



Angiotensina II: péptido clave en el daño vascular y renal

R. Alcázar*, M. Ruiz-Ortega** y J. Egido**

*Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de Alarcos. Ciudad Real. **Laboratorio de Patología Vascular y Nefrología Experimental. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La angiotensina II (Ang II) constituye el principal péptido del sistema renina angiotensina (SRA). Sus acciones locales y sistémicas como agente vasoactivo han sido ampliamente estudiadas y son bien conocidas. En los últimos diez años, sin embargo, se han descubierto otras acciones de este péptido que le convierten en una auténtica citoquina que participa como tal en el daño renal y en el daño vascular. Así, la Ang II constituye un factor de crecimiento que induciría proliferación e hipertrofia celular y modularía la producción de matriz extracelular. La Ang II, además, participaría en la respuesta inflamatoria a través de sus acciones quimiotácticas que inducirían el reclutamiento de células inflamatorias (revisado en ¹). Por otro lado, la Ang II sobre el vaso regularía la hipertrofia/hiperplasia, la migración celular vascular y la expresión de genes proinflamatorios. Niveles tisulares elevados de Ang II se han descrito en varias condiciones patológicas, sugiriendo un papel importante en la patogenia de muchas enfermedades, incluyendo hipertensión, enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio y arterioesclerosis) y enfermedades renales².

La importancia de la participación del SRA en estas enfermedades tiene claras implicaciones terapéuticas. Así, la utilización de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y de antagonistas de receptores de la angiotensina II (ARAI) disminuyen la morbi-mortalidad en pacientes con riesgo cardiovascular, tanto en prevención primaria como en secundaria. Igualmente en la nefropatía diabética los IECAs y, recientemente los ARAII, han demostrado cómo disminuyen el riesgo de desarrollar proteinuria establecida y enlentecen la progresión a la insuficiencia renal. En glomerulonefritis no diabéticas, especialmente si cursan con proteinuria importante, los IECAs y probablemente los ARAII disminuyen la proteinuria y la progresión a la insuficiencia renal³⁻⁵.

En esta revisión se comentarán algunos de estos aspectos novedosos del SRA y concretamente de la Ang II y de otros péptidos afines en el daño inflamatorio renal y vascular.

ANGIOTENSINA II

La Ang II se ha reconocido desde hace muchos años como un agente vasoconstrictor tanto local como sistémico y con acciones sobre el volumen extracelular de agua modificando la reabsorción de agua y sodio en los segmentos tubulares distales de la nefrona (no directamente, sino a través de la aldosterona). Además, y como veremos en esta revisión, es una molécula que participa activamente en los procesos de inflamación tisular.

La Ang II interacciona con las células a través de receptores específicos de membrana (AT1, AT2 y otros). Son receptores acoplados a proteínas G y pertenecen a la familia de receptores con 7 dominios transmembrana. La activación de estos receptores produce respuestas diferenciadas, en función del tipo de receptor. Vía receptor AT1 regula el crecimiento celular y la fibrosis mediadas por la activación de varios factores de transcripción nuclear, incluido el STAT, AP-1 y CREB^{6,7}. Nuestro grupo ha demostrado además, como ambos receptores comparten un mismo efecto, la activación del factor de transcripción nuclear κ B (NF- κ B) al menos en las células mesangiales y en las células de músculo liso vascular (VSMCs)^{8,9}. La activación del NF- κ B ejerce un papel primordial en el control de varios genes involucrados en la inflamación y en el daño vascular y renal, tales como citoquinas, moléculas de adhesión, NO sintetasa, ciclooxigenasa 2 y angiotensinógeno¹⁰.

ANGIOTENSINA II EN LA INFLAMACIÓN Y EN EL DAÑO RENAL

Tras cualquier agresión tisular se desencadenan una serie de respuestas inflamatorias cuyo fin último consiste en la curación con «restitutio ad inte-

Correspondencia: Jesús Egido, MD
Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid
E-mail: jegido@fjd.es

Tabla I. Factores regulados por la Ang II y que contribuyen a la inflamación tisular

- Citoquinas: IL-1, IL-6, IL-8, TNF α .
- Factores de crecimiento: TGF- β , PDGF, EGF, IGF-1, bFGF.
- Quimocinas: MCP-1, RANTES.
- Moléculas de adhesión: VCAM-1, ICAM-1, P-selectina.
- Péptidos vasoactivos: ET-1.
- Lípidos: prostaglandinas, PAF.
- NO.

grum» del tejido dañado, si bien muchas veces los mecanismos inflamatorios conducen a la cicatrización con aumento de la matriz extracelular y fibrosis tisular que desemboca a la disfunción crónica del órgano afecto. Las evidencias científicas de los últimos años han establecido claramente la participación de la Ang II en toda esta respuesta inflamatoria (revisado en 10) (tabla I), tanto en el reclutamiento de células inflamatorias, como en respuestas de proliferación/hipertrofia celular de células residentes e infiltrantes, como en la apoptosis y en la fibrosis celular. Estudios experimentales en modelos de glomerulonefritis por inmunocomplejos en ratas y en nefritis por anticuerpos antimembrana basal glomerular en ratones knock-out para el AT1¹¹⁻¹³ demuestran, que la Ang II está involucrada en la patogenia de enfermedades renales inmunes. Estos modelos sugieren que la Ang II es un mediador proinflamatorio en el riñón. De forma detallada.

Ang II y permeabilidad vascular

La Ang II interviene en el inicio de la respuesta inflamatoria al aumentar la permeabilidad vascular, tanto por su acción presora¹⁴ como por alteraciones locales independientes de las alteraciones hemodinámicas, estas últimas a través de prostaglandinas y del factor de crecimiento celular vascular endotelial (VEGF)¹⁵. Así se ha demostrado como en VSMCs, y en células glomerulares y endoteliales, la Ang II induce la expresión del VEGF¹⁵⁻¹⁶.

