

### Palabras clave

Angiotensina, Receptor tipo 1, receptor tipo 2, Receptor de Angiotensina 1-7, Antagonistas de receptor AT1, hipertensión arterial

### Abreviaturas utilizadas

**AT1R:** Receptor Tipo 1 de Angiotensina  
**AT2R:** Receptor Tipo 2 de Angiotensina  
**Ang:** Angiotensina  
**PLC:** fosfolipasa C  
**PLD:** fosfolipasa D  
**MLV:** músculo liso vascular  
**BK:** Bradiquinina  
**PKC:** Protein Kinasa C  
**IP3:** inositoltrifosfato  
**DAG:** diacilglicerol  
**PLA2:** fosfolipasa A2  
**PA:** ácido fosfatídico  
**ROS:** especies reactivas de oxígeno  
**GPCRs:** receptores acoplados a proteína G  
**SRA:** Sistema Renina Angiotensina  
**MAPKs:** proteínas kinasas activadas por mitógenos  
**AA:** ácido araquidónico  
**COX:** ciclooxigenasas  
**PG:** prostaglandinas  
**EETs:** ácidos epoxieicosatrienoicos  
**HETEs:** ácidos hidroxieicosatetraenoicos  
**PGI2:** prostaciclina  
**ARN:** ácido ribonucleico  
**NO:** óxido nítrico  
**GMPc:** guanosín monofosfato cíclico  
**ECA:** enzima convertidora de angiotensina  
**PAI-1:** inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1  
**NFκβ:** factor nuclear kappa beta

### Síntesis Inicial

En este capítulo se describen los diferentes tipos de receptores de la angiotensina II. Para el receptor tipo 1 y el receptor tipo 2 se describen los mecanismos de transducción de la señal que resultan en las principales acciones de la angiotensina II definidas según fases y características temporales.

Se aborda el tema de la oligomerización de los receptores de angiotensina II que indica que estos actúan formando oligómeros funcionales a través de su interacción con receptores idénticos (dímeros) o con receptores diferentes (heterodímeros). Se menciona la existencia de una comunicación o interacción entre receptores de angiotensina II y el sistema adrenérgico (cross-talk).

## RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

El octapéptido Ang II es el principal mediador del SRA. En células de mamíferos ejerce sus efectos a través de la unión a dos tipos distintos de receptores de membrana el AT<sub>1</sub>R y el AT<sub>2</sub>R ambos de gran afinidad con Ang II. Ambos receptores han sido clonados y caracterizados farmacológicamente. Son receptores con siete dominios de transmembrana que se encuentran acoplados a la proteína reguladora G, o sea que pertenecen a la llamada familia de los GPCRs. El AT<sub>1</sub>R humano se encuentra en el cromosoma 3 y se caracteriza por ser una glicoproteína compuesta por 359 aminoácidos que contiene tres sitios de glicosilación extracelulares, a nivel del residuo amino-terminal (Asn<sup>4</sup>) y del segundo bucle extracelular (Asp<sup>176</sup> y Asn<sup>188</sup>). Los dominios transmembrana a la altura del extremo amino-terminal y segmentos correspondientes al primer y tercer bucle extracelular son responsables de la interacción del receptor con la proteína G. En roedores han sido descritos dos subtipos de AT<sub>1</sub>R: AT<sub>1A</sub> y AT<sub>1B</sub>, que tienen una homología del 95% en su secuencia de aminoácidos.<sup>1</sup>

Los AT<sub>1</sub>R están acoplados a múltiples mecanismos de transducción de la señal que resultan en las principales acciones de la Ang II, tanto fisiológicas (regulación de la presión arterial y el balance hidrosalino) como fisiopatológicas (hipertensión, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria etc.).<sup>2</sup> Estos mecanismos se clasifican en general en dependientes e independientes de la activación de la proteína G y tienen distintas fases y características temporales: 1) inmediatas que ocurren en segundos, 2) tempranas en minutos y 3) tardías en horas.

