

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) — nowe aspekty patogenetyczne i lecznicze

Część I. Prorenina–renina i jej receptory, konwertaza 2 angiotensyny-1–10, angiotensyna-1–7 i jej receptor, trzewna tkanka tłuszczowa jako źródło syntezy ogniów układu RAA

The renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS)

— new pathogenetic and therapeutic aspects

Part. I. Prorenin and renin and its receptors, convertase 2 of angiotensin-1–10, angiotensin-1–7 and its receptor, visceral fat tissue as a site of synthesis of RAAS components

Summary

The role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the pathogenesis of arterial hypertension, cardiovascular abnormalities, water-electrolyte disturbances, and many other pathological settings has been known for many years. In the last ten years new functions of the RAAS were discovered which may be of essential therapeutic relevance. Among them the following are worth mentioning: discovery and function of prorenin-renin receptors, angiotensin-1–7 and its receptor, converting enzyme 2 of angiotensin-1–10, identification of visceral fat tissue as a site of RAAS components synthesis and discovery of many pathogenetic effects of aldosterone, not related to the hypertensogenic action of this hormone. In

this overview potential pathogenetic and therapeutic implication of the above mentioned new facts concerning RAAS are discussed.

key words: renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS), prorenin, renin angiotensin converting enzyme 2, angiotensin-1–7, angiotensin II, visceral fat tissue as a potential site of RAAS components synthesis. *Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 2, pages 242–247.*

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Franciszek Kokot
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śl. UM
ul. Francuska 20, 40–027 Katowice
tel./faks: (032) 259–14–20

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Prawie 110 lat upływa od ukazania się w 1898 roku pracy Tigerstedta i Bergmana, w której wykazano hipertensyjne działanie wyciągów nerkowych królików [1, 2]. Wnet się okazało, że renina tworzy z angiotensyną II i aldosteronem układ sprzężenia zwrotnego (układ renina-angiotensyna-aldosteron

[RAAS, *renin–angiotensin–aldosterone system*]), czuwającego nad homeostazą wodno-elektrolitową i kwasowo-zasadową [3]. Dalsze badania w tej dziedzinie wykazały, że układ RAAS wykazuje istotne znaczenie w wielu innych funkcjach ustroju, wpływając na rozwój różnych narządów, proces uczenia się i pamięć, erytropoezę i angiogenezę, przebudowę miocytów naczyniowych i kardiomiocytów, jak również uczestniczy w patogenezie wielu stanów chorobowych, takich jak nadciśnienie tętnicze, miażdżyca naczyń, mikro- i makroangiopatia cukrzycowa, przerost i włóknienie mięśnia sercowego, włóknienie zapalne zmienionych nerek oraz zaburzenia immunologiczne [1–5]. Następnym poznaniem patogenetycznej roli RAAS było odkrycie skutecznych leków blokujących nie tylko hipertensjogenne działanie tego układu, ale wykazujących wiele nieoczekiwanych efektów leczniczych nie tylko pośredniczonych spadkiem ciśnienia tętniczego, wpływem na hormonalną regulację gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej lub wpływem na jądroowy czynnik transkrypcyjny NFκB, ale również na wiele innych szlaków metabolicznych powiązanych bezpośrednio lub pośrednio z gospodarką tłuszczową, węglowodanową i ogniwami patogenetycznymi stanu zapalnego.

W ostatnich 10 latach wiedza dotycząca roli patofizjologicznej RAAS wyraźnie się wzbogaciła. Przyczyniły się do tego następujące fakty:

- wykrycie receptorów proreninowo-reninowych, szlaków sygnalizacyjnych indukowanych tymi enzymami, roli tych ostatnich w powstawaniu zmian chorobowych oraz leków skutecznie blokujących te receptory;
- wykrycie i określenie funkcji enzymu konwertującego 2 angiotensyny-1–10 oraz angiotensyny-1–7;
- identyfikacja trzewnej tkanki tłuszczowej jako potencjalnego źródła angiotensyny II i EKODE — nowego hormonu, pobudzającego sekrecję aldosteronu;
- poznanie szlaków sygnalizacyjnych indukowanych aldosteronem w naczyniach krwionośnych i innych narządach wykazujących działanie patogenetyczne niekoniecznie związane z wpływem tego hormonu na gospodarkę wodno-elektrolitową lub ciśnienie tętnicze. Uwzględniając potencjalne implikacje terapeutyczne wymienionych nowych faktów patofizjologicznych dotyczących RAAS, ich krótkie omówienie wydaje się jak najbardziej uzasadnione.

