

Receptor renina/prorenina y su relación con la fibrosis pulmonar idiopática

Eduardo Montes Martínez* ✉

* Investigador en Ciencias Médicas A, Departamento de Fibrosis Pulmonar, Laboratorio de Biología Molecular. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Trabajo recibido: 29-VII-2010; aceptado: 20-VIII-2010

RESUMEN. El surgimiento de un nuevo componente del sistema renina-angiotensina, el receptor de renina/prorenina, provoca un giro inesperado en la interpretación de la fisiología de este sistema, cuyo papel clásico descrito es la regulación de la presión arterial. Este nuevo receptor aporta funciones a una proteína que hasta hace una década se pensaba sólo podía hidrolizar un sustrato (angiotensinógeno). Las evidencias de los últimos años señalan que el receptor renina/prorenina podría poseer un papel importante en la remodelación de la matriz extracelular en algunas patologías fibrosantes como el riñón y el corazón. En esta revisión se presentan los hallazgos más recientes del receptor renina/prorenina y su participación en procesos fibrosantes que también podrían estar participando de manera importante en la patogénesis de la fibrosis pulmonar idiopática.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática, renina, prorenina, receptor renina/prorenina y angiotensina II.

ABSTRACT. The emergence of a new member of the renin-angiotensin system, the renin /prorenin receptor revealed an unexpected role of this system different to its classical in the regulation of blood pressure. Recent evidences indicate that the renin/prorenin receptor could have an important role in extracellular matrix remodeling in several fibrosing disorders of kidney and heart. In this review we present the latest findings of the renin/prorenin receptor and its participation in fibrosing processes that may be relevant in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis, renin, prorenin, renin/prorenin receptor and angiotensin II.

INTRODUCCIÓN

Fibrosis pulmonar y fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar es el resultado final de un grupo de padecimientos conocidos como enfermedades pulmonares intersticiales difusas, las cuales pueden ser secundarias a enfermedades como neumonitis por hipersensibilidad, inhalación de partículas inorgánicas, como efecto secundario del uso de medicamentos como la bleomicina, amiodarona, etc.^{1,2} Sin embargo, la más agresiva de las enfermedades fibrosantes del pulmón es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La FPI es un padecimiento crónico, progresivo y letal de causa desconocida. Su prevalencia es de 3-20 casos por cada 100,000 habitantes, es más prevalente en adultos mayores de 50 años, principalmente varones.³ A pesar de múltiples estudios experimentales y clínicos, los mecanismos patogénicos de la FPI se desconocen.^{4,5} Por mucho tiempo se consideró que una alveolitis no resuelta, precedía a la fibrosis, sin embargo, evidencias recientes sugieren que esta enfermedad es independiente

de la inflamación, y que ocurre por un daño y activación epitelial que induce migración/proliferación de fibroblastos y diferenciación a miofibroblastos. Estas células producen cantidades excesivas de proteínas de matriz extracelular, principalmente colágenas tipo I y III que finalmente provocan la destrucción de la arquitectura pulmonar.²

En la FPI el microambiente fibrosante lo constituyen diversas citocinas y factores de crecimiento dentro de los cuales cabe resaltar al factor de crecimiento transformante B (TGF- β); esta molécula es importante en el proceso fibrosante, ya que participa en la progresión de la FPI mediante varios mecanismos como: a) aumento en la producción de proteínas de matriz; b) inducción del cambio fenotípico de fibroblastos a miofibroblastos, que en turno liberan más TGF- β ; y c) transición epitelio mesénquima.⁶⁻⁸ Por otra parte, se ha descrito la participación del sistema renina-angiotensina (RAS) en procesos fibrosantes de órganos, como pulmón, hígado y riñón,^{9,10} principalmente por la vía de angiotensina II (Ang II), ya que se ha demostrado que esta molécula participa en la inducción de la expresión de TGF- β .¹¹ La degradación de

la matriz extracelular es un proceso medular en la FPI, ésta se puede dividir de manera general en dos sistemas proteolíticos: 1) constituido por las MMPs (metaloproteasas de matriz) y 2) plasminógeno/plasmina. El plasminógeno es una proenzima que es convertida en plasmina por medio de t-PA (del inglés, *tissue-type plasminogen activator*) y por u-PA (del inglés, *urokinase-type plasminogen activator*); bajo condiciones fisiológicas, tales activadores son controlados por inhibidores llamados PAIs (*plasminogen activator inhibitors*) que inhiben a los activadores y, por lo tanto, la activación del plasminógeno que conduce a la acumulación de matriz extracelular. En la FPI se ha encontrado aumento del PAI-1 en lavados bronquioloalveolares. En modelos experimentales, la inhibición del PAI-1 mediante ácido ribonucleico (ARN) de interferencia provoca la disminución significativa de los niveles de colágena, sugiriendo un papel importante del PAI-1 en el desarrollo de esta patología.¹²⁻¹⁴

