

Evoluzione della modulazione del sistema renina-angiotensina e nefroprotezione

Roberto Fogari

Dipartimento di Medicina Interna
e Terapia Medica
Università degli Studi di Pavia

L'introduzione di aliskiren nella pratica clinica ha evidenziato la sua elevata efficacia nefroprotettiva, con miglioramento della funzionalità renale e riduzione della proteinuria. Tra le sue peculiarità vi è la rapidità della riduzione della proteinuria, che spesso si riscontra addirittura prima dell'abbassamento della pressione arteriosa

La modulazione del sistema renina-angiotensina (RAS) è uno dei più importanti obiettivi nella terapia dell'ipertensione arteriosa e nella protezione cardiovascolare e renale, come peraltro dimostrato dai risultati di trent'anni di utilizzo di farmaci - ACE-inibitori prima e sartani poi - che interagiscono con questo sistema. Tuttavia, ACE-inibitori e sartani presentano entrambi dei limiti che consistono fondamentalmente nel fatto che l'inibizione del RAS da essi indotta è incompleta, come dimostrato da numerosi studi clinici e sperimentali.

La ragione di ciò è da attribuirsi all'inibizione del feedback negativo regolante la secrezione di renina, con conseguente aumento della renina e dell'attività reninica plasmatica (PRA).

Durante il trattamento con ACE-inibitori l'aumento reattivo della PRA causa un aumento dell'angiotensina I (Ang I), la quale, attraverso vie enzimatiche ACE-indipendenti, torna a fare lievitare i livelli di angiotensina II (Ang II), attenuando così l'effetto dei farmaci.

Con i sartani l'incremento reattivo della PRA provoca un aumento notevole sia di Ang I sia di Ang II, che da un lato può contrastare l'AT1 blocco attraverso un meccanismo competitivo, dall'altro comporta l'aumento anche dei suoi cataboliti, alcuni dei quali sono attivi.¹

Al contrario di quanto avviene con le due classi di farmaci precedenti,

un inibitore diretto della renina, legandosi direttamente al sito catalitico della renina, ne blocca la capacità di trasformare l'angiotensinogeno (AGT) in angiotensina I, che come si è detto rappresenta il passaggio chiave e limitante per l'attivazione di tutto il sistema.

Infatti, la conseguenza di questo blocco a monte del RAS è una marcata diminuzione dei livelli plasmatici sia di angiotensina I sia di angiotensina I.

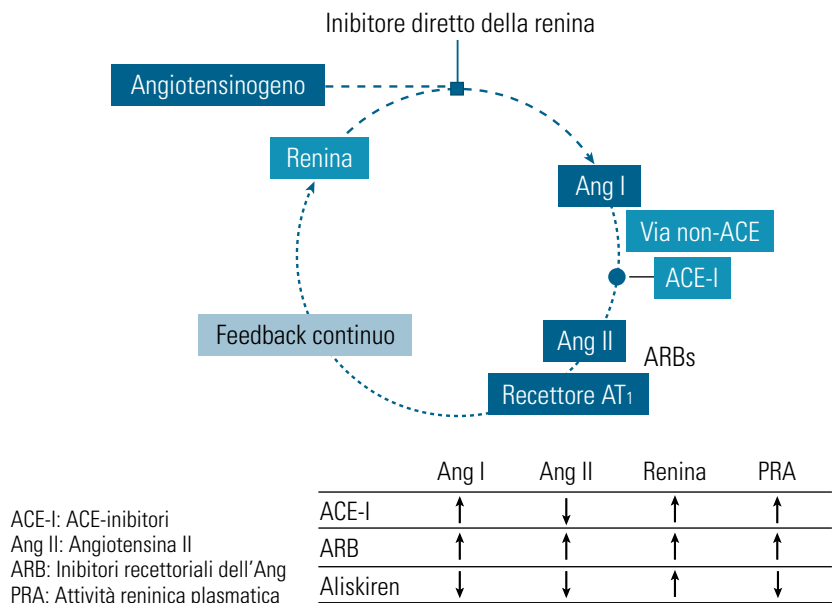
Anche qui viene meno il meccanismo di feedback inibitorio di con-

trollo, con un enorme aumento reattivo della secrezione di renina ma, a differenza di quanto accade con gli ACE-inibitori e i sartani, ciò non si traduce in alcun aumento della PRA, che anzi viene marcatamente ridotta (figura 1).²

Quindi l'elemento distintivo dell'inibizione del RAS tramite un inibitore della renina rispetto a quanto avviene con un ACE-inibitore o con un sartano è rappresentato e caratterizzato dalla concomitante presenza di elevati livelli di renina e di ridotti livelli di Ang I.

