



ARTIGO DE REVISÃO

Efeitos cardiovasculares do receptor tipo 2 da angiotensina



Gabriel Faria-Costa, Adelino Leite-Moreira, Tiago Henriques-Coelho*

Departamento de Fisiologia e Cirurgia Cardiorácica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Recebido a 20 de dezembro de 2013; aceite a 2 de fevereiro de 2014

Disponível na Internet a 31 de julho de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Recetor da angiotensina tipo 2;
Sistema renina-angiotensina-aldosterona;
Sistema cardiovascular;
Hipertensão;
Enfarte agudo do miocárdio

KEYWORDS

Angiotensin type 2 receptor;
Renin-angiotensin system;
Cardiovascular system;

Resumo O recetor da angiotensina do tipo 2, AT₂R, tem vindo a ser descrito como tendo ações opostas ao recetor da angiotensina do tipo 1, AT₁R. Apesar do AT₂R existir em baixas quantidades no adulto, a sua expressão sobe bastante em situações patológicas. O AT₂R tem três grandes vias de sinalização: a ativação fosfatases de serina/treonina (promoção da apoptose celular e efeitos antioxidantes); ativação da via bradiquinina/NO/cGMP (promoção de vasodilatação) e ativação da fosfolípase A₂ (associada ao controlo das correntes de potássio). O AT₂R parece ter um efeito na remodelação vascular, na prevenção da aterosclerose e na descida da pressão sanguínea (quando associada a um inibidor do AT₁R). Após enfarte do miocárdio, o AT₂R parece diminuir o tamanho do enfarte, a hipertrofia cardíaca, a fibrose e aumentar a função cardíaca. Contudo, o seu papel a nível cardíaco é o mais controverso. A nível renal o AT₂R promove a natriurese. Até agora, a terapêutica direcionada para o sistema renina-angiotensina-aldosterona é à base de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de inibidores do recetor da angiotensina tipo 1 (ARA). O estudo do AT₂R foi revolucionado pela descoberta de um agonista direto, o C21, que promete integrar parte da terapêutica das doenças cardiovasculares.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

Cardiovascular effects of the angiotensin type 2 receptor

Abstract The angiotensin type 2 receptor, AT₂R, has been described as having opposite effects to the angiotensin type 1 receptor, AT₁R. Although the quantities of the AT₂R found in the adult are low, its expression rises in pathological situations. The AT₂R has three major signaling pathways: activation of serine/threonine phosphatases (promoting apoptosis and antioxidant effects), activation of the bradykinin/NO/cGMP pathway (promoting vasodilation), and activation of phospholipase A₂ (associated with regulation of potassium currents). The AT₂R appears to have effects in vascular remodeling, atherosclerosis prevention and blood pressure lowering (when associated with an AT₁R inhibitor). After myocardial infarction, the AT₂R appears

* Autor para correspondência.

Correios eletrónicos: henriques.coelho@gmail.com, thc@med.up.pt (T. Henriques-Coelho).

Hypertension;
Myocardial infarction

to decrease infarct size, cardiac hypertrophy and fibrosis, and to improve cardiac function. However, its role in the heart is controversial. In the kidney, the AT₂R promotes natriuresis. Until now, treatment directed at the renin-angiotensin-aldosterone system has been based on angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin type 1 receptor blockers. The study of the AT₂R has been revolutionized by the discovery of a direct agonist, C21, which promises to become part of the treatment of cardiovascular disease.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

No âmbito do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o recetor da angiotensina (Ang) II mais amplamente estudado é o AT₁R. Este recetor é o responsável pela maioria das consequências da ativação deste sistema tais como: vasoconstrição, retenção de sódio, estimulação da libertação de aldosterona, proliferação celular, hipertrofia cardíaca e vascular, participação no *stress* oxidativo e inflamação. A Ang II pode-se ligar a um segundo recetor, o AT₂R, cuja existência já se descobriu há muito tempo¹. Contudo, as funções ainda não se apresentam completamente clarificadas. A ativação deste recetor tem sido descrita como tendo uma ação contrária à da ativação do AT₁R²⁻⁵. Assim, o AT₂R parece desempenhar uma função protetora em patologias como a hipertensão, a aterosclerose e o enfarte do miocárdio (EM). O AT₁R e o AT₂R são ambos recetores transmembranares acoplados à proteína G (*G protein coupling receptors* [GPCR])⁶ e possuem uma homologia de sequência de 34%⁷. Com estes recetores também interagem várias GPCR *interacting proteins* (GIP) que influenciam a sua atividade, ligando-se ao terminal carboxilo^{8,9}. No adulto o AT₁R é expresso ubiquamente, enquanto o AT₂R existe em baixas quantidades, mas principalmente nos vasos sanguíneos, nos rins, na medula da glândula suprarrenal, no útero, nos ovários, no coração e em núcleos especializados no cérebro^{2,10}. Todavia, a expressão de AT₂R aumenta nas situações patológicas já referidas. Assim, o papel fisiológico do AT₂R não é significativo. No feto, verifica-se o oposto, ou seja, uma maior prevalência de AT₂R, que poderá estar relacionado com a sua eventual função no desenvolvimento fisiológico geral. Esta revisão tem por objetivo abordar as funções do AT₂R no sistema cardiovascular, relacionando-as com possíveis vias terapêuticas.

Vias de transdução de sinal do recetor tipo 2 da angiotensina

Os recetores da Ang II formam homodímeros e heterodímeros entre si. O homodímero AT₁R/AT₁R e o homodímero AT₂R/AT₂R promovem os efeitos dos recetores respetivos⁹. Já quando há formação do heterodímero AT₁R/AT₂R, a sinalização do AT₁R está diminuída, sendo esta uma forma pela qual o AT₂R inibe diretamente os efeitos do AT₁R¹¹. Entretanto, também pode haver heterodimerização do recetor AT₂R com o recetor da bradiquinina tipo 2 (B₂R),

promovendo a produção de óxido nítrico¹². Esta interação revela-se importante no sistema quinina/NO/cGMP.

Uma vez ativo, o AT₂R tem, essencialmente, três vias de sinalização: ativação de fosfatases de serina/treonina, ativação da via bradiquinina/NO/cGMP e ativação da fosfolipase A₂¹³ (ver [Figura 1](#)).

No que concerne às fosfatases, foi estudado o papel do AT₂R na ativação da *MAP kinase phosphatase* (MKP-1), da *protein phosphatase 2* (PP2A) e da *SH2 domain containing tyrosine phosphatase* (SHP-1)^{3,13}.

A ativação da MKP-1 e da PP2A pelo AT₂R resulta na inibição das ERK1/2, promovendo a apoptose celular. A ativação da SHP-1 é responsável pela inibição da ERK1/2 e também inibe a atividade da NAD(P)H oxidase (que é estimulada pelo AT₁R¹⁴), participando assim na defesa antioxidativa do endotélio¹⁵.

A ativação do sistema bradiquinina/NO/cGMP está associada à vasodilatação^{4,16}. O AT₂R, quando ativado, estimula o recetor B₂R que, por sua vez, estimula a fosforilação da síntese de NO (eNOS) através da PKA (sendo que esta fosforilação ocorre nos resíduos Ser⁶³³ e Ser¹¹⁷⁷)¹⁷.

Assim, há aumento da produção de NO, que ativa a guanil ciclase (sGC), que converte o GTP em cGMP. Este último promove a vasodilatação. Apesar de este mecanismo já ter sido descrito^{16,18}, o papel do AT₂R no controlo da pressão sanguínea (PS) ainda permanece controverso¹.

O AT₂R também promove a ativação da fosfolipase A₂ (PLA₂) e a libertação subsequente de ácido araquidónico (AA). Este AA é responsável pelo controlo das correntes de potássio, levando a uma hiperpolarização e diminuição da excitabilidade das células^{3,19}. Esta ação parece ser particularmente determinante na diminuição da atividade simpática²⁰.

