

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Ο γονιδιακός πολυμορφισμός A1675G του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II και η σχέση του με την αρτηριακή υπέρταση

Οι υποδοχείς τύπου 2 της αγγειοτασίνης II (AT2R) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στη διαδικασία της αθηρογένεσης. Το γονίδιο των AT2R βρίσκεται στο X χρωματόσωμα, ενώ ο ρόλος του πολυμορφισμού A1675G δεν είναι σαφής. Στο παρόν άρθρο γίνεται ανασκόπηση στη βιβλιογραφία όσον αφορά στο ρόλο του εν λόγω πολυμορφισμού στην αρτηριακή υπέρταση και στις διάφορες καρδιακές νόσους.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(2):219-223  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(2):219-223

**Ν. Κούμαλλος,  
Δ. Τούσουλης,  
Χ. Αντωνιάδης,  
Α.Σ. Αντωνόπουλος,  
Χ. Στεφανάδης**

*Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική  
Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών  
«Ιπποκράτειο», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Αθήνα*

Genetic polymorphism A1675G of  
the angiotensin type 2 receptor  
and its role in hypertension

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρητηρίου

Αγγειοτασίνη  
Αθηροσκλήρυνση  
Υπέρταση  
Φλεγμονή

Υποβλήθηκε 14.6.2010  
Εγκρίθηκε 26.7.2010

## 1. ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

### 1.1. Γενετική και αρτηριακή υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι το αποτέλεσμα συνδυασμού γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Έτσι, μπορεί να γίνει κατανοητή ως ο τελικός φαινότυπος μιας σειράς άλλων διάμεσων φαινοτύπων. Με την πρόοδο της μοριακής βιολογίας, η ΑΥ έχει προσδιοριστεί ως μια νόσος με ποικίλους γονιδιακούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου.<sup>1-4</sup> Η κατακράτηση Na<sup>+</sup>, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ), το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAS), η λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης και η υπερινσουλιναμία αποτελούν μεταξύ άλλων αναπόσπαστα μέρη της ΑΥ (πίν. 1). Η αποδοχή των πιο πάνω καταστάσεων ως ενδιάμεσων πολυγονιδιακών φαινοτύπων που εμπλέκονται στην ΑΥ μπορούν να βοηθήσουν στην καλύτερη κατανόηση της πολυπλοκότητας της νόσου. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, ένας μεγάλος αριθμός γονιδίων έχει μελετηθεί αναφορικά με το

ρόλο τους στην ανάπτυξη της ΑΥ.<sup>1,2</sup> Ο ακριβής αριθμός των γονιδίων που εμπλέκονται άμεσα ή έμμεσα στην ανάπτυξη της νόσου δεν είναι ακόμη γνωστός ούτε και ο τρόπος που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους ή με το περιβάλλον. Επί πλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποια γονίδια που σχετίζονται με την ΑΥ μπορούν να ενεργοποιούνται σε διαφορετικές στιγμές κατά τη διάρκεια της ζωής.<sup>4</sup>

Όπως είναι γνωστό, το RAS είναι ένας από τους σημαντικότερους ρυθμιστές της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Ένας μεγάλος αριθμός από γονίδια σχετιζόμενα με το RAS έχουν συσχετιστεί με την ΑΥ, τη στεφανιαία νόσο (ΣΝ), την υπερτροφία του μυοκαρδίου, την πρόπτωση μιτροειδούς και με πολλές άλλες καταστάσεις.<sup>5,6</sup> Μέχρι σήμερα, έχουν μελετηθεί αρκετοί γονιδιακοί πολυμορφισμοί της ρενίνης, του αγγειοτασινογόνου, του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE), της αγγειοτασίνης-II (ANG-II) και των υποδοχέων της. Τα αποτελέσματα είναι συνήθως αλληλοσυγκρουόμενα και σε λίγες περιπτώσεις υπάρχει σαφής συσχέτιση με την ΑΥ. Οι λόγοι αυτής της ανακολουθίας είναι πολλαπλοί. Οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει με

Πίνακας 1. Μηχανισμοί που σχετίζονται με την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης και εμπλεκόμενα γονίδια.

