

ARTÍCULOS ESPECIALES

DOPAMINA RENAL: NUEVOS ROLES CON IMPLICANCIAS CLÍNICAS EN NEFROPROTECCIÓN Y REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

NEW ROLES WITH IMPLICATIONS IN NEPHRO-PROTECTION AND BLOOD PRESSURE REGULATION

Luis A Di Ciano ¹, Verónica A De Luca Sarobe ¹ y Fernando R Ibarra ^{1,2}

1- Laboratorio de Riñón Experimental, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari,

2- Departamento de Fisiología y Biofísica, Unidad Académica 1, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2013; 33 (2) Pág 110 - 115

La dopamina (DA) es una sustancia con efectos diuréticos, natriuréticos, fosfatúricos y vasodilatadores. La DA es natriurética porque inhibe el transporte de sodio a lo largo de todo el nefrón ⁽¹⁾. Si bien la DA es un reconocido e importante neurotransmisor en cerebro y otros órganos, los efectos precitados son consecuencia de la actividad de la DA renal cuyo origen no es neural ni plasmático. Efectivamente, la DA renal se sinte-

tiza en las células epiteliales de los túbulos proximales donde se encuentran todas las enzimas necesarias para la síntesis y degradación local de DA (**Figura 1**) ^(1, 2, 3), alcanzándose allí concentraciones altas de DA en el rango nanomolar (10^{-9} M) a diferencia de las concentraciones plasmáticas de DA que se encuentran en el rango picomolar (10^{-12} M), es decir 3 órdenes de magnitud menor ⁽⁴⁾. Esto es de importancia farmacológica

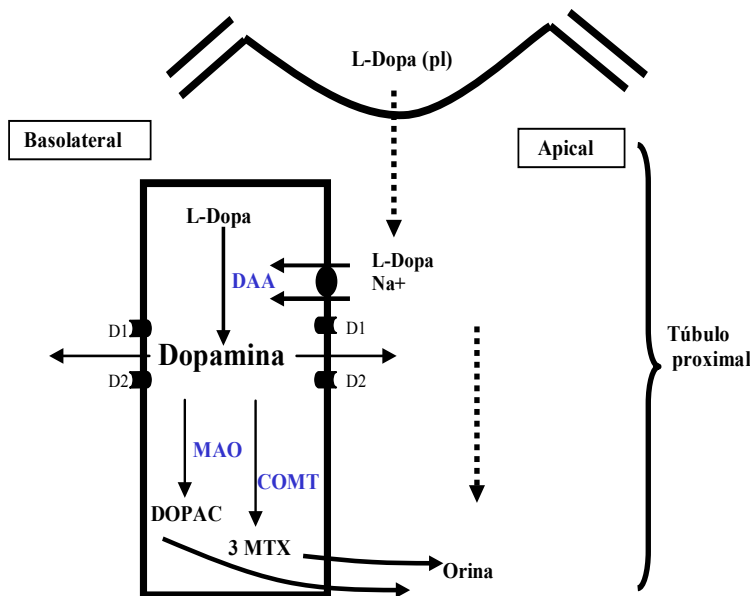


Figura 1:

Síntesis intrarrenal de dopamina en células del túbulo proximal.

Las flechas punteadas indican el sentido del movimiento desde el filtrado glomerular hacia el epitelio tubular. L-Dopa (pl): L-3,4-dihidroxifenilalanina en plasma; DAA, decarboxilasa de aminoácidos aromáticos; MAO, monoaminoxidasa; COMT, catecol-O-metiltransferasa. DOPAC, ácido dihidroxifenilacético y 3 MTX, 3 metoxitiramina son productos de degradación inactivos de dopamina.

dado que la afinidad de sus receptores se extiende desde niveles nanomolares hasta micromolares. Si las concentraciones de DA son mayores, son ocupados los receptores α y β adrenérgicos y los serotoninérgicos ^(5, 6). Cuando es liberada hacia la luz tubular y en menor medida hacia el intersticio renal la DA estimula receptores específicos llamados D1R y D2R. Estos son los nombres de una familia completa de subtipos, cinco en total, y todos se encuentran expresados en los diferentes segmentos del nefrón así como en el glomérulo y en los vasos intrarrenales ^(7, 8). El subtipo que se expresa en mayor número y distribución es el D1R y es también el principal responsable, una vez activado por su ligando DA, de las acciones diuréticas y natriuréticas de la amina. Por otro lado los D2R son relevantes en la síntesis de DA, dado que se observa una disminución de la actividad de la enzima descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (DAA), clave para la síntesis de DA (Figura 1), en ratones que no expresan estos re-

ceptores ⁽⁹⁾.

