

# Lokálny renín-angiotenzínový systém a kardiovaskulárny systém

D. Škultétyová

## Súhrn

Angiotenzín II (All) nevzniká len v cirkulácii, ale sa tvorí lokálne v mnohých orgánoch, pričom tvorba v srdci a v cievnej stene je dôležitá v patogenéze kardiovaskulárnych chorôb. Je známe, že patobiologické procesy v cievnej stene plnia dôležitú úlohu pri cievnych ochoreniach. All je mediátor oxidačného stresu, stimuluje uvoľnenie cytokínov a tvorbu leukocytových adhezívnych molekúl. All sa uplatňuje v srdcovej a cievnej remodelácii. Tento článok rozoberá hlavné účinky tkanivového renín-angiotenzínového systému (RAS).

## Kľúčové slová

renín-angiotenzínový systém – angiotenzínové receptory – vazokonstrikcia – zápal – remodelácia

## Summary

**Local renin-angiotensin system and cardiovascular system.** Angiotensin II (All) is not only generated within the circulation, it is also produced locally in many organs, the production in the heart and vessel wall being important for the pathogenesis of cardiovascular diseases. There is evidence that pathobiological events in the vessel wall play an important role in vascular diseases. All is a mediator of oxidative stress and stimulates the release of cytokines and the expression of leukocyte adhesion molecules. All is involved in cardiac and vascular remodelling. The article summarizes the main effects of tissue renin-angiotensin system (RAS).

## Keywords

renin-angiotensin system – angiotensin receptor – vasoconstriction – inflammation – remodeling

## ÚVOD

Koncom 19. storočia fínsky fyziológ Róbert Tigerstedt spolu so študentom medicíny Bergmanom objavili hormón renín. RAS bol známy o viac ako 50 rokov neskôr [1]. Tento hormonálny systém je jedným z kľúčových regulátorov kardiovaskulárneho systému. Hlavný hormón, All, sa významnou mierou podieľa na vazokonstrikcii, na regulácii objemu tekutiny a sodíka v organizme. Stimuluje uvoľnenie aldosterónu z kôry nadobličiek a aktivuje sympatikový nervový systém (SNS). Hormón All sa tvorí z renínu nielen v cirkulácii, ale aj lokálne v rôznych tkanivách. Účinky lokálneho alebo „tkanivového“ RAS a cirkulujúceho RAS sa prevažne vzájomne dopĺňajú. Ukazuje sa, že práve tkanivové účinky All sú dôležité v patofyziológii kardiovaskulárnych ochorení.

V práci rozoberáme tkanivové účinky látok RAS, ktoré ovplyvňujú hlavne aterosklerotický proces.

## TVORBA TKANIVOVÉHO RAS V KARDIOVASKULÁRNOM SYSTÉME

Účinky látok RAS, ktoré sa tvoria v srdci, nemožno v klinickej praxi odlíšiť od účinkov hormónov tohto systému, ktoré vznikajú v cirkulácii. Srdcový RAS sa podieľa hlavne na zachovaní rovnováhy medzi aktiváciou a inhibíciou bunkového rastu a proliferácie, ako aj na adaptačnej odpovedi na myokardiálny stres [2].

Z experimentálnych prác nie je jasné, či sa v srdci tvorí renín. Niektorí autori zistili renínovú mRNA v myocytoch [3]. Predpokladá sa, že v srdci sa môže za určitých okolností tvoriť renín [4]. Mastocyty môžu byť zdrojom renínu po infarkte myokardu. Renín uvoľnený z mastocytov môže cestou aktivácie srdcového RAS a následne SNS indukovať maligné poruchy rytmu. Na druhej strane renín z cirkulácie sa viaže na

špecifické receptory pre prorenín a renín. V tkanivovom RAS sú dôležité 2 renínové receptory: receptor špecifický pre renín a prorenín, nazývaný (pro)renínový receptor (P)RR, a manózo-6-fosfátový receptor (M6P-R) [5]. Obdobne ako v srdci, aj v cievnej stene bol zistený (P)RR, ktorý umožňuje vychytávať renín z cirkulácie do cievnej steny. V experimentálnych prácach na zvieracom modeli (P)RR sú spojené s nahromadením prorenínu v bunkách hladkej svaloviny cievnej steny a s tým súvisiacim zvýšeným krvným tlakom [6].

