
Adrenomedulina: un nuevo péptido con numerosas implicaciones clínicas***Adrenomedullin: a new peptide with many clinical implications***

A. Martínez, M. Garayoa, R. Pío, M. J. Miller, F. Cuttitta*

INTRODUCCIÓN

La adrenomedulina (AM) es una hormona peptídica que fue aislada en 1993 a partir de extractos de un feocromocitoma humano¹. Las secuencias del RNA mensajero y del gen asociado con la AM han sido identificadas en varias especies de mamíferos. El gen humano contiene 4 exones que originan un RNA mensajero de aproximadamente 1,6 Kb que, a su vez, codifica la información para una preprohormona de 185 aminoácidos. Después de una serie de transformaciones post-traduccionales, se generan dos péptidos amidados con actividad biológica: la AM con 52 aminoácidos y un puente disulfuro interno, y el péptido aminoterminal de la proadrenomedulina (PAMP) (Fig. 1). El gen de la AM se expresa en numerosos órganos y tejidos, incluyendo la glándula suprarrenal, corazón, pulmón, tractos digestivo y genitourinario y el sistema nervioso central. De igual manera, se han identificado muchas funciones en las cuales la AM juega un papel fundamental; entre otras, cabe destacar su función vasodilatadora y broncodilatadora, la inhibición de la secreción de numerosas hormonas, la regulación de la función renal y la proliferación celular. El libro editado por Martínez y Cuttitta² contiene una revisión exhaustiva sobre éstas y otras funciones de la AM.

* Department of Cell and Cancer Biology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, USA.

Correspondencia:
Dr. Alfredo Martínez
Department of Cell and Cancer Biology
National Cancer Institute
National Institutes of Health
Building 10
Room 13N262, Bethesda
MD 20892, USA.
Tfno. 1 (301) 402 3308
Fax 1 (301) 435 8036
Email: martineza@bprb.nci.nih.gov

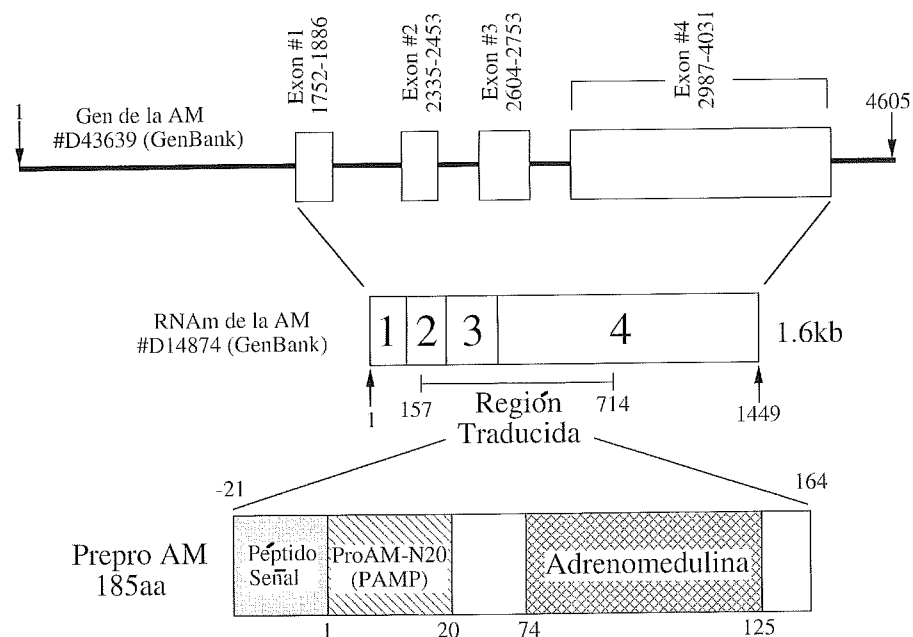


Figura 1. Dibujo esquemático del gen de la adrenomedulina, su RNA mensajero, y la preprohormona que produce los dos péptidos amidados finales.

