



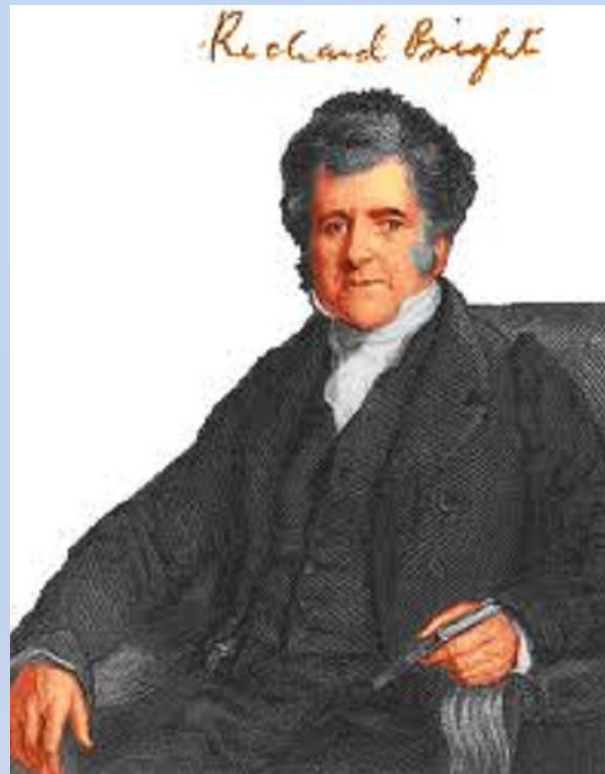
XII Ogólnopolska Konferencja
Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej

Lublin, 23-25 maja 2013



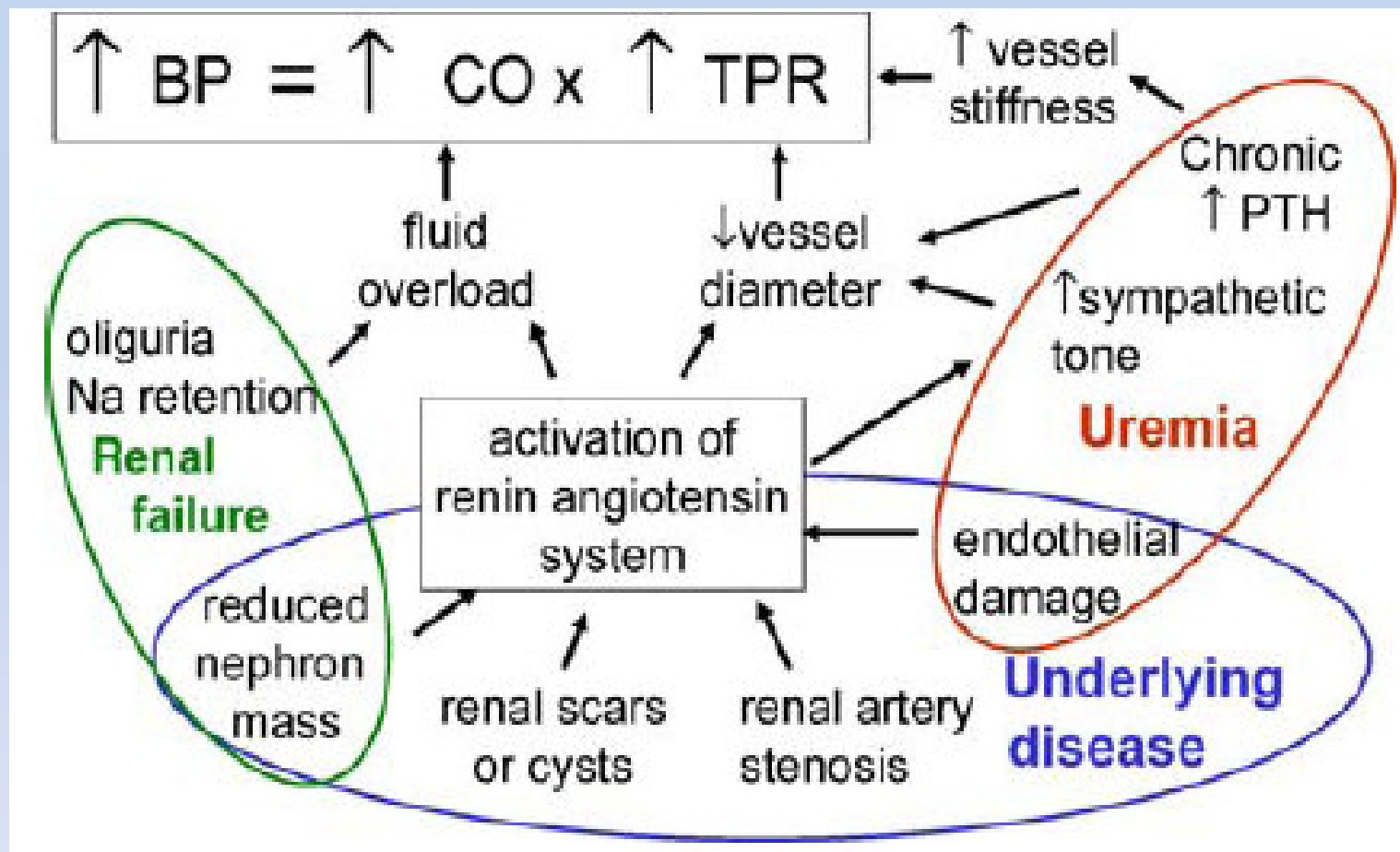
Aktualne spojrzenie na układ RAA i inne uwarunkowania nadciśnienia tętniczego krwi w PChN

Małgorzata Zająchkowska
Klinika Nefrologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie



Związek między chorobami nerek a nadciśnieniem tętniczym po raz pierwszy zauważył w 1836r. dr Bright z Guy,s Hospital w Londynie.

