



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

Colección  
Trabajos Distinguidos  
Serie  
**Urología**

Volumen 3, Número 5, Julio 2007

## Expertos Invitados

### ● LA UROTENSINA II HUMANA ES UNO DE LOS AGENTES VASOCONSTRICTORES MAS IMPORTANTES



Columnista Experta de SIIC  
**Dra. Ayse Balat**

Professor in Pediatrics, Specialist in Pediatric Nephrology, Gaziantep, Turquía

La urotensina humana II (hU-II), un péptido cíclico de 11 aminoácidos, se aisló por primera vez de un extracto de urófisis del gobo; tiene un amplio espectro de propiedades vasoactivas que dependen de la localización anatómica y de las especies estudiadas.<sup>1</sup> Si bien se lo conoce desde hace más de 30 años, sólo recientemente surgió como un objetivo principal en investigación clínica.<sup>2</sup> El ARN mensajero de la prepro-urotensina-II se expresa esencialmente en el cerebro y la médula espinal pero también se detecta en otros tejidos, como riñón, bazo, intestino delgado, timo, próstata, hipófisis y glándula suprarrenal,<sup>3</sup> placenta, cordón umbilical y células endocárdicas, endoteliales y epiteliales renales.<sup>4</sup>

Recientemente se vio que la U-II es un ligando para el receptor acoplado a la proteína G, GPR14; por lo que se sabe a la fecha es el péptido vasoconstrictor más potente en ciertos lechos vasculares de mamíferos, es diez veces más potente que la endotelina 1.<sup>5</sup> Circula en el plasma de los individuos sanos; actúa como una hormona circulante vasoactiva<sup>2</sup> y localmente como un factor paracrino o autocrino en la regulación cardiovascular.<sup>2,6</sup>

Si bien algunos estudios evaluaron los niveles plasmáticos de la U-II en distintas enfermedades, entre ellas, hipertensión,<sup>7</sup> insuficiencia cardíaca congestiva,<sup>8,9</sup> insuficiencia renal,<sup>2</sup> síndrome nefrótico con cambios mínimos (SNCM),<sup>10</sup> preeclampsia-eclampsia,<sup>11</sup> se sabe poco acerca de las acciones de este péptido en el riñón, un órgano que tiene un papel central en la homeostasis cardiovascular. Se sugirió que la U-II podría ser un mediador importante en la regulación de la función cardiovascular y renal y sería un péptido interesante para investigar en el futuro; se requiere más investigación para caracterizar la función de la U-II en la salud y en la enfermedad.<sup>2,10,12,13</sup>

En el riñón, la U-II tiene efectos vasodilatadores y natriuréticos. Después de la infusión de hU-II sintética en la arteria renal de ratas anestesiadas se observa aumento del flujo sanguíneo renal (FSR) y del índice de filtración glomerular (IFG); efectos que pueden ser bloqueados por completo por un inhibidor de la sintasa de óxido nítrico.<sup>13</sup> Algunos estudios mostraron que la disfunción renal afecta los niveles de U-II. Se vio que la concentración plasmática de U-II aumenta en la insuficiencia renal,<sup>2</sup> en la insuficiencia cardíaca congestiva,<sup>8,9</sup> en la diabetes mellitus<sup>14</sup> y en la hipertensión sistémica.<sup>7</sup> Se encontró que los niveles plasmáticos estaban elevados en pacientes con disfunción renal –al doble en enfermos no dializados y tres veces en pacientes en hemodiálisis.<sup>2</sup>

Si bien se refirió que la U-II tiene participación en la permeabilidad vascular de órganos específicos, incluidos los riñones,<sup>15</sup> no existen datos sobre el nivel de este péptido vasoactivo en las enfermedades glomerulares de la infancia. Recientemente demostramos por primera vez que la U-II estaba presente en muestras de plasma y en orina de 26 niños con síndrome nefrótico con cambios mínimos (SNCM).<sup>10</sup> Se observaron cambios importantes en los períodos de recaída y remisión. Las concentraciones plasmáticas de la U-II durante la recidiva fueron significativamente inferiores a las registradas durante la remisión y en los controles, mientras que los niveles urinarios de U-II fueron más altos en la recaída que en la remisión (Tabla 1).

**Tabla 1:** Niveles urinarios y plasmáticos de urotensina (U-II) en niños con síndrome nefrótico a cambios mínimos y controles (10)

Grupos (n)	U-II Plasmático (pg/ml)	U-II Urinario (pg/mg creatinina en orina)
Recaída (26)	20.11± 14.43*1	37.31± 28.43*4
Remisión (26)	38.94± 23.86*2	31.09± 21.10*5
Controles (16)	54.85± 38.49*3	57.13± 32.39*6

\*1 vs. \*2 P = 0.001, \*1 vs. \*3 P = 0.002, \*2 vs \*3 P = 0.143,  
\*4 vs. \*5 P = 0.001 \*4 vs. \*6 P = 0.036, \*5 vs. \*6 P = 0.002

El nivel plasmático de la U-II mostró una correlación positiva significativa con la concentración plasmática de albúmina durante la remisión ( $r = 0.52$ ,  $p = 0.006$ ). Sin embargo, no hubo correlación entre la magnitud de la proteinuria y los niveles plasmáticos o urinarios de la U-II y no pudimos detectar ninguna relación entre los niveles de la U-II y otros parámetros clínicos o de laboratorio (como la edad en el momento de la aparición de la enfermedad, el número de recaídas, el tiempo hasta la remisión, la presión arterial, la concentración de creatinina en suero y los parámetros hematológicos).

En nuestra opinión, sólo existen unas pocas razones posibles para explicar la elevada excreción urinaria de U-II. Una de ellas es la pérdida de U-II por orina ya que los niveles en plasma estaban marcadamente disminuidos en la recidiva y aumentados en los períodos de remisión en los mismos pacientes. Otra explicación posible es que el riñón sea un órgano principal en la síntesis de U-II. Debido a que se observó que los túbulos contorneados distales y las células endoteliales de los capilares renales producen U-II,<sup>16</sup> la excreción urinaria de U-II podría derivar en parte del tejido renal. Sin embargo, a partir de este estudio no pudimos determinar el sitio (o los sitios) exacto de síntesis renal.<sup>10</sup>

Otro hallazgo interesante en este estudio es que los niveles de U-II en plasma durante la recaída y la concentración urinaria durante la recidiva y la remisión fueron inferiores a los de los controles. Aunque las muestras se tomaron durante un período sin tratamiento con esteroides, la mayoría de los pacientes (20/26) tenía enfermedad establecida y con recidivas frecuentes. Propusimos que los niveles urinarios más bajos respecto de controles podrían obedecer al efecto residual supresor de los corticoides. Sin embargo, a partir de nuestro estudio no se pudo concluir que los esteroides suprimen la U-II.<sup>10</sup> Esta hipótesis requiere estudios futuros más minuciosos y considero que puede ser otro tema interesante para investigar.

