

Sistema renina-angiotensina y su relación con la fibrosis pulmonar idiopática

EDUARDO MONTES MARTÍNEZ*
VÍCTOR MANUEL RUIZ LÓPEZ‡ 

* QFB, Departamento de Fibrosis Pulmonar, Laboratorio de Biología Molecular. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

† Investigador en Ciencias Médicas C, Departamento de Fibrosis Pulmonar, Laboratorio de Biología Molecular, INER.

Trabajo recibido: 19-XI-2009; aceptado: 09-II-2010

Conflicto de intereses: ninguno

RESUMEN

198 Durante mucho tiempo se pensó que el sistema renina-angiotensina regulaba únicamente la presión arterial sistémica y el balance de electrolitos. En años recientes se ha demostrado su papel en la regulación de otros procesos a través de su efecto, la

Palabras clave: angiotensina II, incluyendo patologías fibrosantes en corazón y riñón. En esta revisión presentamos evidencias novedosas de la participación del sistema renina-angiotensina en procesos fibrosantes que también podrían desempeñar un papel importante en la fibrosis pulmonar idiopática.

Key words: Lung fibrosis, Ang II, renin/prorenin, renin/prorenin receptor.

INTRODUCCIÓN

Fibrosis pulmonar y fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la más común de las neumonías intersticiales; de hecho, la más agresiva de todas las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Tiene una prevalencia estimada de 3 a 20 casos por 100,000 personas, afecta generalmente a mayores de 50 años y es más frecuente en varones y fumadores.¹

ABSTRACT

For a long time renin-angiotensin system was thought to be only a regulator of systemic arterial pressure and electrolytic balance. Recently it has been established that this system participates in the regulation of other processes through its effector, angiotensin II, including pathologies such as cardiac or renal fibrosis. In this review we present the new evidences indicating that renin-angiotensin system participates in fibrosing processes that might play a relevant role in idiopathic pulmonary fibrosis.

La FPI es una enfermedad progresiva, incapacitante y letal caracterizada por la proliferación de fibroblastos/miofibroblastos y una excesiva acumulación de la matriz extracelular, lo cual da como resultado una progresiva distorsión de la arquitectura pulmonar.^{2,3}

La fibrosis pulmonar es el resultado final de un grupo de desórdenes conocidos como enfermedades pulmonares intersticiales, las cuales pueden ser secundarias a enfermedades como neumonitis por hipersensibilidad, inhalación de partículas inorgánicas como el sílice, inducida por el uso de medicamentos como la bleomicina y la amioda-

rona.⁴ Cuando no se conoce la etiología, se le denomina FPI. Por mucho tiempo se ha asumido que la alveolitis es un evento que precede a la fibrosis, sin embargo, hay muchas evidencias de que puede existir otra vía independiente de la inflamación, la cual se da por un daño epitelial que induce migración/proliferación de fibroblastos/miofibroblastos y apoptosis epitelial. En ambas, el resultado final es el excesivo depósito de componentes de matriz extracelular, principalmente colágenas intersticiales tipo I y III.⁵⁻⁸

A pesar de numerosos estudios realizados, tanto en la enfermedad humana como en modelos experimentales, el mecanismo molecular que caracteriza a la fibrosis pulmonar es aún desconocido. El factor de crecimiento transformante beta (TGF β 1) parece jugar un papel importante en el proceso fibrótico, induciendo diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos e incrementando la expresión de colágeno.^{5,6} Sin embargo, el resultado fibrótico final es probablemente debido a una interacción entre factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas. Recientemente se han demostrado evidencias de la participación del sistema renina-angiotensina (SRA), en esta patología.⁹⁻¹⁷

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN LA FIBROSIS PULMONAR

Se ha demostrado que la activación de este sistema puede influenciar la patogénesis y el daño pulmonar por la inducción de un número de efectos celulares, tales como: la permeabilidad vascular y la actividad de fibroblastos. Otro proceso importante que ha demostrado estar asociado con el desarrollo de la fibrosis pulmonar es la presencia de apoptosis epitelial.¹³⁻¹⁷

Por mucho tiempo se consideró que SRA estaba involucrado únicamente en procesos como la regulación de la presión arterial sistémica y el balance de sales.^{18,19} Conforme han pasado los años se le han atribuido más efectos en diferentes procesos fisiológicos y en su participación en el desarrollo de algunas patologías por medio de su efector final angiotensina II (Ang II),^{14,17} incluyendo el desarrollo de fibrosis pulmonar. Esta revisión presenta algunos hallazgos que se han hecho acerca de la participación de SRA en pro-

cesos fibrosantes de órganos como el riñón y corazón y, adicionalmente, muestra evidencias acerca del papel que desempeña en la fibrosis pulmonar.

