

# Endotelin ve Hipertansiyon

Meral Tuncer\*, Oğuzhan Yıldız\*\*

## Endotelin ve Hipertansiyon

**Özet :** Hipertansiyonun özelliği periferik damar direncindeki artıştır. Bu artış, rezistans arterlerinde yapısal değişikliklere (örneğin, damarlarda remodeling) olduğu kadar tonüs artışına da bağlanmaktadır. Buna uygun olarak, hipertansiyon sahasında yapılan araştırmalar bu fenomenden sorumlu olan mediyatör veya mediyatörler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Hipertansiyonda periferik damar direncini artıran başka mediyatör arayışları sürmektedir. Endotelinler, endotelial hücrelerden salıverilen ve güçlü vazokonstriktör etkileri olan bir grup peptiddir. Endotelinin hipertansiyon veya onun komplikasyonlarından, veya her ikisinden, sorumlu olup olmadığı henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır; bununla ilgili olarak çeşitli görüşler bildirilmektedir. Endotelin-1, arteriyel kan basıncında ve birçok damar yatağının vasküler tonüsünde bifazik değişikliklere neden olmaktadır: başlangıçta geçici bir azalma (endotelden nitrik oksit, prostasiklin, veya her ikisinin birlikte salıverilmesine bağlı olarak) ve bunu takip eden uzun süreli bir artış (başlıca vasküler düz kasın direkt aktivasyonuna bağlı olarak). Hipertansiyonda, peptidin dolaşımdaki konsantrasyonlarının arttığını gösteren birkaç çalışma vardır. Benzer şekilde, hipertansif hayvanların kan damarlarında endotelinlerin oluşturduğu cevabın değişik olduğu bildirilmektedir. Hipertansif hastalarda selektif antagonistlerinin peptidin oluşumu ve etkisi üzerinde ne gibi değişiklikler oluşturduğu belirlenene kadar, endotelinin hipertansiyon etiopatofenezindeki rolü hakkında dikkatli yorum yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler :** Endotelin ve Hipertansiyon

G.T. : 11.12.1995

K.T. : 4.4.1996

## Endothelin and Hypertension

**Summary:** The hall-mark of hypertension is an increase in peripheral vascular resistance. This increase is considered to be related to an increase in tone of resistance arteries as well as to structural changes (i.e., vascular remodeling) of these blood vessels. Accordingly, hypertension research has focused on identifying the mediator or mediators responsible for this phenomenon. The search for additional mediator causing the increase in peripheral vascular resistance in hypertension continues. Endothelins are a family of potent vasoconstrictor peptides released by endothelial cells: endothelin-1 (endothelin), endothelin-2, endothelin-3. The question of whether endothelin is involved in hypertension and its complications, or both cannot be solved at this point; however, several aspects can be addressed. Endothelin-1 causes biphasic changes in arterial blood pressure and of peripheral resistance in several vascular beds: an initial transient decrease (due to release of nitric oxide, prostacyclin, or both from the endothelium) followed by a sustained increase (mainly due to direct activation of vascular smooth muscle). Few studies indicate that the circulating levels of the peptide are augmented in hypertension. Likewise, the information available on changes in responsiveness to endothelins in blood vessels from hypertensive animals is controversial. Until the effect of selective antagonists on the production or action of the peptide can be determined in hypertensive patients, caution must be exerted when implying a role for endothelin in the pathophysiology of hypertension.

**Key Words :** Endothelin, hypertension

## Endotelinin yapı ve sentezi

Endotel hücre kültürlerinden toplanan süpernatant izole arter stripleri üzerine eklenince konsantrasyon -bağımlı kontraksiyonlar meydana gelmektedir. Bu kontraksiyonların başlangıcı yavaş olmakta, kontraksiyonlar uzun sürmekte ve yıkamakla giderilmesi zorluk göstermektedir. Süpernatanta tripsin eklenmesi kontraktıl aktiviteyi azaltmaktadır ve protein sentez inhibitörü sikloheksimid kontraktıl

maddenin salıverilmesini bloke etmektedir. Bu gözlemler endotel hücre kültürlerinin meydana getirdiği vazokonstriktör maddenin peptiderjik olduğunu göstermektedir<sup>1-3</sup>. Yanagisawa ve diğ.'nin domuz aortu endotel hücre kültürü süpernatantından izole ettikleri endotelin-1, 21 amino asidli bir peptiddir<sup>4</sup>. İnsan genomik DNA kütüphanesinin taranması birbiriyle yapısal olarak yakından alakalı 3 tane 21 amino asidli peptid varlığını ortaya koymuştur: Endotelin-1, 2 ve 3, ET-1<sup>4</sup>,

\* Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji A.B.D.

