

Falla cardiaca y modificaciones neurohormonales

**Juan Páez · Quito; Holger Salazar · Tulane; Joffre Lara · Guayaquil;
Priscila Sánchez · México D.F.**

La insuficiencia cardiaca es una de las manifestaciones cardiovasculares con mayor incidencia de mortalidad. Se calcula que alrededor de 1.5% de la población adulta está afectada de falla cardiaca crónica (1). Solamente en los Estados Unidos afecta a más de tres millones de personas y es la responsable directa de 200.000 muertes cada año (2, 3). Las admisiones hospitalarias en los últimos 20 años tienen un dramático aumento, por lo que los programas de salud exigen un conocimiento profundo y un diagnóstico preciso sobre el fenómeno causal (4, 5). A pesar de los avances en la prevención y tratamiento de la insuficiencia cardiaca, no se ha logrado incrementar la supervivencia de estos pacientes y el impacto económico de su tratamiento es enorme, estimado en 15-30 billones de dólares anuales en los Estados Unidos (6).

Los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada pueden tener un porcentaje de supervivencia a un año de 50% (7). Las cifras de hospitalización y rehospitalización son elevadas, con un rango entre 30 y 50% dentro de los tres a seis meses siguientes al alta del paciente; su pronóstico de vida es muy pobre (8-10). La incapacidad funcional también es prevalente informada en más de 80% de los pacientes con falla cardiaca severa (11). Es por ello que la enfermedad cardiaca y en particular la falla cardiaca son las condiciones más importantes que contribuyen a limitar las actividades diarias, deteriorando la calidad de vida (11, 12).

Mecanismos neurohormonales en la falla cardiaca

Una serie de eventos neurohormonales se producen como consecuencia de dos alteraciones hemodinámicas importantes: reducción de gasto cardiaco e hipertensión auricular, que se producen en respuesta a un inadecuado volumen arterial característico de la falla cardiaca sistólica, que en fase temprana puede ocasionar alta secreción adrenérgica, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento de la vasopresina (13,15), incremento del péptido natriurético atrial, mecanismos compensatorios que actúan para mantener la perfusión de órganos vitales y para expandir el inadecuado volumen. Sin embargo, cada uno de estos mecanismos puede ser un arma de doble filo, puesto que pueden ocasionar vasoconstricción excesiva, incremento de la postcarga, retención de agua y sal, anormalidades electrolíticas especialmente del potasio y el magnesio,

arritmias letales y muerte. Sin embargo, la salida del péptido natriurético atrial que actúa como una hormona reguladora, produce vasodilatación e incremento en la excreción de sal y agua, para equilibrar el desbalance hemodinámico (Figura 1).

