

# Nuevos conceptos en la fisiopatología de la hipertensión arterial. Receptores purinérgicos

## *New concepts in the physiopathology of hypertension. Purinergic receptors*

Rocío Bautista-Pérez<sup>1</sup>, Óscar Pérez-Méndez<sup>1</sup> y Martha Franco<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biología Molecular; <sup>2</sup>Departamento de Fisiopatología Cardio-Renal. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

### Resumen

La hipertensión arterial descontrolada es un factor de riesgo muy relevante para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares graves. A pesar de los recursos disponibles en la actualidad, el control de la hipertensión arterial y sus complicaciones dista mucho de lograrse. Por ello, sus secuelas continúan siendo catastróficas, como la insuficiencia renal crónica. De ahí la relevancia de reconocer factores que pudieran modificarse para evitar esta complicación. Recientemente se ha propuesto que los receptores purinérgicos contribuyen en forma importante en las alteraciones renales que ocurren en la hipertensión arterial; en esta revisión se resume brevemente su papel. En varios estudios se ha demostrado que cuando existen concentraciones elevadas de ATP en el intersticio renal, la activación de los receptores purinérgicos constituye una vía fundamental en la generación y la persistencia de hipertensión arterial. Las concentraciones elevadas de ATP alteran mecanismos fundamentales asociados en el control de la presión arterial, como el mecanismo de natriuresis de presión, la autorregulación del flujo renal y la filtración glomerular, así como el aumento en la sensibilidad del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular. La alteración de estos mecanismos contribuye a la disminución de la excreción urinaria de sodio. Además, se modifica la expresión de receptores de ATP (purinérgicos). Bajo la influencia de alteraciones genéticas, el ATP estimula la producción de compuestos vasoactivos y en conjunto producen una disminución de la función renal y lesión tubulointersticial antes de que se lesione el glomérulo. Al mismo tiempo, la interacción de la angiotensina II y los receptores purinérgicos favorece la progresión del daño renal.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial. Angiotensina II. ATP. Receptores purinérgicos.

### Abstract

Hypertension is a major risk of morbidity and mortality in patients when it is uncontrolled. In spite of improved therapies currently available for blood pressure control, their complications are far away from being accomplished. Therefore, chronic renal failure is frequently observed in hypertensive patients. Thus, insights on mechanisms that may contribute to arterial pressure control should be studied to prevent life-threatening cardiovascular disorders. Purinergic receptors have been recognized in the physiopathology of hypertension; this review summarizes their participation in the renal abnormalities of the kidney in hypertension. Several studies have suggested the activation of renal purinergic receptors under an elevated interstitial ATP milieu as a fundamental pathway that leads to generation and maintained hypertension. Elevated ATP concentration

#### \*Correspondencia:

Martha Franco  
E-mail: francoguevara@gmail.com

Fecha de recepción: 24-11-2023  
Fecha de aceptación: 05-04-2024  
DOI: 10.24875/ACM.23000245

Disponible en internet: 09-05-2024  
Arch Cardiol Mex. 2024;94(4):488-494  
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*alters fundamental mechanisms involved in the long-term control of blood pressure such as pressure natriuresis, autoregulation of glomerular filtration rate and renal blood flow, as well as increased tubule-glomerular feedback responses, overall, these alterations decrease sodium excretion; in addition, the expression of ATP receptors is modified. Under a genetical background, ATP induces the production of vasoactive compounds, decreases renal function and induces tubulointerstitial injury before glomerular damage. Simultaneously, a deleterious interaction between angiotensin II and purinergic receptors lead to the progression of renal damage.*

**Keywords:** Hypertension. Angiotensin II. ATP. Purinergic receptors.

## Introducción

Durante el siglo xx, los avances en la fisiopatología y el tratamiento de la hipertensión arterial fueron notables; el descubrimiento de la angiotensina, así como de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, cambiaron en forma radical el futuro de la hipertensión arterial<sup>1-4</sup>. Sin embargo, a pesar de ello, el control de la hipertensión arterial y sus complicaciones dista mucho de lograrse, por lo que las consecuencias de la hipertensión mal controlada continúan siendo catastróficas, como lo es la insuficiencia renal crónica en fase terminal<sup>5</sup>.

La lesión renal en la hipertensión arterial se ha atribuido a mecanismos fisiopatológicos heterogéneos. Inicialmente se interpretó que la transmisión de la presión sistémica al glomérulo era la causa de la lesión glomerular; la hipertrofia de la arteriola aferente en respuesta a la hipertensión arterial era insuficiente para prevenir la lesión renal. El aumento de presión dañaba los capilares peritubulares, con salida de plasma y células al intersticio, que ocasionaban el desarrollo de inflamación tubulointerstitial. Sin embargo, la lesión inflamatoria se observa desde el inicio y es fundamental para el desarrollo de alteraciones glomerulares que llevan a enfermedad renal terminal<sup>6-8</sup>.