En los últimos años se han identificado varios receptores capaces de reconocer a la AM y a otros péptidos de la misma familia tales como la amilina y el CGRP (*calcitonin-gene related peptide*). Todas estas moléculas pertenecen a la superfamilia de receptores con siete dominios transmembrana capaces de activar la proteína G, y formaron parte en su momento del creciente grupo de receptores huérfanos, es decir, carentes de ligando conocido. La primera molécula identificada por su capacidad de unirse a la AM fue L1, un receptor aislado del pulmón de rata³. Otra molécula que puede unirse tanto a la AM como al CGRP es RDC1⁴, aunque la afinidad con la que une a la AM es 10 veces inferior a la de CGRP. Un nuevo receptor recientemente identificado es el CRLR (*calcitonin receptor-like receptor*). Curiosamente, este receptor necesita para ejercer su acción la presencia de proteínas moduladoras denominadas RAMP (*receptor activity modifying proteins*). La coexpresión de CRLR y RAMP1 reproduce la farmacología de un receptor para el CGRP, mientras que la presencia de RAMP2 confiere al CRLR propiedades de receptor de AM⁵.

La expresión tanto de la hormona como de su receptor sigue un patrón espacio temporal muy específico durante el

desarrollo embrionario^{6,7}, indicando que este sistema es importante tanto para la embriogénesis como para la fisiología normal y patológica del organismo.

Desde su descubrimiento en 1993, se han identificado muchos campos de la medicina en los que la AM juega un papel preponderante. En las próximas secciones trataremos de dar una visión panorámica de estos efectos.

LA ADRENOMEDULINA EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Se ha comprobado que la concentración de AM en plasma sanguíneo se ve elevada en diversas condiciones que incluyen ejercicio físico severo⁸, fallo cardiaco⁹, infarto de miocardio¹⁰ e hipertensión¹¹. En todos estos casos el aumento en AM va acompañado de una disminución de la presión sanguínea y del flujo ventricular izquierdo. Normalmente también se observa una clara correlación entre la concentración de AM circulante y la de los péptidos natriuréticos atrial (ANP) y cerebral (BNP)⁹. Estas elevaciones de AM en sangre vuelven a su nivel basal después de la recuperación de la enfermedad correspondiente, necesiándose, en el caso del fallo cardiaco, al menos tres semanas para la total normalización de estos niveles¹⁰.

Estas observaciones, recogidas en pacientes aquejados de diversas enfermedades, se corresponden fielmente con los experimentos realizados en animales de laboratorio y en voluntarios sanos. Así, por ejemplo, se ha comprobado que concentraciones tan bajas como 0,1 nmol/Kg de AM inyectada en una sola dosis pueden rebajar significativamente la presión arterial en ratas normales y esta hipotensión aparece relacionada con una reducción en la resistencia periférica total¹². Además, se ha observado que la AM produce un aumento en la tensión desarrollada en el corazón, indicando un efecto inotrópico positivo de esta molécula¹³. Estas observaciones han sido corroboradas por experimentos en los que se sobreexpresó el RNA mensajero de la AM mediante transferencia genética¹⁴ o en ratones transgénicos¹⁵.

Se han hecho también estudios en voluntarios sanos y se ha comprobado que a ciertas dosis (8 ng/Kg min durante 90 minutos) se observa una marcada reducción de la presión arterial pero sin cambios en otros fenómenos afectados por la AM, tales como la secreción de catecolaminas, renina, hormonas adrenales o péptidos natriuréticos, indicando que estos últimos efectos necesitan concentraciones más altas o son regulados de forma paracrina o autocrina, más que endocrina¹⁶.

Todos estos datos sugieren que la AM podría ser secretada en el torrente circulatorio para contrarrestar los efectos de desviaciones patológicas que afectan la presión arterial, y que

podría ser usada como un modulador farmacológico en problemas de hipertensión¹⁷.

ADRENOMEDULINA Y CÁNCER

La AM fue extraída originalmente de un feocromocitoma, un tumor de la médula adrenal¹. Desde entonces hemos demostrado que la AM se produce en una gran variedad de tumores de orígenes distintos^{18,21}. Un análisis detallado de la función de este péptido en la línea celular MCF-7, un carcinoma de mama, demostró la presencia de RNA mensajero tanto para la AM como para su receptor, la capacidad de estas células de unir AM sintética con gran afinidad ($K_d=4$ nM), y la existencia de un bucle autocrino que se podía bloquear mediante un anticuerpo monoclonal específico. La unión de la AM a su receptor produce una elevación de AMP cíclico que resulta en un aumento de la proliferación celular¹⁹. Datos similares se han obtenido en otras líneas celulares²¹ y se puede concluir con bastante certidumbre que la AM constituye un factor de crecimiento autocrino en gran número de neoplasias.

