

Received: 2008.09.17
Accepted: 2009.01.26
Published: 2009.02.11

Angiotensyna (1-7) – nowe ogniwo układu renina- -angiotensyna-aldosteron (RAA)

Angiotensin (1-7): A new link in the renin-angiotensin- -aldosterone system (RAAS)

Dariusz Andrzejczak

Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Odkrycie nowego enzymu konwertującego angiotensynę (ACE2) i badania nad biologicznymi właściwościami aktywności angiotensyny (1-7) wskazują na dużą złożoność funkcjonowania układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). W pracy przedstawiono przegląd działań wywieranych przez angiotensynę (1-7). Na uwagę zasługuje działanie wazodylatacyjne, antyproliferacyjne, hamujące procesy włóknienia, a także przeciwzakrzepowe, które jest przeciwstawne do Ang II. Wskazuje to na potencjalne możliwości przyszłego wykorzystania tych efektów w celu poprawy skuteczności leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe:

angiotensyna (1-7) • angiotensyna II • układ renina-angiotensyna-aldosteron

Summary

The discovery of a new angiotensin-converting enzyme (ACE2) and studies of the biological activity of angiotensin (1-7) indicate the complexity of the functioning of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). In this paper the activities of angiotensin (1-7) are summarized. Angiotensin (1-7) has vasodilating, antiproliferative, antifibrotic, and antithrombotic properties which antagonize the action of angiotensin II. This indicates new possibilities for the future use of these effects for better treatment efficiency of cardiovascular diseases.

Key words:

angiotensin (1-7) • angiotensin II • renin-angiotensin-aldosterone system

Wykaz skrótów:

ACE – enzym konwertujący angiotensynę; **Ang I** – angiotensyna I; **Ang II** – angiotensyna II; **eNOS** – śródbłonkowa syntaza tlenu azotu; **kinazy MAP** – kinazy białkowe aktywowane przez mitogen; **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy; **układ RAA** – układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=879267>

Word count:

2928

Tables:

–

Figures:

–

References:

72

Adres autora:

dr n. farm. Dariusz Andrzejczak, Zakład Farmakodynamiki Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź; e-mail: dariusz.andrzejczak@umed.lodz.pl

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) jest odpowiedzialny przede wszystkim za fizjologiczną regulację gospodarki wodno-elektrolitowej i ciśnienia tętniczego krwi. Jednym z ważnych etapów poznawania mechanizmów związanych z jego funkcjonowaniem było opublikowanie w 1898 r. wyników badań prof. Roberta Tigerstedta i jego asystenta Per Bergmana nad presyjnym wpływem na ciśnienie tętnicze krwi wyciągów z nerek u królików. Odkryto w ten sposób reninę, wydzielaną przez aparat przykłębuszkowy nerek. Podobne znaczenie miały obserwacje Harrego Goldblata z 1934 r. związane z doświadczalnym nadciśnieniem tętniczym u psów [4,47]. Prowadzone do dnia dzisiejszego badania ujawniają nowe ogniwa i dużą złożoność działania układu RAA. Przykładem może być odkrycie nowego enzymu konwertującego – ACE2, a także badania nad biologiczną aktywnością angiotensyny (1-7).

W klasycznym rozumieniu funkcjonowania układu RAA jego głównym ogniwem jest oktapeptyd angiotensyna II (Ang II) (angiotensyna 1-8) powstająca w wyniku odłączenia dwóch aminokwasów od angiotensyny I (Ang I) (angiotensyny 1-10). Reakcję tę katalizuje enzym konwertujący angiotensynę – ACE (angiotensin converting enzyme). Jest to karboksypeptydaza dipeptydylowa należąca do grupy metalopeptydaz cynkowych, zwana także kininazą II [56]. Charakteryzuje się ona także zdolnością rozkładania bradykininy i innych peptydów, np.: substancji P. Gen ACE jest umiejscowiony w obrębie ramienia długiego chromosomu 17. Enzym ten ma masę molową 158 kDa i zawiera 1306 aminokwasów. Znajdywany jest głównie (prawie 90%) w tkankach na komórkach śródbłonka, przede wszystkim w obrębie płuc, również nerek, jelit, choć może także występować w obrębie jąder oraz w formie rozpuszczalnej we krwi [20]. Postać somatyczna ACE zawiera dwa, zaś jądrowa jedno aktywne miejsce katalityczne.

W 2000 r. dwie grupy naukowców, badając odpowiednio przygotowane biblioteki cDNA, odkryły istnienie kolejnego enzymu konwertującego – ACE2 [19,60]. Enzym ten, podobnie jak ACE jest także metalopeptydazą cynkową, składającą się z 805 aminokwasów (masa molowa 89,6 kDa). Zawiera jednak tylko jedno miejsce katalityczne (karboksymonopeptydaza), które charakteryzuje się 42% homologią z N-końcową domeną ACE. Gen ACE2 jest umiejscowiony w obrębie ramienia krótkiego chromosomu X i zawiera 18 eksonów. Istnieje także homolog ACE2 – kolektryna, białko błonowe pozbawione aktywności katalitycznej, którego wysoką ekspresję stwierdzono w obrębie kanalików proksymalnych nerek i komórek β wysp trzustkowych. Wskazuje się na potencjalną rolę tego białka w regulacji transportu aminokwasów w nerkach, czy wydzielaniu insuliny [70].