Es importante mencionar que una lesión tubulointerstitial leve puede inducir disfunción renal, así como retención de sodio y agua, que pueden progresar a hipertensión persistente<sup>9,10</sup>. Además, la activación de receptores purinérgicos parece tener una participación muy importante en el desarrollo de la sensibilidad a sal, ya que pueden estimular la producción de mediadores vasoactivos, como la endotelina-1, exacerbar la inflamación tubulointerstitial y disminuir la excreción de sodio<sup>10,11</sup>.

## Receptores purinérgicos

El trifosfato de adenosina (ATP) es una de las moléculas más importante del organismo, pues provee la energía necesaria para el funcionamiento de procesos

celulares múltiples; sin embargo, posee un sistema de receptores de membrana para nada relacionados con la producción de energía. Los efectos del ATP extracelular están mediados por la activación de los receptores purinérgicos P2<sup>12</sup>. Los receptores purinérgicos están distribuidos por todo el organismo y pueden ser mediadores de inflamación y de muerte celular. El sistema de los receptores purinérgicos es heterogéneo y se han clasificado en dos tipos: los P1, que son activados por la adenosina, y los P2, que responden a ATP. A su vez, los receptores a ATP se subdividen en dos familias, los P2X (1 a 7) y los P2Y (1 a 6, 12 y 13). Las diferencias entre ellos consisten en que los receptores P2X se caracterizan por ser canales de la membrana celular acoplados a ligandos, en tanto que los receptores P2Y tienen siete dominios transmembranales y están acoplados a proteínas G<sup>12-14</sup>.

En el riñón, el ATP regula la resistencia vascular, de tal manera que cuando su concentración aumenta en el espacio extracelular también se eleva en el líquido intersticial renal, y aumenta la presión de perfusión al riñón<sup>15,16</sup>. Por otra parte, la estimulación de las células endoteliales produce ATP en respuesta al estrés por flujo, por activación de los receptores P2X<sup>17,18</sup>. Además, la elevación constante del ATP modifica la distribución de los receptores purinérgicos, que se sobreexpresan en sitios donde existe hipoxia<sup>17-19</sup>.

## Los receptores purinérgicos en la hipertensión arterial

La activación de los receptores purinérgicos P2X puede producir hipertensión arterial, pues estimula el tono simpático y el sistema renina-angiotensina que regula la excreción de sodio, y puede producir vasoconstricción de las arteriolas pre- y posglomerulares. Sin embargo, los receptores P2 también se encuentran sobreexpresados en la hipertensión ya establecida<sup>20</sup>, así como en la hipertensión dependiente de la angiotensina II<sup>21</sup>. Al respecto, se ha demostrado una sobreexpresión de receptores P2X7 en el glomérulo de ratas

hipertensas transgénicas para renina<sup>22</sup>, así como en ratas Dahl sensibles a la sal<sup>20</sup>. También se ha demostrado un aumento en la expresión de los receptores P2X1, P2X4, P2X7 y P2Y1 en los vasos intrarrenales, en la arteriola aferente y en la mácula densa<sup>23,24</sup>. La trascendencia de los receptores P2 renales radica en que participan en la regulación de varios mecanismos relacionados con el control de la presión arterial<sup>25-27</sup>, como son la natriuresis de presión<sup>25</sup>, la autorregulación de la filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal<sup>26,27</sup>, el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, y la excreción urinaria de sodio<sup>28-31</sup>. En estudios en ratas con hipertensión dependiente de la angiotensina II se ha demostrado que los receptores purinérgicos participan en la progresión de la lesión renal por la hipertensión. En efecto, en la hipertensión arterial se altera la microcirculación glomerular; se produce una elevación de las resistencias aferente y eferente, así como de la presión capilar glomerular; el flujo sanguíneo glomerular disminuye, al igual que el coeficiente de ultrafiltración, y en consecuencia se produce una disminución de la filtración glomerular total y por nefrona<sup>21,23</sup>.

La liberación de ATP en forma continua, como se ha encontrado en la hipertensión arterial, es un estímulo para la proliferación de células musculares lisas que afecta a los vasos renales produciendo hipertrofia e hiperplasia<sup>32,33</sup>; en estas condiciones, se producen infiltración de linfocitos y macrófagos, proliferación de células mesangiales, expresión de miofibroblastos, rarefacción capilar e hipertrofia de la arteriola aferente<sup>34,35</sup>. Estos cambios son mediados esencialmente por la activación de receptores purinérgicos P2X y AT1 de la angiotensina<sup>36,37</sup>.

