

A gyűjtőcsatorna meghatározó szerepe a vese lokális renin-angiotenzin rendszerében

Csohány Rózsa dr. ■ Prókai Ágnes dr. ■ Kosik Anna ■ Szabó J. Attila dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
I. Gyermekgyógyászati Klinika és MTA Nefrológiai Kutatólaboratórium, Budapest

A renin-angiotenzin rendszer szervezetünk egyik legjelentősebb hormonális rendszere, amelynek juxtaglomerularis apparátusban történő szabályozása és szerepe jól ismert. Jelen összefoglaló a vese embrionális fejlődésével párhuzamosan állítja a gyűjtőcsatorna renintermelését írja le, valamint ennek lokális szerepét és terápiás célpontként szolgáló lehetőségeit igyekszik feltárni. Nemrégiben került leírásra, hogy krónikus angiotenzin-II-kezelés során, két vese-, egy klip modellben, illetve diabetes mellitusban a gyűjtőcsatorna jelenti az intrarenalis (pro)renintermelés legfőbb helyét. Ebben a lokalizációban a (pro)renin előtti út nyílnak az interstitialis renin-angiotenzin rendszer komponensek, a szisztémás keringés és a nemrégiben leírásra került (pro)reninreceptor felé. A (pro)renin saját receptorán keresztül intracelluláris profibroticus utakat képes aktiválni, így egyúttal potenciálisan új célpontja lehet a hipertóniához kapcsolódó vagy diabeteses nephropathia kezelésének, illetve eszköze a krónikus vesekárosodást előidéző folyamatok korai diagnosztizálásának. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 643–649.

Kulcsszavak: renin-angiotenzin rendszer, gyűjtőcsatorna, (pro)renin, nephropathia, embriogenezis

The cortical collecting duct plays a pivotal role in kidney local renin-angiotensin system

The renin-angiotensin system is one of the most important hormone systems in the body, and the regulations as well as the role in the juxtaglomerular apparatus are well known. The present review focuses on renin secretion in a recently described localization, the cortical collecting duct. The authors display it in parallel of the copying strategy of an adult and a developing kidney. Furthermore, based on different animal studies it highlights the local role of renin released from the collecting duct. In chronic angiotensin II-infused, 2-kidney, 1-clip hypertensive model as well as in diabetic rats the major source of (pro)renin is indeed the collecting duct. In this localization this hormone can reach both the systemic circulation and the interstitial renin-angiotensin system components including the newly described (pro)renin receptor, by which (pro)renin is able to locally activate pro-fibrotic intracellular signal pathways. Consequently, one can postulate that in the future renin may serve either as a new therapeutic target in nephropathy associated with both hypertension and diabetes or as an early diagnostic marker in chronic diseases leading to nephropathy. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 643–649.

Keywords: renin-angiotensin system, collecting duct, (pro)renin, nephropathy, embryogenesis

(Beérkezett: 2013. március 4.; elfogadva: 2013. március 28.)

Rövidítések

2K1C = (2-kidney, 1-clip model) két vese-, egy klipmodell; ACE = (angiotenzin converting enzyme) angiotenzin-konvertáló enzim; ANG = angiotenzinogén; Ang-I = angiotenzin-I; Ang-II = angiotenzin-II; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; AT1R = 1-es típusú angiotenzinreceptor; DM = diabetes mellitus; ENaC = epithelialis Na⁺-csatorna; ERK = (extracellulár

regulated kináz) extracelluláris szignál szabályozta kináz; HRP = handle region peptide; Hsp27 = (heat-shock protein 27) hő sokkprotein-27; HT = hipertónia; JGA = juxtaglomerularis apparátus; MAPK = mitogénaktivált proteinkináz; PAI-1 = plazminogénaktivátor inhibitor-1; (P)RR = (pro)reninreceptor; RAS = renin-angiotenzin rendszer; TGFβ₁ = (transforming growth factor β1) transzformáló növekedési faktor β1

