



Clínica-UNR.org
 Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

Junio de 2010

Rol de la renalasa en la hipertensión arterial

Dr. Gustavo Lavenia

"Todos somos ignorantes, lo que ocurre es que no todos ignoramos las mismas cosas"

Albert Einstein

En el universo médico, la detección y aparición de nuevas moléculas es un logro sumamente festejado. Más aún, para los especialistas en Hipertensión Arterial, cuando se trata de comprender en profundo la fisiología de la regulación de la presión arterial, intrincada como pocas y apasionante al mismo tiempo.

La investigación en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) condujo a la identificación de una amino-oxidasa asociada a la flavina adenina dinucleótido (FAD), la renalasa, sintetizada y secretada por el riñón. Es identificada fácilmente en sangre y orina de pacientes sanos, pero disminuida sensiblemente en pacientes con ERC (1). La renalasa metaboliza particularmente las catecolaminas circulantes (adrenalina, noradrenalina), provocando su disminución, un elevado tono simpático, responsable en parte de las complicaciones cardiovasculares de estos pacientes.

Para comprender el rol de la renalasa en la hipertensión arterial, es de importancia, recordar las funciones endocrinas del riñón. Además, describir los mecanismos de regulación de la presión arterial que incluyen la neuro modulación que existe entre el sistema nervioso simpático (SNS) y el riñón, el cual es un eje clave y ocupa un lugar primordial en el alto riesgo cardiovascular (CV) de los pacientes con ERC.

Funciones endocrinas del riñón:

Son múltiples las funciones del riñón (2). Si estableciéramos ordenes de importancia, en primer lugar se encuentra la liberación de renina. La misma se realiza en el aparato yuxtglomerular como respuesta a diferentes estímulos como la reducción de la presión en la arteriola glomerular aferente, la estimulación simpática y la disminución de la carga de sodio a

nivel de la mácula densa. La renina procede al clivaje del angiotensinógeno en angiotensina I (deca péptido biológicamente inactivo), quien por la acción de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) se convierte en angiotensina II (AII) (octa péptido activo) formando el sistema renina-angiotensina (SRA), regulador crucial del equilibrio hidro-electrolítico, la presión arterial y el sistema cardiovascular. En segundo lugar, la regulación del metabolismo hidro-electrolítico. Proceso iniciado con la filtración glomerular de células y proteínas, lográndose un ultrafiltrado (UF) del plasma. El resultado final, involucra procesos de extrema complejidad como reabsorción, secreción de sustancias y conducción a través de los túbulos renales. Estos procesos dependen de numerosos factores que lo regulan, entre los que se encuentran fuerzas físicas, hormonas locales y sistémicas, con el producto final, la formación de orina. Involucra esta función la regulación del estado ácido-base, de jerarquía en la regulación de la concentración de hidrogeniones, base para el mantenimiento de un correcto catabolismo enzimático y correcta función del sistema nervioso central.

En tercer lugar es el encargado de la síntesis de Eritropoyetina (EPO), hormona que regula la producción y diferenciación de los eritrocitos en la médula ósea, determinante de la masa total de glóbulos rojos. En cuarto lugar la producción de Calcitriol o $1\alpha 25(\text{OH})^2$ vitamina D3, eje principal de la regulación del metabolismo fosfo-cálcico, indispensable para el mantenimiento de la integridad ósea. Y por último, es también responsable de síntesis y liberación de varios factores antihipertensivos, de estructura lipídica, destacando entre ellos prostaglandinas vasodectoras.

Una vez expuestas las funciones del riñón, debemos aclarar que el tratamiento sustitutivo de la función renal (Diálisis), solo reemplaza tres de las mismas. Entre ellas, intenta mantener el estado ácido-base, el equilibrio hidro-electrolítico y parcialmente corrige los desórdenes del metabolismo fosfo cálcico. No pueden las terapias de reemplazo actuales, con excepción del

© 2010 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

Junio de 2010

trasplante renal, reproducir de manera adecuada las funciones del riñón.