Παθοφυσιολογικός μηχανισμός	Γονίδιο
Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης	Αγγειοτασινόγονο Ρενίνη ACE ART-1 ART-2
Συμπαθητικό νευρικό σύστημα	β <sub>1</sub> -αδρενεργικοί υποδοχείς β <sub>2</sub> -αδρενεργικοί υποδοχείς
Διαμεμβρανικοί υποδοχείς ιόντων	Τμήμα Β3 των G-πρωτεΐνων

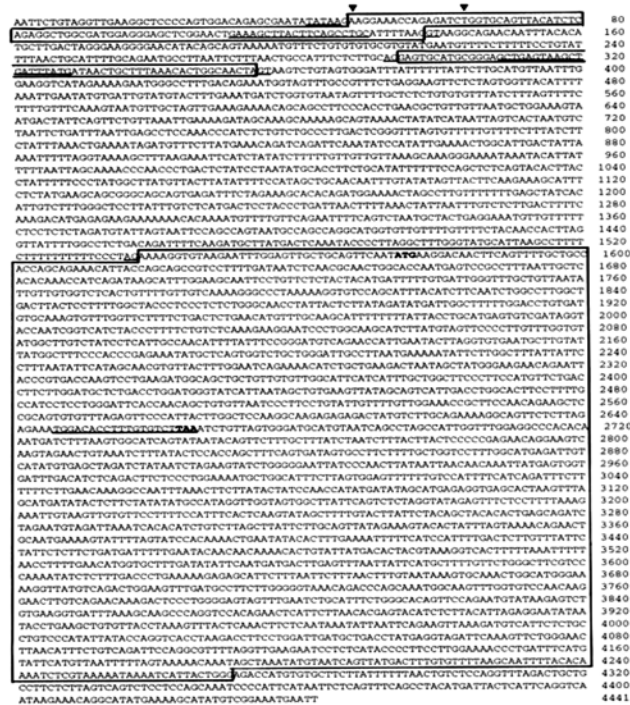
ACE: Αναστολέας του μετατραπεϊκού ενζύμου της αγγειοτασίνης

σχετικά μικρά δείγματα και διενεργούνται σε διαφορετικές εθνικές ομάδες. Επίσης, οι αλληλεπιδράσεις των γονιδίων με το περιβάλλον αλλά και οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις δεν μπορούν να ληφθούν εύκολα υπ' όψη.

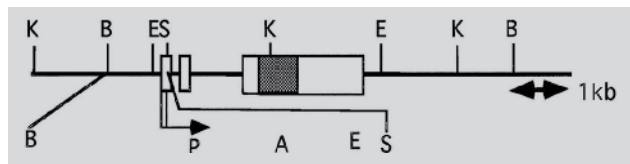
### 1.2. Το γονίδιο του υποδοχέα τύπου 2 της αγγειοτασίνης και οι πολυμορφισμοί του

Το γονίδιο των υποδοχέν τύπου 2 της αγγειοτασίνης (ART-2) βρίσκεται στο χρωμόσωμα X και, συγκεκριμένα, στη θέση Χq22-Χq23.<sup>7</sup> Όπως γίνεται κατανοητό, οι γυναίκες διαθέτουν δύο γονίδια ενώ οι άνδρες μόνο το ένα (φυλοσύνδετα γονίδια). Η δομή του γονιδίου, η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων και ο επαγωγέας του έχουν δοθεί το 1995 από τους Martin και Elton<sup>8</sup> (εικ. 1). Το μέγεθος του γονιδίου είναι 5 kb και περιλαμβάνει δύο ιντρόνια (152 bp και 1207 bp), δύο μικρά εξόνια (68 bp και 95 bp) και ένα μεγάλο εξόνιο (>2.300 bp) (εικ. 2). Η περιοχή που αποκωδικοποιεί τον υποδοχέα βρίσκεται αποκλειστικά στο τρίτο εξόνιο και δεν διακόπτεται από κάποιο ιντρόνιο. Περιχές που ρυθμίζουν τη μεταγραφή, εκτός από την περιοχή του επαγωγέα, έχουν βρεθεί και στο πρώτο ιντρόνιο, καθώς και στην 3'-αμετάφραστη περιοχή.<sup>9</sup>

