

Artículos originales

Endotelinas y enfermedad coronaria

O. SALOMONE*, M. DASHWOOD**, J. C. KASKI ^{Δ*** #}

FACC

* Research Fellow, Departamento de Ciencias Cardiológicas, St. George's Hospital Medical School, Londres, Reino Unido.

** Departamento de Fisiología y Ciencias Neurológicas, Royal Free Hospital School of Medicine, Londres, Reino Unido.

*** Jefe del Coronary Artery Disease Research Group, St. George's Hospital Medical School, Londres, Reino Unido

Trabajo recibido para su publicación: 8/95 Aceptado: 9/95

Dirección para separatas: Dr. Juan Carlos Kaski, MD, FESC, FACC, Coronary Artery Disease Research Group, Department of Cardiological Sciences, St. George's Hospital Medical School, Cranmer Terrace, London, SW17 0RE, United Kingdom

Δ Miembro Titular SAC

Las endotelinas son una familia de péptidos sintetizados principalmente en las células endoteliales. Estas sustancias ejercen importantes efectos sobre el sistema cardiovascular y están involucradas probablemente en el desarrollo de la arteriosclerosis, la hipertensión sistémica y los síndromes coronarios agudos. Los niveles plasmáticos de endotelina-1 se correlacionan directamente con la extensión de la enfermedad arteriosclerótica y existe evidencia experimental de su participación en el proceso aterogénico. Estudios recientes en modelos animales sugieren un papel importante de estos autacoides en la extensión del infarto de miocardio. Las endotelinas se relacionan además con la angina inestable, la isquemia microvascular y la arteriosclerosis coronaria severa. La disponibilidad de antagonistas específicos para los receptores endotelinérgicos y su uso en estudios clínicos futuros dilucidarán el papel real de estos nuevos péptidos en la fisiopatología de la enfermedad coronaria. *Rev Arg Cardiol* 1995; 63 (6): 525-532.

Palabras clave Endotelina-1 - Arteriosclerosis - Enfermedad coronaria

Los avances recientes en biología vascular han demostrado el papel protagónico del endotelio en la fisiología y fisiopatología cardiovascular. En la actualidad se acepta que la pared vascular es un órgano activo en el cual las células endoteliales, las fibras musculares lisas y los fibroblastos se intercomunican a través de un complejo sistema parácrino. Como resultado de esa interacción dinámica se producen cambios funcionales y estructurales de la pared vascular ("remodelamiento vascular"), que surgen habitualmente como una respuesta adaptativa a las distintas condiciones hemodinámicas. (1) Sin embargo, estos cambios pueden participar en el desarrollo de diversas condiciones patológicas como arteriosclerosis, hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, reestenosis posangioplastia y neovascularización. El endotelio vascular también juega un papel importante en la regulación del tono vasomotor, la agregación plaquetaria, los mecanismos de la coagulación y los procesos inflamatorios de la pared vascular. (2-5)

Las células endoteliales producen sustancias vasodilatadoras como el factor vasodilatador dependiente del endotelio (óxido nítrico) y las prostaccli-

nas, y agentes vasoconstrictores como el tromboxano y las endotelinas.

Las endotelinas, péptidos sintetizados principalmente en el endotelio, fueron identificadas en 1988 por Yanagisawa y colaboradores. (6) Estas sustancias ejercen un rango amplio de efectos entre los cuales se incluyen: vasoconstricción, vasodilatación, modulación de la actividad nerviosa, nocicepción, mitogénesis y cronotropismo e inotropismo positivo. (6-8)

Más recientemente, las endotelinas han cobrado un interés especial como marcadores de disfunción endotelial y se ha sugerido su intervención en la génesis del proceso aterosclerótico, la angina inestable y el infarto de miocardio.

El propósito de este artículo es resumir la información disponible en la actualidad sobre la participación de las endotelinas en el desarrollo de la arteriosclerosis coronaria y en la fisiopatología de los eventos coronarios agudos.

BIOMECANICA DE LAS ENDOTELINAS

Estructura química y biosíntesis

Las endotelinas constituyen una familia de pépti-

dos con secuencia similar de aminoácidos. Fueron aisladas originalmente en cultivos de células endoteliales de porcino pero también se ha demostrado su producción en macrófagos y leucocitos polimorfonucleares. (9, 10) En humanos se han identificado tres isoformas: endotelina-1 (ET-1), endotelina-2 (ET-2) y endotelina-3 (ET-3).

En su primera descripción de la ET-1, Yanagisawa demostró que su síntesis ocurre en el citoplasma de la célula endotelial en la forma de preproendotelina (203 aminoácidos), la cual sufre un proceso de clivaje por endopeptidasas intracelulares que la transforman en un intermediario de 39 aminoácidos denominado gran-endotelina. La conversión de esta última a ET-1 es catalizada por una metaloproteasa denominada "enzima convertidora de endotelina" y requiere de la hidrólisis entre Trp21 y Val22 en la secuencia de aminoácidos (Figura 1). Este último proceso ocurre probablemente en el espacio extracelular y la enzima convertidora de la endotelina ha sido encontrada tanto en el endotelio como en las fibras musculares lisas de los vasos sanguíneos. (2) La endotelina-2 y la endotelina-3 son sintetizadas en forma similar. (11) Las distintas isoformas de la endotelina tienen una secuencia genética (RNA mensajeros) específica.