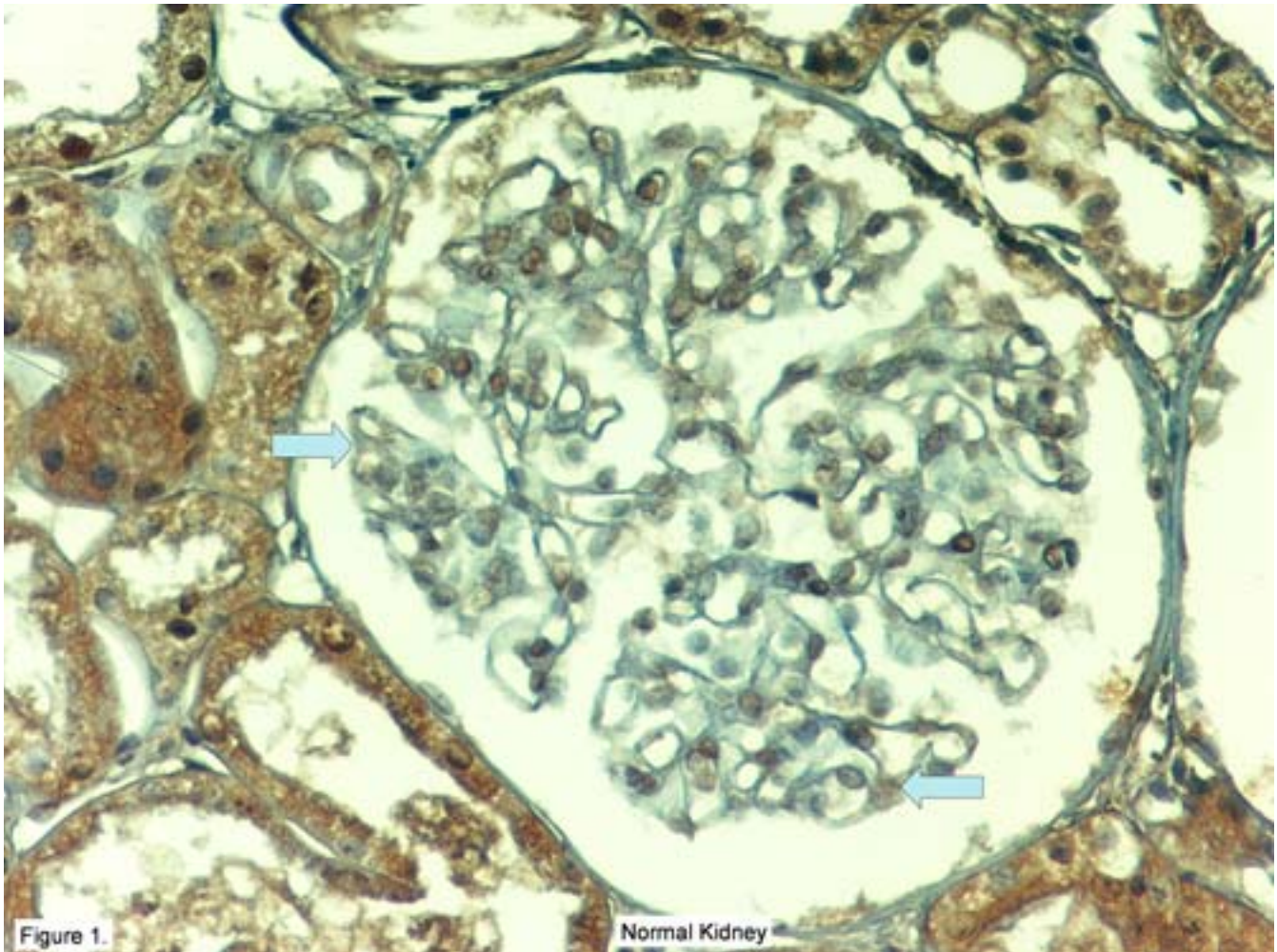
En dicho estudio<sup>10</sup> en todos nuestros pacientes se realizó el diagnóstico de SNCM, la forma más benigna de las enfermedades glomerulares de la niñez, y supusimos que los cambios marcados en los niveles plasmáticos y urinarios de U-II durante la recaída podrían ser consecuencia de la proteinuria importante y que no tendrían un papel sustancial en las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la enfermedad. Por lo tanto, sería interesante investigar el posible papel de este péptido en niños con otras enfermedades glomerulares, distintas del SNCM.

Evaluamos un total de 50 biopsias de 50 niños con diversas enfermedades renales, entre ellas, 24 pacientes con enfermedad membranoproliferativa (GNMP) y en 6 con nefropatía membranosa (GNM), 5 con nefropatía por IgA (NIGa), 5 con nefritis de Henoch-Schönlein (NHS), 4 con glomerulonefritis aguda posestreptocócica (GNAPE), 3 con glomeruloesclerosis focal y segmentaria

(GEFS) y 3 con lupus eritematoso sistémico (LES). Se utilizaron como controles muestras de tejido renal *post mortem*, obtenidas de 6 niños sin anomalías renales. Todos los hallazgos que presento de aquí en más se refieren a trabajos no publicados.

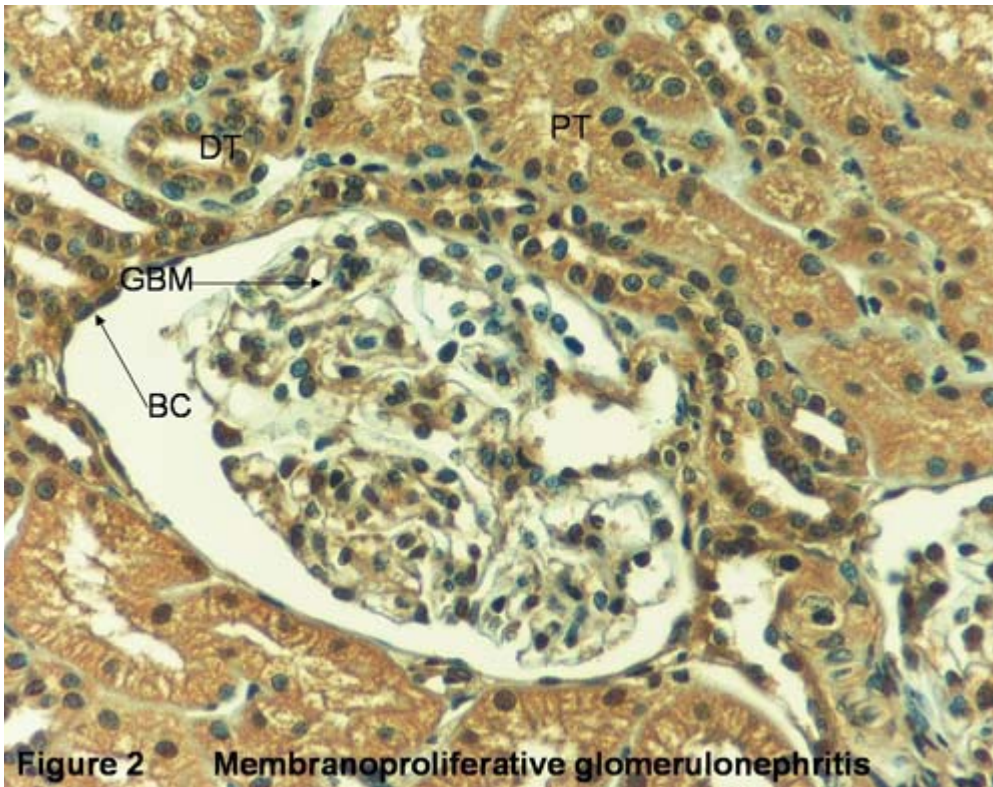
Rutinariamente se realizó estudio de inmunofluorescencia y microscópico para establecer el diagnóstico histológico. Se emplearon los anticuerpos hU-II (Phoenix Peptide # 071-05, EE.UU.). La positividad en los túbulos proximales, distales y colectores, en los capilares renales, en las cápsulas de Bowman, en los capilares glomerulares, en las membranas basales, en el mesangio y en el intersticio se clasificó como débil (+), moderada (++) o grave (+++). Al menos dos patólogos en forma completamente ciega realizaron los estudios. Se determinaron los valores de presión arterial (PA, mm Hg), proteinuria ( $\text{mg}/\text{m}^2/\text{hora}$ ), hematuria, creatinina sérica y los niveles de electrolitos.