Además de su función como factor de crecimiento tumoral, se ha comprobado que la AM puede funcionar como un agente angiogénico²² y como un factor de supervivencia frente a la apoptosis²³. Evidentemente, todas estas características hacen de la AM una buena inversión para una célula tumoral, sobre todo en el momento de establecer una metástasis en un territorio hostil. En esta misma línea, hemos podido comprobar que la hipoxia, una condición muy frecuente en las zonas clásicas de metástasis y el centro de tumores sólidos, induce la expresión y secreción de AM por parte de las células tumorales²⁴.

Coincidiendo con los datos anteriores, se ha visto una clara elevación de AM en sangre en pacientes con cáncer de mama y de colon²⁵. Algunos datos (aún no publicados) obtenidos en nuestro laboratorio indican que la aplicación de anticuerpos monoclonales frente a la AM reducen significativamente el tamaño de tumores humanos crecidos en el flanco de ratones desnudos.

Como era de esperar, este péptido con capacidad de regular la proliferación celular es también muy importante durante el desarrollo embrionario normal⁶⁻⁷ y en la curación de heridas²⁶, ya que en definitiva todos estos procesos son distintas manifestaciones de los mismos fenómenos básicos²⁷. Convenientemente regulados, los niveles de AM podrían ser utilizados para influir clínicamente en todos estos procesos.

ADRENOMEDULINA Y DIABETES

Se ha comprobado que la AM es producida por los islotes de Langerhans en el páncreas endocrino de numerosas especies^{28,29}. Su aplicación a islotes aislados produce una reducción en la secreción de insulina dependiente de la dosis y, más interesante todavía, la presencia de un anticuerpo monoclonal contra la AM eleva cinco veces la secreción basal de insulina por parte de los islotes²⁸. Cuando se inyecta AM sintética en ratas se puede observar una notable disminución en la cantidad de insulina en sangre, que va acompañada de un aumento concomitante en glucosa circulante²⁸.

En pacientes con diabetes tipo 2 se ha visto una clara elevación de los niveles de AM en sangre cuando se comparan con voluntarios sanos^{30,31}. En un reciente experimento hemos observado que la inyección del anticuerpo monoclonal frente a la AM en ratas diabéticas reduce notablemente la glicemia y es capaz de eliminar la hiperglicemia postpandrial, tan característica de la diabetes tipo 2³².

Ya que la hiperglicemia es la responsable de todas las complicaciones asociadas con la diabetes³³, un control riguroso de ésta basado en la modulación de los niveles de AM podría ofrecer una valiosa alternativa (por sí misma o en combinación) a los métodos actuales de tratamiento a largo plazo de la enfermedad.

ADRENOMEDULINA Y FUNCIÓN RENAL

La AM ejerce un estricto control de la función renal y el volumen de fluido corporal a varios niveles. En primer lugar, la AM ejerce una acción directa sobre el riñón, afectando a la diuresis y natriuresis³⁴. Por otra parte, la AM puede regular el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal a todos los niveles. Se ha comprobado que inyecciones intracerebrales de AM en ratas inhiben el apetito de sal y la sed³⁵. En la hipófisis la AM es capaz de inhibir la secreción de vasopresina y ACTH³⁶, mientras que en la glándula suprarrenal regula la secreción de aldosterona³⁷.

Al igual que sucede con las otras situaciones patológicas anteriormente estudiadas, también las enfermedades renales presentan elevaciones de la concentración de AM en sangre circulante. Enfermedades tales como la deficiencia renal, aldosteronismo primario, hipertensión esencial e hipertensión maligna, van siempre acompañadas de elevaciones en la concentración de la AM que es directamente proporcional a la severidad del cuadro clínico¹⁷.

LA ADRENOMEDULINA EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

La AM ha sido hallada en todas las superficies epiteliales que separan el medio interno del externo (tegumento, aparatos respiratorio y digestivo y tracto génito-urinario, entre otros) y en todas las secreciones corporales, tales como sudor, lágrimas, leche y lavados bronquiales²¹. Esta distribución sugiere la posibilidad de que la AM tenga una función de protección frente a elementos patógenos externos. Como demostración de esta hipótesis, hemos comprobado que tanto la AM como el PAMP tienen una potente acción microbicida contra patógenos característicos tales como *Escherichia coli* y *Candida albicans*³⁸. Esta actividad se realiza mediante la apertura de canales hidrófilos en la membrana externa de los microorganismos debida a la inserción de los péptidos (AM y/o PAMP), que poseen propiedades anfífilas como se puede demostrar por ensayos de permeabilidad de la membrana externa y por espectroscopía de absorción atómica³⁸.

