

# Archivos de Cardiología de México

Volumen 74  
Volume

Suplemento 2  
Supplement

Abril-Junio 2004  
April-June

*Artículo:*

Importancia biológica del receptor de angiotensina II (AT2)

Derechos reservados, Copyright © 2004  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**

## Importancia biológica del receptor de angiotensina II (AT2)

Bruno Escalante\*

### Resumen

Se ha demostrado que durante el desarrollo de hipertensión arterial en el ser humano, tiene lugar la expresión del receptor tipo AT-2 para Angiotensina-II. La presencia de dicho receptor puede ser de importancia funcional para contrarrestar el desarrollo de hipertensión pues su estimulación produce un efecto vasodilatador.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial. Angiotensina-II. Receptor tipo AT-2 para angiotensina.

**Key words:** Arterial hypertension. Angiotensin-II. AT-2 receptor for angiotensin.

**E**l advenimiento de la biología molecular ha añadido nuevos aspectos en la comprensión del sistema renina angiotensina, principalmente en relación a la producción local y los diferentes componentes del sistema en diversos órganos, entre los que se incluyen al cerebro, glándulas suprarrenales, pared vascular, riñón y corazón.<sup>1</sup> El sistema renina–angiotensina está constituido por una serie de reacciones enzimáticas en cascada, que dan como resultado la formación de angiotensina a partir del substrato inicial angiotensinógeno. Angiotensina II es la principal molécula efectora de este sistema y puede actuar como una hormona sistémica (endocrina) o como un factor local en la estructura local (paracrina, autocrina). A pesar de que se han descrito una gran variedad de receptores para las acciones de angiotensina II, solamente los receptores tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2) han sido clonados y caracterizados.<sup>2</sup> El receptor AT1 es el receptor responsable de la mayoría de los efectos biológicos de la angiotensina en la regulación de la presión arterial, incluyendo contracción vascular, aumento de la contracción cardíaca y aumento en la retención de sodio y agua a nivel renal. Sin embargo recientemente, se ha ido acumulando una gran cantidad de evidencia que demuestra que

### Summary

BIOLOGICAL IMPORTANCE OF AT2 FOR ANGIOTENSIN-II

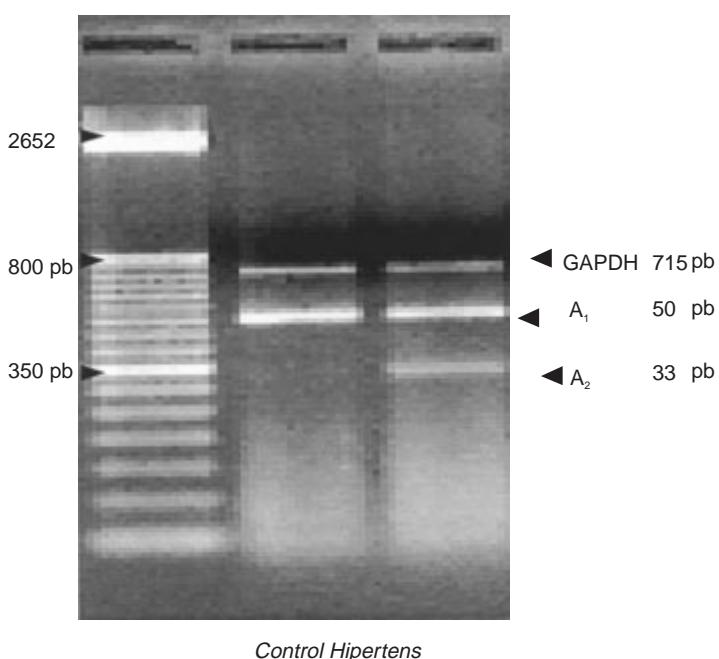
During arterial hypertension in the human being, it has been demonstrated that expression of AT-2 receptor for Angiotensin-II takes place. Presence of such receptor may be of functional importance to counteract arterial hypertension development because its stimulation produces a vasodilatador effect.

angiotensina II podría estar actuando mediante el receptor AT1 y también por medio del receptor AT2.

