

*María de los Ángeles Costa,
Carolina Caniffi, Cristina T. Arranz*

Palabras clave

Péptidos natriuréticos; ANP; BNP; CNP; cardiovascular; renal.

Abreviaturas utilizadas

ANP: péptido natriurético atrial
BNP: péptido natriurético tipo B
cGMP: guanilil-monofosfato cíclico
CNP: péptido natriurético tipo C
GC-A: guanilil ciclasa A
GC-B: guanilil ciclasa B
IL-1: interleuquina 1.
MLV: músculo liso vascular
NO: óxido nítrico
NOS: óxido nítrico sintasa
NPR-A: receptor natriurético tipo A
NPR-B: receptor natriurético tipo B
NPR-C: receptor natriurético tipo C
NT-proBNP: amino terminal-pro-BNP
PNs: péptidos natriuréticos
ROS: especies reactivas de oxígeno.
SHR: ratas espontáneamente hipertensas
TGF- β : factor de crecimiento tumoral beta.
TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

Síntesis Inicial

La función endócrina del corazón fue demostrada en los años '80 al inyectar in vivo extractos de aurícula en ratas y observar aumento de la diuresis y la natriuresis e hipotensión.

Los péptidos natriuréticos constituyen una familia de péptidos con acciones importantes en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular, regulando la presión arterial y el volumen del fluido extracelular.

Los representantes más estudiados son: el péptido natriurético atrial, el péptido natriurético tipo B y el péptido natriurético tipo C.

Sus acciones biológicas se encuentran mediadas por su interacción con tres tipos de receptores transmembrana: receptor natriurético tipo A, tipo B y tipo C.

SÍNTESIS, SECRECIÓN Y METABOLISMO DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Los tres PNs, ANP, BNP y CNP, presentan gran homología en su estructura peptídica, sin embargo poseen distintos lugares de síntesis.

Tanto el ANP como el BNP son sintetizados principalmente en el corazón y el rango de concentraciones fisiológicas de ANP es de 50 a 100 veces mayor al de BNP.¹

El ANP humano es sintetizado como una preprohormona que al ser clivado da origen al proANP siendo éste la forma mayoritaria almacenada en gránulos en la aurícula. En res-

puesta a la distensión auricular rápidamente es liberado y clivado, formando el péptido biológicamente activo de 28 aminoácidos. El ANP también se expresa en otros tejidos, a menores concentraciones, como los ventrículos cardíacos y el riñón. Entre otros estímulos para su secreción se encuentran la angiotensina II, la hormona antidiurética y las endotelinas.^{1,2}

El BNP también es sintetizado como preprohormona y clivado a prohormona, el proBNP, cuyo procesamiento deriva en NT proBNP que, finalmente deriva en el péptido con actividad biológica que corresponde al BNP circulante.¹

La expresión de ANP y BNP aumenta drásticamente en la hipertrofia cardíaca, convirtiéndose el ventrículo en el sitio principal de síntesis y liberación del BNP.¹

En condiciones fisiológicas, las concentraciones de BNP son de aproximadamente 1 pmol/L, un décimo de los valores plasmáticos de ANP, pero en individuos con insuficiencia cardíaca congestiva se eleva entre 200 y 300 veces. Este rango tan amplio de concentraciones plasmáticas, entre un individuo sano y uno enfermo, hace que el BNP sea útil como indicador de estrés cardíaco.¹

A nivel renal el procesamiento del proANP da origen a otro péptido conocido como urodilatina, que no se encuentra en la circulación sistémica, sin embargo está presente en la orina, por lo que parece ser un péptido exclusivo del riñón, presente en los túbulos colectores corticales.²

Por otra parte, el CNP se expresa en el sistema nervioso central, células del endotelio vascular y condrocitos, así como también en riñón, corazón y células sanguíneas. Es sintetizado como una preprohormona, que al ser clivada da origen al pro-CNP, el cual, forma un péptido biológicamente activo de 53 aminoácidos que es la forma mayoritaria a nivel tisular, sin bien la forma circulante que predomina es un péptido de 22 aminoácidos. A diferencia de los otros PNs, el CNP no se almacena en gránulos y su secreción es estimulada por varias citoquinas (TNF- α , TGF- β , IL-1) y por el aumento de las fuerzas de rozamiento.^{1,2}

Todos los PNs son degradados mediante dos procesos: internalización de receptores natriuréticos con posterior degradación lisosomal y degradación enzimática mediada por la endopeptidasa neutra, 24.11 la neprilisina, enzima dependiente de zinc que se localiza en la membrana plasmática.²

RECEPTORES NATRIURÉTICOS

Las acciones biológicas de los PNs están mediadas por su interacción con tres receptores transmembrana identificados en mamíferos: NPR-A, NPR-B y NPR-C.