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

El RAS tiene un papel central en la regulación de la presión sanguínea, el balance de sodio y la vasoconstricción, etc., por medio de su principal efector, la Ang II. El sistema clásico está compuesto por una cascada de reacciones enzimáticas, comenzando por el angiotensinógeno (AGT) que es producido en el hígado y secretado a la circulación. El AGT es blanco de una aspartilproteasa de nombre renina que produce un péptido de 10 aminoácidos llamado angiotensina I (Ang I) que posteriormente es hidrolizado por otra enzima conocida como enzima convertidora de angiotensina que da como resultado a la Ang II y que funciona a través de los receptores AT1 y AT2^{15,16} (figura 1).

Sistema renina-angiotensina pulmonar

El RAS puede influir en la patogénesis de FPI de diversas maneras tales como cambios en la permeabilidad vascular y actividad de los fibroblastos.¹⁷ Se ha demostrado que péptidos de Ang II inducen apoptosis en las células del epitelio alveolar en FPI y que estos péptidos de Ang II provienen de fuentes extravasculares, es decir, que hay una síntesis de novo en el pulmón como resultado de la activación de RAS en tejido pulmonar.¹⁸⁻²⁰

RECEPTOR RENINA/PRORRENINA

La renina es una aspartilproteasa que se produce sobre todo en las células yuxtglomerulares del riñón, aunque también lo hace en otros tejidos.^{21,22} Renina es la forma activa de esta enzima, y prorrenina es la forma inactiva; esta última posee un péptido que bloquea el sitio activo

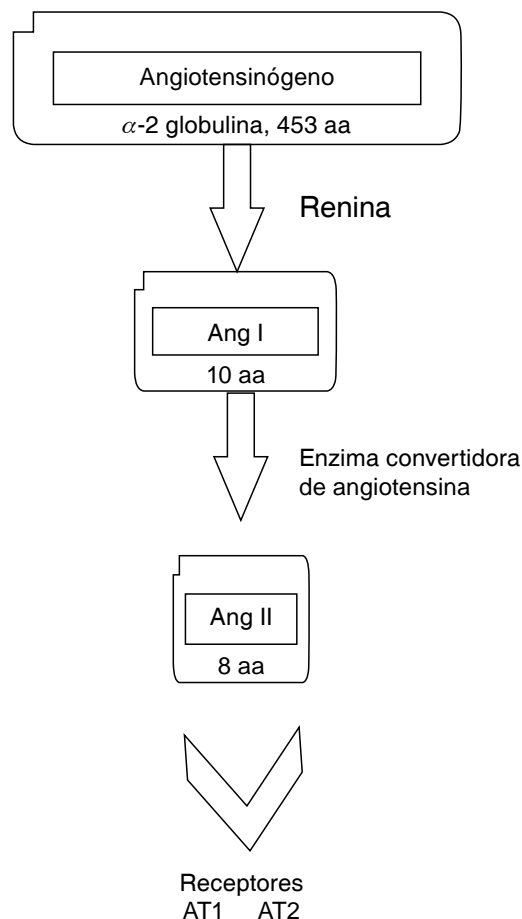


Figura 1. Cascada renina-angiotensina para la formación del efector principal Ang II.

impidiéndole el procesamiento del AGT.²³ Como se ha mencionado, recién se describió un nuevo componente del RAS, el receptor renina/prorenina (RRP) que contiene 350 aminoácidos y un dominio transmembranal. El dominio transmembranal está asociado a una ATPasa- H^+ , de ahí que su segundo nombre sea ATP6AP2.^{24,25} Este receptor es capaz de acoplarse tanto a renina como a prorenina y dicha unión al receptor, que no impide que renina siga participando en la generación de Ang I cortando al AGT, sino que inclusive aumenta su actividad catalítica, a la vez que induce una señalización vía RRP; particularmente en el caso de la unión de prorenina al RRP éste la convierte a su forma activa debido a un cambio conformacional que deja libre el sitio activo para el AGT, logrando así participar en la cascada clásica del RAS.²⁶

