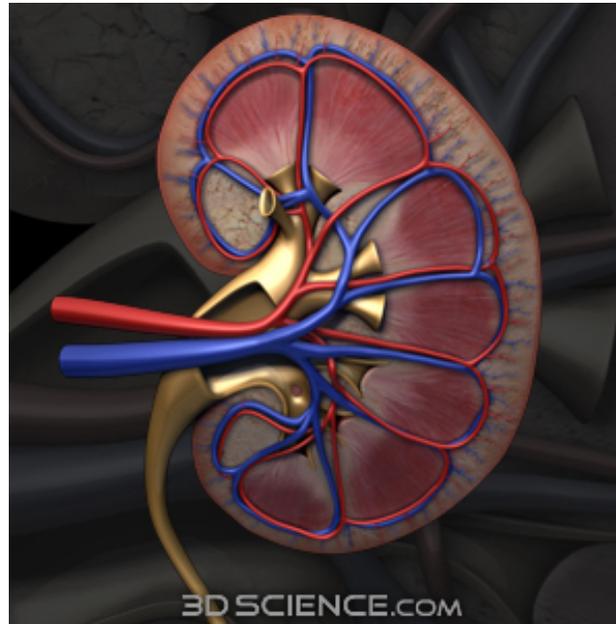


The importance of the intrarenal renin–angiotensin system



Sistema renina – angiotensina - aldosterona

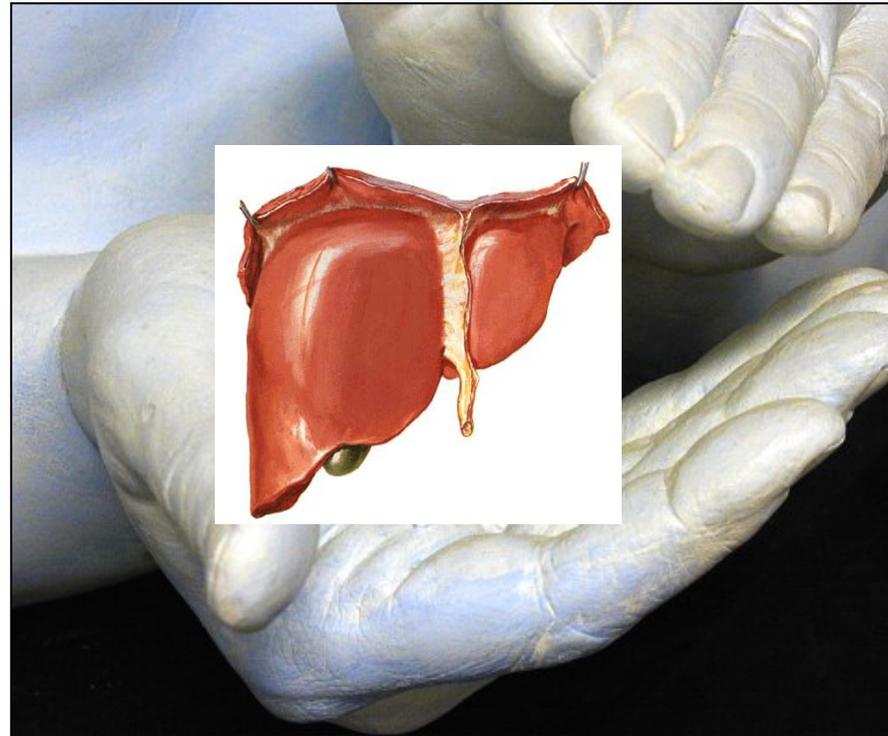


Regula

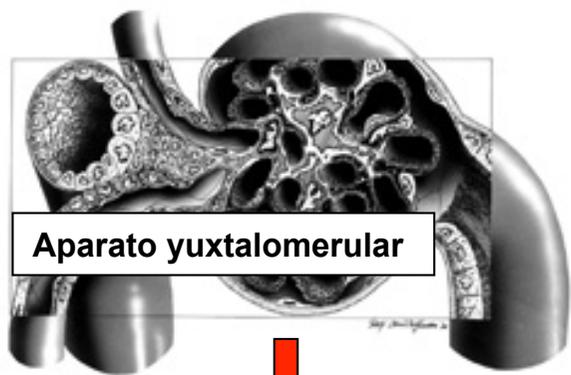
Tensión arterial

Balance de sal

En un principio se considero al hígado como la fuente primaria de angiotensinogeno



Hoy se reconoce que el angiotensinogeno se expresa en riñón, cerebro, gónadas, corazón, glándulas adrenales, pancreas, etc.



