



### 6001-3. CARACTERIZACIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS MECANISMOS DE LA HIPOTENSIÓN ARTERIAL EN RATONES KNOCK-OUT K-RAS4A

Milagros Clemente Lorenzo, M.<sup>a</sup> Teresa Grande Rodríguez, Penélope Sánchez González, Laura Vicente Vicente, Teresa González Sánchez, María Gallego Delgado, Cándido Martín Luengo, José Miguel López Novoa, Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario, Salamanca y Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca, Salamanca.

#### Resumen

**Antecedentes y objetivos:** La familia de GTPasas Ras (H-Ras, N-Ras, K-Ras4A y K-Ras4B) regula numerosas funciones celulares. Estas proteínas Ras están relacionadas con enfermedades cardiovasculares, como hipertrofia cardíaca, fallo cardíaco y disfunción endotelial. Disponemos de ratones knock-out para la isoforma K-Ras4A (*K-Ras4A*<sup>-/-</sup>) y hemos encontrado que estos animales son significativamente hipotensos y presentan una frecuencia cardíaca mayor que ratones control (*K-Ras4A*<sup>+/+</sup>). Nuestro objetivo es determinar los posibles mecanismos farmacológicos implicados en la hipotensión arterial de los ratones *K-Ras4A*<sup>-/-</sup>.

**Material y métodos:** Estudio de imagen y función cardíaca con ecocardiografía, estudio de presión arterial mediante radiotelemetría y canulación carotídea directa, análisis de resistencia vascular periférica mediante perfusión aislada de patas traseras. Las sustancias vasoactivas empleadas fueron angiotensina-II, losartán, acetilcolina, nitroprusiato, L-NAME y GMPcíclico (GMPc). Determinación de nitritos en plasma y orina y cuantificación de la expresión de óxido nítrico sintasa (eNOS) en tejido renal y pulmonar.

**Resultados:** El ecocardiograma no mostró diferencias ni morfológicas ni en parámetros de función sistólica. El estudio de presión arterial tras la administración de sustancias vasoactivas mediante telemetría y canulación carotídea únicamente mostró una mayor respuesta hipotensora con acetilcolina en ratones *K-Ras4A*<sup>-/-</sup>. Sin embargo, cuando la infusión se realizó en las patas traseras se observó una diferencia significativa, no sólo tras acetilcolina, sino también tras nitroprusiato sódico, L-NAME y GMPc, con un mayor efecto en ratones *K-Ras4A*<sup>-/-</sup>. La concentración urinaria y plasmática de nitritos, un metabolito del óxido nítrico, fue mucho mayor en ratones knockout. La expresión de eNOS fue mayor en *K-Ras4A*<sup>-/-</sup> que *K-Ras4A*<sup>+/+</sup>.

**Conclusiones:** Estos datos sugieren una relación entre la vasodilatación mediada por endotelio y la hipotensión arterial observada en ratones knockout *K-Ras4A*<sup>-/-</sup>.