Εκτός από τον πολυμορφισμό A1675G, έχουν ανακοινωθεί και αρκετοί άλλοι πολυμορφισμοί του γονιδίου των ART-2 (C3123A,<sup>10</sup> A1818T,<sup>11</sup> C4599A,<sup>12</sup> G4303A<sup>12</sup>). Ο πολυμορφισμός A1675G βρίσκεται στο πρώτο ιντρόνιο και συγκεκριμένα 29 bp πριν από την αρχή του δεύτερου εξονίου. Αυτή η θέση, όπως προαναφέρθηκε, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της παραγωγής των υποδοχέν.<sup>7</sup> Ο πολυμορφισμός C4599A εντοπίζεται στο τρίτο εξόνιο και βρίσκεται σε πλήρη σχεδόν σύνδεση με τον πολυμορφισμό A1675G.<sup>12</sup> Ο πολυμορφισμός C3123A βρίσκεται στην 3'-αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου.<sup>13</sup> Τέλος, οι νεότεροι πολυμορφισμοί που έχουν ανακοινωθεί είναι ο A1818T (δεύτερο ιντρόνιο) και ο G4303A (τρίτο εξόνιο).<sup>11,12</sup>



Εικόνα 1. Η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του γονιδίου των ART-2 (Circ Res 1995, 76:693–700).



Εικόνα 2. Η δομή του γονιδίου των υποδοχέν τύπου 2 της αγγειοτασίνης II. Φαίνονται τα τρία εξόνια και τα δύο ιντρόνια, καθώς και η περιοχή που αποκωδικοποιεί τον υποδοχέα (γκρίζα περιοχή στο τρίτο εξόνιο) (Circ Res 1995, 76:693–700).

### 1.3. Ο ρόλος των πολυμορφισμών του ART-2 στην Καρδιολογία

Η διαπίστωση ότι οι ART-2 εντοπίζονται με αυξημένη συχνότητα σε παθολογικές καταστάσεις, όπως η υπέρταση, το έμφραγμα και οι μυοκαρδιοπάθειες,<sup>14–16</sup> οδήγησαν σε περαιτέρω μελέτη της δράσης τους, αλλά και του ρόλου των πολυμορφισμών στην εκφραστικότητα του γονιδίου των ART-2. Στο σημείο αυτό υπενθυμίζεται ότι στους ART-2 έχουν αποδοθεί ιδιότητες περίπου αντίθετες από εκείνες των ART-1, τόσο όσον αφορά στη δράση τους στα αγγεία, όσο και στην αναδιαμόρφωση (remodelling) της καρδιάς.<sup>14,17–19</sup> Θα μπορούσε να λεχθεί ότι πρόκειται για έναν προστατευτικό ρόλο των υποδοχέν.

Έτσι, η μελέτη των εν λόγω πολυμορφισμών, καθώς και ο ρόλος τους στις διάφορες καρδιοπάθειες και στην υπέρ-

ταση, είναι αντικείμενο μελέτης αρκετών ερευνητών, που όμως βρίσκονται ακόμη σε αρχικά στάδια.<sup>12,13</sup> Συγκεκριμένα, ο πολυμορφισμός C3123A έχει συσχετιστεί με την ΑΥ σε νεαρούς άνδρες,<sup>20</sup> καθώς και με τη ΣΝ, την υπερτροφία του μυοκαρδίου στις γυναίκες και τη διαβητική νεφροπάθεια.<sup>13</sup> Ο πολυμορφισμός A1818T συσχετίστηκε με την εξέλιξη της IgA νεφροπάθειας<sup>11</sup> και τη νεφρική δυσλειτουργία σε διαβητικούς άνδρες.<sup>21</sup> Τέλος, ο πολυμορφισμός C4599A έχει συσχετιστεί με την ΑΥ στις γυναίκες στον ιαπωνικό πληθυσμό.<sup>12</sup> Ο πολυμορφισμός G4303A δεν έχει μελετηθεί ακόμη επαρκώς.<sup>12</sup>

Θα μπορούσε να λεχθεί ότι και ο πολυμορφισμός A1675G δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα, ενώ τα αποτελέσματα των ερευνών σήμερα είναι μάλλον αλληλοσυγκρουόμενα (πίν. 2). Η μεγαλύτερη σε κλίμακα μελέτη του πολυμορφισμού έγινε από τους Herrmann et al, οι οποίοι χρησιμοποίησαν 1.968 περιστατικά από τις μελέτες GLAECO και GLAOLD.<sup>22</sup> Οι δύο πληθυσμοί ήταν παρόμοιοι σε χαρακτηριστικά, με μόνη διαφορά ότι η GLAECO περιελάμβανε περιστατικά

