

# Novedades en el sistema renina-angiotensina

Fernando de la Serna<sup>1</sup>

## Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como la incapacidad del corazón de satisfacer los requerimientos metabólicos de los tejidos en reposo o durante el ejercicio ligero. Esta incapacidad motiva una respuesta neurohormonal que se interrelaciona con las alteraciones hemodinámicas vinculadas a las cargas ventriculares, más los problemas funcionales y estructurales del miocardio que puedan existir.

En la fisiopatología cardiovascular (de la IC, de la hipertensión arterial, de las valvulopatías, de la enfermedad coronaria, etc.), tiene participación clave el sistema renina angiotensina (SRA), cuyas acciones principales incluyen la regulación de la presión arterial, el tono vascular, la volemia y facilitar la transmisión simpática. El SRA participa en la remodelación ventricular del infartado y del hipertenso, así como en la remodelación vascular.

Esta revisión sobre algunos nuevos aspectos del SRA, publicados recientemente en la literatura médica, se acompaña de un resumen de los conceptos clásicos, para ver cómo los nuevos se instalan en ellos, se abren nuevos caminos en la investigación fisiológica y farmacológica, al ampliarse significativamente el espectro de acción del SRA, eje de la fisiopatología de la hipertensión arterial, de la insuficiencia cardíaca y de otras patologías.

*Insuf Card 2014;(Vol. 9) 1: 16-24*

**Palabras clave:** Aminopeptidasas - Angiotensina - Alamandina - Enzima convertidora de angiotensina - Quimasa

## Summary

### *News in the renin-angiotensin system*

*Heart failure (HF) is defined as the inability of the heart to satisfy the metabolic requirements of the tissues at rest or during light exercise. This failure motivates neurohormonal response that interrelates with the hemodynamic changes related to ventricular loads more functional and myocardial structural problems that may exist.*

*In cardiovascular pathophysiology (HF, arterial hypertension, valvular heart disease, coronary disease, etc.) has key role the renin angiotensin system (RAS), whose main activities include to regulate blood pressure, vascular tone, volemia and to facilitate sympathetic transmission. The RAS participates in ventricular remodeling of the infarcted and of the hypertensive as well as vascular remodeling.*

*This review of some new aspects of the RAS, recently published in the medical literature, is accompanied by a summary of the classical concepts, to see how new they are installed, opening new pathways in physiological and pharmacological research, to significantly expand the RAS spectrum of action, axis of the pathophysiology of hypertension, heart failure and other diseases.*

**Keywords:** Aminopeptidasas - Angiotensin - Alamandine - Angiotensin converting enzyme - Chymase

<sup>1</sup> Departamento de Insuficiencia Cardíaca. Instituto de Cardiología. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.  
Profesor Plenario. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.  
Ex Presidente de la Federación Argentina de Cardiología.  
Miembro Emérito de la Federación Argentina de Cardiología.

**Correspondencia:** Dr. Fernando de la Serna.  
Avenida Mitre 760  
San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.  
Tel.: 54 0381 323007/43 Email: f\_delas@arnet.com.ar

Recibido: 09/01/2014  
Aceptado: 10/03/2014

## Resumo

### Novidades no sistema renina-angiotensina

*A insuficiência cardíaca (IC) é definida como a incapacidade do coração para atender às necessidades metabólicas dos tecidos em repouso ou durante exercícios leves. Esta falha motiva resposta neuro-hormonal que interage com as alterações hemodinâmicas relacionadas às cargas ventriculares mais os problemas funcionais e estruturais do miocárdio que possam existir.*

*Na fisiopatologia cardiovascular (IC, hipertensão arterial, doença cardíaca valvular, doença coronariana, etc.) tem papel fundamental no sistema renina angiotensina (SRA), cujas ações principais incluem a regulação da pressão arterial, do tônus vascular, da volemia e facilitar a transmissão simpática. O SRA participa de remodelação ventricular do infartado e do hipertenso assim como a remodelação vascular.*

*Esta revisão de alguns novos aspectos da SRA, recentemente publicado na literatura médica, é acompanhada por um resumo dos conceitos clássicos, para ver como novo eles estão instalados, abrindo novos caminhos na pesquisa fisiológica e farmacológica, para expandir de forma significativa a espectro de ação da SRA, eixo da fisiopatologia da hipertensão, insuficiência cardíaca e outras doenças.*

**Palavras-chave:** Aminopeptidases - Angiotensina - Alamandina - Enzima conversora da angiotensina - Quimase

## Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como la incapacidad del corazón de satisfacer los requerimientos metabólicos de los tejidos en reposo o durante el ejercicio ligero. Esta incapacidad motiva una respuesta neurohormonal que se interrelaciona con las alteraciones hemodinámicas vinculadas a las cargas ventriculares, más los problemas funcionales y estructurales del miocardio que puedan existir.

En la fisiopatología cardiovascular (de la IC, de la hipertensión arterial, de las vasculopatías, de la enfermedad coronaria, etc.), tiene participación clave el sistema renina angiotensina (SRA), cuyas acciones principales incluyen la regulación de la presión arterial (PA), el tono vascular, la volemia y facilitar la transmisión simpática. El SRA participa en la remodelación ventricular del infartado y del hipertenso, así como en la remodelación vascular.

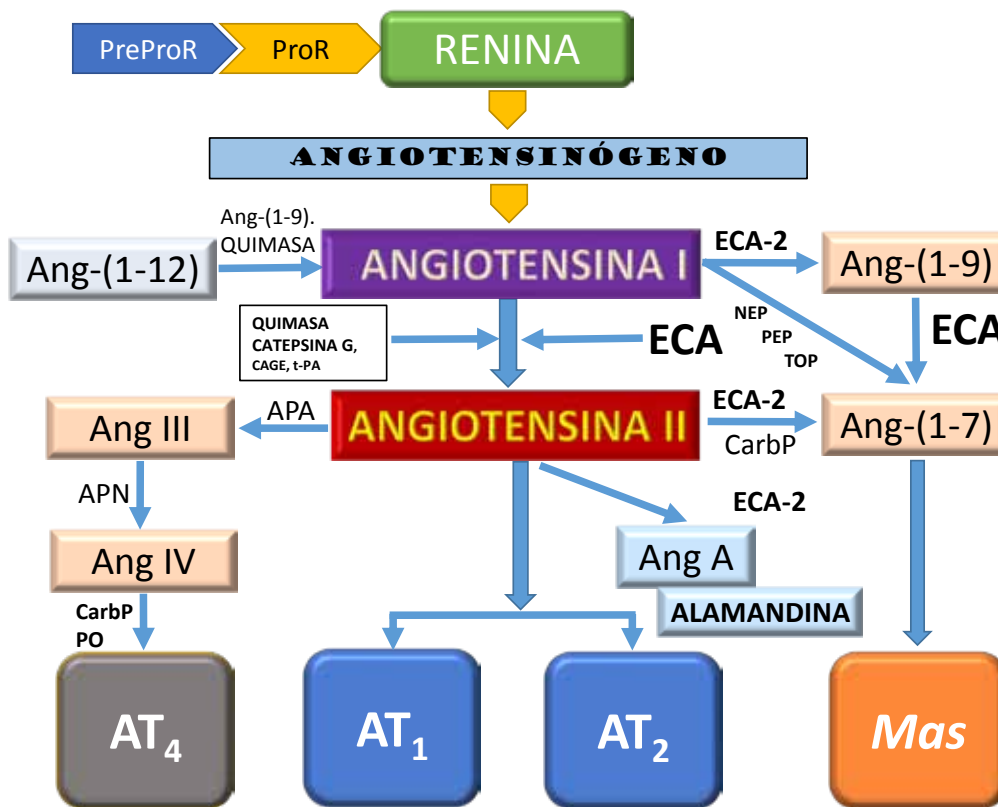
El SRA es el resultado de una secuencia de transformaciones de distintas proteínas que obtienen formación de efectores biológicos, hasta ahora en gran parte desconocidos. Comenzando por la acción de una enzima, la renina, que actúa sobre un sustrato, el angiotensinógeno, transformándolo en angiotensina I (Ang I). Ésta, a su vez, es transformada por la llamada enzima de conversión de angiotensina (ECA) en angiotensina II (Ang II). La ECA es además una kininasa que degrada a la bradiquinina (BQ), activadora en el endotelio de la producción de óxido nítrico (NO) y de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>). La angiotensina II, a su vez, tiene 2 receptores, AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>, de acciones opuestas (Figura 1).

