

ENDOTELINAS: FISILOGIA Y FISIOPATOLOGIA. POSIBLE ROL EN LA PREECLAMPSIA

Delgado Del Hierro Francisco¹, Jácome Artieda Patricio²
Terán Torres Enrique³

RESUMEN

En la presente revisión se aborda el rol fisiológico y fisiopatológico de las Endotelinas (ET), péptidos producidos por el endotelio vascular, que poseen el efecto vasoconstrictor más potente conocido en la actualidad y una acción mitógena en algunas líneas celulares. La amplia distribución de receptores por las ETs (corazón, aorta, riñón, cerebro, músculo liso, placenta, cordón umbilical) sugiere que juegan un rol importante en el organismo. Se detalla la posible acción en la regulación del tono vascular y las posibilidades terapéuticas de sustancias inductoras o antagonistas de las ETs. Se describe su posible acción en la regulación de la presión arterial, en la producción de infarto del miocardio y shock, en la insuficiencia renal crónica, en el mecanismo de erección del pene, y el posible rol fundamental en la etiología de la preeclampsia, la que resultaría del desbalance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras.

Desde que hace pocos años atrás se describió el rol preponderante del endotelio vascular en la regulación del tono vascular y de la hemodinámica fisiológica y patológica, que le ha llevado a ser considerado un órgano endócrino, por los efectos de sustancias producidas y secretadas por sus células, nos ha tocado asistir a un impresionante flujo de conocimientos nuevos en relación a su probable control de funciones en múltiples entidades en las que intervendrían estas sustancias mediadoras.

Es así que hemos debido familiarizarnos con nuevos conceptos en relación a la hemodinámica y regulación

del tono vascular; al concepto de un tono vascular activamente dilatado en respuesta a mediadores químicos; a manejar ciertos procesos fisiopatológicos como resultado de desbalances entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras; al tratamiento más adecuado de ciertas entidades clínicas con el uso de antiguos métodos ahora explicados científicamente; en fin a intentar la explicación de enfermedades hasta hoy sin adecuada respuesta.

A partir de las primeras publicaciones en 1989 sobre el posible rol de sustancias producidas por el endotelio vascular llamadas ENDOTELINAS diversos grupos de investigación desarrollan grandes esfuerzos para contribuir a entender científicamente el papel de estas sustancias.

Palabras Claves: ETg: Endotelinas; NO: Oxido Nítrico; FNA: Factor Natriurético Atrial.

Las ETs son péptidos de 21 aminoácidos, formados por la hidrólisis de grandes péptidos (big endothelin) (1), producidos por células del endotelio vascular, tanto en cultivos "in vitro" como "in vivo" (2), se ha demostrado que tienen potente efecto vasoconstrictor y acción mitógena en algunos tipos de líneas celulares (3). La producción y liberación de las ETs por células del endotelio vascular ha sido ampliamente demostrada con uso de variadas técnicas como radioinmunoanálisis, cromatografía gas líquido, pruebas inmunológicas, hibridación de RNA, etc., y sus efectos han sido demostrados por sendas pruebas farmacológicas y experimentales de diversa índole. Para determinar la presencia de receptores específicos para endotelinas en múltiples tipos de músculo liso y en diversas líneas celulares, en especial mesenquimatosas, se han utilizado pruebas cito-histo-químicas y autorradiografía.

¹ Médico Gineco-Obstetra. Profesor de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas.

² Médico Gineco-Obstetra. Profesor de Bioquímica, Facultad de Ciencias Médicas.

³ Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas.

Los reportes sobre las ETs han dejado establecido que son varias sustancias semejantes las que ejercen acción en los órganos efectores, y se las denomina Gran ET1, ET2 y ET3 para cada una de las cuales existen receptores específicos y funciones preponderantes dependiendo del sitio de acción de cada una, pero todas tienen en común una función como potentes vasoconstrictoras del músculo liso y estimulantes del crecimiento de algunos tipos de células mesenquimatosas (4).