ηλικίας 25–74 ετών, ενώ η GLAOLD περιοριζόταν στις ηλικίες των 55–74 ετών. Όλα τα περιστατικά διερευνήθηκαν με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και υπερηχογράφημα, για να αξιολογηθεί πιθανή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Τελικά, δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση του πολυμορφισμού με την ΑΥ σε κανέναν από τους δύο πληθυσμούς. Παρ' όλα αυτά, οι γυναίκες της GLAOLD με προηγούμενα ισχαιμικά επεισόδια έφεραν το Α αλλήλιο σε μεγαλύτερη συχνότητα (86,5% έναντι 73,5%, αντίστοιχα,  $p<0,007$ ), καθώς και οι άνδρες της ίδιας μελέτης με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (60,3% έναντι 46,0%, αντίστοιχα,  $p=0,047$ ). Αυτά τα αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκαν στην GLAECO ούτε όταν απομονώθηκαν οι ηλικίες των 55–74 ετών. Οι Kuznetsova et al<sup>23</sup> μελέτησαν τρεις διαφορετικούς πληθυσμούς στην Ιταλία, την Πολωνία και τη Ρωσία. Συνολικά, συμπεριελήφθησαν 221 οικογένειες (384 γονείς και 431 παιδιά). Τόσο η μάζα της αριστερής κοιλίας όσο και η διάμετρός της ήταν αυξημένες στους άνδρες που έφεραν το Α αλλήλιο και δεν ελάμβαναν θεραπεία ( $p<0,02$ ).

**Πίνακας 2.** Ο ρόλος του πολυμορφισμού A1675G στην Καρδιολογία.

Συγγραφείς	Πληθυσμός	Μέθοδοι	Συμπεράσματα
Herrmann et al <sup>22</sup>	1.968 περιστατικά από τις μελέτες GLAECO και GLAOLD	ΗΚΓ Υπερηχογράφημα	Συσχέτιση με ιστορικό ισχαιμικών επεισοδίων στις γυναίκες της GLAOLD (86,5% έναντι 73,5%, $p<0,007$ ) Συσχέτιση με υπερτροφία αριστερής κοιλίας στους άνδρες της GLAOLD (60,3% έναντι 46,0%, $p=0,047$ ) Καμιά συσχέτιση με ΑΥ
Kuznetsova et al <sup>23</sup>	221 οικογένειες (384 γονείς και 431 παιδιά) από τρεις διαφορετικούς πληθυσμούς στην Ιταλία, την Πολωνία και τη Ρωσία	ΗΚΓ Υπερηχογράφημα Na <sup>+</sup> ούρων	Συσχέτιση με τη μάζα της αριστερής κοιλίας στους άνδρες που δεν ελάμβαναν θεραπεία ( $p<0,02$ ) Μεγαλύτερη νατριούρηση στους φέροντες το αλλήλιο G
Petterson-Fernholm et al <sup>21</sup>	996 διαβητικοί (538 γυναίκες και 458 άνδρες με ΣΔ τύπου 1)	Έλεγχος νεφρικής λειτουργίας	Συσχέτιση με μειωμένη σπειραματική διήθηση στους άνδρες
Akbar et al <sup>24</sup>	236 έγκυοι με προεκλαμψία και 426 με φυσιολογική ΑΠ	Ιστορικό προεκλαμψίας κατά την εγκυμοσύνη	Συσχέτιση με την προεκλαμψία στην αφρικανική φυλή (49,3% έναντι 26,9%, $p=0,004$ ) Ασθενής συσχέτιση στην ασιατική και στην καυκάσια φυλή (23% έναντι 25,4%, $p=0,63$ , και 27,7% έναντι 14,8%, $p=0,17$ , αντίστοιχα)
Schmieder et al <sup>25</sup>	120 νεαροί άνδρες με φυσιολογική ή ελαφρά αυξημένη ΑΠ	ANG-II, αλδοστερόνη, Na <sup>+</sup> ούρων 24ώρου 24ωρη καταμέτρηση ΑΠ Υπερηχογράφημα	Συσχέτιση με τη μάζα της αριστερής κοιλίας (138 έναντι 120 g/m <sup>2</sup> , $p<0,01$ )
Schmieder et al <sup>25</sup>	120 νεαροί άνδρες με φυσιολογική ή ελαφρά αυξημένη ΑΠ	Έγχυση ANG-II για 30 min	Καμιά συσχέτιση
Qiao et al <sup>26</sup>	96 υπερτασικοί, 107 μάρτυρες	Μέτρηση ΑΠ	Συσχέτιση με την ΑΥ (49% έναντι 26,9%, $p=0,004$ )
Tousoulis et al <sup>27</sup>	146 άνδρες ασθενείς με ΣΝ, 266 μάρτυρες	Μέτρηση ΑΠ Στεφανιογραφία Παράγοντες φλεγμονής	Συσχέτιση με ΣΝ και παράγοντες φλεγμονής στους υπερτασικούς Συσχέτιση με την έκταση της ΣΝ

ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, ΑΥ: Αρτηριακή υπέρταση, ΣΝ: Στεφανιαία νόσος, ANG-II: Αγγειοτασίνη II

Ένα δεύτερο ενδιαφέρον εύρημα ήταν η μεγαλύτερη νατριούρηση στους φέροντες το αλληλίο G. Οι Petterson-Fernholm et al<sup>27</sup> μελέτησαν τη νεφρική λειτουργία 996 διαβητικών (538 γυναίκες και 458 άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1) σε σχέση με τον πολυμορφισμό A1675G. Και σε αυτή τη μελέτη, οι άνδρες φορείς του A αλληλίου φαίνεται να επηρεάζονται περισσότερο, αφού η σπειραματική διήθησή τους βρέθηκε μειωμένη. Ο πολυμορφισμός έχει μελετηθεί και σε μια άλλη ιδιαίτερη ομάδα πληθυσμού, αυτή των εγκύων γυναικών. Οι Akbar et al<sup>24</sup> συνέκριναν τη συχνότητα του πολυμορφισμού ανάμεσα σε 236 εγκύους με προεκλαμψία και 426 με φυσιολογική ΑΠ. Στην αφρικανική φυλή, υπήρχε έκδηλη συσχέτιση του πολυμορφισμού με την προεκλαμψία (49,3% έναντι 26,9%,  $p=0,004$ ). Στην ασιατική και στην καυκάσια φυλή, οι διαφορές ήταν μέσα στα όρια του στατιστικού λάθους (23% έναντι 25,4%,  $p=0,63$ , και 27,7% έναντι 14,8%,  $p=0,17$ , αντίστοιχα). Οι Schmieder et al<sup>25</sup> μελέτησαν 120 νεαρούς άνδρες με φυσιολογική ή ελαφρά αυξημένη ΑΠ. Αξιολόγησαν διάφορες βιοχημικές παραμέτρους (ANG-II, αλδοστερόνη,  $\text{Na}^+$  ούρων 24ώρου), καθώς και την ΑΠ με 24ωρη καταμέτρηση και την αριστερή κοιλία με υπερηχογράφημα. Το βασικό εύρημα της μελέτης ήταν ο αυξημένος δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας στους φέροντες το αλληλίο A (138 έναντι 120  $\text{g}/\text{m}^2$ ,  $p<0,01$ ). Ο ίδιος πληθυσμός μελετήθηκε και μετά από έγχυση ANG-II για 30 min. Δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στην ανταπόκριση μεταξύ των δύο ομάδων. Η μοναδική ίσως μελέτη όπου ήταν εφικτός ο συσχετισμός του πολυμορφισμού με την ΑΥ ήταν αυτή των Qiao et al<sup>26</sup> (49% έναντι 26,9%,  $p=0,004$ ). Ωστόσο, η μελέτη διενεργήθηκε με έναν πολύ μικρό πληθυσμό (96 υπερτασικοί, 107 μάρτυρες), γι' αυτό και πρέπει να αξιολογηθεί ανάλογα. Σε δική μας μελέτη,<sup>27</sup> μετρήθηκαν τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης

(CRP), του ινωδογόνου, της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και των διαλυτών μορφών των μορίων προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων (sVCAM-1) σε 146 άνδρες ασθενείς με ΣΝ και 266 μάρτυρες. Επίσης, αξιολογήθηκε η έκταση της ΣΝ. Ο πολυμορφισμός δεν συσχετίστηκε με την ΑΥ στο συνολικό πληθυσμό. Η παρουσία όμως του G αλληλίου συνδυάστηκε με μειωμένο κίνδυνο ΣΝ ανάμεσα στους υπερτασικούς (OR[95%CI]: 0,443 [0,256–0,764]) και με μικρότερη έκταση της νόσου σε όλους τους ασθενείς ( $p<0,001$ ). Επίσης, το G αλληλίο συνδυάστηκε και με χαμηλότερα επίπεδα IL-6 ( $p<0,01$ ), sVCAM-1 ( $p<0,05$ ), CRP ( $p<0,001$ ) και ινωδογόνου ( $p<0,01$ ). Η επίδραση του πολυμορφισμού στην IL-6, στο sVCAM-1 και στο ινωδογόνο προκύπτει κυρίως από την επίδρασή του στους υπερτασικούς ( $p<0,01$  για όλα), ενώ δεν είχε κάποια επίδραση στους μη υπερτασικούς.

