

*Mariela M. Gironacci, Bruno D. Cerrato,
Nadia Longo Carbajosa*

Palabras clave

Angiotensina, intracelular, tisular, receptor, enzima de conversión

Abreviaturas utilizadas

SRA: sistema renina-angiotensina

Ang: angiotensina

ECA: enzima de conversión

Aogen: angiotensinógeno

Síntesis Inicial

- El clásico sistema renina angiotensina endócrino es un regulador central de la homeostasis cardiovascular, pero sus acciones son a menudo ejercidas por SRA locales en los tejidos
- En algunas áreas del cerebro, sólo las angiotensinas generadas localmente pueden ejercer sus efectos debido al efecto bloqueante de entrada de las angiotensinas circulantes por parte de la barrera hematoencefálica
- En el riñón, la angiotensina II es generada en el intersticio y la luz tubular, y es la responsable del desarrollo de la nefropatía diabética e hipertensiva
- En el corazón, las angiotensinas son generadas localmente y participan de la comunicación entre los cardiomiocitos y los fibroblastos

INTRODUCCIÓN

El SRA es uno de los sistemas más importantes en el control cardiovascular y en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. La desregulación de este sistema participa en el desarrollo de enfermedades severas como la diabetes, la hipertensión arterial y la falla cardíaca, entre otras, y en la producción de arritmias. Ello se evidencia claramente por el amplio uso de drogas en la práctica clínica que actúan para normalizar la función de este sistema. Hoy se conoce que el SRA posee 2 ejes diferentes y opuestos entre sí. El clásico eje presor representado por la Ang II, la ECA y el receptor AT1, responsable de los efectos vasoconstrictores, proliferativos, hipertensivos y fibróticos del SRA, cuya sobreactivación está asociada con el desarrollo de hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares.

El otro eje está representado por la Ang-(1-7), la ECA 2, y el receptor Mas, a través del que actúa la Ang-(1-7). Este eje induce efectos cerebro, reno, cardio y vasoprotectores y antihipertensivos, regulando así el eje presor del SRA.¹

Las angiotensinas no sólo son generadas en el plasma, sino también localmente en los tejidos a partir de precur-

sos y sustratos expresados localmente o importados de la circulación. Recientemente se ha descubierto una proteína que une y activa la renina en los tejidos: el receptor de (pro) renina, denominado así porque une tanto renina como su precursor inactivo, la (pro)renina, activándola de esta manera. Así, al retener (pro)renina en los tejidos y promover la generación local de Ang II, es un poderoso amplificador del SRA tisular. Además, este receptor activa señales de transducción por unión de la (pro)renina que están asociadas con el desarrollo de hipertrofia e inflamación independientes de la generación de Ang II.¹

SRA Tisular

Un SRA tisular o local está caracterizado por la presencia de todos los componentes del SRA, incluidos los receptores a través de los que actúan y que producirán la respuesta. Este sistema local está regulado independientemente del SRA circulante pero puede interactuar con este último, y presenta funciones tejido-específicas. Aunque la Ang II circulante se genera por la renina y la ECA, la Ang

II tisular puede utilizar vías alternativas dependiendo del estímulo.¹⁻²

SRA cerebral

La barrera hematoencefálica es impermeable a todos los componentes del SRA. Por ende, los componentes del SRA se generan localmente. El Aogen cerebral proviene de las células astrogliales, y mientras que la ECA está presente en todo el cerebro, la generación de renina en este órgano es aún controvertida. El cerebro contiene otras enzimas como la catepsina o la tonina que pueden generar Ang a partir de Aogen.³

Hay dos maneras de actuar del SRA cerebral: 1) el Aogen producido y liberado por las células astrogliales es convertido en Ang II en el espacio extracelular la cual actúa en los receptores presentes en las neuronas y glía, y 2) la Ang II que es generada dentro de las neuronas a partir del Aogen captado, la cual es luego almacenada y liberada de los terminales nerviosos para actuar en sus receptores presentes en las células post-sinápticas. Ambos receptores para Ang II, los AT1 y los AT2, están diferencialmente distribuidos en todo el cerebro. Los receptores AT1 están fundamentalmente expresados en áreas relacionadas con el control de la presión arterial y de fluidos, mientras que los AT2 se encuentran preferentemente en el septum lateral, núcleo talámico y subtalámico, y la oliva inferior, y aún hoy su función no está esclarecida.¹⁻³

