

El péptido atrial natriurético

Alfonso Najera Gutiérrez, Teresa I. Fortoul Van der Goes y Roberto Barrios del Valle,
Facultad de Medicina, UNAM



HEMEROBIBLIOTECA
"VALENTÍN GÓMEZ FARIAS"
Facultad de Medicina
U. N. A. M.

La función del corazón en los organismos vivos, se conoce desde que William Harvey,¹² en 1628, dio a conocer sus resultados del "estudio de los movimientos de la sangre de los animales" de donde él concluye que el corazón es una bomba que distribuye la sangre a través de conductos por todo el cuerpo; actualmente, se plantea la posibilidad de que el corazón no sólo sea una bomba, sino que realice otras funciones.

Bruno Kisch¹⁵, del Colegio Americano de Cardiología, descubre unos cuerpos densos en las aurículas del cobayo. Más tarde James Jamieson y E. Palade¹³, de la Facultad de Medicina de Yale, afirmaron que los cuerpos densos vistos por Kisch se encontraban en todos los mamíferos vertebrados y mediante sus observaciones, al microscopio electrónico, se dieron cuenta que los cuerpos densos eran muy parecidos a los gránulos de almacén de las glándulas endocrinas y las llamaron gránulos atriales. Martínez-Palomo¹⁷ en 1966, corrobora las observaciones de Kisch y de Jamieson-Palade pensando que podrían ser residuos de formaciones lisosomales. En 1979 Cantin⁴ encuentra por medio de un estudio de aminoácidos marcados, que los gránulos contenían un péptido específico, cuya concentración era mayor en el atrio derecho que en el izquierdo. En 1977 Wardener²⁸, encontró que el número de gránulos aumentaba cuando se eleva la cantidad plasmática de sodio, lo que implicaba que los gránulos almacenaban una sustancia relacionada con el equilibrio del sodio. En 1978 De Bold⁶ de Ontario, determinó algunas propiedades bioquímicas de los gránulos y concluye no haber detectado reacciones positivas para carbohidratos, ni para grasas; pero, sí para proteínas específicamente cadenas polipeptídicas. Huet¹¹ en 1979 realiza una clasificación morfológica de los gránulos atriales, en donde considera que los gránulos pueden ser redondos u ovalados, que se encuentran limitados por una membrana circundante moderadamente densa y ligeramente refractable. Seiden²¹ en el mismo año clasifica a los gránulos en 4 tipos, de acuerdo a su tamaño, caracte-

rísticas de localización en el citoplasma y relación con organelos.

Del tipo "A" son redondos y tienen una matriz lisa y electrodensa;

Del tipo "B" son ovoides y tienen una matriz fibrogranular.

Estos dos tipos son de medidas similares que van de 1 a 4 micras cuadradas de diámetro, y éstos con frecuencia se localizan en los polos nucleares.

Del tipo "D" son gránulos más pequeños que miden de .06 a 1 micra cuadrada y, de preferencia, se localizan en el subsarcoplasma. Se refiere que la diferencia entre los diferentes tipos de gránulos es desconocida, y que puede depender exclusivamente de los tipos de fijadores empleados.

Del tipo "C" refieren no clasificarlos como gránulos sino como precursores de ellos antes de desprenderse del aparato de Golgi (Figura 1).

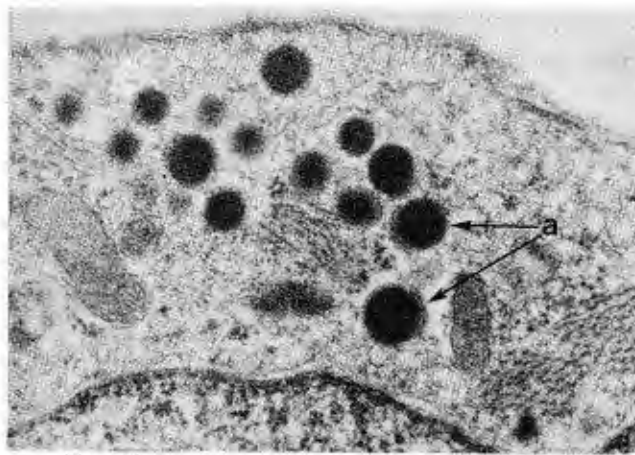


Fig. 1. Micrografía electrónica de miocito de rata en la que se observan los gránulos atriales (a). Nótese la diversidad de diámetros y densidades (45,000X).