Esta revisión sobre algunos nuevos aspectos del SRA, publicadas recientemente en la literatura médica, se acompaña de un resumen de los conceptos clásicos, para ver cómo los nuevos se instalan en ellos.

## Las enzimas de conversión de las angiotensinas (ECA y ECA-2)

### ECA

Desde hace muchos años, se conoce que el decapeptido Ang I es convertido en el octapéptido Ang II por la ECA, ectoenzimametaloproteinasa de zinc dipeptidilcarboxipeptidasa (quininasa II, EC 3.4.15.1), que escinde el dipéptido histidina-leucina de la terminal carboxilo (Asp-Arg-Val-Tir-Iso-His-Pro-Feb-His-Leu), formando el octapéptido Ang II; y que coetáneamente inactiva a la BQ, en su función de quininasa II. También, se conoce que la ECA degrada la sustancia P y al péptido hemorreolador N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina, sustrato natural y específico para el sitio catalítico terminal-amino en los seres humanos<sup>1</sup>. La ECA está ubicada en la membrana de las células endoteliales (CE) parenquimatosas y también en las inflamatorias, presentando 3 isoformas<sup>2,3</sup>: 1) ECA somática, ubicada especialmente en el endotelio de arterias pulmonares, pero también en otros tipos de CE, algunas células musculares lisas vasculares (CMLV), linfocitos T y adipocitos<sup>2</sup>; 2) ECA plasmática o soluble; 3) ECA germinal o testicular. La primera de esas isoformas es la productora principal de Ang II y está presente en las válvulas cardíacas, arterias coronarias, aorta, endotelio pulmonar, endocardio y epicardio<sup>4</sup> -en especial-, pero también en el cerebro, corteza suprarrenal, intestino y fibroblastos<sup>5,6</sup>. La expresión de ECA predomina en CE y fibroblastos. Es muy importante señalar que la activación de la ECA y, por ende, la producción de Ang II, tiene fuerte dependencia de la función endotelial, cuyas acciones principales se vinculan con la regulación de la vasomoción, y con efectos antiinflamatorios, antitrombóticos, y antiproliferativos, etc., contribuyendo grandemente al mantenimiento de la homeostasis circulatoria. Menos del



**Figura 1.** Sistema renina-angiotensina.

ECA: enzima de conversión de angiotensina. ECA-2: enzima de conversión de angiotensina 2. NEP: neprilisina o endopeptidasa neutra. PEP: proil endopeptidasa. TOP: thimet oligopeptidasa. APA: aminopeptidasa A. APN: aminopeptidasa N. PreProR: preprorenina. ProR: pro-renina. AT<sub>4</sub>: receptor de angiotensina tipo 4. AT<sub>1</sub>: receptor de angiotensina tipo 1. AT<sub>2</sub>: receptor de angiotensina tipo 2. Mas: receptor de Ang-(1-7). CarbP: carboxipeptidasa. PO: proil-oligopeptidasa. CAGE: *Chymostatin-sensitive Ang II Generating Enzyme*. t-PA: activador tisular del plasminógeno (*Tissular Plasminogen Activator*).

10% de la ECA existente circula en el plasma, o sea que su acción es fundamentalmente tisular<sup>6</sup>.

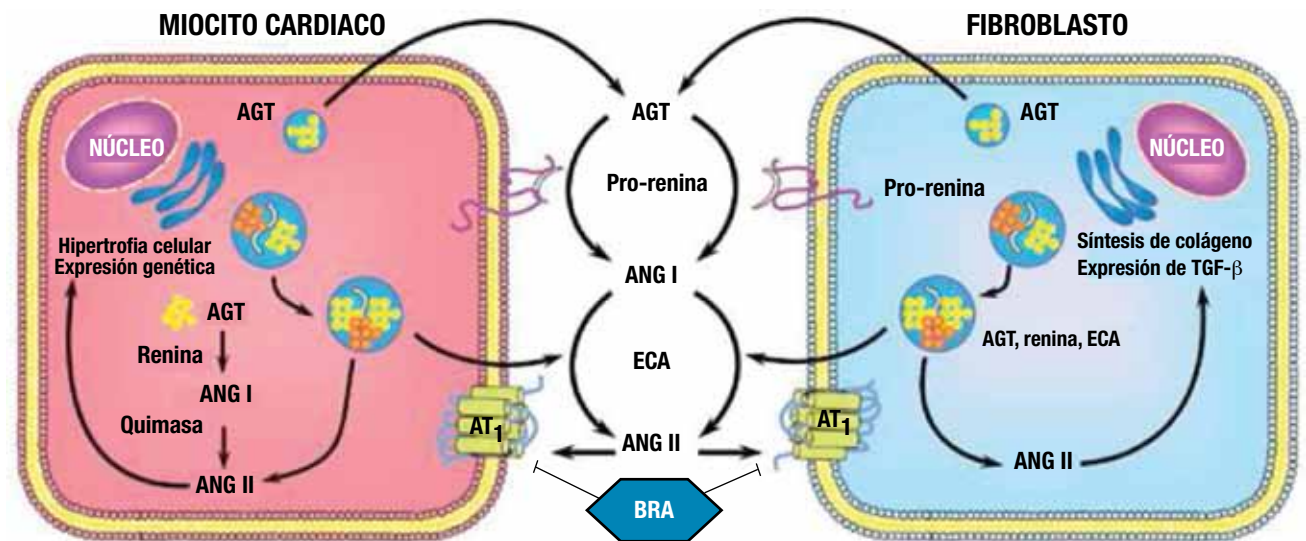
La Ang II y la ECA desempeñan un importante papel -usando la vía receptor AT<sub>1</sub>/MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*)/NADPH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido) oxidasa<sup>7,8</sup>- en el remodelamiento vascular luego de la injuria, en la reestenosis, en la hipertensión arterial (HTA), en la insuficiencia cardíaca (IC), en la aterosclerosis y en la formación de aneurisma. Se ha comprobado que los niveles de ECA son mayores en los homocigotas para el alelo I e intermedios en los con I/Des, aunque es importante la relación del genotipo ECA DD, con el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), en especial cuando existen sobrecargas<sup>9</sup>.

