

40
20
0



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

**BIOLOGIA CELULAR DEL SISTEMA RENINA
ANGIOTENSINA EN DIFERENTES TEJIDOS**

T E S I S

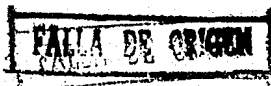
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

B I O L O G A

P R E S E N T A :

GABRIELA DEL CARMEN CHAVARRIA VILLASEÑOR

MEXICO D. F.



1990



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

PAGINA

I. INTRODUCCION.....	11
1. EL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA.....	11
II. PRESENCIA DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EN:	
1. GLANDULA SUBMANDIBULAR.....	14
2. ORGANOS REPRODUCTORES.....	19
3. CORAZON Y VASOS SANGUINEOS.....	27
4. GLANDULAS SUPRARRENALES.....	34
5. CEREBRO.....	40
6. RIÑON.....	49
III. CONCLUSIONES.....	56
IV. BIBLIOGRAFIA.....	59

INTRODUCCION

INTRODUCCION.

El sistema renina angiotensina (SRA) es un sistema enzimático hormonal, que juega un papel importante papel en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular (1-4). Este sistema está compuesto de sistemas tisulares locales autócrino-parácrinos así como de un sistema endócrino. En el (Figs. 1a-1c), la enzima renina se sintetiza y almacena principalmente en las células yuxtaglomerulares (YG) derivadas del músculo liso en la arteriola eferente del riñón, como respuesta a una variedad de estímulos. Las células YG son altamente diferenciadas, más que las células del músculo liso y contienen numerosos gránulos unidos a membrana que son los sitios donde la renina se almacena después de su síntesis. La renina se sintetiza inicialmente como preprorenina, la cual se convierte en el riñón y en el plasma a la forma activa (1-3). Los factores que controlan la liberación de renina incluyen a la presión sanguínea en la arteria renal (la renina se secreta cuando la presión disminuye) y la cantidad de sodio que pasa por la mácula densa (la renina se secreta cuando la cantidad de sodio disminuye, sin embargo, hay evidencia que indica que el cloro también participa en la regulación de la secreción de renina). La actividad del sistema nervioso adrenérgico, la angiotensina II (AII) y la concentración del potasio en el plasma también regulan la secreción de renina (1,4- 6). La liberación de renina es inhibida directamente por la AII. Las concentraciones bajas de

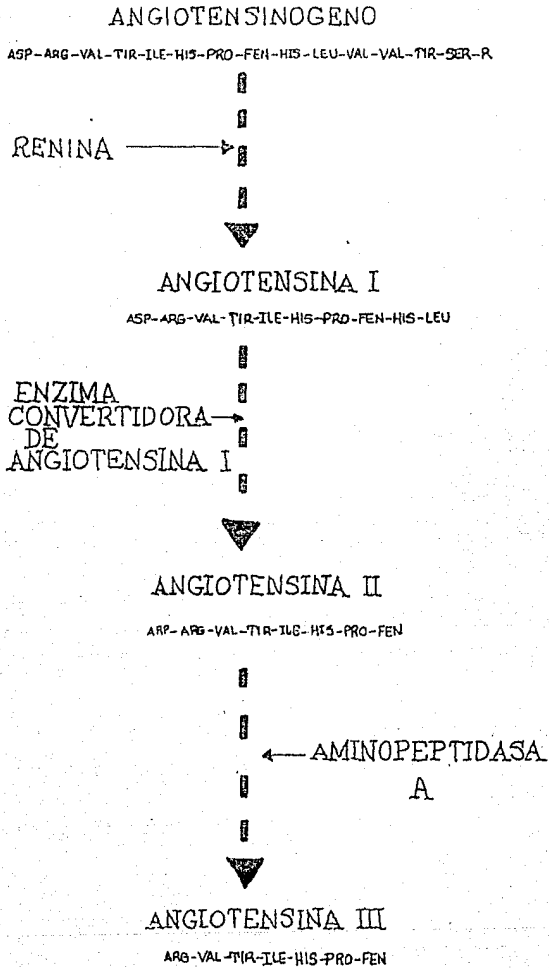


Fig. 1a. SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA.

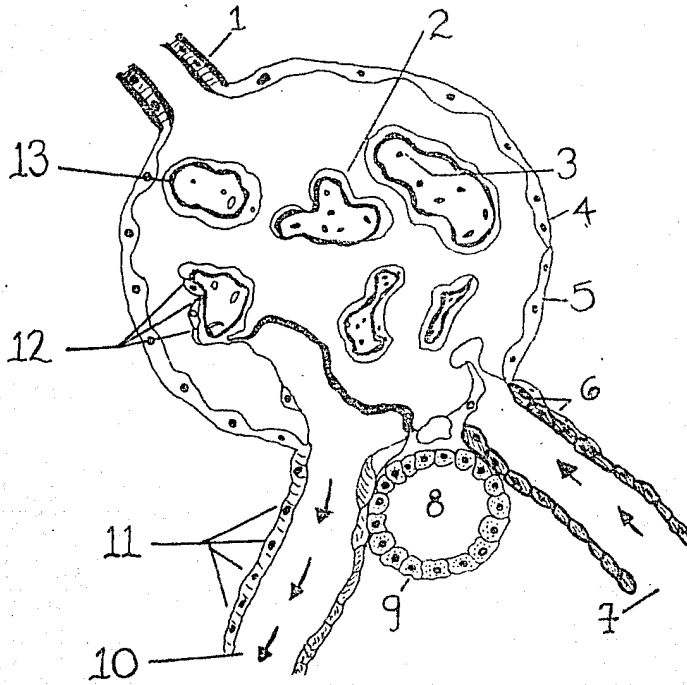


Fig. 1b. DIAGRAMA DE UN GLOMERULO MOSTRANDO EL APARATO YUXTAGLOMERULAR (406).

- | | |
|------------------------------|-------------------------|
| 1. Túbulo proximal | 8. Macula densa |
| 2. Membrana basal glomerular | 9. Túbulo distal |
| 3. Eritrocitos | 10. Arteriola eferente |
| 4. Membrana basal capsular | 11. Fibras nerviosas |
| 5. Epitelio capsular | 12. Epitelio glomerular |
| 6. Células yuxtaglomerulares | 13. Asas capilares |
| 7. Arteriola aferente | |

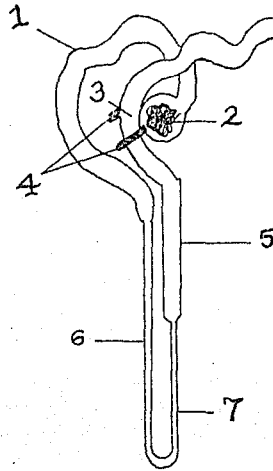


Fig. 1c. DIAGRAMA DEL APARATO YUXTAGLOMERULAR.

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 1. Túbulo contorneado proximal | 5. Rama ascendente del Asa de Henle |
| 2. Glomerulo | 6. Rama descendente fina del Asa de Henle |
| 3. Macula densa | 7. Rama ascendente fina del Asa de Henle |
| 4. Arteriolas aferentes y eferentes | |

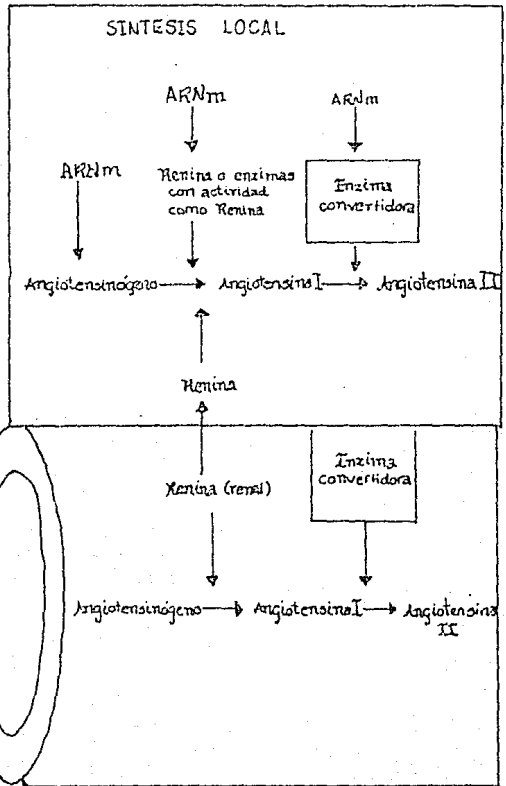
potasio y las prostaglandinas estimulan la liberación de renina (6,7). Una vez en la circulación, la renina actúa sobre su sustrato, angiotensinógeno (una alfa-2 globulina sintetizada por el hígado), para generar al decapeptido angiotensina I (AI) contenido en el extremo amino del angiotensinógeno. La única acción conocida de la renina es la de generar AI a partir del angiotensinógeno (4). La AI es fisiológicamente inactiva. Sin embargo, la enzima convertidora (cininasa II) la convierte al octapeptido AII (4), el cual es un potente vasopresor que también estimula la secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales. Este péptido tiene un efecto directo en la retención de sodio a nivel renal. La AII suprime la secreción de renina por una acción directa sobre las células YG (4). En algunos tejidos, la AII es convertida al heptapeptido angiotensina III (AIII), a través de la acción de la E2 aminopeptidasa A liberando ácido aspártico, grupo amino terminal de su molécula. Este péptido es biológicamente activo (8,9), pero menos potente que la AII para estimular la biosíntesis de aldosterona y posee solo una quinta parte de su potencia vasopresora. Se puede concluir que el SRA circulante es vasoconstrictor y antinatriurético, y en condiciones normales actúa con sistemas vasodilatadores (prostaglandinas, cininas, etc.) para mantener la presión arterial constante a pesar de los cambios en el consumo de sodio y en la actividad física del sujeto. En esta forma, el SRA depende de la regulación de la secreción de renina renal, y su función es la de mantener la presión sanguínea y la homeostasis del sodio y del

potasio por medio de AII y de aldosterona (Fig. 1d). Esta renina circulante puede ser tomada por tejidos vascularizados por lo que podría existir un efecto adicional intracelular localizado.

Actualmente sabemos que existe otra forma del SRA: el sistema prorrénina-angiotensina, que funciona localmente dentro de algunos tejidos, entre ellos los órganos reproductores, el riñón y el cerebro. Este sistema puede funcionar dentro del riñón y coordinar, junto con el sistema circulante, la presión sistémica y la homeostasis de fluidos y de electrolitos.

En los últimos años los componentes del SRA se han detectado en varios tejidos como glándula submandibular (GSM), órganos reproductores, glándulas suprarrenales, corazón, vasos sanguíneos, cerebro y riñón. Gracias a los avances en las técnicas de biología molecular se ha encontrado que los genes de renina y angiotensinógeno se expresan en muchos de los tejidos antes mencionados (10-22), lo que apoya fuertemente la existencia de sistemas renina-angiotensina locales.

TISULAR



SANGUINEO

Fig. 1d. SISTEMAS RENINA-ANGIOTENSINA CIRCULANTE Y TISULAR Y SU POSIBLE INTERACCION (400).

GLANDULA SUBMANDIBULAR

GLANDULA SUBMANDIBULAR.

La renina de GSM se localizó, en los ductos excretores granulados (23,24), de ésta glándula por medio de microdisecciones de varios segmentos de la GSM y de subsecuentes exámenes histológicos así como de estimaciones bioquímicas de ésta enzima. El dimorfismo sexual de la GSM está confinado principalmente a los ductos estriados (25) (Fig. 2), la parte diferenciada de estos se conoce como túbulo granular contorneado (TGC) (26), en cuyas células apicales se forma renina (27,28). Esto se confirmó de una manera directa gracias a la disponibilidad de un antisuero específico que se preparó usando como antígeno renina pura (29,30). Con el uso de este antisuero y del método de Sternberger de peroxidasa-antiperoxidasa, se observó que la renina en la GSM de ratón está confinada a las células del TGC. Se desconoce el significado funcional de éstos gránulos, los cuales están ajustados para liberar su contenido de renina, kalicreina y factores de crecimiento a la saliva, y en pequeñas cantidades a la circulación.

La renina se encuentra presente en la GSM de ratón (31). La renina de GSM es muy similar a la renina renal en varios aspectos, en primer lugar existe una homología estructural entre ambas formas de renina (32). Además, ambas forman angiotensina I a partir del sustrato de renina (33-37), y son

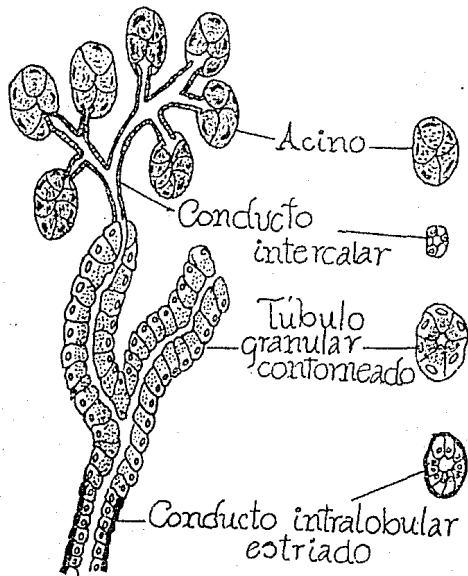


Fig. 2. ORGANIZACION DE LA GLANDULA SUBMANDIBULAR EN LA RATA (406).

inmunológica y fisicoquímicamente similares (38-40). Sin embargo, son dos proteínas secretadas bajo diferentes estímulos y codificadas por genes distintos (Ren-1 y Ren-2) (41-46). El gen Ren-2 produce una renina termolábil no glucosilada y se expresa en alta proporción en GSM (31,33,41). El producto del gen Ren-1 es una renina termoestable glucosilada y que se expresa preferentemente en riñón, el cual la vierte a la circulación (31,41). Ambos genes se expresan en riñón, en la misma proporción, sin embargo, no se ha podido cuantificar apreciablemente en este tejido la proteína codificada por Ren-2 (47). Por otra parte, en la GSM también se puede encontrar la proteína codificada por Ren-1 pero en concentraciones muy bajas (100 veces menos que Ren-1) (41,46). La renina de GSM y de riñón se sintetizan en forma de preprorenina (precursor largo), que tiene un peso molecular de 50,000 Da (48), o sea 10,000 Da más que la renina procesada, cuyo peso molecular es de 40,000 Da (31). La renina de GSM se ha encontrado en ratones pero no en otras especies. Aunque se ha hallado un material similar a renina en ratas (49-51), ésta podría ser otra enzima llamada tonina (52). En saliva de personas anéfricas, pero no en la de personas normales, también se ha encontrado actividad similar a la renina (53).

La renina de GSM se libera a la sangre y a la saliva. Los estímulos que aumentan la liberación renina de GSM son muy diferentes de los que aumentan la liberación de renina del riñón (31). La AII no tiene efecto sobre la secreción de renina de GSM

(54), pero inhibe la secreción renal (55). Además, los agonistas alfa-1 adrenérgicos aumentan la secreción de renina de GSM (hasta 100 veces los niveles de renina circulante), y la inhiben en riñón (31,55), mientras que la liberación renal de renina es estimulada preferentemente por los agonistas beta-adrenérgicos (55). Por último, la hipotensión y el bloqueo del sistema renina-angiotensina que estimulan la secreción renal de renina, no afectan la secreción de renina de GSM (31). Esta información sugiere que la renina de GSM no juega un papel en la regulación de la presión sanguínea.

La diferencia en el contenido de renina entre cepas consanguíneas de ratones en GSM está determinado por un solo gen regulador (Rnr), localizado en el locus Pep-3 en el cromosoma 1 (43,56), lo que explica las grandes variaciones de actividad de renina de GSM en cepas consanguíneas, ya que estas llevan diferentes alelos en el locus Rnr (57). Las cepas con bajos niveles de renina en GSM como la BALB/c tienen un gen estructural sencillo denominado Ren-1, y las cepas con altos niveles tales como la AKR o la Swiss tienen, además del gen Ren-1, el gen Ren-2 (37,52,58). La homología entre los genes Ren-1 y Ren-2 se extiende al menos sobre 10 Kb de ácido desoxiribonucleico (ADN) (52). Además, la comparación de la secuencia de bases de los ácidos desoxiribonucleicos complementarios (ADNc) de Ren-1 y Ren-2 demostró un 96% de homología (38).

Durante la ontogenia de los ratones, la cantidad de renina de GSM es variable, no se encuentra en los recién nacidos, pero aumenta con la edad, y alcanza su concentración máxima cuando el ratón adquiere un peso de 50 g (31). Por medio de experimentos de hibridación molecular y de síntesis de proteínas en sistemas acelulares, se ha demostrado que hembras y machos prepubescentes contienen cantidades similares de ARNm de renina en GSM (59), el cual aumenta con la edad. Durante la pubertad la actividad de renina también aumenta en ratones machos y en hembras tratadas con testosterona. El aumento en la secreción de renina de GSM en la pubertad se puede deber a una citodiferenciación de las células tubulares contorneadas o a la maduración de gránulos secretores (60). Por lo tanto, la actividad de renina de GSM cambia con los periodos de crecimiento y desarrollo, los cuales están caracterizados por cambios hormonales (59).

Gracias a la detección de los niveles de la cantidad del ARNm de renina se ha demostrado, en hembras y machos adultos, que el gen de renina de ratón se regula por testosterona (61,62). La concentración de renina disminuye después de la castración de los machos, y la restaura tratándolos con testosterona, en hembras tratadas con testosterona la actividad de renina aumenta (63). Por otra parte, la hormona tiroides modula positivamente la expresión del gen de renina (64). La tiroxina y la testosterona aumentan la transcripción del gen Ren-2 de renina (65). Además, los andrógenos regulan la conversión de renina de una cadena a renina de dos

cadena (eventos postranscripcionales en la GSM de ratón) (66).

La síntesis de ARNm de renina en GSM varía durante la ontogenia, mientras que el producido en riñón se mantiene constante (59,67); además, las cantidades relativas de la cadena 1 y de la cadena 2 de renina parecen cambiar en la GSM pero no en el riñón durante su desarrollo (59).

Se ha detectado al ARNm de angiotensinógeno (sustrato de renina), en la GSM de ratón (pero no en rata) (68), lo cual sugiere que la renina puede actuar sobre su sustrato dentro de la GSM para producir angiotensina la cual puede tener un papel intracelular que aún no se ha definido.

La distribución del factor de crecimiento nervioso (FCN) y el factor de crecimiento epitelial (FCE), se comparó con la de renina, tanto el FCN como el FCE se encontraron en los mismos gránulos que contienen renina, y su distribución fue también bastante homogénea (31). Además, hay evidencias de que los niveles del FCN y del FCE en GSM se correlacionan con los niveles de andrógenos durante la pubertad (57-59), y que responden a otros cambios en el entorno hormonal (59).

No se conoce aún la función de la renina secretada de GSM, sin embargo, ya que varios grupos de investigación en el mundo están trabajando intensamente en este campo, se espera que pronto

tengamos más información sobre su papel. También se espera que se dilucide el posible papel intracelular, si es que existe, de la renina de GSM.

ORGANOS REPRODUCTORES

ORGANOS REPRODUCTORES.

El SRA también se encuentra presente en los órganos reproductores. Su existencia fué descrita por primera vez por Stakeman en 1960 (69), quien encontró grandes cantidades de una sustancia en la placenta de gatos, la cual daba una respuesta presora como la de renina cuando se inyectaba en ratas. Parece que todo el sistema renina-angiotensina está presente en ovario (70). Se han observado altas concentraciones de prorrenina en los órganos reproductores femeninos (70-75). El ovario sintetiza grandes cantidades de prorrenina (76-78), la cual está presente en el fluido folicular ovárico en concentraciones 100 veces superiores a las que normalmente se encuentran en el plasma (79). De hecho, solo el 1% de renina en el fluido folicular ovárico esta en forma activa. El ARNm de angiotensinógeno está presente en ovario de rata (80), y las concentraciones de ésta proteína en el fluido folicular son parecidas a las del plasma (79).

La ECA se encuentra también tanto en el tejido ovárico como en el oolemma de ovocitos de conejas (81,82). En el tracto genital de conejas preñadas y en sus fetos también se ha demostrado una alta concentración de renina, además, se ha observado un aumento significativo de renina en la vagina y en el mesometrio, mientras que su formación en el oviducto parece que no se afecta por el embarazo, si aumentan sus niveles significativamente en vagina y

mesometrio (83). A este último se le considera como fuente de renina particularmente en ésta especie (75,84).

La renina se sintetiza en ovarios de rata (85). En las células de la teca ovárica humana también se ha demostrado ésta síntesis (22). No hay evidencia directa de secreción de renina activa en ovario, pero si se ha informado de la presencia de renina en el fluido folicular ovárico (72,73,86,87). La forma predominante de la renina en ovario (72,73), en placenta (88-90) y en útero de humanos es prorrenina; que en los últimos 10 años, ha recibido mucha atención (76,91,92), ya que es el precursor biosintético de renina (77,78,93,94). La prorrenina normalmente circula en plasma de hombres y de mujeres en concentraciones aproximadamente 10 veces mayores que las de renina activa (76), el riñón es la principal fuente de prorrenina circulante, como se demuestra por el hecho de que los niveles circulantes de este precursor disminuyen 90% después de la nefrectomía bilateral (95).

La secreción de prorrenina ovárica cambia dinámicamente durante el ciclo menstrual (71) y durante la gestación (75,96-98) (Figs.3a y 3b). La secreción ocurre durante el surgimiento de la HL y cuando la GCh está presente en sangre durante el embarazo. Se han encontrado bajos niveles de renina activa en asociación con altas concentraciones de prorrenina en fluido folicular ovárico después de una estimulación gonadotrópica (99). La cantidad de prorrenina secretada por el ovario humano cambia también

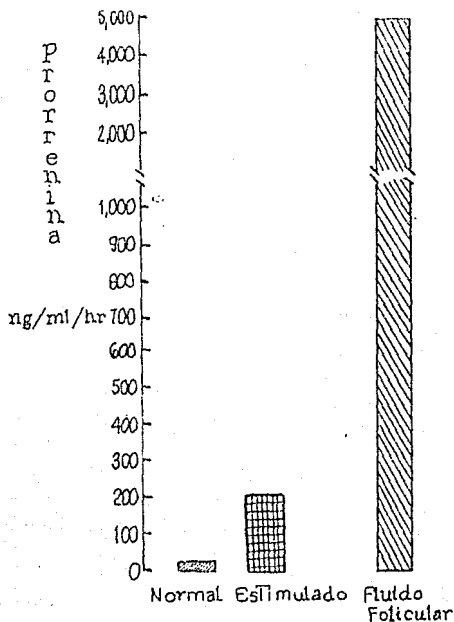


Fig. 3a. CONCENTRACIONES DE PRORRENINA EN EL PLASMA DE SEIS SUJETOS NORMALES DURANTE LA FASE FOLICULAR DEL CICLO MENSTRUAL (IZQUIERDA), EN EL PLASMA DE TRES MUJERES DESPUES DE UNA HIPERESTIMULACION OVARICA (CENTRO), Y EN EL FLUIDO FOLICULAR DE UNA MUJER, TREINTA Y SEIS HORA DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE hCG. LA ACTIVIDAD DE PRORRENINA ESTA EXPRESADA COMO CANTIDAD DE AI (ng/ml/h) (114).