En riñón humano normal se comprobó una expresión leve de hU-II en glomérulos, mientras que hubo una fuerte expresión en los túbulos proximales, túbulos distales y conductos colectores (Figura 1). A diferencia de los riñones normales, en los riñones de niños con glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) hubo inmunorreactividad más intensa de U-II en la membrana basal glomerular (MBG), en el mesangio glomerular, en la cápsula de Bowman y en los túbulos ( $p < 0.05$ , Figura 2) (trabajo no publicado).



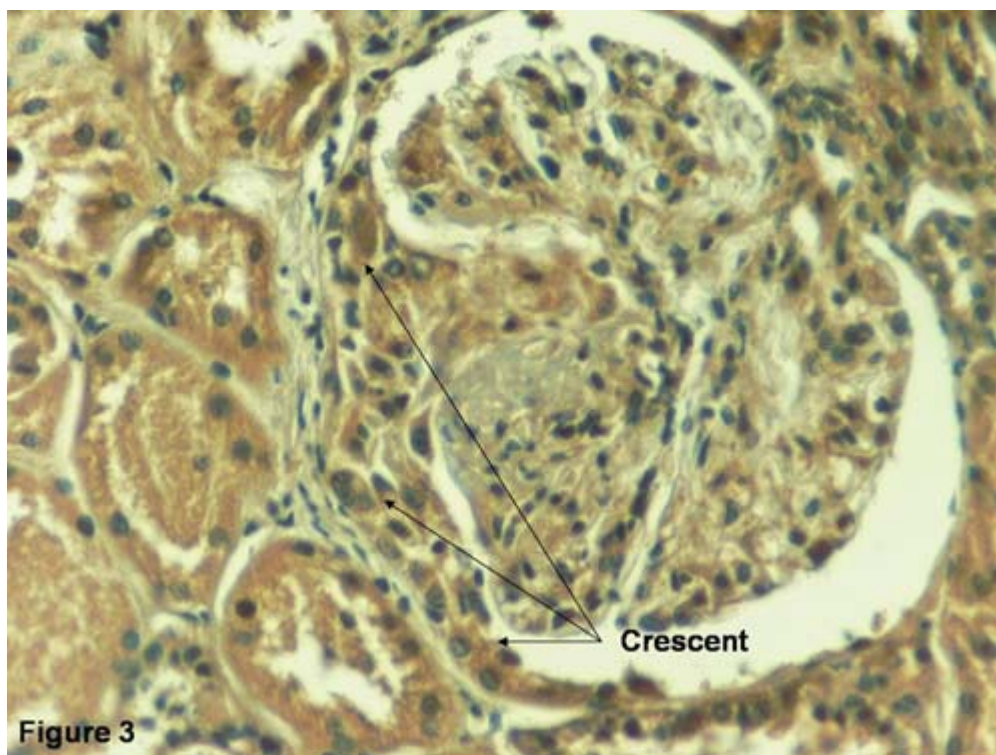
**Figura 1.** Localización de la inmunorreactividad de la U-II (color marrón) en riñón humano normal. Fijación débil en glomérulos, expresión abundante de U-II en los túbulos. *Flechas gruesas:* fijación débil; *flecha negra:* fijación fuerte.





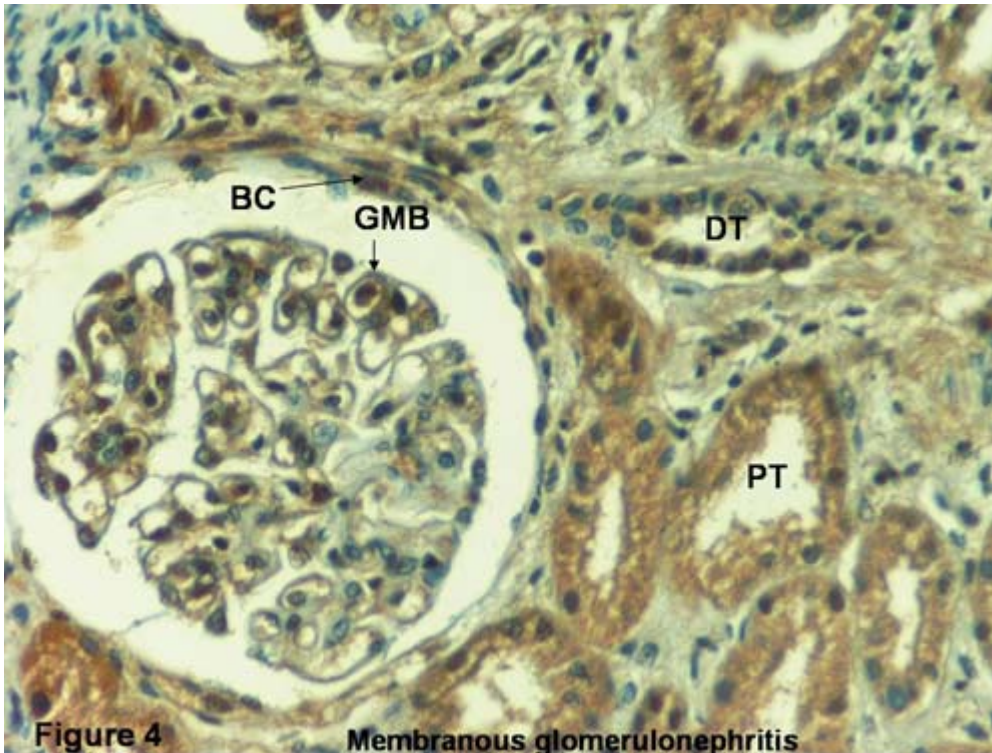
**Figura 2.** Localización de la inmunorreactividad de la U-II en la glomerulonefritis membranoproliferativa. Fijación en la membrana basal glomerular, en el mesangio, en la cápsula de Bowman y en los túbulos. GBM: membrana basal glomerular; BC: cápsula de Bowman; M: mesangio; PT: túbulos proximales; DT: túbulos distales.