Riesgo cardiovascular en pacientes con ERC:

Los pacientes portadores de una ERC exhiben un riesgo mayor de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) en relación a la población general. Una reciente publicación señala la dimensión de este problema. Basada en la estimación de la tasa de filtración glomerular, utilizando el nivel de creatinina sérica y su progresión. Aplicando la fórmula MDRD en 1.120.295 adultos, se observó una asociación independiente y progresiva entre la reducción de la tasa de filtración glomerular estimada (TFG) y el riesgo de fallecimiento, eventos CV y de hospitalización (3). En otra publicación, un segundo análisis de la misma cohorte del estudio VALIANT, mostró que la disfunción renal era un factor de riesgo independiente para los eventos CV en los pacientes que habían tenido un infarto de miocardio previo. El riesgo era progresivo y aumentaba cuando la TFG estimada descendía de 81 ml/min. En los pacientes cuya TFG era menor de 20 ml/min presentaban un riesgo aumentado por seis de fallecimientos, cualquiera sea la causa, (4). Hay que destacar que el riesgo va en aumento, y que este se inicia incluso en pacientes con ERC en estadios moderados de la misma, por ejemplo estadios 3 a 5 (estadios de ERC), hasta alcanzar el estadio final, la enfermedad renal crónica terminal (ERCT).

En nuestro país, la primera causa de mortalidad en tratamiento sustitutivo de la función renal (Diálisis), es la causa cardiovascular (CV) (5). La mortalidad que se encuentra cercana al 40%, es similar a la observada en otros países de Latinoamérica y resto del mundo. Este riesgo, no solo es explicado por los factores de riesgo tradicionales (Hipertensión arterial (HTA), diabetes, dislipemia, tabaquismo, obesidad, sedentarismo), además se sumarían el estado inflamatorio crónico, las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico (hiperparatiroidismo) y el incremento de la actividad nerviosa simpática (ANS).

En el año 2007, las guías europeas de Hipertensión Arterial, sitúan a los pacientes con ERC, en muy alto riesgo CV, aumentando la posibilidad de presentar un evento CV > 30% a 10 años (6).

Mecanismos de regulación de la presión arterial:

Regulación neurovegetativa:

Esta dada por el sistema nervioso autónomo. En este caso quien tiene mayor implicancia es el sistema nervioso simpático, el sistema nervioso parasimpático es más importante para la función cardíaca. Todos los vasos periféricos están inervados por fibras simpáticas excepto los capilares. La inervación de arteriolas, arterias pequeñas, vénulas y venas pequeñas permite que se altere la resistencia de los vasos y modificar la intensidad del riego sanguíneo. La inervación de los grandes vasos, permite cambiar el volumen de los mismos. Los nervios simpáticos tienen fibras vasodilatadoras y fibras vasoconstrictoras, estas últimas son las más importantes y se distribuyen prácticamente por todos los segmentos de la circulación. Existe en la sustancia reticular del sistema nervioso central, una zona llamada centro vasomotor quien transmite impulsos hacia la médula y desde allí, a través de fibras vasoconstrictoras a todos los vasos. Parte de las porciones laterales de este centro se hallan en actividad tónica, o sea, que transmiten constantemente impulsos nerviosos el cual es uniforme en todas las fibras. Estos impulsos constituyen el tono vaso constrictor simpático que mantiene a los vasos en un estado parcial de contracción denominado tono vasomotor. Por el contrario la zona medial transmite impulsos inhibitorios, lo cual produce dilatación de los vasos (vasodilatación). Este centro regula de la misma manera la actividad cardíaca. Las porciones laterales transmiten impulsos excitatorios mediante fibras simpáticas hacia el corazón, mientras que la porción medial transmite por fibras parasimpáticas al nervio vago y corazón para disminuir la frecuencia cardíaca. El hipotálamo desempeña aquí una importante función, ya que puede tanto excitar como inhibir al centro vasomotor. También puede excitar o inhibir parte de la corteza como la corteza motora, lóbulo temporal anterior, zonas orbitales de la cabeza frontal y parte anterior de la circunvolución del cíngulo. Existe también una vía vasoconstrictora que evita tanto el hipotálamo como al centro vasomotor. Esta vía empieza en la corteza motora y sigue hasta abajo con las fibras del haz corticoespinal pasando a las células del asta lateral de la médula estimulando a las neuronas preganglionares de los nervios simpáticos. Esta vía se activa cuando se inicia la actividad muscular. Estos impulsos vasoconstrictores originan la vasoconstricción en