Guilluy et al.²¹ descreveram ainda uma via de sinalização alternativa ao sistema bradiquinina/NO/cGMP que leva a vasodilatação e ocorre diretamente nas células musculares lisas vasculares (ver [Figura 2](#)). Esta via culmina na fosforilação e inativação da RhoA no resíduo Ser¹⁸⁸, levando à vasodilatação. Esta fosforilação é feita pela *Ste20-related kinase* (SLK) e é independente da eNOS, PKA e PKG. Esta atividade da SLK diminui quando se encontra fosforilada. Ou seja, é no estado desfosforilado que a SLK fosforila a RhoA. Entretanto, a cínase da caseína 2 (CK2) é responsável pela fosforilação basal da SLK. Sendo assim, o papel do AT₂R nesta via é diminuir a atividade da CK2 de forma a aumentar a quantidade de SLK desfosforilada. Como a CK2 se encontra

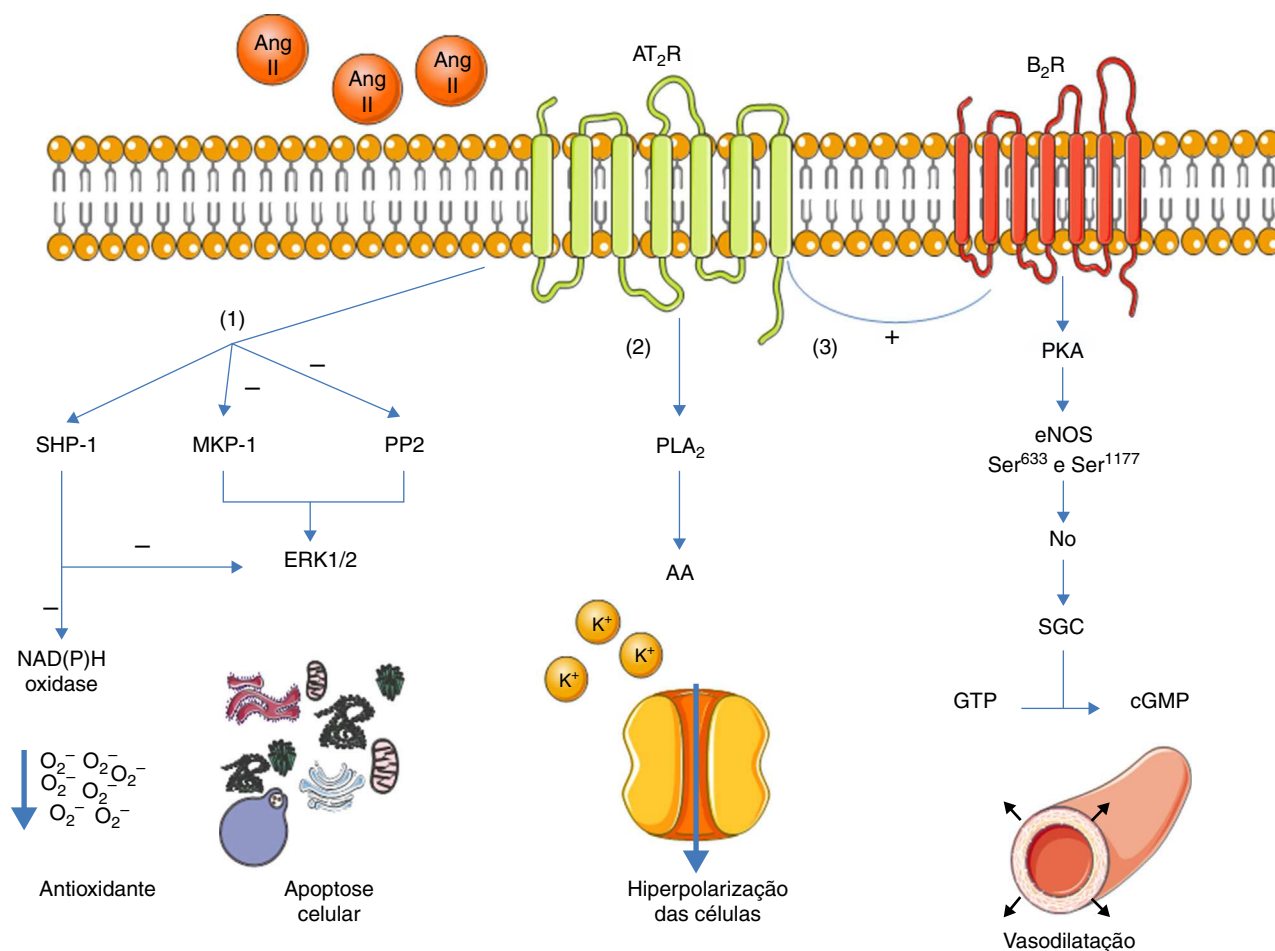


Figura 1 Principais vias de sinalização do AT₂R. A ativação do AT₂R leva a três principais vias de sinalização: ativação de fosfatases de serina/treonina (1); ativação da fosfolipase A₂ (2) e ativação da via bradiquinina/NO/cGMP (3).

Legenda: AA: arachidonic acid; Ang II: angiotensin II; AT₂R: angiotensin receptor type 2; B₂R: bradykinin receptor B2; cGMP: cyclic guanosine monophosphate; eNOS: endothelial nitric oxide synthase; ERK1/2: extracellular-regulated kinase 1 and 2; GTP: guanosine triphosphate; MKP-1: MAP kinase phosphatase; NO: nitric oxide; PLA₂: phospholipase A₂; PKA: protein kinase A; PP2: protein phosphatase 2; sGC: soluble guanylate cyclase; SHP-1: SH2 domain containing tyrosine phosphatase. Os componentes das ilustrações são retirados do website: <http://www.servier.co.uk/medical-art-gallery/>.

ativa quando fosforilada, o AT₂R consegue o efeito inibitório através do SHP-1 que desfosforila a CK2.

O AT₂R participa também em vias anti-inflamatórias que levam à diminuição da expressão da interleucina-6 (IL-6)²². O AT₂R participa essencialmente na estimulação de fosfatases e serina/treonina e na síntese de AA que, de seguida, dá origem ao metabolito 11,12-EET, que vai participar na via inflamatória²². Estes dois processos convergem na redução da atividade do fator nuclear kB (NF-kB), o que diminui a IL-6²².

É de referir que também ocorre uma ativação destes recetores, independentemente da ligação de Ang II. O AT₁R pode ser ativado por *stress* mecânico, sem que haja a ligação da Ang II²³. Esta ativação leva ao aumento da expressão de calcineurina que, por sua vez, é responsável pela hipertrofia cardíaca²³. Por outro lado, Miura e Karnik²⁴ demonstraram, num estudo em ovários de rato, que o AT₂R não necessita da Ang para induzir a apoptose. Atualmente é aceite que parte do AT₂R se pode apresentar constitutivamente ativo na forma de homo-oligómeros²⁵. Estas particularidades destes recetores da Ang II são especialmente relevantes na

sua abordagem farmacológica, como também será aqui discutido.

Recetor tipo 2 da angiotensina e o agonista C21

Os estudos passados sobre o AT₂R foram sempre feitos de forma indireta. Alguns estudos ativavam seletivamente o AT₂R, fornecendo Ang II na presença de um inibidor do AT₁R. Outra alternativa era um antagonista do AT₂R como o PD123319 e estudar os efeitos da ausência de função deste recetor. Todavia, este PD123319 tem ainda o problema de ter falta de especificidade quando aplicado em altas doses¹. Outros estudos modificavam ratinhos geneticamente para não expressarem ou para sobre-expressarem o gene do AT₂R.

A abordagem mais direta para estudar o AT₂R é a utilização de um agonista específico do AT₂R. Porém, até 2004, o melhor agonista que existia era o CGP42112A. No entanto, este ligando degrada-se rapidamente *in vivo* e para além de agonista também tem propriedades antagónicas¹.

