



# *El brazo izquierdo del sistema renina angiotensina (SRA). Un viejo sistema con una visión nueva*

**F. Henríquez, J. C. Rodríguez Pérez y O. Hernández Perera**

Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

El sistema renina-angiotensina (SRA) juega un papel fundamental en el control de la presión arterial (PA) y el balance del sodio, pero también está implicado en procesos de crecimiento y remodelado<sup>1</sup>, desarrollo<sup>2</sup>, inflamación<sup>3</sup>, hipertrofia vascular y trombosis<sup>4</sup> a través de su principal efector la angiotensina II (Ang II) unida al receptor AT1<sup>5</sup>. A día de hoy, es generalizado el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECAs), así como de antagonistas de los receptores AT1 de la Ang II (ARA II), avalados por numerosos estudios (ALLHAT, FACET, UKDPS, IRMA-2, LIFE, RENAAL, HOPE) que demuestran beneficios en la función y estructura cardiovascular así como de protección orgánica independientemente de sus efectos derivados de disminuir la PA<sup>6</sup>. Sin embargo, la respuesta terapéutica lograda, aunque eficaz, es limitada, pudiendo deberse este efecto a la elevación reactiva de la renina que estos agentes producen resultando en una elevación de la angiotensina. La elevada especificidad de la renina por su sustrato, el angiotensinógeno, es la base para considerar que su inhibición selectiva sea una forma más lógica y atractiva de bloquear completamente el SRA<sup>7,8</sup>. De nuevo los avances en la industria farmacéutica son los responsables de un mayor conocimiento en la fisiología del SRA.

## **RENINA, PRORENINA Y SUS RECEPTORES**

La renina es una proteasa sintetizada como prorenina y secretada a nivel del aparato yuxtarglomerular. Se compone de dos lóbulos homólogos que contienen una hendidura con dos residuos aspárti-

cos y actividad catalítica<sup>9</sup>. Su monoespecificidad hace que sólo catalice angiotensinógeno para generar angiotensina I (Ang I), paso limitante en la cascada del SRA. La prorenina (fig. 1) es sintetizada como una preprohormona («big renin» con Pm de 5kDa), contiene un propéptido (fracción de 43 AA en la región N-terminal) que es el responsable de cubrir la parte activa e impedir el acceso del angiotensinógeno). Por razones aún no bien conocidas la prorenina tanto en humanos como en diversas especies animales también se secreta a la sangre y en exceso respecto a la renina (9:1)<sup>10</sup>. Se ha descrito recientemente un segundo producto de la renina sintetizado a partir de un transcrito que contiene un exón 1 alternativo<sup>11</sup> que permanece intracelularmente aunque con actividad enzimática. No hay evidencias de generación intracelular de angiotensina<sup>12</sup>.

## **Activación de la prorenina**

La prorenina puede activarse mediante dos sistemas (fig. 2): proteolítico y no proteolítico. La activación proteolítica implica el desprendimiento del propéptido que cubre la hendidura catalítica por agentes endógenos o exógenos a nivel renal (ej. cathepsina B)<sup>13</sup>. A nivel de células cardíacas y vasculares parece estar mediada por una serín-proteasa<sup>14</sup>. La activación no proteolítica de la prorenina es un proceso reversible que conlleva dos pasos, la exteriorización del propéptido, para después asumir la molécula de renina una conformación enzimáticamente activa<sup>15</sup>. En esta situación la renina puede ser reconocida y atacada por anticuerpos o inhibidores. Consecuentemente, solo un muy pequeño porcentaje de renina se encuentra en esta situación.

## **Regulación de la renina y prorenina**

Los niveles de renina y prorenina se correlacionan. Sin embargo, los estímulos agudos sobre la re-

**Correspondencia:** José Carlos Rodríguez Pérez  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín  
Bco. La Ballena, s/n  
35010 Las Palmas de Gran Canaria  
E-mail: jrodperd@gobiernodecanarias.org

nina no afectan a la prohormona, aunque si los crónicos<sup>10</sup>. Este acontecimiento podría sugerir que la renina se almacenaría como sustancia activa y liberada de forma inmediata ante un estímulo concreto sobre el aparato yuxtaglomerular. El estímulo crónico provoca que la prorenina se vaya convirtiendo en renina consiguiendo una alta tasa de renina/prorenina en plasma. Sin embargo, existen situaciones especiales o patológicas como la gestación o la diabetes mellitus con daño microvascular, donde las concentraciones de prorenina superan a la renina<sup>16</sup>. De estos estudios se derivan los hallazgos que la prorenina pueda ser utilizada como marcador de progresión de la nefropatía diabética<sup>17</sup>.