ACE2 występuje przede wszystkim w obrębie śródbłonka, a jego podstawowa lokalizacja to serce, nerki i jądra. Działanie tego enzymu jest związane z przekształcaniem Ang II do angiotensyny (1-7), choć jest także odpowiedzialny za przejście Ang I do nieaktywnego peptydu angiotensyny (1-9) [19]. ACE2 charakteryzuje się 400-krotnie większą aktywnością katalityczną w stosunku do Ang II niż Ang I [64]. W powstawanie angiotensyny (1-7) mogą być zaangażowane także m.in. obojętna endopeptydaza (neprylizyna), czy endopeptydaza prolilowa [66]. Co ważne, angiotensyna (1-9) z udziałem ACE i obojętnej endopepty-

dazy może być także konwertowana do angiotensyny (1-7). Angiotensyna (1-7) może być następnie metabolizowana m.in. przez ACE lub neprylizynę. Allred i wsp. [2] w doświadczeniach na szczurach ze znakowaną angiotensyną (1-7) stwierdzili, że głównym metabolitem w obrębie tkanki płucnej jest angiotensyna (1-5) powstająca z udziałem ACE. Inhibitor ACE – lisinopril znacząco hamował powstawanie tego produktu. W korze nerek działanie aminopeptydazy i obojętnej endopeptydazy prowadziło do powstawania angiotensyny (1-4) i mniejszych peptydów.

ACE2 może również uczestniczyć w przemianach innych peptydów, takich jak: apelina-13, neurotensyna, kinetensyna, dynorfina, grelina, czy [des-Arg⁹]-bradykinina i [Lys-des-Arg⁹]-bradykinina [19,60,64].

Interesującym jest to, iż ACE2 w badaniach *in vitro* nie wykazywała wrażliwości na działanie inhibitorów konwertazy angiotensynowej [19,60].

W badaniach doświadczalnych na komórkach linii Vero E6 (uzyskanych z komórek nabłonka nerek małp *Cercopithecus aethiops*) i komórkach 293 T (komórki embrionalne nerek) Li i wsp. [40] stwierdzili także, że ACE2 jest receptorem koronawirusa (SARS-CoV), który wywołuje SARS (severe acute respiratory syndrome – ciężki, ostry zespół oddechowy). Konieczne są jednak dalsze badania nad wyjaśnieniem roli tego enzymu w patogenezie chorób układu oddechowego [35].

Głównym produktem działania ACE2, budzącym duże zainteresowanie, jest angiotensyna (1-7), której niektóre właściwości biologiczne zdają się przeciwdziałać efektom Ang II m.in. w obrębie mięśnia sercowego, naczyń krwionośnych czy nerek. W piśmiennictwie pojawiają się nawet próby różnicowania funkcjonowania układu RAA na dwie, przeciwstawne działające osie, związane z Ang II i angiotensyną (1-7). Przez długi okres czasu nie potrafiono jednak wskazać odpowiedniego, swoistego receptora dla angiotensyny (1-7). Zwracano uwagę na możliwe działanie poprzez receptory AT₁ i AT₂, choć nie wszystkie efekty były blokowane przez antagonistów tych receptorów. Santos i wsp. [54] wykazali, że angiotensyna (1-7) wywiera swoje działanie za pośrednictwem, związanego z białkiem G, receptora Mas, którego ekspresja kodowana jest przez protoonkogen Mas. U myszy pozbawionych tego receptora obserwowano zniesienie wiązania angiotensyny (1-7) w obrębie nerek. Podobnie w badaniach *in vitro* na komórkach jajowych chomika chińskiego transfekowanych Mas zanotowano duże powinowactwo i specyficzność wiązania dla znakowanej jodem ¹²⁵I angiotensyny (1-7). Zarówno nieznakowany heptapeptyd, jak i jego antagonistą A-779 (D-Ala-7-Ang-(1-7)), zaburzały wiązanie znakowanej angiotensyny. Angiotensyna (1-7) w komórkach jajowych chomika transferowanych Mas stymulowała także uwalnianie kwasu arachidonowego. Proces ten nie był hamowany przez antagonistę receptora AT₁ (irbesartan), ani receptora AT₂ (PD 123319). Z kolei Sampaio i wsp. [51] wykazali, iż angiotensyna (1-7) może wpływać na fosforylację eNOS (endothelial Nitric Oxide Synthase – śródbłonkowa syntaza tlenu azotu) i produkcję NO. Podobnie m.in. Tallant i wsp. [59] wskazywali na hamowanie fosforylacji kinazy MAP (*mitogen-activated protein*) poprzez pobudzenie tego receptora.



Santos i wsp. [53] badali rolę receptora Mas w utrzymaniu odpowiedniej struktury i funkcji mięśnia sercowego u myszy. Zwierzęta pozbawione genu kodującego ten receptor charakteryzowały się m.in. znacząco obniżoną grubością tylnej ściany serca w czasie skurczu. Autorzy wskazali, że prawdopodobnie proces zwłóknienia związany ze zmianą ekspresji kolagenu ma znaczenie w tych zaburzeniach. Z kolei Xu i wsp. [68] zaobserwowali, że u myszy pozbawionych genu dla receptora Mas podwyższa się ciśnienie krwi, występuje dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, obniża się produkcja NO, zmniejsza ekspresja eNOS oraz aktywność dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy.

ANGIOTENSYNA (1-7) A MIĘSIĘN SERCOWY

Znanym jest fakt, iż Ang II może stymulować przerost i włóknienie mięśnia sercowego, wpływając niekorzystnie na jego przebudowę. W badaniach doświadczalnych angiotensyna (1-7) wykazywała przeciwny efekt. Mendes i wsp. [42] podając podskórnie angiotensynę (1-7) szczurom szczepu Wistar obserwowali znaczące obniżenie poziomu Ang II lokalnie w sercu. U szczurów Sprague-Dawley jej wlew razem z Ang II zmniejszał przerost miocytów i włóknienie śródmiąższowe, jednak nie wpływał znacząco na ciśnienie tętnicze krwi [27]. U tego samego szczepu szczurów, w modelu nadciśnienia tętniczego wywołanego podawaniem octanu dezoksykortykosteronu i roztworu soli fizjologicznej, angiotensyna (1-7) zapobiegała odkładaniu kolagenu i włóknieniu mięśnia sercowego. Podobnie jak w poprzednich badaniach nie obserwowano wpływu tego peptydu na ciśnienie tętnicze krwi [28]. Z kolei Wang i wsp. [65] wskazali na zdolność angiotensyny (1-7) do zmniejszania przerostu i włóknienia mięśnia sercowego u tego samego szczepu szczurów po zwężeniu fragmentu aorty brzusznej. Podawanie angiotensyny (1-7) zapobiegło m.in. wzrostowi masy serca i wskaźnika masy lewej komory. Iwata i wsp. [32] w badaniach *in vitro* z wykorzystaniem szczurzych fibroblastów serca obserwowali hamujący wpływ angiotensyny (1-7) na syntezę kolagenu indukowaną Ang II, a także ekspresję czynników wzrostu (m.in. endoteliny I). Działanie hamujące tego heptapeptydu na wzrost kardiomiocytów, może zależeć od działania na receptor Mas, ponieważ antagoniści receptorów AT₁ lub AT₂ nie hamują tego efektu [59]. Giani i wsp. [25] w niedawnych badaniach wskazali na zdolność angiotensyny (1-7) do hamowania fosforylacji kinaz ERK 1/2 i Rho indukowanych przez Ang II. Może to tłumaczyć korzystną rolę angiotensyny (1-7) w sercu (hamowanie hipertrofii). Angiotensyna (1-7) ograniczała także rozwój niewydolności serca u szczurów po zawale [41]. U ludzi z zaburzeniami czynności komór serca (idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa, pierwotne nadciśnienie płucne) stwierdzano zwiększenie stężenia angiotensyny (1-7) [72].