## 2. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σήμερα, οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα πεδία έρευνας στην Ιατρική. Έγινε επιλογή να μελετηθεί ένας από τους σχετικά νέους πολυμορφισμούς που απασχολούν σήμερα τους καρδιολόγους, ο γονιδιακός πολυμορφισμός A1675G του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II. Αν και οι διάφορες μελέτες φαίνονται αρχικά αλληλοσυγκρουόμενες, μια προσεκτική ανάλυσή τους δίνει τα πρώτα συμπεράσματα, καθώς και κατευθυντήριες γραμμές για την περαιτέρω μελέτη του πολυμορφισμού. Είναι σαφές ότι ο πολυμορφισμός διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε συγκεκριμένες ομάδες του πληθυσμού στην ανάπτυξη διάφορων καρδιοπαθειών. Ωστόσο, είναι αναγκαία η διεξαγωγή αρκετών μελετών με μεγαλύτερους πληθυσμούς ώστε να αποσαφηνιστεί ο ακριβής ρόλος του, καθώς και ο μηχανισμός δράσης του.

## ABSTRACT

### Genetic polymorphism A1675G of the angiotensin type 2 receptor and its role in hypertension

N. KOUMALLOS, D. TOUSOULIS, C. ANTONIADES, A.S. ANTONOPOULOS, C. STEFANADIS  
*First Department of Cardiology, "Hippokraton" General Hospital of Athens, Medical School,  
 University of Athens, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(2):219–223*

The angiotensin type 2 receptor (AT2R) plays a crucial role in the regulation of blood pressure and atherogenesis. The AT2R gene is located on chromosome X and the biological effect of polymorphism A1675G in this gene still needs to be further specified. This is a review of all the studies examining the role of A1675G in arterial hypertension and cardiac disease.

