

béticos la ECA-2 también predominaba en túbulos 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 animales diabéticos tratados con lisinopril. Por su parte, la ECA se localizó principalmente en los túbulos renales, si bien esta enzima también se detectó en los glomérulos. Se determinaron los niveles de proteínas de ECA-2 mediante técnicas de western blot en el riñón entero. Dichas proteínas presentaban unos niveles un 30 % más bajos en el riñón diabético. Por el contrario, las ratas tratadas con ramipril mostraban unos niveles de proteínas de ECA-2 similares a los controles.

Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, Burns WC, Burrell LM, Risvanis 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 ganancia de peso, niveles plasmáticos más elevados de glucosa y hemoglobina glucosilada y un aumento de la excreción urinaria de albúmina y de la presión arterial. La administración de ramipril no afectó al control glucémico, pero se asociaba 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 túbulos proximales. En comparación con los túbulos de los animales controles se apreció una disminución de la expresión génica de ECA-2 en los túbulos de ratas diabéticas y en los túbulos de ratas diabéticas tratadas con lisinopril. Los glomérulos de los animales diabéticos mostraban una mayor expresión de RNAm de la ECA-2 en comparación con los controles o las ratas diabéticas tratadas con lisinopril. Mediante técnicas inmunohistoquímicas también se comprobó que el principal lugar de expresión proteica de ECA-2 era el túbulo renal, siendo muy ocasional la expresión de estas proteínas por células glomerulares en los riñones controles. En los animales dia-

Comentario

Los resultados de este estudio muestran que la ECA-2 se localiza predominantemente en túbulos 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 sido puesta de manifiesto recientemente tras la demostración de que los ratones que carecen del gen que codifica la ECA-2 presentan un incremento 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 angiotensina II, no poseen efectos vasoconstrictores, sino vasodilatadores. Como era de esperar, los animales que carecen de ECA-2 presentan unos niveles tisulares aumentados de angiotensina I y II. Existe crecientes evidencias del importante papel del sistema renina-angiotensina local en la progresión de la enfermedad renal. Además, el balance entre los diferentes péptidos de angiotensina vasoconstrictores y vasodilatadores influye en la modulación tanto de los efectos hemodinámicos como tróficos de dichos péptidos en el riñón. Queda por determinar el papel fisiopatológico de la ECA-2, aunque su localización predominante en corazón y riñón sugiere que dicho papel puede ser relevante en la función cardiovascular y renal. La ECA desempeña un papel clave en la conversión de la angiotensina (1-10) (angiotensina 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 vasodilatación 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 apelina-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