Ang II, quimiotaxis y adhesión celular

La migración de los monocitos y neutrófilos desde la circulación a los tejidos es un proceso esencial en la inflamación y en el que se involucran múltiples mediadores inflamatorios (revisado en 17) que median la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales, la transmigración a través

del endotelio y la migración al tejido inflamado siguiendo un estímulo quimiotáctico. Recientemente se ha descubierto como la Ang II induce la adhesión de monocitos y neutrófilos a las células endoteliales y mesangiales¹⁸⁻²⁰, a través del incremento en la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1, ICAM-1 y P-selectina²¹⁻²⁵. La Ang II participa además en el reclutamiento de células inflamatorias en los distintos tejidos a través del incremento en la producción de quimocinas como la MCP-1, principal quemoattractante de monocitos/macrófagos, e IL-8 e IP-10, potentes quemoattractantes y activadores de neutrófilos. En un modelo de nefritis por inmunocomplejos nuestro grupo ha demostrado como la infiltración de mononucleares y la regulación al alza de la quimocina MCP-1 disminuían de forma muy marcada con el tratamiento con IECAs²⁶. Posteriormente otros autores han demostrado esta producción de MCP-1 inducida por Ang II en otros tipos de glomerulonefritis inmunes^{27,28}. También se han comunicado acciones quimiotácticas de la Ang II para los linfocitos T²⁹.

Este sistema de adhesión-reclutamiento de células inflamatorias se perpetua a través de las propias células inflamatorias que son capaces de sintetizar Ang II³⁰⁻³⁴, aumentar los niveles de angiotensinógeno y la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Además, durante el proceso de diferenciación de monocitos a macrófagos, hay un aumento en la expresión de los receptores AT2. Todo esto indica que la Ang II activa las células inflamatorias que a su vez activan todos los componentes del SRA e incrementan la generación local de Ang II, contribuyendo así a perpetuar los fenómenos inflamatorios (fig. 1).

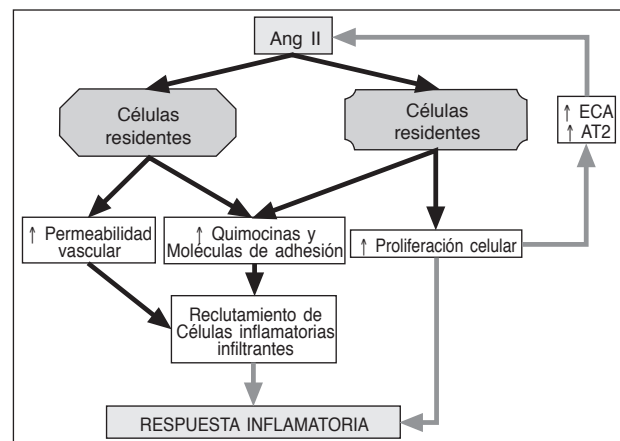


Fig. 1.—Participación del sistema renina-angiotensina en la respuesta inflamatoria tisular.

Proliferación e hipertrofia celular

Durante la inflamación las células y tejidos destruidos son sustituidos bien por el crecimiento de nuevas células parenquimatosas nativas, bien por tejidos fibroblásticos cicatriciales como ocurre frecuentemente en el riñón. En esta proliferación e hipertrofia de células infiltrantes y residentes la Ang II tiene un papel primordial. Múltiples estudios han demostrado las acciones de la Ang II como factor de crecimiento y citoquina reguladora de la producción de matriz extracelular. Estas acciones parecen estar mediadas por la inducción de PDGF, TGFβ y, últimamente de CTGF. Así por ejemplo, en el riñón, la Ang II regula el crecimiento mesangial e induce proliferación o hipertrofia dependiendo del balance intracelular entre factores de crecimiento¹ e incrementa la expresión y síntesis de proteínas de matriz extracelular, tales como fibronectina, laminina y colágenos¹. Este incremento en la matriz mesangial está mediado fundamentalmente por TGF-β. Así, la infusión de Ang II en ratas normales aumenta el TGF-β glomerular³⁵. En células mesangiales en cultivo la Ang II aumenta la expresión del mRNA del TGF-β y la conversión a la forma activa³⁵. Además, la utilización de antagonistas de los receptores AT1 e IECAs bloquea parcialmente este aumento de síntesis de matriz extracelular mediado por la Ang II^{11,35,36}.

Los cambios morfológicos en la arquitectura túbulo-intersticial constituyen uno de los principales factores pronósticos en la progresión de las enfermedades renales crónicas. La hipertrofia renal tubular puede ser importante para remodelar la nefrona. Pues bien, la Ang II participa en la hipertrofia tubular epitelial a través del TGFβ³⁷. Estas células tubulares también responden a la proteinuria produciendo otros mediadores profibróticos y proinflamatorios, así como matriz extracelular²²⁻²⁴. Además, la Ang II estimula la transformación de fibroblastos a miofibroblastos a través del PDGF-BB y del TGF-β^{20,21}. La importancia de estas células ha sido puesta de manifiesto por trabajos de nuestro grupo y de otros, que demuestran como el daño túbulo-intersticial, y por ende, el pronóstico de las glomerulonefritis se correlaciona con la presencia de miofibroblastos en el intersticio renal^{22,23}.

Evidencias recientes muestran como algunas de las acciones de la Ang II están mediadas por el CTGF una nueva citoquina profibrogénica y que es sintetizada por muchos tipos celulares, incluyendo las células epiteliales tubulares y mesangiales renales. La hiperglucemia y el «estiramiento» son otros de los estímulos que favorecen la síntesis de CTGF. Este factor de crecimiento es mediador de algunas de las acciones profibrogénicas del TGF-β. Así, incrementa la producción de matriz, se coexpresa en células de músculo liso en el área tubulointersticial y parece

tener un papel en el desarrollo y progresión de la glomerulosclerosis y de la fibrosis túbulo-intersticial³⁸. Nuestro grupo ha demostrado recientemente en células renales en cultivo como la Ang II aumenta la síntesis y la expresión del mRNA del CTGF. Además, en ratas nefríticas la utilización de IECAs disminuyó la expresión renal de CTGF coincidiendo con una disminución del TGF β y de la fibrosis, demostrando que el CTGF podría ser un mediador de la acumulación de matriz extracelular inducido por la Ang II³⁹.