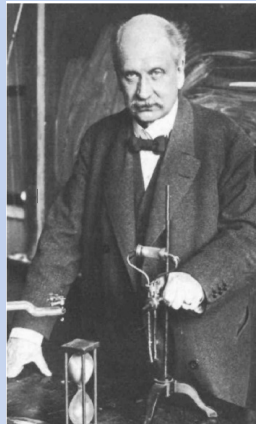
Wzrost ciśnienia tętniczego krwi jest spowodowany wzrostem rzutu serca i/lub wzrostem oporów w naczyniach obwodowych



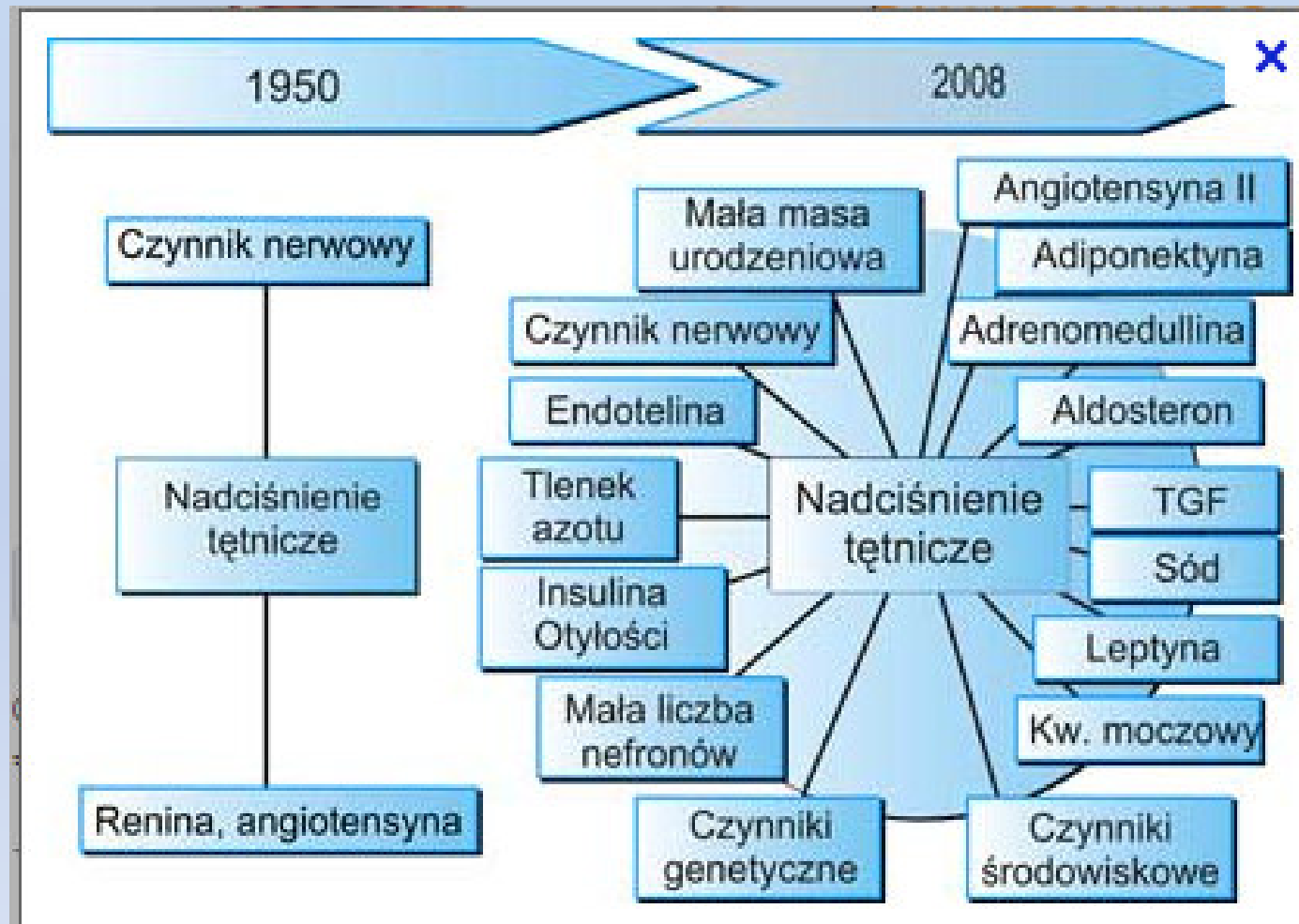
Ped Nephrol (2008) 23:363-371

Patogeneza nadciśnienia tętniczego krwi w PChN

Historia odkrycia systemu renina-angiotensyna zaczęła się w 1898 roku, kiedy to Tigerstedt i jego uczeń Bergman, opisali odkrycie substancji uzyskanej z kory nerek królików, która powoduje długotrwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego. **Nazwali ją reniną** (Tigerstedt R & Bergman PG. Niere und Kreislauf. Scand. Arch. Physiol. 1898; 4: 223–271).

