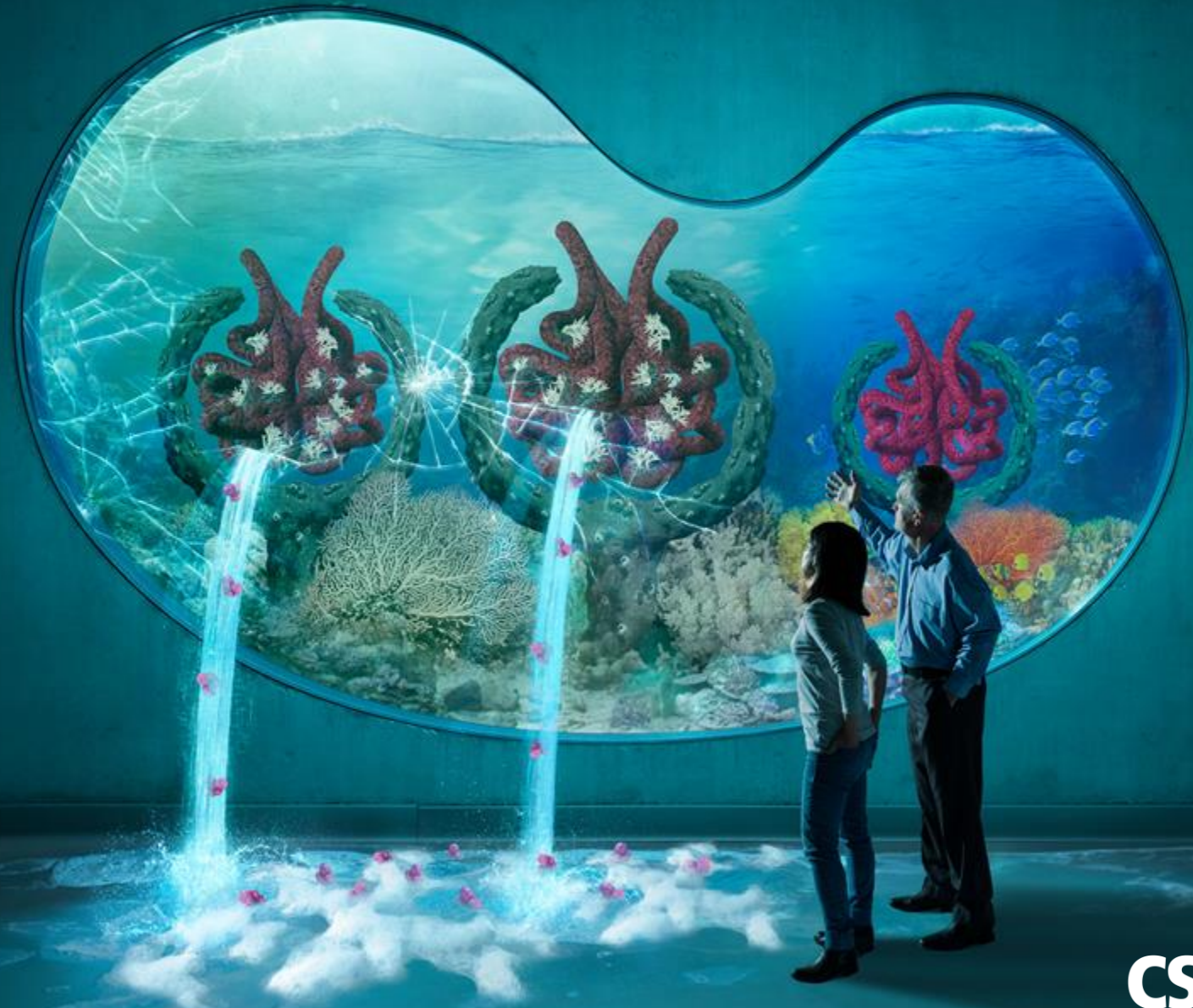


# La endotelina-1 (ET-1) y la angiotensina II (ANG II) en la nefropatía por IgA (NIgA)

PRESENTACIÓN CON FINES  
PEDAGÓGICOS



# La endotelina-1 (ET-1) y la angiotensina II (ANG II) en la nefropatía por IgA (NIgA)

Acciones fisiopatológicas de la ET-1 y la ANG II