Figura 1

Differenti effetti di ACE-I, ARB e aliskiren sui livelli di angiotensina I, angiotensina II, renina e attività reninica plasmatica



ACE-I: ACE-inibitori
Ang II: Angiotensina II
ARB: Inibitori recettoriali dell'Ang
PRA: Attività reninica plasmatica

da Azizi, 2006

Ciò comporta importanti implicazioni fisiopatologiche.

► **Aumento della renina plasmatica**

Evento comune a tutti i bloccanti del RAS, anche se quantitativamente di entità diversa, ha una conseguenza importante, finora peraltro presa in scarsa se non in nessuna considerazione, è cioè la possibilità di condizionare il rilascio epatico di angiotensinogeno e quindi la sua concentrazione plasmatica.

La renina infatti sembra esercitare un meccanismo di feedback negativo sulla produzione epatica di angiotensinogeno. Essa è sottoposta al controllo di vari fattori, alcuni dei quali del tutto estranei al RAS (quali i glucocorticoidi, gli estrogeni, le citochine infiammatorie), altri invece facenti parte del RAS stesso³: tra questi ultimi si è per molto tempo data importanza all'Ang II ritenuta responsabile di stimolare la produzione di angiotensinogeno tramite un meccanismo a feedback positivo.

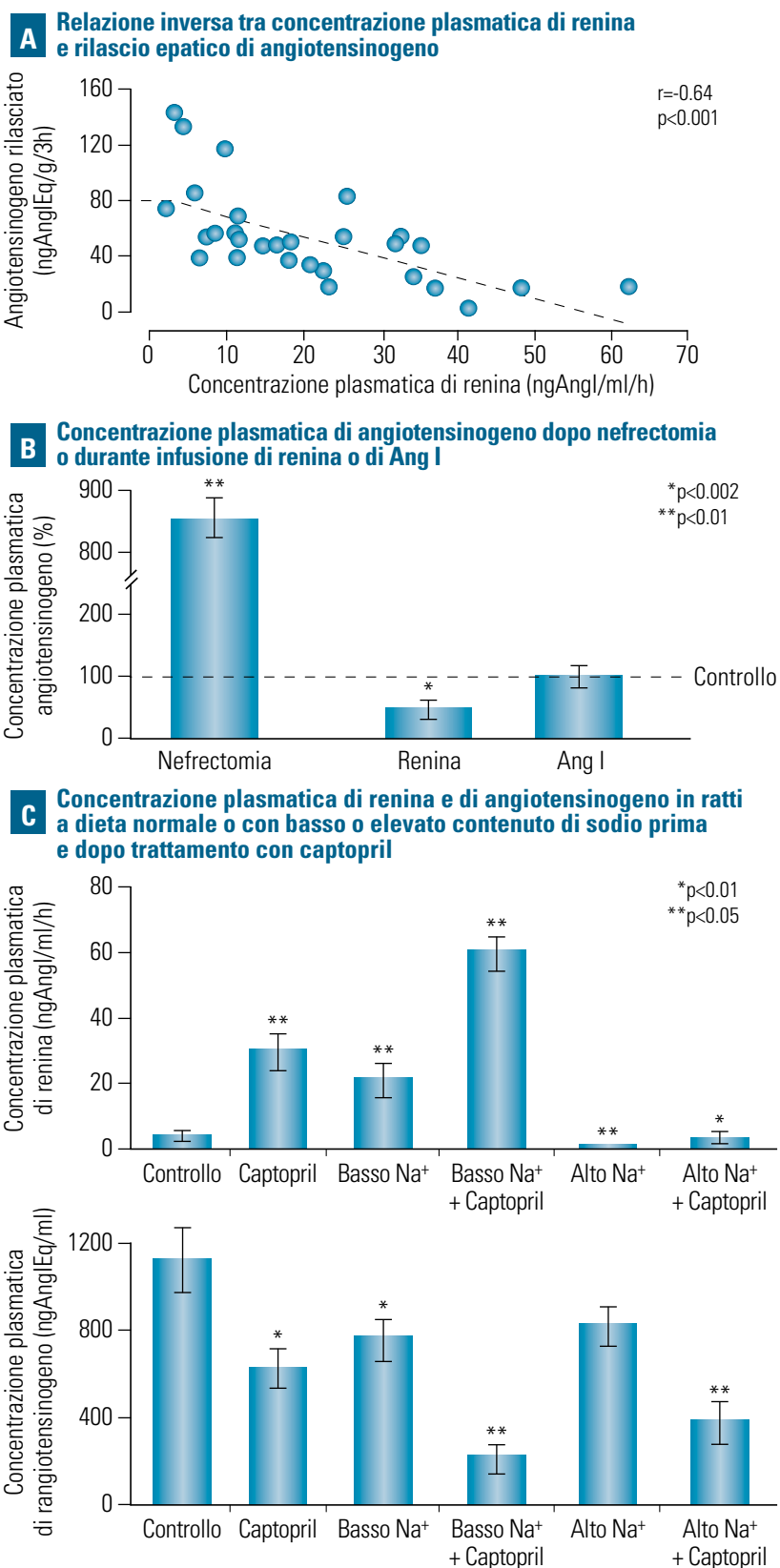
Ora ciò è stato notevolmente ridimensionato in quanto riscontrabile solo in condizioni sperimentali con dosaggi di angiotensina II enormemente superiori a quelli osservabili in qualsivoglia condizione clinica; l'unico effetto ancora attribuibile a una elevata Ang II è quello di allungare l'emivita dell'AGT circolante.³