- 1) **Respuesta inmediata:** la fosforilación de la PLC y la activación de Src inducidas por Ang II constituyen eventos de transducción de la señal inmediatos y está dentro de los mecanismos dependientes de la activación de la proteína G, el más estudiado es el que desencadena una de las principales funciones agudas de la Ang II: la vasoconstricción. Cuando los AT<sub>1</sub>R presentes en el MLV son activados por el agonista se acoplan a complejos G $\alpha_{q/11}$ , G $\alpha_{12/13}$  y G $\alpha_{\beta\gamma}$ , los cuáles activan efectores que incluyen la PLC, PLA<sub>2</sub> y PLD. La activación de la PLC produce IP<sub>3</sub> y DAG en segundos. El IP<sub>3</sub> se une a sus receptores presentes en el retículo sarcoplásmico abriendo canales de Ca<sup>2+</sup> que permiten el incremento de sus niveles intracelulares, desencadenando el mecanismo de contracción del MLV. El DAG activa a la PKC, que fosforila sustratos proteicos ricos en arginina. La PKC produce fosforilación de numerosas proteínas de membrana, del citoesqueleto y de los miofilamentos que tienen función reguladora de la contracción del MLV. A su vez, la activación de la PLD conduce a la hidrólisis de la fosfatidilcolina a colina y PA. El PA es rápidamente convertido a DAG, conduciendo a la activación sostenida de la PKC y contracción sostenida del MLV.
- 2) **Respuestas en minutos:** la activación de la PLA<sub>2</sub>, PLD, tirosina kinasas y MAPKs ocurren en minutos, La activación de la PLA<sub>2</sub> conduce a la producción de AA y sus

metabolitos. El AA puede ser metabolizado por las COX dando lugar a la formación de las PG y por las citocromo P450 oxigenasas para formar los ácidos EETs y HETEs. De esta manera la Ang II estimula por un lado la síntesis y liberación de metabolitos vasodilatadores como la PGI<sub>2</sub> y los EETs y metabolitos vasoconstrictores como PGH<sub>2</sub> y tromboxano A<sub>2</sub> (derivados de la COX) y el 20-HETE

- 3) **Respuestas en horas:** la generación de ROS, la expresión de proto-oncogenes y la síntesis proteica son eventos tardíos. La Ang II estimula la formación de ROS por activación de la NADPH oxidasa, que desencadena la formación de anión superóxido y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>3</sup> Estos mediadores participan en la regulación de tirosina kinasas y fosfatasa, en la expresión de genes que codifican para mediadores inflamatorios, en la función endotelial, en el crecimiento de las células del MLV y formación de la matriz extracelular, generando la modificación de características estructurales y funcionales de los vasos que conducen a la patología vascular. Por otra parte, se ha observado que la Ang II activa cascadas de reacciones que conducen a la activación de MAPKs, responsables del incremento de la síntesis proteica y de las modificaciones en el metabolismo, transporte, regulación del volumen, de la expresión génica y del crecimiento inducidas por Ang II.<sup>4</sup>

El AT<sub>1</sub>R sirve como un punto de control fundamental para regular los efectos de la Ang II sobre los órganos blanco. Los niveles elevados de Ang II durante tiempo prolongado inducen una disminución de la intensidad de la respuesta mediada por los AT<sub>1</sub>R. Este fenómeno se conoce como desensibilización homóloga o taquifilaxia y se ha demostrado que el endotelio juega un papel importante en el mismo. Los mecanismos de la taquifilaxia han sido ampliamente discutidos, pero en general se acepta que, como muchos receptores de la familia de los GPCRs, después de la unión de la Ang II los AT<sub>1</sub>R son fosforilados rápidamente por proteínas kinasas acopladas a la proteína G y por kinasas activadas por segundos mensajeros como la PKC. La fosforilación ocurre principalmente en el extremo terminal citoplasmático del receptor y en este estado (con la hormona unida) recluta importantes proteínas reguladoras llamadas arrestinas que son las responsables de la internalización del receptor y su desensibilización. En algunos casos, donde se ha demostrado que no hay disminución del número de receptores superficiales, se considera que la desensibilización se debe a un desacoplamiento entre el receptor y la proteína G.

