



Revista Argentina de Cardiología
ISSN: 0034-7000
revista@sac.org.ar
Sociedad Argentina de Cardiología
Argentina

GONZÁLEZ BOSC, LAURA V.

Péptido natriurético tipo C: posible estrategia terapéutica para la hipertensión y el daño de
órgano blanco

Revista Argentina de Cardiología, vol. 83, núm. 2, abril, 2015, pp. 89-91

Sociedad Argentina de Cardiología

Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305339281004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Péptido natriurético tipo C: posible estrategia terapéutica para la hipertensión y el daño de órgano blanco

C-type natriuretic peptide: Possible Therapeutic Strategy for Hypertension and Target Organ Damage

LAURA V. GONZÁLEZ BOSCH¹

El trabajo de Caniffi y colaboradores (1) que se publica en este número de la *Revista* representa un paso adelante en la determinación preclínica del uso del péptido natriurético tipo C (CNP) como una nueva estrategia terapéutica para tratar la hipertensión arterial y el daño de órgano blanco asociado con esta enfermedad. La elevación de la presión arterial por arriba de los valores normales (140 mm Hg para la presión sistólica y 90 mm Hg para la diastólica) es una de las mayores causas del desarrollo de enfermedades cardiovasculares, las que a su vez constituyen la primera causa de mortalidad en la población mundial.

IMPORTANCIA DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO C

El CNP pertenece a una familia de péptidos vasoactivos que incluye, además, el péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético cerebral (BNP). El ANP y el BNP son principalmente producidos y almacenados en el corazón endocrino. El CNP es producido principalmente por el tejido nervioso y por el endotelio vascular. El CNP actúa uniéndose al receptor de péptidos natriuréticos tipo C (NPR-C). Este receptor se expresa en abundancia en la membrana plasmática de las células endoteliales. Inicialmente se describió como receptor de depuración (*clearance*) de los péptidos natriuréticos; luego se descubrió que el NPR-C está acoplado a la proteína G inhibitoria tipos 1 y 2 (G_{i1} y G_{i2}). (2) Su activación provoca un aumento en la actividad de fosfolipasa C-beta 3 y la inhibición de la adenilato ciclasa. Estas acciones disminuyen la concentración citosólica de monofosfato 3',5'-cíclico de adenosina (cAMP) y aumentan la de trifosfato de inositol y de diacilglicerol. (2, 3) Esto último induce un aumento del Ca^{2+} citosólico. El aumento en la concentración de Ca^{2+} produce la activación de la enzima endotelial que sintetiza óxido nítrico (eNOS); (3) el óxido nítrico (NO) es una molécula gaseosa que se difunde libremente en el músculo liso vascular e induce vasodilatación. Este mecanismo se demostró *ex vivo* en arterias de resistencia y en la microcirculación. (3-6) A su vez, el efecto vasodilatador del CNP mediado por el NO fue puesto en evidencia *in vivo*, al administrar en forma aguda el péptido en ratas y observarse una disminución

significativa de la presión arterial, acompañada por un aumento en la producción de metabolitos del NO y en la actividad de la eNOS. (7-9) Por ende, estos hallazgos sugieren que el CNP tendría un papel importante en la regulación de la presión arterial. (3, 10)

IMPORTANCIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Se define hipertensión arterial a una presión arterial sistólica mayor de 140 mm Hg y diastólica mayor de 90 mm Hg. Existe una correlación lineal, continua y positiva entre los niveles de presión arterial y el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Dentro de las enfermedades cardiovasculares asociadas con hipertensión arterial se encuentran los accidentes cerebrovasculares, el infarto agudo de miocardio, la angina de pecho, la revascularización coronaria, la insuficiencia cardíaca, la retinopatía, la insuficiencia renal y la enfermedad vascular periférica. El aumento de la presión arterial raramente produce síntomas. Por estos motivos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como un “asesino silencioso e invisible”.