EFFECTO PROFIBROSANTE DEL RRP

En 2006 Huang *et ál* y Saris *et ál*, de manera independiente, demostraron mediante ensayos *in vitro* que

renina y prorenina ejercen un efecto profibrosante de manera independiente de Ang II vía RRP causando un aumento en los niveles de expresión de PAI-1, TGF- β y colágena tipo I en células mesangiales y cardiomiocitos, respectivamente.^{27,28} Estudios posteriores demostraron que la inducción en la expresión de TGF- β es por medio de una señalización vía MAPs cinasas (erk 1/2)^{29,30} (figura 2). Investigaciones recientes han revelado la participación del RRP en la progresión de fibrosis en diversos tejidos, He *et ál* demostraron que el bloqueo del RRP aminora los niveles de expresión de colágena tipo I y TGF- β en células mesangiales.³¹ Asimismo, se encontró que las células del epitelio ocular pigmentado expresan RRP y que éste participa en la remodelación de la matriz extracelular induciendo la expresión de colágena tipo I.³² Con respecto al PAI-1, el RRP regula la expresión de este inhibidor en células vasculares de músculo liso de aorta de rata, y al bloquear con ARN de

interferencia la expresión del RRP también disminuye la expresión del PAI-1.³³ En 2009, Melnyk, *et ál* reportaron por medio de un estudio de microarreglos que el RRP además de activar la vía de inducción de TGF- β , estimula otras dos vías: SAPK (p38)/JNK y, en menor medida, la vía del receptor de la vitamina D (VDR/RXR).^{28,34} La vía SAPK/JNK dependiendo del tipo celular, puede inducir proliferación celular y la producción de moléculas proinflamatorias,^{35,36} situación que posiblemente contribuye a la progresión clínica de la FPI.³⁷ Existen trabajos aislados sobre la función del receptor de la vitamina D, pero al parecer éste posee un efecto protector sobre la FPI. Con relación a esto, el receptor de la vitamina D inhibe la expresión de colágena y además, se ha descrito que puede inhibir los efectos profibróticos del TGF- β , tanto en fibroblastos pulmonares como en células epiteliales (diferenciación a miofibroblastos y transición epitelio mesénquima, respectivamente).³⁸