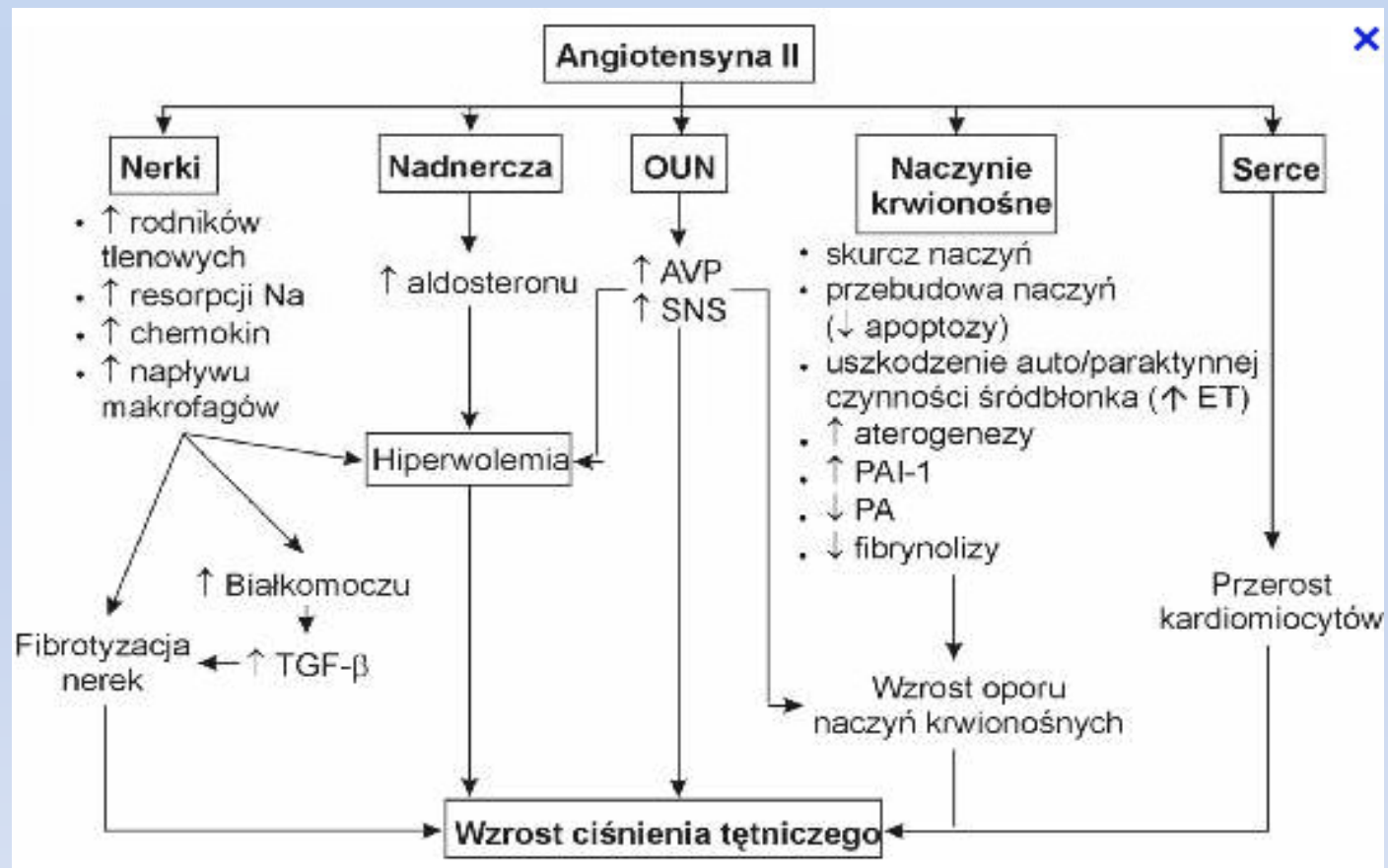


W 1934 roku Golgblatt i wsp. wykazali, że niedokrwiona nerka wywołuje nadciśnienie tętnicze, a w latach 1952-1954 Skeggs i wsp. wyizolowali angiotensynogen i wyodrębnili angiotensynę I i II, dając podstawę do sprecyzowania roli osi RAA.



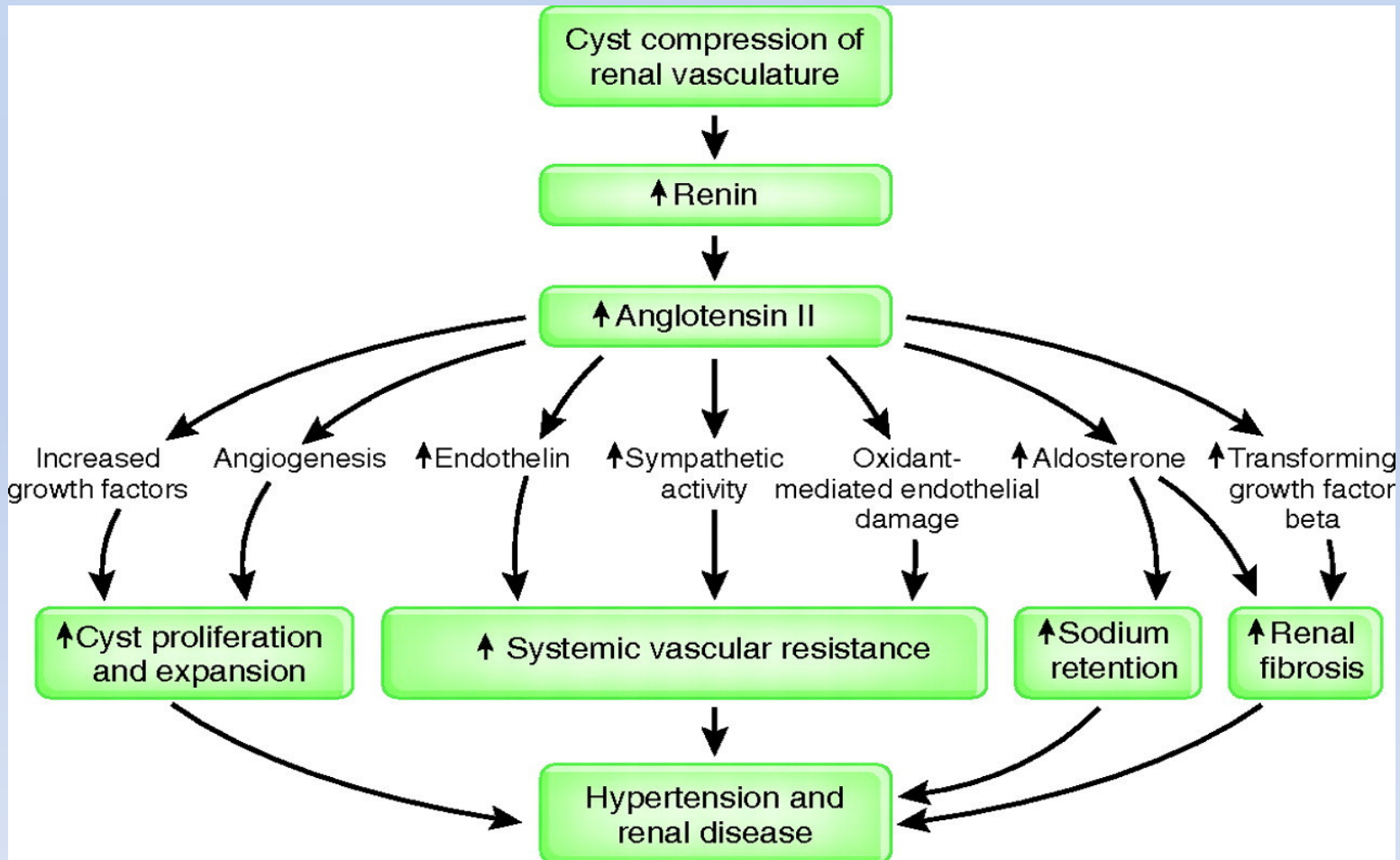


Podstawowy mechanizm powstawania nadciśnienia tętniczego



Efekty biologiczne angiotensyny II (TGF-B - czynnik wzrostowy transformujący beta, AVP – wasopresyna, SNS- układ sympatyczny , ET- endotelina, PA- aktywator plazminogenu, PAI-inhibitor aktywatora plazminogenu

