

## Palabras clave

Renina, prorenina, preprorenina, enzimas de conversión, angiotensina, hipertensión arterial.

## Abreviaturas utilizadas

**Ang:** angiotensina  
**A'geno:** angiotensinógeno  
**BK:** bradiquinina  
**CGRP:** péptido relacionado al gen de la calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*)  
**CNRE:** elemento de respuesta negativa al AMPc  
**CREB:** elemento de respuesta al AMPc  
**CYGR:** células yuxtaglomerulares renales  
**ECA:** enzima de conversión de angiotensina  
**ECA-2:** enzima de conversión de angiotensina de tipo 2  
**eNOS:** óxido nítrico sintasa endotelial  
**HTA:** hipertensión arterial  
**IGF:** factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor*)  
**IL:** interleuquina  
**LXR:** *liver X regulator*  
**NHRs:** receptores hormonales nucleares  
**PA:** presión arterial  
**PKC:** proteína cinasa C  
**PPAR:** receptor activado por el proliferador del peroxisoma (*peroxisome proliferator activated receptors*)  
**PPR:** preprorenina  
**PRen:** prorenina  
**SRA:** sistema renina-angiotensina  
**TNF- $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral alfa

## Síntesis Inicial

En este capítulo se describen los que serían los primeros componentes del Sistema Renina-Angiotensina. La acción catalítica, localización y activación de la prorenina a renina para la producción de angiotensina I, compuesto intermedio en la formación de la hormona con mayores efectos biológicos del sistema renina-angiotensina: angiotensina II. Finalmente, se detallan los receptores celulares de prorenina y renina y las enzimas que actúan en la cascada enzimática para la producción tanto de Ang II, la enzima de conversión de angiotensina, como de Ang 1-7, la enzima de conversión de angiotensina de tipo 2.

El SRA juega un rol fundamental en la regulación de la PA y el balance hidroelectrolítico. En su concepción básica, el SRA es una cascada proteolítica de péptidos escalonados secuencialmente, conectada a un sistema de transducción de señales. El primer escalón para la puesta en marcha del SRA es la transformación del sustrato A'geno, una alfa-2-globu-

lina de 452 aa sintetizada en el hígado, en el decapeptido denominado Ang I por medio de la renina, proteasa aspártica de 340 aa. Para esta reacción enzimática la renina no está en forma activa sino que tiene como antecesor a una forma inactiva, la PRen.<sup>1</sup> Esta última se ubica en las cisternas de Golgi de las CYGR. En condiciones normales, la PRen no es

catalíticamente activa, por la presencia de un prosegmento de 43 aa localizado en el extremo N-terminal, que obstruye la hendidura donde se encuentra la zona catalítica e impide que el A'geno acceda a ella. La PRen puede activarse por dos mecanismos, uno proteolítico y otro no proteolítico. La activación proteolítica tiene lugar solo en las CYGR, un proceso irreversible de escisión del prosegmento, que deja libre la zona catalítica, producido por agentes endógenos (catepsina B y diversas serinoproteasas en otros tejidos). El mecanismo no proteolítico es un proceso reversible, ya sea que la PRen esté libre o unida a su receptor. Esta vía sería la causa de la síntesis de Angiotensinas y se asociaría a un aumento en la activación del SRA tisular.

La PRen circula en el plasma en concentraciones superiores a las de renina y representa 70–90% del total de reninas plasmáticas. Aproximadamente el 25% de la PRen se convierte en renina.<sup>2</sup> La PRen tiene una baja actividad intrínseca (menos del 3% de la actividad de la renina completamente activada), y es probable que pueda intervenir en producción de Ang local. La PRen y la renina están glicosiladas y poseen residuos de manosa-6-fosfato, se ligan al receptor de tipo 2 de IGF.<sup>3</sup> El complejo formado por la manosa-6-fosfato y el IGF induce la internalización y activación de la PRen, pero no la síntesis intracelular de Ang I; es decir, que actuaría como un receptor de depuración (*clearance*) plasmática de PRen y renina. El hecho de que la PRen esté presente en anéfricos supone también un origen extrarrenal. Además del riñón, la PRen se produce en las glándulas suprarrenales, los ovarios, los testículos, la placenta y la retina. La PRen está aumentada durante todo el embarazo y en situaciones patológicas, como HTA sal resistente, en pacientes diabéticos con complicaciones microvasculares y en tejidos placentarios de embarazadas con preeclampsia.<sup>4</sup>