\*\* Yrd. Doç. Dr., GATA ve Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji A.B.D.

ET-2 ve ET-3<sup>5</sup>. Bu 3 izopeptid farklı biyolojik aktivitelere ve potenslere sahiptir. Bu da farklı endotelin reseptörlerinin varlığını telkin etmiştir. Şimdiki durumda 2 farklı reseptör alttipi mevcuttur<sup>6,7</sup>.

ET-1, bir prepro-endotelin molekülünden meydana gelir. Bu prekürsör 203 amino asitlidir. Bir endopeptidaz aracılığıyla 39 aminoasitlik ara ürün oluşur. Bu ara ürün big-endotelin'dir<sup>4</sup>. Daha ileri bir hidrolizle Trp<sup>21</sup> ile Val<sup>22</sup> arasından endotelin dönüştürücü enzim (EDE) aracılığıyla ayrılır ve ET-1 meydana gelir. ET-1 sekreteruar granüllerde depo edilmez<sup>3</sup>. EDE membrana bağımlı bir enzimdir. ET-1'e enzimatik dönüşüm muhtemelen vasküler düz kasta da oluşmaktadır. Pepsitatine duyarlı aspartik proteaz'lar da asit ortamda big endotelin-1'i ET-1'e dönüştürülebilirler<sup>8</sup>. Fakat bunların fizyolojik şartlar altında bu işi yapıp yapmadıkları belli değildir.

#### Endotelin oluşumunu modüle eden faktörler

ET-1'in oluşumunu birçok vazoaktif madde artırmaktadır. Bunlar arasında, trombin, adrenalin, arjinin vazopressin, anjiyotensin (AII), growth faktörler (transforming growth faktör-3, sitokinler (interlökin 1), düşük shear stres ve pulsatil stretch gibi fiziksel stimuluslar ayrıca forbol esterleri ve kalsiyum iyonoforu A 23187 bulunur<sup>4,9,10-12</sup>. Son iki maddenin ET-1'in oluşumunu artırması, reseptörlerin stimülasyonu sonucu ET-1 sekresyonunda protein kinaz C'nin ve Ca<sup>+2</sup>'un rol oynadığını telkin eder. Domuz aortasında in vitro olarak gösterildiği gibi, domuz aortası endotel hücre kültürlerinde de ET-1 ve mRNA'sının ekspresyonu gözlenmiştir. mRNA'nın indüklenmesi bir saat içinde belirgin hale gelmektedir ve zamana bağımlı bir şekilde endotelin sekresyonu devam eder. ET-1'in nisbeten yavaş oluşması bu peptidin akut cevaplardan ziyade vasküler tonusun uzun süreli regülasyonunda rol oynamasının daha muhtemel olduğunu gösterir. ET-1 endotel hücrelerinden bazal şartlar altında da salgılanır<sup>9,10,12</sup>. Bu bazal salıverilmenin biyolojik fonksiyonu bilinmemektedir. Olası bir izah şekli peptidin tonik salıverilmesinin kan damarlarının "myojenik" tonusunun sürdürülmesinde rol oynayabileceğidir.

Diğer taraftan endotel kaynaklı nitrik oksid (EDNO), cGMP'nin lipofilik bir analogu, nitrovazodilatörler ve atriyal natriüretik peptid ET-1'in oluşumunu azaltırlar<sup>13</sup>.

Meme epitel hücrelerinde prolaktin<sup>14</sup>, renal epitel hücrelerde siklosporin A (CyA)<sup>15</sup> ET-1'in oluşumunu stimüle ederler. Mezanşiyal hücrelerde<sup>16</sup> ve çeşitli insan kanserli hücre dizilerinde de<sup>17</sup> peptid oluşumu gözlenmiştir. ET-1'in oluşumu yaygın bir fenomendir.