Hay importantes niveles de ECA en el lecho capilar de los pulmones, y bajos en los miocitos, que aumentan en caso de hipertrofia cardíaca (HC), siendo probable que el estrés los aumente. Según Dzau<sup>8</sup>, los miocitos activados por el estiramiento pueden producir ECA: la enzima así formada es transportada a los macrófagos, que la trasladan al intersticio. El 80% de la Ang I local se forma a través de la acción de la renina (Ren) sobre el angiotensinógeno tisular: los mismos fibroblastos producen Ang II y generan fibrosis miocárdica. Aparentemente, es necesario un SRA

local para la proliferación de fibroblastos y desarrollo de fibrosis (Figura 2).

### ECA-2

Tipnis y col.<sup>10</sup> y Donoghue y col.<sup>11</sup> han identificado a la ECA-2, que convierte a la Ang I en Ang-(1-9) (nonapéptido), que no tiene acciones vasculares, aunque puede ser convertida por la ECA en Ang-(1-7), que es vasodilatadora<sup>12</sup>. El sustrato preferido de la ECA-2 es la Ang II, sobre la cual ejerce su actividad catalítica que es 400 veces mayor que la que realiza sobre la Ang I, dando lugar a la formación de Ang-(1-7) en la mayoría de los tejidos<sup>13</sup>. Además, la ECA-2 convierte a la Ang I en Ang-(1-9). La ECA-2 es una carboxipeptidasa ligada a la membrana que se expresa en las CE de toda la vasculatura. En un principio, se creyó que se encontraba exclusivamente en el endotelio del corazón y en las células epiteliales tubulares del riñón, pero después se constató que está presente en el corazón, riñón, pulmón, intestino delgado y testículos. Tiene muy baja actividad enzimática por la presencia de un inhibidor endógeno. La ECA-2 forma Ang-(1-7) por hidrólisis de Ang II y Ang-(1-9) por hidrólisis de Ang I (esta última acción es varios cientos de veces más lenta



**Figura 2.** Representación esquemática del sistema renina-angiotensina (SRA) intracelular cardíaco. El angiotensinógeno (AGT) y la renina provienen tanto de la producción local como de la circulación sistémica. La enzima de conversión de angiotensina (ECA) se expresa tanto en los miocitos cardíacos como en los fibroblastos, al igual que la renina que facilita la síntesis local de angiotensina (ANG) II. La síntesis de ANG II tiene lugar en el espacio intersticial y en el intracelular. La síntesis extracelular de ANG II depende generalmente de la pro-renina y de la ECA. En miocitos cardíacos, la síntesis intracelular de ANG II puede ocurrir en el citoplasma, mediada por renina y quimasa, o en vesículas secretoras. La ANG II sintetizada en las vesículas secretoras puede producirse o relocarse intracelularmente. La vía de síntesis dependiente de quimasa es la predominante en condiciones de hiperglucemia y resulta en un incremento muy importante de la concentración de ANG II intracelular, sin afectar a la concentración intersticial. Los miocitos cardíacos y los fibroblastos responden a condiciones de hiperglucemia mediante la activación del SRA local. Aunque la respuesta de los miocitos cardíacos resulta en un fuerte aumento de la ANG II intracelular, los fibroblastos contribuyen tanto a la ANG II intracelular como extracelular. La síntesis de ANG II intracelular en los miocitos cardíacos es dependiente tanto de la renina como de la quimasa, mientras que en los fibroblastos es catalizada por la renina y por la ECA. La ANG II intracelular causa hipertrofia celular e incremento de la expresión génica en miocitos cardíacos y provoca en los fibroblastos: síntesis de colágeno y expresión del factor de crecimiento transformante-beta (TGF-beta: *transforming growth factor-beta*). Las acciones de la ANG II intracelular no son bloqueadas por los antagonistas de los receptores de angiotensina (BRA). Estas observaciones sugieren que los BRA sólo podrían bloquear los efectos de la Ang II extracelular producida por los fibroblastos cardíacos, mientras que los inhibidores de la ECA bloquearían la síntesis de ANG II de los fibroblastos. La ANG II intracelular en los miocitos cardíacos podría no ser susceptible de ninguno de estos agentes, sugiriendo sólo una parcial eficacia de los fármacos en condiciones de hiperglucemia. Un inhibidor de la renina podría tener mejores resultados terapéuticos en condiciones donde se activara el SRA intracelular. AT<sub>1</sub>: receptor de angiotensina tipo 1. (Modificado de Kumar et al. *Curr Hypertens Rep* 2009;11:104-10).

que la hidrólisis de Ang II). La ECA puede convertir a la Ang-(1-9) en Ang-(1-7). En el corazón humano, los principales productos de la degradación de la Ang I son la Ang II y la Ang-(1-7).

La ECA-2 no tiene efecto quinasa y los inhibidores de la ECA (IECA) no la afectan. Se supone que la ECA-2 contrabalancea los efectos de la ECA al prevenir la acumulación de Ang II en tejidos donde las enzimas son expresadas.

La Ang-(1-7) (se describe más detalladamente en acápite aparte, más adelante) protege al miocardio de las consecuencias de la isquemia, al disminuir los efectos dañinos de la AngII<sup>14-16</sup>. La expresión en exceso de la ECA-2 se asocia con la presencia de componentes antihipertensivos tales como la Ang-(1-7) y su receptor *Mas* y el receptor AT<sub>2</sub><sup>14</sup>, que llevan a la disminución de la PA y a una menor respuesta ante la infusión de Ang II. Es probable que el efecto hipotensor se deba más a la disminución de la Ang II que a una mayor producción de Ang-(1-7)<sup>17</sup>. La ECA-2 se localiza en las CE y CMLV de vasos intramiocárdicos<sup>12</sup>. Crackower y col.<sup>18</sup> han demostrado que la ECA-2 tiene efectos directos sobre la función cardíaca: encontraron que la ablación del gen de ECA-2 en el ratón produce

adelgazamiento de la pared miocárdica y marcada reducción de la contractilidad, similar a la observable en el atontamiento cardíaco.

