



REVISIÓN

La nanotecnología ofrece un enfoque terapéutico prometedor para el tratamiento de la hipertensión



V.M. Martín Giménez^a, D. Kassuha^a y W. Manucha^{b,c,*}

^a Instituto de Investigación en Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias de la Alimentación, Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Católica de Cuyo, Sede San Juan, Argentina

^b Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo, Consejo Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (IMBECU-CONICET), Mendoza, Argentina

^c Laboratorio de Farmacología Experimental Básica y Traslacional. Área de Farmacología, Departamento de Patología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

Recibido el 9 de junio de 2016; aceptado el 4 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 13 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Nanofibras;
Nanopartículas;
Nanotecnología;
Hipertensión arterial;
Liberación controlada
de drogas

KEYWORDS

Nanofibers;
Nanoparticles;
Nanotechnology;
Hypertension;
Controlled release
drug

Resumen La hipertensión arterial es una condición médica considerada uno de los problemas más importantes de salud pública en países desarrollados, afectando alrededor de 1.000 millones de personas en el mundo. Por lo tanto, resulta prioritario el estudio de sus mecanismos, desarrollo y tratamiento. De especial interés son múltiples los factores que contribuyen, así como también son importantes los esfuerzos realizados por los expertos para entenderla acabadamente. Sin embargo, resultan insuficientes y, en consecuencia, la atención está centrada en la exploración de nuevas terapéuticas. Surge así un creciente interés por la nanotecnología, dada la capacidad de ciertas estructuras para imitar el comportamiento de las matrices extracelulares. Esto abre un promisorio campo en el tratamiento de enfermedades como la hipertensión arterial, en donde se destaca la ingeniería de tejidos y sus posibles aplicaciones, que incorpora conceptos como la liberación controlada de fármacos, la reducción de efectos adversos y la activación de receptores a nivel local.

© 2016 SEH-LELHA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Nanotechnology offers a promising therapeutic approach for hypertension treatment

Abstract Hypertension is a medical condition considered one of the most important public health problems in developed countries, affecting around one billion people. Therefore, the study of its mechanisms, development and treatment is a priority. Of particular interest are the multiple contributing factors, and efforts by experts to fully understand it are also important. However, studies are currently insufficient and consequently, attention is focused on the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: wmanucha@yahoo.com.ar (W. Manucha).

exploration of new therapeutic approaches. This raises a growing interest in nanotechnology given the ability of certain structures to mimic the behavior of extracellular matrices. This opens a promising field in the treatment of diseases such as hypertension, where it stands to tissue engineering and its potential applications incorporating concepts such as controlled release drug, reduced side effects and receptor activation locally.

© 2016 SEH-LELHA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La nanotecnología abarca la comprensión, el control y la manipulación de la materia a una escala que —en términos generales— varía entre uno y 100 nanómetros. En esas dimensiones los materiales adquieren novedosas propiedades físicas, químicas y biológicas, manifestando así funciones notablemente diferentes de las observadas en la escala macro. Tal es el caso del grafito, un alótropo del carbono, que se caracteriza por ser blando, mientras que en la nanoescala los nanotubos de carbono muestran una fuerza única de atracción, y por ende, un elevado grado de dureza¹. De especial interés, muchas de las propiedades de los materiales dependen de cómo se comporten los electrones que se mueven en su seno y de cómo estén ordenados los átomos en la materia. Así, los denominados nanobiomateriales representan novedosas herramientas biotecnológicas y médicas para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de múltiples enfermedades².

La obtención de estos nanomateriales depende de una gran variedad de técnicas capaces de crear nanoestructuras con diferentes grados de calidad, rapidez y coste. Entre ellas, el *electrospinning* resulta la más conocida y utilizada para producir nanofibras o nanopartículas. Esta técnica ha ganado popularidad debido fundamentalmente al creciente interés en las propiedades de la materia a nanoescala³ (fig. 1).

Una de las aplicaciones más importantes de la nanotecnología es la denominada ingeniería de tejidos, mediante la cual pueden diseñarse novedosas plataformas estructurales o andamios que poseen la capacidad de cumplir diversas funciones orgánicas. En tal sentido, técnicas recientes utilizan las nanofibras en combinación con factores de crecimiento, y esto permite una mejora significativa en el campo de la medicina regenerativa⁴.

Estos andamios pueden ser sintetizados a partir de diferentes materiales inorgánicos, ya sean de tipo polimérico o biológico⁵. En la presente revisión se destacan los nanomateriales de origen polimérico. Estos polímeros específicos poseen características particulares que permiten su implantación en diversos tejidos y órganos, sin producir efectos adversos. Algunas de estas características refieren aspectos tales como la biocompatibilidad, atoxicidad y biodegradabilidad, entre los más destacados⁶.

Aspectos básicos de los nanomateriales de origen polimérico

Los polímeros sintéticos son a menudo mejor caracterizados que los materiales de origen natural, y además pueden resistir a una gran variedad de técnicas de procesamiento. La clase más frecuente de polímeros biodegradables utilizados en medicina son los poliésteres, tales como policaprolactona (PCL), ácido poliláctico y ácido poli (láctico-co-glicólico). En el caso del ácido poli (láctico-co-glicólico), estos polímeros fundamentan sus propiedades en la unión éster escindible en un medio acuoso, degradándose en ácidos carboxílicos de bajo peso molecular que pueden ser metabolizados o aprovechados por el propio organismo⁷ (fig. 2).

