

## MEDICINA AL DIA

### FUNCIONES DEL ENDOTELIO

**Dr, Mariano Defilló Ricart**  
**FACP, FACC, FCCP, FAAP Y FICA**  
**Profesor dsitinguido Escuela de Medicina, Universidad Nacional Pedro**  
**Henriquez Ureña, Santo Domingo, Republica Dominicana**

El endotelio, túnica interna de los vasos sanguíneos, es el órgano más grande del organismo.

En un humano de 70 Kg. tendría una superficie o área total de 6 canchas de tenis, una masa total equivalente a 5 corazones, un peso total de 1,800 G, mayor que el hígado, y un número total de células endoteliales de un trillón.<sup>1-4</sup>

Este endotelio sirve como un órgano endocrino al igual que como un órgano paracrino, con numerosas funciones regulativas.<sup>1</sup>

#### FUNCIONES DEL ENDOTELIO

Dentro de sus funciones, tenemos 7 importantes:

- 1) Mantener el tono y estructura vascular
- 2) Regular el crecimiento de las células vasculares
- 3) Regular propiedades tromboticas y fibrinolíticas
- 4) Mediar mecanismos inflamatorios e inmunológicos
- 5) Regular adhesión de leucocitos y

- plaquetas a su superficie,
- 6) Modular la oxidación lipídica (actividad metabólica) y
- 7) Regular la permeabilidad vascular.<sup>1-3</sup>

Las células endoteliales actúan como sensores, para cambios en las fuerzas hemodinámicas (tales como estrés de distensión y presión) el medio hormonal circundante (sustancias vasoactivas circulantes y producidas localmente así como mediadores liberadas de células hemáticas y plaquetas) de la vasculatura.<sup>1-4</sup>

En respuesta a estos estímulos ellas sintetizan y liberan sustancias biológicamente activas.<sup>1-4</sup> Tres mecanismos básicos operan para permitir a estas células endoteliales ser sensores de estímulos hemodinámicos y hormonales:

- 1) La secreción de factores derivadas del endotelio,
- 2) La presencia en la superficie de la membrana celular de proteínas de unión, moléculas adhesivas y enzimas metabolizantes y
- 3) Cambios de forma del propio endotelio.<sup>4</sup>

Estas sustancias modulan el tono y la estructura vascular.<sup>1-3</sup>

El endotelio también modula otras funciones, como son, entre otras remodelamiento vascular (a través de la producción de sustancias promotoras e inhibitoras de crecimiento), hemostasis y trombosis (a través de funciones antiplaquetarias, anticoagulantes y fibrinolíticos) e inflamación (a través de moléculas de adhesión y quimotácticas en la membrana celular.<sup>2-3,5-7</sup>

Analicemos estas funciones.

#### 1) Tono vascular

Una de las funciones primordiales del endotelio es mantener el tono vascular (relajamiento y contracción).<sup>1</sup> Esto es logrado mediante la producción de varios factores relajantes y constrictores que actúan sobre el músculo liso subyacente.<sup>5,8-9</sup>

Los relajantes o vasodilatadores son :

1) Oxido nítrico ( factor relajante del endotelio), factor hiperpolarizante del endotelio, prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), bradiquinina y además acetilcolina, serotonina, histamina y sustancia P.<sup>1-4</sup> El mas importante es el óxido nítrico, ya que es el mas potente vasodilatador endógeno y además es un inhibidor de la agregación plaquetaria.<sup>1-4</sup>

Los vasoconstrictores son. 1) Endotelina, 2) Angiotensina II, 3) Tromboxano y ácido arquido+ónico, prosaglandi a H2, traombina y nicotina. 1-4

#### A) Factores vasodilatadores o vaso-relajantes

##### 1) Oxido Nítrico.-

El conocimiento de la naturaleza del EDRF (Factor Relajante Dependiente de Endotelio) comienza en 1980, con la obsevación de Furchgott y Zawadski, demostrando que la presencia de endotelio funcionalmente intacto es necesario para que se produzca la relajación de la aorta de conejo in vitro inducida por acetilcolina.<sup>10</sup> Investigación ulterior ha llevado al consenso de que EDRF es el óxido nítrico (N.O).<sup>1</sup>

