

Kardiyovasküler Sistem ve Anjiotensin II Tip 2 Reseptörü (AT₂)

Hakan Parlakpınar*, Muhammed Yanılmaz*, Seda Ağlamış*, Ahmet Acet*

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, Malatya

Anjiotensin II (AII) gelişimsel, fizyolojik ve patolojik süreç içinde hücrel büyüme düzenlemekle birlikte, renin-anjiotensin sisteminin de etkili bir peptididir. AII'nin kardiyovasküler hemodinamiyi düzenlemesindeki rolü oldukça güçlü şekilde kanıtlanmıştır. Birçok çalışmada AT₁ ve AT₂ reseptörleri şeklinde tanımlanan, birbirinden farklı en az 2 tane Anjiotensin II reseptör subtipi olduğu ortaya konulmuştur. AII kardiyovasküler sistem (KVS) üzerindeki pek çok etkisini AT₁ reseptörü üzerinden gerçekleştirmekte olup, AT₂ reseptörünün katkısı ise çok fazla bilinmemektedir. AT₁ ve AT₂ reseptörlerinin, hücre büyümesi ve kan basıncı düzenlenmesinde birbirine zıt etkileri vardır. Biz bu derlemede AT₂ reseptörlerinin KVS üzerindeki etkilerini ele alacağız.

Anahtar Kelimeler: Renin, Anjiotensin II, AT₂ Reseptör, Kardiyovasküler Sistem.

Cardiovascular System and Angiotensin II Type 2 Receptor (At₂)

Angiotensin II, the effector peptide of the renin angiotensin system, regulates cellular growth in response to developmental, physiological, and pathological processes. It is well established that Angiotensin II has an important role in regulating cardiovascular hemodynamics and structure. Multiple lines of evidence have suggested the existence of at least two distinct Angiotensin II receptor subtypes, as AT₁ and AT₂ receptors. Most of the known effects of Angiotensin II in cardiovascular tissues are attributable to the AT₁ receptor, but less is known about the AT₂ receptor. AT₁ and AT₂ receptors may exert opposite effects in terms of cell growth and blood pressure regulation. Herein, we will discuss the role of the AT₂ receptor in the cardiovascular system.

Key Words: Renin, Angiotensin II, AT₂ Receptor, Cardiovascular System

Anjiotensin (AII), Renin-Anjiotensin Sistemi (RAS)'nin asıl, aktif mediatörüdür. Kan volümü ve vasküler rezistansı düzenlemedeki önemli rolünden dolayı, kardiyovasküler homeostazın düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Her ne kadar AII asıl mediatör ise de Anjiotensinojen (A₀)'den orjin alan AIII (A 2-8), AIV (A 3-8) ve A1-7'nin de rolü olduğu bilinmektedir.¹⁻³ AII'den aminopeptidazların etkisi ile AIII ve AIV oluşurken, A1-7; doku endopeptidazları denen nötral endopeptidaz (NEP) 24.11, NEP 24.15 ve NEP 24.26' ların AII'e etkisi ile oluşmaktadır.⁴

AII'nin geniş spektrumlu bir doku hedefi vardır; adrenaller, böbrekler, beyin, hipofiz bezi, damar düz kasları, ve sempatik sinir sistemi gibi. Anjiotensin sadece dolaşımda bulunan hormon olmayıp, aynı zamanda beyin, kalp, böbrek ve kan damarları gibi pek çok dokuda da üretilir. Böylelikle, AII hem parakrin hem de otokrin hormon görevi yapar. Hücre büyümesinde proliferasyon ve ekstrasellüler matris oluşumunu da kontrol eden önemli görevler üstlenmiştir. Diğer peptid hormonlar gibi AII de hedef hücrelerin plazma membranlarında yerleşik bulunan reseptörler aracılığı ile etki eder.¹

1980 yılından itibaren yapılan çalışmalar, AII için AT₁ ve AT₂ isimli birbirinden farklı iki reseptör alt tipi tanımlanmıştır. Daha sonraki çalışmalar ise AT₃ ve AT₄ reseptörlerinin varlığını göstermiş olsa da yeterince klonlama çalışmaları yapılmadığı için bu reseptör fonksiyonları hakkındaki bilgiler kısıtlıdır.⁵

Şu ana kadar yapılmış çalışmalar AII'nin kardiyovasküler sistem (KVS) de pek çok etkisinin AT₁ reseptörü üzerinden gerçekleştiğini göstermekte olup, AT₂ reseptörünün katkısı ise çok fazla bilinmemektedir.⁶