Se ha planteado la hipótesis de que la falta de ECA-2 facilitaría los procesos inflamatorios y el estrés oxidativo (EOx), mediados por la Ang II, NADPH, anión superóxido y peroxinitrito. En aortas de ratas carentes de ECA-2, se ha observado aumento de las citoquinas proinflamatorias MCP-1, IL-1beta, IL-6, pero no de TNF-alfa. La Ang II estimula a la proteína ligada a la actina llamada profilina-1, que actúa directamente en las vías de señalamiento Akt/ERK, que son importantes generadores del desacoplamiento de la sintasa del óxido nítrico (que promueve aporte de electrones al O<sub>2</sub>, llevándolo a anión superóxido). El déficit de ECA-2 provoca aumento de profilina-1, aumento de la NADPH y producción de anión superóxido, en el cuadro de EOx, todo ello vinculado con aumento de la fosforilación de Akt, sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) y ERK-1<sup>19</sup>. En pacientes hipertensos hay un desbalance entre las enzimas ECA y ECA-2, reguladas por la Ang II. La Ang II regula hacia arriba a la ECA y hacia abajo a la ECA-2, en especial en presencia de nefropatía. Cuando se inhibe a la ECA-2, se produce una regulación hacia arriba de la

ECA y la activación de ERK1/2 y p38MAPK. La relación ECA/ECA-2 estaría alterada en la HTA: si aumenta, indica que hay mayor producción de Ang II<sup>20</sup>.

Ha excitado interés la interacción de la ECA-2 con la apelina, proteína endógena cuyos efectos biológicos incluyen vasodilatación y aumento del inotropismo cardíaco<sup>21</sup>. La apelina es un ligando endógeno para el receptor tipo angiotensina y muestra efectos beneficiosos en caso de reperfusión/injuria. En caso de trasplante de células de médula ósea (TCMO) en pacientes con IC, se observa aumento significativo del nivel de apelina y mejoramiento de la función cardíaca, acompañado de aumento de la expresión de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) y mejoramiento de la angiogénesis; probablemente la sobreexpresión de apelina en caso de TCMO aumenta la reparación cardíaca y recuperación funcional por un mecanismo que comprende regulación hacia arriba de Sirt y de angiogénesis. Sirt 3 pertenece a una familia de desacetilasas proteicas (histonas) y su actividad está fuertemente asociada con la mayor longevidad humana. Sirt-3 protegería a los miocitos cardíacos del EOX<sup>21</sup>.

### Otras vías, distintas de las ECAs

Es importante conocer que hay caminos alternativos de transformación de la Ang I en Ang II, que no requieren la presencia de la ECA, y utilizan otras enzimas, tales como la quimasa, la catepsina G, la CAGE (*Chymostatin-sensitive Ang II Generating Enzyme*) y el t-PA (*Tissular Plasminogen Activator*)<sup>22</sup>.

La distinta distribución celular y regional en el corazón y en los vasos de estas enzimas, que promueven la Ang II, indican distintos papeles fisiopatológicos; por ejemplo, se supone que hay formación de Ang II independiente de ECA en corazones isquémicos o hipóxicos. La quimasa es una serinaproteinasa presente en los gránulos secretores de las células cebadas (CCeb), que para formar Ang II, escinde el amino ácido (aa) fenilalanina de la Ang I, y que no es inactivada por los inhibidores de la ECA (IECAs), por lo cual sería la responsable de la producción de Ang II en los tratados con esas drogas. Siendo detectada en el ventrículo izquierdo<sup>23</sup>. Chen y col.<sup>24</sup> han demostrado que existe una expresión selectiva del gen de la quimasa humana en el corazón de ratones transgénicos, abonando la hipótesis de una doble vía de formación de la Ang II (a través de ECA y de quimasa) en el tejido cardíaco. La quimasa jugaría un papel en la remodelación cardíaca al aumentar la formación de Ang II, activar a la MMP-9, y regular la expresión del gen del colágeno I.

Según Katugampola y Davenport<sup>25</sup>, la quimasa es la enzima predominante entre las consideradas como alternativas de la ECA, que intervienen en la conversión de Ang I a Ang II en el corazón humano. La quimasa adquiere la capacidad de actuar enzimáticamente al transformar a la Ang I en II luego de que las CCeb son activadas por un fuerte estímulo, como puede ser la injuria vascular producida por catéter<sup>26-28</sup>. Se ha comprobado la acción enzimática de la quimasa sobre la Ang I, en las venas dorsales de la mano<sup>25</sup>.

La quimasa se alberga en los gránulos secretorios de las CCeb y cuando es expulsada por exocitosis se inactiva rápidamente, hecho que ha creado dudas sobre si su participación en la formación de la Ang II es importante en circunstancias normales; aunque puede serlo en caso de disfunción vasomotora, proliferación vascular, remodelamiento miocárdico, formación de aneurisma abdominal y regulación de la PA<sup>27,28</sup>. Ahmad y col.<sup>27</sup> han demostrado que la quimasa provoca la transformación de la Ang-(1-12) en Ang II.

La identificación de diferentes enzimas eventualmente formadoras de Ang II, originadas en otros tipos celulares, tal como la catepsina G de los neutrófilos, genera interrogantes sobre la importancia de la formación de Ang II por las CCeb; según Wei y col.<sup>29</sup> cuando se inhibe la ECA hay una disminución marcada de los niveles plasmáticos de Ang II -aunque luego vuelven a casi lo normal pese a mantenerse la inhibición- y hay además un importante aumento de BQ, que activa la liberación de quimasas por las CCeb, con lo cual se mantienen los niveles de Ang II en los líquidos intersticiales. Las vías alternativas de formación de Ang II cobran importancia en procesos tales como la HC y la IC<sup>28</sup>.

### Papel de las aminopeptidasas

Si bien, se ha establecido que la Ang II es el principal efector final del SRA, se han descubierto otras angiotensinas, formadas por cadenas más cortas de aa, que ejercen importantes funciones biológicas. En su generación intervienen aminopeptidasas, que actúan como enzimas convertidoras de distintas angiotensinas: la glutamilaminopeptidasa A (APA:EC3.4.11.7) transforma al octapéptido Ang II (Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen) en Ang III al escindir el residuo de ácido aspártico de la terminal amino; la alanilaminopeptidasa N (APN:EC: 3.4.11.2) escinde a la arginina de la terminal amino de la Ang III para formar Ang-(3-8) (en adelante Ang IV)<sup>30</sup>. La Ang IV puede ser convertida en Ang-(3-7) por acción de la carboxipeptidasa P (Carb-P) y la prolil-oligopeptidasa (PO) por escisión de la ligadura prolina-fenilalanina. Por otra parte, la Ang I puede ser transformada en el heptapéptido Ang-(1-7), constituido por los aa Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro, por medio de endopeptidasas tisulares (se describen más adelante). El dodecapéptido Ang-(1-12) se transforma en Ang II por acción de la quimasa (ver más atrás) y del nonapéptido Ang-(1-9).