Otro grupo de polímeros ampliamente utilizados son los policetales, una nueva clase de polímeros reabsorbibles muy adecuados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias debido a sus productos de degradación biocompatibles. Los policetales se han utilizado para entregar inhibidores de moléculas pequeñas y proteínas antioxidantes en modelos de rata con infarto de miocardio, observándose mejoras notables en la función cardíaca. Los polímeros basados en el enlace cetel proporcionan ventajas clave sobre los

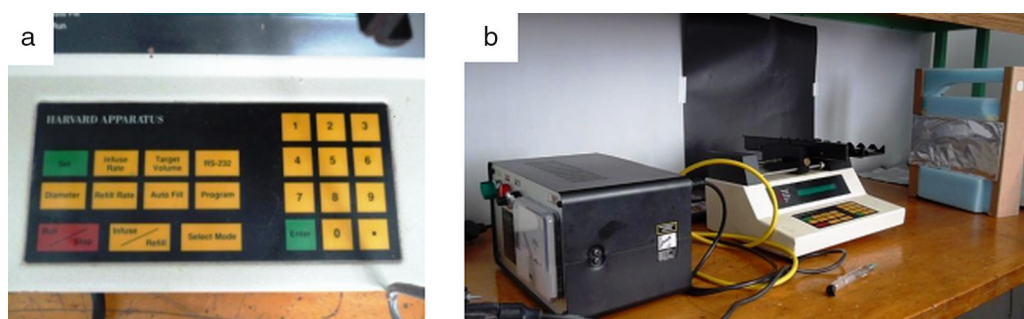


Figura 1 Equipo básico de electrospinning; a: bomba de infusión, b: fuente de alta tensión, bomba de infusión, jeringa y electrodo colector.

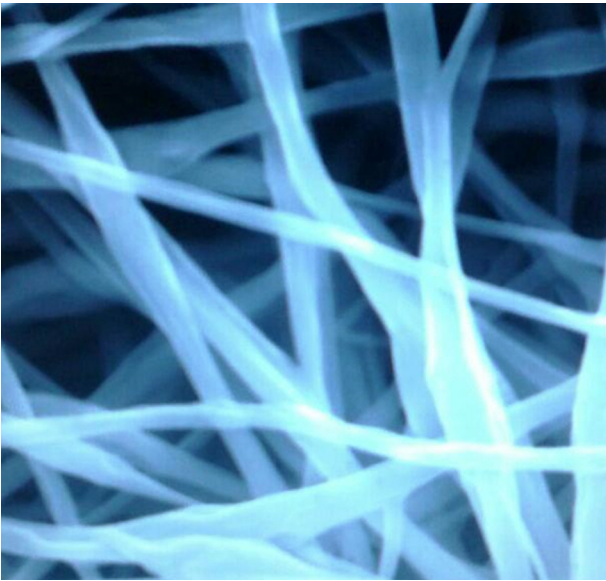


Figura 2 Microscopia electrónica de nanofibras de PCL ($\times 600$).

poliésteres más comúnmente utilizados. El enlace cetal es fácilmente hidrolizable para producir acetona y un diol, en un lapso de tiempo que se extiende desde días a meses. Los policetales tienen la propiedad única de disociarse a compuestos neutros en lugar de subproductos ácidos. Como resultado, la degradación de policetales *in vivo* no afecta el pH local en el tejido circundante. Esta es una ventaja potencial en el tratamiento de enfermedades en las que la inflamación desempeña un papel central, como es el caso de la disfunción cardíaca después de un infarto, en la que un mínimo cambio en el pH local podría exacerbar la inflamación adicional^{7,8}.

Por otro lado, resultan también de interés los péptidos de autoensamblaje, miembros de una nueva clase de moléculas diseñadas para la ingeniería de tejidos y la entrega de proteínas. Tras su inyección en un ambiente fisiológico los péptidos de autoensamblaje forman hidrogeles estables de nanofibras. Estas son biocompatibles y pueden apoyar el crecimiento tridimensional y la diferenciación celular. Los péptidos de autoensamblaje son candidatos prometedores para el suministro de proteínas específicas mediante la unión —no covalente— de las mismas, su inmovilización o la incorporación de proteínas de fusión⁹. Las nanofibras de autoensamblaje son oligopéptidos constituidos por aminoácidos hidrófilos alterados a hidrófobos que se ensamblan rápidamente en nanofibras. De relevancia particular, aunque las nanofibras se pueden preparar por diferentes metodologías, el autoensamblaje es uno de los métodos más atractivos, debido al excelente control sobre la composición química, dimensiones y la naturaleza dinámica de la fibra montada.