Huet¹¹, en el mismo año, utiliza algunos métodos para identificar si están relacionados los gránulos de alguna manera con adrenalina y noradrenalina. Descubre que ejercen cierta acción sobre su crecimiento, pero que los

gránulos no contienen dichas sustancias. En 1980 De Bold⁷ produjo en su laboratorio una diuresis y natriuresis en ratas, a las cuales inyectó un extracto atrial de ratas homólogas y refiere que este efecto fue rápido y de corta duración, concluyendo que los atrios contienen realmente el factor natriurético.

Cantin⁴ identificó, bioquímicamente, al tercer factor. Esto lo logró mediante investigaciones con anticuerpos marcados, y fue él quien lo llamó "factor natriurético atrial" (FNA), también reafirma el hecho de la existencia de más gránulos con una relación de 3:1, en el atrio derecho, una vez determinada la localización de la secreción del FNA, logra sintetizarlo y descubre que constituye la parte activa de una molécula con un núcleo de 21 aminoácidos, precursora con un peso molecular de 3060, la hormona activa se encuentra unida a un péptido inactivo de 100 aminoácidos, y a un péptido de señalación de 24, que se adhiere cuando se sintetiza la molécula y se pensó, en aquellos tiempos que en el hombre la secuencia es igual que en la rata, lo que se corrobora más tarde. Yamanaka²⁷ refiere que las propiedades estructurales del código genético del FNA, consta de 3 exones separados por 2 intrones y que la organización es la de un gen común eucariótico. Oikawa¹⁹ agrega que el RNA específico es transcrito de un código genético de DNA, que da un precursor que se conoce como pro-peptina.

Los investigadores se han abocado, actualmente, a determinar la actividad del péptido en diversas patologías y, para 1984, I. Tanaka²⁶, mediante estudios de radioinmunoanálisis, demostró que el hipotálamo participa en el mecanismo que desencadena la liberación del FNA, su estudio lo realizó en ratas; de las cuales obtuvo un extracto hipofisiario que administró a ratas homólogas, y obtuvo una rápida diuresis y natriuresis, concluyendo que dentro del funcionamiento del sistema nervioso central se podría encontrar, también, un mecanismo de estimulación para la secreción del FNA, regulado por medio de la hipófisis posterior.

En 1985, Cantin² intentó la clonación y secuencia del gen FNA, así como la obtención de anticuerpos contra la hormona, intentó insertar el gen en levaduras y bacterias sin obtener resultados favorables, realizó también intento inmunológico en seres humanos. Tang y Jian²⁵ de la Universidad de Beijing, China, en ese mismo año realizaron estudios en seres humanos, el primero logró obtener un preparado del FNA, purificado y sintetizado, el cual aplicó por vía endovenosa a individuos voluntarios, por un lapso de 5 horas en solución glucosada al 5%, y obtuvo como resultado una rápida diuresis y natriuresis, una

disminución en los volúmenes circundantes de la tensión arterial y cardiaca, demostró que la actividad biológica del péptido fue igual a la de los animales estudiados previamente. Masao¹⁶ planteó que el FNA tiene un efecto auxiliar para resolver el edema pulmonar y/o insuficiencia cardiaca, lo que lo llevó a sugerir que el péptido podría tener una acción terapéutica en pacientes con hipertensión. Cole⁵ afirma que el péptido produce alteraciones relacionadas con la alteración de líquidos y electrólitos.

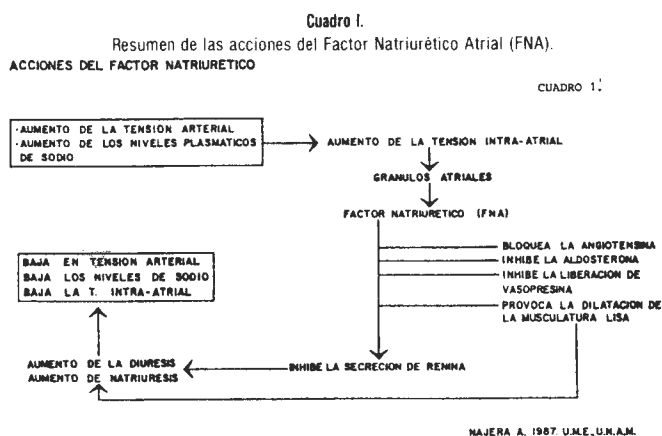
En 1986, Harold⁹ realizó un estudio en Hamsters con cardiopatías. El refiere que la existencia del incremento del FNA en el plasma encontrado en sus estudios, es debido a la hipertrofia atrial que induce un estímulo constante para la secreción del péptido almacenado en los gránulos atriales. Rankin²⁰ observó que la secreción del FNA, no está relacionada con el ritmo cardiaco ni con el sistema parasimpático, y que sólo los cambios de tensión intraauriculares y los niveles plasmáticos de sodio estimulan la secreción del FNA.

