

béticos la ECA-2 también predominaba en túbulo-  
los renales, si bien de forma menos marcada que  
en controles o animales diabéticos tratados con  
lisinopril. Asimismo, la proporción de células  
glomerulares que expresaban ECA-2 en animales  
diabéticos era significativa, y este fenómeno no  
se observó en glomérulos controles o en anima-  
les diabéticos tratados con lisinopril. Por su parte,  
la ECA se localizó principalmente en los túbulo-  
los renales, si bien esta enzima también se detectó  
en los glomérulos. Se determinaron los niveles de  
proteínas de ECA-2 mediante técnicas de *west-  
ern-blot* en el riñón entero. Dichas proteínas  
presentaban unos niveles un 30 % más bajos en  
el riñón diabético. Por el contrario, las ratas trata-  
das con ramipril mostraban unos niveles de pro-  
teínas de ECA-2 similares a los controles.

*Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, Burns WC, Burrell LM,  
Rizvanis J et al. Characterization of renal angiotensin-  
converting enzyme 2 in diabetic nephropathy.  
Hypertension 2003;41:392.*

## Caracterización de la enzima de conversión de angiotensina tipo 2 en la nefropatía diabética

El objetivo de este estudio fue analizar el posible  
papel de la enzima de conversión de angiotensina  
(ECA) de tipo 2 en el riñón de ratas diabéticas en  
comparación con el desempeñado por la ECA  
clásica. Para ello se determinó la expresión de  
ECA-2 y del gen de la ECA en tejido renal tras 24  
semanas de la inducción de diabetes mediante  
estreptozocina.

Las ratas diabéticas presentaban una menor ga-  
nancia de peso, niveles plasmáticos más eleva-  
dos de glucosa y hemoglobina glucosilada y un  
aumento de la excreción urinaria de albúmina y  
de la presión arterial. La administración de rami-  
pril no afectó al control glucémico, pero se asocia-  
ba con unos niveles significativamente menores  
de albuminuria y de presión arterial. Mediante  
técnicas de hibridación *in situ* se comprobó que  
la ECA-2 se localiza principalmente en los túbulo-  
los proximales. En comparación con los túbulo-  
los de los animales controles se apreció una dismi-  
nución de la expresión génica de ECA-2 en los  
túbulo-los de ratas diabéticas y en los túbulo-los de ra-  
tas diabéticas tratadas con lisinopril. Los glomé-  
rulos de los animales diabéticos mostraban una  
mayor expresión de RINAm de la ECA-2 en com-  
paración con los controles o las ratas diabéticas  
tratadas con lisinopril. Mediante técnicas inmu-  
nohistoquímicas también se comprobó que el  
principal lugar de expresión proteica de ECA-2  
era el túbulo renal, siendo muy ocasional la ex-  
presión de estas proteínas por células glomerula-  
res en los riñones controles. En los animales dia-

## Comentario

Los resultados de este estudio muestran que la  
ECA-2 se localiza predominantemente en túbulo-  
los renales y que su expresión, al igual que la de la  
ECA, está disminuida en la nefropatía diabética  
experimental. La importancia de la ECA-2 ha si-  
do puesta de manifiesto recientemente tras la de-  
mostración de que los ratones que carecen del  
gen que codifica la ECA-2 presentan un incre-  
mento local de los niveles de angiotensina II y  
evidencias de disfunción cardíaca. La ECA-2 está  
implicada en la generación de angiotensina 1-9 y  
angiotensina 1-7 que, al contrario de la angioten-  
sina II, no poseen efectos vasoconstrictores, sino  
vasodilatadores. Como era de esperar, los anima-  
les que carecen de ECA-2 presentan unos niveles  
tisulares aumentados de angiotensina I y II. Exis-  
ten crecientes evidencias del importante papel  
del sistema renina-angiotensina local en la pro-  
gresión de la enfermedad renal. Además, el ba-  
lance entre los diferentes péptidos de angiotensi-  
na vasoconstrictores y vasodilatadores influye en  
la modulación tanto de los efectos hemodinámi-  
cos como tróficos de dichos péptidos en el riñón.  
Queda por determinar el papel fisiopatológico  
de la ECA-2, aunque su localización predomi-  
nante en corazón y riñón sugiere que dicho pa-  
pel puede ser relevante en la función cardiovas-  
cular y renal. La ECA desempeña un papel clave  
en la conversión de la angiotensina (1-10) (an-  
giotensina I) a la angiotensina (1-8) (angiotensina II),  
de efecto vasoconstrictor. Además esta enzima  
interviene en la degradación de las bradiquininas  
vasodilatadoras por su acción dipeptidasa. Por el  
contrario, la ECA-2 parece favorecer la vasodila-  
tación por diferentes mecanismos: a) esta enzima

convierte la angiotensina I en angiotensina (1-9), que posteriormente es degradada por la ECA originando angiotensina (1-7), de efecto vasodilatador; b) la angiotensina II puede ser convertida en angiotensina (1-7) por la ECA-2, pasando, por tanto, de un efecto vasoconstrictor a un efecto vasodilatador, y c) la ECA-2 también posee capacidad para degradar otros péptidos vasoactivos como la des-Arg bradiquinina, neurotensina y kinetensina. Además de éstos, estudios recientes han destacado la afinidad de la ECA-2 por determinados péptidos, en particular la angiotensina II y otros péptidos no relacionados, como la apelin-13 y la dinorfina-angiotensina (1-13). El papel de la angiotensina (1-7), generada por la ECA-2, no es bien conocido, aunque se ha descrito su implicación en varios trastornos, incluidos la hi-

pertensión arterial. También se ha sugerido que dicha angiotensina (1-7) se opone a la acción de la angiotensina II y que existe un receptor específico para angiotensina (1-7). Por último, otras enzimas como aminopeptidasas y catepsinas también se han implicado en la formación y degradación de varios péptidos de angiotensina. La identificación de la ECA-2 en el riñón y la modulación de esta enzima en la diabetes es una muestra del grado de complejidad del sistema renina-angiotensina renal. Cabe hipotetizar que esta enzima puede ser una clave para el desarrollo de posibles intervenciones terapéuticas que pudieran ser relevantes en la progresión de la enfermedad renal, como la nefropatía diabética.

*J Segura*