### Efecto del bloqueo de los receptores purinérgicos en la microcirculación renal en la hipertensión arterial

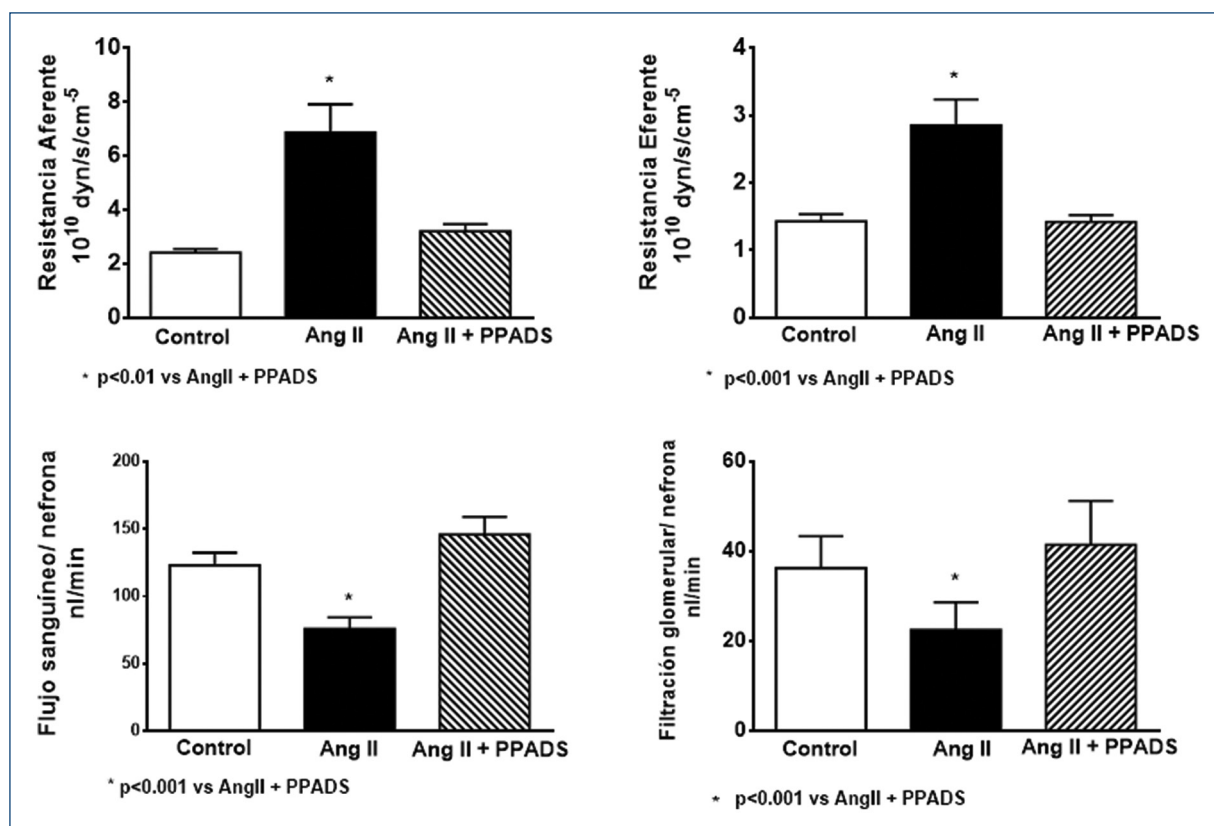
Los receptores P2X1 y P2X7 estimulan la liberación de sustancias vasoactivas y citocinas proinflamatorias, por lo se les han atribuido efectos adversos sobre la microcirculación renal<sup>38,39</sup>. El receptor P2X7 es el más activo en cuanto a liberación de citocinas (interleucina [IL] 1 $\beta$ , IL-18, factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ] y proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MPC 1) que pueden estimular vías de señalización asociadas con vasoconstricción<sup>18,39-41</sup>. Los receptores P2X7 se encuentran sobreexpresados en el músculo liso de los vasos intrarrenales de las ratas hipertensas<sup>21</sup>; en cambio, el receptor P2X1 se encuentra tanto en las células endoteliales como en el músculo liso vascular<sup>42</sup>. Por

consiguiente, bloquear la vasoconstricción con antagonistas de los receptores purinérgicos tiene efectos favorables en la microcirculación renal en caso de hipertensión. En el modelo de hipertensión dependiente de la angiotensina II, cuando se administró en forma aguda PPADS (*pyridoxalphosphate-6-azophenyl-2',4'-disulfonic acid*), un bloqueador específico de los receptores P2X y P2Y de ATP, disminuyeron las resistencias aferente y eferente, y aumentaron el flujo plasmático glomerular, el coeficiente de ultrafiltración y la filtración glomerular a valores similares a los controles (Fig. 1)<sup>36</sup>. Graciano et al.<sup>35</sup> administraron al mismo tiempo la angiotensina II y el antagonista PPADS (14 días), y se evitó el desarrollo de las lesiones inducidas por la angiotensina II, como son la infiltración tubulointersticial y la hipertrofia de la arteriola aferente, sin que se modificaran la hipertensión arterial ni las concentraciones de angiotensina II.