### Medición de la renina y prorenina

Existen dos tipos de ensayos para medir renina. El primero y el hasta ahora más utilizado es el de medición de la actividad enzimática de renina (ARP: actividad de renina plasmática). Lo que realmente medimos es la angiotensina I generada. Esta generación no depende solamente de la cantidad de renina sino también de la concentración de angiotensinógeno en plasma. Su principal desventaja es la alta variabilidad interlaboratorios<sup>18</sup>. Con el fin de evitar la dependencia de angiotensinógeno podemos también medir la concentración de renina (CRP: concentración de renina plasmática). Se utiliza angiotensinógeno de oveja nefrectomizada como sustrato.

El otro tipo de ensayo (inmunoensayo) más utilizado es un IRMA (inmunoradiométrico), aunque también existe un ensayo que usa la quimioluminiscencia. Se utiliza un anticuerpo inmovilizado que es capaz de unirse a la renina y prorenina.

Todos los ensayos de renina sobreestiman su valor debido a la activación de prorenina por el frío, debido a ello, las muestras no deben mantenerse en hielo por periodos prolongados de tiempo, en este caso el tiempo de incubación debe reducirse y realizarlo a temperaturas más elevadas.

De forma indirecta podremos medir las concentraciones de prorenina (conversión de prorenina a renina-proteolítica y no proteolítica). Los resultados de este ensayo reflejarán los niveles totales de renina (prorenina + renina). Sustrayendo los niveles de renina del total, obtendremos la concentración de prorenina<sup>19</sup>. No existen ensayos de prorenina comercializados.

### Renina tisular

La síntesis local de angiotensina, independientemente de la generada en la circulación, es acepta-



Fig. 1.—Modelo de la prorenina humana con sus dos regiones cruciales, puerta ( $T^{7P}FKR^{10P}$ ) y hendidura ( $I^{11P}FLKR^{15P}$ ) para la activación no proteolítica.

da ampliamente<sup>20,21</sup>. Durante mucho tiempo se pensó que dependía de la síntesis local de renina, pero aunque hay renina presente en el tejido cardíaco<sup>22</sup>, no hay evidencia convincente de su producción local. En primer lugar los niveles de mRNA para renina cardíacos son bajos o indetectables. En segundo lugar la actividad de la renina no ha podido ser demostrada a nivel cardíaco tras nefrectomía bilateral<sup>23</sup>. En tercer lugar los niveles de renina tisular

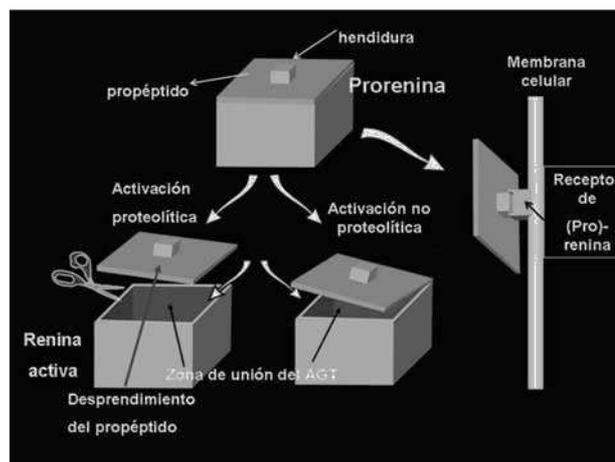


Fig. 2.—Mecanismos de activación de la prorenina. Un inhibidor de la renina aumentará la cantidad de prorenina activa no proteolíticamente. Este agente se unirá a la prorenina cuando está en su conformación abierta activa. Una vez unido, el propéptido no puede recuperar su posición original «cerrada» y así la prorenina será reconocida por anticuerpos dirigidos contra el sitio activo. La otra opción es la activación por vía proteolítica que conlleva la separación completa del propéptido.

lar cardíacos y los plasmáticos correlacionan en situaciones fisiológicas y patológicas<sup>24</sup>. Por lo tanto, la renina requerida para la generación cardíaca de angiotensina se toma de la circulación y deriva del riñón. No obstante y como sabemos la prorenina puede sintetizarse localmente en determinados lugares<sup>25,26</sup> (fig. 3). Esto explicaría el porqué la prorenina está presente en el plasma de sujetos nefrectomizados.