Llamativamente, también observamos inmunorreactividad de U-II en las lesiones en semiluna (SL) (Figura 3). La PA sistólica se correlacionó positivamente con la expresión mesangial de U-II ( $p = 0.042$ ;  $r = 0.418$ ), mientras que la PA diastólica se correlacionó con la expresión endotelial de U-II ( $p = 0.021$ ,  $r = 0.469$  en la GNMP (trabajo no publicado).



**Figura 3.** Localización de la inmunorreactividad de la U-II en las lesiones en semiluna.

En niños con GNM, la U-II se observó principalmente en la MBG y en la cápsula de Bowman ( $p < 0.05$ , Figura 4). Observamos inmunorreactividad de U-II más densa en los túbulos distales ( $p = 0.030$ ), endotelio ( $p = 0.009$ ) y mesangio ( $p = 0.002$ ) en niños con GNMP respecto de pacientes con GNM. La PA diastólica se correlacionó positivamente con la expresión de la U-II en la cápsula de Bowman ( $p = 0.000$ ,  $r = 1$ ) en niños con GNM (trabajo no publicado).



**Figura 4.** Localización de la inmunorreactividad de la U-II en la membrana basal glomerular y en la cápsula de Bowman en la glomerulonefritis membranosa. GBM: membrana basal glomerular; BC: cápsula de Bowman; M: mesangio; PT: túbulos proximales; DT: túbulos distales.

No existen datos suficientes acerca del papel preciso de la U-II en las enfermedades renales; éste es el primer trabajo que demuestra la presencia de U-II por inmunohistoquímica (IHC) en niños con diversas patologías del riñón. Shenouda y col.<sup>16</sup> demostraron que la U-II se expresaba esencialmente en las células epiteliales de los túbulos y conductos, con la mayor intensidad en los túbulos contorneados distales, en riñones humanos normales. Se vio inmunorreactividad moderada de U-II en las células endoteliales de los capilares renales pero sólo se observó inmunorreactividad focal en las células endoteliales de los glomérulos. Observamos los mismos resultados en los riñones normales en nuestro estudio. Estos hallazgos sugieren que la hU-II puede contribuir a la fisiopatología de los riñones de seres humanos.

Recientemente, algunos estudios sugirieron un posible papel de la U-II en fisiología humana. En peces, la U-II regula el transporte de sodio en la membrana, influye en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa<sup>17</sup> y aumenta la secreción de cortisol.<sup>18</sup> La U-II estimula la proliferación de las células de músculo liso vascular (CMLV)<sup>19</sup> y el efecto mitogénico sobre las CMLV es sinérgico con el de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas.<sup>20</sup> Curiosamente, se demostró que la U-II actúa como un mitógeno en la línea de células epiteliales renales porcinas (LLCPK1).<sup>21</sup>

Se sugirió que la U-II podría ser un mediador fisiológico importante del tono vascular y de la presión arterial en los seres humanos<sup>5</sup> y que modularía el transporte transepitelial de Na/Cl en peces (epitelio de piel, opérculo, intestino y vejiga) y por lo tanto se propuso que la U-II podría tener una función en la regulación osmótica en mamíferos.<sup>22</sup> También es un agente vasoconstrictor extremadamente fuerte en los vasos sanguíneos renales de primates, más potente que la endotelina 1.<sup>23</sup> Si se tiene en cuenta la correlación positiva entre la PA y la intensidad de la expresión de la U-II en el endotelio y el mesangio, es razonable sugerir que la U-II podría tener un papel importante en la regulación de la PA en la GNMP.

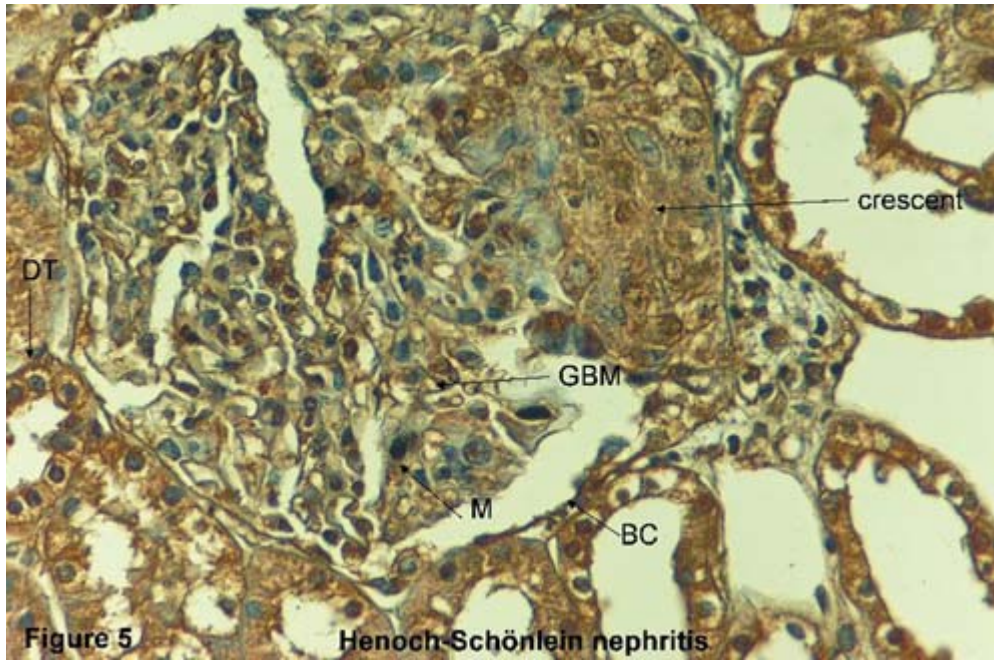


Aunque en un estudio experimental,<sup>15</sup> también se sugirió que la U-II tendría un papel en la permeabilidad vascular en órganos específicos, incluso en riñones; no hay datos acerca del nivel o de la expresión de este péptido vasoactivo en las enfermedades glomerulares de la infancia. Se sabe que los componentes activados del sistema inmunológico inician la mayoría de las formas de las glomerulonefritis en los seres humanos.<sup>24</sup> Esencialmente, existen dos mecanismos posibles en las glomerulonefritis primarias: interacción del anticuerpo con antígenos *in situ* en los glomérulos *in situ* y unión del anticuerpo a antígenos solubles en la circulación, seguida del depósito de los inmunocomplejos en glomérulos.<sup>24</sup> El segundo mecanismo inmunológico del daño glomerular incluye la cascada de mediadores inflamatorios que son reclutados y que propagan la lesión renal después de un ataque glomerular primario. Algunos de estos mediadores tienen papeles centrales mientras que otros pueden agravar las lesiones glomerulares.<sup>24</sup> La mayoría de los mediadores secundarios incluyen citoquinas y factores de crecimiento, metabolitos reactivos del oxígeno, lípidos bioactivos (PAF y eicosanoides), proteasas y sustancias vasoactivas como la endotelina y el óxido nítrico.<sup>24</sup>