Alteraciones en el sistema nervioso adrenérgico

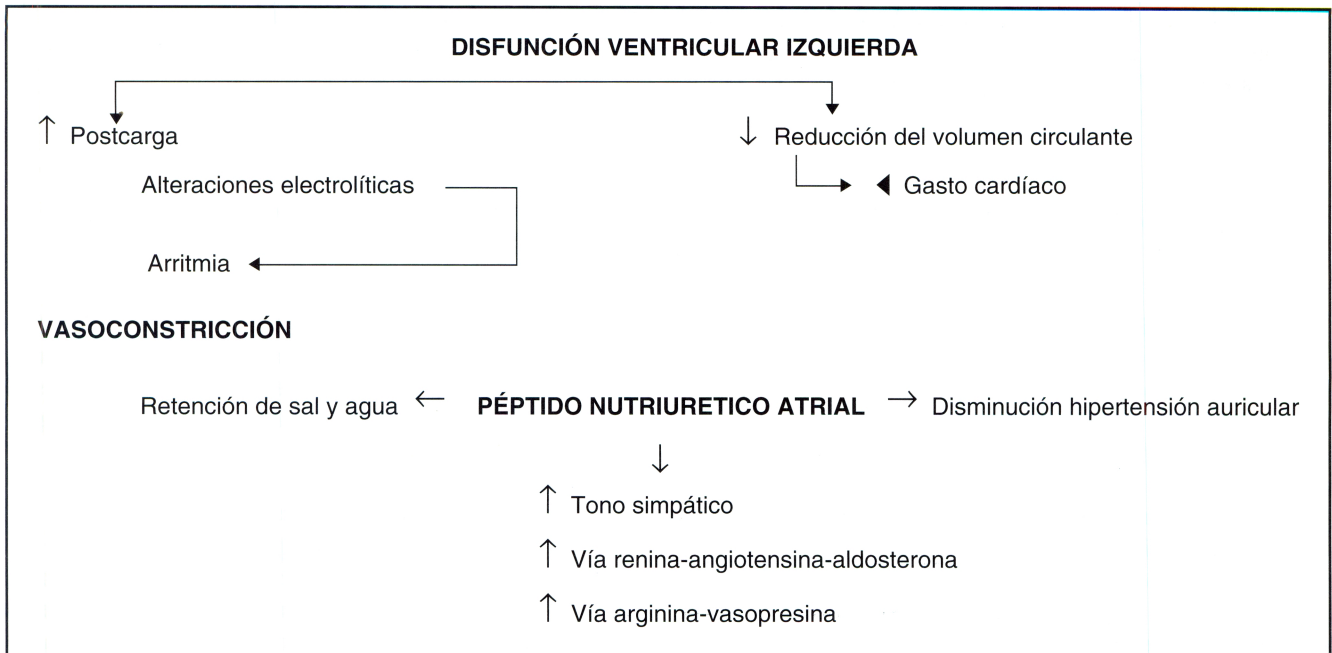
En pacientes con falla cardiaca avanzada, la circulación de norepinefrina es muy alta, generalmente dos a tres veces superior a la establecida en individuos normales, en ocasiones puede acompañarse con dopamina elevada (13,14) y ocasionalmente por epinefrina, como un incremento tardío de la actividad refleja adrenomedular. Por lo tanto, la elevación de norepinefrina resulta de una combinación entre el incremento de la salida de norepinefrina de las terminaciones nerviosas. Igualmente los niveles de norepinefrina (NE) en el seno coronario de pacientes con falla cardiaca son mayores que los niveles arteriales; igualmente, los niveles de NE en orina de 24 horas están marcadamente elevados (16). Cabe anotar que estos pacientes, al efectuar ejercicio, tienen incremento de los niveles de NE, como los encontrados en sujetos normales con esfuerzo máximo (16-20).

Lo concluyente es que los niveles elevados de NE en pacientes con falla cardiaca tienen relación directa con la severidad de la disfunción ventricular izquierda, que puede estar reflejada por un bajo índice cardiaco y una elevada presión capilar pulmonar de cuña, que guarda relación proporcional con la muerte de origen cardiaco (Figura 2).

El incremento de flujo adrenérgico proveniente del sistema nervioso central puede ocasionar taquicardia ventricular que puede llevar inclusive a muerte súbita, especialmente en presencia de cardiopatía isquémica. Como mecanismo compensatorio, la estimulación de los receptores alfa-1 miocárdicos puede ocasionar un efecto inotrópico leve y ser el responsable de producir alteración en factores de crecimiento celular (hipertrofia miocítica); estos receptores son de baja densidad y en el corazón con falla parecen no ser modificables (21). La elevada actividad del sistema nervioso

Dr. Juan Páez: Servicio de Cardiología Hospital Andrade Marín IESS, Quito, Ecuador; Dr. Holger Salazar: Cardiólogo Hospital Universitario de Tulane, USA; Dr. Joffre Lara: Cardiólogo Clínica Panamericana, Guayaquil; Dra. Priscila Sánchez: Clínica Londres, México D.F., México.

Figura 1. Falla cardíaca congestiva.