Sembra invece più importante il ruolo che la renina di per sé svolgerebbe o in maniera diretta o tramite un fattore intermedio⁴: tanto più alti sono i livelli di renina tanto più bassi quelli di AGT e viceversa (figura 2A).⁵

Si è in effetti osservato che la nefrectomia bilaterale (che significa l'asportazione della principale sorgente di renina) comporta un aumento di ben 8 volte dell'angiotensinogeno plasmatico, mentre all'opposto l'infusione di renina induce una riduzione dell'AGT plasmatico superiore al 50% (figura 2B).

Anche la somministrazione di far-

Figura 2



maci come gli ACE-inibitori, che comportano un aumento reattivo della renina, si accompagna sempre a un abbassamento dei livelli plasmatici di AGT, sia che tale somministrazione avvenga in condizioni basali, sia che avvenga in condizioni di sovraccarico o di deplezione sodica (figura 2C).

L'angiotensina I non sembra invece sortire effetti di alcun tipo sui livelli di angiotensinogeno.

Nel caso specifico di aliskiren, che tra gli inibitori del RAS è quello che comporta i più elevati livelli di reninemia, l'eventuale riduzione dell'angiotensinogeno ad essi correlato, potrebbe essere molto importante non tanto e non solo per l'abbassamento tonico di tutto il sistema, ma anche perché viene ridotta la quantità di substrato disponibile alle vie alternative di formazione diretta dell'Ang II dall'angiotensinogeno, vie che non necessitano del passaggio attraverso l'Ang I.

Esse sono rappresentate dalla tonina e dalla catepsina G leucocitaria, che in alcune circostanze possono attivarsi trasformando direttamente l'angiotensinogeno in Ang II (figura 3).

➤ Riduzione dell'Ang I

Essa rappresenta la differenza qualitativa sostanziale tra inibitori della renina e gli altri bloccanti del RAS. Con gli ACE-inibitori infatti l'aumento dell'Ang I comporta la possibilità di un aumento, anche notevole, di Ang II in quei distretti tissutali, come il cuore, ove gli enzimi non ACE, quali le chinasi o la catepsina G sono presenti in abbondanza: basti pensare che nell'atrio sinistro il rapporto chinasi/ACE è di 20 a 1.

Per quanto riguarda i bloccanti dei recettori AT1 l'estrema attivazione reattiva di tutto il sistema che essi comportano, di cui l'aumentata angiotensina I è solo un indicato-

re, riduce notevolmente il potenziale vantaggio fornito dall'abbassamento dell'angiotensinogeno circolante e si manifesta con un impressionante aumento dell'Ang II e dei suoi cataboliti attivi. Ciò non ha conseguenze sugli effetti mediati dai recettori AT1 che sono bloccanti, ma ne può avere però sui recettori dei cataboliti.