En reportes previos ha sido descrito el desarrollo de un preparado a base de nanofibras de péptidos autoensamblados que entrega efectivamente factores paracrinol/endocrinos secretados por las células madre embrionarias de ratón (CES), tanto *in vitro* como *in vivo*. En este sentido, se ha sugerido que el uso de nanofibras precondicionadas con las CES podría mejorar la reparación renal

después del daño, como consecuencia de enfermedades frecuentes como la insuficiencia renal aguda, proporcionando una plataforma de entrega acelular para moléculas bioactivas liberadas a partir de las CES¹⁰.

Otros polímeros de interés son los liposomas o micelas poliméricas que resultan de complejos de bloque de ionómeros, nanogeles y dendrímeros. Estos complejos han sido probados clínicamente y en modelos experimentales para la entrega de fármacos, genes y agentes para el diagnóstico por imágenes. Además, en relación con la neuroregeneración, nanotubos y nanofibras son actualmente evaluados como andamios prometedores. Así, novedosas estrategias neuroprotectoras experimentales también incluyen el estudio de los nanomateriales tales como fullerenos, que tienen propiedades antioxidantes para eliminar especies reactivas de oxígeno en el sistema nervioso central mitigando el estrés oxidativo¹¹.

Otra amplia clase de partículas poliméricas utilizadas para la liberación controlada de fármacos se basa en hidrogeles de origen natural. En este caso, proteínas de matriz extracelular tales como colágeno, gelatina y fibrina han sido utilizadas como matrices para la liberación sostenida de compuestos terapéuticos. Estos materiales a menudo se complementan con hidrogeles sintéticos, tales como polietilenglicol, con el fin de mejorar las propiedades mecánicas o impartir funcionalidades específicas. Sin embargo, mientras que estos materiales son típicamente entregados como un hidrogel inyectable o un parche de ingeniería tisular, algunos se han formulado como vehículos de administración de fármacos en micropartículas. Las micropartículas de gelatina se han utilizado para encapsular factores angiogénicos y antifibróticos. Estos incluyen plásmidos, proteínas como el factor de crecimiento de fibroblastos y agonistas químicos⁷.

Nanoestructuras y liberación de fármacos

Una característica estructural importante de los materiales mencionados precedentemente es la existencia de una cavidad hueca en algunos nanoconjuntos, útil para la encapsulación de agentes quimioterapéuticos, inmunomoduladores y/o ácidos nucleicos, entre otros⁵.

Con relación a la liberación de fármacos cabe destacar que son múltiples las variables de relevancia a considerar, como por ejemplo la vía de administración a utilizar, el transporte a nivel celular y/o tisular, su eliminación, resistencia orgánica, distribución, acumulación total del fármaco en los tejidos diana, toxicidad, antigenicidad, dosis y por último el régimen de administración⁵.

Muy recientemente ha sido demostrada la utilización exitosa de estas membranas biodegradables o andamios en el tratamiento de enfermedades tales como la osteomielitis a través de la liberación controlada de antibióticos, como la vancomicina y la ceftazidima, donde se alcanzaron concentraciones terapéuticas plasmáticas adecuadas durante períodos de tiempo prolongados gracias a la capacidad de los nanoimplantes en modular la cinética de liberación de los ingredientes activos que contienen en su interior¹². Por otra parte, las nanoestructuras poliméricas por lo general tienen perfiles de degradación prolongados, lo que permite un mayor tiempo para la transición de la carga del fármaco desde el andamio biodegradable a la matriz

neo-extracelular, reduciendo así en gran medida la frecuencia en la posología del fármaco, lo que resulta ventajoso fundamentalmente en tratamientos crónicos convencionales donde en la mayoría de los casos resultan tediosos y difíciles de llevar a cabo¹³.

Otra de las ventajas comprobadas del uso de nanodamos es la posibilidad de administrar *in vivo* y de forma efectiva numerosos fármacos liposolubles. Esto último muchas veces constituye un obstáculo para la acción terapéutica deseada por parte de ese tipo de fármacos. Este hallazgo representa una alternativa útil en el suministro de fármacos a pacientes pediátricos, ancianos u otro tipo de individuos con dificultades para una adecuada adherencia a los tratamientos indicados para sus enfermedades¹⁴.