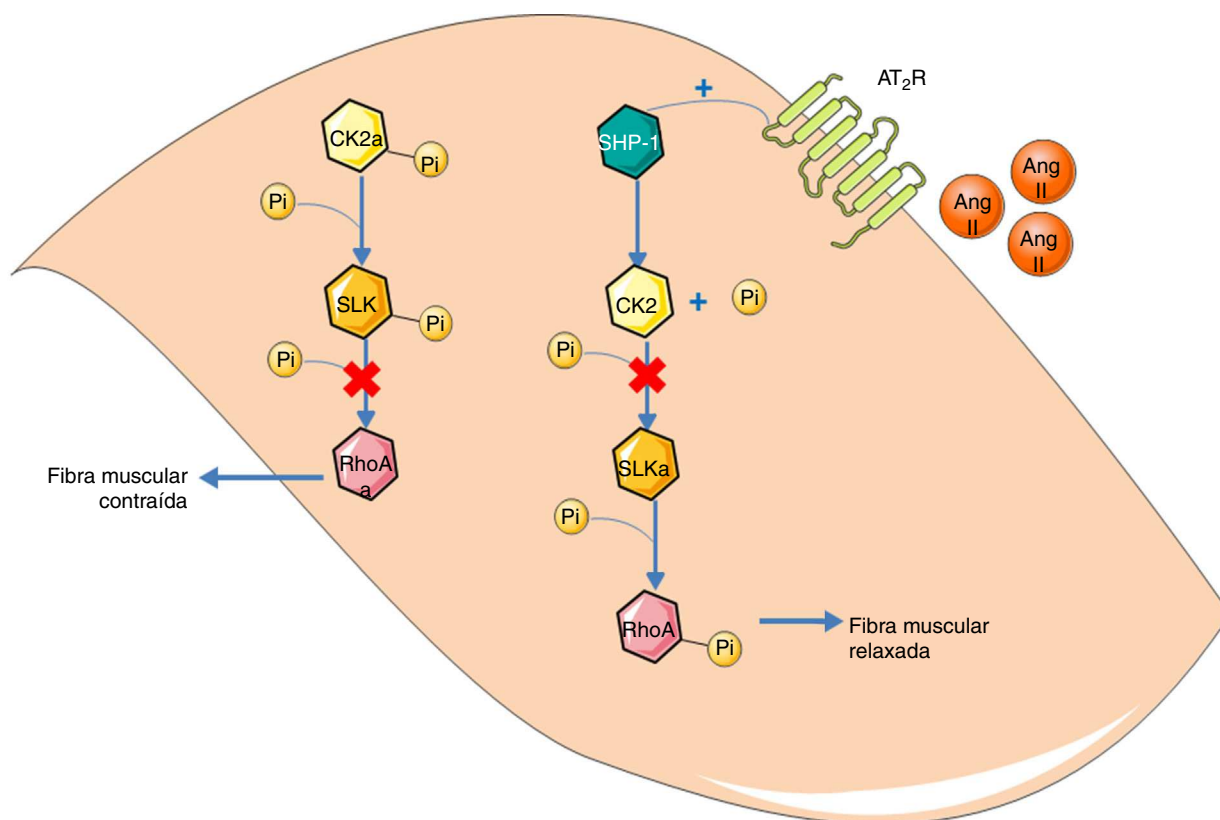


Figura 2 Via alternativa de vasodilatação mediada pelo AT₂R. A ativação do AT₂R leva à ativação SHP-1. Esta, por sua vez, desfosforila a CK2, inativando-a. A CK2, já não fosforila, e inativa, a SLK. A SLK fosforila a RhoA, inativando-a, promovendo assim relaxamento da fibra muscular lisa vascular. O sufixo «a» significa «ativada».

Legenda: Ang II: *angiotensin II*; AT₂R: *angiotensin receptor type 2*; CK2: *casein kinase 2*; Pi: *inorganic phosphate*; RhoA: *Ras homolog family member A*; SHP-1: *SH2 domain containing tyrosine phosphatase*; SLK: *Ste20-related kinase*. Os componentes das ilustrações são retirados do website: <http://www.servier.co.uk/medical-art-gallery/>.

Foi então que surgiu um novo agonista que está a revolucionar, desde então, o estudo do AT₂R: o *compound 21 (C21)* – Wan et al.²⁶. Este é um agonista não-peptídico, que pode ser administrado por via oral e permite a estimulação do AT₂R *in vivo* e *in vitro*, sem afetar o AT₁R.

Efeitos vasculares do recetor tipo 2 da angiotensina

A Ang II regula vários processos implicados na fisiopatologia vascular, tais como: crescimento/apoptose das células vasculares, migração das células musculares lisas vasculares, respostas inflamatórias e remodelação da matriz extracelular¹³. Estes efeitos são contrabalançados pela ligação da Ang II ao AT₁R ou ao AT₂R, que têm ações opostas. No que toca à regulação da PS, uma deleção do gene do AT₂R está associada a um aumento da PS^{4,27}, isto, em virtude da vasodilatação promovida por este recetor. Um estudo que marcou este tema foi o de Savoia et al.²⁸, no qual foi demonstrado, pela primeira vez, o aumento da AT₂R em artérias periféricas de pacientes diabéticos hipertensos tratados com valsartan (um inibidor do AT₁R) durante um ano. Este aumento de AT₂R cursou com uma diminuição da PS nestes doentes, dependendo esta descida da quantidade de AT₂R expressa. Para confirmar esta ação do AT₂R,

o grupo recolheu ainda amostras de artérias periféricas pré-contraídas e expô-las, *ex vivo*, em valsartan. O resultado foi, novamente, um aumento da expressão de AT₂R e vasodilatação. Verificou-se ainda, que o aumento do AT₂R se deu principalmente na túnica média, tendo os autores avançado que o AT₂R pode estimular a vasodilatação diretamente nas células musculares lisas vasculares (via RhoA, já referida anteriormente).

Zhang et al.²⁹ estudaram as funções do AT₁R e do AT₂R na circulação coronária. O estudo conclui que a estimulação do AT₁R provoca vasoconstrição e a estimulação do AT₂R provoca vasodilatação. Quando o endotélio foi retirado ou foi administrado um inibidor da síntese de NO, a resposta vasodilatadora do AT₂R foi abolida. Os autores também descobriram que a produção de superóxido pela estimulação do AT₁R (via estimulação da NAD(P)H oxidase, como já foi referido) leva a uma inibição da vasodilatação. Isto acontece porque o superóxido reage com o NO, funcionando como um «raptor» de NO, impedindo assim a vasodilatação.

O AT₂R está presente em grande quantidade na vida fetal e por isso se defende que terá uma função no correto desenvolvimento e crescimento vascular³. De fato, a expressão de AT₂R está associada à angiogénese fetal e influencia o fenótipo das células musculares lisas vasculares, por via do controlo das ERK³⁰. A maior expressão de AT₂R dá-se no final do período gestacional e está associada a uma diminuição da

síntese de DNA na aorta³¹. A correta diferenciação vascular é, então, conseguida pelas ações contrárias do AT₁R e do AT₂R³². Já no adulto, o AT₂R continua a participar em processos de remodelação vascular, promovendo a apoptose celular e inibindo a proliferação celular (potenciada pelo AT₁R). Isto é particularmente evidente após a *ballon-injury* da artéria carótida, sendo que a adição de gene do AT₂R *in vivo* reduz significativamente a formação de neointima^{31,33}. O descontrolo desta remodelação está associado a patologias. Por exemplo, a perda do AT₂R acelera o desenvolvimento e a rotura de um aneurisma na aorta, em ratinhos com síndrome de Marfan³⁴. Nestes ratinhos, um inibidor do AT₁R (ou seja, um ARA, neste caso o losartan) diminuiu a progressão do aneurisma, porém a proteção máxima necessita que o AT₂R seja expresso³⁴. Também há indicação que o AT₂R participa na proteção contra a hipertrofia vascular³⁵.

Com a descoberta do C21, novos estudos têm surgido e têm-se obtido novos resultados no âmbito dos efeitos vasculares do AT₂R. A ideia que a vasodilatação promovida pelo AT₂R está associada a uma redução da PS tem vindo a ser desmentida por estes novos estudos. A administração do C21, por si só, não diminuiu a PS em animais normotensos^{36,37}, nem em animais hipertensos^{36,38,39}. Apenas no estudo que descreveu pela primeira vez o C21 se verificou diminuição da PS em ratos hipertensos²⁶. Porém, este estudo foi feito em ratos anestesiados, o que os torna muito mais sensíveis a interferências farmacológicas no sistema renina angiotensina aldosterona¹. Apesar de tudo, é difícil observar os efeitos de uma estimulação direta de AT₂R *in vivo*, dada a predominância do AT₁R. Assim, quando o C21 foi administrado juntamente uma baixa dose de um ARA (candesartan), que não modifica a PS por si só, verificou-se uma queda significativa da PS em ratos hipertensos³⁶. Esta resposta foi extinta quando se administrou um antagonista do AT₂R³⁶. Já quando se associou o C21 a uma alta dose de um ARA, não se verificou efeito adicional do C21 na PS, relativamente ao ARA sozinho^{38,39}.