toda la economía, elevando así la presión arterial. La sustancia secretada en las terminaciones de los nervios vasoconstrictores es la noradrenalina (NA), esta actúa directamente sobre el músculo liso de los vasos provocando la vasoconstricción. Los impulsos vasoconstrictores simpáticos se transmiten a las médulas suprarrenales al mismo tiempo que a todos los vasos sanguíneos. Estos impulsos hacen que las médulas secreten NA y adrenalina (A). Estas dos hormonas son transportadas por el torrente sanguíneo y actúan sobre los vasos generando vasoconstricción y a veces vasodilatación. Los nervios simpáticos llevan fibras simpáticas vasodilatadoras y vasoconstrictoras y éstas liberan acetilcolina en sus terminaciones actuando sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos provocando la vasodilatación en contraste con la vasoconstricción de la noradrenalina. Esto es controlado por el hipotálamo anterior.

Sistema simpático renal y regulación del volumen extracelular:

Los riñones están inervados solamente por el SNS con fibras post ganglionares que emergen de los segmentos espinales T10-11 a L2-3, con variabilidad entre los individuos. Las fibras nerviosas simpáticas renales siguen un camino a través de la corteza del riñón, pasando en cercana proximidad por los vasos de resistencia renales (arteriolas aferente y eferente) inervándolos y nefronas, especialmente por los túbulos contorneados proximales y la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Hay que destacar que el tono simpático es mínimo cuando el volumen de líquido extracelular (LEC) es normal. Bajos niveles de activación de los nervios renales tienen escasa influencia sobre la hemodinamia renal, actuando más bien para incrementar la secreción de renina y la reabsorción tubular de agua y sodio. Altos niveles de activación causan reducciones a corto plazo en el flujo sanguíneo renal (FSR) y el FG, pero tiene pequeña influencia sobre el balance de fluidos. Contrariamente, un pequeño aumento del tono simpático por largo periodo, puede tener un mayor impacto sobre el volumen extracelular.

Reabsorción tubular de Sodio:

Las células epiteliales tubulares están estimuladas por la liberación de NA en las uniones de los neuroefectores, con la consiguiente activación de α -adrenoreceptores en la membrana baso lateral. Esto causa un incremento en la actividad del intercambiador

sodio-hidrógeno de la membrana apical permitiendo la entrada de sodio a la célula, seguida del cierre de la bomba de la célula a través de la ATPasa localizada en la membrana baso lateral. El agua sigue al sodio a través de la célula (ruta transcelular) y entre las células (ruta para celular) esto aumentando la permeabilidad de las células epiteliales.

Estimulación del SRA por el SNS:

La liberación mediada vía simpática de renina ocurre cuando la NA estimula los β 1-adrenoreceptores en las células granulares yuxtglomerulares, localizadas en la arteriola aferente a la entrada del glomérulo. La renina conlleva a la subsecuente generación de AII con acciones intra y extra renales, teniendo efectos sobre el manejo de agua y sodio, mediado por la estimulación de los receptores AT1. A nivel renal, la AII produce constricción de arteriolas eferentes y aferentes. La constricción de la arteriola eferente, es de especial importancia en mantener la presión de filtración glomerular en estados de bajo LEC o hipotensivos. También actúa rápidamente y directamente sobre las células epiteliales proximales incrementando la reabsorción de fluidos. La aldosterona liberada por la AII, se suma y resulta en reabsorción de sodio en TCD y TC. Juntos, estos efectos neurales llevarán a una respuesta adaptativa aguda y crónica que restablecerá el volumen del LEC.

Regulación Simpática del LEC:

La regulación del LEC ocurre en fases, con respuestas rápidas y lentas. Ante la ingesta aguda de fluidos, se produce una disminución de la actividad simpática y rápido aumento de la excreción renal de sodio y agua. Después de eso, otros mecanismos renales intrínsecos se suman en la movilización de fluidos, incluyendo una reducción en las concentraciones de AII intrarenales, alteración de la producción de prostaglandinas y cambios en la presión oncótica del plasma. En una fase tardía, un fino ajuste del LEC se produce a través de la aldosterona y la hormona antidiurética (ADH) que inducen movilización de sodio y agua respectivamente, este puede tomar varias horas.

