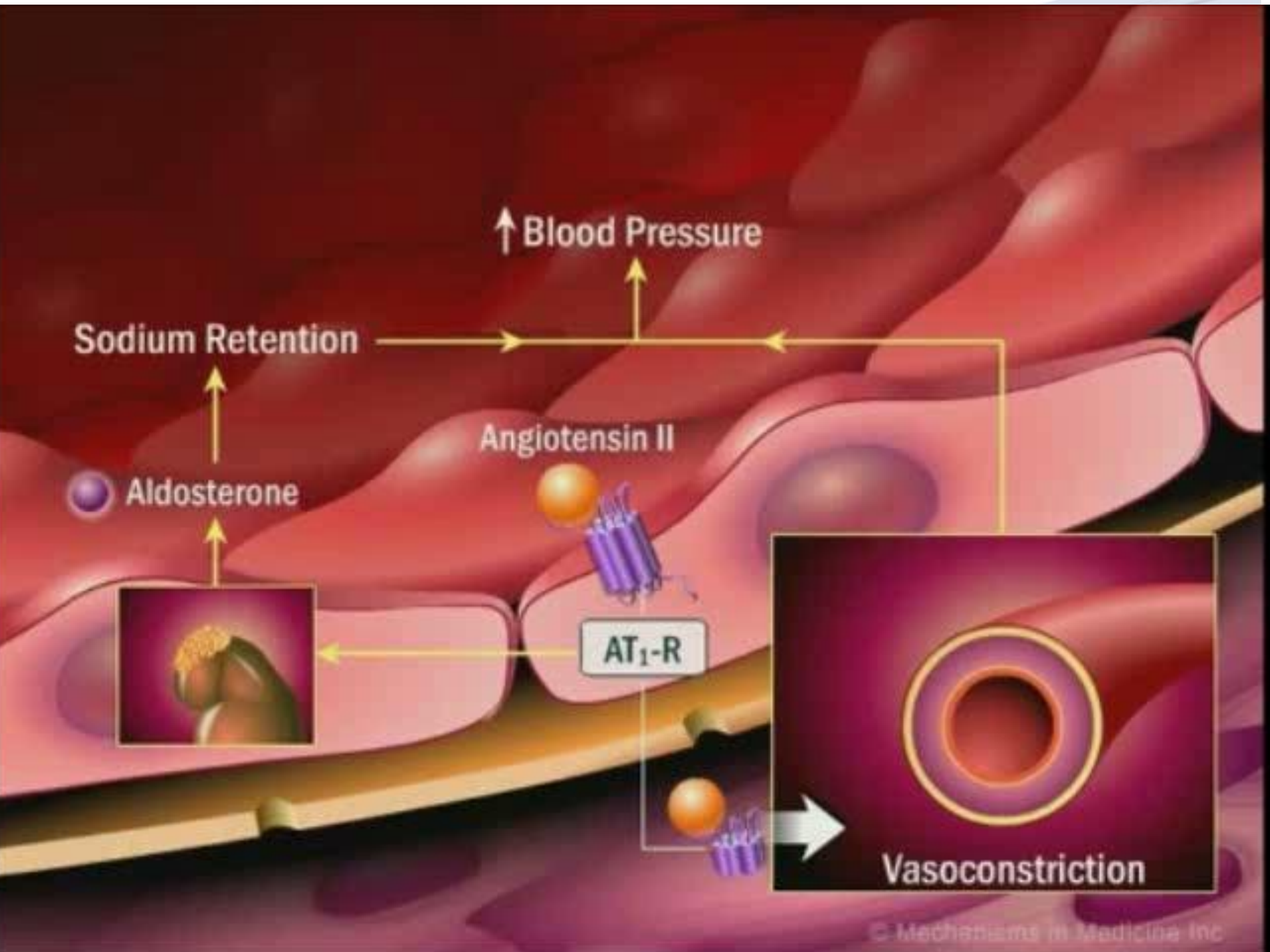


Figura 2. Mecanismos intracelulares a través de los cuales factores mecánicos, humorales y nerviosos, regulan la liberación de renina. Vía AMPc (AMP cíclico) estimula la liberación de renina, vías IP_3 (inositol trifosfato) y formación de GMPc (GMP cíclico), inhiben su liberación (Modificado de Barber y Barber, 2003)



Bajo flujo Hipotensión arterial





Juxtaglomerular cell

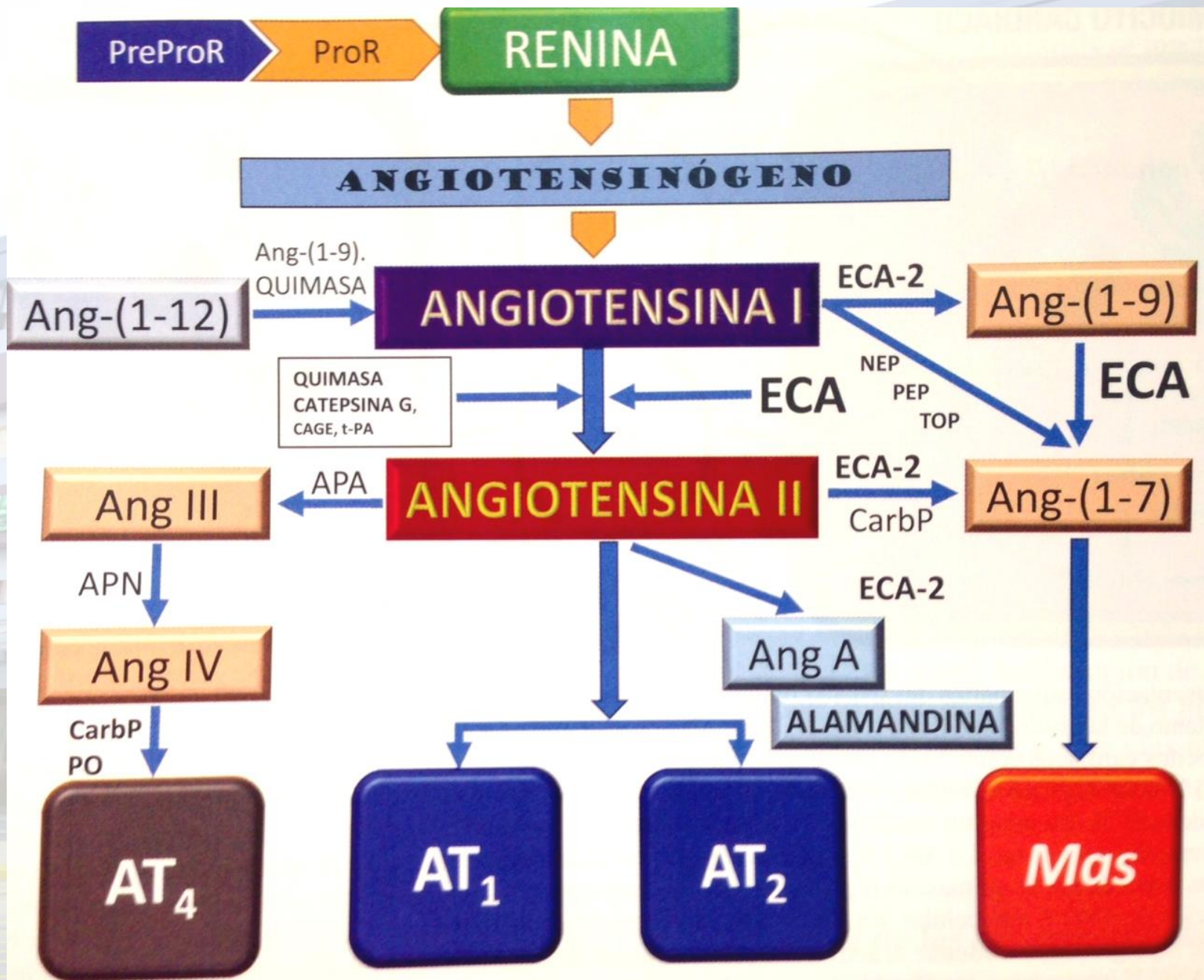
Angiotensin II
Endothelin
 α -1 adrenergic

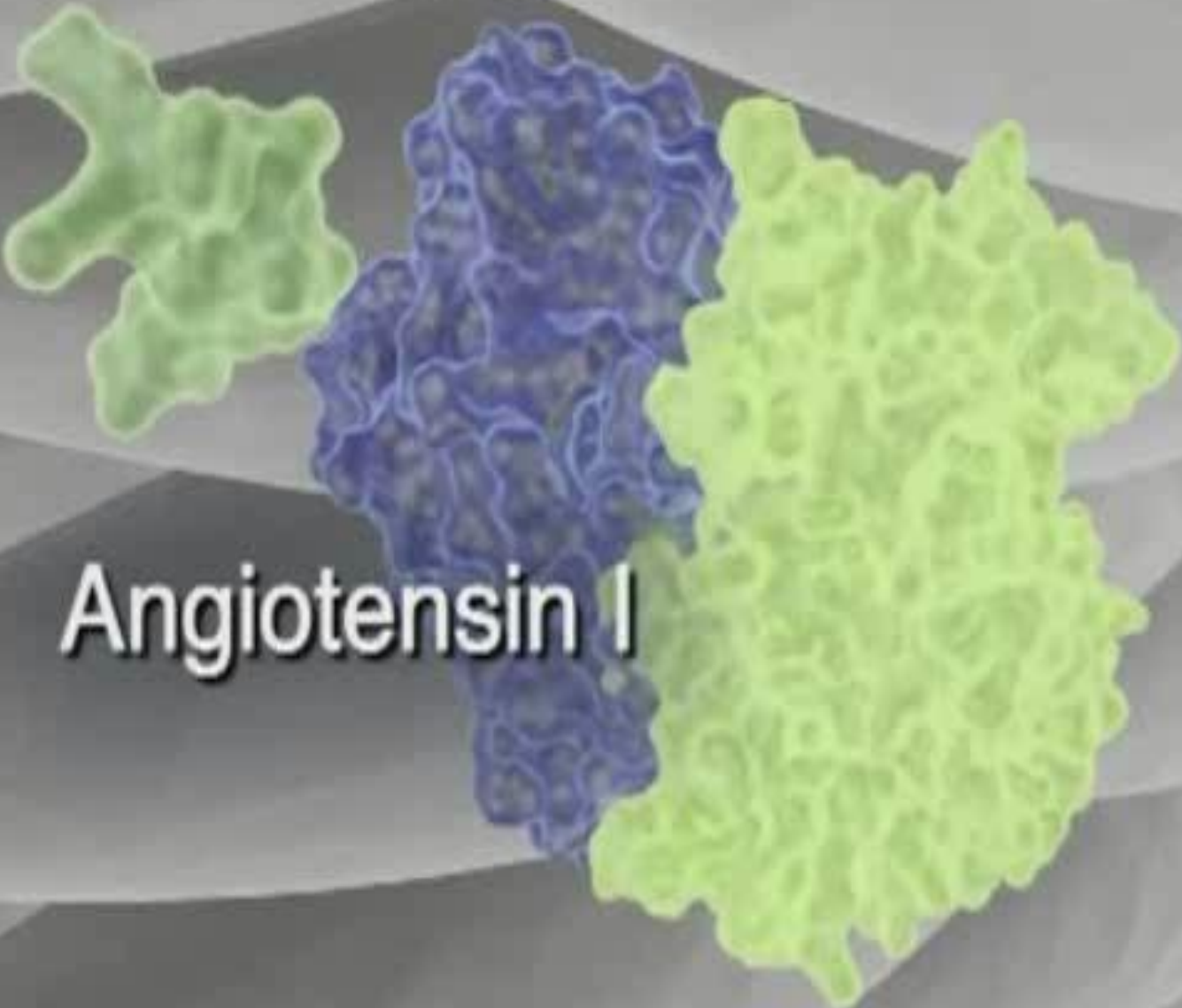
Dopamine-1
PGE₂, PGI₂
 β - adrenergic
Adrenomedullin

Adenosine-1

Atrial natriuretic
peptide





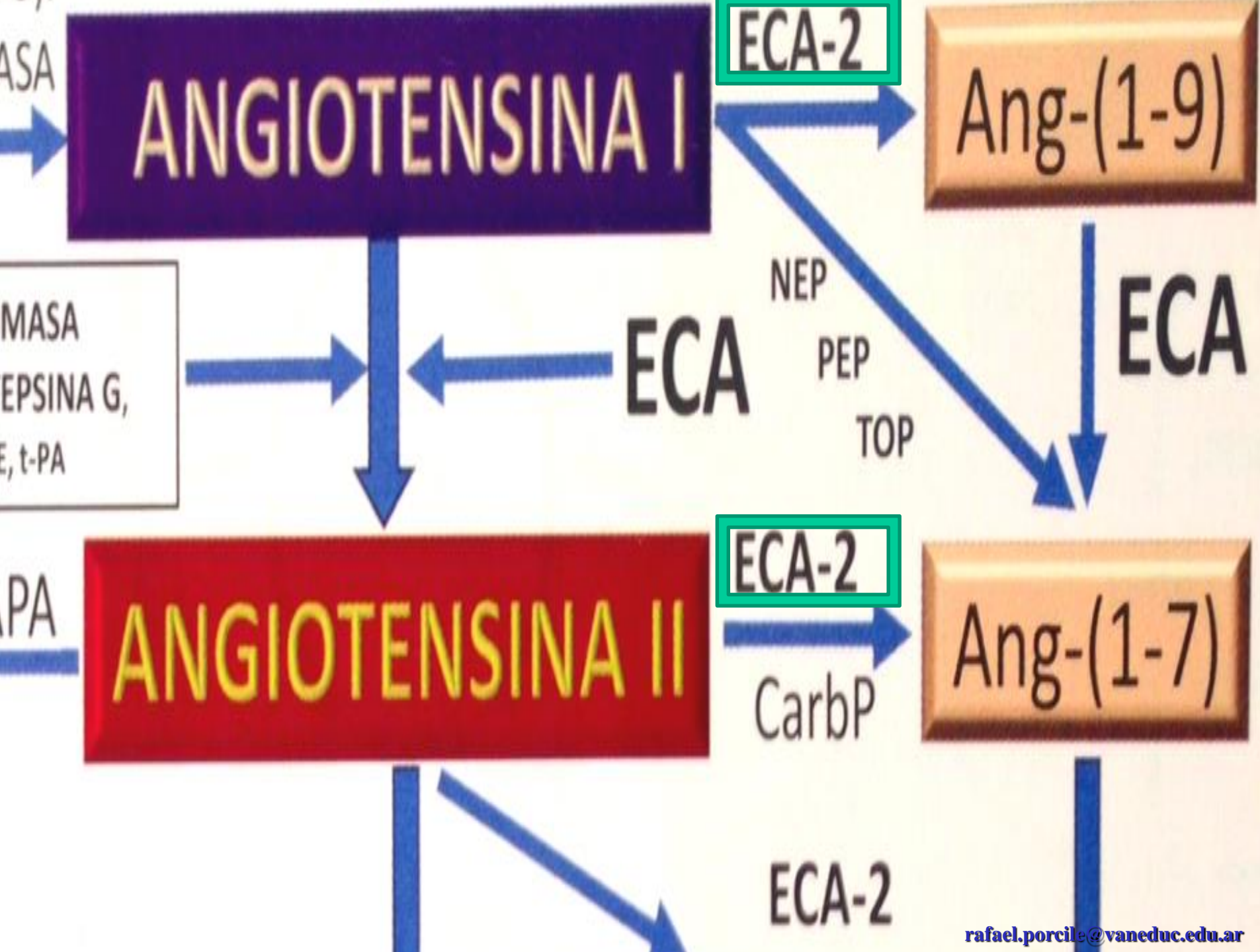


Angiotensin I

A 3D molecular model of Angiotensin I, a peptide hormone. The molecule is shown in three distinct colors: a light green N-terminal region, a dark blue central region, and a bright yellow-green C-terminal region. The structure is highly folded and complex, with numerous side chains and a prominent ring-like structure in the center. The model is set against a background of a grey, curved surface, possibly representing a cell membrane or a protein binding site.

Tres tipos de angiotensina I

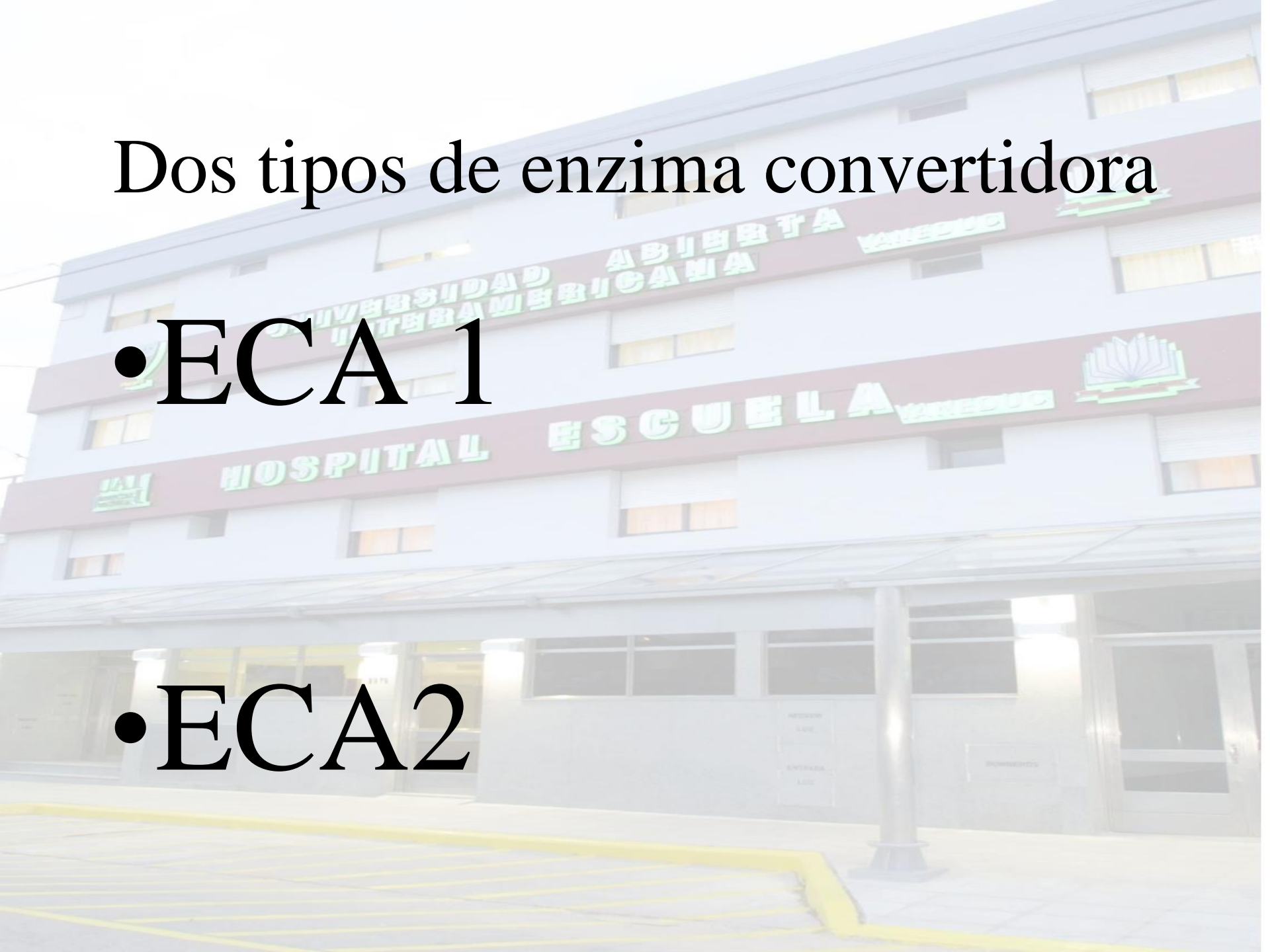
- Angiotensina I
- Angiotensina 1-9
- Angiotensina 1-7



Dos tipos de enzima convertidora

- ECA 1

- ECA 2

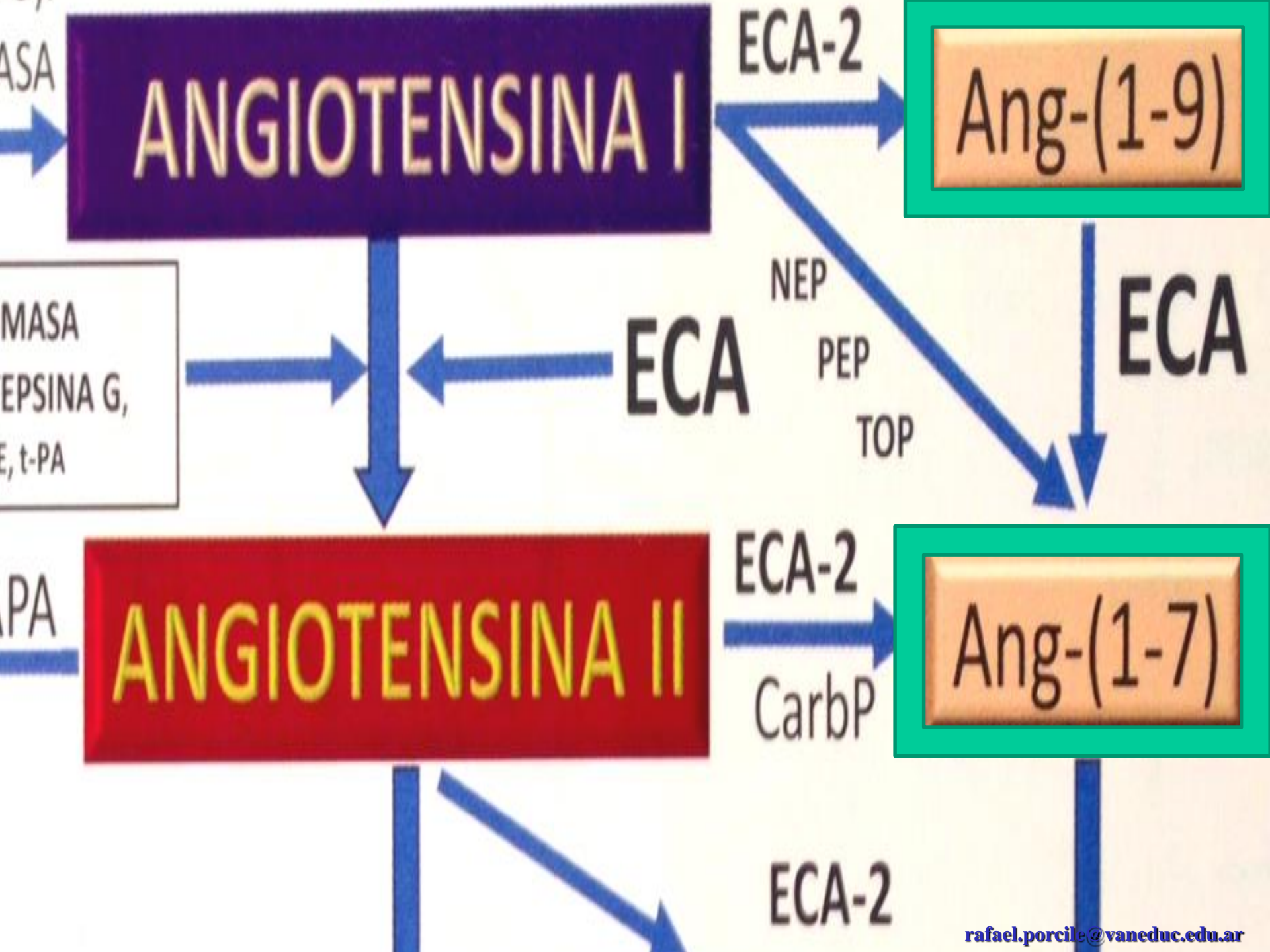


Enzima Conversora de Angiotensina 2

La ECA 2 se une a un residuo de Ang I para generar Ang 1-9, y a un residuo de Ang II para formar Ang 1-7

La ECA 2 riñón, corazón, hipotálamo, pared aórtica, testículos.