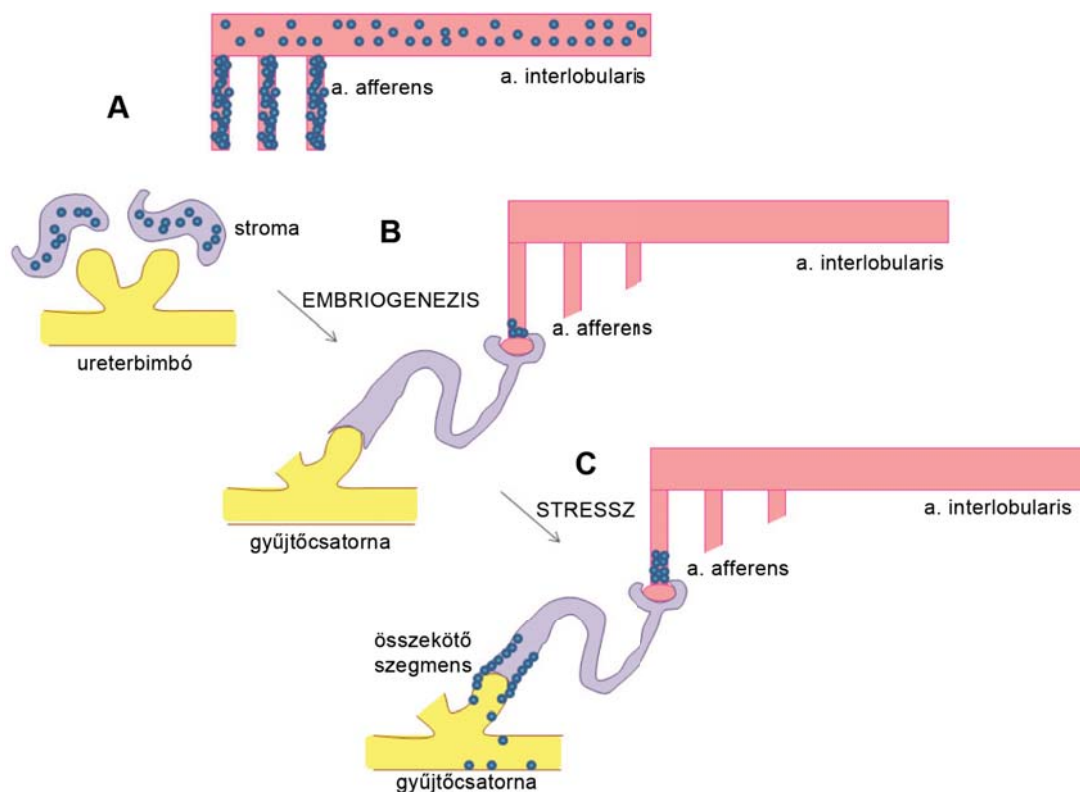
A renin-angiotenzin rendszer klasszikus értelmezése

A renin-angiotenzin rendszer (RAS) az extracelluláris folyadéktér egyik legfontosabb hormonális szabályozója: feladata a szervezet só- és vízháztartásának, illetve vérnyomásának beállítása [1]. E rendszer tagjai több szervben is jelen vannak, többnyire feleslegben (tüdő, máj, endothel, agy, here, petefészek) [1]. A renin, amely a RAS sebesség meghatározó eleme, a jelenleg uralkodó nézet szerint, ha nem is kizárólagosan, de jelentős részben a veséből származik. Ezen belül is hagyományosan úgy tartjuk, hogy a renin fő termelősi helye a juxtaglomerularis apparátus (JGA), amelynek összetevői az afferens arteriola (pro)renin- (egy kifejezés, amely egyszerre utal a reninre és a proreninre is) termelésre képes epitheloid juxtaglomerularis sejtei, a szenzor-funkciót betöltő macula densa sejtek és a finomhangolást lehetővé tevő extraglomerularis mesangialis sejtek [1]. A renin a megfelelő inger (1. veseperfúzió csökkenése – nyomásesés a vas afferens területén; 2. a nátrium-klorid-koncentráció csökkenése a tubulusban; 3. a JGA-hoz futó idegek aktivitás fokozódása) hatására kerül kiválasztásra [1]. A renin JGA-n kívüli termelődése a további fejezetekben kerül tárgyalásra. A renin a májban, illetve proximális tubulusban termelődött angiotenzinogént (ANG) angiotenzin-I-gyé (Ang-I) hasítja, amelyből a következő lépésben angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) hatására aktív hormon, az angiotenzin-II (Ang-II) képződik [2]. Az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) az extrarenális érendotheliumban (főleg a tüdőerekben), valamint a renalis endotheliumban, glomerulusban, kefeszegélyben, belső medullaris gyűjtőcsatornában van jelen. A RAS végrehajtó funkcióját betöltő molekula, az Ang-II hatásának nagy részét az 1-es típusú angiotenzin receptoron (AT1R) fejt ki. Az Ang-II csökkenti a Na-filtrációt, fokozza a Na-reabszorpciót (direkt fokozza a Na/H, az epithelialis Na⁺-csatorna [ENaC] működését, valamint indirekt serkenti az aldosteron elválasztását), vasoconstrictiót hoz létre az arteriolákban, ezzel növelve a perifériás ellenállást, azaz az artériás vérnyomást [2]. Az ACE homológja, az ACE-2 képes az Ang-II-ből az Ang-1-7-et lehasítani, amely a Mas receptoron keresztül olyan folyamatokat indít be, amelyek gátolják az AT1R-t és így az Ang-II hatását [3].

Az embrionális és felnőttkori renintermelés párhuzama

Embrionális korban a renin fontos szerepet tölt be az ureterbimbó mesenchymába való betörésében, valamint a vese érhalozatának kifejlődésében, elágazódásainak képződésében [4, 5]. Ennek megfelelően, a renin felszaporodása jellemzően az ureterbimbó körül elhelyezkedő stromasejtekben, valamint a nagyobb proximális hilaris artériák falában mutatható ki [1. A) *ábra*], amely születést követően a vese érésével párhuzamosan vissza-

