

Palabras clave

Endotelio; células musculares lisas vasculares; receptores ETA, ETB; hipertensión humana primaria, secundaria y refractaria.

Abreviaturas utilizadas

ADN: ácido desoxiribonucleico
Ang II: angiotensina II
ANP: péptido natriurético de la aurícula
AVP: arginina vasopresina
CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CMLV: células musculares lisas vasculares
ECE: enzima convertidora de la endotelina
EDCF: factor contráctil derivado del endotelio
eET: ratones que sobreexpresan endotelina-1 en el endotelio
EGFR: receptor del factor de crecimiento epitelial
ET: endotelina
ETAR: receptor de tipo A de la endotelina
ETBR: receptor de tipo B de la endotelina
KO: knock-out o inactivación de un gen
MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos
MLC: cadena liviana de la miosina
NE: norepinefrina
NO: óxido nítrico
PA: presión arterial
PC7: pro-convertasa 7
PGI₂: prostaciclina
PLC: fosfolipasa C
SHR: rata espontáneamente hipertensa
TGF β : factor transformador de crecimiento β
TNF α : factor de necrosis tumoral α

Síntesis Inicial

La endotelina-1 es un potente péptido vasoconstrictor producido por distintos órganos y tejidos pero particularmente por el endotelio vascular.

La endotelina-1 tiene un efecto hipertrofiante sobre las arterias e induce disfunción endotelial actuando predominantemente sobre receptores ETA y estimulando el stress oxidativo y la inflamación.

La expresión de la endotelina-1 está aumentada en modelos experimentales de hipertensión con expansión de volumen, cuando hay un exceso mineralocorticoide, en la hipertensión severa, y en humanos sobre todo en la hipertensión severa o resistente.

El tratamiento con un bloqueante de los receptores ETA de pacientes hipertensos resistentes a un tratamiento con tres agentes antihipertensores se acompaña de mejor control de la presión arterial que con agentes simpaticolíticos.

INTRODUCCIÓN

La ET-1 fue descubierta en 1988.¹ Identificada inicialmente como un EDCE, pronto fue evidente que la ET era producida por muchos tejidos. Su rol en la hipertensión experimental fue descrito² y subsecuentemente su participación en el remodelado vascular.³ Se trata del vasoconstrictor más potente conocido, y por lo tanto, pareció razonable desarrollar un programa para producir agentes que bloquearan los efectos de la ET para tratar la hipertensión humana. Un estudio clínico con el primer antagonista de receptores de la ET, en 1998, demostró que la PA podía ser reducida con la administración de un antagonista de receptores de la ET.⁴ Sin embargo hasta hoy en día, los antagonistas de los receptores de la ET han sido aprobados, debido a sus efectos colaterales, solamente para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primitiva, enfermedad rápidamente fatal. La hipertensión es una enfermedad crónica que dura décadas, y por lo tanto, la presencia de toxicidad hepática ha impedido que los antagonistas de receptores de ET sean utilizados clínicamente para el tratamiento de la hipertensión arterial a pesar de resultados alentadores en estudios clínicos.

Endotelina-1 en la pared vascular

Tres son las ETs que han sido descubiertas, ET-1, ET-2 y ET-3, y todas tienen 21-aminoácidos. ET-1 (Fig. 26-1) es la ET más importante producida por las células endoteliales. ET-2 es producida principalmente por el riñón y el intestino, mientras que ET-3 es sobre todo un neuropéptido, aunque también es producida por el intestino y células tubulares renales.⁵ ET-1 es sintetizada como preproET-1, a partir de la cual se libera proET-1 que es digerida por una endopeptidasa (furina o PC7 en el endotelio) resultando en la generación de la "big" ET-1. La "big" ET-1 es un péptido de 38 aminoácidos, a partir del cual se genera la ET-1 por la acción de las ECE 1 y 2.⁶ Las ECE-1a, c y d son extracelulares, en tanto que la ECE-1b es una enzima intracelular. La ECE-2 puede ser hallada en células vasculares musculares y puede convertir "big" ET-1 en ET-1 en la vecindad de los receptores de