Receptores endotelinérgicos y mecanismo de acción intracelular

Se han identificado, clonado y caracterizado dos subgrupos de receptores, los cuales han sido clasificados como ETA y ETB. (12) ET-1 y ET-2 tienen una afinidad similar para los receptores ETA, en tanto que ésta es mucho menor para ET-3. En el caso de los receptores ETB, las tres isoformas de la endotelina son equipotentes. Datos experimentales sugieren la presencia de otros subtipos de receptores que aún no han sido completamente caracterizados. (2)

Ambos subtipos de receptores (ETA y ETB) están distribuidos ampliamente en los tejidos humanos, pero los receptores ETA predominan en el sistema cardiovascular. Los receptores ETA han sido identificados en el músculo liso vascular y las fibras miocárdicas.

En las células endoteliales humanas se han identificado predominantemente los receptores ETB, los cuales también se encuentran en tejidos extravasculares. Sin embargo, la distribución de estos subtipos de receptores es más compleja y parece ser distinta a lo largo del árbol coronario. (13) En este sentido, Dashwood y colaboradores demostraron recientemente que los receptores ETA predominan en la túnica media de los grandes troncos coronarios y en las áreas de neovascularización; los receptores ETB, por su parte, predominan en los pequeños vasos de resistencia. (14)

El acoplamiento de la ET-1 a su receptor provoca el aumento del calcio intracelular a través de dos caminos diferentes. (15) Por un lado, produce la activación de los canales de calcio voltaje-dependientes y por el otro moviliza el calcio intracelular a través de la activación de la fosfolipasa C y dos segundos mensajeros: inositol-trifosfato y diacilglicerol (Figura 2). Esto produce una potente constricción de las fibras musculares lisas y cardíacas aisladas. Este efecto es contrarrestado en parte por los bloqueantes cálcicos, aunque los canales de calcio usados por los antagonistas del tipo dihidropiridina son distintos a los usados por las endotelinas. En la actualidad se dispone de antagonistas específicos para los distintos subgrupos de receptores endotelinérgicos (ETA y ETB), los cuales han sido usados ya en voluntarios humanos.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS Y FISIOPATOLÓGICOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

La endotelina-1 se encuentra normalmente en el plasma en concentraciones mucho menores que las necesarias para producir cambios fisiopatológicos, como las usadas por ejemplo en modelos experimentales. Se ha sostenido, sin embargo, que las concentraciones de este péptido son mayores en el lugar de su síntesis y que las endotelinas ejercen acciones locales, especialmente en la modulación autócrina de

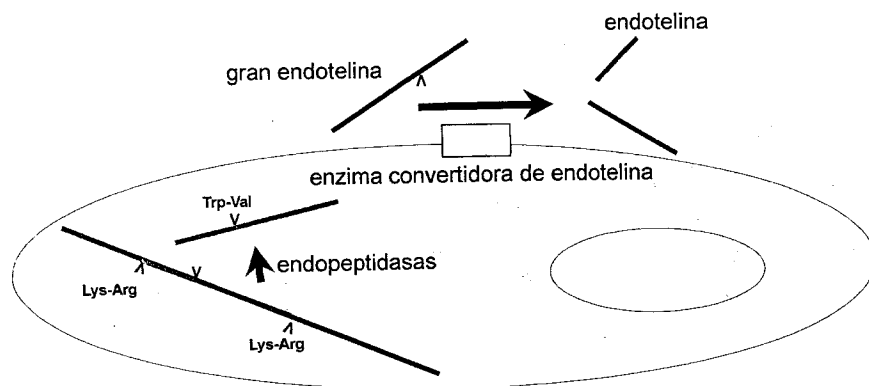


Fig. 1. Representación esquemática de la biosíntesis de endotelina-1 en la célula endotelial. Endopeptidasas intracelulares específicas reconocen la unión lisina-arginina (Lis-Arg) en el péptido precursor, lo cual resulta en la producción de la gran-endotelina. El clivado de la unión aminoacídica tripsinavalina (Trp-Val) produce finalmente endotelina, proceso que requiere de la acción de la "enzima convertidora de endotelina".