Wskazuje się także na potencjalne działanie angiotensyny (1-7) chroniące przed zaburzeniami rytmu serca w przypadku niedokrwienia. W badaniach epizodów niedokrwienia/reperfuzji szczurzych serc metodą Langendorffa, angiotensyna (1-7) aktywowała pompę sodową, powodowała hiperpolaryzację komórek mięśnia sercowego i przywracała przewodzenie impulsów [14]. W doświadczeniach *ex vivo* na fragmentach komór pochodzących od chomików z kardiomiopatią obserwowano zarówno korzystne, jak i niekorzystne efekty działania angiotensyny (1-7), które

były zależne od jej stężenia w środowisku [15]. W stężeniu 10⁻⁸ M ten heptapeptyd powodował hiperpolaryzację komórek mięśnia sercowego, zwiększał szybkość przewodzenia i przejściowo zmniejszał czas trwania potencjału czynnościowego. Przy większym stężeniu (10⁻⁷ M) angiotensyna (1-7) wywoływała wczesne potencjały następcze i wydłużała czas trwania potencjału czynnościowego.

ANGIOTENSYNA (1-7) A NACZYNNIA KRWIONOŚNE

Angiotensyna (1-7) w badaniach doświadczalnych wykazywała działanie rozszerzające naczynia związane prawdopodobnie z wydzielaniem NO, zwiększaniem syntezy prostaglandyn i potęgowaniem działania bradykininy. Sampaio i wsp. [51] w badaniach *in vitro* na ludzkich komórkach śródbłonna aorty i komórkach jajnika chomika chińskiego stwierdzili, iż angiotensyna (1-7) może, poprzez działanie na receptor Mas, stymulować aktywację eNOS i wydzielanie NO. Wlew angiotensyny (1-7) może także zwiększać odpowiedź na działanie bradykininy u szczurów (nasilenie obniżenia ciśnienia krwi) [26,45]. W badaniach doświadczalnych z zastosowaniem fragmentów izolowanej żyły wrotnej szczura pozbawionej śródbłonna, angiotensyna (1-7) zmniejszała skurcz indukowany przez Ang II. Efekt działania angiotensyny (1-7) zmieniał się pod wpływem indometacyny, co według autorów może sugerować działanie związane z syntezą prostaglandyn [29]. Podobnie Zhi i wsp. [71] obserwowali rozkurcz izolowanych fragmentów naczyń krwionośnych pochodzących z różnych łożysk naczyniowych królików (m.in. nerkowych, płucnych, wieńcowych) po dodaniu angiotensyny (1-7) do środowiska. Skutki jej działania były blokowane przez inhibitor syntazy tlenu azotu i indometacynę. W badaniach na szczurach szczepu Wistar wlew angiotensyny (1-7) powodował także znaczące nasilenie efektu hipotensyjnego acetylocholino [21].

W doświadczeniach dotyczących efektów hemodynamicznych angiotensyny (1-7) wykorzystywano także m.in. transgeniczne szczury TGR(A1-7)3292, które charakteryzują się 2,5-krotnym wzrostem stężenia tego peptydu w surowicy. U szczurów tych w czasie niezaczenia uretanem obserwowano zwiększony wskaźnik sercowy i obniżony całkowity opór obwodowy w porównaniu do szczurów Sprague-Dawley [5]. U szczurów szczepu Wistar po implantacji stentu do aorty brzusznej obserwowano korzystne efekty wazodylatacyjny i antyproliferacyjny angiotensyny (1-7). Co ważne, ten aktywny biologicznie peptyd osłabił indukowane wstawieniem stentu zaburzenia funkcji rozkurczowej śródbłonna [37]. Iyer i wsp. [33] zanotowali interesującą zależność działania hemodynamicznego między angiotensyną (1-7) a Ang II. U szczurów SHR (spontaneously hypertensive rats – szczury hipertensyjne) i transgenicznych szczurów (mRen-2)27 będących na diecie ubogosodowej podanie przeciwciała skierowanego przeciwko angiotensynie (1-7) spowodowało wzrost ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszenie częstości pracy serca. Może to świadczyć o „buforowaniu” działania Ang II przez ten wazoaaktywny heptapeptyd. W doświadczeniach klinicznych także potwierdzano przeciwny wpływ tych angiotensyn. Ueda i wsp. [62] obserwowali osłabienie skurczu naczyń oporowych przedramienia u zdrowych ochotników wywołane Ang II po podaniu angiotensyny (1-7) dotętniczo w dawce 100 pmol/min. U nieleczonych osób z nad-

ciśnieniem tętniczym zanotowano niższe stężenia angiotensyny (1-7) w osoczu i moczu w porównaniu z osobami zdrowymi [22].