Prorenina–renina — jej receptory i szlaki sygnalizacyjne

Już od ponad 30 lat wiadomo, że krążąca we krwi prorenina jest prekursorem reniny i stanowi 90% całkowitej reniny krążącej we krwi u zdrowego czło-

wieka [6–8]. Po odszczepieniu N-końcowego 43 aminokwasowego polipeptydu prorenina ulega przekształceniu w aktywną, dojrzałą reninę [8, 9]. Proces przekształcenia proreniny w reninę może zachodzić dwoma szlakami: nieproteolitycznym i proteolitycznym. Wśród czynników nieproteolitycznych wymienić należy: a) konformację N-końcowego polipeptydu proreniny, przez co odsłonięciu ulega centrum katalityczne reniny rozkładające angiotensynogen do angiotensyny-1–10, b) niskie pH środowiska (pH ok. 3,5 — przy tym pH proces jest odwracalny) oraz zimno (krioaktywacja powoduje częściową aktywację proreniny do reniny o ok. 15%) [10–13]. Proteolityczna konwersja proreniny w reninę może się odbyć za pośrednictwem takich proteaz, jak plazmina lub trypsyna [13]. Krążąca we krwi aktywna renina pozbawiona 43 N-końcowego polipeptydu jest wynikiem proteolitycznego rozpadu proreniny w komórkach aparatu przykłębuszkowego nefronów, skąd uwalniana jest do krwi [10, 11]. Tylko takie narządy, jak oko, nadnercza, jądra, jajniki i tkanka mózgowa wykazują zdolność syntetyzowania proreniny i reniny, podczas gdy występująca w innych tkankach prorenina i renina są pochodzenia napływowego z krwi [10–12].

Chociaż już od dawna wiadano, że w ciąży lub cukrzycy powikłanej mikroangiopatią stwierdza się znaczny wzrost stężenia proreniny, to nie przypuszczano, że te dwa enzymy mogą być przyczyną uruchomienia śródkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych niezależnych od angiotensyny I lub II. Wykazano istnienie trzech rodzajów białek wiążących proreninę lub reninę, przy czym dwa z nich wykazują cechy receptorów [11, 13–16] i zostały bliżej scharakteryzowane. Pierwszy z nich określan jest jako receptor mannozo-6-fosforanowy i czynnika wzrostowego insulinopodobnego 2 (MG-P/IGF2R). Receptor ten wiąże każde białko fosfomannozylowane [15]. Receptor ten, po związaniu ligandu 6-fosfomannozylowanego, ulega internalizacji, a następnie biodegradacji. Skutkiem więc internalizacji kompleksu ligand–receptor nie jest generacja aktywnych ogniw szlaku sygnalizacyjnego. Toteż receptor mannozo-6-fosforanowy określan jest jako receptor klirensujący reninę i proreninę [11, 17].

Drugi receptor proreninowo-reninowy składa się z białka złożonego z 350 aminokwasów. Po związaniu receptora przez reninę lub proreninę enzymy te stają się w pełni aktywne, zapoczątkowując aktywację szlaku sygnalizacyjnego MAK (*mitogen activated kinases*), czyli p44/p42 lub kinaz regulowanych pozakomórkowo — ERK1/2 [13, 14, 18]. Aktywacja proreniny do reniny najpewniej polega na zmianie konformacyjnej w wyniku której odsłonięciu ulega centrum aktywności enzymatycznej proreniny (uprzed-