La oligomerización de los GPCRs es actualmente reconocida como un importante fenómeno biológico que agrega complejidad a los mecanismos de transducción de la señal. Estudios recientes sobre los receptores de Ang II indican que estos actúan formando oligómeros funcionales a través de su interacción con receptores idénticos (dímeros) o con receptores diferentes (heterodímeros).<sup>5</sup> Se ha comprobado la heterodimerización de los receptores AT<sub>1</sub>R con los AT<sub>2</sub>R, con los receptores de BK tipo 2 y con los receptores  $\beta$  adrenérgicos en tejido cardiovascular. La heterodimerización juega un papel fundamental en la génesis de numerosos es-

tados patológicos.<sup>6</sup> En este sentido, se ha observado en la pre-eclampsia, por ejemplo, que si bien los receptores AT1R y BK2 como monómeros tienen efectos opuestos, cuando se heterodimerizan hay una mejora en la eficiencia de la Ang II y una disminución en la potencia y eficacia de la BK.<sup>7</sup>

Es ampliamente conocida la existencia de una comunicación o interacción entre los sistemas responsables de mantener la homeostasis de presión arterial en el organismo, el sistema adrenérgico y el SRA. Estos pueden actuar en forma sinérgica o bien pueden inhibirse el uno al otro (cross-talk). La Ang II no solo produce vasoconstricción a través de su unión a los receptores AT1R sino que también modula la función simpática. En este sentido se ha demostrado que facilita la liberación de noradrenalina desde las terminales adrenérgicas. Asimismo, existen importantes interacciones entre los AT1R y los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos. Se ha demostrado que la noradrenalina disminuye el número de AT1R en cultivos de neuronas y en tejido vascular mediante su interacción con los receptores  $\alpha_1$  y que la Ang II induce una caída en los niveles de ARN mensajero del receptor  $\alpha_{1A}$  en miocitos cardíacos de rata. Jerez y col.<sup>8</sup> encontraron un cross-talk dependiente de endotelio entre los AT1R y los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos, que se modifica en condiciones patológicas como la hipercolesterolemia<sup>9</sup> o el síndrome metabólico,<sup>10</sup> donde hay una alteración del contenido lipídico de la membrana que podría modificar la interacción entre los monómeros que constituyen los heterodímeros.

La expresión del receptor AT2R es elevada en tejidos fetales pero en el sistema cardiovascular del adulto es muy baja. Sin embargo, puede incrementarse en condiciones patológicas acompañadas de remodelado tisular o inflamación como por ejemplo la hipertensión arterial, la aterosclerosis o el infarto de miocardio. El papel de los receptores AT2R es poco claro, pero en general se acepta que podría tener un efecto vasodilatador como parte de un mecanismo compensatorio en la hipertrofia cardíaca y en condiciones en las cuales hay injuria vascular como la hipertensión y la aterosclerosis. Los mecanismos de transducción de la señal de los AT2R no han sido completamente elucidados, sin embargo existen tres mecanismos probables que fueron descriptos: a) Activación de serina-treonina fosfatasa que defosforilan o inhiben la fosforilación de proteínas involucradas en procesos de crecimiento y en la respuesta contráctil del MLV; b) activación de la vía BK/NO/GMPc; c) activación de la PLA2 y liberación de AA, precursor de la síntesis de prostaglandinas.<sup>11</sup> En el sistema vascular los AT2R son predominantes en la adventicia y detectables en la media y parecen ser regulados por ciertos cationes intracelulares, particularmente el  $\text{Na}^+$ . Asimismo, pueden antagonizar bajo ciertas condiciones en las cuales se observa sobreexpresión de los mismos, los efectos mediados por el AT1R a través de la producción de sustancias vasodilatadoras, inhibición del crecimiento y la proliferación de las células del MLV y por inducción de la apoptosis. Este antagonismo entre los AT1R y los AT2R puede ser explicado por la formación de heterodímeros, ya que numerosos estudios han comunicado la existencia de un cross-talk entre ambos receptores.<sup>12</sup>