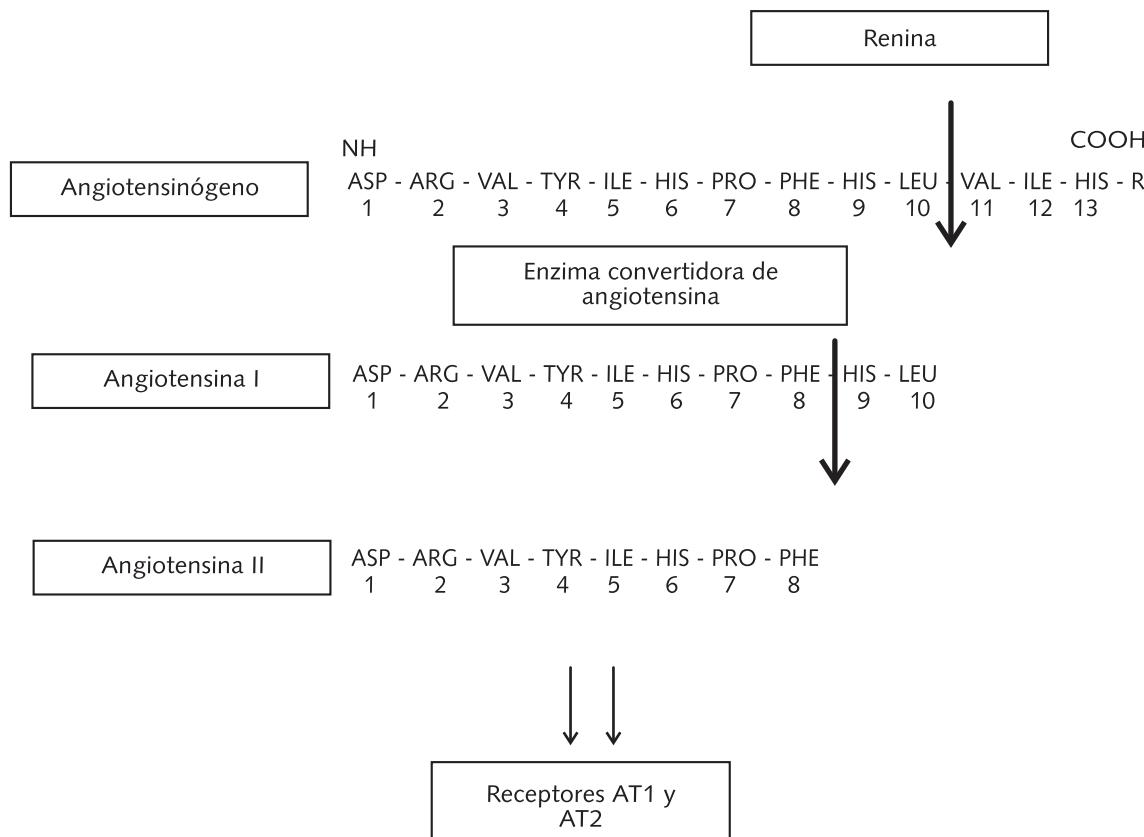
SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

El SRA se expresa en varios tejidos y es bien conocido por su participación en la regulación de la presión arterial sistémica y en la homeostasis de la sangre. Ang II es el efector principal del sistema, causa vasoconstricción directa e indirectamente. El papel de Ang II es regular la presión sanguínea mediante la regulación del sodio renal y la absorción de agua. La cascada enzimática por la cual se produce Ang II depende de renina, que es el factor limitante en la velocidad de producción de Ang II.^{9,10}

La renina es una aspartil proteasa que corta al angiotensinógeno en residuos de leucina y valina para formar el decapéptido angiotensina I (Ang I) (Figura 1). A su vez, Ang I es digerida por otra enzima llamada enzima convertidora de angiotensina (ECA), que es una dipeptidil carboxipeptidasa para producir el octapéptido Ang II, principal componente fisiológicamente activo del sistema.^{18,19} Ang II actúa a través de dos receptores, AT1 y AT2. Ang II es el principal regulador del balance de sodio, fluidos y regula la hemodinamia. A través del receptor AT1, Ang II regula la vasoconstricción, la sensación de sed, la liberación de vasopresina y aldosterona. Es por medio del receptor AT1 que se generan radicales libres de oxígeno y también se inducen procesos inflamatorios incluyendo ateroesclerosis y envejecimiento vascular. Ang II induce vía receptor AT2, vasodilatación y liberación de óxido nítrico. Existen otros péptidos derivados de Ang II, como la Ang III, generada por la aminopeptidasa A, que causa vasoconstricción y liberación de aldosterona. Ang III también ejerce sus acciones a través de los receptores AT1 y AT2, aunque tiene efectos similares que Ang II, puede tener efectos más importantes.²⁰