### Receptores purinérgicos e inflamación

El ATP intracelular se libera a través de canales de la membrana celular llamados panexinas y conexinas, lo que permite un aumento en la concentración del nucleótido en el espacio intersticial<sup>43-45</sup>, donde funciona como una señal quimiotáctica, ya que las células inflamatorias poseen receptores P2X y P2Y<sup>46</sup>. Por ello, el ATP constituye uno de los promotores más importantes de la inflamación, que se asocian a isquemia e hipoxia, así como a producción de radicales libres de oxígeno y procesos de necrosis y apoptosis<sup>47,48</sup>.

Durante la resolución de un proceso inflamatorio, la concentración local de ATP generalmente se reduce por acción de ectoenzimas como la apirasa, la ATPasa, la fosfatasa alcalina, las ectonucleotidasas, etc., que metabolizan el ATP a ADP y a adenosina<sup>49,50</sup>. Sin embargo, en la hipertensión arterial experimental se ha encontrado que la ectoadenosina desaminasa disminuye, lo que permite el aumento de la adenosina intersticial<sup>51</sup>, y esto es importante porque se puede producir una pérdida del balance de los receptores vasodiladores y vasoconstrictores mediado por la adenosina, ya que sus receptores tienen efectos vasoactivos. Cabe señalar que las células inflamatorias tienen la capacidad de producir una liberación inespecífica de ATP ante estímulos nocivos, que estimulan la liberación de citocinas y de factores quimiotácticos<sup>49,50</sup>. Al respecto, la elevación intersticial de ATP modifica la expresión y la distribución de receptores purinérgicos. Por otra parte, la liberación constante de nucleótidos intrarrenales, así como la reacción inflamatoria,

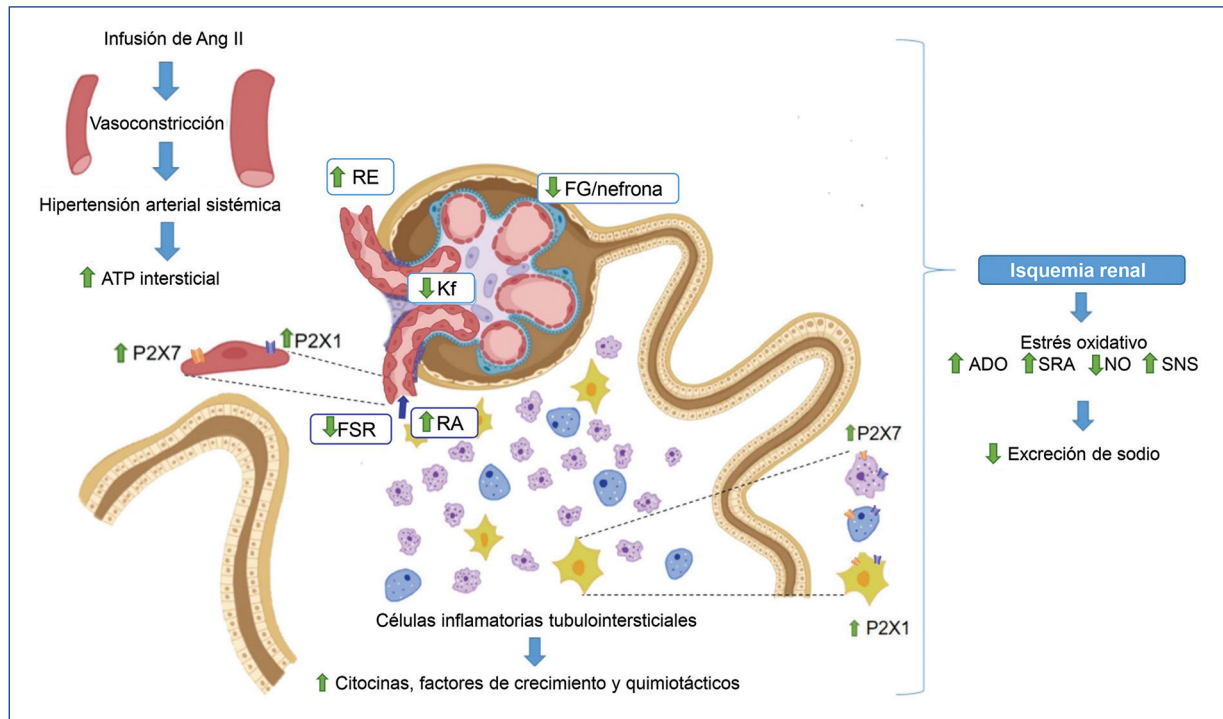


**Figura 1.** Hemodinámica renal en ratas que recibieron 14 días de infusión de angiotensina II (Ang II), así como PPADS (un antagonista específico de los receptores P2X y P2Y de ATP) en forma aguda. Los grupos que recibieron PPADS tuvieron una disminución de las resistencias aferente y eferente, lo que permitió un aumento del flujo sanguíneo renal. Como consecuencia, la filtración glomerular por nefrona aumentó a valores similares a los normales. Estos resultados demuestran claramente que en la hipertensión inducida por Ang II, la vasoconstricción provocada por la Ang II puede ser revertida con un antagonista específico de ATP, lo que sugiere una importante contribución de los receptores de ATP.

permiten el ensamble del inflamasoma NLRP3<sup>50-53</sup>, que es un paso esencial para el inicio de una reacción proliferativa y el desarrollo de fibrosis cuando la hipertensión es sostenida.