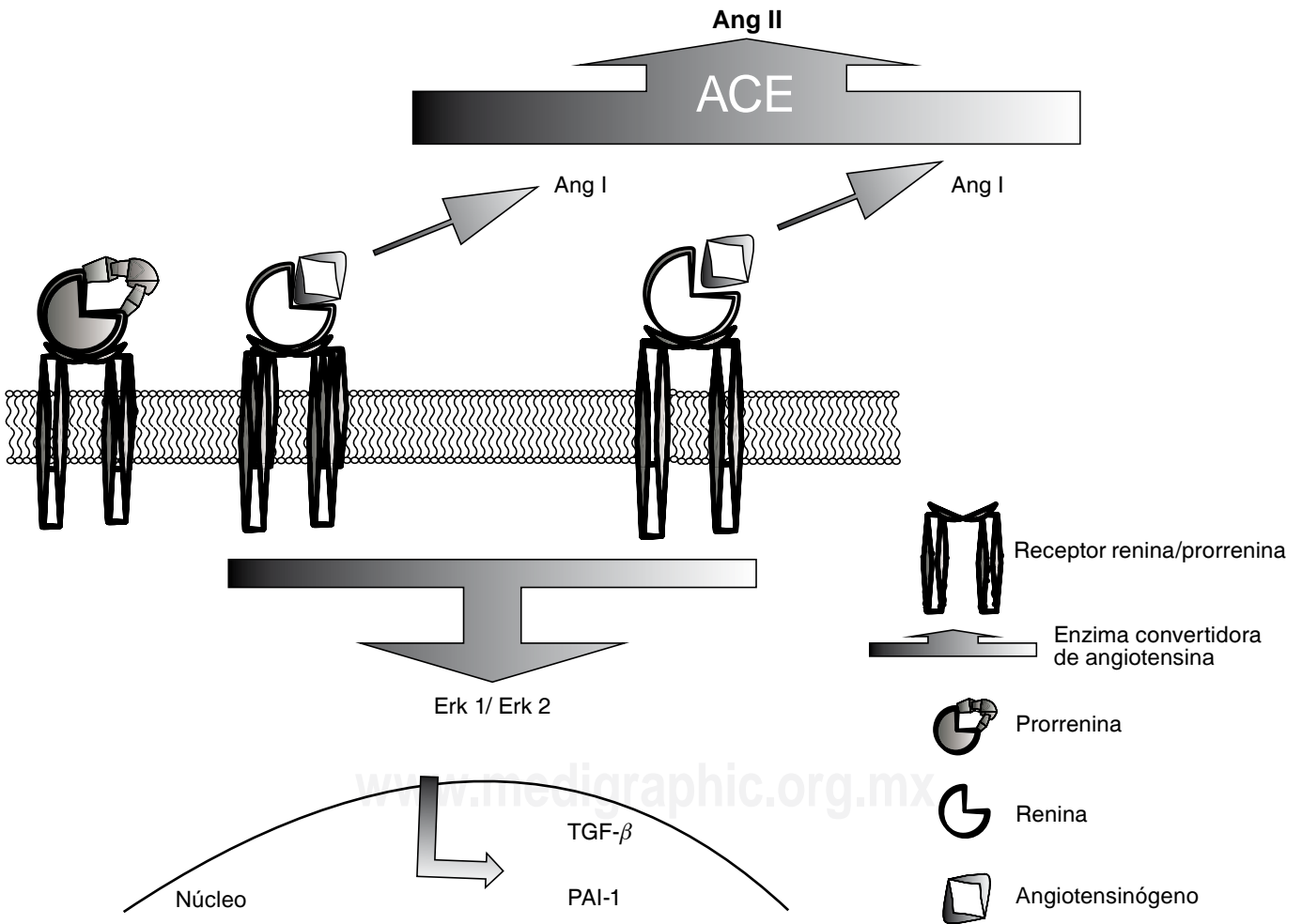


Figura 2. Efecto profibrosante del RRP. La unión de prorenina al RRP induce un cambio conformacional que le permite hidrolizar al AGT para producir Ang I a la vez que éste es convertido en Ang II. Adicionalmente, desencadena una cascada de señalización vía Erk 1/2 que aumenta la expresión de TGF- β y PAI-1.

Se sabe muy poco acerca de la regulación del RRP, en 2006 Schefe *et ál* demostraron *in vitro* que el RRP se autorregula negativamente por medio del factor de transcripción PLZF (del inglés *promyelocytic leukaemia zinc finger*), el cual se trasloca al núcleo después de la acción de los ligandos del RRP (renina o prorrenina). La acción de este factor de transcripción por un lado disminuye la expresión del RRP, y por otro induce la expresión de p85 α subunidad del fosfatidil-inositol 3 cinasa (PI3K- p85 α), (figura 3). Asimismo, el PI3K induce proliferación celular, así como la elevación de colágena tipo I en fibroblastos de pulmón, a su vez que la inhibición del PI3K en un modelo experimental con bleomicina atenúa en cierto grado los efectos profibrosantes del TGF- β .³⁹⁻⁴² En contraste, la inhibición del RRP disminuye la tasa de proliferación de células mesangiales.³¹ En FPI existe una elevada actividad de PI3K en fibrocitos, lo cual parece influir en el reclutamiento y proliferación de los mismos.⁴³ Este proceso puede ser determinante, ya que una de las fuentes de fibroblastos que se han descrito es la de los fibrocitos provenientes de la circulación.

Recién, un estudio de microarreglos en tejidos provenientes de pacientes con FPI reveló que genes

asociados con el desarrollo pulmonar están significativamente elevados, como los asociados a la vía del Wnt/ β -catenina.⁴⁴ Existe evidencia de que la vía del Wnt está sobreexpresada en FPI y, además, induce proliferación de células epiteliales y fibroblastos, activación de fibroblastos y síntesis de colágena.^{45,46} Actualmente, Cruciat *et ál* reportaron una novedosa relación entre el RRP y la vía del Wnt, en la cual sugiere la presencia del RRP como parte del complejo del receptor del Wnt, actuando como un adaptador entre LRP6 y ATPasa-H⁺ ya que esto genera un gradiente de protones que quizá sea esencial para la fosforilación del LRP6; y por lo tanto, para la activación de β catenina, en embriones de *xenopus* (figuras 4A y 4B). El estudio deja ver que la ausencia del RRP (inhibido por ARN de interferencia), disminuye la expresión de genes relacionados a la activación de β -catenina, los cuales dan como resultado una malformación del proencéfalo de los embriones, cabe resaltar que estos procesos son independientes de renina o prorrenina.⁴⁷

Otras evidencias acerca de las funciones que puede estar regulando el RRP están relacionadas con patologías oculares tales como diabetes, inflamación de la