El N.O. se produce en el endotelio, las celulas endoteliales lo sintetizan a partir de L-Arginina via actividad de la enzima N.O. sintetasa.<sup>1-4</sup> Es liberado ya sea como un radical libre o un compuesto nitrolisado.<sup>1</sup>

El endotelio normal continuamente libera N.O. en poca cantidad, de forma tal que mantiene localmente un tono vascular basal, así que la vasculatura está en un constante estado de dilatación, bajo condiciones basales.<sup>5,9,10</sup>

El endotelio normal también libera mayor cantidad de N.O. e induce vasodilatación en respuesta a estímulos fisiológicos.<sup>1-4</sup>

El principal factor para liberación de N.O, es uno físico, el rozamiento producido por la sangre sobre el endotelio vascular.<sup>1</sup>

Sustancias endógenas que pueden estimular la liberación de N.O. incluyen por supuesto acetilcolina, pero ademas bradiquinina, histamina, trombina, productos plaquetarios, di y trifosfatos de adenosina y por último sustancia P.<sup>1</sup>

Otro factor físico responsable de liberación de N.O. es cambios en la tensión de oxígeno.<sup>1</sup>

La producción y liberación de N.O. está aparentemente regulada, en parte, por el sistema nervioso autónomo.<sup>1</sup> Aún no se sabe, si su liberación endotelial ocurre en respuesta a estimulación noradrenérgica o si estímulos vasoconstrictores enmascaran, su producción basal.<sup>1</sup>

El N.O. tiene ademas de la regulación del tono vascular, un número de roles fisiológicos, entre ellos la contractilidad miocárdica, la integridad endotelial y su permeabilidad, la proliferación de células vasculares y las interacciones leucocitos-endotelio.<sup>1</sup> Ademas presenta una importante acción antiagregante plaquetaria, también impide la adherencia de plaquetas al endotelio, por todo esto tiene un marcado efecto antitrombico.<sup>5,9,11-12</sup>

La actividad del N.O. es máxima en las arterias de mayor calibre, ya que estan mas sometidas a cambios mecánicos de mayor envergadura por el flujo sanguíneo pulsátil y el rozamiento de la sangre, aunque la producción de N.O. es máxima en arterias de menor calibre, (vasos de resistencia).

N.O.y el factor de crecimiento plaquetario parecen formar parte de un mecanismo de retroalimentación negativo.<sup>9</sup> Así por ejemplo, la producción de PDGF y endotelina son suprimidas por N.O. en condiciones de hipoxia y en aterogénesis el PDGF suprime la producción endógena de N.O.<sup>15-16</sup>

Mecanismos similares de control parecen existir para otras sustancias generadas o procesadas dentro del endotelio.<sup>1</sup>

##### 2) Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>)

Comparada al N.O. su contribución a la vasodilatación es insignificante.<sup>1</sup>

Se produce en respuesta al rozamiento de sangre en el vaso y otros mediadores de

producción de N.O.<sup>2</sup>

### 3) Factor Hiperpolarizante del Endotelio (E.D.H.F.)

Es un vasodilatador del músculo liso endotelial que actúa a nivel de los canales de potasio, estimulando la salida de este ión.<sup>3,17</sup>

### 4) Bradiquinina

Es un potente vasodilatador dependiente de endotelio.<sup>18</sup>

Las células endoteliales producen y liberan bradiquinina localmente en respuesta al flujo; bradiquinina entonces se une a un receptor B2 de bradiquinina en la célula endotelial y activa la vía de L-arginina-N.O.<sup>19-21</sup>

Tiene además efectos vasodilatadores directos y actúa indirectamente suprimiendo la liberación de N.O. y E.D.H.F.<sup>22-24</sup>

En añadidura a este efecto vasodilatador, niveles incrementados de bradiquinina pueden suprimir a la agregación y la adhesión plaquetarias y trombosis arterial, por inducir aumentos de N.O. y prostaciclina.<sup>22-24</sup>

