



Kardiyovasküler Sistemde Anjiyotensin II Tip 2 reseptörü (AT₂) ve Agonistleri

Hakan Parlakpınar¹, Mustafa Sağır¹, Mehmet Hamdi Örum²

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya
²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem IV Öğrencisi, Malatya

Özet

Anjiyotensin II renin anjiyotensin sisteminin etkili bir peptididir. Gelişimsel, fizyolojik ve patolojik süreçler içerisinde hücrel büyüme düzenleyen Anjiyotensin II' nin AT₁ ve AT₂ olmak üzere başlıca iki reseptör alt tipi vardır. Kardiyovasküler hemodinami ve yapının düzenlenmesinde Anjiyotensin II' nin önemli bir role sahip olduğu iyi bir şekilde ortaya konulmuştur. Anjiyotensin II, kardiyovasküler sistem üzerindeki pek çok etkisini AT₁ reseptörü üzerinden gerçekleştirmekte olup, bu özelliği ile kardiyovasküler hastalıklarda yıllardır bir ilaç hedefi olarak kullanılmaktadır. Buna karşılık, AT₂ reseptörünün katkısı ise çok fazla bilinmemekte ve sadece akademik bir ilgi alanı olarak kalmaktaydı. İlk non-peptid AT₂ reseptör agonisti compound 21' in sentezlenmesi ile bu durum değişti. Compound 21 kullanılarak yapılan çalışmalar miyokard infarktüsü sonrasında doku koruyucu ve fonksiyonel iyileştirici etkilerini ortaya çıkardı. Daha sonra kardiyovasküler sistemde AT₂ reseptör aracılı etkilerin ortaya çıkarılması için çalışmalar yapılmaya devam edildi. Biz bu derlemede peptid (CGP42112A, novokinin) ve non-peptid (compound 21) AT₂ reseptör agonistlerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini tartışacağız.

Anahtar Kelimeler: Anjiyotensin II; AT₂ Agonist; Kardiyovasküler Sistem.

Angiotensin II Type 2 Receptor (AT₂) and Agonists in Cardiovascular System

Abstract

Angiotensin II is an effector peptide of the renin angiotensin system. Angiotensin II which regulates cellular growth in response to developmental, physiological, and pathological processes has two main receptor subtypes which are the AT₁ and AT₂ receptor. It is well established that angiotensin II has an important role in regulating cardiovascular hemodynamics and structure. Most of the known effects of angiotensin II in cardiovascular system are attributable to the AT₁ receptor, and it has been a drug target in cardiovascular disease for many years. On the other hand, less was known about the AT₂ receptor and it remained only an academic interest. This circumstance has changed with the synthesis of a first non-peptide AT₂ receptor agonist, compound 21. The studies using compound 21 indicated tissue protective effects and functional improvement after myocardial infarction. Then, the research has continued to reveal AT₂ receptor mediated effects in cardiovascular system. Herein, we will discuss the role of the peptide (CGP42112A, novokinin) and the non-peptide (compound 21) AT₂ receptor agonists in the cardiovascular system.

Key Words: Angiotensin II; AT₂ Agonist; Cardiovascular System.

Renin anjiyotensin sistemi (RAS)'nin sistemik hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği (KKY)'nin patofizyolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (1-3). Bu sistemin asıl, aktif mediatörü anjiyotensin II (All)'dir. Endotel ve düz kas hücreleri üzerindeki direkt etkileri aracılığıyla vasküler tonus ve sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesindeki önemli rolünden dolayı, kardiyovasküler sistem (KVS) homeostazında önemli bir katkı sağlar. Her ne kadar All asıl mediatör ise de Anjiyotensinojen (A₀)'den orjin alan AIII (A 2-8), AIV (A 3-8) ve A1-7'nin de KVS üzerinde dikkate değer bir rolü olduğu bilinmektedir (4-6). All'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 All'e etkisi ile oluşmaktadır (7).

All'nin geniş spektrumlu bir doku hedefi vardır; adrenal bezler, böbrek, beyin, hipofiz bezi, damar düz

kasları ve sempatik sinir sistemi gibi. Anjiyotensin sadece dolaşımda bulunan hormon olmayıp, aynı zamanda beyin, kalp, böbrek ve kan damarları gibi pek çok dokuda da üretilir. Böylelikle, All hem parakrin hem de otokrin hormon görevi yapar. Hücre büyümesinde proliferasyonu sağladığı gibi; ekstrasellüler matriks oluşumunu da kontrol eden önemli görevler üstlenmiştir. Diğer peptid hormonlar gibi All'de hedef hücrelerin plazma membranlarında yerleşik bulunan reseptörler aracılığı ile etki eder (4). All'nin AT₁ ve AT₂ olmak üzere iki farklı reseptör alt tipi tanımlanmıştır. Şu ana kadar yapılmış çalışmalar All' nin (KVS)' de pek çok etkisinin AT₁ reseptörü üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir (8).