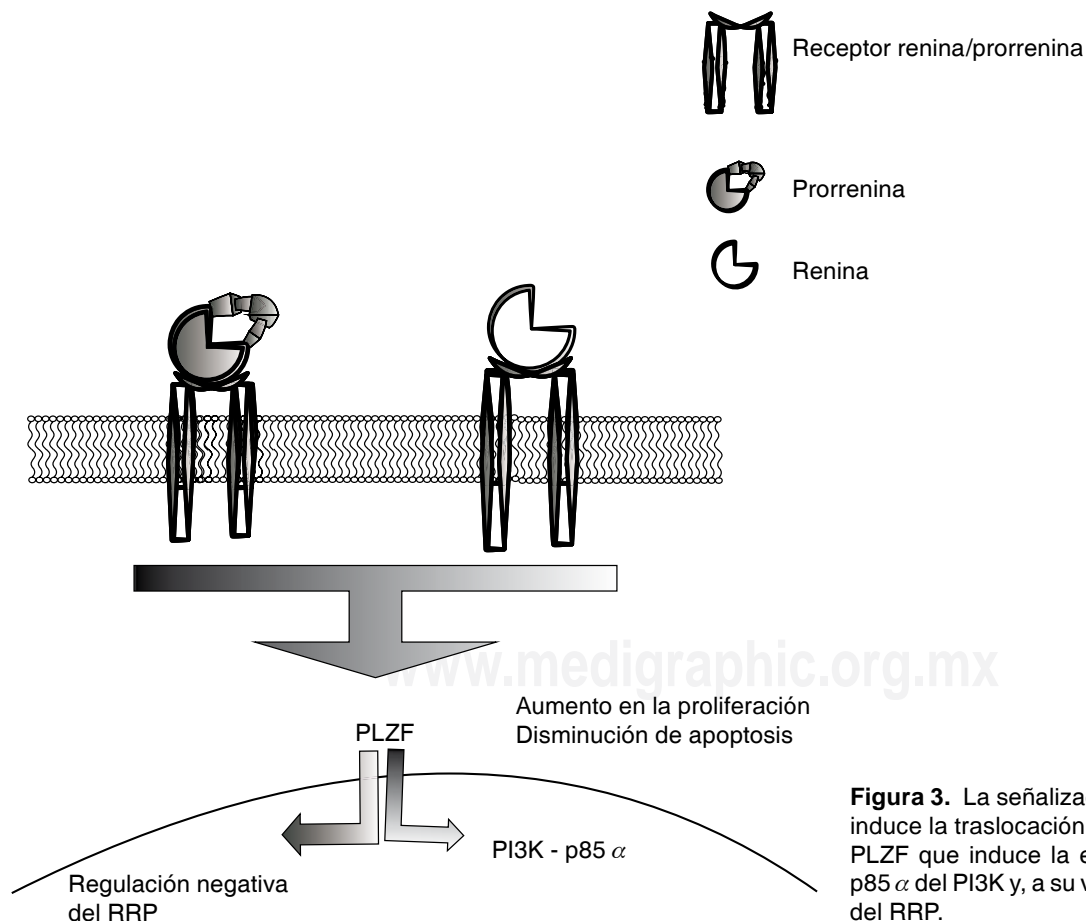


Figura 3. La señalización de renina y prorrenina induce la traslocación del factor de transcripción PLZF que induce la expresión de la subunidad p85 α del PI3K y, a su vez, disminuye la expresión del RRP.