La quimioproteína es una endopeptidasa que juntamente con la dipéptidil-carboxi-peptidasa escinde la ligadura histidina-prolina, transformando a las Ang II y IV en fragmentos enzimáticamente inactivos. La Ang II puede ser convertida en Ang-(1-7) por la Carb-P, por la ECA-2 o por la escisión por la ECA del dipéptido His-Fen de la Ang-(1-9). Posteriormente, la Ang-(1-7) se convierte en Ang-(2-7) por acción de la APA. Estas aminopeptidasas, involucradas en el metabolismo de las angiotensinas, han sido denominadas angiotensinas. La APA y la APN desempeñan un papel relevante

en el control de la PA, a nivel cerebral. La Ang A (ver más adelante) es un octapéptido (Ala-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen) descubierto por Jankowski y col.<sup>31</sup>, que se deriva de la Ang II, probablemente, por acción enzimática de una aspartasa carboxilasa derivada de los monocitos. La hidrólisis catalítica de la Ang A por la ECA-2 produce un heptapéptido denominado alamandina<sup>32</sup>, que difiere de la Ang-(1-7) por la presencia de alanina en el terminal amino.

### Sistemas renina angiotensina locales

Se reconoce actualmente que el SRA es un sistema vasoactivo dual, de acciones endocrinas, paracrinas y auto-crinas. Se lo encuentra en el corazón, vasos sanguíneos, cerebro, hígado, páncreas, ovario, útero, retina ocular, tejido adiposo, sistemas reproductivo y digestivo, y por supuesto donde fue primitivamente encontrado, el riñón. Estas localizaciones se acompañaron de descubrimiento de receptores y vías de señalización. Así también, se han encontrado nuevos tipos de angiotensinas, como se verá más adelante. La tesis actual es que esos subsistemas locales son autóctonos y casi completamente autónomos y participan en acciones hemodinámicas y en funciones como crecimiento, proliferación, diferenciación y apoptosis celular y las muy complejas del endotelio, aparte de intervenir en fenómenos inflamatorios y secreciones hormonales.

### Angiotensinas distintas de la Ang II y sus acciones

#### Angiotensina III y angiotensina IV

Dado que la administración de las Ang II y Ang III en los ventrículos cerebrales provoca respuestas presoras y dipsogénicas<sup>33</sup>, se infiere que a nivel cerebral la Ang II se transforma en Ang III. El SRA cerebral dispone de los componentes necesarios para producir Ang II, Ang III, Ang IV, Ang-(1-7) y Ang-(3-7), que actúan por medio de los receptores AT<sub>1</sub>, AT<sub>2</sub>, AT<sub>4</sub> y *Mas*. Se ha dicho, anteriormente, que la APA convierte a la Ang II en Ang III, y que la APN transforma a la Ang III en Ang IV, la que eventualmente se transforma en Ang-(3-7) por acción de la Carb P y de la PO. La quimiotripsina puede escindir a la Ang IV y a la Ang-(3-7), convirtiéndolas en péptidos inactivos.

Los efectos de la Ang III son similares a los de la Ang II, aunque menos potentes. Usa como ligando al receptor AT<sub>1</sub>. Aumenta la PA en voluntarios sanos y en hipertensos, estimula la liberación de arginina vasopresina (aVP), y aumenta la sensación de sed, cuando se la inyecta en vasos cerebrales. Reduce la natriuresis. Estimula la expresión de factores de crecimiento y de mediadores proinflamatorios. Se ha logrado descender la PA en SHR (*Spontaneously Hypertensive Rats*) con la aplicación intracerebral de un inhibidor de la APA<sup>33-35</sup>, respuesta que indica que el aumento tensional depende de la conversión de Ang II

en Ang III. La APN transforma a la Ang III en Ang IV, mientras que su inhibición provoca acumulación de Ang III y aumento de la PA, y a la inversa su administración la disminuye. La inhibición de APA lleva la PA a niveles normales en modelos experimentales de ratas hipertensas<sup>33</sup>. Por las razones expuestas, tanto la Ang III como las APA y APN son probables futuros blancos terapéuticos en la HTA.

La Ang IV, también llamada Ang-(3-8), es otro fragmento de la Ang II, formado por la acción somática de la APA y la APN, enzimas que también pueden transformar a la Ang I en Ang IV, antes de la conversión a Ang II. La Ang IV posee un receptor, el AT<sub>4</sub>, que se expresa fundamentalmente en el riñón, porque allí las mencionadas aminopeptidasas son particularmente abundantes, en especial en las membranas del nefrón proximal, lugar de preferencia para la transformación de la Ang II en Ang IV (también puede hacerse en el glomérulo). Harding y col.<sup>35</sup> descubrieron al AT<sub>4</sub> en el año 1992: se lo encuentra en cerebro, riñón, corazón, pulmón y suprarrenales. El receptor actúa como intermediario de una serie de acciones de la Ang IV, que incluyen mejoramiento de la memoria y de la capacidad de aprendizaje, efectos sobre el flujo sanguíneo, aumento de la reabsorción tubular de Na<sup>+</sup> y natriuresis, expresión de PAI-1, y proliferación celular. Cuando el endotelio está intacto la Ang IV induce vasodilatación; en las CE pulmonares incrementa la actividad de la eNOs y del GMPc, mientras que en el corazón acelera la relajación ventricular; además participa en la regulación del flujo cerebral<sup>34</sup>.

#### Angiotensina-(1-7)<sup>36-49</sup>

La Ang II es hidrolizada por la ECA-2, y se convierte en Ang-(1-7). También, puede formarse Ang-(1-7) por la acción de la ECA sobre la Ang-(1-9), o por un mecanismo enzimático independiente de la ECA-2, constituido por aminopeptidasas tisulares específicas que escinden a la Ang I, como la neprilisina (NEP), la prolilendopeptidasa (PEP); la thimetoligopeptidasa (TOP) y la prolilcarboxipeptidasa (PCP). La NEP (EC 3.4.24.11), también llamada endopeptidasa neutra o neprilisina, hidroliza a la Ang I en la circulación y la transforma en Ang-(1-7). La TOP (EC 3.4.24.15) lleva a la Ang I a Ang-(1-7) en las CMLV. La PCP (EC 3.4.24.26) se encuentra en el cerebro canino, en células vasculares aórticas y en venas umbilicales. La NEP está ligada a la membrana y por su condición de endoluminal se convierte en la principal productora enzimática de Ang-(1-7) de la circulación (particularmente abundante en el riñón). La NEP también posee capacidad de degradar al PNA, así como a la misma Ang-(1-7), transformándola en Ang-(1-4)<sup>42</sup>. La Ang-(1-7) es hidrolizada y transformada en el producto inactivo Ang-(1-5) por la ECA. La Ang-(1-7) y su receptor *Mas* -perteneciente a la familia de los GPCR- han quedado establecidos como muy importantes componentes biológicamente activos en SRA. Hay una alta preferencia de la ECA-2 hacia la Ang II, por lo cual se explica la mayor importancia de la enzima en