La activación de los receptores P2X7 se ha relacionado con el ensamble del inflamasoma NLRP3. Sin embargo, el mecanismo implicado en el acoplamiento por los receptores P2X solo se conoce parcialmente. A este respecto, el ATP extracelular induce la fosforilación de paxilina, que facilita la interacción del complejo P2X7-paxilina-NLRP3<sup>45</sup>. Esta proteína modula la ubiquitinación y activa el inflamasoma NLRP3 ante elevaciones del ATP, así como la secreción de IL-1 $\beta$  y caspasa-1 en macrófagos y células dendríticas<sup>54-56</sup>. Por otra parte, el ATP también participa en la reparación tisular por su capacidad de atraer fagocitos y células dendríticas<sup>57</sup>.

Es relevante mencionar que los inmunosupresores como el micofenolato de mofetilo, los antiinflamatorios no esteroideos (polisulfato de pentosano) y las manipulaciones genéticas se han asociado a una reducción de la inflamación tubulointersticial y del daño renal<sup>58</sup>. Esto se debe a que el tratamiento reduce la acumulación renal de macrófagos que producen factor nuclear kappa B y citocinas inflamatorias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) que participan en el ensamble del inflamasoma NLRP3<sup>59</sup>. El tratamiento con inmunosupresores puede prevenir la elevación de la presión arterial; por ejemplo, la infusión de angiotensina II durante 14 días, seguida por una dieta alta en sal durante 5 semanas, produce hipertensión arterial grave asociada con una considerable vasoconstricción renal<sup>60</sup>. Sin embargo, cuando además de la angiotensina II se administra micofenolato de mofetilo al mismo tiempo, la hipertensión que se desarrolla con la dieta alta en sodio es limitrofe y en la



**Figura 2.** Mecanismo para explicar el efecto de la infusión de angiotensina II (Ang II) durante 14 días y la vasoconstricción inducida por los receptores P2X1 y P2X7. La infusión de Ang II produce vasoconstricción e hipertensión sistémica, así como aumento del ATP en el líquido intersticial renal. Las células musculares de las arteriolas poseen receptores P2X1 y P2X7, que al activarse aumentan las resistencias aferente (RA) y eferente (RE). La contracción de las células mesangiales produce una disminución del coeficiente de ultrafiltración (Kf). Esto conduce a una caída en la filtración glomerular (FG) por nefrona. De forma concomitante, las células inflamatorias del intersticio tubular producen una mayor elevación de ATP y una sobreexpresión de los receptores P2X en las arteriolas y en las células inflamatorias. Colectivamente, estos cambios inducen la producción de citocinas y factores de crecimiento y quimiotácticos; sustancias que exacerban la infiltración por células inflamatorias e intensifican la vasoconstricción renal. La isquemia renal induce estrés oxidativo, con aumento de la producción local de adenosina (ADO), de Ang II (SRA) y del tono simpático (SNS), con disminución del óxido nítrico (NO), y estas alteraciones modifican la excreción de sodio esperable ante la elevación de la presión arterial. FSR: flujo sanguíneo renal.

hemodinámica glomerular solo se observa una elevación moderada de las resistencias renales; el flujo sanguíneo y la filtración glomerular por nefrona se mantienen en valores cercanos a lo normal, y estos cambios se asociaron a una disminución significativa del infiltrado intersticial<sup>60</sup>.

El desarrollo de hipertensión arterial, sensibilidad a la sal y receptores purinérgicos se puede simplificar de la siguiente manera. Ante una hiperactividad del sistema nervioso simpático, una excesiva estimulación del sistema renina-angiotensina o bien una susceptibilidad genética, ciertas situaciones de estrés pueden producir una elevación transitoria de la presión arterial<sup>8,9,61,62</sup>. Cuando esta elevación sobrepasa los límites de la autorregulación renal, puede inducir un aumento en la concentración de ATP del líquido intersticial renal, ocasionando una lesión intersticial leve. La transmisión de

la presión arterial elevada a los capilares peritubulares lesiona sus paredes, permitiendo la salida de plasma y de leucocitos al túbulo-intersticio; los leucocitos promueven la inflamación local y aumentan la gravedad de la lesión microvascular y tubulointersticial<sup>63,64</sup>. Estas alteraciones producen isquemia focal, liberación de citocinas, regulación al alta de moléculas de adhesión y rarefacción capilar, prolongando la respuesta inflamatoria<sup>8,9</sup>. Bajo estas condiciones, los efectos de la angiotensina II, la elevación del ATP y la inflamación tubulointersticial son factores críticos para la progresión de la lesión renal<sup>21,34</sup>; estos factores, a su vez, aumentan la sensibilidad de los mecanismos renales que regulan la presión arterial y la excreción de sal y agua, con lo que se desarrolla retención de sodio (Fig. 2)<sup>65</sup>.