nio zablokowane przez prosegment proreniny — jest to tak zwana aktywacja nieproteolityczna proreniny) lub też prosegment ulega enzymatycznemu odcięciu — prowadzącemu do dysocjacji „bramkującej” domeny proenzymu, umożliwiającej dostęp angiotensynogenu do centrum aktywności enzymatycznej proreniny [18]. Tak więc do aktywacji proreniny na powierzchni komórek może dojść szlakiem nieproteolitycznym lub proteolitycznym [19]. Jak to wykazali Ichihara i wsp. przez zastosowanie pentapeptydu wabikowego (*decoy peptide*), będącego replikatem fragmentu „chwytanego” prosegmentu proreniny, zachodzi blokowanie inicjacji procesu sygnalizacji szlakiem ERK1/2 [20] oraz do zmniejszenia nasilenia dalszych etapów tego szlaku, czyli do zmniejszenia nasilenia ogniw uczestniczących w fibrotyzacji tkanek i narządów (spadku syntezy inhibitora aktywatora plazminogenu, TGF- β -1, fibronektyny, kolagenu I itd.) [20]. Jak wykazano niedawno, renina wykazuje pobudzający wpływ na syntezę TGF- β -1 i syntezę białek macierzy nerkowej mechanizmem angiotensynoniezależnym [10, 21]. Reasumując, należy stwierdzić, że zarówno prorenina, jak i renina działając na swoiste dla nich receptory wykazują wpływ profibrotyczne nie tylko szlakiem angiotensynowym, ale i szlakiem ERK1/2. Ten fakt ma istotne implikacje lecznicze, umożliwiając blokadę RAAS nie tylko przez stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny I (ACE-1, *angiotensin-converting enzyme*), blokadę receptora AT-1 i aldosteronu, ale również poprzez blokadę procesu aktywacji proreniny i receptora proreninowo-reninowego pentapeptydem „chwytanym” uniemożliwiającym wiązanie proreniny przez receptor proreninowo-reninowy. W następstwie tej blokady nie dochodzi do profibrotyzującego działania p38 i Jnk szlaku ERK1/2.

Patogenetyczne aspekty zwiększonej ekspresji receptorów proreninowo-reninowych

W badaniach Ichikawy i wsp. wykazano, że szlak sygnalizacyjny ERK1/2 indukowany proreniną może być przyczyną glomerulosklerozy cukrzycowej u myszy, niezależnie od angiotensyny-1–8 oraz, że blokada tego szlaku może być skuteczniejszym sposobem zapobiegania tej patologii niż stosowanie inhibitorów ACE-1 [22]. Ponadto wykazano, że przez stosowanie pentapeptydu „chwytanego” proreniny istnieje możliwość zapobiegania fibrotyzacji nerek [20, 23] i mięśnia sercowego [24, 25].

Wzmózona ekspresja receptora proreninowego jest przyczyną wzrostu ciśnienia tętniczego, tętna

i aldosteronemii [26] oraz wzrostu ekspresji cyklooksygenazy 2 w korze nerek [27] oraz może uczestniczyć w patogenezie cukrzycy [28].

Powyższe fakty mogą sugerować udział receptora proreninowo-reninowego w patogenezie nie tylko nadciśnienia tętniczego, ale również powikłań cukrzycowych.

Inhibitory reniny

Poznanie receptorów proreninowo-reninowych oraz szlaków sygnalizacyjnych inicjowanych przez połączenie tych enzymów ze swoistymi receptorami niewątpliwie przyspieszyło badania nad lekami blokującymi te receptory. Dotychczas jedynymi lekami zmniejszającymi sekrecję reniny były leki sympatolityczne, nie wspominając o pepstatynie, która nie zapewniała sobie trwałej pozycji w terapii stanów chorobowych związanych z nadmierną sekrecją reniny. Dopiero w ostatnich latach jesteśmy świadkami wprowadzenia do terapii licznych inhibitorów reniny [29–31]. Toteż badania kliniczne nad tymi lekami są jeszcze dalekie od zakończenia. Wśród inhibitorów reniny najwięcej informacji uzyskano na temat skuteczności leczniczej aliskirenu [31], stosowanego w monoterapii (w dawce 40–640 mg/d.) lub w leczeniu skojarzonym (np. sartanami, inhibitorami ACE-1 lub lekami moczopędnymi). Dotychczasowe badania nad aliskirenem zostały niedawno podsumowane przez Staessena i wsp. na łamach czasopisma „Lancet” [31]. Z pracy tej wynika, że aliskiren może być stosowany w monoterapii lub razem z lekami moczopędnymi szczególnie u chorych wykazujących dużą aktywność reninową osocza lub nadwrażliwych na inhibitor osocza konwertazy angiotensyny-1–10 lub wykazujących objawy niewydolności nerek współwystępujące z niewydolnością układu sercowo-naczyniowego. Ponieważ lek wydalany jest głównie z żółcią nie jest wymagana redukcja dawki u chorych z upośledzoną czynnością nerek. Aktualnie w trakcie badań jest ocena bezpieczeństwa i tolerancji aliskirenu szczególnie u chorych na cukrzycę, z nadciśnieniem tętniczym i białkomoczem.