## RECEPTORES DE ANGIOTENSINA 1-7

La importancia del heptapéptido Ang 1-7 en el SRA radica en que sus efectos son antagónicos a los de Ang II, provoca vasodilatación, diuresis y natriuresis. El descubrimiento de la ECA 2 (que convierte Ang II en Ang 1-7) y de los receptores específicos de Ang 1-7 que son codificados por el protooncogen Mas y pertenecen a la familia de los GPCR contribuyen a la génesis de un nuevo concepto del SRA.<sup>13</sup> Según este nuevo concepto el SRA tendría dos tipos de acciones: una vasoconstrictora y proliferativa mediada por Ang II y otra vasodilatadora y antiproliferativa mediada por Ang 1-7. A pesar de que numerosos trabajos han demostrado que la Ang 1-7 actúa específicamente sobre receptores Mas, los antagonistas de AT1R y AT2R son capaces de bloquear algunos efectos de Ang 1-7. Esto avala la hipótesis de que la Ang 1-7 podría actuar en forma indirecta sobre los receptores AT1 y AT2 a través de una interacción con el receptor Mas (cross-talk). En este sentido se ha demostrado la formación de heterodímeros entre AT1R y receptores Mas y que la co-expresión de estos receptores disminuye la señal de los AT1R y por lo tanto la potencia y eficacia de la Ang II.<sup>14</sup>

## RECEPTOR DE ANGIOTENSINA IV

La ang IV (ang 3-8) se une al receptor AT-4, el cual se expresa en células endoteliales y musculares lisas vasculares, adrenales, el sistema nervioso central, el corazón y el riñón. El aumento de estos receptores se observó inicialmente en el proceso de re-entotelización, posterior a un daño vascular infligido con un balón. La estimulación aumenta expresión del PAI-1. La ang IV, además interviene en la proliferación de células endoteliales en la microvasculatura pulmonar. También se ha sugerido que la ang IV a través del receptor AT-4 funciona como una sustancia proinflamatoria ya que activa al receptor del  $\text{NF}\kappa\text{B}$ . Aunque la función de los receptores AT-4 en el cerebro no es bien conocida, participan en la regulación del flujo cerebral y en procesos de aprendizaje.<sup>15</sup>

## Bibliografía sugerida

1. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292:C82-C97.
2. Oro C, Qian H, Thomas WG. Type 1 angiotensin receptor pharmacology: signaling beyond G proteins. *Pharmacol Ther* 2007; 113: 210-226.
3. Nickenig G, Harrison DG. The AT1-Type Angiotensin Receptor in Oxidative Stress and Atherogenesis. Part II: AT1 Receptor Regulation. *Circulation* 2002; 105:530-536.
4. Dinh DT, Frauman AG, Johnston CI, Fabiani ME. Angiotensin receptors: distribution, signalling and function. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100:481-492.
5. Barki-Harrington L. Oligomerisation of angiotensin receptors: novel aspects in disease and drug therapy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5:49-52.
6. AbdAlla S, Lother H, Quittner U. AT1-receptor heterodimers show enhanced G-protein activation and altered receptor sequestration. *Nature* 2000; 407: 94-97.

7. Barki-Harrington L, Luttrell LM, Rockman HA. Dual Inhibition of  $\beta$ -Adrenergic and Angiotensin II Receptors by a Single Antagonist: A Functional Role for Receptor–Receptor Interaction in Vivo. *Circulation* 2003; 108: 1611-1618.
8. Jerez S, Peral de Bruno M, Coviello A. Cross Talk between Angiotensin II and Alpha 1 Adrenergic Receptors in Rabbit Aorta: Role of Endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43:402–409.
9. Jerez S, Sierra L, Scacchi F, Peral de Bruno M. Hypercholesterolemia modifies angiotensin II desensitization and cross talk between  $\alpha$ 1-adrenergic and AT1 receptors in rabbit aorta. *Eur J Pharmacol* 2010; 635: 149-155
10. Jerez S, Sierra L, Scacchi F, Karbiner S, Peral de Bruno M. Vascular hyporeactivity to angiotensin II and noradrenaline in a rabbit model of obesity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 59(1): 49-57.
11. Henrion D, Kubis N, Lévy BI. Physiological and Pathophysiological Functions of the AT2 Subtype Receptor of Angiotensin II: From Large Arteries to the Microcirculation. *Hypertension* 2001; 38: 1150-1157.
12. AbdAlla S, Lothar H, Abdel-tawab AM, Quitterer U. The Angiotensin II AT2 Receptor Is an AT1 Receptor Antagonist. *J Biol Chem* 2001; 276: 39721–39726.
13. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C y col. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8258-8263.
14. Ferreira AJ, Santos RA. Cardiovascular actions of angiotensin-(1-7). *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 499-507
15. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. Inter Union of Pharmacology XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharm Rev* 2000;52:415-472