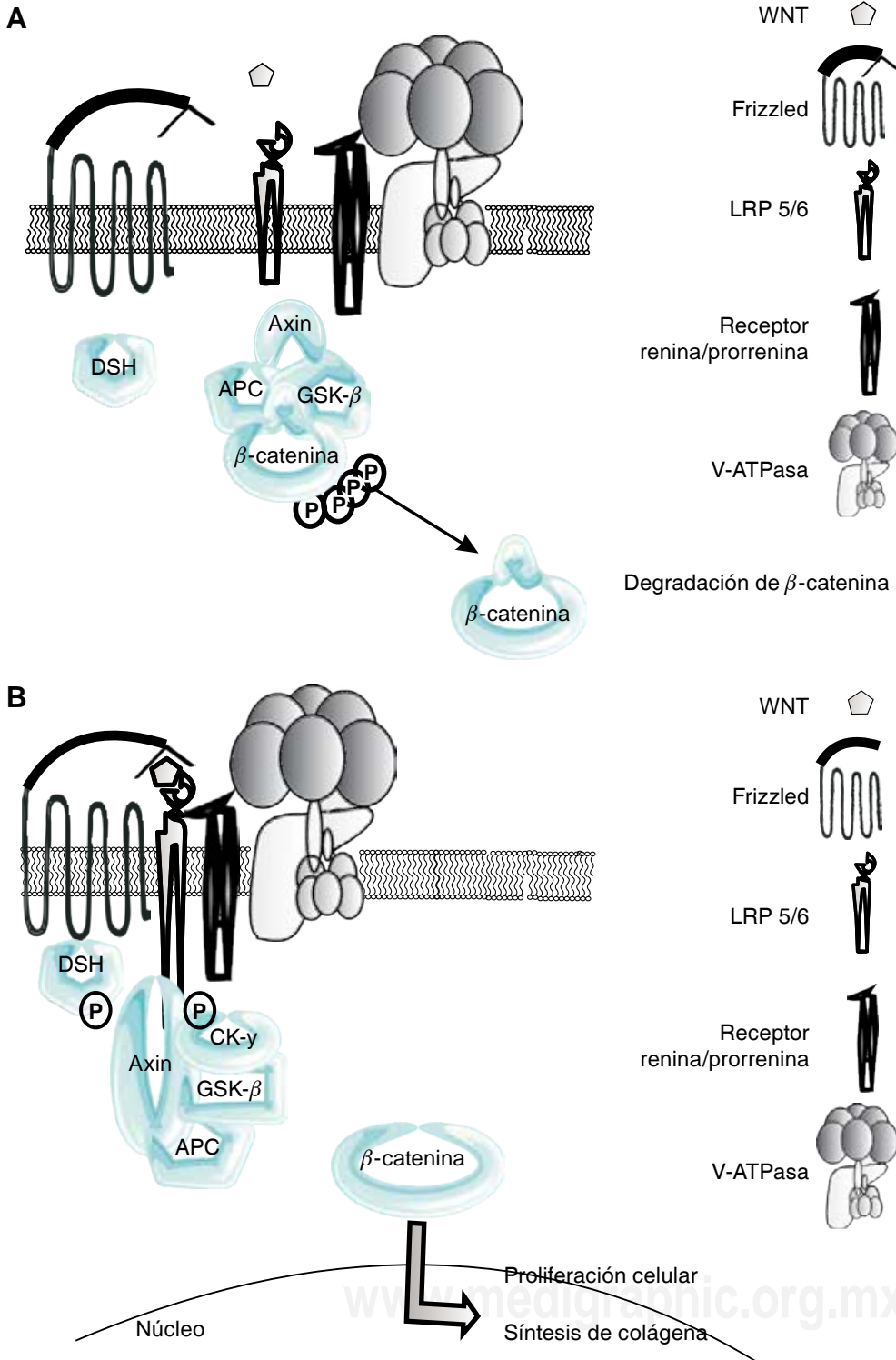


Figura 4. Vía canónica del Wnt: **A)** la fosforilación por el complejo Axin, APC y GSK- β de β -catenina ocasiona su degradación, la presencia del ligando Wnt y el acople a sus receptores; **B)** provoca la liberación de β -catenina y su traslocación al núcleo. Evidencias recientes sugieren que la presencia del RRP y la H⁺-ATPasa acoplada al mismo son necesarias para la correcta fosforilación del LRP 5/6 por GSK- β y CK- γ por un mecanismo que a la fecha se desconoce.

retina y neovascularización de la misma asociada con retinopatía isquémica, todas en modelos experimentales. Los hallazgos sugieren que el RRP influye de manera positiva sobre mediadores de la inflamación como el

VEGF (del inglés *vascular endothelial growth factor*) y el ICAM-1, así como sobre la infiltración leucocitaria. Chaudhary *et ál* demostraron en un modelo experimental con bleomicina que la inhibición de la vía del VEGF

disminuye en cierto grado el desarrollo de fibrosis.⁴⁸ Por su parte, Scheffe *et ál* reportaron que el RRP induce aumento del PI3K-p85 α ; actualmente se menciona que PI3K induce el aumento de VEGF en fibroblastos de pulmón.⁴¹

En otras palabras, por lo menos en tejido ocular RRP parece tener una función proinflamatoria. En este sentido Huang *et ál* reportaron que niveles altos de glucosa producen sobreexpresión del RRP en células mesangiales, lo cual se asocia al aumento de los niveles de IL-1 β . Esta citocina promueve la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágena tipos I y III, en estudios recientes se ha relacionado a IL-1 β con transición epitelio mesénquima.^{49,50} Por último, el RRP se expresa en cerebro de ratones adultos y podría influir sobre la diferenciación neuronal. Asimismo, una mutación en el exón 4 del RRP ha sido asociada a retardo mental y epilepsia.⁵¹⁻⁵³

CONCLUSIÓN

El descubrimiento del RRP como un nuevo miembro del sistema renina-angiotensina abre una nueva ventana a la dilucidación de mecanismos patogénicos de la FPI que hasta el momento se desconocen, la evidencia en otros tejidos en los cuales el RRP tiene una influencia profibrosante nos señala que probablemente éste pueda estar actuando en forma similar en la FPI, dadas las vías que se ha visto que el RRP activa, principalmente la de TGF- β y PAI-1, moléculas profibrosantes esenciales en la progresión de la FPI. La evidencia de los últimos años es sumamente interesante, ya que en este receptor al parecer convergen varias vías, que en algunos tejidos favorecen procesos fibrosantes y en otros activan vías que en la FPI posiblemente promueven un microambiente profibrosante. El estudio del RRP en FPI, podría ayudar a esclarecer los mecanismos patogénicos de este padecimiento y permitir el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas.