Debido a que la U-II es un péptido vasoactivo que se expresa sustancialmente en los glomérulos en la GNMP y en la GNM es razonable sugerir que la U-II puede tener un papel en este proceso, probablemente en los mecanismos inmunológicos secundarios de daño renal a través de una acción paracrina o endocrina. También se refirió que la U-II es un vasodilatador dependiente del óxido nítrico y un péptido natriurético en el riñón de las ratas.<sup>13</sup> La expresión abundante de hU-II en los túbulos proximales y distales de los niños (pacientes y controles) también sugiere una posible función endocrina de la U-II en el destino de los electrolitos.

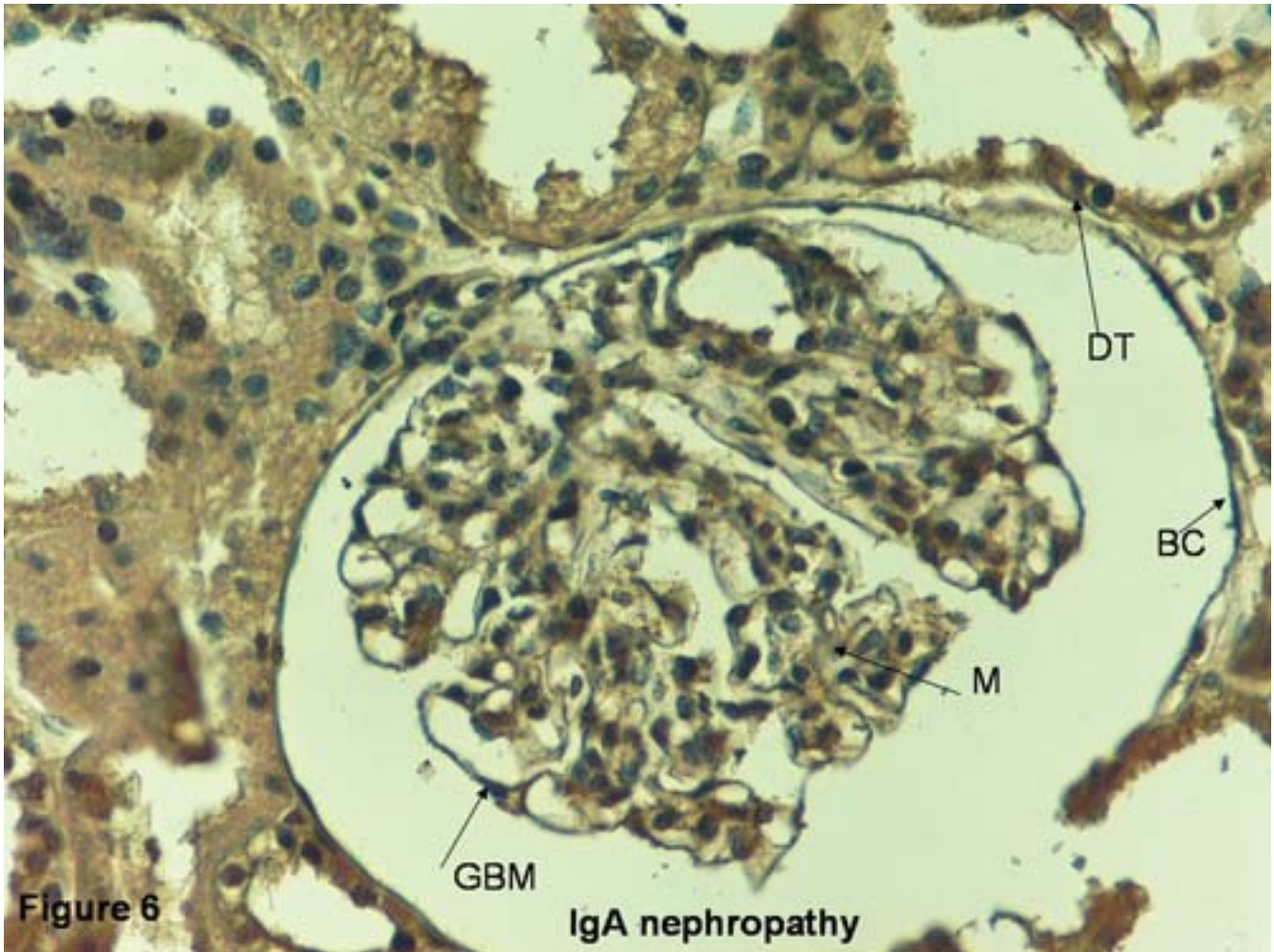
Curiosamente, también observamos inmunorreactividad abundante de U-II en las SL de las biopsias de algunos enfermos (trabajo no publicado). Las SL están compuestas por células grandes, edematizadas que surgen de macrófagos de origen hematológico y de células epiteliales parietales nativas.<sup>25</sup> A medida que el tiempo transcurre, las SL celulares son progresivamente reemplazadas por fibroblastos y, en los estadios más avanzados, el componente fibroblástico es reemplazado por completo por material colágeno laminar con pocas células remanentes.<sup>26</sup> Los estudios recientes sugirieron un papel mitogénico de la U-II a través de la inducción de la proliferación de células de músculo liso;<sup>19,20</sup> además, se vio que induce el depósito de colágeno por fibroblastos.<sup>27</sup> Aunque en este estudio no pudimos detectar qué célula o células de las SL producen la U-II consideramos que también podrían tener un papel importante en la formación de las SL. La GNM es una enfermedad mediada por anticuerpos, de patogenia incierta e imprecisa. Sin embargo, la hipótesis de que es una enfermedad autoinmune del riñón y de que los depósitos inmunes subepiteliales se forman *in situ* con un antígeno glomerular endógeno es atractiva.<sup>28</sup> Los depósitos densos en la microscopia electrónica generalmente se localizan en el lugar de la hendidura del diafragma y del espacio subepitelial, mientras que no se observan depósitos densos en el espacio subendotelial o en el mesangio; la hipertensión en el momento de inicio se asocia con una evolución menos favorable en la GNM.<sup>28</sup> En nuestro estudio, la expresión de hU-II se detectó fundamentalmente en la MBG y en la cápsula de Bowman y hubo una fuerte correlación positiva entre la PA diastólica y la intensidad de la expresión de U-II en la cápsula de Bowman. Estos hallazgos motivan dos preguntas interesantes: ¿puede la U-II tener algún papel en la formación de estos depósitos al actuar como un factor mitogénico? y ¿tendría algún papel en el curso clínico de la GNM al regular la PA? Sin embargo, es difícil responder estas preguntas con nuestro estudio, las hipótesis deben ser evaluadas en investigaciones futuras.