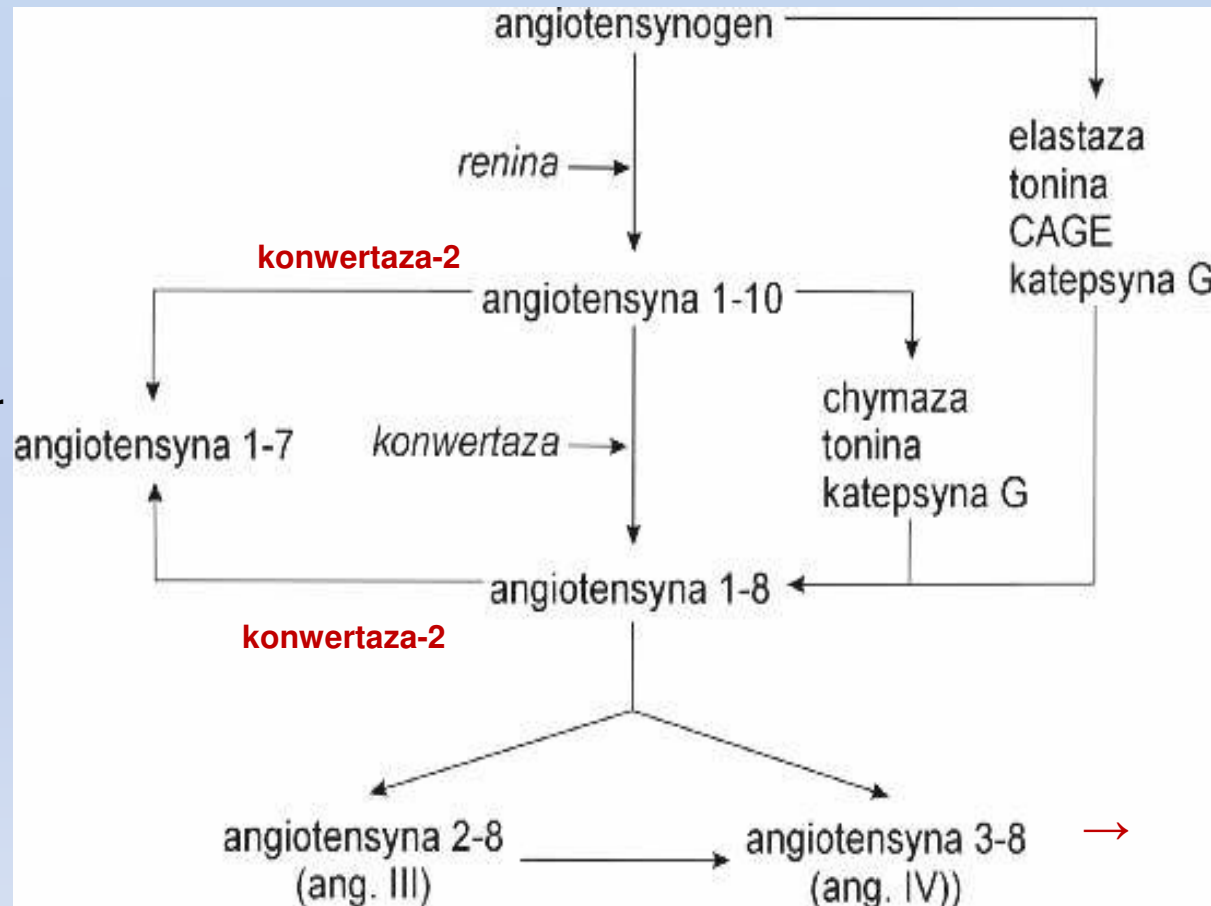
Rola RAA w patogenezie nadciśnienia tętniczego i postępującego uszkodzenia nerek na przykładzie ADPKD. Obserwuje się nie tylko wazokonstrykcyjne działanie, ale także wzrost proliferacji komórek, angiogenezę, uszkodzenia śródbłonka w mechanizmie oksydacyjnym i włóknienie towarzyszące ADPKD. Pośrednie efekty angiotensyny II mające znaczenie w powstawaniu nadciśnienia tętniczego wiążą się z aktywacją układu współczulnego i endoteliny a także aldosteronu z retencją sodu