NPR-A y NPR-B presentan un dominio extracelular de unión al ligando, un sector transmembrana hidrofóbico y un dominio intracelular con actividad catalítica de GC, por lo que se los conoce como GC-A y GC-B, respectivamente.¹

NPR-A es la forma predominante que se encuentra en los órganos periféricos y media la mayoría de las acciones del ANP y del BNP, si bien responde en menor medida a este último. Por otra parte, NPR-B se encuentra principalmente en cerebro y tejido vascular, mediando las acciones del CNP en el sistema nervioso central y en los lechos vasculares.¹

El tercer miembro de la familia de los receptores natriuréticos, NPR-C, comprende un gran dominio extracelular con una similitud del 30 % con NPR-A y NPR-B, un dominio transmembrana simple y un dominio citoplasmático pequeño.²

El receptor NPR-C además de regular la concentración de los PNs circulantes mediante su participación en la internalización y degradación de los mismos, participa en acciones biológicas de los péptidos mediante la activación de las proteínas G, la disminución de la actividad de la adenilil ciclasa y la estimulación de la fosfolipasa C.³

La activación del receptor NPR-C se encuentra implicada en la interacción de los PNs y el sistema del NO. Tanto el efecto hipotensor como el natriurético del ANP están mediados, al menos en parte, por la activación de la isoforma endotelial de la enzima NOS.⁴ El NPR-C participa en el aumento de actividad de la isoforma endotelial de la NOS inducido por el CNP a nivel cardiovascular.⁵ Este receptor también media el efecto vasodilatador de este péptido al activar la apertura de canales de K⁺ que conduce a la hiperpolarización del MLV.³

FUNCIONES DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Acciones a nivel cardíaco

A nivel cardíaco, tanto en aurícula como en ventrículo se expresan los tres tipos de receptores natriuréticos. NPR-C participa en la autorregulación autocrina/paracrina de la secreción de ANP en los miocitos cardíacos, mientras que la vía NPR-B/cGMP/Ca²⁺ sería responsable de la modulación negativa que ejerce el CNP sobre la secreción auricular de ANP.^{4,5} La liberación de ANP se encuentra regulada además por el NO, que si bien no tiene efectos en condiciones basales, puede inhibir la secreción de este péptido, en respuesta al aumento de la precarga.¹

La administración de ANP no induce taquicardia refleja y hasta puede estar asociado con bradicardia al inhibir la actividad nerviosa simpática. Por otro lado, niveles altos de ANP endógeno compensan la condición de los pacientes con insuficiencia cardíaca al reducir la precarga y la poscarga. Sin embargo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva avanzada muestran una disminución de los efectos hemodinámicos y renales del ANP.²

Si bien el CNP parecería tener un efecto bifásico sobre el inotropismo cardíaco, estudios recientes mostraron que el CNP tiene efecto inotrópico negativo, disminuyendo la sensibilidad de los miofilamentos al Ca²⁺, a través de un mecanismo mediado por el aumento de cGMP.³

Por otra parte, los PNs poseen efectos antioxidantes en el tejido cardíaco que atenúan los efectos hipertróficos y proliferativos de factores endógenos como la angiotensina II. A través de las vías que involucran NPR-A/cGMP y NPR-C/NO el ANP, ejerce efectos antihipertróficos a nivel cardíaco, mientras que el CNP también inhibe la hipertrofia del cardiomiocito por un mecanismo dependiente de NPR-B/cGMP en el que probablemente participa el NO.^{5,6}

La expresión de ANP o BNP en el ventrículo está más estrechamente asociada con la hipertrofia y con la fibrosis local en el corazón, que los niveles plasmáticos de ANP y la presión arterial sistémica. Si bien, la presencia de altos niveles plasmáticos de ANP/BNP puede ser utilizada en el pronóstico de insuficiencia cardíaca en humanos, el NT-proBNP es considerado como un mejor biomarcador de riesgo de desórdenes cardiovasculares, como es el caso de la insuficiencia cardíaca congestiva. En estos pacientes, las concentraciones tanto de ANP como de BNP aumentan por encima de los valores basales. En pacientes con insuficiencia cardíaca las concentraciones plasmáticas de BNP pueden superar de 10 a 50 veces los niveles de ANP. Además, la vida media del BNP es superior a la del ANP. El fragmento inactivo NT-proBNP posee aún mayor vida media que el BNP y los niveles plasmáticos de ambos, BNP y NT-proBNP, se encuentran notablemente elevados en condiciones fisiopatológicas de disfunción cardíaca, incluyendo la disfunción diastólica, la insuficiencia cardíaca congestiva y la embolia pulmonar.¹