A medida que la presión arterial aumenta, la perfusión glomerular mejora, ya que disminuyen la hipoxia



y la isquemia tubular, con lo que la oxigenación y la perfusión del riñón regresan a valores cercanos a lo normal<sup>26</sup>. Al mismo tiempo, la elevación del flujo sanguíneo renal estimula la producción de óxido nítrico, con lo que se incrementa la excreción de sodio<sup>27</sup>; la presión arterial permanece elevada como resultado de las alteraciones tubulointersticiales mencionadas, pero se requiere de esta elevación para mantener una excreción normal de sodio<sup>65</sup>. Entonces se desarrolla hipertensión sensible a la sal y se restablece la homeostasis, pero a expensas de la hipertensión<sup>26,27</sup>. Por consiguiente, la lesión tubulointersticial sin lesión glomerular es una condición frecuente en etapas tempranas de la hipertensión. La resistencia vascular, que aumenta inicialmente en respuesta a la hipertensión, produce hipertrofia de la arteriola aferente. A pesar de estos cambios adaptativos, después de cierto tiempo se desarrollan hiperperfusión e hipertensión glomerular, así como daño a los capilares glomerulares, con la subsecuente disminución en la excreción de sodio<sup>63,65,66</sup>.

## Conclusión

Para que se desarrolle hipertensión arterial se requiere una combinación particular de factores renales, tales como aumento de ATP extracelular y concentraciones elevadas de angiotensina II intersticial, aumento en el estrés por flujo y activación de los receptores P2X, con infiltración de células inflamatorias en el intersticio renal que producen interleucinas y factores de crecimiento. La alteración de varios mecanismos fisiopatológicos induce la vasoconstricción renal que se observa en la hipertensión arterial; la hipoxia, el estrés oxidativo y la inflamación son parte de estos mecanismos fisiopatológicos que inducen sensibilidad a la sal y progresión de la lesión renal que puede llevar a insuficiencia renal terminal.

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Page IH. The discovery of angiotensin. *Persp Biol Med.* 1975;18:456-63.
2. Ferreira SH. History of the development of inhibitors of angiotensin I conversion. *Drugs.* 1985;30 (Suppl 1):1-5.
3. Fasciolo JC. The experimental observation that led to discovery of angiotensin. *Hypertension.* 1990;16:194-8.
4. Cherne PN, Young P. Historia del sistema renina angiotensina: grandes hombres, un gran descubrimiento. *Rev Med Chile.* 2014;142:1210-6.
5. Chobanu MD, Gayam V, Solunsky J, Rahman EU, Enoru S, Foryoung JB, et al. Prevalence and control rates of hypertension in the USA: 2017-2018. *Int J Cardiol Hypertens.* 2020;6:100044.
6. Tolins JP, Shultz P, Raij L. Mechanisms of hypertensive glomerular injury. *Am J Cardiol.* 1988;62:54-8G.
7. Neuringer JR, Brenner BM. Hemodynamic theory of progressive renal disease: a 10-year update in brief review. *Am J Kidney Dis.* 1993;22:98-104.
8. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shifts in nephrology. *Kidney Int.* 1996;49:1774-7.
9. Johnson RJ, Schreiner GF. Hypothesis: the role of acquired tubulointerstitial disease in the pathogenesis of salt-dependent hypertension. *Kidney Int.* 1997;52:1169-79.
10. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodríguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt sensitive hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:913-23.
11. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens.* 1988;6:763-77.
12. Baroja-Mazo A, Barbera-Cremades M, Pelegrín P. The participation of plasma membrane hemichannels to purinergic signaling. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1828:79-93.
13. Inscho EW. P2 receptors in the regulation of renal microvascular function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;280: F927-44.
14. Birch RE, Schwiebert EM, Peplatt-Wildman CM, Wildman SS. Emerging key roles for P2X receptors in the kidney. *Front Physiol.* 2013;27: 00262.
15. Vallon V, Unwin R, Inscho EW, Leipziger J, Kishore BK. Extracellular nucleotides and P2 receptors in renal function. *Physiol Rev.* 2020;100:211-69.
16. Nishiyama A, Majid DS, Taher KA, Miyatake A, Navar LG. Relation between interstitial ATP concentrations and autoregulation-mediated changes in vascular resistance. *Cir Res.* 2000;86:656-62.
17. Yamamoto K, Korenaga R, Kamiya A, Ando J. Fluid shear stress activates Ca (2+) influx into human endothelial cells via P2X4 purinoceptors. *Circ Res.* 2000;87:385-91.
18. Ralevic V, Dunn WR. Purinergic transmission in blood vessels. *Auton Neurosci.* 2015;191:48-66.
19. Palygin O, Evans LC, Cowley AW Jr, Staruschenko A. Acute in vivo analysis of ATP release in rat kidneys in response to changes of renal perfusion pressure. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006658.
20. Ji X, Naito Y, Hirokawa G, Weng H, Hiura Y, Takahashi R, et al. 2X (7) receptor antagonism attenuates the hypertension and renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertens Res.* 2012;35:173-9.
21. Franco M, Bautista R, Tapia E, Soto V, Santamaría J, Osorio H, et al. Contribution of renal purinergic receptors to renal vasoconstriction in angiotensin II-induced hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300:F1301-9.