Angiotenzín konvertujúci enzým (ACE) patrí medzi zinkové metaloproteínázy a existuje v 2 formách: somatický a testikulárny. Kým testikulárny ACE sa vyskytuje len v reprodukčných orgánoch mužov, somatický ACE je zistený v endotelových, epitelových a neuroepitelových bunkách [7]. Vyskytuje sa aj v srdci [8, 9]. Tento enzým je lokalizo-

vaný na endokarde a na lumenálnom povrchu endotelových buniek ciev [10, 6], pričom mRNA bola zistená aj v kardiomyocytoch [11]. V poslednom období v experimentálnych prácach sa zistila tvorba ACE v monocytoch a makrofágoch [12]. Enzým hydrolyzuje cirkulujúce peptidy a katalyzuje extracelulárnu premenu decapeptidu angiotenzín I (AI) na oktapeptid AII. Súčasne inaktivuje vazodilatačný peptid bradykinín (BK) a kalidín, ktorý vzniká z kininogénu účinkom kalikreínu [13].

Hormón AII sa v srdci tvorí aj alternatívnou cestou účinkom chymázy. Autori Urata et al [14] vo svojej práci zistili, že 80 % AII sa v srdci tvorí cestou chymázy a len 11 % cestou ACE. Enzým chymáza sa vyznačuje vysokou substrátovou špecificitou. Vyskytuje sa aj v cievnej stene, kde môže zohrávať úlohu v procese aterosklerózy [15].

V regulácii RAS plní významnú úlohu ACE homológ (ACE2). Tento enzým bol zistený v cievnej stene, kde katalyzuje premenu AI na angiotenzín (1 – 9) a AII na angiotenzín (1 – 7). Angiotenzín (1 – 7) sa viaže na endotelových bunkách na Mas receptor, čím kontraregulačne pôsobí voči klasickému RAS. Substrát AII má vyššiu afinitu k ACE2. Tvorba angiotenzínu (1 – 7) z AI prebieha cez medzistupeň, pričom vzniká najprv angiotenzín (1 – 9) a účinkom ACE alebo neutrálnej endopeptidázy (NEP) sa tvorí angiotenzín [6, 16].

Hormón AII sa viaže predovšetkým na sedem transmembránové doménové receptory AT<sub>1</sub> a AT<sub>2</sub>, ktoré zabezpečujú komplexnú funkciu. Receptory AT<sub>1</sub> sprostredkujú hlavné účinky AII. AT<sub>2</sub> receptory plnia významnú úlohu v prenatálnom období a v dospelosti kontraregulačne pôsobia voči AT<sub>1</sub> receptorom [17]. Angiotenzín IV (angiotenzín 3 – 8) je významný degradačný peptid, ktorý sa viaže na receptory AT<sub>4</sub> [18]. Angiotenzínové receptory sú v srdci lokalizované v kardiomyocytoch, kde regulujú hlavne hypertrofiu a proliferáciu. Lokalizované sú aj v cievnej stene, kde regulujú funkciu endotelu. Ukazuje sa, že v cievnej stene sú účinky AII čias-

točne sprostredkované cez AT<sub>1</sub> receptory na T lymfocytoch a pravdepodobne iných imunitných bunkách [6].

## VYBRANÉ ÚČINKY TKANINOVÉHO RAS V KARDIOVASKULÁRNOM SYSTÉME

### Oxidačný stres

Hormón AII zvyšuje oxidačný stres. Prostredníctvom AT<sub>1</sub> receptorov aktivuje NADH/NADPH oxidázu v cievnej stene, ktorá je hlavným zdrojom reaktívnych oxidačných radikálov (ROR). Dochádza k zvýšenej tvorbe superoxidu (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hydroxylového radikálu (HO), lipidových radikálov a peroxidu vodíka (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Peroxynitrit, ktorý vzniká reakciou O<sub>2</sub><sup>-</sup> s oxidom dusnatým (NO), podporuje vazokonstrikciu a poškodenie cievnej steny. Súčasne peroxynitrit podporuje oxidáciu lipidov a proteínov v aterosklerotických léziách. Vysoké hodnoty ROR podporujú apoptózu endotelových buniek [19]. AII podporuje funkciu ostatných vazokonstriktorov, ako je endotelín-1 (ET-1). Obdobne ako AII, aj ET-1 zvyšuje oxidačný stres [20].