ANGIOTENSINA II Y SU PAPEL EN EL DESARROLLO DE FIBROSIS

Ang II parece ser la hormona dominante responsable de la fibrosis cardíaca inducida por hiperten-



200

Figura 1. Cascada enzimática renina-angiotensina. La proteína angiotensinógeno es digerida por renina para producir Ang I. Ang I es procesada por la enzima convertidora de angiotensina para producir Ang II. Ang II es el efecto de la cascada, actúa a través de los receptores AT1 y AT2.

sión,¹² también parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de fibrosis renal, ya que activa células mesangiales, tubulares y fibroblastos intersticiales, incrementando la expresión y síntesis de proteínas de la matriz extracelular.¹⁰ Ang II producida localmente por macrófagos y fibroblastos activos induce activación de NADPH oxidasa en células estelares hepáticas, estimulando la producción de TGF β 1 e induciendo la proliferación de fibroblastos y su diferenciación a miofibroblastos.¹¹ Adicionalmente Ang II incrementa los niveles de SMAD 2 y aumenta la translocación nuclear y fosforilación de SMAD 3;¹² TGF β 1, a su vez, aumenta la producción de colágenas intersticiales, fibronectina y proteoglicanos en miofibroblastos cardíacos.

En relación con el pulmón, se ha descrito que fibroblastos aislados de pulmones de pacientes con

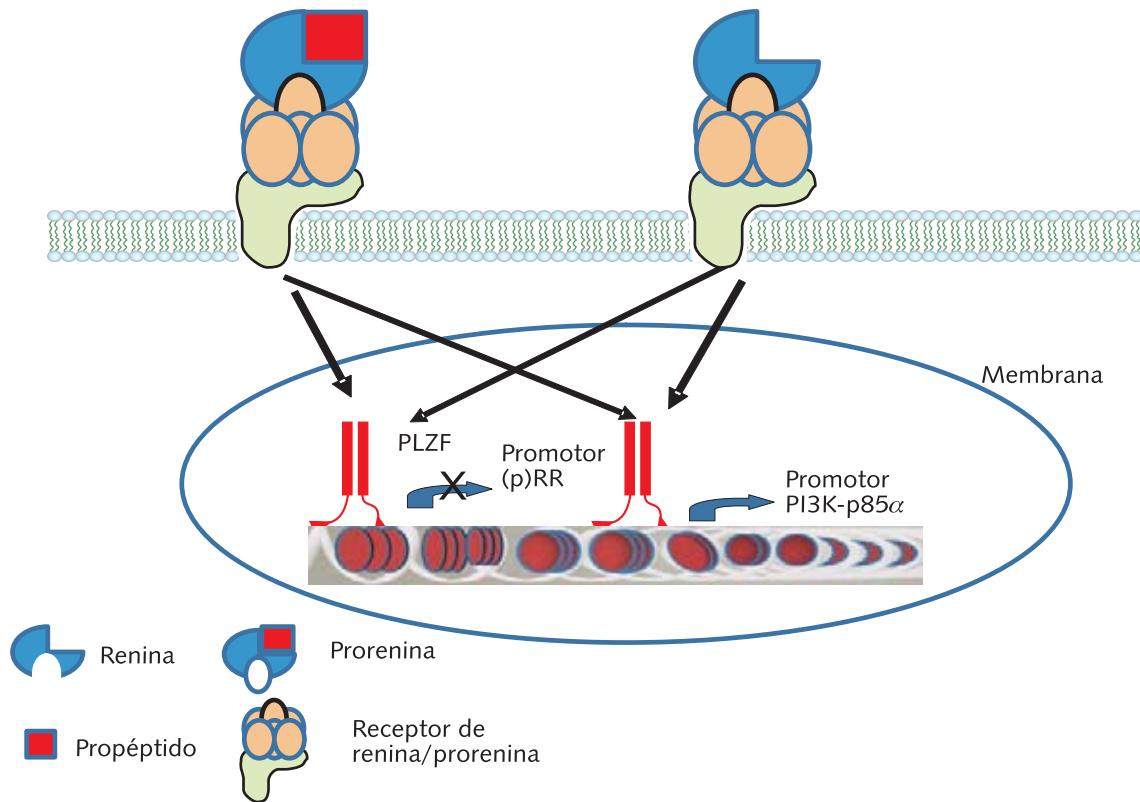
fibrosis pulmonar producen factores capaces de inducir apoptosis en células del epitelio alveolar, tanto procedentes de cultivos primarios de células del epitelio alveolar de ratas adultas como de cultivos de una línea celular inmortalizada de carcinoma pulmonar humano (A549), estos factores fueron identificados como péptidos de Ang II.^{13,15} Esta inducción se demostró que se lleva a cabo vía Fas ligando. Un estudio posterior sugirió que adicionalmente pudiera haber un efecto paracrino entre fibroblastos que producen Ang II, la cual induce la producción de TGF β 1 en miofibroblastos.¹⁶

