

EFFETS DES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS AT1 SUR L'ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE

par

E. KASCHINA et T. UNGER*

Il existe deux types de production de l'angiotensine II (Ang II) : une production systémique par le système rénine-angiotensine (SRA) « rénal » et une production locale par le SRA tissulaire.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) clive la portion carboxy-terminale de l'angiotensine I aboutissant à la formation d'un peptide actif l'Ang II qui agit par l'intermédiaire de ses récepteurs de types AT1 et AT2. Outre la conversion de l'Ang I en Ang II, l'ECA dégrade la bradykinine (BK) et d'autres peptides. Ainsi l'activité de l'ECA aboutit à une augmentation du taux d'angiotensine II et à une diminution du taux de BK. Cette dernière est générée par l'action des kallikréines sur leur substrat, le kininogène, et agit par l'intermédiaire d'au moins deux sous-types de récepteurs, B₁ et B₂. L'activation du récepteur B₂ module de nombreuses fonctions biologiques [1]. La BK exerce ses effets sur l'endothélium en activant la conversion de l'acide arachidonique en prostacycline ainsi qu'en stimulant le relargage de l'*endothelium-derived relaxing factor* (EDRF) ou de l'oxyde nitrique.

L'ECA est caractérisée par une distribution ubiquitaire et est retrouvée dans de nombreux tissus ainsi que dans les parois vasculaires. L'ECA est présente d'une façon prédominante sur les cellules endothéliales vasculaires limitant tous les tissus vasculaires et elle est exprimée de façon variable le long de l'arbre vasculaire. Des taux élevés de cette enzyme sont retrouvés dans la microcirculation précapillaire coronaire, alors que ses concentrations décroissent dans les capillaires et le système veineux [2]. L'ECA a été détectée entre autre dans le cœur, la médullo-corticosurrénale, les reins et les testicules.

L'ECA tissulaire est actuellement reconnue comme un acteur clé dans les maladies cardiovasculaires et rénales. La dysfonction endothéliale, qui résulte de

* Institut de Pharmacologie et de Toxicologie, Charité Hospital, Université d'Humboldt, Berlin et Institut allemand de la Recherche sur l'Hypertension artérielle, Heidelberg, Allemagne.

lésions variées telle que l'hypertension artérielle, le diabète et l'hypercholestérolémie, modifie la balance entre vasodilatation et vasoconstriction, la croissance des cellules musculaires lisses vasculaires, l'état inflammatoire et oxydatif de la paroi vasculaire. Cette dysfonction endothéliale est associée à l'activation de l'ECA tissulaire [3]. Cette rupture d'équilibre résultant de l'augmentation de la formation locale d'angiotensine II et de l'augmentation de la dégradation de la bradykinine favorise le développement des maladies cardiovasculaires. Les mécanismes moléculaires impliqués dans les interactions de l'Ang II avec l'endothélium ainsi que les facteurs sécrétés par les cellules musculaires lisses jouent un rôle déterminant dans le remodelage de la structure vasculaire au cours de l'hypertension et des lésions vasculaires. Selon les conditions locales et l'expression de l'un ou de l'autre des sous-types de récepteurs de l'Ang II, la réponse vasculaire peut être soit une stimulation de l'hypertrophie/hyperplasie vasculaire ou à l'opposé, une inhibition de la croissance cellulaire. Des études expérimentales et cliniques utilisant des médicaments qui interfèrent avec le SRA, tels que les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs AT1, montrent que l'Ang II jouerait un rôle dans le développement de la dysfonction endothéliale, de l'hypertrophie de la média vasculaire et du ventricule gauche, du remodelage après infarctus du myocarde et de l'athérosclérose.

RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE

Les effets majeurs de l'Ang II sont médiés par deux sous-types de récepteurs couplés aux protéines G, le récepteur AT1 et le récepteur AT2 qui sont des glycoprotéines à sept domaines trans-membranaires avec seulement 32 à 34 p. 100 d'homologie de séquence. Les récepteurs AT1 sont inhibés sélectivement par les médicaments de la classe des « sartans », alors que les récepteurs AT2 sont inhibés par le PD 123319 et les composés similaires. Durant les cinq dernières années, notre connaissance de la structure, de la fonction, et de la localisation des récepteurs de l'Ang II a été enrichie par l'application des méthodes de biologie moléculaire. La détermination de la structure génique chez le rongeur, des récepteurs AT1A, AT1B, et AT2, leur localisation et régulation, ainsi que la création de souris invalidées pour le gène de l'angiotensine ont permis une meilleure compréhension du rôle physiologique de chacun des sous-types des récepteurs de l'Ang II. L'avancée majeure dans la compréhension du SRA a été amorcée par le développement des antagonistes récepteurs AT1 actifs per os.

RÉCEPTEUR AT1

Le récepteur AT1 est impliqué dans les actions physiologiques principales de l'Ang II : régulation de la pression artérielle, de la balance électrolyte-(eau), de la soif, des sécrétions hormonales et de la fonction rénale. Le récepteur AT1 appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G qui, typiquement, activent la phospholipase C (par l'intermédiaire d'hétérotrimères de protéine G_q), mais ne possèdent pas d'activité intrinsèque de type tyrosine kinase.

Le clonage du récepteur AT1 en 1991 [4] a permis le développement de nombreux travaux concernant la structure et la fonction de ce récepteur. Alors que l'espèce humaine possède un seul type de récepteur AT1, il existe deux isoformes de ce récepteur chez les rongeurs (AT1a et AT1b) : chez le rat adulte, le récepteur AT1a est exprimé dans les cellules musculaires lisses vasculaires, les cellules endothéliales, le rein, le foie, les glandes surrénales, les ovaires, le cerveau, les testicules, le poumon, le cœur et le tissu adipeux. Dans le cœur, les densités les plus élevées des récepteurs AT1 sont retrouvées au niveau du système de conduction et des ganglions vagues ; dans le rein, dans les cellules interstitielles de la médullaire. Dans le système nerveux central, des densités élevées du récepteur AT1 existent dans différentes zones encéphaliques suggérant un rôle pour l'angiotensine provenant des neurones comme neuromédiateur [5]. Le sous-type AT1b est retrouvé dans les glandes surrénales, le cerveau et les testicules, l'antéhypophyse, les cellules mésangiales et juxtaglomérulaires [6, 7]. Chez l'homme, les récepteurs AT1 sont présents en quantité élevée dans les cellules musculaires lisses vasculaires et à des taux plus faibles dans l'adventice [8]. Des études récentes de ciblage génique et des études pharmacologiques ont montré que le SRA est essentiel pour le développement du rein et du système urinaire des mammifères [9]. Chez l'homme, les récepteurs AT1 sont présents dans l'endomètre [10, 11], le poumon (au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, des macrophages et dans le stroma jouxtant l'épithélium des voies aériennes [12]), les précurseurs érythroïdes, les cellules dérivées des *burst-forming unit-erythroid* (BFU-E) [13], et dans les cellules hépatiques stellaires, qui sont la cible de l'effet vasoconstricteur de l'Ang II dans la circulation intrahépatique [14]. L'existence de taux élevés d'ECA et des récepteurs AT1 et/ou AT2 dans l'adventice des vaisseaux, suggère un rôle paracrine important du SRA vasculaire [15].

La régulation de l'expression du récepteur AT1 dépend de différents types de stimuli tels que les gluco- et minéralocorticoïdes [16], l'insuline [17], l'*insulin-like growth factor I* [18], l'oxyde nitrique [19], l'*epidermal growth factor* [20]. De nombreuses études ont montré que le récepteur AT1 présent sur les cellules musculaires lisses vasculaires est régulé négativement par tous les acides trans-rétinoïques [21] et les œstrogènes, et est régulé positivement par la progestérone [22]. L'expression vasculaire du récepteur AT1 est régulé par les taux locaux de noradrénaline ; cette dernière régule négativement le récepteur AT1, au niveau de l'expression de l'ARNm et de la synthèse de la protéine, au moins en partie par l'activation du récepteur adrénergique type alpha-1 [23].

L'expression du récepteur AT1 est également modifiée dans de différentes conditions physiopathologiques : l'hypertension rénovasculaire [24], l'infarctus du myocarde [25, 26], l'hypertrophie ventriculaire [27], la néphrectomie bilatérale [28], l'hypercholestérolémie [29] et le sepsis [30].

Les récepteurs AT1 sont couplés à de multiples voies de transduction du signal aboutissant à des actions biologiques diverses [31-33]. L'activation de la phospholipase C (PLC) médiée par la protéine G aboutit à l'hydrolyse du phosphatidylinositol, la formation d'inositol triphosphate (IP_3) et l'accumulation de diacylglycérol (DAG). L' IP_3 induit une augmentation du calcium intracellulaire aboutissant à la contraction des cellules musculaires lisses et la sécrétion d'aldostérone dans la corticosurrénale. L'activation de la protéine kinase C (PKC) par le DAG aboutit à la phosphorylation de protéines-clés qui sont impliquées dans la vasoconstriction, ainsi que dans la croissance cellulaire.