Otro péptido novedoso que podría mediar las acciones de la Ang II sería la PTHrp, un agente vasodilatador y mitogénico que aparece en modelos experimentales de daño renal agudo y crónico. Nuestro grupo ha demostrado también como tanto *in vitro* como *in vivo* la Ang II incrementa la PTHrp a través de los receptores AT1, soportando la hipótesis de que este péptido participa de forma activa en el daño renal inducido por la Ang II⁴⁰.

Ang II y degradación de la matriz extracelular

La fibrosis intersticial se produce no sólo por el aumento en la síntesis de matriz extracelular, sino por la disminución de la degradación de la misma. Al parecer la Ang II y a través de la activación de receptores AT4 induce la producción renal de inhibidores de la proteasa como metaloproteinasas y PAI-I, que inactivan las proteasas renales que habitualmente regulan el reciclaje de la matriz⁴¹. Esta acción de inactivación de proteasas también tiene su importancia en las acciones antifibrinolíticas que se comentarán más adelante.

ANGIOTENSINA II EN EL DAÑO VASCULAR Y EN LA ARTERIOSCLEROSIS

El daño vascular arterial que conduce a la arteriosclerosis puede considerarse un *fenómeno inflamatorio*, al igual que ocurre con el daño inflamatorio renal de las glomerulonefritis. La participación de la Ang II en la patogenia de la arteriosclerosis se está empezando a dilucidar. Ya se sabía hace tiempo que en el daño vascular existía activación del SRA⁴², y que la utilización de IECAs en modelos de daño vascular prevenía el desarrollo de arteriosclerosis⁴³. Inicialmente este beneficio se atribuía a la reducción en la presión arterial o a una menor oxidación de las LDL, pero datos recientes sugieren que puede deberse a un bloqueo de las acciones celulares de la Ang II, tanto en la disfunción endotelial como en el estrés oxidativo.

Las fases más precoces de la arteriosclerosis se caracterizan por la *disfunción endotelial*, que precipitará la adhesión e infiltración progresiva de monocitos

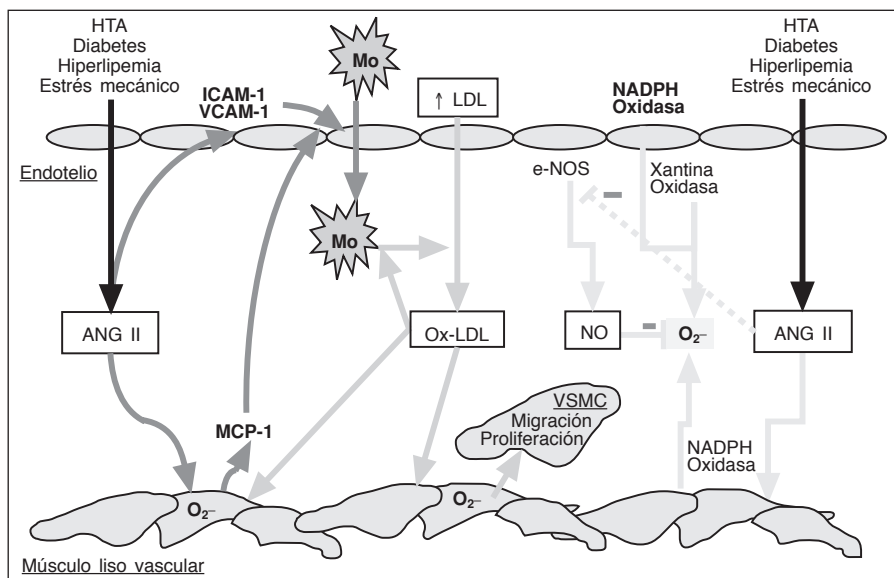


Fig. 2.—Participación de la Ang II en la arteriosclerosis. La Ang II, estimulada por muy diversos factores, induce moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1) y la quimocina MCP-1, potente quimioattractante de monocitos y macrófagos, favoreciendo la infiltración de estas células en la pared vascular. Los macrófagos activados inducirán la oxidación de la LDL mediante diversas enzimas oxidativas. Esta LDL oxidada estimulará la migración y proliferación de células musculares y la síntesis de nuevas citoquinas proinflamatorias. La Ang II también contribuye al daño inflamatorio, favoreciendo el estrés oxidativo, ya que aumenta la actividad de la NADPH oxidasa y disminuye la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial.

circulantes, que se diferenciarán a macrófagos en el subendotelio⁴⁴. En este contexto, se ha demostrado como la Ang II regula el crecimiento y la migración de células musculares y fibroblastos, la apoptosis de células endoteliales y la diferenciación de monocitos a macrófagos⁴⁵. La Ang II también contribuye al infiltrado inflamatorio que puede apreciarse en la lesión vascular arterial. Así, en células vasculares endoteliales y en VSMCs, la Ang II incrementa las moléculas de adhesión como P-selectina, ICAM-1 y VCAM-1. Igualmente en ratas transgénicas hipertensas, sólo el bloqueo AT1 pero no el vasodilatador hidralazina, disminuyó el número de monocitos activados en la pared vascular, así como el daño celular endotelial. Además la Ang II induce otras potentes respuestas inflamatorias en las VSMCs, tales como el estímulo de liberación de factores de crecimiento, citoquinas y quimocinas, de forma similar a lo que ocurre en la inflamación tisular renal⁴⁶. *In vivo*, la infusión de Ang II a ratas induce hipertensión arterial caracterizada por aumento de VCAM-1 en la aorta. Además, ratas hipertensas presentan marcada infiltración monocitaria y aumento de MCP-1^{24,47}. El MCP-1 es la quimocina que más contribuye al desarrollo de aterosclerosis e HTA. En un estudio reciente usando ratones deficientes en el receptor de quimocinas CC⁴⁸ se demostró la importantísima contribución de la infiltración por macrófagos en la hipertrofia vascular inducida por Ang II. Además ya hemos comentado como la Ang II puede inhibir las proteasas y favorecer un estado antifibrinolítico y, por tanto, procoagulante⁴⁹. Se ha demostrado, además que la ECA, la Ang II y los receptores de la angiotensina II están presentes en lesiones arterioscle-