Es abundante la literatura que demuestra la importancia fisiológica de este sistema dopaminérgico intrarrenal. Sin embargo, no se logró aún reproducir las acciones de la DA renal cuando la amina es administrada farmacológicamente ratificando la complejidad del sistema.

Asimismo es interesante notar la importancia de la interacción, fundamentalmente antagónica (Figura 2), entre DA y angiotensina II (ANG II) ⁽¹⁰⁾ no sólo en el efecto neto sobre la excreción hidroelectrolítica sino también en la regulación de la presión arterial. Es conocido que los niveles circulantes de ANGII actuando sobre receptores AT1 (AT1R) ejercen efectos directos sobre los vasos aumentando la resistencia vascular, mientras que los niveles circulantes de dopamina son bajos para ejercer una respuesta fisiológica en condiciones normales o en condiciones fisiopatológicas. Sin embargo, en resultados obtenidos en nuestro laboratorio hemos observado que en el modelo

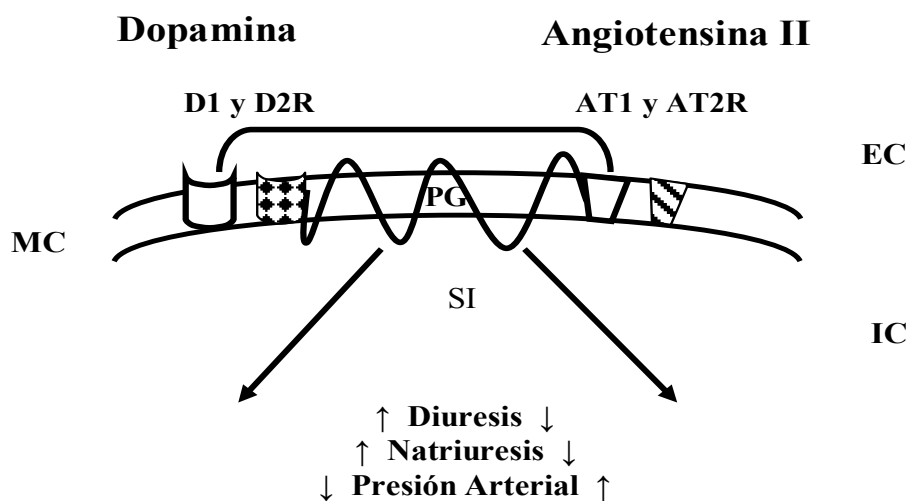
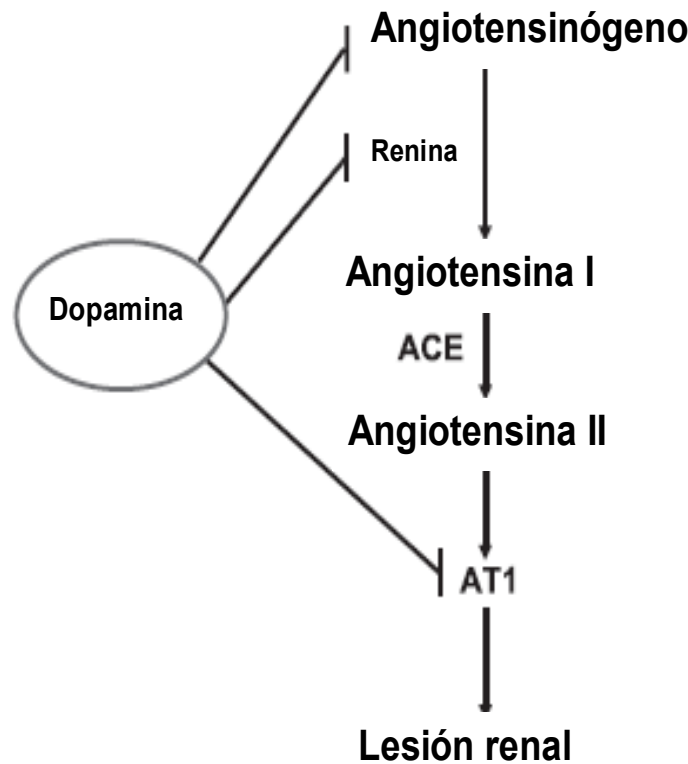