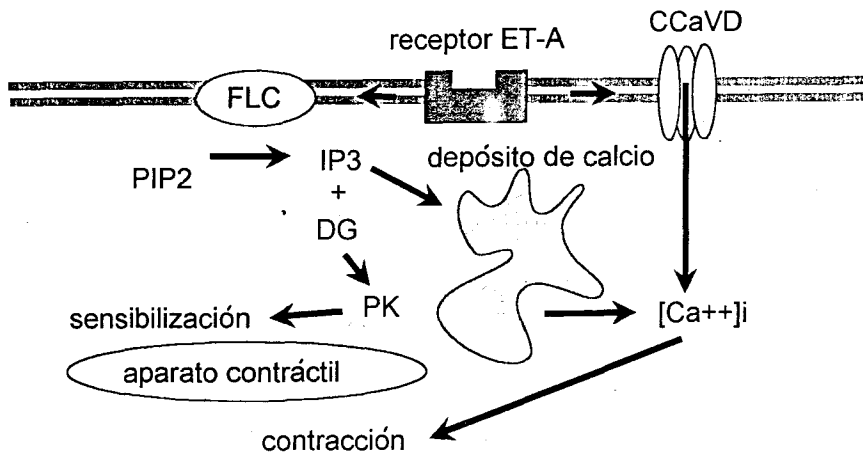


Fig. 2. Mecanismo de acción intracelular de la endotelina-1 en la fibra muscular lisa. La activación del receptor endotelinérgico estimula la fosfolipasa C (FLC), lo que determina la formación de dos precursores: inositol-trifosfato (IP3) que estimula la liberación de calcio iónico, y diacilglicerol (DG) que activa la proteínaquinasa C (PK). El receptor endotelinérgico estimulado activa además los canales de calcio voltaje-dependientes (CCa VD). El aumento en las concentraciones intracelulares de calcio y la sensibilización del aparato contráctil determinan la contracción de la fibra muscular.

la pared vascular, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. (16, 17)

Cuando la ET-1 es administrada por vía intravenosa provoca inicialmente un efecto vasodilatador transitorio, el cual es seguido de un efecto vasoconstrictor potente y sostenido, con aumento de la resistencia vascular periférica. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que las venas son aproximadamente cien veces más sensibles que las arterias al efecto vasopresor de la endotelina. (18) Este efecto es similar cuando se administra ET-2 y mucho menor en el caso de ET-3. La vasoconstricción inducida por las endotelinas es mediada principalmente por los receptores ETA ubicados en las fibras musculares lisas de la pared vascular. Por el contrario, el efecto vasodilatador transitorio sería mediado por los receptores ETB presentes en las células endoteliales, ya que este efecto no es abolido por los antagonistas ETA específicos. La vasodilatación inicial inducida por la endotelina es abolida por los inhibidores de la síntesis del óxido nítrico, por lo que se piensa que el mediador de este efecto es el factor relajador dependiente del endotelio (óxido nítrico). (19, 20) Las primeras publicaciones sobre los efectos mediados por los receptores presentaron una situación relativamente simple: los receptores ETA mediarían la vasoconstricción y los receptores ETB, la vasodilatación. Sin embargo, en el momento actual existe evidencia abundante sobre el efecto vasoconstrictor mediado por los receptores ETB. (20)

El efecto vasopresor sistémico de las endotelinas es atenuado por el isoproterenol, el nitroprusiato de sodio, la adenosina y la nitroglicerina. (6, 21) Además de poseer un potente efecto vasoconstrictor por sí misma, se ha demostrado que la ET-1 potencia en forma marcada el efecto de otras sustancias vasoconstrictoras como las catecolaminas, la serotonina y la angiotensina II. (22)

La ET-1 tiene además un efecto inotrópico positivo potente sobre la fibra cardíaca humana, el cual se

prolonga por más de dos horas después del lavado de los preparados experimentales. También ejerce un cronotropismo positivo importante, aunque rápidamente desarrolla taquifilaxia. Infundida dentro de las arterias coronarias en perros, la ET-1 produce una caída drástica del flujo coronario e isquemia miocárdica. (23)

Además de estas acciones sobre la fisiología cardiovascular, estudios *in vitro* han demostrado que la ET-1 actúa como un estímulo mitogénico potente en cultivos de fibras musculares lisas de los vasos sanguíneos. (24, 25)

PAPEL DE LAS ENDOTELINAS EN EL PROCESO ATEROGENICO

Se acepta que los primeros estadios en la patogénesis de la arteriosclerosis (lesiones I, II y III en la clasificación de la American Heart Association, Committee on Vascular Lesion) están relacionados con la siguiente secuencia de mecanismos:

- 1) *Injuria endotelial crónica y factores de riesgo arterioscleróticos.*
- 2) *Aumento en la permeabilidad vascular a los lípidos y macrófagos.*
- 3) *Proliferación activa de células musculares lisas.*

La proliferación de fibras musculares lisas en la pared vascular es el resultado de la liberación de factores de crecimiento por alguna o varias de las células involucradas en el proceso aterogénico: leucocitos, plaquetas o endotelio. Por otro lado, se sabe que las arterias coronarias arterioscleróticas muestran respuestas vasomotoras anormales ante estímulos que requieren al endotelio como intermediario para la vasodilatación, sugiriendo la participación del mismo en las anomalías vasomotoras asociadas a la enfermedad coronaria. (26, 27) Esto ha sido observado aun en estadios muy tempranos de la enfermedad arteriosclerótica y recientemente se ha estudiado el efecto de los niveles plasmáticos altos de coles-

terol en el control endotelial del tono vasomotor. (28)