La ECA 2 y la Ang 1-7 modula la actividad aumentada del SRA clásico



Angiotensinógeno

Renina

Angiotensina I

ECA-2

Angiotensina 1-9

ECA
Quimasa
Catepsina A

Angiotensina II

ECA-2

Angiotensinasa C
Prolil endopeptidasa

Neprililina
Prolil
endopeptidasa
Timet
oligopeptidasa

ECA
Neprililina

Angiotensina 1-7

AT₁

Mas

AT₂

Acciones Biológicas

Mecanismo fisiológico antagónico a la angiotensina II mediado por la ECA tisular

Angiotensinógeno

↓
Renina

Angiotensina I

ECA-2

Angiotensina 1-9

*Neprililina
Prolil
endopeptidasa
Timet
oligopeptidasa*

*ECA
Neprililina*

*ECA
Quimasa
Catepsina A*

Angiotensina II

*ECA-2
Angiotensinasa C
Prolil endopeptidasa*

Angiotensina 1-7

AT₁

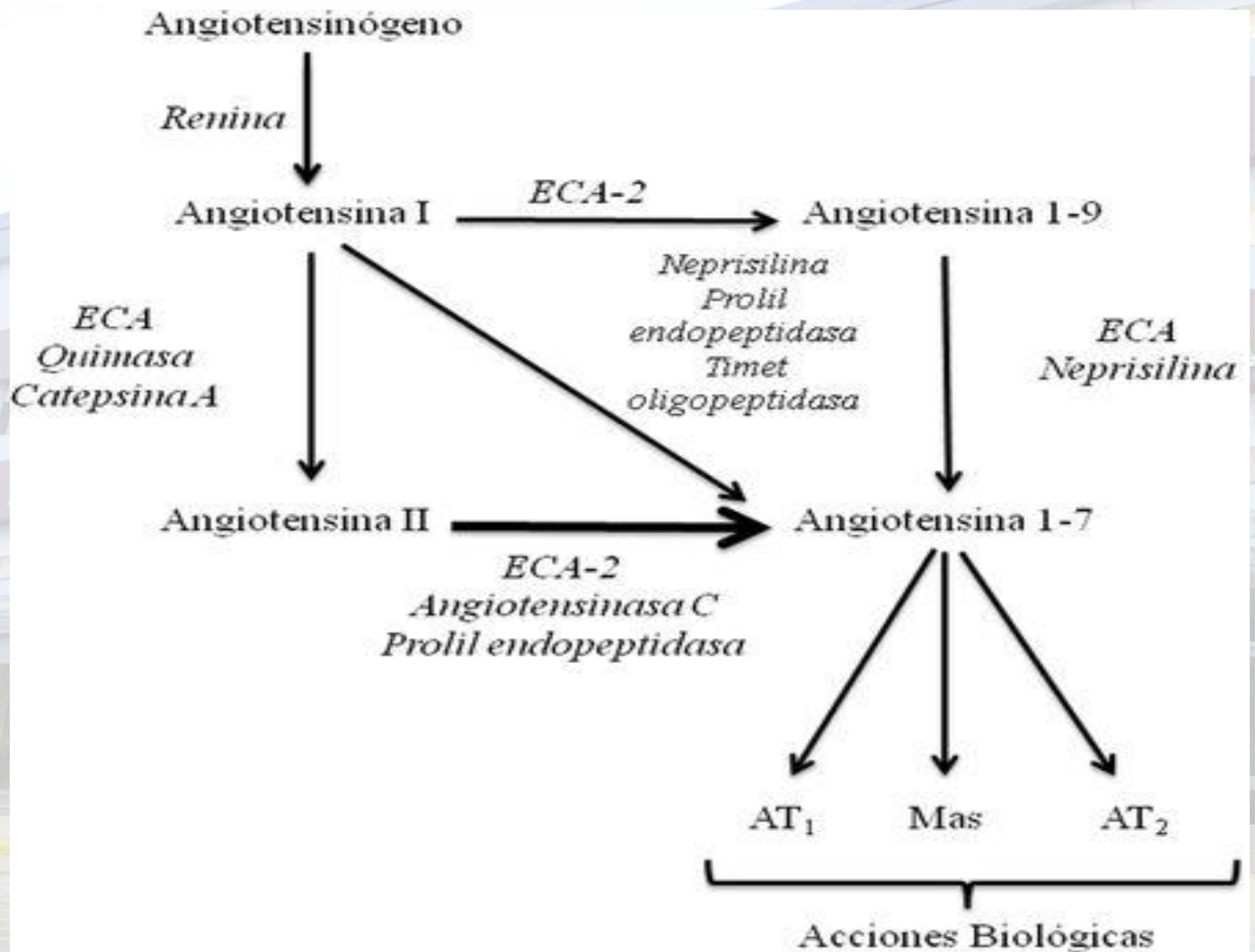
Mas

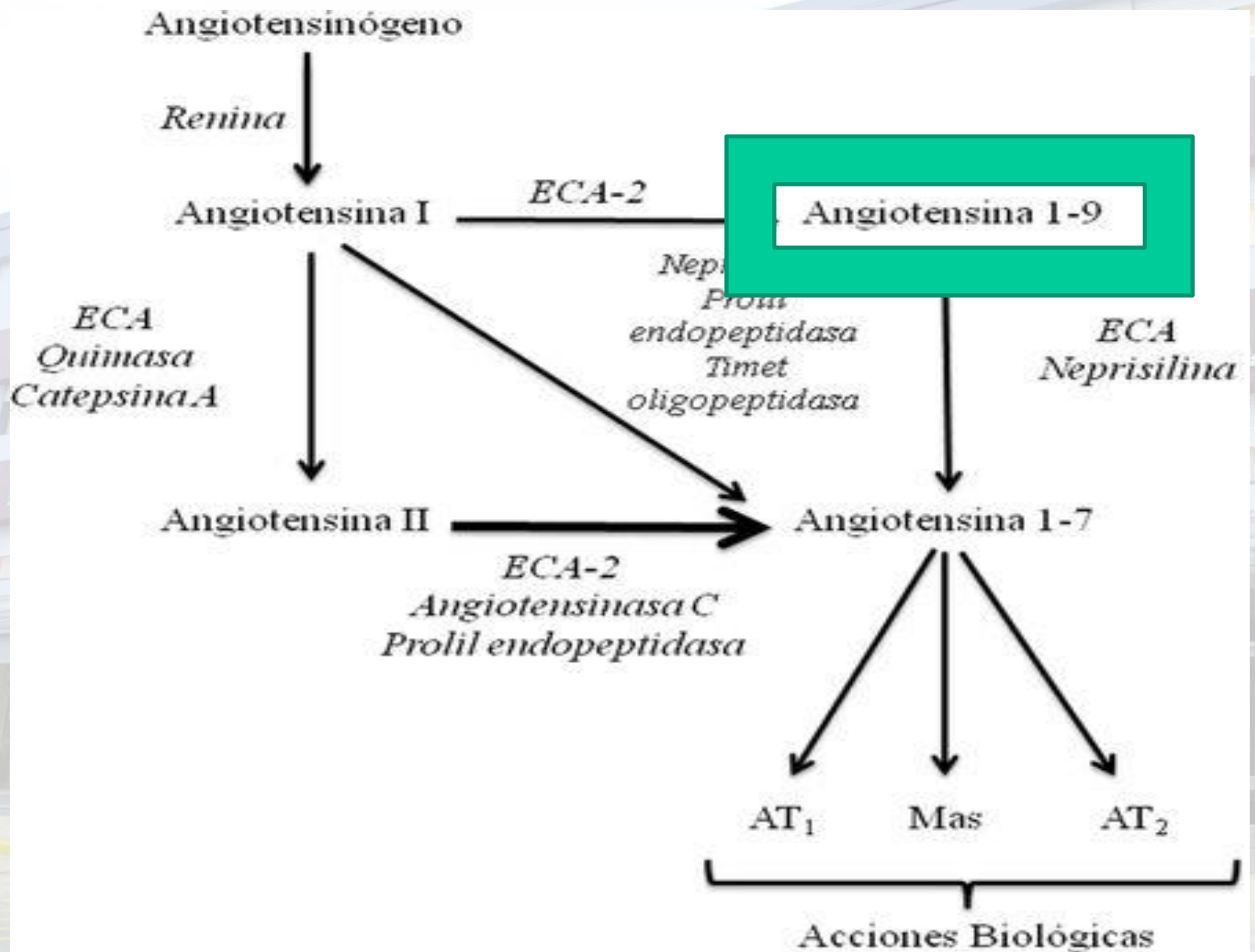
AT₂



Acciones Biológicas

Mediado por EC2 tisular

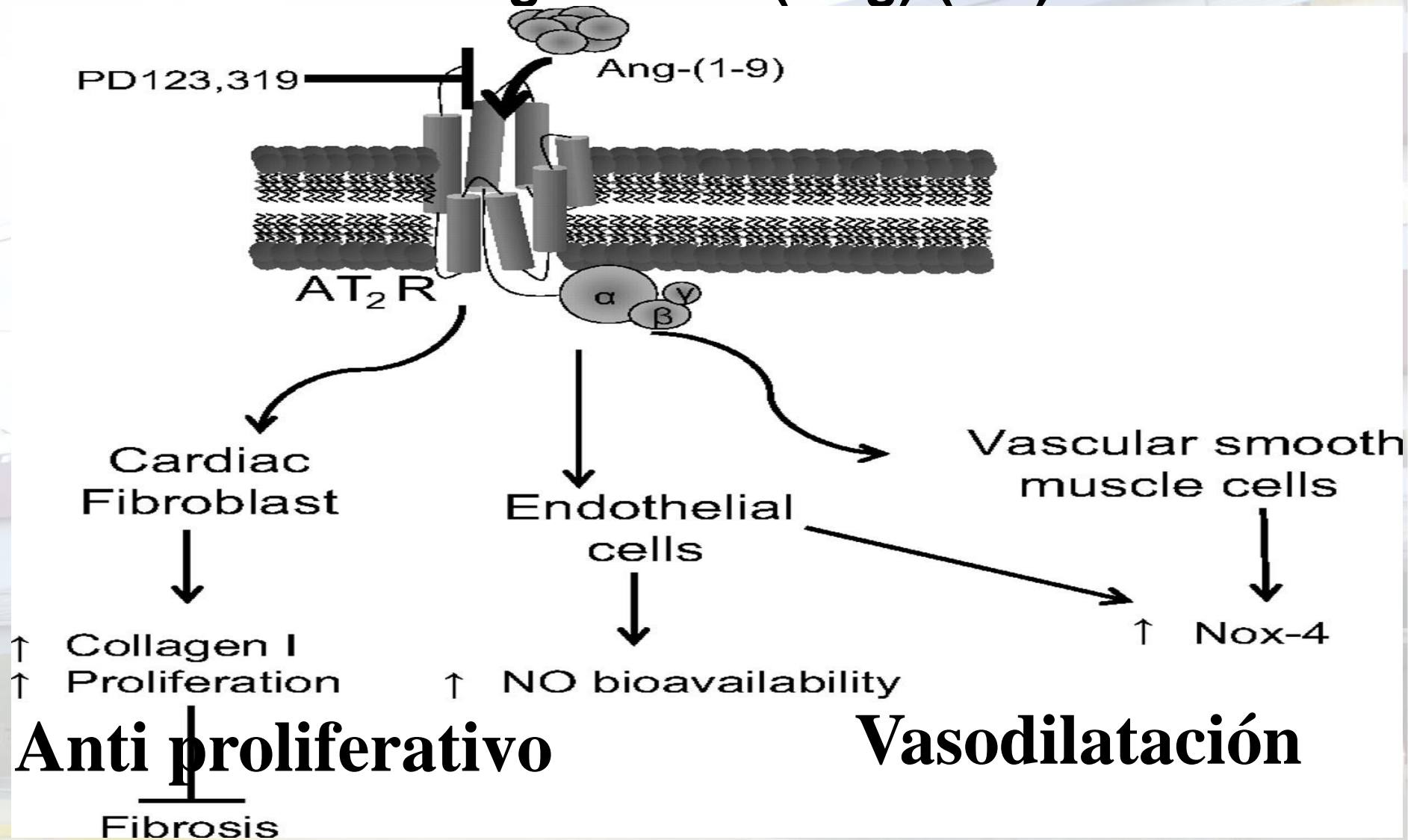




Hypertension. 2012;59:300-307

- Ang-(1-9) prevents proliferation and reduces collagen I production, thereby having an antifibrotic effect.
- In endothelial cells, Ang-(1-9) enhances basal NO bioavailability and increases expression of NADPH oxidase 4 (NOX4) in both endothelial and vascular smooth muscle cells leading to vasorelaxation.
- The AT₂R antagonist PD123 319 inhibits all of these actions

Schematic of angiotensin (Ang)-(1-9) actions.



Monica Flores-Munoz et al. Hypertension. 2012;59:300-307

Angiotensina 1-9

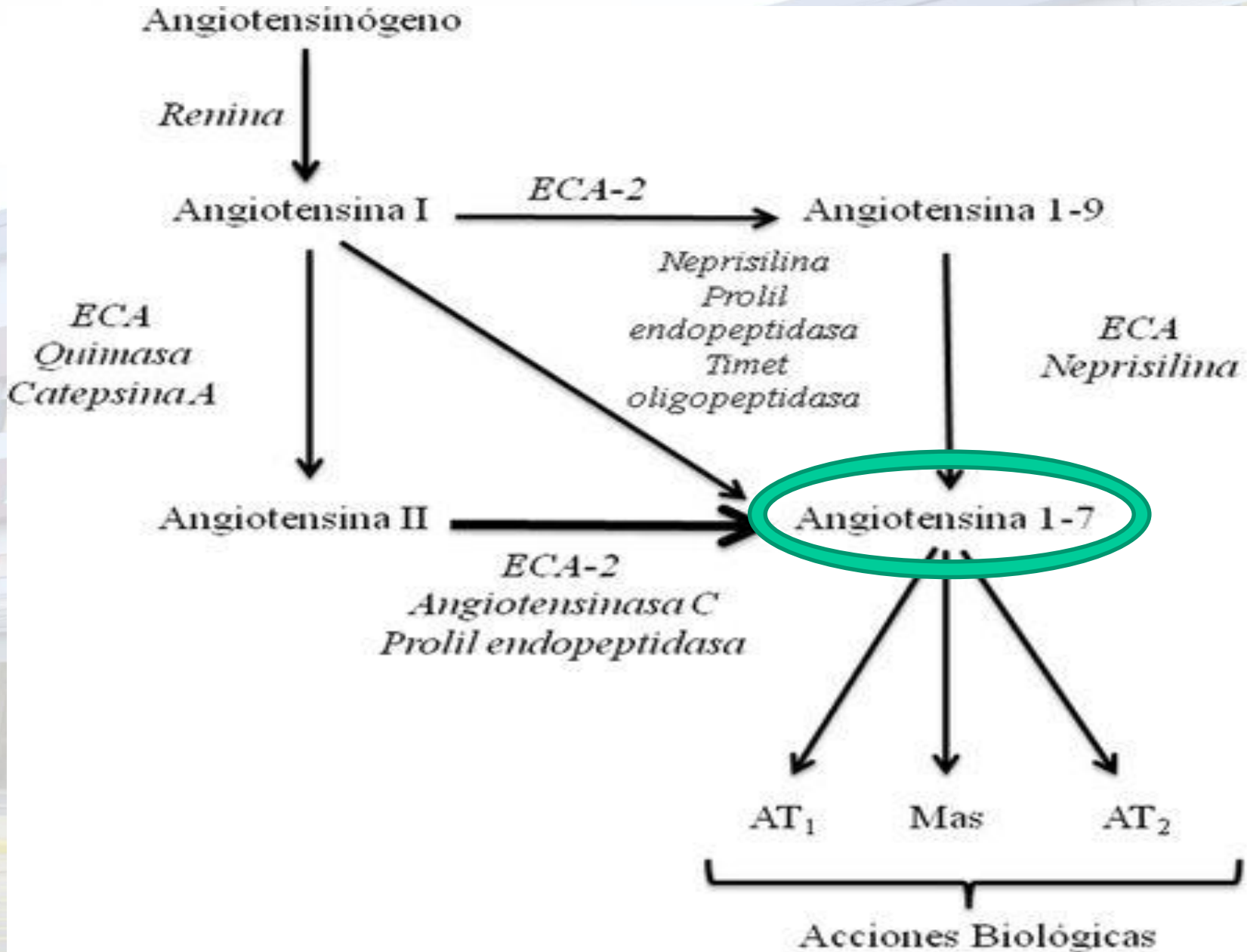
Efecto protrombotico
reduciendo la fibrinólisis
espontanea reduciendo la
concentración del activados
de plasminogeno en plasmina



Tres fuentes de angiotensina 1-7

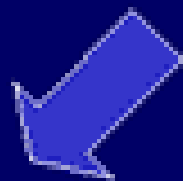
- **Angiotensina I x Neprilisina**
- **Angiotensina 1-9 x ECA y Neprilisina**
- **Angiotensina II x ECA 2**

La síntesis de la Ang 1-7 a partir de la Ang I requiere de alguna de las siguientes tres endopeptidasas tisulares denominadas **neprilisina**, prolil endopeptidasa y timet oligopeptidasa



Effects of Ang II at AT1 and AT2 Receptors

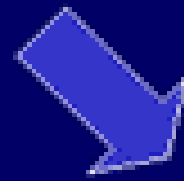
AT₁



Inhibited by ACEIs and ARBs

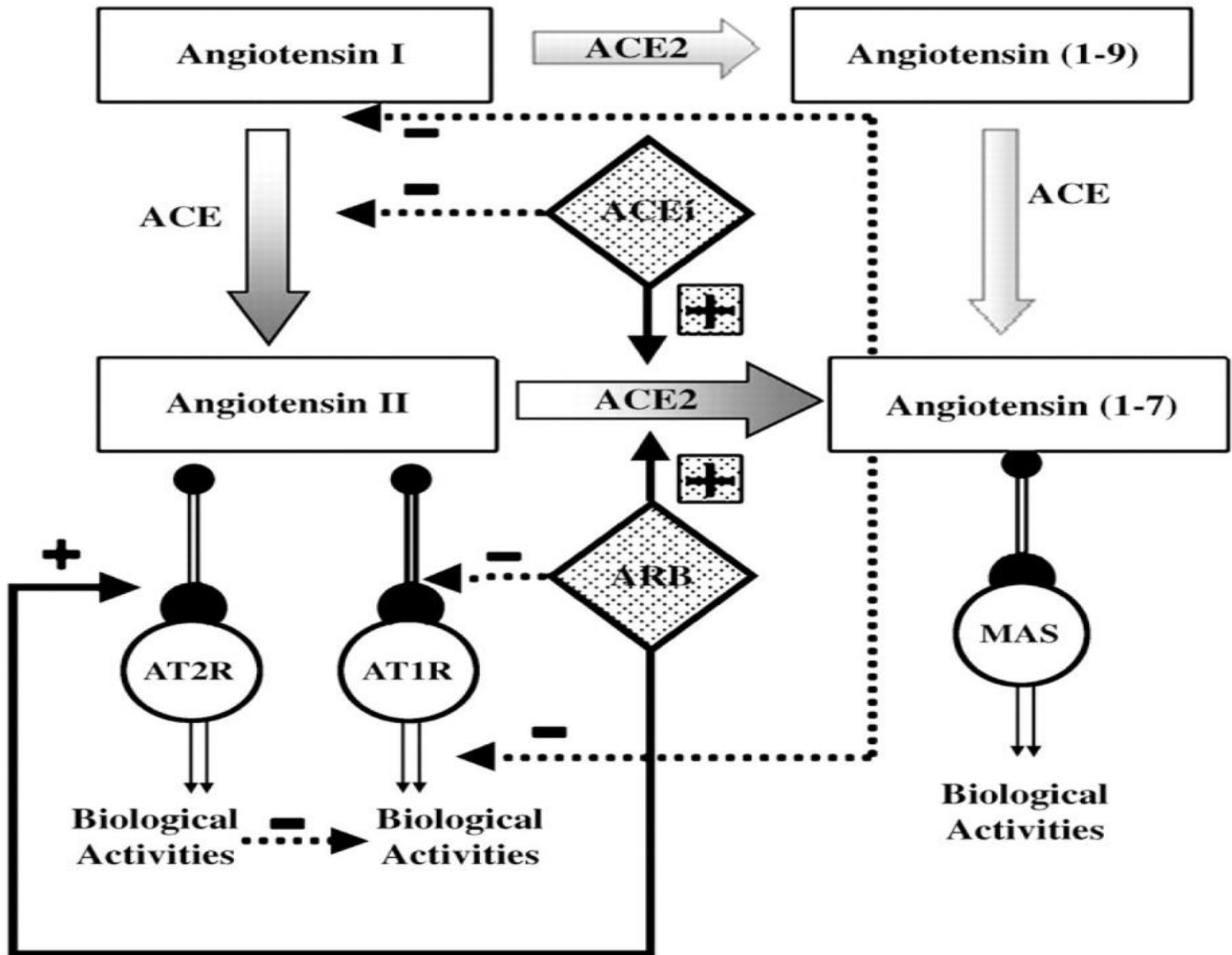
Vasoconstriction
Aldosterone release
Oxidative stress
Vasopressin release
SNS activation
Inhibits renin release
Renal Na⁺ & H₂O reabsorption
Cell growth & proliferation