#### Endotelinin fizyolojik ve farmakolojik etkileri

Peptid in vivo olarak da, yavaş gelişen, uzun devam eden pressör cevaplar oluşturur<sup>4</sup>. ET-1'in ufak konsantrasyonları (plazmada saptanan konsantrasyonlarda) çok az kontraksiyon oluşturur, fakat asıl önemli olan nokta diğer vazokonstriktör maddelerin oluşturduğu kontraksiyonu bu konsantrasyonlarda artırmasıdır<sup>18</sup>. Bu gözlemler, ET-1'in damar yatağını lokal olarak salıverilen nörotransmitter'lere veya dolaşımdaki hormanlara duyarlı kılabilceğini ve anormal vazokonstriksiyonlara yol açabileceğini gösterir. İzole venler, arterlerden daha duyarlıdır<sup>19</sup>. Bu farklılık bu peptid'in venöz sirkülasyonun fizyopatolojisinde daha önemli bir rol oynayabileceğini gösterir. Ekzojen ve endojen NO tarafından endotelinin etkisi antagonize edilir<sup>20</sup>. Bu fonksiyonel antagonizma muhtemelen damar yatağının tonüsünün lokal kontrolünde rol oynayabilir.

ET-1'in izole vasküler preparatlarda oluşturduğu kontraksiyonlar ekstrasellüler kalsiyumun hücre içine girmesine ve aynı zamanda intraselüler depolardan kalsiyum mobilizasyonuna bağlıdır<sup>21</sup>. Aminoasid sayısında azalma kontraktıl aktiviteyi azaltır. Kalsiyumun hücre içine girişi L-tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonuna bağlıdır, çünkü ET-1'in oluşturduğu kontraksiyonlar kalsiyum kanal blokörleri ile kısmen inhibe edilmektedir<sup>21</sup>. ET-1, fosfolipaz C yolağını aktive ederek IP<sub>3</sub> ve diasilgliserol meydana getirir. IP<sub>3</sub> intraselüler kalsiyum mobilizasyonuna neden olur, diasilgliserol ise protein kinaz C'yi aktive eder.

Kan basıncında veya izole perfüze damar yataklarında ET-1'in yapmış olduğu başlangıçtaki geçici düşme NO meydana getirmesine<sup>22</sup>, U<sup>23</sup> ve ATP'ye duyarlı K<sup>+</sup> kanallarının aktivasyonuna ve membran hiperpolarizasyonuna<sup>24</sup> bağlıdır. Endotelinin hem bazal hem de stimüle edilen NO salıverilmesini artırdığı bildirilmiştir<sup>22,23</sup>.

ğişiklikleri, trombosit dispozisyonu, koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve vazokonstriktör cevapların artmasıdır. Endotelin bir vazokonstriktör olarak iskemiyeye katkıda bulunabilir ve proliferatif etkileri<sup>31,32</sup> aracılığıyla aterosklerotik plakların oluşumuna ve renal yetmezliğin gelişmesine katkıda bulunabilir veya onu kolaylaştırabilir. Diğer taraftan, peptid trombosit fonksiyonunu direkt olarak etkilemez ancak indirekt olarak (PGI<sub>2</sub> ve NO oluşumunun stimülasyonu aracılığıyla) etkileyebilir. İskemik sendromların vazospastik komponentleri en azından kısmen endotelin aracılığıyla olabilir. Aterosklerozlu hastalarda<sup>61</sup> ve myokard infarktüsli hastalarda<sup>28,62</sup> dolaşımdaki endotelin düzeyleri artmıştır ve salıverilen endotelin miktarı, hastalığın şiddeti ve derecesi ile doğru orantılıdır. Aterosklerotik vasküler hastalığın komplikasyonu olan iskemi, endotelin salıverilmesini ve endotelin bağlanma bölgesinin eksternalizasyonunu daha da artırır<sup>63,64</sup>. Bu indirekt delil (ki spesifik bir antagonistle yapılan deneylerin sonucuna ihtiyaç var) hipertansif olgunun komplikasyonlarında endotelinin rolünü vurgulamaktadır.