AT₁ reseptörü hücre farklılaşması ve proliferasyonunda, vazokonstriksiyonda, vasküler kompliyansın azaltılmasında, kardiyak kontraktilitede, renal sodyum reabsorpsiyonunun artırılmasında,

aldosteron, vazopresin ve endotelin sekresyonunda, tuz iştahında, susuzlukta ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunda rol oynar. AT₁ ayrıca tromboz ve inflamasyon gibi All'nin doku hasarına yol açan etkilerinden de sorumludur (9). Protein kinaz C yoluyla, All hipertrofik etki gösterir (10). All, AT₁ aracılığıyla kan basıncından bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisine yol açmakla kalmaz, aynı zamanda miyokardın fetal fenotipe kaymasına neden olur (11). AT₁ aktivasyonu kardiyak fibroblastlarda protein kinaz JAK/STAT yolağını da aktive eder ve fibrozise bağlı transforme edici büyüme faktör beta (TGF-β) ve fibriler kollajen gibi proteinlerin sentezine de neden olur.

AT₁'in tersine All aracılı AT₂ reseptörünün etkileri henüz iyi bir şekilde anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalar AT₂ reseptörünün, AT₁'e antagonistik etkisinin olduğunu göstermektedir. Örneğin, AT₂ reseptörü AT₁'e zıt olarak büyümeyi inhibe edici, antihipertrofik ve proapoptotik özellikler taşımaktadır (12). Kramer ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada AT₂ reseptör agonisti compound 21 (C21)'in antihipertrofik, antifibrotik ve antiinflamatuvar etkileri gösterilmiştir (13). Tüm bu bilinenlere karşılık AT₂'nin hücre sinyal mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. 1990'lı yıllarda yapılan araştırmalar ilk olarak, AT₂'nin bradikinin (BK), nitrik oksit (NO) ve cGMP'den oluşan bir vazodilatör kaskadının aktivatörü olduğunu ortaya çıkarmıştır (9). Batenburg ve ark.'nın çalışmasında ise insan kan damarlarında AT₂'ye bağlı vazodilatasyon gösterilmiştir (14). Bu etkinin koroner mikroarterlerle sınırlı olduğu ve bu etkiye B₂ reseptör ile NO'nun aracılık ettiği belirtilmiştir. Bunlar AT₂'nin, AT₁ aracılı vazokonstriksiyona zıt bir etkisi olduğunu göstermektedir. Hücre kültürü çalışmalarında AT₂ reseptör uyarımının neonatal çıkan kardiyomyositlerinde ve fibroblastlarında AT₁ reseptör uyarımıyla oluşan büyümeyi inhibe ettiğini göstermiştir (15). Antihipertrofik etkili AT₂'nin inhibisyonu, sol ventrikülün All'ye karşı büyüme cevabını artırır (16).

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, infarktın bir gün sonra artmış olarak saptanır ve yedi gün sonra hem infarkt hem de non-infarkt alanlarda AT₂ reseptör yapımı artar (17). Kaschina ve ark.'nın ratlarda yaptıkları bir çalışmada MI'yi takip eden yedi gün boyunca hayvanlara C21 uygulanmış ve sistolik ve diyastolik fonksiyonların iyileştiği ve infarkt alanının azaldığı gösterilmiştir (18).

Bir grup çalışmacı, end-stage iskemik kalp hastalığı veya dilate kardiyomyopati (KMP)'li hastaların ventriküllerinin çok yoğun AT₂ reseptör bölgesi

içerdiklerini göstermişlerdir (19). Liu ve ark. da 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 gerçekleştiğini ve bu iyileşmeye AT₂ reseptörünün de katkıda bulunduğunu hatta AT₂ antagonistlerinin de bu faydalı etkiyi ortadan kaldırdığını göstermişlerdir (20). Bu bağlamda AT₁ blokajı sonucunda artan All, AT₂ reseptör uyarımı yapar ve böylelikle AT₁ reseptörüne antagonistik etkiler oluşmaktadır.

KVS şekillenmesinde AT₂ reseptörünün programlı hücre ölümü olarak adlandırılan apoptozisi artırdığı da gösterilmiştir. Bu durum hipertansif kalp hastalığı olan ve AT₁ blokörü losartan ile tedavi edilen hastalarda ortaya konulmuştur. All'nin AT₂'yi uyarması ile apoptozisin indüklendiği iyi bilinmektedir. Apoptozis, kardiyomyositlerin kaybına veya fonksiyonel anormalliğine katkıda bulunarak arteriyel hipertansiyonda kompensatuvar sol ventrikül hipertrofisinden, kalp yetmezliğine geçişte rol alabilir. All'nin kaspaz kaskadını aktive ederek apoptozis üzerine olan uyarıcı etkisinin AT₂ reseptör blokajı ile ortadan kalkmasının gösterilmesi de bu reseptörün apoptozisteki rolünü kanıtlamıştır (21,22).