Aparato yuxtalomerular



RENINA

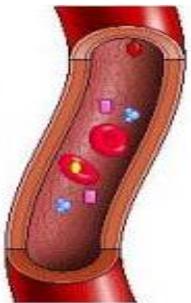
ANGIOTENSINOGENO

ANGIOTENSINA I

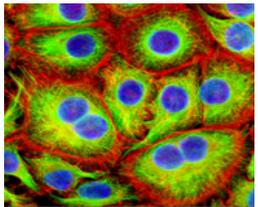


ECA

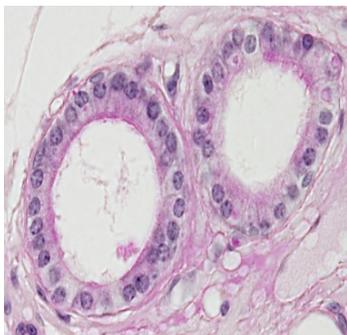
ANGIOTENSINA II



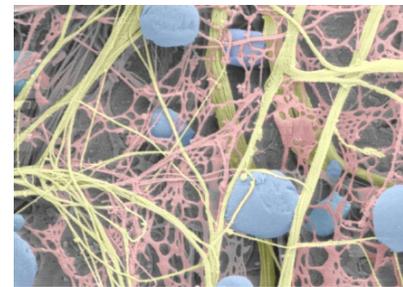
Vasoconstrictor



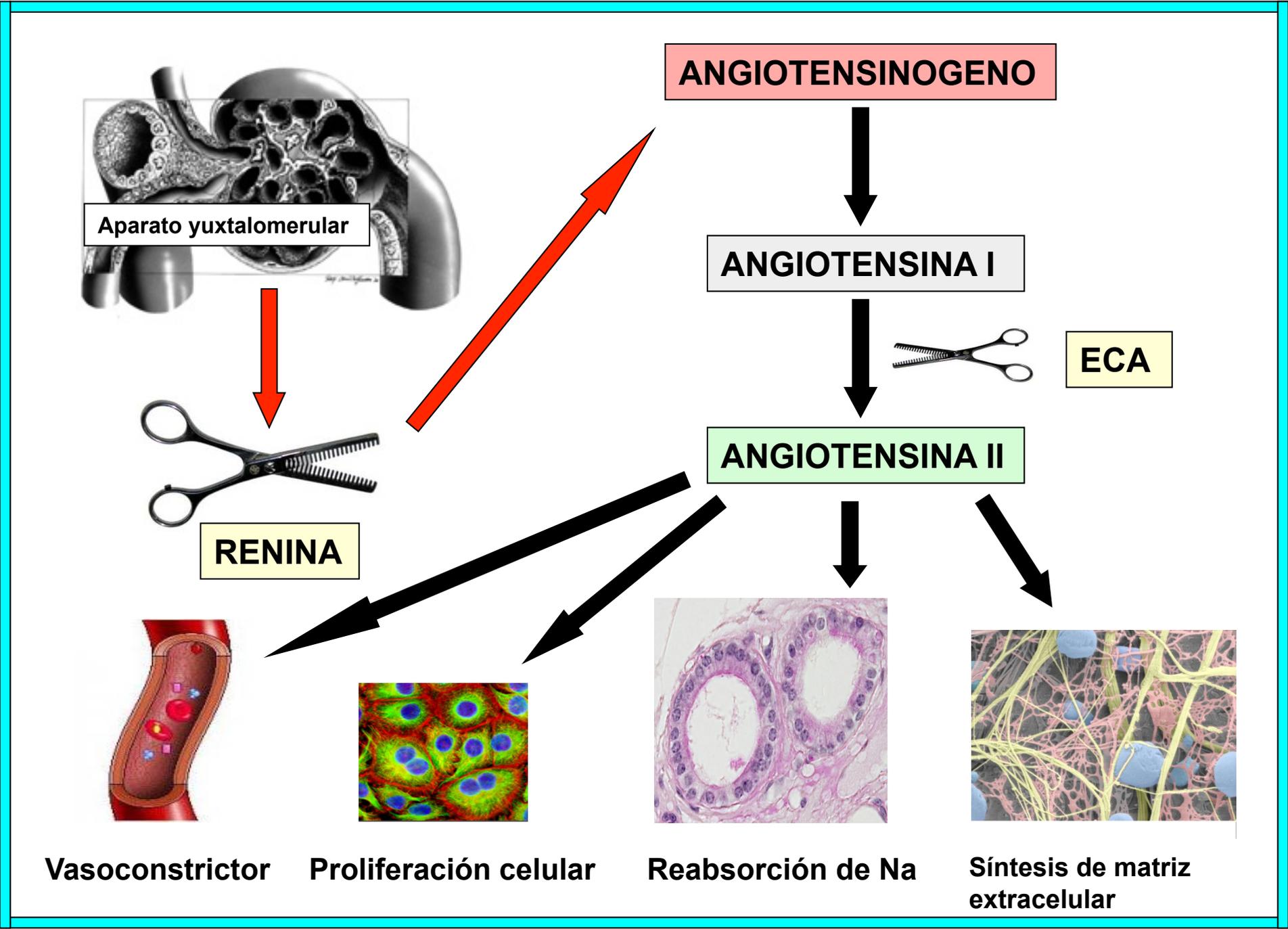
Proliferación celular



Reabsorción de Na

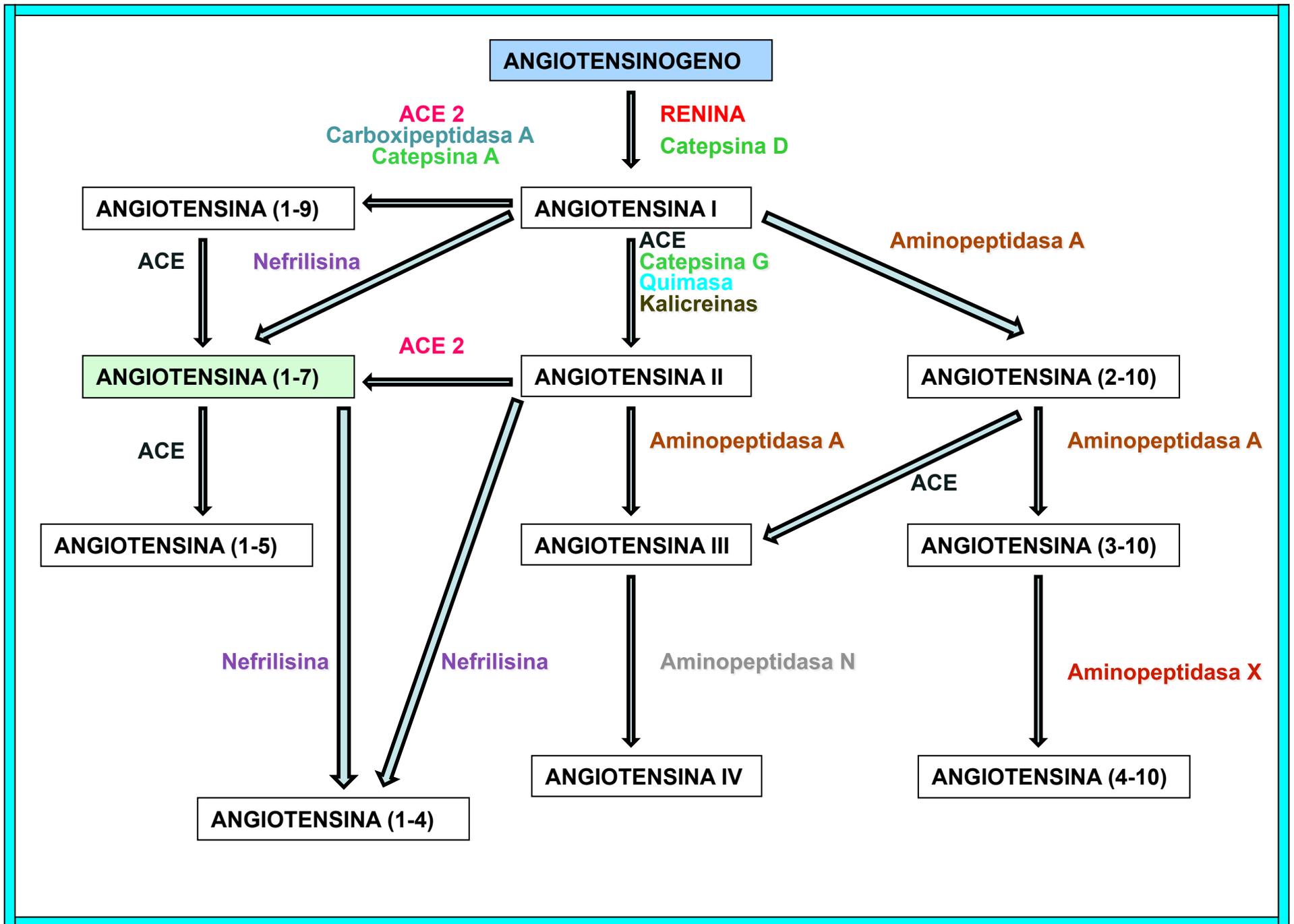


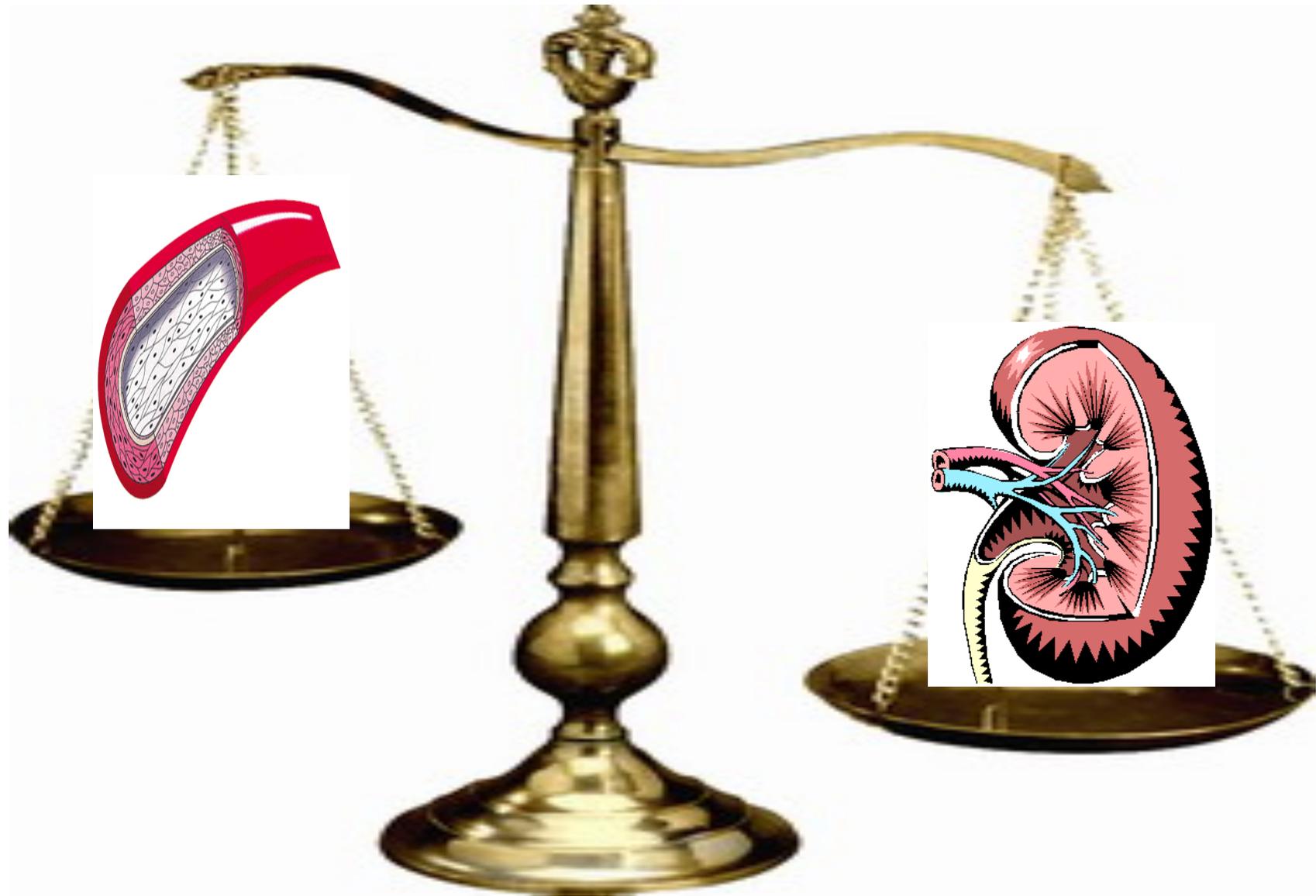