En los riñones de 5 niños con nefritis de Henoch-Schönlein (NHS) (Figura 5) y en 5 pacientes con nefropatía por IgA (NIgA) (Figura 6), similares entre sí, se comprobó inmunorreactividad más densa de U-II en la membrana basal glomerular (MBG), en el mesangio glomerular, en la cápsula de Bowman y en los túbulos proximales y distales. También observamos inmunorreactividad de U-II en las SL en niños con NHS (trabajo no publicado).



**Figura 5.** Localización de la inmunorreactividad de la U-II en la membrana basal glomerular, mesangio, cápsula de Bowman y túbulos en la nefritis de Henoch-Schönlein. GBM: membrana basal glomerular; BC: cápsula de Bowman; M: mesangio; PT: túbulos proximales; DT: túbulos distales.

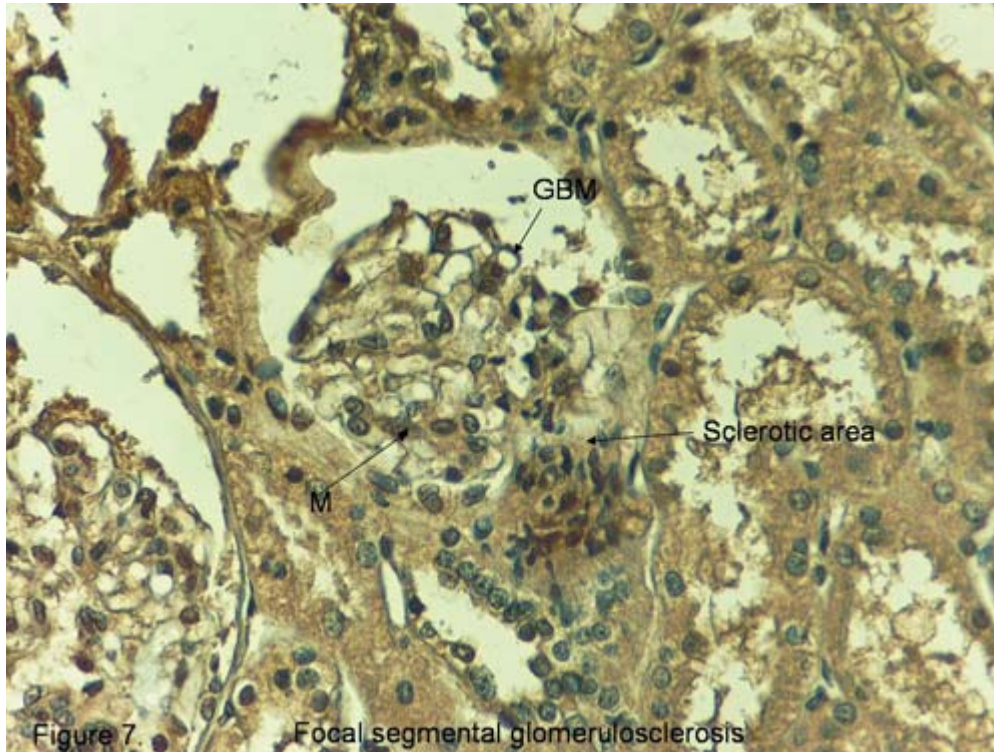




**Figura 6.** Localización de la inmunorreactividad de la U-II en la membrana basal glomerular, en el mesangio, en la cápsula de Bowman y en los túbulos en la nefropatía por IgA. GBM: membrana basal glomerular; BC: cápsula de Bowman; M: mesangio; PT: túbulos proximales; DT: túbulos distales.

La patogenia de la NIgA y de la NHS no se conoce.<sup>29</sup> En las biopsias renales de enfermos con NHS se observan dos tipos básicos de lesión glomerular: proliferación mesangial, adhesiones capsulares y formación de SL epiteliales. Los estudios animales mostraron un papel esencial de las citoquinas y de los factores de crecimiento (particularmente PDGF y TGF-beta) en la inducción y resolución de la lesión mesangial y existen indicios de que estas moléculas también están involucradas en la NIgA.<sup>29</sup> El patrón semejante de expresión de la U-II en la NHS y en la NIgA sugiere que la U-II también tendría una participación en la inflamación mesangial y en la formación de SL, tal como mencionamos con anterioridad. Sería interesante aumentar el número de estos pacientes y analizar la correlación entre la U-II y los hallazgos clínicos y de laboratorio de la NHS y de la NIgA. En tres enfermos con glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS) el depósito de la U-II fue similar al de pacientes con GNMP (esencialmente en la MBG y en el mesangio), pero es de destacar que también hubo una expresión abundante de U-II en las áreas escleróticas (Figura 7). La patogenia de la glomerulosclerosis todavía no se conoce.<sup>30</sup> Varios factores, citoquinas y factores de crecimiento, la hiperlipidemia y la activación de plaquetas se asocian con aumento de la producción de matriz mesangial por parte de las células residentes. Varios datos demuestran que

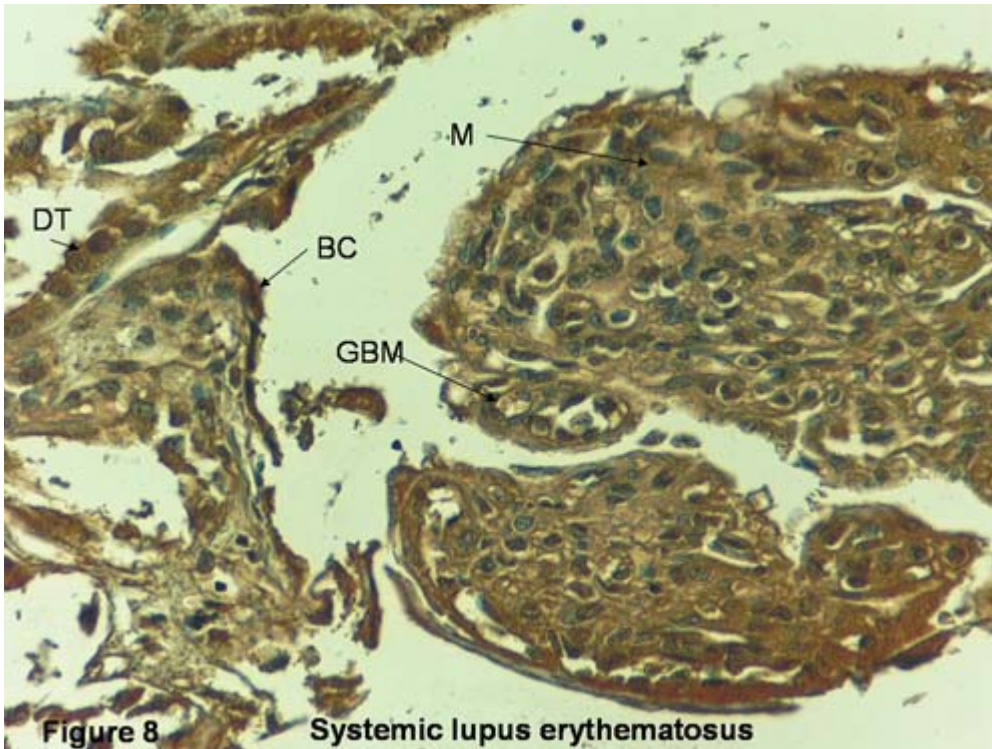
el crecimiento glomerular anormal se asocia con la esclerosis glomerular.<sup>30</sup> Si se tiene en cuenta la expresión abundante de U-II en las áreas escleróticas podemos sugerir que la U-II también participa en la progresión de la esclerosis glomerular, probablemente como un factor de crecimiento o como un péptido inflamatorio. Esta hipótesis deberá ser evaluada en el futuro.