AT₂ AGONİSTLERİ

1) Peptid Yapılılar CGP42112A

Parsiyel bir AT₂ agonisti olan CGP42112A, Ciba-Geigy tarafından geliştirilen ilk bileşik olup yüksek bağlanma afinitesi ve düşük etkili ile bir peptittir (23). Bu peptiderjik ajan, nispeten düşük konsantrasyonlarda reseptöre bağlanıp ve görünüşte onun fonksiyonlarını bloke ederken, yüksek konsantrasyonlarda bir agonist gibi etki ederek onu uyandır. CGP42112A, düşük konsantrasyonlarda AT₂ reseptörü için yüksek derecede selektif bir liganittir. Bununla birlikte yüksek konsantrasyonlarda hem AT₁ hem de AT₂ reseptörlerine bağlanır (24). Agonist ve antagonistik etkilerinin dönüm noktası açıkça tanımlanmadığı için bu bileşik ile ilgili elde edilen deneysel sonuçları yorumlamak oldukça zordur. CGP42112A uygun dozlarda herhangi bir ek kardiyovasküler etki göstermez. Bu yüzden Barber ve ark. spontan hipertansif sıçanlar (SHS) üzerinde AT₁ antagonistisi kandesartanın antihipertansif etkilerini araştırırken, CGP42112A'nın ortamdaki varlığının ve yokluğunun bu duruma olan katkısını ve AT₂ reseptörlerinin kan basıncı üzerinde düzenleyici bir rolünün olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, bu çalışmada AT₂ reseptörünün AT₁ reseptör antagonistlerinin terapötik etkilerinin potansiyel bir tamamlayıcısı olduğu belirtilmiştir (25). Falcon ve ark.'nın CGP42112A kullanarak AT₂ reseptörünün hücre göçü üzerine olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında, AT₂ reseptörünün hem ligand-bağımlı,

hem de ligand-bağımsız durumda hücre göçü, protein işlenmesi, hücre içi sinyalleşme ve DNA onarımı ile ilgili genlerin sentezini düzenlediği bildirilmiştir. AT₂ reseptörünün aktivasyonunun kinin salınımını artırdığı özellikle belirtilmiştir (26). Zhu ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada ise bu sonucu destekleyici olarak AT₂ reseptörünün CGP42112A tarafından aktivasyonunun bradkinin salınımını artırdığı gösterilmiştir (27).

Novokinin

Novokinin (Arg-Pro-Leu-Lys-Pro-Trp) ovalbuminden üretilen, hipotansif bir peptid olan ovokinin (Arg-Ala-Asp-His-Pro-Phe) yapısı üzerine tasarlanarak elde edilmiş potent biyoaktif bir peptiddir. AT₂ reseptörüne yüksek bir afinitesi vardır (K_i=7.35 uM). All'nin, KVS'deki bilinen birçok etkisinin AT₁ reseptörleri aracılığıyla olduğu bir gerçektir. AT₂ reseptörleri ise hücrel farklılaşmanın inhibisyonu ve apoptozis, Mİ ve kardiyak hipertrofi gibi patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir (28-30). AT₁ reseptör blokajı kalp yetmezliğinde, kardiyak fonksiyonları güçlendirir ve kalbin yeniden yapılandırılmasına katkı sağladığı gibi (31,32); AT₂ reseptörlerini aktive eden All düzeyini de artırır. AT₂ reseptörünün aracılık ettiği bu etki direk ya da kininler aracılığıyla kalbin korunması olarak ifade edilmiştir (33).

Kininler, plazma ve doku kallikreinleri tarafından yüksek ve düşük molekül ağırlıklı kininojenlerden salınan potent vazoaaktif peptidlerdir (34). Yapılan araştırmalarda kalpte lokal bir kallikrein-kinin sisteminin varlığı gösterilmiştir (35,36). Kininlerin önemli bir kısmını oluşturan bradikininin B₁ ve B₂ olmak üzere iki reseptörleri vardır ve etkilerinin çoğunu B₂ reseptörleri aracılığıyla göstermektedirler. Bazı çalışmalarda akut miyokard infarktüsü (AMİ) sırasında kalpten kinin salınımının hızlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte Yang ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, Brown Norway Katholiek sıçanlar (ki bu hayvanlarda, kininojen genindeki bir mutasyondan dolayı kinin bulunmamaktadır) ve B₂ kinin reseptörü silinmiş (B₂-knockout) farelerin kontrol gruplarına göre kan basıncı ve miyokardiyal iskemi reperfüzyon (Mİ/R) hasarının şiddeti açısından herhangi bir farklılık göstermediği bildirilmiştir (37). Bu araştırma sonucu da AT₁ antagonistlerinin kardiyoprotektif etkilerinin ortaya çıkmasında, AT₂ reseptörlerinin aracılık ettiği görüşünü desteklemektedir. AT₂ reseptörlerinin bahsedilen faydalı etkilerini kısmi olarak kininler vasıtası ile gösterdiği önceki yapılan çalışmalarda da açıkça ortaya konulmuştur (38). Yamada ve ark.'nın çalışmasında ise novokininin SHS' de damar gevşetici etkisi gösterilmiştir. Aynı çalışmada 0.1 mg/kg oral yüklem dozundan sonra sistolik kan basıncının düştüğü belirtilmiştir. Bu çalışmada novokininin hem damar gevşetici hem de hipotansif etkilerinin AT₂ ve prostasiklin (PGI₂) reseptör antagonistleri tarafından bloke edilebileceği belirtilmiştir (39).