Toda esta información apoya la hipótesis de que el endotelio participa activa y precozmente en el desarrollo de la placa arteriosclerótica, así como también en los fenómenos vasomotores asociados a los cuadros coronarios inestables. (29) Las endotelinas son postuladas como mediadoras de estos efectos. El interés se ha focalizado en sus propiedades mitogénicas y vasoconstrictoras.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que la síntesis del RNA mensajero para endotelinas aumenta en condiciones de injuria endotelial (por ejemplo: hipoxia). (30, 31) Estos hallazgos son consistentes con los altos niveles plasmáticos de ET-1 encontrados en condiciones asociadas con injuria endotelial, como hipertensión, diabetes e insuficiencia cardíaca. (32-36)

En 1991, Lerman y colaboradores demostraron la asociación entre niveles plasmáticos elevados de ET-1 y arteriosclerosis avanzada. (37) Estos autores hallaron que la concentración de ET-1 se correlacionaba con el número de territorios comprometidos por el proceso arteriosclerótico (Figura 3). Encontraron además una marcada inmunorreactividad para las endotelinas en tejido aórtico arteriosclerótico. Se podría interpretar que estos hallazgos son sólo una manifestación del grado de injuria endotelial, aunque se debe considerar también que las endotelinas podrían participar activamente en el proceso aterogénico, como mediadores entre la injuria endotelial y la formación de la placa. Esta hipótesis ha sido sustentada por estudios *in vitro* que demostraron un potente efecto

mitogénico de la ET-1 sobre las fibras musculares lisas vasculares. (31)

Dashwood y colaboradores estudiaron la presencia de inmunorreactividad tisular para endotelina en arterias coronarias y *bypass* venosos arterioscleróticos, tanto en cerdos como en humanos. (38, 39) Estos autores encontraron una densidad de [125]ET-1 significativamente mayor en los vasos arterioscleróticos que en los vasos control sin enfermedad ateromatosa. La mayor inmunorreactividad fue demostrada sobre todo a nivel del músculo liso vascular, los *vasa vasorum* y las regiones de neovascularización de las placas ateromatosas. Ante la presencia de mayor inmunorreactividad para la ET-1 en los *vasa vasorum* de los vasos arterioscleróticos, Dashwood y colaboradores sugirieron que un efecto vasoconstrictor sostenido a ese nivel podría resultar en hipoxia de la pared vascular y, como consecuencia, en hiperplasia intimal, como se observa en los primeros estadios del proceso arteriosclerótico. La participación de los *vasa vasorum* en la patogénesis de la arteriosclerosis fue sugerida con anterioridad por Martin y colaboradores. (40, 41) Esta hipótesis recibió el apoyo de estudios *in vitro* que demostraron una sensibilidad especial de la microvasculatura al efecto vasoconstrictor de la ET-1. (42) Por otro lado, se ha demostrado un incremento en el RNA mensajero para la codificación de ET-1 en arterias carótidas arterioscleróticas, sugiriendo una activación del gen para ET-1 en los vasos arterioscleróticos y brindando una base racional a las primeras observaciones de Lerman y colaboradores. (37, 43)

A pesar de la importante evidencia encontrada en estos trabajos experimentales, en un estudio clínico-angiográfico reciente no se encontró una correlación entre la extensión de la enfermedad arteriosclerótica a nivel coronario y la concentración plasmática o urinaria de ET-1. (44) sin embargo, los niveles plasmáticos de ET-1 están íntimamente ligados a la severidad de las lesiones coronarias. Recientemente hemos encontrado altos niveles plasmáticos de ET-1 en pacientes con angina estable y buena función ventricular. Las concentraciones más altas de ET-1 fueron encontradas en aquellos pacientes que presentaron oclusiones totales de vasos coronarios y/o estenosis severas en las coronariografías. (45)

Se ha sugerido que la participación de las endotelinas podría ser incluso muy precoz en el proceso aterogénico. En cerdos hipercolesterolémicos se encontraron concentraciones plasmáticas altas de ET-1 y un incremento en la inmunorreactividad tisular para ésta en las arterias coronarias. (46) Estos hallazgos tuvieron su correlato funcional en estudios practicados en monos sometidos a dieta hiperlipídica, en quienes se demostró una potenciación del efecto vasoconstrictor mediado por la ET-1 sobre las arterias coronarias. (47)