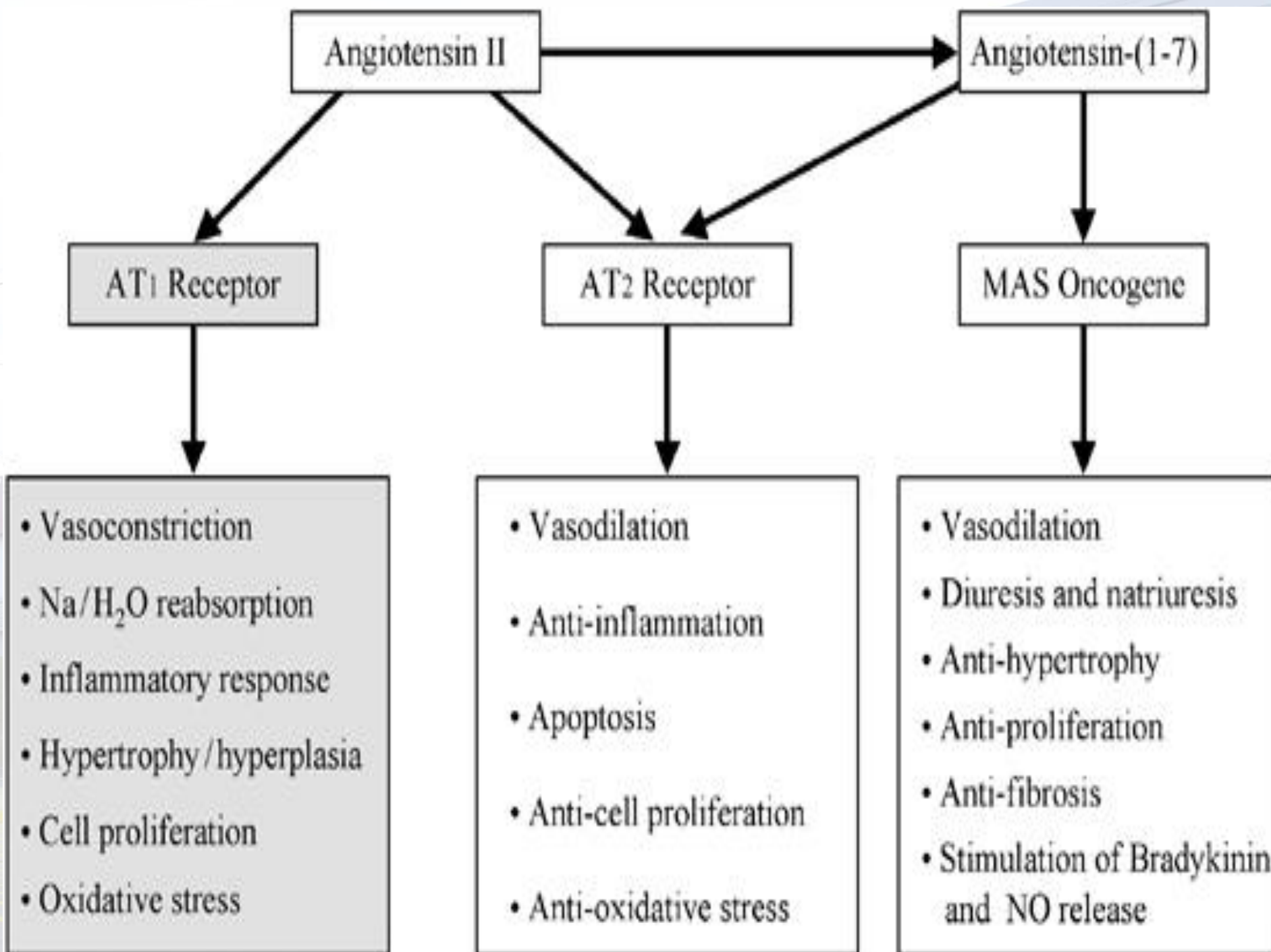
AT₂



Stimulated by ARBs

Vasodilation
Antiproliferation
Apoptosis
Antidiuresis/antinatriuresis
Bradykinin production
NO release





Angiotensin II

Angiotensin-(1-7)

AT₁ Receptor

AT₂ Receptor

MAS Oncogene

- Vasoconstriction
- Na/H₂O reabsorption
- Inflammatory response
- Hypertrophy/hyperplasia
- Cell proliferation
- Oxidative stress

- Vasodilation
- Anti-inflammation
- Apoptosis
- Anti-cell proliferation
- Anti-oxidative stress

- Vasodilation
- Diuresis and natriuresis
- Anti-hypertrophy
- Anti-proliferation
- Anti-fibrosis
- Stimulation of Bradykinin and NO release



- Vasoconstricción
- Activación NADPH oxidasa
- Actividad promotora de crecimiento

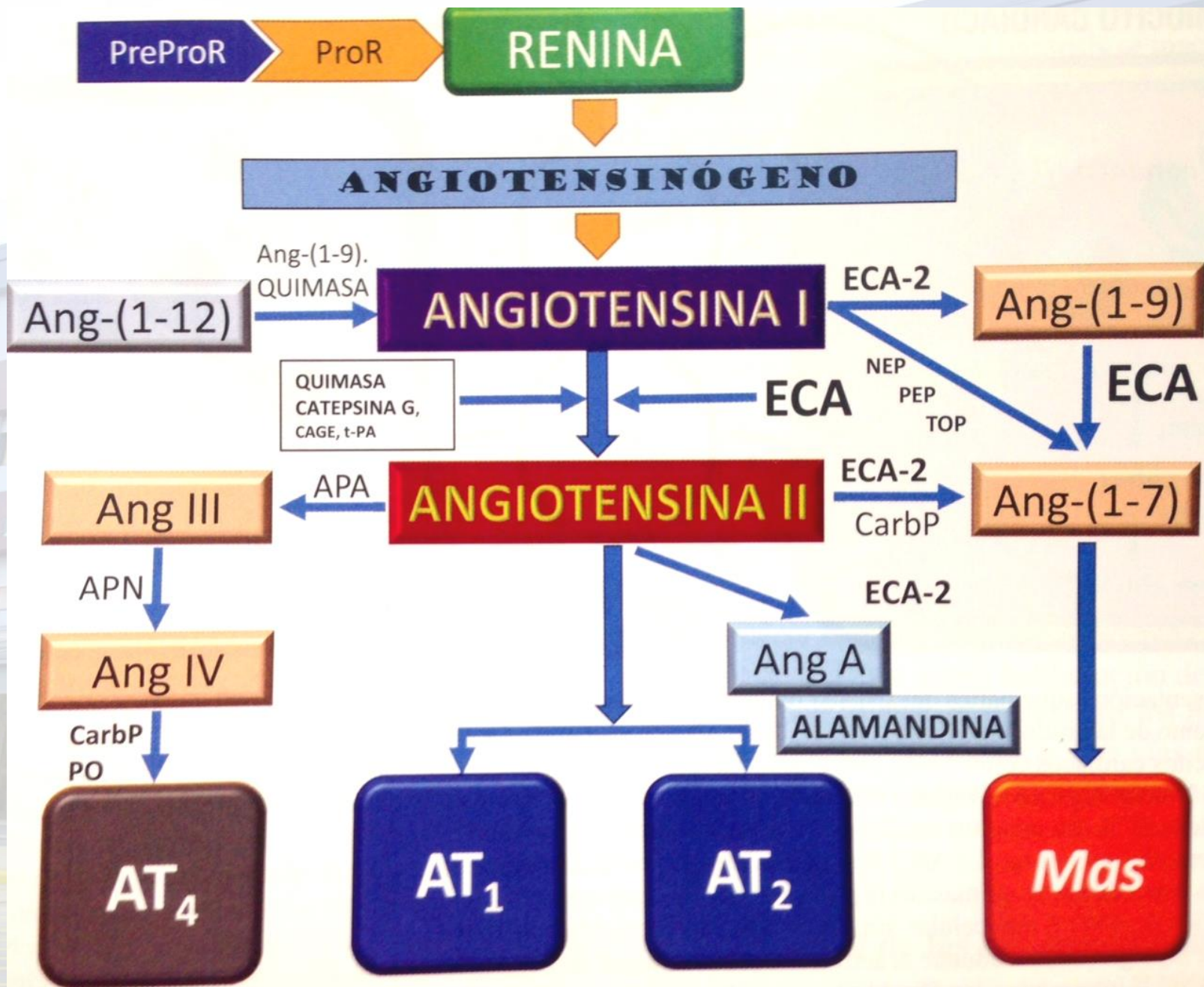
Endotelio disfuncional

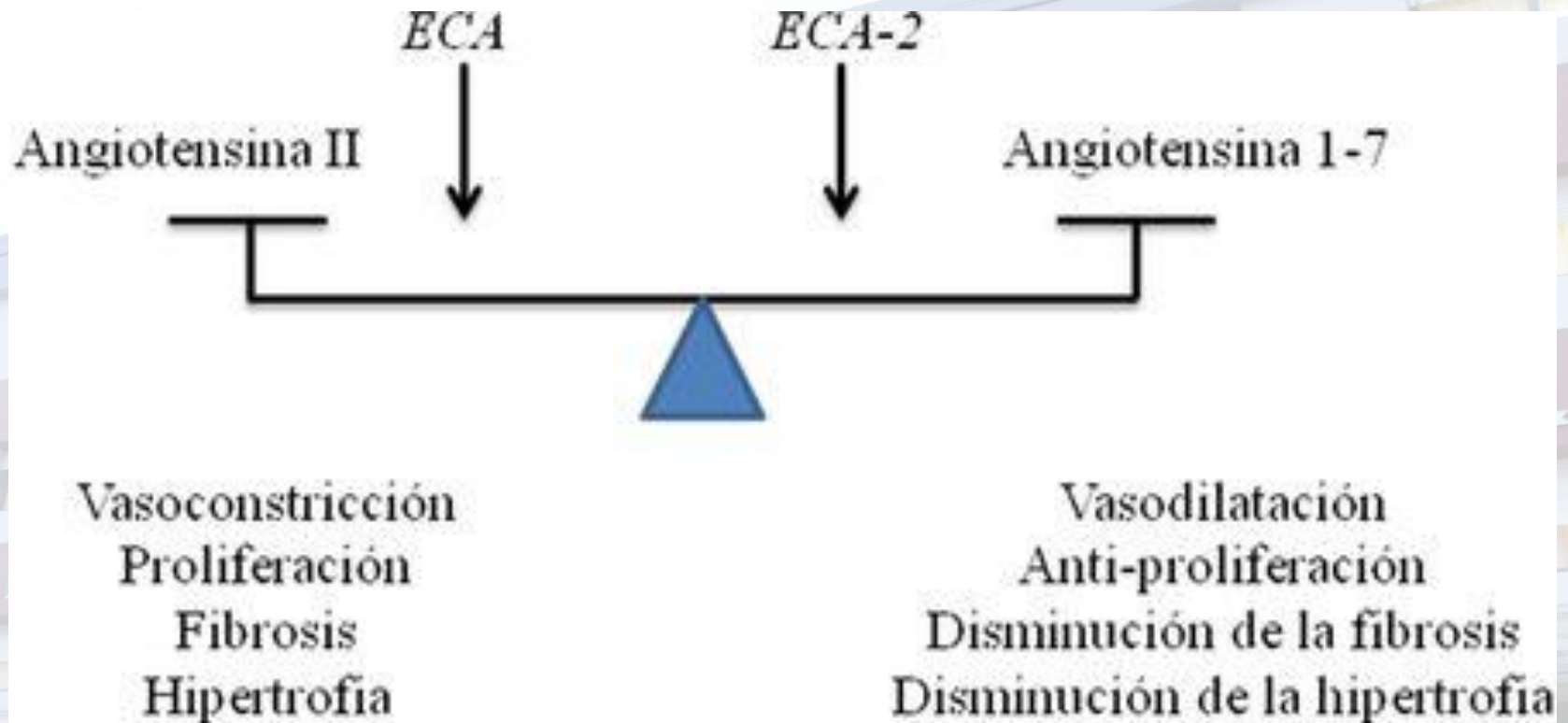
- Vasorelajación
- Activación NOS III
- Liberación BK endógena
- Modulador del crecimiento

Endotelio funcional

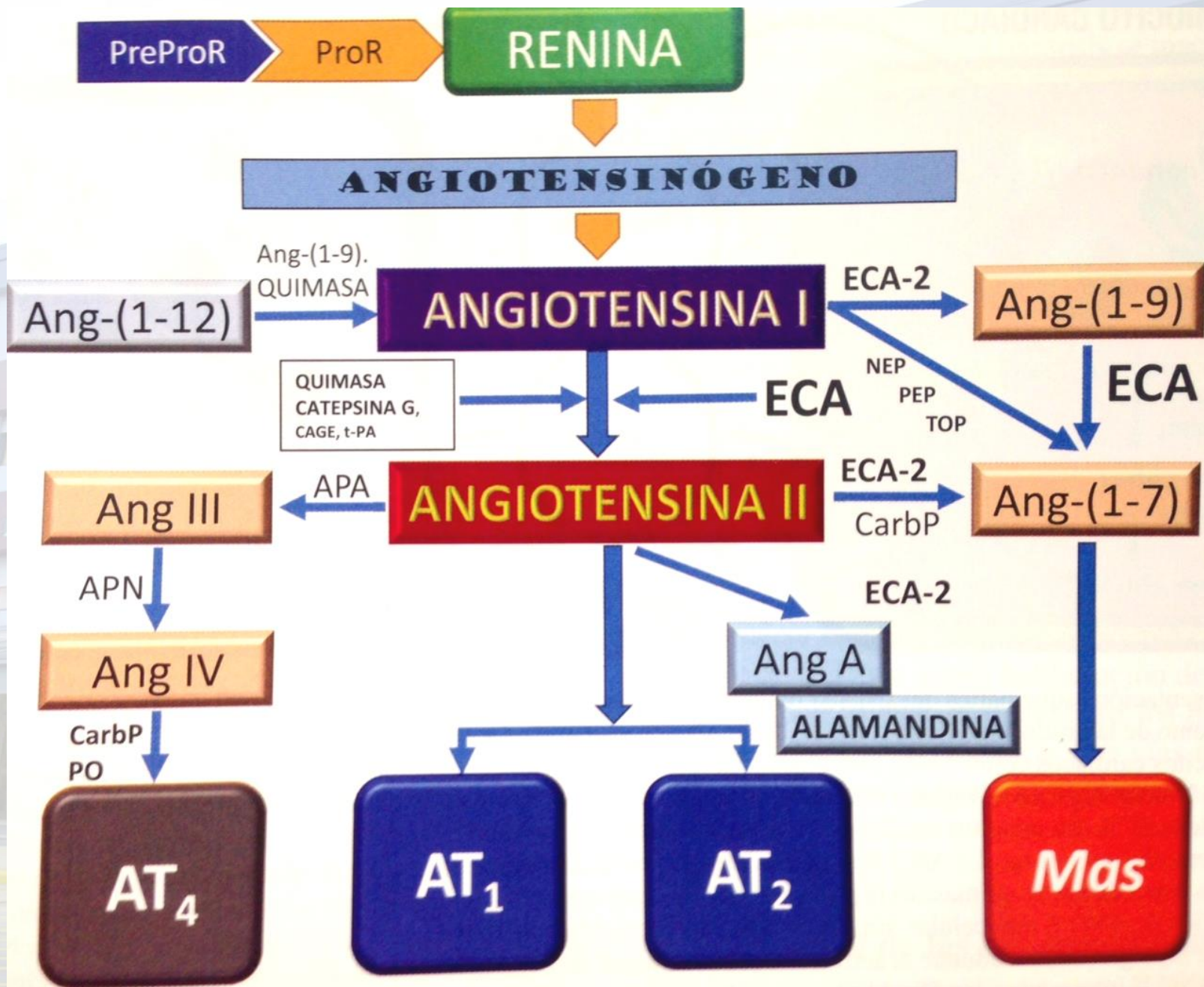
Recientemente demostramos que la Ang-(1-7) presenta un efecto inhibitor sobre la síntesis de NA por estimulación de la **degradación de la tirosina hidroxilasa**, enzima que cataliza la etapa inicial y limitante en la biosíntesis de catecolaminas

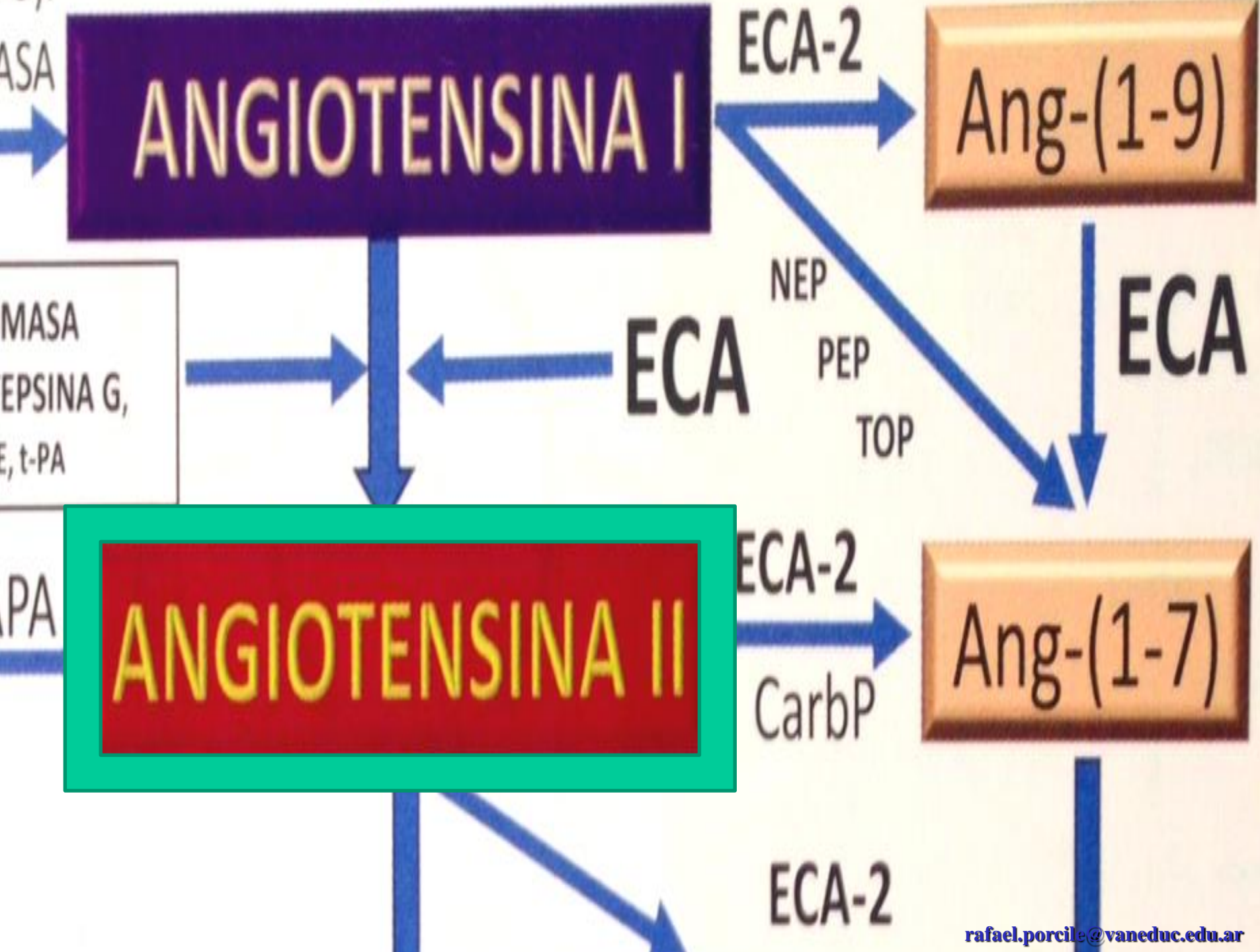
Vasodilation





Relación ECA/ECA-2. Dependiendo del balance ECA/ECA-2, se obtendrá los efectos de la Ang 1-7 o Ang II; ya que si la relación ECA/ECA-2 es alta, se tendrá mayores niveles de Ang II que de Ang 1-7, observándose vasoconstricción, proliferación, fibrosis, hipertrofia; por su parte, si la relación ECA/ECA-2 es baja, se favorece la formación de Ang 1-7, y predominarán sus efectos, como la vasodilatación, anti proliferación. ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina. ECA-2: Enzima Convertidora de Angiotensina - 2 (Tomado de Ferrario CM. y col., 1997 2006) [68]





5 minutos ...



Angiotensina II

RECONOCIMIENTO A NUESTROS MAYORES



Taquini AC, Braun-Menéndez E. Liberación de sustancia vasoconstrictora en el riñón completamente isquemiado. *Revista Sociedad Argentina Biología* 1938; 14: 422-9.