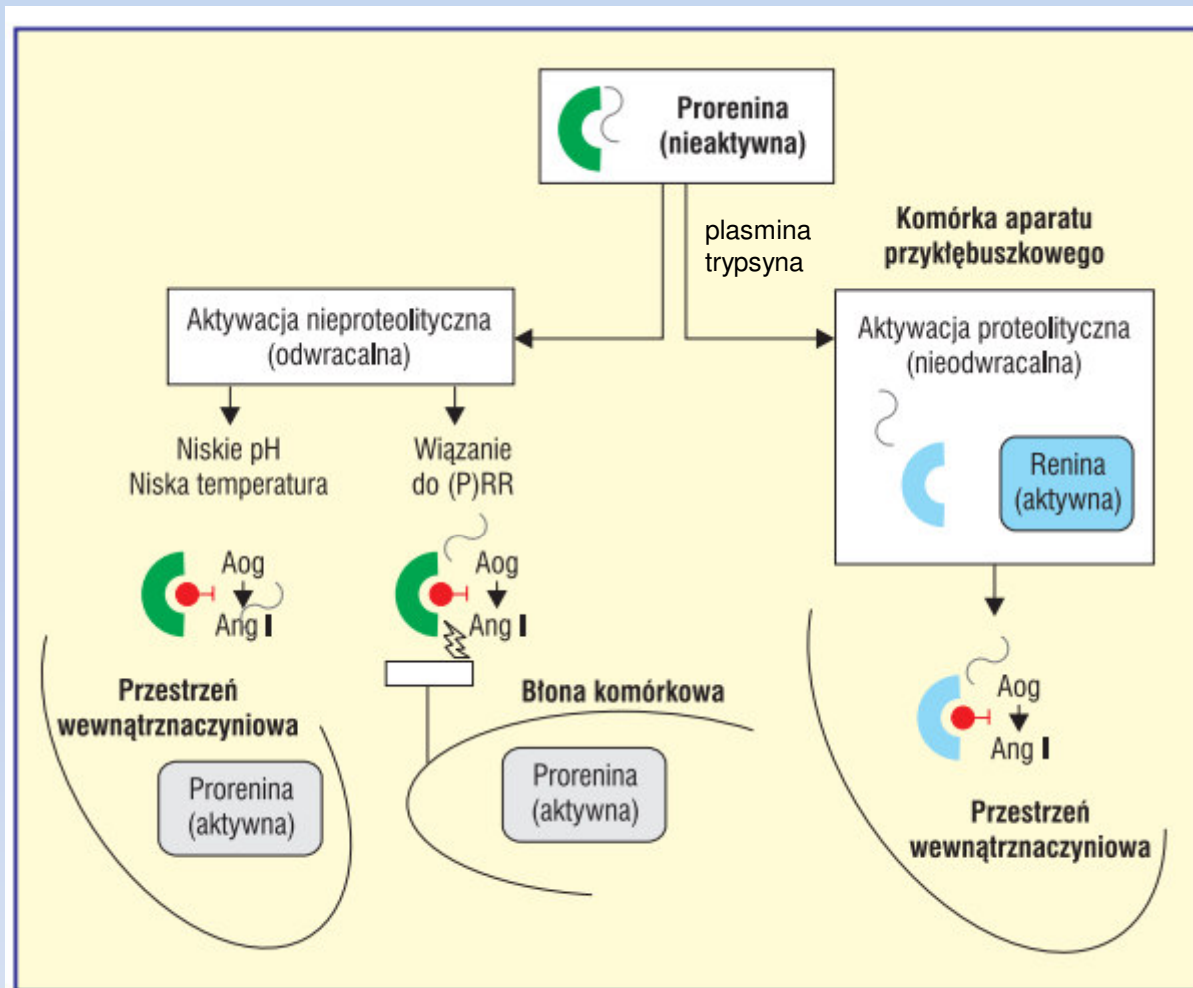
Schrier R W JASN 2009;20:1888-1893

JASN

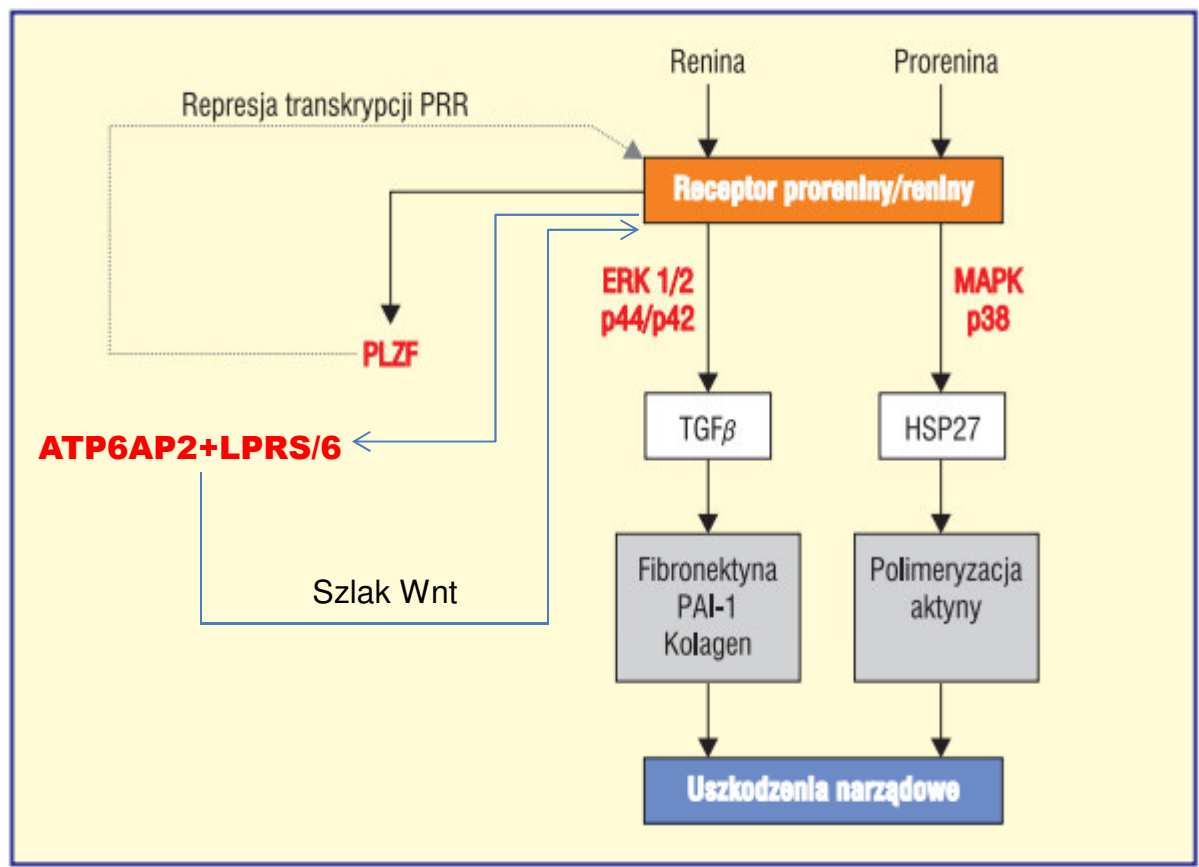
↑wazodilatacja
 ↑diureza
 ↑natriureza ← masr
 ↑eNOS
 ↑PGE
 ↓proliferacja