Hipertensión arterial: aportes de la nefrología actual

La hipertensión arterial (HTA) es una de las enfermedades más complejas de entender debido a la multiplicidad de factores causales, y que en su mayoría se encuentran asociados a un fuerte componente genético. En este sentido, y a pesar de que la base genética de la enfermedad ha sido firmemente establecida, más el hecho de que se han producido avances importantes en el campo de la biología molecular en los últimos años, sin embargo pocos estudios se ocupan de evaluar las consecuencias de los eventos que concurren en el desarrollo y mantenimiento de la misma HTA¹⁵. En este sentido, el deterioro nefrogénico se asocia a menudo con bajo peso al nacer y ha sido reconocido como un importante factor de riesgo para la enfermedad renal con reducción de la tasa de filtración glomerular, lo que condicionaría una progresión más rápida de la enfermedad renal y de la HTA¹⁶. El daño renal es un evento importante en el desarrollo de la HTA. Esto fue verificado previamente con la restricción de alimentos maternos y su impacto alterando la expresión de genes clave del proceso de nefrogénesis, tales como el factor de transcripción del tumor de Wilms (WT1); esto también parece contribuir al desarrollo de HTA^{17,18}. Además, algunos genes clave implicados en el desarrollo de la HTA también dependen de WT1. Más específicamente, la transcripción del gen de renina está regulada por WT1, y por otro lado, las mutaciones heredadas en el gen WT1 pueden conducir a HTA. Estos hallazgos podrían explicar los resultados de pacientes con altos niveles de renina e HTA¹⁹. En este sentido, nuestro laboratorio demostró en modelos experimentales de HTA una relación inversa entre la expresión renal de WT1 y los valores de presión arterial. Por otra parte, estudios recientes mostraron en estados hipertensivos niveles bajos de vitamina D asociada con la exaltación del sistema renina-angiotensina-aldosterona²⁰⁻²²; al respecto también ha sido demostrado en el cultivo primario de células tubulares proximales de ratas hipertensas que la proteína de choque térmico 70 (Hsp70) protegería contra la HTA inducida por la angiotensina II al ejercer un efecto protector²³. En este mismo modelo, también pudimos establecer que la inducción de receptor de la vitamina D (VDR) induciría a Hsp70, con una disminución en la expresión del receptor de angiotensina II, tipo 1 (AT₁) proporcionando protección renal²⁴. Estas contribuciones son consistentes con informes previos

de otros laboratorios que dieron cuenta de asociación física entre WT1 y Hsp70, localizada en las células embrionarias de riñón de rata, en muestras de tumores primarios de Wilms y en células cultivadas con expresión inducible de WT1²⁵. También ha sido descrito que la proteína Hsp70 es un cofactor importante para la función de WT1, y además se ha sugerido un papel potencial para esta chaperona durante la nefrogénesis. Adicionalmente, se ha informado de que el VDR humano está regulado por WT1²⁶. Estos hallazgos refuerzan nuestros resultados recientes en HTA. Aquí establecimos, a nivel mitocondrial, un significativo correlato anatómico-funcional en consistencia con la expresión de los marcadores/moduladores mencionados anteriormente (AT₁, VDR y Hsp70)²⁴. Estos factores están directamente vinculados a la respuesta oxidativa e inflamatoria y, en consecuencia, la evidencia actual sugiere que las especies reactivas del oxígeno y la inflamación desempeñan un papel importante en el desarrollo de la HTA^{27,28}. En este sentido, nuestro laboratorio propuso una novedosa visión sobre la vía inflamatoria y sus implicaciones en la posible modulación de Hsp70 y WT1 sobre la señalización mitocondrial, y donde el efecto neto propuesto sugiere la supervivencia celular por WT1 estabilizando a Bcl₂, limitando el potencial para la liberación del citocromo C de la mitocondria²⁹. Por otro lado, y de especial interés para la presente revisión, nuestro grupo demostró que la expresión de WT1 sería modulada por la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) y su interacción con Hsp70. El ON ha sido identificado como un factor clave en el riñón en desarrollo. Estos hallazgos sugieren que tanto Hsp70 como el ON podrían tener un papel crítico y fundamental en la capacidad de modular tanto la vía apoptótica como el estrés oxidativo durante el desarrollo renal. Por lo tanto, el diseño de protocolos experimentales que evalúen la funcionalidad del epitelio renal en este contexto podría contribuir a la comprensión del desarrollo renal y las alteraciones condicionantes de enfermedades tales como la HTA. De interés, y previo al incremento de la presión arterial, nuestro grupo de investigación pudo establecer una pobre expresión de WT1, VDR y Hsp70 en riñones de ratas neonatales espontáneamente hipertensas (SHR). Esto sugiere que la desregulación de la expresión de WT1 y su impacto en la cito-arquitectura y funcionalidad renal podría ser crucial para comprender mejor el desarrollo y progresión de la HTA³⁰. En consecuencia, estas y otras observaciones clínicas y experimentales aportan nueva evidencia sobre el protagonismo de los riñones en la regulación de la presión arterial. El deterioro renal con natriuresis alterada y HTA crónica pueden ser resultantes de factores que reducen la tasa de filtración glomerular o incrementan la reabsorción tubular renal de sal y agua. Estos factores incluyen el sistema nervioso simpático, la angiotensina, el estrés oxidativo, la inflamación, el ON (fig. 3) y diversos factores natriuréticos relacionados³¹.

Cabe hacer hincapié en que la médula renal se caracteriza por estar constituida mayoritariamente por células del asa de Henle, que reabsorben entre el 20-30% del total de NaCl filtrado por el glomérulo. Estas células son altamente sensibles a variaciones del equilibrio del medio interno^{32,33} y poseen escasa capacidad de regeneración³⁴. Como resultado cualquier tipo de daño en este segmento tubular provoca hasta ahora cambios irreversibles a nivel clínico. Este daño condicionaría una deficiencia funcional renal que, en caso