Estes estudos com C21 vieram confirmar que o AT₂R atua essencialmente como protetor da lesão vascular. Rehman et al.³⁸ mostraram que a o C21, por si só, promove a diminuição da rigidez vascular em ratos hipertensos. Também provaram que o C21, por si só, leva a menor deposição de colagénio na túnica média da aorta e a menor ratio colagénio perivascular coronário: colagénio da túnica média coronária (em termos de área de seção). Já a experiência de Paulis et al.³⁹ estudou os efeitos do C21, independentes do NO, uma vez que se usou um inibidor da síntese de NO (o L-NAME) comum a todos os grupos (exceto o grupo de controlo). Concluiu-se que a estimulação crónica do AT₂R pelo C21 previne o aumento da rigidez aórtica e o aumento da deposição de colagénio sem interferir com a hipertensão.

Efeitos do recetor tipo 2 da angiotensina na estrutura cardíaca

Também no coração os dois recetores da Ang II participam em processos de remodelação. Porém, no caso do coração, ainda não há consenso sobre como estas alterações se processam. Sabe-se que os AT₂R, em condições normais, se expressam no coração em quantidades muito residuais. Porém, aquando de patologia (como hipertensão

ou EM), a sua expressão aumenta muito e é nestes casos que a sua ação ganha preponderância. A maior controvérsia acerca das ações do AT₂R está em estudos sobre hipertrofia cardíaca, fibrose e função cardíaca no pós-enfarte¹. A remodelação cardíaca após um EM é caracterizada por uma fase aguda de expansão do enfarte, seguida de hipertrofia e fibrose intersticial nos cardiomiócitos que não sofreram isquemia⁴⁰. A maioria dos estudos apontam para um efeito benéfico AT₂R a nível cardíaco. A revisão de Johren et al.³, que data de 2004 (antes da descoberta do C21), fez uma síntese dos resultados de estudos em modelos *knockout* para o AT₂R a nível do miocárdio. Os principais resultados foram: aumento da expressão de AT₁R (e, consequentemente, aumento dos seus efeitos proliferativos); aumento da hipertrofia após EM; aumento da rotura cardíaca após EM; redução da sobrevivência e dilatação ventricular esquerda após EM. De entre os principais desacordos, temos estudos que apontam que este *knockout* para o AT₂R promove a fibrose perivascular e outros que concluem exatamente o contrário.

Após esta revisão, novos estudos foram surgindo, mas as controvérsias ainda não se dissiparam. A Tabela 1 apresenta uma compilação dos resultados obtidos em estudos mais recentes. É de destacar o estudo de Voros et al.⁴¹ no qual houve comparação de cinco grupos de ratinhos (ver Tabela 1). Quer o bloqueio do AT₁R, quer a sobre-expressão do AT₂R, mostraram contribuir com efeitos benéficos para a remodelação cardíaca. Consistentemente, o grupo de ratinhos transgênicos com sobre-expressão de AT₂R + *knockouts* para o AT₁R foi o que mostrou a maior fração de ejeção, o menor volume telediastólico no ventrículo esquerdo e menor fibrose em áreas adjacentes ao enfarte. Surgiram também estudos que contrariam a ideia que o AT₂R tem efeitos protetores cardíacos. No estudo de Tschöpe et al.⁴², após EM, ratinhos *knockout* para o AT₂R não mostraram alterações na função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, nem alterações na fibrose e na matriz extracelular. Concluíram então que, após EM, a hipertrofia e a fibrose induzidas pela isquemia são independentes do AT₂R. Já no estudo de van Esch et al.⁴³, a ausência de AT₂R não potenciou os efeitos do AT₁R e, na ausência de AT₁R, não se verificaram os efeitos cardíacos mediados pelo AT₂R.

No primeiro estudo feito com o C21 nesta área, Kaschina⁴⁴ concluiu que a estimulação do AT₂R contribui para o melhoramento da função sistólica e diastólica no pós-enfarte. Para além disso, também se verificou a ativação de mecanismos anti-inflamatórios que contribuem para a proteção cardíaca. Porém, mesmo com a descoberta do C21, a controvérsia mantém-se. Um estudo mais recente, de Jehle et al.⁴⁵, conclui que, após EM, a estimulação direta do AT₂R não melhora a remodelação cardíaca do ventrículo esquerdo, tendo até efeitos deletérios deletérios, nomeadamente o aumento do volume telessistólico e telediastólico no ventrículo esquerdo (comparativamente ao grupo tratado com um ARA).

Efeitos do recetor tipo 2 da angiotensina nas reações inflamatórias

A Ang II é considerada um agente pró-inflamatório. É através da ligação ao AT₁R que se dá o estímulo da resposta

Tabela 1 Efeitos do AT₂R após enfarte do miocárdio (EM) e na insuficiência cardíaca (IC)**Efeitos benéficos após EM** (em comparação com o controlo)

Diminuição do tamanho do enfarte^{44,70}
 Aumento do dP/dt máx e do dP/dt min^{44,70,71}
 Aumento da fração de ejeção^{41,70-73}
 Aumento da contratibilidade⁴⁴
 Diminuição do volume telessistólico do ventrículo esquerdo^{41,72,73}
 Diminuição do volume telediastólico do ventrículo esquerdo^{41,72,73}
 Diminuição da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo^{44,71}
 Diminuição da pressão na aurícula esquerda^{70 *}
 Inibição do crescimento do ventrículo esquerdo⁷⁴
 Diminuição do ratio peso do ventrículo esquerdo/peso corporal⁷⁴
 Diminuição do ratio peso do pulmão/peso corporal⁷⁴
 Diminuição da fibrose intersticial em zonas circundantes do enfarte⁴¹
 Diminuição dos níveis da *monocyte chemoattractant protein-1*, da *myeloperoxidase* e das interleucinas (efeitos anti-inflamatórios)⁴⁴

Ausência de efeitos/efeitos deletérios após EM (em comparação com o controlo)

Ausência de alterações na função sistólica e diastólica⁴²
 Ausência de alterações na fibrose e na matriz extracelular⁴²
 Aumento do volume telessistólico e telediastólico do ventrículo esquerdo⁴⁵
 Ausência de inibição dos efeitos do AT₁R⁴³

Efeitos benéficos na IC (em comparação com o controlo)*

Aumento do dP/dt máx e do dP/dt min⁷⁵
 Aumento da fração e ejeção⁷⁵
 Diminuição da pressão pulmonar média⁷⁵
 Diminuição do volume telessistólico do ventrículo esquerdo⁷⁵
 Diminuição do volume telediastólico do ventrículo esquerdo⁷⁵
 Diminuição da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo⁷⁵
 Diminuição dos aldeídos (marcadores de *stress oxidativo*)⁷⁵

Abordagem realizada

Ratinhos *knockout* para o AT₂R⁴²
 Ratinhos transgênicos com sobre-expressão de AT₂R *versus* controlo^{72,73}
 Ratinhos *wilde-type*+ARA *versus* ratinhos *knockout* para o AT₂R+ARA⁷⁴
 Ratinhos *knockout* para o AT₁R+ *wilde-type* para o AT₂R *versus* ratinhos *knockout* para o AT₂R+ *wilde-type* para o AT₁R⁴³
 Ratinhos injetados no ventrículo esquerdo com adeno-vírus promotor do AT₂R⁷¹
 Bloqueio do AT₁R com ARA em cães^{70,75,*}
 Ratinhos *wilde-type* *versus* ratinhos *wilde-type*+ARA *versus* ratinhos transgênicos com sobre-expressão de AT₂R *versus* ratinhos transgênicos com sobre-expressão de AT₂R+ARA *versus* ratinhos transgênicos com sobre-expressão de AT₂R+*knockouts* para o AT₁R⁴¹