róticas humanas. Más aun, estos componentes del sistema renina angiotensina están producidos por todos los componentes celulares de la pared capilar: VSMCs, células endoteliales, fibroblastos y macrófagos⁵⁰. Se ha demostrado recientemente que en el tejido vascular sano y enfermo la Ang II puede formarse por otras vías distintas de la ECA, como es la vía de la quimasa, una endopeptidasa neutra producida en gran cantidad por las células vasculares. Su cinética es similar a la de la ECA, pero no se afecta por los IECAs⁵¹. Así, al menos en el corazón y en los grandes vasos arteriales se ha visto como es la quimasa la enzima que más importancia tiene en la generación local de Ang II.

In vivo se ha estudiado la influencia de la Ang II en la progresión de arteriosclerosis en un modelo de ratones con déficit de apolipoproteína E, cofactor que aclara el LDL colesterol y que desarrollan una hipercolesterolemia severa y una arteriosclerosis elevada con dietas ricas en grasas. El tratamiento continuado con Ang II aceleró de forma muy llamativa la aterosclerosis en la aorta de los ratones, tanto comparado con el grupo control como comparado con el grupo tratado con noradrenalina para mantener presiones arteriales similares al grupo de Ang II, demostrando que este efecto es independiente del efecto aterógeno *per se* de la hipertensión arterial⁵².

Una de las principales acciones aterogénicas de la Ang II es a través del *estrés oxidativo*. De hecho muchos autores consideran la arteriosclerosis como una enfermedad inflamatoria de la pared vascular que se amplifica por el estrés oxidativo. Las fuentes de estrés oxidativo en la pared vascular se resumen en la figura 2. En una situación de exceso de LDL

circulante, ésta es atrapada en el espacio endotelial y fijada a la matriz extracelular. Aquí se oxida a LDL oxidada mediante la acción de diversas oxidasas (liopooxigenasa de macrófagos, mieloperoxidasa o NADPH oxidasa). Esta LDL oxidada altera profundamente la homeostasis vascular local, induciendo la formación de células grasas a partir de VSIVCs y macrófagos, y la liberación de factores de crecimiento y de citoquinas, incluida la Ang II. La Ang II cerrará el círculo reclutando a través de la quimocina MCP-1 más monocitos circulantes que migrarán y proliferarán en el subendotelio^{24, 47, 53, 54}.

La Ang II y las LDL oxidadas interactúan entre sí amplificando sus efectos. Así, la hipercolesterolemia incrementa la expresión de AT1 en las VSMC y aumenta la respuesta de estas células a la Ang II^{55, 56}. Igualmente la Ang II incrementa el receptor para las LDL oxidadas en las células endoteliales y en los macrófagos, contribuyendo a la activación de los macrófagos y a la disfunción endotelial^{57, 58}.

El grado de estrés oxidativo del endotelio está en función del balance entre el NO y los radicales O_2^- . El NO es un potente captor de radicales libres y, aparte de sus conocidas propiedades vasodilatadoras, inhibe la proliferación y migración de las VSMCs y la agregación plaquetaria⁵⁹. Sus acciones, por tanto, se consideran antiaterógenas, si bien en altas concentraciones el propio NO puede generar peroxinitrito, un potente oxidante⁶⁰. La principal fuente de radicales O_2^- procede de las oxidasas fagocíticas y no fagocíticas, siendo la NADPH oxidasa la más estudiada⁴⁵. De hecho, se ha demostrado correlación entre el incremento en la actividad funcional de la NADPH oxidasa y la enfermedad coronaria de forma independiente a otros factores de riesgo cardiovascular⁶¹. La Ang II favorece la acción oxidante al inducir la activación de la NADPH oxidasa de forma independiente al aumento de la TA, ya que la noradrenalina, otro fármaco presor no tiene ese efecto sobre la NADPH oxidasa^{62, 63}. Además, algunas de las acciones proinflamatorias sobre la pared vascular de la Ang II están mediadas por la activación de la NADPH oxidasa, tales como el reclutamiento de monocitos a través del MCP-1, o la acción mitógena sobre las VSMCs a través de la inducción de la IL-6^{64, 65}.

ANGIOTENSINA II Y FIBRINÓLISIS

El sistema activador del plasminógeno, más conocido como sistema fibrinolítico constituye una defensa importante frente a la trombosis intravascular. Las acciones de los activadores del plasminógeno (el más importante a nivel tisular es el t-PA) se contra-

rrestan por los inhibidores de la activación del plasminógeno, de los cuales el PAI-1 es el más importante. La fibrinólisis puede controlarse localmente gracias a que las células endoteliales y las VSMCs son fuentes tanto de t-PA como de PAI-1⁶⁶. En este contexto se ha demostrado como una actividad fibrinolítica disminuida se asocia a un mayor riesgo cardiovascular. Así, niveles elevados de PAI-1 son un factor de riesgo independiente tanto para eventos isquémicos primarios como para progresión de enfermedad coronaria y reinfartos⁶⁷⁻⁶⁹. Se ha demostrado como el SRA interacciona con este sistema fibrinolítico. Así, la infusión de Ang II incrementa rápidamente y de forma dosis dependiente los niveles circulantes de PAI-1, tanto en normotensos como en hipertensos⁷⁰ sin modificar los de t-PA. Este efecto está mediado, al menos en células endoteliales bovinas, por la angiotensina IV (un péptido resultante de la fragmentación de la Ang II), que interacciona con el receptor 4 de angiotensina (AT4)⁷¹. En VSMCs de rata, sin embargo, la expresión de PAI-1 se induce directamente por la Ang II a través del receptor AT-1⁷². Resulta interesante las observaciones de cómo la infusión de bradikinas incrementa los niveles circulantes de t-PA, sin modificar los de PAI-1⁷³⁻⁷⁵, apoyando un efecto preferencial y favorable de los IECAs (que además de bloquear la angiotensina inhibe la degradación de las bradiquininas) sobre la fibrinólisis. De hecho, en varios estudios clínicos en pacientes con infarto agudo de miocardio, el tratamiento con IECAs incrementa los niveles de PAI-1 y mantiene la actividad fibrinolítica en rango normal, a diferencia de lo que ocurre en el grupo placebo, pudiendo esta acción explicar la limitación en la expansión del infarto de miocardio observada con la utilización precoz de IECAs^{76, 77}.