También inhibe el remodelamiento tisular, la proliferación de las células musculares lisas y adherencias de micrófagos a la pared vascular.<sup>1</sup>

Es un potente estimulante de la secreción endotelial del activador tisular del plasminógeno (t-PA), por tanto aumenta la actividad del sistema fibrinolítico endógeno, promoviendo por tanto un beneficioso efecto antitrombótico.<sup>24</sup>

## B) Factores vasoconstrictores.-

### 1) Endotelina

Es el más potente vasoconstrictor conocido.<sup>2-</sup>

<sup>3,5</sup> Es producido por las células endoteliales, en respuesta a estimulación por variadas sustancias, entre las que se incluyen trombina, interleuquina 1, epinefrina, angiotensina II, vasopresina, factor beta transformante de crecimiento e ionóforos de calcio.<sup>1</sup>

En sujetos normales, los niveles de endotelina circulantes son muy bajos, esto podría estar relacionado con una secreción predominante fuera del lumen del vaso o la existencia de tres potentes mecanismos inhibidores para su producción, incluyendo un factor producido por las células musculares lisas.<sup>1,25-29</sup>

Uno de estos mecanismos puede ser activado por N.O., por lo tanto si la vía endotelial de L-arginina es inhibida, la producción de endotelina es aumentada.<sup>1</sup>

Sin embargo, un mecanismo de retroalimentación negativo parece existir, de tal forma

que endotelina, puede aumentar la liberación de N.O. y prostaciclina de células endoteliales.<sup>1</sup>

En el músculo vascular liso, la formación de N.O., disminuye la contracción inducida por endotelina y las células musculares lisas podrían liberar un factor que inhibe la síntesis de endotelina.<sup>2-4,9</sup>

Existen tres isoformas ET<sub>1</sub>, ET<sub>2</sub> y ET<sub>3</sub>.<sup>25-29</sup>

Las células endoteliales solo producen ET<sub>1</sub>.<sup>25-29</sup>

### Angiotensina II.-

Es un potente vasoconstrictor, que puede ser considerado como dependiente del endotelio, ya que la enzima convertidora de angiotensina se encuentra en la superficie de las células endoteliales.<sup>1</sup> Además de su efecto vasoconstrictor directo sobre el músculo arteriolar liso, se ha demostrado recientemente que es un potente liberador de endotelina de las células endoteliales.<sup>30</sup>

### 3) Otros.-

Factores vasoconstrictores derivados del endotelio son también tromboxano A<sub>2</sub> y endoperóxidos, metabolitos del ácido araquidónico.<sup>3,5,9,31</sup>

Numerosas sustancias pueden estimular una contracción del endotelio, tales como acetilcolina, ácido araquidónico, prostaglandina H<sub>2</sub>, trombina, nicotina, niveles elevados de potasio e ionóforos de calcio, así también fuerzas físicas (distensión y presión) e hipoxia.<sup>3,5,31</sup>

La vía de la ciclo-oxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico también produce anión superóxido, el que puede producir vasoconstricción por destrucción del N.O. o por efectos directos sobre el músculo arteriolar liso.<sup>5,8-9</sup>

## II) Crecimiento vascular.-

Las células endoteliales producen o procesan muchos factores de crecimiento incluyendo:

Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), endotelina (E.T.) y angiotensina II (AT II).<sup>14</sup>

Dos otros factores, también promueven el crecimiento vascular, uno es el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I, que lo hace a nivel de las células endoteliales<sup>32</sup> y la interleuquina I que lo efectúa sobre células musculares arteriolas lisas, pero solo luego de la inhibición de prostaglandinas.<sup>33</sup>

También existen factores inhibidores entre los cuales se conocen: heparina, sulfatos de heparán y el factor de crecimiento de transformación beta

(T.G.F-beta).<sup>1,4</sup>

Aunque los mecanismos endotelio-dependientes regulando la proliferación y la antiproliferación celular, aún no son bien conocidos, el N.O. es conocido por tener varios efectos antiproliferativos sobre la vasculatura.<sup>9</sup> La prostaciclina también inhibe el crecimiento vascular.<sup>34</sup>