Síntesis de matriz extracelular



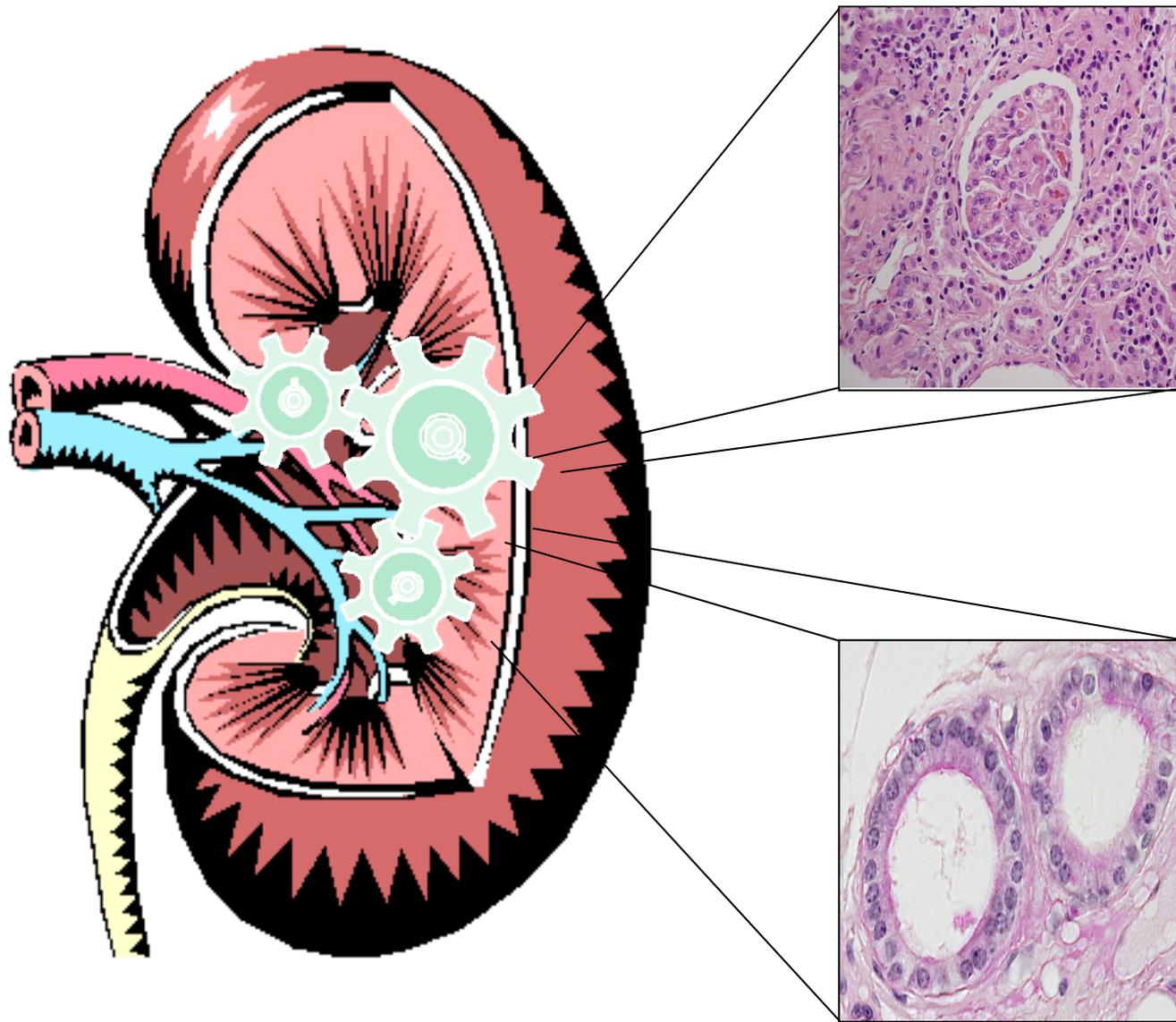


La ANG II no constituye el único efector del *RAS*, existen otros péptidos activos que son generados por el *RAS* y no involucran la acción de la ECA

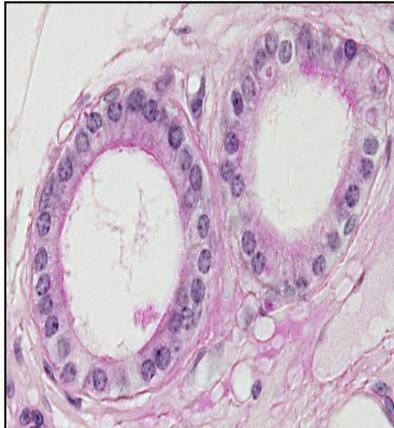




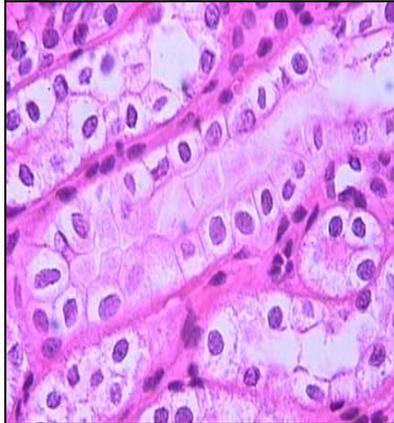
Concentración de *ANG II*



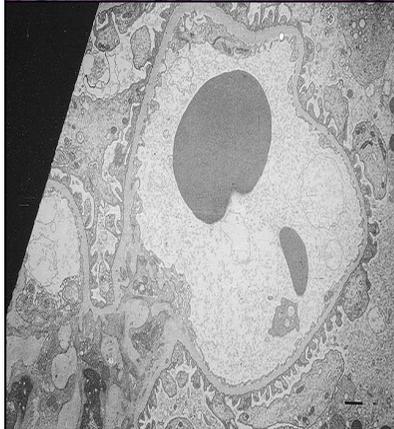
**Áreas
donde
se
genera
la mayor
cc. de
ANG II
intrarren
al.**