Control Neural de la función renal:

Existe un control neural de la función renal con influencia sobre cada uno de los componentes: vasos sanguíneos, arteriolas glomerulares, túbulos y aparato yuxtglomerular. Las

alteraciones en la ANS renal aferente produce cambios significativos en el FSR, en el FG, en la reabsorción de agua, sodio y otros iones. Además de la liberación de renina, prostaglandinas y otras sustancias vasoactivas. Estos efectos contribuyen significativamente a la regulación del sodio corporal total y volumen de fluidos con importantes implicancias en la regulación de la presión arterial. De destacar también es la participación de los nervios renales eferentes, en la excesiva retención renal de sodio en los estados edematosos, como la insuficiencia cardíaca congestiva y el síndrome nefrótico. Es decir que existe un importante rol en la homeostasis cardiovascular en condiciones normales y patológicas (7).

Activación Simpática en el marco de la ERC:

Desde hace varios años se ha documentado el incremento de las concentraciones de catecolaminas plasmáticas y la sensibilidad a la NA, como primer indicador de la ANS en pacientes con ERC (8). La evidencia experimental ha confirmado la neuro modulación entre el SNS y el riñón. Existe modulación de la hemodinamia renal vía receptores α -1 adrenérgicos, vía receptores β -1 adrenérgicos con estimulación de la liberación de renina de las células yuxtglomerulares, y se observa aumento de la reabsorción transtubular de sodio en las membranas peri tubulares vía receptores α -2 y α -1 adrenérgicos (9). El riñón emite señales de activación aferentes por medio de la estimulación de los quimio y de los baro receptores, señales que se amplifican y duran un mayor tiempo, en especial cuando existe injuria e isquemia renal. Otro mecanismo propuesto en la activación simpática, es la relacionada al ON (óxido nítrico) y al estrés oxidativo (10). En la ERC es frecuente un estado de reducción de ON disponible, provocado por disminución de su precursor L-arginina y de la ON sintetasa (ONS) (11). Finalmente los pacientes con ERC en estadio 3 o más, presentan sistemáticamente un aumento del tono simpático. Es interesante comentar que datos ANS en los pacientes dializados, con y sin sus riñones nativos (nefrectomizados), presentan diferencias. La ANS en los pacientes con sus riñones nativos fue superior a la de los pacientes que no tenían los riñones nativos. Esto sugiere fuertemente que los riñones enfermos son la fuente del estímulo (12). Un comentario adicional, es que ocurre en los pacientes que reciben un trasplante renal (TXR). Una publicación del grupo de Hausberg et al, en la

revista *Circulation*, evaluó el nivel de ANS en pacientes en diálisis crónica y luego de trasplantarse. Las toxinas urémicas pueden aumentar la ANS por sí misma, pero se conoce que existe también estímulo independiente del estado urémico, debido a la enfermedad renal. En los pacientes TXR que presentaban riñones nativos, la ANS persistía incrementada pese a la mejoría del estado urémico. También compararon los inmunosupresores que utilizaban los pacientes TXR, llegando a la conclusión, que a pesar de que los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, FK 506) son simpático-excitatorios, el aumento de la ANS, es controversial que dependa de ellos. Como conclusión, el aumento de la ANS, persiste luego de corregir el estado urémico, lo que implica que la misma está mediada por señales enviadas de los riñones nativos, independientes de las toxinas urémicas circulantes (13).

El aumento de la ANS, explica el incremento de las catecolaminas plasmáticas en pacientes con ERCT. Este incremento contribuye de manera importante a la patogénesis de las complicaciones cardiovasculares como la disfunción asintomática del Ventrículo Izquierdo (VI), la insuficiencia cardíaca congestiva crónica (ICC), la aterosclerosis, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y arritmias ventriculares mortales (14). No debemos olvidar que en la ERC ocurre una disminución del aclaramiento de la NA, el cual se encuentra en un 20% en el caso de la ERC moderada y hasta un 40% en pacientes con ERCT en Diálisis. Estos datos sugieren que el riñón contribuye al metabolismo total de las catecolaminas circulantes, transportándolas al interior celular y destruyéndolas por intermedio de la utilización de la MAO A o B y de la COMT. Estableciéndose la posibilidad que el riñón sintetice una sustancia que metaboliza las catecolaminas en el LEC, postulando a la Renalasa para dicha tarea.

Una buena pregunta es ¿que estimula la ANS en la enfermedad renal?

En los últimos estadios de la ERC, cuando el clearance renal está muy descendido, el catabolismo renal de péptidos y proteínas de bajo peso molecular está disminuido. Uno de estos péptidos es la leptina, producida mayormente por el tejido adiposo, cuya función es disminuir la ingesta de alimentos e incrementar el gasto energético. La hiperleptinemia es común en ERCT, se ha postulado que esta asociada al incremento de la ANS, pudiendo contribuir a la

hipertensión en la ERCT y en estados como la obesidad.