Yapılan pek çok çalışmalar AT₂ reseptörünün, AT₁' e antagonistik etkisinin olduğunu göstermektedir. Örneğin, AT₂ reseptörü; AT₁'e zıt olarak, büyümeyi inhibe edici, antihipertrofik ve proapoptotik özellikler taşımaktadır.⁷ AT₂ reseptör agonisti olarak CGP42112A bilinirken, AT₂ antagonistleri; PD123319, PD123317, ve PD123310'dur. PD123319' un yarı ömrü dakikalarla sınırlı olduğu için deneysel çalışmalar çoğunlukla infüzyon şeklinde yapılmaktadır.⁸⁻⁹

Miyokardiyumdaki AT₂ reseptörünün fonksiyonu çok iyi tanımlanmamış olmakla beraber, yakın zamanlarda yapılan hücre kültürü çalışmaları AT₂ reseptör uyarımının, neonatal sıçan kardiyomyositlerinde ve fibroblastlarda AT₁ reseptör uyarımıyla oluşan büyümeyi inhibe ettiğini göstermiştir.¹⁰

Miyokardiyal fonksiyon ve yapının tanımlanmasında bu reseptörlerin oranları farklı patolojik durumlar altında değişmektedir. Miyokardiyal AT₂ reseptör yoğunluğu, deneysel miyokardiyal infarktüs (MI) modelinde infarkt sahası içinde, infarktan bir gün sonra artmış olarak görünür ve yedi gün sonra hem infarkta hem de non-infarkta alanlarda AT₂ reseptör yapımı artar.¹¹ Yine deneysel hipertrofiye sıçan kalbinde AT₂ reseptör yoğunluğu AT₁'e göre artmış olarak bulunmuştur.¹² Ayrıca yetmezlikli insan kalbinde de AT₂/AT₁ oranı artmış olarak tespit edilmiştir.¹³

Bir grup çalışmacı, end-stage iskemik kalp hastalığı veya dilate kardiyomyopati (KMP)'li hastaların ventriküllerinin çok yoğun AT₂ reseptör bölgesi içerdiklerini göstermişlerdir.¹⁴ Liu ve ark. da¹⁵ sol ventrikül end-diastolik ve end-sistolik volüm artışı (LVEDV, LVESV) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) azalması, interstisyel kollajen azalması ve kardiyomyosit çapında olan düzelmelerin AT₁ reseptör blokajı tarafından olduğunu ve bu iyileşmeye AT₂ reseptörünün de katkıda bulunduğunu ve AT₂ antagonistlerinin ise bu faydalı etkiyi ortadan kaldırdığını göstermişlerdir. Sonuç olarak AT₁ blokajı sonucunda artan A II, AT₂ reseptör uyarımı yapar ve böylelikle AT₁ reseptörüne antagonistik etkiler oluşur.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar KVS'nin şekillenmesinde AT₂ reseptörünün programlı hücre ölümü olarak tanımlanan apoptozisi artırdığını da göstermiştir. Yine A II'nin kaspaz kaskadını aktive ederek apoptozis üzerine olan uyarıcı etkisinin AT₂ reseptör blokajı ile ortadan kalkmasının gösterilmesi de bu reseptörün apoptozisteki rolünü kanıtlamıştır (Tablo 1).^{16,17}

Tablo 1: AT₂ reseptörünün KVS' deki fizyolojik rolü.

Etki	Hücre veya doku
Büyüme inhibisyonu	Damar düz kas hücresi (VSMC)
Endotel hücresi Kardiyomyosit Kardiyak fibroblast	
Proapoptozis Endotel hücresi Kardiyomyosit	VSMC
Farklılaşma Nöronal hücre	VSMC
Hüresel matrikste azalma Koronar arter ve mikrodamarlar Aorta	Kalp
Kronotropik etkide azalma	Kalp
Kardiyak fonksiyonlarda iyileşme (LVEDV, LVESV, EF)	Kalp