De plus, l'Ang II induit ses actions par l'activation de tyrosine-kinases qui à leur tour phosphorylent de nombreuses cibles en aval, incluant la cascade *ras/raf/mitogen-activated protein kinase* (MAPK) et la translocation de MAPK dans le noyau. Les voies de transduction dépendantes de MAPK ont été associées à des phénomènes cellulaires divers tels que la croissance cellulaire, l'apoptose, la différenciation, la transformation et la vasoconstriction [32]. À l'instar des récepteurs aux cytokines, le récepteur AT1 peut activer la voie de signalisation JAK-STAT impliquant ainsi une transduction du signal de surface dans le cytoplasme cellulaire et le noyau [34, 35]. La voie de signalisation JAK-STAT ainsi que d'autres voies, activent l'expression de nombreux gènes incluant *c-fos*, *c-jun*, *c-myc*, *erg-1*, *VL-30*, le complexe proto-oncogène/protéine activatrice [32, 36-38].

La stimulation de ces gènes par l'Ang II est associée à l'augmentation de l'expression de facteurs de croissance (PDGF, EGF, TGF- β , IGF-1, bFGF, PAF) [39, 40], d'agents vasoconstricteurs tels que l'endothéline 1 (ET-1) [41], des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine), des intégrines et du *tumor necrosis factor- α* [42-44]. Ainsi, l'Ang II contrôle la prolifération, l'adhésion, la migration cellulaire et l'accumulation de la matrice extracellulaire, modifiant par conséquence la croissance cellulaire cardiaque et vasculaire, la réparation et le remodelage tissulaire, ainsi que l'athérosclérose.

L'Ang II stimule l'activité de la PLA₂, qui est responsable du relargage de l'acide arachidonique à partir des phospholipides de la membrane cellulaire [45]. Dans les cellules musculaires lisses vasculaires et dans les cellules endothéliales, ces effets sont médiés par le récepteur AT1 [46, 47]. L'acide arachidonique est métabolisé par les cyclo-oxygénases, les lipo-oxygénases, ou les oxygénases du cytochrome P450 ou de différents éicosanoïdes. Il régule d'importants mécanismes vasculaires et rénaux impliqués dans la régulation de la pression artérielle et de la croissance cellulaire, probablement par l'activation de la voie sensible au potentiel redox [48].

Une autre caractéristique intéressante de l'Ang II est sa capacité via le récepteur AT1 à stimuler la production de radicaux libres dans différents types cellulaires [49]. Griendling et collaborateurs [50] ainsi que Zafari et coll. [51] ont démontré que l'Ang II active la production d'anions superoxydes dépendant de la voie NADH/-NADPH, dans les cellules musculaires lisses vasculaires.

Les effets physiologiques de l'Ang II qui apparaissent au moins en partie médiés par les radicaux libres incluent son activité vasopressive [52], l'hypertrophie des cellules musculaires lisses [51], l'induction de l'expression du récepteur de l'*insulin-like growth factor-1* [53], la production d'interleukine 6 [54] et l'expression endothéliale de VCAM 1 qui joue un rôle important dans les interactions intercellulaires et dans l'athérosclérose [55].

RÉCEPTEUR AT2

Jusqu'à récemment, la majorité des actions biologiques de l'Ang II était supposée être médiée par le récepteur AT1. Au cours des cinq dernières années, notre connaissance des rôles fonctionnels du récepteur AT2 s'est considérablement enrichie. Il apparaît que ce récepteur joue un rôle de modulateur de programmes biologiques complexes incluant le développement embryonnaire, la différenciation cellulaire, la réparation tissulaire et la programmation de la mort cellulaire [31, 56, 57].

Le récepteur AT2 est exprimé dans les tissus fœtaux [58], alors que son expression est nettement diminuée après la naissance pour être restreinte à quelques organes tels que le cerveau, les surrénales, le cœur, les reins, le myomètre et les ovaires. L'expression prédominante des récepteurs AT2 dans les mésenchymes différenciés [59], indique que l'Ang II pourrait utiliser ces récepteurs pour le processus de développement et de différenciation.

La protéine AT2 est présente dans le cœur, les artères coronaires, et dans les cardiomyocytes [60, 61]. Des études récentes ont montré que dans le rein, l'expression du mRNA du récepteur AT2 était essentiellement localisée dans les artères interlobulaires [62], dans les tubes contournés proximaux, dans les canaux collecteurs, les artères arquées, dans les artérioles afférentes et dans les vasa recta de la médullaire externe [63]. Dans le tissu pulmonaire humain, le mRNA du récepteur AT2 et la protéine correspondante ont été mis en évidence dans les cellules épithéliales et endothéliales [12].

Bien que le récepteur AT1 soit le sous-type prédominant dans l'organisme de l'adulte, une augmentation de l'expression du récepteur AT2 a été observée dans des conditions pathologiques telles que les lésions vasculaires [64], l'infarctus du myocarde [25, 26], l'insuffisance cardiaque [65], l'insuffisance rénale [66], l'ischémie cérébrale [67] et les trans-sections du nerf sciatique ou du nerf optique [68, 69].

Les voies de signalisation du récepteur AT2 sont diverses et peu de ces voies ont été bien caractérisées [31, 70]. Dans certains cas ces récepteurs sont couplés aux protéines Gi. Une voie de transduction dans les neurones (probablement dans d'autres tissus) implique l'activation d'une phosphatase sérine/thréonine PP2A qui aboutit à l'activation du canal potassium à rectification tardive (courant potassique sortant dans les cellules neuronales). Ceci résulte en une hyperpolarisation des membranes plasmiques qui supprime les activités cellulaires stimulées par la dépolarisation.

Une deuxième voie de signalisation implique l'activation des phosphotyrosines phosphatases (PTPases) qui sont importantes dans la prévention ou l'inhibition rapide de la croissance cellulaire inappropriée ou non contrôlée dans les tissus normaux. Le récepteur AT2 active MAP kinase phosphatase-1 (MKP-1) et inactive MAPkinases ERK1 et ERK2, induisant une déphosphorylation de Bcl-2 et une up-régulation de Bax.

Les études *in vivo* ont montré que l'Ang II active la phospholipase A2 via son récepteur AT2 [71].

Le relargage de l'acide arachidonique qui en résulte pourrait contribuer à l'activation du système de transport $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (NBC) qui régule le pH intracellulaire [72]. Le récepteur AT2 semble jouer aussi un rôle important dans la régulation de l'acidose intracellulaire résultant d'une lésion cellulaire. Dans le myocarde ischémique, l'échangeur Na^+/H^+ (NHE) est régulé positivement par le récepteur AT1 alors que NBC est régulé positivement par le récepteur AT2 [73]. Les antagonistes AT1 interfèrent avec les mécanismes de récupération de l'acidose myocardique induite par l'ischémie par la mise en jeu de mécanismes d'alcalinisation médiés par NBC, dépendant du récepteur AT2, au détriment d'autres mécanismes médiés par NHE1. Ceci pourrait éviter la surcharge en calcium (par la stimulation de NCX1) dans la zone ischémique. κ

Une autre voie de transduction du signal du récepteur AT2 implique les céramides [74, 75], qui peuvent induire l'apoptose par l'activation des kinases de stress ou des caspases telle que la caspase 3 (CPP-32), et peuvent servir comme des médiateurs potentiels, de voies de signalisation dépendant du récepteur AT2 et de NF- κ b [76].

L'activation du système kinine/NO/cGMP par le récepteur AT2 a été observée dans les cellules endothéliales [77], le cœur [78], rein [79] et dans l'aorte de rats SHR-SP recevant une perfusion d'Ang II [80]. Des études récentes ont confirmé le rôle des récepteurs AT2 dans le relargage de BK et de NO [81-84]. À la vue de ces études, il semble que les récepteurs AT2 stimulent la production de NO, qui aboutit à une augmentation de la formation du second messenger cGMP. Ce dernier médie à son tour de nombreuses actions biologiques du NO telles que la vasodilatation, la natriurèse ou l'inhibition de la prolifération par l'activation de protéines kinases dépendant du cGMP. L'expression d'une protéine activatrice d'un homéodomaine en doigt de zinc (Zfh₁) et qui est impliquée dans la régulation de la différenciation cellulaire, est induite par l'activation du récepteur AT2 dans les cellules vasculaires et neuronales [85].