**Key words:** Angiotensin, Atherosclerosis, Hypertension, Inflammation

## Βιβλιογραφία

1. RUPPERT V, MAISCH B. Genetics of human hypertension. *Herz* 2003, 28:655–662
2. CASTELLANO M. Diogenes in the 2000s: Searching for hypertension genes. *J Hypertens* 2004, 22:1081–1083
3. DORIS PA. Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms, and the common disease: Common variant hypothesis. *Hypertension* 2002, 39:323–331
4. LUFT FC. Geneticism of essential hypertension. *Hypertension* 2004, 43:1155–1159
5. POCH E, GONZÁLEZ D, GINER V, BRAGULAT E, COCA A, DE LA SIERRA A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension* 2001, 38:1204–1209
6. SIANI A, RUSSO P, PAOLO CAPPUCIO F, IACONE R, VENEZIA A, RUSSO O ET AL. Combination of renin-angiotensin system polymorphisms is associated with altered renal sodium handling and hypertension. *Hypertension* 2004, 43:598–602
7. ERDMANN J, GUSE M, KALLISCH H, FLECK E, REGITZ-ZAGROSEK V. Novel intronic polymorphism (+1675G/A) in the human angiotensin II subtype 2 receptor gene. *Hum Mutat* 2000, 15:487
8. MARTIN MM, ELTON TS. The sequence and genomic organization of the human type 2 angiotensin II receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, 209:554–562
9. WARNECKE C, WILLICHT, HOLZMEISTER J, BOTTARI SP, FLECK E, REGITZ-ZAGROSEK V. Efficient transcription of the human angiotensin II type 2 receptor gene requires intronic sequence elements. *Biochem J* 1999, 340:17–24
10. MIYAKI K, HARA A, ARAKI J, ZHANG L, SONG Y, KIMURA T ET AL. C3123A polymorphism of the angiotensin II type 2 receptor gene and salt sensitivity in healthy Japanese men. *J Hum Hypertens* 2006, 20:467–469
11. YOON HJ, CHIN HJ, NA KY, CHAE DW, KIM S, JEON US ET AL. Association of angiotensin II type 2 receptor gene A1818T polymorphism with progression of immunoglobulin A nephropathy in Korean patients. *J Korean Med Sci* 2009, 24(Suppl):S38–S43
12. JIN JJ, NAKURA J, WU Z, YAMAMOTO M, ABE M, CHEN Y ET AL. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension. *Hypertens Res* 2003, 26:547–552
13. KATSUYA T, HIGAKI J, OGIHARA T. Gene loci and polymorphisms of angiotensin II receptor. *Nippon Rinsho* 1999, 57:1020–1027
14. HENRION D, KUBIS N, LÉVY BI. Physiological and pathophysiological functions of the AT(2) subtype receptor of angiotensin II: From large arteries to the microcirculation. *Hypertension* 2001, 38:1150–1157
15. INAGAMI T. Molecular biology and signaling of angiotensin receptors: An overview. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10(Suppl 11):S2–S7
16. HORIUCHI M, HAYASHIDA W, AKISHITA M, TAMURA K, DAVIET L, LEHTONEN JY ET AL. Stimulation of different subtypes of angiotensin II receptors, AT1 and AT2 receptors, regulates STAT activation by negative crosstalk. *Circ Res* 1999, 84:876–882
17. HAYASHI K, SUZUKI H, SARUTA T. Segmental differences in angiotensin receptor subtypes in interlobular artery of hydro-nephrotic rat kidneys. *Am J Physiol* 1993, 265:F881–F885
18. TSUTSUMI Y, MATSUBARA H, MASAKI H, KURIHARA H, MURASAWA S, TAKAI S ET AL. Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest* 1999, 104:925–935
19. LEVY BI, BENESSIANO J, HENRION D, CAPUTO L, HEYMES C, DURIEZ M ET AL. Chronic blockade of AT2-subtype receptors prevents the effect of angiotensin II on the rat vascular structure. *J Clin Invest* 1996, 98:418–425
20. KATSUYA T, HIGAKI J, ISHIKAWA K, SATO N, OGIHARA T. Genetic analysis of candidate gene polymorphisms in elderly hypertension. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1999, 36:547–552
21. PETERSSON-FERNHOLM K, FRÖJDÖ S, FAGERUDD J, THOMAS MC, FORSBLOM C, WESSMAN M ET AL. The AT2 gene may have a gender-specific effect on kidney function and pulse pressure in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2006, 69:1880–1884
22. HERRMANN SM, NICAUD V, SCHMIDT-PETERSEN K, PFEIFER J, ERDMANN J, McDONAGHT ET AL. Angiotensin II type 2 receptor gene polymorphism and cardiovascular phenotypes: The GLAECO and GLAOLD studies. *Eur J Heart Fail* 2002, 4:707–712
23. KUZNETSOVA T, STAESSEN JA, THIJLS L, KUNATH C, OLSZANECKA A, RYABIKOV A ET AL. Left ventricular mass in relation to genetic variation in angiotensin II receptors, renin system genes, and sodium excretion. *Circulation* 2004, 110:2644–2650
24. AKBAR SA, KHAWAJA NP, BROWN PR, TAYYEB R, BAMFO J, NICOLAIDES KH. Angiotensin II type 1 and 2 receptors gene polymorphisms in pre-eclampsia and normal pregnancy in three different populations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009, 88:606–611
25. SCHMIEDER RE, ERDMANN J, DELLES C, JACOBI J, FLECK E, HILGERS K ET AL. Effect of the angiotensin II type 2-receptor gene (+1675 G/A) on left ventricular structure in humans. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37:175–182
26. QIAO WW, ZHANG KX, LIU TB, LIU GX, XU SJ. Relation between the angiotensin II type 2 receptor polymorphism and essential hypertension in men. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005, 33:592–594
27. TOUSOULIS D, KOUMALLOS N, ANTONIADES C, ANTONOPOULOS AS, BAKOGIANNIS C, MILLIOU A ET AL. Genetic polymorphism on type 2 receptor of angiotensin II, modifies cardiovascular risk and systemic inflammation in hypertensive males. *Am J Hypertens* 2010, 23:237–242

### Corresponding author:

A.S. Antonopoulos, Medical School, University of Athens, 86 Faidriadon street, GR-113 64 Athens, Greece  
e-mail: antonopoulosal@yahoo.gr