AT₂ Reseptörü ve Kalp

Önceki çalışmalar erişkin sıçan kalbinde % 50 oranında AT₁ % 50 oranında da AT₂ reseptörü tespit ederlerken, yakın zamanda tek hücre çalışmaları kullanarak belirlenmiştir ki erişkin sıçan kalbinde % 50 oranında AT₁ ve % 10 oranında AT₂ reseptörü mevcut olup, geri kalanın büyük çoğunluğu ise skar dokusudur.^{5,18} Otoradyografik çalışmalar da sıçan kalbinde doğumdan sonra AT₁ reseptörünün 2 kat daha fazla olduğunu göstermiştir.¹⁹ Sıçanlarda ve farelerde yapılan çalışmalar, AT₂ reseptör mRNA' sının fetal dönemlerde yüksek iken, doğumdan sonra hızla düştüğünü göstermiştir.⁷ Yine neonatal sıçan kardiyomyositlerinden yapılan primer kültür çalışmaları fetal yaşama göre % 50 oranında AT₂ reseptöründe azalma göstermişken AT₁ reseptörlerinde değişme olmamıştır.²⁰

Her ne kadar erişkin yaşamda AT₂ reseptör yoğunluğu düşse de, kardiyak hipertrofi, MI, KMP, konjestif kalp yetmezliği (KKY) gibi patolojik durumlarda bu reseptör sayısında belirgin artış olmaktadır.²¹ İlginç olarak, end-stage insan kalbinde AT₂ reseptörleri total AII reseptörlerinin % 65'ini oluşturmaktadır. Belki de kalp yetmezliğinin şiddeti ile AT₂ reseptör yoğunluğu arasında bir korelasyon bulunmaktadır.²² Wharten ve ark.²³ son evre iskemik kalp hastalığı veya dilate KMP'li hastaların ventriküllerinin infarkta alanlarında, interstisyel ve endokardiyal bölgelerinde non-infarkta alanlara oranla istatistiksel anlamlı yoğunlukta AT₂ reseptörü bağlama alanlarını göstermişlerdir. Ayrıca Ohkubo ve ark. da²⁴ KMP'li hamsterların kalp yetmezliği

Kardiyovasküler Sistem ve Anjiyotensin II Tip 2 Reseptörü (AT₂)

esnasında hem AT₁ hem de AT₂ reseptör yapımında (sırasıyla % 153 ve % 72) artış rapor etmişlerdir. Dilate KMP'li hastalarda yapılan bir çalışmada da AT₂ reseptörünün hem protein hem de mRNA seviyesinin akut veya iyi organize olmuş MI vakasıyla karşılaştırıldığında üç kat daha fazla arttığı buna karşılık; AT₁ reseptör yapımında ise azalma olduğu görülmüştür.

AT₂ Reseptörü ve Kan Basıncı

RAS aktivasyonu; vasküler hipertrofi, vazokonstriksiyon, su ve tuz tutumu ile gelişen hipertansiyon ile sonuçlanır. Bu etkilere dominant olarak AT₁ reseptörü aracılık ederken diğer AII'ye bağlı etkiler; hücre ölümü, vazodilatasyon, natriürezis AT₂ reseptörü aracılığıyla olur.²⁵

AT₂ reseptör geni silinmiş farelerde yapılan çalışmalar, kontrole göre yüksek kan basıncı göstermiştir. Yani AT₂ reseptörünün vazodilatasyon yapıcı etkisi vardır.⁷ Bu etkisini nitrik oksit (NO) ve bradikinin aracılığı ile yaptığı düşünülmektedir. AT₁ reseptör aktivasyonu; tirozin kinazın indüklediği protein fosforilasyonu, araşidonik asit metabolit üretimi, reaktif oksidan ürün aktivitelerinde değişme, intrasellüler Ca⁺² konsantrasyonunda artma yaparken, AT₂ reseptör aktivasyonu, bradikinin, NO, ve prostoglandin (PG) üretimine yol açar.²⁵