Por otra parte, el BNP y el NT-proBNP también son utilizados como biomarcadores en pacientes con enfermedad renal crónica con hipertrofia ventricular izquierda y patologías de las arterias coronarias.¹

Ante el aumento de los niveles de ANP plasmáticos, podría producirse una disminución en la expresión y/o funcionalidad de los receptores NPR-A en los lechos vasculares periféricos de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica severa, hecho que se ha demostrado en animales de experimentación. La deficiencia de estos receptores promueve el aumento de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina y de los receptores de angiotensina II tipo A en ratones. En la hipertrofia cardíaca, se produce una sobreexpresión de los genes de ANP y BNP en el corazón, indicando que predominan efectos autocrinos/paracrinos de estos PNs que actuarían como un mecanismo endógeno de protección contra la hipertrofia.^{1,6}

El receptor NPR-B también tendría un papel importante en el efecto de los PNs sobre los miocitos cardíacos, independientemente del aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.⁶

Efectos vasculares

Los PNs participan en la regulación de la función vascular, al actuar tanto sobre el tono de los vasos como sobre el remodelado de los mismos. Los vasos de resistencia son particularmente sensibles al efecto vasodilatador de estos péptidos.

El BNP ejerce su efecto vasodilatador preferentemente sobre los lechos vasculares venosos, en cambio el ANP actúa principalmente sobre el sistema arterial, a través de un mecanismo que involucra la activación del receptor natriurético NPR-A y el aumento de los niveles de cGMP.²

Se postula que el ANP induce la relajación del MLV a través de la remoción del Ca^{2+} citosólico por activación de la bomba de Ca^{2+} ATPasa del sarcolema. El mecanismo propuesto involucra la activación de proteínas quinasa dependientes de cGMP que promueven la desfosforilación de la cadena liviana de miosina.^{2,7}

La excesiva proliferación de las células del MLV es un fenómeno común durante los procesos de aterosclerosis y de hipertensión. En estudios realizados en animales se observa que los PNs pueden contrarrestar los eventos tempranos que llevan a un desbalance del estado oxidativo, como es la activación de enzimas inducida por radicales libres, cambios en el pH intracelular y cambios en la concentración intracelular de Ca^{2+} , pudiendo actuar entonces como hormonas antioxidantes. Concentraciones fisiológicas de ANP (10^{-9} M - 10^{-10} M) en células de MLV de aorta de ratas contrarresta la producción de ROS liberadas por plaquetas activadas mediante la participación del receptor NPR-C. Por otra parte, a concentraciones farmacológicas, el ANP, disminuye la concentración de ROS por un mecanismo que involucra NPR-A/cGMP.⁸

En contraste el ANP en células endoteliales de vena umbilical humana, estimula la producción de anión superóxido, que parece tener un papel importante en la expresión de enzimas que, en las células endoteliales ejercen un efecto protector.⁸

Por otra parte, el CNP es un potente vasodilatador sintetizado por el endotelio vascular, y es liberado ante la injuria del vaso. Posee una importante función regulatoria a nivel local que, a diferencia de los otros PNs, actúa tanto sobre las células del MLV arterial como venoso. En vasos de resistencia coronarios y mesentéricos, el CNP actúa como el factor hiperpolarizante derivado de endotelio induciendo relajación a través de la interacción con el receptor NPR-C. La relajación inducida por el CNP sobre los vasos coronarios involucra la vía NO-cGMP, promoviendo la activación proteínquinasas dependientes de cGMP, mientras que en lechos pulmonares induce la apertura de canales de K^{+} .⁸ En arteria aorta de SHR, el efecto vasorrelajante del CNP, estaría mediado por su interacción con el receptor NPR-C, la activación de la isoforma endotelial de la NOS, a través de un mecanismo Ca^{2+} -calmodulina dependiente.⁵

El CNP, además de sus efectos sobre el tono vascular, posee acciones antiproliferativas sobre el MLV. En cultivos de MLV de arterias coronarias humanas, el CNP inhibe la migración celular inducida por LDL oxidada, a través de un mecanismo dependiente de cGMP. El CNP, inhibe el crecimiento de la neointima luego de una injuria arterial, involucrando al receptor NPR-C.⁷