Túbulo proximal



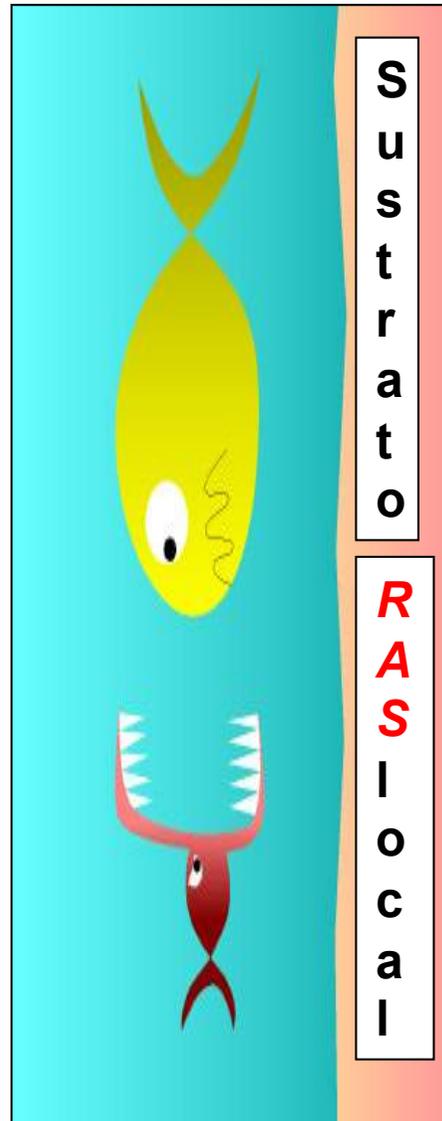
Túbulo colector



Célula mesangial

**Expresan altas
concentraciones de
angiotensinogeno
local**

Angiotensinogeno local



Aumento
de la cc.
de ANG II



Tiene implicancia clínica la expresión renal de angiotensinogeno dado que esta marcadamente aumentada en los estados de enfermedad tales como: HTA renovascular y DBT.

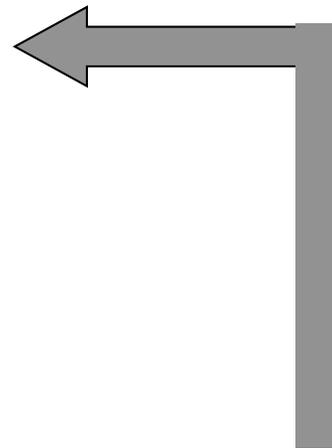
> Angiotensinogeno Local

> ANG II

> Injuria fibrotica y proliferativa

Progresion de la insuficiencia renal

Estimula directamente la expresión



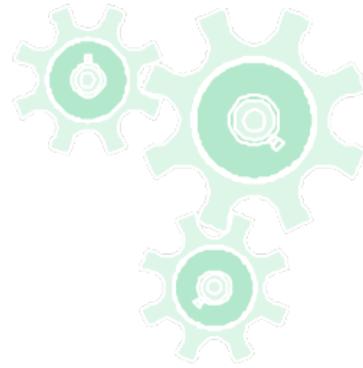
Paso limitante

ANGIOTENSINOGENO

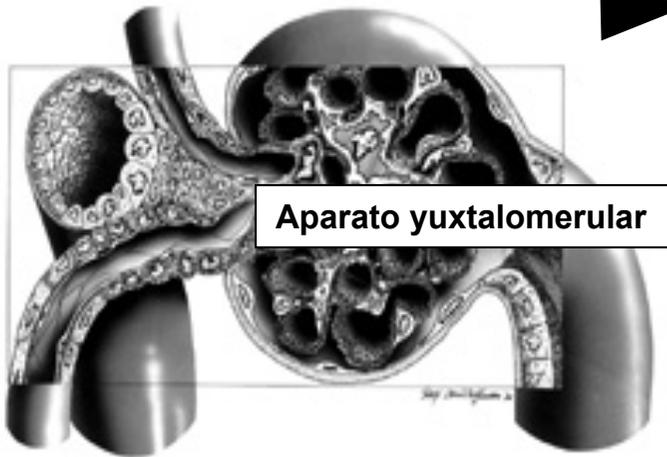
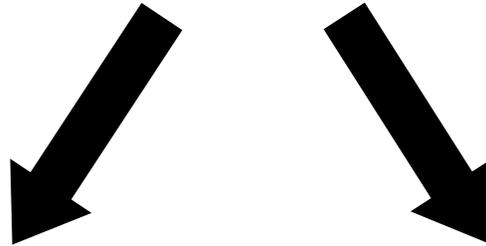