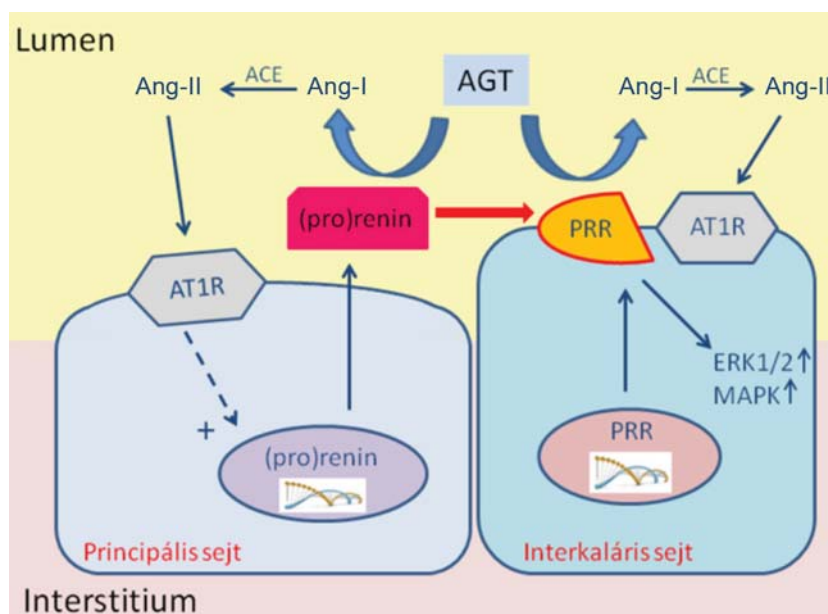
húzódik, előbb az interlobaris artériák, majd az afferens arteriolák falába [1. B) *ábra*], amelyet érett, egészséges vesében a szabályozott reninszekréció egyedüli lokalizációjának véltünk egészen néhány évvel ezelőttig [4, 5]. Nemrégiben vált ismertté, hogy egyes patofiziológiai esetekben a vese újra képes lehet jelentős mennyiségű renin termelésére és raktározására [6]. A vese sejtjeinek ilyen irányú plaszticitására utal szűkebb értelemben az afferens arteriola simaizomsejtjeinek renintermelő sejtekké történő visszaalakulásának képessége [6], amellyel reagálni tudnak a szervezetet érő sóvesztésre és vízhiányra [1. C) *ábra*]. Másik figyelemre méltó lépés az embriogenezis során, hogy a stromalis sejtek renintermelése megnöveli az ureterbimbó környezetében levő Ang-II szintjét, amely az ureterbimbó sejtjein elhelyezkedő AT1R-en keresztül túlélési szignálokat beindítva (ERK1/ERK2, Jak2/STAT, PI3K/Akt) elősegíti ezen csúcsi sejtek proliferációját, túlélését, migrációját és ágrendszerének morfogenezisét [7]. Ezekre az ismeretekre alapozva *Rohrwasser és mtsai* az érett vesében is felfedték és leírták a gyűjtőcsatornabeli renintermelést [8]. A renin szekréciója túlnyomó többségben az összekötő szegmens és kisebb mennyiségben a gyűjtőcsatorna aquaporin-2 receptorral rendelkező, principális sejtjeiben volt kimutatható. Ebben a tubulus szegmensben bizonyos stresszhatásokra a posztembrionális korban is megjelenhet a renintermelés [1. C) *ábra*], amely, úgy tűnik, számos lokális hatásért lehet felelős [9, 10]. Egyik munkacsoport krónikus Ang-II-infúziót alkalmazott patkánymodellben és az Ang-II eddig ismert nátrium-visszaszívást fokozó hatásán felül további önszabályozó szerepét írta le [11]. A JGA-ban az Ang-II negatív visszacsatolás közvetítője, míg a gyűjtőcsatornában ezzel ellentétesen mind a renin, mind annak mRNS-szintjére serkentőhatással bír [11]. A folyamat hátterében AT1R-mediált útvonalat feltételeztek és ezt támasztotta alá az is, hogy AT1R-blokkolóval (ARB) ez az emelkedés kivédhető volt [11]. További kísérletben megfigyelték azt is, hogy Ang-II-dependens hypertóniával (HT) járó „két vese, egy klip” Goldblatt patkány modellben (2K1C) a gyűjtőcsatorna renintermelésének növekedése független a vérnyomástól [12] és mindkét oldali vesében ugyanolyan mértékben fokozódik, rámutatva egy endokrin mediátor jelenlétére, nevezetesen az Ang-II-re. Egy harmadik modellben, a metabolikus háztartás zavarával járó diabetes mellitusban (DM) ugyanígy fokozott gyűjtőcsatornabeli renintermelést és emelkedett vizelet reninszintet találtak, jelezvén, hogy ebben a betegségben is aktiválódott intrarenalis RAS-sal kell számolnunk [13, 14]. Ebben a betegségmodellben is az Ang-II-t találták a renintermelést fokozó mediátornak. Leírták, hogy az Ang-II gátolja a JGA reninszintézisét, érdekes módon azonban serkenti a gyűjtőcsatorna által szintetizált prorenin- és renintermelést. Így felelős lehet DM-ben – ebben a magas prorenin- és Ang-II-szinttel járó állapotban – az emelkedett intrarenalis RAS-aktivitásért [9]. Tekintettel