Regulación de la función renal

El ANP juega un papel importante en la regulación de la función renal por sus acciones natriuréticas, diuréticas y vasorrelajantes. Los sitios de acción del ANP a nivel renal incluyen la médula interna, tubos colectores, glomérulos y células mesangiales. El sistema ANP/NPR-A facilita la excreción de sal y agua, aumentando la tasa de filtrado glomerular.²

Las acciones intracelulares del ANP en las células renales incluyen la activación de la guanilil ciclasa y la reducción de la actividad de la adenilil ciclasa y de la fosfolipasa C y la disminución del influjo de sodio. Está

demostrado que los efectos renales del ANP están mediados, al menos en parte, por la interacción del péptido con los receptores NPR-A y/o NPR-C y la activación del sistema del NO.⁹

Concentraciones fisiológicas de ANP disminuyen significativamente la secreción de renina en el riñón, disminuyendo tanto la concentración plasmática de renina como la de aldosterona, ya que también inhibe la síntesis y liberación de aldosterona por la glándula suprarrenal vía NPR-C o NPR-A.²

La urodilatina, que proviene del procesamiento del proANP, ejerce un efecto regulador de la excreción renal de sodio.²

En cuanto al BNP, a dosis fisiológicas, induce natriuresis y diuresis sin cambios en el flujo renal o en la tasa de filtrado glomerular, mientras que a dosis superiores, el BNP induce un aumento del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular.²

Tanto el ANP como el BNP aumentan la relación presión-natriuresis y disminuyen la presión auricular. Además, se ha postulado la existencia de una retroalimentación mediada por cloruro que ejercería control sobre el receptor NPR-A en el riñón y jugaría un importante papel en la natriuresis inducida por el ANP.²

El CNP, que se encuentra presente en el riñón, posee propiedades renoprotectoras regulando procesos de fibrosis que caracterizan los cambios estructurales que ocurren en el riñón y contribuyen al aumento del riesgo en la insuficiencia renal o cardíaca en los pacientes adultos mayores. Estudios realizados en animales, muestran que la concentración plasmática de CNP disminuye con la edad, mientras que la excreción renal del péptido y su relación con la concentración plasmática aumentan. Tal vez, el hallazgo más novedoso del CNP a nivel renal, sea entonces su utilidad como biomarcador no invasivo de alteraciones preclínicas renales propias del envejecimiento, particularmente fibrosis.¹⁰

Perspectivas

Si bien está demostrada su utilidad diagnóstica, la amplia gama de efectos de los PNs puede ser la base para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas de gran beneficio en pacientes con problemas cardiovasculares, incluyendo la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial.

Bibliografía sugerida

1. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *Journal of Cardiology* 2011; 57: 131-140.
2. Pandey KN. Emerging Roles of Natriuretic Peptides and their Receptors in Pathophysiology of Hypertension and Cardiovascular Regulation. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2(4): 210-226.
3. Costa MA, Arranz CT. New aspects of the interactions between the cardiovascular nitric oxide system and natriuretic peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 2011 406: 161-164.
4. Costa MA, Elesgaray R, Caniffi C, y Col. Role of nitric oxide as a key mediator on cardiovascular actions of atrial natriuretic peptide in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: (3) H778-H786.
5. Caniffi C, Arranz C, Costa MA, y Col. C-type natriuretic peptide in spontaneously hypertensive rats: nitric oxide system as a mediator. *Peptides* 2010; 31:1309-1318.
6. Calvieri C, Rubattu E, Volpe M. Molecular mechanisms underlying cardiac antihypertrophic and antifibrotic effects of natriuretic peptides. *J Mol Med* 2012; 90:5-13.
7. Woodard GE, Rosado JA. Natriuretic peptides in vascular physiology and pathology. *Int Rev Cell Mol Biol* 2008; 268:59-93.
8. De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, y Col. Atrial natriuretic peptide and oxidative stress. *Peptides* 2010; 31: 1412-1419.
9. Elesgaray R, Caniffi C, Costa MA, y Col. Renal actions of atrial natriuretic peptide in spontaneously hypertensive rats: the role of nitric oxide as a key mediator. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302: F1385-F1394.
10. Sangaralingham SJ, Heublein DM, Grande JB, y Col. Urinary C-type natriuretic peptide excretion: a potential novel biomarker for renal fibrosis during aging. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301: 5 F943-F952