Figura 2:

Esquema de la interacción entre Dopamina, angiotensina II, receptores respectivos y sus efectos sobre la función renal.

Se detallan los eventos a nivel de la membrana celular (MC). La línea que une D1R y AT1R indica interacción entre estos receptores. EC, extracelular; IC, intracelular; PG, proteína G; SI, señal intracelular; D1, D2, AT1 y AT2, receptores de dopamina y angiotensina II respectivamente. Las flechas en las variables de la función renal indican el efecto neto de dopamina y ANG II.

figura 3



Esquema de la interacción entre Dopamina y angiotensina II.

Se muestran los sitios descritos en los trabajos presentados en este artículo en los que se describe el efecto inhibitorio de dopamina sobre componentes del sistema renina-angiotensina II. Redibujado de ⁽¹⁵⁾.

de dieta hiposódica, que induce un aumento importante en los niveles de ANG II, el tratamiento con losartán un bloqueante de AT1R produce un descenso de la presión arterial y, por otra parte en el mismo modelo, se observa un incremento de la presión arterial cuando los animales son tratados con un antagonista específico de D1R, poniendo de manifiesto que ambas hormonas son responsables de mantener la presión arterial en un rango normal cuando el animal se encuentra consumiendo este tipo de dieta ^(1,11). Este modelo es aún más interesante si se considera que la DA renal se encuentra en valores bajos por un aumento de actividad de la enzima MAO (**Figura 1**) estimulada por ANG II, es decir, otro ejemplo de contrarregulación entre DA y ANG II (**Figura 3**) ⁽¹¹⁾. Los receptores de DA y ANG II están entre aquellos que se unen a proteína G para iniciar la señal intracelular correspondiente. Se ha demostrado que los receptores acoplados a proteína G tienden a formar heterodímeros y en este caso los D1R y

los AT1R funcionan como unidades de opuestos, ya que la activación de uno u otro provoca la internalización o la interrupción de la señal del otro receptor (**Figura 2**) ^(12, 13).

La descripción desarrollada hasta aquí corresponde a las características generales y mejor conocidas del sistema dopaminérgico renal. En los últimos años, además, grupos de investigadores hallaron otros efectos de la DA renal vinculados a nefroprotección y regulación de la presión arterial. Estos trabajos muestran que el sistema dopaminérgico renal, la propia amina o sus receptores y la interacción con ANG II podrían tener otros efectos con implicancias clínicas directas.

En esta línea, un grupo de investigación exploró qué ocurre cuando una cepa de ratones modificados genéticamente no expresan la enzima decarboxilasa de aminoácidos aromáticos y por lo tanto no tienen producción de DA renal ⁽¹⁴⁾ (**Figura 1**). Estos ratones exhiben mínima inmunoreactividad para la DAA en la corteza renal pero la expre-