ANGIOTENSINA I

RENINA



RENINA



Aparato yuxtalomerular

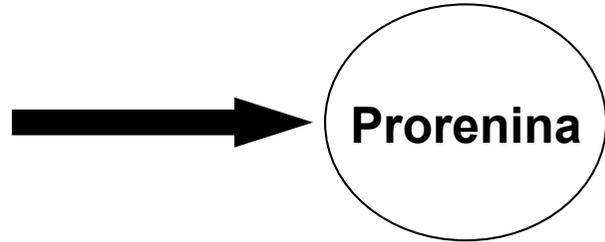
Sección del glomérulo



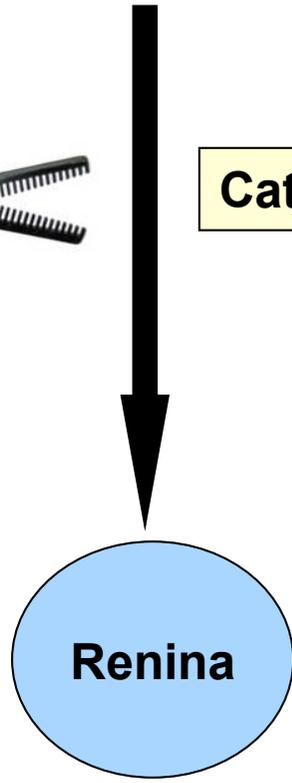
Podocito

Túbulo

***Particularmente en
situaciones patológicas***



Catepsina B en el riñón



Feed Back -

ANGIOTENSINA II



ANGIOTENSINOGENO

RENINA

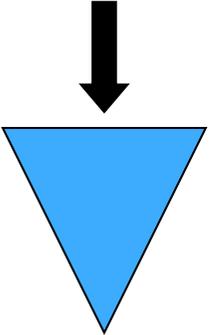
ANGIOTENSINA I

ECA



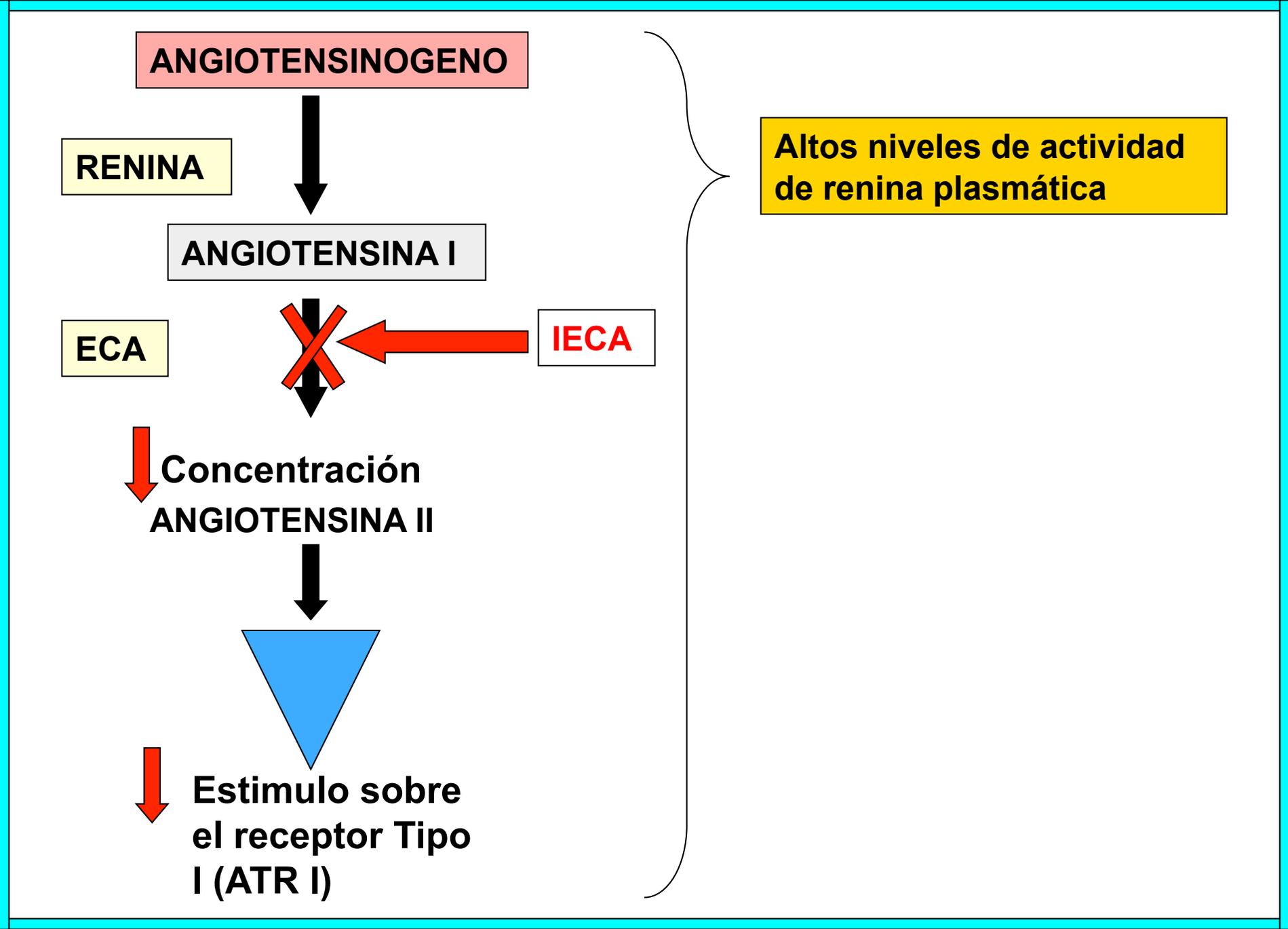
IECA

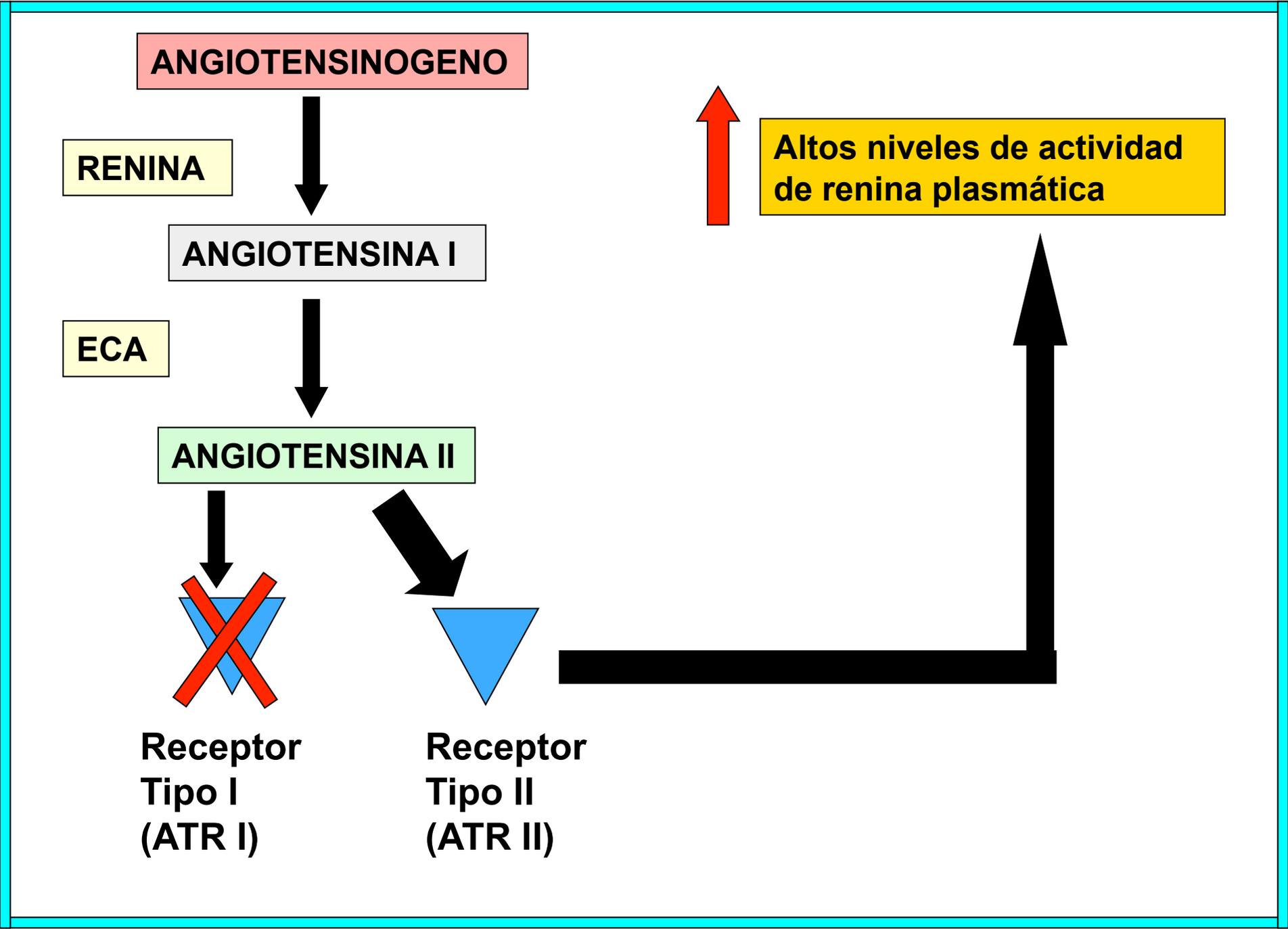
**↓ Concentración
ANGIOTENSINA II**



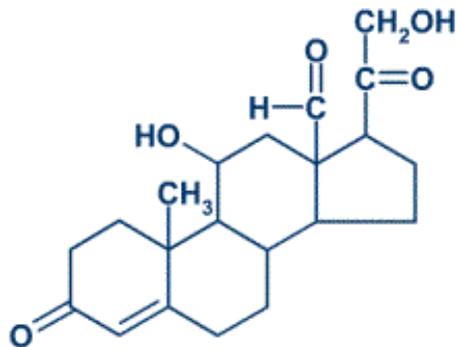
**↓ Estimulo sobre
el receptor Tipo
I (ATR I)**