Funkcja enzymu konwertującego 2 (ACE-2) angiotensyny-1–10 oraz angiotensyny-1–7

Do niedawna RAAS identyfikowano z reniną, angiotensyną-1–8 (będącego produktem działania konwertazy — ACE-1 — na angiotensynę-1–10) oraz aldosteronem. Pogląd na ten układ uległ istotnej

zmianie, kiedy w 2000 roku wykryto szlak generacji angiotensyny-1–7 pod wpływem konwertazy 2 (ACE-2) angiotensyny-1–10, enzymu istotnie różniącego się od konwertazy 1 angiotensyny [katalizującej konwersję angiotensyny-1–10 do angiotensyny-1–8 (zwaną również angiotensyną II)] [32, 33]. Okazało się, że ACE-2 nie ulega blokadzie przez inhibitory ACE-1. Enzym ACE-2 najpierw katalizuje powstawanie angiotensyny-1–9 (z angiotensyny-1–10), a dopiero potem dochodzi do odszczerpienia dipeptydu i powstania angiotensyny-1–7 (pod wpływem ACE-1). Ta ostatnia może również powstać z angiotensyny-1–8 pod wpływem ACE-2 [33–35]. Enzym ACE-2 występuje głównie w cewce proksymalnej [36]. Angiotensyna-1–7 wykazuje działanie przeciwstawne do angiotensyny-1–8, działając wazodylatacyjnie (poprzez stymulację syntezy NO i prostacykliny) natriuretycznie, diuretycznie i antyproliferacyjnie [33, 34]. W odróżnieniu od angiotensyny-1–8, angiotensyna-1–7 hamuje (a nie pobudza) kaskadę sygnalizacyjną MAPK, zmniejszając fosforylację p38, ERK1/2 i INK oraz syntezę cytokin o działaniu profibrotycznym (np. TGF- β -1) [34, 36]. Angiotensyna-1–7 wiąże się z receptorem (określanym jako „mas receptor”) sprzężonym z białkiem G, a różniącym się zarówno od receptora AT-1, jak i AT-2 dla angiotensyny II [37, 38]. Z powyższego wynika, że aktywacja RAAS może się odbyć szlakiem:

A. konwertazy 1 angiotensyny-1–10 → angiotensyny 1–8 → receptorów AT-1 lub AT-2 lub

B. szlakiem konwertazy 2 angiotensyny-1–10 → angiotensyny-1–9 → konwertazy 1 angiotensyny → angiotensyny-1–7 → receptorów mas dla angiotensyny-1–7.

Aktywacja RAAS szlakiem A jest przyczyną wazokonstrykcji, dysfunkcji endokrynej śródbrzońki, wzrostu procesów proliferacyjnych i przerostowych komórek, włóknienia narządów, rozwoju miażdżycy, zaburzeń rytmu serca i nadkrzepliwości krwi, natomiast stymulacja RAAS szlakiem B indukuje wazodylatację, poprawia czynność endokrynną śródbrzońki, hamuje procesy proliferacyjne, przerostowe i włóknieniowe komórek naczyń i serca, wykazuje działanie antyarytmogenne i przeciwzakrzepowe [33]. Tak więc aktywacja szlaku angiotensyny-1–7 prawdopodobnie posiada działanie kardioprotekcyjne [38] i naczynioprotekcyjne [33] oraz nefroprotekcjne [34, 35]. Poznanie funkcji angiotensyny-1–7 i jej receptora otwiera nowe możliwości terapeutyczne mające na celu przeciwdziałanie fibrotyzującym efektom angiotensyny 2 zarówno w naczyniach krwionośnych, nerkach, jak i sercu [33, 34, 38].

Tkanka tłuszczowa trzewna potencjalne źródło angiotensyny-1–8 i hormonu EKODE — nieznanego dotychczas hormonu pobudzającego sekrecję aldosteronu