sión en intestino delgado y en neuronas es similar a la observada en los controles. Así ellos logran mantener en el rango normal el contenido de DA en sistema nervioso central y en plasma pero con muy bajos niveles en tejido renal y orina. En estos animales knock out (KO) para DAA se observa respecto a los animales sin supresión génica (ver Figura 1): menor diuresis y natriuresis luego de la administración de L-Dopa; mayor inmunorreactividad de ciclooxigenasa 2 (COX-2) en mácula densa y mayor expresión de renina en las células yuxtglomerulares, lo que pone de manifiesto la importancia de la DA en la modulación de su expresión; presentaron mayor presión arterial que se normalizó al tratar a los ratones KO con bloqueantes de AT1R; muestran predisposición a desarrollar mayor albuminuria y daño túbulo intersticial, estrés oxidativo y daño tubular cuando son tratados con ANG II en forma crónica y son animales que presentan menor sobrevida. El trabajo de Zhang MZ y col ⁽¹⁴⁾ muestra mediante la supresión selectiva de la DAA (ausencia de DA renal) la importancia del sistema dopaminérgico renal en mantener la función renal, modular o disminuir la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, proteger al tejido renal de la injuria inducida por ANG II y su rol en la regulación de la presión arterial.

En concordancia a lo descrito anteriormente, el mismo grupo en otro trabajo utilizando una estrategia opuesta a la anterior investigó cómo se podría modificar la lesión renal causada por exceso de ANG II en ratones genéticamente modificados para no expresar la enzima COMT y que tienen, como consecuencia, menor degradación de DA y mayor DA renal que los animales control ⁽¹⁵⁾ (ver **Figura 1**). Postulan que la DA además de su rol como hormona que incrementa la excreción de agua y sal, podría tener una función protectora renal en condiciones patológicas. Refieren como ejemplo estudios que muestran que la activación de receptores D1R o D2R podría tener este efecto en la lesión renal aguda. También citan las experiencias que señalan que en donantes de riñón tratados con DA en la etapa pretransplante se limita la injuria por frío e isquemia. Este efecto protector podría estar vinculado al efecto antioxidante de la DA. Por otra parte la DA y ANG II tienen efectos opuestos sobre la función renal y se regulan una a la otra (ver **Figuras 2 y 3**). En

este sentido, la DA disminuye la expresión renal de renina, inhibe el efecto tubular de la ANG II y también disminuye la expresión renal de AT1R. El objetivo del trabajo fue determinar el rol de la dopamina renal para modular los efectos del exceso de ANG II sobre la función renal y la lesión renal progresiva. La infusión crónica de ANG II aumentó la expresión de MAO y COMT en los ratones controles. En el ratón COMT KO incrementó la expresión de MAO. La infusión de ANG II disminuyó la DA en el tejido renal en los controles pero en los KO para COMT provocó solo un leve descenso. En cuanto a la proteinuria, la microalbuminuria fue similar entre ratones controles y COMT KO, pero al ser infundidos crónicamente con ANG II, los ratones controles aumentaron marcadamente la excreción de albúmina comparados con los COMT KO. Los estudios histológicos mostraron que la ANG II en forma crónica provocó fibrosis intersticial y esclerosis glomerular y ambas lesiones estuvieron significativamente atenuadas en los ratones con mayor contenido de DA tisular, o sea los COMT KO ⁽¹⁵⁾.

En otro trabajo reciente, se estudió como DA y ANG II interaccionan, principalmente a nivel de sus receptores (ver **Figuras 2 y 3**) y esto produce modificaciones en la respuesta de la presión arterial ⁽¹⁶⁾. La interacción de receptores de DA y ANG II se determinó mediante coimmunoprecipitación. De esta manera se observa que ambos subtipos de receptores, AT1R y D1R, forman heterodímeros y funcionan a la manera de unidades de opuestos, de tal forma que agonistas ⁽¹²⁾ y antagonistas de AT1R ⁽¹⁶⁾ podrían tener efectos opuestos sobre la interacción AT1R-D1R. El losartán, antagonista de AT1R, causa un incremento significativo en la abundancia en membrana plasmática del D1R en células renales de túbulo proximal ⁽¹⁶⁾. Además, el losartán incrementa la generación de AMPc (segundo mensajero clásico del D1R) en células que expresan ambos receptores, pero no lo hace en células transfectadas con un mutante del D1R o en aquellas células que solo expresan el AT1R. En suma, el losartán, uniéndose a receptores AT1R, ejerce un efecto alostérico en el D1R que resulta en la activación de la señalización de D1R. La modificación alostérica de los heterodímeros produce un cambio en uno de ellos afectando su estructura y función

