

# IMPLICAȚII ALE SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON ÎN BOALA HEPATICĂ CRONICĂ

*The involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in the chronic liver disease*

Dr. Oana Șchiopu<sup>1</sup>, Prof. Dr. D. Olteanu<sup>1</sup>, Dr. Cristina Olariu<sup>2</sup>, Dr. I.F. Bach<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Universitar de Urgență, București

<sup>2</sup>Institutul de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș“, București

## REZUMAT

În prezent există un interes crescând asupra implicării sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) în bolile hepatice cronice, recunoscut fiind pentru rolul major pe care îl are în injuria tisulară și fibroză.

Alături de SRAA clasic, identificarea în anul 2000 a enzimei 2 de conversie a angiotensinei (ACE2), un omolog al ACE, a deschis noi perspective asupra efectelor SRAA.

SRAA acționează la nivel tisular local și chiar și la nivel intracelular, exercitând prin diferiți receptori funcții paracrine, endocrine și intracrine, mediind o varietate de acțiuni fiziologice opuse, inclusiv vasoconstricție/vasodilatație, fibroză/antifibroză și inflamație/antiinflamație, fiind văzut astăzi ca un sistem dual: o componentă vasoconstrictoare formată din enzima de conversie a angiotensinei – angiotensina II – receptorii AT-1 și o componentă vasodilatatoare formată din enzima de conversie a angiotensinei 2 – angiotensina (1-7) – receptorii Mas.

Blocarea SRAA clasic sau stimularea SRAA alternativ reprezintă potențiale opțiuni pentru terapia antifibrotică și a hipertensiunii portale.

**Cuvinte cheie:** hepatopatie, fibroză, renină, angiotensină, receptori

## ABSTRACT

There is emerging interest regarding the implication of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the chronic liver disease, knowing the fact that it plays a major role in tissue injury and fibrosis.

Alongside the classic RAAS, the discovery in 2000 of the angiotensin converting enzyme 2, a homolog of the angiotensin converting enzyme has opened new perspectives about the effects of RAAS.

RAAS acts at tissular level and even at intracellular level through different receptors determining paracrine, endocrine and intracrine functions and mediating a variety of physiological opposing actions such as vasoconstriction/vasodilation, fibrosis/anti-fibrosis and inflammation/anti-inflammation, being recognized today as a dual system: a vasoconstrictor component, angiotensin converting enzyme-angiotensin II-AT-1 receptors, and a vasodilator component, angiotensin converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas receptors.

Inhibiting the classic RAAS or stimulating the alternative RAAS represent potential therapeutically options for fibrosis and portal hypertension.

**Key words:** hepatopathy, fibrosis, renin, angiotensin, receptors

Importanța bolii hepatice cronice, a modificărilor fiziopatologice care apar și a mecanismelor patologice implicate este dată de numărul crescând de bolnavi diagnosticați anual cu afectare hepatică, precum și de posibilitățile terapeutice relativ limitate existente actual pentru acest grup de pacienți. Astfel, pe baza studiilor și observațiilor fiziopa-

tologice vor putea fi urmărite strategii farmacologice noi care să răspundă prevenirii complicațiilor bolii hepatice cronice și tratamentului eficient al pacienților.

În evoluția hepatopatiilor cronice apare fibroza hepatică, proces dinamic ce implică inflamație progresivă și depunere de matrice extracelulară și în

Adresa de corespondență:

Dr. Oana Șchiopu, Spitalul Universitar de Urgență, Splaiul Independenței Nr. 169, București

patogeneza căruia s-a dovedit importanța celulelor hepatice stelate, a celulelor Kupffer și a altor tipuri de celule hepatice (1).

Rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) în determinarea injuriei tisulare și fibrozei din boli cronice precum boala renală cronică, diabetul zaharat, diverse boli cardiovasculare (2,3,4,5) este dovedit și general acceptat, extrapolarea acestui rol și în cadrul mecanismelor patogenice din hepatopatiile cronice fiind susținută de observația experimentală a suprareglării componentelor intrahepatice ale SRAA (6,7,8) (Arroyo et al. au demonstrat implicarea SRAA în reglarea fluxului sanguin hepatic) și a ameliorării fibrozei hepatice prin blocarea SRAA (9,10,11,12,13).