Zmiany zapalne stanowią kluczowe ogniwa w patogenezie miażdżycy naczyń, nadciśnienia tętniczego i powikłań sercowo-naczyniowych [5, 39]. W stanach zapalnych stymulacja receptorów AT-1 przez angiotensynę II uruchamia szlak sygnalizacyjny prowadzący do wzrostu syntezy aktywnych rodników tlenowych przez oksydazę NAD(P)H [39, 40] oraz zmniejszenia syntezy tlenu azotu [4, 5]. W następstwie tych zmian uwalnianiu ulegają czynniki wzrostowe, pobudzające syntezę macierzy pozakomórkowej i przebudowę miocytów naczyniowych i kardiomiocytów [40]. Nic więc dziwnego, że stosowanie inhibitorów układu RAAS stało się ważnym sposobem leczenia nie tylko kardio- i waskulopatii, ale wielu nefropatii [41]. Wkrótce okazało się, że źródłem angiotensyny II mogą być nie tylko nerki, naczynia krwionośne lub serce, lecz również takie tkanki, jak trzewna tkanka tłuszczowa [42–45]. Ta ostatnia może również wytwarzać hormony przeciwdziałające angiotensynie II. Wśród tych ostatnich wymienić należy między innymi adiponektynę [44, 45] wykazującą działanie waskulo- i kardioprotekcyjne. W niedawno opublikowanych dwóch pracach wykazano, że olmesartan, lek blokujący receptor AT-1, zmniejsza stres oksydacyjny w tkance tłuszczowej otyłych myszy i znamienne poprawia dysregulację adipocytokinową tych zwierząt [46, 47]. Wyniki tych badań mogą sugerować, że adiponektyna może być wykorzystana w terapii chorób sercowo-naczyniowych oraz nefropatii w przebiegu otyłości, jak również zespołu metabolicznego. Sugeruje się, że adiponektyna blokuje syntezę aktywnych rodników tlenowych (indukowaną angiotensyną II) oraz pobudza powstawanie receptorów aktywowanych proliferatorem peroksyosomów (PPAR γ) oraz syntezę NO przez komórki śródbrzońkowe [47].

Rola tlenu azotu w patogenezie chorób nerek, serca i naczyń została względnie dobrze poznana [48]. Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) jest najpewniej najsilniejszym endogennym inhibitorem syntazy tlenu azotu [49]. Dimetyloarginina uważana jest za jad mocznicowy. Metabolit ten zmniejsza przepływ osocza przez nerki, zwiększa ciśnienie śródkiłbuszkowe, upośledza wydalanie sodu przez nerki, aktywuje RAAS, wykazuje działanie wazopresyjne, stymuluje generację rodników tlenowych, ekspresję genów prozapalnych i procesy włóknienia tkanki oraz hamuje mobilizację śródbrzońkowych komórek macierzystych [49]. Niedawno wykazano, że

amlodipina i walsartan stosowane u hemodializowanych chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, obniżają stężenie ADMA u tych osób [50, 51]. Ta ważna obserwacja ma istotne znaczenie terapeutyczne uwzględniając kardio- i waskulotoksyczne działanie ADMA [49]. W świetle powyższych faktów dysfunkcja hormonalnego kwartetu tkanki tłuszczowej — adiponektyny, tlenu azotu, angiotensyny-1-8 i EKODE (patrz część II niniejszej pracy) bezpośrednio lub pośrednio powiązanego ze wzrostem stężenia ADMA, TNF- α , leptyny i endoteliny, mogą stać się kierunkowskazem dla nowych strategii terapeutycznych u otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz u chorych z zespołem metabolicznym.

Streszczenie

Rola układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) w patogenezie nadciśnienia tętniczego, zmian morfologicznych i czynnościowych naczyń krwionośnych i serca, zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i innych stanów chorobowych jest znana od wielu lat. W ostatnich 10 latach wykryto nowe fakty odnośnie roli układu RAA, mogące mieć istotne implikacje lecznicze. Wśród nich wymienić należy: 1) odkrycie receptorów prorenino-reninowych, 2) poznanie funkcji konwertazy 2 angiotensyny-1-10, angiotensyny-1-7 i jej receptora, 3) syntezę niektórych ogniw układu RAA przez trzewną tkankę tłuszczową, 4) poznanie nowych szlaków patogenetycznych indukowanych aldosteronem, niezwiązanych lub niekoniecznie związanych z działaniem hipertensyjnym tego hormonu lub jego wpływem na gospodarkę wodno-elektrolitową. Celem pracy było zwięzłe omówienie patogenetycznych i leczniczych implikacji poznanych nowych faktów dotyczących układu RAA.

słowa kluczowe: układ renina–angiotensyna–aldosteron, prorenina, renina, enzym konwertujący angiotensynę 2, angiotensyna-1-7, angiotensyna II, brzuszna tkanka tłuszczowa jako miejsce syntezy składników układu RAA
Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 2, strony 242–247.