Tabela 1 (Continuação)

Administração de C21 em ratos (0,01, 0,03, 0,3 mg/kg por dia)⁴⁴

Ratinhos com C21 (0,3 mg/kg por dia) *versus* ratinhos com ARA *versus* ratinhos sem tratamento⁴⁵

* Na verdade, os estudos referenciados como⁷⁰ e⁷⁵ não estudam os efeitos do AT₂R, mas sim os efeitos do bloqueio do AT₁R com ARA. Porém, os autores concluem que parte dos efeitos dos ARA se deveram ao aumento da ativação do AT₂R, porque este se encontrava sobre-expresso. De toda a forma, os estudos ganhariam muito se incluíssem um grupo direcionado para o estudo do AT₂R, como um duplo *knockout*, um transgênico que sobre-expressasse AT₂R ou um agonista direto do AT₂R.

inflamatória. A disfunção endotelial é caracterizada pela diminuição da vasodilatação dependente do endotélio, que é precedida por uma série de alterações estruturais na parede vascular⁴⁶. Verifica-se aumento das moléculas adesivas, aumento do número de monócitos e da sua adesão ao endotélio, aumento da inflamação e aumento das fibras musculares lisas vasculares^{46,47}. Isto pode levar à progressão de patologias como a aterosclerose, que provocam uma grande diminuição da capacidade vasodilatadora dos vasos. A principal alteração que tem este efeito limitante é a diminuição da disponibilidade de NO⁴⁶.

Contudo, o AT₂R tem sido indicado como tendo efeitos anti-inflamatórios. Sales et al.⁴⁷ demonstraram um aumento da expressão de AT₂R no local da lesão aterosclerótica. Ratinhos *knockout* para o AT₂R apresentaram aumento do número de macrófagos, do número de células musculares lisas vasculares e da quantidade de colagénio nas placas. Verificaram também que a expressão AT₂R aumenta num estado mais avançado da lesão, de forma a regular a composição da placa, limitando principalmente a acumulação de colagénio. Este AT₂R exerce o seu efeito protetor através de: aumento do NO, diminuição do *stress oxidativo*, diminuição da proliferação celular e aumento da apoptose dos macrófagos.

Rompe et al.²² contribuíram para a determinação da via de sinalização da reação inflamatória ativada pelo AT₂R. Também concluíram que o C21 reduz a adesão entre macrófagos e inibe o NF-κB. Outro estudo concluiu que a maioria dos ARAS disponíveis não são eficazes na inibição desta via inflamatória, porque esta também pode ser ativada pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF-α)⁴⁸. O único ARA que se mostrou adequado foi o telmisartan porque pode ativar o *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR-γ) que está associado à diminuição expressão de IL-6 por estímulo da TNF-α⁴⁸.

Efeitos do recetor tipo 2 da angiotensina no rim

O papel extenso que o AT₂R tem a nível do rim ultrapassa os objetivos desta revisão. Assim, são apenas mencionadas os efeitos que estão diretamente envolvidos com a função cardiovascular. A nível do rim, o AT₂R está expresso em altas quantidades no feto e em quantidades residuais no adulto. Mutações do gene do AT₂R estão associadas ao desenvolvimento de anomalias congénitas do rim e trato urinário⁴⁹. Por

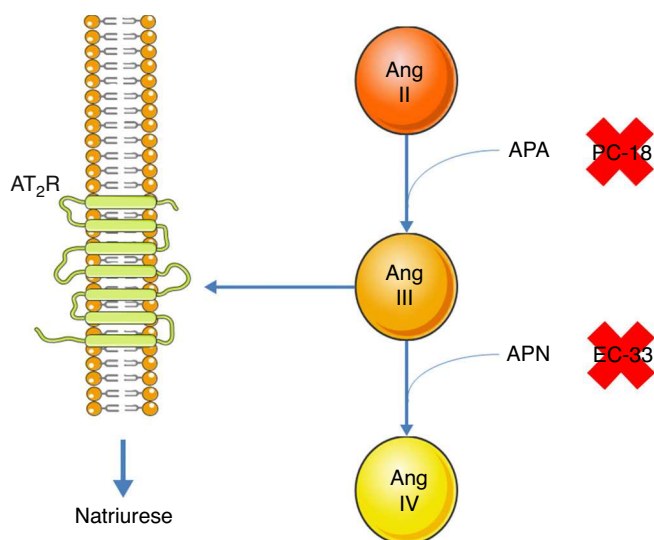


Figura 3 Promoção da natriurese via ativação do AT₂R pela Ang III. A Ang II, para promover a natriurese, tem que ser convertida, primeiramente, em Ang III pela APA. Uma vez formada, esta Ang III pode ser convertida, pela APN, em Ang IV, que não tem a capacidade de promover a natriurese. A APA pode ser inibida pela PC-18 e a APN pela EC-33.

Legenda: Ang II: *angiotensin II*; Ang III: *angiotensin III*; Ang IV: *angiotensin IV*; APA: *aminopeptidase A*; APN: *aminopeptidase N*; AT₂R: *angiotensin receptor type 2*. Os componentes das ilustrações são retirados do website: <http://www.servier.co.uk/medical-art-gallery/>.

outro lado, a ausência de AT₂R está associada a patologias renais, como o desenvolvimento de nefropatia diabética⁵⁰.

A inibição do AT₁R promove a natriurese, efeito este que se extingue quando se adiciona um inibidor do AT₂R⁵¹. Assim, um dos efeitos do AT₂R é a promoção da natriurese. Contudo, a ligação direta da Ang II ao AT₂R não promove a natriurese⁵¹. A Ang II tem que ser convertida, primeiramente, em Ang III e esta sim, ao ligar-se ao AT₂R promove a natriurese⁵². A conversão da Ang II para Ang III é feita pela aminopeptidase A (APA)⁵³. Esta Ang III pode ser convertida em Ang IV pela aminopeptidase N (APN)⁵³. Assim, na presença de um inibidor do AT₁R, quando há administração de Ang II concomitantemente com um inibidor da APN (PC-18), há promoção da natriurese, pois mais Ang III se liga ao AT₂R⁵². A situação contrária verifica-se quando há administração de Ang II e de um inibidor da APA (EC-33), pois haverá menos Ang III, logo menos natriurese⁵² (ver Figura 3). A natriurese promovida pelo AT₂R está relacionada com a ativação do sistema quinina/NO/cGMP no túbulo renal proximal⁵³. A nível do ramo ascendente espesso da ansa de Henle, também há promoção da natriurese, a partir da ativação do AT₂R, apesar de não se saber se esta é por ligação da Ang III⁵⁴. O mecanismo subjacente também envolve a produção de NO que inibe o cotransportador Na⁺/K⁺/2Cl⁻, aumentando assim a excreção de sódio⁵⁴.

Recetor tipo 2 da angiotensina e o sistema nervoso

Mais uma vez, os recetores da Ang II têm efeitos opostos num sistema. Neste caso, o seu principal papel passa pela

regulação do sistema nervoso simpático, sendo que o AT₁R o excita e o AT₂R o inibe. Sendo assim, é perceptível que ratinhos *knockout* para o AT₂R tenham uma elevação na pressão sanguínea²⁰. Os recetores que controlam este tónus simpático estão localizados no núcleo ventrolateral rostral do bulbo raquidiano. O AT₂R regula a libertação de noradrenalina, reduzindo-a²⁰.

Alguns ligandos (GIP) do recetor tipo 2 da angiotensina

O AT₂ receptor interacting protein (ATIP)⁵⁵ liga-se seletivamente ao terminal carboxilo do AT₂R e não se liga ao AT₁R. A sua função é cooperar com o AT₂R na inibição dos recetores cínases de tirosina independentes da proteína G. Por exemplo, inibe a ativação da ERK2, pelo *epidermal growth factor receptor* (EGFR), complementando assim a ação do AT₂R na promoção da apoptose. É de referir que o ATIP não precisa que o AT₂R seja ativado para se ligar a ele.

