
I recettori dell'angiotensina
Dalla biologia molecolare
alla terapia con gli antagonisti recettoriali

Raffaello Buoninconti

Raffaello Buoninconti

I recettori dell'angiotensina

**Dalla biologia molecolare
alla terapia
con gli antagonisti recettoriali**

RAFFAELLO BUONINCONTI
Professore Associato fr
Facoltà di Medicina
Seconda Università degli Studi di Napoli

ISBN 978-88-470-0566-2

Springer fa parte di Springer Science+Business Media
springer.com
© Springer-Verlag Italia 2007

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'uso di figure e tabelle, alla citazione orale, alla trasmissione radiofonica o televisiva, alla riproduzione su microfilm o in database, alla diversa riproduzione in qualsiasi altra forma (stampa o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. Una riproduzione di quest'opera, oppure di parte di questa, è anche nel caso specifico solo ammessa nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore, ed è soggetta all'autorizzazione dell'Editore. La violazione delle norme comporta sanzioni previste dalla legge.

L'utilizzo di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc., in quest'opera, anche in assenza di particolare indicazione, non consente di considerare tali denominazioni o marchi liberamente utilizzabili da chiunque ai sensi della legge sul marchio.

In copertina: figura originale dell'autore (v. p. 101)

Progetto grafico della copertina: Simona Colombo, Milano
Progetto grafico e impaginazione: Rudi Olivi, Signum s.r.l., Bollate (Mi)
Stampa: Signum s.r.l., Bollate (Mi)

Stampato in Italia
Springer-Verlag Italia Srl, Via Decembrio 28, I-20137 Milano

ad Angela

“Almost all aspects of the life are engineered at the molecular level, and without understanding molecules, we can only have a very sketchy understanding of life itself”

Francis Crick
Of Molecules and Men - 1966

“In medicine, the final test of the usefulness of an idea is its effect on therapy”

G. Pickering
1961

Ringraziamenti

Se (come spero) sono riuscito a raccogliere in una unica trattazione i lavori più importanti finora pubblicati sul SRA, il merito va anche a tutti coloro che con pazienza mi hanno aiutato nella difficile ricerca di voci bibliografiche introvabili, di fotocopie e di collegamenti in rete.

In particolare desidero ringraziare:

la Sig.ra Sbordone Castillett e le sue collaboratrici della biblioteca centralizzata della Facoltà di Medicina (SUN);

il Dr. Scielzo, bibliotecario dell'Istituto di Clinica Medica (SUN);

la Sig.ra Faller e le sue collaboratrici della biblioteca della Stazione Zoologica A. Dohrn.

La mia sincera affettuosa gratitudine va anche ai miei figli Mario e Roberto, che con la loro conoscenza del computer hanno trasformato la mia incomprensibile grafia in un testo chiaro e leggibile e hanno tradotto in immagini comprensibili qualche mia ipotesi personale.

Infine, non posso dimenticare le Dr. Hofmann, Rizza e Born, che hanno validamente contribuito a risolvere i tanti problemi editoriali, ed hanno dato anche a questo mio nuovo lavoro una veste degna delle tradizioni di Springer.

Introduzione

La storia del Sistema Renina-Angiotensina (SRA), che si sarebbe sviluppata tumultuosamente durante tutto il XX secolo, inizia nel 1898, con la pubblicazione di un lavoro intitolato semplicemente “Rene e Circolazione”, nel quale gli AA, fisiologi dell’Università di Stoccolma (Tigerstedt e Bergman 1898) descrivevano le proprietà ipertensivanti di una sostanza da essi identificata in un estratto salino del rene di coniglio e pertanto denominata Renina (R) (“... *there is indeed a substance in the kidney that causes increase in blood pressure by means of vascular contractions*”).

Nello stesso lavoro i due ricercatori avanzavano anche l’ipotesi che questa sostanza fosse responsabile dell’ipertrofia miocardica osservata nelle malattie renali e che un’eccessiva produzione di essa fosse dannosa per l’apparato cardiovascolare¹.