1. ábra

A renin vesebeli lokalizációja. Az első séma (A) a vesét ábrázolja az embriogenezis során. A stroma maga is tartalmaz renint, amely főként az ureterbimbó betörésénél dúsul, mintegy folyamatos Ang-II-vel stimulálva annak csúcsi sejtjeit. A stromába másik irányból betörő érrendszer teljes hosszában tartalmaz renintermelésre képes sejteteket. A második séma (B) egy érett vese renintartalmát mutatja, amely kizárólag a JGA néhány granuláris sejtjére lokalizálódik. A harmadik séma (C) hivatott demonstrálni azt a tényt, miszerint stressz hatására mind az afferens arteriola simaizomsejtjei, mind a valaha stromából kifejlődő összekötő szegmens sejtjei képesek renintermelő képességüket visszanyerni

Piros: vasculatura, lila: stroma, sárga: ureterbimbó, kék: renint tartalmazó granulumok



2. ábra

A (pro)renin feltételezett szerepe a gyűjtőcsatornában. A principális sejtek által termelt (pro)renin a gyűjtőcsatorna lumenében fokozza az Ang-II képződését, így szabályozva a vérnyomást, illetve saját elválasztását. A szomszédos interkaláris sejteken, a (P)RR-en keresztül jelátviteli útvonalatokat aktivál, amelyek profibroticus irányba hatnak

ACE: angiotenzinkonvertáló enzim; AGT: angiotenzinogén; Ang-I: angiotenzin-I; Ang-II: angiotenzin-II; AT1R: 1-es típusú angiotenzinreceptor; ERK: extracelluláris szignál szabályozta kináz; MAPK: mitogénaktivált proteinkináz; PRR: (pro)reninreceptor (Az ábra az [50] irodalmi hivatkozásban idézett cikk ábrájának felhasználásával készült)

e szakasz kifejezett proliferációs kapacitására, [9] a renin-termelés mértéke jelentősen meghaladhatja mind mennyiségben, mind időben a JGA-belit, így legfőképp a helyi, krónikus hatásokért (gyulladás, trophicus és profibroticus folyamatok) lehet felelős.

Mi lehet a renin gyűjtőcsatornabeli szerepe?

A renintermelés következményesen fokozza az Ang-II-termelést. Az Ang-II, jól ismert szisztémás érszűkítő hatásán túl, közvetlenül szabályozza a vesében történő só- és víztranszportot az ereken ható direkt vasoconstrictio irányába vezető hatásával, a mellékvese serkentésével és végül a szomjúságközpont stimulálásával. A vesét illetően az Ang-II-nek a vízvisszaszívás 90%-áért felelős proximalis tubulusban kifejtett hatását vizsgálták és kimutatták, hogy a Na^+/H^+ és a $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ csatornák szabályozásán keresztül fokozza a só- és vízvisszaszívást [15]. A distalis nephronban történő só- és víztranszport szabályozása azonban ugyanannyira, ha nem kifejezettebben hangsúlyos, mert itt történik a vizelet végső összetételének finom szabályozása. Mint az fentebb leírásra került, a RAS jelenléte a nephron distalis részén mára jól ismert [8]. A proximalis tubulus sejteiben termelődő ANG a tubulusba szecernálódik, majd az el nem hasított molekula végighalad a teljes nephronon, amelynek bizonyítéka a vizeletben is megtalálható ANG [8]. Mielőtt azonban kiürülne, a gyűjtőcsatorna sejteiben termelődő renin hasítani képes azt, így a helyileg termelődött Ang-II hozzájárulhat a distalis nephron sóvisszaszívásának finom szabályozásához az ENaC-n keresztül [16], és összességében ez a RAS–Ang-II–ENaC tengely fontos szerepet játszik a magas vérnyomás kialakulásában [16] (2. ábra).

A RAS egy nemrégiben azonosított új résztvevője további jelentőséget ad a gyűjtőcsatornabeli lokális reninnek. *Nguyen és mtsai* által került leírásra a (pro)reninreceptor [(P)RR] [17], amellyel a renin hasító-funkcióján túl ligandszerepére is fény derült (2. ábra). A (pro)reninreceptor nemcsak az aktív renint, hanem inaktív előformáját, a prorenint is képes megkötni. A kötődés hatására konformációváltozás történik és hasítás nélkül is szabadabbá válik a prorenin katalitikus, addig fedett szakasza. A receptorhoz kötődött aktív renin lényegesen nagyobb katalitikus aktivitásra tesz szert, így fokozott mértékben van lehetőség Ang-I-termelésre. A (pro)reninreceptorhoz való kötődés másik hatása, amely az Ang-I-képződéstől független, hogy a receptor intracellulárisan foszforilálódik és az ERK1/ERK2 (extracelluláris szignál szabályozta kináz) jelútvonalak aktiválódnak [17], amelyek összességében hypertrophia, hyperplasia és fibrosis irányába hatnak [18]. A (pro)reninreceptort először a glomerularis mesangialis sejtekben, a veseartériák subendotheliumában és a podocytaokban írták le. Később *Advani és mtsai* úgy találták, hogy legnagyobb mennyiségben a gyűjtőcsatorna