O AT₂ receptor binding protein of 50 kDa (ATBP50)⁵⁶ é uma proteína de endereçamento do Golgi que regula do AT₂R até à membrana celular, através da ligação ao seu terminal carboxilo. Assim, a ausência de ATBP50 promove a diminuição dos efeitos do AT₂R.

A *promyelotic zinc finger protein* (PLZF), ao ligar-se ao terminal carboxilo, estabelece uma nova via de sinalização para o AT₂R, descrita por Senbonmatsu et al.⁵⁷ (ver Figura 4). Após a ativação do AT₂R pela Ang II, a PLZF liga-se a este recetor e ambos são translocados até ao núcleo. O AT₂R fica numa zona perinuclear e a PLZF entra para o núcleo, onde promove a transcrição do cínase PI3K-p85 α . Esta última está associada ao aumento da síntese proteica e à promoção do crescimento dos cardiomiócitos. Esta via pode ser uma possível explicação para os resultados contraditórios da função do AT₂R a nível da hipertrofia cardíaca.

Abordagens terapêuticas

Na abordagem ao SRAA e às patologias associadas, temos duas grandes classes de fármacos: os ARA e os IECA. Os ARA são inibidores dos recetores da Ang II e os IECA são inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA). Perante todos os efeitos benéficos do AT₂R que têm vindo a ser estudados, foi sugerido que os ARA poderiam ter um melhor potencial terapêutico. Isto porque, se forem usados os IECA, a concentração da Ang II diminui, diminuindo a atividade do AT₁R, mas também do AT₂R. Já se forem usados os ARA, podemos inibir seletivamente o AT₁R e manter, assim, a atividade benéfica do AT₂R. Poder-se-á acrescentar ainda à terapêutica um agonista do AT₂R.

É importante referir que existem dois tipos de ARA: os antagonistas competitivos e os agonistas inversos. Os agonistas inversos deverão ser preferidos, pois estabilizam o recetor na conformação inativa, desviando o equilíbrio da conformação ativa. Assim também impede a ativação do AT₁R por *stress mecânico* (independente de ligando)²³.

Apesar do tratamento com ARA parecer, teoricamente, mais eficaz, este ainda está longe de ser validado como primeira linha de escolha. Ma C et al.⁵⁸ realizaram um estudo no qual compararam o tratamento de doentes hipertensos com IECA ou com ARA. Verificou-se que os doentes tratados com

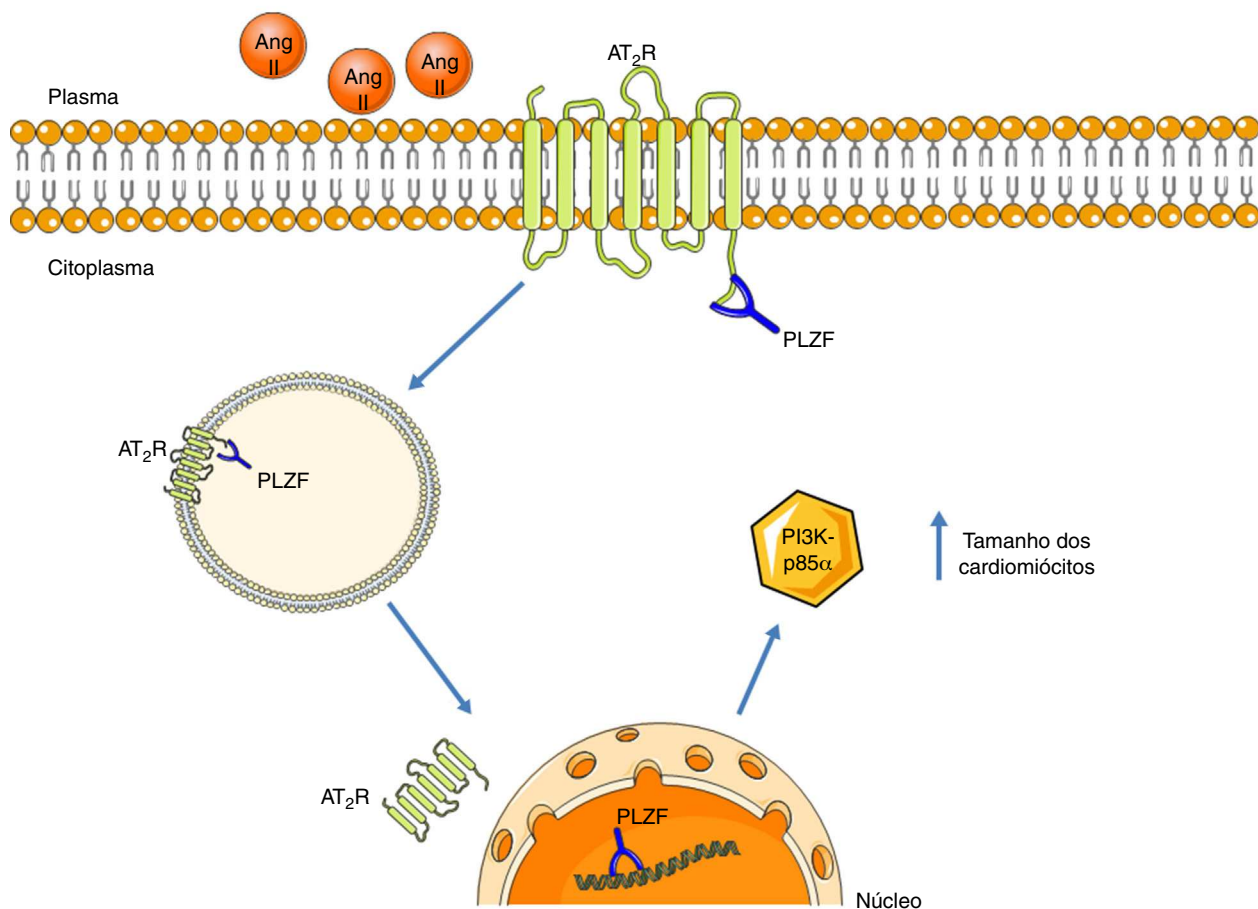


Figura 4 Via de sinalização do AT₂R, através da ativação do PLZF. Aquando da ativação do AT₂R, o PLZF liga-se ao seu terminal carboxílico e promove a endocitose de ambos. A vesícula é translocada até ao núcleo, onde o PLZF entra, enquanto o AT₂R permanece numa zona perinuclear. O PLZF promove a transcrição da PI3K-p85α, que está associada à hipertrofia cardíaca.

Legenda: Ang II: angiotensina II; AT₂R: angiotensin receptor type 2; PI3K-p85α: phosphatidylinositol-3 kinase-p85α; PLZF: promyelotic zinc finger protein. Os componentes das ilustrações são retirados do website: <http://www.servier.co.uk/medical-art-gallery/>.

os IECA têm uma melhor prevenção no surgimento de patologias como o enfarte agudo do miocárdio, fibrilação auricular e angina de peito instável. Assim, os autores concluíram que os IECA devem ser a primeira escolha para a prevenção destes riscos cardiovasculares. Por outro lado, a combinação de ambos os tratamentos não mostra vantagens na redução da mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca, comparativamente ao tratamento só com IECA⁵⁹. Esta combinação pode apresentar até alguns efeitos adversos como a hipercaliémia, hipotensão e insuficiência renal^{59,60}.

A inibição da ECA1 está associada a uma maior atividade da ECA2 que forma Ang (1-7), que ao ligar-se ao receptor Mas produz efeitos protetores cardiovasculares⁶¹. Para além disto, como os IECA impedem a degradação da bradiquinina, esta poderá exercer os seus efeitos benéficos como por exemplo a vasodilatação (como já foi referido). Este é o principal aspeto que justifica a melhor eficácia dos IECA, no entanto, o acumulo de bradiquinina poderá estar relacionado com os seus efeitos adversos. De entre estes efeitos destaca-se a angioedema (um edema limitado à derme e à submucosa)^{62,63}. Em pacientes intolerantes a IECA há indicação para medicação com ARA⁶⁴.