Efectorul principal al SRAA, octapeptidul angiotensină II, acționează la nivelul organelor țintă prin intermediul receptorilor specifici de suprafață AT-1 și AT-2 (Vinson et al, 1995).

Astfel, prin intermediul receptorului AT-1 care este prezent ubicuitar în organism și care are expresie crescută la nivelul septurilor fibroase din ficatul cirotic, SRAA determină o serie de efecte de tipul: vasoconstricție, eliberare de vasopresină și aldosteron, retenție de apă și sodiu și potențare a activității simpatice, proliferare celulară, hipertrofie ventriculară stângă, nefroscleroză, hipertrofie a mediei vasculare, disfuncție endotelială, formare de neointimă și procese care conduc către ateroscleroză (Gasparo et al, 2000; Kaschina and Unger, 2003), producere de specii reactive de oxigen (inhibarea NADPH-oxidazei receptorului AT-1 atenuând lezarea și fibroza hepatică) și stimulare a inhibitorului tisular de metaloproteinază-1 (14).

În privința efectelor determinate prin intermediul receptorului AT-2 care este prezent în principal la nivelul uterului, țesutului adrenal medular și țesutului fetal, dar și în creier (Timmermans et al, 1993; Chung et al, 1996), acestea se referă la controlul natriurezei, temperaturii corporale, presiunii arteriale, reproducerii, diferențierii celulare, reparării tisulare și apoptozei celulare (Stoll et al, 1995; Meffert et al, 1996; Horiuchi et al, 1999; Steckelings et al, 2005; Aulakh et al, 2007).

Receptorii AT-2 sunt slab reprezentați la nivelul ficatului, astfel încât acțiunea SRAA se realizează predominant prin intermediul receptorilor AT-1 de la nivelul hepatocitelor, celulelor biliare ductale, celulelor stelate hepatice, miofibroblaștilor, celulelor Kupffer și celulelor endoteliale vasculare (16).

Studii recente arată că angiotensina II exercită o activitate proangiogenică puternică, stimulând expresia factorului de creștere al endoteliului vascular,

angiogeneza fiind implicată în diverse evenimente patologice, inclusiv în creșterea tumorală și dezvoltarea fibrozei, aceasta din urmă fiind determinată de capilarizarea sinusoidală și activarea celulelor stelate hepatice de către același factor de creștere endotelială. Astfel, s-a propus terapia inhibitorie a SRAA cu scopul de a preveni aceste efecte nedorite sau de a ameliora progresia fibrozei hepatice (14, 17).

Angiotensina II determină atât creșterea rezistenței intrahepatice dinamice (prin acțiunea vasoactivă), cât și a celei statice (prin medierea fibrozei hepatice prin stimularea proliferării fibroblastice (miofibroblaști și celule hepatice stelate activate) (18,19,20,21,22,23), alături de infiltrarea cu celule inflamatorii, eliberarea de citochine inflamatorii și factori de creștere de tipul TGF- $\beta$ 1, IL-1 $\beta$ , proteina chemotactică pentru monocite-1) (14,16).

Component al SRAA, aldosteronul determină creșterea fluxului portal prin retenția de sodiu și apă și creșterea stresului oxidativ, a răspunsului inflamator, a disfuncției endoteliale, a rezistenței la insulină și a fibrozei (18,24,25).

Luând în considerație aceste aspecte este de investigat rolul inhibiției SRAA în reducerea gradientului presiunii venoase hepatice (GPVH) și în ameliorarea fibrozei (Fig. 1).

Aulakh et al (15) au realizat în 2007 o actualizare a rezultatelor studiilor asupra efectelor antagoniștilor receptorilor AT-1, arătând beneficiile acestora în insuficiența cardiacă diastolică (I-PRESERVE – Bernal et al, 2006), diabetul zaharat tip 2 și sindromul metabolic (Engeli, 2006; Leung, 2007), accidentul vascular cerebral (Tanahashi, 2006), cancerul de prostată (Uemura et al, 2006), fibrilația atrială cu debut recent (Anand et al, 2006), fenomenul Raynaud (Wood and Ernst, 2006), boala renală cronică (Ruster and Wolf, 2006; Ferrari, 2007), boala Parkinson (Grammatopoulos et al, 2007), boala Alzheimer (Gard and Rusted, 2004), fibroza hepatică și hipertensiunea portală (Tox and Steffen, 2006) (10,17, 26,27,28), procesul de îmbătrânire (Basso et al, 2005).