RENINA, PRORENINA Y SU RECEPTOR

El SRA no ha sido totalmente caracterizado, en este contexto se desconoce el papel que juega

el precursor de renina llamado prorenina, que circula en el plasma, esta proteína no posee actividad enzimática porque el propéptido cubre el sitio catalítico. Normalmente, la concentración de plasmática de prorenina excede unas 100 veces a la de renina, la razón de que esta proteína no posee actividad enzimática se debe a un péptido de 43 aminoácidos que cubre el sitio activo. El reciente descubrimiento de un receptor llamado receptor renina/prorenina ([p]RR), le ha atribuido nuevas funciones al SRA y ha cambiado la perspectiva que se tenía de renina y su participación en esta cascada enzimática.²¹ El receptor renina/prorenina es un péptido de 350 aminoácidos con un dominio transmembranal como los receptores de factores de crecimiento, este receptor es capaz de unirse, tanto a renina como a prorenina sin quitarle la capacidad a renina de seguir participando en la cascada renina-angiotensina, cortando al angiotensinógeno y produciendo Ang I; interesantemente la unión de la prorenina al receptor resulta en una activación no-proteolítica de ésta mediante un cambio conformacional. El resultado de esta interacción puede ser importante en la generación de Ang I en la superficie celular, quizás consiguiendo concentraciones de Ang I mucho mayores que las circulantes en el plasma. A este respecto, el papel de prorenina está poco descrito, datos observados en pacientes con diabetes *mellitus* sugieren que inexplicablemente en el aparato juxtaglomerular, Ang II ejerce el efecto inverso, induciendo la expresión de prorenina, además, la afinidad de prorenina por el receptor renina/prorenina es mayor a renin (6 nmol/L y 20 nmol/L, respectivamente).²¹⁻²⁵ Existe evidencia de que aunque el riñón es la principal fuente de renina, quizás la única, hay otros tejidos que liberan prorenina a la circulación; la principal evidencia de esto es que después de una nefrectomía bilateral, los niveles de renina en la circulación son nulos, mientras los niveles de prorenina sólo disminuyen en una pequeña proporción²². Adicionalmente, la unión de renina/prorenina a su receptor induce un mecanismo de señalización intracelular, independientemente de la generación de angiotensina. El (p)RR es expresado en casi todas las células del cuerpo, principalmente en el sistema nervioso central de todos los vertebrados.²⁵ El mecanismo