Existem, atualmente, oito ARA disponíveis no mercado: azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan e valsartan⁶⁵. Estes ARA apresentam diferenças farmacológicas que levam a diferentes escolhas para diferentes doentes. Por exemplo, o telmisartan é o que tem mais afinidade para o AT₁R, o que tem maior semivida e o que é mais lipofílico, o que facilita a administração oral e a penetração nos tecidos⁶⁶. É de referir que os ARA têm outros potenciais terapêuticos que transcendem o seu efeito no S-RAA. Neste âmbito, o telmisartan mostra poder ativar o PPAR-γ e assim ter também um efeito antidiabético⁶⁷ (para além do anti-inflamatório já referido em cima).

Csaba Farsang⁶⁵ compilou uma lista interessante de recomendações para a administração de ARA em diferentes casos. Assim, para pacientes hipertensos ou normotensos, mas com elevado risco cardiovascular (p.ex. aterosclerose) o telmisartan está indicado por ter efeitos protetores que vão para além do controlo da pressão sanguínea. Por outro lado, em pacientes hipertensos com fatores de risco específicos são recomendados outros ARA, como o losartan (na prevenção de acidente vascular cerebral em indivíduos com

hipertrofia ventricular esquerda e na prevenção da nefropatia diabética) ou o irbesartan (na prevenção da nefropatia diabética). Já em pacientes com um risco cardiovascular ainda mais elevado, nomeadamente numa insuficiência cardíaca ou numa disfunção ventricular esquerda, o candesartan, losartan ou valsartan são indicados.

Por vezes, associado aos IECA ou aos ARA são administrados outros fármacos para contrariar as consequências das patologias cardiovasculares. É importante o ter cuidado com estas combinações, pois delas podem surgir efeitos indesejáveis. Por exemplo, Lapi et al.⁶⁸ descreveram que o *triple whammy*, a combinação de diuréticos com IECA ou ARA e com anti-inflamatórios não-esteroides, aumenta o risco de insuficiência renal aguda.

A descoberta do C21 trouxe uma nova via terapêutica. O uso clínico deste novo composto ainda não foi validado, mas os estudos que têm surgido fazem crer que tenha um forte potencial, principalmente na prevenção da lesão de órgãos decorrente da hipertensão. Na abordagem à inflamação, o C21 parece ser uma boa alternativa aos fármacos atuais que inibem a IL-6 e o TNF- α , pois estes têm grandes efeitos adversos²². Considerando que o AT₂R se expressa em baixa quantidade nos tecidos saudáveis e em alta quantidade nos tecidos lesados, a terapia com C21 seria direcionada para o sítio da lesão, limitando possíveis efeitos adversos só a esse local e não a nível sistémico⁶⁹. Esta será, talvez, a maior vantagem do tratamento com C21.

Conclusão

O AT₂R tem sido alvo de grande controvérsia desde a sua descoberta. Resultados opostos tornaram as suas funções confusas e de difícil compreensão. Com a descoberta progressiva de novos intervenientes nas vias de sinalização e novas proteínas que se podem associar ao recetor, as funções do AT₂R têm vindo a ser clarificadas. O que parece ser consensual é que tem um efeito oposto ao do AT₁R na maioria dos tecidos. Se isso é suficiente para ter funções protetoras na patologia cardiovascular ainda é discutível. Novos estudos, principalmente com o agonista C21, são promissores para a dissipação das dúvidas sobre o AT₂R. Num futuro próximo, poderão surgir novas terapêuticas que incluam a estimulação dos efeitos protetores do AT₂R, de forma a que sejam minimizadas as consequências de patologias cardiovasculares como a aterosclerose, o EM ou a insuficiência cardíaca. Assim, o «mundo do AT₂R» permanece como uma janela aberta para uma nova e melhorada ação médica.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Steckelings UM, Rompe F, Kaschina E, et al. The past, present and future of angiotensin II type 2 receptor stimulation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2010;11:67–73.
- De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, et al. International union of pharmacology XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev.* 2000;52:415–72.
- Johren O, Dendorfer A, Dominiak P. Cardiovascular and renal function of angiotensin II type-2 receptors. *Cardiovasc Res.* 2004;62:460–7.
- Hernandez SI, Zhou MS, Raji L. Cross-talk between angiotensin II receptor types 1 and 2: potential role in vascular remodeling in humans. *Hypertension.* 2007;49:270–1.
- Suang SK, Duncan JC. Evolving concepts of the renin-angiotensin system: highlights from the pre-ISH 2012 satellite meeting. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013;14:93–6.
- Mukoyama M, Nakajima M, Horiuchi M, et al. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. *J Biol Chem.* 1993;268:24539–42.
- Zuo YM, Wang Y, Liu JP. Recent advances and findings of angiotensin type 2 receptor: a review. *Chin Med J.* 2010;123:3462–6.
- Funke-Kaiser H, Reinemund J, Steckelings UM, et al. Adapter proteins and promoter regulation of the angiotensin AT₂ receptor-implications for cardiac pathophysiology. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2010;11:7–17.
- Mogi M, Iwai M, Horiuchi M. Emerging concepts of regulation of angiotensin II receptors: new players and targets for traditional receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2532–9.
- Johren O, Imboden H, Hauser W, et al. Localization of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II, angiotensin II receptor subtypes, and vasopressin in the mouse hypothalamus. *Brain Res.* 1997;757:218–27.
- AbdAlla S, Lothar H, Abdel-tawab A, et al. The angiotensin II AT₂ receptor is an AT₁ receptor antagonist. *J Biol Chem.* 2001;276(27):39721–6.
- Abadir PM, Periasamy A, Carey RM, et al. Angiotensin II type 2 receptor-bradykinin B2 receptor functional heterodimerization. *Hypertension.* 2006;48:316–22.
- Lemarie CA, Schiffrin EL. The angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2010;11:19–31.
- Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT₁ receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol.* 2006;20:953–70.
- Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292:C82–97.
- Carey RM, Park J. Role of angiotensin type 2 receptors in vasodilation of resistance and capacitance vessels. *Hypertension.* 2006;48:824–5.
- Yayama K, Hiyoshi H, Imazu D, et al. Angiotensin II stimulates endothelial NO synthase phosphorylation in thoracic aorta of mice with abdominal aortic banding via type 2 receptor. *Hypertension.* 2006;48:958–64.
- Hiyoshi H, Yayama K, Takano M, et al. Stimulation of cyclic GMP production via AT₂ and B2 receptors in the pressure-overloaded aorta after banding. *Hypertension.* 2004;43:1258–63.
- Zhu M, Gelband CH, Moore JM, et al. Angiotensin II type 2 receptor stimulation of neuronal delayed-rectifier potassium current involves phospholipase A2 and arachidonic acid. *J Neurosci.* 1998;18:679–86.
- Gao L, Zucker IH. AT₂ receptor signaling and sympathetic regulation. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11:124–30.
- Guilluy C, Rolli-Derkinderen M, Loufrani L, et al. Ste20-related kinase SLK phosphorylates Ser188 of RhoA to induce vasodilation in response to angiotensin II type 2 receptor activation. *Circ Res.* 2008;102:1265–74.
- Rompe F, Artuc M, Hallberg A, et al. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation acts anti-inflammatory through epoxyeicosatrienoic acid and inhibition of nuclear factor kappaB. *Hypertension.* 2010;55:924–31.
- Zhou N, Li L, Wu J, et al. Mechanical stress-evoked but angiotensin II-independent activation of angiotensin II type 1 receptor induces cardiac hypertrophy through calcineurin pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;397:263–9.

24. Miura S, Karnik SS. Ligand-independent signals from angiotensin II type 2 receptor induce apoptosis. *EMBO J*. 2000;19:4026–35.
25. Miura S, Karnik SS, Saku K. Constitutively active homo-oligomeric angiotensin II type 2 receptor induces cell signaling independent of receptor conformation and ligand stimulation. *J Biol Chem*. 2005;280:18237–44.
26. Wan Y, Wallinder C, Plouffe B, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of the first selective nonpeptide AT2 receptor agonist. *J Med Chem*. 2004;47:5995–6008.
27. Heagerty AM. Influence of changes of blood pressure on vascular angiotensin II receptor subtype expression. *Circulation*. 2005;111:956–7.
28. Savoia C, Touyz RM, Volpe M, et al. Angiotensin type 2 receptor in resistance arteries of type 2 diabetic hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49:341–6.
29. Zhang C, Hein TW, Wang W. Divergent roles of angiotensin II AT1 and AT2 receptors in modulating coronary microvascular function. *Circ Res*. 2003;92:322–9.
30. Akishita M, Ito M, Lehtonen JY, et al. Expression of the AT2 receptor developmentally programs extracellular signal-regulated kinase activity and influences fetal vascular growth. *J Clin Invest*. 1999;103:63–71.
31. Nakajima M, Hutchinson HG, Fujinaga M, et al. The angiotensin II type 2 (AT2); receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor: gain-of-function study using gene transfer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:10663–7.
32. Cui T, Nakagami H, Iwai M, et al. Pivotal role of tyrosine phosphatase SHP-1 in AT2 receptor-mediated apoptosis in rat fetal vascular smooth muscle cell. *Cardiovasc Res*. 2001;49:863–71.
33. Barker TA, Massett MP, Korshunov VA, et al. Angiotensin II type 2 receptor expression after vascular injury: differing effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade. *Hypertension*. 2006;48:942–9.
34. Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science*. 2011;332:361–5.
35. Brede H, Hadamek K, Meinel L, et al. Vascular hypertrophy and increased P70S6 kinase in mice lacking the angiotensin II AT(2) receptor. *Circulation*. 2001;104:2602–7.
36. Bosnyak S, Welungoda IK, Hallberg A, et al. Stimulation of angiotensin AT2 receptors by the non-peptide agonist Compound 21, evokes vasodepressor effects in conscious spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol*. 2010;159:709–16.
37. Hilliard LM, Jones ES, Steckelings UM, et al. Sex-specific influence of angiotensin type 2 receptor stimulation on renal function: a novel therapeutic target for hypertension. *Hypertension*. 2012;59:409–14.
38. Rehman A, Leibowitz A, Yamamoto N, et al. Angiotensin type 2 receptor agonist compound 21 reduces vascular injury and myocardial fibrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2012;59:291–9.
39. Paulis L, Becker ST, Lucht K, et al. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation in Nomega-nitro-L-arginine-methyl ester-induced hypertension: the effect on pulse wave velocity and aortic remodeling. *Hypertension*. 2012;59:485–92.
40. Kramer CM, Lima JA, Reichek N, et al. Regional differences in function within noninfarcted myocardium during left ventricular remodeling. *Circulation*. 1993;88:1279–88.
41. Voros S, Yang Z, Bove CM, et al. Interaction between AT1 and AT2 receptors during postinfarction left ventricular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H1004–10.
42. Tschöpe C, Westermann D, Dhayat N, et al. Angiotensin AT2 receptor deficiency after myocardial infarction: its effects on cardiac function and fibrosis depend on the stimulus. *Cell Biochem Biophys*. 2005;43:45–52.
43. Van Esch JH, Gembardt F, Sterner-Kock A, et al. Cardiac phenotype and angiotensin II levels in AT1a AT1b, and AT2 receptor single, double, and triple knockouts. *Cardiovasc Res*. 2010;86:401–9.
44. Kaschina E, Grzesiak A, Li J, 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.
45. Jehle AB, Xu Y, Dimaria JM, et al. A nonpeptide angiotensin II type 2 receptor agonist does not attenuate postmyocardial infarction left ventricular remodeling in mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;59:363–8.
46. Negro R. Endothelial effects of antihypertensive treatment: focus on irbesartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:89–101.
47. Sales VL, Sukhova GK, Lopez-Illasaca MA, et al. Angiotensin type 2 receptor is expressed in murine atherosclerotic lesions and modulates lesion evolution. *Circulation*. 2005;112:3328–36.
48. Tian Q, Miyazaki R, Ichiki T, et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 expression by telmisartan through cross-talk of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma with nuclear factor kappaB and CCAAT/enhancer-binding protein-beta. *Hypertension*. 2009;53:798–804.
49. Stankovic A, Zivkovic M, Kostic M, et al. Expression profiling of the AT2R mRNA in affected tissue from children with CAKUT. *Clin Biochem*. 2010;43:71–5.
50. Chang SY, Chen YW, Chenier I, et al. Angiotensin II type II receptor deficiency accelerates the development of nephropathy in type I diabetes via oxidative stress and ACE2. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:521076.
51. Padia SH, Howell NL, Siragy HM, et al. Renal angiotensin type 2 receptors mediate natriuresis via angiotensin III in the angiotensin II type 1 receptor-blocked rat. *Hypertension*. 2006;47:537–44.
52. Padia SH, Kemp BA, Howell NL, et al. Conversion of renal angiotensin II to angiotensin III is critical for AT2 receptor-mediated natriuresis in rats. *Hypertension*. 2008;51:460–5.
53. Carey RM. The intrarenal renin-angiotensin and dopaminergic systems: control of renal sodium excretion and blood pressure. *Hypertension*. 2013;61:673–80.
54. Herrera M, Garvin JL. Angiotensin II stimulates thick ascending limb NO production via AT(2) receptors and Akt1-dependent nitric-oxide synthase 3 (NOS3) activation. *J Biol Chem*. 2010;285:14932–40.
55. Nouet S, Amzallag N, Li JM, et al. Trans-inactivation of receptor tyrosine kinases by novel angiotensin II AT2 receptor-interacting protein. *ATIP J Biol Chem*. 2004;279:28989–97.
56. Wruck CJ, Funke-Kaiser H, Pufe T, et al. Regulation of transport of the angiotensin AT2 receptor by a novel membrane-associated Golgi protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:57–64.
57. Senbonmatsu T, Saito T, Landon EJ, et al. A novel angiotensin II type 2 receptor signaling pathway: possible role in cardiac hypertrophy. *EMBO J*. 2003;22:6471–82.
58. Ma C, Cao J, Lu XC, et al. Cardiovascular and cerebrovascular outcomes in elderly hypertensive patients treated with either ARB or ACEI. *J Geriatr Cardiol*. 2012;9:252–7.
59. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f360.
60. Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail*. 2008;14:181–8.
61. Shi L, Mao C, Xu Z, et al. Angiotensin-converting enzymes and drug discovery in cardiovascular diseases. *Drug Discov Today*. 2010;15:332–41.

62. Simmons BB, Folsom MA, Bryden LA, et al. Angioedema after local trauma in a patient on angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *J Am Board Fam Med.* 2008;21:577-9.
63. Korniyenko A, Alviar CL, Cordova JP, et al. Visceral angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Cleve Clin J Med.* 2011;78:297-304.
64. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:131-42.
65. Farsang C. Indications for and utilization of angiotensin receptor II blockers in patients at high cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:605-22.
66. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation.* 2001;103:904-12.
67. Mori H, Okada Y, Arao T, et al. Telmisartan at 80mg/day increases high-molecular-weight adiponectin levels and improves insulin resistance in diabetic patients. *Adv Ther.* 2012;29:635-44.
68. Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ.* 2013;346:e8525.
69. Foulquier S, Steckelings UM, Unger T. Impact of the AT(2) receptor agonist C21 on blood pressure and beyond. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14:403-9.
70. 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.
71. Qi Y, Li H, Shenoy V, et al. Moderate cardiac-selective overexpression of angiotensin II type 2 receptor protects cardiac functions from ischaemic injury. *Exp Physiol.* 2012;97:89-101.
72. Bove CM, Yang Z, Gilson WD, et al. Nitric oxide mediates benefits of angiotensin II type 2 receptor overexpression during post-infarct remodeling. *Hypertension.* 2004;43:680-5.
73. Isbell DC, Voros S, Yang Z, et al. Interaction between bradykinin subtype 2 and angiotensin II type 2 receptors during post-MI left ventricular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H3372-8.
74. Oishi Y, Ozono R, Yoshizumi M, et al. AT2 receptor mediates the cardioprotective effects of AT1 receptor antagonist in post-myocardial infarction remodeling. *Life Sci.* 2006;80:82-8.
75. Moe G, Konig A, Liu P. Selective type 1 angiotensin II receptor blockade attenuates oxidative stress and regulates angiotensin II receptors in the canine failing heart. *Mol Cell Biochem.* 2008;317:97-104.