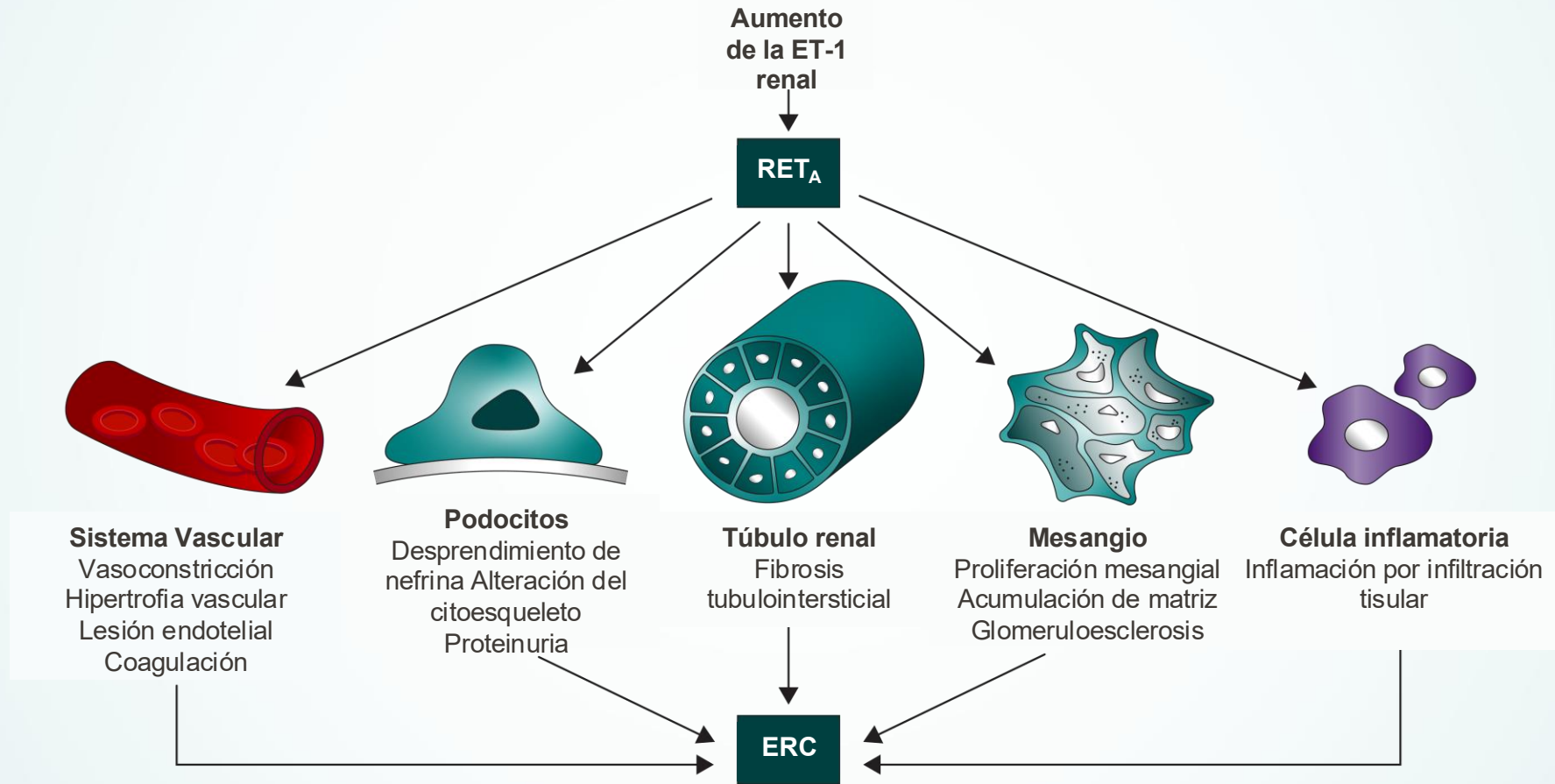
Interacciones entre la ET-1 y la ANG II

El efecto combinado de la ET-1 y la ANG II

# ACCIONES FISIOPATOLÓGICAS DE LA ENDOTELINA-1 Y LA ANGIOTENSINA II

La endotelina-1 (ET-1) y la angiotensina II (ANG II) en la  
nefropatía por IgA (NIgA)