la regulación del balance entre Ang II y Ang-(1-7). En un principio se pensó que la inactivación de los genes que codifican a la NEP y a la ECA-2 podría provocar ascenso de la PA, pero se comprobó -por lo contrario- que causa caída de la PA. Ni la inactivación de *Mas* o de la ECA-2 produce efectos sobre la PA sistólica (la ECA-2 provoca descenso de la PA en ratones mayores de tres meses de edad que al mismo tiempo presentan disminución de la contractilidad cardíaca). Es probable que la ECA-2 actúe depurando Ang II. La afinidad de la Ang II para sus receptores es de cerca de mil veces mayor que la que tiene para la proteasa que la convierte en Ang-(1-7), y explica porque mucho tiempo antes de que se haya alcanzado la cantidad suficiente de Ang II -como para alimentar la generación de vasodilatación vía Ang II/ECA-2/Ang-(1-7)- el receptor vasoconstrictor estará saturado. Pero, si se bloquea el AT<sub>1</sub>, la Ang II se acumulará y se convertirá en Ang-(1-7). Los niveles de Ang-(1-7) aumentan casi 25 veces después de la inhibición de Ang II con IECA o con bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA). La ECA-2 es particularmente abundante en la circulación coronaria, donde desempeña un importante papel como productora de Ang-(1-7)<sup>49</sup>. Se ha demostrado la expresión de ECA-2 y de NEP en los miocitos cardíacos<sup>50</sup>, haciendo suponer que estas enzimas y ciertos integrantes del SRA se sintetizan localmente. La Ang II regula hacia abajo a la ECA-2, interfiriendo en algo en su transformación en Ang-(1-7), por lo cual los procesos que favorezcan la producción de Ang II causarían mayor daño en el corazón<sup>51</sup>. La aldosterona (ALDO) modula los niveles del ARNm de la ECA-2<sup>52</sup>. La ET-1 también reduce significativamente el ARNm de la ECA-2 vía MAPKK1 (*Mitogen Activated Protein Kinase Kinase 1*). La Ang-(1-7), por medio de su receptor *Mas* bloquea la regulación hacia abajo de la expresión de ECA-2 producida por la Ang II y la ET-1<sup>49</sup>. La Ang-(1-7) potencia la acción vasodilatadora de la BQ por medio de la liberación de prostaglandinas, NO y EDHF (*Endothelial Derived Hyperpolarizing Factor*). Inhibe el crecimiento de CMLV. Es vasodilatadora en muchos lechos vasculares, incluyendo el coronario (perros y cerdos), el de la aorta en la rata y de las arterias mesentéricas en los felinos. Bloquea la vasoconstricción inducida por Ang II en arterias humanas. Contrarresta los efectos profibróticos en el corazón y vasos sanguíneos de la Ang II, así como los arritmogénicos. Además, produce efectos aterogénicos y antitrombóticos; inhibe el EOX y la producción de ROS, y modula la función hematopoyética. En estas acciones debe destacarse su capacidad antioxidativa y antiinflamatoria<sup>51</sup>. La Ang-(1-7) activa la PI3-K (*Phosphatidylinositol 3-kinase*), que sigue la vía Akt (*Protein Kinase B*), que por medio de la sintasa 3 del NO, activa a este mismo<sup>53</sup>. Los efectos antihipertrofia de la Ang-(1-7) son mediados por el receptor *Mas*<sup>51</sup>. Estas investigaciones abonan las evidencias de que la vía NO/GMPc es fundamental en la cascada Ang II/ECA-2/Ang-(1-7)/NO/GMPc. De esta forma se estima que el NO es el mediador de los efectos beneficiosos de la Ang-(1-7), y se señala la importancia del GMPc. Las ratas transgénicas con altos niveles plas-

máticos de Ang-(1-7) tienen a su vez más altos niveles de la sintasa neuronal de NO en los miocitos ventriculares<sup>51</sup>. Según Bosnyak y col.<sup>54</sup>, la Ang-(1-7) ejerce una acción vasodilatadora por medio de *Mas* y el receptor AT<sub>2</sub>, efecto particularmente observable en la rata añosa.

La Ang-(1-7) modula la actividad del NFAT (*Nuclear Factor of Activated T Cells*), regulador de genes prohipertrofia. También, se ha detectado capacidad antiinflamatoria de la Ang-(1-7). Se estudian actualmente los efectos de la Ang-(1-7) sobre el "transient" de Ca<sup>2+</sup>, es decir, su influencia sobre la contractilidad cardíaca.

La Ang-(1-7) está presente en el tejido cerebral, participando en la regulación de la PA. En el núcleo del tracto solitario provoca bradicardia y respuesta vasodepresora, aumento del control barorreflejo de la frecuencia cardíaca, efectos que se ven aumentados en animales hipertensos. En la zona ventral lateral del bulbo raquídeo, produce respuestas presoras, mientras que en la zona caudal ventrolateral bulbar provoca descenso de la PA al inhibir el efecto presor de la zona rostral. El grupo de investigadores conducido por Ferrario<sup>36</sup> ha sido de los primeros en estudiar las acciones de la Ang-(1-7), y han establecido que representa un factor contrarregulador intrínseco de los efectos presores y tróficos de la Ang II; han demostrado que los efectos hipotensores de los IECA se asocian con niveles urinarios y plasmáticos elevados de Ang-(1-7)<sup>42</sup>. Han observado, además, que el antagonismo AT<sub>1</sub> atenúa el remodelamiento y la disfunción cardíaca, interviniendo en ello incrementos de la expresión de ECA-2, y que ejerce de esa forma efectos protectores contra la injuria-reperfusión y las arritmias.

### Angiotensina-(1-9)

La ECA-2 escinde la terminal carboxilo de los aa de la Ang I, transformándose en Ang-(1-9). La Ang-(1-9) potencia la vasoconstricción inducida por Ang II en ratas. En el ser humano los niveles plasmáticos de Ang-(1-9) representan el doble de los de Ang II<sup>3</sup>. La Ang-(1-9) incrementa los efectos de la BQ sobre sus receptores B<sub>2</sub> interactuando con la ECA. Estimula al ANP (*Atrial Natriuretic Peptide*) con la mediación del receptor AT<sub>2</sub> siguiendo la vía AT<sub>2</sub>/PI3K/Akt/NO/GMPc<sup>55</sup>. Sería una vía similar la que sigue para concretar un efecto de reducción de fibrosis y contrarrestar la alteración de la contracción aórtica<sup>56</sup>. Tiene efectos protrombóticos por provocar disminución de la concentración plasmática de tPA (*Tissue Plasminogen Activator*)<sup>57</sup>.