IEC ET ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AT1

Les inhibiteurs de l'ECA (IEC) entraînent une diminution des concentrations d'Ang II circulante. Ils inhibent aussi la dégradation de la bradykinine, ce qui pourrait potentiellement être bénéfique au cours des maladies cardiovasculaires. Les antagonistes des récepteurs AT1 sont spécifiques du SRA, sélectifs pour le récepteur AT1 et n'agissent pas sur les voies de synthèse de l'Ang II, permettant un blocage plus complet des effets médiés par les AT1 comparés à ceux induits par les IEC. En 1995, le premier antagoniste des récepteurs AT1 administré par voie orale, le losartan, a été introduit en clinique pour le traitement de l'hypertension artérielle. Aujourd'hui, six de ces médicaments ont l'autorisation de mise sur le marché dans différents pays pour le traitement de l'hypertension artérielle : le losartan, le valsartan, l'irbésartan, le candésartan cilexetil, le telmisartan et l'éprosartan. Comme tous les antagonistes AT1 ont été développés sur la base d'une même structure moléculaire, celle des dérivés imidazolés, et comme ils agissent par un blocage hautement sélectif des récepteurs AT1, on pourrait s'attendre à ce que leur action clinique soit comparable.

Cependant, quelques différences existent en ce qui concerne leurs propriétés pharmacologiques, et, avec certains antagonistes plus récemment développés, leur structure chimique [86].

Le telmisartan, l'irbésartan, l'éprosartan et le valsartan sont tous administrés sous forme active, alors que le losartan qui est moins actif per se, est métabolisé en partie sous sa forme plus active EXP-3174 après administration orale. Le candésartan est administré comme une pro-drogue, et le candésartan cilexetil est converti lors de l'absorption gastro-intestinale en candésartan pharmacologiquement plus actif. La biodisponibilité des différents antagonistes des récepteurs AT1 varie de 13 p. 100 pour l'éprosartan, à 60 p. 100 pour l'irbésartan et le telmisartan. Tous ces antagonistes sont hautement sélectifs du récepteur AT1 par rapport au récepteur AT2. Le blocage du récepteur AT1 peut être facilement réversible dans le cas du losartan et de l'éprosartan, alors que ce blocage est peu ou pas réversible avec d'autres antagonistes [87]. Le mécanisme de l'irréversibilité de l'antagonisme n'est pas clairement établi, mais une dissociation lente de l'antagoniste du récepteur AT1 est probablement le facteur le plus important. Pour plus d'informa-

tion on peut se rapporter aux nombreuses revues ayant comparé les antagonistes du récepteur de l'Ang II [86, 88, 89].

Les récepteurs AT1 diffèrent des IEC par leur mécanisme d'action. En inhibant le rétro-contrôle négatif dépendant des récepteurs AT1 sur la synthèse de rénine au niveau rénal, ces antagonistes pourraient entraîner une surstimulation des récepteurs AT2 en augmentant le taux plasmatique d'Ang II. Une augmentation de la production de vasodilatateurs (NO, cGMP, prostaglandines) médiée par le récepteur AT2, ainsi que l'action antiproliférative de ce récepteur pourraient contribuer à une baisse plus marquée de la pression artérielle, et à une prévention de l'hypertrophie et du remodelage ventriculaire gauche. Des études expérimentales et cliniques ont déjà démontré l'efficacité des antagonistes AT1 dans la prévention de la dysfonction des organes cibles de l'hypertension artérielle et dans la « réversibilité » du remodelage vasculaire [90].

RÔLE DES ANTAGONISTES AT1 DANS L'AMÉLIORATION DE LA FONCTION ENDOTHÉLIALE

Les cellules endothéliales jouent un rôle important dans la régulation du tonus vasculaire par l'intermédiaire de la production de facteurs vasodilatateurs tels que le NO [91], les prostacyclines, et l'*endothelium-derived hyperpolarizing factor* (EDHF) [92]. L'Ang II stimule la production de prostaglandines via l'activation de la phospholipase A2 et de la cyclo-oxygénase [93]. Les prostaglandines pourraient jouer un rôle de modulateurs de la réponse contractile à l'Ang II, réponse liée à l'activation des récepteurs AT1 des cellules musculaires lisses vasculaires. De plus, le SRA pourrait inhiber la formation ou l'action du NO dérivé de l'endothélium [94] ou de l'EDHF [95]. Il a été également montré que l'Ang II induit l'expression d'endothéline dans les cellules endothéliales [96]. L'activation ou l'inhibition respectivement de ces différents systèmes dans les parois vasculaires pourrait modifier les réponses physiologiques à différents stimuli.

Les anomalies endothéliales sont à la base de nombreuses maladies humaines et apparaissent comme un facteur central de la pathogénie de l'hypertension artérielle et de l'athérosclérose. La relaxation vasculaire dépendant de l'endothélium est altérée au cours de l'hypertension artérielle [97, 98]. De nombreuses études ont montré que les antagonistes des récepteurs AT1 ainsi que les IEC améliorent la fonction endothéliale au cours de l'hypertension artérielle [99, 100]. Les IEC et les antagonistes des récepteurs AT1 entraînent la régression des modifications vasculaires chez les rats spontanément hypertensifs ; ces modifications vasculaires impliquant les coronaires et les artères rénales et cérébrales [101]. Chez les patients hypertendus, l'utilisation d'IEC, tel que le cilazapril, le perindopril, et le lisinopril a eu un effet protecteur sur la structure des petites artères dans le tissu sous-cutané alors qu'un bêtabloquant, l'aténolol, était dépourvu de cet effet [102].

Chez les patients atteints d'hypertension artérielle essentielle, un traitement pendant un an par un antagoniste du récepteur AT1, le losartan, corrige l'altération de la structure artérielle et la fonction endothéliale [103]. Une autre étude montre que trois mois de traitement anti-hypertenseur avec l'irbésartan améliore la vasodilatation dépendant de l'endothélium [104].

L'altération de l'hyperpolarisation médiée par l'EDHF explique en partie la diminution de la relaxation induite par l'endothélium dans les artères mésentériques de rats adultes spontanément hypertensifs (SHR) [98]. Le traitement anti-hypertenseur avec un IEC, l'énalapril ou par un antagoniste des récepteurs AT1 restaure la relaxation vasculaire médiée par l'EDHF [105, 106].

La dysfonction endothéliale dans les vaisseaux de petits calibres au cours de l'hypertension (*ex.* altération de la relaxation musculaire dépendant de l'endothélium et induite par l'acétylcholine) peut également contribuer à l'ischémie myocardique et à d'autres manifestations au niveau des organes cibles de l'hypertension artérielle. Quatre semaines de traitement par ramipril ou losartan améliore la fonction endothéliale des patients atteints de coronaropathie en augmentant la biodisponibilité du NO.

Ces résultats suggèrent que les effets bénéfiques à long terme de l'inhibition du système rénine-angiotensine pourraient être liés à une réduction du stress oxydatif dans les parois artérielles, stress médié en partie par l'augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase (EC-SOD) [107]. Le blocage des récepteurs AT1 et la diminution du stress oxydatif induit par l'Ang II qui en découle pourraient diminuer la dégradation du NO et conduire à une amélioration de la fonction endothéliale. L'élévation du taux plasmatique d'Ang II induite par les antagonistes AT1 et la stimulation des récepteurs AT2 libres pourrait avoir un effet favorable sur l'endothélium comme par exemple dans les reins où la stimulation des récepteurs AT2 induit la génération de NO [79].

Comme mentionné ci-dessus, l'Ang II est un puissant stimulus de la production vasculaire d'anions superoxydes dépendant de la NADH/NADPH oxydase. Des taux élevés d'oxydants inactivent le NO, altèrent la relaxation vasculaire de l'endothélium et augmentent la réactivité contractile vasculaire [108].

Les radicaux oxygène augmentent également la perméabilité endothéliale avec extravasation de protéines plasmatiques et d'autres macromolécules et le recrutement de protéines et de cellules de l'inflammation, ce qui pourrait altérer davantage la fonction endothéliale et aggraver les lésions vasculaires [109]. La co-existence d'une réaction inflammatoire et d'un stress oxydatif peuvent également induire des dysfonctions endothéliales. De nombreuses modifications vasculaires dépendant du potentiel redox et survenant au cours de l'hypertension, existent également dans les vaisseaux athéroscléreux. L'importance de l'endothélium dans le développement de l'athérosclérose a été initialement invoquée à la suite de l'observation que l'abrasion de l'endothélium facilite le développement de l'athérosclérose dans des modèles animaux d'hypercholestérolémie [110].

À chacune des étapes bien définies de l'athérosclérose, l'Ang II a le potentiel de contribuer à la physiopathologie vasculaire. Dans la formation des cellules spumeuses, l'Ang II facilite le recrutement des monocytes macrophages dans la paroi vasculaire en stimulant la production de protéines chimio-attractantes pour les monocytes et l'expression de VK1 par les cellules musculaires lisses.