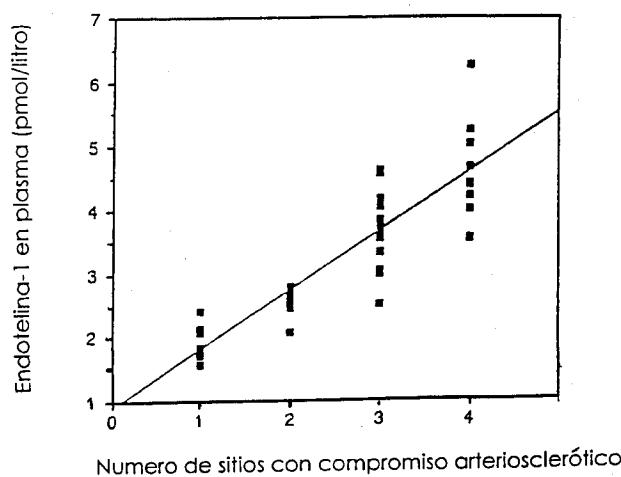


Fig. 3. Correlación entre la concentración plasmática de endotelinas y el número de lechos vasculares con compromiso arteriosclerótico. Lerman y colaboradores (37) encontraron que las concentraciones plasmáticas de endotelina-1 son mayores cuanto más extenso es el compromiso arteriosclerótico. Los autores consideraron los lechos coronario, vascular periférico, carotídeo y aórtico abdominal, en pacientes con arteriosclerosis documentada angiográficamente. La correlación fue significativa ($r = 0,89$; $p < 0,001$).

LAS ENDOTELINAS Y LOS SINDROMES CORONARIOS AGUDOS

La posibilidad de determinar los niveles de endotelina en plasma mediante la técnica de inmunoensayo generó un interés rápido y creciente en la posible participación de este péptido en la génesis de los síndromes coronarios agudos.

En 1989 Mihauchi y colaboradores encontraron por primera vez altos niveles circulantes de ET-1 y gran ET-1 en pacientes con infarto agudo de miocardio. (48) Este hallazgo fue corroborado por otros autores. (49-51) Las concentraciones de ET-1 son más altas durante las primeras horas del infarto y tienden a normalizarse en la segunda semana del mismo.

Lamentablemente, estos estudios son observacionales y han incluido un número pequeño de pacientes, por lo cual no está claro el verdadero significado de este hallazgo. La falta de correlación entre los niveles plasmáticos de ET-1 y los valores máximos de CPK o la fracción de eyección en pacientes con infarto agudo de miocardio hace que la determinación de ET-1 no sea un marcador útil de la extensión de la necrosis miocárdica. En algunos estudios, sin embargo, se ha encontrado una correlación directa entre los niveles plasmáticos de ET-1 y el estado hemodinámico del paciente en el momento del infarto. Los pacientes con Killip III o IV y aquellos con shock cardiogénico son los que muestran los mayores valores plasmáticos de endotelina. (52) Como ambas entidades se asocian a hipertensión pulmonar, se ha sugerido que el incremento de ET-1 en el plasma puede ser la expresión de injuria en el lecho vascular pulmonar más que un marcador de isquemia miocárdica.

Estudios practicados en modelos experimentales no consiguieron aclarar el problema ya que refieren al respecto resultados contradictorios. (53, 54)

Sin embargo, con el uso de antagonistas específicos y anticuerpos monoclonales anti ET-1 se ha demostrado categóricamente una disminución en el tamaño del infarto en distintos modelos animales. (55-57)

Más recientemente se ha encontrado una asociación entre los niveles altos de ET-1 durante los primeros días del infarto agudo de miocardio y una mortalidad mayor luego de un año de seguimiento. (58) A la luz de estas comunicaciones últimas parecería que la ET-1 participa activamente en la determinación de la extensión de la necrosis en el momento del infarto y por lo tanto el uso de antagonistas específicos de los receptores endotelinérgicos ofrece interesantes posibilidades terapéuticas.

La relación entre endotelina plasmática y angina inestable es controvertida, ya que algunos estudios han observado niveles elevados durante el cuadro

agudo, los que no han sido corroborados por otros. (59-61)

Zeiber y colaboradores comunicaron un aumento de la inmunorreactividad para ET-1 en las placas arterioscleróticas de pacientes con angina de reposo comparados con pacientes con angina estable. (62) Estos autores también hallaron que la densidad tisular de ET-1 es mayor en las placas arterioscleróticas histológicamente activas (aquellas con mayor celularidad y presencia de hemorragia) en comparación con las lesiones inactivas (en las cuales predomina el tejido fibroso). (63) La inmunorreactividad tisular para la ET-1 estuvo estrechamente ligada a la presencia de macrófagos, cuya relación con la disrupción de la placa arteriosclerótica ha sido establecida con anterioridad. Los autores sugirieron que una mayor sensibilidad para el efecto vasoconstrictor de la ET-1 en las lesiones coronarias activas podría explicar el vasoespasmo asociado a estas lesiones. La participación de la ET-1 en la génesis de la angina vasoespástica también ha sido sugerida. (64)

Por otro lado, se ha hallado un incremento de los niveles plasmáticos de ET-1 luego de una trombolisis o angioplastia coronaria, pero el papel de la ET-1 en estas condiciones permanece sin aclarar. (65, 66)

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

En el momento actual existe un interés creciente en la participación del endotelio en el proceso aterogénico y los distintos fenómenos relacionados con la progresión de la enfermedad arteriosclerótica.

Es posible que la injuria crónica del endotelio sea el factor desencadenante de los cambios estructurales de la pared vascular que culminan en la producción de la placa arteriosclerótica. El endotelio tiene, además, una importante acción moduladora de la vasomotilidad que adquiere relevancia en los síndromes coronarios agudos. El potente efecto vasoconstrictor y mitogénico de las endotelinas sugiere que estos péptidos intervendrían tanto en la respuesta vasomotora de los vasos coronarios como en el proceso aterogénico.