Por tanto, la Ang II tiene acciones inhibitorias sobre el sistema fibrinolítico local, lo que podría contribuir a la progresión de la arteriosclerosis. Estas acciones perjudiciales pueden ser contrarrestadas mediante el bloqueo del SRA con IECAs y con ARA II, lo que podría explicar el efecto beneficioso observado con estos fármacos en la disminución del riesgo cardiovascular tanto en prevención primaria como en secundaria.

RECEPTORES DE LA ANG II Y EL FACTOR NUCLEAR KAPPA B

Los dos principales receptores de la Ang II son los tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2). La utilización de antagonistas específicos de estos receptores han demostrado que los receptores AT1 están involucrados en la proliferación celular, en la producción de cito-

quinas y proteínas de la matriz extracelular, en la vasoconstricción arteriolar y en el remodelado cardíaco. Los receptores AT₂, por el contrario, regulan la natriuresis renal, la apoptosis y tienen propiedades inhibitorias sobre la proliferación celular y sobre la formación neointimal tras el daño vascular^{1,78-81}. Algunas de las respuestas a la Ang II están mediadas por ambos receptores AT₁ y AT₂, incluyendo la síntesis de colágeno y la liberación de NO⁸²⁻⁸⁴.

El factor nuclear Kappa B (NF-κB) incluye una familia de factores de transcripción que regulan la expresión de numerosos genes, incluyendo citoquinas, quimocinas, moléculas de adhesión, NO sintetasa, ciclooxigenasa 2 y angiotensinógeno (revisado en⁸⁵). Se ha descrito la activación de este factor de transcripción en ciertas condiciones que se asocian con la activación del SRA, incluyendo lesiones inflamatorias, vasculares, arteriosclerosis y daño renal^{86,87}. El bloqueo del NF-κB mediante varias estrategias, que incluyen inhibidores específicos, IECAs, estatinas, glucocorticoides y antioxidantes, mejora el daño cardíaco, vascular y renal^{88,89}. Además, se ha observado como el NF-κB se activa en los túbulos y en los glomérulos de varios modelos experimentales de daño renal⁹⁰. Nuestro grupo ha demostrado recientemente en biopsias renales de pacientes con glomerulonefritis crónicas (nefropatía membranosa y cambios mínimos) cómo la activación del NF-κB en las células tubulares epiteliales se correlaciona claramente con la magnitud de la proteinuria, lo que tiene claras implicaciones pronósticas⁹⁰.

Existe una íntima relación entre el SRA y el factor de transcripción NF-κB. Así, nuestro grupo ya demostró *in vitro* como la Ang II activa el factor nuclear Kappa B (NF-κB) en VSMCs y en células mesangiales^{26,91}. Recientemente en aorta de ratas normales y en VSMC de ratones AT₁ knock-out hemos demostrado como esta activación del NF-κB es a través de los receptores AT₁ y AT₂⁹². Otros estudios *in vivo* han demostrado como la infusión sistémica de Ang II aumenta la actividad del NF-κB en los vasos y en el riñón, tanto en células residentes como infiltrantes^{8,92}. Todos estos estudios sugieren que la Ang II puede contribuir a los procesos inflamatorios y a la arteriosclerosis a través de la activación del NF-κB y de sus genes inflamatorios. La interrelación entre los dos receptores AT₁ y AT₂ con el NF-κB, los mediadores involucrados con la activación de cada receptor y sus implicaciones en el daño tisular se resumen en la figura 3.

CONCLUSIÓN

Se ha revisado someramente la participación de la Ang II, auténtica citoquina proinflamatoria, en la pa-

togenia de enfermedades renales y cardiovasculares. Así, interviene en el reclutamiento tisular de células inflamatorias, activando directamente las células mononucleares o regulando moléculas de adhesión y quimocinas por las células residentes. Las propias células reclutadas son capaces de activar el SRA e incrementar la generación local de Ang II, aumentando la respuesta inflamatoria. Además, la Ang II modula la actividad fibrinolítica y la oxidación de lipoproteínas en la pared arterial, contribuyendo a la patogenia y a la progresión de la arteriosclerosis. Muchas de estas acciones proinflamatorias de la Ang II están producidas por la activación de factores de transcripción como el NF-κB a través de la unión a los receptores AT₁ y en algunas circunstancias determinadas a los AT₂. El descubrimiento de mediadores nuevos de la inflamación regulados por la Ang II abre las puertas a nuevas posibilidades terapéuticas para estas enfermedades.

AGRADECIMIENTOS

Los trabajos aquí citados han sido financiados por ayudas del FIS (99/0425), CAM (08.4/0017/2000, 08.9/0002/2000) y Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo.