Pur non avendo suscitato molto interesse negli ambienti scientifici dell’epoca, la scoperta della R apriva comunque un capitolo nuovo nella medicina del 19° secolo e quindi avrebbe meritato ulteriori ricerche per definire meglio la struttura e le funzioni di questa sostanza. Invece, dopo quel primo lavoro i due AA abbandonarono l’argomento e lasciarono Stoccolma per dedicarsi ad attività completamente diverse: Tigerstedt (che intanto era ritornato nella sua patria d’origine, la Finlandia) a ricerche sul metabolismo, e Bergman alla professione medica nella città di Malmo (Aurell 1998; Phillips e Schmidt-Otto 1999).

Indipendentemente dai motivi che lo determinarono², il comportamen-

¹ “We would like to point out, however, that we do not put forward a new hypothesis concerning renal disease and hypertrophy of the heart because that would require many experiments. We would only suggest a role for this pressure-elevating substance from the kidney” (Tigerstedt e Bergman 1898).

² Tra i tanti motivi invocati per spiegare il comportamento di Tigerstedt vi è quello patriottico, ossia il suo desiderio di ritornare in Finlandia (in quel tempo sotto il dominio russo), ove egli si dedicò attivamente anche alla cura dei prigionieri di guerra; oppure quello “opportunistico” e cioè che il lavoro sulla Renina gli servisse solo come presentazione al Congresso di Medicina di Mosca, del quale egli era stato eletto presidente. Un’altra spiegazione potrebbe essere l’accoglienza piuttosto fredda, a volte addirittura critica, che la comunità scientifica dell’epoca riservò al suo lavoro e che durò a lungo, tanto che ancora nel 1933 Starling non lo citò nel suo trattato di fisiologia (Phillips e Schmidt-Otto 1999).

to di Tigerstedt rimane comunque difficile da spiegare, perché da un lato egli continuò a citare il suo lavoro fino al 1923 in tutte le 10 edizioni del suo trattato di fisiologia (quindi era consapevole della sua importanza), ma dall'altro non si interessò più dell'argomento, probabilmente perché non intuì che la Renina da lui scoperta era soltanto il primo passo per l'identificazione di un sistema biologico, il SRA, fondamentale per il controllo dell'omeostasi nella maggior parte degli organismi viventi.

Programmato milioni d'anni fa, quando questi organismi passarono dall'acqua alla terraferma e dovettero quindi sviluppare nuovi meccanismi per adattarsi al nuovo *habitat* (Henderson e coll. 1993; Nishimura 2004), questo sistema ha infatti il compito di conservare il patrimonio idrico-elettrolitico e di mantenere la perfusione adeguata alle esigenze dei vari organi: quindi è a tutti gli effetti un sistema indispensabile per la sopravvivenza - ("*survival system*") (Sealey e Laragh 1995).

In particolari condizioni fisiopatologiche e per effetto di meccanismi non sempre identificabili, tale sistema può tuttavia non rispondere più al *feedback* che normalmente arresta il suo funzionamento quando l'omeostasi cardiocircolatoria e idrico-elettrolitica si sono normalizzate, per cui esso continua a funzionare in misura sproporzionata alle esigenze dell'organismo, ed i suoi effetti finiscono per danneggiare proprio quegli organi (cervello, cuore e vasi, reni) dei quali esso dovrebbe preservare la funzione (Unger 2002).

Questi effetti – che possono essere pertanto benefici o dannosi, a seconda del modo in cui lavora il sistema – si realizzano grazie ad una complessa organizzazione strutturale e funzionale, in quanto:

- 1) esistono due SRA, uno circolante ed uno tessutale (Dzau 1988)³, quest'ultimo definito anche con il termine di "*local angiotensin generating system*" (Danser 2004) perché la sua sintesi sembra legata ad uno o più componenti (renina e/o prorenina) provenienti dalla circolazione. I due sistemi sono strettamente collegati fra loro, ma possono anche funzionare indipendentemente l'uno dall'altro, quello circolante con un meccanismo esocrino e quello tessutale con un meccanismo auto- e/o paracrino (Dzau e Pratt 1993);

