



Alexis A. Gonzalez, PhD

Profesor Asociado
Laboratorio de Fisiología Renal y
Bioquímica Instituto de Química Pontificia
Universidad Católica de Valparaíso



SOCIEDAD CHILENA DE
HIPERTENSIÓN

RAAS intra-tubular: más allá de la angiotensina II circulante

Durante décadas, el sistema renina–angiotensina–aldosterona (RAAS) ha sido interpretado principalmente como un eje endocrino sistémico encargado de regular la presión arterial, el volumen extracelular y la homeostasis del sodio. Sin embargo, la evidencia acumulada en los últimos años nos ha llevado a ampliar esta visión. El riñón no es solo un órgano efector del RAAS sistémico, sino también un sitio activo de producción, amplificación y modulación local de angiotensina II (AngII) uno de los efectores finales del RAAS. En particular, el túbulo distal y el túbulo colector han emergido como territorios críticos donde señales hormonales, metabólicas y de transporte convergen para modular la reabsorción de sodio impactando en la presión arterial.

El concepto de un RAAS intrarrenal, y más específicamente intra-tubular, ha cambiado la forma en que entendemos la hipertensión arterial (HTA) sensible a la sal. Componentes como angiotensinógeno, renina, prorenina, la enzima convertidora de angiotensina (ECA), el receptor AT1 y la propia AngII pueden encontrarse o generarse dentro del nefrón. Esta organización permite que la AngII actúe localmente, en concentraciones que no necesariamente reflejan los niveles circulantes, promoviendo la reabsorción de sodio mediante estimulación de canales de sodio tubulares, el estrés oxidativo e incluso la inflamación y el remodelamiento en el tejido renal.

Dentro de este escenario, se han revelado nuevos mecanismos regulatorios de canales de sodio epiteliales y transportadores, los cuales no sólo dependen de la acción final de la activación del RAAS sistémico, sino también de una regulación autocrina y paracrina de este sistema. Más aún, dentro de estos mecanismos han aparecido nuevos actores que parecen amplificar y modular la acción del RAAS a nivel intratubular. Entre ellos, el receptor de prorenina (PRR), cuya expresión es abundante en el túbulo colector renal y capaz de unir renina y prorenina, favoreciendo la

generación local de angiotensina I y, posteriormente, de AngII. Estudios en modelos animales transgénicos muestran que la eliminación del PRR en el túbulo colector reduce respuestas hipertensivas inducidas por AngII, aumenta la excreción de sodio y modifica la función de transportadores epiteliales. Esto posiciona al PRR como un nodo de integración entre señalización RAAS y transporte tubular.

Recientemente han surgido actores particularmente interesantes en la modulación del RAAS intra-tubular relacionado a intermediarios metabólicos. Uno de ellos es el receptor de α -cetoglutarato, OXGR1, cuya presencia se ha detectado en células intercaladas del túbulo colector. Tradicionalmente, estas células se consideraron como esenciales para el equilibrio ácido–base; sin embargo, hoy sabemos que también participan en el manejo renal del sodio y cloruro. El α -cetoglutarato, intermediario metabólico del ciclo de Krebs, puede actuar como señal paracrina intra-tubular, en efecto, estudios recientes indican que el eje α -cetoglutarato, actuando sobre su receptor OXGR1, puede aumentar la actividad del RAAS en el túbulo colector en modelos de reducción de flujo sanguíneo renal y en diabetes. Esta conexión

entre metabolismo tubular, RAAS local y transporte de sodio abre una perspectiva novedosa: la HTA no solo sería una enfermedad hemodinámica u hormonal, sino también una alteración de la comunicación metabólica intrarrenal.

Los transportadores de sodio son el brazo efector de esta red. El canal de sodio epitelial (ENaC), localizado en células principales, es uno de los reguladores finales y limitantes de la reabsorción electrogénica de sodio en respuesta a aldosterona y AngII. Por otra parte, pendrina (intercambiador cloruro/bicarbonato) que actúa en tándem con NDCBE (intercambiador de cloruro/bicarbonato dependiente de sodio), ambos presentes en células intercaladas del túbulo colector, participan en la reabsorción electro neutra de NaCl contribuyendo al balance de sodio corporal. Así, células principales e intercaladas no funcionan como compartimentos aislados, sino como una unidad epitelial coordinada. En este marco, la regulación de ENaC por aldosterona o AngII en las células principales, en conjunto con PRR y OXGR1 en las células intercaladas del túbulo colector y sus posibles blancos, pendrina y NBCDE, podrían actuar como sensores y amplificadores que conectan señales metabólicas lumenales en la modulación de la actividad del RAAS local.

Aunque los bloqueadores clásicos del RAAS: inhibidores de la ECA, antagonistas del AT1R y antagonistas del receptor mineralocorticoide, siguen siendo pilares del tratamiento antihipertensivo, se ha demostrado que en algunos pacientes, el RAAS persiste activo a nivel intrarrenal e intra-tubular, lo cual podría contribuir a la HTA resistente, daño renal progresivo y retención inapropiada de sodio. Por ello, nuevos blancos farmacológicos como el antagonismo de PRR o OXGR1 y sus mecanismos de señalización intercelular podrían complementar las estrategias actuales.

En conclusión, el RAAS intra-tubular redefine nuestra comprensión de la HTA. El túbulo colector emerge como un microambiente dinámico donde la enzima convertidora, la formación de AngII, la presencia de PRR, las variaciones tisulares de α -cetoglutarato y su acción sobre OXGR1 conforman una red funcional capaz de modular la retención de sodio impactando sobre la presión arterial. Explorar esta red no solo es relevante para la fisiología renal, sino también para identificar biomarcadores y terapias dirigidas en HTA sensible a la sal y enfermedad renal crónica.

SOCIEDAD CHILENA DE
HIPERTENSIÓN



1. Prieto MC, Gonzalez AA, Visniauskas B, Navar LG. *The evolving complexity of the collecting duct renin-angiotensin system*. Nature Reviews Nephrology, 17(7):481-492, 2021.
2. Yang T, Xu C. *Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system*. Journal of the American Society of Nephrology. 28(4):1040-1049, 2017.
3. Ramkumar N, Kohan DE. *The (pro)renin receptor: an emerging player in hypertension and metabolism*. Kidney Int. 95(5):1041-1052, 2019.
4. Guerrero A, Visniauskas B, Cárdenas P, Figueroa S, Vivanco J, Salinas-Parra N, Araos P, Gonzalez AA. *α -Ketoglutarate Upregulates Collecting Duct (Pro)renin Receptor Expression, Tubular Angiotensin II Formation, and Na⁺ Reabsorption During High Glucose Conditions*. Front Cardiovasc Med, 4:8:644797, 2021.
5. Cárdenas P, Nuñez-Allimant C, Silva K, Cid-Salinas C, León AC, Vallotton Z, Lorca RA, Oliveira LCG, Casarini DE, Céspedes C, Prieto MC, Gonzalez AA. *OXGR1-Dependent (Pro)Renin Receptor Upregulation in Collecting Ducts of the Clipped Kidney Contributes to Na⁺ Balance in Goldblatt Hypertensive Mice*. Int J Mol Sci. 2024 Sep 18;25(18)