Algunos de los pasos enzimáticos que intervienen en la síntesis de las ETs están claros, por ejemplo, a partir de la Gran ET se pueden obtener ET1 y fragmentos C terminal por mediación de la enzima Cathepsin-E pero no de la Cathepsin-D (5,6), demostrando su mayor actividad en plasma; y que la actividad convertidora de ETs puede ser inhibida por diferentes compuestos como la Pepstatin-A (enzima activada por iones metálicos monovalentes) (7) o por EDTA y EGTA según las circunstancias (8).

La presencia de las ETs ha sido demostrada en tejidos y líquidos orgánicos como la leche humana, líquido amniótico, sangre materna y de cordón umbilical, cuerpos cavernosos y líquido cefalorraquídeo (9-14); y la gran distribución de receptores específicos para las ETs en la placenta, músculo liso (cardiovascular, renal, vejiga, etc), tejido nervioso y fibroblastos (14-18) entre otros, sugiere que las ETs juegan un importante rol fisiológico y fisiopatológico en el organismo. Las implicaciones terapéuticas del uso de las ETs en entidades específicas dependerá fundamentalmente del conocimiento cabal de su metabolismo y mecanismo de acción, y del desarrollo de sustancias farmacológicas inductoras o antagonistas específicas de su actividad.

La liberación de ETs por cultivos de células endoteliales es modulada por una variedad de estímulos físicos y químicos, pero no se han identificado los sitios de almacenamiento, lo que sugiere que su liberación es regulada a nivel de transcripción o translocación genética (1). Se ha observado un incremento de la liberación de las ETs inducido por trombina, EDLF (human-murine-derived-endogenous factor) (19-21), y por Interleukina I derivada de macrófagos (22); y disminución de la capacidad de unión de las ETs a sus receptores por Phorbol-ester, por un mecanismo mediado por proteincinasa C (23). En varios estudios experimentales se ha observado que las ETs, particularmente ET1 (la más estudiada), incrementa el nivel de calcio intracelular en cultivos de células como los fibroblastos (18), y especialmente de endotelio vascular de animales y de humanos (24,25), tanto en presencia como en ausencia de calcio extracelular (24), probablemente induciendo la formación de IP3 (Inositol 1,4,5 trifosfato) (24); incrementa también la velocidad de fosforilación de miosina en células de músculo liso humano (25). En ausencia de calcio extracelular, los efectos de las ETs se ven atenuados pero no aboli-

dos, dichos efectos están disminuidos en presencia de sustancias bloqueadoras de los canales de calcio (25); lo que sugiere fuertemente que el mecanismo de constricción del músculo liso (vasoconstricción) por las ETs es estimulando el flujo de calcio y la salida de Ca^{++} de los depósitos intracelulares, lo que ocasiona hiperpolarización del tejido (26), así como incrementando la velocidad de fosforilación de la miosina (25). En algunas células, los canales de calcio se activan en forma indirecta, secundariamente a la activación de los canales de otro catión (27). También se ha observado una fuerte estimulación del intercambio Na: H, la bomba Na/K y el cotransporte de los iones monovalentes Na-K-Cl (28), y activación de fosforilasa C y Fosfolipasa A2 por señales transmitidas al endotelio vascular del músculo liso (29); lo que indica que los efectos contráctiles de las ETs no pueden ser explicados únicamente por acción sobre los canales de calcio (17).

La extensa distribución de los receptores para la ET1 en el sistema cardiovascular (aurículas, ventrículos, aorta, basilar, renal, yugular) confirma que las ETs son sustancias endógenas que controlan el tono vascular (30). Así se ha demostrado que la ET1 induce vasoconstricción lenta y sostenida con un poder 100 veces mayor que la norepinefrina, por lo que la ET1 es el más potente vasoconstrictor conocido (26), y que este efecto sólo es atenuado por bloqueadores de los canales de calcio y no por antagonistas adrenérgicos, colinérgicos u otros (26).