#### Kaynaklar

- Hickey, K.A., Rubanyi, G., Paul, R.I., Highsmith, R.F., "Characterization of an Coronary Vasoconstrictor Produced by Cultured Endothelial Cells", *Am. J. Physiol.*, 248, C550-C556, 1985.
- Gillespie, M.N., Owasoyo, J.O., Murtry, I.F., Brienz, R.F.O., "Sustained Coronary Vasoconstriction Provoked by A Peptidergic Substance Released from Endothelial Cells in Culture", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 236, 339-343, 1986.
- O'Brien, R.F., Robbins, R.J., McMurtry, I.F., "Endothelial Cells in Culture Produce A Vasoconstrictor Substance", *J. Cell Physiol.*, 132, 263-270, 1987.
- Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K., Masaki, T., "A Novel Potent Vasoconstrictor Peptide Produced by Vascular Endothelial Cells", *Nature*, 332, 411-415, 1988.
- Inoue, A., Yanagisawa, M., Kimura, S., Kasuya, Y., Miyauchi, T., Goto, K., Masaki, T., "The Human Endothelin Family; Three Structurally and Pharmacologically Distinct Isopeptides Predicted by Three Separate Genes", *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 86, 2863-2867, 1989.
- Arai, H., Hori, S., Aramori, I., Ohkubo, H., Nakanishi, S., "Cloning and Expression of a cDNA Encoding an Endothelin Receptor", *Nature*, 348, 730-732, 1990.
- Sakurai, T., Yanagisawa, M., Takuwa, Y., Miyazaki, H., Kimura, S., Goto, K., Masaki, T., "Cloning of a cDNA Encoding a Non-Isopeptide-Selective Subtype of the Endothelin Receptor", *Nature*, 348, 732-735, 1990.
- Matsumura, Y., Ikegawa, R., Takaoka, M., Morimoto, S., "Conversion of Porcine Big Endothelin to Endothelin by an Extract from Porcine Aortic Endothelial Cells", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 167, 203-210, 1990.
- Schini, V.B., Hendrickson, H., Heublein, D.M., Burnett, Jr. J.C., Vanhoutte, P.M., "Thrombin Enhances the Release of Endothelin from Cultured Porcine Aortic Endothelial Cells", *Eur. J. Pharmacol.*, 165, 333-334, 1989.
- Kurihara, H., Yoshizumi, M., Sugiyama, T., Takaku, F., Yanagisawa, M., Masaki, T., Hamao, M., Sato, H., Yasaki, Y., "Transforming Growth Factor- $\beta$  Stimulates the Expression of Endothelin mRNA by Vascular Endothelial Cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 159, 1435-1440, 1989.
- Yoshizumi, M., Kurihara, H., Sugiyama, T., Takaku, F., Yanagisawa, M., Masaki, T., Yasaki, Y., "Hemodynamic Shear Stress Stimulates Endothelin Production by Cultured Endothelial Cells", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 161, 859-864, 1989.
- Yoshizumi, M., Kurihara, H., Morita, T., Yamashita, T., Oh-hash, Y., Sugiyama, T., Takaku, F., Yanagisawa, M., Masaki, T., Yasaki, Y., "Interleukin-1 Increases the Production of Endothelin-1 by Cultured Endothelial Cells", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 166, 324-329, 1990.
- Saijonmaa, O., Ristimäki, A., Fyhrquist, F., "Atrial Natriuretic Peptide, Nitroglycerine, and Nitroprusside Reduce Basal and Stimulated Endothelin Production from Cultured Endothelial Cells", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 173, 514-520, 1990.
- Baley, P.A., Resink, T.J., Eppenberger, U., Hahn, A.W.A., "Endothelin mRNA and Receptors Are Differentially Expressed in Cultured Breast Epithelial and Stromal Cells", *J. Clin. Invest.*, 85, 1320-1323, 1990.
- Nakahama, H., "Stimulatory Effect of Cyclosporine a on Endothelin Secretion by a Cultured Renal Epithelial Cell Line, LLC-PK1 Cells", *Eur. J. Pharmacol.*, 180, 191-192, 1990.
- Sakamoto, H., Sasaki, S., Hirata, Y., Imai, T., Ando, K., Ida, T., Sakurai, T., Yanagisawa, M., Masaki, T., Marumo, F., "Production of Endothelin-1 by Rat Cultured Mesangial Cells", *Biochem Biophys. Res. Commun.*, 169, 462-468, 1990.
- Kusahara, M., Yamaguchi, K., Nagasaki, K., Hayashi, C., Suzaki, A., Hori, S., Handa, S., Nakamura, Y., Abe, K., "Production of Endothelin in Human Cancer Lines", *Cancer. Res.*, 50, 3257-3261, 1990.
- Yang, Z., Richard, V., Von Segesser, L., Bauer, E., Stulz, P., Turina, M., Lüscher, T.F., "Threshold Concentrations of Endothelin-1 Potentiate Contractions two Norepinephrine and Serotonin in Human Arteries: A New Mechanism of Vasospasm?", *Circulation*, 82, 188-195, 1990.
- Vanhoutte, P.M., Auch-Schwelk, W., Boulanger, C.M., Janssen, P.A., Katusic, Z.S., Komori, K., Miller, V.M., Schini, V.B., Vidali, M., "Does Endothelin-1 Mediate Endothelium-Dependent Contractions During Anoxia?", *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 13, S124-S128, 1989.