Szlaki syntezy poszczególnych angiotensyn

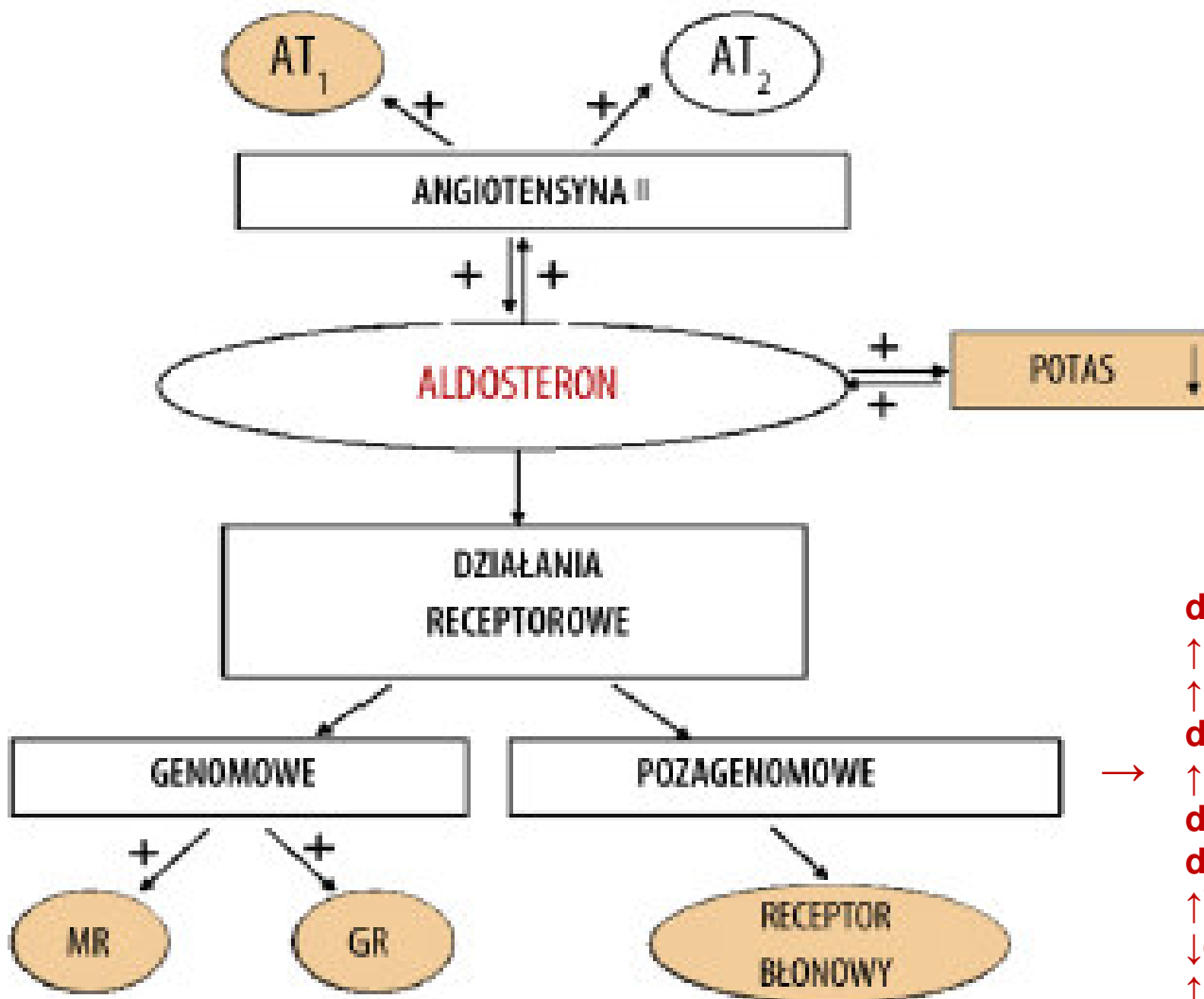


Proteolityczna i nieproteolityczna aktywacja proreniny



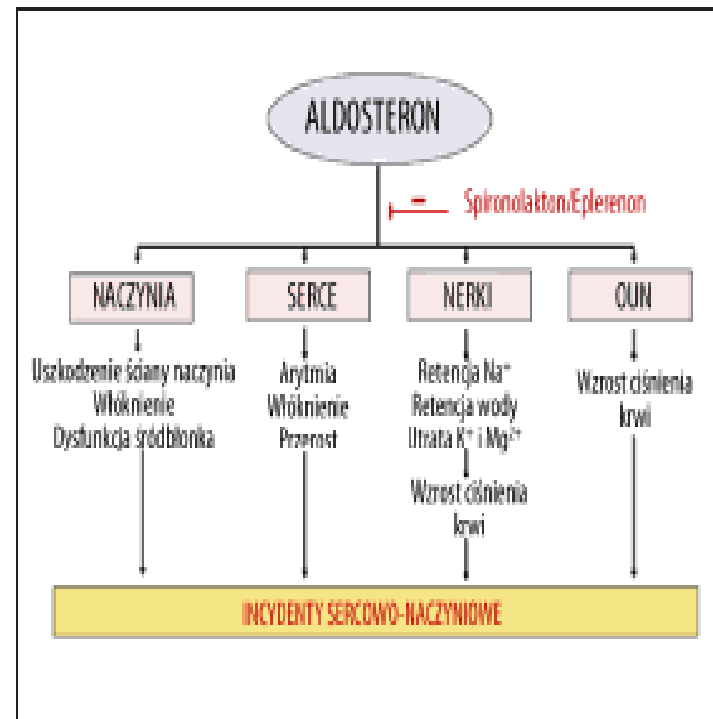
Funkcje receptora proreniny/reniny

ERK 1/2 (*extracellularly regulated protein kinases*) — kinazy regulowane pozakomórkowo; HSP27 (*heat shock protein 27*) — białko szoku cieplnego 27; MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) — kinazy białkowe aktywowane mioginem; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1; PLZF (*promyelocytic leukaemia zinc finger*) — „palec cynkowy” ostrej białaczki promielocytowej; PRR (*(pro)renin/renin receptor*) — receptor proreniny/reniny; TGF- β (*transforming growth factor β*) — transformujący czynnik wzrostowy β

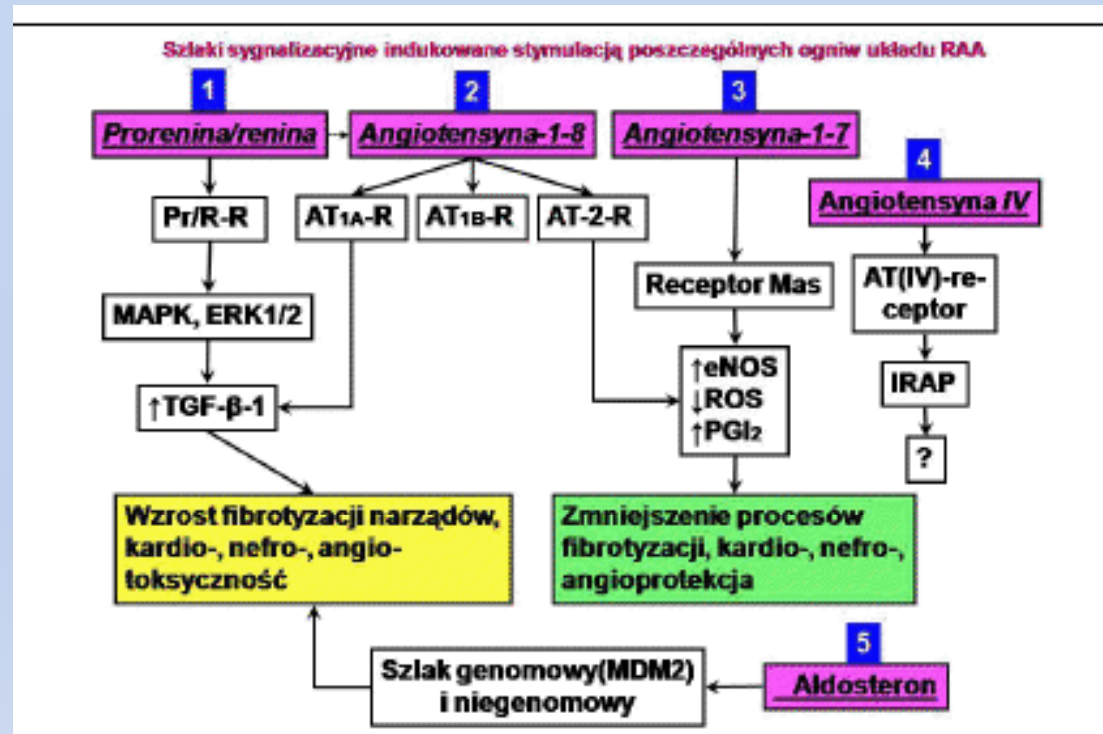


-
- dz.profibrotyczne:**
 - ↑MMP-2,MMP-9
 - ↑kolagen I i III
 - dz.prozakrzepowe:**
 - ↑PAI-1
 - dz.prozapalne**
 - dysfunkcja śródbł:**
 - ↑VCAM-1
 - ↓eNOS
 - ↑ET1