Es bueno aclarar que el incremento de la ANS en pacientes con función renal normal, es hallado en el síndrome nefrótico, con estimulación cardiovascular central a través de un importante rol en estímulo simpático renal eferente. La isquemia renal sería el evento primario que lleva al incremento de la ANS, visto experimentalmente en modelos de estenosis arterial renal aguda. En pacientes con enfermedad renal poliquística con función renal normal, los quistes causan isquemia intrarenal localizada, que estimula los α 2-adrenoreceptores. El incremento del contenido de NA en el núcleo hipotalámico posterior está presente en el modelo de nefrectomía 5/6. En este modelo, se observa que la activación simpática central puede ser amortiguada por la producción central de ON por la ONS neuronal. La administración intraventricular de AII también incrementa directamente la activación simpática central (15).

Hablemos de Renalasa:

Descubrimiento y Genética:

A partir del postulado de que los pacientes con ERC tienen un excesivo riesgo CV, se testeó si el riñón produce y secreta proteínas que tengan alto impacto CV y que desempeñen roles biológicos importantes. Xu J et al, en el año 2005, pasaron revista a la base de datos públicos que contienen datos sobre nuevas proteínas. El proyecto de recolección de genes de mamíferos o MGC (Mammalian Gene Collection Project), contiene 12.563 genes de 77 bibliotecas de ADNc humanas que contienen un ORF completo (open Reading frame o marco de lectura abierto) (16). Se elaboró un algoritmo de búsqueda para seleccionar nuevos genes que codifiquen proteínas expresadas en el riñón y susceptibles de ser secretadas. Este análisis permitió identificar a 114 genes candidatos, sobre los cuales se analizó su expresión tisular en tejido humano por Northern Blot (método que contiene genes para detectar ARNm). Un clon, el MGC 12474, se distinguió por la potencia de su expresión en el riñón y limitada distribución tisular. Tras esta búsqueda y posterior verificación descrita en el ser humano, esta sustancia hallada, pasó a llamarse "Renalasa" (1). Este gen también es llamado C10orf59 o FLJ11218 (17).

La renalasa se localiza en el cromosoma 10 en q 23,33, comporta 7 exones que se extienden sobre aproximadamente 309.469 pb

(bases pares) y codifica una proteína compuesta por 342 aminoácidos (aa) con un peso molecular de aproximadamente 38 kDa. Estructuralmente, tendría un péptido en la extremidad N-Terminal (o signal peptide), un sitio de unión a la FAD (aa 4 a 35) y un dominio amino-oxidasa en los aa 75 a 339. Se reconocerían al menos 4 isoformas posibles, pero solamente 2, la renalasa 1 y 2, que difieren solamente en el número de aa, se le conocen efectos en humanos.

Síntesis de Renalasa:

La expresión genética en el riñón humano (glomérulo y túbulo proximal) ha sido confirmada por hibridación in situ y su detección por inmunocitoquímica. Debemos aclarar que también se expresa aunque en menor medida en el corazón, músculo esquelético, hígado y testículo (18). La MAO (mono amino-oxidasa) A y MAO B, enzimas que contienen flavina, ancladas en la terminación carboxilo hasta la membrana mitocondrial externa, cataboliza a los neurotransmisores, entre ellos a la A, NA, la serotonina y la dopamina, y son inhibidas expresamente por la pargilina y la clorgilina (19). La poliamina oxidasa (PAO), es otra oxidasa que contiene FAD, es una oxidasa intracelular que metaboliza a la espermina y a la espermidina y regula, asimismo, el crecimiento celular. La renalasa posee una región de unión a la FAD para su actividad de oxidasa y tiene una débil homología con los aa de MAO A y de MAO B, una especificidad de sustrato y un perfil inhibitorio distintos, indicando que esta proteína representa una nueva clase de MAO que contienen FAD.

Función principal de la Renalasa:

Las concentraciones de renalasa en pacientes en tratamiento de hemodiálisis están marcadamente reducidas, lo que sugiere que el riñón sea la fuente más importante de renalasa circulante. Apoya este hallazgo, que a pesar que se expresa en otros tejidos, ¿porque ellos no compensan, estimulando la expresión y la secreción de renalasa en el contexto de una insuficiencia renal?