Se la stimolazione di alcuni di questi potrebbe essere positiva, come la stimolazione dei MAS recettori da parte dell'Ang (1-7), non è detto che ciò avvenga anche per la stimolazione dei recettori delle altre angiotensine: le conseguenze della stimolazione dei recettori AT2 e AT3 sono sostanzialmente poco conosciute, mentre quelle sui recettori AT4 da parte dell'Ang IV sembrano decisamente negative, in quanto comporterebbero un discreto aumento della sintesi e secrezione di PAI-1 da parte delle cellule endoteliali, interferendo così con la fibrinolisi.⁶

Con aliskiren tutto ciò non avviene e alla riduzione tonica del sistema dovuta all'abbassamento dell'angiotensinogeno si accompagna, a seguito della concomitante ridotta produzione di angiotensina I, una riduzione dell'angiotensina II e di tutti i suoi cataboliti, attivi o no, indipendentemente dall'attività o dalle concentrazioni tissutali dell'ACE, delle chinasi e della catepsina G.

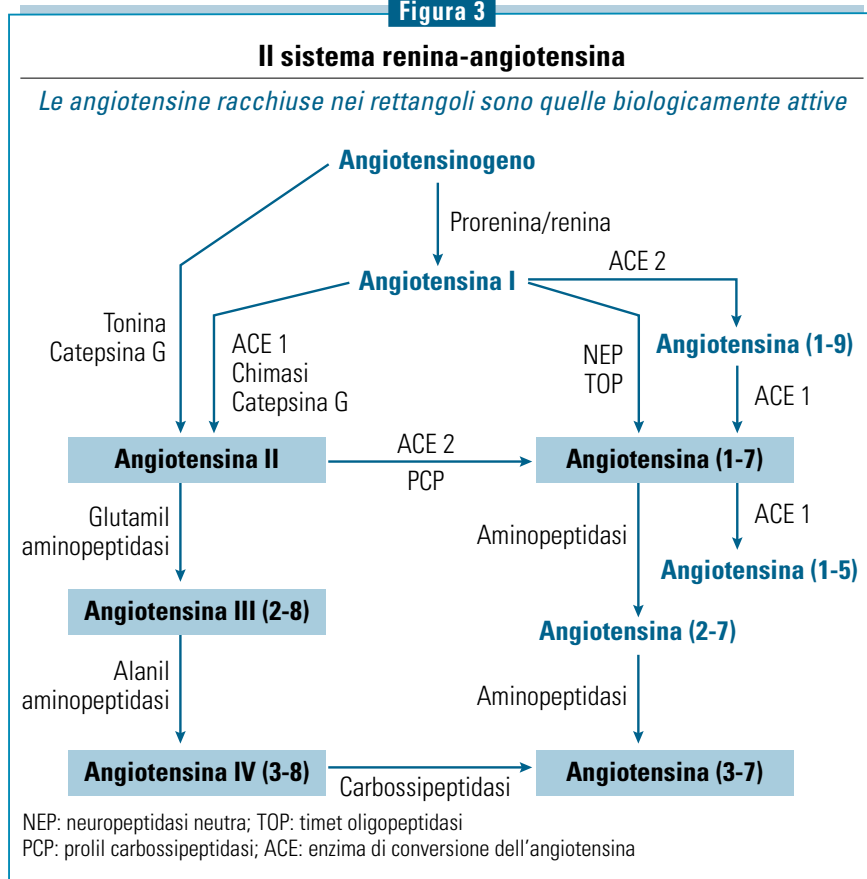
■ Inibizione della renina e nefroprotezione

È di particolare interesse l'effetto renale di questo meccanismo di inibizione del RAS.

L'introduzione di aliskiren nella pratica clinica ha messo in evidenza la sua elevata efficacia nefroprotettiva sia nella nefropatia ipertensiva non diabetica che in quella diabetica, con miglioramento della funzionalità renale e riduzione della proteinuria.

La potenzialità nefroprotettiva dei bloccanti del RAS non è nuova, in quanto è stata osservata sia con gli ACE-inibitori che con gli AT1 bloc-

Figura 3



canti, così come è stato riportato che essa è talora dissociata dall'effetto antipertensivo.

Ciò che differenzia l'effetto di aliskiren rispetto agli altri bloccanti del RAS è la rapidità della riduzione della proteinuria, che spesso si riscontra addirittura prima dell'abbassamento della pressione.⁷⁻⁹

Questo potrebbe essere messo in relazione al suo meccanismo d'azione con particolare riguardo ai descritti effetti su angiotensinogeno e Ang I.

In effetti il rene rappresenta, dopo il fegato, il secondo organo per importanza, ove viene sintetizzato angiotensinogeno.

Ciò ha luogo nelle cellule tubolari prossimali e l'angiotensinogeno qui prodotto non viene messo in circolo, ma secreto nel lume. La vicinanza con le sedi di secrezione della renina fa sì che esso ne subisca facilmente il clivaggio con produzione Ang I e delle successive angiotensine.