**Altos niveles de actividad
de renina plasmática**

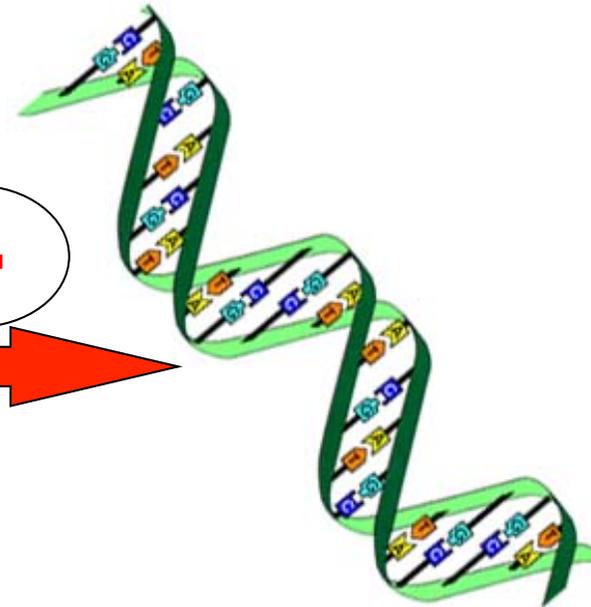
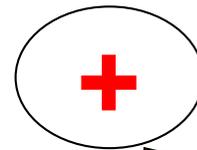




La regulación de la renina se establece a partir de la expresión génica. Ejem:



ALDOSTERONA

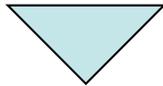
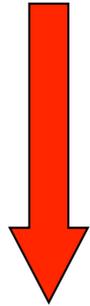


RENINA

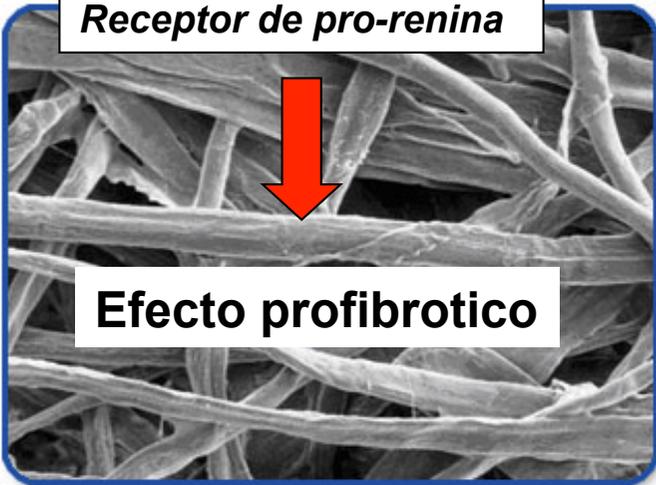
Para amortiguar los efectos de la supresión de la angiotensina II



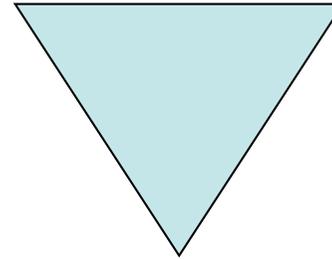
RENINA



Receptor de pro-renina



Efecto profibrotico

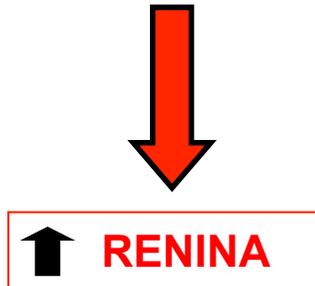


**Dichos receptores abundan en
celulas mesangiales y
podocitos.**

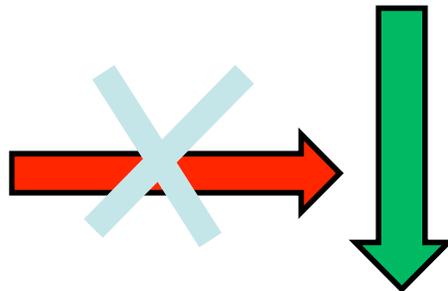
Efecto Independiente de la angiotensina II

ALISKIREN : Inhibidor directo de la renina

Caida de TA

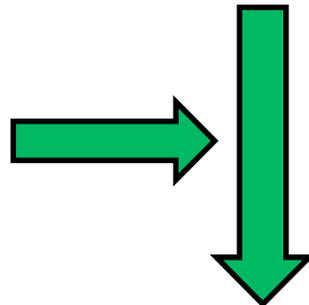


ANGIOTENSINOGENO



↓ ANGIOTENSINA I

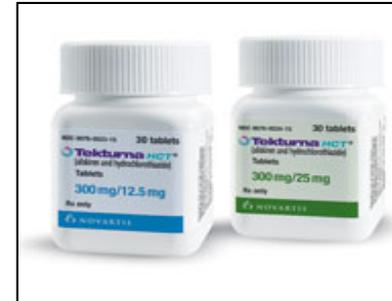
CONVERTASA



ANGIOTENSINA II



Inhibe la formación de ANG I y consecuentemente aumenta la cc. plasmática de la renina pero causa un rápido decremento de la actividad de la renina plasmática.



La eficacia anti HTA del aliskiren se equipara a la de los inhibidores ATR 1 y no afecta la unión de la renina al receptor pero disminuye la expresión del receptor de la renina.



Esta por verse los efectos beneficiosos sobre renoprotección de este.

ECA

Se expresa a nivel intrarrenal en glomérulos y túbulos.

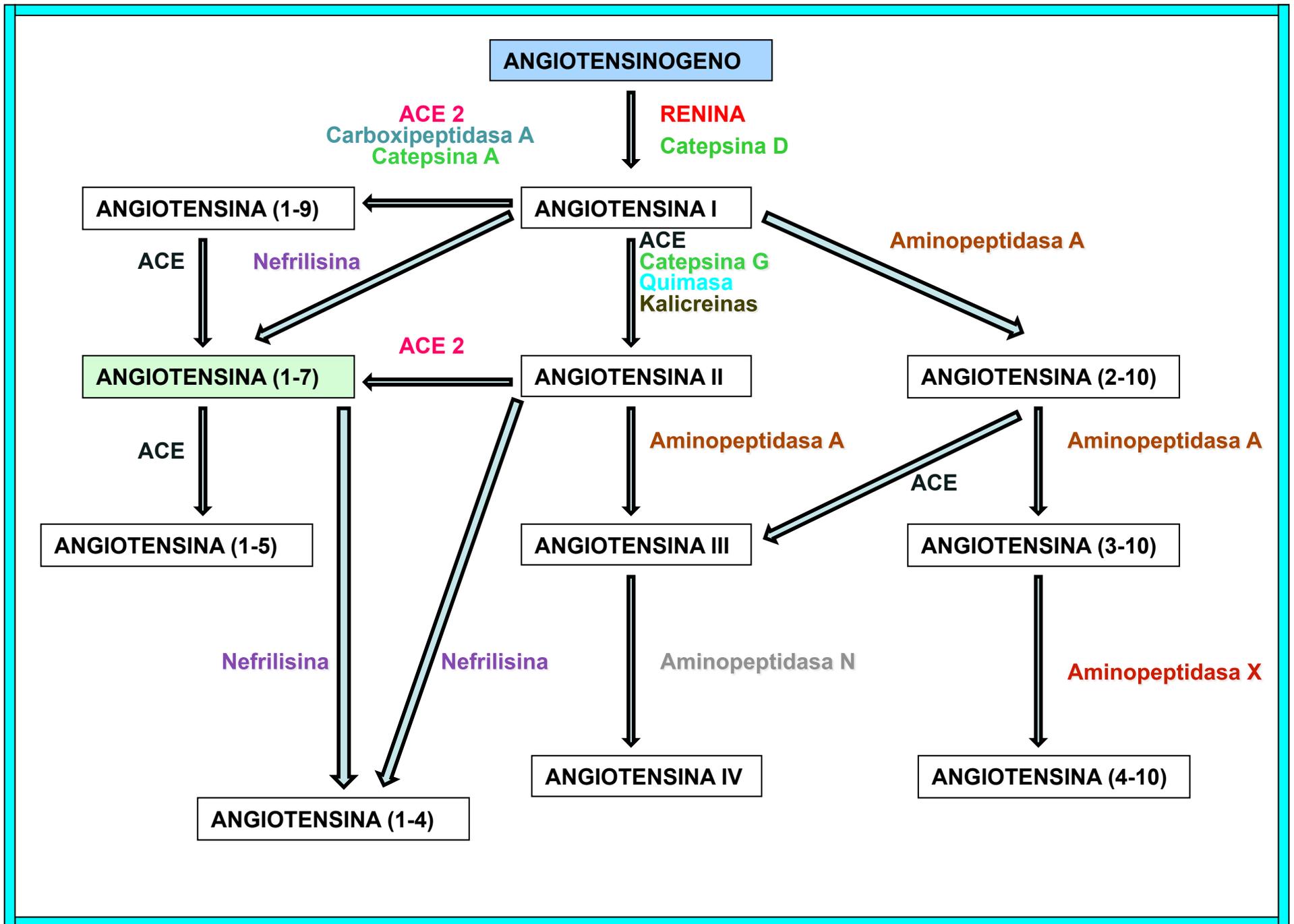
El beneficio de la ECA II puede ser disminuir la cc. ANG II o aumentar la ANG 1-7.