El análisis de su concentración en sangre y orina, planteo un nuevo interrogante. A pesar que su concentración en sangre es mucho más elevada que en la orina, en esta última su actividad es 100 veces mayor que en sangre. Bajo condiciones basales, el plasma humano carece de actividad amino oxidasa, detectándose bajo estas condiciones una falta de activación de la renalasa. Sugiriendo esto que en dichas condiciones, la renalasa no tiene actividad amino-oxidasa o

puede circular como una pro enzima que requiere señales específicas para su activación. Para certificar la hipótesis descripta, se inyectó adrenalina exógena como señal, provocando un aumento súbito de las catecolaminas plasmáticas, hallando que la actividad de la renalasa se incrementa aproximadamente 10 veces dentro de los 30", por al menos 60 minutos (20). Este rápido incremento en su actividad es más probable que represente una activación de la renalasa circulante que a una secreción de novo. También es difícil de precisar si su activación está mediada por un incremento de las catecolaminas circulantes, o al aumento de la presión arterial o ambas. Su relación con la presión arterial fue demostrada usando dosis de adrenalina tituladas para incrementar la presión arterial. Se halló que la renalasa está completamente activada con incrementos de 7 mmHg de presión arterial sistólica (PAS), sobre la presión arterial basal, sugiriendo que la renalasa juega un rol minuto a minuto en la regulación de la presión arterial (7). El mecanismo molecular que media la activación aguda de la renalasa no es del todo entendido. Una posibilidad sería que el incremento de las catecolaminas puede causar un cambio molecular en la estructura de la renalasa, con subsecuente disociación de un inhibidor o unión a un activador circulante. Alternativamente la activación puede involucrar el clivaje proteolítico de la renalasa sanguínea.

Los datos de investigación de esta molécula indican que la renalasa metaboliza a las catecolaminas, con el siguiente orden de preferencia:

- 1° dopamina
- 2° adrenalina
- 3° noradrenalina

Por consiguiente la renalasa es la única amino oxidasa conocida que secretada en el plasma, metaboliza a las catecolaminas circulantes.

En la Figura 1, puede resumirse la vía de la renalasa, estímulo para la síntesis, secreción y activación (20).

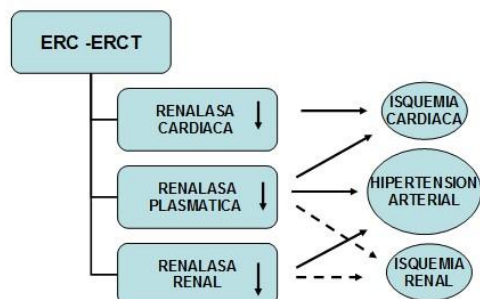


Figura 2. Fisiopatología de la renalasa. ERC: enfermedad renal crónica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; en líneas de puntos: conexión probable.

Como otra función la renalasa, además estimula a los fibroblastos maduros túbulo-intersticiales, estimulando la secreción de Eritropoyetina (EPO) (1).

Renalasa e Hipertensión Arterial (HTA):

Los factores que contribuyen al desarrollo de HTA en pacientes con ERC y ERCT ya han sido descritos, y es importante determinar la contribución de la renalasa. Datos obtenidos de diferentes experimentos, indican que la deficiencia de la renalasa, en ausencia de enfermedad renal significativa, esta asociada con HTA.

La expresión del gen de la renalasa puede ser regulada hacia abajo (downregulation) en la rata, usando un pequeño inhibidor del ARNs, sin afectar la función renal. La presión arterial media (PAM) se incrementó en 12 mmHg y la respuesta hipertensiva a la infusión de catecolaminas estuvo marcadamente incrementada en los animales tratados con el inhibidor del ARN.

Las ratas Dahl sal sensibles desarrollan HTA moderadamente severa, incremento de la ANS y elevación de las catecolaminas cuando son mantenidas con alta ingesta de sal. La presión arterial sistólica se incrementa ante la ingesta de sal y se observan niveles significativamente disminuidos de ARNm de renalasa, hasta del 70%.