Działanie aldosteronu. W złożonym mechanizmie receptorowym związanym z aktywacją szlaku genomowego i udziałem receptora MR, możliwe jest pobudzenie drogi pozagenomowej, związanej z receptorem błonowym



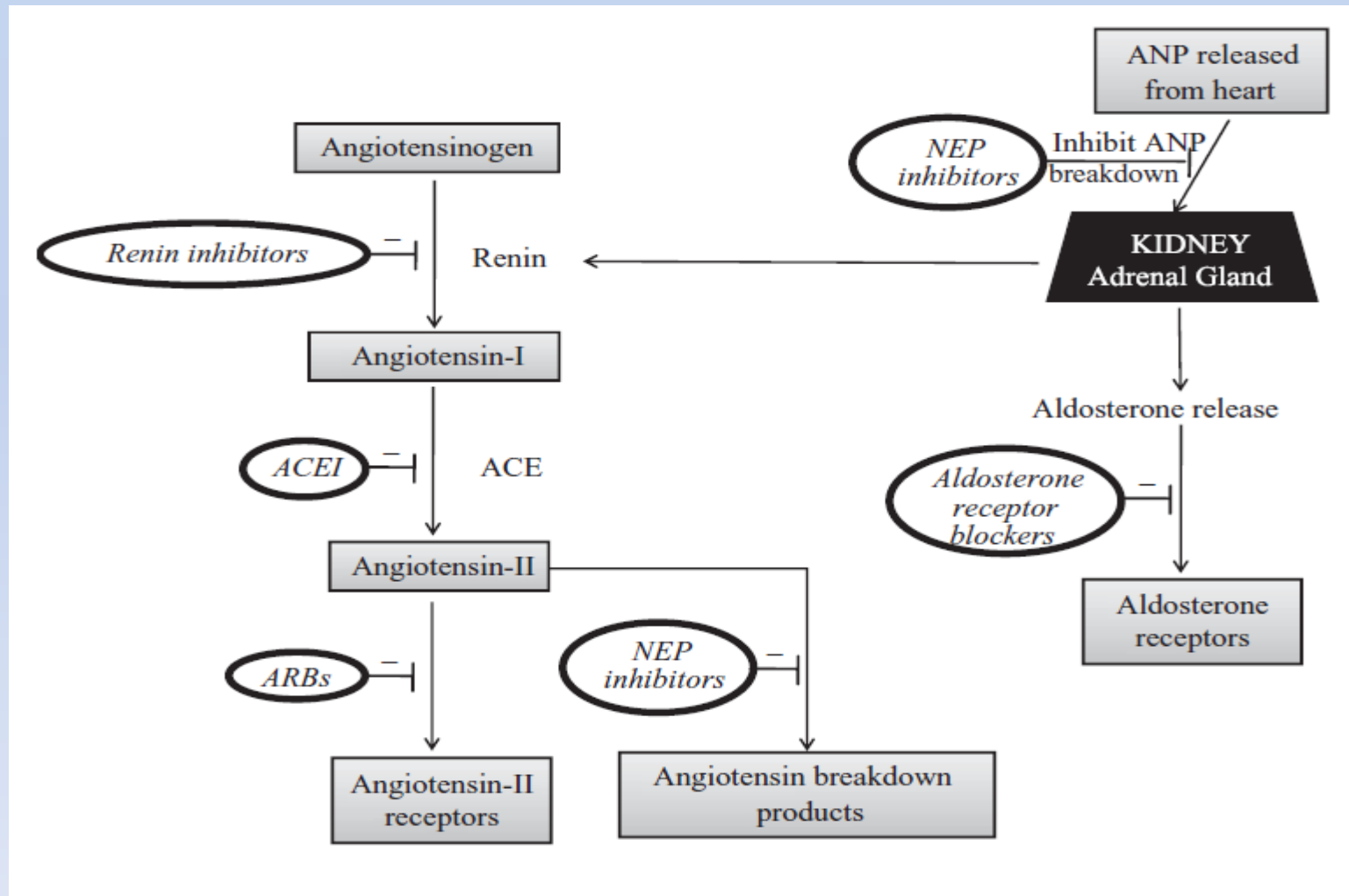
Niekorzystne działanie aldosteronu w narządach i tkankach



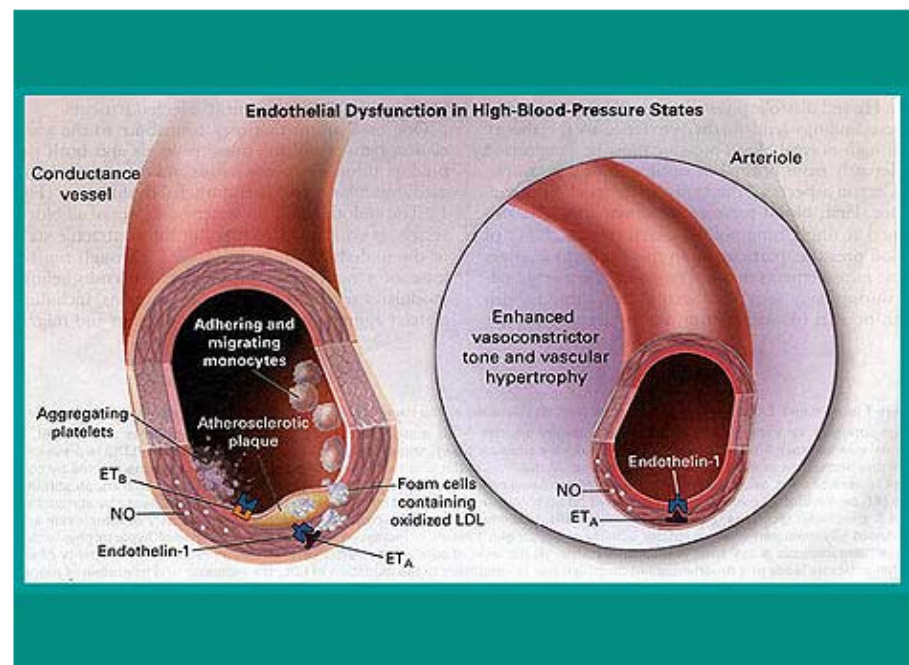
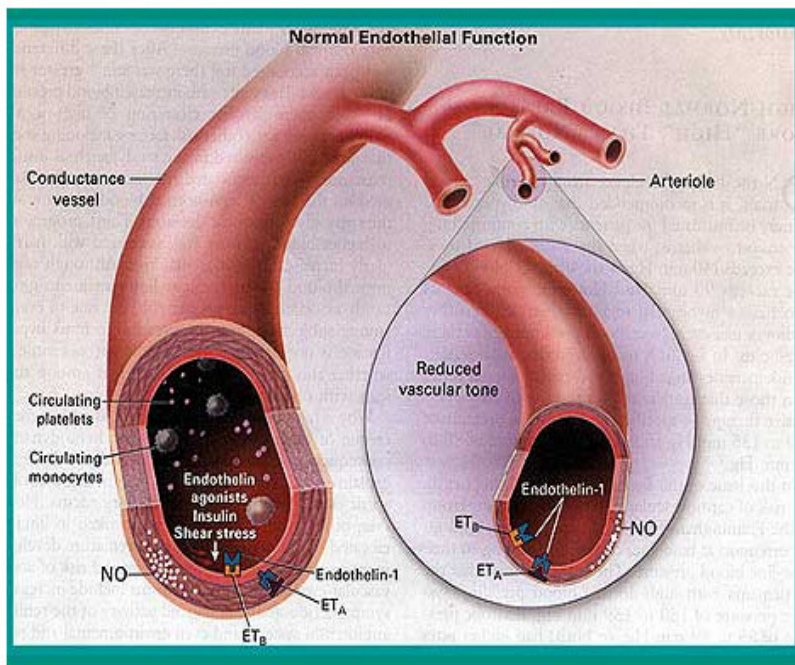
Szlaki metaboliczne uruchamiane przez reninę, proreninę, angiotensynę-1-8, angiotensynę-1-7, angiotensynę IV i aldosteron.