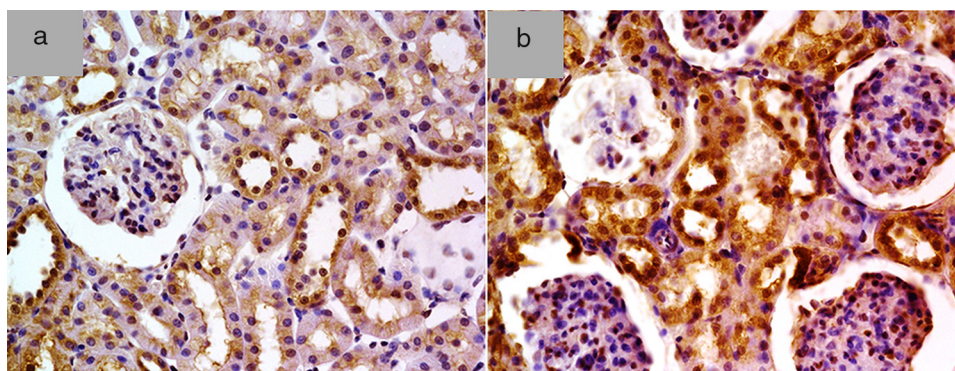


Figura 3 Inmunohistoquímica de la enzima óxido nítrico sintasa inducible; a: corteza renal de rata hipertensa (baja producción de óxido nítrico), b: corteza renal de rata normotensa (alta expresión de óxido nítrico). Magnificación $\times 600$.

de llegar a ser inferior al 20%, será motivo de derivación a hemodiálisis^{35,36} y/o tratamiento prolongado por HTA.

Activación de receptores con implantes a base de nanofibras como potencial tratamiento antihipertensivo

Dentro de las nuevas propuestas farmacológicas para tratar a la HTA resultan potencialmente útiles los cannabinoides y sus análogos sintéticos, que modulan una amplia variedad de funciones fisiológicas, incluidas las variables cardiovasculares, siendo el componente más importante su acción hipotensora. Los mecanismos cardiovasculares *in vivo* resultan complejos y pueden implicar al sistema nervioso central y periférico, como así también efectos directos sobre el propio miocardio y la vasculatura. Más específicamente existen varias líneas de evidencia que indican que los efectos depresores cardiovasculares de los cannabinoides están mediados por receptores del tipo 1 (CB₁) periféricos³⁷.

La activación de receptores CB₁ regula funciones fisiológicas como la disminución del tono vascular, la presión arterial y la frecuencia cardíaca^{38,39}. La administración de ligandos de receptores CB₁ demostró la relevancia de estos como importantes estimuladores de la reabsorción de iones en la médula renal en animales normotensos a través de un mecanismo mediado por el ON⁴⁰. Además, el mismo estudio comprobó que casi el 50% del consumo de oxígeno por parte de la rama gruesa ascendente del asa de Henle es el resultado del transporte activo de iones en la membrana apical. Mediante ensayos realizados con anandamida (activador específico de receptores CB₁) y otros ligandos inhibidores de receptores CB₁ se llegó a la conclusión de que la anandamida disminuye el consumo de oxígeno en las células anteriormente mencionadas, mediante una cascada que produce la activación de la enzima óxido nítrico sintasa, favoreciendo así la producción de ON, y que a su vez resultaría responsable del bloqueo de los transportadores de sodio apicales Na⁺/H⁺ y Na⁺/K⁺/2Cl⁻. Este evento derivaría en una mayor excreción de sodio urinario, aumento en la diuresis y, como consecuencia de ello, disminución en la presión arterial⁴⁰ (fig. 4).

Múltiples estudios sugieren que además de endocannabinoides como la anandamida, también los fito-cannabinoides, como el Δ -9-tetrahidrocannabinol y el cannabinodiol,

pueden actuar como agonistas de receptores CB₁ y disminuir así la presión arterial⁴¹. Desafortunadamente, estas moléculas tienen efectos adversos a nivel del sistema nervioso central⁴², sitio al que acceden fácilmente por ser de naturaleza lipofílica⁴³. En este sentido, el uso potencial de la nanotecnología respondería a la necesidad de aumentar y localizar o dirigir la liberación de este fármaco⁴⁴, por ejemplo mediante un implante intrarrenal dentro de un área fundamental para el funcionamiento del órgano, como es la médula. De este modo se restringiría la distribución a otros órganos como el sistema nervioso central. Estrategias similares, tales como las de canulación, fueron utilizadas previamente por el Dr. Silva, y lograron resultados equivalentes⁴⁵.

La policaprolactona épsilon (PCL) es un polímero hidrofóbico semicristalino, lo que permite darle forma a una temperatura relativamente baja. Su cristalinidad tiende a decaer con el peso molecular⁴⁶⁻⁴⁸, el cual puede variar entre 3.000 a 80.000. La buena solubilidad de PCL, su bajo punto de fusión y su excepcional compatibilidad con otros polímeros ha estimulado la investigación de su potencial aplicación en el campo médico. Posee propiedades reológicas y viscoelásticas superiores a otros polímeros reabsorbibles, lo que la transforma en un polímero fácil de producir y modelar en una gran variedad de dispositivos de liberación controlada de fármacos, en especial para cannabinoides^{49,50}.