### Angiotensina-(1-12)

Es un péptido proveniente del clivaje del angiotensinógeno, que se supone actúa como precursor de la formación local de Ang I, en caso de ausencia de Ren circulante. La quimasa, actuando sobre la Ang-(1-12), la transforma en Ang II. Es decir que se conforma una vía donde está excluida la Ren. Se ha encontrado Ang-(1-12) en el tejido renal y cardíaco de ratas normotensas e

hipertensas, principalmente localizada en miocitos y en menor cantidad en el endotelio de las arterias coronarias. La inyección intracerebral de Ang-(1-12) en el núcleo arqueado de hipotálamo provoca aumento de la PA media y taquicardia y mayor actividad de los nervios espláncnicos (la taquicardia es atenuada por medio de vagotomía bilateral)<sup>58</sup>. Las reacciones a la Ang-(1-12) se atenúan con antagonistas del receptor AT<sub>1</sub>, y se suprimen si se inhiben ECA y quimasa.

### Angiotensina A

Como ha sido dicho anteriormente, Jankowski y col.<sup>31</sup> han comunicado haber descubierto una nueva angiotensina, que denominaron A. La Ang A es un octapéptido constituido por los aa Ala-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen. Se produce por descarboxilación del aa Asp de la Ang II en presencia de leucocitos mononucleares y es un agonista parcial que tiene igual afinidad que la Ang II por el receptor AT<sub>1</sub>, pero mayor afinidad que aquella por el receptor AT<sub>2</sub>. Las respuestas a la Ang A son similares a las de la Ang II, aunque aparentemente no intervendría mayormente en la regulación de la PA y de la hemodinámica renal. Se la encuentra en pequeñas cantidades en el plasma de individuos normales, pero en elevadas cantidades en los casos terminales de insuficiencia renal.

### Alamandina

En la discusión sobre aminopeptidasas, se ha mencionado al nuevo miembro del SRA, la alamandina<sup>32</sup>, que es un heptapéptido que se forma luego de la hidrólisis catalítica de la Ang A por la ECA-2, y que difiere de la Ang-(1-7) por la presencia de alanina en la terminal amino. Tiene similares acciones protectoras que la Ang-(1-7) y actúa por medio de un subtipo del *Mas* (MrgD=*Mas*related G-coupled receptor D)<sup>59</sup>.

### Angioprotectina

En el año 2011, Jankowski y col.<sup>60</sup> comunicaron haber encontrado un nuevo octapéptido (Pro-Glu-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen), que difiere de la Ang II por la presencia de los aa prolina y ácido glutámico en vez de ácido aspártico y arginina, en su molécula. Es probable que sea el resultado de una transformación enzimática de la Ang II. Contrarresta los efectos vasoconstrictores de la Ang II, y usa el *Mas* como receptor, teniendo más afinidad por este receptor que la Ang-(1-7). Los niveles de angioprotectina se encuentran elevados en casos de insuficiencia renal crónica severa.

## Conclusión

Se ha revisado la bibliografía acerca de formas de angiotensina recientemente conocidas, y sus acciones. Se abren nuevos caminos en la investigación fisiológica

y farmacológica, al ampliarse significativamente el espectro de acción del SRA, eje de la fisiopatología de la hipertensión arterial, de la insuficiencia cardíaca y de otras patologías.

### Referencias bibliográficas

1. Bernstein KE, Xiao HD, Frentzel K, Li P, Shen KZ, Adams JW, Fuchs S. Six truisms concerning ACE and the renin-angiotensin system deduced for the genetic analysis of mice. *Circ Res* 2005;96:1135-44.
2. Fabiani ME, Dinh DT, Nassis L, Johnston CI. Enzima convertidora de angiotensina: propiedades básicas, distribución y papel funcional. Cap. 19. En *Hipertensión: el riñón*. Brenner y Rector. Editado por Oparil S, Weber MA. McGraw-Hill Interamericana. México, 2002.
3. Danilczyk D, Penninger JM. Angiotensin-Converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circulation Research* 2006;98:463-471.
4. Fleming I. Signaling by the Angiotensin-Converting-Enzyme. *Circ Res* 2006;98:887-96.
5. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin angiotensin system: potential role of cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2006;24:261-71.
6. Pagliano P, Penn C. Rethinking the renin-angiotensin system and its role in cardiovascular regulation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(1):77-8.
7. Luchner A, Stevens TI, Borgeson DD, Redfield MM, Bailey JE, Sandberg SM, Haublein DM, Burnett JC. Angiotensin II in the evolution of experimental heart failure. *Hypertension* 1996;28:472-77.
8. Dzau VJ, Bernstein KE, Colenmayer D, et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88(suppl 1):1-20.
9. Heeneman S, Sluimer IJ, Daeman MJ. Angiotensin Converting Enzyme and vascular remodelling. *Circ Res* 2007;101:441-54.
10. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme: cloning and functional expression as a captoprilin sensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275:33238-43.
11. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-relates carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1-E9.
12. Bohem M, Nabel EG. Angiotensin-converting enzyme 2 - A new cardiac regulator. *New Engl J Med* 2002;347:1795-97.
13. Ribeiro-Oliveira A, Impelizeri Nogueira R, Pereira RM, Vilas Boas WW, Souza dos Santos RA, Simone de Silva AC. The renin-angiotensin system and diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:787-803.
14. Kazemi-Bajestani SM, Patel VB, Wang W, Oudit GY. Targeting the ACE2 al apelin pathways are novel therapies for heart failure; Opportunities and challenges. *Cardiol Res* 2012;823193.
15. Oudit GY, Penninger JM. Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 as a new renin-angiotensin system peptidase for heart failure therapy. *Curr Heart Fail Rep* 2011;8:178-83.
16. Burrell LM, Risvanis J, Dean RG, MacDonald PS, Lu S, et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rats and humans. *Eur Heart J* 2005;26:369-75.
17. Wysocky J, Yip M, Rodríguez E, et al. Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant angiotensin-converting enzyme 2: prevention of angiotensin II dependent hypertension. *Hypertension* 2010;55:90-98.
18. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417:822-8.
19. Jin HY, Song B, Oudit CY, et al. ACE-2 deficiency enhances angiotensin II mediated aortic profillin-1 expression, inflamma-