sav-bázis egyensúlyt szabályozó A típusú interkaláris sejteinek felszínén van jelen. Ezen sejtekben a (pro)reninreceptor intracelluláris része a vizeletbe H^+ -t ürítő $\text{H}^+\text{ATPáz}$ alegységeként, a Wnt/b-catenin szignál útvonal közvetítőjeként funkcionál, míg a filogenetikailag fiatalabb extracelluláris rész hivatott a reninfüggő útvonal közvetítésére [19, 20]. A gyűjtőcsatornában a renint termelő principális sejtek és a (pro)reninreceptorral rendelkező interkaláris sejtek egymás mellett helyezkednek el. A sejteknek, így a (pro)reninnek és receptorának közelsége finomhangolást tesz lehetővé a RAS aktiválásában [21]. A gyűjtőcsatornában termelődő és ott a receptorához bekötődő (pro)renin, profibroticus és gyulladásos reakciókat elindítva a fentebb említett Ang-II-höz hasonlóan szintén hozzájárulhat a DM-ben és HT-ban kialakuló vesekárosodáshoz [22, 23].

Terápiás konzekvenciák

A mesangialis-sejt-proliferáció és az extracelluláris mátrix fokozott szintézise, illetve csökkent lebontása a különböző vesebetegségek korai fázisára jellemző [24], melynek kialakulásában jelentős szerepe van a RAS-nak [25]. E rendszer számos támadáspontja ismert, amelyek közül összefoglalónkban a (pro)renin (P)RR-en kifejtett Ang-II-független hatását vesszük górcső alá, amely gátlás lehetősége a mai napig vitatott a nemzetközi irodalomban.

Több munkacsoport is leírta, hogy a (P)RR aktiválása következtében foszforilálódik a MAP-kináz (mitogén-aktivált proteinkináz), illetve az ERK1/ERK2, amelynek hatására fokozódik a $\text{TGF}\beta_1$ (transzformáló növekedési faktor β_1) és a PAI-1 (plazminogén aktivátor inhibitor-1) profibroticus gének expressziója, illetve megnő a kollagének és a fibronectin szintje [17, 26, 27, 28, 29]. Ezenkívül emelkedik a ciklooxygenáz-2 szintje [30] és aktiválódik a p38/MAPK/Hsp27 (hősokkprotein-27) jelátviteli útvonal [31]. Ezen profibroticus folyamatok sejttípustól függően alakulnak ki. Az *in vivo* vizsgálatok azonban nem egyértelműek. Ha a megemelkedett mennyiségű prorenin aktiválódása a (P)RR-en valóban valós kockázat lenne DM-ben és HT-betegségben, akkor az ACE-gátlás hatására vagy a terhesség során megemelkedő mennyiségű prorenin is rizikófaktort jelentene a fibrosis kialakulásában. Ezen hatást több munkacsoport is vizsgálta transzgenikus állatokon. Transzgenikus patkányokban orálisan adott indol-3-karbinollal emelhető volt az artériás vérnyomás és a plazma(pro)reninszint. Tizenkét hetes kezelést követően a szövettani vizsgálat során nem volt látható glomerulosclerosis [32]. Egy másik vizsgálatban transzgenikus egerekben értek el emelkedett plazma(pro)reninszintet. Szövettani vizsgálat során azonban 12 hetes és 18 hónapos korban nem találtak fibrosist, illetve a $\text{TGF}\beta_1$ és a kollagének szintjében sem volt eltérés a kontrollokéhoz képest [33]. Fontos azonban megjegyezni, hogy mindkét munkacsoport a szisztémásan emelkedett (pro)reninszint következményeit

vizsgálta. A másik lehetőség a (P)RR szerepének vizsgálatára a receptor gátlása, amellyel a diabeteses nephropathia (fibrosis?) kialakulása csökkenthető lenne. Ez irányú vizsgálatok történtek is: *Suzuki és mtsai* leírták a (P)RR kompetitív antagonistáját, amit „handle region peptide”-nek (HRP) nevezték el [34]. Kísérleteik azt mutatták, hogy diabeteses patkányokban a HRP nemcsak gátolja a diabeteses nephropathia kialakulását, de vissza is fordíthatja azt [35, 36]. *In vitro* vizsgálatok azonban azt mutatták, hogy a HRP (P)RR-rel nem rendelkező sejtek felszínéhez kötődik, nem gátolja a (pro)renin bekötődését, illetve a jelátviteli útvonal aktiválódását sem [37]. 2K1C-modellen is ellentmondásos eredmények születtek. *Müller és mtsai* úgy találták, hogy *in vivo* a HRP a (P)RR-nek nem kompetitív antagonistája, hatékonysága eddig nem ismert mechanizmusoktól függ [38]. Elképzelhető, hogy a HRP hatásossága csak olyan állatmodellekre korlátozódik, amelyekben magas a prorenin/renin arány, így például diabetesben [39].