W badaniach wskazuje się również na działanie antyproliferacyjne angiotensyny (1-7) w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Ten aktywny heptapeptyd zmniejszał odnowę błony wewnętrznej naczynia (neointimy) w obrębie uszkodzonych balonikowaniem tętnic szyjnych u szczurów Sprague-Dawley [57]. Nie notowano natomiast znaczącego wpływu na ciśnienie tętnicze krwi i częstość pracy serca. Tallant i Clark [58] obserwowali zależne od dawki angiotensyny (1-7) zmniejszanie aktywności kinazy ERK 1/2 stymulowanych Ang II w hodowanych szczurzych komórkach mięśni gładkich aorty. Autorzy wskazywali także na uwalnianie prostacykliny jako dodatkowy mechanizm hamowania wzrostu komórek naczyń krwionośnych.

ANGIOTENSYNA (1-7) A NERKI

DelliPizzi i wsp. [17] badali działanie angiotensyny (1-7) w modelu perfundowanej, szczurzej nerki. Obserwowali oni efekt diuretyczny i natriuretyczny po infuzji tego heptapeptydu. Wzrostowi stężenia jonów sodowych w moczu towarzyszyło obniżenie stężenia jonów potasowych, ponadto stwierdzono przyspieszenie tempa filtracji kłębuszkowej. Angiotensyna (1-7) w podobnym modelu doświadczałym powodowała wzrost stężenia 6-keto-PGF_{1α} – wskaźnika obecności prostacykliny [31]. Interesującym jest to, iż u przewodnionych szczurów angiotensyna (1-7) wywierała efekt antydiuretyczny z towarzyszącym wzrostem osmolalności moczu i redukcją klirensu kreatyniny [3]. Wykazano, iż angiotensyna (1-7) może wpływać na aktywność ATP-azy Na⁺/K⁺ w kanaliku proksymalnym. Lara i wsp. [38] w badaniach *in vitro* obserwowali zmniejszenie aktywnującego wpływu Ang II na ten enzym po podaniu angiotensyny (1-7). Zaznaczyć należy, iż w kanaliku proksymalnym szczurów obserwowano dość dużą ilość mRNA dla ACE2, co może wskazywać na obecność i działanie angiotensyny (1-7) w tym obszarze [39]. Clark i wsp. [13] w badaniach *in vitro* z zastosowaniem angiotensyny (1-7) zanotowali obniżenie liczby receptorów AT₁ w korowym obszarze cewkowo-śródmiaższowym nerki szczurów szczepu Sprague-Dawley. Bürgelová i wsp. [8] na podstawie badań działania angiotensyny (1-7) w różnych modelach doświadczalnych u szczurów zasugerowali, że działanie tego heptapeptydu jest zależne od wyjściowej aktywności układu RAA (największy wpływ w przypadku nasilonej aktywności).

ANGIOTENSYNA (1-7) A CIĄŻA

W czasie ciąży obserwuje się wzrost aktywności poszczególnych składowych układu RAA. Badania wskazują, iż zwiększa się także ekspresja genu ACE2 i angiotensyny (1-7), co wykazano m.in. w obrębie łożyska [63]. W czasie prawidłowej ciąży stwierdzano podwyższone stężenie angiotensyny (1-7) w osoczu i moczu kobiet. Interesującym jest, że w czasie stanu przedrzucawkowego u kobiet w ciąży obserwowano wzrost stężenia Ang II, któremu towarzyszyło obniżenie stężenia angiotensyny (1-7). Zmiany stężeń angiotensyn mogą więc korelować z obserwowanym w czasie stanu przedrzucawkowego podwyższeniem ciśnienia tętniczego krwi [7]. Joyner i wsp. [34], na podsta-

wie badań u ciężarnych samic szczurów zasugerowali, iż angiotensyna (1-7) w czasie późnej ciąży może wywierać efekt diuretyczny z następującym osłabieniem ekspresji akwaporyny 1. U nieciężarnych samic natomiast ten heptapeptyd może mieć działanie przeciwstawne.

ANGIOTENSYNA (1-7) A OUN

Santos i wsp. [52] wykazali, że podanie znakowanej jodem ¹²⁵I Ang I do homogenatów pnia mózgu psa powoduje powstanie angiotensyny (1-7). Co ciekawe, ten heptapeptyd powstawał zarówno w warunkach aktywności, jak i zablokowania działania ACE (podanie enalaprilatu), co potwierdza obecność dodatkowych enzymów uczestniczących w jego powstawaniu. Chappell i wsp. [11] wskazali na obecność angiotensyny (1-7) w różnych obszarach OUN u szczurów (podwzgórze, rdzeń przedłużony, jądro migdałowe). W badaniach *in vitro* układu podwzgórzowo-przysadkowego angiotensyna (1-7) wykazywała zdolność do uwalniania wazopresyny [55]. Z kolei u hipertensyjnych, transgenicznych szczurów doświadczenia z podaniem przeciwciał dla angiotensyny (1-7) lub Ang II wykazały przeciwstawny efekt (odpowiednio wzrost i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi). Świadczy to o odmiennym działaniu obu angiotensyn [44]. Dobruch i wsp. [18] obserwowali skutki działania angiotensyny (1-7) u różnych szczepów szczurów. Dokomorowe podanie tego heptapeptydu u szczurów normotensyjnych szczepu Sprague-Dawley nie wpłynęło znamienne na średnie ciśnienie krwi, natomiast u transgenicznych szczurów hipertensyjnych TGRmRen2(27) spowodowało znaczące obniżenie wartości tego parametru. Mikroiniekcja angiotensyny (1-7) do obszaru jądra pasma samotnego mózgu u szczurów szczepu Wistar i SHR powodowała obniżenie średniego ciśnienia tętniczego krwi i zwolnienie częstości pracy serca [12]. Interesujących danych dotyczących potencjalnego działania angiotensyny (1-7) (lub osłabionego działania Ang II) dostarczyły badania Yamazato i wsp. [69] nad ekspresją ACE2 w OUN. U szczurów szczepu SHR (szczury hipertensyjne) autorzy obserwowali osłabienie ekspresji ACE2 w brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego w porównaniu z grupą szczurów Wistar-Kyoto (szczury normotensyjne). Doświadczalne zwiększenie ekspresji genu ACE2 było związane z obniżeniem średniego ciśnienia krwi u szczurów hipertensyjnych. Ośrodkowe działanie angiotensyny (1-7) może być związane także z modulacją odruchów z baroreceptorów. Campagnole-Santos i wsp. [9] wykazali, iż podanie tego heptapeptydu do komór mózgu szczurów powodowało znaczący wzrost wrażliwości baroreceptorów na odruchową bradykardię. Britto i wsp. [6] obserwowali wpływ angiotensyny (1-7) na wrażliwość baroreceptorów w innym modelu doświadczalnym (szczury nadciśnieniowe 2K-1C) (2 kidney-1 clip; nadciśnienie wywołane zwężeniem światła tętnicy jednej nerki). Podobne efekty stwierdzono w przypadku podania tego heptapeptydu do jądra pasma samotnego u szczurów szczepu Wistar i SHR [12].