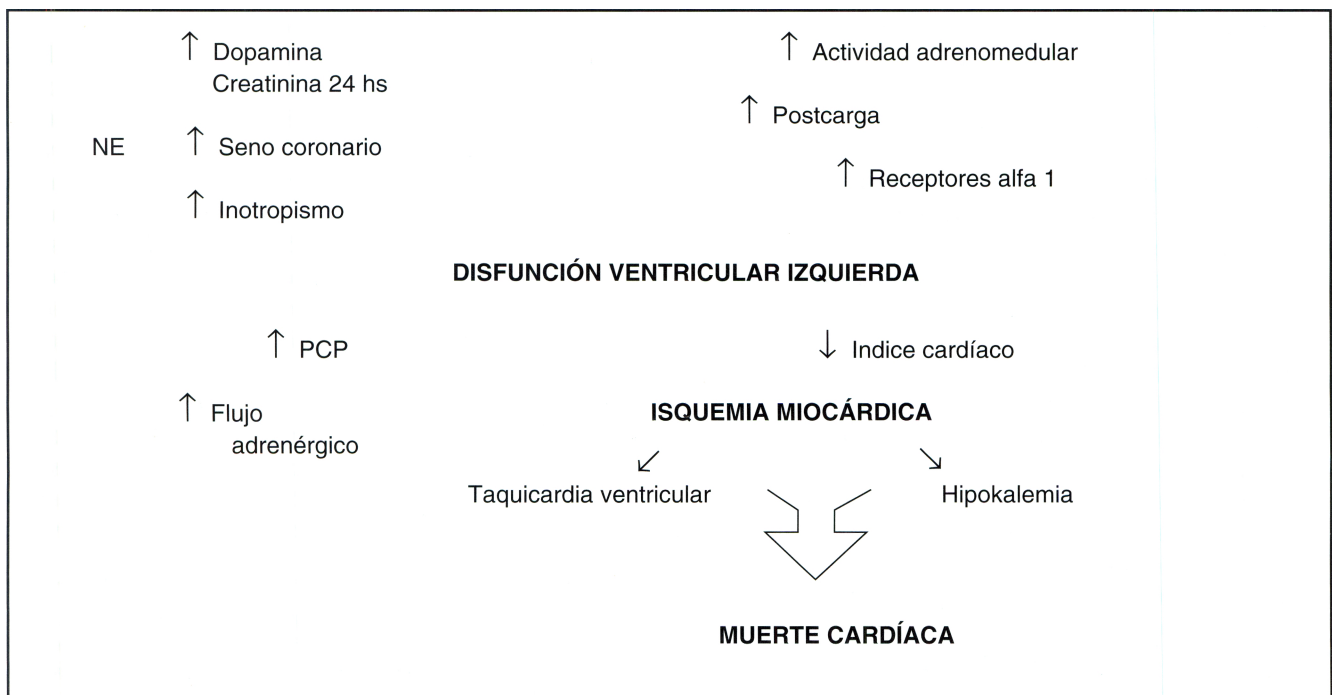
adrenérgico ocasiona el estímulo de los receptores alfa-1 en la periferia, produciendo intensa vasoconstricción y con ello aumento en la postcarga en pacientes con falla cardíaca avanzada, además puede ocasionar alteraciones en el metabolismo del potasio y con ello producción de arritmias (22).

En la falla cardíaca severa existe un agotamiento de norepinefrina cuyo mecanismo no es muy claro; éste puede

deberse a un vaciamiento de una actividad adrenérgica prolongada de los nervios cardíacos durante la falla cardíaca leve o moderada.

En vista del poderoso efecto inotrópico positivo ejercido por la estimulación del sistema adrenérgico, se puede considerar como un efecto compensatorio a la falla miocárdica. Cuando la función miocárdica se encuentra

Figura 2. Norepinefrina y falla cardíaca.



deprimida, el sistema nervioso adrenérgico mantiene la contractilidad ventricular. El bloqueo farmacológico del sistema nervioso simpático puede ocasionar retención de agua y sodio e intensificar la falla cardíaca. Con el incremento de la salida adrenérgica, presumiblemente, estimula la contractilidad cardíaca, redistribuyendo el flujo sanguíneo proveniente de los lechos no vitales y manteniendo la presión arterial con un gasto cardíaco límite, como efecto compensatorio de la falla cardíaca (21, 22).

Este fenómeno compensatorio en falla temprana puede ser muy nocivo en fase tardía porque ocasiona un efecto tóxico en el miocardio desfalleciente, ejerciendo un mecanismo de retroalimentación por activación del sistema nervioso simpático, estímulo de la vía renina-angiotensina-aldosterona, salida de vasopresina e incremento de la precarga y la postcarga, terminando con el corazón desfalleciente (23).