(12, 16). Este efecto ha sido demostrado en aquellos receptores acoplados a proteína G donde la acción de un agonista modifica a alguno de los miembros que forman el complejo heterodimérico cambiando su estructura y función incluso para los D1R, D2R y D3R (13). Pero pocos o ningún trabajo han mostrado que la acción de un antagonista sobre uno de los miembros del complejo heterodimérico puede influir funcionalmente en la interacción con el otro receptor. Sabiendo que los estudios in vitro producen un efecto positivo en la señalización de D1R, el siguiente paso del grupo de investigación consistió en demostrar que las acciones antihipertensivas del losartán eran mediadas por la activación del D1R. Para probar esta hipótesis, se compararon los efectos antihipertensivos del losartán solo y el co-tratamiento con losartán más un antagonista del D1R en un modelo experimental en ratas que desarrollan hipertensión arterial por coartación aórtica (16). Los resultados mostraron que el efecto antihipertensivo del losartán fue revertido con el tratamiento del antagonista del D1R, mostrando una clara prueba de la importancia funcional de la modificación alostérica entre AT1R y D1R. Este hallazgo tendría implicancias farmacológicas para el desarrollo de nuevas terapias que combinen antagonistas del AT1R y agonistas del D1R en el tratamiento de la hipertensión (16).

RESUMEN Y COMENTARIOS

En esta revisión de nuevos aspectos de la dopamina renal se muestra claramente cómo los sistemas dopaminérgico renal y de angiotensina II se regulan entre sí como opuestos interactuando a diferentes niveles. Siguiendo la **figura 1** se aprecia que la modificación en menos de la DAA causa menor contenido de DA renal y produce trastornos hemodinámicos como hipertensión y fibrosis renal (14). Por otra parte en los ratones COMT KO la DA renal aumenta y evita las lesiones observadas por exceso de ANG II (15). El análisis en conjunto de distintos trabajos muestran como DA y ANG II regulan la presión arterial formando una unidad, heterodímeros, de opuestos entre sus respectivos receptores de tal manera que el uso de antagonistas del receptor AT1R induce no solo el bloqueo de dicho receptor sino la activación alostérica del D1R y por lo tanto su efecto

hipotensor es mediado parcialmente por la activación del D1R (16). Este receptor D1R también regula la presión arterial determinada preponderantemente por ANG II en condiciones de dieta hiposódica. El bloqueo del D1R en esa condición aumenta la presión arterial (1, 11).

¿Qué conclusiones que puedan trasladarse a la práctica clínica podemos obtener de estas investigaciones acerca del sistema dopaminérgico renal?

De acuerdo a lo descripto por los estudios citados en esta revisión, podría considerarse que un objetivo razonable con la dopamina renal sería aumentar los niveles endógenos renales de la amina, ya sea por incremento de su síntesis o disminución de su catabolismo, y no considerar que se aporta dopamina solamente cuando se la infunde exógenamente.

Sin intentar agotar el tema del sistema dopaminérgico renal y sus interacciones con el de ANG II que como se puede observar se hallan en un campo de investigación muy activo, proponemos que en algunos puntos este sistema puede ofrecer futuros avances terapéuticos. Estos aspectos podrían ser:

- Nefroprotección en cuanto a la prevención de lesiones renales agudas
- Una alternativa terapéutica que sumada a otras actualmente en uso pueda retardar la evolución de la insuficiencia renal crónica que, independientemente de su etiología, en general cursa con incremento de los niveles de ANG II
- Acerca de la acción de la DA en la insuficiencia renal crónica otra respuesta terapéutica potencial sería disminuir la hiperfosfatemia a través del efecto fosfatúrico de la DA.
- Control de la presión arterial

BIBLIOGRAFÍA

1. De Luca Sarobe V, Di Ciano L, Carranza A, Levin G, Arrizurieta E, Ibarra F. Actividad del sistema dopaminérgico renal en ratas con distinto contenido de sodio en la dieta. *Nefrología, diálisis y trasplante*, 2010; 30, 4: 153-160.
2. Carranza A, Nowicki S, Barontini M, Armando I. L-Dopa uptake and dopamine production in proximal tubular cells are regulated by β 2-adrenergic receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F77-F83.
3. Ibarra, FR., Aguirre, J., Nowicki, S., Barontini, M., Arrizurieta, EE., Armando, I. Demethylation of 3-O-methyl-

dopa in the kidney: a possible source for dopamine in urine. *Am J Physiol* 1996; 270: F862-868.