La producción de renina está en su mayor parte limitada al riñón, y es estimulada por lo siguiente: 1) la disminución de flujo de la arteria aferente del glomérulo renal, y subsecuente menor señal de estiramiento de los barorreceptores de la arteriola aferente; 2) la disminución del ClNa plasmático (censada por la mácula densa, que es parte del aparato yuxtglomerular renal); 3) los estímulos simpáticos (estimulación beta-1-adrenérgica de las CYGR); 4) los factores locales, como las prostaglandinas, la dopamina, la adenosina y el óxido nítrico; 5) el AMPc, que es el principal estimulador de la liberación de renina causada por las catecolaminas y la actividad simpática, la prostaciclina, la prostaglandina E, la adrenomedulina y el CGRP; 6) el CREB, que actúa como mediador del señalamiento del AMPc al gen de renina<sup>5</sup>; 7) la disminución de la señal de retroalimentación negativa que envía la Ang II.

Hay expresión de renina en un cierto número de tejidos extrarrenales, que forman parte de los SRA locales. Se piensa que sus efectos son autócrinos o parácrinos. En el corazón y las grandes arterias la renina proviene del plasma y ejerce una acción parácrina.

Por otro lado, la Ang II y la endotelina son inhibidores de la expresión de renina por medio del incremento de la concentración citosólica de  $Ca^{2+}$ ,<sup>6</sup> o por activación de la

PKC y la vitamina D<sub>3</sub>. También son inhibidores de la producción las citocinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL-1);<sup>7</sup> lo que sugiere que existiría una importante intervención del déficit de renina en la fisiopatología de la hipotensión y hasta del *shock* séptico de algunos procesos infecciosos graves. En un modelo agudo de sepsis provocada en el ratón con lipopolisacáridos hubo una significativa menor cantidad de mARN de renina en los riñones, comparado con los animales controles. El factor de transcripción nuclear Kappa-Beta participa en la inhibición de la producción de renina por medio del TNF- $\alpha$ .

Hay evidencias de una fuerte asociación del SRA con los NHRs,<sup>8</sup> que integran una familia de factores de transcripción involucrados en múltiples funciones celulares, que incluye hormonas, xenobióticos, prostaglandinas, ácidos grasos y derivados del colesterol, que intervienen en el metabolismo glucídico y lipídico. Distintos NHRs regulan la producción de renina al interactuar con elementos específicos del promotor de renina, como, por ejemplo, el Receptor X Hepático, que es un importante modulador del metabolismo de lípidos y glucosa, de inflamación y de inmunidad. Este receptor se expresa en el hígado, intestino, corazón, riñón y glándulas suprarrenales, y jugaría un importante papel en la producción de renina, a través de un promotor llamado CNRE. El receptor de vitamina D es un LXR que actúa como regulador negativo de la transcripción de renina. Los receptores de hormona tiroidea inducen la transcripción y secreción de renina (dosis dependiente); en el hipotiroidismo hay disminución de los niveles de A'geno. Los receptores de PPAR tienen dos isoformas:  $\alpha$  y  $\gamma$ . Los PPAR- $\gamma$  estimulan la producción de renina, mientras que los PPAR- $\alpha$  la inhibirían; la pioglitazona, un agonista PPAR- $\gamma$ , reduce los niveles plasmáticos de renina en humanos. Otras hormonas, como la progesterona, estradiol, testosterona y aldosterona, afectan los niveles de renina.

## RECEPTORES DE PRORENINA Y RENINA

Se ha demostrado que tanto PRen como renina son moléculas activas que interactúan con un receptor específico (PR-R), clonado y secuenciado en cultivos de células mesangiales humanas<sup>9</sup> (células musculares lisas vasculares del subendotelio glomerular, arterias renales y coronarias).<sup>10</sup> Este PR-R no muestra homología con otros receptores de la membrana celular y hay mayores niveles de su mARN en cerebro, corazón y placenta, y muestra menores niveles en músculo esquelético, pulmón y retina.<sup>3,9</sup> El PR-R tiene un solo segmento transmembrana (350 aa); su extremo N-terminal extracelular es largo, hidrofóbico y no glicosilado y es el que se uniría a PRen y renina; el extremo C-terminal intracitoplásmico (20 aa) se asociaría a acciones enzimáticas intracelulares. El PR-R permitiría la internalización, activación proteolítica y posterior generación intracelular de Ang I y de segundos mensajeros, como AMPc y GMPc. Los animales con sobreexpresión de PR-R humano presentan aumento de la PA y de la concentración plasmática de aldosterona, desarrollan proteinuria y glomerulosclerosis asociadas

a un aumento en la expresión renal de cinasas activadas por mitógenos y factor de crecimiento transformador  $\beta$ -1.<sup>11</sup>