Año	Autores	Descubrimiento	Referencia
1898	Tigerstedt R, Bergman G.	Función presora de la renina, extraída de la corteza renal	1
1909	Janeway TC.	Aumento de la presión arterial mediante oclusión de ramas de la arteria renal y nefrectomía contralateral	4
1931	Volhard F.	Sugiere mecanismo humoral en la hipertensión arterial	10
1934	Goldblatt H.	Modelo experimental de hipertensión arterial mediante oclusión de la arteria renal	5
1937	Fasciolo JC, Houssay BA.	Aumento de la tensión arterial en perros tras el implante a nivel cervical de riñones isquémicos	9
1938	Kohlstaedt KG, Helmer OM, Page IH.	Activación de la renina por un componente del plasma.	25
1938	Taquini AC, Houssay BA.	Acción vasoconstrictora directa de preparados de plasma proveniente de la vena renal de perros hipertensos	16
1939	Braun Menéndez E, Fasciolo JC.	Liberación de sustancia vasoconstrictora en isquemia aguda.	18
1939	Braun-Menéndez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Muñoz JM.	Se aisló la hipertensina y se propone un mecanismo enzimático para su formación	21
1940	Page IH, Helmer OM.	Aíslan la angiotonina, proponen un mecanismo enzimático, donde la renina es la enzima y el activador de la renina el sustrato	27
1958	Page IH, Braun Menéndez E.	Acuerdan nueva nomenclatura	29
1975	Ondetti MA	Descubrimiento del Captopril	30

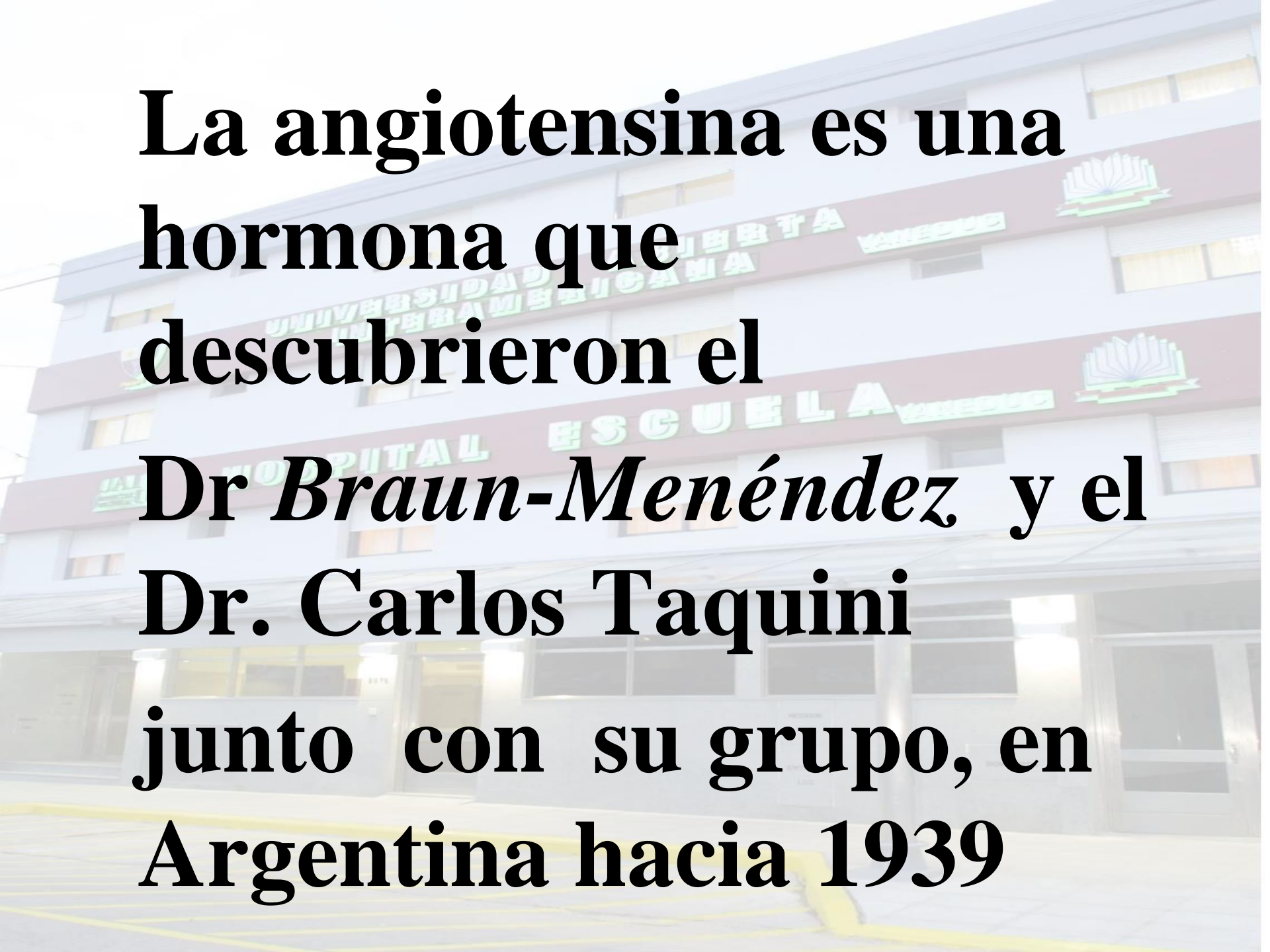
Un consenso internacional propuesto por el propio Braun-Menéndez³¹ decidió denominarla angiotensina. En 1951 el grupo investigador liderado por Skeggs³² aisló la «hypertensina» de la sangre dializada del perro con riñón isquémico. Tres años después (1954), ese mismo grupo descubrió, diferenció y aisló las «dos hypertensinas

Braun-Menendez E, Page IH.
Suggested revision of
nomenclature: Angiotensin.
Science. 1958;127:242-5.



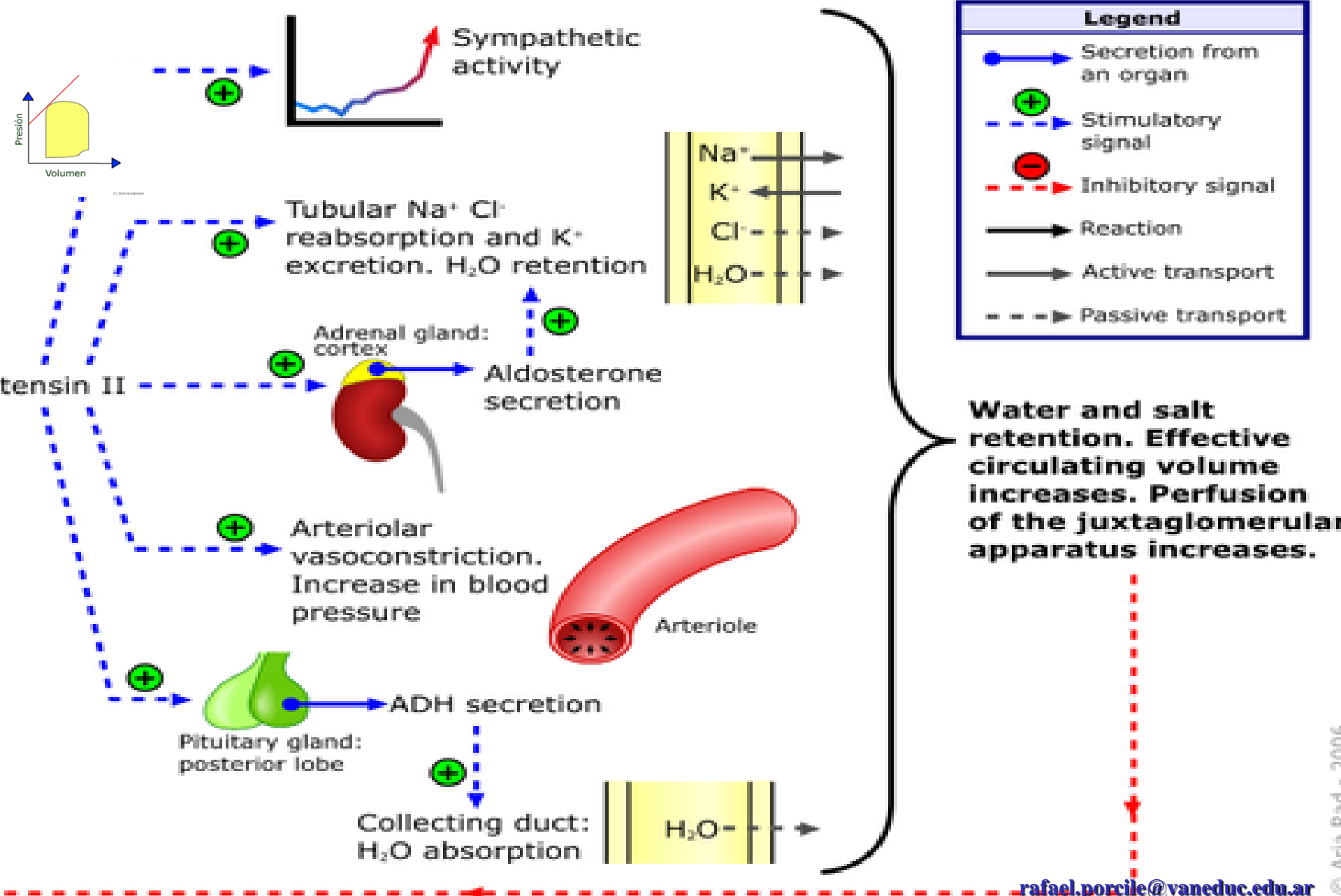
Alberto Carlos Taquini





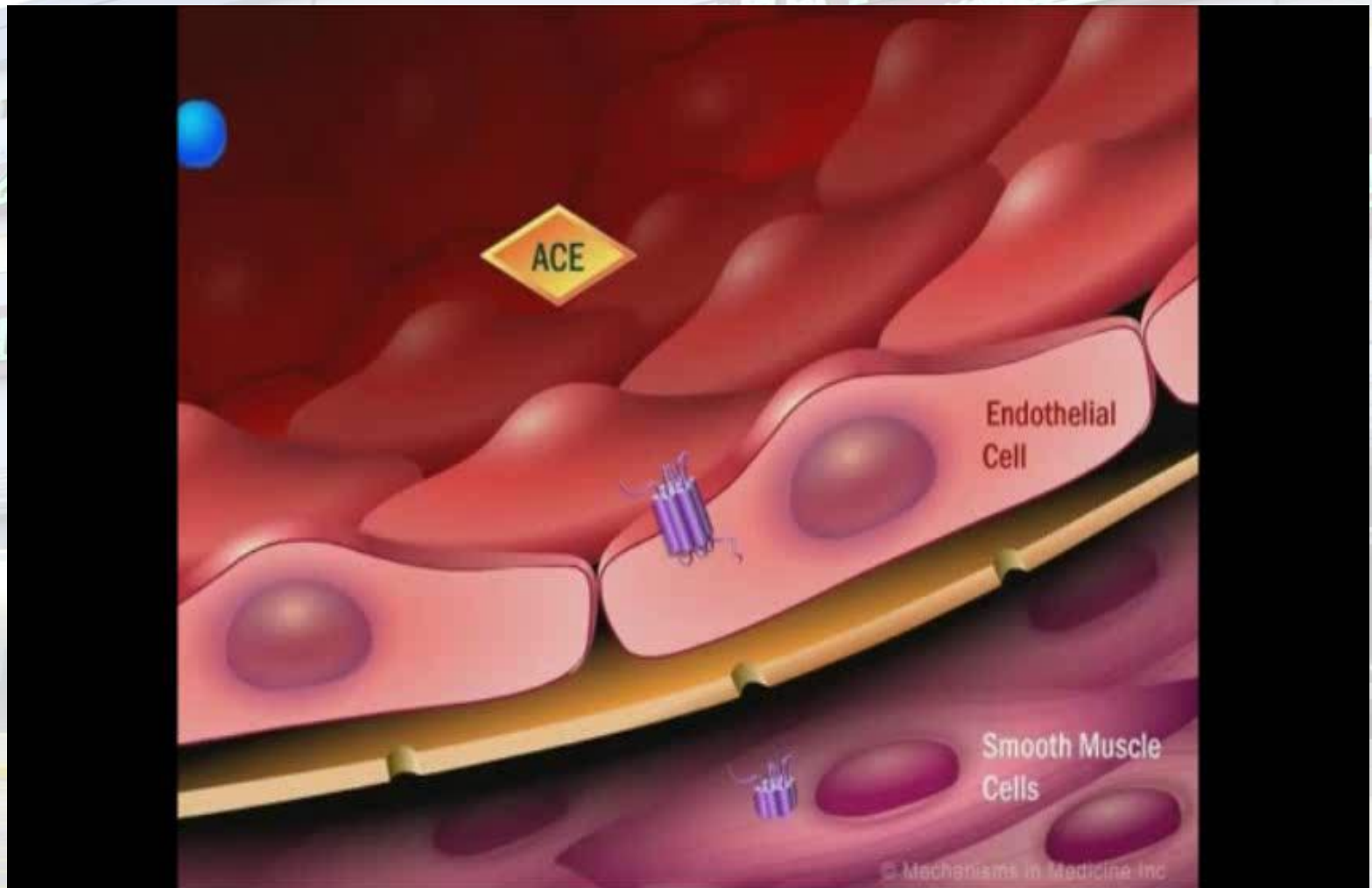
**La angiotensina es una
hormona que
descubrieron el
Dr *Braun-Menéndez* y el
Dr. Carlos Taquini
junto con su grupo, en
Argentina hacia 1939**

Aldosterone system



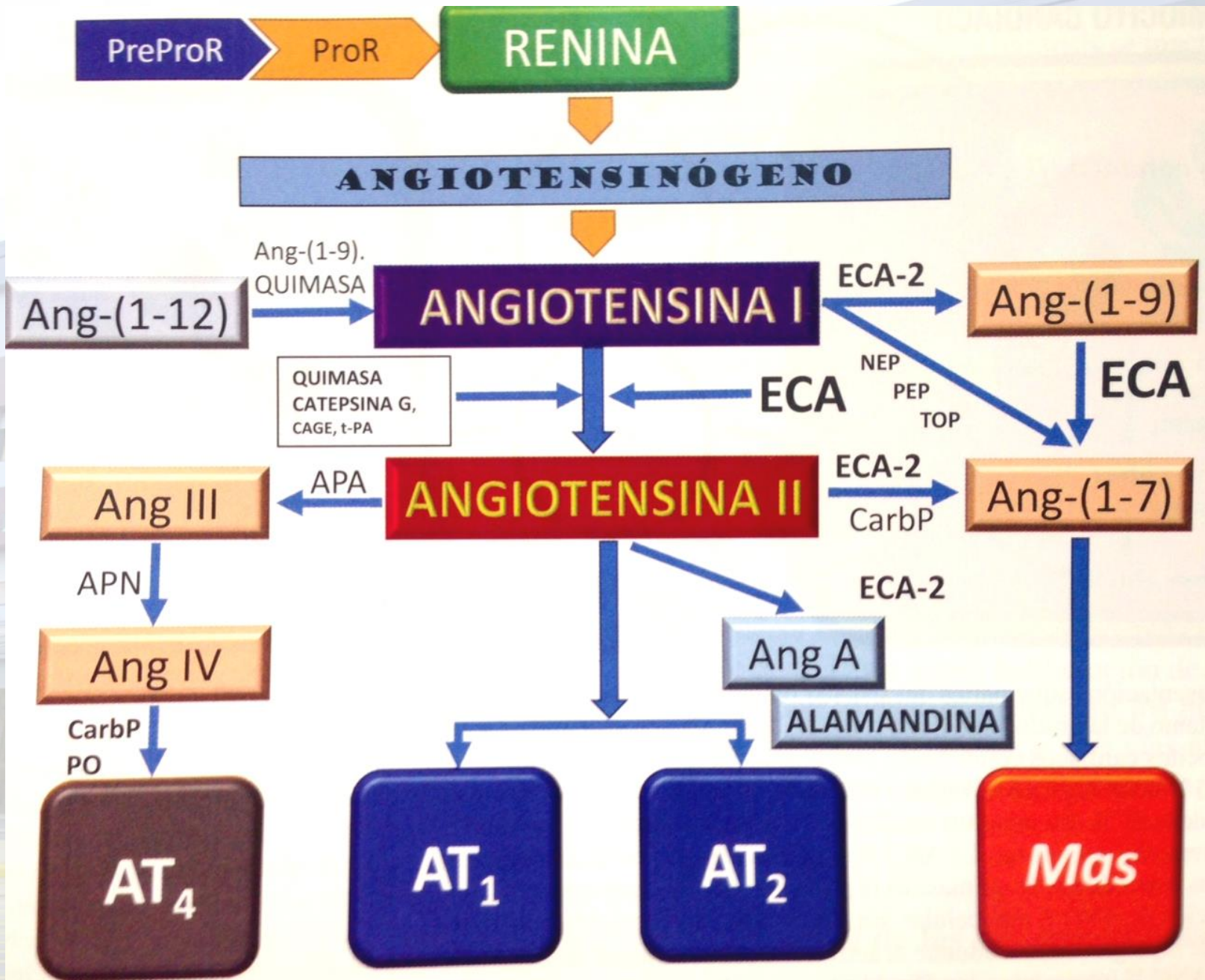
FUENTES DE ANGIOTENSINA II

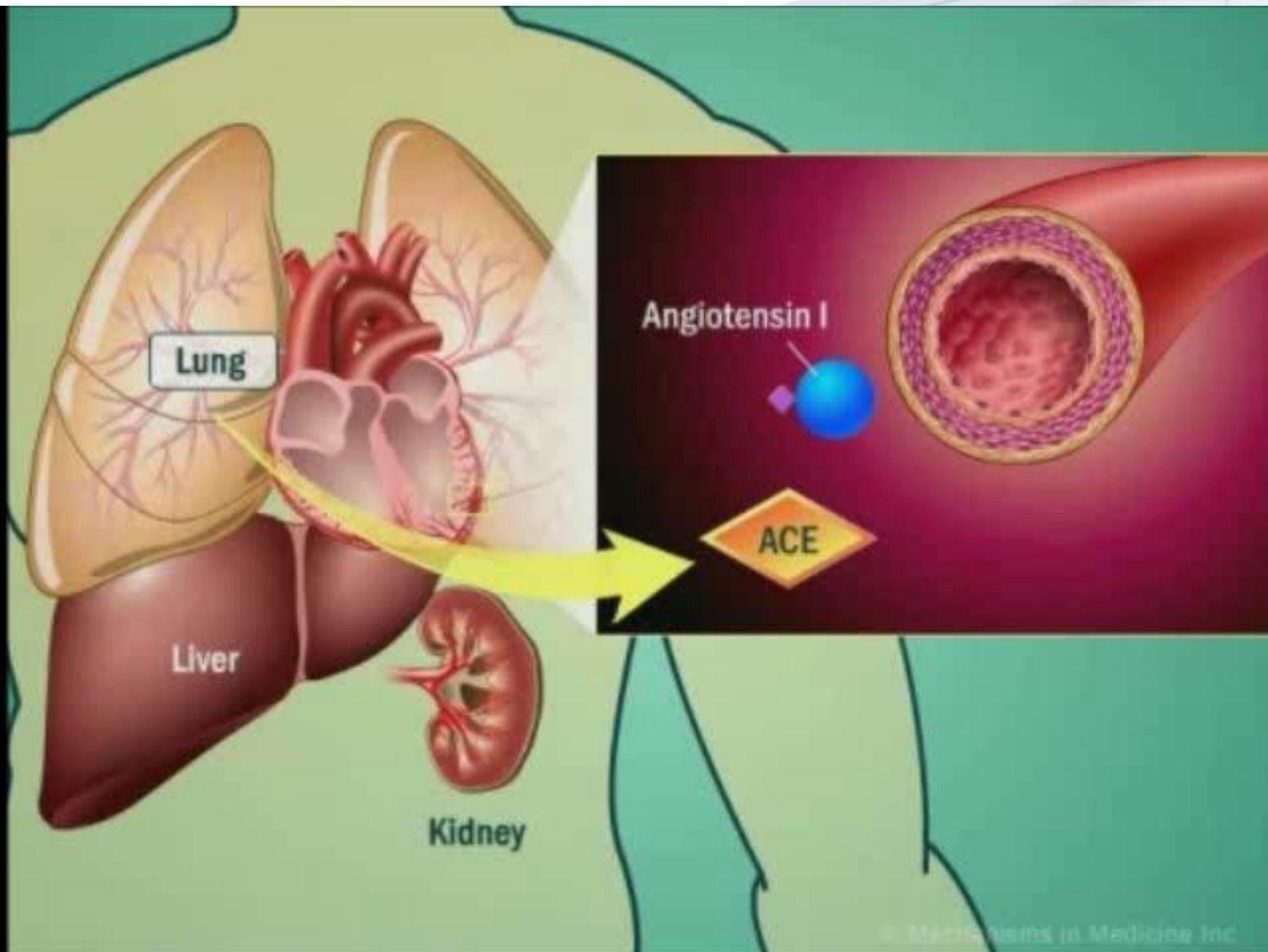
II



Funciones de angiotensina II









Estímulos

Acetil colina
ADP
Bradicinina
Estrés de
Cizallamiento
Glutamato

Calmodulina



Ca



L Arginina



NOs



NO



guanilato
ciclasa



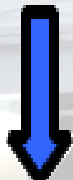
GTP



GMP

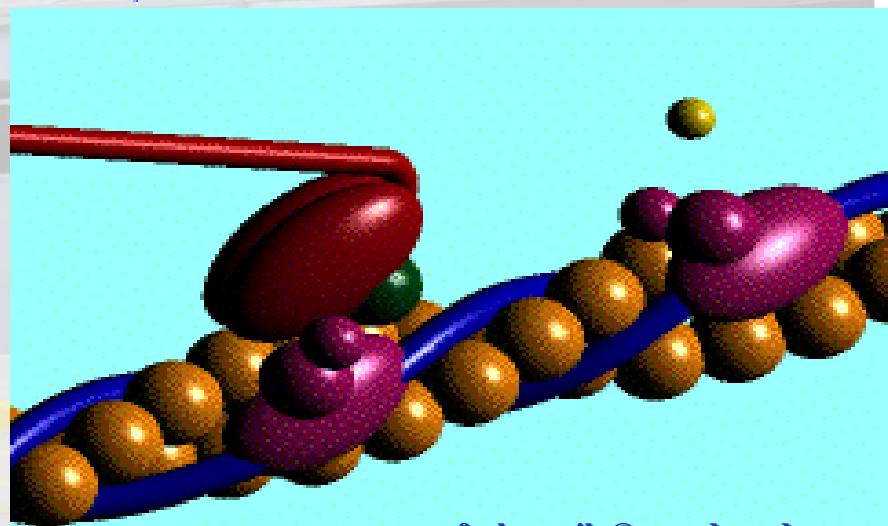


Ingreso de Na⁺, K⁺ a los canales de Ca⁺⁺



RELAJACION
M.V.L.