ET, resultando así protegida de la degradación. La secreción de ET-1 es estimulada por el estiramiento mecánico, la hipoxia, la hipotermia, la disminución del "shear" stress y por agonistas como la histamina, trombina, Ang II y factores de crecimiento (fig. 26-2).⁶ ET-1 activa los receptores ETAR y ETBR acoplados a proteínas G, de forma autocrina/paracrina en los vasos sanguíneos.⁶ ETAR es el subtipo de ETR más abundante en CMLV, y ETBR en células endoteliales, aunque también pueden estar presentes en CMLVs (fig. 26-2). Mientras que los ETAR y ETBR en CMLVs tienen acción constrictora, promotora de crecimiento y capaz de inducir motilidad en CMLVs, los ETBR endoteliales estimulan la secreción de óxido nítrico y prostaciclina, teniendo en consecuencia un rol vasodilatador, pero juegan también un papel de remover ET-1 de la circulación. ET-1 es por lo tanto un agente bifuncional, capaz de relajar vasos en condiciones fisiológicas vía los ETBR, y ejercer un efecto contráctil vía los ETAR y ETBR en CMLVs en condiciones fisiopatológicas como la hipertensión, la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca, la diabetes, etc.⁶

Antagonistas de ambos receptores han sido desarrollados, en tanto que agonistas selectivos existen solamente para ETBR, lo cual ha reducido las posibilidades de poder determinar las acciones específicas de los ETAR y ETBR. Es la creación de modelos de ratones genéticamente modificados lo que ha permitido comprender la fisiología compleja de ET (tabla 26-1).⁷

Efectos inducidos por ET-1 sobre el músculo liso vascular

ET-1 induce una vasoconstricción persistente como resultado de la constante de disociación muy lenta de ET-1 de los receptores de ET.¹ Las arterias contraídas por ET-1 se relajan transitoriamente solamente en respuesta a antagonistas fisiológicos como el óxido nítrico o los antagonistas de ETAR. El CGRP segregado por terminaciones nerviosas sensitivas ha sido identificado como un antagonista fisiológico capaz de revertir la vasoconstricción inducida por ET-1 en arterias aisladas y la elevación de la PA in vivo.^{8,9} A partir de estos

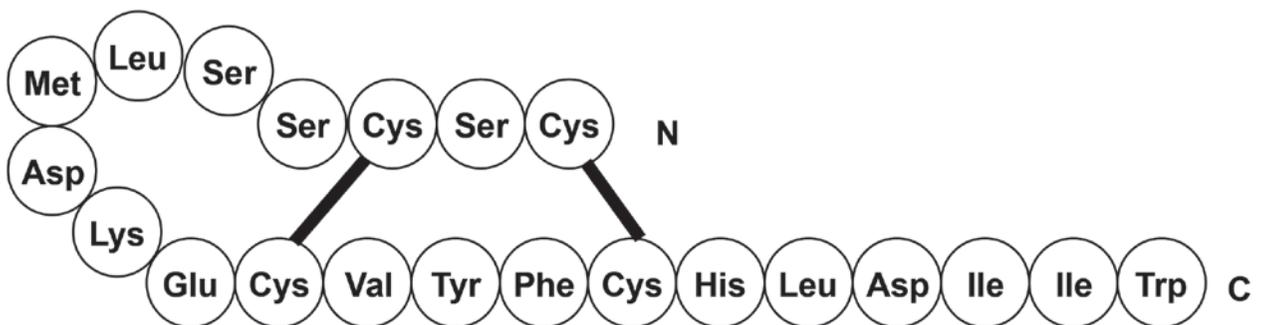


Figura 26-1. Estructura de la endotelina-1 (ET-1), el péptido del sistema endotelina más abundante en la pared vascular. ET-2 y ET-3 exhiben 2 y 5 diferencias respectivamente en la secuencia de aminoácidos. ET-1 [1-31] es un péptido adicional del sistema producido en vasos sanguíneos y en la vía aérea, que contrae el músculo liso de la tráquea y vasos, y puede participar en las respuestas inflamatorias alérgicas. ET-1 [1-32] es producido en la pared de los vasos sanguíneos por la metaloproteinasa de la matriz-2 (MMP-2).