## LAS ENZIMAS DE CONVERSIÓN DE LAS ANGIOTENSINAS (ECA y ECA-2)

### Enzima de Conversión de Angiotensina: ECA

La Ang I (deca péptido) es transformada en Ang II (octapéptido), por medio de una enzima llamada ECA.

La ECA es una metalo-proteinasa de zinc dipeptidil carboxipeptidasa I/cinasa II que se encuentra en las células endoteliales, parenquimatosas e inflamatorias, que produce la escisión de la cadena de 10 aa de la Ang I, llevándola a una de 8 aa, la Ang II. Existen tres isoformas: 1) ECA somática; 2) ECA plasmática o soluble; 3) ECA germinal o testicular. La primera es la enzima principal para la producción de Ang II. Al mismo tiempo, la ECA inactiva a la BK, mediante la liberación del dipéptido fenilalanina-arginina del extremo terminal del péptido. También degrada la Sustancia P y al péptido hemorregulador N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina. Esta enzima está presente en el corazón, fundamentalmente en las células endoteliales coronarias y en los fibroblastos cardíacos, en las válvulas cardíacas, arterias coronarias, aorta, arteria pulmonar, endocardio y epicardio.<sup>12</sup> Se expresa, además, en el cerebro, en la corteza suprarrenal, en el intestino y en los fibroblastos. Cuando hay disfunción endotelial se produce una perturbación en la activación de la ECA tisular, en la regulación vasomotora, en el crecimiento celular, en el estado inflamatorio de la pared vascular con aumento de la producción local de Ang II y degradación de bradiquinina, todos ellos factores que perturban profundamente la homeostasis circulatoria. Los inhibidores de la ECA tienen la capacidad de revertir en buena parte esas alteraciones. Menos del 10% de la ECA circula en el plasma, y su función precisa –probablemente mínima– es incierta. O sea que la ECA es una enzima fundamentalmente tisular.

Aparte de su importante función endotelial, la ECA participa en la fisiopatología de la placa aterosclerótica. Los niveles de ECA son mayores en los homocigotas para el alelo D, menores en los homocigotas para el alelo I e intermedios para los I/D. Hay una importante relación del genotipo ECA DD con el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, sobre todo en presencia de sobrecarga ventricular, habiéndose observado que la remodelación ventricular se presenta predominantemente en poseedores del genotipo mencionado.<sup>13</sup>

Se ha comprobado que la Ang II y la ECA desempeñan un importante papel en el engrosamiento neointimal, o sea, el remodelamiento vascular que se produce cuando hay injuria, reestenosis, HTA, aterosclerosis y formación de aneurisma. Ese rol está mediado por el receptor  $AT_1$ , usando como vías la MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*) y la NADPH oxidasa. El remodelamiento vascular que lleva a la formación de aneurisma es contrarrestado por la inhibición

de la ECA, por lo cual se estima que el metabolismo de las metaloproteinasa de la matriz extracelular está involucrado.

Hay importantes niveles de la enzima en el lecho capilar de los pulmones, mientras que el corazón tiene bajos niveles. Hay cantidad escasa de la enzima en los miocitos, pero aumenta en corazones hipertroficados y seniles: es probable que el estrés incremente sus niveles.

Dzau y colaboradores<sup>14</sup> señalan que los miocitos, activados por el estiramiento, pueden producir ECA. La enzima así formada es transportada por los macrófagos al intersticio. El 80% de la Ang I local se forma a través de la acción de la renina sobre el A'geno tisular local; los mismos fibroblastos generan Ang II y contribuyen a la fibrosis miocárdica. Parece ser que se necesita un SRA local intacto para la proliferación de fibroblastos y el desarrollo de fibrosis.