Działanie angiotensyny (1-7) w OUN może być związane nie tylko z regulacją ciśnienia tętniczego krwi. Wykazano także zdolność angiotensyny (1-7) do modulowania procesu długotrwałego wzmocnienia synaptycznego w OUN, który może być związany z procesami uczenia się i zapamiętywania [1].



ANGIOTENSYNA (1-7) – INNE EFEKTY DZIAŁANIA

W piśmiennictwie pojawiają się także informacje świadczące o zdolności angiotensyny (1-7) do hamowania aktywności ACE. Deddish i wsp. [16] obserwowali takie efekty w badaniach *in vitro* z wykorzystaniem izolowanych, N- i C-końcowych domen tego enzymu. Podobnych obserwacji dokonano w osoczu i obrębie przedsionków u ludzi [50]. Z kolei Tom i wsp. [61] na podstawie doświadczeń *in vitro* na naczyniach wieńcowych świń wskazali na potęgowanie działania bradykininy przez angiotensynę (1-7), które było związane z hamowaniem ACE.

Kucharewicz i wsp. [36] obserwowali właściwości przeciwzkrzepowe (zmniejszenie masy zkrzepu) angiotensyny (1-7) u szczurów hipertensyjnych 2K-1C. Inkubacja płytek krwi z heptapeptydem zmniejszała także ich adhezję do włókienek kolagenu. Fraga-Silva i wsp. [24] na podstawie badań u szczurów i myszy stwierdzili, iż prawdopodobne znaczenie w mechanizmie przeciwzkrzepowym może mieć uwalnianie NO za pośrednictwem receptora Mas w obrębie płytek krwi.

Wykazano, że angiotensyna (1-7) może hamować także działanie prooksydacyjne Ang II. W obrębie aorty szczurów ten heptapeptyd ograniczał zwiększenie syntezy reaktywnych związków tlenowych stymulowanych przez Ang II [49]. Angiotensyna (1-7) może wpływać również na ekspresję metaloproteinaz macierzy i ich inhibitorów w ludzkich komórkach serca, co może mieć korzystne znaczenie w kontekście przebudowy mięśnia sercowego [46].

Menon i wsp. [43] w badaniach u myszy z implantowanymi, ludzkimi komórkami nowotworowymi płuc (A549) obserwowali zdolność angiotensyny (1-7) do hamowania wzrostu tych komórek. Proces ten był związany ze zmniejszeniem mRNA dla COX-2 w ich obrębie.

Przeciwstawne działanie angiotensyny (1-7) wobec Ang II może mieć także potencjalne znaczenie w przypadku

procesu włóknienia wątroby. U szczurów po podwiązaniu przewodów żółciowych i rozwinęciu się uszkodzenia wątroby obserwowano zwiększone stężenie tego heptapeptydu i ekspresję genu ACE2 [30].

W badaniach doświadczalnych wykorzystywany jest często niepeptydowy analog angiotensyny (1-7) – AVE 0991. Jest to pochodna imidazolu, aktywna po podaniu doustnym, będąca agonistą receptora Mas [67]. W doświadczeniach stwierdzano jego pobudzające działanie na ten receptor w bydłych komórkach śródbłonna aorty [67]. Znani i stosowani są również antagoniści angiotensyny (1-7) – związek A-779. Pinheiro i wsp. [48] u przewodnionych myszy (C57BL/6) obserwowali zdolność A-779 do blokowania efektów AVE 0991. Wskazywano także na potencjalne interakcje pomiędzy receptorami AT1/AT2 a receptorem Mas. Carvalho i wsp. [10] w badaniach u normotensyjnych szczurów obserwowali potęgujący wpływ AVE 0991 na działanie bradykininy, co związane było z wpływem na uwalnianie NO poprzez receptor Mas. Z kolei Ferreira i wsp. [23] stwierdzili zdolność AVE 0991 do zmniejszania hipertrofii mięśnia sercowego po podaniu izoproterenolu u szczurów szczepu Wistar.