Desir G et al, generaron un ratón knockout (KO) por interrupción del locus de la renalasa usando recombinantes homólogos, para evaluar el rol de la renalasa en la regulación de la presión arterial, Esta interrupción fue confirmada por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y Western Blot. Los ratones KO para renalasa pesaban 25% menos que los controles. La función renal, histología renal y los niveles de aldosterona plasmática eran indistinguibles de los controles. Se les realizó monitoreo hemodinámico por telemetría, arrojando los siguientes datos en los ratones KO:

- aumento de la frecuencia cardíaca
- aumento de la PA, con mayor elevación de la Presión arterial diastólica (PAD)
- PAM significativamente elevada durante la actividad y el reposo

Estos datos sugieren que la deficiencia de la renalasa está asociada con taquicardia e HTA. El relativo aumento de la PAD se debería a significativa vasoconstricción en los ratones KO para renalasa (18).

Continuando con la misión de encontrar la relación del gen de la renalasa con la HTA, Zhao et al (21), investigaron la asociación de este con la HTA esencial. Se postuló que el gen de la renalasa posee variantes genéticas asociadas a la HTA esencial en la población China de Han. Se analizaron 2586 individuos en busca de 8 polimorfismos de un solo nucleótido del gen de la renalasa en el International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterAsia en China). De estos individuos, 1317 sujetos tenían HTA y 1269 eran normotensos. Se encontraron 2 polimorfismos del gen de la renalasa asociados con HTA esencial, el rs2576278 genotipo GG y el rs2296545 CC en una submuestra de 503 casos y 409 controles. Interesantemente el rs2296545 CC presenta un cambio en un aa (glutámico por ácido aspártico en el aa 37) dentro del sitio de unión FAD. Se plantea que este cambio puede debilitar la unión FAD y afectar la función de la renalasa. Este hallazgo provee un nuevo marcador de susceptibilidad genética para HTA esencial, así como nuevas teorías de mecanismos de desarrollo de HTA esencial.

Con lo expresado, a la renalasa se la atribuye la reducción en la PAM y PAS, en la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco, la contractilidad miocárdica y la resistencia vascular periférica.

Renalasa en ERC y relación riñón-corazón:

Las ratas sometidas a nefrectomía 5/6 (remoción de aproximadamente el 85% del tejido renal) desarrollan ERC y la mayoría de las anomalías asociadas, incluyendo aumento de la ANS, HTA e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (14). Este modelo se lo considera como un modelo excelente de ERC y estos animales desarrollan una severa deficiencia de renalasa, entre 2 a 3 semanas post cirugía. Se examinó los niveles de renalasa en tejido renal y cardíaco, por inmunocitoquímica, hallándose los marcadamente reducidos. Aunque la infusión de adrenalina puede activar la renalasa en este modelo, la magnitud y duración de esta activación fue significativamente menor que en las ratas controles. Todos estos datos demuestran que la elevación de las catecolaminas plasmáticas se debe a una marcada disminución de la renalasa y de su actividad.

Como la NA cardíaca, se incrementa hasta 600 veces durante la isquemia cardíaca y dado que la renalasa se expresa en el

corazón. Se testeó si la renalasa recombinante tiene un efecto protector sobre el miocardio durante la isquemia. En un modelo de corazón de ratón aislado y perfundido, la función ventricular izquierda fue mejor preservada, en forma significativa, en corazones perfundidos con renalasa. La renalasa también disminuyó el tamaño del área infartada, en un 54%. Estos datos indican que la renalasa reduce el daño miocárdico durante la isquemia aguda y que su expresión está disminuida en la ERC. Se plantea como hipótesis a demostrar que la deficiencia de renalasa cardíaca puede explicar en parte el aumento de la susceptibilidad a daño isquémico miocárdico y arritmias ventriculares en los pacientes con ERC.

En la figura 2 se resume el rol fisiopatológico de la renalasa, poniendo énfasis en su rol sobre la isquemia cardíaca y la HTA. En dudas sobre su acción y protección en la injuria renal (isquemia) (18).

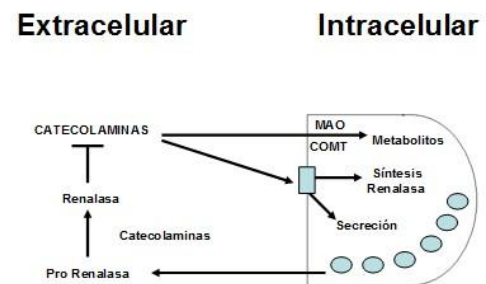


Figura 1. Vía de la Renalasa. Catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina); COMT (catecol o metil transferasa); las flechas con punta indican activación; flecha sin punta indica inhibición.