Le stress oxydatif déclenché par l'Ang II pourrait contribuer à l'augmentation de l'oxydation des LDL et à la dégradation du NO. La perte du NO a de nombreuses implications vasculaires biologiques, car le NO est considéré comme une molécule protectrice de la paroi vasculaire et retarde le développement de l'athérosclérose. L'Ang II induit également l'apoptose des cellules endothéliales [111], ce qui pourrait compromettre la régulation vasculaire et augmente la prolifération des cellules musculaires lisses, la migration cellulaire et la coagulation. Dans les

modèles expérimentaux d'athérosclérose, le blocage des récepteurs AT1 semble avoir un effet protecteur [112]. Les mécanismes potentiels de cette protection vasculaire incluent la prévention de la lésion endothéliale, l'augmentation de l'activité du NO, l'inhibition de la peroxydation des lipides et un effet antiprolifératif. Le récepteur *lectin-like* (LOX-1) est un nouveau récepteur endothélial pour les LDL oxydés qui pourrait médier la dysfonction endothéliale et l'athérogenèse qui s'ensuit. L'Ang II stimule, via ses récepteurs AT1, les modifications des LDL et l'expression de leur récepteur LOX-1 [113]. Le traitement par un antagoniste des récepteurs AT1, le losartan décroît de façon significative l'expression de LOX-1 dans la néo-intima des aortes de lapins [114]. L'activation de NF- κ B semble jouer un rôle critique dans la conduction du signal de LOX-1. L'antagoniste des récepteurs AT1, le valsartan prévient l'activation de NF- κ B et de l'*activator protein-1* (AP-1), ainsi que l'infiltration par les monocytes macrophages des artères coronaires chez le rat. Le blocage des récepteurs AT1 avec le losartan améliore sélectivement la circulation périphérique chez les patients atteints de coronaropathie comme l'indique la potentialisation de la dilatation médiée par l'acétylcholine dans les microvaisseaux fémoraux et de la dilatation médiée par le flux sanguin dans l'artère brachiale [115].

Récemment, Strawn et coll. [116] ont décrit les effets du losartan sur le développement de l'athérosclérose chez des singes nourris avec un régime riche en cholestérol. Le losartan a réduit de 50 p. 100 la formation de stries graisseuses dans l'aorte. Ces données plaident en faveur de l'utilisation des antagonistes AT1 dans d'éventuels essais de prévention de l'athérosclérose. Des données *in vitro* et *in vivo* apportent également des arguments pour une interaction entre le SRA et les phénomènes de thrombose. L'Ang II stimule la production de *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1) par le récepteur AT1 [117], sensibilise les plaquettes, et induit l'expression du facteur tissulaire (TF) dans les cellules endothéliales. Le blocage chronique des récepteurs AT1 inhibe l'expression du TF dans un modèle de cardiopathie [118]. De plus, les antagonistes des récepteurs AT1 pourraient modifier la fonction plaquettaire [119] et réduire d'une façon drastique l'expression aortique et cardiaque de PAI-1 chez les rats spontanément hypertensifs [120]. L'antagonisme en aigu des récepteurs AT1 chez des patients présentant une insuffisance cardiaque est associée à une amélioration significative des paramètres de fibrinolyse plasmatique [121]. Ces résultats pourraient être d'une importance capitale pour de nombreuses applications cliniques. De nombreux marqueurs de dysfonction endothéliale ont été mis en évidence chez des femmes développant une pré-éclampsie, suggérant qu'il s'agit d'un désordre de la cellule endothéliale [122]. La pré-éclampsie résulte d'une modification de la balance entre vasodilatateurs comme les prostacyclines et prostaglandine E2 et le NO, et les vasoconstricteurs tels que l'angiotensine II, le thromboxane AII, la sérotonine et l'endothéline. L'importance du SRA dans la régulation de la fonction rénale et de la pression artérielle au cours de la pré-éclampsie n'a pas été complètement élucidée à ce jour. Cependant, il semble que la réactivité vasculaire à l'Ang II soit augmentée d'une façon importante dans la pré-éclampsie en comparaison avec des grossesses normales [123]. Une étude récente a décrit des auto-anticorps dirigés contre les récepteurs AT1 (auto-anticorps anti-AT1, AA-AT1) dans le sérum de patientes présentant une pré-éclampsie dont les placentas montrent souvent des infarctus, et expriment le *tissue factor* (TF).

Ces auto-anticorps AT1 et l'Ang II stimulent les récepteurs AT1 et amorcent des cascades de signalisation induisant en l'expression de TF [124].

Ces résultats démontrent que les récepteurs AT1 jouent un rôle dans la pathogénie de la pré-éclampsie.

Les antagonistes AT1 pourraient trouver des applications cliniques au cours de la pré-éclampsie.

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AT1 ET ANGIOGÈNESE

De nombreux facteurs régulateurs de la croissance ont été impliqués dans le processus de l'angiogénèse notamment les facteurs de croissance, la matrice extracellulaire, les interactions extracellulaires et les forces de stress. L'Ang II a également été impliquée dans le processus d'angiogénèse. Fernandez et coll. [125] ont rapporté que l'implantation d'Ang II dans la cornée de lapin facilite, non seulement l'activation de vaisseaux collatéraux préexistants, mais également le développement de circulation collatérale. De plus, LeNoble et coll. [126] ont rapporté que l'Ang II participe au processus angiogénique dans le modèle de membrane chorio-allantoïque du poulet. Cependant, les récepteurs de l'Ang II présents dans les tissus aviaires diffèrent de ceux présents dans les tissus des mammifères, ainsi les données obtenues dans ce modèle de membrane chorio-allantoïque sont difficiles à interpréter. Des études de notre laboratoire, utilisant un modèle de cellules endothéliales de rat *in vitro*, ont montré que ces cellules expriment simultanément les récepteurs AT1 et AT2. L'Ang II exerce des actions opposées sur la prolifération endothéliale selon le sous type de récepteur qu'elle stimule [127]. Dans ces études, l'Ang II n'a pas modifié la prolifération des cellules endothéliales quiescentes quand les deux types de récepteurs ont été stimulés simultanément. Cependant, quand le récepteur AT2 a été bloqué par les antagonistes AT2 ou inactivé par un inhibiteur de la PTPase, l'Ang II a stimulé l'activité mitogénique dans l'endothélium via ses récepteurs AT1. D'autre part, l'Ang II a inhibé la prolifération endothéliale préalablement induite par les facteurs de croissance. Cet effet peut être réversible en présence d'antagonistes AT2 (PD 123177), mais non par l'antagoniste AT1, le losartan. De plus, le récepteur AT2 exerce des actions anti-mitogéniques sur les cellules endothéliales s'opposant aux actions pro-prolifératives des récepteurs AT1 [127]. Nous avons été capables de confirmer ces résultats dans des modèles de cellules endothéliales d'aorte de bovins et de des cellules neuronales [85, 128]. Dans d'autres études, Munzenmaier et collaborateurs [129] ont rapporté des effets opposés des récepteurs AT1 et AT2 sur la croissance des cellules de la microvascularisation du muscle crémaster du rat. Dans leur étude, l'Ang II, via son récepteur AT1, exerçait un effet angiogénique dans la microvasculature, effet contre-régulé par le récepteur AT2. Des études récentes confirment ces données. Dans les cellules endothéliales de la microvasculature cardiaque, les récepteurs AT1 et AT2 régulent d'une façon différentielle l'angiopoïétine-II, l'expression de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et l'angiogénèse par la modulation de la transactivation du récepteur de l'*epidermal growth factor* (EGF) par l'*heparin binding epidermal growth factor* (EGF). Le récepteur AT2 inhibe l'expression de l'angiopoïétine II et la phosphorylation du récepteur de l'EGF médiés par le récepteur AT1 [130]. Ainsi, les antagonistes du récepteur

AT1 pourraient jouer un rôle dans le processus de néovascularisation. Ceci a été récemment observé dans des modèles de néovascularisation induite par l'hypoxie ou la normoxie chez des nouveau-nés de souris. Ces résultats suggèrent que les antagonistes des récepteurs AT1 pourraient avoir un rôle dans la prévention des rétinopathies prolifératives telle que la rétinopathie diabétique proliférative [131].

Comme le losartan inhibe le développement de la néovascularisation choroïdienne induite par le laser, il pourrait être également utile dans la prévention de la néovascularisation choroïdienne associée à la dégénérescence maculaire due à l'âge [132].

SRA ET FORMATION DE LA NÉO-INTIMA DANS LES LÉSIONS VASCULAIRES

L'hyperplasie myo-intimale survient dans des diverses conditions pathologiques induisant une lésion endothéliale.

Un important pré-requis pour le développement de l'hyperplasie myo-intimale est la destruction de la couche endothéliale. Après la lésion de la paroi artérielle et l'abrasion de l'endothélium, les plaquettes activées et les cellules endothéliales lésées libèrent différents stimuli pour les cellules musculaires lisses.