El rol crítico de la proteína G guanina-nucleótido

Los últimos estudios en relación con la activación de factores protrombogénicos, proliferativos y metabólicos, tienen relación con la proteína G, especialmente con los receptores de angiotensina II que se tratará más adelante.

Las células cardíacas contienen dos tipos de proteína G

Proteína Gs. Media la estimulación de adenilato-ciclase y en consecuencia del porcentaje de AMP cíclico molecular, el cual estimula el influjo de iones de calcio por activación del diacil-glicerol proveniente del estímulo de 1-3-4 inositol trifosfato en el retículo sarcoplásmico.

Proteína Gi. Media la inhibición de adenilato-ciclase y que tiene un efecto contrario en el movimiento de iones de calcio. La falla cardíaca causada por cardiomiopatía dilatada está asociada con incremento de Gi en el músculo cardíaco, el cual puede ser acompañado por una reducción en la actividad de la adenilato-ciclase (24-26). En cambio se ha reportado inhibición en la función de Gs en pacientes con sobrecarga de presión crónica y cardiomiopatía dilatada. Finalmente la sobrecarga en falla cardíaca se caracteriza por un desequilibrio en el balance de las dos proteínas G (25, 27).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y es el componente biológicamente activo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), ejerce un efecto sobre la presión arterial, ejerce un efecto potente y directo sobre la presión sanguínea, homeostasis de sodio y agua y puede ocasionar daño a órganos blanco como el corazón, los vasos sanguíneos, los riñones y el cerebro. Es por ello que la inhibición de este sistema puede controlar la hipertensión arterial y con ello el daño a órganos vitales (28).

Mucho se ha escrito acerca de la fisiopatología del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pero descubri-

mientos recientes relacionan de manera importante a la angiotensina II con la modulación del volumen de flujo extracelular y la resistencia vascular sistémica (29). Además es bien sabido actualmente que la angiotensina II está involucrada en el crecimiento celular y la diferenciación en el rol entre la hipertrofia ventricular izquierda y la fibrosis, la hipertrofia vascular de la media o la formación de la neointima y las alteraciones del corazón y el riñón como en el remodelamiento postinfarto del miocardio o la nefroesclerosis (30, 31).

Datos recientes sugieren que la angiotensina II es generada directamente por vías independientes de la enzima convertidora de angiotensina. Estos descubrimientos pueden explicar el porqué de los niveles intermitentes de angiotensina, que pueden retornar a cifras cercanas a las normales en pacientes que recibieron por largo tiempo terapia con IECAS, lo que abre un camino importante para aplicar métodos alternativos de bloqueo de este sistema.

En los estados de bajo gasto cardíaco se activa la vía renina-angiotensina-aldosterona, la cual opera conjuntamente con la activación del sistema medular neuro-adrenal, para mantener la presión arterial. Estos dos mecanismos que son totalmente diferentes, se encuentran estrechamente vinculados; así, la estimulación de los adrenorreceptores beta-1 en el aparato yuxtglomerular, como consecuencia de una salida adrenérgica elevada, ocasiona salida de renina en la falla cardíaca. Por otro lado la activación de los barorreceptores en el lecho vascular renal ocasionado por una reducción del flujo sanguíneo renal, es también responsable de la salida de renina, se presenta en pacientes con falla cardíaca severa manejados con diuréticos y restricción de sal. La restricción de sodio presentada en la mácula densa también contribuye a la salida de renina, que puede ser una constante en la falla cardíaca, aunque no es general.

La angiotensina II fue tradicionalmente vista como una hormona dependiente de la sangre, producida en la circulación como resultado de una reacción enzimática en cascada, comenzando en el sustrato angiotensinógeno y finalizando en el octapéptido angiotensina II (32) (Tabla 1).

El angiotensinógeno es sintetizado en el hígado y formado por la renina derivada del riñón, para crear el decapeptido angiotensina I y convertirlo en angiotensina II, sintetizada en el pulmón. Los últimos estudios sugieren que la angiotensina II se puede formar en el corazón, los riñones, los vasos sanguíneos y el cerebro, que puede actuar como una hormona paracrina y autocrina y que tiene un papel importante en el mantenimiento de la función tisular local (33, 34).