Fig. 1 Esquema de la liberación constitutiva del óxido nítrico



Effects of Ang II at AT₁ and AT₂ Receptors



AT₁

Inhibited by ACEIs and ARBs

Vasoconstriction
Aldosterone release
Oxidative stress
Vasopressin release
SNS activation
Inhibits renin release
Renal Na⁺ & H₂O reabsorption
Cell growth & proliferation

AT₂

Stimulated by ARBs

Vasodilation
Antiproliferation
Apoptosis
Antidiuresis/antinatriuresis
Bradykinin production
NO release



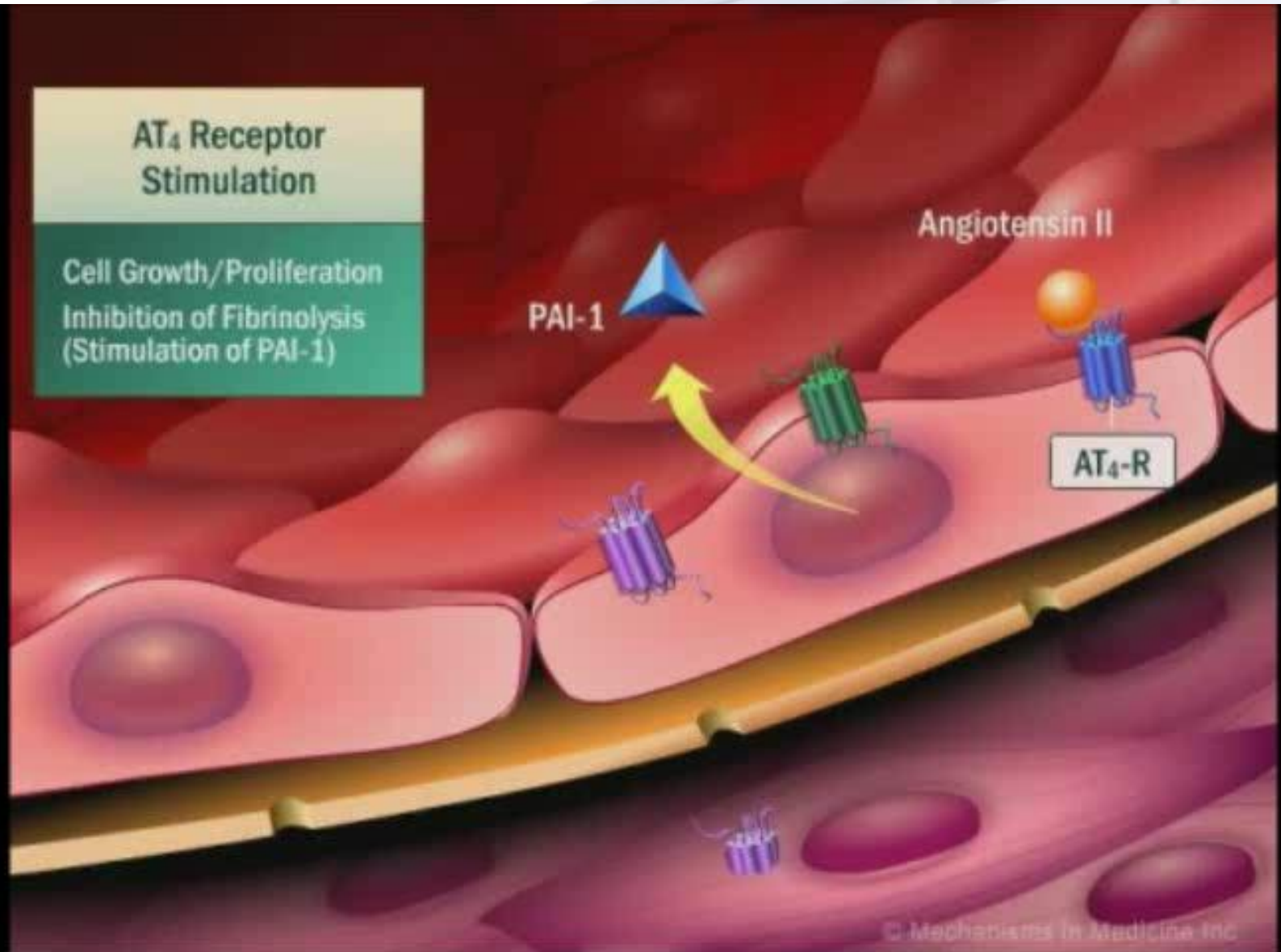
- Vasoconstricción
- Activación NADPH oxidasa
- Actividad promotora de crecimiento

Endotelio disfuncional

- Vasorelajación
- Activación NOS III
- Liberación BK endógena
- Modulador del crecimiento

Endotelio funcional

Receptores



AT₁ Receptor Stimulation

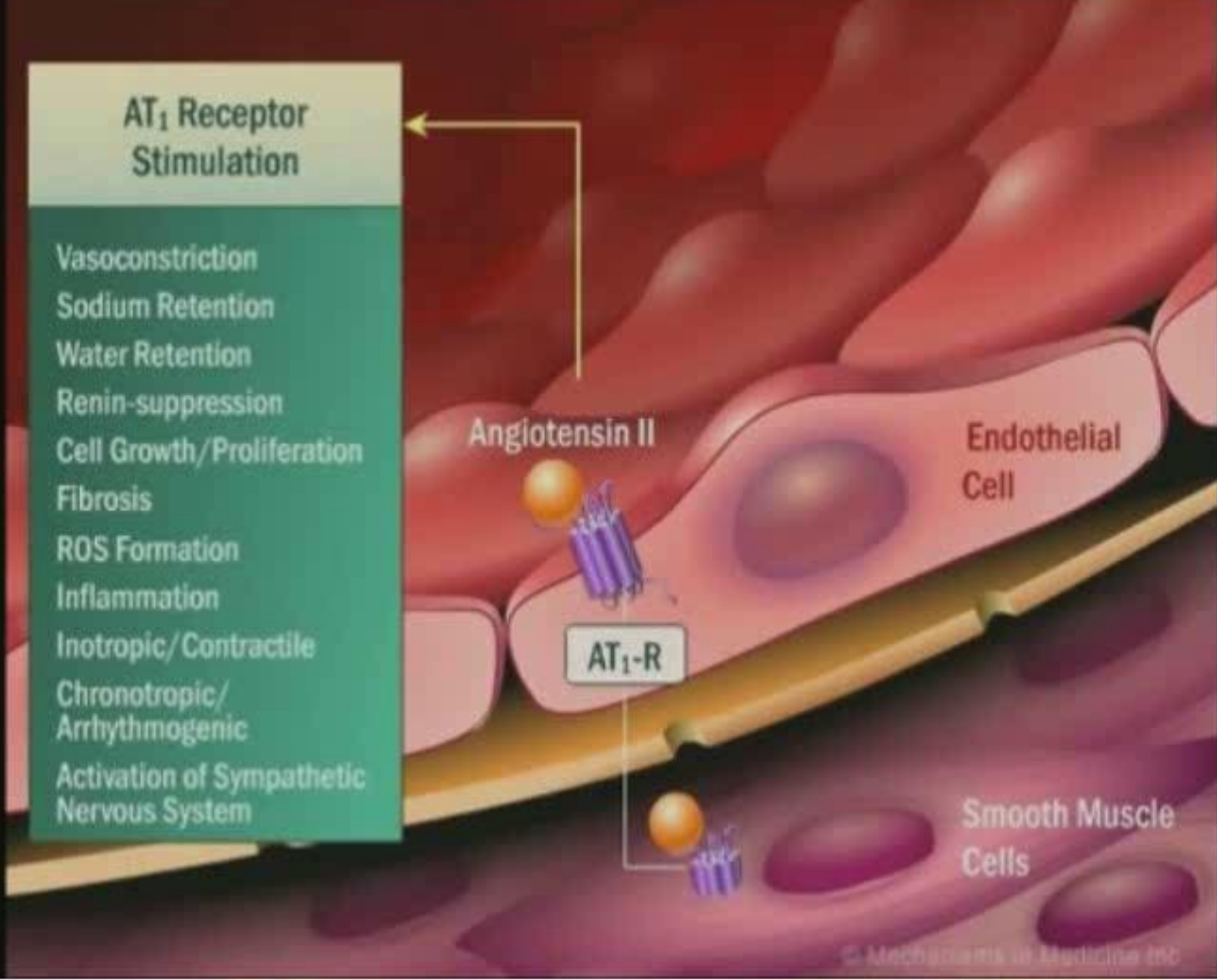
Vasoconstriction
Sodium Retention
Water Retention
Renin-suppression
Cell Growth/Proliferation
Fibrosis
ROS Formation
Inflammation
Inotropic/Contractile
Chronotropic/
Arrhythmogenic
Activation of Sympathetic
Nervous System