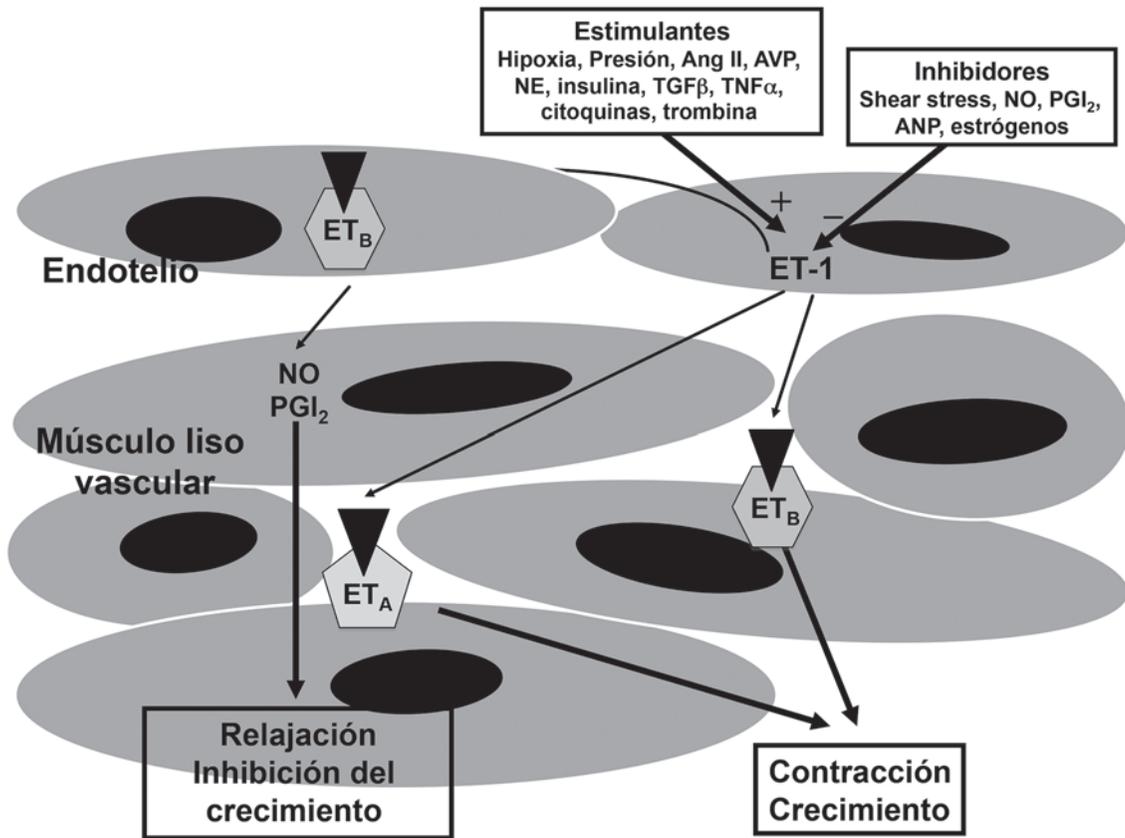


Figura 26-2. Aquí se muestran los principales componentes del sistema vascular de la endotelina. ET-1 es liberado hacia el músculo liso vascular subyacente al endotelio. Distintos agentes estimulan (+) o inhiben (-) la liberación de ET-1 por las células endoteliales. ET-1 liberado se liga a receptores ETA (ETAR) o ETBR sobre el músculo liso vascular para inducir una contracción o crecimiento. ET-1 actúa en forma autocrina o paracrina estimulando la liberación de óxido nítrico (NO) o prostaciclina (PGI₂), que actúan relajando o inhibiendo crecimiento del músculo liso. ET-1 es por lo tanto un agente bifuncional, predominantemente relajador en condiciones fisiológicas, y actuando como un vasoconstrictor en condiciones fisiopatológicas como en la hipertensión arterial, la aterosclerosis, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca, la diabetes, etc. Ang II = angiotensina II, AVP = arginina vasopresina, ANP = péptido natriurético de la aurícula, NE = norepinefrina, TGFβ = factor transformador de crecimiento β, TNFα = factor de necrosis tumoral α.

estudios se concluyó que los ETAR tienen dos regiones para ligadura de ET-1, uno de baja afinidad que es el mediador de señalización, y uno de alta afinidad que potencia la acción de ET-1.

La estimulación de ETAR desencadena contracción pero también proliferación y crecimiento celular, motilidad e inflamación en la pared vascular, todos efectos que contribuyen a la acción nefasta de la ET-1 en la hipertensión arterial. Las vías de señalización estimuladas por ET-1 involucran el stress oxidativo, la transactivación de EGFR y las MAPK, en ese orden.⁶ ET-1 estimula contracción también a través de ETBR en algunos lechos vasculares. Los receptores de ET están acoplados a las proteínas Gαq/11 o Gα12/13 para inducir contracción del músculo liso.¹⁰ La activación de ETA aumenta el calcio intracelular y sensibiliza las proteínas contráctiles al calcio, lo cual conduce a la fosforilación y activación de la MLC. La PLC es estimulada y resulta en producción de inositol trifosfato, que aumenta la liberación de calcio de los depósitos intracelulares. La guanosina trifosfatasa Rho también juega un papel importante en la sensibilización al calcio vía la inhibición de la fosfatasa de MLC, en parte gracias a la liga-

dura a grupos hidroxilo de ciertos aminoácidos como serina y treonina, de monosacáridos de N-acetilglucosamina (proceso de O-GlcNacilación),¹¹ proceso de importancia creciente en la señalización intracelular.

Regulación fisiológica de la presión arterial por ET-1

El bloqueo sistémico de los receptores de ET disminuye la resistencia periférica y la PA en sujetos humanos.¹² En la rata, la inyección de ET-1 aumenta la PA y la resistencia periférica. ET-1 produce un efecto constrictor sobre el flujo sanguíneo del antebrazo humano, en tanto que los antagonistas de los receptores de ETA y ETB han demostrado que ETAR induce reducciones del flujo sanguíneo en respuesta a ET-1, mientras que los ETBR tienen un efecto vasodilatador.¹³

La inactivación del gen de la ET-1 indujo una malformación facial y un fenotipo letal en el ratón, lo cual hizo difícil la investigación de la fisiología cardiovascular del sistema ET. El ratón heterocigota para el alelo nulo de ET-1

Tabla 26-1. Modelos modificados genéticamente que permiten comprender el rol de ET-1 en la regulación de la presión arterial (PA) (Modelos en ratones a menos que lo contrario esté indicado)

Modificaciones genéticas	Fenotipos
KO de ET-1	Letal, anomalías craneo-faciales
ET-1+/-	Hipertensión
ET-1dlox/+	PA normal
KO endotelial de ET-1	PA normal Hipotensión arterial Disminución de la inflamación vascular
Inactivación del gen de ETAR	Deformación craneo-facial severa y defectos en el tracto de salida cardiovascular simulando el síndrome velocardiofacial, con hipotensión, letal poco después del nacimiento
ETAR +/-	Disminución del efecto presor de la ET-1 PA normal
Rata heterocigota "spotting-lethal" (mutación natural que resulta en deficiencia del gen del receptor ETB), con rescate del ETBR en el sistema adrenérgico	Aumento ligero de la PA Hipertensión sensible a la sal
KO endotelial de ETBR	Disfunción endotelial Disminución de liberación de NO Aumento de la ET plasmática
KO de ET-1 en el tubo colector renal	Hipertensión y retención de sodio
KO de ETBR en el tubo colector renal	PA normal
KO de ETAR y ETBR en el tubo colector renal	Hipertensión y retención de sodio
ET-1transgénico (eET-1)	PA normal
Sobre-expresión transgénica endotelial de la preproET-1 humana	Remodelado arterial hipertrófico, inflamación de la pared vascular, disfunción endotelial, sin aumento de la PA excepto si exposición a exceso de sal, exageración de la progresión de la aterosclerosis si cruzado con apoE-/-

(ET-1dlox/+) no presentó cambios en la PA en comparación con el modelo previo heterocigota (ET-1+/-) cuya PA era elevada. Los autores concluyeron que la mitad de la dosis genética de ET-1 es suficiente para mantener la PA normal. Sin embargo en el KO condicional de ET-1 endotelial (ratón KO eET-1), la PA fue anormalmente baja como esperado.²⁶ La inactivación sistémica del gen de ETAR fue letal. La deficiencia heterocigota de ETAR resultó en respuestas presoras reducidas a ET-1, sin cambios en la PA, en tanto que la deficiencia de ETBR se asoció a hipertensión y reducción en la respuesta pressora a ET-1 como en la deficiencia genética de ETAR. Las ratas portadoras de una mutación natural del gen de ETBR que son por consiguiente deficientes en ETBR ("spotting-lethal") en las que se ha rescatado ETBR en el sistema adrenérgico presentan hipertensión severa sensible a sal. Este modelo también tiene sensibilidad exagerada a la administración de desoxicorticosterona y sal. El KO de los ETBR endoteliales (ETBR KO) ha demostrado que tienen un rol protector sobre la función endotelial, y que remueven ET-1 de la circulación. Estos ratones no tienen cambios en la PA, lo cual ha sugerido que los ETBR endoteliales quizás no tiene un rol mayor en el control de la PA. A pesar que la expresión de ETAR y ETBR no había cambiado, la inyec-

ción de un antagonista de ETAR (FR139317) disminuyó la PA en estos ratones, lo que ha sugerido que las ETs extra-endoteliales podrían participar en la regulación del tono vascular mediada por ETAR. El KO condicional de ET-1 y ETBR ha demostrado que el sistema ET-1/ETBR en los tubos colectores del riñón controla la excreción de sodio de manera NO-dependiente. El KO de ETAR en el tubo colector del riñón no indujo cambios en la excreción de sodio ni en la PA pero la inactivación genética combinada de ETAR y ETBR en el tubo colector produjo hipertensión y retención de sodio. Los modelos murinos que demuestran el rol de ET en el control de la PA aparecen en la tabla 26-17.

La sobreexpresión sistémica de ET-1 indujo una glomerulosclerosis, fibrosis intersticial y quistes renales, pero no hipertensión. Nosotros produjimos un ratón transgénico en el que la preproET-1 humana fue expresada en el endotelio mediante el empleo del promotor Tie2 que es específico para el endotelio.¹⁴ Este ratón (eET-1) desarrolló el remodelado vascular típico de los efectos de ET-1, un remodelado hipertrófico de arterias de resistencia acompañado de disfunción endotelial sin elevación de la PA. Por otro lado, se pudieron observar cambios inflamatorios en la pared vascular que demuestran el potencial inflamatorio de ET-1.¹⁵

Rol de ET-1 en la hipertensión arterial

ET-1 participa en los mecanismos de elevación de la PA en modelos de hipertensión experimental como la hipertensión inducida por administración de un mineralocorticoide más sal, la hipertensión genética sal dependiente (rata Dahl sensible a la sal) y los modelos de hipertensión maligna,⁶ como también en las formas severas y malignas, y las hipertensiones secundarias en humanos.¹⁶ Típicamente, tanto en humanos como en los modelos murinos se puede hallar el clásico remodelado vascular hipertrófico de pequeñas arterias.¹⁷ En la rata SHR, que presenta un remodelado eutrófico de las arterias de resistencia, ET-1 no participa en la elevación de la PA,¹⁸ excepto si se expone a esta rata a una ingesta elevada de sodio y se administran mineralocorticoides,^{2,3,19} o en la rata SHR genéticamente proclive a desarrollar accidentes vasculares cerebrales ("stroke-prone SHR"). Los ratones eET-1 que presentan un remodelado hipertrófico y disfunción endotelial inducida por stress oxidativo pero no elevación de la PA,^{14,15} desarrollan sin embargo hipertensión si son expuestos a una ingesta exagerada de sodio. Los efectos de una dieta elevada en sal fueron mejorados por un antagonista de los receptores de ETA y empeorados por un antagonista de los receptores de ETB. Este modelo confirma el rol de ET-1 en la hipertensión arterial. La sobre-expresión de ET-1 en la pared vascular de los ratones eET-1 recuerda los efectos de la aldosterona mediados por la estimulación de la producción de ET-1,²⁰ lo cual sugiere que la ET-1 puede participar en las complicaciones cardiovasculares del hiperaldosteronismo.

Rol de ET-1 in la aterosclerosis: ¿explica la relación de ésta con la hipertensión arterial?

La aterosclerosis se asocia frecuentemente a la PA elevada, y ET-1 puede jugar un papel importante en esta asociación. En un estudio reciente utilizando micromatrices ("microarray") de ADN de vasos sanguíneos de ratones eET-1 mostramos que los cambios más frecuentes de expresión genética eran los de genes de proteínas involucradas en el metabolismo lipídico: *cyp51*, *dgat2*, *scd1* y *elovl6*,²¹ a favor de un rol de ET-1 en la aterosclerosis. Cuando cruzamos los ratones eET-1 ratones apoE^{-/-}, que son proclives a desarrollar aterosclerosis, y les ofrecimos una dieta rica en colesterol, ello resultó en una dramática aceleración en el desarrollo de placas de aterosclerosis y aumento de la PA. Por lo tanto, un aumento en la expresión endotelial de ET-1 tiene como resultado una exageración de la biosíntesis de lípidos y progresión acelerada de la aterosclerosis, demostrando el rol de ET-1 como un eslabón importante en la cadena que lleva de la hipertensión arterial a la aterosclerosis.

Antagonistas de la endotelina y tratamiento de la hipertensión arterial esencial

La concentración de endotelina en plasma no es diferente en individuos normales y en pacientes hipertensos en al-

gunas publicaciones,²² o ha sido hallada elevada en otras, habitualmente en casos de hipertensión arterial severa,^{6,19} sujetos diabéticos o en africanos americanos hipertensos.²³ Existe sin embargo una buena correlación entre el contenido vascular en ET-1 y la hipertensión arterial.¹⁶ En sujetos con hipertensión arterial esencial, la vasodilatación del antebrazo es mayor en respuesta al bloqueo de los receptores ETA que en individuos normotensos.¹³ Es interesante que se haya sugerido que una elevación de la endotelina plasmática puede predecir el desarrollo de la hipertensión arterial en individuos normotensos, lo cual puede tener relación con la observación experimental que ET-1 tiene un papel en las respuestas presoras inducidas por exposición de ratas Dahl sensibles a la sal y prehipertensas.

El 1998, el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial con bosentan, un antagonista de los receptores ETA y ETB, demostró que se podía descender la PA con bosentan de forma similar al efecto de 20 mg por día de enalapril.⁴ Esto ocurría sin activación reaccional del sistema renina-angiotensina ni del sistema nervioso simpático. El darusentan, un antagonista de receptores ET con cierta selectividad para los receptores ETA, también redujo la PA sin mayores efectos adversos en un ensayo de pocas semanas de duración.²⁴ Sin embargo, a causa del temor a efectos adversos a nivel del hígado con elevación de enzimas hepáticas observados en ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial, el desarrollo de los antagonistas de ET para su indicación en hipertensión se ha visto interrumpido. Además de efectos hepáticos, los pacientes que han recibido estos agentes se han quejado frecuentemente de cefalea y retención hidrosalina. Recientemente, el darusentan fue nuevamente estudiado en pacientes con hipertensión arterial refractaria a 3 anti-hipertensores, uno de ellos un diurético.²⁵ Ello se basó en parte en la observación que los modelos experimentales^{17,19} y los pacientes con hipertensión arterial severa¹⁶ presentaban activación del sistema endotelina. Este ensayo clínico demostró que el darusentan disminuía la PA sistólica y diastólica luego de 14 semanas de tratamiento. En este estudio los efectos colaterales más frecuentemente observados fueron la retención hidrosalina y el edema de miembros inferiores. En una segunda publicación del mismo grupo en un número mayor de pacientes con hipertensión resistente, la medida ambulatoria de la PA permitió confirmar los efectos antihipertensores del darusentan²⁶ demostrando control de la PA con un antagonista de los receptores de ET en la mitad de estos pacientes difíciles a tratar. A pesar de estos resultados favorables, la industria no parece interesada en el desarrollo de estos agentes, ni siquiera para aquellos pacientes como los hipertensos resistentes o los africanos americanos, que tienen ambos activación del sistema endotelina. La tabla 26-2 muestra una lista de los antagonistas de los receptores de ET, algunos de los cuales han sido usados en ensayos clínicos en hipertensión arterial esencial, hipertensión pulmonar primaria o insuficiencia cardíaca.

Tabla 26-2. Antagonistas de los receptores de la endotelina

ETA /ETB	ETA	ETB
TAK-044	BQ-123	BQ-788
Bosentan*	BQ-610	RES-701-1
PD145065	FR139317	RO-468443
L-744,453	IPI-725	
L-751281	A-127722.5	
L-754,142	LU135252 (Darusentan)	
SB209670	PD155080	
SB217242 (Enrasentan)	PD156707	
Tesozenan	BMS-182874	
	Ambrisentan*	
	Atrasentan	
	ZD4054 (Zibotentan)	
	TBC11251 (Sitaxsentan)+	

CONCLUSIÓN

ET-1 juega un rol importante en la fisiopatología de la hipertensión arterial y la aterosclerosis, lo cual justifica investigar el uso potencial de antagonistas de ET como agentes protectores vasculares y como hipotensores. Estudios futuros deberían permitir aprovechar la capacidad de bloquear el sistema de ET para poder mejorar el pronóstico de grupos de pacientes con hipertensión arterial bien seleccionados, o individuos que sufren otras condiciones cardiovasculares.