³ Secondo Dzau ("*The Renin Angiotensin System: A Billion years of evolution*": 13th Scientific Meeting of the ISH, Montreal 1990) l'esistenza di due SRA – uno locale e l'altro endocrino, ma entrambi capaci di agire sugli stessi organi bersaglio – potrebbe essere spiegata dal punto di vista dell'evoluzione ammettendo che questo processo si sia svolto in tempi diversi per ciascuno dei due sistemi: l'identificazione della R nei vasi renali di alcuni pesci, la cui esistenza sembra risalire a cinquecento milioni d'anni fa, suggerisce che il sistema tessutale è quello primordiale ed è deputato soprattutto al controllo del tono vasale, mentre quello circolante sarebbe comparso più tardi, quando fu necessario fornire agli organismi viventi dei meccanismi di risposta rapida per il controllo cardiovascolare e del volume dei liquidi corporei.

- 2) per funzionare entrambi i sistemi dispongono, oltre che dell'Angiotensina II, anche di alcuni suoi metaboliti (Angiotensina III, Angiotensina IV, Ang-(1-7)) (Ardaillou e Chansel 1998; Campbell 2001), ciascuno dei quali produce effetti biologici altrettanto significativi ed, in alcuni casi, anche opposti a quelli prodotti dalla molecola d'origine;
- 3) all'interno dei due sistemi esistono molteplici siti di legame per questi polipeptidi, ciascuno capace di riconoscere in maniera selettiva il proprio ligando e di tradurre i suoi messaggi in risposte biologiche (Chiu e coll. 1994; de Gasparo e coll. 1995a).

Questi siti rappresentano pertanto l'elemento indispensabile per la comparsa di queste risposte e l'identificazione dei loro diversi sottotipi (recettori AT1, AT2, AT4, Ang-(1-7)) – realizzata prima con metodiche biochimiche (DDT) (Whitebread e coll 1989) e poi in via farmacologica, mediante farmaci in grado di antagonizzarli (Timmermanns e coll. 1993) – ha aumentato notevolmente le nostre conoscenze sui meccanismi con cui lavora il SRA ed ha suggerito anche le modalità per inibirlo (Ferrario e coll. 2006 a e b).

L'uso sempre più ampio di questi antagonisti – ed in particolare di quelli che antagonizzano i recettori AT1 – ha dimostrato però che soprattutto questi ultimi, inizialmente sintetizzati con lo scopo di curare in maniera più razionale l'IA, sono in realtà capaci di produrre effetti benefici anche in altre condizioni morbose (dall'Alzheimer al diabete mellito, dalle malattie renali a quelle respiratorie), che almeno in via primitiva non appaiono legate ad un alterato funzionamento del SRA.

I meccanismi con cui si realizzano tutti questi effetti non sono ancora chiari, per cui sono in corso altre ricerche, con lo scopo di vedere che cosa avviene realmente “dietro la facciata” di questi recettori, quando essi sono stimolati dall'agonista o bloccati dall'antagonista. I dati finora acquisiti sono sicuramente promettenti, tuttavia ciascuno di essi riguarda quasi sempre un solo aspetto della biologia recettoriale e, per di più, i risultati sono “frammentati” in pubblicazioni prodotte da ricercatori di estrazione diversa – biologi molecolari, biochimici, fisiologi o farmacologi, per cui non sempre è possibile avere una visione completa dello stato dell'arte.

La presente rassegna è nata con lo scopo di riunire in una trattazione per quanto possibile unitaria tutte queste conoscenze, in modo da inserirle in un unico contesto, nel quale i dati sperimentali abbiano la loro naturale conclusione in quelli clinici e questi ultimi, a loro volta, trovino la loro spiegazione nelle premesse fornite dal laboratorio.

Essa è stata divisa in due parti. Nella prima sono discusse le ricerche che hanno reso possibile la classificazione di questi recettori, la definizione della loro struttura e dei meccanismi che li attivano e la dimostrazione degli effetti che ciascuno di essi produce. A conclusione di questa prima parte

sono esaminati anche i rapporti tra i diversi recettori del SRA ed il continuo dialogo che si svolge tra di loro e che contribuisce al funzionamento del sistema.