REFERENCIAS

- Pardo A, Selman M. *Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights in its pathogenesis*. Int J Biochem Cell Biol 2002;34:1534-1538.
- Selman M, King TE, Pardo A. *Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy*. Ann Intern Med 2001;134:136-151.
- Selman M, Thannickal VJ, Pardo A, Zisman DA, Martinez FJ, Lynch JP 3rd. *Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches*. Drugs 2004;64:405-430.
- du Bois RM. *Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis*. Nat Rev Drug Discov 2010;9:129-140.
- Selman M, Thannickal VJ, Pardo A, Zisman DA, Martinez FJ, Lynch JP 3rd. *Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches*. Drugs 2004;64:405-430.
- Gabriel VA. *Transforming growth factor-beta and angiotensin in fibrosis and burn injuries*. J Burn Care Res 2009;30:471-481.
- Wynn TA. *Cellular and molecular mechanisms of fibrosis*. J Pathol 2008;214:199-210.
- Leask A, Abraham DJ. *TGF-beta signaling and the fibrotic response*. FASEB J 2004;18:816-827.
- Wolf G. *Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway*. Kidney Int 2006;70:1914-1919.
- Pereira RM, dos Santos RA, da Costa Dias FL, Teixeira MM, Simões e Silva AC. *Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis*. World J Gastroenterol 2009;15:2579-2586.
- Uhal BD, Kim JK, Li X, Molina-Molina M. *Angiotensin-TGF-beta 1 crosstalk in human idiopathic pulmonary fibrosis: autocrine mechanisms in myofibroblasts and macrophages*. Curr Pharm Des 2007;13:1247-1256.
- Liu RM. *Oxidative stress, plasminogen activator inhibitor 1, and lung fibrosis*. Antioxid Redox Signal 2008;10:303-319.
- Kotani I, Sato A, Hayakawa H, Urano T, Takada Y, Takada A. *Increased procoagulant and antifibrinolytic activities in the lungs with idiopathic pulmonary fibrosis*. Thromb Res 1995;77:493-504.
- Senoo T, Hattori N, Tanimoto, *et ál*. *Suppression of plasminogen activator inhibitor-1 by RNA interference attenuates pulmonary fibrosis*. Thorax 2010; 65:334-340.
- Fyhrquist F, Saijonmaa O. *Renin-angiotensin system revisited*. J Intern Med 2008;264:224-236.
- Harrison-Bernard LM. *The renal renin-angiotensin system*. Adv Physiol Educ 2009;33:270-274.
- Marshall RP. *The pulmonary renin-angiotensin system*. Curr Pharm Des 2003;9:715-722.
- Li X, Molina-Molina M, Abdul-Hafez A, *et ál*. *Extravascular sources of lung angiotensin peptide synthesis in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2006;291:L887-L895.
- Uhal BD, Joshi I, True AL, *et ál*. *Fibroblasts isolated after fibrotic lung injury induce apoptosis of alveolar epithelial cells in vitro*. Am J Physiol 1995;269(6 Pt 1): L819-L828.
- Wang R, Zagariya A, Ibarra-Sunga O, *et ál*. *Angiotensin II induces apoptosis in human and rat alveolar epithelial cells*. Am J Physiol 1999;276(5 Pt 1):L885-L889.
- Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz, R. *Physiology of local renin-angiotensin systems*. Physiol Rev 2006;86:747-803.
- Schweda F, Friis U, Wagner C, Skott O, Kurtz A. *Renin release*. Physiology (Bethesda) 2007;22:310-319.
- Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. *Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin*. J Clin Invest 2002;109:1417-1427.
- Burcklé C, Bader M. *Prorenin and its ancient receptor*. Hypertension 2006;48:549-551.