El SRA cerebral está implicado en la modulación de la homeostasis cardiovascular y de fluidos a través de la regulación del sistema nervioso autónomo, el eje hipotalámico-pituitario, liberación de vasopresina, sensibilidad del barorreflejo y de la estimulación de la sed y el apetito por la sal. También está implicado en funciones cerebrales superiores como la memoria, percepción del dolor, conducta sexual y estrés. Estos efectos son principalmente producidos por el eje presor del SRA. Mientras que el eje depresor o protector, receptor Mas/Ang-(1-7)/ECA2 presenta un efecto inhibitorio de la neurotransmisión simpática, estimula el barorreflejo y es cerebro protector.¹⁻³

SRA renal

En el riñón la Ang II es generada a partir del Aogen y Ang I sistémicos así como del Aogen generado local formado en las células del túbulo proximal. Además, este órgano es el sitio de mayor producción de renina, la cual además de generarse en la mácula densa se forma también en las células del túbulo proximal. La ECA está presente en las células endoteliales de la vasculatura renal y en la membrana del túbulo proximal. Debido a que la generación intrarenal de Ang II es controlada por retroalimentación positiva por la Ang II misma, el péptido alcanza concentraciones mayores en el riñón respecto a la circulación, lo cual demuestra la importancia funcional de la Ang II generada localmente en el riñón.⁴⁻⁵

La Ang II juega un rol fundamental en el desarrollo renal, aumenta el flujo renal, la filtración glomerular y la excreción fraccional de sodio. La regulación del flujo lo efectúa a través de la contracción de las arteriolas aferente y eferente. La Ang II también actúa como un factor de crecimiento a nivel renal, particularmente en células mesangiales y fibroblastos intersticiales. Es la responsable de producir inflamación, proliferación celular, acumulación de la matriz extracelular y fibrosis. De hecho, los ratones con deleción en el gen que codifica para el Aogen presentan un menor daño renal.¹⁻⁴⁻⁵

El otro brazo del SRA, el eje receptor Mas/Ang-(1-7), produce diuresis y natriuresis. Los ratones con deleción génica del receptor Mas presentan hiperfiltración y microalbuminuria, mientras que aquellos con deleción génica de la ECA2, la enzima que cataliza la generación de Ang-(1-7) por degradación de la Ang II, desarrollan glomerulosclerosis y albuminuria, con nefropatía diabética.¹

SRA vascular

Los componentes del SRA han sido detectados también en los vasos. La renina es apenas detectable, pero se ha descrito captación de prorenina de la circulación.

La Ang II, por estimulación de los receptores AT1, aumenta la concentración de calcio intracelular produciendo constricción, aumentando así el tono vascular y la presión arterial. Además, aumenta la generación de especies reactivas del oxígeno, las cuales están implicadas en la hipertrofia e inflamación vascular y en la inactivación del óxido nítrico, provocando de esta manera disfunción endotelial e hipertensión.¹⁻²

Por el contrario, la Ang-(1-7) a través del receptor Mas, mejora la función endotelial y disminuye la presión arterial a través de la disminución de las especies reactivas del oxígeno y del aumento del óxido nítrico. De hecho, la sobre-expresión de la ECA2 en ratas espontáneamente hipertensas, que son deficientes en esta enzima, mejora la función endotelial y la presión arterial disminuye significativamente.¹⁻²

SRA cardíaco

El Aogen se genera en todo el corazón y en los cardiomiocitos y fibroblastos cultivados. Aunque la renina se ha detectado en aurículas, ventrículos y cardiomiocitos, es aún controvertido si la misma se genera dentro del corazón o es captada de la circulación a través del receptor de (pro) renina. La ECA es producida en los fibroblastos cardíacos y las células endoteliales coronarias. Sin embargo, existe una segunda enzima que también convierte la Ang I en Ang II, que es la quimasa, la cual no es inhibida por los inhibidores de la ECA.⁶