La circulación del SRAA está mediada por los efectos agudos de la angiotensina que incluyen vasoconstricción, efectos en la homeostasis renal de sal y agua, y en el ritmo cardíaco. En cambio el tejido del SRAA puede medir a largo plazo efectos del angiotensinógeno involucrados en el crecimiento celular y la diferenciación estructural en la

nefroesclerosis y el remodelamiento ventricular izquierdo en la cardiopatía isquémica. Finalmente es altamente probable la presencia de angiotensina II en otros órganos de la economía humana (35).

Subtipo de receptores de angiotensina II

Los bloqueadores de receptores de angiotensina II peptídigenos fueron desarrollados en un primer intento por bloquear específicamente el SRAA, el primero que se descubrió fue la saralasin en 1971 (36), con corta duración y alta actividad intrínseca, ocasionando bloqueo no selectivo por lo que rápidamente cayó en desuso (37). Los derivados del 5-ácido-acético-imidazol, se introdujeron en 1982 y fueron reconocidos como factibles para antagonizar la vasoconstricción en vasos aislados. En 1989 se introdujeron los primeros componentes que tenían la factibilidad de distinguir entre los dos subtipos de receptores de angiotensina II por bloqueo selectivo de estos receptores (37). Este punto fue la base para el desarrollo de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II de alta especificidad como el valsartán y otros. Con ello se concluye que los receptores AT1 tienen acción distinta a los AT2.

Receptor AT1. Ocasiona todos los efectos nocivos de la angiotensina II sobre la presión arterial como vasoconstricción, incremento de la contractilidad cardiaca reabsorción tubular de sodio e hipertrofia cardiovascular. Los AT1 corresponden a la superfamilia de los receptores acoplados de la proteína G transmembrana 7 (38, 39).

La unión de la angiotensina II a los sitios específicos en la porción extracelular y unión de membrana de los receptores AT1, ocasiona una serie de mecanismos moleculares deletéreos. Esta unión causa salida de la subunidad alfa de la proteína G y con ello la activación de la fosfolipasa C (PCL) catalizando la hidrólisis del fosfolípido de membrana por intermedio del fosfatidil inositol difosfato, produciéndose dos mensajeros importantes, el 1,2 diacil glicerol (DAG) y el inositol 1,4,5 difosfato (IP3); este último moviliza iones de calcio del retículo sarcoplásmico ocasionando contracción rápida, lo que produce activación de protooncogenes tipo c-fos, c-myc, c-junc (40). Por la vía del DAG se produce una activación en fase temprana por medio del fosfoinositol específico y en la fase prolongada por hidrólisis de la fosfolipasa D. El DAG activa la fosfokinasa C (PKC), ocasionando un intercambio sodio/hidrógeno conocido como alcalinización celular que ocasiona contracción mantenida del tejido muscular liso vascular, lo que produce activación de protooncogenes, induce a la transcripción del factor de crecimiento derivado de plaquetas del grupo A, y del factor de crecimiento transformador β1 (41, 42). También está informado que en las células musculares lisas produce rápida fosforilación de la tirosina en las kinasas intracelulares Jack 2 y Tyk 2 (43). Esta fosforilación está asociada con incremento del Jack 2. Es una significativa observación porque la vía Jack-STAT está propuesta como el mecanismo de señalización utilizado por las células de superficie/unión

Tabla 1. Efecto de la angiotensina II en los órganos.

Vasos	Vasconstricción, hipertrofia
Riñón	Reabsorción de sodio y secreción de renina
Adrenal	Aldosterona, catecolaminas
Pituitaria	ACTH, vasopresina, LH prolactina
Utero	Contracción
Corazón	Inotropismo, cronotropismo, hipertrofia
Cerebro	Ansiedad, presión sanguínea, transmisión, sináptica
Edling O, Gholke P., Paull M, et al. El SRAA; fisiología y fisiopatología. London: Martín Duniz; 1995.	