### Receptores de renina-prorenina

Hoy día conocemos dos tipos de receptores y se sugiere un tercero. Además se han propuesto varias proteínas de unión (renin binding proteins) de las que sólo una (de localización intracelular) se ha llegado a clonar y caracterizar (P)RnBP<sup>27</sup>. Su acción es inhibir la renina. Aquellos ratones a los que les falta esta proteína presentan presión arterial y renina en plasma normales.

Actualmente hay propuestos varios tipos de receptores (fig. 4): El receptor manosa-6-fosfato (M6P). Posee una alta afinidad por la renina y prorenina. Este receptor es idéntico al receptor del factor de crecimiento similar a la insulina II (IGFII)<sup>14</sup>. La prorenina unida a M6P/IGFII no se asocia a un aumento intra o extracelular de angiotensina, por lo que estos receptores son determinantes de los niveles extracelulares de prorenina (*clearance receptors*).

Otro receptor fue el hallado por Nguyen y cols.<sup>28</sup>. Estos autores describen un receptor de 350 AA con un solo dominio transmembrana con alta afinidad por renina y prorenina, situado en las células me-

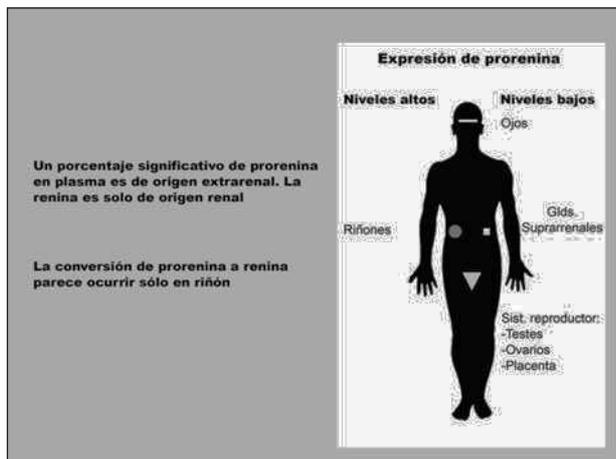


Fig. 3.—Un porcentaje significativo de la prorenina plasmática es de origen extrarenal, mientras que la renina únicamente procede de los riñones. Además la conversión de prorenina a renina tiene lugar exclusivamente en el riñón.

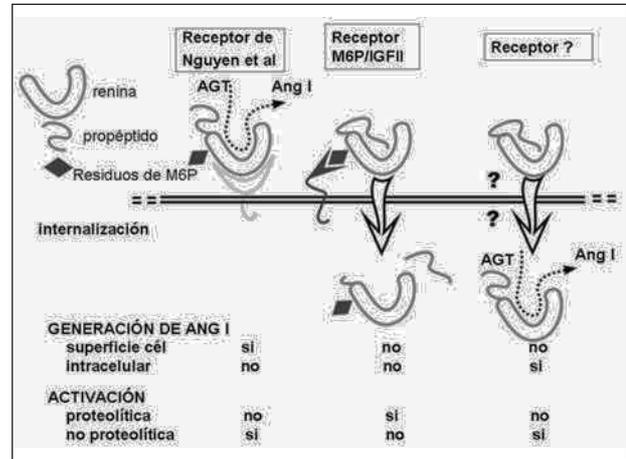


Fig. 4.—El receptor de prorenina clonado por Nguyen y cols.<sup>28</sup> facilita la producción en la superficie celular de angiotensina a partir de angiotensinógeno. El receptor M6P/IGFII induce la internalización de prorenina con residuos M6P. Un posible tercer receptor y por un mecanismo desconocido permite a la prorenina no glicosilada (esto es, sin M6P) internalizarse y posteriormente generar Ang I intracelularmente.

sangiales humanas y en membranas. Su unión a renina aumenta x4 la eficiencia catalítica de conversión de angiotensinógeno en Ang I y la unión a prorenina provocaría activación de la misma por vía no proteolítica, induciendo una señal intracelular con fosforilación de residuos de serina y tirosina además de una rápida activación de las MAP kinasas ERK1 (p44) y ERK2 (p42), demostrando por primera vez efectos de renina y prorenina independientes de los de Ang II<sup>29</sup>. ERK1/ERK2 están implicadas en procesos de hipertrofia celular y proliferación así como aumento en la síntesis de PAI-1, todos ellos promotores de lesión vascular. Por inmunohistoquímica y estudios de hibridación *in situ* se ha podido localizar este receptor en células musculares lisas en corazón y riñón, células mesangiales y en células del túbulo distal y colector. Por último, se ha sugerido la existencia de un tercer receptor<sup>30</sup> responsable de la internalización de prorenina no glicosilada y de la elevación de los niveles de angiotensina intracelular (se usó un modelo de rata transgénica Cyplal-*ren-2*). Si los resultados obtenidos en este modelo son extrapolables a otros, es algo no bien conocido por el momento.