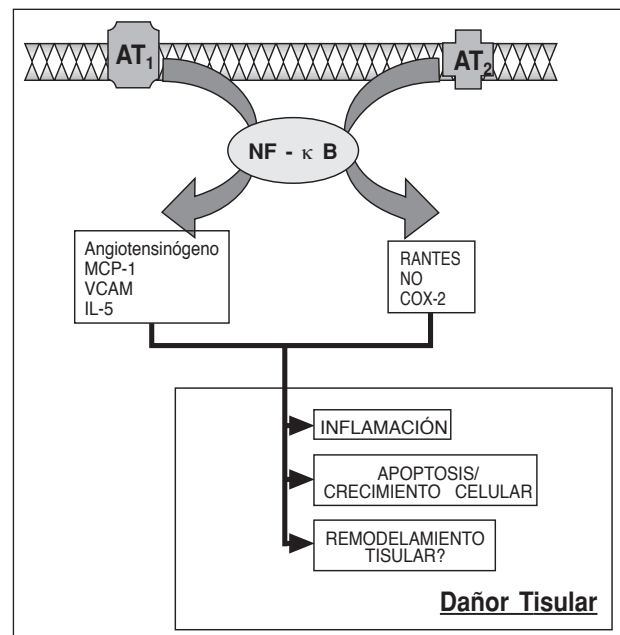


Fig. 3.—Participación del factor de transcripción NF-κB en el daño tisular mediado por angiotensina. Algunos de los genes proinflamatorios son inducidos por la vía AT₁-NF-κB y otros por la vía NF-κB o por ambos receptores, dependiendo del tipo de tejido y de la noxa.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ANG II: Angiotensina II.
 AP-1: Activador de proteína 1.
 ARALL: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
 bFGF: Factor básico de crecimiento de fibroblastos.
 CREB: Proteína fijadora de elemento respondedor al AMPc.
 CTGF: Factor de crecimiento del tejido conectivo.
 ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular 1.
 IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
 IL-1, IL-6,
 IL-8: Interleucina 1, interleucina 6, interleucina 8
 IP-10: Proteína 10 inducible por interferón.
 MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos 1.
 NK- κ B: Factor de transcripción nuclear Kappa-B.
 NO: Óxido nítrico.
 PAI-1: Inhibidor 1 de plasminógeno.
 PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
 RANTES: «Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted».
 SRA: Sistema Renina Angiotensina.
 TGF- β : Factor de crecimiento transformador Beta.
 TNF- α : Factor de necrosis tumoral.
 t-PA: Activador de plasminógeno tisular.
 VCAM-1: Molécula de adhesión celular vascular 1.
 VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial.
 VSMC: Células de músculo liso vascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 49:578-597, 1996.
- Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Egido J: Angiotensin II: A double-edged sword in inflammation. *J Nephrol* 13(S3): S101-S10, 2000.
- Ruggenenti P, Remuzzi G: Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for non-diabetic progressive renal disease. *Curr Op Nephrol Hypert* 6: 489-495, 1997.
- Ritz E, Orth SR: Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 341: 1127-1135, 1999.
- Hosteter TH: Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 910-912, 2001.
- Marrero MB, Schieffer B, Paxton WG y cols.: Direct stimulation of Jak/STAT pathway by the angiotensina II AT1 receptor. *Nature* 357: 247-250, 1995.
- Nahman NS, Rothe KI, Falkenhain ME y cols.: Angiotensin II induction of fibronectin biosynthesis in cultured human mesangial cells: association with CREB transcription factor activation. *J Lab Clin Med* 127: 599-611, 1996.
- Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, Blanco J, Egido J: Systemic infusion of angiotensin II into normal rats activates nuclear factor κ B and AP-1 in the kidney. *Am J Pathol* 158: 1743-1756, 2001.
- Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, König S, Wittig B, Egido J: Angiotensin II activates nuclear transcription factor κ B through AT1 and AT2 receptors in cultured vascular smooth muscle cells. Molecular mechanisms. *Circ Res* 23: 1266-1272, 2000.
- Ruiz-Ortega RI, Lorenzo O, Suzuki Y, Rupérez M, Egido J: Proinflammatory actions of angiotensins. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 321-329, 2001.
- Ruiz-Ortega M, González S, Seron D y cols.: ACE inhibition reduces proteinuria, glomerular lesions and extracellular matrix production in a normotensive rat model of immune complex nephritis. *Kidney Int* 48: 1778-1, 1995.
- Suzuki Y, Shirato I, Okumura K y cols.: Distinct contribution of Fc receptors and angiotensin II dependent pathways in anti-GBM glomerulonephritis. *Kidney Int* 54: 1166-1174, 1998.
- Hisada Y, Sugaya T, Yamanouchi M y cols.: Angiotensin II plays a pathogenic role in immune-mediated renal injury in mice. *J Clin Invest* 103: 627-635, 1999.
- Goldby FS, Beilin U: How an acute rise in arterial pressure damages arterioles. Electron microscopic changes during angiotensin infusion. *Cardiovasc Res* 6: 569-584, 1972.
- Williams B, Baker AQ, Gallacher B, Lodwick D: Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 25: 913-917, 1995.
- Chua CC, Hamdy RC, Chua BH: Upregulation of vascular endothelial growth factor by angiotensin II in rat heart endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1401: 187-194, 1998.
- Egido J, Alcázar R: «Las quimocinas». En: Manual de Inflamación. Ed: Medical and Marketing Communications, S.L. Madrid. pp. 67-83, 1999.
- Mene R Fais S, Cinotti GA y cols.: Regulation of U-937 monocyte adhesion to cultured human mesangial cells by cytokines and vasoactive agents. *Nephrol Dial Transplant* 10: 481-489, 1995.
- Kim JA, Berliner JA, Nadler JL: Angiotensin II increases monocyte binding to endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 226: 862-868, 1996.
- Krejcy K, Eichler HG, Jilma B y cols.: Influence of angiotensin II on circulating adhesion molecules and blood leukocyte count *in vivo*. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 9-14, 1996.
- Grafe M, Auch-Schwelk W, Zakrzewicz A y cols.: Angiotensin II-induced leukocyte adhesion on human coronary endothelial cells is mediated by E-selectin. *Circ Res* 81: 804-811, 1997.
- Tayeh MA, Scicli AG: Angiotensin II and bradykinin regulate the expression of P-selectin on the surface of endothelial cells in culture. *Proc Assoc Am Phys* 110: 412-421, 1998.
- Pastore L, Tessitore A, Martinotti S y cols.: Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by human vascular endothelial cells and increases soluble ICAM-1 release *in vivo*. *Circulation* 100: 1646-1652, 1999.
- Tummala PE, Chen XL, Sundell CL y cols.: Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: a potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation* 100: 1223-1229, 1999.
- Piqueras L, Kubes P, Álvarez A y cols.: Angiotensin II induces leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo* via AT1 and AT2 receptor-mediated P-selectin unregulation. *Circulation* 102: 2118-2123, 2000.
- Ruiz-Ortega M, Bustos C, Hernández-Presa MA, Lorenzo O, Plaza JJ, Egido J: Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in experimental immune complex nephritis through nuclear factor-kappa B activation and monocyte chemoattractant protein-1 synthesis. *J Immunol* 161: 430-439, 1998.
- Wolf G, Schneider A, Helmchen U, Stahl RA: AT1-receptor antagonists abolish glomerular MCP-1 expression in a model of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Exp Nephrol* 6: 112-120, 1998.
- Hisada Y, Sugaya T, Yamanouchi M, Uchida H, Fujimura H, Sakurai H, Fukamizu A, Murakami K: Angiotensin II plays a pathogenic role in immune-mediated renal injury in mice. *J Clin Invest* 103: 627-635, 1999.