La participación de las endotelinas en la inducción de la arteriosclerosis ha sido sugerida por trabajos experimentales que demostraron una mayor inmunorreactividad vascular en los vasos arterioscleróticos y por las observaciones clínicas de Lerman y colaboradores. (37) Sin embargo, estos hallazgos no establecen definitivamente su participación en los distintos procesos. Aún no se sabe con certeza si la endotelina juega un papel primordial en el proceso aterogénico o si sólo es un marcador de la injuria endotelial.

Una perspectiva interesante la ofrecen los pacien-

tes con trasplante cardíaco que desarrollan arteriosclerosis en forma acelerada. Es conocido que dichos pacientes presentan niveles plasmáticos altos de ET-1 durante un tiempo prolongado luego de la cirugía, lo cual puede explicarse por la injuria inmunológica permanente a la que está sometido el endotelio vascular. Recientemente se ha postulado la participación de la ET-1 en los efectos adversos a la ciclosporina, como hipertensión arterial e insuficiencia renal.

Por otro lado, los resultados ambiguos encontrados en los dosajes plasmáticos de ET-1 en condiciones como la angina inestable contrastan con la sólida correlación entre su densidad tisular y la presencia de síndromes coronarios agudos. Como se mencionó anteriormente, esto sugiere una acción predominantemente local de estos péptidos. En los síndromes coronarios agudos, la liberación local de estas sustancias vasoconstrictoras puede tener consecuencias fisiopatológicas importantes.

En el infarto agudo de miocardio, la participación de las endotelinas parece indudable, en vista de los resultados encontrados en modelos animales. Los niveles plasmáticos de ET-1 durante la fase subaguda del infarto de miocardio parecerían tener valor pronóstico, pero esta observación aún requiere confirmación.

Recientemente hemos encontrado, en pacientes con angina y coronarias normales, niveles plasmáticos de ET-1 más elevados que en los individuos control. Dichos valores se correlacionaban con la precocidad del dolor en las ergometrías. (67) Además del potente efecto vasoconstrictor a nivel microvascular, las endotelinas poseen propiedades algogénicas que podrían explicar el bajo umbral para el dolor encontrado en algunos de estos pacientes.

Se ha sugerido que las endotelinas participan en variadas condiciones clínicas, pero es en los síndromes coronarios donde adquieren gran relevancia a la luz de los actuales conocimientos en biología vascular. Son promisorias las primeras comunicaciones acerca del efecto de los antagonistas específicos de los receptores endotelinérgicos. El uso de estos antagonistas en humanos y el diseño de estudios poblacionales mayores aclararán en el futuro el verdadero papel de las endotelinas en la fisiología y patología de las arterias coronarias.

SUMMARY

ENDOTHELINS AND CORONARY HEART DISEASE

The endothelins, peptides synthesized principally by the vascular endothelium, are substances with relevant regulating properties of the vascular physiology. It was suggested that they may be involved

in the development of pathologic conditions such as essential hypertension, atherosclerosis and myocardial infarction. Plasma levels of endothelin-1 are correlated with the extent of systemic atherosclerosis. Furthermore, strong experimental data support the hypothesis that endothelin may play a role in the atherogenic process. Animal studies have suggested that this autacoids may be involved in the extension of myocardial ischaemia during coronary occlusion. Endothelins are also associated to acute coronary syndromes, microvascular ischaemia, and severe coronary atherosclerosis. The availability of specific antagonists and larger clinical studies will clarify the role of these novel peptides in the pathophysiological mechanisms of vascular disease.

Key words Endothelin-1 - Atherosclerosis - Coronary artery disease

BIBLIOGRAFIA

- Gibbon GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330: 1431-1438.
- Masaki T, Kimura S, Yanagisawa M, Goto K. Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation. *Circulation* 1991; 84: 1457-1468.
- Ware JR, Heistad DD. Seminars in medicine of Beth Israel Hospital, Boston: Platelet-endothelium interactions. *N Engl J Med* 1993; 328: 628-635.
- Nachman RL. Review Stratton Lecture: Thrombosis and atherogenesis: molecular connections. *Blood* 1993; 79: 1897-1906.
- Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease (Editorial). *N Engl J Med* 1994; 331: 468-469.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y y col. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
- Yanagisawa M, Masaki T. Molecular biology and biochemistry of endothelins. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 374-378.
- Yanagisawa M, Masaki T. Endothelin: a novel endothelium derived peptide. Pharmacological activities, regulation and possible roles in cardiovascular control. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1877-1883.
- Ehrenreich H, Andreson RW, Fox CH y col. Endothelins, peptides with potent vasoactive properties, are produced by human macrophages. *J Exp Med* 1990; 172: 1741-1748.
- Sessa WC, Kaw S, Hecker M, Vane JR. The biosynthesis of endothelin-1 by human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 174: 613-615.
- Gandhi Ch, Berkowitz D, Watkins D. Endothelins: biochemistry and pathophysiological actions. *Anesthesiology* 1994; 80: 892-903.
- Warner TD. Characterization of endothelin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pathophysiological implications. *Eur Heart J* 1993; 12 (Suppl 1): 42-47.
- Godfraind T. Evidence for heterogeneity of endothelin receptor distribution in human coronary artery. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 1201-1205.
- Dashwood M, Timm M, Muddle JR, Kaski JC. Regional variations in endothelin receptors of human coronary vasculature: a potential role for endothelin in coronary disease (en prensa).
- Kasuya Y, Takuya Y, Yanagisawa M, Kimura S, Goto K, Masaki T. Endothelin-1 induces vasoconstriction through two functionally distinct pathways in porcine coronary artery: Contribution of phosphoinositide turnover. *Biochem Biophys*