További érdekes tény, hogy RAS-gátló szerekkel (beleértve a renint gátló aliskirent is) kezelt betegekben megemelkedik a plazma reninszintje [40]. *Feldman és mtsai* diabeteses patkányokban vizsgálták az aliskiren reninre kifejtett hatását [41]. Az aliskiren a humán renin gátlószere, amely a vérnyomás csökkentése mellett a szívre és a vesére is protektív hatással van [42, 43]. Úgy tűnik, hogy az aliskiren ezenkívül csökkenti a TGF β ₁ expresszióját *in vivo* vizsgálatokban [44], amellyel összhangban a kollagén-I gén expressziója is csökkent. Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy az aliskiren nem a (P)RR-t gátolja, azaz kedvező hatásait nem ezen receptor antagonistájaként fejt ki [41]. A (P)RR-t más módon azonban befolyásolhatja: 1. a (P)RR gén expressziójának csökkentése révén csökkentheti a receptorok számát és így gátolhatja a (pro)renin által aktivált profibroticus útvonalakat; 2. megakadályozhatja a prorenin aktiválását a vesében; 3. csökkentheti a receptorhoz kötött renin katalitikus aktivitását [41]. Más munkacsoportok is úgy találták, hogy az aliskirennel nincs hatása a (pro)renin receptorához való bekötődésére, és – szemben az előbbi munkacsoport álláspontjával – az általa indukált jelátviteli útvonalakra sem [29, 45].

A megemelkedett (pro)reninszint és kiváltott hatásainak, illetve azok hiányainak ellentmondására egy lehetséges magyarázat, hogy diabeteses patkányokban a gyűjtőcsatornában lokálisan megnő a (pro)renin-elválasztás [9], illetve diabeteses betegekben a (P)RR jelenléte [46]. Ennek megfelelően, a megnövekedett mennyiségű (pro)renin és receptora lokálisan hozhatja létre a (P)RR-en keresztül történő folyamatok aktiválását és az Ang-II képzését [47]. Így már nem a szisztémásan jelen lévő megemelkedett (pro)reninszint tehető felelőssé a vesekárosító hatásáért, sokkal inkább lokális dúslása.

Diagnosztikai lehetőségek

További érdekes kérdés, hogy terápiás célpont mellett vagy helyett a gyűjtőcsatornában megjelenő (pro)renin-elválasztás a diagnosztikában használható-e? Klinikai vizsgálatok sora bizonyítja, hogy a vesében zajló krónikus fibroticus folyamatok minél korábbi diagnosztizálása és így a jelenleg alkalmazott terápia elindítása lassítja a krónikus veseelégtelenség progresszióját [48, 49]. A fent leírt mechanizmusok alapján felmerül a lehetőség, hogy ismert krónikus vesekárosodást előidéző betegségekben (DM, HT) a korai vesezövedmények monitorizálását a vizelet (pro)renintartalmának vizsgálata elősegítheti.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy egy bizonyított (P)RR-gátló és egy szövetspecifikus knock-out állatmodell hiányában nem lehetünk biztosak a (P)RR fibrosisban betöltött szerepében [47], és így a terápiás célpontként való alkalmazása is további vizsgálatokat tesz szükségessé. A terápia mellett a diagnosztikában ígéretes lehet a vizelet(pro)renin meghatározása, azonban ennek tisztázására klinikai vizsgálatok elvégzése szükséges.

Következtetések

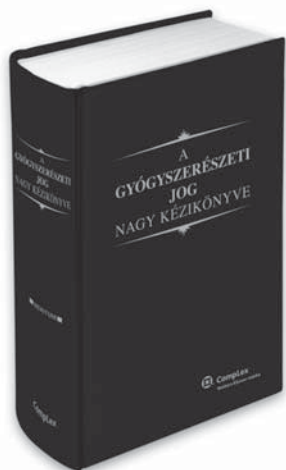
A RAS egyike szervezetünk legjelentősebb hormonális szabályozórendszerének, amelynek JGA-beli szabályozása és szerepe jól ismert. Jelen összefoglaló a vese embrionális fejlődésével párhuzamot állítva a renin gyűjtőcsatornabeli termelését írja le, valamint ennek lokális szerepét és terápiás célpontként szolgáló lehetőségeit igyekszik feltárni. Nemrégiben került leírásra, hogy magas Ang-II-szinttel járó kórállapotokban, renovascularis hipertenzióban és diabetes mellitusban a gyűjtőcsatorna a legfőbb helye az intrarenalis (pro)renin termelésének. A principális sejtekből szecernálódva a (pro)renin beléphet a tubularis lumenbe és helyi Ang-II-termelést fokozva az ENaC-ot stimulálja, fokozva ezzel a só visszaszívását. (Pro)renin granulomok azonban a principális sejtek basolateralis részén is láthatók. A CD-ben termelődő (pro)renin előtt így út nyíthat az interstitialis RAS-komponensek – a peritubularis kapillárisokon keresztül –, a szisztémás keringés, illetve a nemrégiben leírásra került (pro)reninreceptor felé, amely utóbbi képes az Ang-I-termelést négyszeresére növelni, valamint intracelluláris profibroticus utakat beindítani. A renin önmaga, illetve az Ang-II közvetítette pozitív visszacsatolás által a gyűjtőcsatornában fokozza a (pro)renintermelést, így elősegíti a hipertenzív és profibroticus útvonalak aktiválódását, ám egyúttal potenciálisan új célpontja lehet a hipertóniához kapcsolódó vagy diabeteses nephropathia kezelésének, illetve eszköze a krónikus vesekárosodást előidéző folyamatok korai diagnosztizálásának.