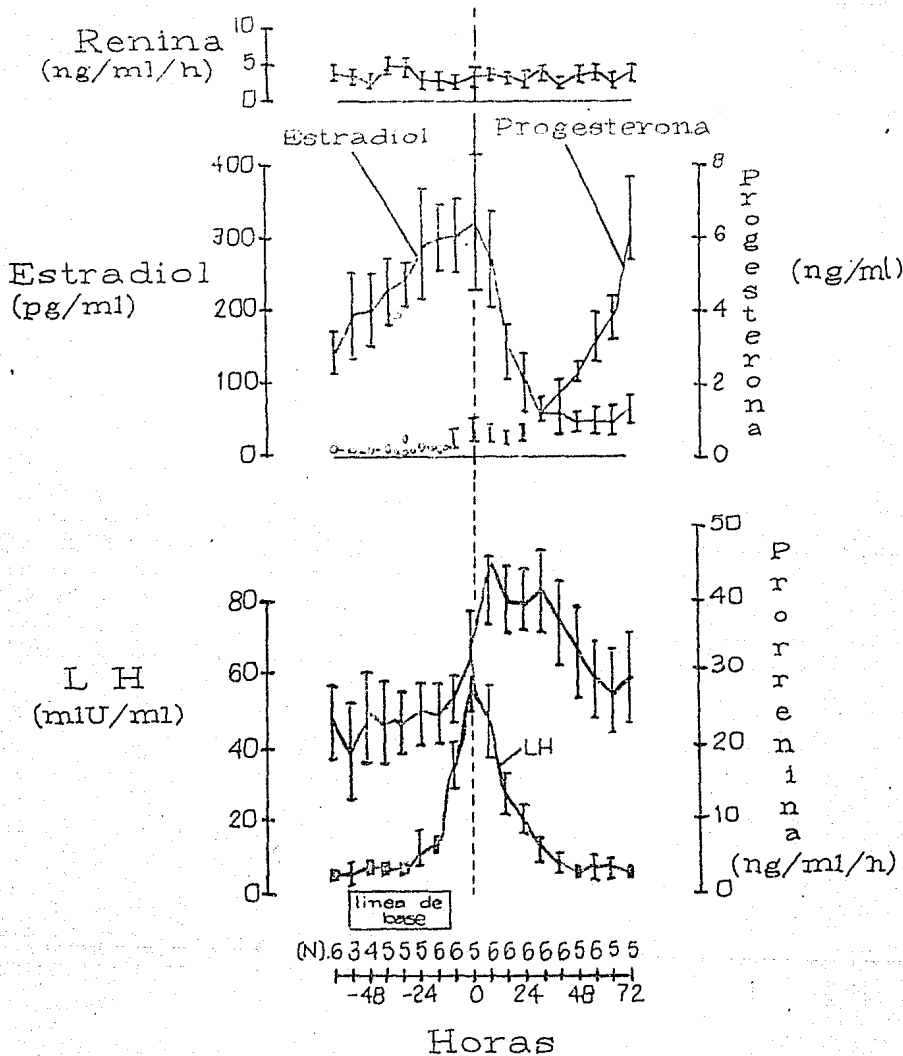


Fig. 3b. CAMBIOS LOS NIVELES DE RENINA ACTIVA, ESTRADIOL, PROGESTERONA, HORMONA LUTEINIZANTE (HL) Y PRORRENINA DURANTE EL CICLO MENSTRUAL MEDIO, EN SEIS SUJETOS NORMALES. LA ACTIVIDAD DE RENINA Y PRORRENINA ESTAN EXPRESADAS COMO CANTIDAD DE AI (ng/ml/h) (114).

predeciblemente en sangre (cerca de tres días) durante el ciclo menstrual medio en el tiempo de surgimiento de HL (71,100). Estos son estables durante las dos semanas de la fase folicular del ciclo, durante la cual un huevo es normalmente seleccionado para la maduración. La secreción, en este tiempo en la mujer normal, es tal que la prorrenina del plasma se duplica, justo cuando HL aumenta. Este cambio en el nivel de prorrenina no está asociado con cambios en el nivel plasmático de renina. La cantidad de prorrenina en plasma se acerca a los valores basales durante la fase luteal media, este es mucho más bajo que el medido en la mitad del ciclo, y el nivel de renina activa es también por lo general elevado. El aumento en renina activa en este periodo parece ser el resultado del efecto diurético de progesterona (101). Este aumento ocurre precisamente durante la ovulación, por lo que se considera que la fuente de ésta prorrenina parece ser el folículo ovárico maduro (79,96,103). En mujeres que han estado bajo una hiperestimulación ovárica se ha encontrado que el aumento en prorrenina plasmática durante la ovulación está directamente relacionado al número de folículos ováricos maduros (102).

Durante el embarazo, el ovario secreta prorrenina (75,96-98). Los niveles de prorrenina se elevan durante la gestación y disminuyen muy lentamente después del parto, tomándole muchos días para regresar a su basal (97). La secreción de prorrenina por el cuerpo luteo puede ser muy sensible a la GCh, ya que los niveles máximos de prorrenina plasmática ocurren antes de que la GCh

alcance su nivel máximo (98). Esta sensibilidad a la GCh puede cambiar durante la gestación, ya que los niveles de prorrenina plasmática tienden a caer después de la doceava semana de gestación, cuando GCh cae de su nivel máximo.

Se ha mencionado que la placenta podría ser la fuente de prorrenina (88-90), pero existe poca evidencia de que, al menos en humanos, la placenta secreta renina activa. No se conoce mucho de la prorrenina placentar, sin embargo, se ha encontrado que se sintetiza en las células coriónicas (89,98) y que probablemente se secrete al fluido amniótico ya que se le encontró ahí en altas concentraciones (88). Symonds y cols. (103), han sugerido que las altas concentraciones de renina en corión y amnios son evidencia de formación local de renina. Otros estudios (104) sugieren que la decidua humana es la principal fuente de prorrenina en la unidad útero placentar durante el embarazo. Un aumento de 10 veces en los niveles de prorrenina plasmática maternal ocurre en el embarazo temprano (105-107), y estos niveles son mantenidos durante la gestación. Este aumento en el nivel de prorrenina ocurre muy poco después de la concepción y cae lentamente después del parto. La prorrenina del plasma alcanza sus niveles máximos dentro de las primeras 4 semanas después de la concepción y su caída después del parto es mucho más lenta que la de otras hormonas placentales, por ejemplo, GCh tiene una vida media mucho más corta (97). Sin embargo, la actividad de renina no está limitada a la placenta como en algunos mamíferos, sino que

también puede encontrarse en útero y en vagina preferentemente durante el embarazo (108-110). Aún en útero de conejas no preñadas, la renina puede demostrarse en animales en crecimiento (47).

La renina plasmática no aumenta durante el surgimiento de HL (100), por lo que la renina activa aumenta los primeros días después de la administración de GCh (102), justo cuando la prorrenina del plasma alcanza sus niveles más altos, por lo que el SRA del ovario parece funcionar independientemente de renina circulante.

Los receptores de AII están presentes en ovario y estos cambian ante estímulos fisiológicos (111). El cambio en el nivel de prorrenina plasmática durante el embarazo se debe a la secreción de prorrenina proveniente de ovario la cual es producida por el folículo ovárico maduro.

Otros estudios (112) demuestran que la expresión del gen de renina en el ovario se estimula por la HFE, la HGP, la HL y la GCh, que, a su vez, estimulan la producción o secreción de prorrenina ovárica (72). Para explicar la abundancia de prorrenina, y la virtual ausencia de renina en el ovario, Sealey y cols. (72,113,114) piensan que la prorrenina no necesita convertirse en renina activa para tener efecto. Esta hipótesis esta basada en el hecho de que, cuando la prorrenina se acidifica

a pH 3.3 o se enfria a 0°C en el laboratorio, desarrolla actividad catalítica intrínseca, sin ruptura del segmento pro (115-119). Por lo tanto, Sealey y cols. (72,113,114) piensan que, in vivo, la prorrenina se puede activar reversiblemente al unirse a un receptor específico (Fig. 3c) y así dar inicio a los eventos en cascada que conducen a la formación localizada de AII (Fig. 3d). Esta hipótesis encuentra apoyo en el hecho de que el angiotensinógeno está presente en el fluido folicular ovárico (79).

En los órganos reproductores masculinos, también está presente el SRA. La prorrenina se sintetiza en testículos (68,120-122) y se ha localizado, hasta ahora, en células intersticiales (123-125) (Fig. 3e), el gen de renina se transcribe en próstata de rata (121). El ARNm de angiotensinógeno se encuentra en testículos de ratón pero no de rata, mientras que el ARNm de renina se encuentra solo en algunas especies (68).

En poblaciones aisladas de células de Leydig homogéneas de testículos de ratas, coexisten renina, ECA y angiotensinas I, II y III. La coexistencia de angiotensinas con las enzimas que las forman, son una evidencia de su síntesis en células intersticiales por mecanismos intracelulares. Las células germinales contienen bajos niveles de AII, pero no contienen AI, actividad de renina o de ECA, por lo que se puede concluir que en estas células, AII no es producto de síntesis local (124). Además, la actividad de

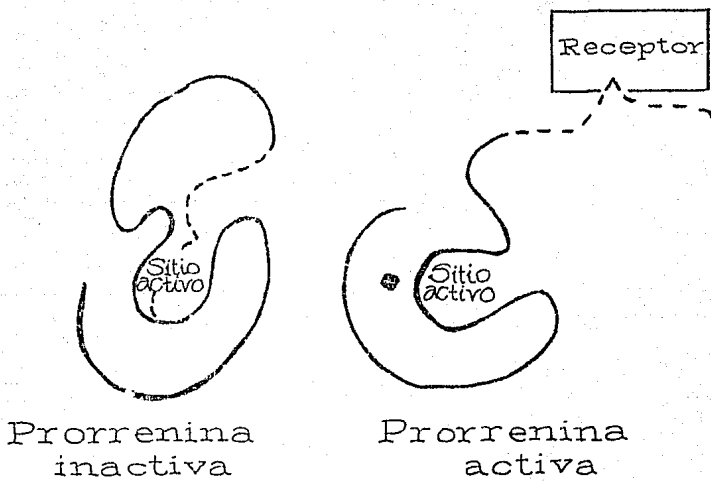


Fig. 3c. HIPOTESIS; ACTIVACION DE LA PRORRENINA POR UN RECEPTOR ESPECIFICO (114).

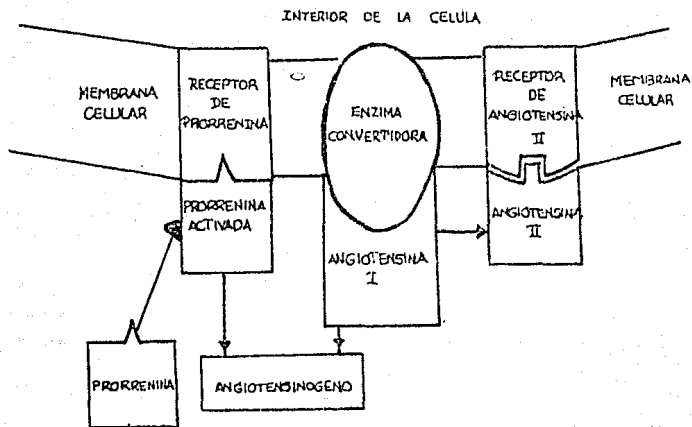


Fig. 3d. MECANISMO HIPOTETICO DE ACCION DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA LOCAL, QUE PUEDE FUNCIONAR EN TEJIDOS DONDE EL GEN DE RENINA SE EXPRESA Y EN EL CUAL PRORRENINA NO ES PROCESADA A LA FORMA ACTIVA (114).

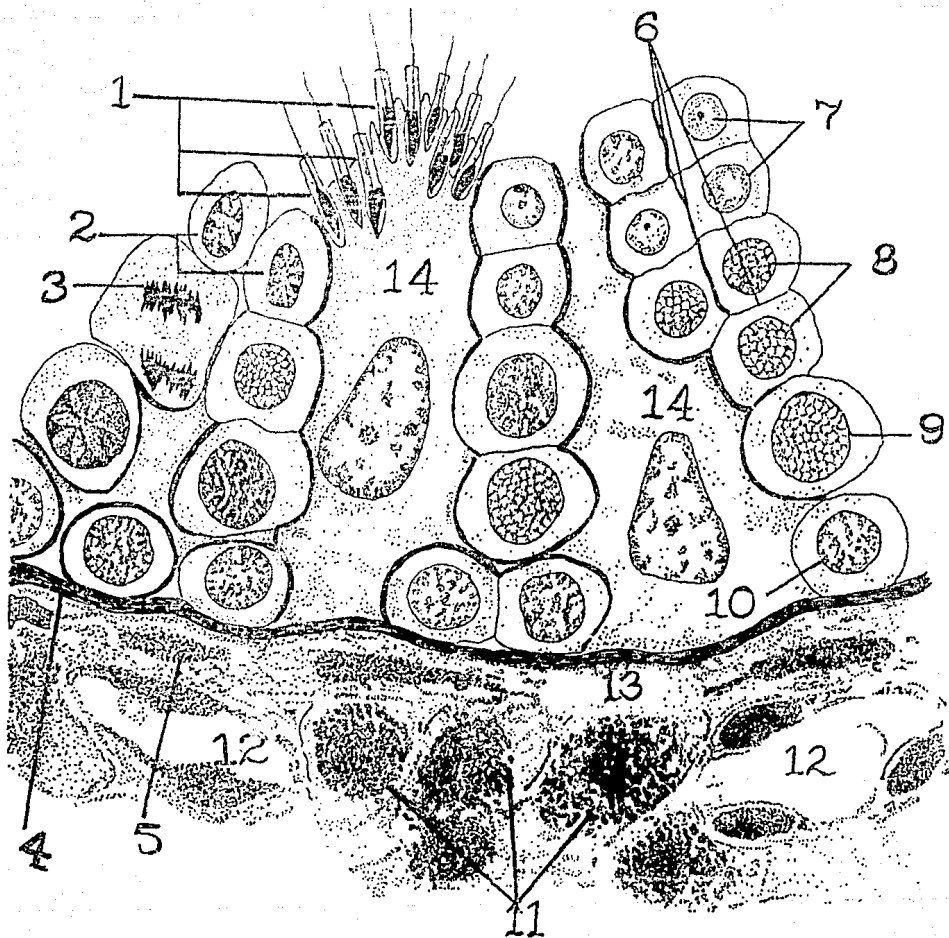


Fig. 3e. EPITELIO SEMINIFERO.

- | | |
|----------------------------|--------------------------------|
| 1. Espermatozoides | 8. Espermatozoides secundarios |
| 2. Espermioogénesis | 9. Espermatozoides primarios |
| 3. Mitosis | 10. Espermatozoides |
| 4. Membrana | 11. Células intersticiales |
| 5. Fibroblastos | 12. Capilar |
| 6. Puentes citoplasmáticos | 13. Células mioides |
| 7. Espermatozoides | 14. Células de Sertoli |

ECA aumenta paralelamente con la formación de esperma maduro en testículos de rata, lo que sugiere que las altas concentraciones de ECA en testículos puede estar relacionada con su papel en la espermatogénesis, o en funciones tales como la motilidad del esperma y/o fertilización (81,124).

Se desconoce el papel de prorrenina en el ciclo menstrual y durante la gestación. Como hemos visto, la renina también se encuentra en células de Leydig de los testículos y su gen se transcribe en próstata de rata, por lo que la prorrenina podría estar involucrada en el aparato reproductor masculino. Pero se requieren más estudios para investigar el papel de prorrenina en la reproducción humana que podría revelar la causa de la hipertensión que frecuentemente ocurre en el embarazo. Lo que si se sabe es que si se bloquea el efecto de AII con saralasin se reduce el número de huevos encontrados en las trompas de falopio de ratas después de una hiperestimulación (118). Se puede ver, por lo tanto, que la prorrenina ovárica, de alguna manera regula la producción de AII y le confiere un efecto tisular local. Se sugiere que se podrían improvisar métodos para el tratamiento de infertilidad y control de la natalidad (72,113,114). En resumen, podríamos decir que prorrenina puede jugar un papel clave en el SRA extra-renal que funciona independientemente de renina activa circulante, concretamente en los órganos reproductores. Este nuevo sistema de prorrenina parece estar involucrado en la función reproductiva a través de su papel en la producción de AII. Ya que

la AII produce vasoconstricción (126), estimula la biosíntesis de aldosterona (127), la formación de prostaglandinas (128) y la angiogénesis (129), puede participar en la contracción ovárica y la extrusión del nuevo huevo (130), en la ruptura folicular (131), en la biosíntesis de esteroides o aún en la neovascularización. Alternativamente, la prorregina puede tener un efecto fisiológico no definido independientemente de la generación de AII (96). Futuros trabajos relacionados a la función de prorrenina ovárica pueden tener impacto en los campos del control de la natalidad, infertilidad y toxemia del embarazo (113).

CORAZON Y VASOS SANGUINEOS

CORAZON Y VASOS SANGUINEOS.

El SRA juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular (4,132-135). Este sistema está compuesto de sistemas tisulares locales autócrino-paracrinos así como de un sistema endócrino. El SRA vascular local puede ser particularmente importante en el control a largo plazo del sistema cardiovascular. Los ARNm de renina y de angiotensinógeno se expresan en la mayoría de los órganos que juegan un papel importante en la homeostasis cardiovascular como riñón, glándulas suprarrenales, cerebro, corazón y vasos sanguíneos (6,68,135,136). Hay varios informes que sugieren que la renina se sintetiza en corazón (6,68,136)(Fig. 4a). Por medio de hibridaciones histoquímicas in situ se demostró la coexpresión de los genes de renina y de angiotensinógeno en corazón, especialmente en los miocitos auriculares y ventriculares, siendo la expresión más alta en aurícula que en ventrículo (136,137). Estos hallazgos son una fuerte evidencia de la existencia de un SRA endógeno local; sin embargo, las evidencias que se ofrecen como prueba de la existencia de renina en corazón, no documentan la presencia de renina extractable en corazón de rata o de otras especies, excepto en ratón, en donde se obtuvieron solo pequeñas cantidades en 4 animales estudiados (136). Además, Ekker y cols. (138), con un método más sensible basado en la amplificación de las secuencias del ARNm de renina por la reacción en cadena de polimerasa, no

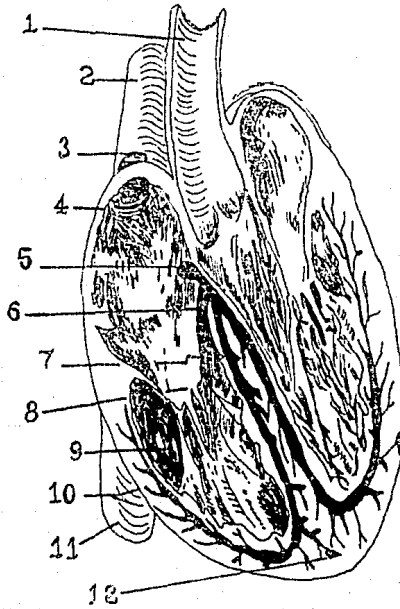
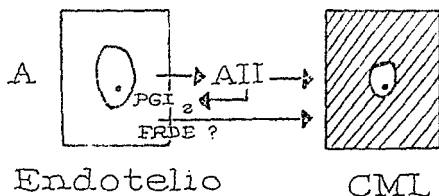


Fig. 4a. ESQUEMA DEL CORAZON (409).

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 1. AORTA | 7. RAMA DEL HAZ |
| 2. VENA CAVA SUPERIOR | 8. VALVULÁ AURICULO VENTRICULAR |
| 3. NODO SENO AURICULAR | 9. VENTRICULO DERECHO |
| 4. AURICULA DERECHA | 10. FIBRAS DE PURKINGE |
| 5. NODO AURICULO VENTRICULAR | 11. VENA CAVA INFERIOR |
| 6. HAZ AURICULO VENTRICULAR | 12. VERTICE DE LOS VENTRICULOS |

podieron detectar la transcripción de renina en corazón. Estos hallazgos ponen en duda la evidencia de la síntesis local de renina en corazón. Se encontró AII en miocardio por métodos de cromatografía líquida y de radioinmunoanálisis (139), y se sugiere que esta puede ser internalizada por células blanco con una subsecuente localización en mitocondria y núcleo (140). Estudios recientes proveen evidencia de la existencia de receptores específicos para AII en el núcleo celular (141), y al menos algunos de estos receptores se encuentran presentes en la cromatina (142). Esto sugiere que AII puede tener un efecto estimulador sobre la síntesis de ARNm (143,144) y el aumento de la solubilización de cromatina por la endonucleasa micrococcal (145). Ambos efectos sugieren una acción directa de AII en la activación del gen y en la síntesis del ARNm (145,146). AII posee propiedades inotrópicas positivas (147); influye en la función cardíaca y en el metabolismo, especialmente durante la isquemia y la reperfusión, y puede jugar un papel en la hipertrofia vascular y cardíaca, además, puede estimular directamente la síntesis de ADN, ARN y proteínas en los miocitos cardíacos y en una variedad de otros tejidos (148). La AII local puede también estimular la hipertrofia vascular al facilitar la liberación de catecolaminas de las terminaciones nerviosas simpáticas (Fig. 4b) (149,150). Además, se ha demostrado que la AII induce directamente a) hipertrofia, pero no hiperplasia en célula de músculo liso estática en cultivo (150a) y b) la expresión secuencial de protooncogenes c-fos y c-myc, así como el factor de crecimiento

Interacción entre células endoteliales con células del músculo liso.



Interacción entre células del músculo liso.

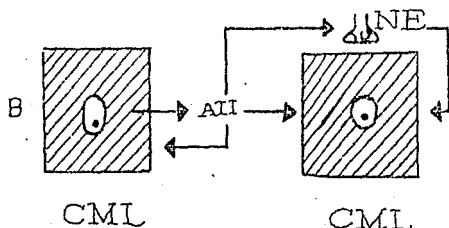


Fig. 4b. POSIBLES MECANISMOS DE ACCION DEL SRA VASCULAR.

A. CELULAS ENDOTELIALES LIBERAN AII, LA CUAL ESTIMULA LA SECCION AUTOCRINA DE PROSTAGLANDINAS (PGI₂) Y POSIBLEMENTE DEL FACTOR RELAJANTE DERIVADO DEL ENDOTELIO (FRDE). ESTOS AGENTES VASOACTIVOS INFLUYEN EN EL ESTADO CONTRACTIL DEL MUSCULO LISO VASCULAR.