Piśmiennictwo

1. Ulfendahl H.R., Aurell M. Renin-angiotensin. A centenary symposium of the discovery of the renin-angiotensin system. Portland Press Ltd., London 1998.
2. Postela-Vinaya N. (red.). Stulecie nadciśnienia tętniczego 1896–1996. Via Medica, Gdańsk, 1998 (tłumaczenie z wydania angielskiego).
3. Kokot F., Ficek R. Patogenetyczne aspekty układu reninowo-angiotensynowo-aldosteronowego — wczoraj i dziś. *Kardiologia Polska* 2001; 54: 295–301.

4. Kokot F., Ficek R. Rola układu reninowo-angiotensynowo-aldosteronowego (RAA) w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Postępy Nauk Medycznych* 2002; 15: 117–122.
5. Zapolska-Downar D., Kośmider A. Układ renina–angiotensyna–aldosteron w patogenezie miażdżycy. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8: 279–291.
6. Derks F.H.M., Schalekamp M.P., Schalekamp M.A.D.H. Two-step prorenin-renin-conversion. Isolation of an intermediary form of activated prorenin. *J. Biol. Chem.* 1987; 262: 2472–2477.
7. Skinner S.L., Cran E.J., Gibson R. i wsp. Angiotensin I and II, active and inactive renin, renin substrate, renin activity and angiotensinase in human liquor amnii and plasma. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1975; 121: 5026–5030.
8. Toffelmire E.B., Slater K., Corvol P. i wsp. Response of plasma prorenin and active renin to chronic and acute alterations of renin secretion in normal humans. *J. Clin. Invest.* 1989; 83: 673–687.
9. Hobart P.M., Fogliano M., O'Connor B.A. i wsp. Human renin gene: structure and sequence analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984; 81: 5028–5030.
10. Oliver J.A. Receptor-mediated actions of renin and prorenin. *Kidney Int.* 2006; 69: 13–15.
11. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int.* 2006; 69: 1503–1506.
12. Muller D.N., Fischli W., Clozel J.P. i wsp. Local angiotensin II generation in the rat heart. *Cir. Res.* 1998; 82: 13–20.
13. Danser A.H.J., Deinum J. Renina, prorenina i domniemany receptor (pro) reniny. *Hypertension*. Wyd. polskie Medi Page, Warszawa 2006; 2: 22–29.
14. Nguyen G., Delarue F., Berrou J. i wsp. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in cultures increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int.* 1996; 50: 1897–1903.
15. Nguyen G. The (pro)renin receptor: pathophysiological roles in cardiovascular and renal pathology. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens* 2007; 16: 129–133.
16. Saris F.F., van den Eijnden M.M.E.D., Lamers J.M.J. i wsp. Prorenin-induced myocyte proliferation: no role for intracellular angiotensin II. *Hypertension* 2002; 39: 573–577.
17. Van den Eijnden M.M.E.D., Saris F.F., de Bruin R.J.A. i wsp. Prorenin renin-accumulation and activation in human endothelial cells. Importance of mannose-6-phosphate receptors. *Atheroscler. Vasc. Biol.* 2001; 21: 911–916.
18. Nabi A.H., Kageshima A., Uden M.M. i wsp. Binding properties of rat prorenin and renin to the recombinant rat renin/prorenin receptor prepared by a baculovirus expression system. *Int. J. Mol. Med.* 2006; 18: 493–498.
19. Suzuki F., Hayakawa M., Nagakawa T. i wsp. Human prorenin has „gates and handle” regions for its nonproteolytic activation. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 22217–22222.
20. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T. i wsp. Contribution of nonproteolytically activated prorenin in glomeruli of hypertensive renal damage. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2495–2503.
21. Huang Y., Wongamorntham S., Kasting J. i wsp. Renin increases mesangial cell transforming growth factor- β 1 and matrix protein through receptor-mediated angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int.* 2006; 69: 105–113.
22. Ichihara A., Suzuki F., Nakagawa T. i wsp. Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 1950–1961.
23. Ichihara A., Hayashi M., Kaneshiro Y. i wsp. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the „handle” region for nonproteolytic activation of prorenin. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 1128–1135.

24. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T. i wsp. Nonproteolytic activation of prorenin contributes to development of cardiac fibrosis in genetic hypertension. *Hypertension* 2006; 47: 894–900.
25. Peters J., Farrenkopf R., Clausmeyer S. i wsp. Functional significance of prorenin internalization in the rat heart. *Circ. Res.* 2002; 90: 1135–1141.
26. Burckle C.A., Danser A.H.J., Müller D.N. i wsp. Elevated blood pressure and heart rate in human renin receptor transgenic rats. *Hypertension* 2006; 47: 552–556.
27. Kaneshiro Y., Ichihara A., Takemitsu T. i wsp. Increased expression of cyclooxygenase-2 in the renal cortex of human prorenin receptor gene-transgenic rats. *Kidney Int.* 2006; 70: 641–646.
28. Price D.A., Porter L.E., Gordon M. i wsp. The paradox of low renin state in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 2382–2391.
29. Januszewicz W., Januszewicz A., Prejbisz A. Inhibitory reniny. *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Nefrologia i Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 6 (27): 9–14.
30. Azizi M., Webb R., Nussberger J. i wsp. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J. Hypertens.* 2006; 24: 243–256.
31. Staessen J.A., Li Y., Richert T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368: 1449–1458.
32. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. i wsp. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE-2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ. Res.* 2000; 87: E1–E9.
33. Santos R.A.S., Ferreira A.J. Angiotensin (1–7) and the renin-angiotensin system. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007; 16: 122–128.
34. Burns K.D. The emerging role of angiotensin-converting enzyme-2 in the kidney. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007; 16: 116–121.
35. Li N., Zimpelmann J., Cheng K. i wsp. The role of angiotensin converting enzyme 2 in the generation of angiotensin 1–7 by rat proximal tubules. *Am. J. Physiol.* 2005; 288: F353–F362.
36. Su Z., Zimpelmann J., Burns K.D. Angiotensin-(1–7) inhibits angiotensin II-stimulated phosphorylation of MAP kinases — in proximal tubular cells. *Kidney Int.* 2006; 69: 2212–2218.
37. Santos R.A., Simoes Silva A.C., Maric C. Angiotensin (1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor. *Mas. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 8258–8263.
38. Santos R.A.S., Ferreira A.J., Pinheiro S.V. i wsp. Angiotensin (1–7) and its receptor as a potential target for new cardiovascular drugs. *Expert. Opin. Investig. Drugs* 2005; 14: 1019–1031.
39. Savoia C., Schiffrin E.L. Inflammation in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15: 152–158.
40. Vaziri N.D., Rodriguez-Iturbe B. Mechanism of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nature. Clinical Practice Nephrology* 2006; 2: 582–593.
41. Zandi-Nejad K., Brenner B.M. Primary and secondary prevention of chronic kidney disease. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1771–1776.
42. Kokot F., Ficek R., Więcek A. Tkanka tłuszczowa — ważne ogniwo w patogenezie zaburzeń sercowo-naczyniowych u chorych otyłych. *Medycyna Metaboliczna* 2002; 6: 3–9.
43. Więcek A., Kokot F., Chudek J., Adamczak M. The adipose tissue—is it of nephrological relevance? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 191–195.
44. Chudek J., Adamczak M., Nieszporek T., Więcek A. The adipose tissue as a source of vasoactive hormones and cytokines with a potential role in the pathogenesis of cardiovascular and renal diseases. *Rev. Port. Nephrol. Hipert.* 2006; 20: 81–91.
45. Chudek J., Więcek A. Adipose tissue inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacological Reports* 2006; 58: 81–88.
46. Kurata A., Nishizawa H., Kihara S. i wsp. Blockade of angiotensin II type-1 receptor reduces oxidative stress in adipose tissue and ameliorates adipocytokine dysregulation. *Kidney Int.* 2006; 70: 1717–1724.
47. Suzuki H., Eguchi S. Adiponectin versus angiotensin II: key pathological role of their imbalance. *Kidney Int.* 2006; 70: 1678–1679.
48. Marin E., Sessa W.C. Role of endothelial-derived nitric oxide in hypertension and renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007; 16: 105–110.
49. Zoccali C., Kielstein J.T. Asymmetric dimethylarginine: a new player in the pathogenesis of renal disease? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15: 314–320.
50. Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine in end-stage renal disease patients: a biomarker modifiable by calcium blockade and angiotensin II antagonism. *Kidney Int.* 2006; 70: 2053–2055.
51. Aslam S., Santha T., Leone A. i wsp. Effects of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma methylarginines in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 2006; 70: 2109–2115.