



## *Angiotensina II: auténtica citoquina en el daño vascular*

**M. Ruiz-Ortega, V. Esteban, M. Rupérez, E. Sánchez-López, A. F. López, J. Rodríguez-Vita y J. Egido**

Vascular and Renal Laboratory. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

El empleo de fármacos que bloquean el sistema renina angiotensina (RAS) es un tratamiento muy utilizado en diversas enfermedades cardiovasculares y renales. La angiotensina II (AngII), el principal péptido efector de este sistema, se consideraba clásicamente como un agente vasoconstrictor, en los últimos años este concepto ha evolucionado hasta redefinirlo como una citoquina pleiotrópica implicada en la regulación del crecimiento celular, la respuesta inflamatoria y en procesos de fibrosis. La AngII ejerce sus respuestas a través de dos receptores, AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>. El receptor AT<sub>1</sub> es el responsable de la mayor parte de las acciones conocidas de la AngII, como vasoconstricción, proliferación celular y regulación de la matriz extracelular. El AT<sub>2</sub> participa en la anti-proliferación, contrarrestando el crecimiento celular inducido por la activación del AT<sub>1</sub>. Los mecanismos moleculares implicados en la señalización de AngII son extremadamente complejos y están muy regulados implicando la producción de factores de crecimiento (TGF- $\beta$ , PDGF, PTHrP y el recientemente descrito CTGF), citoquinas (IL-6 y TNF) y quimioquinas (MCP-1 y RANTES), y la activación de complejos sistemas de señales intracelulares (proteínas quinasas, factores de transcripción y regulación del estado oxidación celular). Estudios experimentales en enfermedades renales han demostrado que el bloqueo del receptor AT<sub>2</sub> disminuye el infiltrado inflamatorio. El factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) regula la transcripción de muchos genes im-

plicados en la respuesta inmune e inflamatoria. La AngII activa el NF- $\kappa$ B a través de los receptores AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>. Algunos datos sugieren que la ruta AT<sub>2</sub>/NF- $\kappa$ B participa en el reclutamiento de células inflamatorias en el riñón, sugiriendo la importancia del estudio del receptor AT<sub>2</sub> en enfermedades inflamatorias. Además de la AngII, otros péptidos del RAS, como los productos de degradación del extremo N-terminal de Ang, la AngIII y la AngIV, o del C-terminal, la Ang (1-7) también poseen actividad biológica. Cuando se bloquean los receptores AT<sub>1</sub>, los niveles plasmáticos de AngII están elevados y se pueden formar los péptidos de degradación (AngIII, AngIV y Ang1-7). Estos péptidos, a través de la unión a receptores específicos, podrían estar implicados en la progresión del daño tisular o en los efectos beneficiosos de los bloqueantes del RAS. En células vasculares y renales hemos observado que la AngIII activa el NF- $\kappa$ B a través de ambos receptores AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>, mientras que la AngIV y la Ang1-7 activan el NF- $\kappa$ B por un proceso independientemente de los receptores AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>. Estos datos se han confirmado mediante estudios en células obtenidas de ratones deficientes en el receptor AT<sub>1</sub>. La observación de que los péptidos de Ang, a través de diferentes receptores, activen la ruta del NF- $\kappa$ B podría tener importantes consecuencias patologías y clínicas que aún se desconocen. Todos estos datos muestran la complejidad del RAS y la importancia de su modulación en la progresión de la enfermedad.