PODSUMOWANIE

Odkrycie kolejnego enzymu konwertującego (ACE2) i badania nad biologicznymi właściwościami aktywności angiotensyny (1-7) wskazują na dużą złożoność funkcjonowania układu RAA. W badaniach doświadczalnych notuje się różne działania angiotensyny (1-7): wazodylatacyjne, antyproliferacyjne, hamujące procesy włóknienia, a także przeciwzkrzepowe, które są przeciwstawne do efektów Ang II. Mogą one mieć korzystny wpływ przede wszystkim w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Konieczne są jednak dalsze eksperymenty, które pozwoliłyby na dokładne poznanie mechanizmów działania osi ACE2-angiotensyna (1-7)-receptor Mas oraz praktyczne ich zastosowanie.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Albrecht D.: Angiotensin-(1-7)-induced plasticity changes in the lateral amygdala are mediated by COX-2 and NO. *Learn. Mem.*, 2007; 14: 177–184
- [2] Allred A.J., Diz D.I., Ferrario C.M., Chappell M.C.: Pathways for angiotensin-(1-7) metabolism in pulmonary and renal tissues. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2000; 279: F841–F850
- [3] Baracho N.C., Simões-e-Silva A.C., Khosla M.C., Santos R.A.: Effect of selective angiotensin antagonists on the antidiuresis produced by angiotensin-(1-7) in water-loaded rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 1998; 31: 1221–1227
- [4] Basso N., Terragno N.A.: History about the discovery of the renin-angiotensin system. *Hypertension*, 2001; 38: 1246–1249
- [5] Botelho-Santos G.A., Sampaio W.O., Reudelhuber T.L., Bader M., Campagnole-Santos M.J., Souza dos Santos R.A.: Expression of an angiotensin-(1-7)-producing fusion protein in rats induced marked changes in regional vascular resistance. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2007; 292: H2485–H2490
- [6] Britto R.R., Santos R.A., Fagundes-Moura C.R., Khosla M.C., Campagnole-Santos M.J.: Role of angiotensin-(1-7) in the modulation of the baroreflex in renovascular hypertensive rats. *Hypertension*, 1997; 30: 549–556
- [7] Brosnihan K.B., Neves L.A., Anton L., Joyner J., Valdes G., Merrill D.C.: Enhanced expression of Ang-(1-7) during pregnancy. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2004; 37: 1255–1262
- [8] Bürgelová M., Kramer H.J., Teplán V., Thumová M., Cervenka L.: Effects of angiotensin-(1-7) blockade on renal function in rats with enhanced intrarenal Ang II activity. *Kidney Int.*, 2005; 67: 1453–1461
- [9] Campagnole-Santos M.J., Heringer S.B., Batista E.N., Khosla M.C., Santos R.A.: Differential baroreceptor reflex modulation by centrally infused angiotensin peptides. *Am. J. Physiol.*, 1992; 263: R89–R94
- [10] Carvalho M.B., Duarte F.V., Faria-Silva R., Fauler B., da Mata Machado L.T., de Paula R.D., Campagnole-Santos M.J., Santos R.A.: Evidence for Mas-mediated bradykinin potentiation by the angiotensin-(1-7) non-peptide mimic AVE 0991 in normotensive rats. *Hypertension*, 2007; 50: 762–767
- [11] Chappell M.C., Brosnihan K.B., Diz D.I., Ferrario C.M.: Identification of angiotensin-(1-7) in rat brain. Evidence for differential processing of angiotensin peptides. *J. Biol. Chem.*, 1989; 264: 16518–16523
- [12] Chaves G.Z., Caligiorne S.M., Santos R.A., Khosla M.C., Campagnole-Santos M.J.: Modulation of the baroreflex control of heart rate by angiotensin-(1-7) at the nucleus tractus solitarius of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.*, 2000; 18: 1841–1848