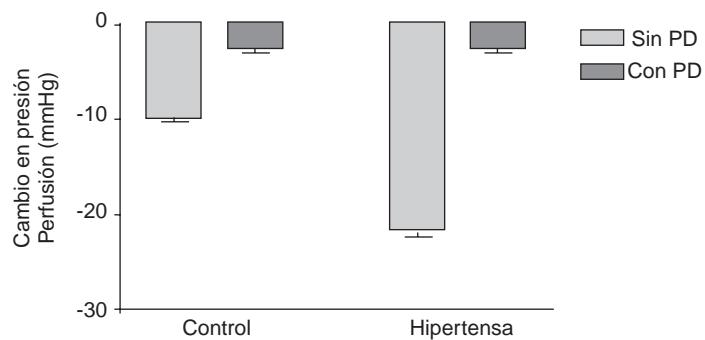
El gen del receptor AT2 ha sido caracterizado en tejido de ratón y humano. Existe una sola copia localizada en el cromosoma X en ambas especies y no contiene intrón en su región codificadora. El análisis mediante Southern ha indicado que no existen otros subtipos de la familia del receptor AT2.<sup>3</sup> Los mecanismos de señalización intracelular continúan siendo controversiales, sin embargo se ha sugerido que la proteína G1α sensible a la toxina pertusis se encuentra participando. Recientes estudios con construcciones químicas del receptor AT2 han demostrado que la tercera asa intracelular es esencial para la función del receptor. Recientemente se ha postulado que ceramida la cual se asocia a la activación de fosfatasa podría ser el segundo mensajero del receptor AT2.<sup>4</sup> En la vida fetal el receptor AT2 se encuentra expresado predominantemente en áreas de una diferenciación mesenquimatosa muy activa. Sin embargo, en el adulto el RNA ha sido detectado en las glándulas suprarrenales, corazón y cerebro. En el riñón de animales adultos el RNA del receptor AT2 no se expresa, sin embargo la presencia de la proteína ha sido demostra-

\* Departamento de Biomedicina Molecular Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN México DF.

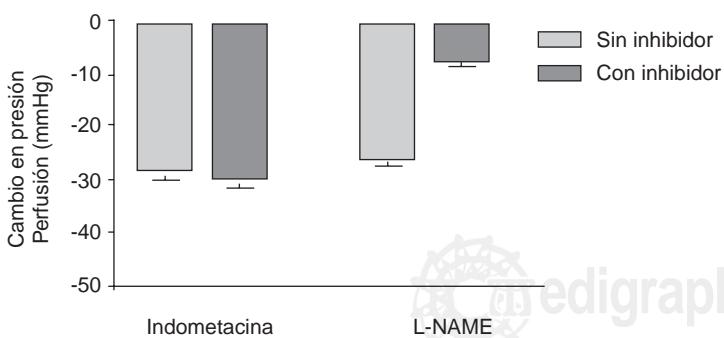
Correspondencia: Dr. Bruno Escalante. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col. San Pedro Zacatenco, 07360 México, D.F. Tel: 5747-7000 y 5747-3800, Ext. 5002 y 5008, Fax: 5747-7134. E-mail: bescalan@mail.cinvestav.mx



**Fig. 1.** Expresión de los receptores de angiotensina en tejido renal de animales normotensos e hipertensos.



**Fig. 2.** Efecto de angiotensina II (1ng) en la presión de perfusión de riñones aislados y perfundidos de animales normotensos e hipertensos en presencia del antagonista de receptor AT1 losartan (1 $\mu$ mol/L) en ausencia de bloqueo de receptor AT2 (barras blancas) o en presencia del bloqueo del receptor AT2 (barras oscuras).



**Fig. 3.** Efecto vasodilatador de angiotensina en ausencia (barras blancas) y presencia (barras oscuras) de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y óxido nítrico con indometacina (1 $\mu$ mol/L) y L-NAME (1 $\mu$ mol/L) respectivamente.

da por técnicas de inmunohistoquímica y western blot. Interesantemente en el útero el receptor AT2 es expresado en ausencia de embarazo y su expresión disminuye durante el embarazo lo que ha llevado a postular que la regulación del receptor puede existir a nivel transcripcional sugiriendo la posibilidad que dependiendo de las condiciones fisiológicas o patológicas la expresión y su posible función sean reguladas. Recientemente se han descrito que en células en cultivo, varios factores pueden reducir la expresión del receptor AT2, como son el aumento de calcio intracelular, activación de la proteína cinasa C. Adicionalmente se ha demostrado que la región promotora del receptor tiene elementos de respuesta a los glucocorticoides, AMP cíclico y los ésteres de forbol pueden disminuir la expresión del gen del receptor AT2. Estos estudios *in vitro* estimularon a varios autores a estudiar la posible regulación de la expresión del receptor en condiciones fisiológicas o patológicas. Recientemente en nuestro laboratorio hemos demostrado que la expresión del RNA mensajero del receptor AT2 es muy baja casi imperceptible en el tejido renal de animales control, pero que en animales con hipertensión renovascular esta expresión se encuentra importantemente aumentada.<sup>5</sup> Como se puede observar en la Figura 1, la expresión del RNA mensajero del receptor no se modifica en los animales hipertensos mientras que el receptor AT2 aumenta claramente.