Irodalom

- [1] Kurtz, A.: Renin release: sites, mechanisms, and control. *Annu. Rev. Physiol.*, 2011, 73, 377–399.
- [2] Reid, I. A., Morris, B. J., Ganong, W. F.: The renin-angiotensin system. *Annu. Rev. Physiol.*, 1978, 40, 377–410.
- [3] Zimmerman, D., Burns K. D.: Angiotensin-(1-7) in kidney disease: a review of the controversies. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2012, 123, 333–346.
- [4] Yosypiv, I. V.: Renin-angiotensin system in ureteric bud branching morphogenesis: insights into the mechanisms. *Pediatr. Nephrol.*, 2011, 26, 1499–1512.
- [5] Reddi, V., Zaglul, A., Pentz, E. S., et al.: Renin-expressing cells are associated with branching of the developing kidney vasculature. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998, 9, 63–71.
- [6] Gomez, R. A., Pupilli, C., Everett, A. D.: Molecular and cellular aspects of renin during kidney ontogeny. *Pediatr. Nephrol.*, 1991, 5, 80–87.
- [7] Yosypiv, I. V.: Renin-angiotensin system-growth factor cross-talk: a novel mechanism for ureteric bud morphogenesis. *Pediatr. Nephrol.*, 2009, 24, 1113–1120.
- [8] Rohrwasser, A., Morgan, T., Dillon, H. F., et al.: Elements of a paracrine tubular renin-angiotensin system along the entire nephron. *Hypertension*, 1999, 34, 1265–1274.
- [9] Kang, J. J., Toma, I., Sipos, A., et al.: The collecting duct is the major source of prorenin in diabetes. *Hypertension*, 2008, 51, 1597–1604.
- [10] Prieto-Carrasquero, M. C., Harrison-Bernard, L. M., Kobori, H., et al.: Enhancement of collecting duct renin in angiotensin II-dependent hypertensive rats. *Hypertension*, 2004, 44, 223–229.
- [11] Prieto-Carrasquero, M. C., Kobori, H., Ozawa, Y., et al.: AT1 receptor-mediated enhancement of collecting duct renin in angiotensin II-dependent hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2005, 289, F632–F637.
- [12] Prieto-Carrasquero, M. C., Botros, F. T., Pagan, J., et al.: Collecting duct renin is upregulated in both kidneys of 2-kidney, 1-clip goldblatt hypertensive rats. *Hypertension*, 2008, 51, 1590–1596.
- [13] Liu, L., Gonzalez, A. A., McCormack, M., et al.: Increased renin excretion is associated with augmented urinary angiotensin II levels in chronic angiotensin II-infused hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2011, 301, F1195–F1201.
- [14] Van den Heuvel, M., Batenburg, W. W., Jainandunsing, S., et al.: Urinary renin, but not angiotensinogen or aldosterone, reflects the renal renin-angiotensin-aldosterone system activity and the efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in the kidney. *J. Hypertens.*, 2011, 29, 2147–2155.
- [15] Geibel, J., Giebisch, G., Boron W. F.: Angiotensin II stimulates both Na⁺-H⁺ exchange and Na⁺/HCO₃⁻ cotransport in the rabbit proximal tubule. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 7917–7920.
- [16] Peti-Peterdi, J., Warnock, D. G., Bell, P. D.: Angiotensin II directly stimulates ENaC activity in the cortical collecting duct via AT(1) receptors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, 13, 1131–1135.
- [17] Nguyen, G., Delarue, F., Burcklé, C., et al.: Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J. Clin. Invest.*, 2002, 109, 1417–1427.
- [18] Ichihara, A., Sakoda, M., Kuwachi-Mito, A., et al.: Involvement of receptor-bound prorenin in development of nephropathy in diabetic db/db mice. *J. Am. Soc. Hypertens.*, 2008, 2, 332–340.
- [19] Advani, A., Kelly, D. J., Cox, A. J., et al.: The (Pro)renin receptor: site-specific and functional linkage to the vacuolar H⁺-ATPase in the kidney. *Hypertension*, 2009, 54, 261–269.
- [20] Cruciat, C. M., Ohkawara, B., Acebron, S. P., et al.: Requirement of prorenin receptor and vacuolar H⁺-ATPase-mediated acidification for Wnt signaling. *Science*, 2010, 327, 459–463.
- [21] Peti-Peterdi, J., Kang, J. J., Toma, I.: Activation of the renal renin-angiotensin system in diabetes – new concepts. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008, 23, 3047–3049.
- [22] 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.
- [23] Huang, J., Matavelli, L. C., Siragy, H.M.: Renal (pro)renin receptor contributes to development of diabetic kidney disease through transforming growth factor-β1 – connective tissue growth factor signalling cascade. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2011, 38, 215–221.
- [24] Wolf, G., Butzmann, U., Wenzel, U. O.: The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron. Physiol.*, 2003, 93, P3–P13.
- [25] Nguyen, G., Burckle C., Sraer, J. D.: The renin receptor: the facts, the promise and the hope. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2003, 12, 51–55.
- [26] 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.
- [27] Huang, Y., Noble, N. A., Zhang, J., et al.: Renin-stimulated TGF-beta1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney Int.*, 2007, 72, 45–52.
- [28] Sakoda, M., Ichihara, A., Kaneshiro, Y., et al.: (Pro)renin receptor-mediated activation of mitogen-activated protein kinases in human vascular smooth muscle cells. *Hypertens. Res.*, 2007, 30, 1139–1146.
- [29] Feldt, S., Batenburg, W. W., 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.
- [30] Kaneshiro, Y., Ichihara, A., Takemitsu, T., et al.: Increased expression of cyclooxygenase-2 in the renal cortex of human prorenin receptor gene-transgenic rats. *Kidney Int.*, 2006, 70, 641–646.
- [31] Saris, J. J., 't Hoen, P. A., Garrelds, I. M., et al.: Prorenin induces intracellular signaling in cardiomyocytes independently of angiotensin II. *Hypertension*, 2006, 48, 564–571.
- [32] Peters, B., Grisk, O., Becher, B., et al.: Dose-dependent titration of prorenin and blood pressure in Cyp1a1ren-2 transgenic rats: absence of prorenin-induced glomerulosclerosis. *J. Hypertens.*, 2008, 26, 102–109.
- [33] Mercure, C., Prescott, G., Lacombe, M. J., et al.: Chronic increases in circulating prorenin are not associated with renal or cardiac pathologies. *Hypertension*, 2009, 53, 1062–1069.
- [34] Suzuki, F., Hayakawa, M., Nakagawa, T., et al.: Human prorenin has “gate and handle” regions for its non-proteolytic activation. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 22217–22222.
- [35] Ichihara, A., Hayashi, M., Kaneshiro, Y., et al.: Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the “handle” region for nonproteolytic activation of prorenin. *J. Clin. Invest.*, 2004, 114, 1128–1135.
- [36] Takahashi, H., Ichihara, A., Kaneshiro, Y., et al.: Regression of nephropathy developed in diabetes by (Pro)renin receptor blockade. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, 18, 2054–2061.
- [37] Maschke, U., Muller, D. N.: The (pro)renin receptor and the mystic HRP – is there a role in cardiovascular disease? *Front. Biosci. (Elite Ed.)*, 2010, 2, 1250–1253.
- [38] Muller, D. N., Klanke, B., Feldt, S., et al.: (Pro)renin receptor peptide inhibitor “handle-region” peptide does not affect hypertensive nephrosclerosis in Goldblatt rats. *Hypertension*, 2008, 51, 676–681.
- [39] Danser, A. H.: (Pro)renin receptors: are they biologically relevant? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2009, 18, 74–78.