La ridotta produzione di angiotensinogeno, a seguito dell'incremento della renina indotto da aliskiren, potrebbe giocare un ruolo importante nell'entità e nella precocità dell'effetto antiproteinurico.¹⁰ È peraltro suggestivo ricordare, a questo proposito, che anche con altri farmaci inibenti il RAS si è osservato come la riduzione dell'escrezione urinaria di angiotensinogeno preceda sempre la riduzione della proteinuria.¹¹

Un altro meccanismo di aliskiren che a livello renale può giocare un ruolo importante è il suo effetto antiossidante;¹² esso, oltre ai ben noti vantaggi generali che comporta, per quanto riguarda il RAS ha l'effetto specifico di modificare il rapporto tra angiotensinogeno ossidato e quello ridotto in favore di quest'ultimo che è quello biologicamente inattivo.¹³

Un recentissimo dato infine, molto stimolante e suggestivo, anche se ancora non se ne conosce il significato è che, studiando i siti di legame che permettono alla renina di legarsi all'angiotensinogeno (individuati nella sequenza His-Pro-

Phe del 6°-7°-8° posto nella catena N-terminale dell'angiotensinogeno) per permetterne la successiva azione di clivaggio tra il 10° e 11° aminoacido con la formazione di Ang I, si è osservato che la stessa sequenza esiste anche nella megsina alla quale la renina sarebbe in grado di legarsi con le medesime modalità.¹⁴

Attualmente la megsina viene considerata un fattore che gioca un ruolo importante, anche se sostanzialmente ancora sconosciuto, nella progressione della nefropatia diabetica.¹⁵

Questa sua interazione con la renina e la rapidità con cui gli inibitori della renina stessa migliorano la nefropatia diabetica aprono un nuovo filone di ricerca che potrà nel prossimo futuro chiarire molti aspetti ancora sconosciuti dei rapporti tra ipertensione, nefropatia diabetica, RAS e farmaci che lo inibiscono.

Questa sua interazione con la renina e la rapidità con cui gli inibitori della renina stessa migliorano la nefropatia diabetica aprono un nuovo filone di ricerca che potrà nel prossimo futuro chiarire molti aspetti ancora sconosciuti dei rapporti tra ipertensione, nefropatia diabetica, RAS e farmaci che lo inibiscono.

BIBLIOGRAFIA

1. Shafiq MM, Menon DV, Victor RG. Oral direct renin inhibition: premise, promise, and potential limitations of a new antihypertensive drug. *Am J Med* 2008; 121(4): 265-271.
2. Azizi M. Renin inhibition. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15(5): 505-510.
3. Morgan L, Broughton Pipkin F, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol* 1996; 28(11): 1211-1222.
4. Hasegawa H, Shainoff JR, Lewis LA, Masson GM. Further evidence for the existence of angiotensinogen stimulating activity (ASA) after nephrectomy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976; 153(1): 37-43.
5. Herrmann HC, Dzau VJ. The feedback regulation of angiotensinogen production by components of the renin-angiotensin system. *Circ Res* 1983; 52(3): 328-334.
6. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Lazzari P, Derosa G. Different effects of aliskiren and losartan on fibrinolysis and insulin sensitivity in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2010; 42(12): 892-896.
7. Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int* 2008; 73(12): 1419-1425.
8. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358(23): 2433-2446.
9. Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J et al. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation* 2008; 117(25): 3199-3205.
10. Kobori H, Alper AB Jr, Shenava R et al. Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of the intrarenal renin-angiotensin system status in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 53(2): 344-350.
11. Yamamoto T, Nakagawa T, Suzuku H et al. Urinary angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin II activity associated with deterioration of renal function in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(5): 1558-1565.
12. Durvasula RV, Shankland SJ, Shankland. Activation of a local renin angiotensin system in podocytes by glucose. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: 830-839.
13. Zhou A, Carrell RW, Murphy MP et al. A redox switch in angiotensinogen modulates angiotensin release. *Nature* 2010; 468 (7320): 108-111.
14. Nakagawa T, Akaki J, Satou R et al. The His-Pro-Phe motif of angiotensinogen is a crucial determinant of the substrate specificity of renin. *Biol Chem* 2007; 388(2): 237-246.
15. Ohtomo S, Nangaku M, Izuwara Y et al. The role of megsin, a serine protease inhibitor, in diabetic mesangial matrix accumulation. *Kidney Int* 2008; 74(6): 768-774.