AGRADECIMIENTOS

Los trabajos del laboratorio del autor han sido financiados por los subsidios 13850, 37917, 82790, and 102606 de “Canadian Institutes of Health Research” (CIHR), una “Canada Research Chair on Hypertension and Vascular Research” de CIHR/Government of Canada, y la “Canada Fund for Innovation”.

Bibliografía sugerida

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S y col. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
2. Larivière R, Thibault G, Schiffrin EL. Increased endothelin-1 content in blood vessels of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive but not in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1993; 21: 294-300.
3. Li JS, Larivière R, Schiffrin EL. Effect of a nonselective endothelin antagonist on vascular remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. Evidence for a role of endotelina in vascular hypertrophy. *Hypertension* 1994; 24: 183-188.
4. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y y col. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *Bosentan Hypertension Investigators. N Engl J Med* 1988; 338: 784-790.
5. Kohan DE, Rossi NF, Inscho EW, Pollock DM. Regulation of blood pressure and salt homeostasis by endothelin. *Physiol Rev* 2011; 91: 1-77.
6. Schiffrin EL. Vascular endothelin in hypertension. *Vascul Pharmacol* 2005; 43: 19-29.
7. Pollock DM. Dissecting the complex physiology of endothelin: new lessons from genetic models. *Hypertension* 2010; 56: 31-33.
8. Meens MJ, Mattheij NJ, Nelissen J y col. Calcitonin gene-related peptide terminates long-lasting vasopressor responses to endothelin 1 in vivo. *Hypertension* 2011; 58: 99-106.
9. De Mey JG, Compeer MG, Lemkens P, Meens MJ. ETA-receptor antagonists or allosteric modulators? *Trends Pharmacol Sci* 2011 ; 32: 345-351.
10. Wirth A, Benyo Z, Lukasova M y col. G12-G13-LARG-mediated signaling in vascular smooth muscle is required for salt-induced hypertension. *Nature Med* 2008; 14: 64-68.
11. Lima VV, Giachini FR, Carneiro FS y col. O-GlcNAcylation contributes to augmented vascular reactivity induced by endothelin 1. *Hypertension* 2010; 55: 180-188.
12. Haynes WG, Ferro CJ, O’Kane KP y col. Systemic endothelin receptor blockade decreases peripheral vascular resistance and blood pressure in humans. *Circulation* 1996; 93: 1860-1870.
13. Cardillo C, Kilcoyne CM, Waclawiw M y col. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 753-758.
14. Amiri F, Viridis A, Neves MF y col. Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodeling and endothelial dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 2233-2240.
15. Amiri F, Paradis P, Reudelhuber TL, Schiffrin EL. Vascular inflammation in absence of blood pressure elevation in transgenic murine model overexpressing endothelin-1 in endothelial cells. *J Hypertens* 2008; 26: 1102-1109.
16. Schiffrin EL, Deng LY, Sventek P, Day R. Enhanced expression of endothelin-1 gene in resistance arteries in severe human essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 57-63.

17. Schiffrin EL, Lariviere R, Li JS, Sventek P. Enhanced expression of the endothelin-1 gene in blood vessels of DOCA-salt hypertensive rats: correlation with vascular structure. *J Vasc Res* 1996; 33: 235-248.
18. Li JS, Schiffrin EL. Effect of chronic treatment of adult spontaneously hypertensive rats with an endothelin receptor antagonist. *Hypertension* 1995; 25: 495-500.
19. Schiffrin EL, Lariviere R, Li JS et al. Deoxycorticosterone acetate plus salt induces overexpression of vascular endothelin-1 and severe vascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995; 25: 769-773.
20. Pu Q, Neves MF, Viridis A et al. Endothelin antagonism on aldosterone-induced oxidative stress and vascular remodeling. *Hypertension* 2003; 42: 49-55.
21. Simeone SM, Li MW, Paradis B, Schiffrin EL. Vascular gene expression in mice overexpressing human endothelin-1 targeted to the endothelium *Physiol Genomics* 2011; 43: 148-160.
22. Schiffrin EL, Thibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4: 303-308.
23. Ergul S, Parish DC, Puett D, Ergul A. Racial differences in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1996 ; 28: 652-655.
24. Nakov R, Pfarr E, Eberle S. Darusentan: an effective endothelin A receptor antagonist for treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 583-589.
25. Weber MA, Black H, Bakris G y col. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1423-1431.
26. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR y col. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 2010; 56: 824-30.