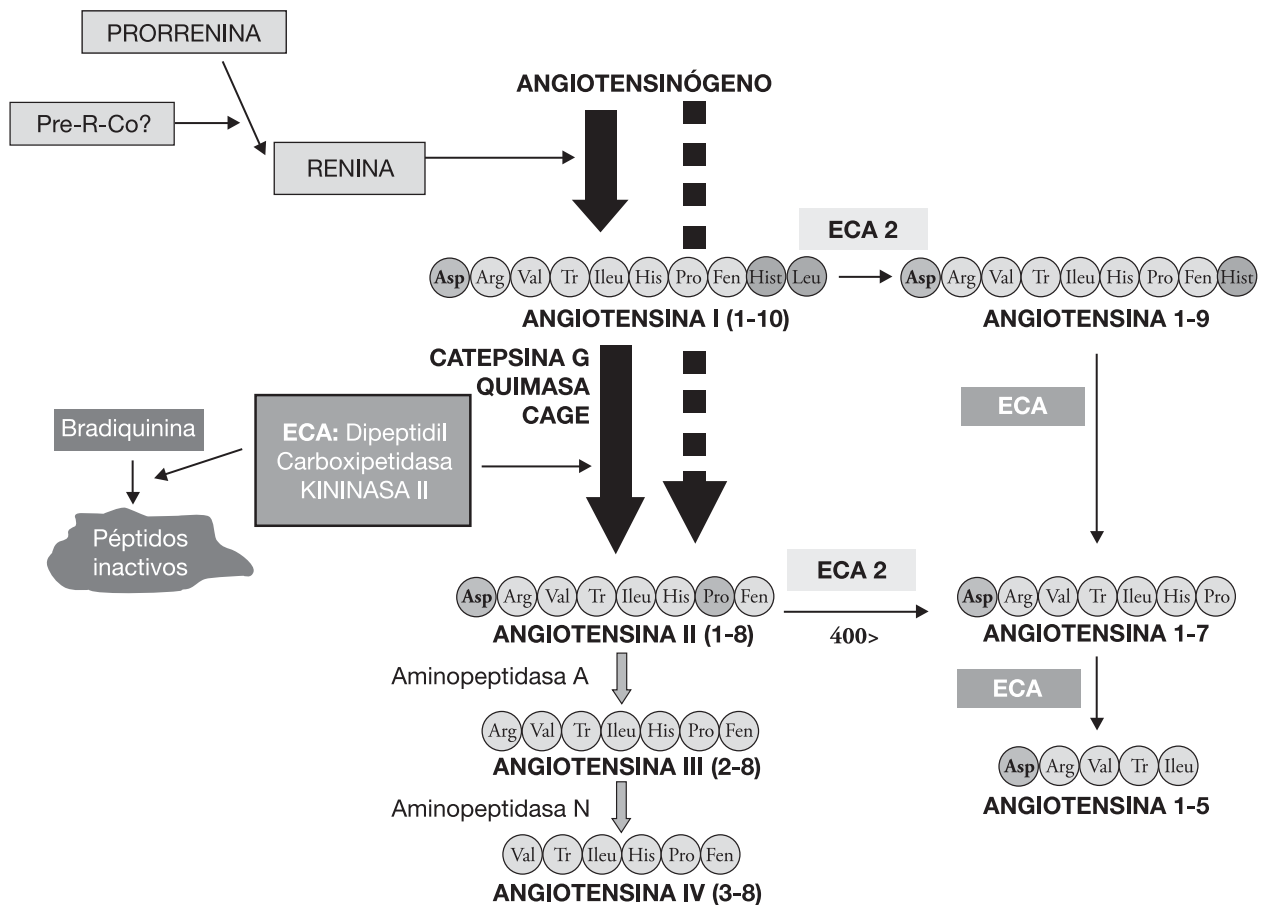
### Enzima de conversión de angiotensina de tipo 2: ECA-2

Tipnis y colaboradores y Donoghue y colaboradores han identificado a la ECA-2, que convierte a la ang II en Ang-(1-7), que, a diferencia de la Ang II, es vasodilatadora. La ECA-2, de distribución celular distinta a la de la ECA, es una mono-peptidil carboxipeptidasa ligada a la membrana que se expresa en las células endoteliales en toda la vasculatura. La ECA-2 forma Ang-(1-7), por hidrólisis de Ang II, y Ang-(1-9), por hidrólisis de Ang I (fig. 1). El sustrato que prefiere la ECA-2 es la Ang II, más que la Ang I, y ejerce sobre la primera una actividad catalítica 400 veces mayor, lo que lleva a la formación de Ang-(1-7) en la mayoría de los tejidos, es vasodilatadora a diferencia de Ang-(1-9) que es inactiva.