Respecto a la activación de receptores con implantes a base de nanofibras como potencial tratamiento antihipertensivo, nuestro equipo de trabajo desarrolla en la actualidad una inédita metodología sobre la posible implementación de esta tecnología en la médula renal de ratas de la cepa SHR. Resulta de interés que las ratas SHR fueron originalmente obtenidas por endogamia de ratas Wistar. Estas ratas desarrollan HTA alrededor de la 6.^a semana de vida, y resulta relevante la similitud de su fisiopatología con respecto a la hipertensión esencial humana⁵¹. Específicamente presentan predisposición genética a elevar su presión arterial sin una etiología conocida, también exhiben un incremento de la resistencia periférica total sin expansión de volumen y poseen una respuesta similar al paciente hipertenso respecto al tratamiento farmacológico clásico. Además, la rata SHR se usa como modelo de hipertensión humana porque sigue la misma evolución que los pacientes hipertensos, con una fase de prehipertensión seguida por una fase de desarrollo y un periodo donde la HTA queda

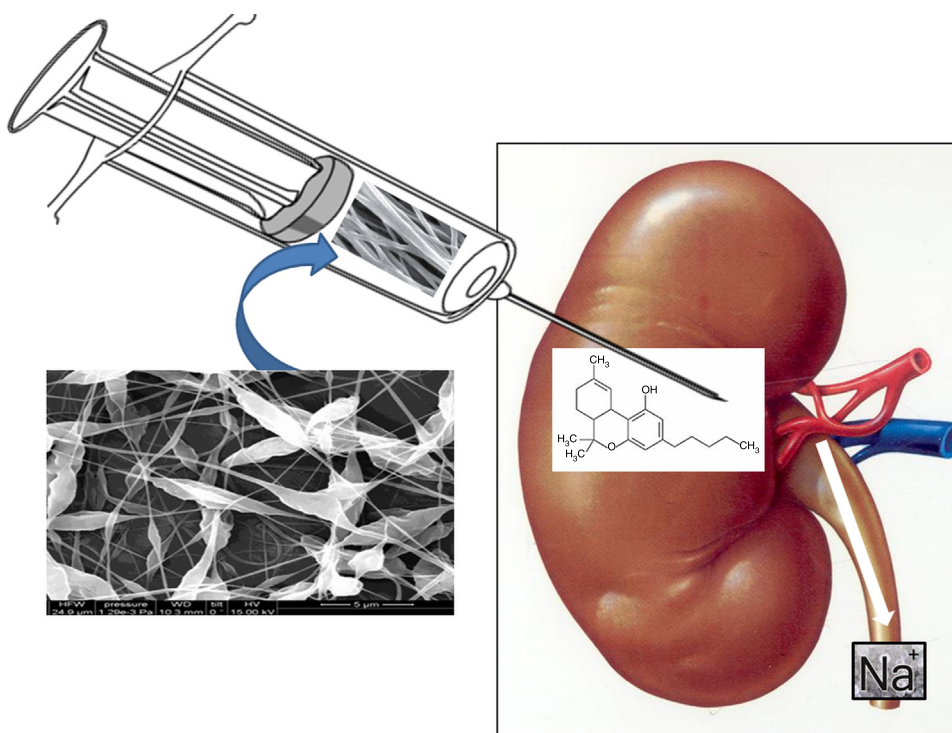


Figura 4 Esquema simplificado del procedimiento para incorporar nanofibras con cannabinoides en la médula renal y su consecuente incremento en la natriuresis.

establecida. Estos periodos en la rata SHR tienen una duración de unas pocas semanas, lo que permite su estudio en un lapso de tiempo corto. En adición, y como ocurre en el ser humano, la HTA en ratas SHR se desarrolla más rápido en machos que en hembras, llegando a ser también más severa⁵².

Finalmente, resulta de especial interés proponer en el modelo de rata SHR que la activación de receptores CB₁ intramedulares con implantes de anandamida a base de nanofibras de PCL podrían representar una potencial herramienta nanotecnológica en el tratamiento de la HTA. Como resultado se podría incrementar la excreción de sodio a través de la activación de dichos receptores en la médula renal, y esto eventualmente podría disminuir los valores de la presión arterial. De concretarse este primer objetivo, posteriormente se avanzará en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas que brinden una mejor calidad de vida y comodidad para los pacientes hipertensos, ampliando la posibilidad de tratamiento para esta enfermedad.

Conclusiones y perspectivas

El uso de la nanotecnología permite la liberación controlada de fármacos en sitios específicos, es decir, en forma localizada, restringiendo parcialmente la distribución a otros órganos, disminuyendo así las posibilidades de observar efectos adversos o indeseables de los compuestos bioactivos que se están utilizando y aprovechando al máximo el efecto terapéutico deseado.

Esto constituye el empujón inicial para dar comienzo al diseño y creación de alternativas terapéuticas diferentes a las conocidas en la actualidad para el tratamiento de

enfermedades como la HTA, y que brinden una mayor comodidad al paciente y consecuentemente un mejor control sobre su enfermedad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Agradecemos los siguientes apoyos para la investigación, autoría y publicación de este artículo: Consejo de Investigación y Tecnología de la Universidad de Cuyo (SECyT), Mendoza, Argentina, y Agencia Nacional de la Investigación Científica y Técnica (ANPCyT), ambos fueron adjudicados a Walter Manucha. Subvención PICT 2012-0234, BID 2777 OC/AR.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara conflicto de intereses con el contenido del manuscrito.