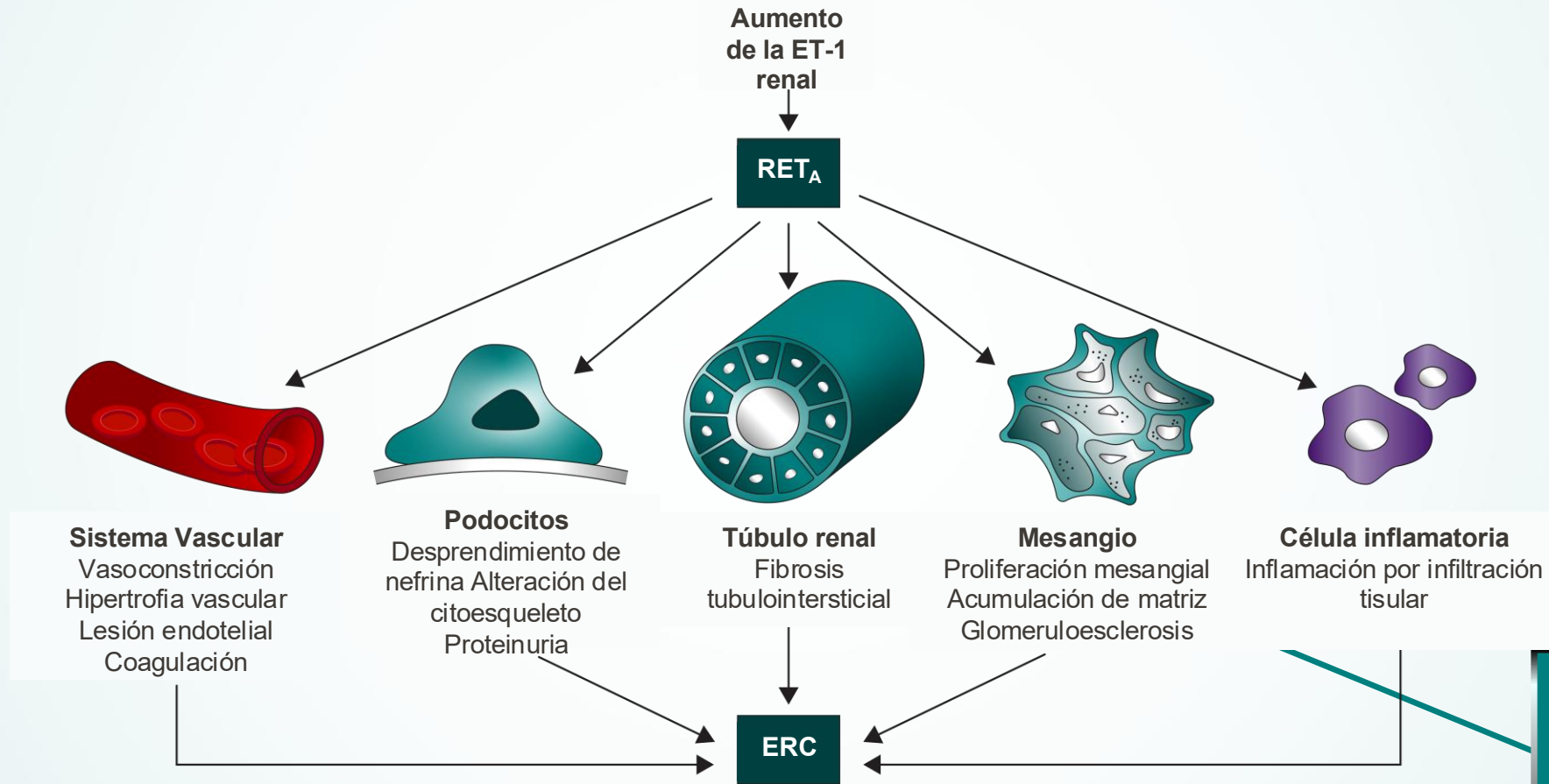
# LA ET-1 TIENE EFECTOS FISIOPATOLÓGICOS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL<sup>1</sup>



Adaptado de Kohan D, Barton M. 2014<sup>1</sup>

ERC: enfermedad renal crónica; ET-1: endotelina-1; RET<sub>A</sub>: receptor de endotelina tipo A  
1. Kohan D, Barton M. *Kidney Int* 2014;86:896–904.

# LA ET-1 TIENE EFECTOS FISIOPATOLÓGICOS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL EN LA NEFROPATÍA POR IgA (NIgA)



Adaptado de Kohan D, Barton M. 2014<sup>1</sup>

ERC: enfermedad renal crónica; ET-1: endotelina-1; RET<sub>A</sub>: receptor de endotelina tipo A; NIgA: nefropatía (o nefritis) por inmunoglobulina A  
 1. Kohan D, Barton M. *Kidney Int* 2014;86:896–904; 2. Barton M, Sorokin A. *Semin Nephrol* 2015;35:156–67.

# LOS ESTUDIOS SUGIEREN QUE LA ET-1 DESEMPEÑA UNA FUNCIÓN FISIOPATOLÓGICA EN LA NIgA

## En la NIgA



La **ET-1 elevada** en biopsias renales de pacientes con NIgA **está correlacionada con la proteinuria** y el riesgo de progresión de la NIgA\* a 1 año<sup>1-3</sup>



Los leucocitos de pacientes con NIgA **estimulan la producción de ET-1 por las células mesangiales**<sup>4</sup>



Las células inmunitarias, incluidos los linfocitos B, expresan receptores de endotelina; **los monocitos de pacientes con NIgA tienen una mayor expresión de ET-1**<sup>5,6</sup>



La activación de la **ET-1** en las células mesangiales está correlacionada con la **proteinuria** y la **tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)**<sup>7</sup>



El antagonismo específico del **RET<sub>A</sub>** en un modelo murino de la NIgA **redujo la proteinuria**<sup>5</sup> y **reguló a la baja** las vías **proinflamatorias, profibróticas y proescleróticas**<sup>8</sup>