de señalización intracelular se lleva a cabo por la interacción directa de (p)RR y el factor de transcripción PLZF, la activación del receptor también activa a la subunidad p85 alfa de la fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3-K) e incrementa la tasa de proliferación celular y decremente la tasa de apoptosis²⁵⁻²⁷ (Figura 2). El papel fisiológico y patofisiológico del receptor (p)RR, ha sido estudiado en varios modelos experimentales p. ej., en un modelo de inducción de fibrosis cardiaca en ratas genéticamente hipertensas (SHR-SP) sometidas a una dieta alta en sales, las cuales fueron tratadas con un péptido sintético decodificante que se une, tanto a renina como a prorenina en su región "handle" e impide su unión al (p)RR; los animales se comportan de manera normal hasta las 28 semanas cuando desarrollan proteinuria y glomeruloesclerosis, sin embargo, con el tratamiento los daños se reducen de manera significante.²⁸ En un modelo de nefropatía diabética en ratas a quienes se les indujo diabetes con estreptozotozina, el tratamiento con el mismo péptido sintético inhibió el desarrollo de la patología.²⁹ En ratas transgénicas que únicamente sobreexpresan al receptor (p)RR en músculo vascular liso, los animales tuvieron un fenotipo normal, hasta cumplir seis meses, entonces mostraron un incremento en la presión sistólica y también un incremento en la frecuencia cardiaca, además de mostrar un incremento en los niveles de aldosterona plasmática.³⁰ Por otra parte, las ratas transgénicas que sobreexpresan prorenina en el hígado, desarrollan daño renal y vascular, en ausencia de hipertensión y activación de SRA.³¹ Otra estrategia para tratar de esclarecer el papel que juega el receptor (p)RR, es a través de su inhibición mediante ARN de interferencia (RNAi) como lo muestra el siguiente estudio: cultivos de células mesangiales procedentes de riñón de rata fueron tratadas con renina recombinante, mostrando que tanto renina como prorenina a través de su receptor, inducen la expresión de TGFβ y PAI 1 (Figura 3), este efecto es independiente de la generación de Ang II, ya que el uso de inhibidores tales como enalapril y losartán inhiben la acción de la ECA y de uno de los receptores de Ang II (AT1), respectivamente, no revierten los efectos de renina. En cambio, el uso de ARN de interferencia utilizado para inhibir el receptor (p)RR revierte los



202

Figura 2. Mecanismo de la señalización intracelular del receptor renina/prorenina. Tanto renina como prorenina al unirse a su receptor, activan al factor de transcripción PLZF y a la subunidad p85 alfa de la fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3-K). Al mismo tiempo, se inhibe la propia transcripción del receptor.

efectos,³² esta inducción de moléculas fibrosantes es vía Erk1/2, estos efectos sobre la inducción de TGF β 1 y PAI se han reportado en fibrosis cardíaca y renal; además, otro estudio en células mesangiales mostró que la inhibición del receptor renina/prorenina disminuía su tasa de proliferación, aumentaba la producción y actividad de MMP2, disminuía la síntesis de colágeno tipo IV y que la inhibición de dicho receptor en combinación con losartán no variaba significativamente la fosforilación de Erk1/2.³⁰⁻³² En un estudio realizado en células mesangiales estimuladas con renina y prorenina, se analizó el análisis global de la expresión de genes encontrando que existen dos vías de señalización estimuladas con ambas proteínas, una dependiente de TGF β 1 y otra independiente. El análisis bioinformático demostró que ambas vías están altamente enri-

quecidas con genes implicados en la fibrosis, hipertrofia y ateroesclerosis.³³ Otro estudio realizado también en células mesangiales demostró que la inhibición del receptor (p)RR, atenúa la proliferación y la producción de factores profibróticos.³⁴

Desde el punto de vista de inhibición farmacológica de renina se está empleando aliskiren, un potente inhibidor específico de renina humana de bajo peso molecular que se une al sitio activo de renina;³⁵ utilizando este fármaco se han realizado estudios como el siguiente: ratas doblemente transgénicas, las cuales sobreexpresan renina y angiotensinógeno humanos, mostraron a las seis semanas un espontáneo incremento en la presión sanguínea, creatinina sérica y albuminuria. Cuando los animales fueron tratados con aliskiren (0.3 y 3 mg/kg/día) durante tres semanas, en ambas dosis, la presión sanguínea disminuyó, así