Angiotensin II

Endothelial Cell


AT₁-R

Smooth Muscle Cells



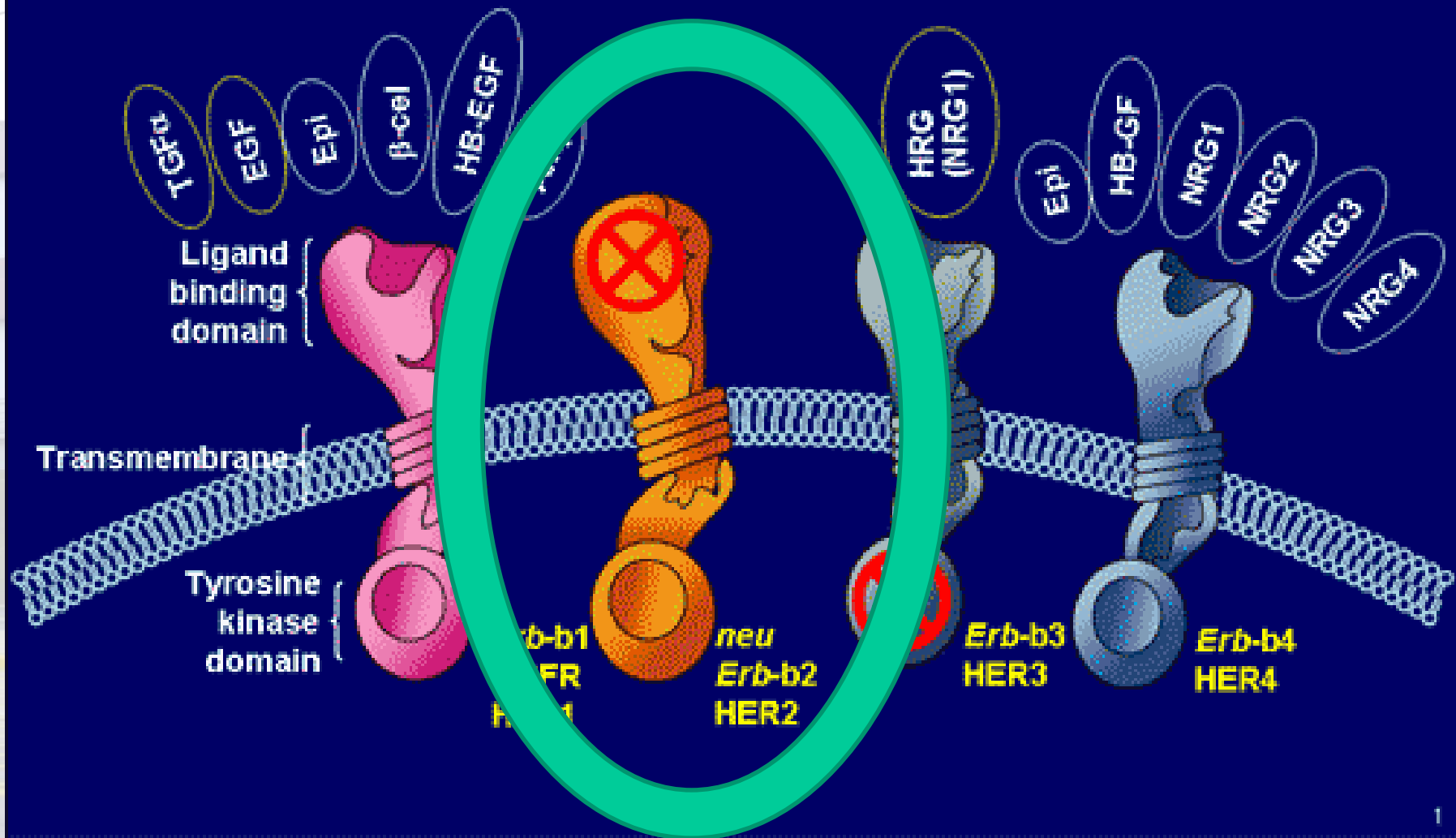
NUEVOS ACTORES



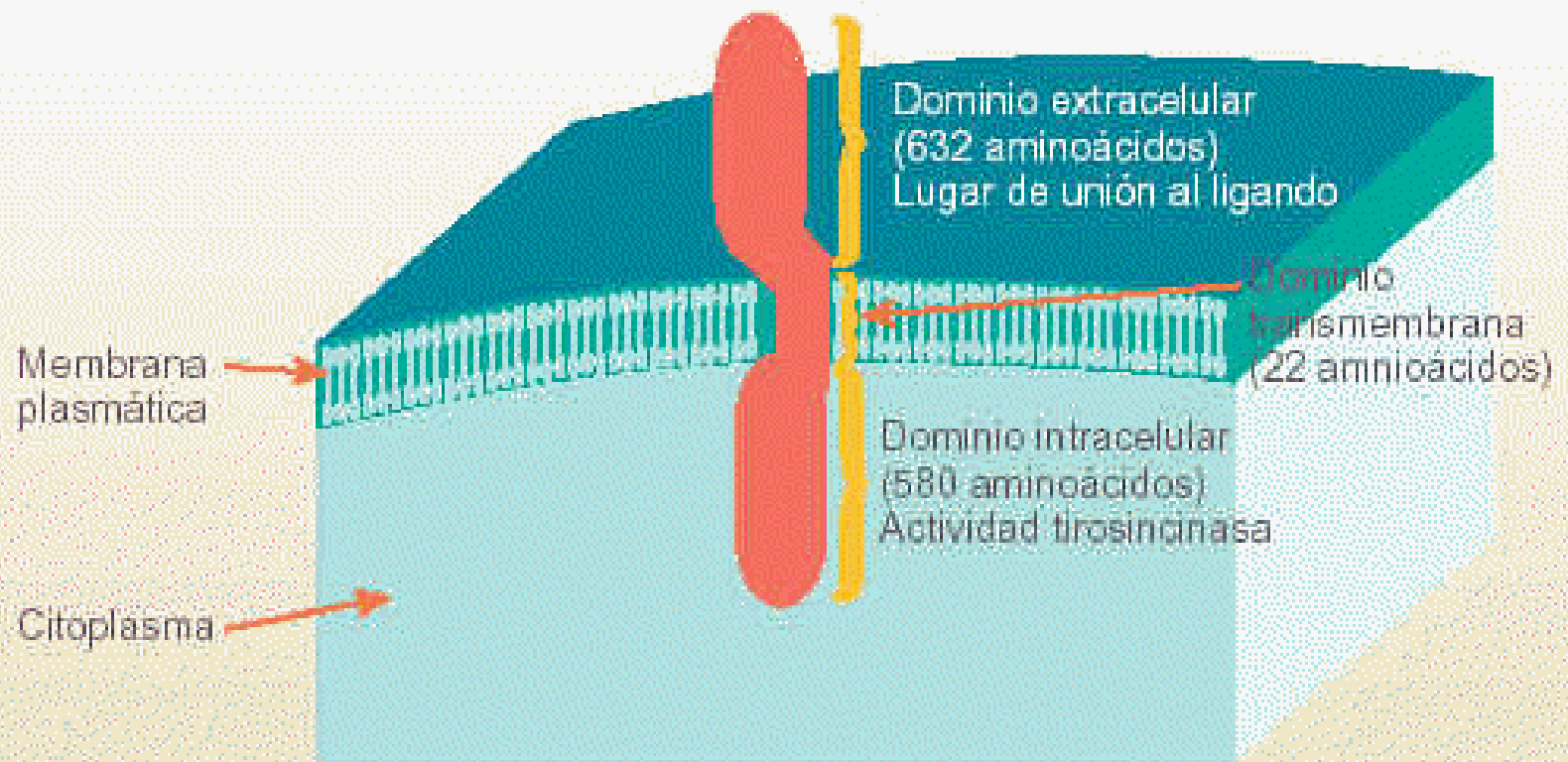


**Neuregulina
y receptores
ERB**

The HER Family



Modelo de la proteína HER2

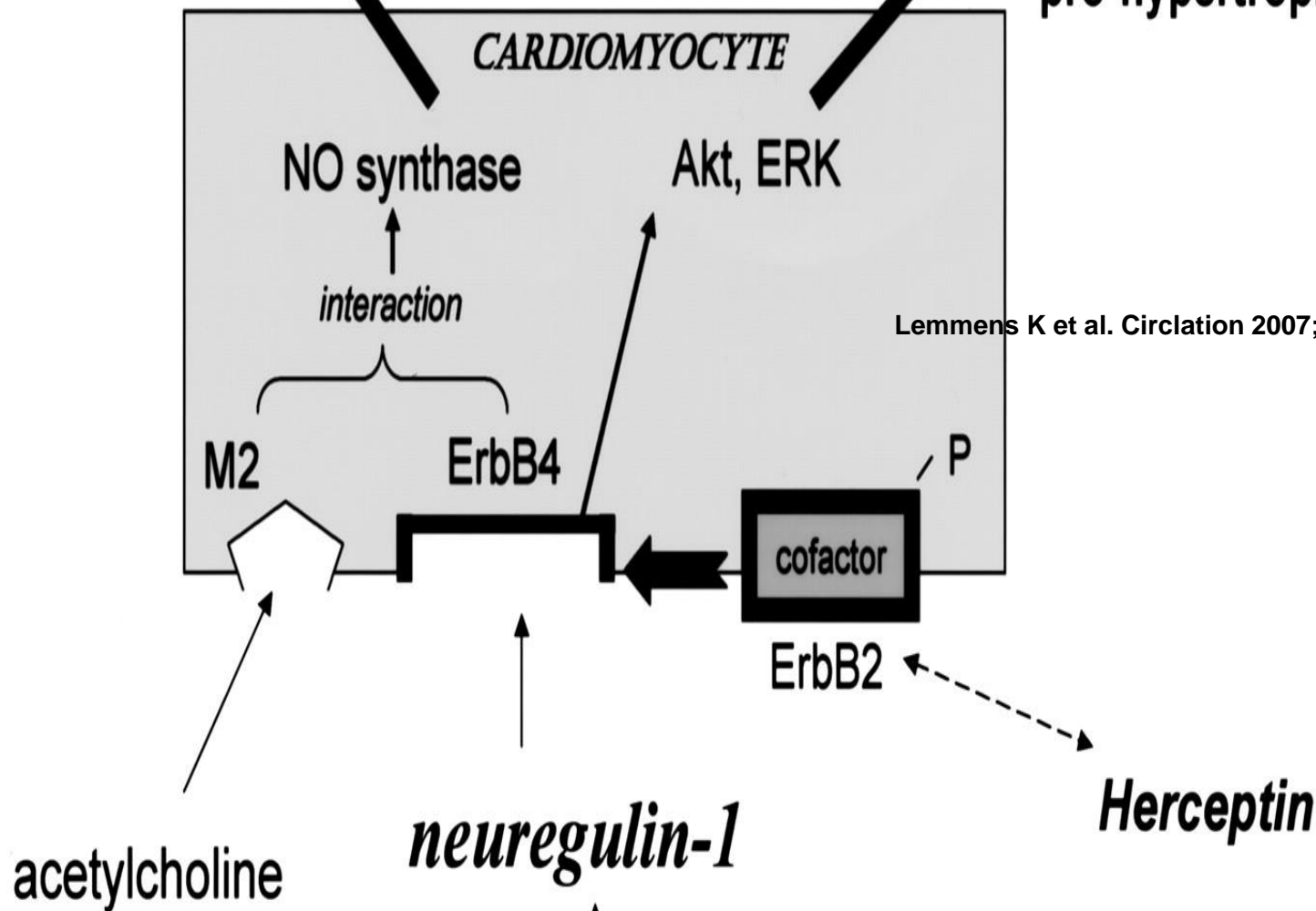


CONTRACTILITY

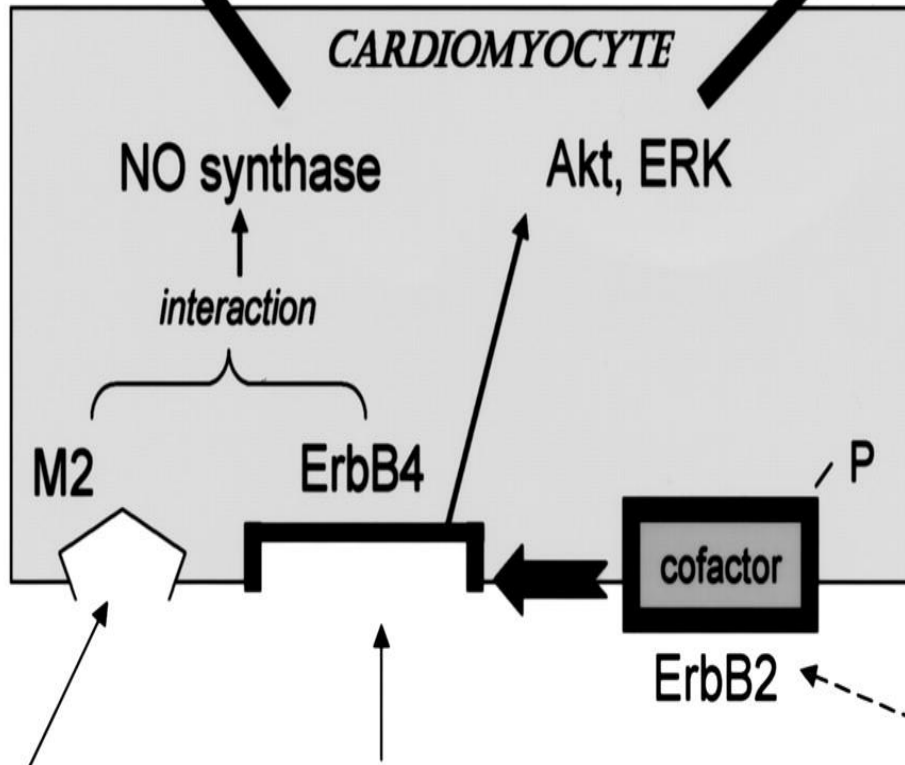
CELL GROWTH

anti-adrenergic effects

anti-apoptotic effects
pro-hypertrophic effects



pro-hypertrophic effects

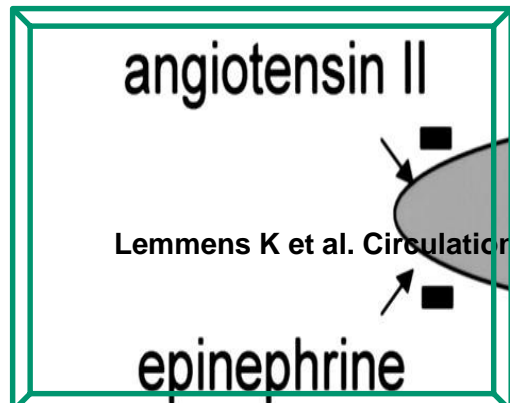


La
angiotensina
II
Bloquea su
produccion

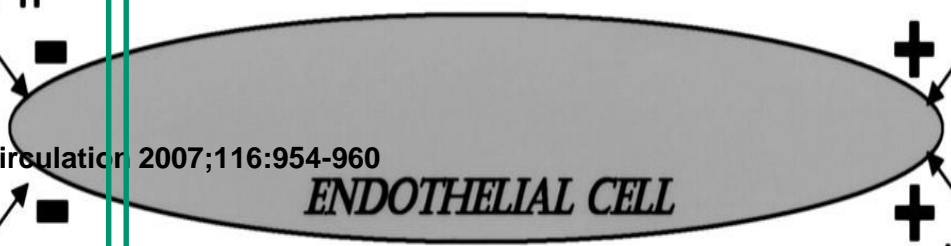
acetylcholine

neuregulin-1

Herceptin



Lemmens K et al. Circulation 2007;116:954-960



endothelin-1

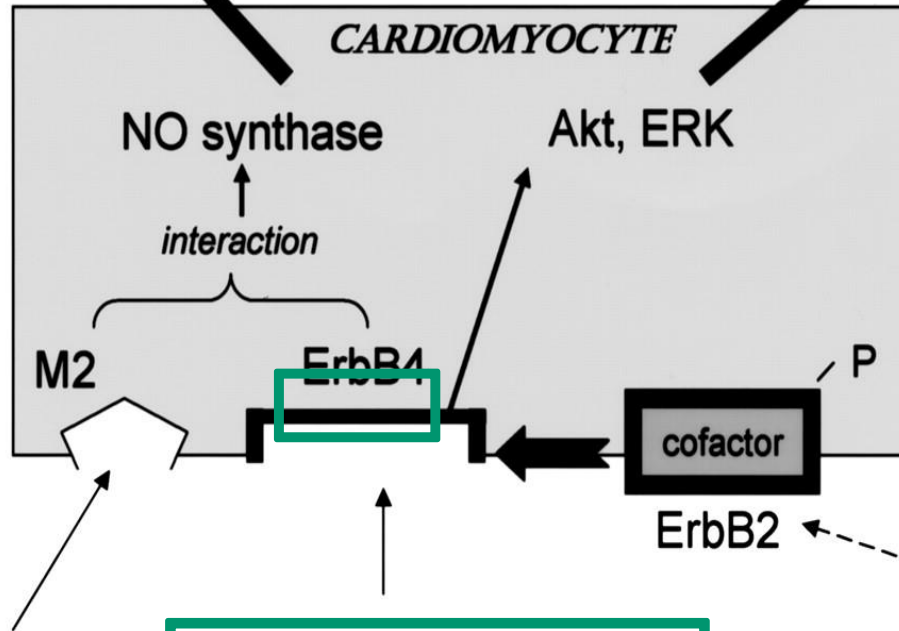
mechanical strain

CONTRACTILITY

anti-adrenergic effects

CELL GROWTH

anti-apoptotic effects
pro-hypertrophic effect



acetylcholine

neuregulin-1

Herceptin

angiotensin II

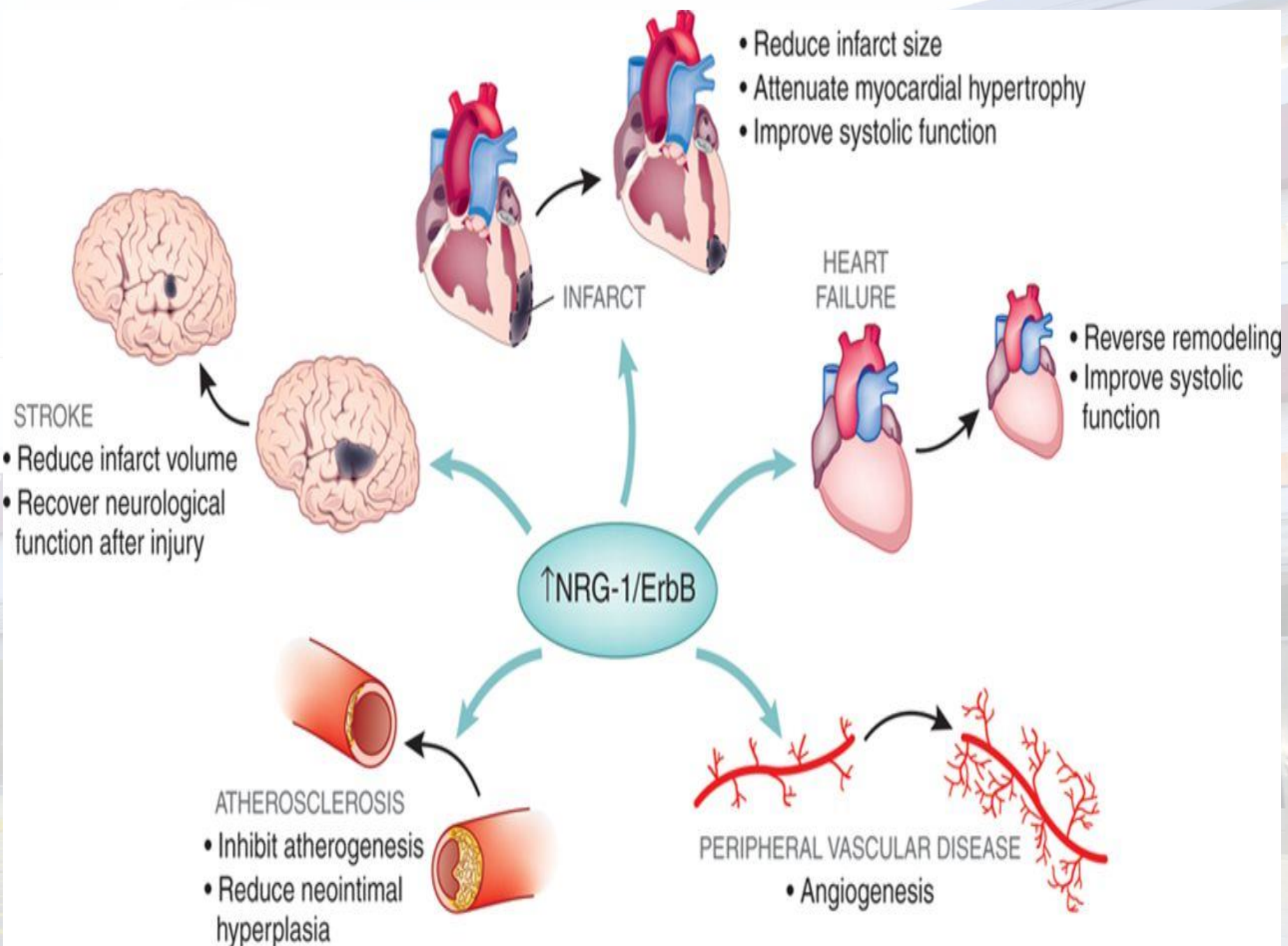
Lemmens K et al. Circulation 2007;116:954-960

epinephrine

endothelin-1

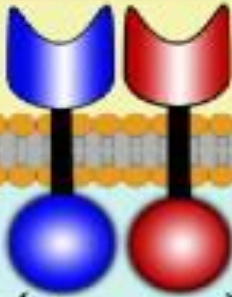
mechanical strain

ENDOTHELIAL CELL

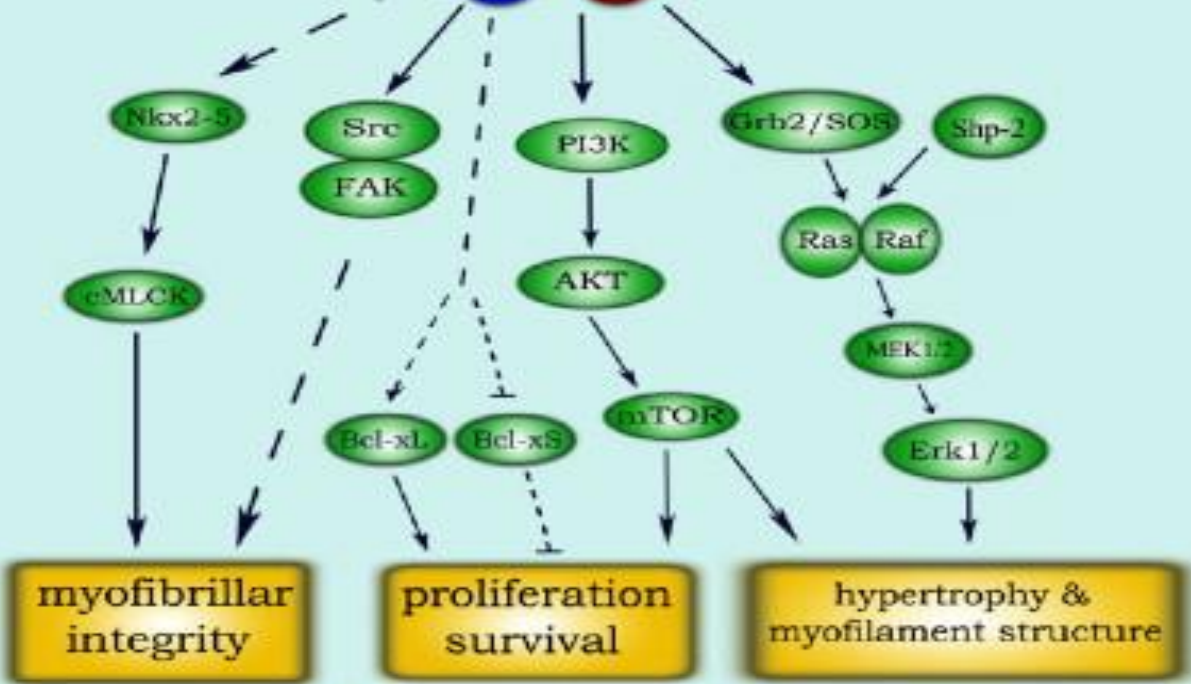


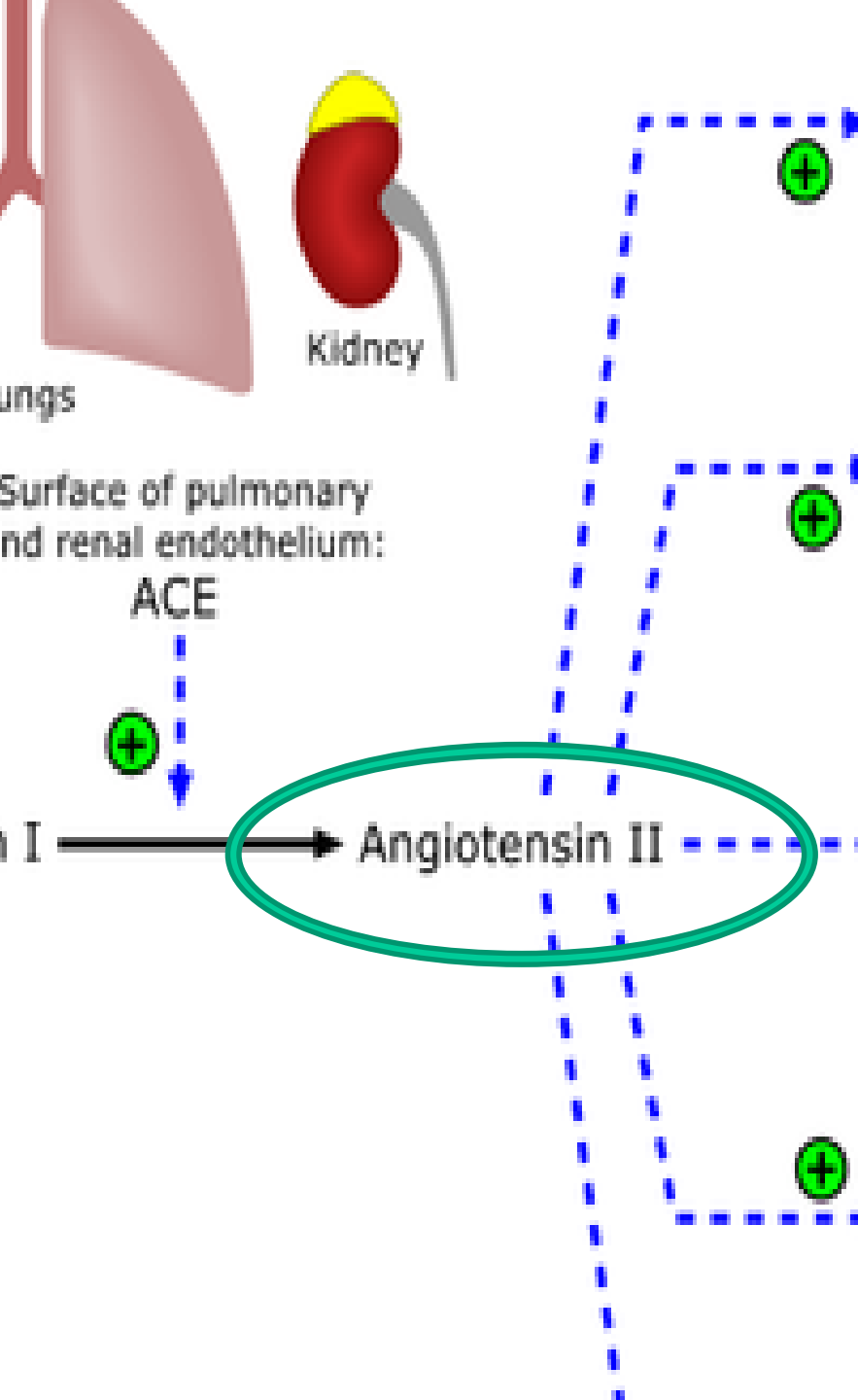
EGF
HB-EGF
NRG1-4
TGF α
Amphiregulin
Epiregulin
Epigen
Betacellulin

Ligand binding
and dimerization



ErbB Receptors



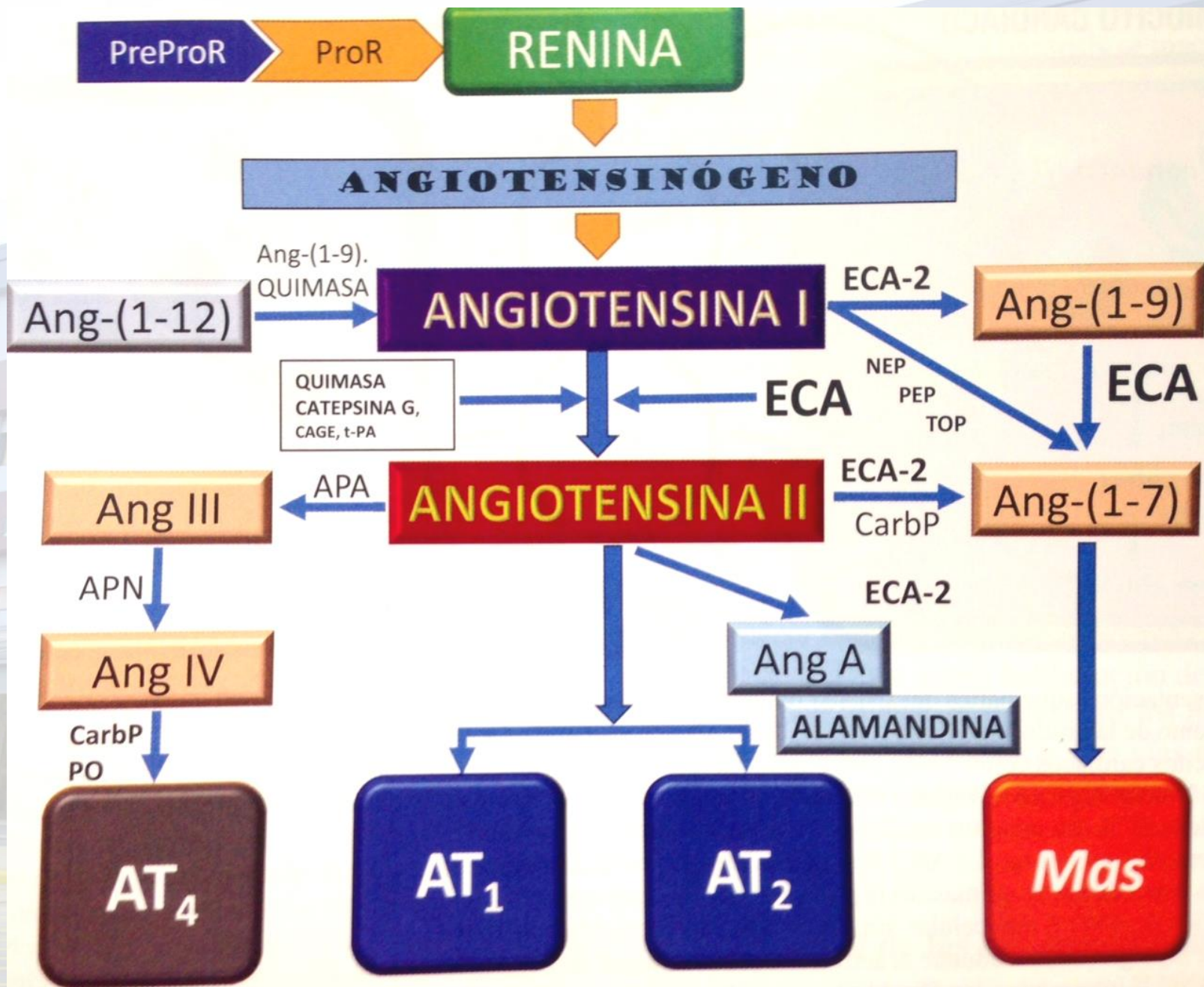


Angiotensina


III

y

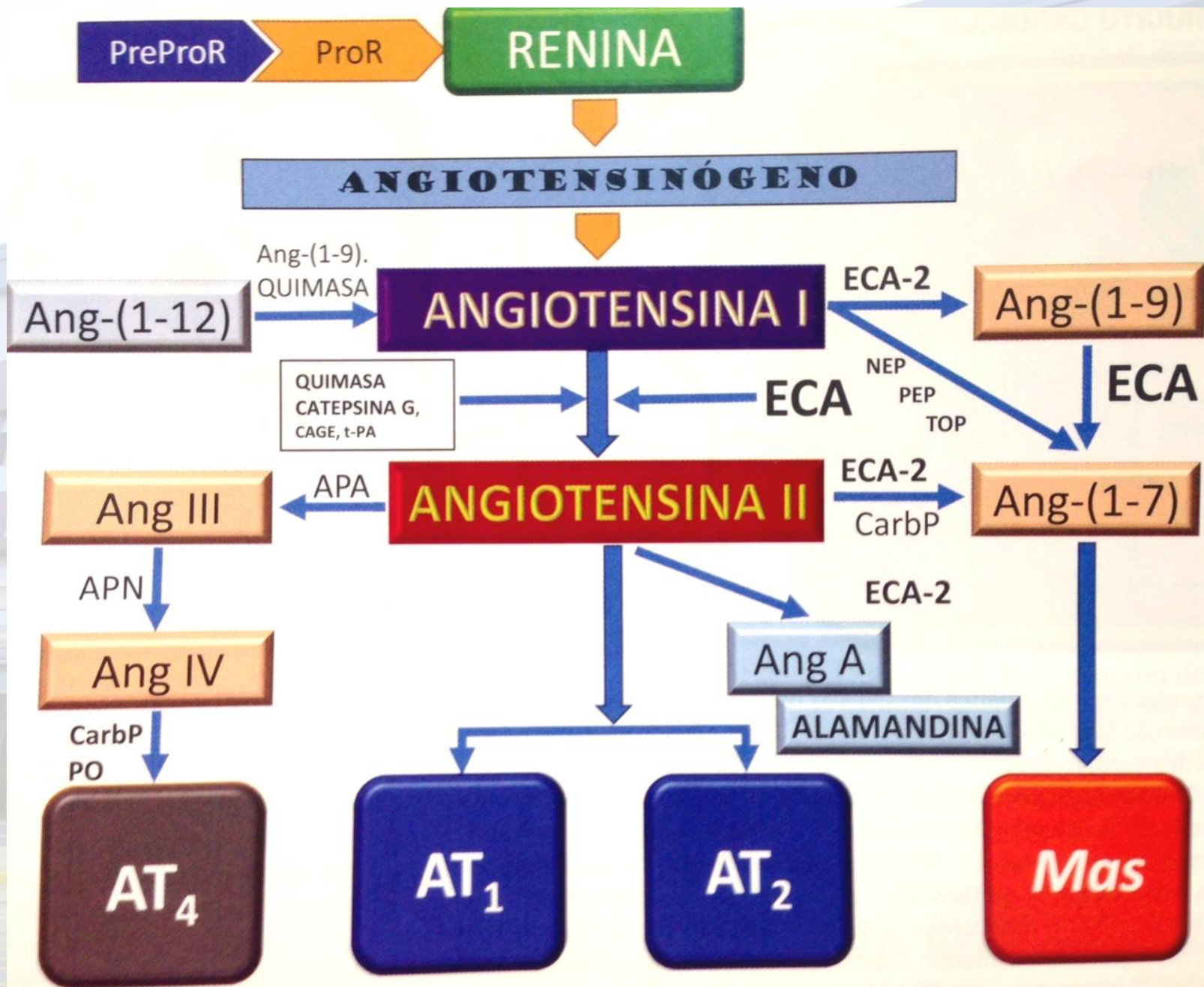
IV



En los glóbulos rojos existen aminopeptidasas, que inactivan a la Ang II, la que tiene una corta vida de aproximadamente un minuto. Estas peptidasas convierten a la Ang II en Angiotensina III (Ang III), que es un heptapéptido con el 50 % de la actividad presora de la primera, y en el hexapéptido Angiotensina IV



**Las acciones de la
angiotensina II y Ang III
sólo son mediadas por los
receptores AT_1 y AT_2**



Effects of Ang II at AT₁ and AT₂ Receptors



AT₁

Inhibited by ACEIs and ARBs

Vasoconstriction
Aldosterone release
Oxidative stress
Vasopressin release
SNS activation
Inhibits renin release
Renal Na⁺ & H₂O reabsorption
Cell growth & proliferation

AT₂

Stimulated by ARBs

Vasodilation
Antiproliferation
Apoptosis
Antidiuresis/antinatriuresis
Bradykinin production
NO release

ANGIOTENSIONINA IV

- RECEPTORES ESPECIFICOS

– **I**NSULIN **R**EGULATED **A**NGIOTENSIN
PROTEIN **IRAP**

– COMPARTEN CON LOS RECEPTORES DE
LA INSULINA A LA PROTEINA

LVV HEMORFINA 7 TAMBIEN
ENCONTRADA EN LOS RECEPTORES
INSULINICOS **GLUT 4**

ANGIOTENSIONINA IV

- INHIBE LA DEGRADACION DE ANGIOTENSINA II
- GENERANDO UNA DOWN REGULATION DE LVV HEMORFINA 7 TAMBIEN ENCONTRADA EN LOS RECEPTORES INSULINICOS **GLUT 4**
- **Down regulation de GLUT 4**



1.- Nerviosos: actúan rápidamente (segundos)

Barorreceptores.