\*Los pacientes cuya creatinina sérica a los 12 meses había aumentado más del 20 % respecto a los valores basales, o en los que la enfermedad evolucionó a ERT, se clasificaron como pacientes con progresión de la enfermedad. TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; ET-1: endotelina-1; RET<sub>A</sub>: receptor de endotelina tipo A; NIgA: nefropatía (o nefritis) por inmunoglobulina A

1. Zanatta C, et al. *Ren Fail* 2012;34:308–15; 2. Lehrke I, et al. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2321–9; 3. Tycová I, et al. *Physiol Res* 2018;67:93–105; 4. Chen H, et al. *Nephron* 2001;89:274–9;

5. Nakamura T, et al. *Lancet* 1993;342:1147–8; 6. Elisa T, et al. *J Immunol Res* 2015;2015:147616; 7. Nair V, et al. ASN 2021; poster presentation (PO1593); 8. King A, et al. WCN 2021; presentación de póster (POS-378).



# LOS ESTUDIOS SUGIEREN QUE LA ANG II DESEMPEÑA UNA FUNCIÓN FISIOPATOLÓGICA EN LA NIgA



La IgAp purificada indujo la síntesis y **secreción de ANG II en las células mesangiales humanas** en pacientes con NIgA<sup>1</sup>



La activación de las **vías inflamatorias** en la que interviene la ANG II en las células mesangiales se acompañó de **proteinuria\*** y presión arterial **elevadas**<sup>2</sup>



Se ha demostrado que **la inhibición del RAT<sub>1</sub> atenúa la proliferación de células mesangiales**<sup>3</sup>, revierte parcialmente **el daño podocitario**<sup>4</sup>, **disminuye la proteinuria** y reduce **la inflamación y la fibrosis** en el glomérulo y en el compartimento tubulointersticial<sup>2,5</sup>

\*>1 g/día

ANG II: angiotensina II; RAT<sub>1</sub>: receptor de angiotensina II tipo 1; IgA: inmunoglobulina A; NIgA: nefropatía (o nefritis) por inmunoglobulina A; IgAp: inmunoglobulina A polimérica

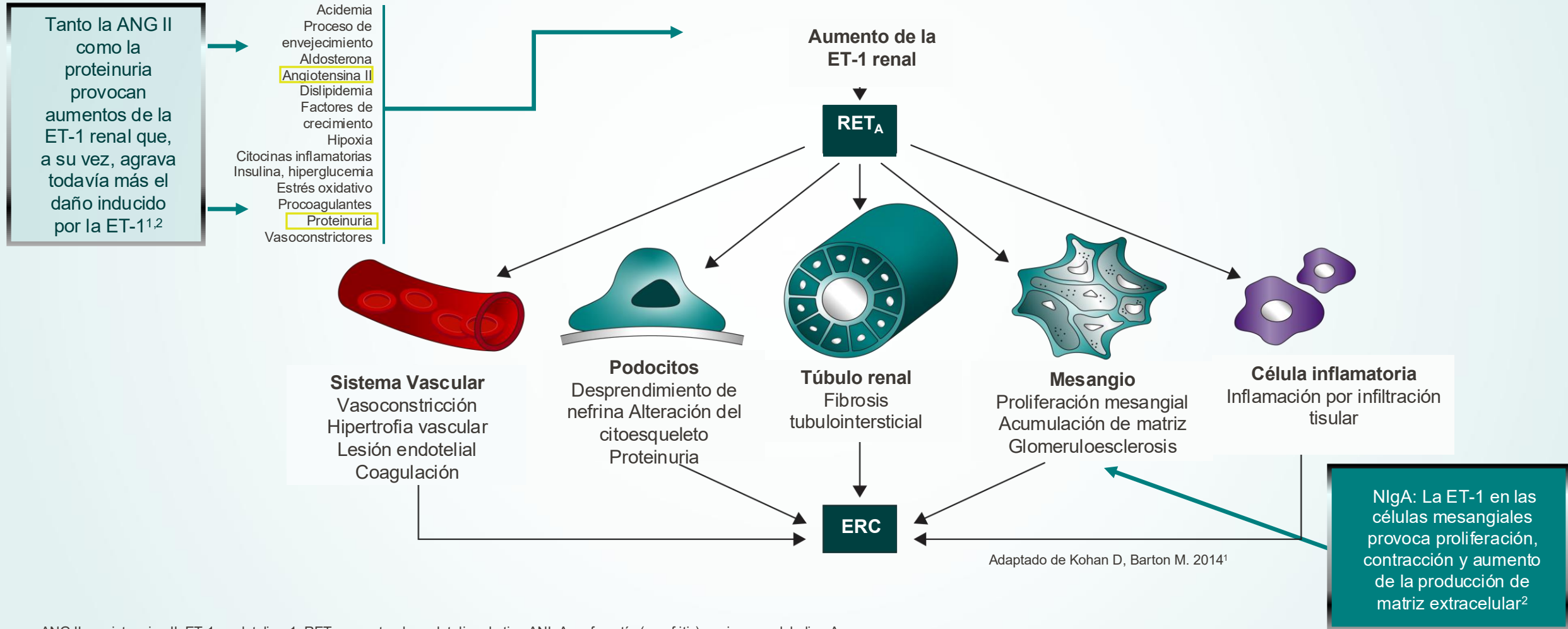
1. Lai KN, et al. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3127–37; 2. Tamouza H, et al. *Kidney Int* 2012;82:1284–96; 3. Kobori, et al. *Curr Pharm Des* 2013;19:3033–42; 4. Ye ZC, et al. *Clin Invest Med* 2009;32:E20–7;