En cultivos de células musculares lisas arteriolares, concentraciones fisiológicas de AT II estimulan la producción autocrina de PDGF, FGF y RTGF-beta, los cuales median las acciones de crecimiento de este péptido vasoactivo.<sup>35-37</sup> La formación de anión superóxido puede también contribuir a los efectos de crecimiento de AT II.<sup>38</sup>

La endotelina tiene un potente efecto mitogénico, no solo sobre el músculo arteriolar liso si no en células mesangiales.<sup>39-41</sup>

### III) Propiedades antitrombóticas y hemostasis.-

El endotelio mantiene una superficie luminal no adhesiva y regula mecanismos anticoagulantes, fibrinolíticos y antitrombóticos.<sup>3,5</sup> conserva un delicado balance entre los factores que regulan trombosis y aquellos que regulan fibrinólisis.<sup>1</sup>

#### A) Propiedades antitrombóticas.-

Las células endoteliales protegen contra la formación de trombos de varias maneras:

1) Sintetizan glucosaminoglicanos parecidos a la Heparina, que se unen a la antitrombina III e inactivan la trombina y el factor X.<sup>1</sup>

2) Sintetizan trombomodulina, un receptor intrínseco de membranas, que une a la trombina y la convierte en un activador de proteína C<sup>1</sup>. Los factores V y VIII activados, son inactivados por la ahora activada proteína C, en presencia de la proteína S, estas proteínas por tanto actúan como un anticoagulante.<sup>11</sup>

La activada proteína C también estimula la fibrinólisis al unirse al inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) de las células endoteliales.<sup>3</sup>

Otros mecanismos están correlacionados con las plaquetas y se considera que las propiedades antitrombóticas, en gran parte, se deben al efecto sinérgico antiagregante del N.O. y la prostaciclina en ellos.<sup>42-43</sup> Son igualmente potentes,<sup>44</sup> pero sus efectos son mediados por mecanismos diferentes.<sup>45-46</sup> Además, la activación de las plaquetas es inhibida por la prostaciclina; mas aún, las células endoteliales también convierten los endoperóxidos derivados de

plaquetas en prostaciclina.<sup>44,47</sup>

N.O. es un potente inhibidor de la función plaquetaria.<sup>1</sup>

El N.O. endotelial, modula las interacciones de las plaquetas con la pared vascular<sup>1</sup> y es conocido por ser entre otros un inhibidor de la adhesión plaquetaria al endotelio vascular.<sup>45</sup> Las plaquetas contienen N.O. sintetasa, la cual se activa cuando ellas son estimuladas para agregarse y ellas tienen la capacidad de sintetizar N.O., lo que significa que la agregación y adhesión plaquetarias pueden ser evitadas por ellas mismas.<sup>48</sup>

#### B) Fibrinólisis

Una de las propiedades fibrinolíticas importantes del endotelio es su capacidad de sintetizar y liberar el activador tisular del plasminógeno (t-PA), que convierte el plasminógeno a plasmina.<sup>1</sup> Liberación del t-PA es modulada por stress, oclusión venosa, trombina bradiquinina y citoquinas.<sup>1</sup>

Células endoteliales también sintetizan y liberan, el inhibidor del activador del plasminógeno -1 (PAI I), el mas potente inhibidor endógeno del t-PA.<sup>1</sup> PAI I determina el grado y la extensión de la fibrinólisis.<sup>3</sup>

#### IV) Mecanismos anti-inflamatorios.-

El N.O. inhibe la adhesión de leucocitos al endotelio.<sup>1</sup>

Un mecanismo podría ser por inactivación del anión superóxido.<sup>49-50</sup>

Este anión promueve la adhesión leucocitaria al endotelio vascular y la liberación del mismo anión de polimorfonucleares activados a la patogénesis de varias enfermedades cardiovasculares.<sup>3,51</sup>

La inhibición del N.O. resulta en un rápido aumento de la permeabilidad microvascular y filtración de proteínas intravasculares, los cuales son característicos de una reacción inflamatoria aguda.<sup>52</sup>

Se postula que un desbalance entre los niveles del anión superóxido y el N.O. puede inducir inflamación aguda al activar mastocitos, al igual que su degranulación, adherencia de leucocitos al endotelio y migración de leucocitos.<sup>53</sup>

Normalmente, las células endoteliales muestran poca adhesión para leucocitos, pero la exposición a mediadores inflamatorios, aumenta su habilidad por unirse a leucocitos, de la misma manera, si los leucocitos son tratados con mediadores inflamatorios su adhesividad por el

endotelio se incrementa.<sup>54</sup>

Estos hallazgos sugieren que las células endoteliales presentan moléculas específicas de adhesión para leucocitos en su superficie, de manera inducible, ellas funcionan entonces como receptores específicos para polimorfonucleares.<sup>55</sup>

#### Efectos antiaterogénicos.-

N.O. además de inhibir la interacción del endotelio con monocitos ((leucocitos), también inhibe otros procesos claves envueltos en aterogénesis.<sup>56</sup> Además de ser un potente vasodilatador, N.O. inhibe las interacciones de plaquetas con el endotelio y la proliferación del músculo liso.<sup>56-57</sup> Puede también reducir la modificación oxidativa de la lipoproteína de baja densidad.<sup>58-59</sup>

Cuando la actividad de la N.O. es reducida como ocurre por aumentados niveles de AT II o inactivación de bradiquinina, estos beneficios pueden perderse.<sup>1</sup>

En los humanos, la molécula celular vascular de adhesión (VCAM-1), es estimulada por la lipoproteína de baja densidad oxidada.<sup>60</sup> La L.D.L. oxidada, también estimula la producción de otros factores, los cuales están envueltos en el reclutamiento de células inflamatorias, lo que sugiere que el metabolismo oxidativo en la pared arterial es anormal y contribuye a una respuesta inflamatoria, en aterosclerosis.<sup>1</sup>

Algunas evidencias sugieren que el stress metabólico al que se somete el endotelio por arteriosclerosis e hipertensión, o mejor los procesos envueltos en estas condiciones, resultan en una excesiva producción de anión superóxido por el endotelio y el músculo vascular liso.<sup>60-62</sup> Los radicales libres de oxígeno, a su vez estimulan VACAM-1, el cual contribuye al reclutamiento de células mononucleares.<sup>60</sup>

Este stress oxidativo en el endotelio es mediado por mecanismos controles sensitivos a radicales oxidados endotelio-dependientes, (Redox).<sup>63</sup>

Por todas estas acciones N.O. ha sido denominado como la molécula endógena antiaterogénica.<sup>56</sup>

## REFERENCIAS

- 1.- Pepine C J, Drexler H, Dzau V J. Endothelial function in cardiovascular health and disease. University of Florida , New York, 1997
- 2.- Vane J R, Anggard E F, Botting R M. Relatory functions of the vascular endothelium. N Eng J Med 1990; 323: 27-36
- 3.- Rubanyi G M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (Supp 4): S1-S14
- 4.- Rubanyi G M, Dzau V J. The endothelium in clinical practice. Marcel Dekker Inc, 1997, Paris
- 5.- Luscher T F, Tanner F C, Tschudi M R, Noll G. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. Annu Rev Med 1993; 44: 395-418
- 6.- Gibbons G H, Dzau V J. The emerging concept of vascular remodeling. N Eng J Med 1994; 330:1431-38
- 7.- Meredith I T, Yeung A C, Weidinger F F , et al. Role of impaired endothelium-dependent vasodilation in ischemic manifestations of coronary artery disease. Circulation 1993; 87(Suppl V): V- 56-V 66
- 8.- Dzau V, Braunwald E, et al. Resolved and uneresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease : a workshop consensus statements. Am Heart J 1991; 121: 1244-63
- 9.- Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide an its role in the cardiovascular system. Prog Cardiovasc Dis 1995; 38: 87-104
- 10.- Furchgott R F, Zawadski J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-76
- 11.- Wennmalm A. Endothelial nitric oxide and cardiovascular disease. J Intern Med 1994; 235: 317-27
- 12.- Cohen R A. The role of nitric oxide and other endothelium-derived vasoactive substance in vascular disease. Prog Cardiovasc Dis 1995; 38: 105-28
- 13.- Griffith T M, Edwards T H, Davis R L, et al. EDRF coordinates the behavior of vascular resistance vessels. Nature 1987; 329: 442-45
- 14.- Ignarro L J. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. Circ Res 1989; 65: 1-21
- 15.- Kourembanas S, McQuillan L P, Leung G, et al. Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hipoxia. J Clin Invest 1993; 92: 99-104
- 16.- Scott-Burden T, Schini V B, Elizondo E, et al. Platelet derived growth factor suppresses and fibroblast growth enhances cytokine-induced production of nitric acid oxide by smooth muscle cells. Circ Res 1992; 71: 1088-1100
- 17.- Rubanyi G M, Romero J C, Vanhoutte P M. Flow-induced released of endothelium-derived relaxing factor. Am J Physiol 1986; 250: H1145-47
- 18.- Muller-Estrl W. Kininogen, kinins and kinships. Throm

- Haemostat 1989; 61:2-6
- 19.- Boglie R G, Coade S B, Moncada S, Pearson J D, Mann G E. Bradykinin and ATP stimulate L-arginine uptake and nitric oxide release in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180: 926-32
  - 20.- Wiemer G, Schokens B A, Becker R H, Busse R. Ramiprilat enhances endothelial autocoid formation by inhibiting breakdown of endothelial derived bradiquinine. *Hypertension* 1991;18:558-63
  - 21.- Vanhoutte P M. The end of the quest. *Nature* 1987; 327: 459-60
  - 22.- Luscher T F. Antiotensin, ACE-inhibitions and endothelial control of vasomotor tone. *Basic Res Cardiol* 1993; 88 (Suppl): 15-24
  - 23.- Lonn E M, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69
  - 24.- Vanhoutte P M, Boulanger C M, Illiano S C, et al. Endothelium-dependent effects of converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl 5): S10-S16
  - 25.- Yanagisawa M, et al. *Nature* 1988; 372: 411
  - 26.- Luscher T F, et al. *Hypertension* 1992; 19: 117
  - 27.- Wagner C F, et al. *J Biol Chem* 1992; 267: 1066
  - 28.- Boulanger C, et al. *J Clin Invest* 1990; 85: 587
  - 29.- Steart D J, et al. *Am J Physiol* 1990; 259: H 1928
  - 30.- Hahn A W, Resink T J, Scott-Burden T, Powell J, Dohi Y, Buhler F R. Stimulation of endothelium mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: A novel autocrine function. *Cell Regul* 1990; 1: 649-59
  - 31.- Luscher T F, Boulanger C M, Dohi Y, Yang Z. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension* 1992; 19: 117-30
  - 32.- King G L, Goodman A D, Buzney S, Moses A, Kahn C R. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulin-like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985; 1028-36
  - 33.- Libby P, Warner S J C, Friedman G B. Interleukin 1: A mitogen for human vascular smooth muscle cells that induces the release of growth inhibitory prostanooids. *J Clin Invest* 1998; 81: 487-98
  - 34.- Loesberg C, Wijk R V, Zandergen J, Van Aken W G, Van Mourik J A, DeGroot P G. Cell cycle-dependent inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by prostaglandin E<sub>2</sub>. *Exp Cell Res* 1985; 160:117-25
  - 35.- Naftilan A J, Pratt R E, Dzau V J. Induction of platelet-derived growth factor A-chain and c-myc gene expressions by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1419-24
  - 36.- Gibbons G H, Pratt R E, Dzau V J. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs hyperplasia: autocrine transforming growth factor expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992; 90:456-61
  - 37.- Itoh H, Moukoyama M, Pratt R E, et al. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1993; 91: 2268-74
  - 38.- Griending K K, Minieri C A, Ollerenshaw J D, Alexander R W. Angiotensin II stimulates nadh and nadph oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74: 1141-49
  - 39.- Bark K F, Murray J J, Breyer M D, Takahashi K, Inagami T, Harris R C. Mesangial cell glomerular and renal vascular responses to endothelium in the rat kidney. *J Clin Invest* 1989; 83: 336-42
  - 40.- Simonson M S, Wann S, Mene P, Dubyak G R, Kester M, Nakazato Y, et al. Endothelium stimulates phospholipase C, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange, c-fos expression and mitogenesis in rat mesangial cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 708-12
  - 41.- Montero A, Lopez-Novoa J M. Verapamil abolishes endothelium-induced mesangial cell proliferation. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: A32
  - 42.- Radomski M W, Palmer R M J, Moncada S. The antiaggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 639-46
  - 43.- Stamler J, Vaughan D E, Loscalzo J. Synergistic disaggregation of platelets by tissue plasminogen activator, prostaglandin E<sub>1</sub> and nitroglycerin. *Circ Res* 1989; 65: 796-804
  - 44.- Radomski M W, Palmer R M J, Moncada S. Comparative pharmacology of endothelium derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin on platelets. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 181-87
  - 45.- Radimski M W, Palmer R M J, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to the vascular endothelium. *Lancet* 1987; 2: 1057-58
  - 46.- Gorman R R, Bunting S, Miller O V. Modulation of human platelet adenylyl cyclase by prostacyclin. *Prostaglandins* 1977; 13: 377-78
  - 47.- Moncada S, Vane J R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane, A<sub>2</sub> and prostacycline. *Pharmacol Rev* 1979; 30: 293-31
  - 48.- Radimski M W, Palmer R M J, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5193-97
  - 49.- Kubes P, Suzuki M, Granger D N. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Nat Acad Sci USA* 1991; 88: 4651-55