Studiul efectuat de Athyros et al a arătat că „reactivarea angiotensinei II” și „scăparea aldosteronului” (în principal prin mecanism AT-2 dependent) în timpul tratamentului cu inhibitor de enzimă de conversie sau blocant de receptor AT-1 datorită creșterii compensatorii a nivelului reninei plasmatice reprezintă principalele limitări ale inhibitorilor SRAA existenți actual (Athyros et al, 2007) (renina și angiotensina I se acumulează în timpul inhibiției ACE și pot depăși capacitatea unui inhibitor ACE

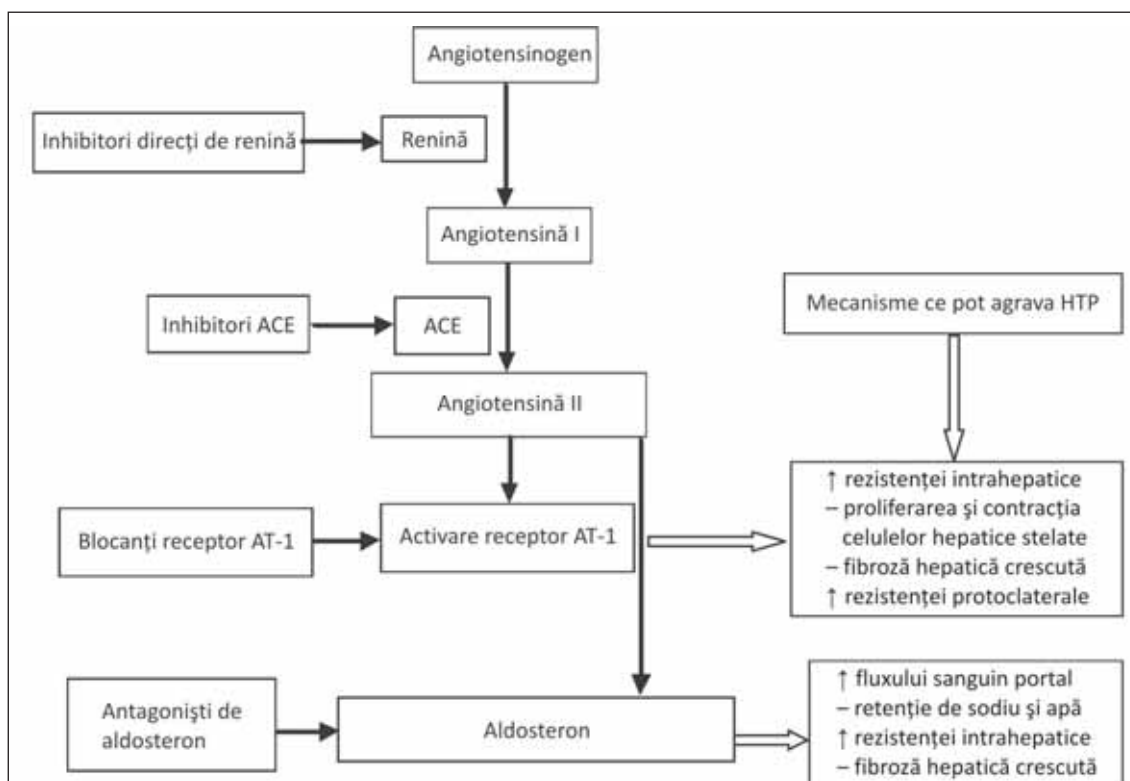


FIGURA 1. SRAA, niveluri de acțiune și intervenții terapeutice (după Tandon et al)

de a supresa eficient activitatea ACE). Există date care susțin că 30-40% din formarea angiotensinei II apare prin căi renină-dependente, dar ACE-independente, polimorfismul genic pentru ACE contribuind la modularea răspunsului neurohormonal în timpul inhibiției ACE pe termen lung (15). De asemenea, s-a observat că expresia ARNm-AT-1 se corelează negativ cu gradul fibrozei hepatice, expresia AT-1 fiind scăzută prin promovarea internalizării receptorilor de către concentrațiile crescute de angiotensină II (29,30) și de către speciile reactive de oxigen (31). Această expresie scăzută a receptorului poate scădea impactul ligandului său, angiotensina II, asupra progresiei fibrozei hepatice comparativ cu alți stimuli profibrotici ca TGF- $\beta$ , endotelina-1, factorul de creștere derivat din plachete.

