

## **Progetto di Ricerca**

### **“ Gli effetti dell’ipertensione durante gravidanza sulla funzione delle arterie resistenti : arteriole”**

#### **Introduzione**

L’ipertensione arteriosa è tra le malattie piu’ diffuse nei paesi industrializzati,tant’è che si riscontra nel 20% della popolazione adulta ed è considerata uno dei maggiori problemi clinici del Ventesimo secolo. Per ipertensione arteriosa si intende un aumento della pressione arteriosa (pressione arteriosa minima:ipertensione diastolica > 90 mmHg e pressione arteriosa max : ipertensione sistolica > 140 mmHg. Essa e` classificata in ipertensione primitiva (essenziale) ed ipertensione secondaria. L’ipertensione arteriosa primitiva rappresenta il 95 % delle ipertensioni ed ha una eziologia ignota. Si pensa che essa deriva da una serie di cause : ereditarieta’, fattori ambientali (obesita’ e stress). Mentre l’ ipertensione arteriosa è definita secondaria perché appunto secondaria a patologie ben definite (per es. le malattie renali,del surrene, malformazioni vascolari e preeclampsia in gravidanza) e rappresenta il 5% delle ipertensioni. Nella gravidanza l’ipertensione (gestosi) si sviluppa approssimativamente nell’ 8% di tutte le gravidanze. La gestosi è la principale causa di complicazioni e mortalità materna o neonatale. Le gestanti con ipertensione sono predisposte a sviluppare gravi complicate quali: il distacco della placenta e la eclampsia la quale si manifesta con contrazioni generalizzate e si associa a coma e a possibili lesioni di organi interni che causano danni renali, danni epatici , danni cerebrali ecc, conseguentemente le complicate piu’ frequenti del feto sono: morte endo- uterina e ritardo della crescita. La causa etiologica della pre-clampsia non è nota sebbene due eventi fondamentali siano stati identificati nella manifestazione clinica di questa patologia : l’ insufficiente placentazione e la disfunzione endoteliale.

#### **Disfunzione endoteliale**

La disfunzione endoteliale è causata dalla azione di citochine infiammatorie (TNF-a, IL-1) e da un aumento allo stress ossidativo dovuto a uno sbilanciamento tra fattori pro-ossidanti e difese antiossidanti. Durante la gravidanza aumenta lo stress ossidativo dovuto all’ aumento dei radicali liberi come i lipidi perossidi i quali alterano la permeabilita’ capillare per le proteine e determinano la formazione

dell'edema e della proteinuria. La disfunzione endoteliale si manifesta con un' alterata risposta vascolare agli agenti vasocostrittori quali l'angiotensina II e l'adrenalina, e con l'alterata produzione di sostanze ad azione vasoattiva come PGI<sub>2</sub> , l'ossido nitrico, ET-1 , TXA<sub>2</sub>, molecole di adesione e citochine. Durante l'ipertensione il potenziale vasocostrittivo delle sostanze vasoattive è amplificato come conseguenza di una diminuzione dell'attività dell'ossido nitrico sintetasi e una diminuzione del rilascio da parte dell'endotelio di NO. Lo squilibrio tra vasocostrittori e vasodilatatori è responsabile dell'inizio di una serie di complessi e dinamici eventi nelle cellule muscolari lisce, che comportano costrizione, riorganizzazione cellulare e restringimento luminale. L'azione pro-mitotica intrinseca di vasocostrittori come l'Angiotensina II, combinata con la perdita dell'azione antiproliferativa di vasodilatatori come NO genera uno squilibrio mitotico che porta a iperplasia cellulare e ispessimento della tunica media. Questi segnali fisiologici inducono cambiamenti sia strutturali che funzionali nelle arterie resistenti con un unico risultato che è quello di aumentare la resistenza periferica che caratterizza l'ipertensione .

## **PROTOCOLLO SPERIMENTALE**

Per valutare gli effetti dell' ipertensione sulla struttura e funzione delle arterie uterine e mesenteriche di ratti gravidi vengono utilizzati ratti (2-3 mesi) non gravide / gravide, normotensive/ipertensive. Gli esperimenti vengono condotti su arterie resistenti (150 -250 µm) isolate dall'utero e dall'intestino di ratto dopo anestesia totale dell' animale. La ragione per la quale si usano entrambi i due tipi di arterie è che durante la gravidanza, hanno funzioni fisiologiche differenti e adattamenti specifici. Le arterie uterine subiscono notevole crescita e diventano più sensibili a vasocostrittori come l'adrenalina, mentre le arterie mesenteriche non alterano le loro dimensioni e sono meno sensibili a molecole vasocostrittori. In questo studio l'ipertensione viene indotta mediante l'inibizione della e NOS con L'NAME. Al fine di distinguere gli effetti dovuti all' alta pressione da quelli dovuti all'inibizione di NO, un altro gruppo di animali saranno trattati con idralazina che riporta la pressione a valori normali. Il trattamento farmacologico inizierà' al sesto giorno di gravidanza.

## **OBIETTIVO SCIENTIFICO**

Questo studio permetterà' di analizzare i seguenti punti: 1) Studio dei vasi ( arterie resistenti) i quali hanno un ruolo chiave nell'ipertensione; 2) Comprensione dei

meccanismi cellulari che governano la funzione e la struttura delle arterie resistenti, e l'impatto patofisiologico dell'ipertensione sugli adattamenti delle piccole arterie durante la gravidanza; 3) Ottenere informazioni fondamentali sul ruolo dell'ossido nitrico nella regolazione di segnali di trasduzione nelle VSM; 4) Distinguere i cambiamenti dovuti all'alta pressione arteriosa da quelli secondari dovuti alla perdita del vasodilatatore NO (inibendo e NOS con L-NAME).

**I risultati attesi** saranno pubblicati su riviste internazionali specifiche nel settore.