Quimiorreceptores.

Respuesta isquémica del sistema nervioso central.

Receptores de baja presión.

2.- Sistema de regulación de acción intermedia (minutos).

Vasoconstricción por el sistema renina angiotensina.

Relajación de los vasos inducido por estrés.

Movimiento de los líquidos a través de las paredes capilares.

Vasoconstrictor noradrenalina-adrenalina

Vasoconstrictor vasopresina.

3.- Mecanismos a largo plazo (horas y días)

Control Renal

Sistema renal-líquidos corporales

Sistema renina angiotensina aldosterona.

1.- Nerviosos: actúan rápidamente (segundos)

Barorreceptores.

Quimiorreceptores.

Respuesta isquémica del sistema nervioso central.

Receptores de baja presión.

2.- Sistema de regulación de acción intermedia (minutos).

Vasoconstricción por el sistema renina angiotensina.

Relajación de los vasos inducido por estrés.

Movimiento de los líquidos a través de las paredes capilares.

Vasoconstrictor noradrenalina-adrenalina

Vasoconstrictor vasopresina.

3.- Mecanismos a largo plazo (horas y días)

Control Renal

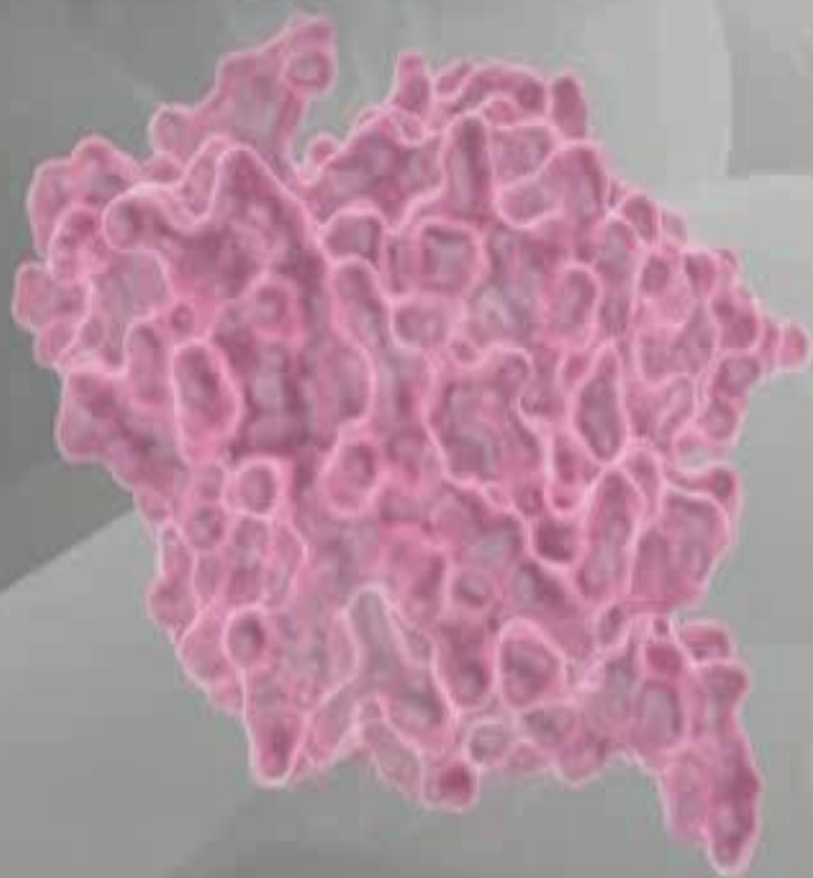
Sistema renal-líquidos corporales

Sistema renina angiotensina aldosterona.



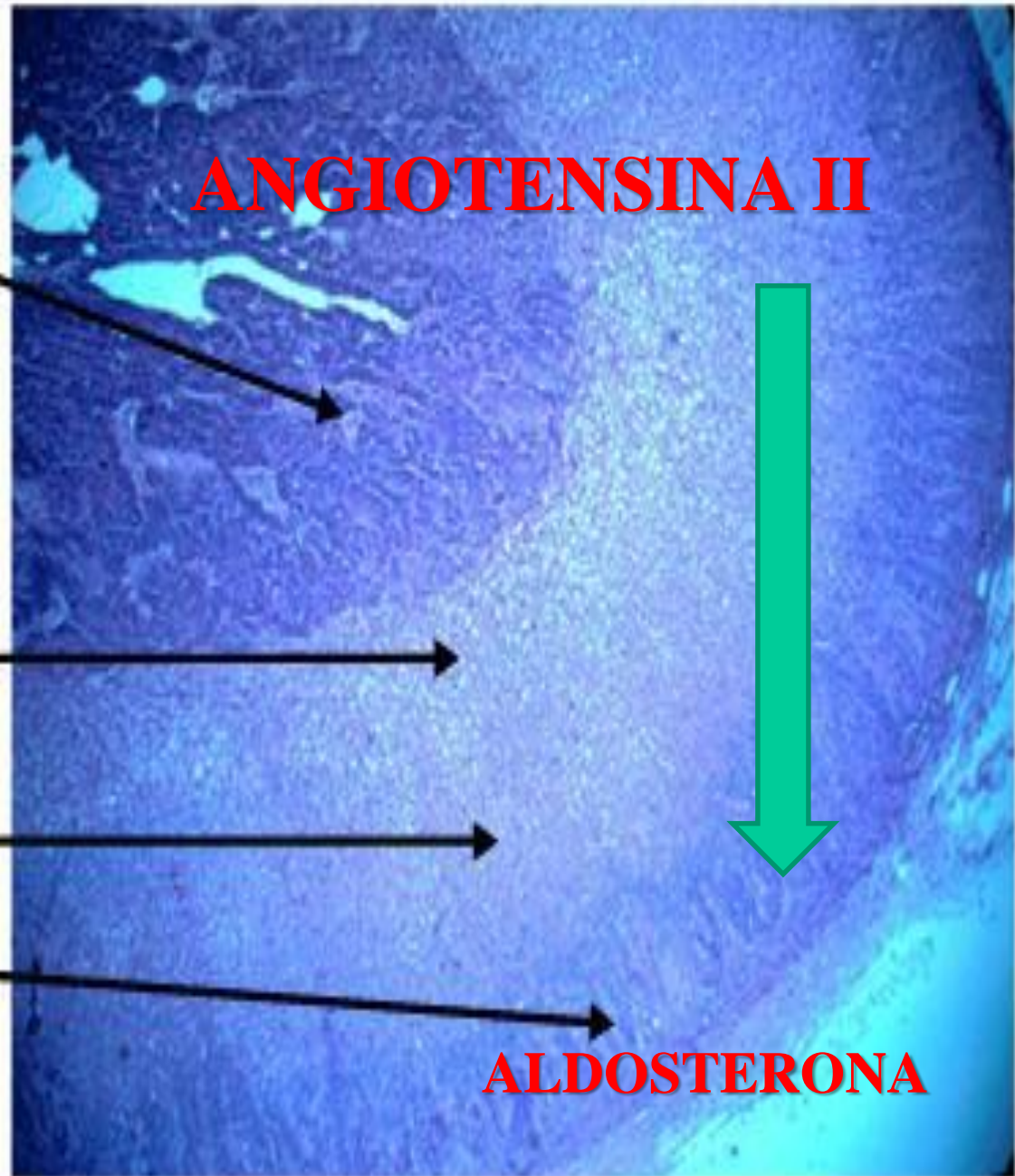
aldosterona

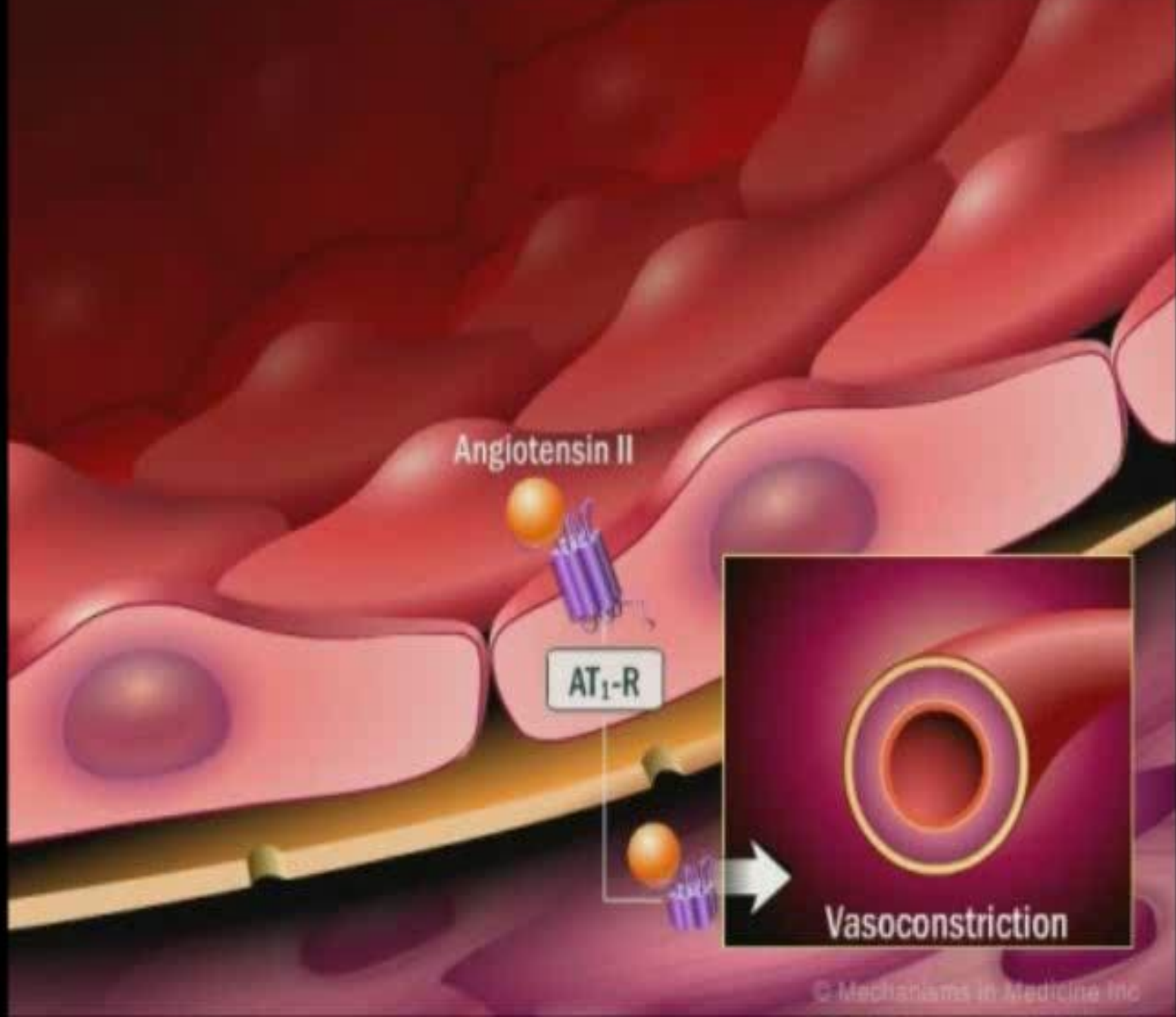
Angiotensin II



Médula adrenal -
· Noradrenalina
· Adrenalina

Corteza adrenal -
Zona reticular:
· *Esteroides sexuales*
Zona fasciculada:
· *Glucocorticoides*
Zona glomerulosa:
· *Mineralocorticoides*





ALDOSTERONA

ALDOSTERONA

Competitive antagonist of the
aldosterone receptor
(myocardium, arterial walls, kidney)

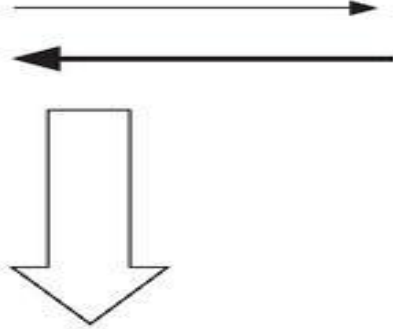
- Retencion Na^+ → **Edema**
- Retencion H_2O
- Excrecion K^+ → **Arritmias**
- Excrecion Mg^{2+}

- Deposito de colageno
↓
Fibrosis
 - miocardica
 - vascular

Proliferación colágeno

A

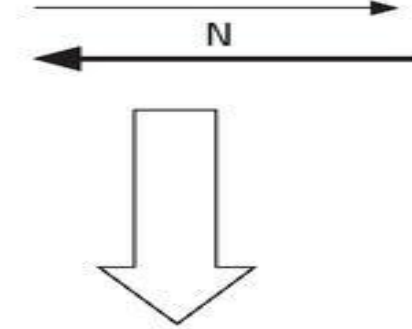
ANG II
ALDO
TGF- β



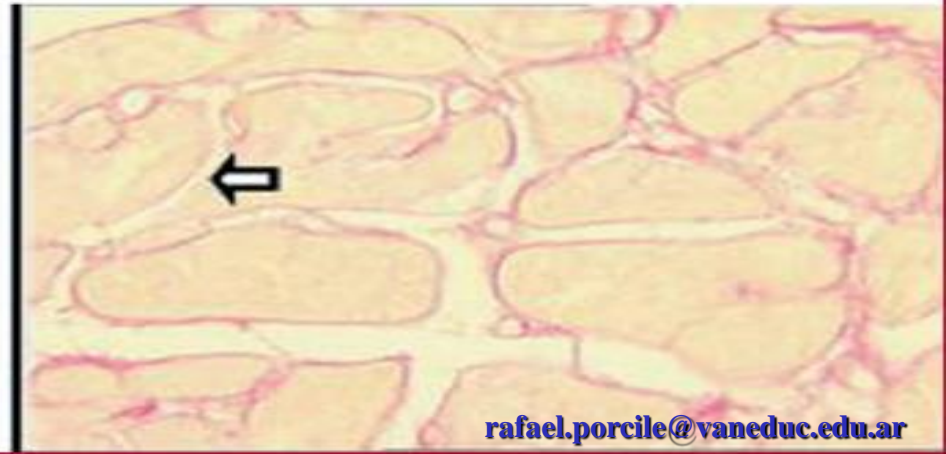
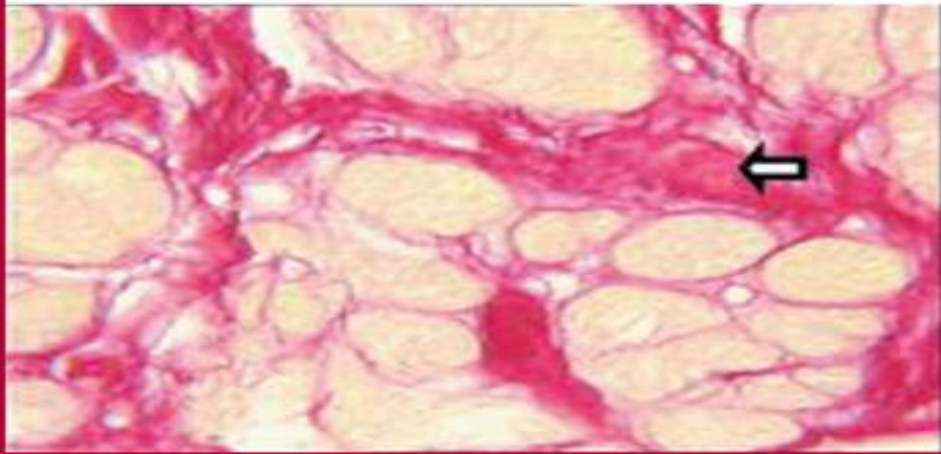
NO
PNs
TNF- α

B

ANG II
ALDO
TGF- β



NO
PNs
TNF- α

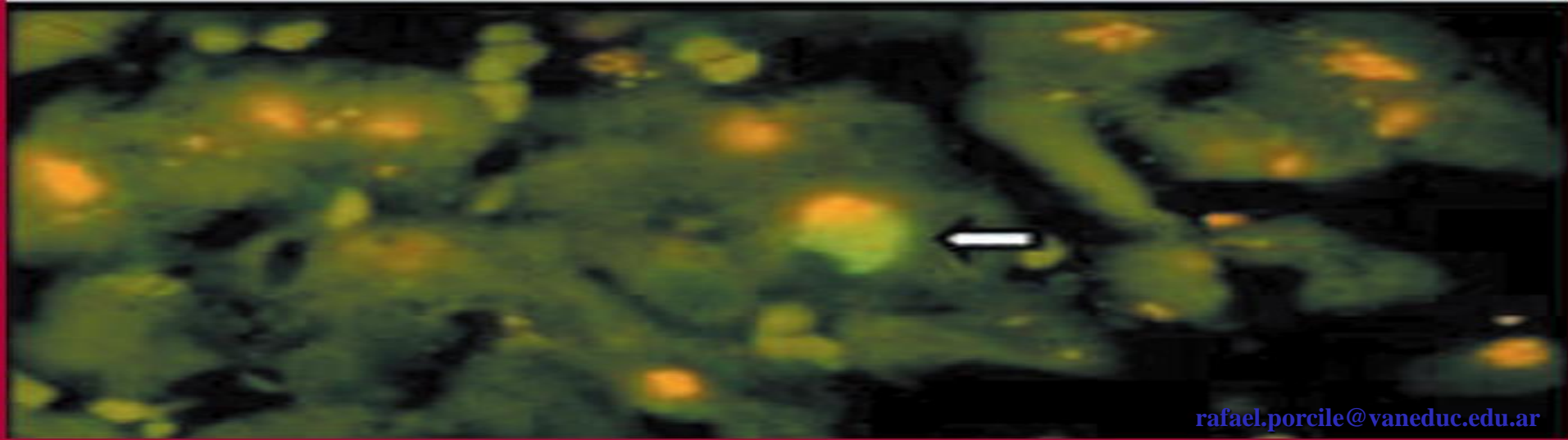
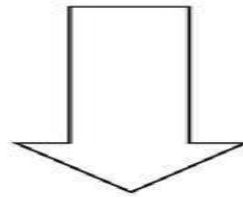


APOPTOSIS

ANG II
NE
•O₂⁻
IL-1,2,8



CT-I
IGF-1
LIF
NG
IL-6



5 minutos ...