20. Miller, V.M., Komori, K., Burnett, Jr. J.C., Vanhoutte, P.M., "Differential Sensitivity to Endothelin in Canine Arteries and Veins", *Am. J. Physiol.*, 257, H1127-H1131, 1989.
21. Topouzis, S., Pelton, J.T., Miller, R.C., "Effect of Calcium Entry Blockers on Contractions Evoked by Endothelin-1, [Ala 3,11] Endothelin-1 and [Ala 1,15] Endothelin-1 in Rat Isolated Aorta", *Brit. J. Pharmacol.*, 98, 669-677, 1989.
22. Randall, M.D., Douglas, S.A., Hiley, C.R., "Vascular Activities of Endothelin-1 and Some Alanyl Substituted Analogues in Resistance Beds of the Rat", *Brit. J. Pharmacol.*, 98, 685-699, 1989.
23. Warner, T.D., Mitchell, J.A., De Nucci, G., Vane, J.R., "Endothelin-1 and Endothelin-3 Release EDRF from Isolated Perfused Arterial Vessels of the Rat and Rabbit", *J. Cardiovascular. Pharmacol.*, 13, S85-S88, 1989.
24. Hasunuma, K., Rodman, D.M., O'Brien, R.F., McMurry, I.F., "Endothelin-1 Causes Pulmonary Vasodilation in Rats", *Am. J. Physiol.*, 259, H48-H54, 1990.
25. Webb, D.J., "Endothelin Receptors Cloned, Endothelin Converting Enzyme Characterized and Pathophysiological Roles for Endothelin Proposed", *Trends Pharmacol. Sci.*, 12, 43-46, 1991.
26. Haynes, W.G., Davenport, A.P., Webb, D.J., "Endothelin: Progress in Pharmacology and Physiology", *Trends Pharmacol. Sci.*, 14, 225-228, 1993.
27. Vanhoutte, P.M., "Is Endothelin Involved in the Pathogenesis of Hypertension?", *Hypertension*, 21, 747 - 751, 1993.
28. Miyauchi, T., Yanagisawa, M., Tomizawa, T., Sugishita, Y., Suzuki, N., Fujino, M., Ajisaka, R., Goto, K., Masaki, T., "Increased Plasma Concentrations of Endothelin-1 and Big Endothelin-1 in Acute Myocardial Infarction", *Lancet*, 2(8653), 53-54, 1989.
29. Dohi, Y., Hahn, A.W.A.A., Boulanger, C.M., Bühler, F.R., Lüscher, T.F., "Endothelin Stimulated by Angiotensin II Augments Contractility of SHR Resistance Arteries", *Hypertension*, 19, 131-137, 1992.
30. Miller, W.L., Redfield, M.M., Burnett, Jr. J.C. "Integrated Cardiac, Renal and Endocrine Actions of Endothelin", *J. Clin. Invest.*, 83, 317-320, 1989.
31. Simonson, M.S., Wann, S., Mene, P., Dubyak, G.R., Kester, M., Nakazato, Y., Sedor, J.R. "Endothelin Stimulates Phospholipase C, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchange, c-fos Expression, and Mitogenesis in Rat Mesangial Cells", *J. Clin. Invest.*, 83, 708-712, 1989.
32. Hirata, Y., Takagi, Y., Fukuda, Y., Maruma, F., "Endothelin Is a Potent Mitogen for Rat Vascular Smooth Muscle Cells", *Atherosclerosis*, 78, 225-228, 1989.
33. Yokokawa, K., Tahara, H., Kohno, M., Murakawa, K., Yasunari, K., Nakagawa, K., Hamada, T., Otani, S., Yanagisawa, M., Takeda, T., "Hypertension Associated With Endothelin-Secreting Malignant Hemangioendothelioma", *Ann. Intern. Med.*, 114, 213-215, 1991.
34. Bunchman, T.E., Brookshire, C.A., "Cyclosporine-Induced Synthesis of Endothelin by Cultured Human Endothelial Cells", *J. Clin. Invest.*, 88, 310-314, 1991.