B. LAS CELULAS DEL MUSCULO LISO (CML) PUEDEN LIBERAR AII, LA CUAL ESTIMULA LA CONTRACCION AUTOCRINA. LA AII PUEDE TAMBIEN PRODUCIR UNA INFLUENCIA PARACRINA SOBRE EL TONO DEL MUSCULO LISO POR ACTIVACION DE LOS RECEPTORES DE AII, SOBRE LAS CELULAS DEL MUSCULO LISO ADYACENTE O POR LA FACILITACION DE LA LIBERACION DE NOREPINEFRINA (NE) DE LAS TERMINACIONES NERVOSAS SIMPATICAS (135).

autócrino llamado factor de crecimiento derivados de plaquetas (150b). Estos datos sugieren que AII puede estimular el crecimiento de las células de músculo liso vascular, al inducir la expresión de los genes regulatorios del crecimiento y por lo tanto modulando la regulación a largo plazo de la resistencia vascular. Esta influye sobre las células de músculo liso vascular puede jugar un papel importante en la patogénesis de la hipertensión. También se ha localizado al ARNm de angiotensinógeno en vasos sanguíneos (391). El ARNm de angiotensinógeno puede detectarse en la capa media arterial y en la grasa periadventicia (150c,150d).

La actividad de renina y la presencia de angiotensinas se ha demostrado en arterias grandes y pequeñas, así como en las arterias aorta, renal, carótida, coronaria y mesentérica (151). Además, se detecto actividad de renina en las venas (151). La distribución de renina en los vasos sanguíneos se ha examinado por métodos inmunohistoquímicos usando anticuerpos específicos contra renina (6,152), y se ha observado una tinción intensa en la aorta y en las arterias grandes. La tinción se localiza particularmente en la región endotelial íntima y en los 2/3 externos de la capa muscular media, así como en la región periadventicia. Se observa tiempo después una tinción en las terminales nerviosas nonadrenérgicas y en el vasovasorum. Además, se aprecia una tinción uniforme en las células del músculo liso y endotelial, y en las capas del músculo liso de las venas. Estos datos son

apoyados por experimentos de síntesis de renina por células endoteliales y de músculo liso (152a,152b).

Hasta ahora hay evidencia tanto para la síntesis local como para la captación de renina en vasos sanguíneos (Fig. 1d). Loudon y cols. (153) informaron que los vasos sanguíneos son capaces de captar renina de la circulación, y además, por medio de hibridaciones histoquímicas in situ, localizaron al ARNm de renina en las células del músculo liso de vasos sanguíneos humanos.

Los SRA tienen complejas funciones fisiológicas específicas de cada tejido. Estos sistemas locales pueden influir en las respuestas farmacológicas a los inhibidores de ECA. La ECA está presente en muchos tejidos (154-156), y está localizada en el endotelio de todos los vasos sanguíneos (157-161). El efecto tisular local del inhibidor de ECA puede determinar su duración de acción y la diferencia del flujo sanguíneo y las respuestas de los tejidos. Así también pueden reducir el tono vascular coronario por mecanismos no mediados por AII (148). Esto incluye la estimulación de la biosíntesis de prostaglandinas y la atenuación de la liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas (162-164).

Los inhibidores de ECA reducen la hipertrofia cardíaca y vascular en el hombre y en animales (165-167). La importancia de la ECA tisular se ha estudiado por varios investigadores (154-

156). En estos estudios la magnitud y duración de la reducción de la presión sanguínea parecen estar correlacionados con la inhibición de la actividad de la ECA en ciertos tejidos críticos, más que por la inhibición de la actividad de la enzima del suero, lo que demuestra que los inhibidores individuales de la ECA pueden diferir en su distribución de su tejido y en la duración de la inhibición. Los inhibidores de la ECA interrumpen agudamente la circulación del SRA y la baja de la presión sanguínea. En respuesta a los inhibidores ECA, la actividad de la ECA del plasma es suprimida, y la AII del plasma disminuye, cuando la actividad de la renina del plasma aumenta. Los inhibidores de la ECA pueden disminuir la presión sanguínea en pacientes hipertensos con actividad de renina del plasma normal o baja (6,168). Pero hay quien afirma (168-169) que ninguno de los inhibidores ECA o inhibidores de renina tienen un efecto sobre la presión sanguínea en la hipertensión por DOCA y sal o en el aldosteronismo primario humano. Se han observado efectos parciales sobre la presión sanguínea en algunos pacientes con una hipertensión de renina baja, pero estos pacientes tienen cantidades medibles de renina, y sus niveles de aldosterona se reducen por el bloqueo de la formación de AII, ésta reducción se encuentra acompañada por retención de potasio y de natriuresis (172). Además, en esta situación, la presión sanguínea alta puede restaurarse si pequeñas cantidades de angiotensina son reinfundidas para reproducir su nivel original en la sangre (173). Otros mecanismos aparte de la inhibición de la producción de AII se han implicado en las

respuestas de los inhibidores de ECA (174).

La AII producida localmente puede influir en la función vascular a través de efectos paracrinos o autocrinos, la AII vascular puede afectar el estado contráctil de los vasos sanguíneos (136). Las células del músculo liso que producen AII pueden inducir vasoconstricción por activación de sus propios receptores de AII y aquellos adyacentes a las células del músculo liso (136). Además, la AII puede actuar presinápticamente en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas produciendo un aumento en la liberación de norepinefrina, un vasoconstrictor (Fig. 4b). Por otra parte, es posible que AII pueda inducir vaso relajación por medio de la liberación endotelial de prostaciclina o del factor relajante derivado del endotelio (Fig. 4b).

Parece ser que los péptidos inhibidores de renina y los anticuerpos monoclonales antirenina tienen efectos cardiovasculares independientes de la actividad de renina plasmática circulante, lo cual sugiere que en el SRA son fisiológicamente operativos en algunas circunstancias (6,174-177).

Se ha demostrado mediante la técnica de perfusión in vitro e in vivo, que el SRA es un sistema vasoconstrictor, para regular la resistencia periférica (69). La generación de AII a partir del angiotensinógeno por el tejido vascular también ejerce una

influencia facilitadora sobre la neurotransmisión simpática. El posible papel presor del SRA vascular esta aún por conocerse. Existe alguna evidencia que apoya el papel para la angiotensina vascular en la determinación del rendimiento de las arterias grandes y como de un mediador inflamatorio. De aqui que el SRA haya sido relacionado con la patología del sistema cardiovascular y es por lo general un gran blanco terapéutico (148). El aumento en la comprensión de los patrones del SRA vascular puede ayudar a entender la patofisiología de las enfermedades circulatorias incluyendo la hipertensión y pudiendo así guiar a formas de tratamiento más efectivos y novedosos.

GLANDULA SUPRARRENAL

GLANDULA SUPRARRENAL.

Desde 1952 se encontró en el tejido suprarrenal una enzima con la capacidad de degradar al sustrato de renina (178). Posteriormente, en 1967 se encontró actividad de renina (o parecida a renina) en las glándulas suprarrenales de conejo (179). Desde entonces se ha informado de la presencia de renina en las glándulas suprarrenales de varias especies incluyendo a la rata (180), perro (181), bovinos (182), y al hombre (183-186). Actualmente, todos los componentes del SRA se han encontrado en la glándula suprarrenal: prorrenina, renina, angiotensinógeno, ECA, AI y AII (187). Por el método de Northern blot se ha identificado al ARNm de renina y de angiotensinógeno en la glándula suprarrenal (80,187-189), y el ARNm de renina se ha localizado en las células de la zona glomerulosa (ZG) (Fig.5), donde también se sintetiza aldosterona (187,189-191). Estos datos sustentan la idea de que estos componentes se sintetizan a nivel local. Con anticuerpos antirrenina se demostró renina específica inmunorreactiva en varios tejidos, incluyendo glándula suprarrenal de rata y de humano (192-196). La caracterización bioquímica de esta enzima suprarrenal revela muchas similitudes con la renina renal pura (186). En 1938, Goormaghtigh y cols. (197), encontraron que las arteriolas de la cápsula de la glándula suprarrenal contienen células epitelioideas que son muy similares a las células yuxtglomerulares en el riñón. Ryan (179), encontró que las

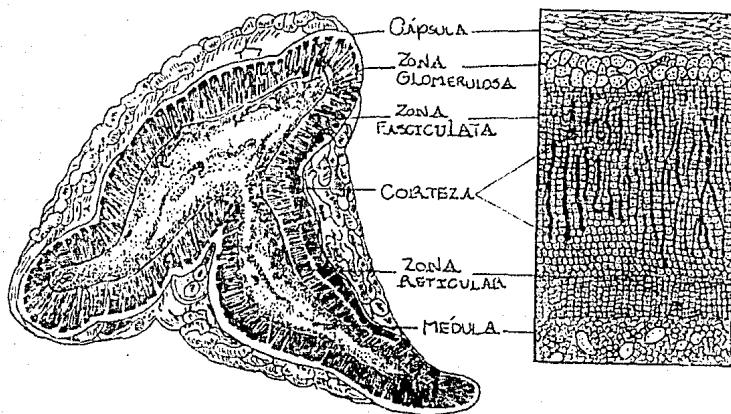


Fig. 5. ESTRUCTURA MACROSCOPICA Y MICROSCOPICA DE LA GLANDULA SUPRARRENAL (407).

concentraciones altas de enzima con actividad de renina en la glándula suprarrenal de bovinos se localiza en la médula adyacente a la vena central. Naruse e Inagami (196), demostraron que la concentración de renina es más alta en la corteza suprarrenal que en la médula de ratas SHR que en la médula, por lo que sugirieron una posible estimulación de la actividad adrenocortical, además, la concentración aumentó marcadamente después de la nefrectomía. La renina suprarrenal se inactiva con anticuerpos específicos de renina, que no reaccionan con catepsina-D o con otras proteasas ácidas. Aguilera y cols. (198) también presentaron evidencia indicando que la actividad de renina en la glándula suprarrenal de rata es más alta en la cápsula. Por lo tanto, Aoki (199) sugiere, que la glándula suprarrenal puede jugar un papel en la patogénesis de la hipertensión en las cepas SHR, además de varios factores ya implicados como: mecanismos neurogénicos, insuficiencia renal, e hipertrofia cardiovascular (196).

La glándula suprarrenal de ratones contiene una alta actividad similar a renina comparada con la glándula suprarrenal de otras especies y otros tejidos de ratón excepto en riñón y en glándula submandibular. Esta enzima está muy relacionada inmunológicamente a la renina y es distinta de las proteasas ácidas como catepsina-D (198).

El peso molecular de la renina suprarrenal, determinado por

cromatografía de Sephacryl-S 200, es de 48,000 Da, que está dentro del rango (45,000-50,000 Da) de peso molecular de la renina renal activa humana (199-203). El punto isoeléctrico de la renina suprarrenal es de 5.40, similar al punto isoeléctrico de la renina de riñón (202,206).

La concentración de renina en la glándula suprarrenal está influenciada por reguladores fisiológicos como son: la deficiencia de sodio o aumento de potasio, y por ACTH y nefrectomía (187). La alta correlación positiva entre la concentración de renina y la concentración de aldosterona en las glándulas suprarrenales aporta evidencia de que el SRA suprarrenal local está modulando la producción de aldosterona (180,187). Esto sugiere el posible eslabón de la aldosterona para el desarrollo de la hipertensión en cepas SHR (207).

Una dieta deficiente de sodio estimula la síntesis de ARNm de renina, que a su vez trae como consecuencia el aumento en la síntesis de novo de renina y de su actividad (208). La especificidad de la estimulación de la proteína y la síntesis del ARNm por el tejido capsular suprarrenal como consecuencia de la dieta baja en sodio aún no es muy clara. El estudio de la dieta alta en potasio en el SRAA, ha sido estudiado por muchos investigadores, que mostraron que la concentración de enzima suprarrenal disminuye después de una depleción de sodio y potasio (209). Además, una dieta alta en potasio aumenta la aldosterona

(210,211), disminuye la actividad de renina (212), y la concentración de AII en plasma y aumenta los receptores de AII en la glándula suprarrenal (213). Las ratas con dietas bajas en sodio contienen más renina en el tejido de la zona glomerulosa que las ratas con dieta normal (180). Ganten y cols. (209) y Aguilera y cols. (198), han realizado estudios del balance de sodio que han mostrado que cambios en la dieta de sodio inducen cambios en la concentración de renina en las glándulas suprarrenales de ratas genéticamente hipertensas.

El nivel de renina suprarrenal aumenta después de la nefrectomía, en contraste con la notable disminución en la actividad de la enzima en plasma que indica que la renina suprarrenal es endógena y no proviene del plasma o del riñón (196).

Tres factores estimulan el aumento de renina suprarrenal en respuesta a la nefrectomía (214):

1. La pituitaria a través de la liberación de ACTH.
2. Una estimulación directa por el nivel alto del potasio del plasma.
3. La ausencia de AII impide que se cierre el circuito de retroalimentación negativa, que normalmente opera.

En todo caso, parece estar establecido, que la alta

concentración de renina suprarrenal contribuye al aumento en la concentración de aldosterona observada en ratas después de la nefrectomía (214).

Usando anticuerpo antirrenina se demostró en el tejido del feocromocitoma humano, una alta actividad de renina cuyo origen es de cresta neural. Estos resultados proporcionan evidencia bioquímica e inmunológica de la presencia del SRA dentro de las células neurales humanas (186). Por otra parte, existen interrelaciones entre el SRA y el sistema nervioso simpático. Por medio de pretratamientos con anticuerpos se confirmó que la actividad específica de renina comprende la mayoría de la actividad total de renina en el feocromocitoma humano, como es el caso con la renina del neuroblastoma humano (215).

El peso molecular de la renina del feocromocitoma estimada por filtración de gel a través de Sephadex G-100 es cercano a - 47,000 Da, (194,202,203,205,216).

Por medio de diferentes patrones isoenzimáticos hay evidencia que el feocromocitoma sintetiza localmente renina (217). Estos hallazgos sugieren que la presencia de renina es consecuencia de una producción local de renina más que por contaminación de enzima del plasma. El significado funcional de renina, de la ECA en el feocromocitoma no es claro. Sin embargo, se ha informado que la AII tiene un papel modulador en la neurotransmisión adrenérgica

(218) y también se ha encontrado que aumenta la concentración de norepinefrina en la hendidura sináptica (219). Además, se sabe que la AII aumenta el flujo simpático por una acción sobre el sistema nervioso central (220), la médula adrenal (221), y el ganglio simpático (222), como resultado la AII aumenta los niveles de norepinefrina no solo en la hendidura sináptica sino también en la sangre. Esto sugiere que AII se generó probablemente por la acción de la ECA y que puede modular de alguna manera la secreción de catecolaminas por el tejido del feocromocitoma. La AII estimula tanto a la corteza suprarrenal para la esteroidogénesis (223-226) como a la médula para la biosíntesis (227) y la liberación de catecolaminas (228). La AII, puede estimular al sistema nervioso simpático, tanto central (220) como periférico (219,229).

La renina suprarrenal puede ejercer su efecto generando AI a través de un mecanismo intracelular muy semejante a los casos de células del neuroblastoma (230) y yuxtaglomerulares en cultivo (231). Además, es posible que la AI y la AII formadas se liberen de una manera parácrina para actuar sobre células adyacentes (201).

CEREBRO

CEREBRO

El SRA cerebral juega un papel crucial en la regulación del funcionamiento cardiovascular y de la homeostasis de fluidos del cuerpo (232,234). Desde los informes iniciales de la presencia de renina en el cerebro hace 15 años (234,235), se han realizado muchos estudios con el fin de dilucidar su papel en este tejido. Con el uso de técnicas inmunohistoquímicas e inmunoquímicas varios estudios demostraron renina inmunorreactiva en cerebros de rata, ratón y humano (234-240). Con el advenimiento de la tecnología del ADN recombinante, fué posible examinar si las secuencias de ARNm de renina y de angiotensinógeno están presentes en el cerebro (20,241-245). Se demostró así la existencia del ARNm de renina en tejido cerebral, que permite la síntesis local de renina en este tejido (20,80,246-249), aún cuando la cantidad relativa de ARNm de renina es baja, en contraste con el ARNm de angiotensinógeno que es relativamente abundante (20). La renina se encuentra ampliamente distribuida en el cerebro, encontrándose altas concentraciones en las glándulas pituitaria y pineal, en plexo coroides, hipotálamo, cerebelo y núcleo amigdaloides (250). La renina está asociada con varias células tipo en el cerebro, predominantemente con neuronas; especialmente se han encontrado altos niveles de actividad de renina en las terminales nerviosas (250). Sin embargo, los análisis inmunohistoquímicos demuestran que parte de la renina inmunorreactiva está asociada con la glia

(240,251-255). En rebanadas de cerebro la secreción basal de renina se estimula por la depolarización inducida por K^+ , y por estimulación eléctrica (256), lo que sugiere que la renina cerebral se procesa en o por medio del aparato de Golgi, y no permanece en el citosol, como anteriormente se pensaba. Por lo tanto, el almacenamiento y regulación de la liberación de renina de las células cerebrales, es un proceso regulado, tal como sucede en las células YG del riñón (256-261). Sin embargo, mientras que la depolarización inhibe la secreción renal de renina, esta estimula la secreción cerebral. La renina inmunorreactiva se encuentra distribuida de manera no uniforme en el cerebro de ratones y de humanos (237- 240); en contraste a la rata donde la renina inmunorreactiva se acumula selectivamente en diferentes regiones (239). Por lo que existe una aparente discordancia en la distribución de la renina en cerebro de rata (239,249,251). La renina inmunorreactiva asociada con células cerebrales puede representar renina inactiva y activa (261). La presencia de renina en el cerebro ha sido materia de controversias debido a que un número de proteasas ácidas como la catepsina-D, pueden generar AI a partir de angiotensinógeno (262). Sin embargo, la demostración subsecuente de que a) la renina cerebral se activa a pH neutro después de su separación de la catepsina-D y de otras proteasas ácidas, b) su actividad in vivo se inhibe por anticuerpos específicos de renina y péptidos inhibidores (236,246,263-265), establecen que la renina cerebral es "renina verdadera".

El cerebro es un sistema neural constituido de estructuras interconectadas localizadas principalmente en el área del peritercio ventricular, el hipotálamo y el tallo cerebral (Fig. 6a y b). Otras estructuras se encuentran en este sistema, como el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) (266,267), que funciona como centro de dependencia directa o indirecta aportando información de los sitios receptores como el órgano subfornical (OSF) y el órgano vasculosum de la lámina terminalis, para los sitios efectores como la pituitaria y el cerebro posterior dorsal (268,269). El NPV parece estar localizado estratégicamente como el mayor punto transmisor en el SRA cerebral, el cual consta de ambos elementos receptivos y componentes efectores. El NPV es importante ya que difunde el consumo receptivo a sitios apropiados en la pituitaria y en el cerebro posterior (270). Las neuronas del NPV contienen el precursor angiotensinógeno, AII y AIII. Usando métodos de alta resolución se visualizó el camino neurofísico del NPV, así como también la estructura de los cuerpos celulares, los tractos fibrosos y campos terminales (270).

Mediante análisis inmunohistoquímicos se ha observado, que se secretan grandes cantidades de prorrenina en el cerebro. En cerdo (263) y perro (272) la actividad de la renina cerebral puede aumentar 50%, lo que sugiere la presencia de prorrenina en cerebro.

La primera evidencia de angiotensinógeno en cerebro se

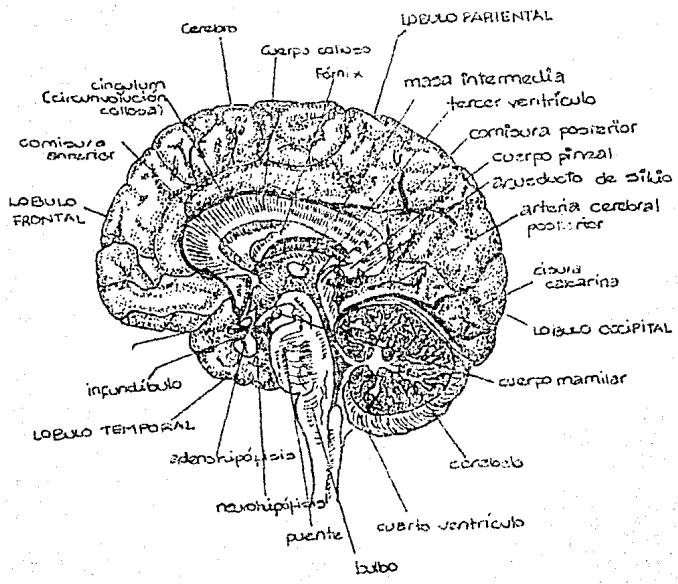


Fig. 6a. SECCION SAGITAL DE CEREBRO (407).

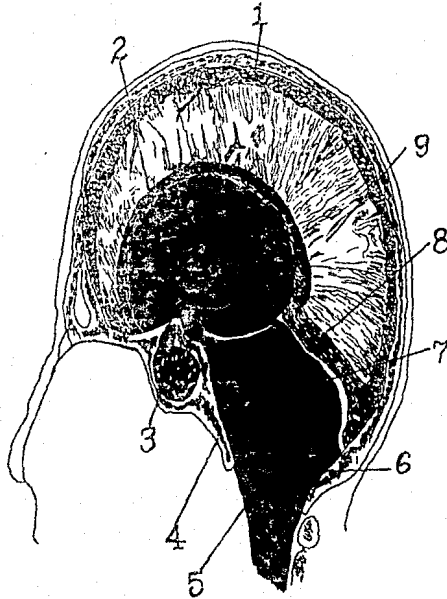


Fig. 6b. SECCION SAGITAL MOSTRANDO LA MITAD DERECHA DEL CRANEO
MO SE VE DESDE LA IZQUIERDA (407).

1. SENO SAGITAL SUPERIOR
2. SENO SAGITAL INFERIOR
3. SENO CAVERNOSO
4. TIENDA DERECHA DEL CEREBELO
5. SENO TRANSVERSO
6. SENO OCCIPITAL
7. SENO RECTO
8. TIENDA IZQUIERDA DEL CEREBELO
9. HOZ DEL CEREBRO

presento en estudios que demostraron que extractos de cerebro incubados con un exceso de renina podían generar AI (235). Este descubrimiento se confirmó posteriormente por varios grupos. Con la técnica de traducción del ARNm en sistemas acelulares, Campbell y Habener (273) mostraron que el angiotensinógeno, que se sintetiza principalmente en hígado, también se produce en cerebro (261). Este angiotensinógeno se localiza principalmente en los astrocitos diencefálicos, algunos de los cuales parecen estar en contacto con los microvasos del cerebro (270) y en las células ependimales (274). Sin embargo, hallazgos recientes sugieren que al angiotensinógeno tiene una localización neural en el núcleo cerebral AII-positivo (275). Existen diferentes formas bioquímicas de angiotensinógeno extraídas de cerebro de perro (234) lo que sugiere que el cerebro sintetiza al angiotensinógeno encontrado en este tejido y en el fluido cerebro-espinal (FCE). Se han identificado a las células que contienen angiotensinógeno inmunorreactivo en el hipotálamo de rata, con un anticuerpo policlonal directo contra angiotensinógeno (276); la inmunoreactividad se asocia con células ependimales o colocalizadas con inmunoreactividad para la proteína fibrilar glial ácida de los astrocitos. No se observó ninguna tinción neuronal. Las células híbridas del neuroblastoma-glioma en cultivo también sintetizan angiotensinógeno (277,279). La distribución regional de angiotensinógeno en el cerebro se examinó midiendo la cantidad de AI generada en extractos de tejido cerebral con la adición de renina exógena (279-281) y por análisis cuantitativos

de Northern blot de extractos de ARNm (249). Se encontraron niveles relativamente altos de ARNm de angiotensinógeno dentro de locus discretos del tallo cerebral, cerebro medio, cerebelo, hipotálamo y tálamo (249). La distribución de esta prohormona en el cerebro probablemente refleja diferencias en el fluido extracelular (262). La gran parte del angiotensinógeno cerebral se encuentra fuera de las células cerebrales (283).

La localización de la ECA en el cerebro se ha demostrado midiendo la actividad de la enzima y más recientemente por autoradiografías cuantitativas (283-286). El plexo coroides ventricular, el epéndimo de todos los ventrículos, los vasos sanguíneos, el órgano subfornical (OSF), y el órgano vasculosum de la lámina terminalis (OVLT), son las fuentes más ricas de ECA en cerebro, seguidas por el ganglio basal, el núcleo neurosecretor del hipotálamo, la eminencia media y la pituitaria posterior, con excepción del ganglio basal existe una cercana correspondencia entre la distribución de ECA y la AII en varias regiones cerebrales. Como la renina, la ECA ha sido encontrada en fracciones sinaptosomales del tejido cerebral (265,287). Esta enzima está presente en concentraciones relativamente altas en el tejido cerebral (287-289). Se encuentra ampliamente distribuida (287,290,291) dentro del cerebro, puede estar predominantemente asociada con la superficie extracelular de las membranas neuronales y de las células glias (289,291). La ECA ha sido colocalizada con la AII (289) en las vesículas neurosecretoras

pero no con ningún otro de los componentes del SRA. La ECA aislada y purificada de tejido cerebral muestra características similares a la ECA de diferentes fuentes periféricas, con respecto al peso molecular, pH óptimo, dependencia de cloro e inhibición por diferentes sustancias (250). Sin embargo, hallazgos más recientes sugieren la existencia de isoenzimas de la ECA en el cerebro, que tienen pesos moleculares diferentes de aquellas presentes en hígado y en riñón (292,293). Como en la periferia, la ECA en el cerebro no es una enzima específica y su acción no está confinada a la degradación de AI. La ECA es capaz de hidrolizar péptidos opioides (250) y otros neuropéptidos como la sustancia P y la HL (292,294). Clemens y cols. (295) concluyeron de sus resultados en cultivos de células del neuroblastoma de ratón, que la ECA se localiza en membranas plasmáticas con el sitio activo orientado extracelularmente. La ECA también está presente en el FCE (296-298), y su concentración está disminuida en ciertos desordenes neurológicos y psiquiátricos (299,300). El conocimiento sobre la regulación de la ECA es aún limitado.

Datos farmacológicos e inmunohistoquímicos sugieren la existencia de angiotensina cerebral producida endógenamente. Ganten y Cols. (301) extrajeron AI y AII del cerebro de ratas nefrectomizadas. Los péptidos se caracterizan por cromatografía líquida de alta presión, y se analizaron cuantitativamente por pruebas inmunológicas. Estos análisis confirmaron que estos péptidos eran verdaderamente AI y AII. Phillips y Stenstrom (302)

confirmaron estos hallazgos usando métodos similares. Subsecuentemente, la angiotensina se aisló también del cerebro de conejos y primates nefrectomizados (303). La demostración bioquímica de angiotensina en el tejido cerebral ha proporcionado evidencia convincente de la síntesis local de angiotensina en el SNC, y ha contribuido grandemente a la aceptación de un SRA intrínseco en el cerebro.

Hace más de 25 años, se demostró por primera vez que el péptido AII, podía actuar no solo en las estructuras vasculares periféricas sino también sobre el SNC para aumentar la presión sanguínea (304). En años subsecuentes la evidencia acumulada sugiere que el cerebro además de poseer sitios sensibles para AII, contiene moléculas precursoras así como las del aparato enzimático, para generar sus propia molécula de AII (234,235). La AII, además de ser una hormona circulante, se considera actualmente como un neuropéptido en el SNC y en el futuro puede confirmarse su papel como neurotransmisor en el cerebro (305). La AII tiene acciones muy intensas en el sistema nervioso central. La administración de AII o de renina en los ventriculos cerebrales produce una respuesta presora, que estimula la sed y el apetito, y causa la liberación de ACTH, vasopresina y LH (248,306-318). La AII afecta diferencialmente las poblaciones neuronales en cerebro alterando el patrón y la velocidad del disparo neuronal (319-326) en concentraciones tan bajas como 10-12 pg AII/g (327). La AII inmunorreactiva en cerebro se ha localizado por técnicas

inmunohistoquímicas e inmunohistofluorescentes (250,327,328). La localización inmunohistoquímica de AII en cerebro de rata revela que la AII está asociada con una variedad de membranas y de compartimentos celulares (64), aquí los niveles de AII alcanzan un rango de 100 a 200 pg AII/g tejido (329-331). Análisis inmunohistoquímicos encontraron que la AII está asociada con elementos neuronales en el tallo cerebral y en estructuras límbicas e hipotalámicas (267,332). También se ha demostrado inmunorreactividad para AII en hipotálamo, sistema límbico, médula oblongada y médula espinal. Moffet y cols. (261), observando la formación de AII en el cerebro, llegaron a la conclusión de que la actividad de renina cerebral es muy alta, que otras fuentes o enzimas, además de renina, contribuyen a la formación de AII cerebral y que los niveles de AII en el tejido cerebral y en el FCE son más bajos in vivo aún cuando aquí la vida media de AII en el cerebro es más larga, aunque todavía falta evidencia que confirme y resuelva estas cuestiones.

Se han identificado receptores específicos para AII con alta afinidad en el SNC (333-336) (Fig. 6c). La distribución de los receptores se correlaciona bastante bien con la localización de AII inmunorreactiva, pero en algunas áreas del cerebro se observó una disociación. En cerebro de rata la tinción más intensa se observó en el septo, seguida por el cerebro medio, tálamo, hipotálamo y la médula oblongada (337). Healy y cols. (338) han informado recientemente que en ratas, los receptores de AII están

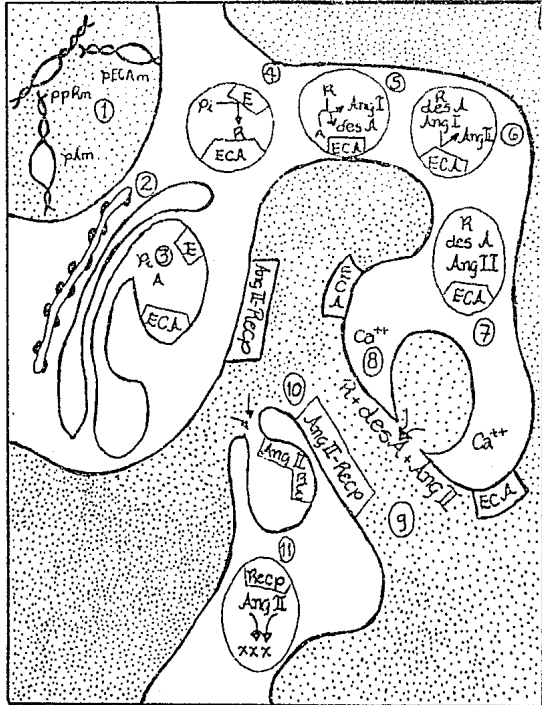


Fig. 6c. NEURONAS ANGIOTENSINERGICAS: FORMACION INTRACELULAR DE ANGIOTENSINA II (261).

Fig. 6c. Continuacion.

NEURONAS ANGIOTENSINERGICAS: FORMACION INTRACELULAR DE AII. EN ESTE MODELO LA PROHORMONA ANGIOTENSINOGENO, Y SUS ENZIMAS CONVERSIONES RENINA Y ECA, PODRAN SER: 1) EXPRESADAS EN LA MISMA MITOCONDRIA, 2) SINTETIZADAS EN EL RETICULO ENDOPLASMICO, Y 3) SE MUEVEN DENTRO DEL APARATO DE GOLGI, DONDE PODRAN SER EMPAQUETADAS DENTRO DE LA MISMA VESICULA. ESTAS VESICULAS NEUROSECRETORAS PODRAN ENTONCES MIGRAR HACIA LA MEMBRANA PLASMATICA PROBABLEMENTE VIA EXOCITOSIS AXONALES HACIA LAS TERMINALES. 4) DURANTE ESTA EXOCITOSIS Y ANTES DE SU LIBERACION POR EXOCITOSIS, LA PRORRENINA INACTIVA PROTEOLITICAMENTE. 5) SUBSECUENTEMENTE LA RENINA PODRA CONVERTIR AL ANGIOTENSINOGENO PARA PRODUCIR AI (des AngI)-angiotensinogeno Y SE PODRA CONVERTIR A AII POR LA UNION A MEMBRANA DE LA ECA CONTENIDA DENTRO DE LA MISMA VESICULA. 7) LA VESICULA, QUE AHORA CONTIENE AL PEPTIDO ACTIVO, RENINA, (des AngI)-angiotensinogeno, Y ECA, PODRA FUSIONARSE CON LA MEMBRANA DEL PLASMA VIA 8) UN MECANISMO DE FUSION DEPENDIENTE SOBRE ESTIMULOS EXTERNOS DE LA NEURONA. 9) UNA VEZ LIBERADO, EL PEPTIDO ACTIVO PODRA MIGRAR A TRAVES DEL ESPACIO INTRACELULAR Y 10) INTERACTUAR CON RECEPTORES ESPECIFICOS DE LA SUPERFICIE CELULAR PARA INICIAR LAS RESPUESTAS EN CASCADA. 11) FINALMENTE EL PEPTIDO PODRA SER INTERNALIZADO POR ENDOCITOSIS POR UN RECEPTOR MEDIADO Y LUEGO SER DEGRADADO.

ppRM = ARNm de preporrenina; Pi = prorrenina inactiva; R = renina activa; M = ARNm de preangiotensinogeno; A = angiotensinogeno; des A = (des AngI)-angiotensinogeno; pECAm = ARNm de la enzima convertidora de angiotensina; ECA = enzima convertidora de angiotensina; E = enzima activado; renina; AngII-Recp = Ang II receptor; XXX = productos de degradacion de Ang II

también asociados con los nervios vagos aferente y eferente dentro del área del vago solitario del tallo cerebral. En cerebro de perro, los receptores de AII se han localizado en el tallo cerebral (en el núcleo motor dorsal del vago, el crecimiento postrema, médula ventrolateral), y también en la glándula pineal, SFO, núcleo mediano, septum, OVLT y la pituitaria anterior (339).

La importancia potencial biológica del SRA cerebral endógeno, se ha discutido extensamente en varios trabajos (340,341).

Se sabe relativamente poco acerca de la organización celular del SRA en el cerebro. Los mecanismos de formación de AII en el cerebro tienen una importante relación en la regulación de la formación de AII y su papel en la modulación de la función cerebral (267). Futuros trabajos habrán de aclarar la importancia de este sistema.

RINON

RIÑÓN.

Contrario al concepto clásico de que el SRA ejerce solo su efecto a través de la formación de AII circulante, encontramos al riñón no solo como el productor de renina, sino como uno de sus órganos blanco. Todos los componentes del SRA están presentes dentro del riñón en estrecha asociación con las estructuras componentes del aparato yuxtaglomerular (342-344) (Fig. 1b).

En el riñón, la renina se sintetiza y se almacena por las células YG, en la arteriola aferente. Las células epiteliales granulares especializadas se encuentran situadas en el ángulo entre la arteriola eferente y aferente y la porción de túbulo distal que se conoce como mácula densa. Colectivamente las células granulares de la mácula densa y de la pared de la arteriola aferente se denomina aparato yuxtaglomerular (1). Desde las primeras observaciones en ratones, la renina se ha identificada por varias técnicas inmunohistoquímicas en los riñones de casi todas las especies de mamíferos examinadas y como se anticipaba de estudios morfológicos tempranos, se ha encontrado que la pared de las arteriolas aferentes YG son el sitio predominante de almacenamiento de renina (345). El gen de renina se expresa en el riñón fetal de ratas WK y SHR, y su expresión está sujeta a cambios durante el desarrollo, y se observa una disminución en los niveles del ARNm con respecto a la maduración,

y conforme esta progresa la distribución intrarrenal de renina y de su mensajero cambian de las grandes arterias intrarrenales en el feto al sitio yuxtaglomerular clásico restringido en el animal adulto (346). La madurez en el riñón de los mamíferos sigue un patrón de crecimiento centrífugo donde las nefronas yuxtamedulares son las primeras en madurar cuando la nefrogénesis es aún activa en el área subcapsular. La expresión del gen de renina en el desarrollo de la vasculatura del riñón sigue el mismo patrón centrífugo. Con la maduración centrífuga de las nefronas, la distribución del ARNm de renina y la localización de renina cambia de las arterias arcuatas e interlobulares en el feto al sitio clásico yuxtaglomerular en el riñón adulto (346). El significado de esta distribución arterial de la síntesis de renina en el feto y la localización restringida yuxtaglomerular en los animales adultos requiere estudios adicionales. Se han hecho observaciones similares en estudios filogenéticos involucrando a la distribución de renina. En peces primitivos, la renina se encuentra en las arterias renales, y en mamíferos se encuentra cerca del glomérulo (347). Se ha sugerido que durante los estados tempranos de la filogénia (y también tal vez en la ontogénia) la renina parece tener un papel endócrino. Con la evolución de la escala filogenética (y posiblemente con la maduración del riñón de mamíferos), la renina adquiere el papel adicional de la regulación local de la función tubular y glomerular (348).

La renina también se sintetiza en las células mesangiales glomerulares que a su vez contienen receptores de AII lo que permite la posibilidad de control local del estado contráctil glomerular (349-352). Estos receptores parecen estar asociados con fracciones mitocondriales y nucleares. Además, se ha demostrado que células en cultivo del músculo liso arterial también sintetizan renina intracelular (7), por esto se ha sugerido que los receptores intracelulares de AII ejercen algunos de sus efectos fisiológicos después de la internalización, y que además existe un SRA que produce renina celularmente y que esta genera AII en el citoplasma con una subsecuente unión a los receptores intracelulares y una modificación del metabolismo celular (353).

En estudios recientes (354), se demuestra la expresión del gen de angiotensinógeno en la corteza y médula renal. La depleción de sodio estimula selectivamente los ARNm de renina y de angiotensinógeno renales pero no influencia al ARNm de angiotensinógeno hepático. Las células mesangiales glomerulares de rata en cultivo contienen actividad de renina. Estas células son contráctiles capaces de responder a varias sustancias vasoactivas (17,18); participan en la regulación de la filtración glomerular modificando el área de superficie glomerular y la presión hidráulica, la cual influye en el coeficiente de ultrafiltración (Kf) (355,356). Se postula que la renina producida por las células mesangiales puede estar involucrada con

la producción local de AII así como el control del estado contráctil del glomérulo y consecuentemente regula la velocidad de filtración glomerular. Además, se especula que la renina mesangial constituye una parte vital del SRA intrarrenal, el cual se cree que es importante para la regulación local de la hemodinámica renal (357). Además, se ha demostrado que las células mesangiales glomerulares humanas en cultivo también secretan renina (358). Se piensa que estas células podrían ser buenas candidatas para la producción de renina, ya que poseen características de células del músculo liso (359) y que sintetizan factores hormonales como la eritropoyetina (360) o la interleucina 1 (361) y enzimas proteolíticas (362). Con técnicas de marcaje por pulso se ha medido la biosíntesis de renina en glomerulos caninos aislados que contienen menos del 5% de polos vasculares (363). Otras investigaciones documentan la liberación de renina por glomerulos aislados en respuesta a prostaglandinas, catecolaminas, así como a antagonistas de calmodulina (364-367).

Se ha propuesto que la AII se puede formar intrarrenalmente, y que ejerce una influencia reguladora sobre la función renal, independiente de cambios en el SRA sistémico (368). La influencia de la AII sobre la función renal se ha descrito muy bien (370). La producción local intrarrenal de AII puede jugar un papel en la regulación del sistema retroalimentario túbulo glomerular, en el flujo sanguíneo del vaso recto y en la reabsorción de sodio. Además, la contractilidad mesangial y la presión de filtración

glomerular pueden ser modificadas por la producción local de AII.

La AI no tiene un efecto fisiológico conocido pero se convierte al octapéptido AII por la ECA. La AII es la hormona activa del SRA. Las concentraciones de AII tisular renal son mucho más grandes que las que están presentes en circulación, lo que apoya la hipótesis de que la AII se produce localmente en el riñón para realizar funciones intrarrenales, e independiente de la AII que circula en el plasma (355)

Apoyando la existencia del SRA intrarrenal local, Celio e Inagami (370) y Taugner y Hackenthal (371) demostraron por estudios inmunohistoquímicos, que renina y AII están colocalizadas en las células yuxtaglomerulares. En las células YG humanas (356) y en las arterias interlobulares del riñón de rata (372) se encontró una coexistencia similar de AII y renina. La AI, la AII y la renina, se localizaron simultáneamente en estas células (373) y en células de cultivos in situ (374). Esto sugiere la posibilidad de la producción de AII por la renina en las mismas células por mecanismos intracelulares.

Cantin y cols. (363) y Taugner y cols. (364) demostraron inmunohistoquímicamente la presencia de AII inmunorreactiva en el interior de los gránulos de renina junto con la renina. Sin embargo, Taugner y cols no pudieron detectar AI, angiotensinógeno, o ECA en estas células por estudios

inmunohistoquímicos (364). Pero si postularon que la AII no se produce en las células yuxtaglomerulares pero que puede ser internalizada a través de un mecanismo mediado por receptores. Recientemente se encontró evidencia bioquímica de la coexistencia de AI y AII en los gránulos de renina, los cuales se aislaron por el gradiente de densidad de Percoll y por el método de centrifugación de la corteza de riñón de rata (365), lo cual provee evidencia para la formación intracelular de AII en las células yuxtaglomerulares, e indica la posibilidad de la liberación de AII de estas células (367). Esto no solo implica que la AI generada se convierte a AII dentro de los tejidos del riñón los cuales contienen a la ECA (366), sino que también muestra que la AII se secreta directamente con la renina y la AI de las células yuxtaglomerulares. Las células glomerulares contienen sitios de unión para AII que pueden regularse bajo condiciones fisiológicas (375) y que una anomalía en la modulación de estos receptores puede ser la responsable en ciertos casos clínicos, por ejemplo en la hiperfiltración en la diabetes mellitus (376).

Re y Parab (353) han encontrado que la AII puede actuar sobre nucleos aislados para producir un aumento en la síntesis de ARN, lo cual sugiere que la AII intracelular o algún fragmento de este péptido puede jugar un papel fisiológico importante en el metabolismo celular. Estos autores sugieren además la relevancia fisiológica de los receptores de AII intracelulares.

Más recientemente se ha demostrado que la inhibición de la formación de AII en ratas adultas produce un aumento de los niveles del ARNm de renina renal y en una redistribución de renina inmunorreactiva reproduciendo el patrón embriogénico (377). La infusión crónica de ratas tratadas con enalapril da por resultado una disminución en los niveles de ARNm de renina (378). El aumento de la sensibilidad para la AII a lo largo de la microvasculatura renal durante la maduración, produce una disminución progresiva en la expresión del gen de renina. Se requieren más estudios para determinar el significado fisiológico y los mecanismos bajo los cuales ocurren los cambios en la expresión del gen de renina a lo largo de la vasculatura renal en maduración, así como las interrelaciones entre renina y angiotensinógeno en la maduración del riñón.

En resumen, existen claras evidencias de la síntesis local de los componentes del SRA en riñón, así como de su efecto sobre la función renal.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

El conjunto de evidencias mencionadas en el cuerpo del trabajo prueba indudablemente que los componentes del SRA se sintetizan en diferentes tejidos y en diferentes especies, lo cual se resume en la tabla 1. Además, de los tejidos mencionados en este trabajo el RNAm de angiotensinógeno también está presente en: pulmón, estómago, intestino grueso, bazo (429) e hígado (68); y el RNAm de renina también está presente en: las glándulas parotidas, sublinguales (19), en pulmón, hígado (16) e intestino (16,428).

En la tabla 2 se señalan las funciones documentadas y propuestas del SRA para cada tejido. Esta información rompe con la visión clásica de que el SRA es solo endócrino y la expande enormemente otorgándole funciones o acciones paracrinas, autocrinas e intracrinas.

Por último cabe señalar que las vías de generación de AII no están restringidas a la actividad de renina, es decir hay otras enzimas capaces de generar AII a expensas de AI o de angiotensinógeno. Estos caminos alternos de producción de AII están ilustrados en la figura 7 (408). Esto implica que el único componente del SRA indispensable para la producción tisular de AII es angiotensinógeno ya que las actividades de renina y de ECA

pueden ser realizadas por otras enzimas en algunos tejidos (238,403-405). Por medio de separaciones cromatográficas (inmunoafinidad con pepstatina o -carceina) para separar a las enzimas parecidas a renina, se han obtenido fracciones que contienen proteasas neutras o ácidas diferentes a renina capaces de producir AI a partir de angiotensinógeno (411). Hay muchas evidencias de la presencia de estas enzimas diferentes a renina en muchos tejidos (412-415), sin embargo, no se conoce su especificidad y su papel fisiológico.

Una segunda clase de angiotensinogenasas diferente de renina, son las enzimas que producen AII directamente de angiotensinógeno. Las siguientes enzimas poseen ésta capacidad in vitro: catepsina G, tonina, elastasa y activador de plasminógeno tisular (416-418). El t-PA se encuentra en los vasos sanguíneos (418). La Catepsina G y elastasa se encuentran en los gránulos azurofílicos de los neutrófilos y son liberados por los agentes quimiotácticos (419,420). Es posible que estas enzimas participen en la generación local de angiotensinas y en la amplificación de la actividad del SRA en los sitios inflamados en o alrededor de los vasos sanguíneos y así contribuyen a la regulación del flujo sanguíneo local, el tono y la permeabilidad vascular (420).

Además, de la ECA, las enzimas t-PA, tonina y Catepsina G y enzima generadora de AII sensible a quimostatina también vierten

AI a AII in vitro (418,421-423).

Por último se requiere de enzimas procesadoras de prorenina tisular (sintetizada localmente o derivada del plasma) a renina activa (424,425). Sin embargo no se sabe si estas enzimas están presentes en células de músculo liso. Sin embargo se ha demostrado que varias enzimas pueden activar prorenina in vitro: t-PA, kalikreína, plasmina, catepsina G, elactasa y tonina (418,419,426,427). t-PA, kalikreína y posiblemente están localizadas en los vasos sanguíneos. Plasmina con kalikreína no activan el contacto con los vasos sanguíneos, catepsina G y elastasa son liberados por los neutrófilos en respuesta a factores quimiotácticos y pueden representar un sistema móvil para la activación de prorenina. No se ha establecido el significado fisiológico de ninguna de estas enzimas, sin embargo, es atractivo especular que un sistema de activación local de prorenina puede ser otro paso de regulación del SRA en los vasos sanguíneos.

TABLA 1. Presencia de los componentes del sistema renina angiotensina en diferentes tejidos.

	Prorrenina	Renina	ARNm de renina	Angiotensinogeno	ARNm de angiotensinogeno	ECA	Angiotensina II (AII)
GSM (Glandula submandibular)		En conejo hay renina androgeno dependiente (383). En ratón (68). En ductos excretorios granulosos (23).	Influenciado por la entogenina (59,67). Presente en ratones machos en mayor concentración que en hembras (58,68). No se ha demostrado en rata.		En ratón pero no en rata (68).		
Organos productores de reninas	En ovario se encuentran grandes cantidades en fluido folicular ovarico (72, 271, 106). En ovario placenta y utero humano (271). Decidua humana (79). Corion, amnios, foliculos ovaricos de bovinos (386). En fluido amniotico y placenta materna durante el embarazo son altos (173). En membranas fetales (90). En especies no preñadas, altas concentraciones se observaron en utero, oviducto, vagina, mesometrio y ovario (72, 113). Los niveles circulantes cambian durante el ciclo menstrual (71).	En tejido materno y fetal del tracto genital de conejas preñadas (83). Vagina, placenta, mesometrio, utero y oocitos de conejo (84, 108, 110). Biosíntesis en ovario de rata, en utero y miometrio, en las células de la teca ovarica humana (86). Células corionicas, decidua, trofoblasto, utero, fluido folicular ovarico en humanos (89, 103, 104, 109). Corion, amnios, fluido amniotico (88, 103). Los niveles circulantes aumentan durante el ciclo menstrual (101).	En ovario y utero de rata (22).	En ovario de rata (158). En fluido folicular ovarico (158). Bajas cantidades en fluido amniotico (152, 387).	En ovario de rata (158).	En tejido ovarico y en oocitos de conejos (158). Bajas cantidades en fluido amniotico (387).	Receptores en ovario (111). Presente en fluido folicular ovarico (70).

	Prorenina	Renina	ARNm de renina	Angiotensinogeno	ARNm de angiotensinogeno	ECA	Angiotensina II (AII)
Organos Reproductores Masculinos	En células intersticiales de los testículos (120).	En células de Leydig de los testículos de rata (35) y de ratón (129).	En prostata de rata y --- otras especies (138,121). En ratones con 2 genes de renina (85). En testículos de rata (68, 180), y ratón (85).		En testículos de ratón (68), no esta en rata.	En células de Leydig de los testículos (124). En el espermatozoide en la prostata (384).	En células de Leydig de los testículos (124). Bajo los niveles en células germinales (124).
Corazon y Vasos Sanguineos		En tejido vascular (136), corazon (156) y mioцитos auriculares y ventriculares (138). En venas (151,152), y en arterias grandes y pequeñas; arterias aorta, renal, carotida coronaria y mesenterica (151,153). Síntesis por células del musculo liso (140,146).	En las células del musculo liso de vasos -- sanguineos (152,165,176, 177,391). En corazon su presencia esta en discusion (138).	En células endoteliales de aorta de bovino (385).	En vasos sanguineos (391). En aorta y corazon de rata y ratón (68).	En el endotelio de todos los vasos sanguineos (391).	En sangre venosa y arterial, en miocardio (147). Receptores en el nucleo celular (139). En arterias grandes y pequeñas, arteria aorta, renal, carotida, coronaria y mesenterica (151,152,135). Su síntesis a través de células endoteliales (144).

	Prorrrenina	Renina	ARNm de renina	Angiotensinogeno	ARNm de angiotensinogeno	ECA	Angiotensina II (AII)
Glandulas Suprarrenales	Presente en rata (151). Se han encontrado altas concentraciones en tejidos tumorales con aldosteronismo primario (171, 180, 198, 217, 175).	En perro, vaca, oveja, conejo, rata y humano (192, 179, 181, 182, 186, 195). En el feocromocitoma humano (217). Su actividad persiste despues de la biseftomía y es regulada independientemente de la renina circulante (393).	En las células de la zona glomerulosa (187).	En homogenados de glandula suprarrenal de hombre, oveja, conejo, perro y rata (179, 181, 182, 186, 192, 195).	En rata y ratón (68, 379).	En rata (192). En el tejido del feocromocitoma humano (217).	Presente en tejido suprarrenal (213), en tejido del feocromocitoma humano (217) y en terminaciones nerviosas adrenergicas (219).
Cerebro	Presente en cerebro de perro y codo (261, 265).	En rata, ratón, humano, perro, puerco, vaca (20, 235, 381, 235, 303, 382). Glandula pituitaria de rata, bovinos y cerdos (265, 195). Glandula pineal, plexo coroides, hipotálamo, cerebelo y nucleo amigdaloides (252). Terminales nerviosas de cerebro de rata (265). En fracciones sinap-tosomales del tejido cerebral (390).	En tejido cerebral (390). En glandula pituitaria de rata (189).	Neuronas del nucleo paraventricular (261). En los astrocitos diencéfalicos (389). Localización neuronal en el nucleo cerebral (389). En fluido cerebro-espinal FCE (261). Células híbridas del neuroblastoma-glioma en cultivo (389). En cerebros de rata, ratón, perro, oveja, conejo y humano (20, 235, 158).	En tejido cerebral (273). Dentro de locus discretos del tallo cerebral, cerebro medio, cerebelo, hipotálamo y talamo (252, 273). En cerebro de rata, ratón y perro (249, 20, 68, 279, 282).	Plexo coroides, el epéndimo de todos los ventriculos, vasos sanguíneos, organo subfornical (OSF) y el organo vasculoso de la lamina terminalis (OVL) (272). Ganglio basal, nucleo neurosecretor del hipotálamo, eminencia media y pituitaria posterior (270). En fracciones sinap-tosomales del tejido cerebral (390). Terminales nerviosas de cerebro de rata (265). Células del neuroblastoma en cultivo (285). Cerebros de puerco y rata (293, 265, 285, 284). Tallo cerebral de rata (288).	Neuronas del nucleo paraventricular (266). En fluido cerebro espinal de humano, rata y perro (158, 296). Sus receptores en el sistema nervioso central (220). Receptores asociados con los nervios vagos aferentes y eferentes dentro del area del vago solitario del tallo cerebral (333). Receptores en tallo cerebral de perro, Glandula pineal, OSF, nucleo mediano, septum, OVL, pituitaria anterior (309, 338). Receptores en el sistema nervioso de perro (339).

	Prorenina	Renina	ARNm de renina	Angiotensinogeno	ARNm de angiotensinogeno	ECA	Angiotensina II (All)
Riñón	Almacenada y sintetizada en los granulos, en riñón y plasma humanos (202). Presente en la linfa renal (402).	Almacenada y sintetizada en las células yuxtaglomerulares en la arteriola aferente (206, 231, 363). Cerca del glomerulo en mamíferos (63). En las arterias interlobulares de riñón de rata (378). Sintetizada en las células mesangiales glomerulares (394, 398). Presente en el fluido tubular (399). Localizada en el tubo conector proximal y en tubo colector cortical (392).	En riñón de ratón y rata (58, 85). Se expresa principalmente en las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente (394). Menores cantidades en el mesangio y otros sitios vasculares del riñón (392). No esta presente en la médula renal (392) o en el tubo proximal (189). Los inhibidores de ECA aumentan sus niveles hasta 2 veces (400).	En las células yuxtaglomerulares (206). En la linfa hilar renal de rata (378). En el espacio renal intersticial (231, 363).	En la corteza y médula renal de rata (379, 380). En ratón (68). En riñón maduro de rata (378). Altas cantidades en tubo proximal (395). Menores cantidades en la médula renal (396, 397), en el tubo colector y en la vasa recta (392). Una dieta baja en sodio aumenta al ARNm en médula y corteza aumenta 2,5 en la insuficiencia cardiaca (354), y se abate con enalapril (401). Es mas alto en ratas SHR (394). La dieta pobre en sal no aumenta sus niveles en ratas SHR (394).	En los tejidos del riñón (202). En la capa endotelial de todas las arterias y arteriolas (231). Altas cantidades en el borde en cepillo del tubo proximal (394).	Receptores en células mesangiales glomerulares y células yuxtaglomerulares (356, 363). En los granulos secretores de células epiteliales de rata (364). En riñón intacto (394) y en células en cultivo. Receptores de ANG en el tubo proximal (373) y en la vasa recta (394).

NOTA: Todos los espacios que se encuentran en blanco indican que esos componentes aun no se han estudiado o no se han demostrado.

TABLA 2. Funciones propuestas o documentadas para el sistema renina angiotensina (SRA) en diferentes tejidos.

Tejido	Función propuesta o documentada
Rinón	Modulación de:
	flujo sanguíneo renal (172,176,177), velocidad de filtración glomerular (368,345), reabsorción de sodio (por medio del túbulo distal) (355), inhibición de la liberación de renina (206,231,363) y biosíntesis de prostaglandinas (a través del túbulo cortical (345), contracción mesangial (392), flujo sanguíneo en la región medular (379,380).
	Modulación de:
	tono vascular, contractilidad de los vasos (152,165,176,177,391), liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas (140,146).
	Influencia facilitadora sobre la neurotransmisión simpática. Influye también en la determinación del rendimiento de las arterias grandes. Funciona como mediador inflamatorio (135,137,151-153).
	Influye en el:
	metabolismo miocárdial, hipertrofia y contractilidad (135,137,151-153).
	Modulación de la:
	secreción de aldosterona (en la zona glomerulosa), liberación de catecolaminas? (en la zona medular), y biosíntesis de cortisol (en la zona fasciculada) (171,180,198,187,213).
	Estimulación de la:
sed, aumento de la presión sanguínea y aumenta la liberación de vasopresina y catecolaminas (por medio del órgano vasculosum de la lámina terminalis AV3V y el órgano submisural) (341, 328, 317,307,300,268,265).	
Glándula Pituitaria	Involucrado en la regulación de la: liberación de ACTH, hormona gonadotrópica, y de prolactina (por medio de las células corticotróficas) (256,252,215,381).
Ovario	Ovulación?, producción de estrógenos? (72,74,96,97,99,102,111,112).
Utero	Regulación del: flujo útero-placentar, de la contracción uterina por medio del músculo liso (69,70,72,84,87,98,106,109).

I Tejido	I Función propuesta o documentada	I
I Corión y Amnios	I Desconocido	I
I Placenta	I Modulación del: I Flujo útero-placentar, y de la producción I de la hormona placentar? (69,70,72,84,87,98, I 106,109).	I
I Testiculos	I Producción de andrógenos? espermatogéne- I sis? motilidad del esperma y\o fertiliza-- I ción? (85,120,121,124,125).	I
I Glándula I Submandibular	I Desconocido	I

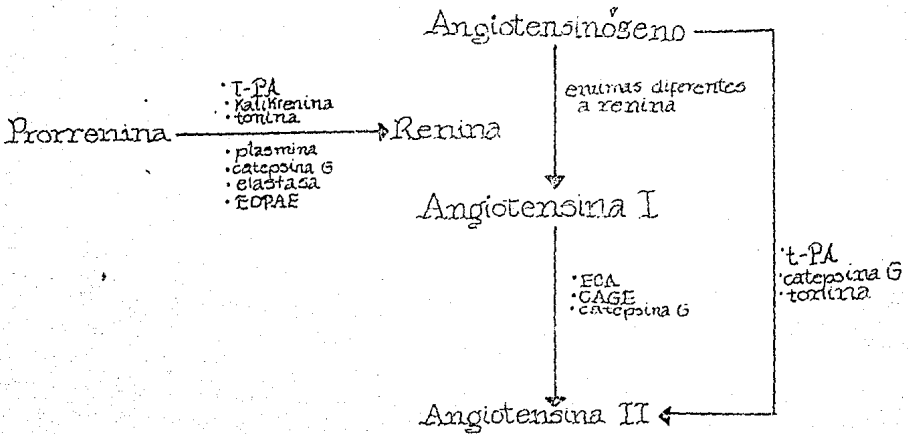


Fig. 7. VIAS DE GENERACION DE ANGIOTENSINA II (AII) (408).

ECA= enzima convertidora de angiotensina I

CAGE= enzima generadora de angiotensina II sensible a quimostatina.

EDPAE= enzima activadora de prorenina derivada de endotelio.

t-PA= activador de plasminogeno tisular

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA.

1. Oparil S, Haber E. The renin-angiotensin system. *N Engl J Med* 1974;291:389-457.
2. Poulsen K, Vuust L, Lykkegaard S. Renin is synthesized as a 50,000-dalton single-chain polypeptide in cell-free translation systems. *FEBS Lett* 1979;98:135-137.
3. Pratt RE, Ouellette AJ, Dzau VJ. Biosynthesis of renin: Multiplicity of active and intermediate forms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:6809-6811.
4. Haber E. The role of renin in normal and pathological cardiovascular hemostasis. *Circulation* 1976;54:849-852.
5. Haber E. The renin-angiotensin system and hypertension. *Kidney Int* 1979;15:427-436.
6. Reid IA. The renin angiotensin system and body function. *Arch Intern Med* 1985;145:1475-1477.
7. Epstein M, Lifschitz MD, Re R. Dissociation of renin-angiotensin and renal prostaglandin E during volume expansion induced by immersion in normal man. *Clin Sci* 1980;59:55-59.
8. Goodfriend TL, Fyhrquist F, Gutmann F, et al. Clinical and conceptual uses of angiotensin receptors. In Genest J, Koiv E (eds): *Hypertension 72*. New York, Springer-Verlag, 1972;542-563.
9. Goodfriend TL, Peach MJ. Angiotensin III (des-aspartic acid-1)-angiotensin II: Evidence and speculation for its role as an important agonist in the renin-angiotensin system. *Circ Res* 1975;36(Suppl 1):38-44.
10. Inagami T, Nakamura M, Pandey K, Naruse M, Naruse K, Misono K, Okamura T, Kawamura M. Intracellular action of renin, angiotensin production on release. *J Hypertens* 1986;4(suppl 4):S11-S16.
11. Dzau VJ. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. *Am J Cardiol* 1987;59:59A-65A.
12. Chansel D, Dussaule JC, Ardailou R. Identification and regulation of renin in human cultured mesangial cells. *Am J Physiol* 1987;252:F32-F38.
13. Re R, Fallon JT, Dzau SC, Haber E. Renin synthesis by canine aortic smooth muscle cells in culture. *Life Sci* 1982;30:99-106.

14. Lilly LS, Pratt RE, Alexander W, Larson DM, Ellison KE, Gimbrone MA Jr, Dzau VJ. Renin expression by vascular endothelial cells in culture. *Circ Res* 1985;57:312-318.
15. Mesterovic N, Catanzaro DF, Morris BJ. Detection of renin mRNA in mouse kidney and submandibular gland by hybridization with renin cDNA. *Endocrinology* 1983;113:1179-1181.
16. Dzau VJ, Ellison K, McGowan D, Gross KW, Oullete A. Hybridization studies with a renin probe: evidence for widespread expression of renin in the mouse. *J Hypertens* 1984;2(suppl 3):235-237.
17. Soubrier F, Panthier JJ, Corvol P, Rougeon F. Molecular cloning and nucleotide sequence of a human renin cDNA fragment. *Nucl Acid Res* 1983;11:7181-7190.
18. Pandey KN, Maki M, Inagami T. Detection of renin mRNA in mouse testis by hybridization with cDNA probe. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;125:662-667.
19. Field LJ, McGowan RA, Dickinson DP, Gross KW. Tissue and gene specificity of mouse renin expression. *Hypertension* 1984;6:597-603.
20. Dzau VJ, Ingelfinger J, Pratt RE, Ellison KE. Identification of renin and angiotensinogen messenger RNA sequence in mouse and rat brains. *Hypertension* 1986;8:544-548.
21. Nakamura N, Soubrier F, Menard J, Panthier JJ, Rougeon F, Corvol P. Nonproportional changes in plasma renin concentration, renal renin content, and rat renin messenger RNA. *Hypertension* 1985;7:855-859.
22. Kim SJ, Shinjo M, Fukamizu A, Miyasaki H, Usuki S, Murakami K. Identification of renin and renin messenger RNA sequence in rat ovary and uterus. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;142:169-175.
23. Bing J, Eskildsen PC, Faarup P, Frederiksen O. Location of renin in the kidneys and in extrarenal tissues. *Circ Res* 1967;3 (Suppl. 2):20-21.
24. Faarup P. Morphological aspects of renin-angiotensin system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1971; (A)suppl 222:1
25. Trantschold I, Werle E, Schmal A, Hendrikoff NG. Die hormonelle beeinflussung des Isorenin-Spiegels der submandibulardriisen der weissen Maus und zur lokalisierung des enzys in der druse. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1966;344:232-343.

26. Gresik EW, McRae EK. The postnatal development of the sexually dimorphic duct system and of amylase activity in the submandibular gland of mice. *Cell Tissue Res* 1975;157:411-422.
27. Gresik E, Michelakis A, Barka T, Ross T. Immunocytochemical localization of renin in the submandibular gland of the mouse. *J Histochem Cytochem* 1978;26:855-861.
28. Menzie JW, Hoffman LH, Michelakis AM. Immunofluorescent localization of renin in mouse submaxillary gland and kidney. *Am J Physiol* 1978;234:E480-E483.
29. Cohen S, Taylor JM, Marakami K, Michelakis AM, Inagami T. Isolation and characterization of renin-like enzymes from mouse submaxillary glands. *Biochemistry* 1972;11:4286-4293.
30. Malling C, Poulsen K. Direct measurement of high molecular weight forms of renin in plasma. *Biochem Biophys Acta* 1977;491:542-550.
31. Bing J, Poulsen K, Hackenthal E, Rix E, Taugner R. Renin in the submaxillary gland. *J Histochem Cytochem* 1980;28:874-880.
32. Rougeon F, Panthier J-J, Holm I, Scubrier F, Corvol P. The renin gene. In *Molecular cloning of hormone genes*. Edited por J F Habener. The Human Press, Clifton: New Jersey. 1986:321-342.
33. Oliver WJ, Gross F. Unique specificity of mouse angiotensinogen to homologous renin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966;122:923-926.
34. Werle E, Baumeister K, Schmal A. Uber das reninahnliche enzym der glandula submaxillaris der weissen maus. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 1962;244:21-38.
35. Werle E, Trantschold J, Krammer K, Schmal A. Anreicherung und immunspezifitat des isorenins del glandula submaxillaris der maus. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1968;349:1441-1448.
36. Werle E, Vogel R. Zur kenntnis der blutdrucksteigernden substanz der glandula submandibularis der weissen maus. *Z Vit Horm Fermentforsch* 1961;11:245-254.
37. Werle E, Vogel R, Goldel LF. Uber ein blutdrucksteigerndes Prinzip in extrakten aus der Glandula submaxillaris der weissen maus. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1957;230:236-244.
38. Michelakis AM, Yoshida H, Menzie J, Murakami K, Inagami T. A radioimmunoassay for the direct measurement of renin in mice and its application to submaxillary gland and kidney studies. *Endocrinology* 1974;94:1101-1105.

39. Malling C, Poulsen K. A direct radioimmunoassay for plasma renin in mice and its evaluation. *Biochem Biophys Acta* 1977;491:542-550.
40. Poulsen K, Nielsen A. Renin in the mouse kidney has a molecular weight of 40000. *Clin Sci Mol Med* 1981;60:41-46.
41. Wilson CM, Taylor BA. Genetic regulation of thermostability of mouse submaxillary. *J Biol Chem* 1982;257:217-223.
42. Dickinson DP, Gross KW, Piccini N, Wilson CM. Evolution and variation of renin genes in mice. *Genetics* 1984;108:651-667.
43. Mullins JJ, Burt DW, Windass JD, McTurk P, George H, Brammar WJ. Molecular cloning of two distinct renin genes from the DBA/2 mouse. *EMBO J* 1982;1(11):1461-1466.
44. Panthier JJ, Holme I, Rougeon F. The mouse Rn locus: S allele of the renin regulator gene results from a single structural gene duplication. *EMBO J* 1982;1:1417-1421.
45. Holm I, Ollo R, Panthier JJ, Rougeon F. Evolution of aspartyl proteases by gene duplication: the mouse renin gene is organized in two homologous clusters of four exons. *EMBO J* 1984;3:557-56231.
46. Piccini N, Knopf JL, Gross KW. A DNA polymorphism, consistent with gene duplication, correlates with high renin levels in the mouse submaxillary gland. *Cell* 1982;30:205-21.
47. Field LJ, Gross KW. Ren-1 and Ren-2 loci are expressed in mouse kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:6196-6200.
48. Poulsen K, Nielsen AH. Renin precursor synthesis and renin binding proteins in the mouse. *Clin Sci* 1979;57:109S-110S.
49. De Jong W, Lovenberg W, Sjoerdsma A. Increased plasma renin activity in the spontaneously hypertensive rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972;139(4):1213-1216.
50. Gutman Y, Levy M, Shorr J. Renin like activity of the rat submaxillary gland: characterization and the effect of several drugs and stimuli. *Br J Pharmacol* 1973;47:59-62.
51. Hackenthal E, Koch Chr, Bergemann T, Gross F. Partial purification and characterization of a renin-like enzyme from rat submandibular gland. *Biochem Pharmacol* 1972;21:2779-2784.
52. Boucher R, Asselin J, Genest J. A new enzyme leading to the direct formation of angiotensin II. *Circ Res* 1974;34/35 (suppl 1):20-23.

53. Weinberg MH, Wode MB, Aoi W, Usa T, Dentino M, Luft F, Grim CE. An extrarenal source of renin-like activity in anephric man. *Circ Res* 1977; 40 (suppl 1):1-4.
54. Bing J, Poulsen K. Different effect on renal and submaxillary renin release after blockade of the renin system in mice. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1975;83:733-745.
55. Pedraza-Chaverri J, Ibarra-Rubio ME, Cruz C, Tapia E. Mensajeros intracelulares en la regulacion de la secrecion de renina. *Rev Invest Clin (Mex)* 1989;41:165-176.
56. Wilson CM, Erdos EG, Wilson JD, Taylor BA. Location on chromosome 1 of Rnr, a gene that regulates renin in the submaxillary gland of the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75(11):5623-5626.
57. Field LJ, McGowan RA, Dickinson DP, Gross KW. Tissue and gene specificity of mouse renin expression. *Hypertension* 1984;6:597-603.
58. Mesterovic N, Catanzaro DF, Morris BJ. Detection of renin RNAM in mouse kidney and submandibular gland by hibridization with renin cDNA. *Endocrinology* 1983;113:1133-1179.
59. Ingelfinger JR, Pratt RE, Dzau VJ. Regulation of extra-renal during ontogeny. *Endocrinology* 1988;122:782-786.
60. Wilson CM, Cherry M, Taylor BA, Wilson JD. Genetic and endocrine control of renin activity in the submaxillary gland of the mouse. *Biochem Genet* 1981;19:509-523.
61. Catanzaro DF, Mesterovic N, Morris BJ. Studies of the regulation of mouse renin genes by measurement of renin messenger ribonucleic acid. *Endocrinology* 1985;117:872-878.
62. Pratt RE, Dzau VJ, Oullette AJ. Influence of androgen on translatable renin mRNA in the mouse submandibular gland. *Hypertension* 1984;6:605-613.
63. Oliver WJ, Gross F. Effect of testosterone and duct ligation on submaxillary renin-like principle. *Am J Physiol* 1967;213:341-346.
64. Karen P, and Morris BJ. Stimulation by thyroid hormone of renin mRNA in mouse submandibular gland. *Am J Physiol* 1986;251:E290-E293.
65. Tronick D, Rougeon F. Thyroxine and testosterone transcriptionally regulate renin gene expression in the submaxillary gland of normal and transgenic mice carrying extra copies of the Ren-2 gene. *FEBS Lett* 1988;234:336-340.

66. Ingelfinger JR, Pratt RE, Roth TP, Dzau VJ. Processing of one-chain to two chain renin in the mouse submandibular gland is influenced by androgen. *Pediatr Rev* 1989;25:332-335.

67. Ingelfinger JR, Pratt RE, Ellison KE, Roth TP, Dzau VJ. Multiple sites of regulation of mouse renin expression in ontogeny. *Clin Exp Hypertension* 1986;A8(4&5):687-694.

68. Dzau VJ, Ellison KE, Brody T, Ingelfinger J, Pratt RE. A comparative study of the distributions of renin and angiotensinogen messenger ribonucleic acids in rat and mouse tissues. *Endocrinology* 1987;120:2334-2338.

69. Stakeman G. A renin like pressor substance found in the placenta of the cat. *Acta Path Microbiol Scand* 1960;50:350-358.

70. Lightman A, Tarlatzis BC, Rzasca PJ, Culler MD, Caride VJ, Negro-Vilar AF, Lennard D, Decherney AH, Naftolin F. The ovarian renin-angiotensin system: renin-like activity and angiotensin II/III immunoreactivity in gonadotropin-stimulated and unstimulated human follicular fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:808-814.

71. Sealey JE, Atlas SA, Glorioso N, Manapato H, Laragh JH. Cyclical secretion of prorenin during the menstrual cycle: synchronization with luteinizing hormone and progesterone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:8705-8709.

72. Sealey JE, Glorioso N, Itskovitz J, Atlas SA, Pitarresi TM, Preibisz JJ, Troffa C, Laragh JH. Ovarian prorenin. *Clin Exp Hypertension* 1987;A9(8&9):1435-1454.

73. Derkx FMH, Alberda AT, Zeilmaker GH, Schalekamp MADH. High concentrations of immunoreactive renin, prorenin and enzymatically-active renin in human follicular fluid. *Br J Obstet Gynecol* 1987;94:4-9.

74. Paulson RJ, Eggens P, Do YS, Lobo RA, Hsueh WA. Ovarian renin production in vitro and in vivo: characterization and clinical correlation. *Fertil Steril* 1989;51:634-638.

75. Dzau VJ, Gonzalez D, Ellison K, Churchill S, Emmett N. Characterization of purified rabbit uterine renin: influence of pregnancy on uterine inactive renin. *Endocrinology* 1987;120:358-364.

76. Sealey JE, Atlas SA, Laragh JH. Prorenin and other large molecular weight forms of renin. *Endocr Rev* 1980;1:365-391.

77. Bouhnik J, Fehrentz JA, Galen FX, Seyer R, Evin G, Castro B, Corvol P. Immunological identification of both plasma and human renal inactive renin as prorenin. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:399-401.

78. Atlas SA, Christofalo P, Hesson T, Sealey JE, Fritz LC. Immunological evidence that inactive renin is prorenin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;132:1038-1045.
79. Glorioso N, Atlas SA, Laragh JH, Jewelewicz R, Sealey JE. Prorenin in high concentrations in human ovarian follicular fluid. *Science* 1986;233:1422-1424.
80. Ohkubo H, Nakayama K, Tanaka T, Nakanishi S. Tissue distribution of rat angiotensinogen mRNA and structural analysis of its heterogeneity. *J Biol Chem* 1986;261:319-323.
81. Cushman DW, Cheung HS. Concentrations of angiotensin-converting enzyme in tissues of the rat. *Biochim Biophys Acta* 1971;250:261-265.
82. Matsuo S, Caldwell PRB, Brentjens JR, Anores G. In vivo interaction of antibodies with cell surface antigens: a mechanism responsible for in situ formation of immune deposits in the zona pellucida of rabbits oocytes. *J Clin Invest* 1985;75:1369-1380.
83. Claes PE. Renin in different tissues, amniotic fluid and plasma of pregnant and non-pregnant rabbits. *Acta Path Microbiol Scand* 1973;81(3):263-268.
84. Ferris TF, Gorden P, Mulrow PJ. Rabbit uterus as a source of renin. *Am J P Physiol* ;212:698-702.
85. Pandey KN, Maki M, Inagami T. Detection of renin mRNA in mouse testis by hybridization with renin cDNA probe. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;125:662-667.
86. Do YS, Sherrod A, Lobo RA, Paulson RJ, Shinagawa T, Chen S, Kjos S, Hsueh WA. Human ovarian theca cells are a source of renin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:1957-1961.
87. Fernandez LA, Tarlatzis BC, Rzasa PJ, Caride VJ, Zaufer N, Negro-Vilar AF, Decherney AH, Naftolin F. Renin-like activity in ovarian follicular fluid. *Fertil Steril* 1985;44:219-233.
88. Lumbers ER. Activation of renin in human amniotic fluid by low pH. *Enzimologia* 1971;40:329-336.
89. Acker GM, Galen FX, Devaux C, Foote S, Papermik E, Perty A, Menard J, Corvol P. Human chorionic cells in primary culture: a model for renin biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:902-909.
90. . Poisner AM, Wood GW, Poisner R. Release of inactive renin from human fetal membranes and isolate trophoblasts. *Clin Exp Hypertens* 1982;A4:2007-2017.

91. Inagami T, Murakami K. Prorenin. *Biomed Res* 1980;1:456- 475.
92. Leckie B. Inactive renin: an attempt at a perspective. *Clin Sci* 1981;60:119-130.
93. Kim SJ, Hirose S, Miyazaki H. Identification of plasma inactive renin as prorenin with a site-directed antibody. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;126:641-645.
94. Higashimori K, Mizunok K, Nakajo S, Boehm FH, Marcotte PA, Egan DA, Holleman WH, Hensser C, Poisner AM, Inagami T. Pure human inactive renin. Evidence that native inactive renin. *J Biol Chem* 1989;264:14662-14667.
95. Derkx FMM, Wenting GJ, Man in't Veld. AJ, Verhoeven RP, Schalekamp MADH: Control of enzymatically inactive renin in man under various pathological conditions: implications for the interpretation of renin measurements in peripheral and renal venous plasma. *Clin Sci* 1978;54:529-538.
96. Sealey JE, Glorioso N, Itskovitz J. Plasma prorenin during early pregnancy: ovarian secretion under gonadotropin control. *Hypertension* 1986;4(suppl 5):S92-S95.
97. Sealey JE, McCord D, Taufield PA. Plasma prorenin in first trimester pregnancy: relationship to changes in human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:514-519.
98. Poisner AM, Wood GW, Poisner R. Localization of renin in trophoblasts in human chorion laeve at term pregnancy. *Endocrinology* 1981;109:1150-1155.
99. Sealey JE, Glorioso N, Toth A, Atlas SA, Laragh JH. Stimulation of plasma prorenin by gonadotropic hormones. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:596-597.
100. Sealey JE, Cholst I, Glorioso N, Troffa C, Weintaub ID, James G, Laragh JH. Sequential changes in plasma luteinizing hormone and plasma prorenin during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;63:1-5.
101. Brown JJ, Davies DL, Lever AF, Robertson JIS. Variations in plasma renin during the menstrual cycle. *Br Med J* 1964;2:1114-1115.
102. Itskovitz J, Sealey JE, Glorioso N, Rosenwaks Z. Plasma prorenin response to hCG in ovarian hyperstimulates women: correlation with the number of ovarian follicles and steroid hormone concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7285-7289.

103. Symonds EM, Stanley MA, Skinner SL. Production of renin by in vitro cultures of human chorion and uterine muscle. *Nature* 1968;217:1152-1153.

104. Shaw KJ, Do YS, Kjos S, Anderson PW, Shinasawa T, Dubeau L, Hsueh WA. Human decidua as a major source of renin. *J Clin Invest* 1989;83:2085-2092.

105. Skinner SL, Cran EJ, Gibson R. Angiotensins I and II, active and inactive renin, renin substrate, renin activity, and angiotensinase in human liquor amnii and plasma. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:626-630.

106. Hsueh WA, Luetscher JA, Carlson EJ, Grisulis G, Frazee E, McHargue A. Changes in active and inactive renin throughout pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1010-1016.

107. Sealey JE, Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, Laragh JH. Changes in active and inactive renin throughout normal pregnancy. *Clin Exp Hypertens* 1982;A4:2372-2384.

108. Gross F, Scaechtelin G, Berger M. A renin-like substance in the placenta and uterus of the rabbit. *Lancet* 1964;I:914-916.

109. Ferris TF, Mulrow PJ. The uterus as a source of renin. *Clin Res* 1965;13:206-210.

110. Bing J, Faarup P. A qualitative and quantitative study of renin in different layers in the rabbit uterus. *Acta Path et Microbiol Scand* 1965;64:203-212.

111. Husain A, Bumpus FM, DeSilva P, Speth RC. Localization of angiotensin II receptors in ovarian follicles and the identification of angiotensin II in rat ovaries. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2489-2493.

112. Kim SJ, Shinjo M, Tada M, Usuki S, Fukamizu A, Miyazaki H, Murakami K. Ovarian renin gene expression is regulated by follicle-stimulating hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;146:989-995.

113. Sealey JE, Glorioso N, Itskovitz J, Laragh JH. Prorenin as a reproductive hormone. *Am J Med* 1986;81:1041-1086.

114. Sealey JE, Rubattu S. Prorenin and renin as separate mediators of tissue and circulating system. *Am J Hypertens* 1989;2:358-366.

115. Atlas SA, Hesson TE, Sealey JE, Laragh JH. Reversible acid-activation of inactive renin: evidence favoring a unimolecular reaction. *Clin Sci* 1982;63:167s-170s.

116. Derkx GH, Schalekamp MPA, Schalekamp MADH. Two-step-prorenin-renin conversion: isolation of an intermediary form of activated prorenin. *J Biol Chem* 1987;262:2472-2477.

117. Heinrikson RL, Avi J, Zurcher-Neely H, Poorman PA. A structural model to explain the partial catalytic activity of human prorenin. *Am J Hypertens* 1989;2:367-3

118. Pellicer A, Palumbo A, DeCherney AH, Naftolin F. Blockage of ovulation by angiotensin antagonist. *Science* 1988;240:1660-1661.

119. Leckie BJ, McGhel NK. Reversible activation-inactivation of renin in human plasma. *Nature* 1980;288:702-704.

120. Sealey JE, Goldstein M, Pitarrezi T, Kudlak TT, Glorioso N, Fiamengo SA, Laragh JH. Prorenin secretion from human testis: no evidence for secretion of active renin or angiotensinogen. *J Clin Endocrinol Metabol* 1988;66:974-978.

121. Ekker M, Tronik D, Rougeon F. Extrarenal transcription of the renin genes in multiple tissues of mice and rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:5155-5158.

122. Fabian JR, Field LJ, McGowan RA, Mullins JJ, Sigmund CD, Gross KW. Allele-specific expression of the murine Ren-1 gene. *J Biol Chem* 1989;264:17589-17594.

123. Parmentier M, Inagami T, Pochet R, Descline JC. Pituitary dependent renin-like immunoreactivity. *Endocrinology* 1983;112:1318-1323.

124. Kailosh N, Kunio S, Misono, Inagami T. Evidence for intracellular formation of angiotensins: coexistence of renin and angiotensin converting enzyme in Leydig cells of rats testis. *Biochim Biophys Res Commun* 1984;122(3):1337-1343.

125. Pandey KN, Melner MH, Parmentier M, Inagami T. Demonstration of renin activity in purified rat Leydig cells: evidence for the existence of an endogenous inactive (latent) form of the enzyme. *Endocrinology* 1984;115:1753-1759.

126. Laragh JH, Sealey JE, in *Handbook of physiology: Renal Physiology*, J, Orloff and R.W. Berliner, Eds. (Waverly, Baltimore, MD, 1973), pp. 831-908.

127. Laragh JH, Angers M, Kelly WJ, Lieberman S. Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA* 1960;174:234-240.

128. Ferris TF, Weir EK. Effect of captopril on uterine blood flow and prostaglandin E synthesis in the pregnant rabbit. *J Clin Invest* 1983;71:809-816.
129. Fernandez LA, Twickler J, Mead A. Neovascularization produced by angiotensin II. *J Lab Clin Med* 1985;105:141-145.
130. Virutamasesen P, Wright KH, Wallach EE. Effects of catecholamines on ovarian contractility in the rabbit. *Obstet Gynecol* 1972;39:225-230.
131. Derkx FMH, Alberda AT, DeJong FH. Source of plasma prorenin in early and late pregnancy: observations in patient with primary ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:349-353.
132. Goldblatt H. Studies on experimental hypertension: 1. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934;49:347-
133. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Krislau. *Scand J Arch Physiol* 1898;8:223-229.
134. Oparil S, Haber E. The renin-angiotensin system. *N Engl J Med* 1974;291:389,446.
135. Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 1988;77(suppl 1):1-4.
136. Dzau V, Re RN. Evidence for the existence of renin in the heart. *Circulation* 1987;75(suppl 1):1-134.
137. Re RN. The myocardial intracellular renin angiotensin system. *Am J Cardiol* 1987;59:56A-58A.
138. Ekker M, Tronik D, Rougeon F. Extra-renal transcription of the renin genes in multiple tissues of mice rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:5155-5158.
139. Wright GB, Alexander RW, Eckstein LS, Gimbrone MA Jr. Characterization of rabbit ventricular myocardial receptors for angiotensin II: evidence for two sites with different affinities and specificities. *Mol Pharmacol* 1984;24:213-221.
140. Robertson AL, Khairallah PA. Angiotensin: rapid localization in nuclei of smooth and cardiac muscle. *Science* 1971;172:1138-1139.
141. Giss BJ, Walker AM. 125 I-prolactin is internalized to the Golgi apparatus and nucleus of mammothrophs. In Proceedings of a meeting of the Endocrine Society, San Antonio, June 1980.

142. Re RN, McPhee A, Fallon J. Specific nuclear binding of angiotensin II by rat liver and spleen nuclei. Clin Sci 1981;61:S245-S247.
143. Re RN, LaBiche RA, Bryan SE. Nuclear-hormone mediated changes in chromatin solubility. Biochem Biophys Res Commun 1983;110:61-65.
144. Re RN, Vizard DL, Brown J, Bryan SE. Angiotensin II receptor in chromatin fragments generated by micrococcal nuclease. Biochem Biophys Res Commun 1984;119:220-227.
145. Re RN, Parab M. Effect of angiotensin II on RNA synthesis by isolated nuclei. Life Sci 1984;34:647-651.
146. Campbell-Boswell M, Robertson AL. Effects of angiotensin II and vasopressin on human smooth muscle cells in vitro. Exp Mol Pathol 1981;35:265-276.
147. Ahmed SS, Levinson GE, Weisse AB, Regan TJ. The effect of angiotensin on myocardial contractility. J Clin Pharmacol 1975;15:276-281.
148. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system: physiologic and pharmacologic implications. Circulation 1988;77(suppl 1):1-1,1-3.
149. Malik KU, Nasjletti A. Facilitation of adrenergic transmission by locally generated angiotensin II in rat mesenteric arteries. Circ Res 1976;38:26-30.
150. Zimmerman BG. Adrenergic facilitation by angiotensin: does it serve a physiological function? Clin Sci 1981;60:343-348.
- 150a. Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy not hyperplasia of cultured rat aortic smooth muscle cells. Circ Res 1988;62:749-756.
- 150b. Naftilan AJ, Pratt RE, Dzau VJ. Induction of PDGF and c-myc expressions in vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1989;83:1419-1429.
- 150c. Capbell DJ, Habener JF. Cellular localization of angiotensinogen gene expression in brown adipose tissue and mesentery: quantification of messenger ribonucleic acid abundance using hybridization in situ. Endocrinology 1987;121:1616-1626.
- 150d. Cassin LA, Lynch KR, Peach MJ. Location of angiotensinogen messenger RNA in rat aorta. Circ Res 1988;62:1259-1262.
151. Rosenthal JH, Pfeille B, Michailov ML, Pschorr J, Jacob ICM, Dehiheim H. Investigations of components of the renin angiotensin system in rat vascular tissue. Hypertension 1984;6:383-389.

152. Dzau VJ. Renin angiotensin system and arterial wall in hypertension. En Nijhoff M, editor: Arterial and venous systems in essential hypertension. The Netherlands, 1987, Martinus Nijhoff Publishers, pp 153-164.

152a. Re RN, Fallon JT, Dzau VJ, Quay S, Haber E. Renin synthesis by canine aortic muscle cells in culture. Life Sci 1982;30:99-106.

152b. Lilly LS, Pratt RE, Alexander RW. Renin expression by vascular endothelial cells in culture. Circ Res 1985;57:312-318.

153. Loudon M, Bing H, Thurston H, Swales JD. Arterial wall uptake of renal renin and blood pressure ventral. Hypertension 1983;5:629-634.

154. Unger T, Ganten D, Lang RE, Scholkens BA. Persistent tissue converting enzyme inhibition following treatment with Hoe 498 and MK421 in spontaneously hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol 1985;7:36-41.

155. Unger T, Ganten D, Lang RE, Scholkens BA. Is tissue converting inhibition a determinant of the antihypertensive efficacy of converting enzyme inhibitors? Studies with the two different compounds, Hoe398 and MK421, in spontaneously hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol 1984;6:872-880.

156. Cohen ML, Kurz KD. Angiotensin converting enzyme inhibition in tissues from spontaneously hypertensive rats after treatment with captopril or MK-421. J Pharmacol Exp Ther 1982;220:63-69.

157. Ganten D, Schelling P, Vecsei P, Ganten U. Iso-renin of estrarenal origin: "the tissue angiotensinogenase systems." Am J Med 1976;60:760-772.

158. Deboben A, Inagami T, Ganten D. Tissue renin. In: Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M, eds. Hypertension: physiopathology and treatment. New York: McGraw-Hill, 1983;194-209.

159. Naruse M, Takii Y, Inagami T. Renin exists in high concentrations in the adrenal gland of the rat. Biomed Rev 1981;2:583-586.

160. Rosenthal JH, Pfeifle B, Michailov ML, Pschorr J, Jacob ICM, Dahlheim H. Investigations of components of the renin-angiotensin system in rat vascular tissue. Hypertension 1984;6:383-390.

161. Dzau VJ, Ellison KE, Ouelette AJ. Expression and regulation of renin in the mouse heart (Abstract). Clin Res 1985;33:181A

162. Gimbrone RW, Alexander RW. Angiotensin II stimulation of prostaglandin production in cultured human vascular endothelium. Science 1975;189:219-220.

163. Malik KU, Nasjletti A. Facilitation of adrenergic transmission by locally generated angiotensin II in rat mesenteric arteries. *Circ Res* 1976;38:26-30.

164. Zimmerman BG. Adrenergic facilitation by angiotensin: does it serve a physiological function? *Clin Sci* 1981;60:343-348.

165. Assad MM, Antonaccio MJ. Vascular wall renin in spontaneously hypertensive rats: potential relevance to hypertension maintenance and antihypertensive effect of captopril. *Hypertension* 1982;4:487-493.

166. Riegger AJG, Lever AF, Millar JA, Morton JJ, Slack B. Correction of renal hypertension in the rat by prolonged infusion of saralasin inhibitors. *Lancet* 1977;2:1317-1319.

167. Antonaccio MJ, Rubin B, Horovitz ZP. Effects of captopril in animal models of hypertension. *Clin Exp Hypertens (A)* 1980;2:613-637.

168. Brunner HR, Gavras H, Waeber B. Clinical use of an orally acting converting enzyme inhibitor: Captopril. *Hypertension* 1980;2:558-566.

169. Case DB, Wallace JM, Kaim EJ. Estimating renin participation in hypertension: Superiority of converting enzyme inhibitor over saralasin. *Am J Med* 1976;61:790-796.

170. Douglas BH,, Langford HG, McCas RE. Response of mineralocorticoid hypertensive animals to angiotensin I converting enzyme inhibitor. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:86- 87.

171. Atlas SA, Case DB, Sealey JE. Interruption of the renin-angiotensin system in hipertensive patients by captopril induces sustained reduction in aldosterone secretion, potassium retention and natriuresis. *Hypertension* 1979;1:274-280.

172. Tree M, Fraser R, Holloway C. Role of renin as a blood-borne hormone tested by infusion of renin inhibitor (H.77). *Kidney Int* 1988;34(Suppl 25):S33-S37.

173. Campbell DJ. Extrarenal renin and blood pressure regulation. *Am J Hypertension* 1989;2:266-275.

174. Okamura T, Miyazaki M, Inagami T, Toda N. Vascualr renin angiotensin sytem in 2Kidney, 1-clip hypertensive rats. *Hypertension* 1986;8:560-565.

175. DeLeiva A, Christlieb AR, Melby JC, Graham CHA, Day~RP, John AB, Luetscher A. Zager PG. Big renin and biosynthetic defect of aldosterone in disbetes mellitus. *N Engl J Med* 1976;295:639-643.

176. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension* 1986;8:553-559.
177. Wood JE, Heusser C, Gulati N, et al. Monoclonal antibodies against human renin: Blood pressure effects in the marmoset. *Hypertension* 1986;8:600-607.
178. Granzer E. Über die Wirkung von Hormonextrakten des Hypophysenhinterlappens auf die Serumproteinzusammensetzung sowie ihre Beziehungen zum Renin. *Naturwissenschaften* 1952;39:405-411.
179. Ryan JW. Renin-like enzymes in the adrenal gland. *Science* 1967;158:1589-1590.
180. Doi Y, Atarashi K, Franco-Saenz R, Mulrow PJ. Effect of changes in sodium or potassium balance and nephrectomy on adrenal renin and aldosterone concentrations. *Hypertension* 1985;6 (suppl 1):1-124.
181. Hayduk K, Boucher R, Genest J. Renin activity content in various tissues of dogs under different physiopathological states. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970;134:252-264.
182. Ryan JW. Distribution of a renin-like enzyme in the bovine adrenal gland. *Experimentia* 1972;29:407-408.
183. Ganten D, Schelling P, Vecsei P, Ganten U. Iso-renin of extrarenal origin: The tissue angiotensinogenase systems. *Am J Med* 1976;60:760-772.
184. Ganten D, Hutchinson JS, Schelling P. The iso-renin angiotensin system in extrarenal tissue. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1976;2:103-126.
185. Ganten D, Conn JW, Helber A. Evidence for a role of adrenal isorenin for corticosteroid synthesis (abstr). *Eu J Clin Invest* 1975;5:16.
186. Naruse M, Sussman CR, Naruse K. Renin exists in human adrenal tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:482-487.
187. Mulrow PJ, Kusano E, Baba K, Shier D, Doi Y, Franco-Saenz R, Stoner G, Rapp J. Adrenal renin: a possible local hormonal regulator of aldosterone production. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1988;2:463-471.
188. Field LJ, McGowan RA, Dickinson DP, Gross KW. Tissue and gene specificity of mouse renin expression. *Hypertension* 1984;6:597-603.

189. Deschepper CF, Mellon SH, Cumin F, Baxter JD, Ganong WF. Analysis by immunocytochemistry and in situ hybridization of renin and its mRNA in kidney, testis, adrenal, and pituitary of the rat. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:7552-7556.
190. Brecher AS, Shier DN, Dene H, Wang S-M, Rapp JP, Franco-Saenz R, Mulrow PJ. Regulation of adrenal renin messenger ribonucleic acid by dietary sodium chloride. Endocrinology 1989;124:2907-2913.
191. Doi Y, Atarashi K, Franco-Saenz R, Mulrow PJ. Adrenal renin: A possible regulator of aldosterone production. Clin Exp Hypertens 1983;A5:1119-1125.
192. Naruse M, Takii Y, Inagami T. Renin exists in high concentration in the adrenal of the rat. Biomed Res 1981;2:583-586.
193. Hirose S, Workman RJ, Inagami T. Specific antibody to hog renal renin and its application to the direct radioimmunoassay of renin in various organs. Circ Res 1979;45:275-281.
194. Yokosawa H, Yokosawa N, Inagami T. Specific antibody to human renal renin and its cross reactivity with inactive human plasma prorenin. Proc Soc Exp Biol Med 1980;164:466-470.
195. Hirose S, Yokosawa H, Inagami T, Workman RJ. Renin and prorenin in hog brain: ubiquitous distribution and high concentration in the pituitary and pineal. Brain Res 1980;191:489-499.
196. Naruse M, Inagami T. Markedly elevated specific renin levels in the adrenal of genetically hypertensive rats. Proc Natl Acad Sci USA 1982;79:3295-3299.
197. Goormaghtigh N, Handovsky H. Effect of vitamin D2 (calciferol) on dog. Arch Pathol 1938;26:1144-1182.
198. Aguilera G, Fujita K, Schiror A, Catt KJ. Role of angiotensin II in the regulation of aldosterone secretion. Proceedings of the VI International Congress of Endocrinology, Melbourne, Australia 1950;389-392.
199. Aoki K. Jpn Heart J 1963;4:443-461.
200. Naruse M, Naruse K, Inagaki T, Inagami T. Immunoreactive renin in mouse adrenal gland. Localization in the inner cortical region. Hypertension 1984;6:275-280.
201. Galen FX, Devaux C, Guyenne T, Menard J, Corvol P. Multiple forms of human renin: purification and characterization. J Biol Chem 1979;254:4848-4867.

202. Chang JJ, Kisaragi M, Okamoto H, Inagami T. Isolation and activation of inactive renin from human kidney and plasma: plasma and renal inactive renins have different molecular weights. *Hypertension* 1981;3:509-514.

203. Atlas SA, Sealey JE, Dharmgrongartama B, Hesson TE, Laragh JH. Detection and isolation of inactive, large molecular weight renin in human kidney and plasma. *Hypertension* 1981;3 (suppl 1):1-30.

204. Slater EE, Strout Jr HV. Pure human renin. *J Biol Chem* 1979;256:8164-8171.

205. Inagami T, Mizuno K, Naruse M, Nakamura M, Naruse K, Hoffmann LH, McKenzie JC. Active and inactive renin in the adrenal. *Am J Hypertens* 1989;2:311-319.

206. Yokosawa H, Holladay LA, Inagami T, Haas E, Murakami K. Human renal renin: complete purification and characterization. *J Biol Chem* 1980;255:3498-3502.

207. Doi Y, Atarashi K, Franco-Saenz R, Mulrow PJ. Adrenal renin: a possible regulator of aldosterone production. *Clin Exp Hypertens* 1983;A5:1119-1126.

208. Doi Y, Mulrow PJ. Effects of sodium, potassium, ACTH and nephrectomy on adrenal renin. *Jap Cir J* 1984;48:1280-1281.

209. Ganten D, Ganten U, Kubo S. Influence of sodium, potassium, and pituitary hormones on iso-renin in rat adrenal glands. *Am J Physiol* 1974;227:224-229.

210. Boyd JE, Mulrow PJ. Further studies of the influence of potassium upon aldosterone production in the rat. *Endocrinology* 1972;90:299-301.

211. Boyd JE, Palmore P, Mulrow PJ. Role of potassium in the control of aldosterone secretion in the rat. *Endocrinology* 1971;88:556-565.

212. Bull MB, Hillman RS, Cannon PJ, Laragh JH. The control of renin and aldosterone secretion: influence of sodium and potassium balance and changes in blood volume. *J Clin Invest* 1966;45:992-993.

213. Douglas JG. Changes in potassium balance: inverse relationship between number and affinity of angiotensin II receptor of smooth muscle and adrenal target tissue. *Am J Physiol* 1979;237:E-519-523.

214. H. Baba K, Doi Y, Franco-Saenz R, Mulrow PJ. Mechanisms by which nephrectomy stimulates adrenal renin. *Hypertension* 1986;8:997-1002.

215. Mizuno K, Ojima M, Hashimoto S, Fukuchi S. Renin and angiotensin converting enzyme in human neuroblastoma tissue. *J Neurochem* 1985;45:636-639.
216. Inagami T, Chang JJ, Dykes CW, Takii Y, Kisaragi K, Misono KS. Renin: Structural features of active enzyme and inactive precursor. *Fed Proc* 1983;42:2729-2734.
217. Mizuno K, Ojima M, Hashimoto S, Watari H, Tani M, Niimura S, Fukuchi S, Itoh T. Biochemical identification of renin in human pheochromocytoma. *Res Com Chem Pathol Pharmacol* 1985;50:419-433.
218. Westfall TC. Local regulation of adrenergic neurotransmission. *Physiol Rev* 1977;57:659-728.
219. Zimmerman BG. Actions of angiotensin on adrenergic nerve endings. *Fed Proc* 1978;37:199-202.
220. Buckley JP. Actions of angiotensin on the central nervous system. *Fed Proc* 1972;31:1332-1337.
221. Feldberg W, Lewis GP. The action of peptides on the adrenal medulla: release of adrenalin by bradykinin and angiotensin. *J Physiol (London)* 1964;171:98-108.
222. Aiken JW, Reit E. A comparison of the sensitivity to chemical stimuli of adrenergic neurons in the cat stellate ganglion. *J Pharmacol Exp Ther* 1969;159:211-223.
223. Feldberg W, Lewis GP. The action of peptides on the adrenal medulla: release of adrenalin by bradykinin and angiotensin. *J Physiol (London)* 1964;171:98-108.
224. Laragh JH, Angers M, Kelly WG, Liberman S. Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, nor epinephrine angiotensin II, and others on the secretory rate of aldosterone in man. *J Am Med Assoc* 1960;174:234-240.
225. Carpenter CC, Davis JO, Ayers CR. Relation of renin, angiotensin II, and experimental renal hypertension to aldosterone secretion. *J Clin Invest* 1961;40:2026-2042.
226. Mulrow PJ, Ganong WF. The mechanism of aldosterone stimulation following hemorrhage in the hypophysectomized dog. *J Clin Invest* 1961;40:1063.
227. Lewis GP, Reit E. *J Physiol London* 1965;179:538-558.
228. Robinson RL. Stimulation of the catecholamine output of the isolated, perfused adrenal gland of the dog by angiotensin and bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther* 1967;156:252-257.

229. Peach MJ. Adrenal medullary stimulation by angiotensin I, angiotensin II and analogues. *Cir Res* 1971;28(suppl. II):107-117.
230. Okamura T, Clemens DL, Inagami T. Renin angiotensins and angiotensin-converting enzyme in neuroblastoma cells evidence for intracellular formation of angiotensins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:6940-6943.
231. Rightsel WA, Okamura T, Inagami T. Juxtaglomerular cells grown as monolayer cell culture contain renin angiotensin I- converting enzyme and angiotensin I and II III. *Cir Res* 1982;50:822-829.
232. Phillips MI. Function of brain angiotensin in hypovolemia, reproduction, and neurotransmission. In: Angiotensin and blood pressure regulation, Harding JW, Wright JW, Speth RC, Barnes CD, Eds. Academic Press, San Diego, 1988;83-116.
233. Ganten D, Unger T, Lang RE. The brain renin-angiotensin system basic and functional considerations. In: Angiotensin and blood pressure regulation, Harding JW, Wright JV, Speth RC, Barnes CD, eds. Academic Press, San Diego, 1988;117-134.
234. Fisher-Ferraro C, Nahmod VW, Goldstein DJ, Finkielman S. Angiotensin and renin in rat and dog brain. *J Exp Med* 1971;133:353-361.
235. Ganten D, Marquez JA, Granger P, Hayduk K, Karsunisky KD, Boucher R, Genest J. Renin in dog brain. *Am J Physiol* 1971;221:1733-1737.
236. Hirose S, Yokosawa H, Inagami T. Immunochemical identification of renin in rat brain and distinction from acid proteases. *Nature* 1978; 274:392-393.
237. Inagami T, Clemens DL, Hirose S, Okamura T, Naruse K, Takii Y, Yokosawa H. Brain renin. *Clin Exp Hypertens* 1982;4(45):607- 622.
238. Dzau VJ, Brenner A, Emmett NL. Evidence for renin in rat brain: differentiation from other renin-like enzymes. *Am J Physiol* 1982;152:E292-E297.
239. Fuxe K, Ganten D, Hokfelt T, Locatelli V, Poulsen K, Stock G, Rix E, Taugner R. Renin-like immunocytochemical activity in the rat and mouse brain. *Neurosci Lett* 1980;18:245-250.
240. Slater EE, Defendini R, Zimmerman EA. Wide distribution of immunoreactive renin in nerve cells of human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:5458-5460.
241. Rougeon F, Chambraud B, Roote S, Panthier JJ, Nageotte R, Corvol P. Molecular cloning of a mouse submaxillary gland renin cDNA fragment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:6367-6371.

242. Piccini N, Knopf JL, Gross KW. A DNA polymorphism consistent with gene duplication correlates with high renin levels in the mouse submaxillary gland. *Cell* 1982;30:205-213.
243. Panthier JJ, Foote S, Chambraud B, Strosberg AD, Corvol P, Rougeon F. Complete aminoacid sequence and maturation of the mouse submaxillary gland renin precursor. *Nature* 1982;298:90-92.
244. Imai T, Miyazaki H, Hirose S, Hori H, Hayashi T, Kageyama R, Ohkubo H, Nakanishi S, Murakami K. Cloning and sequence analysis of cDNA for human renin precursors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:7405-7409.
245. Murakami K, Hirose S, Miyazaki H, Imai T, Hori H, Hayashi T, Kageyama R, Ohkubo H, Nakanishi S. Complementary DNA sequences of renin. *Hypertension* 1984;6:I95-I100.
246. Ganten D, Lang RE, Lehmann E, Unger T. brain angiotensin, on the way to becoming a well-studied neuropeptide system. *Biochem Pharmacol* 1984;22:3523-3528.
247. Paul M, Wagner D, Metzger R, Ganten D, Lang RE, Suzuki F, Murakami K, Burbach JHP, Ludwig G. Quantification of renin mRNA in various mouse tissues by a novel solution hybridization assay. *J Hypertens* 1988;6:247-252.
248. Ferrario CM, McCubbin JW, Berti GA. Regulation of blood pressure by the central nervous system, G. Onesti, M. Fernandes, KE Kim, eds, pp. 175-182, Grune and Stratton New York 1978.
249. Lynch KR, Simmad VT, Ben-Ari ET, Garrison JC. Localization of preangiotensinogen messenger RNA sequences in the rat brain. *Hypertension* 1986;8:540-543.
250. Printz MP, Ganten D, Unger T, Phillips MI: Minireview: The brain renin-angiotensin system. ed. D. Ganten, M. Printz MI. Phillips BA, Scholkens, p 30 Heidelberg: Sringer-Verlag.
251. Calza L, Fuxe K, Agnati LF, Zini I, Ganten D, Lang RE, Poulsen K, Hokfelt K, Hokfelt T. Presence or renin-like immunoreactivity in oxytocin immunoreactive nerve cells of the paraventricular and supraoptic nuclei in the rat hypothalamus. *Acta Physiol Scand* 1982;116:313-316.
252. Celio MR, Clemens DL, Inagami T. Renin in anterior pituitary pineal, and neuronal cells of mouse brain: immunohistochemical localization. *Biomed Res* 1980;1:427-431.
253. Fuxe K, Ganten D, Hokfelt T, Lacatelli V, Poulsen K, Stuck G, Rix E, Taugner R. Renin like immunocytochemical localization of renin in mouse brain. *Neurosci Lett* 1980;18:245-250.

254. Inagami T, Clemens DL, Celio MR, Brown A, Sandru L, Herschkowitz H, Hoffman LH, Kasselberg AG. Immunohistochemical localization of renin in mouse brain. *Neurosci Lett* 1980;18:91-98.
255. Inagami T, Celio MR, Clemens DL, Lau D, Takii Y, Kasselberg AG, Hirose S. Renin in rat and mouse brain: immunohistochemical identification and localization. *Clin Sci* 1980;59:49S-51S.
256. Grammer RT, Naruse M, Inagami T. The subcellular distribution of renin in hog anterior pituitary. *Endocrinology* 1983;113:344-347.
257. Hofbauer KG, Konrads A, Werner V, Schwarz K. Enzymatic release of vasoactive peptides, F. Gross, G. Vogel, eds, pp. 275-287 Raven Press, New York 1980.
258. Khayat A, Gonda S, Sen S, Smeby RR. Responses of juxtaglomerular cell suspensions to various stimuli. *Hypertension* 1981;3:157-167.
259. Cantin M, Gutkowska J, Lacasse J, Ballak M, Ledoux S, Inagami T, Beuzeron J, Genest J. Ultrastructural immunocytochemical localization of renin and angiotensin II in the juxtaglomerular cells of the ischemic kidney in experimental renal hypertension. *Am J Pathol* 1984;115:212-224.
260. Taugner R, Buhle CP, Nebiling R. Ultrastructural changes associated with renin secretion from the juxtaglomerular apparatus of mice. *Cell Tissue Res* 1984;237:459-472.
261. Moffet RB, Bumpus FM, Husain A. Cellular organization of the brain renin angiotensin system. *Life Sci* 1987;41:1867-1879.
262. Hackenthal E, Hackenthal R, Hilgenfeldt U. Isorenin, pseudorenin, cathepsin-D, and renin: a comparative enzymatic study of angiotensin-forming enzymes. *Biochim Biophys Acta* 1977;522:574-588.
263. Hirose S, Yokosawa H, Inagami T, Workman RJ. Renin and prorenin in hog brain: ubiquitous distribution and high concentration in the pituitary and pineal. *Brain Res* 1980;191:489-499.
264. Speck G, Paulson K, Unger T, Rettig R, Boyer C, Scholkens BA, Ganten D. In vivo activity of purified mouse brain renin. *Brain Res* 1981;219:371-382.
265. Paul M, Printz MP, Harms E, Unger T, Lang RE, Ganten D. Localization of renin (EC3.4.23) and converting enzyme (EC3.4.15.1) in nerve endings of rat brain. *Brain Res* 1985;334:315-324.

266. Lind RW, Swanson LW, Bruhn TO, Ganten D. Distribution of angiotensin II immunoreactive cells and fibers in the paraventriculo-hypophysial system of the rat. *Brain Res* 1985;338:81-89.
267. Lind RW, Swanson LW, Ganten D. Organization of angiotensin II-immunoreactive cells and fibers in the rat central nervous system. *Neuroendocrinology* 1985;40:2-24.
268. Yamashita H, Kannan H, Inenaga K, Koizumi K. Role of neurones in the supraoptic and paraventricular nuclei in cardiovascular control. *Prog Brain Res* 1983;60:459-468.
269. Sawchenko PE, Swanson LW. The organization and biochemical specificity of afferent projections to the paraventricular and supraoptic nuclei. *Prog Brain Res* 1983;60:19-29.
270. Felix D, Harding JW, Imboden H. The hypothalamic-angiotensin system: location and functional considerations. *Clin Exper Hypertension* 1988;A10(suppl 1):45-62.
271. Gloriosco N, Atlas SA, Laragh JH, Jewelewicz R, Sealey JE. Prorenin in high concentrations in human ovarian follicular fluid. *Science* 1986;233:1422-1424.
272. Smeby RR, Husain A, Speth RC. The renin angiotensin system in the brain. D. Ganten, M. Printz, MI Phillips, BA Scholkens, eds., Springer-Verlag, New York 1982, 118-125.
273. Campbell DJ, Habener JF. Angiotensinogen gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat. *J Clin Invest* 1986;78:31-39.
274. Deschepper CF, Bouhnik J, Ganong WF. Colocalization of angiotensinogen and glial fibrillary acidic in astrocytes in rat brain. *Brain Res* 1986;355:195-198.
275. Imboden H, Harding JW, Hilgenfeldt U, Celio MR, Felix D. Localization of angiotensinogen in multiple cell types of rat brain. *Brain Res* 1987;410:74-77.
276. Deschepper CF, Bouhnik J, Ganong WF. Colocalization of angiotensinogen and glial fibrillary acidic protein in astrocytes in rat brain. *Brain Res* 1986;374:195-198.
277. Fishman MC, Zimmerman EA, Slater EE. The complete system within the neuroblastoma X glioma cell. *Science* 1981;214:921-923.
278. Printz MP, Printz JM, Gregory TJ. Identification of angiotensinogen in animal brain homogenates. *Circ Res* 1978;43(Suppl 1):1-21.

279. Lewicki JA, Fallon JH, Printz MP. Regional distribution of angiotensinogen in rat brain. *Brain Res* 1978;158:359-371.
280. Sernia C, Reid IA. Release of angiotensinogen by brain in vitro. *Brain Res* 1980;192:217.
281. Chen FM, Hawkins R, Printz MP. Evidence for a functional independent brain-angiotensin system: correlation between regional distribution of brain angiotensin receptors, brain angiotensinogen and drinking during the estrous cycle of rats. *Exp Brain Res* 1982;4:157-168.
282. Morris BJ, Reid IA. The distribution of angiotensinogen in dog brain studied by cell fractionation. *Endocrinology* 1978;103:492-500.
283. Strittmatter ST, Lo MMS, Jaitch JA, Synder SH. Autoradiographic visualization of angiotensin-converting enzyme in rat brain with (3H) captopril: localization to a striatonigral pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:1599-1603.
284. Correa FA, Plunkett LM, Saavedra JM, Hichens M. Quantitative autoradiographic determination of angiotensin-converting enzyme (Kininase II) binding in individual rat brain nuclei with 125 I 351 A, a specific enzyme inhibitor. *Brain Res* 1985;347:192-203.
285. Chai SY, Mendelsohn FAO, Paxinos G. Angiotensin converting enzyme in rat brain visualized by quantitative in vitro autoradiography. *Neuroscience* 1987;20:615-619.
286. Yang HVT, Neff NH. Distribution and properties of angiotensin converting enzyme in cultures neuroblastoma cells. *J Neurochem* 1986;47:1837-1839.
287. Edwards CRW, Padfield PL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: past present, and bright future. *Lancet* 1985;1:30-39.
288. Chevillard C, Saavedra JM. Distribution of angiotensin-converting enzyme activity in specific areas of the rat brain stem. *J Neurochem* 1982;38:281-284.
289. Unger T, Kaufmann-Buhler S, Scholkens B, Ganten D. Brain converting enzyme inhibition: a possible mechanism for the hypertensive action of captopril in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 1981;70:467-469.
290. Benuck M, Marks N. Subcellular localization and partial purification of a chloride dependent angiotensin-I converting enzyme from rat brain. *J Neurochem* 1978;30:729-734.
291. Hoffman Lh, Phillips MI. Inhibition of angiotensin II pressor effect by naloxone. *Physiologist* 1981;24:24-30.

292. Strittmatter SM, Thiele EA, Kapiloff MS, Synder SH. A rat brain isozyme of angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem* 1985;17:9825-9827.

293. Hooper NM, Turner AJ. Isolation of two differentially glycosylated forms of peptidyl-dipeptidase A (angiotensin converting enzyme) from pig brain: a re-evaluation of their role in neuropeptide metabolism. *Biochem J* 1987;241:625-633.

294. Erdos EG, Skidgel RA. The unusual substrate specificity and the distribution of human angiotensin I converting enzyme. *Hypertension* 1986;8(Suppl 1):1-34.

295. Clemens DL, Okamura T, Inagami T. Subcellular localization of angiotensin-converting enzyme in cultered neuroblastoma cells. *J Neurochem* 1986;47:1837-1842.

296. Schelling P, Ganten U, Sponer G, Unger T, Ganten D. Components of the renin-angiotensin system in the cerebrospinal fluid of rats and dogs with special consideration of the origin and the fate of angiotensin II. *Neuroendocrinology* 1980;31:297-308.

297. Rix E, Ganten D, Schull B, Unger T, Taugner R. Converting enzyme in the chorioid plexus, brain and kidney: Immunocytochemical and biochemical studies in rats. *Neurosci Lett* 1981;22:125-130.

298. Schweissfurth H, Schioberg-Schiegnitz S. Assay and biochemical characterization of angiotensin I converting enzyme in cerebrospinal fluid. *Enzyme* 1984;32:12-23.

299. Beckmann H, Saavedra JM, Galtaz WF. Low angiotensin-converting enzyme activity (kininase II) in cerebrospinal fluid of schizophrenias. *Biol Psychiatry* 1984;5:679-686.

300. Zubenko GS, Volicer L, Drenfeld LK, Freeman M, Langlais PJ, Nixon RA. Cerebrospinal fluids levels of angiotensin converting enzyme in Alzheimer's disease, Parkinsons disease and progressive supranuclear plays. *Brain Res* 1985;17:9825-9834.

301. Ganten D, Hermann K, Bayer C, Unger T, Long RE. Angiotensin synthesis in the brain and increased turnover in hypertensive rats. *Science* 1983;221:869-871.

302. Phillips MI, Stenstrom B. Angiotensin II in rat brain comigrates with authentic angiotensin II in HPLC. *Circ Res* 1985;56:212-219.

303. Balz W. Charakterisierung von angiotensipeptiden im Gewebe von primaten, M.D. Thesis. University of Heidelberg, 1985.

304. Bickerton RK, Buckley JP. Evidence for a central mechanism in angiotensin-induced hypertension. Proc Soc Exp Biol Med 1961;106:834-836.
305. Unger T, Badoer E, Ganten D, Lang RE, Rettig R. Brain angiotensin: pathways and pharmacology. Circulation 1988;77(suppl I):1-40.
306. Buggy J, Johnson AK. Angiotensin II-induced thirst: effects of third ventricle obstruction and periventricular ablation. Brain Res 1978;149:177-180.
307. Severs WB, Daniels-Severs AI. Effects of angiotensin on the central nervous system. Pharmacol Rev 1973;25:415-449.
308. Epstein AN. The physiology of thirst. Can J Physiol Pharmacol 1976;54:639-641.
309. Steele MK, Negro-Vilar A, McCann SM. Effect of angiotensin II on in vivo and in vitro release of anterior pituitary hormones in the female rat. Endocrinology 1981;109:893-899.
310. Felix D, Phillips MI. Inhibitory effects of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) on neurons in the organum vasculosum lamina terminalis (OVLT). Brain Res 1979;169:204-209.
311. Fitzsimons JT. Angiotensin stimulation of the central nervous system. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1980;87:117-120.
312. Kaufman S. Role of right atrial receptors in the control of drinking in the rat. J Physiol 1983;349:389-396.
313. Ganten D, Fuxe K, Phillips MI, Mann JFE, Ganten U. Frontiers in neuroendocrinology. WF Ganong and L. Martini, eds. Raven Press, New York 1978, 61-99.
314. Phillips MI. Enzymatic release of vasoactive peptides. F. Gross and G. Vogel, eds. Raven Press, New York 1980, 335-363.
315. Simonnet G, Rodriguez R, Furnoux F, Czernichow P, Vincet J. Vasopressin release and drinking induced by intracranial injection of AII in monkey. Am J Physiol 1979;237:R20-R22.
316. Ganong WF. Brain peptides, MJ Brownstein and JB Martin eds pp.805-826, Jhon Wiley & Sons, New York 1983.
317. Reid IA. Editorial review. Actions of angiotensin II on the brain: mechanisms and physiologic role. Am J Physiol 1984;246:F533-F543.

318. Ferrario CM, Veno Y, Diz DI, Barnes KL. Handbook of Hypertension vol 8: Pathophysiology of Hypertension, A. Zanchetti and RC Tarazi, eds. Elsevier, New York 1986, 431-454.
319. Fitzsimmons JT. The physiology of thirst and sodium appetite. Cambridge University Press. Cambridge 1979.
320. Coronan RJ, York DH. Effects of angiotensin II and acetylcholine on neurones in the preoptic area. Brain Res 1978;154:172-177.
321. Camacho A, Phillips MI. Horseradish peroxidase study in rat of the neural connections of the organum vasculosum of the lamina terminalis. Neurosci Lett 1981;25:201-209.
322. Akaishi T, Negoro H, Kobayasi S. Responses of paraventricular and supraoptic units to angiotensin II, Sar1- Ile8-angiotensin II and hypertonic NaCl administered into the cerebral ventricle. Brain Res 1980;188:499-511.
323. Akaishi T, Negoro H, Kobayasi S. Electrophysiological evidence for multiple sites of actions of angiotensin II for stimulating paraventricular neurosecretory cells in the rat. Brain Res 1981;220:386-390.
324. Felix D, Schlegel W. Angiotensin receptive neurons in the subfornical organ. Structure activity relations. Brain Res 1978;14:107-111.
325. Huwyler T, Felix D. Angiotensin II-sensitive neurons in septal areas of the rat. Brain Res 1980;195:187-195.
326. Raizada MK, Muther TF, Sumners C. Increased angiotensin II receptors in neuronal cultures from hypertensive rat brain. Am J Physiol 1984;247:C364-C372.
327. Palovick RA, Phillips MJ. Saralasin increases activity of hippocampal neurons inhibited by angiotensin II. Brain Res 1984;323:345-348.
328. Fuxe K, Ganten D, Hokfelt T, Bolme P. Immunohistochemical evidence for the existence of angiotensin II-containing nerve terminals in the brain and spinal cord in the rat. Neurosci Lett 1976;2:229-234.
329. Weyhenmeyer JA, Meyer JM, Watkins JE. Angiotensin II synthesis studies in dissociated brain cells cultures. J Neurochem 1984;43:716-728.
330. Sirett NE, Mclean A Bray JJ, Hubbard JI. Distribution of angiotensin II receptors in rat brain. Brain Res 1977;122:299-312.

331. Sirett NE, Bray JJ, Hubbard JI. Localization of immunoreactive angiotensin II in hippocampus and striatum of rat brain. *Brain Res* 1981;217:405-411.
332. Printz MP, Chen FM, Slivka S, Maciejewski AR. Comparison of neural and peripheral angiotensin II receptors. In: Buckley JP, and Ferrario CM Eds. *Brain peptides and Catecholamines In Cardiovascular Regulation*, Raven Press, New York, 1987;233-243.
333. Mann JFE. Brain angiotensin II receptors: possible physiological implications. *Exp Brain Res* 1982;4:242-254.
334. Sirett NE, Hubbard JI, Bray JJ. Brain angiotensin II receptors. *Exp Brain Res* 1982;4:233-238.
335. Long RE, Unger T, Rascher W, Ganten D. Brain angiotensin, In Iverson LL, editor: *Handbook of pharmacology* 1983;16:307-312.
336. Mendelsohn FAO, Quinion R, Saavedra JM, Aguilera G, Catt KJ. Autoradiographic localization of angiotensin II receptor in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:1575-1579.
337. Landas S, Phillips MI, Stamler JF, Raizada MK. Visualization of specific angiotensin II binding sites in the brain by fluorescent microscopy. *Science* 1980;210:791-798.
338. Healy DP, Rettig R, Nguyen T, Printz MP. Autoradiographic evidence that angiotensin II receptors are associated with vagal afferents and efferent within the solitary-vagal area of the rat brainstem. *J Hypertens* 1986;4(Suppl 6):5462-5471.
339. Speth RC, Wamsley JK, Gehlert DR, Chemicky CL, Barnes XL, Ferrario CM. Angiotensin II receptor localization in the canine CNS. *Brain Res* 1985;326:137-145.
340. Printz M, Ganten D, Unger T, Phillips MI. Brain renin. In: Ganten D, Printz MP, Phillips M, Scholkens BA, eds. *The renin angiotensin system in the brain (Experimental brain research; suppl 4)*. New York: Springer-Verlag, 1982;3-52.
341. Ganong WF. The brain angiotensin system. *Annu Rev Physiol* 1984;46:17-31.
342. Cook WF. Cellular localization of renin; in Fisher, *Kidney Hormones*, pp. 117-128 (Academic Press, New York 1971).
343. Caldwell PRB, Seegal BC, Hsu KC. Angiotensin-converting enzyme: vascular endothelial localization. *Science* 1976;191:1050-1051.

344. Horky K, Rozo-Ortega JM, Rodriguez N, Boucher R, Genest J. Renin, renin substrate and angiotensin I-converting enzyme in the bloods of rats. *Am J Physiol* 1971;220:307-318.

345. Hackenthal E, Metz R, Buhrlé CHP, Taugner R. Intrarenal and intracellular distribution of renin and angiotensin. *Kidney Int* 1987;31 (suppl. 20):S4-S17.

346. Gomez RA, Lynch KR, Sturgill BC, Elwood JP, Chevalier RL, Carey RM, Peach MJ. Distribution of renin mRNA and its protein in the developing kidney. *Am J Physiol* 1989;26:F850-F858.

347. Sokabe H. Phylogeny of the renal effects of angiotensin. *Kidney Int* 1974;6:263-271.

348. Nishimura H. Physiological evolution of the renin- angiotensin system. *Jpn Heart J* 1978;19:806-822.

349. Ichikawa I, Brenner M. Glomerular action of angiotensin II. *Am J Med* 1984;76:43-49.

350. Mendelsohn FAO. Localization and properties of angiotensin receptors. *J Hypertension* 1985;3:307-316.

351. Robertson AL, Khairallah PA. Angiotensin II: rapid localization in nuclei of smooth and cardiac muscle. *Science* 1971;172:1138-1139.

352. Sirrett NE, Mclean AS, Bray JJ, Hubbard J. Distribution of angiotensin II receptors in rat brain. *Brain Res* 1977;122:299- 312.

353. Re R, Parab M. Effect of angiotensin II on RNA synthesis by isolated nuclei. *Life Sci* 1983;34:647-651.

354. Ingelfinger JI, Pratt RE, Ellison KE, Dzau VJ. Angiotensinogen gene expression in rat kidney; evidence for sodium regulation of an intrarenal renin angiotensin system. *J Clin Invest* 1986;78:1311-1315.

355. Mendelsohn FAO. Evidence for the local occurrence of angiotensin II in rat kidney and its modulation by dietary sodium intake and converting enzyme blockade. *Clin Sci* 1979;57:173-179.

356. Celio MR. Angiotensin II immunoreactivity coexisting with renin in the human juxtaglomerular epithelioid cells. *Kidney Int* 1982;22:S530-S532.

357. Mendelsohn FAO. Angiotensin II: evidence for its role as an intrarenal hormone. *Kidney Int* 1982;22:S78-S81.

358. Chansel D, Dussaule JC, Ardaillou N, Ardaillou R. Identification and regulation of renin in human cultured mesangial cells. *Am J Physiol* 1987;252:F32-F38.
359. Dunihue FW, Boldosser WG. Observations on the similarity of mesangial to juxtaglomerular cells. *Lab Invest* 1963;12:1228-1240.
360. Kurtz A, Jelkmann W, Sinowatz F, Bauer C. Renal mesangial cell cultures as a model for study of erythropoietin production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:4008-4011.
361. Lovett DH, Ryan JL, Sterzel RB. A thymocyte activating factor derived from glomerular mesangial cells. *J Immunol* 1983;130:1796-1801.
362. Lovett DH, Sterzel RB, Kashgarian M, Ryan JL. Neutral proteinase activity produced in vitro by cells of the glomerular mesangium. *Kidney Int* 1983;23:342-349.
363. Cantin M, Gutkowska J, Lacasse J, Ballak M, Ledoux S, Inagami T, Beuzeron J, Genest J. Ultrastructural immunocytochemical localization of renin and angiotensin II in the juxtaglomerular cells of the ischemic kidney in experimental renal hypertension. *Am J Pathol* 1984;115:212-224.
364. Taugner R, Mannek E, Nobiling R, Buhrle CP, Hackenthal E, Ganten D, Inagami T, Schroder H. Coexistence of renin and angiotensin II in epithelioid cell secretory granules of rat kidney. *Histochemistry* 1984;81:39-45.
365. Kawamura M, Nakamura M, Inagami T. Evidence for existence of angiotensin I and II in mature renin granules from rat kidney cortex. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;131:628-633.
366. Schor N, Ichikawa I, Brenner BM. Mechanisms of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat. *Kidney Int* 1981;20:442-451.
367. Mizuno K, Koichi H, Imada T, Inagami T. Direct release of angiotensins I and II from isolated rat kidney perfused with angiotensinogen-free medium. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;149(2):475-481.
368. Carey RM, Levens NR, Peach MJ. Studies of the functional role of the intrarenal renin-angiotensin system. *Hypertension* 1980;17:6-13.
369. Taugner R, Hackenthal E, Helmchen U, Ganten D, Kugler M, Marin-Grez R, Nobiling T, Unger T, Lockwood I, Keilbach R. The intrarenal renin angiotensin system. *Klin Wochenschr* 1982;60:1218-1222.

370. Celio MR, Inagami T. Angiotensin II immunoreactivity coexists with renin in the juxtaglomerular granular cells of the kidney. Proc Natl Acad Sci USA 1981;78:3897-3900

371. Taugner R, Hackenthal E. Angiotensin II in epithelioid (renin containing) cells of rat kidney. Histochemistry 1981;72:499-509.

372. Taugner R, Hackenthal E, Rix E, Nobiling R, Poulsen K. Immunocytochemistry of the renin angiotensin system renin, angiotensinogen, angiotensin I, angiotensin II and converting enzyme in the kidney of mice, rats and tree shrews. Kidney Int 1982;22:S533-S543.

373. Naruse K, Inagami T, Celio MR, Workman RJ, Takii Y. Immunohistochemical evidence that angiotensin I and II are formed by intracellular mechanism in juxtaglomerular cells. Hypertens 1982;4(Suppl. II):70-74.

374. Rightsel WA, Okamura T, Inagami T, Pitcock JA, Takii Y, Brooks B, Brown B, Muirhead EE. Juxtaglomerular cells grown as a monolayer culture contain renin, angiotensin I converting enzyme and angiotensins I and II/III. Circ Res 1982;50:822-829.

375. Blantz RC, Konnen KS, Tucker BJ. Angiotensin II effects upon glomerular microcirculation and ultrafiltration coefficient of the rat. J Clin Invest 1976;57:419-434.

376. Ballerman BJ, Skorecki, Brenner BM. Reduced glomerular angiotensin II receptor density in early untreated diabetes mellitus in the rat. Am J Physiol 1984;247:F110-16.

377. Gomez RA, Lynch KR, Chevalier RL, Everett AD, Johns DW, Wilfong N, Peach MJ, Carey RM. Renin and angiotensinogen gene expression and intrarenal renin distribution during ACE inhibition. Am J Physiol 1988;254:F900-F906.

378. Gomez RA, Lynch KR, Chevalier RL, Wilfong N, Everett DA, Carey RM, Peach MJ. Renin and angiotensinogen gene expression in maturing rat kidney. Am J Physiol 1988;254:F582-F587.

379. Campbell D, Habener J. Regional distribution of angiotensinogen messenger RNA in rat adrenal and kidney. J Hypertens 1986;4(Suppl 6):S385-S387.

380. Ingelfinger J, Pratt R, Ellison K, Dzau V. Angiotensinogen mRNA is expressed in both rat renal cortex and medulla. J Hypertens 1986;4(Suppl 6):S434-S436.

381. Ganten D, Speck G. The brain renin-angiotensin system: A model for the synthesis of peptides in the brain. Biochem Pharmacol 1978;27:2379-2389.

382. Hirose S, Ohsawa T, Murakami K, Inagami T. Pituitary renin: Purification and characterization, in *Experimental Brain Research. The renin-angiotensin system: A model for the synthesis of peptides in the brain*. D. Ganten, MP Printz, MI Phillips, B Scholkens (eds). Heidelberg, Springer-Verlag 1982 suppl 4.
383. Morris BJ, de Zwart RT, Young JA. Renin in mouse but not in rat submandibular glands. *Experientia* 1980;36:1333-1334.
384. Yokoyama M, Hiwada K, Kokubo JT, Takaha M. Angiotensin-converting enzyme in human prostate. *Clin Chim Acta* 1980;100:252-258.
385. Kifor I, Dzau V. Endothelial renin-angiotensin pathway: evidence for intracellular synthesis and secretions of angiotensins. *Circ Res* 1987;60:422-428.
386. Schultza D, Brunswing B, Mukhopadhyay A. Renin and Prorenin-like activities in bovine ovarian follicles. *Endocrinology* 1989;124:1389-1398.
387. Eskildsen PC. Renin in the female genital tract. Copenhagen, F.A.D.L.s Forlag 1975.
388. Morris BJ, de Zwart RT, Young JA. Renin in mouse but not in rat submandibular glands. *Experientia* 1980;36:1333-1334.
389. Ganong WF. The renin-angiotensin system and the central nervous system. *Federation Proc* 1977;36:1771-1775.
390. Husain A, Moffet RB. The brain renin-angiotensin system: pathways for angiotensin II formation in brain. *Handbook of Hypertension Vol. 8: Pathophysiology of Hypertension-regulatory mechanisms* 421-430, 1986.
391. Dzau V. Possible prorenin activating mechanisms in the blood vessel wall. *J Hypertens* 1987;5(Suppl. 2):S15-S18.
392. Ingeltinger JR, Zuo WM, Fon EA, Ellison KE, Dzau V. In situ hybridization for angiotensinogen messenger RNA in rat proximal tubule. *J Clin Invest* 1990;85:417-423.
393. Inagami T, Mizuno R, Naruse M, Nakomaru M, Naruse K, Hoffman LH, McKenzie J. Active and inactive renin in the adrenal. *Am J Hypertens* 1989;2:311-319.
394. Dzau VJ, Ingeltinger JR. Molecular biology and pathophysiology of the intrarenal-renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1989;7(Suppl. 7):S3-S8.

395. Ingelfinger JR, Fon EA, Ellison KE, Dzau VJ. Localization of the intrarenal renin angiotensin system (RAS) by in situ hybridization of renin and angiotensinogen (Ang-n) mRNAs. *Kidney Int* 1988;33:269.

396. Ingelfinger JR, Pratt RE, Ellison KE, Dzau VJ. Angiotensinogen mRNA is expressed in both rat renal cortex and medulla. *J Clin Invest* 1986;78:1311-1315.

397. Fried TA, Simpson EA. Intrarenal localization of angiotensinogen mRNA by RNA-DNA dot blot hybridization. *Am J Physiol* 1986;250:F347-F377.

398. Dzau VJ, Kreisberg JI. Cultured glomerular mesangial cells contain renin influence of calcium on isoproterenol. *Kidney Int* 1983;25:328.

399. Leyssac PP. Changes in single nephron renin release are mediated by tubular flow rate. *Kidney Int* 1986;30:332-339.

400. Johnston CI. Biochemistry and pharmacology of the renin-angiotensin system. *Drugs* 1990;39(Suppl. 1):21-31.

401. Schunkert H, Hirsch AT, Mankodi S, Talsness C, Dzau VJ, Ingelfinger JR. Renal angiotensinogen gene expression in experimental heart failure: effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Clin Res* 1989;37:584.

402. Dzau VJ, Wilcox CS, Sands K, Donckel P. Dog inactive renin: biochemical characterization and secretion into renal plasma and Lymph. *Am J Physiol* 1986;250:E55-E61.

403. Hackenthal E, Hackenthal R, Hilgenfeldt U. Purification and partial characterization of rat brain acid proteinase (isorenin). *Biochim Biophys Acta* 1978;522:561-573.

404. Husain A, Smeby R, Wiek D, Dzau VJ, Bumpus FM. Biochemical and immunological properties of dog brain isorenin. *Endocrinology* 1984;114:2210-2215.

405. Dzau VJ, Gonzalez D, Ellison K, Churchill S, Emmett N. Characterization of purified rabbit uterine renin: influence of pregnancy on uterine inactive renin. *Endocrinology* 1987;120:358-364.

406. Ganong WF. *Fisiologia Medica*. Decima edicion. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. Mexico, D.F. 1986, 691 pp.

407. Beck WS. *Fisiologia, molecular, celular y sistematica*. Publicaciones cultural, S.A. Mexico, D.F. 1983, 880 pp.

408. Dzau VJ. Multiple pathways of angiotensin production in the blood vessel wall: evidence, possibilities and hypotheses. *J Hypertens* 1989;7:933-936.
409. Ham AW, Cormack DH. *Tratado de histologia*. Octava edicion. Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. Mexico D.F. 1986, 1079 pp.
410. Samani N, Morgan K, Brammar WS, Swales JD. Detection of renin messenger RNA in rat tissues: increased semi tinty using an RNA ase protection technique. *J Hypertension* 1987;5(suppl.2):S19- S21.
411. Leyssac PP. Changes in single nephron renin release are mediated by tubular flow rate. *Kidney Int* 1986;30:332-339.
412. Ledoux ST, Gutkowska J, Garcia R, Thibault G, Cantin M, Genest J. Immunohistochemical localization of tonin in rat salivary glands and kidney. *Histochemistry* 1982;76:329-339.
413. Levens NR, Peach MJ, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the control of renal function. *Circ Res* 1981;48:157-167.
414. Navar LG. Physiological role of the intrarenal renin-angiotensin system. *Fed Proc* 1986;45:1411-1413.
415. Harris PJ, Young JA. Dose-dependent stimulation and inhibition of proximal tubular sodium reabsortion by angiotensin II in the rat kidney. *P Flugers Arch* 1977;367:295-297.
416. Fried TA, Simpson EA. Intrarenal localization of angiotensinogen mRNA-DNA dot blot hybridization. *Am J Physiol* 1986;250:F347-F377.
417. Ingelfinger JR, Pratt RE, Ellison KE, Dzau VJ. Angiotensinogen mRNA is expressed in both rat renal cortex and medulla. *J Hypertension* 1986;4(suppl 6):S434-S436.
418. Ohkubo HK, Nakayma T, Tanaka T, Nakanishi S. Tissue distribution of rat angiotensinogen mRNA and structural analysis of its heterogeneity. *J Biol* 1986;251:319-323.
419. Schuster VL, Kokko JP, Jacobsen HR. Angiotensin II directly stimulates sodium transport in rabbit proximal convoluted tubules. *J Clin Invest* 1984;73:507-515.
420. Norman J, Badie-Dezfooly B, Nord EP. EGF-induced mitogenesis in proximal tubular cells; potentiation by angiotensin II. *Am J Physiol* 1987;253:F299-F309.

421. Kalinyak JE, Perlman AJ. Tissue-specific regulation of angiotensinogen mRNA accumulation by dexamethasone. *J Biol Chem* 1987;262:460-464.
422. Campbell DJ, Habener JF. Angiotensinogen gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat. *J Clin Invest* 1986;78:31-39.
423. Gomez RA, Lynch KR, Sturgill BC. Distribution of renin mRNA and its protein in the developing kidney. *Am J Physiol* 1989 (in press).
424. Campbell DJ. Tissue renin-angiotensin system: sites of angiotensin formation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(suppl 7):S1-S8.
425. Ichikawa I, Brenner BM. Glomerular actions of angiotensin II. *Am J Med* 1984;76:43-49.
426. Chou SY, Faubert PF, Porush JG. Contributions of angiotensin to the control of medullary hemodynamics. *Fed Proc* 1986;45:1438-1443.
427. Corsini WA, Hook JB, Bailie MD. Control of renin secretion in the dog: effects of furosemide on the vascular and macula densa receptors. *Circ Res* 1975;37:464-470.
428. Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 1988;77(Suppl. I):1-4.
429. Campbell DJ. Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest* 1987;79:1-6.