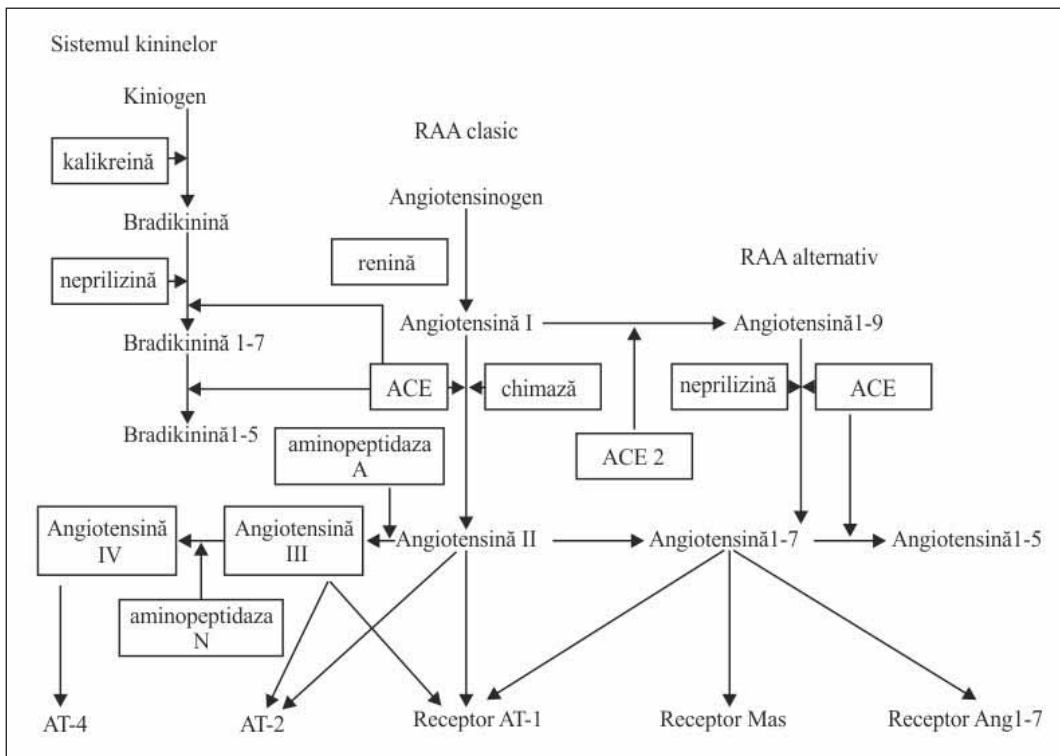
Concluzionând, se poate spune că inhibitorii SRAA de tip blocanți ai receptorilor AT-1 scad ca eficiență odată cu progresia fibrozei și că sunt eficienți în terapia din stadiile precoce ale fibrozei hepatice, momentul inițierii terapiei fiind de maximă importanță (32,33).

Identificarea enzimei 2 de conversie a angiotensinei (ACE2), un omolog al ACE (34,35) a deschis noi perspective asupra studiului SRAA. Aceasta determină conversia angiotensinei II în angiotensină (1-7) (36) și, într-o mai mică măsură, a angiotensinei

I în angiotensină (1-9) (37,38) care ulterior este convertită de ACE în angiotensină (1-7) (39). Angiotensina (1-7) determină acțiuni opuse angiotensinei II, producând vasodilatație (40,41), inhibiția proliferării celulare și a fibrozei tisulare (42,43,44, 45,46) prin intermediul receptorilor Mas (43,47,48). Angiotensina (1-7) este inactivată de ACE prin conversie la angiotensină (1-5), folosirea inhibitorilor ACE determinând creșterea nivelului tisular și plasmatic al angiotensinei (1-7) (49,50).

SRAA (Fig. 2) este un sistem complex a cărui înțelegere a progresat în ultimii ani, odată cu descoperirea de noi peptide cum sunt angiotensina III (= angiotensina (2-8) – rezultată prin clivajul unui aminoacid de la nivelul capătului N-terminal al angiotensinei II) cu multe acțiuni similare angiotensinei II (40% din activitatea presoare și 100% din activitatea stimuloare a aldosteronului), angiotensina IV (= angiotensina (3-8) – rezultată prin clivajul a doi aminoacizi de la nivelul capătului N-terminal al angiotensinei II) care acționează prin intermediul receptorilor controlați de insulină și angiotensina (1-7) (rezultată prin clivajul unui singur aminoacid de la capătul C-terminal al angiotensinei II) (descoperită la sfârșitul anilor 1980) care acționează prin receptori Mas.