Les facteurs de croissance des cellules musculaires lisses vasculaires incluent l'Ang II, l'endothéline, le *fibroblast growth factor* (FGF) et le *platelet-derived growth factor* (PDGF). Les inhibiteurs incluent l'*endothelium-derived relaxing factor* (EDRF), le *transforming growth factor beta 1* (TGF- β_1) et la PGI₂. Ces facteurs de croissance initient le processus d'activation des cellules musculaires lisses, leur réplication, leur migration et leur prolifération aboutissant à l'hyperplasie intimale. La contribution de l'Ang II au processus de formation de la néo-intima après lésion vasculaire a été suggérée dans des études montrant que les IEC pourraient être une diminution de l'hyperplasie myo-intimale après abrasion endothéliale [133, 134]. Le traitement par les antagonistes AT1 réduit de façon significative la formation de la néo-intima [134].

Alors que les récepteurs AT1 stimulent la prolifération cellulaire, les récepteurs AT2 inhibent la prolifération et la croissance cellulaire et induisent la différenciation cellulaire (*pour revue, voir* [56]). Comme nous l'avons déjà mentionné, l'effet anti-prolifératif des récepteurs AT2 a d'abord été observé dans des cultures de cellules endothéliales coronaires. Les effets antiprolifératifs induits par les récepteurs AT2 ont été observés dans d'autres types cellulaires, tels que les cellules NG 108-15 [135], les cellules PC12W [128], les cellules R3T3 [136], les cellules mésangiales rénales [137] ainsi que dans des modèles *in vivo* étudiant la croissance des cellules de la microcirculation [129]. Récemment une étude de notre laboratoire a évalué l'effet sur les cellules endothéliales des deux types de récepteurs de l'Ang II quant à l'expression des composants de la matrice extracellulaire, telle que la thrombospondine-I et la fibronectine. Les résultats suggèrent que le récepteur AT2 médie l'inhibition de la prolifération ainsi que le remodelage de la matrice extracellulaire en augmentant l'expression de la thrombospondine I dans les cellules endothéliales [138].

Nakajama et coll. [64] (1995) ont transfecté chez le rat un vecteur du récepteur AT2 dans des artères carotides ayant subi une lésion par pression (ballon), et ont examiné l'effet du récepteur AT2 sur la prolifération cellulaire *in vivo*. La sur-expression du récepteur AT2 a atténué la formation de la néo-intima. Des études récentes ont confirmé ces données. Akishita et coll. [139] ont démontré que l'antagoniste du récepteur AT2, le PD 123319 augmente la formation de la néo-intima dans un modèle de lésion vasculaire chez la souris. De plus, le traitement par valsartan même à des doses très modérées, réduit de façon significative la formation de la néo-intima, alors que les effets du valsartan sont nettement moins marqués chez les souris invalidées pour le récepteur AT2 [140].

Le valsartan réduit l'expression de MCP-1, la production de cytokines inflammatoires et l'infiltration de la paroi artérielle lésée par les cellules inflammatoires. Ainsi le blocage des récepteurs AT1, qui est associé à une stimulation du récepteur AT2, atténue la formation de la néo-intima et inhibe l'inflammation de la paroi vasculaire lésée.

ANTAGONISTES AT1 ET INFARCTUS DU MYOCARDE

L'activation « tissu-spécifique » du SRA pourrait contribuer à ses effets délétères dans les maladies cardiaques. Des études expérimentales et cliniques ont corroboré cette hypothèse. Ainsi l'administration d'IEC après infarctus du myocarde (IM) réduit non seulement le risque d'insuffisance cardiaque mais également le risque de récurrence de l'IM et améliore la survie des patients avec insuffisance cardiaque (étude AIRE). Pour étudier l'expression de l'ECA et son rôle au cours du développement, de la réparation et du remodelage du ventricule gauche après IM, la distribution de cette enzyme a été analysée à différents intervalles de temps après l'IM [141]. L'expression de l'ECA est confinée aux cellules endothéliales dans le myocarde non infarcté. Dans les cellules endothéliales de la quasi-totalité des artères de petit calibre et des artérioles existait une forte expression d'ACE, alors que seulement quelques capillaires exprimaient l'ECA. L'organisation des zones nécrotiques sept jours après l'IM était associée à une augmentation de l'expression de l'ECA qui était essentiellement localisée aux cellules endothéliales. Trois semaines après l'IM, l'induction de l'ECA a été observée dans le tissu fibreux de réparation nouvellement formé. Les zones où l'expression de l'ECA était intense présentaient une grande densité de vaisseaux et de capillaires cardiaques reconstitués. L'inhibition de l'ECA locale dans les capillaires de tissu de granulation et de myocarde de voisinage mène à la diminution de la dégradation de bradykinine et à une réduction des taux plasmatiques d'Ang II responsable d'une amélioration de l'apport sanguin dans les zones périnécrotiques [142].

Dans un modèle animal (porc), il a été montré que le blocage des récepteurs AT1 prévient le remodelage cardiaque et améliore la fonction ventriculaire gauche après IM chez le porc [143]. Nos résultats montrent que chez le rat, l'effet cardioprotecteur après IM d'un antagoniste des récepteurs AT1 de l'Ang II, le valsartan (HR720), est optimal lorsque le traitement est débuté 3 à 24 heures après l'IM, bien qu'un début de traitement sept jours après l'IM puisse encore améliorer les paramètres fonctionnels cardiaques.

Ces résultats suggèrent que le moment optimal pour le début du traitement par les antagonistes du récepteur AT1 semble être entre la 3^e et la 24^e heure après l'IM [145]. Des données expérimentales ont déjà suggéré une implication du récepteur AT2, dans l'action cardioprotectrice post-IM, des antagonistes des récepteurs AT1, action médiée par le récepteur B₂ de la BK [145]. Il apparaît donc que l'augmentation de l'Ang II après blocage des récepteurs AT1 stimule la production de NO à travers les récepteurs AT2 par un mécanisme impliquant la bradykinine. Les résultats d'une étude chez le porc sur la réduction de la taille de l'infarctus par l'antagoniste AT1, le candesartan, plaident en faveur de cette hypothèse et suggèrent également une implication supplémentaire des prostaglandines [146]. Ainsi, l'implication des récepteurs AT2 dans l'effet cardioprotecteur des antagonistes AT1, via la production de NO, est clairement établie dans des modèles expérimentaux.

CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES

L'inhibition du SRA a montré son efficacité dans le traitement des maladies cardiovasculaires et la réduction de la mortalité cardiovasculaire. Le succès des IEC dans le traitement de l'hypertension, l'insuffisance cardiaque congestive, l'infarctus du myocarde et la néphropathie diabétique souligne l'utilité de cette approche thérapeutique. La multiplicité des indications des IEC est liée au fait que cette classe de médicaments est supposée posséder des caractéristiques de protection d'organes qui vont au-delà du contrôle tensionnel. Dans les modèles expérimentaux, la capacité à inhiber la dégradation des kinines ainsi que leur effet sur la réduction de la production de l'Ang II contribue à la protection d'organes dans différents modèles de maladies cardiovasculaires. Bien qu'inhibant d'une façon plus spécifique le SRA au niveau des sites récepteurs, les antagonistes AT1 ne possèdent pas l'activité potentialisatrice des bradykinines propres aux IEC. De plus, les « sartans » ne bloquent pas le récepteur AT2 ou d'autres sous-types de récepteurs de l'angiotensine. À l'inverse, ils exposent ces sous-types de récepteurs à des concentrations élevées d'Ang II circulante, résultat de l'inactivation du rétrocontrôle négatif qu'exerce l'Ang II, via son récepteur AT1, sur la synthèse de rénine et sur sa propre synthèse. La question de savoir si les différences pharmacologiques entre les deux classes d'inhibiteurs du SRA peuvent avoir des implications cliniques reste débattue. Des effets médiés par les récepteurs AT2, comme l'augmentation de la production de vasodilatateurs (NO, cGMP, prostaglandines), ainsi que les caractéristiques anti-prolifératives de ce récepteur pourraient contribuer à une diminution supplémentaire de la pression artérielle et à la prévention de la dysfonction endothéliale, de l'hypertrophie et du remodelage. Il est possible qu'une étude plus extensive du récepteur AT2 puisse aider à comprendre les bénéfices cliniques des antagonistes des récepteurs AT1 dans la mesure où ils démasquent l'activité des récepteurs AT2.