2) Non-Peptid Yapılılar Compound 21

Wan ve ark. ilk non-peptid selektif AT₂ agonisti compound 21 (C21)'i tanımladılar (40). Bu bileşik, non-selektif AT₁ ve AT₂ reseptör agonisti L-162313'ün bir dizi işlem sonrasında selektif AT₂ reseptör agonistine dönüştürülmesi ile elde edilmiştir (41). C21'in non-peptid doğasından dolayı sıçanlarda, yaklaşık olarak %20-30 kadar bir biyoyararlanımı ve 4 saatlik bir yarı ömrü vardır (40). Araştırmacılara in vitro ve in vivo şartlarda uyarı imkanı veren bu bileşik AT₂ reseptör çalışmalarına büyük bir ivme kazandırmıştır. C21'in aksonların uzamalarını indüklediği, mitojen aktive edici protein kinazları (MAPK) uyardığı, sıçanlarda duodenal mukus alkalizasyonunu artırdığı ve SHS'de ortalama arteriyel kan basıncını azalttığı gösterilmiştir (42). Bir non-peptid AT₂ agonisti olan C21'e ait olan bu özellikler, daha önce peptid agonist CGP42112 ile yapılan çalışmaları da doğrulamaktadır (43-45).

AT₂ Agonistleri İle İlgili Deneysel Sonuçlar AT₂ Agonistleri ve Kalp

Kardiyomiyositler üzerinde hem AT₁ hem de AT₂ reseptörleri bulunmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda erişkin sıçan kalbinde %50 oranında AT₁ reseptörü bulunurken; %50 oranında da AT₂ reseptörü tespit edildiği belirtilmiştir. Yakın zamanda tek hücre çalışmaları kullanılarak yapılan araştırmalar göstermiştir ki; erişkin sıçan kalbinde %50 oranında AT₁ ve %10 oranında AT₂ reseptörü mevcut olup, geri kalan oranın büyük çoğunluğu ise skar dokusudur (23,46). Otoradyografik çalışmalar da sıçan kalbinde doğumdan sonra AT₁ reseptörünün 2 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (47). Sıçanlarda ve farelerde yapılan çalışmalar, AT₂ reseptör mRNA'sının fetal dönemlerde yüksek iken, doğumdan sonra hızla düştüğünü göstermiştir (48). Yine neonatal sıçan kardiyomiyositlerinden yapılan primer kültür çalışmaları fetal yaşama göre %50 oranında AT₂ reseptöründe azalmadan bahsederken; AT₁ reseptörlerinde ise değişme olmadığı bildirilmektedir (12).

Her ne kadar erişkin yaşamda AT₂ reseptör yoğunluğu azalsa da, kardiyak hipertrofi, Mİ, KMP ve KKY gibi patolojik durumlarda bu reseptör sayısında belirgin artış olmaktadır (49). İlginç olarak, yetmezliğin en son safhasında insan kalbinde AT₂ reseptörleri total All reseptörlerinin %65'ini oluşturmaktadır. Belki de kalp yetmezliğinin şiddeti ile AT₂ reseptör yoğunluğu arasında bir korelasyon bulunmaktadır (50). Whartn ve ark. son evre iskemik kalp hastalığı veya dilate KMP'li hastaların ventriküllerinin infarkte alanlarında, interstisyel ve endokardiyal bölgelerinde non-infarkte alanlara oranla istatistiksel anlamlı yoğunlukta AT₂ reseptörü bağlama alanlarını göstermişlerdir (51). Ayrıca

Ohkubo ve ark. KMP'li hamsterların kalp yetmezliği esnasında hem AT₁ hem de AT₂ reseptör yapımında (sırasıyla %72 ve %153) artış bildirmişlerdir. Dilate KMP'li hastalarda AT₂ reseptör mRNA'sının akut veya iyi organize olmuş MU vakasıyla karşılaştırıldığında üç kat daha fazla arttığı, buna karşılık AT₁ reseptör yapımında ise azalma olduğu gösterilmiştir. (52).

AT₁ ve AT₂ reseptörlerinin Mİ sonrası kalbin yeniden şekillenmesindeki (remodeling) rolleri birbirlerinden tam olarak ayrılamamıştır. Bu safhada AT₁ reseptörünün farmakolojik blokajı, AT₂ reseptörünün aşırı sentezi ile eşdeğerdedir. AT₁ reseptörü genetik olarak silinmiş canlılarda, AT₂ reseptör aşırı sentezlenir ve kan basıncını düşürücü etkiye yol açar (53). Jugdutt ve ark. Mİ/R'de AT₁ reseptör blokajının miyokardiyal hasarı koruduğunu ve AT₂ reseptör sentezinde aşırı bir uyarıma neden olduğunu göstermişlerdir (54). Oishi ve ark. da AT₁ reseptör blokajının erken Mİ evresinde meydana gelen sol ventrikül yeniden şekillenmesi üzerine olan etkilerini ve AT₁ reseptör blokajının faydalı etkilerinin bu blokajın kendisinden mi, yoksa AT₁ reseptör blokajından kaynaklanan AT₂ reseptör uyarımından mı kaynaklandığını ortaya koymak için yaptıkları çalışmada, AT₂ reseptörü genetik olarak silinmiş ve yaygın-tip farelerde Mİ modeli oluşturularak her iki gruba sonrasında 2 hafta süre ile valsartan verilmiştir. Deneysel olarak oluşturulan Mİ, end-diastolik ve end-sistolik sol ventrikül boyutlarını ve sol ventrikül/vücut ağırlığı oranını önemli derecede artırmıştır. Valsartan, yaygın-tip farelerde sol ventrikül boyutlarını ve sol ventrikül/vücut ağırlığı oranını anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Bununla birlikte valsartan, AT₂ reseptör geni silinmiş farelerde incelenen yapılarıdaki boyutsal ve oransal artışları inhibe etmekte başarısız kalmıştır. Çalışma sonucunda valsartanın infarkt sonrası yeniden şekillenmenin akut fazında meydana gelen olaylara etkisini hafifletip, kalp yetmezliğini iyi yönde etkilediği ve bu kardiyoprotektif etkilerinin büyük bir bölümünü AT₂ reseptörü aracılığıyla gerçekleştirdiği bildirilmiştir (55).