Steven Atlas¹ publicó que el FNA tiene 4 efectos bien delimitados que son:

- a) VASODILATACION, a nivel de vasos sanguíneos y capilares;
- b) BLOQUEO DE LA ANGIOTENSINA Y ALDOSTERONA;
- c) INHIBICION de la secreción de la renina y,
- d) NATRIURESIS.

Y agrega que el FNA se asocia bien con las tiazidas, no induce la salida de potasio y promueve la movilización de calcio a nivel intracelular (Cuadro I). Cantin³ menciona que el FNA cuando se libera, viaja a través de las arterias hacia los puntos efectores como son: los riñones, glándulas suprarrenales, cerebro y otros tejidos involucrados directamente con el complejo homeostático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, refiere que la actividad del FNA no requiere consumo de oxígeno ni degradación de glucosa, a diferencia de otros mecanismos bioquímicos el también habla de cierta actividad en la movilización del calcio intracelular y su localización en algunas membranas; demostró que el FNA actúa en el hipotálamo sobre la vasopresina y observó, también, que en cierta forma influye sobre la presión intraocular sin saber exactamente cómo. El asegura que el péptido es hipotensor y ayuda a controlar la insuficiencia cardiaca congestiva.

En el simposio realizado en California, en 1986, "péptido atrial natriuretico, I, II"²³, se llegaron a conclusio-



nes importantes acerca de la localización exacta de los gránulos productores, de la actividad biológica y del comportamiento del péptido en estados normales y patológicos. Entre otros estudios uno de los más relevantes es: el logro de la obtención de 8 tipos de derivados del péptido original, esto por secuenciación de aminoácidos; los cuales se están utilizando para los diferentes modelos experimentales en el mundo.

En Japón (1987), los investigadores continúan estudiando afanosamente el FNA y sus aplicaciones en seres humanos. H. Shionoiri²² ha administrado el alfa péptido natriurético humano, por vía intranasal a individuos sanos, obteniendo una rápida diuresis y natriuresis, con un periodo de corta duración. Takako²⁴ hace referencia sobre la alteración de los gránulos atriales en lesiones miocárdicas por distrofia, comentando que el número de gránulos encontrados en los distrofias en comparación de un grupo control, es menor en número y diámetro, concluyendo que el FNA podría estar alterado en estas patologías. John¹⁴ intenta la determinación del FNA en

plasma humano con el uso de anticuerpos monoclonales y refiere ser una técnica que podría aportar el diagnóstico de algunas patologías; tomando en cuenta los niveles plasmáticos del FNA.

Gerzer¹⁰ 1987, ha realizado estudios acerca de la especificidad celular del péptido, así como de los mecanismos responsables del aumento del AMP cíclico para su acción, la movilización de electrolitos y su relación con la adenilciclasa.

Numerosos investigadores de laboratorios prestigiados, empleando las técnicas más avanzadas, dedican por completo su tiempo al estudio de este péptido, tratando de encontrar y conocer realmente su función en el organismo humano.

En México, 1987, el Dr. H. de León⁸ publicó un estudio realizado en ratas con hipertensión espontánea, donde él nos habla de la actividad y cuantificación del FNA, además de los efectos encontrados en la musculatura lisa. Najera¹⁸ UNAM 1987, nos hace referencia en un estudio realizado en ratas Wistar diabéticas inducidas con estreptozotocina, que los gránulos atriales que contienen el péptido se encuentran alterados cualitativamente en relación con el grupo control, y sugiere que la acción de algunos medicamentos alteran los gránulos atriales y que podrían repercutir sistemáticamente en diversas patologías.

El futuro del péptido es incierto, los hallazgos encontrados, a la fecha, nos orientan a pensar que sería de gran utilidad clínica el conocer y manejar su actividad biológica. Se espera que el avance de la ciencia y la evolución de la tecnología nos resuelva las preguntas que nos planteamos para incorporar nuevos y revolucionarios conocimientos sobre las funciones del corazón.