También se ha observado que en pacientes aquejados de shock séptico³⁹ o en animales sometidos a infecciones experimentales⁴⁰ se produce una marcada elevación de los niveles de AM en sangre, posiblemente como una medida defensiva frente a esta invasión. Cuando esta reacción se hace excesiva, pueden aparecer problemas tales como la marcada hipotensión asociada con los casos avanzados de shock séptico, que puede llegar a poner en serio peligro la vida del paciente. Curiosamente, se ha demostrado que la sobreexpresión de AM en ratones transgénicos los hace menos susceptibles a la mortalidad causada por elevadas dosis de lipopolisacárido, poniendo de manifiesto la actividad protectora que ejerce la AM frente a diversas agresiones¹⁵.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Como se ha visto en los apartados anteriores, la AM es un péptido que exhibe gran cantidad de funciones en diversas situaciones tanto normales como patológicas. El elevado número de receptores hallados hasta ahora³⁵ y los que se vayan encontrando en el futuro, junto con el reciente descubrimiento por nuestro grupo de proteínas que se unen a la AM en el plasma sanguíneo⁴¹, podrían explicar la especificidad de las distintas acciones fisiológicas en cada momento. Sin embargo, se necesita un importante esfuerzo de investigación para dilucidar este punto.

En muchas situaciones patológicas se observa una elevación en los niveles de AM. Esta elevación podría ser anterior a la enfermedad (agente causal) o posterior a ella, como consecuencia del daño tisular originado. Resolver este punto es muy importante ya que contiene la clave para las posibles aplicaciones terapéuticas de la AM y/o sus inhibidores.

Se conocen varias sustancias capaces de elevar los niveles de AM. Estas incluyen interleukinas tales como IL-1, IL-2, TNF α y β , glucocorticoides y otras hormonas peptídicas (angiotensina II, bradiquininas, sustancia P, endotelina 1, etc). También hay compuestos que reducen la expresión de AM: IL-4, interferón γ , VIP y forskolina, entre otros⁴². Potencialmente, todas estas moléculas podrían ser usadas para regular la concentración de AM en el organismo. También se conocen algunos compuestos que actúan como inhibidores de la unión de la AM a su receptor. Estos incluyen los fragmentos AM(22-52), AM(16-31) y proAM(153-185)⁴³⁻⁴⁴. Sin embargo, el inhibidor fisiológico más eficaz hasta la fecha es el anticuerpo monoclonal desarrollado en nuestro laboratorio¹⁸. Ninguno de estos compuestos es útil para su aplicación clínica y sería muy importante generar moléculas pequeñas capaces de interferir con la unión de la AM a sus receptores y proteínas de unión.

A medida que conocemos más sobre la biología de la AM se abren más campos de aplicación clínica y el creciente número de grupos de investigación que se están dedicando al estudio de este péptido hace esperar un rápido avance en nuestros conocimientos en el futuro inmediato.

BIBLIOGRAFÍA

1. KITAMURA K, KANGAWA K, KAWAMOTO M, ICHIKI Y, NAKAMURA S, MATSUI H et al. Adrenomedullin: A novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 553-560.
2. MARTÍNEZ A, CUTTITTA F, editores. *Adrenomedullin*. Amsterdam: IOS Press, 1998.
3. KAPAS S, CATT KJ, CLARK JL. Cloning and expression of cDNA encoding a rat adrenomedullin receptor. *J Biol Chem* 1995; 270: 24344-24347.
4. KAPAS S, CLARK JL. Identification of an orphan receptor gene as a type 1 calcitonin gene-related peptide receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217: 832-838.
5. MCLATCHIE LM, FRASER NJ, MAIN MJ, WISE A, BROWN J, THOMPSON N et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature* 1998; 393: 333-339.
6. MONTUENGA LM, MARTÍNEZ A, MILLER MJ, UNSWORTH EJ, CUTTITTA F. Expression of adrenomedullin and its receptor during embryogenesis suggests autocrine or paracrine modes of action. *Endocrinology* 1997; 138: 440-451.
7. MARTÍNEZ A, CUTTITTA F, TEITELMAN G. Expression pattern for adrenomedullin during pancreatic development in the rat reveals a common precursor with other endocrine cell types. *Cell Tissue Res* 1998; 293: 95-100.
8. TANAKA M, KITAMURA K, ISHIZAKA Y, ISHIYAMA Y, KATO J, KANGAWA K et al. Plasma adrenomedullin in various diseases and exercise-induced change in adrenomedullin in healthy subjects. *Intern Med* 1995; 34: 728-733.
9. KATO J, KOBAYASHI K, ETOH T, TANAKA M, KITAMURA K, IMAMURA T et al. Plasma adrenomedullin concentration in patients with heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 180-183.
10. KOBAYASHI K, KITAMURA K, HIRAYAMA N, DATE H, KASHIWAGI T, IKUSHIMA I et al. Increased plasma adrenomedullin in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1996; 131: 676-680.
11. ISHIMITSU T, NISHIKIMI T, SAITO Y, KITAMURA K, ETO T, KANGAWA K et al. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest* 1994; 94: 2158-2161.

12. ISHIYAMA Y, KITAMURA K, ICHIKI Y, NAKAMURA S, KIDA O, KANGAWA K et al. Haemodynamic effects of a novel hypotensive peptide, human adrenomedullin, in rats. *Eur J Pharmacol* 1993; 241: 271-273.
13. SZOKODI I, KINNUNEN P, TAVI P, WECKSTROM M, TOTH M, RUSKOAHO H. Evidence for cAMP-independent mechanisms mediating the effects of adrenomedullin, a new inotropic peptide. *Circulation* 1998; 97: 1062-1070.
14. CHAO J, JIN L, LIN KF, CHAO L. Adrenomedullin gene delivery reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 1997; 20: 269-277.
15. KURIHARA H, SHINDO T, MAEMURA K. Transgenic mice overexpressing adrenomedullin in vasculature. Abstracts of the National Cardiovascular Center COE Symposium. First International Symposium on Adrenomedullin and PAMP. Osaka, Japan, 1998; 39.
16. LAINCHBURY JG, COOPER GJS, COY DH, JIANG NY, LEWIS LK, YANDLE TG et al. Adrenomedullin: A hypotensive hormone in man. *Clin Sci* 1997; 92: 467-472.
17. ETO T, KITAMURA K, KATO J. Biological and clinical roles of adrenomedullin in circulation control and cardiovascular diseases. *Clin Experimental Pharmacol Physiol* 1999; 26: 371-380.
18. MARTÍNEZ A, MILLER MJ, UNSWORTH EJ, SIEGFRIED JM, CUTTITTA F. Expression of adrenomedullin in normal human lung and in pulmonary tumors. *Endocrinology* 1995; 136: 4099-4105.
19. MILLER MJ, MARTÍNEZ A, UNSWORTH EJ, THIELE CJ, MOODY TW, ELSASSER T et al. Adrenomedullin expression in human tumor cell lines. Its potential role as an autocrine growth factor. *J Biol Chem* 1996; 271: 23345-23351.
20. MARTÍNEZ A, MILLER MJ, CATT KJ, CUTTITTA F. Adrenomedullin receptor expression in human lung and in pulmonary tumors. *J Histochem Cytochem* 1997; 45: 159-164.
21. MARTÍNEZ A, ELSASSER T, MURO-CACHO C, MOODY TW, MILLER MJ, MACRI C et al. Expression of adrenomedullin and its receptor in normal and malignant human skin: A potential pluripotent role in the integument. *Endocrinology* 1997; 138: 5597-5604.
22. ZHAO Y, HAGUE S, MANEK S, ZHANG L, BICKNELL R, REES MCP. PCR display identifies tamoxifen induction of the novel angiogenic factor adrenomedullin by a nonestrogenic mechanism in the human endometrium. *Oncogene* 1998; 16: 409-415.
23. KATO H, SHICHIRI M, MARUMO F, HIRATA Y. Adrenomedullin as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for rat endothelial cells. *Endocrinology* 1997; 138: 2615-2620.
24. GARAYOA M, MONTUENGA L, MARTÍNEZ A, AN WG, NECKERS L, LEE S et al. Upregulation of adrenomedullin expression in human tumor cell lines during oxygen deprivation through hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). A possible promotion mechanism of carcinogenesis. Summer Neuropeptide Conference. Key West, FL. 1999; 35.
25. EHLENZ K, KOCH B, PREUSS P, SIMON B, KOOP I, LANG RE. High levels of circulating adrenomedullin in severe illness: correlation with C-reactive protein and evidence against the adrenal medulla as site of origin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 156-162.
26. MARTÍNEZ A, SIDHU GS, MAHESHWARI RK, CUTTITTA F. Adrenomedullin involvement in wound repair. 81st Annual Meeting of the Endocrinology Society. S. Diego, CA. 1999; 550.
27. CUTTITTA F, MONTUENGA LM, GARAYOA M, PÍO R, MILLER MJ, WALSH T et al. The role of adrenomedullin as a growth regulatory peptide in the normal and malignant setting. *J Anim Sci* 1999; 77 (Suppl. 3): 55-69.
28. MARTÍNEZ A, WEAVER C, LÓPEZ J, BHATHENA SJ, ELSASSER TH, MILLER MJ et al. Regulation of insulin secretion and blood glucose metabolism by adrenomedullin. *Endocrinology* 1996; 137: 2626-2632.
29. LÓPEZ J, CUESTA N, CUTTITTA F, MARTÍNEZ A. Adrenomedullin in nonmammalian vertebrate pancreas: An immunocytochemical study. *Gen Comp Endocrinol* 1999 (en prensa).