La ECA-2 está presente fundamentalmente en corazón, riñón, pulmón, intestino delgado y testículos. La Ang-(1-7) puede convertirse en Ang-(1-5) por medio de la ECA somática.

La ECA-2 no actúa sobre la BK y no es inhibida por los Inhibidores de la ECA. Se supone que la ECA-2 contrabalanza los efectos de la ECA al prevenir la acumulación de Ang II en tejidos donde ambas enzimas son expresadas. ECA-2 no degrada a la BK, pero sí a la des-Arg9-BK (sin conocerse el efecto). La idea es que la producción de Ang-(1-7) protege a los tejidos de las consecuencias de la isquemia, al disminuir los efectos patológicos de la Ang II.<sup>17</sup> La sobreexpresión de ECA-2 se asocia a aumento de la presencia de componentes antihipertensivos, tales como Ang-(1-7), su receptor Mas, y el receptor AT2, que llevan a disminución de la PA<sup>18</sup> y a menor respuesta a la infusión de Ang II. Es probable que el efecto hipotensor se deba más a la disminución de Ang II que a la mayor producción de Ang-(1-7). La ECA-2 se localiza en el endotelio y las células musculares lisas vasculares de vasos intramiocárdicos. Crackower y colaboradores<sup>19</sup> han demostrado que la ECA-2 tiene efectos directos sobre la función cardíaca, y que la ablación del gen de ECA-2 en el ratón produce, en el corazón, adelgazamiento de la pared muscular y marcada reducción de la contractilidad, similar a la observable en el atontamiento cardíaco.

## SRA: Prorrenina, Renina , ECA y ECA 2



**Figura 21.1.** Cascada Enzimática del SRA mostrando prorrenina y sitios de acción de la renina y las enzimas conversoras de angiotensinas: ECA y ECA 2.

Ha surgido la hipótesis de que la falta de ECA-2 facilitarían los procesos inflamatorios mediados por la Ang II y el peroxinitrato, al observarse aumento de la expresión de citocinas proinflamatorias, sin modificación de los niveles de TNF- $\alpha$ , en aortas de ratas carentes de ECA-2. La Ang II es activadora de la proteína ligada a actina denominada profilina-1, la cual activa el desacoplamiento de la eNOS. El déficit de ECA-2 genera aumento de profilina-1, de actividad de la NADPH, de producción de superóxido y de peroxinitrato, todo ello vinculado con aumento de la fosforilación de eNOS y proteína ERK-1.<sup>20</sup>

Habría un desbalance entre ECA y ECA-2 en pacientes hipertensos. La Ang II regula a la ECA hacia arriba y a la ECA-2 hacia abajo, en especial en presencia de nefropatía. Cuando se inhibe la ECA-2, aparece regulación hacia arriba de la ECA y activación de proteínas ERK1/2 y p38 MAPK. Habría una alteración del balance ECA/ECA-2 en la HTA, favorecedora del aumento de la generación de Ang II (regulación hacia arriba de ECA), y de la disminución de la degradación de Ang II (regulación hacia abajo de ECA-2).<sup>21</sup>

Se ha visto que existe una acción combinada de la ECA-2 con la apelina, proteína endógena cuyos efectos biológicos incluyen vasodilatación y aumento del inotropismo. Usando infusiones de ECA-2 recombinante en ratas, se observa disminución de la HTA inducida por Ang II,<sup>22</sup> resultado que apoya la idea de que la alteración del nivel renal de ECA-2 contribuye a la HTA en el ser humano, la expresión de profilina-1 y del señalamiento MAPK. La sobreexpresión vascular transgénica de ECA-2 reduce la PA y disminuye la respuesta a la infusión de Ang II. Aún no se conoce bien cuál es la participación de la ECA-2 en el remodelamiento vascular, aunque sí se ha visto que en el infarto de miocardio aumenta la expresión de ECA-2 en ratas y en humanos.<sup>23</sup> Experiencias con ECA-2 recombinante postulan a esta nueva SRA-peptidasa para la terapia de la insuficiencia cardíaca.<sup>23</sup>