Insuficiencia cardíaca

**PEPTIDOS ATRIALES
Y CEREBRALES
NATRIURETICOS**

Rafael Porcile

rafael.porcile@vandeduc.edu.ar

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA
CATEDRA DE FISILOGÍA**

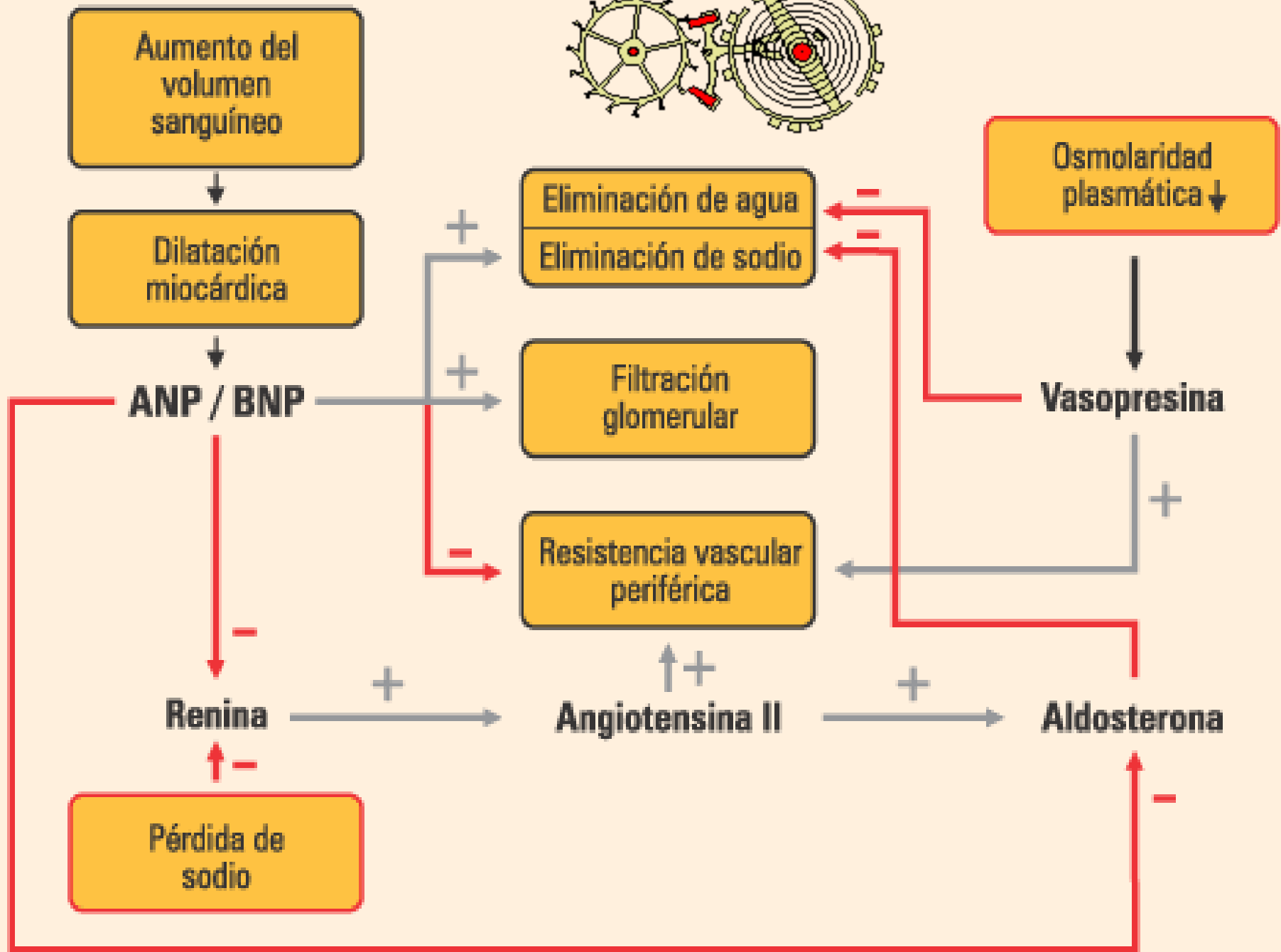
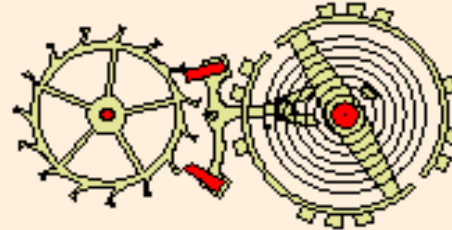
UNIVERSIDAD AMERICANA VENEZUELA

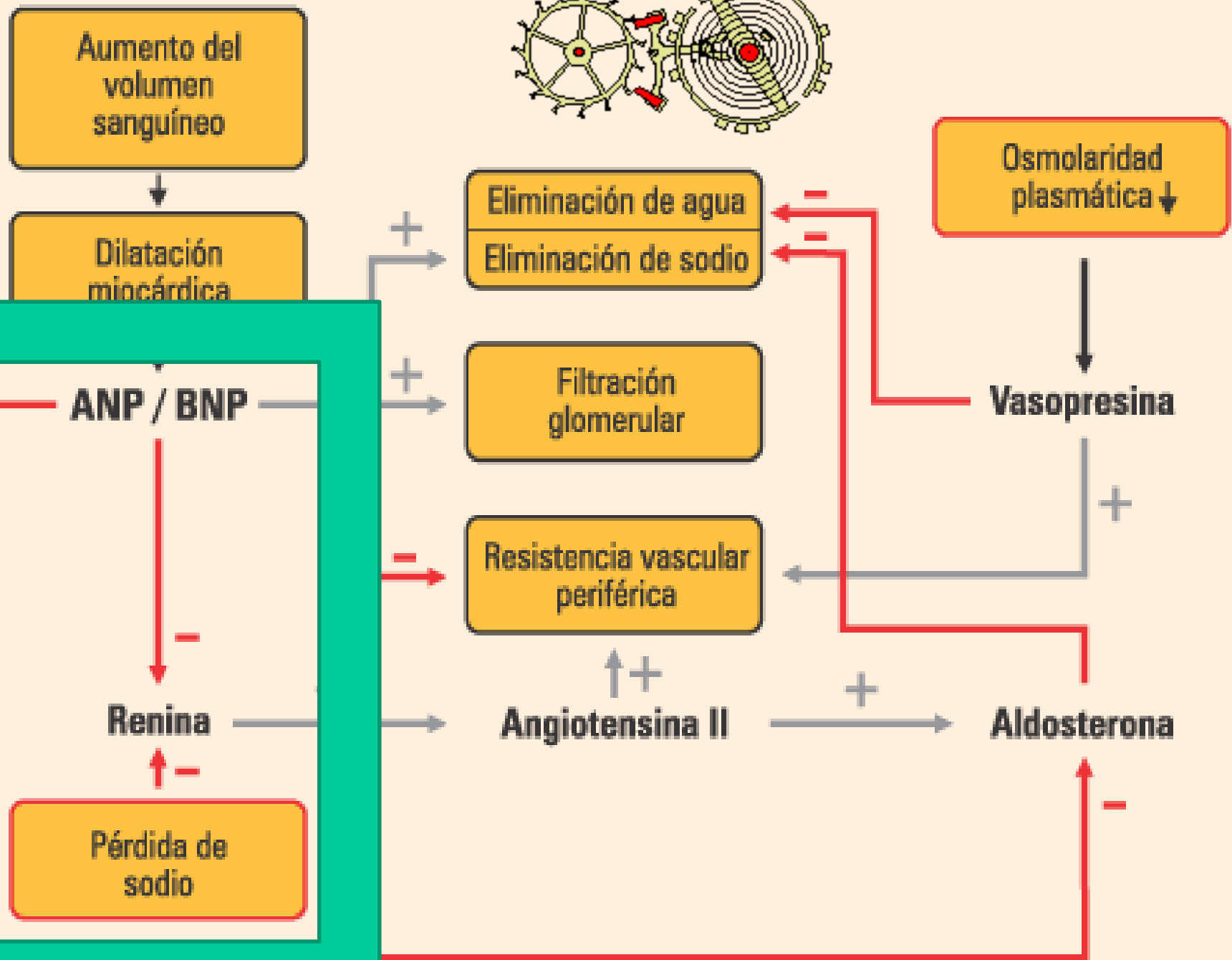
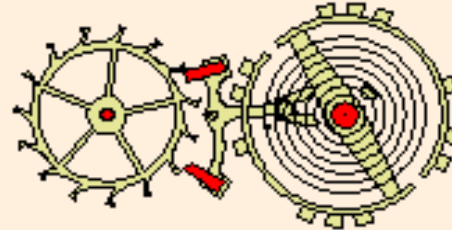


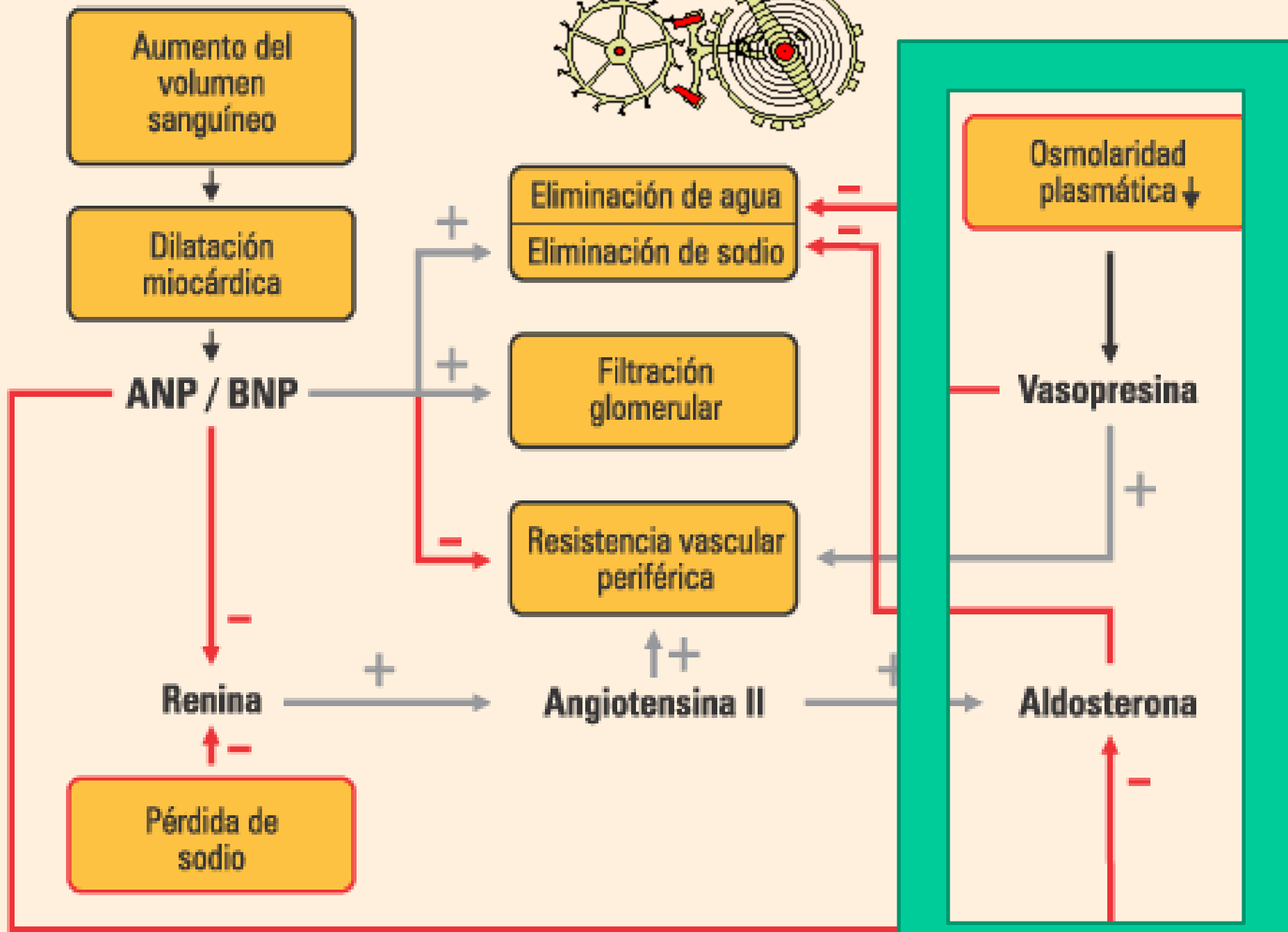
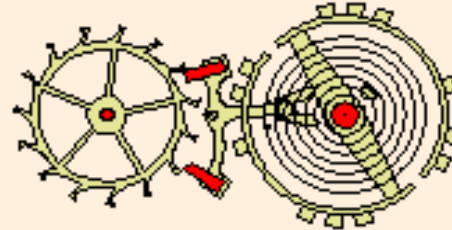
Atrial Natriuretic Peptides (ANP)

ANP BNP

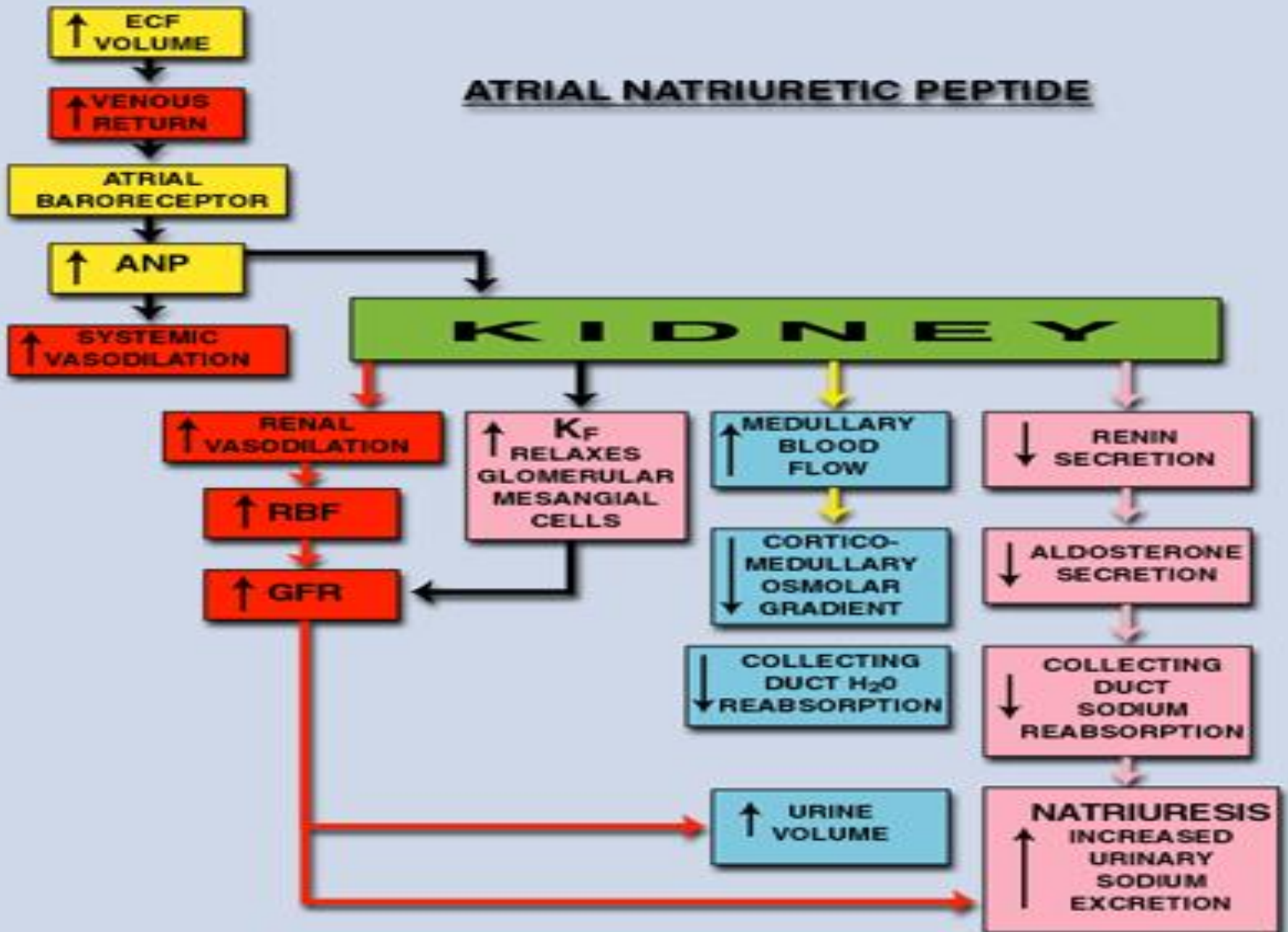
- Brain Natriuretic Peptide
 - 20 % del ANP superando su concentración en IC
 - Producción ventricular
- Atrial Natriuretic Peptide
 - Segregado por las células miocárdicas en la aurícula en respuesta a la sobrecarga de volumen.
 - Polipeptido de entre 99 y 126 aa





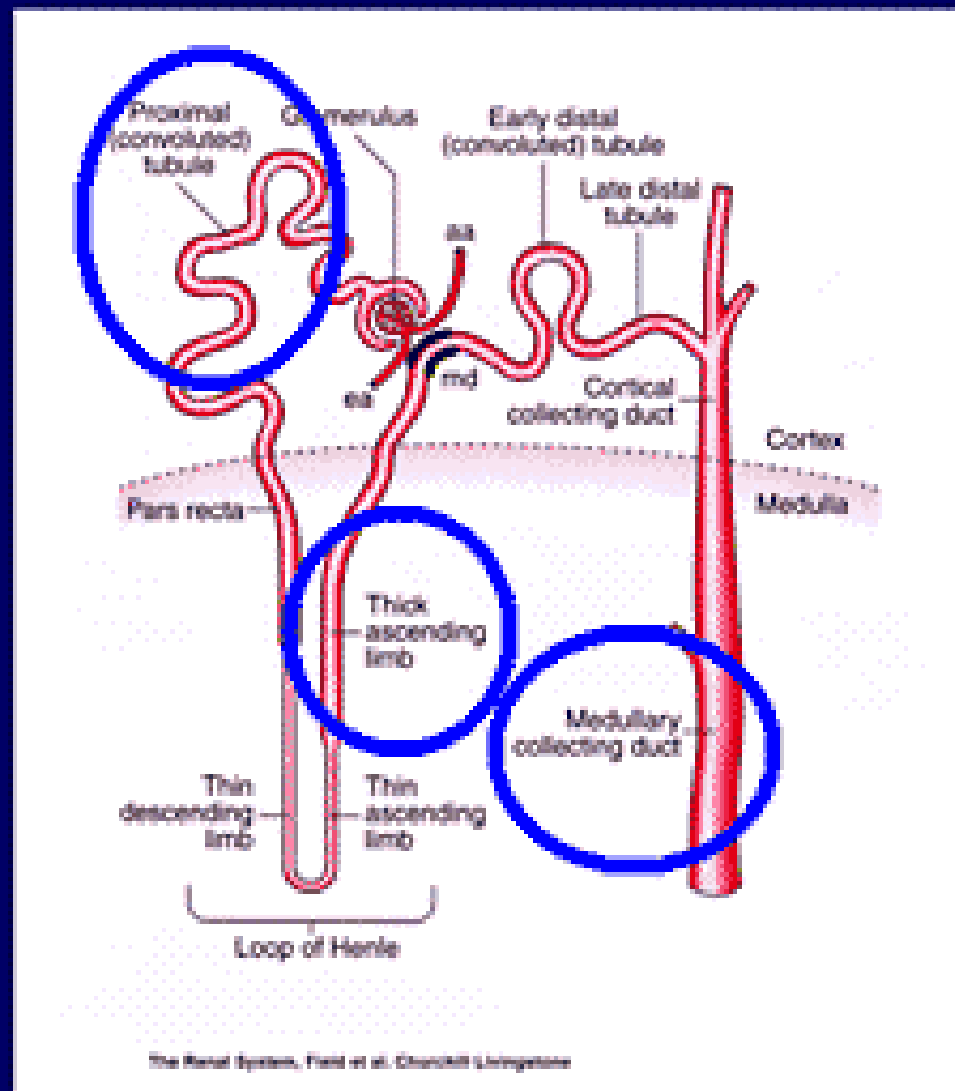


ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE



Natriuretic Peptides: Mechanism for Diuresis and Natriuresis

- Inhibition of AII -stimulated Na^+ transport in the proximal tubules
- \downarrow vasopressin-stimulated chloride transport in thick ascending limb
- \downarrow NaCl reabsorption in inner medullary collecting duct via cyclic nucleotide-gated cation (Na^+) channel and Na^+, K^+ ATPase



Natriuretic Peptides Could Restore Diuretic Responsiveness And Perhaps Limit the Renal Toxicity of Loop Diuretics

CHF and Loop Diuretics

↓ Renal perfusion

↓ GFR

↑ (All) proximal reabsorption of Na^+

↑ (aldosterone) distal reabsorption of Na^+

↑ Na^+ uptake: collecting duct

Natriuretic Peptides

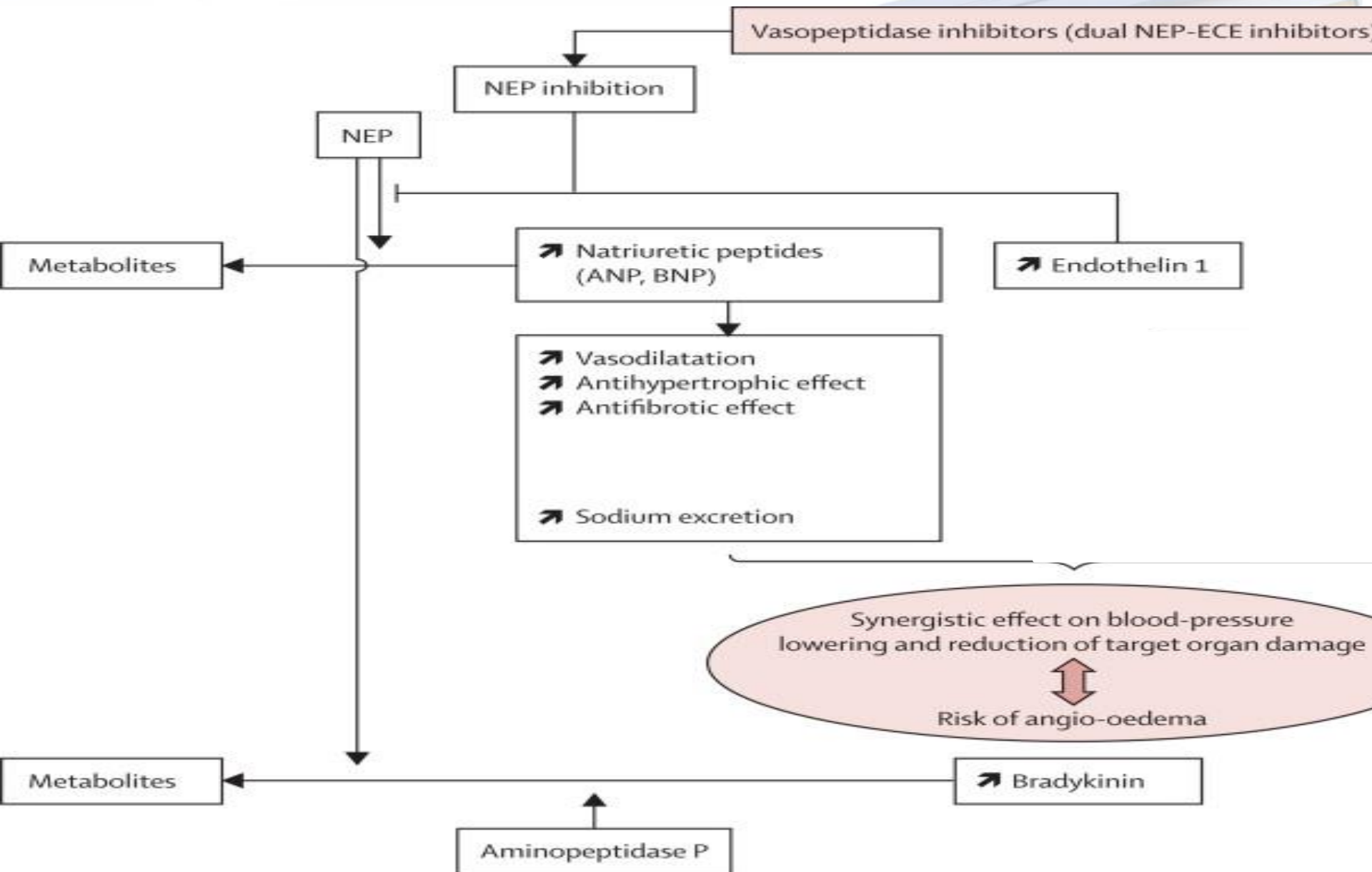
↑ Renal perfusion

↑ GFR

↓ (All) proximal reabsorption of Na^+

↓ (aldosterone) distal reabsorption of Na^+

↓ Na^+ uptake: collecting duct



NUEVOS ACTORES



Neprilisina

- La neprilisina degrada los péptidos natriuréticos biológicamente activos, incluyendo ANP, BNP y CNP, **pero no es capaz de degradar al NT-proBNP**

Neprilysin

zinc-dependent metalloprotease that cleaves peptides at the amino side of hydrophobic residues and inactivates several peptide hormones including glucagon, enkephalins, substance P, neurotensin, oxytocin, and bradykinin.^[1] It also degrades the amyloid beta peptide whose abnormal misfolding and aggregation in neural tissue has been implicated as a cause of Alzheimer's disease. Synthesized as a membrane-bound protein, the neprilysin ectodomain is released into the extracellular domain after it has been transported from the Golgi apparatus to the cell surface