25. Bader M. *The second life of the (pro)renin receptor*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007;8:205-208.
26. Nguyen G. *The (pro)renin receptor: pathophysiological roles in cardiovascular and renal pathology*. Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:129-133.
27. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, et al. *Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms*. Kidney Int 2006;69:105-113.
28. Saris JJ, 't Hoen PA, Garrelts IM, et al. *Prorenin induces intracellular signaling in cardiomyocytes independently of angiotensin II*. Hypertension 2006;48:564-571.
29. Uraoka M, Ikeda K, Nakagawa Y, et al. *Prorenin induces ERK activation in endothelial cells to enhance neovascularization independently of the renin-angiotensin system*. Biochem Biophys Res Commun 2009;390:1202-1207.
30. Huang Y, Noble NA, Zhang J, Xu C, Border WA. *Renin-stimulated TGF-beta1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells*. Kidney Int 2007;72:45-52.
31. 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.
32. Alcazar O, Cousins SW, Striker GE, Marin-Castano ME. *(Pro)renin receptor is expressed in human retinal pigment epithelium and participates in extracellular matrix remodeling*. Exp Eye Res 2009;89:638-647.
33. Zhang J, Noble NA, Border WA, Owens RT, Huang Y. *Receptor-dependent prorenin activation and induction of PAI-1 expression in vascular smooth muscle cells*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;295:E810-E819.
34. 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.
35. Nishina H, Wada T, Katada T. *Physiological roles of SAPK/JNK signaling pathway*. J Biochem 2004;136:123-126.
36. Ferreiro I, Joaquin M, Islam A, et al. *Whole genome analysis of p38 SAPK-mediated gene expression upon stress*. BMC Genomics 2010;11:144.
37. Khalil N, Xu YD, O'Connor R, Duronio V. *Proliferation of pulmonary interstitial fibroblasts is mediated by transforming growth factor-beta1-induced release of extracellular fibroblast growth factor-2 and phosphorylation of p38 MAPK and JNK*. J Biol Chem 2005;280:43000-43009.
38. Ramirez AM, Wongtrakool C, Welch T, Steinmeyer A, Zügel U, Roman J. *Vitamin D inhibition of pro-fibrotic effects of transforming growth factor beta1 in lung fibroblasts and epithelial cells*. J Steroid Biochem Mol Biol 2010;118:142-150.
39. Schefe JH, Unger T, Funke-Kaiser H. *PLZF and the (pro) renin receptor*. J Mol Med 2008;86:623-627.
40. Schefe JH, Menk M, Reinemund J, et al. *A novel signal transduction cascade involving direct physical interaction of the renin/prorenin receptor with the transcription factor promyelocytic zinc finger protein*. Circ Res 2006;99:1355-1366.
41. Lu Y, Azad N, Wang L, et al. *Phosphatidylinositol-3-kinase/akt regulates bleomycin-induced fibroblast proliferation and collagen production*. Am J Respir Cell Mol Biol 2010;42:432-441.
42. Le Cras TD, Korfhagen TR, Davidson C, et al. *Inhibition of PI3K by PX-866 prevents transforming growth factor-alpha-induced pulmonary fibrosis*. Am J Pathol 2010;176:679-686.
43. Marwick JA, Chung KF, Adcock IM. *Phosphatidylinositol 3-kinase isoforms as targets in respiratory disease*. Ther Adv Respir Dis 2010;4:19-34.
44. Selman M, Pardo A, Kaminski N. *Idiopathic pulmonary fibrosis: aberrant recapitulation of developmental programs?* PLoS Med 2008;5:e62.
45. Königshoff M, Balsara N, Pfaff EM, et al. *Functional Wnt signaling is increased in idiopathic pulmonary fibrosis*. PLoS One 2008;3:e2142.
46. Salazar KD, Lankford SM, Brody AR. *Mesenchymal stem cells produce Wnt isoforms and TGF-beta1 that mediate proliferation and procollagen expression by lung fibroblasts*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009;297:L1002-L1011.
47. Cruciat CM, Ohkawara B, Acebron SP, et al. *Requirement of prorenin receptor and vacuolar H+-ATPase-mediated acidification for Wnt signaling*. Science 2010;327:459-463.
48. Chaudhary NI, Roth GJ, Hilberg F, et al. *Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis*. Eur Respir J 2007;29:976-985.
49. Huang J, Siragy HM. *Glucose promotes the production of interleukine-1beta and cyclooxygenase-2 in mesangial cells via enhanced (Pro)renin receptor expression*. Endocrinology 2009;150:5557-5565.
50. Doerner AM, Zuraw BL. *TGF-beta1 induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human bronchial epithelial cells is enhanced by IL-1beta but not abrogated by corticosteroids*. Respir Res 2009;10:100.
51. Contrepas A, Walker J, Koulakoff A, et al. *A role of the (pro)renin receptor in neuronal cell differentiation*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2009; 297:R250-R257.
52. Cuadra AE, Shan Z, Summers C, Raizada MK. *A current view of brain renin-angiotensin system: Is the (pro)renin receptor the missing link?* Pharmacol Ther 2010;125:27-38.
53. Ramser J, Abidi FE, Burckle, et al. *A unique exonic splice enhancer mutation in a family with X-linked mental retardation and epilepsy points to a novel role of the renin receptor*. Hum Mol Genet 2005;14:1019-1027.

✉ Correspondencia:

Inv., CM. Eduardo Montes Martínez,
Departamento de Fibrosis Pulmonar, Laboratorio de
Biología Molecular. Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Carretera de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI.
México, D. F., 14080
Teléfono 54 87 17 00, extensión 5229
Correo electrónico: eduardomontesm@gmail.com

El autor declara no tener conflicto de intereses.