### Vazokonstrikcia

All patrí medzi najdôležitejšie vazokonstrikčné látky. Kontraktilnú funkciu zvyšuje cestou AT<sub>1</sub> receptorov a fosfolipáza-C-dependentného mechanizmu, čo vedie ku zvýšeniu intracelulárneho kalcia [17]. Súčasne aktivuje aj iné vazokonstriktory, ako je ET-1. Na druhej strane AT<sub>2</sub> receptory navodzujú vazodilataciu prostredníctvom BK. Tento hormón aktivuje B2 receptory v endotelových bunkách a v bunkách hladkej cievnej svaloviny, čím dochádza ku zvýšeniu aktivity endotelovej NO syntázy (eNOS) a aktivuje sa cyklický guanozín monofosfát (cGMP). Vazodilatačný efekt B2 receptorov je zosilnený aj uvoľnením prostacyklínu a endotelového hyperpolarizujúceho faktora [18, 21]. Vazoprotektívny účinok má aj angiotenzín (1 – 7) a angiotenzín IV, ktorý zvyšuje prostredníctvom NO plúcnu a cerebrálnu vazodilataciu [16, 18].

### Zápal

Porucha endotelovej funkcie spolu so zvýšeným oxidačným stresom sú úzko spojené s aktiváciou zápalu. Zápal v cievnej stene urýchľuje aterosklerotický proces. AII zvyšuje adhezivitu endotelu. Stimuluje tvorbu adhezívnych molekúl, ako sú intercelulárna adhezívna molekula-1, vaskulárna adhezívna molekula-1 a E-selektín. Tieto adhezívne molekuly napomáhajú prieniku leukocytov cez cievnu stenu [22]. Chemokíny, ako je monocytový chemoatraktantný proteín-1, zvyšujú monocytovú infiltráciu v cievnej stene v mieste poškodenia. Oxidačný stres aktivuje transkripčný nukleový faktor NF-κB [23]. Tento faktor je jedným z kľúčových mediátorov v procese aterosklerózy. Aktivuje kaskádu zápalových cytokínov, kde významné postavenie má faktor nekrotizujúci tumory α (TNF-α). Existuje vzájomná regulácia medzi RAS a zápalovými cytokínmi. TNF-α zasahuje do bunkovej proliferácie, diferenciácie a apoptózy. Má škodlivý účinok na endotelové bunky [24]. Tento cytokín plní dôležitú úlohu v stabilite aterosklerotického plátu. Aktiváciou matrixu metaloproteináz (MMP), hlavne MMP-2 a MMP-9, znižuje stabilitu plátu a zvyšuje riziko jeho ruptúry [25].

Je známe, že AII sa cestou AT<sub>1</sub> receptorov uplatňuje v procese angiogenézy, kde reguluje vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF). Tento mediátor plní dôležitú úlohu v angiogenéze. VEGF je endogénnym regulátorom integrity endotelu a patrí medzi angiogénne faktory, ktoré zvyšujú počet endotelových progenitorových buniek [26]. Súčasne VEGF podporuje AII navodenú zápalovú aktivitu v cievnej stene a štrukturálne zmeny, ako je zhrubnutie steny [27].

### Remodelácia

Remodelácia zahŕňa 2 procesy, a to zväčšenie masy svaloviny s nerovnomerným nahromadením väzivového tkaniva alebo bez neho. AII priamo ovplyvňuje proces hypertrofiie a fibrózy. V srdci dochádza k hypertrofii kardiomyocytov a s tým súvisiacej apoptóze buniek.

Súčasne nastáva rast srdcových fibroblastov, čo vedie k narušeniu štruktúry interstícia [28]. Hypertrofia kardiomyocytov je v úvode kompenzačný mechanizmus, ale neskôr je rizikovým faktorom pri srdcovom zlyhaní a náhlejši smrti. Pri hypertrofii All aktivuje hormóny s proliferačnými účinkami, ako je ET-1 a transformujúci rastový faktor- $\beta$  [29]. Chronická aktivácia RAS spôsobuje v srdci nielen hypertrofiu a diastolickú dysfunkciu, ale postupne aj systolickú dysfunkciu, zväčšenie srdca a srdcové zlyhanie. Na druhej strane All zvyšuje syntézu bielkovín extracelulárneho matrixu, ako je kolagén, fibronektín, laminín a osteopontín, pričom súčasne znižuje aktivitu MMP, ktoré štiepia tieto bielkoviny [28]. V poslednom období práce poukazujú na význam (P)RR, ktoré aktivujú extracelulárne signálne cesty, ktoré sú nezávislé od All, a vedú k aktivácii profibrogénnych mediátorov [5].