Farelerdeki deneysel AMİ modelinde, AT₂ reseptör eksikliğinin kalp yetmezliği şiddetini ve kısa dönemdeki ölüm oranlarını artırdığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (56). Kaschina ve ark.'nın Mİ sonrası kardiyak fonksiyonlar üzerine C21 ile direkt AT₂ reseptör uyarımının etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, Mİ sonrası 24. saatte başlayan ve bir hafta süren C21 tedavisinin (0.03 veya 0.3 mg/kg i.p.) skar genişliğinde anlamlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Dopler ekokardiyografi ve intrakardiyak Millar kateteri gibi farklı parametrelerle yapılan ölçümlerde, skar genişliğindeki azalma kendini düzelmiş sistolik ve diastolik kalp fonksiyonları ile göstermiştir (18). Oishi ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada ise AT₂ reseptörlerinin, sol ventrikül dilatasyonunun erken safhasında meydana gelen değişikliklere karşı koruyucu bir rolü olduğu, bu

sayede Mİ sonrasında erken mortalite oranını azalttığı belirtilmiştir (57).

AT₂ Agonistleri ve Kan Basıncı

Çok uzun zamandan beri RAS üzerine yapılan araştırmalar AII' nin bütün etkilerini bir tek reseptör üzerinden gerçekleştirdiği varsayımına dayanıyordu. 1989 yılında, iki farklı araştırmacı grubu anjiyotensin reseptörlerinin AT₁ ve AT₂ reseptörleri olarak iki farklı alt tipi olduğunu kanıtladılar (58,59). Aslında henüz AT₂ reseptörünün sinyal mekanizmaları da iyi tanımlanmış değildir. Bazı durumlarda Gi proteinlerle eşleşerek etki gösterirler. Nöronlarda ve muhtemelen diğer dokularda da protein serin/treonin fosfat 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. cGMP oluşumunu takiben, NO salınımı da hücre içi diğer önemli bir AT₂ reseptör etkisidir ki, özellikle vasküler yapı ve böbrek dokusunda etkisi görülür. Ayrıca T-tip Ca²⁺ 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 (23). (Şekil 1). Utsunomiya ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, damar endotel hücrelerinden ve rezistans arterlerin kas tabakasında sentezlenen AT₂'nin sistemik kan basıncının düzenlenmesinde esas rol oynadığını belirtilerek, AT₂ ilk olarak perivasküler sinir demetleri içinde gözlemlendiği için nöronal kan basıncı düzenlenmesinde de rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (60).

AT₂ reseptör geni silinmiş farelerde yapılan çalışmalar, kontrole göre yüksek kan basıncı göstermiştir. AT₂ reseptör geninin silinmesinin hafifte olsa hipertansiyon yapıcı etkisi, onun kan basıncının düzenlenmesi ile ilgili olduğunu göstermektedir. Yani AT₂ reseptör uyarımının vazodilatasyona yol açıcı etkisi vardır. Bu etkisini NO ve BK aracılığı ile yaptığı düşünülmektedir (48).

Kapasitans ve rezistans etkili izole damar çalışmalarında CGP42112A ve C21'in damar gevşetici etkileri ortaya konulmuştur. Yapılan bir çalışmada C21, aortik ve mezenterik damarlarda doz-bağımlı damar gevşetici etki oluşturmuş ve bu etkileri AT₂ reseptör antagonisti PD123319 tarafından bloke edilmiştir (61). Bosnyak ve ark.'nın çalışmasında ise, C21'in 4 saatin üzerinde 50' den 1000 (ng/kg)'e kadar sıralanan dozlarda, SHS ve normotansif sıçanlarda tek başına kullanıldığında kan basıncını azaltmadığı gösterilmiştir. Ancak, AT₁ reseptör antagonisti kandesartan ile kombine kullanıldığında, C21 (300 ng/kg/dk)'in sadece SHS'de kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir. Devam eden analizlerde, C21 (50 ng/kg/dk)'in 6 kat düşük dozunun da yetişkin SHS'de, kandesartan ile kombine edildiğinde kan basıncını

yaklaşık olarak 30 mm/Hg düşürdüğü gösterilmiştir (62). Ayrıca C21'in kan basıncı üzerine olan bu azaltıcı etkilerinin, AT₂ reseptör antagonisti PD123319 (2 saat için 50 µg/kg/dk) ko-infüzyonunda ortadan kalktığı belirtilmiştir. Bu araştırma sonuçları, daha önce CGP42112A ile yapılan araştırma sonuçları ile de paralel bulunmuştur (25).