5. Xing L, et al. *J Int Med Res* 2019;47:5205–15.

# INTERACCIONES ENTRE LA ENDOTELINA-1 Y LA ANGIOTENSINA II

La endotelina-1 (ET-1) y la angiotensina II (ANG II) en la nefropatía por IgA (NIgA)

# LA ET-1 Y LA ANG II INTERACTÚAN Y AGRAVAN LA LESIÓN RENAL



ANG II: angiotensina II; ET-1: endotelina-1; RET<sub>A</sub>: receptor de endotelina de tipo A; NlgA: nefropatía (o nefritis) por inmunoglobulina A  
 1. Kohan D, Barton M. *Kidney Int* 2014;86:896–904; 2. Barton M, Sorokin A. *Semin Nephrol* 2015;35:156–67.

# LA ET-1 Y LA ANG II INTERACTÚAN DURANTE LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS MESANGIALES Y LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS DE LA MATRIZ<sup>1</sup>

## TIPO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Se aislaron y cultivaron células mesangiales de glomérulos de ratas Sprague-Dawley macho
- **Objetivos:** Estudiar la posible interacción entre la ET-1 y la ANG II en la síntesis de fibronectina y la proliferación de células mesangiales

## PRINCIPALES RESULTADOS

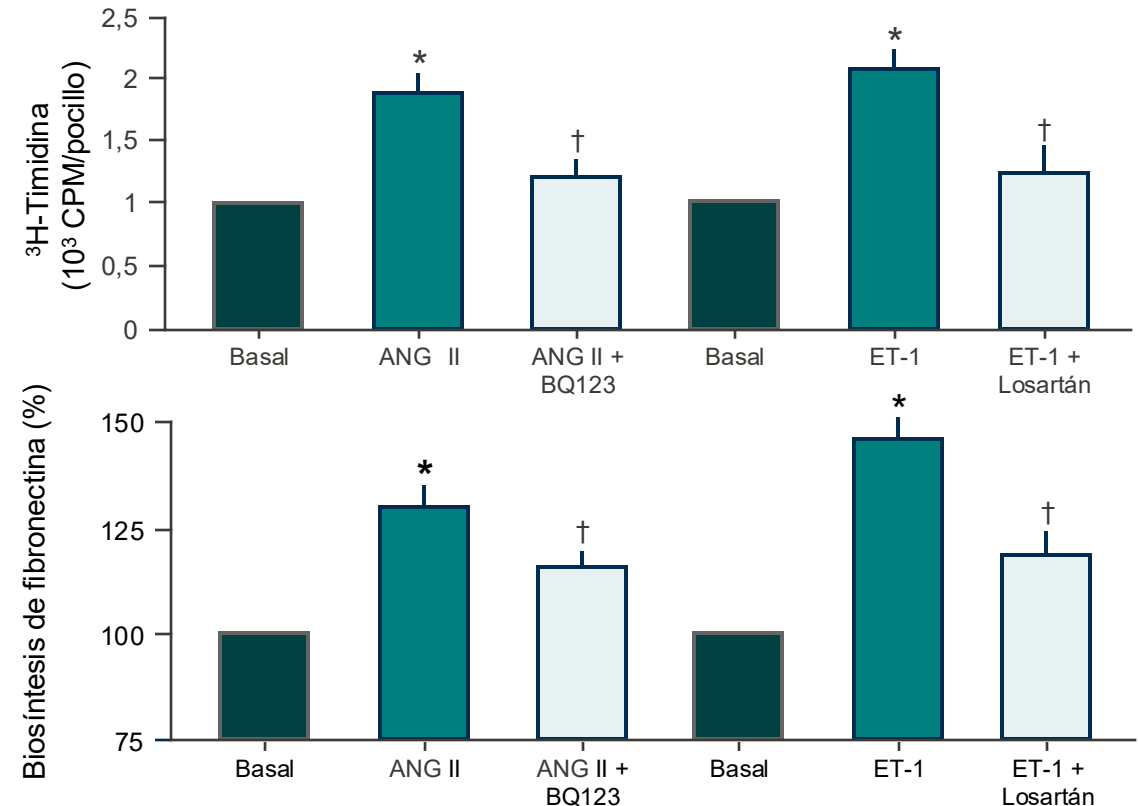
- El ET<sub>A</sub>R inhibió significativamente la proliferación de células mesangiales y la síntesis de fibronectina provocadas por la ANG II ( $p < 0,05$  respecto a agonista solo)
- El ET<sub>A</sub>R inhibió significativamente la proliferación de células mesangiales y la síntesis de fibronectina provocadas por la ET-1 ( $p < 0,05$  respecto a agonista solo)