La Ang II, a través de los receptores AT1, produce inotropismo y cronotropismo positivo, consecuencia de un efecto directo sobre la homeostasis de calcio y facilitación de la neurotransmisión noradrenérgica. También induce hipertrofia y fibrosis y la generación de especies reactivas del

oxígeno, las cuales también inducen hipertrofia. La fibrosis resulta en rigidez ventricular provocando así disfunción diastólica e insuficiencia cardíaca.¹⁻⁶

Por el contrario, el brazo receptor Mas/Ang-(1-7)/ECA2 ejerce un efecto cardioprotector. Los ratones que carecen de ECA2 o el receptor Mas exhiben una función contráctil ventricular reducida. El aumento de la Ang-(1-7) en ratones transgénicos que la sobre-expresan protegen al animal de hipertrofia cardíaca. Este efecto cardioprotector está mediado por la generación de óxido nítrico.¹

SRA INTRACELULAR

Similar a la clasificación del SRA en sistémico o tisular (local), que se definen según la síntesis de las angiotensinas sea circulante o tisular, el SRA intracelular se caracteriza por la presencia de sus componentes dentro de la célula y síntesis de Ang intracelularmente, y por ejercer efectos biológicos a través de sitios intracelulares, sin salir de la célula de origen.

Si bien la presencia intracelular y/o síntesis de Ang II y sus receptores fue demostrado en varios tipos celulares, existen menos evidencias que demuestren la presencia intracelular de renina, Aogen y la ECA. Sin embargo, la presencia de isoformas glicosiladas del Aogen, formas alternativas (spliced) de la renina, isoformas de la ECA secretadas intracelularmente y enzimas alternativas para la generación de Ang II (como la quimasa y catepsina) y la detección de sus componentes intracelularmente soportan la hipótesis de la existencia de un SRA funcional citosólico. Además, se ha demostrado la presencia de receptores para Ang II y Ang-(1-7) en el núcleo, lo cual refuerza el hecho de un SRA intracelular.⁷

La Ang intracelular resulta de la internalización con su receptor o alternativamente es producida intracelularmente. En el caso de la internalización, la Ang II forma un complejo con su receptor y es internalizada a través de cubiertas de clatrina a endosomas. Estos endosomas descargan el contenido de Ang II en el citosol y de esta manera, el péptido tiene acceso a sus receptores presentes en el núcleo, modificando así la transcripción de genes. Diversos estudios demuestran que la megalina también participa en la internalización de Aogen y Ang II en el nefrón proximal.⁶⁻⁷

Por otro lado, los receptores AT1 pueden funcionar independientemente de la Ang II. Una vez internalizados, los receptores AT1 pueden continuar activando señales de transducción. En esta situación, la arrestina que participa en la internalización del receptor, funciona como andamio para unir el receptor AT1 a otras vías de señalización, tales como las de p38 MAPK, ERK1/2, y JNK3 (c-Jun N-terminal kinasas 3).⁶⁻⁷

El SRA intracelular, que es probablemente una extensión o una forma alternativa de SRA tisular, ha sido demostrado en riñón, cerebro y corazón, aunque la fuente de la Ang II (síntesis intracelular o internalización) no fue determinado. La captación celular de Ang II se cree que contribuye a los niveles intracelulares de Ang II en corazón y riñón; sin embargo, la colocalización intracelular de componentes precursores y enzimas del SRA en la misma célula o en el mismo

gránulo secretorio, soportan fuertemente el hecho de una síntesis intracelular de Ang II.⁶⁻⁷