Hayvan çalışmalarında AT₂ reseptörü aşırı üretime zorlandığında AII infüzyonunun basınçta artış yapmayı, AT₁ reseptör blokajı yapıldığı zaman da AII'nin kan basıncında düşme yapması AT₂ reseptörünün kan basıncında vazokonstriktör cevabı düzenleyici etkisini göstermektedir.²⁶ Hayvan modellerinde AT₂ reseptör antagonistleri mikrovasküler dansitede ve kan basıncında artışa yol açmıştır. Yapılan çalışmalar AT₂-Bradikinin-sGMP kaskadının, kan basıncının renal kontrolüyle ilişkisi olduğunu ortaya çıkarmıştır.²⁷ Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, AII infüzyonu ile hipertansif sıçanlarda artmış olan vasküler sGMP konsantrasyonunun losartan uygulamasıyla daha da arttığı buna karşılık, AT₂ reseptör uyarımı NO artışına yol açarak AT₁ reseptör antagonistlerinin fizyolojik ve terapötik etkilerine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir.²⁸ Eğer dolaşımında veya dokuda AII konsantrasyonu artacak olursa, bu AT₂ reseptörünü uyarabilir ve böylelikle AT₁ antagonistlerinin vazoinhibitör etkisine katkıda bulunur. Ayrıca hipertansif sıçanlara AT₂ agonisti olan CGP-42112 uygulaması ortalama arteriyel basınçta azalma yaparken, selektif AT₂ reseptör antagonisti PD123319 bu etkiyi kaldırmıştır.²⁹

AT₂ reseptörünün sinyal mekanizmaları da iyi tanımlanmış değildir. Bazı durumlarda Gi proteinlerle eşleşerek etki gösterirler. Nöronlarda ve muhtemelen diğer dokularda da protein serin/treonin fosfataz PP2A aktivasyonu yaparak geç tip K⁺ kanal aktivasyonuna yol açarlar. İkinci bir sinyal mekanizması fosfotirozin fosfataz aktivasyonu yapmasıdır. Bu olay, normal dokuların kontrolsüz çoğalmasını hızlı bir şekilde önleyerek büyümeye zıt etki gösterir.sGMP oluşumunu takiben, NO salınımı da intrasellüler diğer önemli bir AT₂ reseptör etkisidir. Özellikle vasküler yapı ve böbrek dokusunda etkisi görülür. Ayrıca T-tip Ca⁺² kanallarını da kapattığı gösterilmiştir. Ayrıca bu reseptör aktivasyonunun protein tirozin fosfatazın inhibisyonu veya aktivasyonu ile ilişkili olduğu, guanilat siklaz inhibisyonu yaptığı ve hücre membranındaki K⁺ kanallarının kapanmasına yol açtığı da belirtilmiştir.⁵

Koroner arteri bağlayarak oluşturulan kalp yetmezlikli sıçan modellerinde yapılan çalışmalar; AT₁ reseptör antagonistlerinin LVEDV, LVESV, ve LV end diastolik çapta iyileşme oluşturduğunu, fakat bu yararlı etkinin AT₂ antagonistleri ile ortadan kalktığını göstermiştir.¹⁵ Yine domuzlarda yapılan bir koroner arter bağlama modelinde de AT₂ reseptör antagonistleri hemodinamik parametreler üzerine AT₁ reseptör antagonistlerinin yararlı etkisini önlemiştir.³⁰ Her iki çalışmada da ilginç olan; bradikinin inhibisyonunun LV fonksiyonlardaki iyileşmeyi ortadan kaldırması, AT₂ reseptör aktivasyonunun klinik faydalı etkilerinin hiç olmazsa bir kısmına bradikininin aracılık ettiğini göstermektedir. Bununla beraber, kronik AT₂ reseptör inhibisyonu aortik kollajen birikimi, hipertrofi ve fibroziste azalma gibi faydalı etkiler de göstermektedir. Bir çalışmada da AT₂ reseptör antagonisti verilmesi plazmada AII konsantrasyon artışına yol açmamıştır.²⁵ Yine spontan hipertansif sıçanlarda PD123319 ile kronik tedavinin AT₁ reseptör mRNA sında artışa yol açarken; aortik AT₂ reseptör mRNA'sını, düz kas hücrelerinin media tabakasındaki hipertrofiyi ve aortik kollajen içeriğini azaltmıştır.³¹ Bazı çalışmalarda da AII'nin yol açtığı hipertansiyonu, AT₁ reseptör antagonistleri ortadan kaldırırken, AT₂ blokajı etkisiz kalmıştır. Bunun cevabı belki de AT₂ reseptörü hipertrofik bir cevap içermektedir. AT₂ reseptör aktivasyonunun AII' nin proinflatuar etkilerinden bazılarının aracılık ettiği de bildirilmiştir.²⁵ İnsan kalbinde ex-vivo yapılan çalışmalar KVS'nin fizyopatolojik şekillenmesinde AT₂ reseptör protein yapımının, AT₁ reseptör proteinleri azaldığında dahi devam ettiğini göstermiştir. Yetmezlikli insan kalbinde de fibroblastlarda AT₂ reseptör gen yapımı ve

proteinlerinde artış görülmesi, AT₂ reseptörünün fibrozisi artırdığı ve ventriküler şekillenmede rolünü desteklemektedir.³²