### INHIBIDORES DE LA RENINA

La tendencia actual es lograr un bloqueo completo del SRA tanto para lograr un óptimo control

de la PA como para modificar la historia natural de las complicaciones cardio-vasculo-renales<sup>31-33</sup>. Así la combinación de IECAs-ARA II con un inhibidor de la renina está poco documentada aunque ya hay estudios en marcha sobre regresión de hipertrofia ventricular izquierda, nefropatía diabética e insuficiencia cardíaca. También se ha comprobado la eficacia antihipertensiva de los inhibidores de la renina en combinación con diuréticos tiazídicos. La inhibición desde el punto de origen de la cascada del SRA, la eficacia antihipertensiva y la larga duración de acción, así como su tolerabilidad con ausencia de interacción con otros fármacos coloca a los inhibidores de la renina a la vanguardia del tratamiento antihipertensivo<sup>34</sup>. No obstante hacen falta más estudios a largo plazo y con más variables de morbi-mortalidad para conocer el impacto de este nuevo grupo terapéutico. El grupo ideal de tratamiento lo componen los hipertensos menores de 55 años, obesos o no, en los que el SRA esta hiperactivado, los hipertensos diabéticos, en los que sistemáticamente se bloquea el SRA y los pacientes con HTA vascularrenal cuyos niveles de renina suelen estar muy elevados<sup>35</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Tamura T, Said S, Harris J, Lu W, Gerdes AM: Reverse modeling of cardiac myocyte hypertrophy in hypertension and failure by targeting of the renin-angiotensin system. *Circulation* 102: 253-259, 2000.
- Guron G, Friberg P: An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for renal development. *J Hypertens* 181: 23-137, 2000.
- Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Harringer W, Drexler H: Expression of angiotensin II and interleukine-6 in human coronary atherosclerotic plaques. Potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 101: 1372-1378, 2000.
- Brown NJ, Vaughan DE: Prothrombotic effects of angiotensin. *Adv Intern Med* 45: 419-429, 2000.
- Gilbert RE, Krum H, Wilkinson-Berka J, Kelly DJ: The renin-angiotensin system and the long-term complications of diabetes: pathophysiological and therapeutic considerations. *Diabet Med* 20: 607-621, 2003.
- Sleight P, Yusuf S, Pogue J, Tsuyuki R, Díaz R, Probstfield J; The HOPE study. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet* 358: 2130-2131, 2001.
- Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK: Renin inhibition with aliskiren: where are we now and where are we going? *J Hypertens* 24: 243-56, 2006.
- Fisher ND, Hollenberg NK: Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol* 16: 592-9, 2005.
- Sielecki AR, Hakayawa K, Fujinaga M, Murphy ME, Fraser M, Muir AK, Carilli CT, Lewici JA, Baxter JD, James MN: Structure of recombinant human renin, a target for cardiovascular-active drugs, at 2.5 Å resolution. *Science* 243: 1346-1351, 1989.
- Danser AHJ, Derckx FHM, Schalekamp MADH, Hense HW, Riegger GAJ, Schunkert H: Determinants of interindividual variation of renin and prorenin concentrations: evidence for a sexual dimorphism of (pro)renin levels in human. *J Hypertens* 16: 856-862, 1998.
- Clausmeyer S, Sturzebecher R, Peters J: An alternative transcript of the rat renin gene can result in a truncated prorenin that is transported into adrenal mitochondria. *Circ Res* 84: 337-344, 1999.
- Van Kats JP, Chai W, Duncker DJ, Schalekamp MADH, Danser AHJ: Adrenal angiotensin. Origin and site generation. *Am J Hypertens* 18: 1045-1051, 2005.
- Neves FA, Duncan KG, Baxter JD: Cathepsin B is a prorenin processing of human prorenin enzyme. *Hypertension* 27: 514-517, 1996.
- Saris JJ, Derckx FHM, De Bruin RJA, Dekkers DHW, Lamers JM, Saxena PR, Schalekamp MADH, Danser AHJ: High-affinity prorenin binding to cardiac man-6-P/IGF-II receptors precedes proteolytic activation to renin. *Am J Physiol* 280: H1706-H1715, 2001.
- Derckx FHM, Deinum J, Lipovski M, Verhaar M, Fischli W, Schalekamp MADH: Nonproteolytic «activation» of prorenin by active site-directed renin inhibitors as demonstrated by renin-specific monoclonal antibody. *J Biol Chem* 267: 22837-22842, 1992.
- Danser AHJ, Van den Dorpel MA, Deinum J, Derckx FHM, Franken AAM, Peperkamp E, De Jong PTVM, Schalekamp MADH: Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 160-167, 1989.
- Deinum J, Ronn B, Mathiesen E, Derckx FHM, Hop WC, Schalekamp MADH: Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 42: 1006-1010, 1999.
- Morganti A, Pelizzola D, Mantero F, Gazzano G, Opocher G, Piffanelli A: Immunoradiometric versus enzymatic renin assay: results of the Italian Multicenter Comparative Study. Italian Multicenter Study for Standardization of Renin Measurement. *J Hypertens* 13: 19-26, 1995.
- Deinum J, Derckx FHM, Schalekamp MADH: Improved immunoradiometric assay for plasma renin. *Clin Chem* 45: 847-854, 1999.
- van Kats JP, Danser AHJ, Van Meegen JR, Sassen LM, Verdouw PD, Schalekamp MADH: Angiotensin production by the heart: a quantitative study in pigs with the use of radio-labeled angiotensin infusions. *Circulation* 98: 73-81, 1998.
- Van Kats JP, Schalekamp MADH, Verdouw PD, Duncker DJ, Danser AHJ: Intrarenal angiotensin II: interstitial and cellular levels and site of production. *Kidney Int* 60: 2311-2317, 2001.
- Katz SA, Opsahl JA, Lunzer MM, Forbis LM, Hirsch AT: Effect of bilateral nephrectomy on active renin, angiotensinogen, and renin glycoforms in plasma and myocardium. *Hypertension* 30: 259-266, 1997.
- von Lutterotti N, Catanzaro DF, Sealey JE, Laragh JH: Renin is not synthesized by cardiac and extrarenal vascular tissues. A review of experimental evidence. *Circulation* 89: 458-470, 1994.
- Heller LJ, Opsahl JA, Wernsing SE, Saxena R, Katz SA: Myocardial and plasma renin-angiotensinogen dynamics during pressure-induced cardiac hypertrophy. *Am J Physiol* 274: R849-R856, 1998.
- Sealey JE, Goldstein M, Pitarresi T, Kudlak TT, Glorioso N, Fiamengo SA, Laragh JH: Prorenin secretion from human testis: no evidence for secretion of active renin or angiotensinogen. *J Clin Endocrinol Metab* 66: 974-978, 1988.
- Itskovitz J, Rubattu S, Levrone J, Sealey JE: Highest concentrations of prorenin and human chorionic gonadotropin in