Sinopsis final:

- La activación simpática juega un rol importante en la HTA y el daño de órgano blanco en pacientes con ERC.
- Datos disponibles sugieren que las señales aferentes de los riñones enfermos, resultan en incremento de la ANS.
- La elevada ANS puede convertirse en un target y probable opción terapéutica en estos pacientes, intentando disminuir con esto su alto riesgo CV e incluso enlentecer la progresión de la ERC.
- En los pacientes con ERCT sometidos a TXR, también puede convertirse en un objetivo terapéutico.
- La renalasa es una nueva amino oxidasa dependiente de la FAD que es secretada en la sangre por el riñón.
- Parece ser secretada como pro enzima, que puede ser activada por las catecolaminas.

- Es probable que no solo degrade catecolaminas sino también metabolice sustratos adicionales, quizás sea su rol fisiológico más importante y le confiera propiedades cardioprotectivas.
- Su nivel está significativamente reducido en ERC y ERCT, siendo su deficiencia crucial para el incremento del riesgo CV en pacientes con ERC.
- La renalasa recombinante destruye a las catecolaminas in vitro y disminuye la presión sanguínea in vivo, reduciendo la contractilidad y la frecuencia cardíaca e impidiendo el aumento compensatorio previsto del tono vascular periférico.
- La ERC está asociada con una marcada reducción en la expresión cardíaca de la renalasa, provocando esto en las ratas KO, mayor susceptibilidad de daño isquémico cardíaco.
- La renalasa juega un rol importante y distintivo en la regulación de la presión arterial.
- Como consideración final, su reemplazo mejoraría las consecuencias cardiovasculares y hemáticas en el marco de la ERC, aportando además un mecanismo supletorio de control de la ANS.

Referencias

- Xu J, Li G, Wang P et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *The Journal Of Clinical Investigation* 2005; 115: 1275-1280.
- Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006.
- Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
- Anavekar NS, Mc Murray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-1295.
- Marinovich S, Lavorato C, Celia E et al. Registro argentino de Diálisis Crónica 2004/2005. Publicado página Web SAN (Sociedad Argentina de Nefrología). www.san.org.ar/docs/registros/dc/diálisis.
- The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2007. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105-1187.
- Boomsma F, Tipton K. Renalase, a catecholamine-metabolizing enzyme? *Journal of Neural Transmission* 2007; 114: 775-776.
- DiBona Gerald F. Neural Control of Renal Function: Cardiovascular Implications. *Hypertension* 1989; 13: 539-548.
- Ishii M, Ikeda T, Takagi M et al. Elevated plasma catecholamines in hypertensives with primary glomerular diseases. *Hypertension* 1983; 5: 545-551.
- Schlaich M, Socratous F, Hennebry S et al. Sympathetic Activation in Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 933-939.
- Vaziri ND. Effect of chronic renal failure on nitric oxide metabolism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S74-S79.
- Coverse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Eng J Med* 1992; 327: 1912-1918.
- Hausberg M, Kosch M, Harmeling P et al. Sympathetic Nerve activity in End-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 1974-1979.
- Koomans HA, Blankestijn PJ, Loles JA. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 524-537.
- Joles JA, Koomans HA. Causes and Consequences of Increased Sympathetic Activity in Renal Disease. *Hypertension* 2004; 43: 699-706.
- Strausberg RL, Feingold EA, Klausner RD. The mammalian gene collection. *Science* 1999; 286: 455-457.
- National Center for Biotechnology Information. Maryland - USA. C10orf59 chromosome 10 open reading frame 59.
- Desir G. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by renalase. *Kidney International* 2009; 76: 366-370.
- Binda C, Mattevi A, Edmosnton DE. Structure-function relationships in flavoenzyme dependent amine oxidations: a comparison of polyamine oxidase and monoamine oxidase. *J Biol Chem* 2002; 277: 23973-23976.
- Li G, Xu J, Wang P et al. Catecholamines Regulate the Activity, Secretion and Synthesis of Renalase. *Circulation* 2008; 117: 1277-1282.
- Zhao Q, Fan Z, He J et al. Renalase gene is a novel susceptibility gene for essential hypertension: a two-stage association study in northern Han Chinese population. *J Mol Med* 2007; 85: 877-885.