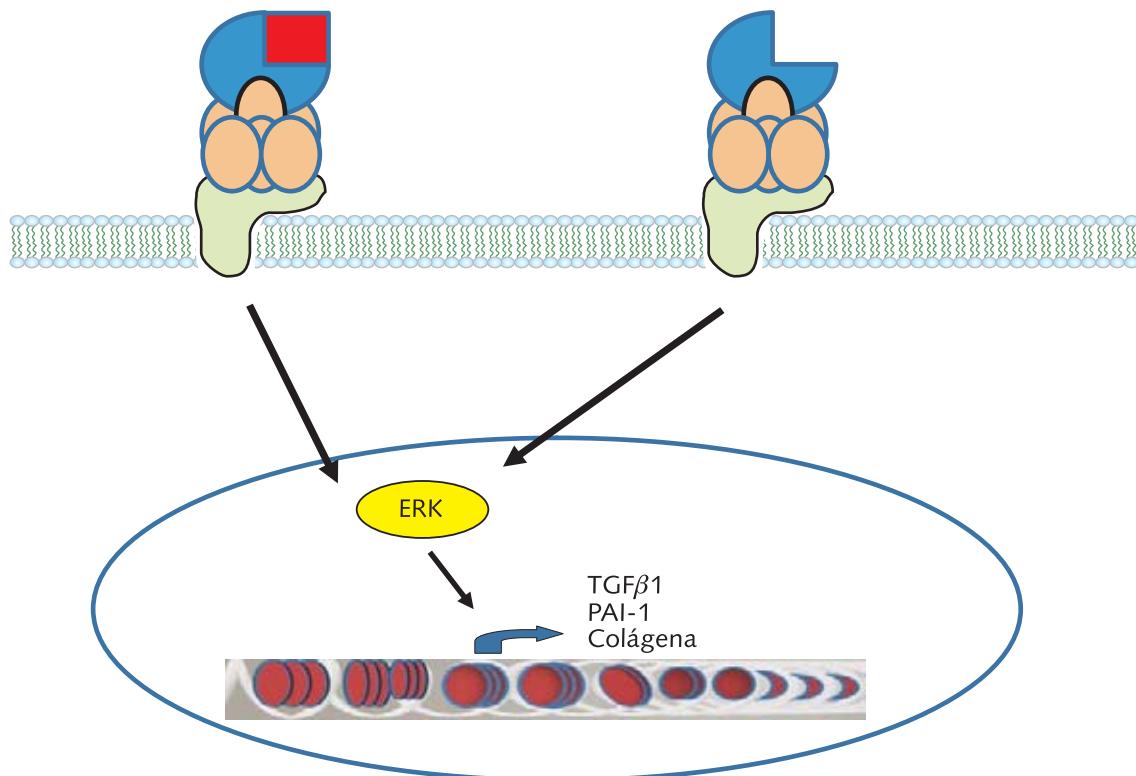


Figura 3. Mecanismo de señalización vía ERK. En células mesangiales se demostró que la unión de renina/prorenina a su receptor, desencadena la expresión de genes profibrosantes como $TGF\beta 1$ y PAI-1, vía ERK.

como la albuminuria, y la creatinina sérica se normalizó.³⁶

Renina, prorenina y su receptor en la fibrosis pulmonar

Por los antecedentes ya mencionados, en nuestro grupo de trabajo planteamos la hipótesis de la posible participación de renina, prorenina y su receptor en la fibrosis pulmonar (los datos de este trabajo están en prensa).

Renina intracelular

En el año 2000 se describió una isoforma intracelular de renina, en la cual falta el primer exón donde está codificado el péptido de exportación; este exón es sustituido por un fragmento del primer intrón.³⁷ Sin embargo, la existencia de un sistema renina-angiotensina intracelular representa

un nuevo paradigma: recientemente se ha demostrado la síntesis intracelular de Ang II en miocitos cardíacos y células de músculo vascular liso.^{38,39} Por otra parte, fibroblastos cardíacos estimulados con altas dosis de glucosa, mostraron participar en el proceso de formación de la matriz extracelular, lo cual fue dependiente de un SRA intracelular (Figura 4).⁴⁰

CONCLUSIONES

El descubrimiento del receptor de renina/prorenina abrió una ventana más en la exploración del sistema renina-angiotensina y sus implicaciones en algunas patologías. En el caso de la fibrosis pulmonar se han realizado estudios inhibiendo algunas etapas de la cascada renina-angiotensina mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de Ang I (enalapril, captopril, etc.) o antagonistas del receptor para Ang II (AT1), éstos sugieren