AT₁ reseptörünün sıçan kardiyomiyositlerinde oluşturduğu hipertrofinin AT₂ reseptör inhibisyonu ile ortadan kalkması, bu reseptörün kardiyak hipertrofi üzerine tonik inhibitör etkisinin olduğunu göstermektedir.¹⁰ Hipertansiyon tedavisinde anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Kalp yetmezlikli hastalarda da ADE inhibitörlerinin kardiyak fonksiyonlarda ve remodelingde iyileşme yapması ve beklenen yaşam süresini uzatması iyi anlaşılmıştır. AT₁ antagonistleri antihipertansif tedavide kullanıma girmiş önemli ilaç sınıfını oluşturmaktadır. Fakat AT₁ reseptör antagonistlerinin yararlı etkisinin tamamen AT₁ reseptörü üzerinden olmadığı düşünülmektedir.⁷ Yapılan pek çok çalışmada AT₁ reseptörü blokajı ile ortaya çıkan faydalı etkilerin AT₂ reseptör antagonistlerince ortadan kalkması; hipertansiyon ve KVS hastalarının tedavi stratejilerinde AT₂ reseptörleri hakkında ileri çalışmalara ve tanımlamalara ihtiyaç doğurmuştur.

KAYNAKLAR

1. Wright JW, Krebs LT, Stobb JW, Harding JW. The Angiotensin IV system: Functional implications. *Front Neuroendocrinol*, 1995; 16: 23-52.
2. Hanesworth JM, Sardinia MF, Krebs LT, Hall KL, Harding JW. Elucidation of a specific binding site for angiotensin II (3-8), Angiotensin IV, in mammalian heart membranes. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993; 266(2): 1036-1053.
3. Benter LF, Ferrario CM, Morris M, Diz DL. Chronic intravenous angiotensin (1-7) infusions activate antihypertensive mechanisms in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*, 1994; 7(4): H22.
4. 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: 641.
5. Gasparo MD, Catt KJ, Inagami JW, Wright JW, Unger TH. International union of pharmacology. XXIII. The Angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*, 2000; 52: 415-472.
6. Lazard D, Briensutren MM, Villageois P, Mattei MG, Strosberg AD, Nahmias C. Molecular characterization and chromosome localization of a human angiotensin II AT₂ receptor gene highly expressed in fetal tissues. *Receptors Channels*, 1994; 2: 271-280.
7. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Brief Review*, 1999; 33: 613-621.
8. Gunter W. The road not taken: role of angiotensin II type receptor in pathophysiology. *Neprol Dial Transplant*, 2002; 17: 195-198.
9. Schuijt MP, Basdew M, Van Veghel R, De Vries R, Saxena PR, Schoemaker RG, Jan Danser AH. AT₂ receptor-mediated vasodilation in the heart: effect of myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001; 281: H2590-H2596.
10. Booz GW, Baker KM. Role of type 1 and type 2 angiotensin receptors in in angiotensin II- induced cardiomyocyte hypertrophy. *Hypertension*, 1996; 28: 635-640.
11. Nio Y, Matsuhara H, Murawawa S, Kanasaki M, Inada M. Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction. *J Clin Invest*, 1995; 95: 46-54.
12. Lopez J, Lorell BH, Ingelfinger JR, Weinberg EO, Schunkert H, Diamant D, Tang SH. Distribution and function of cardiac angiotensin AT₁- and AT₂-receptor subtypes in hypertrophied rat hearts. *Am J Physiol*, 1994; 36: H844-H852.
13. Dzau VJ, Horiuchi M. Differential expression of angiotensin receptor subtypes in the myocardium: a hypothesis. *Eur Heart J*, 1996; 17: 978-980.
14. Haywood GA, Gullestad L, Katsuya T, Hutchinson HG, Pratt RE, Horiuchi M, Fowler MB. AT₁ and AT₂ receptor gene expression in human heart failure. *Circulation*, 1997; 95:1201-1206.
15. Liu Y-H, Yang X-P, Sharov VG, Nass O, Sabah HN, Peterson E, Carretero OA. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type I receptor antagonists in rats with heart failure. *J Clin Invest*, 1997; 99: 1926-1935.
16. Yamada T, Akishita M, Pollman M, Gibbons GH, Dzau VJ, Horiuchi M. Angiotensin II type 2 receptor mediates vascular smooth muscle cell apoptosis and antagonizes angiotensin type I receptor action: an in vitro gene transfer study. *Life Sci*, 1998; 63: PL289-PL295.