- [13] Clark M.A., Tallant E.A., Tommasi E., Bosch S., Diz D.I.: Angiotensin-(1-7) reduces renal angiotensin II receptors through a cyclooxygenase-dependent mechanism. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2003; 41: 276–283
- [14] De Mello W.C.: Angiotensin (1-7) re-establishes impulse conduction in cardiac muscle during ischaemia-reperfusion. The role of the sodium pump. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2004; 5: 203–208
- [15] De Mello W.C., Ferrario C.M., Jessup J.A.: Beneficial versus harmful effects of Angiotensin (1-7) on impulse propagation and cardiac arrhythmias in the failing heart. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2007; 8: 74–80
- [16] Deddish P.A., Marcic B., Jackman H.L., Wang H.Z., Skidgel R.A., Erdős E.G.: N-domain-specific substrate and C-domain inhibitors of angiotensin-converting enzyme: angiotensin-(1-7) and keto-ACE. *Hypertension*, 1998; 31: 912–917
- [17] DelliPizzi A.M., Hilchey S.D., Bell-Quilley C.P.: Natriuretic action of angiotensin(1-7). *Br. J. Pharmacol.*, 1994; 111: 1–3
- [18] Dobruch J., Paczwa P., Łoń S., Khosla M.C., Szczepańska-Sadowska E.: Hypotensive function of the brain angiotensin-(1-7) in Sprague Dawley and renin transgenic rats. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2003; 54: 371–381
- [19] Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., Stagliano N., Donovan M., Woolf B., Robison K., Jeyaseelan R., Breitbart R.E., Acton S.: A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ. Res.*, 2000; 87: E1–E9
- [20] Fabris B., Chen B.Z., Pucip V., Perich R., Johnston C.I.: Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1990; 15(Suppl.2): S6–S13
- [21] Faria-Silva R., Duarte F.V., Santos R.A.: Short-term angiotensin(1-7) receptor MAS stimulation improves endothelial function in normotensive rats. *Hypertension*, 2005; 46: 948–952
- [22] Ferrario C.M., Martell N., Yunis C., Flack J.M., Chappell M.C., Brosnihan K.B., Dean R.H., Fernandez A., Novikov S.V., Pinillas C., Luque M.: Characterization of angiotensin-(1-7) in the urine of normal and essential hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.*, 1998; 11: 137–146
- [23] Ferreira A.J., Oliveira T.L., Castro M.C., Almeida A.P., Castro C.H., Caliani M.V., Gava E., Kitten G.T., Santos R.A.: Isoproterenol-induced impairment of heart function and remodeling are attenuated by the nonpeptide angiotensin-(1-7) analogue AVE 0991. *Life Sci.*, 2007; 81: 916–923
- [24] Fraga-Silva R.A., Pinheiro S.V., Gonçalves A.C., Alenina N., Bader M., Santos R.A.: The antithrombotic effect of angiotensin-(1-7) involves mas-mediated NO release from platelets. *Mol. Med.*, 2008; 14: 28–35
- [25] Giani J.F., Gironacci M.M., Muñoz M.C., Turyn D., Dominicci F.P.: Angiotensin-(1-7) has a dual role on growth-promoting signalling pathways in rat heart *in vivo* by stimulating STAT3 and STAT5a/b phosphorylation and inhibiting angiotensin II-stimulated ERK1/2 and Rho kinase activity. *Exp. Physiol.*, 2008; 93: 570–578
- [26] Greco A.J., Master R.G., Fokin A. Jr., Baber S.R., Kadowitz P.J.: Angiotensin-(1-7) potentiates responses to bradykinin but does not change responses to angiotensin I. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2006; 84: 1163–1175
- [27] Grobe J.L., Mecca A.P., Lingis M., Shenoy V., Bolton T.A., Machado J.M., Speth R.C., Raizada M.K., Katovich M.J.: Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7). *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2007; 292: H736–H742
- [28] Grobe J.L., Mecca A.P., Mao H., Katovich M.J.: Chronic angiotensin-(1-7) prevents cardiac fibrosis in DOCA-salt model of hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006; 290: H2417–H2423
- [29] Gurzu B., Costuleanu M., Slatineanu S.M., Ciobanu A., Petrescu G.: Are multiple angiotensin receptor types involved in angiotensin (1-7) actions on isolated rat portal vein. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2005; 6: 90–95
- [30] Herath C.B., Warner F.J., Lubel J.S., Dean R.G., Jia Z., Lew R.A., Smith A.I., Burrell L.M., Angus P.W.: Upregulation of hepatic angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and angiotensin-(1-7) levels in experimental biliary fibrosis. *J. Hepatol.*, 2007; 47: 387–395
- [31] Hilchey S.D., Bell-Quilley C.P.: Association between the natriuretic action of angiotensin-(1-7) and selective stimulation of renal prostaglandin I₂ release. *Hypertension*, 1995; 25: 1238–1244
- [32] Iwata M., Cowling R.T., Gurantz D., Moore C., Zhang S., Yuan J.X., Greenberg B.H.: Angiotensin-(1-7) binds to specific receptors on cardiac fibroblasts to initiate antifibrotic and antitrophic effects. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2005; 289: H2356–H2363
- [33] Iyer S.N., Averill D.B., Chappell M.C., Yamada K., Allred A.J., Ferrario C.M.: Contribution of angiotensin-(1-7) to blood pressure regulation in salt-depleted hypertensive rats. *Hypertension*, 2000; 36: 417–422
- [34] Joyner J., Neves L.A., Stovall K., Ferrario C.M., Brosnihan K.B.: Angiotensin-(1-7) serves as an aquaretic by increasing water intake and diuresis in association with downregulation of aquaporin-1 during pregnancy in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2008; 294: R1073–R1080
- [35] Kuba K., Imai Y., Rao S., Jiang C., Penninger J.M.: Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J. Mol. Med.*, 2006; 84: 814–820
- [36] Kucharewicz I., Chabielska E., Pawlak D., Matys T., Rólkowski R., Buczek W.: The antithrombotic effect of angiotensin-(1-7) closely resembles that of losartan. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2000; 1: 268–272
- [37] Langeveld B., van Gilst W.H., Tio R.A., Zijlstra F., Roks A.J.: Angiotensin-(1-7) attenuates neointimal formation after stent implantation in the rat. *Hypertension*, 2005; 45: 138–141
- [38] Lara L.S., Bica R.B., Sena S.L., Correa J.S., Marques-Fernandes M.F., Lopes A.G., Caruso-Neves C.: Angiotensin-(1-7) reverts the stimulatory effect of angiotensin II on the proximal tubule Na⁺-ATPase activity via a A779-sensitive receptor. *Regul. Pept.*, 2002; 103: 17–22
- [39] Li N., Zimpelmann J., Cheng K., Wilkins J.A., Burns K.D.: The role of angiotensin converting enzyme 2 in the generation of angiotensin 1-7 by rat proximal tubules. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2005; 288: F353–F362
- [40] Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., Somasundaran M., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Greenough T.C., Choe H., Farzan M.: Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2003; 426: 450–454
- [41] Loot A.E., Roks A.J., Henning R.H., Tio R.A., Suurmeijer A.J., Boomsma F., van Gilst W.H.: Angiotensin-(1-7) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats. *Circulation*, 2002; 105: 1548–1550
- [42] Mendes A.C., Ferreira A.J., Pinheiro S.V., Santos R.A.: Chronic infusion of angiotensin-(1-7) reduces heart angiotensin II levels in rats. *Regul. Pept.*, 2005; 125: 29–34
- [43] Menon J., Soto-Pantoja D.R., Callahan M.F., Cline J.M., Ferrario C.M., Tallant E.A., Gallagher P.E.: Angiotensin-(1-7) inhibits growth of human lung adenocarcinoma xenografts in nude mice through a reduction in cyclooxygenase-2. *Cancer Res.*, 2007; 67: 2809–2815
- [44] Moriguchi A., Tallant E.A., Matsumura K., Reilly T.M., Walton H., Ganten D., Ferrario C.M.: Opposing actions of angiotensin-(1-7) and angiotensin II in the brain of transgenic hypertensive rats. *Hypertension*, 1995; 25: 1260–1265
- [45] Oliveira M.A., Fortes Z.B., Santos R.A., Kosla M.C., De Carvalho M.H.: Synergistic effect of angiotensin-(1-7) on bradykinin arteriolar dilation *in vivo*. *Peptides*, 1999; 20: 1195–1201
- [46] Pan C.H., Wen C.H., Lin C.S.: Interplay of angiotensin II and angiotensin-(1-7) in the regulation of matrix metalloproteinases of human cardiocytes. *Exp. Physiol.*, 2008; 93: 599–612
- [47] Phillips M.I., Schmidt-Ott K.M.: The discovery of renin 100 years ago. *News Physiol. Sci.*, 1999; 14: 271–274
- [48] Pinheiro S.V., Simões e Silva A.C., Sampaio W.O., de Paula R.D., Mendes E.P., Bontempo E.D., Pesquero J.B., Walther T., Alenina N., Bader M., Bleich M., Santos R.A.: Nonpeptide AVE 0991 is an angiotensin-(1-7) receptor Mas agonist in the mouse kidney. *Hypertension*, 2004; 44: 490–496
- [49] Polizio A.H., Gironacci M.M., Tomaro M.L., Peña C.: Angiotensin-(1-7) blocks the angiotensin II-stimulated superoxide production. *Pharmacol. Res.*, 2007; 56: 86–90
- [50] Roks A.J., van Geel P.P., Pinto Y.M., Buikema H., Henning R.H., de Zeeuw D., van Gilst W.H.: Angiotensin-(1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system. *Hypertension*, 1999; 34: 296–301
- [51] Sampaio W.O., Souza dos Santos R.A., Faria-Silva R., da Mata Machado L.T., Schiffrin E.L., Touyz R.M.: Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. *Hypertension*, 2007; 49: 185–192
- [52] Santos R.A., Brosnihan K.B., Chappell M.C., Pesquero J., Chernicky C.L., Greene L.J., Ferrario C.M.: Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem. *Hypertension*, 1988; 11: 1153–1157
- [53] Santos R.A., Castro C.H., Gava E., Pinheiro S.V., Almeida A.P., Paula R.D., Cruz J.S., Ramos A.S., Rosa K.T., Irigoyen M.C., Bader M., Alenina N., Kitten G.T., Ferreira A.J.: Impairment of *in vitro* and *in vivo* heart function in angiotensin-(1-7) receptor MAS knockout mice. *Hypertension*, 2006; 47: 996–1002



- [54] Santos R.A., Simoes e Silva A.C., Maric C., Silva D.M., Machado R.P., de Buhr I., Heringer-Walther S., Pinheiro S.V., Lopes M.T., Bader M., Mendes E.P., Lemos V.S., Campagnole-Santos M.J., Schultheiss H.P., Speth R., Walther T.: Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 8258–8263
- [55] Schiavone M.T., Santos R.A., Brosnihan K.B., Khosla M.C., Ferrario C.M.: Release of vasopressin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system by angiotensin-(1-7) heptapeptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988; 85: 4095–4098
- [56] Skeggs L.T. Jr., Kahn J.R., Shumway N.P.: The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. *J. Exp. Med.*, 1956; 103: 295–299
- [57] Strawn W.B., Ferrario C.M., Tallant E.A.: Angiotensin-(1-7) reduces smooth muscle growth after vascular injury. *Hypertension*, 1999; 33: 207–211
- [58] Tallant E.A., Clark M.A.: Molecular mechanisms of inhibition of vascular growth by angiotensin-(1-7). *Hypertension*, 2003; 42: 574–579
- [59] Tallant E.A., Ferrario C.M., Gallagher P.E.: Angiotensin-(1-7) inhibits growth of cardiac myocytes through activation of the mas receptor. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2005; 289: H1560–H1566
- [60] Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R., Karran E., Christie G., Turner A.J.: A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 33238–33243
- [61] Tom B., de Vries R., Saxena P.R., Danser A.H.: Bradykinin potentiation by angiotensin-(1-7) and ACE inhibitors correlates with ACE C- and N-domain blockade. *Hypertension*, 2001; 38: 95–99
- [62] Ueda S., Masumori-Maemoto S., Ashino K., Nagahara T., Gotoh E., Umemura S., Ishii M.: Angiotensin-(1-7) attenuates vasoconstriction evoked by angiotensin II but not by noradrenaline in man. *Hypertension*, 2000; 35: 998–1001
- [63] Valdés G., Neves L.A., Anton L., Corthorn J., Chacón C., Germain A.M., Merrill D.C., Ferrario C.M., Sarao R., Penninger J., Brosnihan K.B.: Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta*, 2006; 27: 200–207
- [64] Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., Tang J., Godbout K., Parsons T., Baronas E., Hsieh F., Acton S., Patane M., Nichols A., Tummino P.: Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 14838–14843
- [65] Wang L.J., He J.G., Ma H., Cai Y.M., Liao X.X., Zeng W.T., Liu J., Wang L.C.: Chronic administration of angiotensin-(1-7) attenuates pressure-overload left ventricular hypertrophy and fibrosis in rats. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2005; 25: 481–487
- [66] Welches W.R., Brosnihan K.B., Ferrario C.M.: A comparison of the properties and enzymatic activities of three angiotensin processing enzymes: angiotensin converting enzyme, prolyl endopeptidase and neutral endopeptidase 24.11. *Life Sci.*, 1993; 52: 1461–1480
- [67] Wiemer G., Dobrucki L.W., Louka F.R., Malinski T., Heitsch H.: AVE 0991, a nonpeptide mimic of the effects of angiotensin-(1-7) on the endothelium. *Hypertension*, 2002; 40: 847–852
- [68] Xu P., Costa-Goncalves A.C., Todiras M., Rabelo L.A., Sampaio W.O., Moura M.M., Santos S.S., Luft F.C., Bader M., Gross V., Alenina N., Santos R.A.: Endothelial dysfunction and elevated blood pressure in MAS gene-deleted mice. *Hypertension*, 2008; 51: 574–580
- [69] Yamazato M., Yamazato Y., Sun C., Diez-Freire C., Raizada M.K.: Overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in the rostral ventrolateral medulla causes long-term decrease in blood pressure in the spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 2007; 49: 926–931
- [70] Zhang Y., Wada J.: Collectrin, a homologue of ACE2, its transcriptional control and functional perspectives. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007; 363: 1–5
- [71] Zhi J.M., Chen R.F., Wang J., Jiao X.Y., Zhao R.R.: Comparative studies of vasodilating effects of angiotensin-(1-7) on the different vessels. *Sheng Li Xue Bao*, 2004; 56: 730–734
- [72] Zisman L.S., Keller R.S., Weaver B., Lin Q., Speth R., Bristow M.R., Canver C.C.: Increased angiotensin-(1-7)-forming activity in failing human heart ventricles: evidence for upregulation of the angiotensin-converting enzyme Homologue ACE2. *Circulation*, 2003; 108: 1707–1712

Autor deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.