În ciroza hepatică s-a constatat expresia hepatică crescută a ACE2 (7) și a angiotensinei (1-7), axa



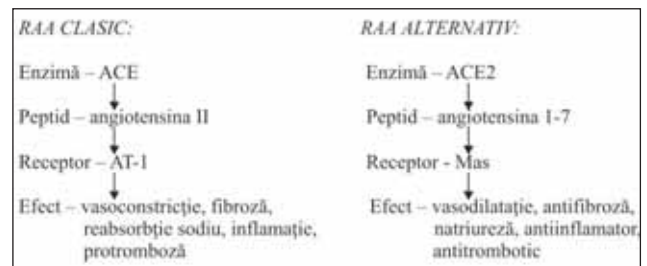
**FIGURA 2.** SRAA (după Lubel et al): AT-4 AT-2 Receptor AT-1 Receptor Mas Receptor Ang1-7

hepatică ACE2-angiotensină (1-7)-receptor Mas putând ameliora fibroza hepatică (48) și, prin efectul vasodilatator demonstrat (7,51,52,53), putând ameliora rezistența vasculară intrahepatică crescută. Se ridică astfel posibilitatea ca suprareglarea hepatică a ACE2 și Mas și generarea de angiotensină (1-7) să reprezinte un răspuns de contrareglare adresat injuriei hepatice SRAA-mediate (13). Deși similară structural ACE, ACE2 are substraturi diferite și rezistă la acțiunea inhibitorilor enzimei de conversie. Au fost dezvoltate substanțe noi care mimează efectele angiotensinei 1-7, o astfel de substanță fiind AVE0991, un analog non-peptidic al angiotensinei 1-7.

Studiile au demonstrat că SRAA acționează la nivel tisular local și chiar și la nivel intracelular exercitând prin diferiți receptori funcții paracrine, endocrine și intracrine, mediind o varietate de acțiuni fiziologice opuse, inclusiv vasoconstricție/vasodilatație, fibroză/antifibroză și inflamație/antiinflamație.

SRAA este văzut astăzi ca un sistem dual (Fig. 3): o componentă vasoconstrictoare formată din enzima de conversie a angiotensinei – angiotensina II – receptorii AT-1 și o componentă vasodilatatoare (descoperită în 2000 de 2 echipe de cercetători care au folosit metodologii diferite) (54) formată din enzima de conversie a angiotensinei 2 – angiotensina (1-7) – receptorii Mas (55,56).

Conform studiilor recente, SRAA este implicat în ciroză prin ambele sale componente: prima com-



**FIGURA 3.** Acțiunea și efectele SRAA clasic și SRAA alternativ (după Lubel et al)

ponentă (ACE – Ang II – AT1) induce fibroză hepatică și menține tonusul vascular bazal și a doua componentă (ACE2 – Ang (1-7) – Mas) are rol antifibrotic și participă probabil la vasodilatația din ciroză (57).

Sunt necesare studii noi care să urmărească efectele terapeutice ale inhibitorilor SRAA clasic în boala hepatică cronică și care trebuie să identifice clasa de inhibitori cea mai eficientă și subgrupele de pacienți pentru care folosirea acestei terapii aduce beneficii.

Inhibitorii ACE, antagoniștii receptorilor AT-1 și antagoniștii de aldosteron pot reduce proliferarea celulelor stelate hepatice, cu scăderea sintezei de molecule profibrotice. Efectele inhibitorilor ACE și ale antagoniștilor de receptor AT-1 probabil implică nu doar inhibarea formării sau acțiunii angiotensinei

II, ci și creșterea nivelului sau efectelor angiotensinei (1-7).

Pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh A sunt principalii beneficiari ai terapiei inhibitorii SRAA clasic, această terapie fiind sigură și bine tolerată de către aceștia. Această terapie este cu atât mai valoroasă, cunoscut fiind că intoleranța și lipsa de răspuns la terapia  $\beta$ -blocantă sunt statistic semnificative (18).