Referencias

- 1.- Atlas, S.A.: Peptide atrial natriuretic a new factor in hormonal control of blood pressures and electrolyte homeostasis. *Ann Rev. Med.* 37:397-414, 1986.
- 2.- Cantin, M. and Genest, J.: The heart and Natriuretic Factor. *Endocrine Rev.* 6 (No. 2): 56-70, 1985.
- 3.- Cantin, M. and Genest, J.: El corazón como glándula endocrina. *Inv. y Ciencia*, 36:4-65, 1986.
- 4.- Cantin, M. and Kennedy, T.: Ultraestructural cytochemistry of atrial muscle cell. *Anat. Rec.* 193:55-70, 1979.
- 5.- Cole, F. E.: Dehydration attenuates the acute natriuretic responses to rat atriopeptin III. *Life Sciences*, 38:2015-2018, 1986.
- 6.- De Bold, A. J.: Atrial specific granules of the heart light microscope staining and histochemical reaction. *J. Histochem. Cytochem.* 26:1094-1102, 1978.
- 7.- De Bold, A. J.: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extraction rat. *Life Sciences*, 28:89-94, 1980.
- 8.- De León, H.: Decreased ANF atrial content and vascular reactivity of ANF in spontaneous and renal hypertensive rats. *Life Sciences*, 41:341-348, 1987.
- 9.- French, H. A.: Plasma and atrial content of atrial natriuretic factor in cardiomyopathic hamster. *Life Sciences* 39:1151-1159, 1986.
- 10.- Gerzer, R.: Cellular mechanisms of action of Atrial Natriuretic Factor. *Klin. Wochenschr.* 65:109-114, 1987.
- 11.- Huet, M. and Cantin, M.: Ultraestructural cytochemistry of atrial muscle cell characterization of the carbohydrate of specific granules. *Lab. Invest.* 30:55-70, 1979.
- 12.- Izquierdo, J. J.: Harvey indicador del método experimental. Vol 2 Edit. Educación y Ciencia, México, 289-312, 1936.
- 13.- Jamieson, J. D.: Specific granules in atrial muscle. *J. Cell Biol.* 23:151-172, 1964.
- 14.- John, A.: The use of a monoclonal antibody to measure plasma Atriopeptin in rat. *Life Sciences*, 8:1991-1997, 1986.
- 15.- Kisch, B.: Electronmicroscopy of the atrium heart. *Exp. Med. Surg.* 1:14-99, 1956.

- 16.- Masao, T.: Effect of atrial natriuretic factor on the plasma aldosterone response to potassium infusion in rat. *Life Sciences*, 39:359-364, 1986.
- 17.- Martínez Palomo, A.: Electron microscopy observations on myocardial specific granules and residual bodies vertebrates. *Anat. Rec.* 154: 473, 1966.
- 18.- Nájera, G. A.: Morfometría de gránulos atriales en diabetes experimental. *Memorias XXX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas*, C41, 1987.
- 19.- Oikawa, S.: Cloning and sequence analysis of the DNA for the rat atrial natriuretic factor precursor. *Nature* 309:719-722, 1984.
- 20.- Rankin, A. J.: Tachicardia releases atria natriuretic peptide in the anesthetized rabbit. *Life Sciences*, 38:1951-1957, 1986.
- 21.- Seiden, D.: Specific granule of the rat atrial muscle cell. *Anat. Rec.* 587-602, 1979.
- 22.- Shionoiri, H.: Intranasal administration of alpha human, natriuretic peptide produces a prolonged diuresis in healthy man. *Life Sciences*, 38:773-778, 1986.
- 23.- Symposium. Atrial natriuretic factor I and II, *Federation Proceedings*, 45, No. 7:2079-2118, 1986.
- 24.- Takako, N.: Myocardial lesions and alteration of atrial granularity indystrophic mice. *Archivum Histologicum Japonicum*, 50:335-346, 1987.
- 25.- Tang, J.: Human atrial natriuretic polypeptide in normal volunteers. *Chinese Medical Journal*, 98:783-786, 1985.
- 26.- Tanaka, N.: Atrial natriuretic in rat hypothalamus atrial and plasma determination by specific by radioimmunossays. *Bioch. and Res. Com.*, 38:663-668, 1984.
- 27.- Yamanaka, M.: Cloning and sequence analysis of the DNA encoding a precursor for human atrial natriuretic, polypeptide. *Nature*. 6:309-324, 1984.
- 28.- Wardener, H.E.: Natriuretic hormone. *Clin. Sci. Mol. Mod.* 53:1-8, 1977.
- 29.- William, L.: Effect of atriopeptin III on renin release in vitro. *Life Sciences*, 39:993-1001, 1986.

Agradecimientos

A la Srita. Silvia Resendiz Pastrana por su apoyo mecánográfico, a la Q.F.B. Elena B. Oliva Ramírez y al Sr. Tomás Cruz Méndez por su apoyo técnico.