22. Vonend O, Turner CM, Chan CM, Loesch A, Dell'Anna GC, Srai KS, et al. Glomerular expression of the ATP-sensitive P2X receptor in diabetic and hypertensive rat models. *Kidney Int.* 2004;66:157-66.
23. Franco M, Bautista-Pérez R, Cano-Martínez A, Pacheco U, Santamaría J, Del Valle-Mondragón L, et al. Physiopathological implications of P2X1 and P2X7 receptors in regulation of glomerular hemodynamics in angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;312:9-19.
24. Menzies RI, Unwin RJ, Bailey MA. Renal P2 receptors and hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015;213:232-41.
25. Ivy JR, Bailey MA. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. *J Physiol.* 2014;592:3955-67.
26. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control — its infinite gain. *Hypertension.* 1990;16:725-30.
27. Guyton AC. Blood pressure control: special role of the kidneys and body fluids. *Science.* 1991;252:1813-6.
28. Bell PD, Komlosi P, Zhang ZR. ATP as a mediator of macula densa cell signalling. *Purinergic Signal.* 2009;5:461-71.
29. Menzies RI, Unwin RJ, Rash RK, Beard DA, Cowley Jr AW, Carlson BE, et al. Effect of P2X4 and P2X7 receptor antagonism on the pressure diuresis relationship in rats. *Front Physiol.* 2013;4:235.
30. Osmond DA, Zhang S, Polloch JS, Yamamoto T, De Miguel C, Inscho EW. Clopidogrel preserves kidney autoregulatory behavior in Ang II-induced hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306:F619-28.
31. Osmond DA, Inscho EW. P2X (1) receptor blockade inhibits whole kidney autoregulation of renal blood flow in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298:F1360-8.
32. Wang DJ, Huang NN, Heppel LA. Extracellular ATP and ADP stimulate proliferation of porcine aortic smooth muscle cells. *J Cell Physiol.* 1992;153:221-33.
33. Erlinge D, Yoo H, Edvinsson L, Reis DJ, Wahlestedt C. Mitogenic effects of ATP on vascular smooth muscle cells vs. other growth factors and sympathetic cotransmitters. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1993;265:H1089-97.
34. Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, Lombardi D, Prinzl P, Floege J, et al. Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension.* 1992;19:464-74.
35. Graciano ML, Nishiyama A, Jackson K, Seth DM, Ortiz RM, Prieto-Carrasquero M, et al. Purinergic receptors contribute to early mesangial transformation and renal vessel hypertrophy during angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294:F161-9.
36. Franco M, Bautista R, Tapia E, Soto V, Santamaría J, Osorio H, et al. Contribution of renal purinergic receptors to renal vasoconstriction in angiotensin II-induced hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300:F1301-9.
37. Zhao X, Cook AK, Field M, Edwards B, Zhang S, Zhang Z, et al. Impaired Ca<sup>2+</sup> signaling attenuates P2X receptor-mediated vasoconstriction of afferent arterioles in angiotensin II hypertension. *Hypertension.* 2005;46:562-8.
38. Ji X, Naito Y, Weng H, Endo K, Ma X, Iwai N. P2X7 deficiency attenuates hypertension and renal injury in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;303:F1207-15.
39. Menzies RI, Howarth AR, Unwin RJ, Frederick WK, Mullis JJ, Bailey MA. Inhibition of the purinergic P2X7 receptor improves renal perfusion pressure in angiotensin-II-infused rats. *Kidney Int.* 2015;88:1079-87.
40. Liu JP, Liu SC, Hu SQ, Lu JF, Wu CL, Hu DX, et al. ATP ion channel P2X purinergic receptors in inflammation response. *Biomed Pharmacother.* 2023;158:114205.
41. Wihlborg AK, Wang L, Braun OO, Eyjolfsson A, Gustafsson R, Gudbjartsson T, et al. ADP receptor P2Y12 is expressed in vascular smooth muscle cells and stimulates contraction in human blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1810-5.
42. Turner CM, Vonend O, Chan C, Burnstock G, Unwin RJ. The pattern of distribution of selected ATP-sensitive P2 receptor subtypes in normal rat kidney: an immunohistological study. *Cells Tissue Organs.* 2003;175:105-17.
43. Takenaka T, Inoue T, Kanno Y, Osaka H, Hill CE, Suzuki H. Connexin 37 and 40 transduce purinergic signals mediating renal autoregulation. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2008;294:R1-11.
44. Chekeni FB, Elliott MR, Sandilos JK, Walk SF, Kinchen JM, Lazarowski ER, et al. Pannexin 1 channels mediate 'find-me' signal release and membrane permeability during apoptosis. *Nature.* 2010;467:863-7.