**Figura 7.** Localización de la inmunorreactividad de la U-II en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Nótese la expresión abundante de la U-II en áreas escleróticas. GBM: membrana basal glomerular; BC: cápsula de Bowman; M: mesangio; PT: túbulo proximal; DT: túbulo distal.

Cuatro de nuestros pacientes con LES tuvieron glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV de la OMS). Hubo expresión abundante de U-II en MBG, mesangio, cápsula de Bowman, endotelio y túbulo (Figura 8). Si bien el número de enfermos es muy pequeño, se constató una fuerte correlación entre la magnitud de la hematuria y la intensidad de la expresión de U-II en mesangio ( $p = 0.000$ ,  $r = 1$ ) (trabajo no publicado). Uno de estos pacientes tuvo una fuerte expresión de U-II en el endotelio; la enferma no respondió a los corticoides, a la ciclofosfamida, a la ciclosporina A ni a la plasmaféresis. El pronóstico fue muy desfavorable. La pregunta que surge es: ¿representa el depósito endotelial de U-II un factor de pronóstico adverso en pacientes con LES? Pienso que los estudios futuros con mayor número de enfermos podrán ayudar a encontrar una respuesta.

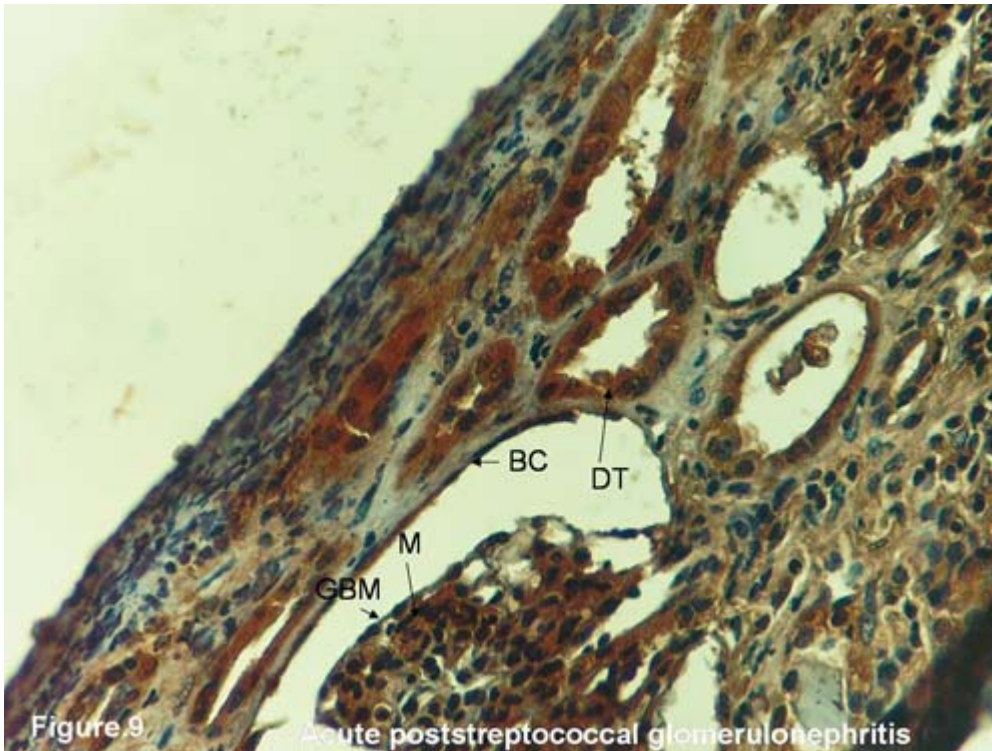




**Figura 8.** Expresión abundante de la inmunorreactividad de la U-II en la membrana basal glomerular, mesangio, cápsula de Bowman, endotelio y túbulos en el lupus eritematoso sistémico. GBM: membrana basal glomerular; BC: cápsula de Bowman; M: mesangio; PT: túbulos proximales; DT: túbulos distales.

En niños con glomerulonefritis aguda posestreptocócica (GNAPE), la expresión de U-II se observó fundamentalmente en la MBG, en el mesangio (como depósitos focales segmentarios), en la cápsula de Bowman, en las SL, en los túbulos distales y en los túbulos colectores (Figura 9). La lesión glomerular aparente en la GNAPE puede estar relacionada en gran medida con los cambios en los factores físicos que determinan el flujo sanguíneo glomerular.<sup>26</sup> Las citoquinas y los radicales de oxígeno liberados en el proceso inflamatorio parecen disminuir el flujo sanguíneo glomerular y modificar la permeabilidad de la membrana basal.<sup>26</sup> Si se considera el efecto de la U-II sobre el IFG y el FSR<sup>13,16</sup> y la expresión abundante en las muestras de nuestros pacientes, podemos sugerir que la U-II tiene un papel importante en la regulación del IFG, FSR y probablemente de la PA de los niños con GNAPE. Por lo tanto, una búsqueda esencial tiene que ver con la evaluación de los niveles plasmáticos y urinarios de U-II en esos niños y buscar la correlación entre los hallazgos clínicos y de laboratorio.





**Figura 9.** Localización de la inmunorreactividad de la U-II en la membrana basal glomerular, mesangio (como depósito focal y segmentario), en la cápsula de Bowman, en las semilunas y en los túbulos en la glomerulonefritis aguda posestreptocócica. GBM: membrana basal glomerular; BC: cápsula de Bowman; M: mesangio; PT: túbulos proximales; DT: túbulos distales.

Tal como mencionamos con anterioridad, la U-II puede ser un importante mediador en la regulación de la función cardiovascular y renal. Recientemente también se vio que la inhibición de la U-II aumenta el flujo sanguíneo renal y retrasa la evolución de la proteinuria y del daño renal en ratas diabéticas.<sup>31</sup> La creación de antagonistas de los receptores de urotensina podría ayudar a comprender el papel fisiopatológico de la U-II en varias enfermedades.