Las células del endotelio vascular liberan sustancias vasodilatadoras como el Oxido Nítrico (NO) y la Prostaciclina (PGI2) y sustancias vasoconstrictoras, de las cuales las más potentes son las ETs, las que al parecer son las antagonistas fisiológicas de los factores relajantes derivados del endotelio (31,32); así, el endotelio puede afectar el tono vascular del músculo liso de una manera autócrina (33), regulando tanto el tono como la estructura vascular (34,35). En condiciones normales, los factores relajantes parecen dominar en el control del tono vascular de pequeños y grandes vasos, mientras en estados patológicos como la hipertensión y arterioesclerosis, son liberados los factores constrictores (31,36). Con estos antecedentes se comprende que el comportamiento de la función endotelial es importante en la patogenia de varias enfermedades vasculares, y que alteraciones de la relación NO/ET son indicativas de disfunción endotelial (37). En las arterias humanas normales el NO inhibe la contracción inducida por la ET1 mientras que la ET1 atenúa los efectos del NO y los nitrovasodilatadores en venas; estos efectos pueden ser especialmente importantes el uso de venas para bypass coronarios (38).

Múltiples reportes sugieren un rol para las ETs en la fisiopatología de variados trastornos:

— La infusión intravenosa de ET1 induce el incre-

mento de la presión sanguínea, mientras que las concentraciones séricas de potasio, renina, aldosterona, y Factor Natriurético Atrial (FNA) no son afectados (39,40). Las concentraciones plasmáticas de ET1 son significativamente mayores en sujetos con hipertensión esencial en relación a individuos sanos, existiendo una correlación positiva entre presión arterial media, creatinina y ETs, y una correlación negativa con la filtración glomerular; lo que permite sugerir que el incremento en la producción o liberación de las ETs contribuye, por lo menos parcialmente, en la patogenia de la enfermedad (41).

La concentración de ET1 basal y post estímulo (frío) se halla incrementada y en relación al vasoespasmo en pacientes con Enfermedad de Raynaud (15).

Se ha sugerido que las ETs pueden inducir la proliferación de músculo liso y por tanto ser proaterogénico (35) por lo que el uso de los valores de las ETs circulantes como de FNA, puede ser utilizado como índice predictivo de aterosclerosis, una de las mayores complicaciones de la hipertensión (42).

Las ETs han sido reportadas muy elevadas en la fase aguda del Infarto de miocardio y en el Shock, pero normales en Angina de pecho estable; existiendo una correlación positiva con el grado de lesión y la alteración del sistema trombina-antitrombina III (1,43). El desarrollo de inhibidores o antagonistas de las ETs es probable que sea de mucha ayuda en los próximos años en el tratamiento de este tipo de pacientes.

Los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, mantienen concentraciones significativamente elevadas de las ETs circulantes, especialmente en los que tenían hipertensión; dichos valores no se ven afectados por una sesión de hemodiálisis (1,44,45).

Preparados de cuerpos cavernosos humanos y de conejos fueron potentemente contraídos por las ETs, con un efecto dependiente de la dosis (12), resultados que sugieren que las ETs pueden jugar un rol importante en el mecanismo de erección del pene.

En el Sistema Nervioso Central, se ha sugerido que las ETs actuarían no sólo como vasoconstrictores sino también como neuropéptidos, en particular ET1 y ET3 (46,47). Así lo demuestra el incremento de calcio intracelular en células gliales inducido por las ETs (46), y los niveles elevados de ET1 en LCR de pacientes con enfermedad cerebrovascular antigua, en relación a los niveles plasmáticos de sujetos normales (48). La Gran ET es la molécula en mayor concentración en líquido cerebrospinal mientras que en plasma es la ET1, y no se observa correlación entre sus valores plasmáticos y en LCR por lo que las ETs presentes en el LCR deben surgir de procesos diferentes a los de las células endoteliales, atribuyéndoseles un rol modulador de las fun-

ciones neuronales (13). Igualmente el hallazgo de niveles significativamente elevados de la ET3 en el LCR de pacientes con hemorragia subaracnoidea (49), sugiere que la ET3 podría participar en el vasoespasmo cerebral y concretamente en el deterioro neurológico (14,50).