4. Ibarra, F.R., Armando, I., Nowicki, S., Carranza, A., De Luca Sarobe, V., Arrizurieta, E.E. & Barontini, M. Dopamine is metabolised by different enzymes along the rat nephron. *Pflugers Arch – Eur J Physiol* 2005; 450: 185-191.

5. Aperia AC. Intrarenal dopamine: a key signal in the interactive regulation of sodium metabolism. *Annu Rev Physiol.* 2000; 62: 621–647.

6. Honda K, Nunokawa T, Matsuzaki K, Nagasaka M. Dopamine tonically modulates natriuresis in the saline-expanded dogs. *Hypertens Res.*1995; 18 (Suppl 1) S147-50.

7. Felder CC, McKelvey AM, Gitler MS, Eisner GM, and Jose PA. Dopamine receptor subtypes in renal brush border and basolateral membranes. *Kidney Int.*1989;36:183-193.

8. Zeng C, Armando I, Luo Y, Eisner G, Felder R and Jose P. Dysregulation of dopamine-dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*2008; 294: H551-H569.

9. Ozono R, Ueda A, Oishi Y, Yano A, Kambe M, Katsuki M, Oshima, T. Dopamine D2 receptor modulates sodium handling via local production of dopamine in the kidney. *J Cardiovasc Pharmacol.*2003; 42 (Suppl 1): S75-9.

10. Choi MR, Lee BM, Medici C, Correa AH, Fernandez BE. Effects of angiotensin II on renal dopamine metabolism: synthesis, release, catabolism and turnover. *Nephron Physiol.*2010; 115: 1–7.

11. De Luca Sarobe V, Nowicki S, Carranza A, Levin G, Barontini M, Arrizurieta E and Ibarra F. Low sodium in-

take induces an increase in renal Monoamine Oxidase activity in the rat. Involvement of an Angiotensin II dependent mechanism. *Acta Physiol Scand* 2005; 185: 161-167.

12. Khan F, Spicarova Z, Zelenin S, Holtback U, Scott L, Aperia A. Negative reciprocity between angiotensin II type 1 and dopamine D1 receptors in rat renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol.*2008; 295: F1110-F1116.

13. Jordan BA, Devi LA. G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. *Nature.*1999; 399: 697-700.

14. Zhang MZ, Yao B, Wang S, Fan X, Wu G, Yang H, Yin H, Yang S, Harris RC. Intrarenal dopamine deficiency leads to hypertension and decreased longevity in mice. *J Clin Invest.*2011; 121: 2845–2854.

15. Shilin Yang, Bing Yao, Yunfeng Zhou, Huiyong Yin, Ming-Zhi Zhang, and Raymond C. Harris Intrarenal dopamine modulates progressive angiotensin II-mediated renal injury *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 302: F742–F749.

16. Li D, Scott L, Crambert S, Zelenin S, Eklöf AC, Di Ciano L, Ibarra F, Aperia A.

Binding of losartan to angiotensin AT1 receptors increases dopamine D1 receptor activation *J Am Soc Nephrol.*2012; 23(3):421-8.

AGRADECIMIENTOS:

Este artículo fue financiado en parte por el Subsidio UBACYT 2011-2014 GEF 20020100200217BA, Director Fernando R Ibarra.

Recibido en su forma original: 23 de Mayo de 2013

En su forma corregida: 24 Mayo de 2013

Aceptación Final: 07 de Junio de 2013

Dr. Luis A. Di Ciano

Laboratorio de Riñón Experimental, Instituto de Investigaciones Médicas “Alfredo Lanari”

E-mail: ilanari@pinos.com