17. Masaki, Kurihara T, Yamaki A, Inomata N, Nozawa Y, Mori Y, Murasawa S, Kizima K, Maruyama K, Horiuchi M, Dzau VJ, Takahashi H, Iwasaka T, Inada M, Matsubara H. Cardiac-specific overexpression of angiotensin II AT₂ receptor causes attenuated response to AT₁ receptor-mediated pressor and chronotropic effects. *J Clin Invest*, 1998; 101: 527-535.
18. Busche S, Gallinat S, Bohle RM, Reinecke A, Seebeck J, Franke F, Fink L, Zhu M, Summers C, Unger T. Expression of AT₁ and AT₂ receptors in adult rat cardiomyocytes after myocardial infarction: a single-cell RT-PCR study. *Am J Pathol*, 2000; 157: 605-611.
19. Sechi LA, Griffin CA, Grady EF, Kalinyak JE, Schambelan M. Distribution of angiotensin II receptor subtypes in rat heart. *Circ Res*, 1992; 71: 1482-1489.
20. Matsubara H, Kanasaki M, Murasawa S, Tsukaguchi Y, Nio Y, Inada M. Differential gene expression and regulation of angiotensin II receptor subtypes in rat cardiac fibroblasts and cardiomyocytes in culture. *J Clin Invest*, 1994; 93: 1592-1601.
21. Unger T. The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme. *J Hypertens*, 1999; 17: 1775-86.
22. Rogg H, de Gasparo M, Graedel E, Stulz P, Burkart F, Eberhard M, Erne P. Angiotensin II receptor subtypes in human atria and evidence for alterations in patients with cardiac dysfunction. *Eur Heart J*, 1996; 17: 1112-1120.
23. Wharton J, Morgan K, Rutherford RA, Catravas JD, Chester A, Whitehead BF, De Leval MR, Yacoub MH, Polak JM. Differential distribution of angiotensin AT₂ receptors in normal and failing human heart. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998; 284: 323-336.
24. Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y, Mori Y, Murasawa S, Kijima K, Maruyama K, Masaki H, Tsutsumi Y, Shibazaki Y, Iwasaka T, Inada M. 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.
25. Berry C, Touyz R, Dominiczak AF, Webb RC, Johns DG. Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001; 281: 2337-2365.
26. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res*, 1998; 83: 1182-1191.
27. Moore AF, Heiderstadt NT, Huang E, Howell NL, Wang ZQ, Siragy H, Carey RM. Selective inhibition of the renal angiotensin type 2 receptor increases blood pressure in conscious rats. *Hypertension*, 2001; 37: 1285-1291.
28. Giasson E, Meloche S. Role of p70 S6 protein kinase in angiotensin II-induced protein synthesis in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 1995; 270: 5225-5231.
29. Barber MN, Sampey DB, Widdop RE. AT₂ receptor stimulation enhances antihypertensive effect of AT₁ receptor antagonist in hypertensive rats. *Hypertension*, 1999; 34: 1112-1116.
30. Andreas J, Rainer S, Hilmar D, Matthias B, Gerde H, Fese F. Infarct size reduction by AT₁-receptor blockade through a signal cascade of AT₂-receptor activation, bradykinin and prostaglandins. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 1787-1796.
31. Otsuka S, Sugano M, Makino N, Sawada S, Hata T, Niho Y. Interaction of mRNAs for angiotensin II type 1 and type 2 receptors to vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 1998; 32: 467-472.
32. Tsutsumi Y, Matsubara H, Ohkubo N, Mori Y, Nozawa Y, Murasawa S, Kijima K, Maruyama K, Masaki H, Moriguchi Y, Shibasaki Y, Kamihata H, Inada M, Iwasaka T. Angiotensin II type 2 receptor is upregulated in human heart with interstitial fibrosis, and cardiac fibroblasts are the major cell type for its expression. *Circ Res*, 1998; 83: 1035-1046.

Yazışma Adresi:

Dr.Hakan Parlakpınar
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Farmakoloji AD, 44250 Malatya
Tel : 422 341 0660-1309
Fax : 422 341 0036
E-posta : hparlakpınar@inonu.edu.tr