F. HENRÍQUEZ y cols.

- gestational sacs during early human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 906-910, 1992.
27. Takahashi S, Inoue H, Miyake Y: The human gene for renin-binding protein. *J Biol Chem* 267: 13007-13013, 1992.
  28. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD: Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 109: 1417-1427, 2002.
  29. Saris JJ, Van den Eijnden MMED, Lamers MJ, Saxena PR, Schalekamp MADH, Danser AHJ: Prorenin-induced myocyte proliferation: no role for intracellular angiotensin II. *Hypertension* 39: 573-577, 2002.
  30. Peters J, Farrenkopf R, Clausmeyer S, Zimmer J, Kantachavesiri S, Sharp MG, Mullins JJ: Functional significance of prorenin internalization in the rat heart. *Circ Res* 90: 1135-1141, 2002.
  31. Jacobsen P, Anderen S, ROssing K, Jensen BR, Parving HH: Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 63: 1874-80, 2003.
  32. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM Overall programme. *Lancet* 362: 759-66, 2003.
  33. Doultou TW, He FJ, MacGregor GA: Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 45: 880-6, 2005.
  34. Stanton A: Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 3: 389-394, 2003.
  35. Ferro A, Gilbert R, Krum H: Importance of renin in blood pressure regulation and therapeutic potential of renin inhibition. *Int Clin Pract* 6060: 577-81, 2006.