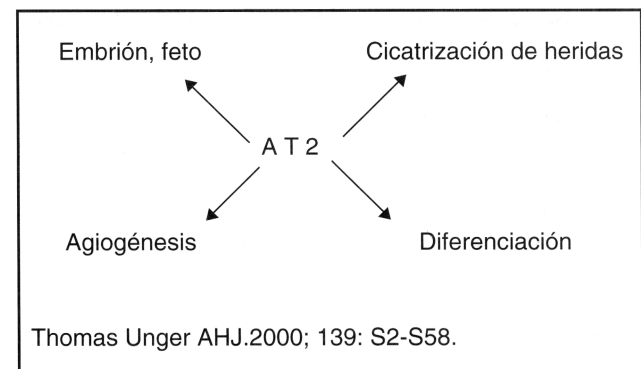
con las citocinas, responsables de la activación de los genes de respuesta de crecimiento temprano (44). Esta vía, sin embargo, juega un papel adicional en el control del crecimiento celular y la hipertrofia cardiaca.

Los receptores AT1 y AT2 difieren en su distribución tisular. Los AT1 están ubicados en el tejido humano adulto en vasos sanguíneos, riñón, glándula adrenal, corazón, hígado y cerebro. En tanto que los receptores AT2 están predominantemente en el tejido fetal, sin embargo, están expresados en el endotelio del adulto, miocardio, cerebro, glándula adrenal, ovarios y útero. Los receptores AT1 están implicados en la hipertrofia celular y en la hiperplasia y son concocidos por su papel importante en la vasoconstricción, la contractilidad cardiaca, la aldosterona y la relación arginina-vasopresina, la conservación renal de sal, la hipertrofia vascular y posiblemente la hipertrofia cardiaca (45,46).

Receptor AT2. Es mucho menos conocida la estructura y funcionalidad en relación al receptor AT1. Es un miembro de la familia de los receptores AT (46), sólo tienen un 34% de afinidad con los receptores AT1. Se ha reconocido su presencia en el tejido fetal y embrionario, seguido de una dramática salida en muchos órganos después del nacimiento (47) (Figura 3).

La expresión de los receptores AT2 está concentrada en la médula adrenal, el páncreas, el útero, el epitelio vascular, el miocardio y el cerebro de animales adultos. Es conocida la sobreexpresión o sobrerregulación en el tejido adulto

Figura 3. Receptores AT2 expresión.



después de lesión vascular, infarto miocárdico, falla cardiaca, cicatrización de heridas y lesión nerviosa periférica (48,49).

Estos hallazgos sugieren que bajo condiciones fisiológicas, los receptores AT juegan un papel importante en el crecimiento celular, en la diferenciación y en la adhesión, y también sugieren que la inhibición de la angiogénesis es una de las funciones fisiológicas de los receptores AT₂, puede ser incrementada para control del crecimiento excesivo mediado por los receptores AT₁ o por otros factores de crecimiento (50-52). Estos hallazgos fueron relevantes en la proliferación neointimal, la adaptación postinfarto del miocardio y la hipertrofia ventricular izquierda, igualmente la estimulación de AT₂ puede estimular la apoptosis *in vitro* (53,54). También se ha demostrado relación directa con la producción local de bradikina y óxido nítrico (55,56).

En resumen la estimulación de los receptores AT₂ desempeña un papel de regulador en el control del crecimiento celular producido por la estimulación de los receptores AT₁ y en otros factores de crecimiento por inhibición de la proliferación o la estimulación programada de muerte celular. Queda mucho camino por recorrer en el conocimiento de los receptores de la angiotensina II, pero lo cierto es que con el advenimiento de los bloqueadores específicos se ha avanzado mucho en la inhibición del crecimiento celular, la trombogénesis y los factores proliferativos, además de un control adecuado de la presión arterial y de la calidad de vida.