## CONCLUZII

SRAA, cu acțiuni dovedite în patogenia unor afecțiuni diverse în principal cardiovasculare și re-

nale, capătă un rol cu importanță în creștere în afecțiunile hepatice, studiile concentrându-se pe definirea implicațiilor acestui sistem în injuria și fibroza hepatică, precum și asupra posibilităților de control a acestui sistem în scop terapeutic.

Acceptarea generală a celor două componente, clasică – vasoconstrictoare și alternativă – vasodilatatoare, ce alcătuiesc SRAA și stabilirea nivelurilor de intervenție pentru fiecare dintre ele deschide noi perspective terapeutice pentru pacienții cu boală hepatică cronică. Controlul SRAA prin blocarea componentei clasice sau prin stimularea celei alternative reprezintă o potențială opțiune pentru terapia antifibrotică și a HTP.

## BIBLIOGRAFIE

- Munshi M.K., Uddin M.N., Glaser S.S. – The role of the renin-angiotensin system in liver fibrosis. *Exp Biol Med* (Maywood). 2011 May 1; 236(5): 557-566. Epub 2011 Apr 20
- Rosenberg M.E., Smith L.J., Correa-Rotter R., Hostetter T.H. – The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease. *Kidney Int* 1994; 45: 403-410
- Pagliaro P., Penna C. – Rethinking the renin-angiotensin system and its role in cardiovascular regulation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 77-87
- Johnston C.I. – Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling. *Hypertension* 1994; 23: 258-268
- Cooper M.E., Tikellis C., Thomas M.C. – Preventing diabetes in patients with hypertension: one more reason to block the renin-angiotensin system. *J Hypertens Suppl* 2006; 24: S57-S63
- Paizis G., Cooper M.E., Schembri J.M., Tikellis C., Burrell L.M., Angus P.W. – Up-regulation of components of the renin-angiotensin system in the bile duct-ligated rat liver. *Gastroenterology* 2002; 123: 1667-1676
- Paizis G., Tikellis C., Cooper M.E., Schembri J.M., Lew R.A., Smith A.I. et al – Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut* 2005; 54: 1790-1796
- Bataller R., Gabele E., Parsons C.J., Morris T., Yang L., Schoonhoven R. et al – Systemic infusion of angiotensin II exacerbates liver fibrosis in bile duct-ligated rats. *Hepatology* 2005; 41: 1046-1055
- Jonsson J.R., Clouston A.D., Ando Y., Kelemen L.I., Horn M.J., Adamson M.D. et al – Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the progression of rat hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2001; 121: 148-155
- Paizis G., Gilbert R.E., Cooper M.E., Murthi P., Schembri J.M., Wu L.L. et al – Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on experimental hepatic fibrogenesis. *J Hepatol* 2001; 35: 376-385
- Yoshiji H., Kuriyama S., Fukui H. – Angiotensin-I-converting enzyme inhibitors may be an alternative anti-angiogenic strategy in the treatment of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. Possible role of vascular endothelial growth factor. *Tumour Biol* 2002; 23: 348-356
- Yoshiji H., Kuriyama S., Noguchi R., Ikenaka Y., Yoshii J., Yanase K. et al – Amelioration of liver fibrogenesis by dual inhibition of PDGF and TGF-beta with a combination of imatinib mesylate and ACE inhibitor in rats. *Int J Mol Med* 2006; 17: 899-904
- Chandana B., Herath, Fiona J., Warner, John S., Lubel, Rachael G., Dean, Zhiyuan Jia, Rebecca A., Lew, A., Ian Smith, Louise M., Burrell, Peter W., Angus – Upregulation of hepatic angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and angiotensin-(1-7) levels in experimental biliary fibrosis. *Journal of Hepatology* 2007; 47: 387-395
- H. Yoshiji – Renin-angiotensin system and progression of chronic liver diseases. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1020-1022
- G.K. Aulakh, R.K. Sodhi, M. Singh – An update on non-peptide angiotensin receptor antagonists and related RAAS modulators. *Life Sciences* 2007; 81: 615-639
- Warner F.J., Lubel J.S., McCaughan G.W. et al – Liver fibrosis: a balance of ACEs?. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113: 109-118
- Hitoshi Yoshiji, Shigeki Kuriyama, Junichi Yoshii, Yasuhide Ikenaka, Ryuichi Noguchi, Toshiya Nakatani, Hirohisa Tsujinoue, Hiroshi Fukui – Angiotensin-II Type 1 Receptor Interaction Is a Major Regulator for Liver Fibrosis Development in Rats. *Hepatology* 2001; 34(4): 745-749
- Puneeta Tandon, Juan G. Abraldes, Annalisa Berzigotti, Juan Carlos Garcia-Pagan, Jaime Bosch – Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2010; 53: 273-282
- Bataller R., Gines P., Nicolas J.M., Gorbig M.N., Garcia-Ramallo E., Gasull X. et al – Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2001; 118: 1149-1156
- Debernardi-Venon W., Martini S., Biasi F., Vizio B., Termine A., Poli G. et al – AT1 receptor antagonist Candesartan in selected cirrhotic patients: effect on portal pressure and liver fibrosis markers. *Journal of Hepatology* 2010; 53: 273-282
- Rimola A., Londono M.C., Guevara G., Bruguera M., Navasa M., Forns X. et al – Beneficial effect of angiotensin-blocking agents on graft fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 686-691
- Yoshiji H., Noguchi R., Kojima H., Ikenaka Y., Kitade M., Kaji K. et al – Interferon augments the anti-fibrotic activity of an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with refractory chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6786-6791
- Yokohama S., Yoneda M., Haneda M., Okamoto S., Okada M., Aso K. et al – Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 1222-1225
- Garcia-Pagan J.C., Salmeron J.M., Feu F., Luca A., Gines P., Pizcueta P. et al – Effects of low-sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 1095-1099
- Sowers J.R., Whaley-Connell A., Epstein M. – Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 150:776-783
- Jonsson J.R., Clouston A.D., Ando Y., Kelemen L.I., Horn M.J., Adamson M.D., Purdie D.M., Powell E.E. – Angiotensin converting