Bibliografía

- Gomez-Gualdrón DA, Burgos JC, Yu J, Balbuena PB. Carbon nanotubes: Engineering biomedical applications. *Progr Mol Biol Transl Sci.* 2011;104:175–245.
- Tuli HS, Kashyap D, Bedi SK, Kumar P, Kumar G, Sandhu SS. Molecular aspects of metal oxide nanoparticle (MO-NPs) mediated pharmacological effects. *Life Sci.* 2015;143:71–9.
- Pham QP, Sharma U, Mikos AG. Electrospinning of polymeric nanofibers for tissue engineering applications: A review. *Tissue Eng.* 2006;12:1197–211.
- Lu J, Aggarwal R, Pompili VJ, Das H. A novel technology for hematopoietic stem cell expansion using combination of nanofiber and growth factors. *Recent Pat Nanotechnol.* 2010;4:125–35.
- Doll TA, Raman S, Dey R, Burkhard P. Nanoscale assemblies and their biomedical applications. *J R Soc Interface.* 2013;10:20120740.
- Yang Y, Wang S, Wang Y, Wang X, Wang Q, Chen M. Advances in self-assembled chitosan nanomaterials for drug delivery. *Biotechnol Adv.* 2014;32:1301–16.
- Sy JC, Davis ME. Delivering regenerative cues to the heart: Cardiac drug delivery by microspheres and peptide nanofibers. *J Cardiovasc Transl Res.* 2010;3:461–8.
- Somasuntharam I, Boopathy AV, Khan RS, Martínez MD, Brown ME, Murthy N, et al. Delivery of Nox2-NADPH oxidase siRNA with polyketal nanoparticles for improving cardiac function following myocardial infarction. *Biomaterials.* 2013;34:7790–8.
- Segers VF, Lee RT. Local delivery of proteins and the use of self-assembling peptides. *Drug Discov Today.* 2007;12:561–8.
- Wang Y, Bakota E, Chang BH, Entman M, Hartgerink JD, Danesh FR. Peptide nanofibers preconditioned with stem cell secretome are renoprotective. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:704–17.
- Gilmore JL, Yi X, Quan L, Kabanov AV. Novel nanomaterials for clinical neuroscience. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2008;3:83–94.
- Hsu YH, Chen DW, Tai CD, Chou YC, Liu SJ, Ueng SW, et al. Biodegradable drug-eluting nanofiber-enveloped implants for sustained release of high bactericidal concentrations of vancomycin and ceftazidime: In vitro and in vivo studies. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:4347–55.
- Kurobe H, Maxfield MW, Tara S, Rocco KA, Bagi PS, Yi T, et al. Development of small diameter nanofiber tissue engineered arterial grafts. *PLoS One.* 2015;10:e0120328.
- Potrč T, Baumgartner S, Roškar R, Planinšek O, Lavrič Z, Kristl J, et al. Electrospun polycaprolactone nanofibers as a potential oromucosal delivery system for poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Sci.* 2015;75:101–13.
- Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res.* 2015;116:937–59.
- Lankadeva YR, Singh RR, Tare M, Moritz KM, Denton KM. Loss of a kidney during fetal life: Long-term consequences and lessons learned. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306:F791–800.
- Menendez-Castro C, Hilgers KF, Amann K, Daniel C, Cordasic N, Wachtveitl R, et al. Intrauterine growth restriction leads to a dysregulation of Wilms' tumour suppressor gene 1 (WT1) and to early podocyte alterations. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1407–17.
- Abdel-Hakeem AK, Henry TQ, Magee TR, Desai M, Ross MG, Mansano RZ, et al. Mechanisms of impaired nephrogenesis with fetal growth restriction: Altered renal transcription and growth factor expression. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:e1–7.
- Steege A, Föhling M, Paliege A, Bondke A, Kirschner KM, Martinka P, et al. Wilms' tumor protein (-KTS) modulates renin gene transcription. *Kidney Int.* 2008;74:458–66.
- Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013;304:C1027–39.
- Skov J, Persson F, Frøkiær J, Christiansen JS. Tissue renin-angiotensin systems: A unifying hypothesis of metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:23.
- Santoro D, Caccamo D, Lucisano S, Buemi M, Sebekova K, Teta D, et al. Interplay of vitamin D, erythropoiesis, and the renin-angiotensin system. *Biomed Res Int.* 2015;2015:145828.
- Bocanegra V, Manucha W, Peña MR, Cacciamani V, Vallés PG. Caveolin-1 and Hsp70 interaction in microdissected proximal tubules from spontaneously hypertensive rats as an effect of Losartan. *J Hypertens.* 2010;28:143–55.
- García IM, Altamirano L, Mazzei L, Fornés M, Cuello-Carrión FD, Ferder L, et al. Vitamin D receptor-modulated Hsp70/AT1 expression may protect the kidneys of SHR at the structural and functional levels. *Cell Stress Chaperones.* 2014;19:479–91.
- Maheswaran S, Englert C, Zheng G, Lee SB, Wong J, Harkin DP, et al. Inhibition of cellular proliferation by the Wilms tumor suppressor WT1 requires association with the inducible chaperone Hsp70. *Genes Dev.* 1998;12:1108–20.
- Lee TH, Pelletier J. Functional characterization of WT1 binding sites within the human vitamin D receptor gene promoter. *Physiol Genomics.* 2001;7:187–200.
- Nazarewicz RR, Dikalov SI. Mitochondrial ROS in the prohypertensive immune response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;305:R98–100.
- Mikhed Y, Daiber A, Steven S. Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial DNA damage and their role in age-related vascular dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2015;16:15918–53.
- Mazzei L, Docherty NG, Manucha W. Mediators and mechanisms of heat shock protein 70 based cytoprotection in obstructive nephropathy. *Cell Stress Chaperones.* 2015;20:893–906.
- Mazzei L, García M, Calvo JP, Casarotto M, Fornés M, Abud MA, et al. Changes in renal WT-1 expression preceding hypertension development. *BMC Nephrol.* 2016;17:34.
- Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, George E, et al. Hypertension: Physiology and pathophysiology. *Compr Physiol.* 2012;2:2393–442.
- Kohan DE, Padilla E. Osmolar regulation of endothelin-1 production by rat inner medullary collecting duct. *J Clin Invest.* 1993;91:1235–40.
- Silva GB, Ortiz PA, Hong NJ, Garvin JL. Superoxide stimulates NaCl absorption in the thick ascending limb via activation of protein kinase C. *Hypertension.* 2006;48:467–72.
- Humphreys BD, Duffield JS, Bonventre JV. Renal stem cells in recovery from acute kidney injury. *Minerva Urol Nefrol.* 2006;58:329–37.
- De Francisco AL, Sanjuán F, Foraster A, Fabado S, Carretero D, Santamaría C, et al. Estudio epidemiológico de pacientes ancianos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. *Nefrología.* 2008;28:48–55.
- Soriano Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2004;24:27–34.
- Pacher P, Bátkai S, Kunos G. Cardiovascular pharmacology of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;168:599–625.
- García M, Adler-Graschinsky E, Celuch SM. Hypotensive effect of anandamide through the activation of CB1 and VR1 spinal receptors in urethane-anesthetized rats. *Arch Pharmacol.* 2003;368:270–6.
- Malinowska B, Kwolek G, Göthert M. Anandamide and methanandamide induce both vanilloid VR1- and cannabinoid CB1receptor-mediated changes in heart rate and blood pressure in anesthetized rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2001;364:562–9.