## Bibliografía sugerida

1. Hsueh, W.A. y Baxter, J.D. Human prorenin. *Hypertension* 1991;17:469-477

2. Danser, A.H.; Batenburg, W.W.; van Esch, J.H. y Krop, M. Prorenin anno 2008. *J Mol Med* 2008; 86:655-658.
3. Campbell, D.J. Critical view of prorenin an (pro)renin receptor research. *Hypertension* 2008;51:1259-64
4. Singh, H.J.; Rahman, A.; Larmie, E.T. y Nila, A. Raised prorenin and renin concentrations in pre-eclamptic placentae when measured after acid activation. *Placenta* 2004;25:631-636
5. Pan, L.; Black, T.A. y col. Critical roles of a cyclic AMP responsive element and an E-box in regulation of mouse renin gene expression. *J Biol Chem* 2001; 276:45530-45538.
6. Klar, J.; Sigl, M. y col. Calcium inhibits renin gene expression by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *Hypertension* 2005;46:1340-1346
7. Petrovic, N.; Kane, C.M.; Sigmund, C.D. y Gross, K.W. Downregulation of renin gene expression by interleukin-1. *Hypertension* 1997; 30: 230-35.
8. Kuipers, I.; van der Harst, P. y col. Nuclear hormones receptors as regulators of the Renina-Angiotensin-Aldosterone System. *Hypertension* 2008;51:1442-1448
9. Nguyen, G.; Delarue, F. y col. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002;109:1417-1427
10. Pagliano, P. y Penn, C. Rethinking the renin-angiotensin system and its role in cardiovascular regulation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:77-87
11. Tamargo, J.; Gómez, R. y col. Fisiopatología de la prorenina y la renina. Cincuenta años en busca de los inhibidores directos de la renina. Sus ventajas y sus limitaciones. *Rev Esp Cardiol* 2009; 9: 24-40.
12. Fabiani, M.E.; Dinh, D.T.; Nassis, L. y Johnston, C.I. Enzima convertidora de angiotensina: propiedades básicas, distribución y papel funcional. En: Oparil S, Weber MA Eds. *Hipertension: el Riñón de Brenner y Rector*, Cap 19. Ed. McGraw-Hill Interamericana. Méx, 2002
13. Heeneman, S.; Sluimer, I.J. y Daemen, M.J. Angiotensin converting enzyme and vascular remodeling. *Circ Res* 2007;101:441-454
14. Dzau, V.J.; Bernstein, K. y col- The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88(Suppl 1):1-22
15. Tipnis, S.R.; Hooper, N.M. y col. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000; 275:33238-33243
16. Donoghue, M.; Hsieh, F. y col. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1-E9
17. Boehm, M. y Nabel, E.G. Angiotensin-converting enzyme 2-A new cardiac regulator. *New Engl J Med* 2002;347:1795-1797
18. Kazemi-Bajestani, S.M.; Patel, V.B.; Wang, W. y Oudit, G.Y. Targeting the ACE2 and Apelin Pathways Are Novel Therapies for Heart Failure: Opportunities and Challenges. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:823193
19. Crackower, M.A.; Sarao, R. y col. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417(6891):822-828
20. Jin, H.Y.; Song, B. y col. ACE2 deficiency enhances angiotensin II mediated aortic profilin-1 expression, inflammation and peroxynitrite production. *PLoS One* 2012;7(6):e38502
21. Koka, V.; Ru Huang, X. y col. Angiotensin II up-regulates angiotensin I-converting enzyme (ACE), but down-regulate ACE-2 via the AT1-ERK/p38 MAP Kinase pathway. *Am J Pathol* 2008;172:1174-1183.
22. Wysocki, J.; Ye, M. y col. Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant angiotensin-converting enzyme 2: prevention of angiotensin II dependent hypertension. *Hypertension* 2010;55:90-98
23. Burrell, L.M.; Risvanis, J. y col Myocardial infarction increases ACE2 expression in rats and humans. *Eur Heart J* 2005;26:369-375
24. Oudit, G.Y. y Penninger, J.M. Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 as a new renin-angiotensin-system peptidase for heart failure therapy. *Curr Heart Fail Rep* 2011;8:176-183