Özet olarak, günümüzde hipertansiyon tedavisinde AT₁ reseptör antagonistleri ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Kalp yetmezlikli hastalarda da ADE inhibitörlerinin kardiyak fonksiyonlarda ve kalbin yeniden şekillenmesinde iyileşme yapması ve beklenen yaşam süresini uzatması iyi tanımlanmıştır. AT₁ antagonistleri, antihipertansif tedavide kullanıma girmiş önemli ilaç sınıfını oluşturmaktadır. Fakat AT₁ reseptör antagonistlerinin yararlı etkisinin tamamen AT₁ reseptörü üzerinden olmadığı da yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konulmaktadır. Pek çok çalışmada AT₁ reseptörü blokajı ile ortaya çıkan faydalı etkilerin AT₂ reseptör antagonistlerince ortadan kalkması; hipertansiyon ve KVS hastalıklarında AT₂ reseptörünün önemini açıkça ortaya koymaktadır (12).

İlk selektif, non-peptid, in vivo ve oral olarak alındığında aktif olan AT₂ reseptör agonistinin sentezi, AT₂ reseptör araştırmalarında yeni bir dönemi başlatmıştır. Çok fazla farmakokinetik problemlerle karşılaşmaksızın in vivo ve in vitro şartlarda, AT₂ reseptörünün etkilerini araştırmak için reseptörün direkt uyarımı mümkündür. AT₂ reseptör uyarımı peptid agonist CGP42112A kullanılarak da sağlanabilir. Bununla birlikte peptid agonist CGP42112A ve non-peptid agonist C21 arasındaki belirleyici fark, C21'in elverişli farmakokinetik özelliklerinden dolayı, bir ilaç adayı olarak geliştirilmeye daha müsait bir yapısının olmasıdır. Sonuç olarak, yeni kuşak non-peptid AT₂ reseptör agonistleri, AT₂ reseptörü ile ilgili araştırmaları kolaylaştırıp, bu reseptörün fonksiyonu ile ilgili cevaplanmamış soruları aydınlatmakla kalmayacak, ayrıca potansiyel bir yeni ilaç sınıfı olarak kullanıma girebilecek gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Butler J. Heart failure in hypertension: prevention and treatment. *Drugs* 2012;72(10):1373-98.
2. Curtiss C, Cohn JN, Vrobel T, Franciosa JA. Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1978;58:763-70.
3. Parlakpınar H, Ozer MK, Acet A. Effects of captopril and angiotensin II receptor blockers (AT₁, AT₂) on myocardial ischemia-reperfusion induced infarct size. *Cytokine* 2011;56:688-94.
4. Wright JW, Krebs LT, Stobb JW, Harding JW. The Angiotensin IV system: Functional implications. *Front Neuroendocrinol* 1995;16:23-52.
5. 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;266:1036-53.
6. 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:H22.
7. 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.
8. Lazard D, Villageois P, Briand-Sutren MM, Cavallé F, Bottari S, Strosberg AD, Nahmias C. Characterization of a membrane glycoprotein having pharmacological and biochemical properties of an AT₂ angiotensin II receptor from human myometrium. *Eur J Biochem* 1994;220:919-26.
9. Carey RM, Padia SH. Angiotensin AT₂ receptors: control of renal sodium excretion and blood Pressure. *TEM* 2008;481:4.
10. Lv P, Miao SB, Shu YN, Dong LH, Liu G, Xie XL, et al. Phosphorylation of smooth muscle 22α facilitates angiotensin II-induced ROS production via activation of the PKCδ-P47phox axis through release of PKCδ and actin dynamics and is associated with hypertrophy and hyperplasia of vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo. *Circ Res* 2012;111:697-707.
11. Lijnen P, Petrov V. Renin-angiotensin system, hypertrophy and gene expression in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:949-70.
12. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Brief Review* 1999;33:613-21.
13. Kramer S, Peters H, Mika A, Loof T, Althoff N, Neumayer H, et al. The non-peptide AT₂ receptor agonist compound 21 ameliorates hypertrophy and fibrosis in uremia-associated cardiomyopathy. *Hypertension* 2010;28:442.
14. Batenburg WW, Garrelts IM, Bernasconi CC, Jeanneret LJ, van Kats JP, Saxena PR, et al. Angiotensin II type 2 receptor-mediated vasodilation in human coronary microarteries. *Circulation* 2004;109:2296-301.
15. Parlakpınar H, Yanılmaz M, Ağlamış S, Acet A. Kardiyovasküler sistem ve anjiyotensin II tip 2 reseptörü (AT₂). İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004;11:49-52.
16. Bartunek J, Weinberg EO, Tajima M, Rohrbach S, Lorell BH. Angiotensin II type 2 receptor blockade amplifies the early signals of cardiac growth response to angiotensin II in hypertrophied hearts. *Circulation* 1999;99:22-5.
17. Nio Y, Matsuhari H, Murawuwa S, Kanasaki M, Inada M. Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995;95:46-54.
18. Kaschina E, Grzesiak A, Li J, Ludwig AF, Timm M, Rompe F, et al. Angiotensin II type 2 receptor stimulation: A novel option of therapeutic interference with the renin-angiotensin system in myocardial infarction? *Circulation* 2008;118:2523-32.
19. Haywood GA, Gullestad L, Katsuya T, Hutchinson HG, Pratt RE, Horiuchi M, et al. AT₁ and AT₂ receptor gene expression in human heart failure. *Circulation* 1997;95:1201-6.
20. Liu Y-H, Yang X-P, Sharov VG, Nass O, Sabah HN, Peterson E, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type I receptor antagonists in rats with heart failure. *J Clin Invest* 1997;99:1926-35.
21. Akishita M, Ito M, Lehtonen YJ, Daviet L, Dzau VJ, Horiuchi M. Expression of the AT₂ receptor developmentally programs extracellular signal-regulated kinase activity and influences fetal vascular growth. *J Clin Invest* 1999;103(1):63-71.
22. Masaki H, Kurihara T, Yamaki A, Inomata N, Nozawa Y, Mori Y, et al. Cardiac-specific overexpression of angiotensin II AT₂ receptor causes attenuated response to AT₁ receptor-