Remerciements

Nous remercions très vivement le Docteur Fadi Fakhouri qui a bien voulu se charger de la traduction de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

1. MARGOLIUS HS. Kallikreins and kinins. Molecular characteristics and cellular and tissue responses. *Diabetes*, 1996, **45**, S14-S19.
2. RYAN JW, RYAN US, SCHULTZ DR et al. Subcellular localization of pulmonary antidiuretic hormone-converting enzyme (kininase II). *Biochem J*, 1975, **146**, 497-499.
3. DZAU VJ, BERNSTEIN K, CELERMAJER D et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme : manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol*, 2001, **88**, 1L-20L.
4. MURPHY TJ, ALEXANDER RW, GRIENGLING KK et al. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-I angiotensin II receptor. *Nature*, 1991, **351**, 233-236.
5. ALLEN AM, ZHUO J, MENDELSON FA. Localization of angiotensin AT1 and AT2 receptors. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, S23-S29.
6. BURSON JM, AGUILERA G, GROSS KW et al. Differential expression of angiotensin receptor 1A and 1B in mouse. *Am J Physiol*, 1994, **267** (2 Pt 1), E260-E267.
7. GASC JM, SHANMUGAM S, SIBONY M et al. Tissue-specific expression of type I angiotensin II receptor subtypes. An in situ hybridization study. *Hypertension*, 1994, **24**, 531-537.
8. ALLEN AM, ZHUO J, MENDELSON FA. Localization and function of angiotensin AT1 receptors. *Am J Hypertens*, 2000, **13** (1 Pt 2), 31S-38S.
9. MIYAZAKI Y, ICHIKAWA I. Role of the angiotensin receptor in the development of the mammalian kidney and urinary tract. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2001, **128**, 89-97.
10. AHMED A, LI XF, SHAMS M et al. Localization of the angiotensin II and its receptor subtype expression in human endometrium and identification of a novel high-affinity angiotensin II binding site. *J Clin Invest*, 1995, **96**, 848-857.
11. LI X, SHAMS M, ZHU J et al. Cellular localization of AT1 receptor mRNA and protein in normal placenta and its reduced expression in intrauterine growth restriction. Angiotensin II stimulates the release of vasorelaxants. *J Clin Invest*, 1998, **101**, 442-454.
12. BULLOCK GR, STEYAERT I, BILBE G et al. Distribution of type-I and type-II angiotensin receptors in the normal human lung and in lungs from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Histochem Cell Biol*, 2001, **115**, 117-124.
13. GUPTA M, MILLER BA, AHSAN N et al. Expression of angiotensin II type I receptor on erythroid progenitors of patients with post transplant erythrocytosis. *Transplantation*, 2000, **70**, 1188-1194.
14. BATALLER R, GINES P, NICOLAS JM et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology*, 2000, **118**, 1149-1156.
15. ZHUO J, MOELLER I, JENKINS T et al. Mapping tissue angiotensin-converting enzyme and angiotensin AT1, AT2 and AT4 receptors. *J Hypertens*, 1998, **16** (12 Pt 2), 2027-2037.
16. DELLA BRUNA R, RIES S, HIMMELSTOSS C et al. Expression of cardiac angiotensin II AT1 receptor genes in rat hearts is regulated by steroids but not by angiotensin II. *J Hypertens*, 1995, **13**, 763-769.
17. NICKENIG G, ROLING J, STREHLOW K et al. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation*, 1998, **98**, 2453-2460.
18. WYSE B, SERNIA C. Growth hormone regulates AT-1a angiotensin receptors in astrocytes. *Endocrinology*, 1997, **138**, 4176-4180.
19. ICHIKI T, USUI M, KATO M et al. Downregulation of angiotensin II type I receptor gene transcription by nitric oxide. *Hypertension*, 1998, **31** (1 Pt 2), 342-348.
20. GUO DF, INAGAMI T. Epidermal growth factor-enhanced human angiotensin II type I receptor. *Hypertension*, 1994, **23** (6 Pt 2), 1032-1035.
21. TAKEDA K, ICHIKI T, FUNAKOSHI Y et al. Downregulation of angiotensin II type I receptor by all-trans retinoic acid in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 2000, **35** (1 Pt 2), 297-302.
22. NICKENIG G, STREHLOW K, WASSMANN S et al. Differential effects of estrogen and progesterone on AT(1) receptor gene expression in vascular smooth muscle cells. *Circulation*, 2000, **102**, 1828-1833.
23. DU Y, QIU J, NELSON SH et al. Regulation of type I ANG II receptor in vascular tissue : role of alpha1-adrenoreceptor. *Am J Physiol*, 1997, **273** (4 Pt 2), R1224-R1229.

24. LLORENS-CORTES C, GREENBERG B, HUANG H et al. Tissue expression and regulation of type I angiotensin II receptor subtypes by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Hypertension*, 1994, **24** (5), 538-548.
25. NIO Y, MATSUBARA H, MURASAWA S et al. Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction. *J Clin Invest*, 1995, **95**, 46-54.
26. ZHU YZ, ZHU YC, LI J et al. Effects of losartan on hemodynamic parameters and angiotensin receptor mRNA in rat heart after myocardial infarction. *JRAAS*, 2000, **1**, 257-262.
27. YAMAMOTO K, MASUYAMA T, SAKATA Y et al. Roles of renin-angiotensin and endothelin systems in development of diastolic heart failure in hypertensive hearts. *Cardiovasc Res*, 2000, **47**, 274-283.
28. IWAI N, INAGAMI T. Regulation of the expression of the rat angiotensin II receptor mRNA. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, **182**, 1094-1099.
29. STREHLOW K, WASSMANN S, BOHM M et al. Angiotensin AT1 receptor over-expression in hypercholesterolaemia. *Ann Med*, 2000, **32**, 386-389.
30. BUCHER M, ITTNER KP, HOBBAHN J et al. Downregulation of angiotensin II type I receptors during sepsis. *Hypertension*, 2001, **38**, 177-182.
31. DE GASPARO M, CATT KJ, INAGAMI T et al. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*, 2000, **52**, 415-472.
32. TOUYZ RM, SCHIFFRIN EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev*, 2000, **52**, 639-672.
33. BLUME A, HERDEGEN T, UNGER T. Angiotensin peptides and inducible transcription factors. *J Mol Med*, 1999, **77**, 339-357.
34. BHAT GJ, THEKKUMKARA TJ, THOMAS WG et al. Angiotensin II stimulates sis-inducing factor-like DNA binding activity. Evidence that the AT1A receptor activates transcription factor-Stat91 and/or a related protein. *J Biol Chem*, 1994, **269**, 31443-31449.
35. OMURA T, YOSHIYAMA M, ISHIKURA F et al. Myocardial ischemia activates the JAK-STAT pathway through angiotensin II signaling in vivo myocardium of rats. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, **33**, 307-316.
36. LEBRUN CJ, BLUME A, HERDEGEN T et al. Angiotensin II induces a complex activation of transcription factors in the rat brain : expression of Fos, Jun and Krox proteins. *Neuroscience*, 1995, **65**, 93-99.
37. BLUME A, LEBRUN CJ, HERDEGEN T et al. Increased brain transcription factor expression by angiotensin in genetic hypertension. *Hypertension*, 1997, **29**, 592-598.
38. MOELLENHOFF E, BLUME A, CULMAN J et al. Effect of repetitive icv injections of ANG II on c-Fos and AT (1)-receptor expression in the rat brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, **280**, R1095-R1104.
39. DUBEY RK, JACKSON EK, RUPPRECHT HD et al. Factors controlling growth and matrix production in vascular smooth muscle and glomerular mesangial cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1997, **6**, 88-105.
40. FORCE T, BONVENTRE JV. Growth factors and mitogen-activated protein kinases. *Hypertension*, 1998, **31**, (1 Pt 2), 152-161.
41. ITOH H, MUKOYAMA M, PRATT RE et al. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J Clin Invest*, 1993, **91**, 2268-2274.
42. GRAFE M, AUCH-SCHWELK W, ZAKRZEWICZ A et al. Angiotensin II-induced leukocyte adhesion on human coronary endothelial cells is mediated by E-selectin. *Circ Res*, 1997, **81**, 804-811.
43. HSUEH WA, LAW RE, DO YS. Integrins, adhesion, and cardiac remodeling. *Hypertension*, 1998, **31** (1 Pt 2), 176-180.
44. CHEN LS, CUDDY MP, LAVALLETTE LA. Regulation of human renin gene promoter activity : a new negative regulatory region determines the responsiveness to TNF alpha. *Kidney Int*, 1998, **54**, 2045-2055.
45. BONVENTRE JV. Phospholipase A2 and signal transduction. *J Am Soc Nephrol*, 1992, **3**, 128-150.
46. PUEYO ME, N'DIAYE N, MICHEL JB. Angiotensin II-elicited signal transduction via AT1 receptors in endothelial cells. *Br J Pharmacol*, 1996, **118**, 79-84.