\* $p < 0,05$  respecto a basal. † $p < 0,05$  respecto a agonista solo

ANG II: angiotensina II; RAT<sub>1</sub>: receptor de angiotensina tipo 1; CPM: recuentos por millón; ET-1: endotelina-1; ET<sub>A</sub>R: receptor de endotelina tipo A

1. Gómez-Garre D, et al. *Hypertension* 1996;27:885-92.

## Proliferación de células mesangiales y síntesis de fibronectina provocadas por ET-1 y ANG II



Adaptado de Gómez-Garre D, et al. 1996<sup>1</sup>

# LA ANG II Y LA ET-1 INTERACTÚAN EN UN BUCLE DE RETROALIMENTACIÓN POSITIVA

La vía de la ET-1 influye en la señalización en la que interviene la ANG II mediante la estimulación de la secreción de aldosterona, la estimulación de la formación de ANG II en las células endoteliales pulmonares, la mediación de las acciones vasculares de la ANG II y la inhibición de la liberación de renina del aparato yuxtaglomerular<sup>1</sup>



La ANG II también repercute en la vía de la ET-1: **La ANG II estimula la liberación de ET-1** en una variedad de células, incluidas las renales, creando un bucle de retroalimentación positiva entre las **vías de señalización**,<sup>1,2</sup> y la ANG II aumenta la **vasoconstricción** provocada por la ET-1 a través de la **regulación al alza** de la expresión del receptor de endotelina tipo A (**RET<sub>A</sub>**) y la **unión de ET-1 y RET<sub>A</sub>**<sup>3</sup>

ANG II: angiotensina II; ET-1: endotelina-1; RET<sub>A</sub>: receptor de endotelina tipo A

1. Komers R, Plotkin H. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310:R877–84. 2. Kohan DE, Barton M. *Kidney Int.* 2014;86:896–904. 3. Lin YJ, et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;451:263–9.

# LA ANG II MODULA EL CONTENIDO TISULAR DE LA PROTEÍNA ET-1 A TRAVÉS DE MECANISMOS ACOPLADOS AL RET<sub>A</sub><sup>1</sup>

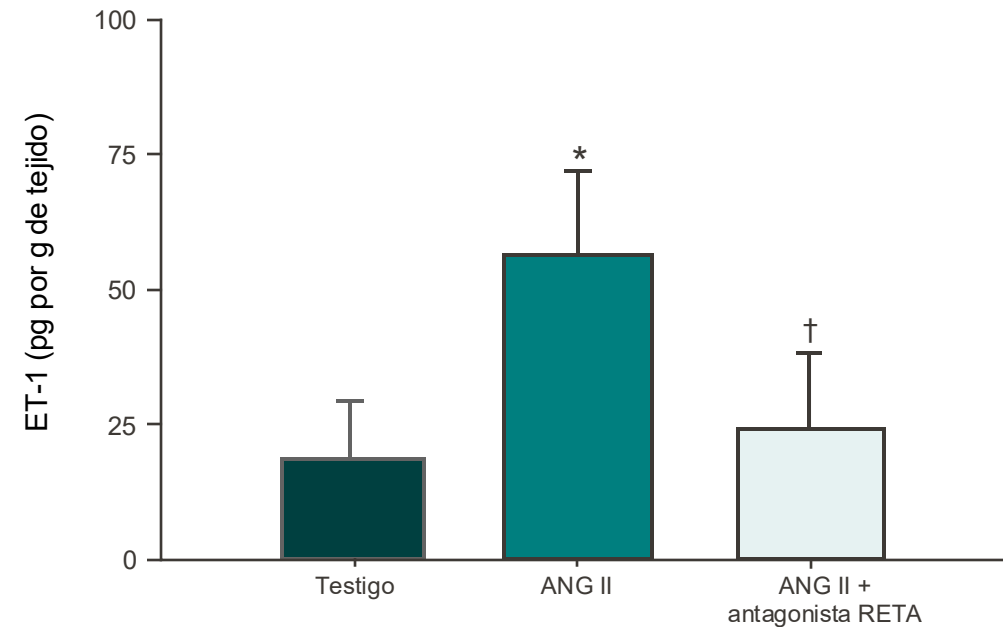
## TIPO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Las ratas Wistar-Kyoto se dividieron en 3 grupos y se trataron durante 2 semanas con ANG II, solución salina o ANG II + antagonista del RET<sub>A</sub>
- **Objetivo:** Investigar los efectos de la ANG II, con o sin antagonista del RET<sub>A</sub>, sobre la ET-1