Referencias

- Kannel WB, Belanger A J. Epidemiology of the Heart Failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951.
- Ho Kalon KL, Pinsky JL, Kannel WB. The epidemiology of Heart Failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A-13a.
- Shocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence a mortality rate of heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:301-306.
- Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalización rates for heart failure in the United States 1973-1986. *Arch Intern Med* 1990; 150: 769-773.
- Health care finance association. MRPAR in patient hospital datafile, fiscal year 1994. Rockville (MD): Bureau of data management and strategy; June 1995.
- Agency for health care Policy and research (AHCPR). Clinical practice guideline -11. heart failure evaluation and care of patient of left ventricular systolic dysfunction. Rockville (MD): US Department of Health and Human Service 1994.
- Consensus Trial Group. Effects of enalapril on mortality in severe heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
- Chi MH, Goldman L. Correlates of major complications or death in patients admitted to the hospital with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1814-1820.
- Gooding J, Jette AM. Hospital readmissions among the elderly. *JM Geriatric Soc.* 1985; 33: 595-601.
- Rich MW, Freedland KE. Effect of DRGs on three months readmission rate of geriatric patients with heart failure. *Am J Pub Health* 1988; 78: 680-683.
- Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, Sha AS, Mc Nmara T. Early readmission of the elderly patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1290-1295.
- ACC/AH task force report: guidelines for the evaluation and management of heart failure. *Circulation* 1995; 92: 2764-2784.
- Hasking G J, Esler MD, Jennings, et al. Norepinephrine spillover to plasma inpatient with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1983; 73:615.
- Minami M, Yasuda H, Yamasaki N. Plasma norepinephrine concentration and plasma dopamine beta hidroxilase activity in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1983; 67:1324-1383.
- Rose CP, Bugués JH, Cousinou D. Tracer norepinephrine kinetics in coronary circulation of patients with coronary heart failure to cronic pressure and volumen overload. *J Clin Invest* 1085; 76: 1740-1785
- Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG. Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Med* 1965; 39: 442.
- Viquerat CE, Daily P, Swedberg BK, et al. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure: relation to the severity of hemodynamics anomalies. *Am J Med* 1985;78: 455.
- Francis GS, Goldsmit S, Ziesche S, et al. Relative attenuation of sympathetic drive during exercise in patients with congestive hart failure. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 832.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819.
- Coulson RL, Yasdanfar S, Rubio E, et al. Recuperative potential of cardiac muscle following relief of pressure overload hypertrophy ventricular failure in the cat. *Circulation Res* 1977; 40:41.
- Faffney TE, Braunwald E. Importance of the adrenergic nervous system un the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1963; 34: 320.
- Esptein SE, Braunwald E. The effect of beta adrenergic blockade on patterns of urinary sodium excretion: studies in normal subjects and in patients with heart disease. *Ann Intern Med* 1966; 75:20.
- Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984; 101:370.
- Feldman AN, Gates EA, Veazey WB, et al. Increase of 40.0000 mol wt pertusis toxin sustrate (Gprotein) in the failing human heart. *J Clin Invest* 1988;82:189.
- Neumann J, Schmits W, Scholz H, et al. Increase in myocardial G1 proteins in heart failure. *Lancet* 1988; 22: 236.
- Dennis AR, Marsh J, Quigg RJ, et al. B-adrenergic receptor number an adenilate cyclase function in derivatives transplanted and cardiomyopatic human hearts. *Circulation* 1989; 79:1028.
- Levine TB, Francis GS, Glodsmith SR, et al. Activity of simpatetic nervous system and rennin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in contestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1659.
- Timmermans PBMWM, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II and antiotensin II receptor. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 205-251.
- Sealey JE, Laragh JH. The rennin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure a sodium homeostasis, In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: patophysiology, diagnosis and mangement. 2nd Ed. New York: NY Raven Press; 1995: 1763-1996.
- Dzau VJ. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. *Am J Cardiol* 1987; 59:59A-65A.
- Griffin SA, Brown WCBMc Pherson F, et al. Angiotensin II causes of vascular hypertension vascular hypertrophy in part by a non-presor mechanism. *Hipertensión* 1991; 17:626-635.
- De Gasparo M, Levens N. Does blocade of antiotensin II receptors after clinical benefits over inhibition of antiotensin-converting enzyme. *Pharmacol Toxicol* 1998; 82: 257-271.
- Dzau VJ. Autocrine and paracrine mechanism in the pathophysiology of heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 70:4c-11c.
- Dzau VJ. Multiple patways of angiotensin production in the blood vessel wall: evidence, possibilities and hypotheses. *J Hypertens* 1989; 7: 933-936.
- Eddlig O, Gohlke P, Paul M, et al. The rennin-angiotensin systemic: physiology and pathophysiology: physiology of the rennin-angiotensin system. In Schatcher M. Editor. ACE inhibitor: current use and future prospects. London: Martin Dunitz; 1995: 3-41.
- Pals DT, Masuchi FD, Dennign GS jr, et al. Rol of the pressor of angiotensin II in experimental hypertension. *Circ Res* 1971; 29:673-681.
- Anderon GH, Streeten DHP, Dolakos TG. Pressor response to 1-sar-8-ala-angiotensin II (salarasin) in hypertensive subjects. *Circ Res* 1977; 40: 243-250.
- Timmermans PBMWM, Wong PC, Chiau AT, et al. Angiotensin II receptor and angiotensin II receptor-angioantagonist. *Pharmacol Rev* 1993; 45:205-251.
- Murphy TJ, Alexander LW, Girndling KK, et al. Isolation of a c.dnaencoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature* 1991; 351: 233-236.
- Sasaki K, Yamano Y, Bardham S, et al. Cloning and expresión of a complementary of a DNA encoding a bovine adrenal agiotensin II type-1 receptor; *Nature* 1991; 351: 230-233.
- Kawahara Y, Sunako M, Tsuda T, et al. Angiotensin II induced expression of the c-fos genethrough protein kinasa C activation and calcium ion mobilization in cultured vascular smooth muscle cells. *Biochem Biopsy Res Commun* 1988; 150:152-159.