47. FREEMAN EJ, RUEHR ML, DORMAN RV. ANG II-induced translocation of cytosolic PLA2 to the nucleus in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol*, 1998, **274** (1 Pt 1), C282-C288.
48. DULIN NO, ALEXANDER LD, HARWALKAR S et al. Phospholipase A2-mediated activation of mitogen-activated protein kinase by angiotensin II. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**, 8098-8102.
49. THANNICKAL VJ, FANBURG BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, **279**, L1005-L1028.
50. GRIENDLING KK, MINIERI CA, OLLERENSHAW JD et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1994, **74**, 1141-1148.
51. ZAFARI AM, USHIO-FUKAI M, AKERS M et al. Role of NADH/NADPH oxidase-derived H2O2 in angiotensin II-induced vascular hypertrophy. *Hypertension*, 1998, **32**, 488-495.
52. RAJAGOPALAN S, KURZ S, MUNZEL T et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest*, 1996, **97**, 1916-1923.
53. DU J, MENG XP, DELAFONTAINE P. Transcriptional regulation of the insulin-like growth factor-I receptor gene : evidence for protein kinase C-dependent and -independent pathways. *Endocrinology*, 1996, **137**, 1378-1384.
54. KRANZHOFER R, SCHMIDT J, PFEIFFER CA et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**, 1623-1629.
55. PUEYO ME, GONZALEZ W, NICOLETTI A et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**, 645-651.
56. UNGER T. The angiotensin type II receptor : variations on an enigmatic theme. *J Hypertens*, 1999, **17** (12 Pt 2), 1775-1786.
57. BLUME A, KASCHINA E, UNGER T. Angiotensin II type II receptors : signalling and pathophysiological role. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001, **10**, 239-246.
58. GRADY EF, SECHI LA, GRIFFIN CA et al. Expression of AT2 receptors in the developing rat fetus. *J Clin Invest*, 1991, **88**, 921-933.
59. SHANMUGAM S, LENKEI ZG, GASC JM et al. Ontogeny of angiotensin II type 2 (AT2) receptor mRNA in the rat. *Kidney Int*, 1995, **47**, 1095-1100.
60. WANG ZQ, MOORE AF, OZONO R et al. Immunolocalization of subtype 2 angiotensin II (AT2) receptor protein in rat heart. *Hypertension*, 1998, **32**, 78-83.
61. BUSCHE S, GALLINAT S, BOHLE RM et al. Expression of angiotensin AT(1) and AT(2) receptors in adult rat cardiomyocytes after myocardial infarction. A single-cell reverse transcriptase-polymerase chain reaction study. *Am J Pathol*, 2000, **157**, 605-611.
62. MATSUBARA H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res*, 1998, **83**, 1182-1191.
63. MIYATA N, PARK F, LI XF et al. Distribution of angiotensin AT1 and AT2 receptor subtypes in the rat kidney. *Am J Physiol*, 1999, **277** (3 Pt 2), F437-F446.
64. 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-function study using gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**, 10663-10667.
65. OHKUBO N, MATSUBARA H, NOZAWA Y et al. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation*, 1997, **96**, 3954-3962.
66. BAUTISTA R, SANCHEZ A, HERNANDEZ J et al. Angiotensin II type AT (2) receptor mRNA expression and renal vasodilatation are increased in renal failure. *Hypertension*, 2001, **38** (3 Pt 2), 669-673.
67. MAKINO I, SHIBATA K, OHGAMI Y et al. Transient upregulation of the AT2 receptor mRNA level after global ischemia in the rat brain. *Neuropeptides*, 1996, **30**, 596-601.
68. GALLINAT S, YU M, DORST A et al. Sciatic nerve transection evokes lasting 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.
69. LUCIUS R, GALLINAT S, ROSENSTIEL P et al. The angiotensin II type 2 (AT2) receptor promotes axonal regeneration in the optic nerve of adult rats. *J Exp Med*, 1998, **188**, 661-670.

70. NOUET I, NAHMIA I. SIGNAL Transduction from the Angiotensin II AT2 Receptor. *Trends Endocrinol Metab*, 2000, **11**, 1-6.
71. HAITHCOCK D, JIAO H, CUI XL et al. Renal proximal tubular AT2 receptor : signaling and transport. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, S69-S74.
72. KOHOUT TA, ROGERS TB. Angiotensin II activates the Na⁺/HCO₃⁻ symport through a phosphoinositide-independent mechanism in cardiac cells. *J Biol Chem*, 1995, **270**, 20432-20438.
73. SANDMANN S, YU M, KASCHINA E et al. Differential effects of angiotensin AT1 and AT2 receptors on the expression, translation and function of the Na⁺-H⁺ exchanger and Na⁺-HCO₃⁻ symporter in the rat heart after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **37**, 2154-2165.
74. GALLINAT S, BUSCHE S, SCHUTZE S et al. AT2 receptor stimulation induces generation of ceramides in PC12W cells. *FEBS Lett*, 1999, **443**, 75-79.
75. LEHTONEN JY, HORIUCHI M, DAVIET L et al. Activation of the de novo biosynthesis of sphingolipids mediates angiotensin II type II receptor-induced apoptosis. *J Biol Chem*, 1999, **274**, 16901-16906.
76. RUIZ-ORTEGA M, LORENZO O, RUPEREZ M et al. Angiotensin II activates nuclear transcription factor kappaB through AT (1) and AT (2) in vascular smooth muscle cells : molecular mechanisms. *Circ Res*, 2000, **86**, 1266-1272.
77. WIEMER G, SCHOLKENS BA, WAGNER A et al. The possible role of angiotensin II subtype AT2 receptors in endothelial cells and isolated ischemic rat hearts. *J Hypertens Suppl*, 1993, **11**, S234-S235.
78. LIU YH, YANG XP, SHAROV VG et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest*, 1997, **99**, 1926-1935.
79. SIRAGY HM, JAFFA AA, MARGOLIUS HS et al. Renin-angiotensin system modulates renal bradykinin production. *Am J Physiol*, 1996, **271** (4 Pt 2), R1090-R1095.
80. GOHLKE P, PEES C, UNGER T. AT2 receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanism. *Hypertension*, 1998, **31** (1 Pt 2), 349-355.
81. SOSA-CANACHE B, CIERCO M, GUTIERREZ CI et al. Role of bradykinin and nitric oxide in the AT2 receptor-mediated hypotension. *J Hum Hypertens*, 2000, **14**, S40-S46.
82. ISRAEL A, CIERCO M, SOSA B. Angiotensin AT(2) receptors mediate vasodepressor response to footshock in rats. Role of kinins, nitric oxide and prostaglandins. *Eur J Pharmacol*, 2000, **394**, 103-108.
83. GIRONACCI MM, VATTA M, RODRIGUEZ-FERMEPIN M, et al. Angiotensin-(1-7) reduces norepinephrine release through a nitric oxide mechanism in rat hypothalamus. *Hypertension*, 2000, **35**, 1248-1252.
84. LAMBERS DS, GREENBERG SG, CLARK KE. Functional role of angiotensin II type 1 and 2 receptors in regulation of uterine blood flow in nonpregnant sheep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, **278**, H353-H359.
85. STOLL M HA, JONAS U, ZHAOY et al. Identification of a Zinc Finger Homoeodomain Enhancer protein after AT2 receptor stimulation by differential mRNA display. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **2**, in press.
86. BURNIER M, MAILLARD M. The comparative pharmacology of angiotensin II receptor antagonists. *Blood Press*, 2001, **10**, 6-11.
87. TIMMERMANS PB. Pharmacological properties of angiotensin II receptor antagonists. *Can J Cardiol*, 1999, **15**, 26F-28F.
88. CHUNG O, UNGER T. Pharmacology of angiotensin receptors and AT1 receptor blockers. *Basic Res Cardiol*, 1998, **93**, 15-23.
89. KIRCH W, HORN B, SCHWEIZER J. Comparison of angiotensin II receptor antagonists. *Eur J Clin Invest*, 2001, **31**, 698-706.
90. CARSON P, GILES T, HIGGINBOTHAM M et al. Angiotensin receptor blockers : evidence for preserving target organs. *Clin Cardiol*, 2001, **24**, 183-190.
91. IGNARRO LJ. Endothelium-derived nitric oxide : actions and properties. *Faseb J*, 1989, **3**, 31-36.
92. FELETOU M, VANHOUTTE PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1996, **23**, 1082-1090.

