

# Ruolo non emodinamico dell'angiotensina II nel danno renale cronico

P. Inguaggiato, G. Cappelli, A. Albertazzi

Divisione di Nefrologia Dialisi e Trapianto, Policlinico e Università di Modena e Reggio Emilia

## Riassunto

Da quanto emerso dai recenti dati forniti dalla letteratura, l'angiotensina II sembrerebbe svolgere un ruolo chiave nella patologia nefrologica, non solo a livello emodinamico ma anche attraverso la regolazione dell'espressione genica di numerosi fattori determinanti nell'induzione di flogosi, chemiotassi monocito-macrofagica, risposta immunitaria, sintesi della matrice extracellulare, proliferazione fibroblastica, che sono alla base dei processi di riparazione-danno del parenchima renale.

Mediante il legame con i recettori AT-1 e AT-2, presenti nelle cellule mesangiali, tubulari ed interstiziali, l'angiotensina II è in grado di modulare l'azione di diverse molecole coinvolte nei meccanismi di danno renale. Attiva NF-kB, fattore trascrizionale nucleare responsabile del rilascio di citochine, chemochine, enzimi dell'infiammazione e molecole di adesione. Induce TGF-beta, potente promotore di fibrosi in quanto induttore di collagene tipo IV, fibronectina e laminina. L'angiotensina II interviene poi nella regolazione del ciclo cellulare inducendo proteine inibitrici che bloccano la cellula tra le fasi G1 ed S, prima della sintesi di DNA, promovendo così l'ipertrofia cellulare, quadro istopatologico comune in molte malattie renali. Recente oggetto di studio è anche il legame tra angiotensina II e stress ossidativo, coinvolto in numerose alterazioni delle funzioni cellulari, dall'infiammazione, alla proliferazione, all'apoptosi. Infine, anche cataboliti dell'angiotensina II, classicamente considerati inattivi, risultano coinvolti nell'instaurarsi di molte nefropatie. In conclusione, l'angiotensina II è coinvolta nella progressione del danno renale cronico non solo come regolatore del regime pressorio intrarenale, ma anche promovendo l'espressione di specifici fattori di danno. Il razionale clinico dell'impiego di ACE inibitori e antagonisti recettoriali di AT-1 e AT-2 risulta così basato sia sul controllo pressorio che sulla modulazione dei fattori descritti.

*PAROLE CHIAVE: Angiotensina II, Ipertrafia, Fibrosi, Infiammazione, Nefropatia cronica, ACE inibitori*

## Non hemodynamic role of angiotensin II in chronic renal damage

*Recent literature has shown that angiotensin II plays a key role in renal pathology, not only by inducing hemodynamic changes but also by regulating gene expression of several factors involved in inflammation, monocyte-macrophage chemotaxis, immune response, extracellular matrix synthesis and fibroblast proliferation.*

*Binding to AT-1 and AT-2 receptors, which are localized on mesangial cells, tubular cells and interstitial cells, angiotensin II is able to influence many factors involved in renal injury. It can activate NF-kB, a nuclear transcription factor that induces cytokines, chemokines, adhesion molecules and other mediators of inflammation. Angiotensin II induces TGF-beta, a potent fibrosis-promoting cytokine stimulating the production of type IV collagen, fibronectin and laminin. Angiotensin II is also involved in cell cycle control, by inducing inhibitory proteins that block cells between G1 and S phase, before DNA synthesis. This inhibition is the first step towards the hypertrophy and the histologic alteration present in most renal diseases. Recent studies also demonstrate an association between angiotensin II and oxidative stress, which has been linked to many cellular alterations such as inflammation, growth imbalance and apoptosis. Furthermore, even angiotensin II degradation products promote the progression of renal damage. Thus, angiotensin II is involved in the progression of chronic renal failure not only by its action on intrarenal blood pressure, but also by alter-*

---

*ing gene expression. The clinical effects of ACE inhibitors and AT-1 or AT-2 receptor antagonists are based not only on blood pressure control, but also on modulating the factors described above. (Giorn It Nefrol 2000; 17: 592-9)*

**KEY WORDS:** *Angiotensin II, Hypertrophy, Fibrosis, Inflammation, Chronic nephropathy, ACE inhibitors*

---