La regulación parácrina está implicada en la biosíntesis y secreción de leche por la mama; la ET3 inhibió la secreción de Prolactina en cultivos de células de hipófisis anterior (51), mientras que receptores específicos y respuestas bioquímicas a las ETs se han demostrado en células estromales de la mama (52); datos que son confirmatorios de un comportamiento de las ETs como neuropéptido en el control de la función lactotropa. Finalmente, estudios por hibridación de RNA evidencian la transcripción genética de las ETs en muchas regiones funcionales del cerebro, con la más alta densidad en el hipotálamo; y se ha descubierto por pruebas inmuno-histo-químicas actividad de las ETs en muchas neuronas, lo que confirma que son neuropéptidos sintetizados en células nerviosas (53,54). Su generalizada distribución, sugiere un amplio rol de las ETs en la regulación de las funciones del sistema nervioso. Las concentraciones de las ETs en sangre tanto arterial como venosa de cordón umbilical han sido halladas significativamente mayores que en sangre materna, y se correlacionaron entre sí, lo que indica que las ETs pueden ser secretadas activamente en la sangre fetal (11). Receptores específicos para las ETs en membranas de placenta humana han sido perfectamente establecidos, con mayor afinidad para ET1 (55) demostrando que ET1 debe jugar un importante papel modulador de la resistencia vascular fetoplacentaria; efectos presores que podrían estar mediados por una combinación de efectos directos y por estimulación de prostanoïdes vasoconstrictores (55).

Los niveles de las ETs durante el embarazo normal han sido determinados tanto en plasma materno como en el líquido amniótico; dicho nivel se incrementó gradualmente durante el embarazo y fue significativamente alto a partir de la semana 29 y durante la labor de parto. Las ETs en líquido amniótico estuvieron elevadas al momento del parto y fueron significativamente mayores que en plasma. Después del parto los niveles de ET1 maternos disminuyeron gradualmente y dos días después alcanzaron el nivel de las no embarazadas (56). Los niveles elevados de las ETs en plasma de mujeres con HIE y que retornaron a valores normales después de 48 horas del parto, parecen ser predictivas de la pronta recuperación de este desorden y sugieren que las ETs puede contribuir al vasoespasmo asociado a esta enfermedad, soportando la hipótesis que las células endoteliales tienen que ver con el desarrollo de la preeclampsia (57).

-- El efecto de las ETs en la función plaquetaria se ha estudiado en humanos, conejos y perros; en ciertas circunstancias las ETs pueden potenciar la agregación plaquetaria mediada por ADP en conejos y perros, sin embargo no produce efectos directos en la función plaquetaria humana (58,59,60).

-- Actividad de ET1 se ha detectado en algunas líneas de células cancerosas humanas (mama, páncreas, colon) en cantidad suficiente como para estimular el crecimiento, sugiriendo que ET1 producida por células cancerosas modula el crecimiento de las células estromales que rodean a las células cancerosas (4).

De lo enunciado se desprende que las posibilidades funcionales, fisiopatológicas y terapéuticas de las Endotelinas son enormes, de llegar a establecer con exactitud sus mecanismos de acción molecular, su metabolismo y las enzimas que intervienen en su síntesis y degradación; de lograr controlar a voluntad la formación y liberación de ETs, estaremos a las puertas de lo que será sin duda uno de los más grandes pasos de la medicina moderna, fundamentalmente en la prevención de ciertas enfermedades y de sus graves complicaciones en las que estos mediadores se encontrarían implicados.