- tion and peroxynitrite production. *PLoS ONE* 2012;6:e38502.
20. Koka V, Ru Huang X, Chung ACK, Wang W, Truong LD, Lan HY. Angiotensin II up-regulates angiotensin-1-converting enzyme (ACE), but down-regulate ACE-2 via the AT1-ERK/p38 MAP Kinase pathway. *Am J Pathol* 2008;172:1174-83.
  21. Li L, Zang H, Hou X, He X, Chen J-X. Myocardial injection of apelin-overexpressing bone marrow cells improves cardiac repair via up regulating Sirt after myocardial infarction. *PLOS ONE* 2013; 8(9):e71041.
  22. Clapp C, Thebault S, Jaziorski MC, Martínez de la Escalera G. Peptide hormone regulation of angiogenesis. *Physiol Rev* 2009;89:1177-1215.
  23. Lindpaitner K, Ganten D. Tissue renin-angiotensin system and their modulation: the heart as a paradigm for new aspects of converting enzyme inhibition. *Cardiology* 1991;79(suppl 1):32-44.
  24. Chen LY, Li P, He G, Jiang LQ, Cui CJ, Xu L, Liu LS. Transgenic study of the function of chymase in heart remodeling. *J Hypertens* 2002;20:2047-55.
  25. Katugampola SD, Davenport AP. Radioligand binding reveals chymase as the predominant enzyme for mediating tissue conversion of angiotensin I in the normal heart. *Clin Sci* 2002;102:15-21.
  26. De Mello WC, Danser AHJ. Angiotensin II and the heart. On the intracrine renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;35:1183-88.
  27. Ahmad S, Simmons T, Varagit J, Moniwa M, Chappell MC, Ferrario CM. Chymase-dependent generation of angiotensin II from angiotensin (1-12) in human atrial tissue. *PLoS ONE* 2011;6:e28501.
  28. Chitravanshi VC, Sapru HN. Cardiovascular responses elicited by a new endogenous angiotensin in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H230-H240.
  29. Wei CC, Hase N, Inoue Y, et al. Mast cell chymase limits the cardiac efficacy of AngI-converting enzyme inhibitor therapy in rodents. *J Clin Invest* 2010;120:1229-39.
  30. Wright JW, Mizutani S, Harding JW, et al. Focus on brain angiotensin III and aminopeptidase A in the control of hypertension. *Int J Hypertension* 2012;10:1-12.
  31. Jankowski V, Vanholder R, van der Giet M, et al. Mass spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2007;27:297-302.
  32. Lautner RO, Villela DC, Fraga-Silva RA, et al. Discovery and characterization of alamandine: a novel component of the renin-angiotensin system. *Circ Res* 2013;112:1104-11.
  33. Wright JW, Tamura-Myers E, Wilson WI, et al. Conversion of brain angiotensin II to angiotensin III is critical for pressor response in rats. *Am J Physiol* 2003;284:R725-R733.
  34. Wright JW, Yamamoto BJ, Harding JW. Angiotensin receptor subtype mediated physiologies and behaviors. *New discoveries and clinical targets. Progr Neuro Biol* 2008;84:157-81.
  35. Harding JW, Jansen LL, Hanesworth JM, Roberts K, Page TA, Wright JW. Release of angiotensin in paraventricular nucleus in response to physiological and chemical stimuli. *Am J Physiol* 1992;262:F17-23.
  36. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DL. Counter regulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1997;30:535-41.
  37. Ferrario CM. Does angiotensin-(1-7) contribute to cardiac adaptation and preservation of endothelial function in heart failure. *Circulation* 2000;105:1523-24.
  38. Roks AJ, van Geel PP, Pinto YM, Buikema H, Henning RH, de Zeeuw D, van Gilst WH. Angiotensin-(1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system. *Hypertension* 1999;34:296-301.
  39. Loot A, Roks AJM, Henning RH, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats. *Circulation* 2002;105:1548-1550.
  40. Ferrario CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): An evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension* 2006;47[part 2]:515-521.
  41. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006;86:747-803.
  42. Varagic J, Trask AJ, Jessup JA, Chappell MC, Ferrario CM. New angiotensins. *J Mol Med* 2008;86:663-71.
  43. Ferrario CM. New physiological concepts of the renin-angiotensin system from the investigation of precursors and products of angiotensin I metabolism. *Hypertension* 2010;55:445-52.
  44. Santos RAS, Simoes e Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin (1-7) is an endogenous ligand for the G protein coupled-receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8258-63.
  45. Sampaio WO, Henrique de Castro C, Santos RAS, Schiffrin EL, Touyz RM. Angiotensin(1-7) counter regulates angiotensin II signaling in human endothelial cells. *Hypertension* 2007;50:1093.
  46. Kostenis E, Milligan G, Christopoulos A, et al. G-Protein coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type 1 receptor. *Circulation* 2005;111:1806-13.
  47. Heitsch H, Brovkovich S, Malinski T, Wiemer G. Angiotensin-(1-7)-stimulated nitric oxide and superoxide release from endothelial cells. *Hypertension* 2001;37:72-76.
  48. Reudelhuber TL. A place in our hearts for the lowly angiotensin 1-7 peptide?. *Hypertension* 2006;47:1-5.
  49. Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *Am J Physiol* 2008;295:H2373-H2379.
  50. Schindler C, Bramlage P, Kirch W, Ferrario CM. Role of the vasodilator peptide angiotensin-(1-7) in cardiovascular drug therapy. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:125-137.
  51. Gomes ERM, Santos RAS, Guatimosim S. Angiotensin-(1-7)-mediated signaling in cardiomyocytes. *Int J Hypertension* 2012; ID 493129.
  52. Yamamuro M, Yoshimura M, Nakayama M, et al. Aldosterone, but not angiotensin II, reduces angiotensin converting enzyme 2 gene expression levels in cultures neonatal rat cardiomyocytes. *Circ J* 2008;72:1346-50.
  53. Dias-Peixoto MF, Santos RAS, Gomes ERM, et al. Molecular mechanisms involved in the angiotensin-(1-7)/mas signaling pathways in cardiomyocytes. *Hypertension* 2008;52:542-48.
  54. Bosnyak S, Widdop RE, Denton KM, Jones EJS. Differential mechanisms of Ang-(1-7)-mediated vasodepressor effect in adult and aged candesartan-treated rats. *Int J Hypertension* 2012, ID 192587.
  55. Cha SA, Park BM, Gao S, Kim SH. Stimulation of ANP by angiotensin-(1-9) via angiotensin type 2 receptor. *Life Sc* 2013;93(24):(abstract).
  56. Flores-Muñoz M, Work LM, Douglas K, et al. Angiotensin-(1-9) attenuates cardiac fibrosis in the stroke prone spontaneously hypertensive rat via the angiotensin 2 receptor. *Hypertension* 2012;59:300-07.
  57. Mogielnicki A, Kramkowski K, Hermanowicz J, Leszczynska A, Przyborowski K, Buczek W. Angiotensin-(1-9) enhances stasis-induced venous thrombosis in the rat because of the impairment of fibrinolysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2013;24 (Abstract NCBI).
  58. Arakawa H, Chitravanshi VC, Sapru HN. The hypothalamic arcuate nucleus: a new site of cardiovascular action of angiotensin-(1-12) and angiotensin II. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H951-H980.
  59. Villela DC, Passos-Silva DG, Santos RA. Alamandine: a new member of the angiotensin family. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;2(abstract NCBI).
  60. Jankowski V, Tolle M, Santos RA, et al. Angioprotectin: an angiotensin II-like peptide causing vasodilatory effects. *Faseb J* 2011;25:2987-95(abstract).