R. ALCÁZAR y cols.

29. Weinstock JV, Kassab J: Chemotactic response of splenic mononuclear cells to angiotensin II in murine schistosomiasis. *J Immunol* 137: 2020-2024, 1986
30. Reilly CF, Tewksbury DA, Schechter NM, Travis J: Rapid conversion of angiotensin I to angiotensin II by neutrophil and mast cell proteinases. *J Biol Chem* 257: 8619-8622, 1982.
31. Klickstein LB, Kaempfer CE, Wintroub BU: The granulocyte-angiotensin system. Angiotensin I-converting activity of cathepsin G. *J Biol Chem* 257: 15042-15046, 1982.
32. Gómez RA, Norling LL, Wilfong N y cols.: Leukocytes synthesize angiotensinogen. *Hypertension* 21: 470-475, 1993.
33. Owen CA, Campbell EJ: Angiotensin II generation at the cell surface of activated neutrophils: novel cathepsin G-mediated catalytic activity that is resistant to inhibition. *J Immunol* 160: 1436-1443, 1998.
34. Tonnesen MG, Klempner MS, Austen KF, Wintroub BU: Identification of a human neutrophil angiotensin II-generating protease as cathepsin G. *J Clin Invest* 69: 25-30, 1982.
35. Border WA, Noble NA: Interactions of transforming growth factor- β and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 31: 181-188, 1998.
36. Wu LL, Cox A, Roe W, Dziadek M, Cooper ME, Gilbert RE: Transforming growth factor β 1 and renal injury following subtotal nephrectomy in the rat: role of the renin-angiotensin system. *Kidney Int* 51: 1555-1567, 1997.
37. Wolf G, Ziyadeh FN: Renal tubular hypertrophy induced by angiotensin II. *Semin Nephrol* 17: 448-454, 1997.
38. Gupta S, Clarkson MR, Duggan J, Brady HR: Connective tissue growth factor: potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int* 58: 1389-1399, 2000.
39. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J: Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 38: 635-638, 2001.
40. Lorenzo O, Ruiz-Ortega M, Rupérez M, Ortega A, Blanco J, Ortega L, Esbrit P, Egido J: Modulation of Parathyroid Hormone (PTH)-Related Protein (PTHrP) System by Angiotensin II (AngII) in the Rat Kidney. *J Am Soc Nephrol* 12: S1 (Abstract: A2972), 2001.
41. Nakamura S, Nakamura I, Ma L, Vaughan DE, Fogo A: Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor *in vivo*. *Kidney Int* 58: 251-259, 2000.
42. Kim S, Iwao H: Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 52: 11-13, 2000.
43. Ambrosioni E, Bacchelli S, Degli Esposti D, Borghi C: ACE-inhibitors and atherosclerosis. *Eur J Epidemiol* 8 (Supl. 1): 129-133, 1992.
44. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R: Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 842-851, 1998.
45. Weiss D, Sorescu D, Taylor WR: Angiotensin II and Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 87(S): 25C-32C, 2001.
46. Schmidt-Ott KM, Kagiya S, Phillips MI: The multiple actions of angiotensin II in atherosclerosis. *Regul Pept* 93: 65-77, 2000.
47. Capers Q IV, Alexander RW, Lou P y cols.: Monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic tissues of hypertensive rats. *Hypertension* 30: 1397-1402, 1997.
48. Bush E, Maeda N, Kuziel WA y cols.: CC chemokine receptor 2 is required for macrophage infiltration and vascular hypertrophy in angiotensin II induced hypertension. *Hypertension* 36: 360-363, 2000.
49. Vaughan DE: The renin-angiotensin system and fibrinolysis. *Am J Cardiol* 79: 12-16, 1997.
50. Pratt RE: Angiotensin II and the control of cardiovascular structure. *J Am Soc Nephrol* 10 (Supl. 1): S120-S128, 1999.
51. Arakawa K, Urata H: Hypothesis regarding the pathophysiological role of alternative pathways of angiotensin II formation in atherosclerosis. *Hypertension* 36: 638-641, 2000.
52. Weiss D, Kools JJ, Taylor WR: Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Circulation* 103: 448-454, 2001.
53. Han KH, Tangirala RK, Green SR, Quehenberger O: Chemokine receptor CCR2 expression and monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis in human monocytes: a regulatory role for plasma LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1983-1991, 1998.
54. Chisolm GM, Steinberg D: The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radic Biol Med* 28: 1815-1826, 2000.
55. Nickenig G, Jung O, Strehlow K, Zolk O, Linz W, Scholkens BA, Bohm M: Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1-receptor expression. *Am J Physiol* 272: H2701-H270, 1997.
56. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M: Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 100: 2131-2134, 1999.
57. Li DY, Zhang YC, Philips MI, Sawamura T, Mehta X: Upregulation of endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein (LOX-1) in cultured human coronary artery endothelial cells by angiotensin II type 1 receptor activation. *Circ Res* 84: 1043-1049, 1999.
58. Morawietz H, Rueckschloss U, Niemann B, Duerrschmidt N, Galle J, Hakim K, Zerkowski H, Sawamura T, Holtz J: Angiotensin II induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 100: 899-902, 1999.
59. Harrison DG: Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 100: 2153-2157, 1997.
60. O'Donnell VB, Freeman BA: Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways: implications for vascular disease. *Circ Res* 88: 12-21, 2001.
61. Guzik TJ, West NE, Black E, McDonal D, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM: Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ Res* 86: E85-E90, 2000.
62. Ushio-Fukai M, Zafari AM, Fukui T, Ishizaka N, Griendling KK: p22phox is a critical component of the superoxide-generating NADH/NADPH oxidase system and regulates angiotensin II-induced hypertrophy in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 271: 23317-23321, 1996.
63. Azafari AM, Ushio-Fukai M, Akers M, Yin Q, Shah A, Harrison DG, Taylor WR, Griendling KK: Role of NADH/NADPH oxidase-derived H₂O₂ in angiotensin II-induced vascular hypertrophy. *Hypertension* 32: 488-495, 1998.
64. Chen XL, Tummala PE, Olbrych MT, Alexander RW, Medford RM: Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 83: 952-959, 1998.
65. Kranzhofer, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kubler W: Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 1623-1629, 1999.
66. Vaughan DE: Angiotensin, fibrinolysis and vascular homeostasis. *Am J Cardiol* 87 S: 18C-24C, 2001.
67. Hamsten A, De Faire U, Walldius G, Dahlén G, Szamosi A, Landou C, Blombäck M, Wiman B: Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 2: 3-9, 1987.
68. Thøgersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, Hallmans G: High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 98: 2241-2247, 1998.