- enzyme inhibition attenuates the progression of rat hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2001; 121:148-155
27. **Tuncer I., Ozbek H., Ugras S., Bayram I.** – Anti-fibrogenic effects of captopril and candesartan cilexetil on the hepatic fibrosis development in rat. The effect of AT1-R blocker on the hepatic fibrosis. *Exp Toxicol Pathol* 2003; 55:159-166
  28. **Wei H.S., Li D.G., Lu H.M., Zhan Y.T., Wang Z.R., Huang X., Zhang J., Cheng J.L., Xu Q.F.** – Effects of AT1 receptor antagonist, losartan, on rat hepatic fibrosis induced by CCl<sub>4</sub>. *World J Gastroenterol* 2000; 6:540-545
  29. **Nickenig G., Harrison D.G.** – The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. II. AT(1) receptor regulation. *Circulation* 2002; 105:530-536
  30. **Kai H., Griendling K.K., Lassegue B., Ollerenshaw J.D., Runge M.S., Alexander R.W.** – Agonist-induced phosphorylation of the vascular type 1 angiotensin II receptor. *Hypertension* 1994; 24:523-527
  31. **Nickenig G., Strehlow K., Baumer A.T., Baudler S., Wassmann S., Sauer H., Bohm M.** – Negative feedback regulation of reactive oxygen species on AT1 receptor gene expression. *Br J Pharmacol* 2000; 131:795-803
  32. **Ulrich Tox, Ingo Scheller, Norbert Kociok, Michael Andre Kern, Dejan Klanac, Sharif Mohammed Daudi, Oliver Laue, Peter Schirmacher, Tobias Goeser, Sigrid Schulte, Hans Michael Steffen** – Expression of angiotensin II receptor type 1 is reduced in advanced rat liver fibrosis. *Dig Dis Sci* 2007; 52:1995-2005
  33. **Friedman S.L.** – The answer: angiotensin II. The question: what do inflammation, oxidant stress and fibrogenesis have in common. *J Hepatol* 2004; 40:1050-1052
  34. **Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R., Karran E., Christie G., Turner A.J.** – A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000; 275:33238-33243
  35. **Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., Stagliano N. et al** – A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87:E1-E9
  36. **Santos R.A., Campagnole-Santos M.J., Andrade S.P.** – Angiotensin-(1-7): an update. *Regul Pept* 2000; 91:45-62
  37. **Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., Tang J. et al** – Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002; 277: 14838-14843
  38. **Ferrario C.M., Chappell M.C., Tallant E.A., Brosnihan K.B., Diz D.I.** – Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1997; 30:535-541
  39. **Burrell L.M., Johnston C.I., Tikellis C., Cooper M.E.** – ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15:166-169
  40. **Marangoni R.A., Carmona A.K., Passaglia R.C., Nigro D., Fortes Z.B., de Carvalho M.H.** – Role of the kallikrein-kinin system in Ang-(1-7)-induced vasodilation in mesenteric arterioles of Wistar rats studied in vivo-in situ. *Peptides* 2006; 27:1770-1775
  41. **Ferrario C.M., Trask A.J., Jessup J.A.** – Advances in biochemical and functional roles of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7) in regulation of cardiovascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H2281-H2290
  42. **Tallant E.A., Clark M.A.** – Molecular mechanisms of inhibition of vascular growth by angiotensin-(1-7). *Hypertension* 2003; 42:574-579