- Res Commun 1989; 161: 1049-1055.
16. Dockier JE, Hanet C, Berbinschi A y col. Cardiovascular and endocrine effects of endothelin-1 at pathophysiological and pharmacological plasma concentration in conscious dogs. *Circulation* 1991; 84: 2476-2484.
 17. Tsutamoto T, Wada A, Maeda Y, Adachi T, Jinoshita M. Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1427-1433.
 18. Miller VM, Komori K, Burnett JC, Vanhouette PM. Differential sensitivity to endothelin in canine arteries and veins. *Am J Physiol* 1989; 257: H1127-H1131.
 19. Miritoki H, Miyano H, Takeuchi S y col. Endothelin-3 induced-relaxation of rat thoracic aorta: a role for nitric oxid formation. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 1125-1130.
 20. Nakami A, Hirata Y, Ishikawa M y col. Endothelin-3 and endothelin-1 induced vasorelaxation via common generation of endothelium-derived nitric oxid. *Life Sci* 1992; 50: 677-682.
 21. Chester AH, Dashwood MR, Clarke JG y col. Influence of endothelin on human coronary arteries and localization of its binding sites. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1395-1398.
 22. Yang Z, Richard D, Von Segesser L y col. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries: a new mechanism of vasospasm? *Circulation* 1990; 82: 188-195.
 23. Igarashi Y, Aizawa Y, Tamura M y col. Vasoconstrictor effect of endothelin on the canine coronary artery: is a novel endogen peptide involved in regulating myocardial blood flow and coronary spasm? *Am Heart J* 1989; 118: 674-678.
 24. Dubin D, Pratt RE, Cooke JP, Dzau VJ. Endothelin a potent vasoconstrictor, is a vascular smooth muscle mitogen. *J Vasc Med Biol* 1989; 1: 150-154.
 25. Hirata Y, Takagi Y, Fukuda Y, Marumo F. Endothelin is a potent mitogen for rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1989; 78: 225-228.
 26. Zeither AM, Drexler H, Wollschlanger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391-401.
 27. Golino P, Piscione F, Willerson JP y col. Divergent effects of serotonin on coronary artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients. *N Engl J Med* 1991; 324: 641-648.
 28. Levine G, Keane J, Vik J. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 512-521.
 29. Van den Berg EK, Schmitz JM, Benedict CR, Malloy CR, Willerson JT, Dehmer GJ. Transcardiac serotonin concentration is increased in selected patients with limiting angina and complex coronary lesion morphology. *Circulation* 1989; 79: 116-124.
 30. Rakugi H, Tabuchi Y, Nakamaru M y col. Evidence for endothelin-1 release from resistance vessels of rats in response to hypoxia. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169: 973-977.
 31. O'Brien RF, Robbins RJ, McMurty IF. Endothelial cells in culture produce a vasoconstrictor substance. *J Cell Physiol* 1987; 132: 263-270.
 32. Saito Y, Nakao K, Mukoyama M, Imura H. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 322: 205.
 33. Takahashi K, Ghotlei MA, Lam HC, O'Hallaran DJ, Bloom SR. Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 306-310.
 34. Margulies KB, Hidelbrand FL, Lerman A, Perella MA, Burnett JR. Increased endothelin in experimental heart failure. *Circulation* 1990; 82 (6): 2226-2230.
 35. Caverio P, Miller W, Heublein D, Aarhus L, Burnett JL. Endothelin in experimental heart failure. *Am J Physiol* 1987; 132: 263-270.
 36. Lerman A, Kubo S, Tschumperlin RN, Burnett J. Plasma endothelin concentration in humans with end-stage heart failure and heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 849-853.
 37. Lerman A, Edwards B, Hallett J, Heublein D, Sandberg S, Burnett J. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 997-1001.
 38. Dashwood MR, Sykes M, Muddle J, Collins M, Prehar S, Theodoropoulos S, Yacoub M. Autoradiographic localization of [¹²⁵I]endothelin binding sites in human blood vessels and coronary tissue: functional correlates. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 7): S458-S462.
 39. Dashwood MR, Barker G, Muddle J, Yacoub M, Martin J. [¹²⁵I]endothelin-1 bindings to vasa vasorum and regions of neovascularization in human and porcine blood vessels: a possible role for endothelin in intimal hyperplasia and atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 23 (Suppl 8): S343-S347.
 40. Booth RFG, Martin JF, Honey AC y col. Rapid development of atherosclerosis lesions in rabbit carotid artery induced by perivascular manipulation. *Atherosclerosis* 1989; 76: 257-268.
 41. Barker SGE, Talbert A, Cottam S, Baskerville PA, Martin JF. Arterial intimal hyperplasia after occlusion of the adventitial vasa vasorum in the pig. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 70-77.
 42. Pile A, Dashwood MR, Clough G. Constrictor effect of endothelin-1 on the microvasculature of the implanted rat sponge and localization of [¹²⁵I]endothelin binding sites. *J Physiol* 1991; 435: 22P.
 43. Winkles JA, Alberts GF, Brogi E, Libby P. Endothelin-1 and endothelin receptor mRNA expression in normal and atherosclerotic human arteries. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191: 1081-1088.
 44. Montalescot G, Viostat I, Chabrier P y col. Endothelin-1 in patients with coronary heart disease undergoing cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1236-1241.
 45. Salomone OA, Elliott PM, Kaski JC. Plasma endothelin-1 concentration is correlated with the severity of coronary artery disease in chronic stable angina and normal ventricular function (en prensa).
 46. Lerman A, Mark WI, Chesebro J y col. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation* 1993; 88: 2923-2928.
 47. López JA, Armstrong ML, Piegors DJ, Heistad DD. Vascular responses to endothelin-1 in atherosclerotic primates. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1113-1118.
 48. Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa T y col. Increased plasma concentration of endothelin-1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction. *Lancet* 1989; 2: 53-54.
 49. Yashuda M, Kohnoi M, Tahara A y col. Circulating immunoreactive endothelin in ischaemic heart disease. *Am Heart J* 1990; 119: 801-806.
 50. Stewart D, Kubac G, Costello K. Increased plasma endothelin-1 in early hours of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 38-43.
 51. Cenarek P, Stewart DJ. Immunoreactive endothelin in human plasma: Marked elevations in patients in cardiogenic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 562-567.
 52. Tomoda H. Plasma endothelin-1 in acute myocardial infarction with heart failure. *Am Heart J* 1993; 125 (3): 667-672.
 53. Przyklenk K, Simkhovich BZ, Bauer B. Deterioration in myocardial flow following relief of sustained ischaemia is not associated with release of endothelin into coronary sinus. *Basic Reseach in Cardiology* 1994; 89: 260-269.
 54. Miyauchi T, Doi T, Susuki N y col. Plasma endothelin-1 concentrations in the coronary sinus in dogs with artificially induced myocardial infarction. *Peptides* 1992; 13 (5): 1015.
 55. Mc Murdo L, Thiemermann C, Vane JR. The effects of endothelin ETA receptor antagonist, FR 139317 on infarct size in a rabbit model of acute myocardial ischaemia and