## ZÁVER

Tkanivový RAS moduluje a zosilňuje účinky cirkulujúceho RAS. Preto je dôležité poznať účinky tkanivového RAS. Umožňuje nám to lepšie pochopiť patogenézu kardiovaskulárnych ochorení, ako aj ovplyvniť ju prostredníctvom liečby. Liekové skupiny, ako sú inhibítory ACE, inhibítory  $AT_1$  receptorov a inhibítory renínu, zasahujú do RAS na rôznych úrovniach. Budúcnosť ukáže, či ich efekt je dostatočný, alebo sa objavia ďalšie lieky.

## Literatúra

- Luft FC. A brief history of renin. *J Mol Med* 2008; 86: 611 – 613.
- Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747 – 803.
- Dzau VJ, Ingelfinger J, Pratt RE et al. Identification of renin and angiotensinogen messenger RNA sequences in mouse and rat brains. *Hypertension* 1986; 8: 544 – 548.
- De Mello WC, Danser AH. Angiotensin II and the heart. *Hypertension* 2000; 35: 1183 – 1188.
- Nguyen G, Contrepas A. The (pro)renin receptors. *J Mol Med* 2008; 86: 643 – 646.
- Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med* 2008; 86: 615 – 621.
- Ferreira AJ, Raizada MK. Are we poised to target ACE2 for the next generation of antihypertensives? *J Mol Med* 2008; 86: 685 – 690.
- Hirsch AT, Talsness CE, Schunkert H et al. Tissue-specific activation of cardiac angiotensin converting enzyme in experimental heart failure. *Circ Res* 1991; 9: 475 – 482.
- Paul M, Wagner J, Dzau VJ. Gene expression of the components of the renin-angiotensin system in human tissues: quantitative analysis by the polymerase chain reaction. *J Clin Invest* 1993; 91: 2058 – 2064.
- Falkenhahn MFF, Bohle RM, Zhou Y et al. Cellular distribution of angiotensin-converting enzyme after myocardial infarction. *Hypertension* 1995; 25: 219 – 226.
- Hokimoto S, Yasue H, Fujimoto K et al. Expression of angiotensin converting enzyme in remaining viable myocytes in human ventricles after myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1513 – 1518.
- Shen XZ, Xiao HD, Li P et al. New insights into the role of angiotensin-converting enzyme obtained from the analysis of genetically modified mice. *J Mol Med* 2008; 86: 679 – 684.
- Fleming I, Kohlstedt K, Busse R. New fACE/s to the renin-angiotensin system. *Physiology* 2005; 20: 91 – 95.
- Urata H, Healy B, Stewart RW et al. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; 66: 883 – 890.
- Arakawa K, Urata H. Hypothesis regarding the pathophysiological role of alternative pathways of angiotensin II formation in atherosclerosis. *Hypertension* 2000; 36: 638 – 641.
- Ferreira AJ, Raizada MK. Are we poised to target ACE2 for the next generation of antihypertensives? *J Mol Med* 2008; 86: 685 – 690.
- De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T et al. International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 415 – 472.
- Watanabe T, Barker TA, Berk BC. Angiotensin II and the endothelium. Diverse signals and effects. *Hypertension* 2005; 45: 163 – 169.
- Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I: Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003; 108: 1912 – 1916.
- Pollock DM. Endothelin, angiotensin, and oxidative stress in hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 477 – 480.
- Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115 – 1118.
- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 1336 – 1342.
- Brazier ER, Recinos III A, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin angiotensin system. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1257 – 1266.
- Blumm A, Miller H. Role of cytokines in heart failure. *Am Heart J* 1998; 135: 181 – 186.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135 – 1143.
- Dzau VJ, Gneccchi M, Pachori AS. Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Hypertension* 2005; 46: 7 – 18.
- Dzau Q, Ishibashi M, Hiasa K-i et al. Essential role of vascular endothelial growth factor in angiotensin II-induced vascular inflammation and remodeling. *Hypertension* 2004; 44: 264 – 270.
- Bouzeghane F, Thibault G. Is angiotensin II a proliferative factor of cardiac fibroblasts? *Cardiovasc Res* 2001; 53: 304 – 312.
- Gray MO, Long CS, Kalinyak JE et al. Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF-beta 1 and endothelin-1 from fibroblasts. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 352 – 363.

MUDr. Dana Škultétyová, PhD.

Kardiologická klinika  
Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava