

Reniini-angiotensiinijärjestelmä (RAS) suolessa – mitä se siellä?

Reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAS) merkitys verenpaineen säätelyssä on kiistaton. Hiljattain on osoitettu sen komponenttien ilmentyvän sydämen ja verenkiertoelimistön lisäksi myös muun muassa ruoansulatuskanavassa, haimassa, aivoissa ja silmissä, mikä on herättänyt ajatuksen siitä, että RAS:n merkitys elimistön toiminnalle voi olla huomattavasti nykykäsitystä monimutkaisempi. Ruoansulatuskanavassa sen vaikutuksia voivat olla verisuonten ja suolen sileän lihaskudoksen supistuksen säätely, muutokset suolen limakalvon läpäisevyydessä tai toimiminen ruoansulatusentsyyminä.

Klassinen reniini-angiotensiinijärjestelmä (RAS), ehkä tärkein tekijä verenpaineen säätelyssä, koostuu angiotensinogeenista, reniinistä, ACE1:stä (angiotensiini I -konvertaasista) ja angiotensiini I:stä sekä angiotensiini II:sta, joka sitoutuessaan AT1-reseptoriin (AT1R) saa aikaan verisuonten supistumista, solujen uudismuodostusta, tulehduksellisia vaikutuk-

sia ja sidekudosmuodostusta. Myös reniini ja sen proentsyymi proreniini saavat proreniini-reseptoriin (PRR) sitoutuessaan itsenäisesti aikaan samankaltaisia vaikutuksia (1).

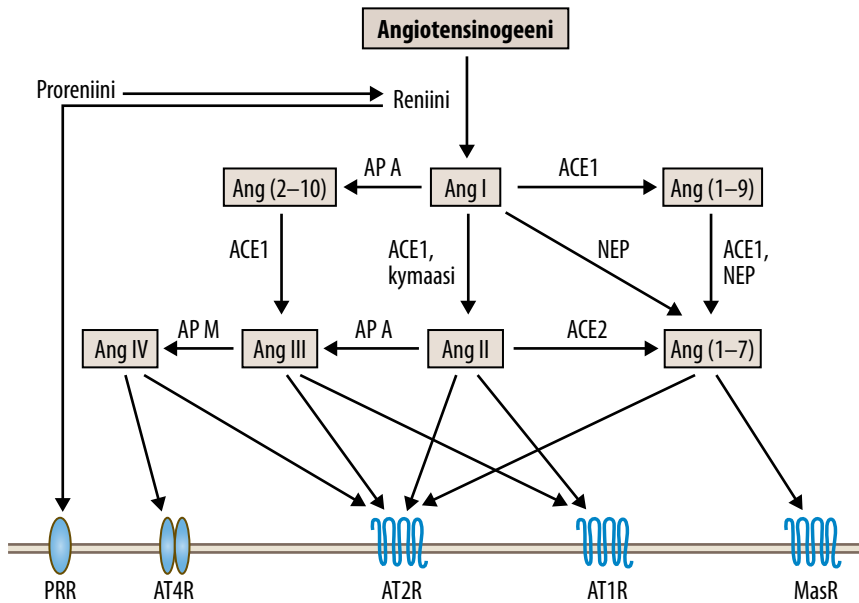
Klassisen RAS:n rinnalla on kuvattu ”vaihtoehoton” RAS, jossa muodostuu Mas-reseptorin (MasR) kautta vaikuttavaa angiotensiiniä(1–7), joko angiotensiini II:sta ACE2:n tai angiotensiini I:stä ACE2:n ja ACE1:n katalysoimana (KUVA 1) (2). Myös AT2- ja AT4-reseptorien stimulaation ajatellaan MasR:n tavoin aiheuttavan klassiselle RAS:lle vastakkaisia, kudosta suojaavia vaikutuksia.

Sijainti ja toiminta

Suoliston RAS:n komponenteista ACE1, angiotensiini II ja kohdoreseptorit AT1R ja AT2R ovat tämänhetkisen käsityksen mukaan merkittävimmät suoliston toiminnalle. Eläinkokeissa ne ilmentyvät koko suoliston alueella (KUVA 2) (2–4). Ihmisen suolistossa ACE1:tä on paikannettu erityisesti ohutsuolen suksaumaan eli harjareunukseen (brush border) sekä submukoosan verisuoniin (5). Paksusuo-

Lyhenteet

Ang I, II, III, IV	Angiotensiini I, II, III, IV	MasR	Mas-reseptori
Ang (1–7)	Angiotensiini (1–7)	PRR	(Pro)reniiniireseptori
Ang (1–9)	Angiotensiini (1–9)	AP A	Aminopeptidaasi A
Ang (1–12)	Angiotensiini (1–12)	AP M	Aminopeptidaasi M
Ang (2–10)	Angiotensiini (2–10)	NEP	Neutraaliendopeptidaasi eli neprilysiini
ACE1	Angiotensiinikonvertaasi 1	CAGE	Kymostatiiniherkkä, Ang II:ta muodostava entsyymi
ACE2	Angiotensiinikonvertaasi 2	SGLT1	Natrium- ja glukoosisymporteri
AT1R	Tyyppin 1 angiotensiini II -reseptori	B ⁰ AT1	Neutraalien aminohappojen kuljettaja-proteiini
AT2R	Tyyppin 2 angiotensiini II -reseptori		
AT4R	Tyyppin 4 angiotensiini II -reseptori		



KUVA 1. Reniini-angiotensiinijärjestelmä. Lyhenteet ks. lyhennelaatikko. ACE1 on sama entsyymi kuin kinaasi II, joka estää bradykiniinin hajoamista ja voimistaa sen monia vaikutuksia verenkiertoon, hengityselimiin, suolistoon ja kipuun.

lessa ACE1:tä on runsaimmin lamina propria ja submukoosan mesenkymaalisissa soluissa sekä suolilievevaltimoiden seinämissä, kun taas enterosyyteissä ACE1:tä ilmentyy vain vähän (6).

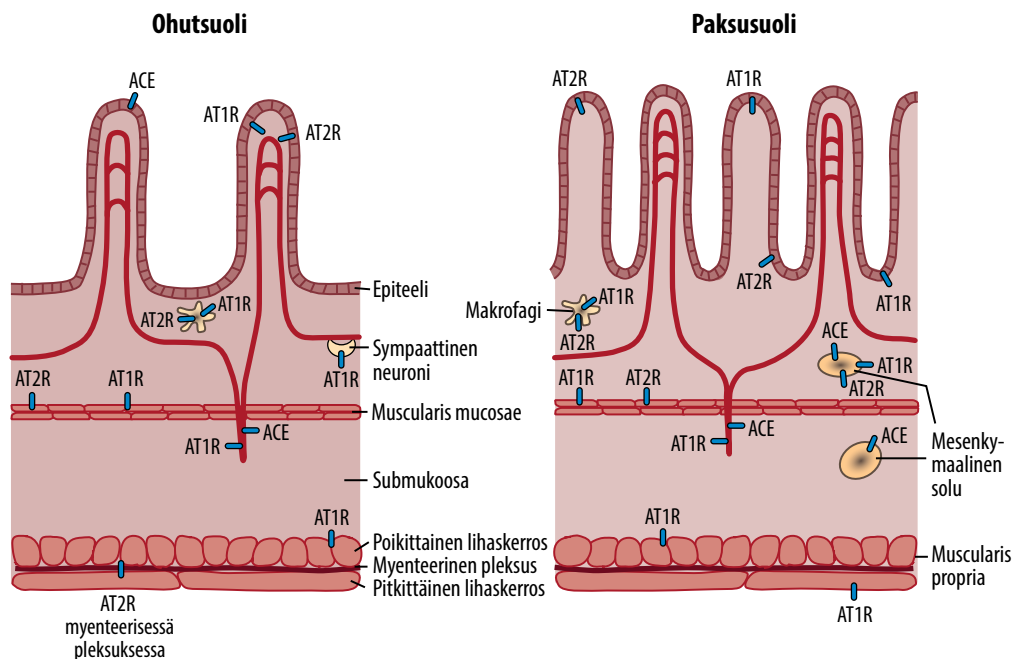
ACE1:n peptidaasiaktiivisuus saa aikaan angiotensiini II:n muodostumisen angiotensiini I:stä, ja se osallistuu myös angiotensiini (1-7):n muodostumiseen (KUVA 1). Verrattaessa ACE1:n aktiivisuutta proteiinien pilkkoutumiseen osallistuvien peptidaasien aktiivisuuteen havaittiin, että ACE1 ilmenee ohutsuolen harjareunuksessa peptidaasien tavoin – aktiivisuus on suurinta pohjukaissuolessa, vähenee distaalisesti ja on pienimmillään paksusuolella (7). Tämän perusteella ajatellaan, että ACE1 toimisi ruoansulatusentsyyminä ohutsuolen harjareunuksessa. Suurin osa ravinnon peptideistä imeytyy ohutsuolen alkuosassa, mikä tukee aktiivisuusmittausten pohjalta syntynyttä ruoansulatusentsyymihypoteesia.

Angiotensiini II vaikuttaa suolen seinämän sileän lihaskudoksen supistuksen myötä motiliteettiin. Sen on havaittu lisäävän AT1R-välitteisesti ihmisen ohutsuolen pitkittäisen

ja paksusuolen molempien lihaskerrosten tonusta in vitro -kokeissa (8, 9). Eläinkokeissa AT1R:n aktivaatio puolestaan vähentää pohjukaissuolen bikarbonaatin eritystä, mikä voi johtaa happaman mahanesteen aiheuttamiin limakalvovaurioihin ja ruoansulatuskanavan toimintahäiriöihin (10, 11).

Jejunumissa natriumin ja veden imeytyminen sekä SGLT1-välitteinen (natrium- ja glukoosisymportteri 1) glukoosin imeytyminen vähenevät angiotensiini II:n sitoutuessa AT1R:ään (4, 12). Angiotensiini II:n vaikutus natriumin ja veden imeytymiseen sekä bikarbonaatin eritykseen liittyy osittain suoliston sympaattisen hermoston aktivaatioon (2, 10). AT2R:n stimulaatio lisää pohjukaissuolen bikarbonaatin eritystä ja vähentää proinflammatorisen COX 2:n ilmentymistä (13, 14).

ACE2 on kimeerinen proteiini, jonka katalyyttinen osa on rakenteeltaan samankaltainen ACE1:n kanssa, kun taas membraanin läheisestä osastaan se muistuttaa kollektriinia, joka lisää aminohappojen takaisinimeytymistä munuaistiehyissä (15, 16). ACE1:n ja ACE2:n rakenteellisesta yhtäläisyydestä huolimatta



KUVA 2. ACE1:n, AT1R:n ja AT2R:n sijainnit ohut- ja paksusuolen seinämässä (2).

ACE1:n estäjät eivät hoitopitoisuuksina vaikuta ACE2:n toimintaan (15).

Ihmisillä ACE2:ta esiintyy ohutsuolen enterosyyteissä sekä koko suoliston matkalta muscularis mucosae:n ja muscularis propria:n soluissa, ja se saa aikaan angiotensiini (1–7):n muodostumisen (kuva 1) (17, 18). Tämän lisäksi ACE2 toimii ohutsuolen enterosyyteissä monokarboksipeptidaasina (19). Ohutsuolen enterosyyteissä ACE2 dimerisoituu aminohaponkuljettajaproteiini B⁰AT1:n kanssa, mikä on välttämätöntä neutraalien aminohappojen kuten tryptofaanin imeytymiselle (15). Tryptofaani on yksi välttämättömistä aminohapoista ja maksassa syntetisoitavan niasiinin (B₃-vitamiini) esiaste. Lisäksi ACE2 säätelee ohutsuolen ”hyödyllisten” bakteerien kasvua. Sen puutos lisää hiirillä alttiutta suolistotulehdukselle (15).

Merkitys sairaustiloissa

ACE1 toimii harjareunuksen ruoansulatussyminä, mutta sen lisäksi se saattaa säädellä myös enterosyyttien apoptoosia. ACE1:n es-

täjät vähentävät jyrksijöillä suoliston epiteelisolujen apoptoosinopeutta kemiallisesti induoidussa koliitissa ja hidastavat näin sairauden etenemistä (20, 21). Niistä saattaisikin olla hyötyä ihmisten tulehduksellisten suolistosairauksien (Crohnin tauti, haavainen koliitti) hoidossa (22). Suoliston RAS saattaisi selittää myös ACE1:n estäjien aiheuttamia ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia, kuten ripulia, pahoinvointia ja oksentelua. ACE1:n estäjien käytöllä ei ole kuitenkaan havaittu olevan yhteyttä ärtyvän suolen oireyhtymän (IBS) kehittymiseen (23).

Angiotensiini II:n aikaansaamat vasteet selittyvät AT1- ja AT2-reseptorien sijainnin ja keskinäisen suhteen avulla (kuva 2). Toisilleen vastakkaisten vaikutusten lopputulos suoliston toiminnan kannalta on teoreettisesti näiden vasteiden summa. Molempia reseptorityyppejä on paikannettu ihmisen paksusuolen epiteelistä, jossa AT1R:ää on enemmän (6). Angiotensiini II:n pitoisuudella voi olla merkitystä reseptorien ilmentymiseen – suuri pitoisuus lisää AT2R:n ja pieni pitoisuus AT1R:n suhteellista osuutta solukalvolla (3).

TAULUKKO. RAS:n komponenttien ilmentyminen suolen seinämässä. Mas-reseptoreita ei vielä ole paikannettu suolistosta.

RAS:n komponentti	Suolen seinämän osa	Laji	Viite	RAS:n komponentti	Suolen seinämän osa	Laji	Viite	
Reniini	Paksusuoli			ACE2	Ohutsuoli			
	Epiteeli	Ihminen	(6)		Epiteeli	Ihminen	(30)	
	Lamina propria	Ihminen	(6)		Muscularis mucosae	Ihminen	(17)	
	Muscularis mucosae	ihminen	(6)		Muscularis propria	Ihminen	(17)	
	Peräsuoli				Paksusuoli			
	Sisempi sulkijalihas	Rotta	(3)		Muscularis mucosae	Ihminen	(17)	
					Muscularis propria	Ihminen	(17)	
Angiotensi-nogeeni	Ohutsuoli				AT1-reseptori	Ohutsuoli		
	Epiteeli	Rotta	(4)			Epiteeli	Rotta	(4)
	Lamina propria	Rotta	(4)			Lamina propria	Rotta	(4)
	Muscularis mucosae	Rotta	(4)			Submukoosa	Rotta	(4)
	Submukoosa	Rotta	(4)			Muscularis mucosae	Rotta	(4)
	Muscularis propria	Rotta	(4)			Muscularis propria	Rotta	(4)
	Suolilieve	Rotta	(30)					
		Peräsuoli				Paksusuoli		
	Sisempi sulkijalihas	Rotta	(3)	Epiteeli		Ihminen	(6)	
Angio-tensiini II	Ohutsuoli			Lamina propria		Ihminen	(6)	
	Epiteeli	Hiiri	(32)	Muscularis mucosae		Rotta	(2)	
	Paksusuoli			Muscularis propria		Rotta	(31)	
	Epiteeli	Hiiri	(2)	Peräsuoli				
	Peräsuoli			Sisempi sulkijalihas		Rotta	(3)	
	Sisempi sulkijalihas	Rotta	(3)					
ACE1	Ohutsuoli			AT2-reseptori	Ohutsuoli			
	Epiteeli	Ihminen	(5)		Epiteeli	Rotta	(31)	
		Ihminen	(30)		Lamina propria	Rotta	(31)	
	Paksusuoli				Muscularis mucosae	Rotta	(31)	
	Epiteeli	Ihminen	(6)		Paksusuoli			
	Lamina propria	Ihminen	(6)		Epiteeli	Ihminen	(6)	
	Submukoosa	Ihminen	(6)		Lamina propria	Ihminen	(6)	
	Peräsuoli				Peräsuoli			
	Sisempi sulkijalihas	Rotta	(3)		Sisempi sulkijalihas	Rotta	(3)	

AT2R:n suhteellinen osuus voi lisääntyä muis-sakin sairaisissa kudoksissa kuten sydäninfark-tin yhteydessä, jolloin kudoksen paraneminen vauriosta tehostuu AT2R:n kautta välittyvien kudosta suojaavien vaikutusten ansiosta (24). AT1R:n salpaajien kudosta suojaava ominai-suus voi osittain aiheutua siitä, että enemmän angiotensiini II:ta sitoutuu AT1R:n sijasta AT2R:ään.

AT1R:n aktivaatio lisää limakalvovaurioi-den synnyn todennäköisyyttä heikentämällä limakalvon verenkiertoa ja bikarbonaatin erit-ystä sekä indusoimalla tulehduksellisen COX 2:n ilmentymistä (14). Yhdessä nämä voivat olla osallisina tulehduksellisten suolistosai-

rauksien synnyssä. COX 2:n ilmentyminen voimistuu näissä tiloissa samoin kuin suoliston adenokarsinoomissa, joissa se on yhtey-dessä huonoon ennusteeseen (25, 26).

COX 2 lisää akuuttia tulehdistilaa edistä-vien prostaglandiinien kuten PGE₂:n synteesiä ja aiheuttaa kudosturvotusta ja kipua. PGE₂:n on esitetty olevan yksi päätekijöistä tulehduk-sellisten suolistosairauksien synnyssä (27). Kroonisissa tulehduksissa PGE₂ voi toisaalta estää tulehdussolujen toimintaa ja proinflam-matoristen sytokiinien muodostumista sekä mahdollisesti suojata limakalvovauriolta lisää-mällä epiteelisolujen uusiutumiskykyä (27). COX 2:n vaikutus tulehduksellisten suolistosai-

YDINASIAT

- ▶▶ RAS ei säätele vain verenpainetta ja verenkiertoa vaan ilmentyy myös suolessa.
- ▶▶ ACE-peptidaasi voi olla ruoansulatusentsyymi.
- ▶▶ RAS osallistuu kuljetusmekanismeihin.
- ▶▶ RAS:n osuus suoliston tulehdussairauksissa ja syövässä on mahdollinen.

sairauksien syntyyn on vielä kiistanalainen ja vaatii lisää kliinisiä tutkimuksia (28). Mahalaukun limakalvossa prostaglandiinien suoja-vaikutus perustuu vähentyneeseen suolahapon ja lisääntyneeseen bikarbonaatin ja liman eritykseen. Näin ollen COX 2:n ja prostaglandiinien merkitys näyttäisi olevan erilainen ruoansulatuskanavan eri osissa.

RAS:n mahdollinen osuus syövässä on herättänyt kiinnostusta, sillä verenpainepotilailla, joiden RAS on yli-ilmentynyt, on epidemiologisesti kuvattu lisääntynyt huonoennusteisen syövän kehittymisen riski (27). *Helicobacter pylori* -infektio, merkittävä mahasyövän riskitekijä, johtaa samoin RAS:n komponenttien (angiotensiini II, ACE1, AT1R ja AT2R) yli-ilmentymiseen mahan limakalvolla. Erityisesti AT1R:n ilmentymisen lisääntyminen näyttäisi korreloivan *H. pylori* -infektion etenemiseen, mikä herättää kysymyksen paikallisen RAS:n mukanaolosta mahasyövän patogeneesissa.

Solumalleilla tehtyjen tutkimusten perusteella on ehdotettu AT1-reseptorin salpaajien ja ACE1:n estäjien lisäämistä *H. pylori*n häätöhoitoon, koska niiden on havaittu vähentävän muun muassa angiogeneesiä (29).

Lopuksi

Suoliston RAS:n moninaiset vaikutukset, kuten verenkierron säätely, peptidien pilkkominen, elektrolyyttien kuljetus sekä motiiliteettimuutokset tekevät siitä kiinnostavan, kuitenkin melko vähälle huomiolle jääneen fysiologisen tutkimuskohteen. ACE1:n aiheuttama epiteelisolujen apoptoosi, tulehdusta indusoivan COX 2:n ilmentymisen lisäys ja bikarbonaatti-ionin erittymisen väheneminen voivat liittyä patologiisiin tiloihin. Estämällä ACE1:n toimintaa tai salpaamalla AT1R:ää saataisiin teoreettisesti positiivisia vaikutuksia muun muassa tulehdussairauksissa ja kenties mahasyövän riskin vähentämisessä. Tutkimusryhmämme on aktiivisesti lähtenyt mukaan näiden kiinnostavien mahdollisuuksien selvittämiseen hyvin tietoisena niiden hypoteettisesta olemuksesta. Jo nyt on kuitenkin selvä, että suoliston RAS ei säätele yksinomaan verenkiertoa. ■

ANNI SAVINEN, LK

HEIKKI VAPAATALO, LKT, farmakologian emeritusprofessori

Helsingin yliopisto, biolääketieteen laitos, farmakologia

SIDONNAISUUDET

Anni Savinen: Ei sidonnaisuuksia

Heikki Vapaatalo: Asiantuntijapalkkio (Santen Oy)

Summary

Renin-angiotensin system (RAS) in the bowel

The significance of the renin-angiotensin system (RAS) in blood pressure regulation is indisputable. In addition to the heart and circulatory system, its components have recently been shown to be expressed also in the digestive tract, pancreas, brain and eyes, raising the idea that the significance of RAS for the functions of the body may be much more complex than currently thought. Its effects in the digestive tract could involve regulation of smooth muscle of the blood vessels and bowel, changes in permeability of the gut mucosa, or functioning as a digestive enzyme.

KIRJALLISUUTTA

1. Nguyen G, Muller DN. The biology of the (pro)renin receptor. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:18–23.
2. Garg M, Angus PW, Burrell LM, Herath C, Gibson PR, Lubel JS. Review article: the pathophysiological roles of the renin-angiotensin system in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:414–28.
3. de Godoy MA, Rattan S. Translocation of AT1- and AT2-receptors by higher concentrations of angiotensin II in the smooth muscle cells of rat internal anal sphincter. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319:1088–95.
4. Wong TP, Debnam ES, Leung PS. Involvement of an enterocyte renin-angiotensin system in the local control of SGLT1-dependent glucose uptake across the rat small intestinal brush border membrane. *J Physiol* 2007;584:613–23.
5. Bruneval P, Hinglais N, Alhenc-Gelas F, ym. Angiotensin I converting enzyme in human intestine and kidney. Ultrastructural immunohistochemical localization. *Histochemistry* 1986;85:73–80.
6. Hirasawa K, Sato Y, Hosoda Y, Yamamoto T, Hanai H. Immunohistochemical localization of angiotensin II receptor and local renin-angiotensin system in human colonic mucosa. *J Histochem Cytochem* 2002;50:275–82.
7. Yoshioka M, Erickson RH, Woodley JF, Gulli R, Guan D, Kim YS. Role of rat intestinal brush-border membrane angiotensin-converting enzyme in dietary protein digestion. *Am J Physiol* 1987;253:G781–6.
8. Ewert S, Spak E, Olbers T, Johnsson E, Edebo A, Fändriks L. Angiotensin II induced contraction of rat and human small intestinal wall musculature in vitro. *Acta Physiol (Oxf)* 2006;188:33–40.
9. Fishlock DJ, Gunn A. The action of angiotensin on the human colon in vitro. *Br J Pharmacol* 1970;39:34–9.
10. Fändriks L. The angiotensin II type 2 receptor and the gastrointestinal tract. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2010;11:43–8.
11. Johansson B, Holm M, Ewert S, Casselbrant A, Pettersson A, Fändriks L. Angiotensin II type 2 receptor-mediated duodenal mucosal alkaline secretion in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G1254–60.
12. Jin XH, Wang ZQ, Siragy HM, Guerrant RL, Carey RM. Regulation of jejunal sodium and water absorption by angiotensin subtype receptors. *Am J Physiol* 1998;275:R515–23.
13. Johansson B, Holm M, Chen L, Pettersson A, Jönson C, Fändriks L. ANG II prolongs splanchnic nerve-mediated inhibition of duodenal mucosal alkaline secretion in the rat. *Am J Physiol* 1997;273:R942–6.
14. Pham H, Chong B, Vincenti R, Slicic LW. Ang II and EGF synergistically induce COX-2 expression via CREB in intestinal epithelial cells. *J Cell Physiol* 2008;214:96–109.
15. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, ym. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012;487:477–81.
16. Danilczyk U, Sarao R, Remy C, ym. Essential role for collectrin in renal amino acid transport. *Nature* 2006;444:1088–91.
17. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631–7.
18. Wong TP, Ho KY, Ng EK, Debnam ES, Leung PS. Upregulation of ACE2-ANG-(1-7)-Mas axis in jejunal enterocytes of type 1 diabetic rats: implications for glucose transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;303:E669–81.
19. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther* 2010;128:119–28.
20. Spencer AU, Yang H, Haxhija EQ, Wildhaber BE, Greenson JK, Teitelbaum DH. Reduced severity of a mouse colitis model with angiotensin converting enzyme inhibition. *Dig Dis Sci* 2007;52:1060–70.
21. Jahovic N, Ercan F, Gedik N, Yüksel M, Sener G, Alican I. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on experimental colitis in rats. *Regul Pept* 2005;130:67–74.
22. Hume GE, Radford-Smith GL. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in Crohn's disease management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:645–51.
23. Keszthelyi D, Dackus GH, Masclee GM, Kruiemel JW, Masclee AA. Increased proton pump inhibitor and NSAID exposure in irritable bowel syndrome: results from a case-control study. *BMC Gastroenterol* 2012;12:121.
24. Volpe M, Musumeci B, De Paolis P, Savoia C, Morganti A. Angiotensin II AT2 receptor subtype: an uprising frontier in cardiovascular disease? *J Hypertens* 2003;21:1429–43.
25. Singer II, Kawka DW, Schloemann S, Tessner T, Riehl T, Stenson WF. Cyclooxygenase 2 is induced in colonic epithelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115:297–306.
26. Ristimäki A. Cyclooxygenase 2: from inflammation to carcinogenesis. *Novartis Found Symp* 2004;256:215–21.
27. Wang D, Dubois RN. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer. *Oncogene* 2010;29:781–8.
28. Paiotti AP, Marchi P, Miszputen SJ, Oshima CT, Franco M, Ribeiro DA. The role of nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors on experimental colitis. *In Vivo* 2012;26:381–93.
29. Sugimoto M, Yamaoka Y, Shirai N, Furuta T. Role of renin-angiotensin system in gastric oncogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:442–51.
30. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006;86:747–803.
31. Sechi LA, Valentin JP, Griffin CA, Schambelan M. Autoradiographic characterization of angiotensin II receptor subtypes in rat intestine. *Am J Physiol* 1993;265:G21–7.
32. Shorning BY, Jardé T, McCarthy A, ym. Intestinal renin-angiotensin system is stimulated after deletion of Lkb1. *Gut* 2012;61:202–13.