  43. **Tallant E.A., Ferrario C.M., Gallagher P.E.** – Angiotensin-(1-7) inhibits growth of cardiac myocytes through activation of the mas receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H1560-H1566
  44. **Gallagher P.E., Tallant E.A.** – Inhibition of human lung cancer cell growth by angiotensin-(1-7). *Carcinogenesis* 2004; 25:2045-2052
  45. **Iwata M., Cowling R.T., Gurantz D., Moore C., Zhang S., Yuan J.X. et al** – Angiotensin-(1-7) binds to specific receptors on cardiac fibroblasts to initiate antifibrotic and antitrophic effects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H2356-H2363
  46. **Grobe J.L., Mecca A.P., Mao H., Katovich M.J.** – Chronic angiotensin-(1-7) prevents cardiac fibrosis in DOCA-salt model of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290:H2417-H2423
  47. **Santos R.A., Simoes e Silva A.C., Maric C., Silva D.M., Machado R.P., de Buhr I. et al** – Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:8258-8263
  48. **Santos R.A., Castro C.H., Gava E., Pinheiro S.V., Almeida A.P., Paula R.D. et al** – Impairment of in vitro and in vivo heart function in angiotensin-(1-7) receptor MAS knockout mice. *Hypertension* 2006; 47:996-1002
  49. **Iyer S.N., Chappell M.C., Averill D.B., Diz D.I., Ferrario C.M.** – Vasodepressor actions of angiotensin-(1-7) unmasked during combined treatment with lisinopril and losartan. *Hypertension* 1998; 31:699-705
  50. **Iyer S.N., Ferrario C.M., Chappell M.C.** – Angiotensin-(1-7) contributes to the antihypertensive effects of blockade of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 1998; 31:356-361
  51. **Sampaio W.O., Nascimento A.A., Santos R.A.** – Systemic and regional hemodynamic effects of angiotensin-(1-7) in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:H1985-H1994
  52. **Neves L.A., Williams A.F., Averill D.B., Ferrario C.M., Walkup M.P., Brosnihan K.B.** – Pregnancy enhances the angiotensin (Ang)-(1-7) vasodilator response in mesenteric arteries and increases the renal concentration and urinary excretion of Ang-(1-7). *Endocrinol* 2003; 144:3338-3343
  53. **Neves L.A., Averill D.B., Ferrario C.M., Aschner J.L., Brosnihan K.B.** – Vascular responses to Angiotensin-(1-7) during the estrous cycle. *Endocrine* 2004; 24:161-165
  54. **Lubel J.S., Herath C.B., Burrell L.M., Angus P.W.** – Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications. *J Gastroenterol Hepatol Sep* 2008; 23(9):1327-38
  55. **Santos R.A., Ferreira A.J., Simoes E. Silva A.C.** – Recent advances in the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas axis. *Exp Physiol* 2008; 93:519-527
  56. **Simoes E. Silva A.C., Pinheiro S.V., Pereira R.M., Ferreira A.J., Santos R.A.** – The therapeutic potential of Angiotensin-(1-7) as a novel Renin-Angiotensin System mediator. *Mini Rev Med Chem* 2006; 6:603-609
  57. **Walkiria Wingester Vilas-Boas, Antonio Ribeiro-Oliveira Jr, Renata da Cunha Ribeiro, Renata Lucia Pereira Vieira, Jerusa Almeida, Ana Paula Nadu, Ana Cristina Simoes e Silva, Robson Augusto Souza Santos** – Effect of propranolol on the splanchnic and peripheral renin-angiotensin system in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol Nov* 2008; 14(44):6824-6830