Ciertas situaciones patológicas activan el SRA intracelular cardíaco. El isoproterenol aumenta los niveles de Ang II en los compartimentos extra e intracelular, y las enzimas involucradas son la ECA y la renina. Mientras que la exposición a alta glucosa solo aumenta la Ang II intracelular y las enzimas involucradas son la quimasa y la renina, pero no la ECA. Esto indica que la Ang II intracelular es sintetizada en diferentes sitios según el estímulo. Similar resultado fue observado en ratas adultas diabéticas, donde la producción intracelular de Ang II fue bloqueada por un inhibidor de renina y no uno de la ECA.⁶

La Ang II intracelular presenta múltiples efectos biológicos en diferentes tipos celulares, tales como proliferación y crecimiento celular, hipertrofia cardíaca, modulación del Ca⁺⁺ intracelular y efectos sobre la expresión de genes. Se ha demostrado que la sobre-expresión de la Ang II intracelular se correlaciona con una presión arterial elevada y cambios patológicos a nivel renal. Sin embargo, aún no está esclarecido el rol fisiopatológico del SRA intracelular.²

Abadir y col. (2011)⁸ demostraron recientemente la presencia de receptores de Ang funcionales intramitocondriales en diferentes tipos celulares, tales como cardiomiocitos y células túbulo renales, endoteliales vasculares y neuronales. Mientras que los receptores AT2 se encontraron en todos los tipos celulares estudiados y fueron los más abundantes, los receptores AT1 aumentaron con la edad del animal.

En resumen, las evidencias actuales demuestran que la Ang II puede ser internalizada o generada a través de un sistema intracelular, y este SRA intracelular alteraría las propiedades celulares a través de la interacción con proteínas citoplasmáticas y nucleares, unión a receptores nucleares y mitocondriales y regulación de la expresión de genes. El SRA intracelular no representaría una entidad independiente pero sí una extensión o una forma alternativa de SRA local o tisular. La Ang II generada intracelularmente contribuiría a los niveles extracelulares para ejercer efectos autocrinos/paracrinos e intracelulares para los efectos intracrinos. En ciertas condiciones patológicas y tipos celulares, el paso intracrino sería el mecanismo dominante para los efectos de la Ang II.²⁻⁷

Claramente, el SRA es mucho más complejo que lo que se predecía años atrás, y contribuye al principio que los sistemas biológicos son inherentemente eficientes, mostrando a menudo una amplificación de la señal en varios pasos, con reutilización y mínimo gasto. Aunque la señal de transducción contribuye a la especificidad de la respuesta mediada por el ligando, contribuye más a la amplificación de la respuesta. La señalización que ocurre en sistemas intracrinos (intracelulares) permite una amplificación en la magnitud y duración de la respuesta. El efecto neto cardiovascular de los péptidos de Ang va a depender de la expresión relativa de cada uno de los componentes del SRA. Por ello, el desarrollo de nuevas drogas dirigidas al SRA intracelular y tisular representa un nuevo desafío e interés en la industria farmacéutica.

Bibliografía sugerida

1. Bader M. Tissue rennin-angiotensin-aldosterone systems: targets for pharmacological therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50:439-465.
2. Carey RM. Functional intracelular renin-angiotensin systems: potential for pathophysiology of disease. *Am J Physiol* 2012; 302: R479-R481.
3. Grobe JL, Xu D, Sigmund CD. An Intracellular Renin-Angiotensin System in Neurons: Fact, Hypothesis or Fantasy. *Physiology (Bethesda)* 2008; 23: 187193
4. Zhuo JL, Li XC. New insights and perspectives on intrarenal rennin-angiotensin system: focus on intracrine/intracellular angiotensin II. *Peptides* 2011; 32:1551-1565
5. Ellis B, Li XC, Miguel-Qin E, Gu V, Zhuo JL. Evidence for a functional intracelular angiotensin system in the proximal tubule of the kidney. *Am J Physiol* 2012; 302:R494-R509.
6. Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system in the heart. *Curr Hypert Reports* 2009; 11:104-110.
7. Cook JL, Re RN. Lessons from in vitro studies and a related intracellular angiotensin II transgenic mouse model. *Am J Physiol* 2012; 302: R482R493
8. Abadir PM, Foster DB, Crow M y col. Identification and characterization of a functional mitochondrial angiotensin system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 1484914854.