69. Båvenholm P, De Faire U, Landou C, Efendic S, Nilsson J, Wiman B, Hamsten A: Progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients is linked to disturbances of carbohydrate and lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function. *Eur Heart J* 19: 402-410, 1998.
70. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, Seely EW, Williams GH, Vaughan DE: Stimulation of plasminogen activator inhibitor *in vivo* by infusion of angiotensin II: evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 87: 1969-1973, 1993.
71. Kerins DM, Hao Q, Vaughan DE: Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV. *J Clin Invest* 96: 2515-2520, 1996.
72. Van Leeuwen RTJ, Kol A, Andreotti F, Klufft C, Maseri A, Sperti G: Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue-type plasminogen activator messenger RNA in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circulation* 90: 362-368, 1994.
73. Brown NJ, Gainer JV, Stein CM, Vaughan DE: Bradykinin stimulates tissue plasminogen activator release in human vasculature. *Hypertension* 33: 1431-1435, 1999.
74. Nakamura S, Nakamura I, Ma L, Vaughan DE, Fogo AB: Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor *in vivo*. *Kidney Int* 58: 251-259, 2000.
75. Brown NJ, Nadeau JH, Vaughan DE: Selective stimulation of tissue-type plasminogen activator (t-PA) *in vivo* by infusion of bradykinin. *Thromb Haemost* 77: 522-525, 1997.
76. Schulman SP, Weiss JL, Becker LC, Guerci AD, Shapiro EP, Chandra NC, Siu C, Flaherty JT, Coombs V, Taube JC y cols.: Effect of early enalapril therapy on left ventricular function and structure in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 76: 764-770, 1995.
77. Vaughan DE, Rouleau J-L, Ridker PM, Arnold JMO, Menapace FJ, Pfeffer MA, on behalf of the HEART Study Investigators: effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 96: 442-447, 1997.
78. Wolf G, Neilson EG: Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 3: 1531-1540, 1993.
79. Timmermans PBMW, Wong PC, Chiu AT y cols.: Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonist. *Pharmacol Rev* 45: 205-251, 1993.
80. Matsubara H: Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res* 83: 1182-1191, 1998.
81. Sadoshima J: Cytokine actions of angiotensin II. *Circ Res* 86: 1187-1189, 2000.
82. Seyedi N, Xu X, Nasjletti A, Hintze TH: Coronary kinin generation mediates nitric oxide release after angiotensin receptor stimulation. *Hypertension* 26: 164-170, 1995.
83. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT: Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 26: 809-820, 1994.
84. Yang CH, Shyr MH, Tan PP, Chan SH: Participation of AT1 and AT2 receptors in the differential interaction between angiotensin II or III and alpha-2 adrenoceptors in the nucleus reticularis gigantocellularis in cardiovascular, regulation and antinociception in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 279: 795-802, 1996.
85. Guijarro C, Egido J: Transcription factor- κ B (NF- κ B) and renal disease. *Kidney Int* 59: 415-424, 2001.
86. Barnes PJ, Karin M: Nuclear factor- κ B. A pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Engl J Med* 336: 1066-1071, 1997.
87. Chen F, Castranova V, Shi X, Demers LM: New insights into the role of nuclear factor-kappaB, a ubiquitous transcription factor in the initiation of diseases. *Clin Chem* 45: 7-17, 1999.
88. Egido J, Hernández-Presa MA, Tuñón J y cols.: Transcription factor-[kappa]B and cardiovascular disease. *Cardiovasc Risk Factor* 9: 159-168, 2000.
89. Muller DN, Dechend R, Mervaala EM y cols.: NF-kappaB inhibition ameliorates angiotensin II-induced inflammatory damage in rats. *Hypertension* 35: 193-201, 2000.
90. Mezzano SA, Barria M, Droguett MA, Burgos ME, Ardiles LG, Flores C, Egido J: Tubular NF- κ B and AP-1 activation in human proteinuric renal disease. *Kidney Int* 70: 1377-1377, 2001.
91. Hernández-Presa M, Bustos C, Ortego M, Tuñón J, Renedo G, Ruiz-Ortega M, Egido J: Angiotensin converting enzyme inhibition prevents arterial NF- κ B activation, MCP-1 expression and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 95: 1532-1541, 1997.
92. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, Suzuki Y, Egido J: Angiotensin II activates nuclear transcription factor- κ B in aorta of normal rats and in vascular smooth muscle cells of AT1 knockout mice. *Nephrol Dial Transplant* 16 (S1): 27-33, 2001.