35. Perico, N., Dadan, J., Remuzzi, G., "Endothelin Mediates the Renal Vasoconstriction Induced by Cyclosporin A-Induced Nephrotoxicity", *Eur. J. Pharm.*, 187, 113-116, 1990.
36. Fogo, A., Hellings, S.E., Inagami, T., Kon, V., "Endothelin Receptor Antagonism Is Protective in In Vivo Acute Cyclosporine Toxicity", *Kidney Int.*, 47, 770-774, 1992.
37. Yarış, E., Tuncer, M., İlhan, M., "Actions of Cyclosporine a Preparation and Cremophor-EL in Rabbit Mesenteric Artery and Thoracic Aorta In Vitro", *Clin. Sci.*, 83, 179-182, 1992.
38. Yarış, E., Tuncer, M., "The Effect of Indomethacin on Cyclosporine A and Its Solvent-Induced Inhibition of Endothelium-Dependent Relaxation and The Drug - Induced Contraction of Rabbit Isolated Arteries", *Gen. Pharmac.*, 26, 93-97, 1995.
39. Howes, L.G., Krum H., O'Callaghan C.J., Phillips P.A., "Endothelin and Blood Pressure (letter to the editor)", *Am. J. Hypertens.*, 5, 772-774, 1992.
40. Lüscher, T.F., Boulanger, C.M., Dohi, Y., Yang, Z., "Endothelium-Derived Contracting Factors", *Hypertension*, 19, 117-130, 1992.
41. Dohi, Y., Lüscher T.F., "Endothelin-1 in Hypertensive Resistance Arteries: Intraluminal and Extraluminal Dysfunction", *Hypertension*, 18, 543-549, 1991.
42. Deng, L.Y., Schiffrin, E.L., "Effects of Endothelin on Resistance Arteries of DOCA-Salt Hypertensive Rats", *Am. J. Physiol.*, 262, H1782-H1787, 1992a.
43. Dohi, Y., Criscione, L., Lüscher, T.F., "Renovascular Hypertension Impairs Formation of Endothelium Derived Relaxing Factors and Sensitivity to Endothelin-1 in Resistance Arteries", *Br. J. Pharmacol.*, 104, 349-354, 1991.
44. Schiffrin, E.L., Deng, L.Y., Larochele, P., "Blunted Effects of Endothelin upon Small Subcutaneous Resistance Arteries of Mild Essential Hypertensive Patients", *J. Hypertens.*, 10, 437-444, 1992.
45. Lariviere, R., Thibault, G., Schiffrin, E.L., "Increased Endothelin-1 Content in Blood Vessels of Deoxycorticosterone Acetate-Salt Hypertensive Rats But Not in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*, 21, 294-300, 1993.
46. Deng, L.Y., Schiffrin, E.L., "Effects of Endothelin-1 and Vasopressin on Resistance Arteries of Spontaneously Hypertensive Rats", *Am. J. Hypertens.*, 5, 817-822, 1992b.
47. Criscione, L., Nellis, P., Riniker, B., Thomann, H., Burdet, R., "Reactivity and Sensitivity of Mesenteric Vascular Beds and Aortic Rings of SHR to Endothelin: Effect of CA<sup>2+</sup>-Entry Blockers", *Br. J. Pharmacol.*, 100, 31-36, 1990.
48. Dohi, Y., Lüscher, T.F., "Aging Differentially Affects Direct and Indirect Actions of Endothelin-1 in Perfused Mesenteric Arteries of the Rat", *Br. J. Pharmacol.*, 100, 889-893, 1990.
49. Tomobe, Y., Miyauchi, T., Saito, A., Yanagisawa, M., Kimura, S., Goto, K., Masaki, T., "Effects of Endothelin on the Renal Artery from Spontaneously Hypertensive and Wistar-Kyoto Rats", *Eur. J. Pharmacol.*, 152, 373-374, 1988.