93. SATOH H, HOSONO M, SATOH S. Distinctive effect of angiotensin II on prostaglandin production in dog renal and femoral arteries. *Prostaglandins*, 1984, **27**, 807-820.
94. FURCHGOTT RF, ZAWADZKI JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, **288**, 373-376.
95. VANHOUTTE PM. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. *Eur Heart J*, 1998, **19**, J7-J15.
96. DOHI Y, HAHN AW, BOULANGER CM et al. Endothelin stimulated by angiotensin II augments contractility of spontaneously hypertensive rat resistance arteries. *Hypertension*, 1992, **19**, 131-137.
97. VANHOUTTE PM. Is endothelin involved in the pathogenesis of hypertension ? *Hypertension*, 1993, **21** (6 Pt 1), 747-751.
98. FUJII K, OHMORI S, TOMINAGA M et al. Age-related changes in endothelium-dependent hyperpolarization in the rat mesenteric artery. *Am J Physiol*, 1993, **265** (2 Pt 2), H509-H516.
99. TSCHUDI MR, CRISCIONE L, NOVOSOL D et al. Antihypertensive therapy augments endothelium-dependent relaxations in coronary arteries of spontaneously hypertensive rats. *Circulation*, 1994, **89**, 2212-2218.
100. DOHI Y, CRISCIONE L, PFEIFFER K et al. Angiotensin blockade or calcium antagonists improve endothelial dysfunction in hypertension : studies in perfused mesenteric resistance arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994, **24**, 372-379.
101. RIZZONI D, PORTERI E, BETTONI G et al. Effects of candesartan cilexetil and enalapril on structural alterations and endothelial function in small resistance arteries of spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, **32**, 798-806.
102. SCHIFFRIN EL, DENG LY. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension*, 1995, **25** (4 Pt 2), 699-703.
103. SCHIFFRIN EL, PARK JB, INTENGAN HD et al. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation*, 2000, **101**, 1653-1659.
104. VON ZUR MUHLEN B, KAHAN T, HAGG A et al. Treatment with irbesartan or atenolol improves endothelial function in essential hypertension. *J Hypertens*, 2001, **19**, 1813-1818.
105. ONAKA U, FUJII K, ABE I et al. Antihypertensive treatment improves endothelium-dependent hyperpolarization in the mesenteric artery of spontaneously hypertensive rats. *Circulation*, 1998, **98**, 175-182.
106. GOTO K, FUJII K, ONAKA U et al. Renin-angiotensin system blockade improves endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertension*, 2000, **36**, 575-580.
107. HORNIG B, LANDMESSER U, KOHLER C et al. Comparative effect of ace inhibition and angiotensin II type I receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease : role of superoxide dismutase. *Circulation*, 2001, **103**, 799-805.
108. MCINTYRE M, BOHR DF, DOMINICZAK AF. Endothelial function in hypertension : the role of superoxide anion. *Hypertension*, 1999, **34** (4 Pt 1), 539-545.
109. TOUYZ RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 2000, **2**, 98-105.
110. ROSS R, GLOMSET J, HARKER L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol*, 1977, **86**, 675-684.
111. LI D, YANG B, PHILIPS MI et al. Proapoptotic effects of ANG II in human coronary artery endothelial cells : role of AT1 receptor and PKC activation. *Am J Physiol*, 1999, **276** (3 Pt 2), H786-H792.
112. KEIDAR S, ATTIAS J, SMITH J et al. The angiotensin-II receptor antagonist, losartan, inhibits LDL lipid peroxidation and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, **236**, 622-625.
113. VAUGHAN DE. AT(1) receptor blockade and atherosclerosis : hopeful insights into vascular protection. *Circulation*, 2000, **101**, 1496-1497.
114. CHEN H, LI D, SAWAMURA T et al. Upregulation of LOX-1 expression in aorta of hypercholesterolemic rabbits : modulation by losartan. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **276**, 1100-1104.

115. PRASAD A, TUPAS-HABIB T, SCHENKE WH et al. Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 2000, **101**, 2349-2354.
116. STRAWN WB, CHAPPELL MC, DEAN RH et al. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation*, 2000, **101**, 1586-1593.
117. NAKAMURA S, NAKAMURA I, MA L et al. Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type I receptor in vivo. *Kidney Int*, 2000, **58**, 251-259.
118. MULLER DN, MERVAALA EM, DECHEND R et al. Angiotensin II (AT(1)) receptor blockade reduces vascular tissue factor in angiotensin II-induced cardiac vasculopathy. *Am J Pathol*, 2000, **157**, 111-122.
119. BROWN NJ, VAUGHAN DE. Prothrombotic effects of angiotensin. *Adv Intern Med* 2000, **45**, 419-429.
120. CHEN HC, BOUCHIE JL, PEREZ AS et al. Role of the angiotensin AT(1) receptor in rat aortic and cardiac PAI-1 gene expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**, 2297-2302.
121. GOODFIELD NE, NEWBY DE, LUDLAM CA et al. Effects of acute angiotensin II type I receptor antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on plasma fibrinolytic parameters in patients with heart failure. *Circulation*, 1999, **99**, 2983-2985.
122. GRANGER JP, ALEXANDER BT, LLINAS MT et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*, 2001, **38** (3 Pt 2), 718-722.
123. DOERING TP, HALLER NA, MONTGOMERY MA et al. The role of AT1 angiotensin receptor activation in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, **178**, 1307-1132.
124. DECHEND R, HOMUTH V, WALLUKAT G et al. AT(1) receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation*, 2000, **101**, 2382-2387.
125. FERNANDEZ LA, TWICKLER J, MEAD A. Neovascularization produced by angiotensin II. *J Lab Clin Med*, 1985, **105**, 141-145.
126. LE NOBLE FA, SCHREURS NH, VAN STRAATEN HW et al. Evidence for a novel angiotensin II receptor involved in angiogenesis in chick embryo chorioallantoic membrane. *Am J Physiol*, 1993, **264** (2 Pt 2), R460-R465.
127. STOLL M, STECKELINGS UM, PAUL M et al. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest*, 1995, **95**, 651-657.
128. MEFFERT S, STOLL M, STECKELINGS UM et al. The angiotensin II AT2 receptor inhibits proliferation and promotes differentiation in PC12W cells. *Mol Cell Endocrinol*, 1996, **122**, 59-67.
129. MUNZENMAIER DH, GREENE AS. Opposing actions of angiotensin II on microvascular growth and arterial blood pressure. *Hypertension*, 1996, **27** (3 Pt 2), 760-765.
130. FUJIYAMA S, MATSUBARA H, NOZAWA Y et al. Angiotensin AT(1) and AT(2) receptors differentially regulate angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis by modulating heparin binding-epidermal growth factor (EGF)-mediated EGF receptor transactivation. *Circ Res*, 2001, **88**, 22-29.
131. LONCHAMPT M, PENNEL L, DUHAULT J. Hyperoxia/normoxia-driven retinal angiogenesis in mice : a role for angiotensin II. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, **42**, 429-432.
132. HIKICHI T, MORI F, TAKAMIYA A et al. Inhibitory effect of losartan on laser-induced choroidal neovascularization in rats. *Am J Ophthalmol*, 2001, **132**, 587-589.
133. POWELL JS, CLOZEL JP, MULLER RK et al. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science*, 1989, **245**, 186-188.
134. KAUFFMAN RF, BEAN JS, ZIMMERMAN KM, et al. Losartan, a nonpeptide angiotensin II (Ang II) receptor antagonist, inhibits neointima formation following balloon injury to rat carotid arteries. *Life Sci*, 1991, **49**, PL223-PL228.
135. LAFLAMME L, GASPARO M, GALLO JM et al. Angiotensin II induction of neurite outgrowth by AT2 receptors in NG108-15 cells. Effect counteracted by the AT1 receptors. *J Biol Chem*, 1996, **271**, 22729-22735.
136. TSUZUKI S, EGUCHI S, INAGAMI T. Inhibition of cell proliferation and activation of protein tyrosine phosphatase mediated by angiotensin II type 2 (AT2) receptor in R3T3 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, **228**, 825-830.

137. GOTO M, MUKOYAMA M, SUGA S et al. Growth-dependent induction of angiotensin II type 2 receptor in rat mesangial cells. *Hypertension*, 1997, **30** (3 Pt 1), 358-362.
138. FISCHER JW, STOLL M, HAHN AW et al. Differential regulation of thrombospondin-1 and fibronectin by angiotensin II receptor subtypes in cultured endothelial cells. *Cardiovasc Res*, 2001, **51**, 784-791.
139. AKISHITA M, HORIUCHI M, YAMADA H et al. Inflammation influences vascular remodeling through AT2 receptor expression and signaling. *Physiol Genomics*, 2000, **2**, 13-20.
140. WU L, IWAI M, NAKAGAMI H et al. Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury. *Circulation*, 2001, **104**, 2716-2721.
141. FALKENHAHN M, FRANKE F, BOHLE RM et al. Cellular distribution of angiotensin-converting enzyme after myocardial infarction. *Hypertension*, 1995, **25**, 219-226.
142. STAUSS HM, ZHU YC, REDLICH T et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in infarct-induced heart failure in rats : bradykinin versus angiotensin II. *J Cardiovasc Risk*, 1994, **1**, 255-262.
143. VAN Kats JP, DUNCKER DJ, HAITSMA DB et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade prevent cardiac remodeling in pigs after myocardial infarction : role of tissue angiotensin II. *Circulation*, 2000, **102**, 1556-1563.
144. XIA QG, CHUNG O, SPITZNAGEL H et al. Significance of timing of angiotensin AT1 receptor blockade in rats with myocardial infarction-induced heart failure. *Cardiovasc Res*, 2001, **49**, 110-117.
145. LIU YH, YANG XP, SHAROV VG et al. Paracrine systems in the cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Hypertension*, 1996, **27**, 7-13.
146. 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**, 1787-1796.