- 50.- Gaboury J, Woodman R C, Granger D N, et al. Nitric oxide prevents leukocyte adherence : Role of superoxide. *Am J Physiol* 1992; 265: H862-H867
- 51.- Del Maestro R F, Planker M, Arfors K E. Evidence for participation of superoxide anion radical in altering the adhesive interaction between granulocytes and endothelium, in vivo. *Int J Microcirc Clin Exp* 1982; 1: 105-20
- 52.- Kubes P, Granger D N. Nitric oxide modulates microvascular permeability. *Am J Physiol* 1992; 262: H611-H615
- 53.- Kubes P, Kanwar S, Niu X-F, et al. Nitric oxide inhibition induces leukocyte adhesion via superoxide and mast cells. *FASEB J* 1993; 7: 1293-99
- 54.- Libby P. Inflammatory and immune mechanism in atherogenesis. In Leaf A, Weber P C eds. *Atherosclerosis Reviews* Vol 21, New York, N Y: Raven Press Ltd; 1990: 79-80
- 55.- Bevilacqua M P, Stengelin S, Gimbrone M A Jr. Endothelial leukocyte adhesion molecule I: An inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Sciences* 1989; 141:158-63
- 56.- Cooke J P, Tsao P S. Is nitric oxide an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 653-55
- 57.- Tsao P S, McEvoy L M, Drexler H, Butcher E C, Cooke J P. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine. *Circulation* 1994; 89: 2176-82
- 58.- Rajagopalan S, Harrison D G. Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors: A new trend?. *Circulation* 1996; 94: 240-43
- 59.- Mao S, Yates M, Lambert L, et al. Nitric oxide protects against the oxidative modification of low density lipoprotein by macrophages. *FASEB J* 1992; 6: A1030
- 60.- Alexander R W. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: A new perspective. *Hypertension* 1995; 25:155-61
- 61.- Ohara Y, Peterson T E, Harrison D G. Hypercholesterolemia increase endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91: 2546-51
- 62.- Harrison D G, Armstrong M L, Freiman P C, Heistad D D. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis- *J Clin Invest* 1987; 80: 1808-11
- 63.- Marui N, Offerman M, Swelick R, et al. Vascular cell-adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene-transcription and expression are regulated through an antioxidant sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 1866-74