Signaling pathways induced by stimulation of prorenin/renin, (1) angiotensin-1-8, (2) angiotensin-1-7, (3) angiotensin IV (4) and aldosterone (5).

Możliwe miejsca hamowania układu RAA przez inhibitory reniny, enzymu konwertującego, blokery receptorów AT oraz bloker receptora aldosteronu i inhibitory endopeptydazy



Biologiczne działanie tlenku azotu i endoteliny



m.in. :uszkodzenie nerek prowadzi do akumulacji inhibitorów syntazy wewnątrzpodanego tlenku azotu np. asymetrycznej dwumetylo-L-argininy (ADMA),którego *J Am Soc Nephrol (2006) 17:2176-2185*

zmniejszone wytwarzanie tlenku azotu spowodowane jest też m.in.przez stres oksydacyjny... *For.Nefr.2009,2,120*

Endothelin is a Key Pathogenic Mediator *

Proliferation

- vascular smooth muscle
- fibroblasts

ET

Vasoconstriction

- direct or via facilitation of other vasoconstrictor systems (renin-angiotensin system, sympathetic)

Hypertrophy

- cardiac/vascular

Fibrosis

- fibroblast proliferation
- ↑ extracellular matrix proteins
- ↓ collagenase production

Inflammation

- ↑ vascular permeability
- neutrophil / mast cell activation
- promotes cellular adhesion
- ↑ cytokine production

* Based on animal, in-vitro, and human hemodynamic models

Tabela I. Udział wolnych rodników tlenowych (OFR) w mechanizmach patogenetycznych nadciśnienia tętniczego

Table I. Oxygen free radicals in pathogenesis of hypertension

Mechanizm patogenetyczny nadciśnienia tętniczego	Udział wolnych rodników tlenowych
Zmniejszenie biodostępności NO i dysfunkcja śródbłonna	1. Reakcja NO z O_2 2. Uszkodzenie komórek śródbłonna
Wzmożona aktywność układu RAA	1. O_2 aktywuje enzym przekształcający 2. Angiotensyna II stymuluje produkcję O_2 przez NADH oksydazę 3. Indukcja c-fos i c-jun przez OFR
Wzmożona aktywność układu współczulnego	Brak danych
Bradykinina	O_2 mediatorem działania proliferacyjnego
Endotelina i inne czynniki wazokonstrykcyjne	1. OFR zwiększają syntezę ET1 2. ET1 wzmacnia produkcję O_2 przez NAD(P)H oksydazę 3. OFR mediatorami działania ET1 4. OFR zwiększają produkcję TXA_2 .
Zwiększenie kurczliwości i reaktywności naczyń	1. OFR zwiększają stężenie Ca^{2+} w miocytach
Przebudowa naczyń	1. Zwiększają ekspresję genów czynników wzrostowych 2. Aktywują protoonkogeny 3. Są wtórnymi przekaznikami w procesach proliferacji
Mechanizm sodowrażliwości	Pojedyncze doniesienie

Renalaza jest niedawno odkrytym enzymem nerkowym ...

Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 2007; 16: 373-378

**Enzym ten katalizuje degradację krążących katecholamin.
Kodowany jest przez gen zlokalizowany na chromosomie 10q
23.23....**

**Metodą immunocytochemiczną wykazano obecność renalazy w
kłębuszkach nerkowych i cewkach proksymalnych nefronów.....**

***Renalaza* - nowy enzym nerkowy uczestniczący w patogenezie
nadciśnienia tętniczego. Stężenie renalazy koreluje odwrotnie z
wartością GFR.....**

[Medycyna Praktyczna 2008/04](#)

**W przebiegu *PChN* wykazano zmniejszone wytwarzanie w nerkach
renalazy....**

[Przepl.Lek.2012,6,9](#)

W patogenezie nadciśnienia tętniczego u chorych na PChN najważniejszą rolę odgrywają:

- upośledzenie wydalania sodu i wody przez nerki (upośledzenie natriurezy ciśnieniowej),
- wzmożona aktywność układu współczulnego i upośledzona degradacja katecholamin (zmniejszone wytwarzanie renalazy w nerkach, enzymu uczestniczącego w degradacji katecholamin),
 - nadmierne uwalnianie przez uszkodzone nerki substancji o działaniu naczyniokurczącym (angiotensyna II, endotelina 1) oraz
- niedobór czynników o działaniu naczyniorozkurczającym (endogenny tlenek azotu, prostaglandyny, adrenomedullina, urodylatyna, medullipina).
- istotne znaczenie w patogenezie nadciśnienia u tych chorych ma też zwiększona sztywność ścian dużych naczyń krwionośnych w następstwie przyspieszonego rozwoju miażdżycy...

Dziękuję za uwagę