## PRINCIPALES RESULTADOS

- La ANG II triplicó la proteína ET-1 en los riñones en comparación con los testigos ( $p < 0,05$ )
- El antagonista del RET<sub>A</sub> inhibió significativamente el aumento de la ET-1 mediado por la ANG II ( $p < 0,05$ )

## EFEECTO DE LA ANG II SOBRE LOS NIVELES DE ET-1 EN EL RIÑÓN



Adaptado de Barton M, *et al.* 1997<sup>1</sup>

\* $p < 0,05$  respecto a testigo. † $p < 0,05$  respecto a ANG II

ANG II: angiotensina II; ET-1: endotelina-1; RET<sub>A</sub>: receptor de endotelina tipo A

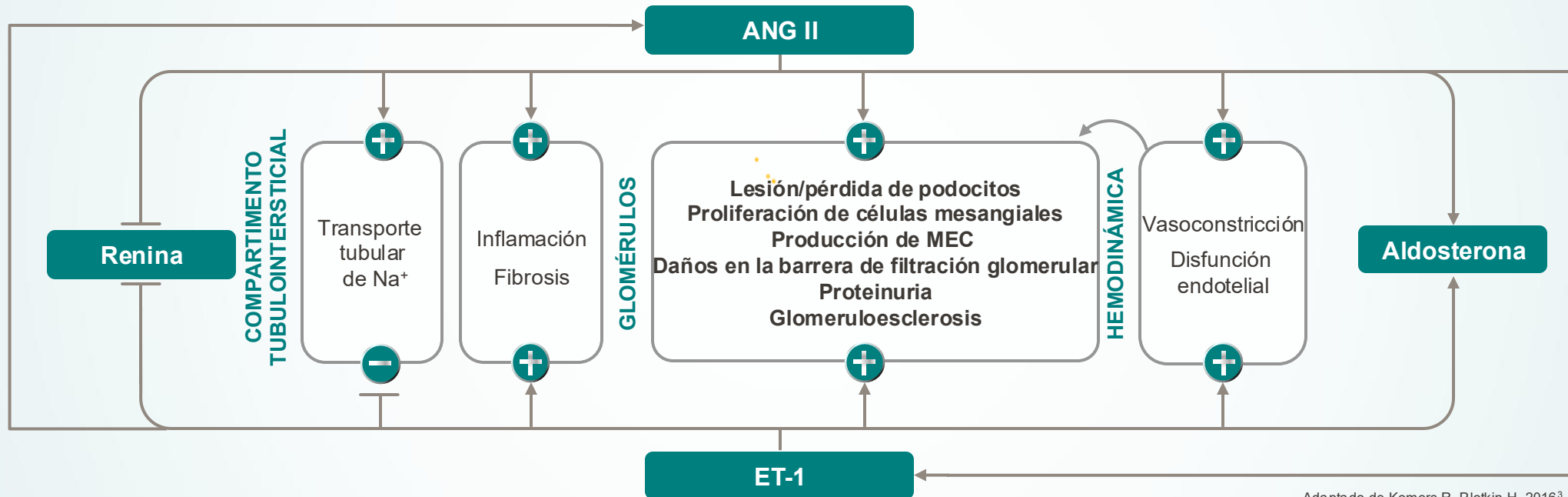
1. Barton M, *et al.* *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238:861-5.

# EL EFECTO COMBINADO DE LA ENDOTELINA-1 Y LA ANGIOTENSINA II

La endotelina-1 (ET-1) y la angiotensina II (ANG II) en la  
nefropatía por IgA (NlgA)

# LA ET-1 Y LA ANG II ACTÚAN EN TÁNDEM AMPLIFICANDO EL DAÑO A TRAVÉS DE MÚLTIPLES PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS

Acciones fisiopatológicas de la ET-1 y la ANG II en el riñón



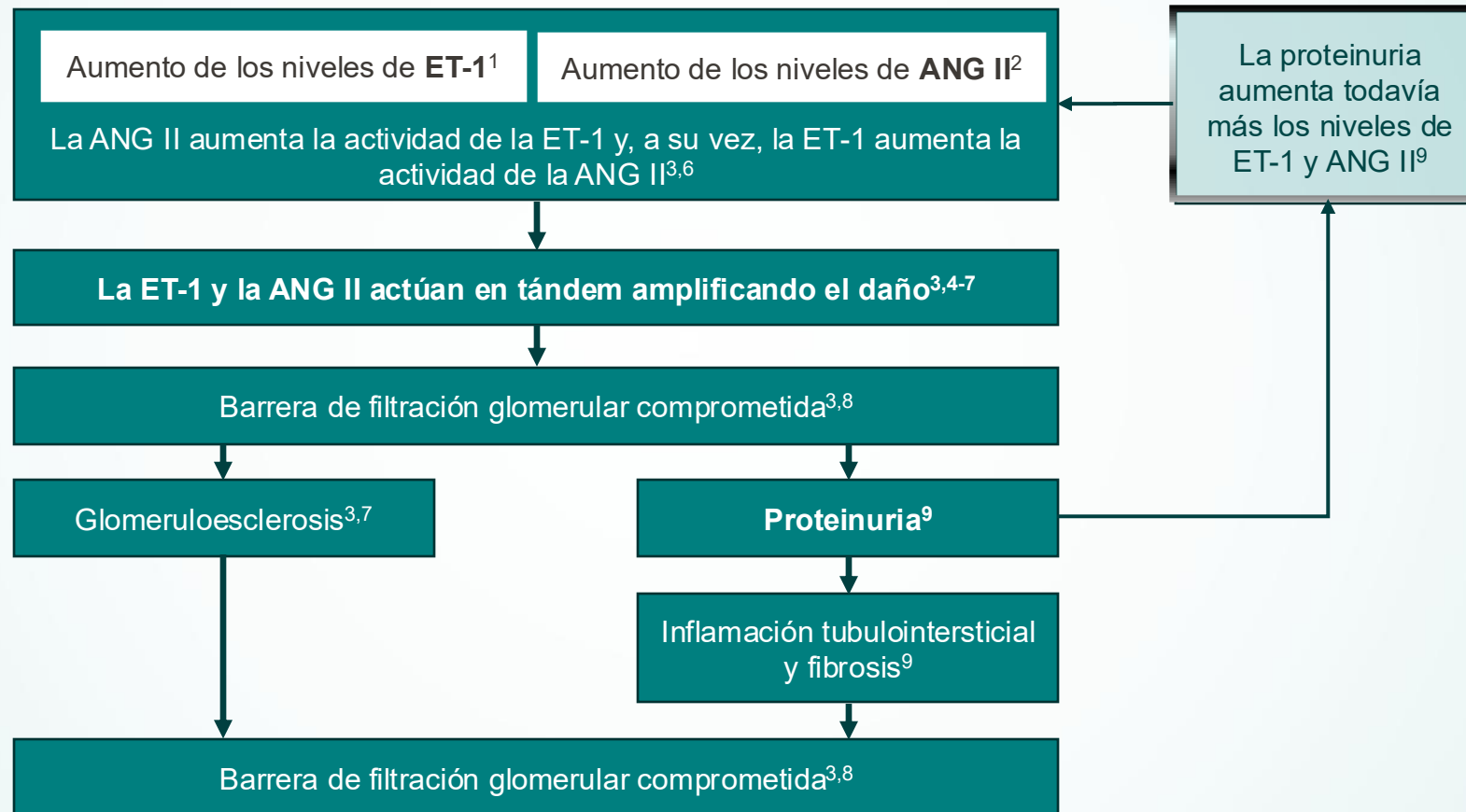
Adaptado de Komers R, Plotkin H. 2016<sup>3</sup>

La ET-1 y la ANG II actúan en tándem amplificando la respuesta inflamatoria de las citocinas y potenciando la disfunción glomerular, la lesión tubulointersticial y la disfunción vascular, cuya consecuencia es un empeoramiento de la proteinuria que provoca un deterioro progresivo de la función renal<sup>1-3</sup>

ANG II: angiotensina II; MEC: matriz extracelular; ET-1: endotelina-1

1. Siragy H, Carey R. *Am J Nephrol* 2010;31:541-50; 2. Ruiz-Ortega M, et al. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:269-88. 3. Komers R, Plotkin H. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016; 310:R877-84.

# LA COMBINACIÓN DE LA ET-1 Y LA ANG II PROVOCA LA PÉRDIDA PROGRESIVA DE LA FUNCIÓN RENAL Y, FINALMENTE, LA INSUFICIENCIA RENAL



ANG II: angiotensina II; ET-1: endotelina-1

1. Lehrke I, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(11):2321–9; 2. Chan LY, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(8):2306–17; 3. Komers R, Plotkin H. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310:R877–84; 4. Kohan DE, Barton M. *Kidney Int*. 2014;86:896–904; 5. Benigni A, et al. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(4):763–75; 6. Lin YJ, et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;451:263–9; 7. Raina R, et al. *Kidney Dis*. 2020;6:22–34; 8. Kohan DE, et al. *Compr Physiol*. 2011;1(2):883–919; 9. Sharma S, Smyth B. *Kidney Blood Press Res*. 2021;46(4):411–20.

- La **ET-1** y la **ANG II** están implicadas en la **fisiopatología de la NIgA**
- La ET-1 a través del  $RET_A$ , y la ANG II a través del  $RAT_1$  interactúan en un **bucle de retroalimentación positiva que agrava el daño renal**
- El **efecto combinado de la ET-1 y la ANG II** amplifica la respuesta inflamatoria de las citocinas, la disfunción glomerular, la lesión tubulointersticial y la disfunción vascular, **empeorando la proteinuria** y provocando un **deterioro progresivo de la función renal**