42. **Stouffer GA, Owens G.** Angiotensin II-induced mitogenesis of spontaneously hypertensive rat-derived cultured smooth muscle cells is dependent of autocrine production of transforming growth factor- β . *Circ Res* 1992; **70**:820-828.
43. **Blume A, Herdegen T, Unger T.** Angiotensin peptides and inducible transcription factors. *J Mol Med* 1999; **77**: 339-357.
44. **Marrero MB, Schieffer B, Paxton WG, et al.** Direct stimulation of JAK/STAT pathway by the angiotensin II AT1 receptor. *Nature* 1995; **375**:247-250.
45. **Darnell JE, Kerr IM, Stark GR.** JAK-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science* 1994; **64**: 1415-1421.
46. **Unger T, Chun O, Csikos T, et al.** Angiotensin receptors. *J Hypertens* 1996 ; **14** (suppl 5) : S95-S103.
47. **Grady EF, Sechi LA, Griffin CA, et al.** Expression of AT2 receptors in the developing rat fetus. *J Clin Invest* 1991; **88**:921-933.
48. **Dzau VJ, Horiuchi M.** Differential expression of angiotensin receptor subtypes on the myocardium : a hypothesis (editorial). *Eur Heart J* 1996; **17**:978-980.
49. **Gallinat S, Yu M, Dorst A, et al.** Sciatic nerve transection evokes late up regulation of angiotensin AT2 and AT1 receptor mRNA in adult rat dorsal root ganglia and sciatic nerves. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; **57**: 111-122.
50. **Nakajima M, Hutchinson HG, Fujinaga M, et al.** The angiotensin II type 2 (AT2) receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor, gain of the function study using gene transfer. *Proc Natl Acad sci USA* 1995; **92**: 10663-10667.1
51. **Stoll M, Stekeling UM, Paul M, et al.** The angiotensin AT2 receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cell. *J Clin Invest* 1995; **95**: 651-657.
52. **Unger T.** Neurohormonal modulation in cardiovascular disease. *Am Heart J* 2000; (suppl)**139**: S2-8.
53. **Yamada T, Horiuchi M, Dzau VJ.** Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. *Proc Natl sci USA* 1996; **93**: 153-160.
54. **Gallinat S, Busche Schultze S, et al.** AT2 receptor stimulation induces generation of ceramides in PC 12 W cells. *FEBS Lett* 1999; **443**: 75-79.
55. **Sigary HM, Carey RM.** The subtype 2 (AT2) angiotensin receptor mediates renal production of nitric oxide in conscious rat. *J Clin Invest* 1997; **100**: 264-269.
56. **Jalowy A, Schulz R, Dorge H., et al.** Infarct size reduction by AT1-receptor blockade through a signal cascade of AT2 receptor activation, bradykinin and prostaglandins in pigs. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 1787-1996.