En resumen, previamente demostramos que la U-II estaba presente en muestras de sangre y de orina de niños con SNCM y ahora mostramos por primera vez la expresión abundante del péptido hU-II en los glomérulos, en la cápsula de Bowman, en el mesangio, el endotelio y los túbulos del riñón de niños con distintas enfermedades renales. Todavía no se sabe si estos cambios son primarios o secundarios a las condiciones patológicas pero los hallazgos sugieren la posible participación de este péptido vasoactivo y mitogénico en la fisiopatología de la glomerulonefritis infantil. Se necesitan estudios detallados para definir el papel exacto de este péptido en niños con enfermedades renales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pearson D, Shively JE, Clark BR, Geschwind II, Barkley M, Nishioka RS, Bern HA. Urotensin-II: a somatostatin like-peptide in the caudal neurosecretory system of fishes. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:5021-5024, 1980.
2. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Satoh F, Ito S, Kimura Y, Sasano H, Murakami O. Role of urotensin II in patients on dialysis. *Lancet* 358:810-811, 2001.
3. Coulouarn Y, Lihmann I, Jegou S, Anouar Y, Tostivint H, Beauvillain JC, Conlon JM, Bern HA, Vaudry H. Cloning of the cDNA encoding the urotensin II precursor in frog and human reveals intense expression of the urotensin II gene in motoneurons of the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:15803-15808, 1998.
4. Maguire JJ, Kuc RE, Wiley KE, Kleinz MJ, Davenport AP. Cellular distribution of immunoreactive urotensin-II in human tissues with evidence of increased expression in atherosclerosis and a greater constrictor response of small compared to

- large coronary arteries. *Peptides* 25(10):1767-74, 2004.
5. Affolter J, Webb DJ. Urotensin II: a new mediator in cardiopulmonary regulation? *Lancet* 358:774-775, 2001.
  6. Bottrill FE, Douglas SA, Hiley CR, White R. Human urotensin-II is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries. *Br J Pharmacol* 130:1865-1870, 2000.
  7. Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. *J Hypertens* 22(7):1341-1344, 2004.
  8. Russell FD, Meyers D, Galbraith AJ, Bett N, Toth I, Kearns P, Molenaar P. Elevated plasma levels of human urotensin-II immunoreactivity in congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H 1576-H1581, 2003.
  9. Lapp H, Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Jaekel K, Scheffold T, Krakau I, Schramm M, Guelker H, Stasch JP. Elevated plasma human urotensin-II-like immunoreactivity in ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 94:93-97, 2004.
  10. Balat A, Pakir HI, Gök F, Anarat R, Sahinoz S. Urotensin-II levels in children with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20:42-45, 2005.
  11. Balat O, Aksoy F, Kutlar I, Ugur MG, Iyikosker H, Balat A, Anarat R. Increased plasma levels of Urotensin-II in preeclampsia-eclampsia: a new mediator in pathogenesis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 120(1):33-38, 2005.
  12. Ong KL, Lam KSL, Cheumng BMY. Urotensin-II: Its function in health and its role in disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 19:65-75, 2005.
  13. Zhang AY, Chen YF, Zhang DX, Yi FX, Qi J, Andrade-Gordon P, De Garavilla L, Li PL, Zou AP. Urotensin-II is a nitric oxide-dependent vasodilator and natriuretic peptide in the rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 285(4):F792-F798, 2003.
  14. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Ito S, Murakami O. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. *Clin Sci* 104(1):1-5, 2003.
  15. Gendron G, Simard B, Gobeil F, Sirois P, D'Orleans-Juste P, Regoli D. Human urotensin-II enhances plasma extravasation in specific vascular districts in Wistar rats. *Can J Physiol Pharmacol* 82:16-21, 2004.
  16. Shenouda A, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Localization of urotensin-II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma. *J Histochem Cytochem* 50:885-889, 2002.
  17. Bern HA, Pearson D, Larson BA, Nishioka RS. Neurohormones from fish tails: the caudal neurosecretory system. I. "Urophysiology" and the caudal neurosecretory system in fishes. *Recent Prog Horm Res* 41:533-552, 1985.
  18. Kelsall CJ, Balment RJ. Native urotensins influence cortisol secretion and plasma cortisol concentrations in the euryhaline flounder, *Platichthys flesus*. *Gen Comp Endocrinol* 112:210-219, 1998.
  19. Sauzeau V, Le ME, Bertoglio J, Scalbert E, Pacaud P, Loirand G. Human urotensin-II induced contraction and arterial smooth muscle cell proliferation are mediated by RhoA and Rho kinase. *Circ Res* 88:1102-1104, 2001.
  20. Watanebe T, Pakala R, Katagiri T, Benedict CR. Synergistic effect of urotensin-II with mildly oxidized LDL on DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 104:16-18, 2001.
  21. Matsushita M, Shichiri M, Fukai N, Ozawa N, Yoshimoto T, Takasu N, Hirata Y. Urotensin-II is an autocrine/paracrine growth factor for the porcine epithelial cell line, LLCPK1. *Endocrinology* 144 (5):1825-1831, 2003.
  22. Loretz CA, Howard ME, Siegel AJ. Ion transport in goby intestine: cellular mechanism of urotensin-II stimulation. *Am J Physiol* 249:G 284-293, 1985.
  23. Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, Loudon CS, Foley JJ, Sauermelch CF, Coatney RW, Ao Z, Disa J, Holmes SD, Stadel JM, Martin JD, Liu WS, Glover GI, Wilson S, McNulty DE, Ellis CE, Elshourbagy NA, Shabon U, Trill JJ, Hay DW, Ohlstein EH, Bergsma DJ, Douglas SA. Human urotensin- II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR 14. *Nature* 401:282-286, 1999.
  24. Eddy AA. Immune mechanisms of glomerular injury. In: *Pediatric Nephrology*. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, pp. 641-668, 1999.
  25. Rosen S. Crescentic glomerulonephritis. Occurrence, mechanisms and prognosis. *Pathol Annu* 10:37-61, 1975.
  26. Cole BR, Salinas-Madrigal L. Acute proliferative glomerulonephritis and crescentic glomerulonephritis. In: *Pediatric Nephrology*. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, pp. 669-689, 1999.
  27. Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, Kelly DJ, Gilbert RE, Krum H. Direct actions of urotensin II on the heart: implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Res* 93:246-253, 2003.
  28. Makker SP. Membranous glomerulonephropathy. In: *Pediatric Nephrology*. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, pp. 719-730, 1999.
  29. White RHR, Yoshikawa N, Feehally J. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. In: *Pediatric Nephrology*. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, pp. 691-706, 1999.
  30. Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. In: *Pediatric Nephrology*. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, pp. 749-763, 1999.
  31. Clozel M, Hess P, Qiu C, Ding SS, Rey M. The urotensin-II receptor antagonist palosuran improves pancreatic and renal function in diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 316(3):1115-1121, 2006.