- [40] *Krop, M., Lu, X., Danser, A. H., et al.*: The (pro)renin receptor. A decade of research: what have we learned? *Pflugers Arch.*, 2013, *465*, 87–97.
- [41] *Feldman, D. L., Jin, L., Xuan, H., et al.*: Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats. *Hypertension*, 2008, *52*, 130–136.
- [42] *Gradman, A. H., Schmieder, R. E., Lins, R. L., et al.*: Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*, 2005, *111*, 1012–1018.
- [43] *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.
- [44] *Lizakowski, S., Tylicki, L., Renke, M., et al.*: Aliskiren and perindopril reduce the levels of transforming growth factor- β in patients with non-diabetic kidney disease. *Am. J. Hypertens.*, 2012, *25*, 636–639.
- [45] *Sakoda, M., Ichihara, A., Kurauchi-Mito, A., et al.*: Aliskiren inhibits intracellular angiotensin II levels without affecting (pro) renin receptor signals in human podocytes. *Am. J. Hypertens.*, 2010, *23*, 575–580.
- [46] *Takabashi, K., Yamamoto, H., Hirose, T., et al.*: Expression of (pro)renin receptor in human kidneys with end-stage kidney disease due to diabetic nephropathy. *Peptides*, 2010, *31*, 1405–1408.
- [47] *Nguyen, G.*: Renin, (pro)renin and receptor: an update. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2011, *120*, 169–178.
- [48] *Wühl, E., Mehls, O., Schaefer, F., et al.*: Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int.*, 2004, *66*, 768–776.
- [49] *ESCAPE Trial Group, Wühl, E., Trivelli, A., Picca, S., et al.*: Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N. Engl. J. Med.*, 2009, *361*, 1639–1650.
- [50] *Prieto, M. C., Gonzalez, A. A., Navar, L. G.*: Evolving concepts on regulation and function of renin in distal nephron. *Pflugers Arch.*, 2013, *465*, 121–132.

(Szabó J. Attila dr.,
Budapest, Bókay J. u. 53., 1083
e-mail: szabo.attila@med.semmelweis-univ.hu)



A gyógyszerészeti jog nagy kézikönyve

- embereken végzett kutatások
- termékminőség és minőségbiztosítás
- tb-támogatás és forgalomba hozatal
- gyógyszerek és gyógyászati segédeszközök rendelése
- gyógyszer közbeszerzés
- gyógyszer marketing
- gyógyszertárak létesítése (személyi jog)

www.complex.hu/egeszsegugy

 **Complex**
Wolters Kluwer márka

BUSINESS 2x
Superbrands
MILITARY



CompLex Kiadó Kft. ■ 1117 Budapest, Prielle Kornélia utca 21–35. ■ Telefon: (40) 464-565 ■ Fax: (1) 464-5657 ■ www.complex.hu ■ info@complex.hu