La demostración de la inducción de la expresión del receptor AT2 durante el desarrollo de la hipertensión arterial nos motivó a buscar una relación funcional de la presencia de este receptor en el tejido renal. En estudios previos la estimulación del receptor AT2 ha sido asociado con la liberación de AMP cíclico probablemente con la activación de la liberación previa de bradicinina u óxido nítrico. Con el objeto de demostrar la importancia funcional de este receptor en el tejido renal, estimulamos el receptor AT2 con una dosis alta de angiotensina II en presencia de bloqueo del receptor AT1 con losartan (1 $\mu$ mol/L) en riñones provenientes de animales control o animales hipertensos. Nuestros resultados demostraron que en presencia del bloqueo del receptor de AT1 angiotensina induce una pequeña vasodilatación de la circulación renal, la cual es susceptible de ser inhibida con el antagonista de receptor AT2 PD 123, 319, dicha vasodilatación renal es mucho ma-

yor en los riñones de animales que han desarrollado hipertensión arterial (*Fig. 2*). Finalmente con el objeto de demostrar si el efecto vasodilatador de angiotensina se encontraba asociado con un vasodilatador conocido se realizaron experimentos en los cuales se probó el efecto vasodilatador de angiotensina en presencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y óxido nítrico con indometacina (1 $\mu$ mol/L) y L-NAME (1 $\mu$ mol/L) respectivamente. Como se puede observar en la *Figura 3*, la inhibición de las prostaglandinas no modificó el efecto vasodilatador de angiotensina, sin embargo la inhibición de la síntesis de óxido nítrico previno la vasodilatación producida por angiotensina en los riñones de animales hipertensos.

Durante el desarrollo de la hipertensión arterial se ha demostrado que varios mecanismos prohipertensivos son activados, sin embargo también se ha sugerido que mecanismos antihipertensivos podrían ser activados, nuestros resultados sugieren que la expresión del receptor AT2 es inducida durante el desarrollo de la hipertensión arterial. La expresión y la importancia funcional del receptor AT2 queda de manifiesto al demostrar que angiotensina II produce un efecto

vasodilatador, el cual es desenmascarado al bloquear el receptor AT1 que media los efectos vasoconstrictores de angiotensina II, la identificación del receptor AT2 en el proceso del desarrollo de hipertensión, queda evidenciada a nivel molecular con el uso de iniciadores del gen específicos y por el bloqueo del efecto vasodilatador con un inhibidor específico del receptor AT2. Estos resultados son consistentes con la hipótesis que los efectos biológicos de la angiotensina II se encuentran balanceados por una activación dual de vasoconstricción y vasodilatación. Así pues en el sistema cardiovascular el efecto vasopresor de angiotensina II está acoplado al receptor AT1 mientras que el efecto depresor está acoplado al receptor AT2. Aún más, nuestros datos demuestran que el efecto biológico de la activación del receptor AT2 está asociado a la síntesis de óxido nítrico, lo cual está de acuerdo con resultados previos que han sugerido la liberación de GMP cíclico por acción del óxido nítrico al activar el receptor AT2. En conclusión sugerimos que durante el desarrollo de la hipertensión arterial el receptor AT2 es inducido en un intento homeostático del tejido por regular el efecto presor de angiotensina II.

## Referencias

1. BADER: *Role of the local rennin-angiotensin system in cardiac damage: a minireview focusing on transgenic animal models.* J Mol Cardiol 2002; 14: 1455-1462.
2. TIMMERMANS PBMWM, CHIU AT, HERBLIN WF, WONG PC, SMITH RD: *Angiotensin II receptor subtypes.* Am J Hypertens 1992; 5: 406-410.
3. MATSUBARA H: *Pathophysiology role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases.* Circ Res 1998; 83: 1182-1191.
4. DE GASPARO M, LEVENS N: *Does blockade of angiotensin II receptors offer clinical benefits over inhibition of angiotensin-converting enzyme?* Pharmacology & Toxicology 1998; 82: 257-271.
5. BAUTISTA R, SANCHEZ A, HERNÁNDEZ J, OYEKAN A, ESCALANTE B: *Angiotensin II type AT2 receptor mRNA expression and renal vasodilation are increased in renal failure.* Hypertension 2001; 38: 669-673.