Sin embargo la expresión intrarrenal de ECA y ECA II es crítica para la homeostasis renal.

El ratio ECA/ECA II se altera en la nefropatía DBT por ejemplo favoreciendo la ANG II intraglomerular y disminuyendo la cc. de ANG 1-7.

La ANG II tiene un rol directo en el aumento del ratio ECA/ECA II (feedback) por estímulo del receptor ATR 1

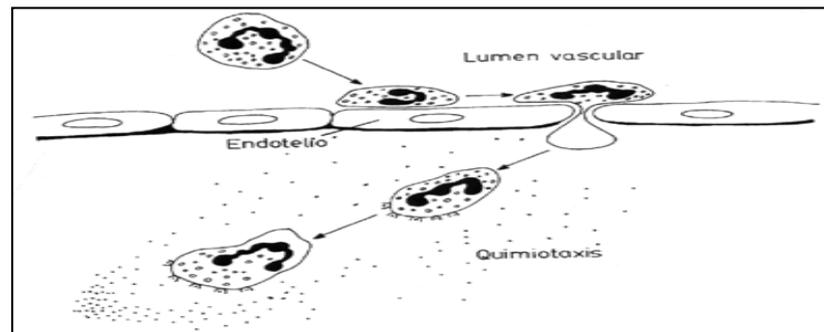
La ECA podría estimular traducción de señales independientemente de su efecto enzimático.



El aumento de la ECA intrarrenal fue reportado en:

- DBT
- Nefropatia por IgA
- Nefropatia membranosa
- HTA renovascular

La infiltración de macrófagos que expresan ECA puede explicar el aumento de ANG II intersticial, que amplifica o acelera el daño del órgano.



Génesis de ANG II por vías no relacionadas a la ECA

- **Se cree existen otras enzimas formadoras de ECA en el riñón.**

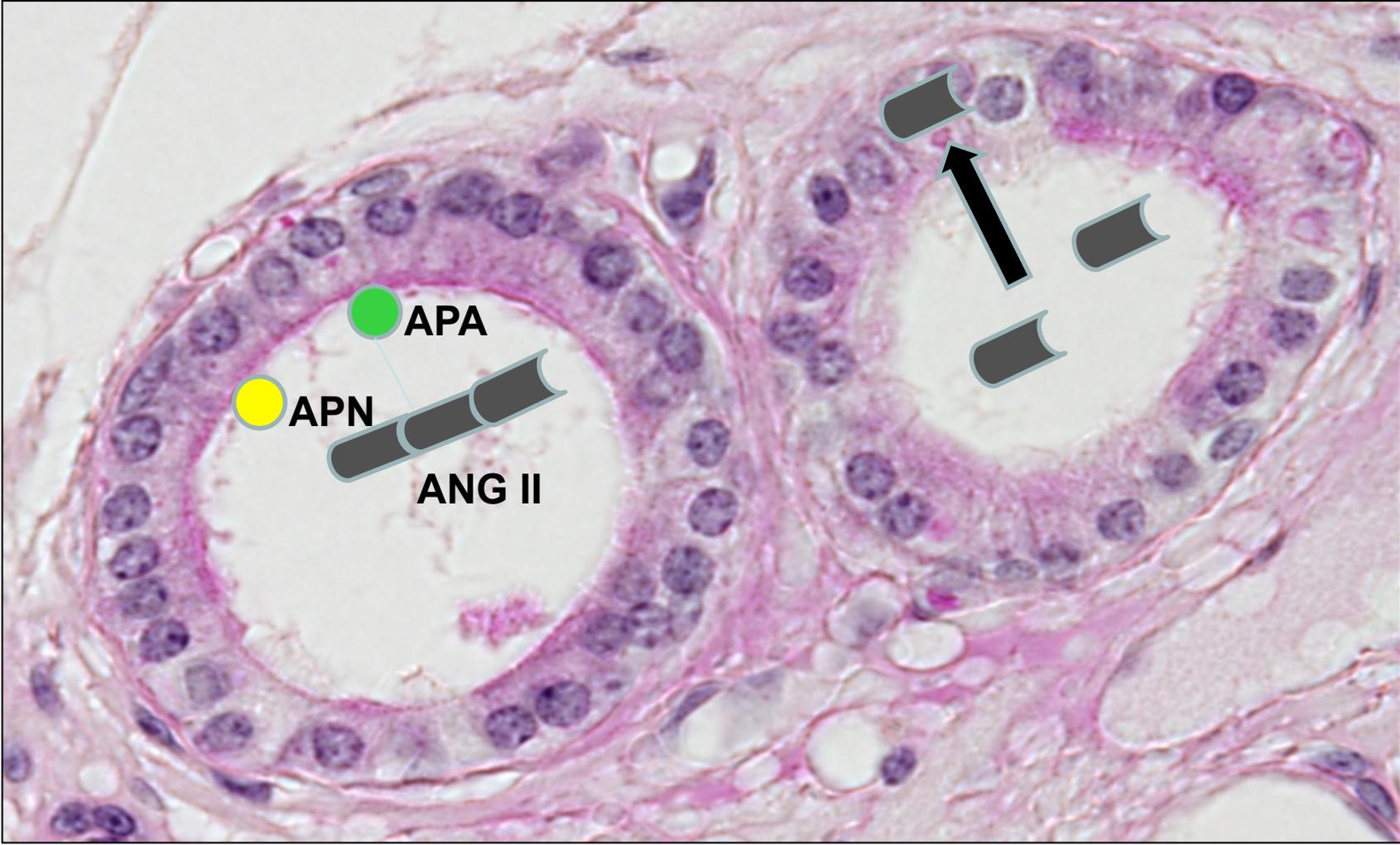
- **La captepsina G puede clivar el angiotensinogeno en ANG I y ANG II (vasculitis asociada a ANCA)**

- **La carboxipeptidasa A like convierte la ANG I en ANG 1-9 y esta en ANG II (nefropatía DBT)**