ADRENOMEDULLINA: UN NUEVO PÉPTIDO CON NUMEROSAS IMPLICACIONES CLÍNICAS

30. HAYASHI M, SHIMOSAWA T, ISAKA M, YAMADA S, FUJITA R, FUJITA T. Plasma adrenomedullin in diabetes. *Lancet* 1997; 350: 1449-1450.
31. NAKAMURA T, HONDA K, ISHIKAWA S, KITAMURA K, ETO T, SAITO T. Plasma adrenomedullin levels in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: close relationships with diabetic complications. *Endocrine J* 1998; 45: 241-246.
32. MARTÍNEZ A, ELSASSER TH, CUTTITTA F. Adrenomedullin regulates insulin secretion and glucose metabolism. Summer Neuropeptide Conference, Key West, FL. 1999; 28.
33. WU JT. Review of diabetes: identification of markers for early detection, glycemic control, and monitoring clinical complications. *J Clin Lab Anal* 1993; 7: 293-300.
34. EBARA T, MIURA K, OKUMURA M, MATSUURA T, KIM S, YUKIMURA T et al. Effect of adrenomedullin on renal hemodynamics and function in dogs. *Eur J Pharmacol* 1994; 263: 69-73.
35. MURPHY TC, SAMSON WK. The novel vasoactive hormone, adrenomedullin, inhibits water drinking in the rat. *Endocrinology* 1995; 136: 2459-2463.
36. SAMSON WK, MURPHY T, SCHELL DA. A novel vasoactive peptide, adrenomedullin, inhibits pituitary adrenocorticotropin release. *Endocrinology* 1995; 136: 2349-2352.
37. KAPAS S, MARTÍNEZ A, CUTTITTA F, HINSON JP. Local production and action of adrenomedullin in the rat adrenal zona glomerulosa. *J Endocrinol* 1998; 156: 477-484.
38. WALSH TJ, MARTÍNEZ A, PETER J, UNSWORTH E, CUTTITTA F. Antimicrobial activity of adrenomedullin and its gene related peptides. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 877.
39. HIRATA Y, MITAKA C, SATO K, NAGURA T, TSUNODA Y, AMAHA K et al. Increased circulation of adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1449-1453.
40. ELSASSER TH, SARTIN JL, MARTÍNEZ A, KAHL S, MONTUENGA L, PÍO R et al. Underlying disease stress augments plasma and tissue adrenomedullin responses to endotoxin: Co-localized increases in adrenomedullin and iNOS within pancreatic islets. *Endocrinology* 1999; en prensa.
41. ELSASSER TH, KAHL S, MARTÍNEZ A, MONTUENGA LM, PÍO R, CUTTITTA F. Adrenomedullin binding protein in the plasma of multiple species: Characterization by radioligand blotting. *Endocrinology* 1999 (en prensa).
42. CUTTITTA F, MILLER MJ, MONTUENGA LM, GARAYOA M, ELSASSER T, WALSH T et al. Adrenomedullin: Terra Incognita. En: Martínez A, Cuttitta F, editores. *Adrenomedullin*. Amsterdam: IOS Press, 1998: 1-26.
43. CHAMPION HC, FRIEDMAN DE, LAMBERT DG, MURPHY WA, COY DH, KADOWITZ PJ. Adrenomedullin (16-31) has pressor activity in the rat but not in the cat. *Peptides* 1997; 18: 133-136.
44. GUMUSEL B, CHANG JK, HYMAN A, LIPPTON H. Adrenotensin: an ADM gene product with the opposite effects of ADM. *Life Sci* 1995; 57: PL87-90.