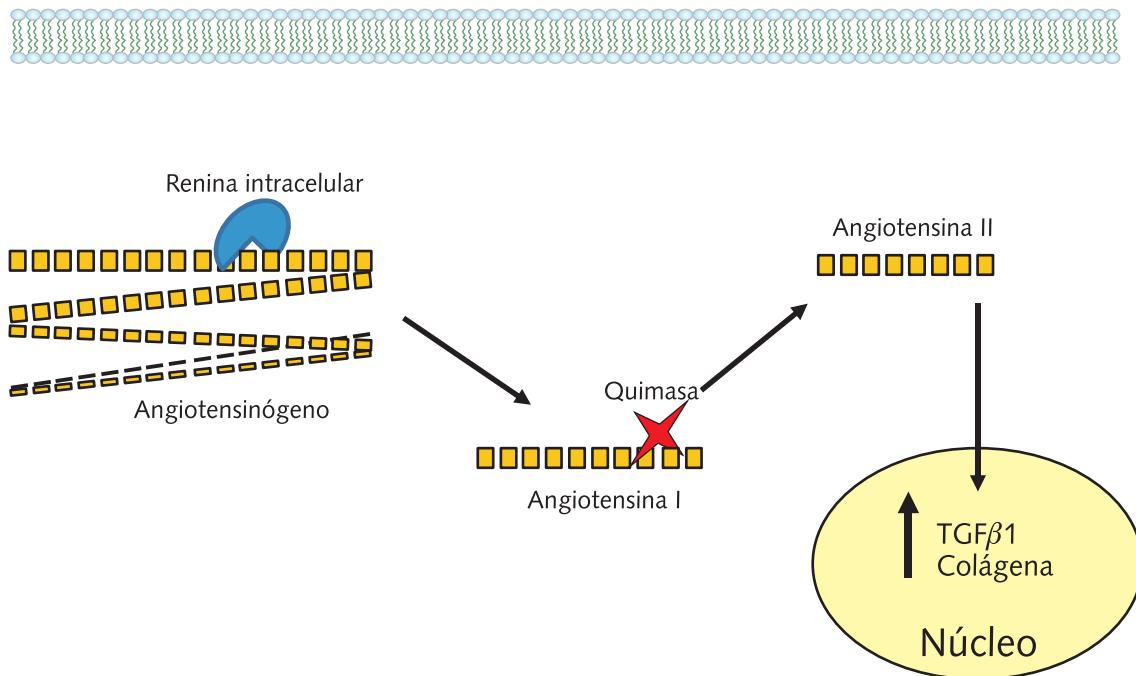


Figura 4. Mecanismo intracelular de la producción de Ang II. La producción intracelular de renina induce la expresión de genes profibrosantes como TGF β 1 y colágena.

204

que la inhibición de SRA disminuye en cierto grado la fibrosis pulmonar en modelos experimentales inducidos por bleomicina,³⁴⁻³⁷ pero esta inhibición de SRA ocasiona que se rompa la retroalimentación negativa que hay entre la interacción de Ang II y su receptor y la producción de renina, ocasionando una acumulación de esta última (renina plasmática activa) y de prorenina, de tal manera que este evento puede estar contribuyendo a la acumulación de matriz extracelular en el pulmón, por una fuente adicional de TGF β 1 a las ya descriptas, como se da en otras fibrosis, la exploración de los efectos de renina y su receptor pueden quizás darnos alguna respuesta o modo de enfrentar esta multifactorial enfermedad.

REFERENCIAS

- Selman M, Navarro C, Gaxiola M. Fibrosis pulmonar idiopática: en busca de un tratamiento eficaz. Arch Bronconeumol 2005;41 Supl 5:15-20.
- Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2001;345:517-525.
- Selman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society, European Respiratory Society, American College of Chest Physicians. *Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy*. Ann Intern Med 2001;134:136-151.
- Thannickal VJ, Toews GB, White ES, Lynch JP 3rd, Martinez FJ. Mechanisms of pulmonary fibrosis. Annu Rev Med 2004;55:395-417.
- Selman M, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: an epithelial/fibroblastic cross-talk disorder. Respir Res 2002;3:1-8.
- Pardo A, Selman M. Molecular mechanisms of pulmonary fibrosis. Front Biosci 2002;7:d1743-1761.
- Selman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society, European Respiratory Society, American College of Chest Physicians. *Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy*. Ann Intern Med 2001;134:136-151.
- Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights in its pathogenesis. Int J Biochem & Cell Biol 2002;34:1534-1538.
- Watanabe T, Barker TA, Berk BC. Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects. Hypertension 2005;45:163-169.
- Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. Hypertension 2001;38(3 Pt 2):635-638.
- Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate

- cells and is critical in hepatic fibrosis.* J Clin Invest 2003;112:1383-1394.
12. Rosenkranz S. *TGF-beta1 and angiotensin networking in cardiac remodeling.* Cardiovasc Res 2004;63:423-432.
 13. Uhal BD, Joshi I, True AL, et al. *Fibroblasts isolated after fibrotic lung injury induce apoptosis of alveolar epithelial cells in vitro.* Am J Physiol 1995;269(6 Pt 1):L819-L828.
 14. Li X, Rayford H, Uhal BD. *Essential roles for angiotensin receptor AT1a in bleomycin-induced apoptosis and lung fibrosis in mice.* Am J Pathol 2003;163:2523-2530.
 15. Wang R, Zagariya A, Ibarra-Sunga O, et al. *Angiotensin II induces apoptosis in human and rat alveolar epithelial cells.* Am J Physiol 1999;276(5 Pt 1):L885-L889.
 16. Uhal BD, Kim JK, Li X, Molina-Molina M. *Angiotensin-TGF- crosstalk in human idiopathic pulmonary fibrosis: autocrine mechanism in myofibroblast and macrophages.* Curr Pharm Des 2007;17:1247-1256.
 17. Marschall RP. *The pulmonary renin-angiotensin system.* Curr Pharm Des 2003;9:715-722.
 18. Persson PB. *Renin: origin, secretion and synthesis.* J Physiol 2003;552:667-671.
 19. Lavoide JL, Sigmund CD. *Minireview: overview of the renin-angiotensin system an endocrine and paracrine system.* Endocrinology 2003;144:2179-2183.
 20. Fyrquist F, Saajanmaa O. *Renin-angiotensin system revisited.* J Intern Med 2008;264:224-236.
 21. Nguyen G, Danser AH. *Prorenin and (pro)renin receptor: a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents.* Exp Physiol 2008;93:557-563.
 22. Nguyen G. *The (pro)renin receptor: pathophysiological roles in cardiovascular and renal pathology.* Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:129-133.
 23. Nguyen G. *Renin/prorenin receptors.* Kidney Int 2006;69:1503-1506.
 24. Oliver JA. *Receptor-mediated actions of renin and pro-renin.* Kidney Int 2006;69:13-15.
 25. Danser AH. *(Pro)renin receptors: are the biologically relevant?* Curr Opin Nephrol Hypertens 2009;18:74-78.
 26. Bader M. *The second life of the (pro)renin receptor.* J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007;8:205-208.
 27. Scheifele JH, Neumann C, Goebel M, et al. *Prorenin engages the (pro)renin receptor like renin and both ligand activities are unopposed by aliskiren.* J Hypertens 2008;26:1787-1794.
 28. Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M, et al. *Slowly progressive, angiotensin II-independent glomerulosclerosis in human (pro)renin receptor-transgenic rats.* J Am Soc Nephrol 2007;18:1789-1795.
 29. Melnyk RA, Tam J, Boie Y, Kennedy BP, Percival MD. *Renin and prorenin activate pathways implicated in organ damage in human mesangial cells independent of angiotensin II production.* Am J Nephrol 2009;30:232-243.
 30. Burcklé CA, Jan Danser AH, Müller DN, et al. *Elevated blood pressure and heart rate in human renin receptor transgenic rats.* Hypertension 2006;47:552-556.
 31. Véniant M, Ménard J, Bruneval P, Morley S, Gonzales MF, Mullins J. *Vascular damage without hypertension in transgenic rats expressing prorenin exclusively in the liver.* J Clin Invest 1996;98:1966-1970.
 32. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, et al. *Renin increases mesangial cell transforming growth factor β-1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms.* Kidney Int 2006;69:105-113.
 33. Melnyk RA, Tam J, Boie Y, Kennedy BP, Percival MD. *Renin and prorenin activate pathways implicated in organ damage in human mesangial cells independent of angiotensin II production.* Am J Nephrol 2009;30:232-243.
 34. He M, Zhang L, Shao Y, et al. *Inhibition of renin/prorenin receptor attenuated mesangial cell proliferation and reduced associated fibrotic factor release.* Eur J Pharmacol 2009;606:155-161.
 35. Feldt S, Batenburg WW, Mazak I, et al. *Prorenin and renin-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes is not blocked by aliskiren or the handle-region peptide.* Hypertension 2008;51:682-688.
 36. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. *Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats.* Hypertension 2005;46:569-576.
 37. Sinn PL, Sigmund CD. *Identification of three human renin mRNA isoforms from alternative tissue-specific transcriptional initiation.* Physiol Genomics 2000; 3:25-31.
 38. Baker KM, Chernin MI, Schreiber T, et al. *Evidence of a novel intracrine mechanism in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy.* Regul Pept 2004;120:5-13.
 39. Lavrentyev EN, Estes AM, Malik KU. *Mechanism of high glucose induced angiotensin II production in rat vascular smooth muscle cells.* Circ Res 2007;101:455-464.
 40. Singh VP, Baker KM, Kumar R. *Activation of the intracellular renin-angiotensin system in cardiac fibroblasts by high glucose: role in extracellular matrix production.* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008;294:H1675-H1684.

✉ Correspondencia:

Dr. Víctor Manuel Ruiz López,
Laboratorio de Biología Molecular.
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Calzada de Tlalpan 4502, colonia
Sección XXVI. México, D.F., 14080
Teléfono 5487-1704
Correo electrónico:
vicoruz@yahoo.com.mx