

## RESUMO

### O papel do stress oxidativo na regulação dos transportadores de aminoácidos renais na hipertensão e no envelhecimento

O sistema dopaminérgico renal opõe-se à actividade anti-natriurética do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e inibe a formação de espécies reactivas de oxigénio (ERO). Neste estudo, colocou-se a hipótese de que o stress oxidativo possa desempenhar um papel na regulação dos transportadores de aminoácidos envolvidos na captação de L-DOPA na hipertensão e no envelhecimento. Verificou-se que a expressão e a actividade do ASCT2 são menores nas células epiteliais dos túbulos proximais renais (TPR) imortalizadas provenientes de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) do que nas dos TPR de ratos Wistar-Kyoto (WKY). Nas duas linhas celulares, foram identificados componentes, um de alta e outro de baixa afinidade do processo de captação de [<sup>14</sup>C]-L-alanina (um substrato preferencial do ASCT2), dependente de sódio. O tratamento com apocinina, um inibidor da NADPH oxidase, inibiu o componente de baixa afinidade do processo de captação de [<sup>14</sup>C]-L-alanina dependente de sódio. Este efeito foi reversível e ocorreu exclusivamente nas células dos TPR dos SHR. Estudos *in vivo* com ratos WKY e SHR indicaram que o envelhecimento estava associado a um aumento dos níveis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> no rim de WKY e SHR. As quantidades de p22<sup>phox</sup> e de Nox4 estavam aumentadas no cortex renal de WKY e SHR envelhecidos, bem como a expressão das enzimas antioxidantes SOD2, SOD3 e catalase. O processo de envelhecimento também foi acompanhado pelo aumento da expressão de ASCT2 no cortex renal dos WKY e de LAT2/4F2hc e ASCT2 nos SHR. Subsequentemente, foi demonstrado que o sistema aldosterona/receptor mineralocorticoide estava activado de forma semelhante no WKY e SHR envelhecidos mas que a pressão arterial dos WKY continuava a ser inferior às dos SHR. Nos WKY envelhecidos, a restrição alimentar prolongada resultou em perdas significativas de peso, diminuição do stress oxidativo renal e redução no nível de aldosterona plasmática. No WKY e SHR a modulação dos transportadores de L-DOPA pode ser uma reacção de compensação de activação do SRAA e do aumento nos níveis renais de ERO durante o processo de envelhecimento. Os resultados apresentados podem contribuir para uma melhor compreensão da regulação dos transportadores de aminoácidos renais e do papel das ERO na hipertensão.