La seconda parte è dedicata alle applicazioni in campo terapeutico scaturite dalle ricerche, quindi nel corso di essa sono descritte le caratteristiche farmacologiche degli antagonisti dei recettori AT1, il loro meccanismo d'azione, gli effetti che producono ed i risultati ottenuti, soprattutto nel trattamento di alcune patologie più diffuse come l'IA, lo scompenso cardiaco, la nefropatia e lo *stroke*.

Sommario

Le ricerche di biologia molecolare

Cap. 1	La classificazione dei recettori dell'Angiotensina	1
1.1	I recettori AT1 e AT2	3
1.2	Il recettore AT4	5
1.3	Il recettore dell'Ang-(1-7)	6
1.4	I recettori atipici	8
1.4.1	Il recettore AT3	8
1.4.2	I siti di legame intracellulari	8
Cap. 2	Il recettore AT1: la struttura ed il legame con le GPs	13
2.1	La struttura del recettore AT1	15
2.2	Il legame del recettore AT1 con le GPs	19
2.3	La cascata dei segnali	22
Cap. 3	Il recettore AT1: la fosforilazione, l'internalizzazione e la riattivazione	29
3.1	La fosforilazione del recettore AT1	30
3.2	L'internalizzazione e la riattivazione de recettore AT1	32
Cap. 4	Il recettore AT1: la distribuzione e gli effetti	39
4.1	La distribuzione del recettore AT1	39
4.2	Gli effetti prodotti dal recettore AT1	43
Cap. 5	Il recettore AT2: la struttura, l'attivazione del segnale e la distribuzione	51
5.1	La struttura del recettore AT2	51
5.2	Il recettore AT2 e le GPs	54
5.3	L'attivazione del segnale	55
5.4	La distribuzione del recettore AT2	58
Cap. 6	Il recettore AT2: gli effetti	63
6.1	Gli effetti sulla PA	63
6.2	Gli effetti sul cuore	71

6.3	Gli effetti sul rene	72
6.4	Gli effetti a livello del SNC	74
6.5	Gli effetti sulla crescita e sui fenomeni proliferativi	76
6.6	I recettori AT2 e l'apoptosi	79
6.7	Gli effetti sull'aterogenesi	82
Cap. 7	Le risposte atipiche dei recettori AT1 ed AT2 – Il <i>crossstalk</i> e la dimerizzazione	83
7.1	Le risposte atipiche	83
7.2	Il <i>crossstalk</i> e la dimerizzazione	86
Cap. 8	Il recettore AT4	89
8.1	La distribuzione e la farmacologia del recettore AT4	89
8.2	Gli effetti prodotti dai recettori AT4	90
Cap. 9	L' Ang-(1-7) ed il suo recettore	93
Cap. 10	I rapporti dei recettori AT1 e AT2 con quelli AT4 e dell'Ang-(1-7)	99
La terapia con gli antagonisti recettoriali		
Cap. 11	Gli antagonisti dei recettori AT1	105
11.1	La farmacocinetica degli AT1-Antagonisti	107
11.2	La farmacodinamica degli antagonisti dei recettori AT1	111
11.3	Gli effetti prodotti dagli antagonisti del recettore AT1	113
11.4	Gli effetti pleiotropi	118
Cap. 12	Il meccanismo d'azione degli antagonisti dei recettori AT1	123
12.1	Il blocco dei recettori AT1	123
12.2	La partecipazione dei recettori AT2 e degli altri componenti il SRA	124
12.3	Gli effetti mediati dal SNC	126
Cap. 13	La tollerabilità e le reazioni avverse	129
Cap. 14	Le principali indicazioni terapeutiche degli AT1RA – I grandi <i>trials</i>	131
14.1	L'ipertensione arteriosa	131
14.2	Lo scompenso cardiaco	139
14.3	La nefropatia	143
14.4	Lo <i>stroke</i>	145

Cap. 15 Esistono differenze nell'efficacia clinica dei diversi antagonisti dei recettori AT1 e qual è la dose giusta di questi farmaci?	149
Conclusioni: il passato, il presente ed il futuro	151
Bibliografia	155
Sigle a singola lettera ed a tre lettere per gli aminoacidi	187
Indice analitico	189