50. Wagner, O.F., Christ, G., Wojta, J., Vierhapper, H., Parzer, S., Nowotny, P.J., Schneider, B., Wauldhausl, W., Binder, B.R., "Polar Secretion of Endothelin-1 by Cultural Endothelial Cells", *J. Biol. Chem.*, 267, 16066-16088, 1992.
51. Kaufmann, H., Oribe, E., Oliver, J.A., "Plasma Endothelin During Upright Tilt: Relevance for Orthostatic Hypotension?", *Lancet*, 338, 1542-1545, 1991.
52. Boulanger, C.M., Lüscher, T.F., "Endothelin Is Released from the Porcine Aorta: Inhibition by Endothelium - Derived Nitric Oxide (rapid publication)", *J. Clin. Invest.*, 85, 587-590, 1990.
53. Tuncer, M., Vanhoutte, P.M., "Role of Prostanoids in The Increased Vascular Responsiveness and Delayed Tachyphylaxis to Serotonin in The Kidney of Spontaneously Hypertensive Rats", *J. Hypertension*, 9, 623-629, 1991.
54. Tuncer, M., Vanhoutte, P.M., "Serotonin Releases A Prostanoid in The Kidney of Aging Spontaneously Hypertensive Rat", *Blood Pressure*, 2, 213-220, 1993.
55. Sawamura, T., Kasuya, Y., Matsushita, Y., Suzuki, N., Shinmi, O., Kishi, N., Sugita, Y., Yanagisawa, M., Goto, K., Masaki, T., Kimura, S., "Phosphoramidon Inhibits the Intracellular Conversion of Big Endothelin-1 to Endothelin-1 in Cultured Endothelial Cells", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 174, 779-784, 1991.
56. McMahon, E.G., Palomo, M.A., Moore, W.M., "Phosphoramidon Blocks the Pressor Activity of Big Endothelin-1 (1-39) and Lowers Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats", *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 17 (Suppl 7), 26-28, 1991.
57. Bazil, M.K., Lappe, R.W., Webb, R.L., "Pharmacologic Characterization of an Endothelin (ET<sub>A</sub>) Receptor Antagonist in Conscious Rats", *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 20, 940-948, 1992.
58. Sun, X.Y., Hedner, T., Feng, Q., Edvinsson, L., "Inhibition of Endothelin (ET-1) Induced Pressor Responses by the Endothelin (ET<sub>A</sub>) Receptor Antagonist FR 139317 in the Pithed Rat", *Blood Pressure*, 1, 108-112, 1992.
59. Nishikibe, M., Ikada, M., Tsuchida, S., Fukuroda, T., Shimamoto, K., Kobayashi, M., Ishikawa, K., Yano, M., Ikemoto, F., "Antihypertensive Effect of A Newly Synthesized Endothelin Antagonist. BQ-123, in Genetic Hypertension Models", *J. Hypertens.*, 10 (Suppl 4), P53, 1992.
60. Kiowski, W., Lüscher, T.F., Linder, L., Bühler, F.R., "Endothelin-1 Induced Vasoconstriction in Humans: Reversal by Calcium Channel Blockade But Not by Nitrovasodilators or Endothelium Derived Relaxing Factor", *Circulation*, 83, 469-475, 1991.
61. Lerman, A., Edwards, B.S., Hallett, J.W., Heublein D.M., Sondberg S.M., Burnett Jr. J.C., "Circulating and Tissue Endothelin Immunoreactivity in Advanced Atherosclerosis", *N. Engl. J. Med.*, 325, 997-1001, 1991.
62. Watanabe, T., Suyuki, N., Shimamoto N., Fujino M., Imada A., "Endothelin in Myocardial Infarction", *Nature*, 344, 114, 1990.
63. Rakugi, H., Tabuchi, Y., Nakamura, M., Nagano, M., Higashimo, K., Mikami, H., Ogihara, T., Suzuki, N., "Evidence for Endothelin-1 Release from Resistance Vessels of Rats in Response to Hypoxia", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 169, 973-977, 1990.
64. Liu, J., Casley, D.J., Nayler, W.G., "Ischemia Causes Externalization of Endothelin-1 Binding Sites in Rat Cardiac Membranes (abstract)", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 164, 1220-1225, 1989.