40. Silva GB, Atchison DK, Juncos LI, García NH. Anandamide inhibits transport-related oxygen consumption in the loop of Henle by activating CB1 receptors. *Am J Physiol.* 2013;344:F376–81.
41. Netzahualcoyotzi-Piedra C, Muñoz-Arenas G, Martínez-García I, Florán-Garduño B, Limón-Pérez de León D. La marihuana y el sistema endocanabinoide: de sus efectos recreativos a la terapéutica. *Rev Biomed.* 2009;20:128–53.
42. Chiurchiù V, Leuti A, Maccarrone M. Cannabinoid signaling and neuroinflammatory diseases. A melting pot for the regulation of brain immune responses. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015;10:268–80.
43. Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2005;4:507–30.
44. Oliveira MF, Suarez D, Rocha JC, de Carvalho Teixeira AV, Cortés ME, de Sousa FB, et al. Electrospun nanofibers of polyCD/PMAA polymers and their potential application as drug delivery system. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015;54:252–61.
45. Silva GB, Garvin JL. Angiotensin II-dependent hypertension increases Na transport-related oxygen consumption by the thick ascending limb. *Hypertension.* 2008;52:1091–8.
46. Chandra R, Rustgi R. Biodegradable polymers. *Progress in Polymer Science.* 1998;23:1165–380.
47. Yordem OS, Papila M, Menciloglu YZ. Effects of electrospinning parameters on polyacrylonitrilenanofiber diameter. An investigation by response surface methodology. *Materials & Design.* 2008;29:34–44.
48. Woodruff MA, Hutmacher D. The return of a forgotten polymer: Polycaprolactone in the 21st century. *Prog Polym Sci.* 2010;35:1217–56.
49. Mashhadikhan M, Soleimani M, Parivar K, Yaghmaei P. ADSCs on PLLA/PCL hybrid nanoscaffold and gelatin modification: Cytocompatibility and mechanical properties. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2015;7:32–8.
50. Kassuha DE, Aiassa V, Bruno FP, Cuadra G, Sperandeo NR. Preparation and characterization of polymorphs of the glucocorticoid deflazacort. *Pharm Dev Technol.* 2015;20:401–9.
51. Dornas WC, Silva ME. Animal models for the study of arterial hypertension. *J Biosci.* 2011;36:731–7.
52. Gálvez B. Caracterización del tejido adiposo perivascular y su papel en la regulación de la función arterial en ratas espontáneamente hipertensas. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid; 2007.