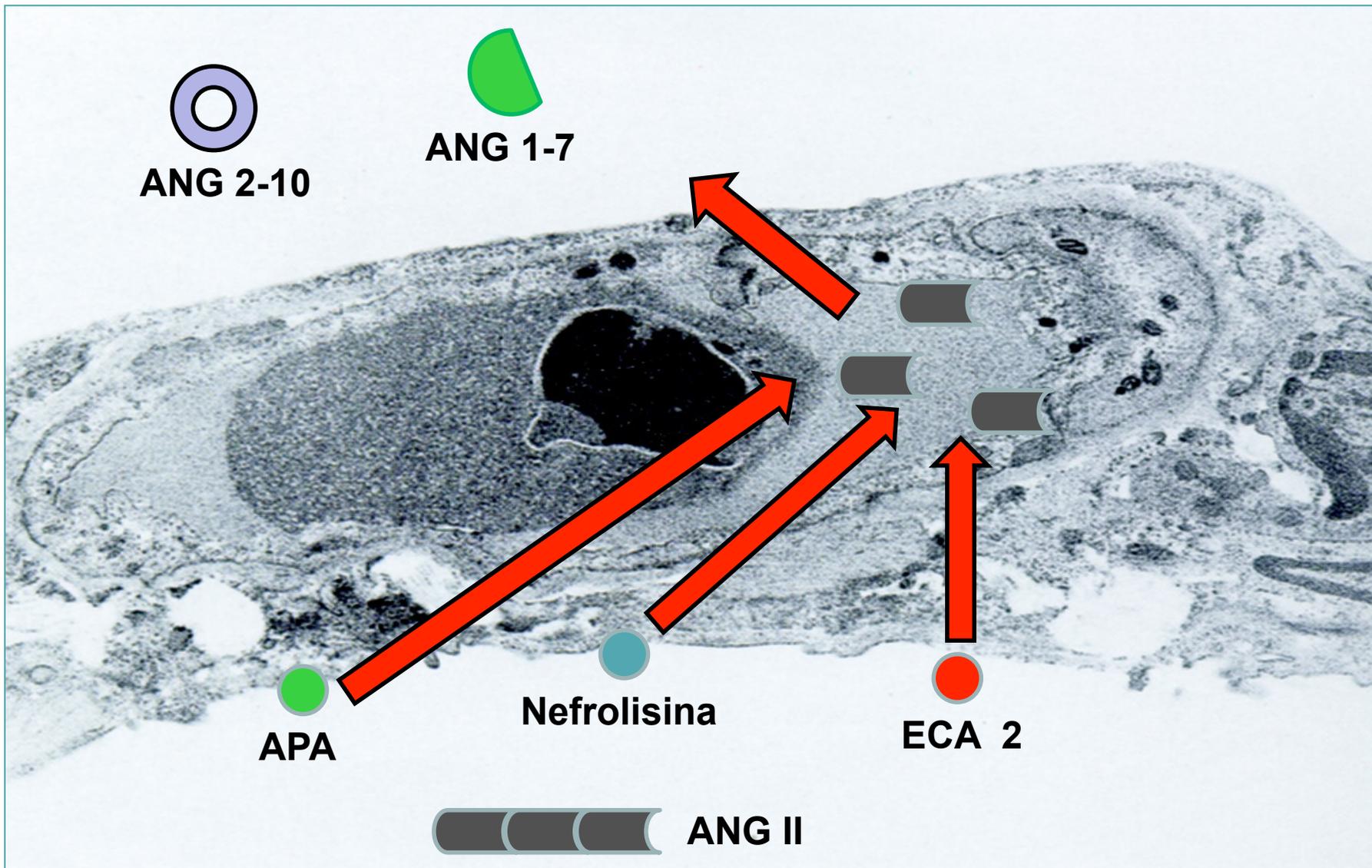




Aminopeptidasas y endopeptidasas



Ribete en cepillo del tubulo proximal



Podocito

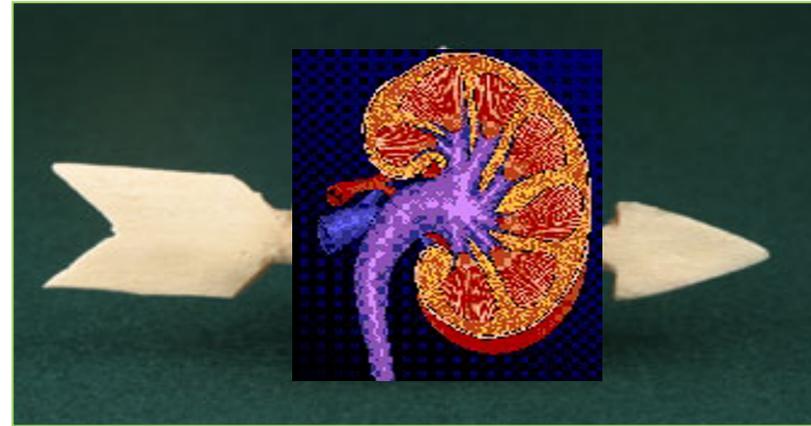
La actividad aminopeptidasa en el riñon sugiere la potencial avidez para la degradación local de ANG II.

La capacidad convertidora del riñón tiene poca importancia en la actividad endocrina de ANG II pero es Vital para su acciones paracrinas.

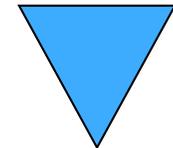
La APA renal aumenta en modelos de nefropatia DBT y HTA renovascular.

La APA renal aumenta en modelos de nefropatia DBT y HTA renovascular.

Riñón como targuet del RAS



El ATR 1 es altamente expresado en el ribete en cepillo de TCP, donde media la internalización y receptación de la ANG II, acumulando ANG II en el riñón.



El pp. rol de la ANG II en el riñón es regular el FSR y la reabsorción tubular de Na vía ATR 1.

La unión de la ANG II al ATR 2 se sabe que antagoniza el efecto antinatriuretico y presor del ATR1. Aunque la expresión de este es menor que el anterior.

La conversión intratubular de la ANG II por la APA en ANG III es crítica para aumentar la respuesta natriurética ATR 2 dado que la ANG III es un mejor ligando de ATR 2.

La inhibición de la APN amplifica este efecto dado que bloquea la conversión de ANG III en ANG IV.

Bloqueo del RAS y sistema intrarrenal.

Los IECAS tienen un efecto antiHTA en el riñón, aparte de su efecto VD arterial

Inducen la redistribución de canales apicales de Na lo que lleva a la natriuresis

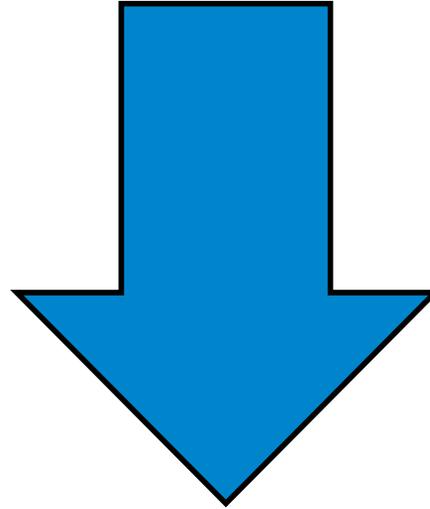
Los niveles plasmáticos de ANG II no están siempre disminuidos a pesar del efecto anti HTA, vías no ECA de la formación de ANG II pueden explicar este fenómeno, pero la ANG II plasmática NO refleja la ANG II tisular

La inhibición de la ECA lleva a un aumento de ANG 1-7 y ANG 2-10 por un shunt en la conversión de ANG I por vías enzimáticas alternativas (nefrilisina y APA).



Los IECAs median sus efectos por inhibición de la ANG II o aumento de la ANG 1-7?

La ANG 1-7 media un efecto



- Vasodilatador**
- Antiproliferativo**
- Antagonista de las acciones profibroticas de la ANG II**

CONCLUSIONES

- **Existe un RAS renal distinto del sistémico**
- **Aunque la ANG II es fundamental para el desarrollo embrionario, su acumulacion en niveles supranormales se asocia a efectos deletereos.**
- **El riñón contrabalancea los niveles de ANG II metabolizándola en pequeños fragmentos.**
- **Targuet futuros podrían ser aumentar los componentes protectores del RAS: ECA2, ANG 1-7, via +R o bloqueo de la interacción renina-prorenina-receptor de prorenina.**

FIN...