- reperfusion. *Brit J Pharmacol* 1994; 112: 75-80.
56. Grover GJ, Dzowonczyk S, Parham CS. The endothelin-1 antagonist BQ-123 reduces infarct size in a canine model of coronary occlusion and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1613-1618.
 57. Watanabe T, Susuki N, Shimanoto N y col. Contribution of endogenous endothelin to the extension of myocardial infarct size in rats. *Circulation Res* 1991; 69: 370-377.
 58. Omland T, Lie RT, Aakvaag A y col. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1573-1579.
 59. Qui S, Theroux P, Marcil M y col. Plasma endothelin-1 levels in stable and unstable angina. *Cardiology* 1993; 82: 12-19.
 60. Stewart JT, Nisbet JA, Davies MJ. Plasma endothelin in coronary venous blood from patients with either stable or unstable angina. *Br Heart J* 1991; 66: 7-9.
 61. Ray SG, McMurray JJ, Morton JJ y col. Circulating endothelin in acute ischaemic syndromes. *Br Heart J* 1992; 67: 383-386.
 62. Zeiher AM, Ihling C, Pistorius K y col. Increased tissue endothelin immunoreactivity in atherosclerotic lesions associated with acute coronary syndromes. *Lancet* 1994; 344: 1405-1406.
 63. Zeiher AM, Goebel H, Schachinger V, Ihling C. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 1995; 91: 941-947.
 64. Toyooka T, Aizawa T, Susuki N y col. Increased plasma level of endothelin-1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris. *Circulation* 1991; 83: 476-483.
 65. Tomoda H. Coronary thrombolysis and endothelin-1 release. *Angiology* 1993; 44: 441-446.
 66. Ameli S, Kaul S, Castro L y col. Effect of percutaneous transluminal coronary angioplasty on circulating endothelin levels. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1352-1356.
 67. Kaski JC, Elliott P, Salomone OA, Dickinson K, Hann C, Gordon D y col. Plasma endothelin-1 concentration in patients with angina and normal coronary arteriograms (abstract). *Brit Heart J* 1995; 73 (Suppl 3): 240.