BIBLIOGRAFIA

1. Anggard EE., Botting RM., Vane JR. Endothelins. *Blood Vessels* 1990; 27:269.
2. Lee ME., Bloch KD., Clifford JA., Quertermous T. Functional analysis of the endothelin-1 gene promoter. Evidence for an endothelial cell-specific cis-acting sequence. *J Biol Chem* 1990; 265:104-146.
3. Grone HJ., Laue A., Fuchs E. Localization and quantification of (125I)-endothelin binding sites in human fetal and adult kidneys-relevance to renal ontogeny and pathophysiology. *Klin Wochenschr* 1990; 68:758.
4. Kusuhara M., Yamaguchi K., Nagasaki K., Hayashi C., Suzaki A., Hori S., Handa S., Nakamura Y, Abe K. Production of endothelin in human cancer cell lines. *Cancer Res* 1990; 50:3257-3261.
5. Sawamura T., Shinmi O., Kishi N., Sugita Y., Yanagisawa M., Goto K., Masaki T., Kimura S. Analysis of big endothelin-1 digestion by cathepsin D. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 172:883-889.
6. Less WE., Kalinka S., Meech J., Capper SJ, Cook ND., Kay J. Generation of human endothelin by cathepsin E. *FEBS Lett* 1990; 273:99-102.
7. Wu-Wong JR., Budzik GP., Devienne EM., Opgenorth TJ. Characterization of endothelin in converting enzyme in rat lung. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 171:1291-1296.
8. Ohnaka K., Takayanahgi R., Yamauchi T., Okazaki H., Ohashi M., Umeda F., Nawata H. Identification and characterization of endothelin converting activity in cultured bovine endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168:1128-1136.
9. Lam HC., Takahasi K., Ghatei MA, Bloom SR. Presence of immunoreactive endothelin in human milk. *FEBS Lett* 1990; 261:184-186.
10. Sunnergren KP., Word RA., Sambrook JF., MacDonald PC., Casey ML. Expression and regulation of endothelin precursor mRNA in avascular amnion. *Moll Cell Endocrinol* 1990; 68:R7-14.
11. Nakamura T., Kasai K., Emoto T., Banba N., Ishikawa M., Shimoda S. Immunoreactive endothelin concentrations in maternal and fetal blood. *Life Sci* 1990; 46:1045-1050.
12. Holmquist F., Andersson KE., Heldlund H. Action of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand* 1990; 139:113-122.
13. Yamaji T., Johshita H., Ishibashi M., Takaku F., Ohono H., Suzuki N., Matsumoto H., Fujino M. Endothelin family in human plasma and cerebrospinal fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1611-1615.
14. Kraus GE., Bucholz RD., Yoon KW., Knuepfer MM., Smith Jr. Cerebrospinal fluid and endothelin-3 levels in normal and neurosurgical patients: a clinical study and literature review. *Surg Neurol* 1991; 35:20-29.
15. Zamora MR., O'Brien RF, Rutherford RB., Weil JV. Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1990; 336:1144-1147.
16. Maggi CA., Giuliani S., Patacchini R., Barbanti G., Turini D., Meli E. Contractile responses of the human urinary bladder, renal pelvis and renal artery to endothelins and sarafotoxin S6b.
17. De Aguilera EM., Irurzun A., Vila JM., Aldasoro M., Galeote MS., Lluch S. Role of endothelium and calcium channels in endothelin-induced contraction of human cerebral arteries. *Br J Pharmacol* 1990; 99:439-440.
18. Ohnishi-Sizaki A., Yamaguchi K., Kusuhara M., Adachi I., Abe K., Kimura S. Comparison of biological activities of endothelin 1, -2 and -3, in murine and human fibroblast cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 166:608-614.
19. Yamada K., Goto A., Hui C., Sugimoto T. Endogenous digitalis like factor as a stimulator of endothelin secretion from endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 172:178-183.
20. Maruyama I. Synthetic anticoagulant. *Rinsho Ketsueki* 1990; 31:776-781.
21. Kokno M., Yasunari K., Yokokawa., Horio T., Kanayama Y, Fuisawa M., Inoue T., Takeda T. Thrombin stimulates the production of immunoreactive endothelin-1 in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Metabolism* 1990; 39:1003-1005.
22. Yoshizumi M., Kurihara H., Morita T., Yamashita T., Oh-hashii Y., Sugiyama T., Takaku F., Yanagisawa M., Masaki T, Yazaki Y. Interleukin 1 increases the production of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 166:234-239.
23. Resink TJ., Scott-Burden T., Weber E., Buhler FR. Phorbol ester promotes a sustained down-regulation of endothelin receptors and cellular responses to endothelin in human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 166:1213-1219.
24. Luscher TF. Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors. A new concept in hypertension?. *Am J Hypertens* 1990; 3:317-330.
25. Suzuki N., Matsumoto H., Miyauchi T., et al. Endothelin-3 concentrations in human plasma: the increased concentrations in patients under going haemodialysis. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169:809-815.
26. Grone HJ., Lane A., Fuchs E. Localization and quantification of [125-I]-endothelin binding sites in human fetal and adult kidneys-relevance to renal ontogeny and pathophysiology. *Klin Wochenschr* 1990; 68:758-767.
27. Lovenberg W., Miller RC. Endothelin: a review of its effects and possible mechanisms of action. *Neurochem Res* 1990; 15:407-417.

28. Rosati C., Jeanclos E., Cavalier S., Chabrier PE., Hannert P., Braquet P., Garay R. Stimulatory action of endothelin-1 on Membrane Na⁺ transport in vascular smooth muscle cells in culture. *Am J Hypertens* 1990; 3:711-713.
29. Resink TJ., Scott-Burden T., Buhler FR. Activation of multiple signal transduction pathways by endothelin in cultured human vascular smooth muscle cells. *Eur J Biochem* 1990; 189:415-421.
30. Takayanagi R., Hashiguchi T., Ohashi M., Nawata H. Regional distribution of endothelin receptor in porcine cardiovascular tissues. *Regul Pept* 1990; 27:247-255.
31. Luscher TF., Richard V., Tschudi M., Yang ZH., Boulanger C. Endothelial control of vascular tone in large and small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:519-527.
32. Suzuki N., Matsumoto H., Kitada C., Kimura S., Miyachi T., Fujino M. A sandwich-type enzyme immunoassay to detect immunoreactive big-endothelin-1 in plasma. *J Immunol Methods* 1990; 127:165-170.
33. Nuñez DJ., Brown MJ., Davenport AP., Neylon CB., Schofield JP., Wyse RK. Endothelin-1 mRNA is widely expressed in porcine and human tissues. *J Clin Invest* 1990; 85:1537-1541.
34. Resink TJ., Hahn AW., Scott-Burden T., Powell J., Weber E., Buhler FR. Inducible endothelin mRNA expression and peptide secretion in cultured human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168:1303-1310.
35. Bath PM., Mayston SA., Martin JF. Endothelin and PDGF do not stimulate peripheral blood monocyte chemotaxis, adhesion to endothelium, and superoxide production. *Exp Cell Res* 1990; 187:339-342.
36. Luscher TF. Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors. A new concept in hypertension?. *Am J Hypertens* 1990; 3:317-330.
37. Luscher TF. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels. *Lung* 1990; 168:S27-S34.
38. Luscher TF., Yang Z., von Segesser L., Stulz P., Boulanger C., Siebenmann R., Turina M., Buhler FR. Interaction between endothelin-1 and endothelium-derived relaxing factor in human arteries and veins. *Circ Res* 1990; 1088-1094.
39. Vierhapper H., Wagner O., Nowotny P., Waldhausl W. Effect of endothelin-1 in man. *Circulation* 1990; 81:1415-1418.
40. Shichiri M., Hirata Y., Ando K., Emori T., Ohta K., Kimoto S., Ogura M., Inoue A., Marumo F. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension* 1990; 15:493-496.
41. Kohono M., Yasunari K., Murakawa K., Yokokawa K., Horio T., Fukui T., Takeda Y. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. *Am J Med* 1990; 88:614-618.
42. Takahashi H., Nishimura M., Yoshimura M. Pathophysiology and laboratory examinations of essential hypertension - a review of recent topics. *Rinsho Byori* 1990; 38:563-567.
43. Yasuda M., Kohono M., Tahara A., Toda I., Akioka K., Teragaki M., Oku H., Takeuchi K., Takeda T. Circulating immunoreactive endothelin in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1990; 801-806.
44. Warrens AN., Cassidy MJ., Takahashi K., Gathe MA., Bloom SR. Endothelin in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:418-422.
45. Suzuki N., Matsumoto H., Goto K., Masaki T., Tsuda M., Fujino M. Endothelin-3 concentrations in human plasma: the increased concentrations in patients undergoing haemodialysis. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169:809-815.
46. Zhang W., Sakai N., Yamada H., Nozawa Y. Endothelin-1 induces intracellular calcium rise and inositol 1,4,5 trisphosphate formation in cultured rat and human glioma cells. *Neurosci Lett* 1990; 112:199-204.
47. Shigeno T., Mima T. A new vasoconstrictor peptide, endothelin: profiles as vasoconstrictor and neuropeptide. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990; 2:227-239.
48. Hirata Y., Matsunaga T., Ando K., Furukawa T., Tsukagoshi H., Marumo F. Presence of endothelin-1-like immunoreactivity in human cerebrospinal fluid. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 1274-1278.
49. Papadopoulos SM., Gilbertll., Webb RC., D'Amato CJ. Characterization of contractile responses to endothelin to human cerebral arteries: implications of cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 1990; 26:810-815.
50. Suzuki H., Sato S., Oka M., Tsuchiya T., Lino I., Yamana T., Ishihara N., Shimoda S. Endothelin immunoreactivity in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid haemorrhage. *Ann Med* 1990; 22:233-236.
51. Samson WK., Skala KD., Alexander BD., Huang FL. Pituitary site of action of endothelin: selective inhibition of prolactin release in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169:737-743.
52. Baley PA., Resink TJ., Eppenberger U., Hahn AW. Endothelin messenger RNA and receptors are differentially expressed in cultured human breast epithelial and stromal cells. *J Clin Invest* 1990; 85:1320-1323.
53. Lee ME., De la Monte SM., Nag SC., Bloch KD., Quettermous T. Expression of the potent vasoconstrictor endothelin in the human central nervous system. *J Clin Invest* 1990; 86:141-147.
54. Advenier C., Sarria B., Naline E., Puybasset L., Lagente V. Contractile activity of three endothelins (ET-1, ET-2 and ET-3) on the human isolated bronchus. *Br J Pharmacol* 1990; 100:168-172.
55. Wilkes BM., Mento PF., Hollander Am., Maita ME., Sung S., Girardi EP. Endothelin receptors in human placenta: relationship to vascular resistance and thromboxane release. *Am J Physiol* 1990; 258:E864-870.
56. Usuki S., Saitoh T., Sawamura T., Suzuki N., Shigemitsu S., Yanagisawa M., Goto K., Onda H., Fujino M., Masaki T. Increased maternal plasma concentration of endothelin-1 during labor pain or on delivery and the existence of a large amount of endothelin-1 in amniotic fluid. *Gynecol Endocrinol* 1990; 4:85-97.
57. Taylor RN., Varma M., Teng NN., Roberts JM. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1675-1677.
58. Ophlstein EH., Storer B., Nambi P., Given M., Lipton H. Endothelin and platelet function. *Thromb Res* 1990; 57:967-974.
59. Takagi Y., Fukase M., Takata S., Yoshimi H., Tokunaga O., Fujita T. Autocrine effect of endothelin on DNA synthesis in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168:537-543.
60. Pohl V., Busse R. Endothelium-dependent modulation of vascular tone and platelet function. *Eur Heart J* 1990; 11:B35-42.