- mediated pressor and chronotropic effects. *J Clin Invest* 1998;101:527-35.
23. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52:415-72.
 24. Macari D, Bottari S, Whitbread S, De Gasparo M, Levens N. Renal actions of the selective angiotensin AT2 receptor ligands CGP 42112B and PD 123319 in the sodium-depleted rat. *Eur J Pharmacol* 1993;249:85-93.
 25. Barber MN, Sampey DB, Widdop RE. AT2 Receptor Stimulation Enhances Antihypertensive effect of AT1 receptor antagonist in hypertensive rats. *Hypertension* 1999;34:1112-6.
 26. Falcón BL, Veerasingham SJ, Sumners C, Raizada MK. Angiotensin II type 2 receptor mediated gene expression profiling in human coronary artery endothelial cells. *Hypertension* 2005;45:692-7.
 27. Zhu L, Carretero OA, Liao TD, Harding P, Li H, Sumners C, et al. Role of prolylcarboxypeptidase in angiotensin II type 2 receptor-mediated bradykinin release in mouse coronary artery endothelial cells. *Hypertension* 2010;56:384-90.
 28. Nio Y, Matsubara H, Murasawa S, Kanasaki M, Inada M. Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995;95:46-54.
 29. Suzuki J, Matsubara H, Urakami M, Inada M. Rat angiotensin II (type 1A) receptor mRNA regulation and subtype expression in myocardial growth and hypertrophy. *Circ Res* 1993;73:439-47.
 30. Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y, Mori Y, Murasawa S, Kijima K, et al. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation* 1997;96:3954-62.
 31. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
 32. Kim S, Yoshiyama M, Izumi Y, Kawano H, Kimoto M, Zhan Y, et al. Effects of combination of ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker on cardiac remodeling, cardiac function, and survival in rat heart failure. *Circulation* 2001;103:148-54.
 33. Liu Y-H, Yang X-P, Sharov VG, Nass O, Sabbah HN, Peterson E, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure: role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest* 1997;99:1926-35.
 34. Wang CH, Li F, Takahashi N. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Open Hypertens J* 2010;3:1-13.
 35. Minshall RD, Nakamura F, Becker RP, Rabito SF. Characterization of bradykinin B2 receptors in adult myocardium and neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1995;76:773-80.
 36. Yayama K, Nagaoka M, Takano M, Okamoto H. Expression of kininogen, kallikrein and kinin receptor genes by rat cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta* 2000 Jan 10;1495(1):69-77.
 37. Yang X-P, Liu Y-H, Scicli GM, Webb CR, Carretero OA. Role of kinins in the cardioprotective effect of preconditioning. Study of myocardial ischemia/reperfusion injury in B2 kinin receptor knockout mice and kininogen-deficient rats. *Hypertension* 1997;30:735-40.
 38. Liu YH, Yang XP, Shesely EG, Sankey SS, Carretero OA. Role of Angiotensin II type 2 receptors and kinins in the cardioprotective effect of angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. *JACC* 2004;43(8):1473-80.
 39. Yamada Y, Yamauchi D, Yokoo M, Ohinata K, Usui H, Yoshikawa M. A potent hypotensive peptide, novokinin, induces relaxation by AT₂- and IP-receptor-dependent mechanism in the mesenteric artery from SHR. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008;72:257-9.
 40. Wan YQ, Wallinder C, Plouffe B, Beaudry H, Mahalingam AK, Wu X, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of the first selective nonpeptide AT(2) receptor agonist. *J Med Chem* 2004;47:5995-6008.
 41. Wan Y, Wallinder C, Johansson B, Holm M, Mahalingam AK, Wu X, et al. First reported nonpeptide AT1 receptor agonist (L-162,313) acts as an AT2 receptor agonist in vivo. *J Med Chem* 2004;47:1536-46.
 42. Blankley CJ, Hodges JC, Klutchko SR, Himmelsbach RJ, Chucholowski A, Connolly CJ, et al. Synthesis and structure-activity relationships of a novel series of non-peptide angiotensin II receptor binding inhibitors specific for the AT2 subtype. *J Med Chem* 1991;34:3248-60.
 43. Gendron L, Laflamme L, Rivard N, Asselin C, Payet MD, Gallo-Payet N. Signals from the AT2 (angiotensin type 2) receptor of angiotensin II inhibit p21ras and activate MAPK (mitogen-activated protein kinase) to induce morphological neuronal differentiation in NG108-15 cells. *Mol Endocrinol* 1999;13:1615-26.
 44. Laflamme L, De Gasparo M, Gallo JM, Payet MD, Gallo-Payet N. Angiotensin II induction of neurite outgrowth by AT2 receptors in NG108-15 cells. Effect counteracted by the AT1 receptors. *J Biol Chem* 1996;271:22729-35.
 45. Gendron L, Cote F, Payet MD, Gallo-Payet N. Nitric oxide and cyclic GMP are involved in angiotensin II AT(2) receptor effects on neurite outgrowth in NG108-15 cells. *Neuroendocrinology* 2002;75:70-81.
 46. Busche S, Gallinat S, Bohle RM, Reinecke A, Seebeck J, Franke F, et al. Expression of AT1 and AT2 receptors in adult rat cardiomyocytes after myocardial infarction: a single-cell RT-PCR study. *Am J Pathol* 2000;157:605-11.
 47. Sechi LA, Griffin CA, Grady EF, Kalinyak JE, Schambelan M. Distribution of angiotensin II receptor subtypes in rat heart. *Circ Res* 1992;71:1482-9.
 48. 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;93:1592-601.
 49. Unger T. The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme. *J Hypertens* 1999;17:1775-86.
 50. Rogg H, De Gasparo M, Graedel E, Stulz P, Burkart F, Eberhard M, et al. Angiotensin II receptor subtypes in human atria and evidence for alterations in patients with cardiac dysfunction. *Eur Heart J* 1996;17:1112-20.
 51. Wharton J, Morgan K, Rutherford RA, Catravas JD, Chester A, Whitehead BF, et al. Differential distribution of angiotensin AT2 receptors in normal and failing human heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:323-36.
 52. Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y, Mori Y, Murasawa S, Kijima K, et al. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation* 1997;96:3954-62.
 53. Voros S, Yang Z, Bove CM, Gilson WD, Epstein FH, French BA, et al. Interaction between AT1 and AT2 receptors during postinfarction left ventricular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:1004-10.
 54. Jugdutt BI, Menon V. AT1 Receptor blockade limits myocardial injury and upregulates AT2 receptors during reperfused myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* 2004;260:111-8.
 55. Oishi Y, Ozono R, Yoshizumi M, Akishita M, Horiuchi M, Oshima T. AT2 receptor mediates the cardioprotective effects of AT1 receptor antagonist in post-myocardial infarction remodeling. *Life Sci* 2006;80:82-88.
 56. Adachi Y, Saito Y, Kishimoto I, Harada M, Kuwahara K, Takahashi N, et al. Angiotensin II type 2 receptor deficiency exacerbates heart failure and reduces survival after acute myocardial infarction in mice. *Circulation* 2003;107:2406-8.
 57. Oishi Y, Ozono R, Yano Y, Teranishi Y, Akishita M, Horiuchi M, et al. Cardioprotective role of AT2 receptor in