45. Wang W, Hu D, Feng Y, Wu C, Song Y, Liu W, et al. Paxillin mediates ATP-induced activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome. *BMC Biol.* 2020;18:182.
46. Idzko M, Ferrari D, Eltzschig HK. Nucleotide signalling during inflammation. *Nature.* 2014;509:310-7.
47. Linden J, Koch-Nolte F, Dahl G. Purine release, metabolism, and signalling in the inflammatory response. *Annu Rev Immunol.* 2019;37:325-47.
48. Meshki J, Tuluc F, Bredeteau O, Ding Z, Kunapuli SP. Molecular mechanism of nucleotide-induced primary granule release in human neutrophils: role for the P2Y2 receptor. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;286:C264-71.
49. Gombault A, Baron L, Couillin I. ATP release and purinergic signalling in NLRP3 inflammasome activation. *Front Immunol.* 2012;3:414.
50. Man SM, Kanneganti TD. Regulation of inflammasome activation. *Immunol Rev.* 2015;265:6-21.
51. Franco M, Bautista-Pérez R, Pérez-Méndez O, González L, Pacheco U, Sánchez-Lozada, et al. Renal interstitial adenosine is increased in angiotensin II-induced hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiology.* 2008;294:F84-92.
52. Franceschini A, Capece M, Chiozzi P, Falzoni S, Sanz JM, Sarti AC, et al. The P2X7 receptor directly interacts with the NLRP3 inflammasome scaffold protein. *FASEB J.* 2015;29:2450-61.
53. Karmakar M, Katsnelson MA, Dubyak GR, Pearlman E. Neutrophil P2X7 receptors mediate NLRP3 inflammasome-dependent IL-1 $\beta$  secretion in response to ATP. *Nat Commun.* 2016;7:10555.
54. Juliana C, Fernandes-Alnemri T, Kang S, Farias A, Qin F, Alnemri ES. Nontranscriptional priming and deubiquitylation regulate NLRP3 inflammasome activation. *J Biol Chem.* 2012;287:36617-22.
55. Jacob F, Pérez Novo C, Bachert C, Van Crombruggen K. Purinergic signaling in inflammatory cells. P2 receptor expression, functional effects, and modulation of inflammatory responses. *Purinergic Signal.* 2013;9:285-306.
56. Pelegrin P, Barroso-Gutiérrez C, Surprenant A. P2X7 receptor differentially couples to distinct release pathways for IL-1 $\beta$  in mouse macrophage. *J Immunol.* 2008;180:7147-7.
57. Hill LM, Gavala ML, Lenertz LY, Bertics PJ. Extracellular ATP may contribute to tissue repair by rapidly stimulating purinergic receptor X7-dependent vascular endothelial growth factor release from primary human monocytes. *J Immunol.* 2010;185:3028-34.
58. Pechman KR, Basile DP, Lund H, Mattson DL. Immune suppression blocks sodium-sensitive hypertension following recovery from ischemic acute renal failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294:R1234-9.
59. Guan Z, Giddens MI, Osmond DA, Cook AK, Hobbs JL, Zhang S, et al. Immunosuppression preserves renal autoregulatory function and microvascular P2X (1) receptor reactivity in the ANG-II hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304:F801-7.
60. Franco M, Tapia E, Santamaría J, Zafra I, García-Torres R, Gordon KL, et al. Renal cortical vasoconstriction contributes to the development of salt sensitive hypertension after angiotensin II exposure. *J Am Soc Nephrol.* 2001;10:2263-71.
61. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the immune system in hypertension. *Physiol Rev.* 2017;97:1127-64.
62. Vaziri ND, Rodríguez-Iturbe B. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2:582-93.
63. Franco M, Tapia E, Bautista R, Pacheco U, Santamaría J, Quiroz Y, et al. Impaired pressure natriuresis resulting in salt-sensitive hypertension is caused by tubulointerstitial immune cell infiltration in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304:F982-90.
64. Guan Z, Inscho EW. Role of adenosine 5-triphosphate in regulating renal microvascular function in hypertension. *Hypertension.* 2011;58:333-40.
65. Mironova E, Boiko N, Bugaj V, Kucher V, Stockand JD. Regulation of Na<sup>+</sup> excretion and arterial blood pressure by purinergic signalling intrinsic to the distal nephron: consequences and mechanisms. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015;213:213-21.
66. Leh S, Hultström M, Rosenberger C, Iversen BM. Afferent arteriopathy and glomerular collapse but not segmental sclerosis induces tubular atrophy in old spontaneously hypertensive rats. *Virchows Arch.* 2011;459:99-108.