- postinfarction left ventricular remodeling. Hypertension 2003;41:814-8.
58. Heering JN, Hines J, Fluharty SJ, Yee DK. Identification and function of disulfide bridges in the extracellular domains of the angiotensin II type 2 receptor. Biochemistry 2001;40:8369-77.
59. Whitebread S, Mele M, Kamber B, De Gasparo M. Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes. Biochem Biophys Res Commun 1989;163:284-91.
60. Utsunomiya H, Nakamura M, Kakudo K, Inagami T, Tamura M. Angiotensin II AT2 receptor localization in cardiovascular tissues by its antibody developed in AT2 gene-deleted mice. Regul Pept 2005;126:155-61.
61. Steckelings UM, Larhed M, Hallberg A, Widdop RE, Jones ES, Wallinder C, et al. Non-peptide AT2-receptor agonists. Curr Opin Pharmacol 2010;11:1-6.
62. Bosnyak S, Welungodal K, Hallberg A, Alterman M, Widdop RE, Jones ES. Stimulation of angiotensin AT2 receptors by the non-peptide agonist, compound21, evokes vasodepressor effects in conscious spontaneously hypertensive rats. Br J Pharmacol 2010;159:709-16.

Received/Başvuru: 07.09.2012, Accepted/Kabul: 31.10.2012

Correspondence/İletişim

Hakan PARLAKPINAR
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim
Dalı, MALATYA
Tel: 0530 7013051 E-mail: hparlakpinar@inonu.edu.tr



For citing/Atıf için

Parlakpınar H, Sağır M, Örum MH. Angiotensin II type 2 receptor (at2) and agonists in cardiovascular system. J Turgut Ozal Med Cent 2013;20(2):185-191 DOI: 10.7247/jtomc. 20.2.22