En 2008, el 40% de los adultos mayores de 25 años del mundo entero padecían hipertensión arterial. La prevalencia es menor en países más desarrollados y es de aproximadamente el 35% (OMS, 2013). En la Argentina, entre los años 2008 y 2009, la prevalencia de hipertensión arterial en la población general era del 33,5%. (11)

La hipertensión arterial puede prevenirse a través de campañas de salud pública para aumentar el conocimiento general de las complicaciones asociadas con esta enfermedad y cómo combatirla disminuyendo el consumo de sodio en la dieta, aumentando el ejercicio físico, aumentando la calidad y el acceso a medicina preventiva y disminuyendo el consumo de alcohol y tabaco.

El tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial avanzó significativamente en las últimas décadas. Los fármacos más utilizados son los inhibidores del sistema renina-angiotensina, los diuréticos, los antagonistas de los receptores adrenérgicos y los antagonistas de los canales del calcio. A pesar de estos

REV ARGENT CARDIOL 2015;83:89-91. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i2.5850>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2015;83:94-100. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i2.4292>

¹ Cell Biology and Physiology Department. Health Sciences Center, University of New Mexico. Albuquerque, NM, 87110

avances, el estudio clínico RENATA, conducido en la Argentina, mostró que el 52,8% de los pacientes hipertensos que recibían tratamiento no controlaban su presión arterial. (11) Por estas razones, es importante intensificar la investigación de los mecanismos involucrados en el desarrollo de la hipertensión arterial para generar nuevas estrategias terapéuticas para controlar la presión arterial.

El trabajo de Caniffi y colaboradores (1) muestra que la administración crónica, por 14 días, de CNP a ratas espontáneamente hipertensas disminuye de manera significativa la presión arterial sistólica y aumenta la función del ventrículo izquierdo sin disminuir la hipertrofia ventricular presente en estas ratas. El CNP disminuyó la presión arterial sistólica alrededor de 15 mm Hg. Interesantemente, estudios clínicos controlados con un grupo placebo sugieren que una disminución de la presión sistólica de entre 10 y 12 mm Hg en pacientes hipertensos reduce el riesgo de accidentes cerebrovasculares en un 40%, pero disminuye solo un 14% el riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria crónica. (10, 12) Por el contrario, recientes metaanálisis de varios estudios clínicos sugieren que no es tan importante el valor absoluto de disminución en la presión arterial, sino la clase de fármaco antihipertensivo utilizado o la combinación de fármacos para observar una disminución en el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares. (13)

Es importante destacar que en el trabajo de Caniffi y colaboradores (1) la administración de CNP no afectó la presión arterial sistólica ni la función ventricular en las ratas control, lo cual sugiere que el CNP no tiene efectos adversos sobre el sistema cardiovascular en condiciones fisiológicas. También evaluaron el efecto de la administración crónica de CNP en la reactividad vascular. El CNP disminuyó la respuesta vasoconstrictora a la fenilefrina en la aorta de ratas espontáneamente hipertensas y aumentó la respuesta vasodilatadora de la acetilcolina. A su vez, la administración de CNP aumentó la actividad de la eNOS tanto en la aorta como en el ventrículo izquierdo en ambos grupos, ratas control y ratas espontáneamente hipertensas, lo que sugiere que la vía del NO participa en los efectos beneficiosos del CNP, como se describió anteriormente. (7-9)

Li y colaboradores (14) mostraron recientemente que la administración crónica de un agonista específico de NPR-C, el C-ANP4-23, en ratas prehipertensas previene el desarrollo de hipertensión arterial en el mismo modelo utilizado por Caniffi y colaboradores. (1) En forma similar al trabajo de estos autores, cuando el C-ANP4-23 fue administrado por 2 semanas a ratas adultas espontáneamente hipertensas, la presión arterial disminuyó 60 mm Hg acompañado por una disminución en la frecuencia cardíaca, no afectó la hipertrofia cardíaca y restauró la respuesta vasodilatadora al carbacol en un 80%. Sin embargo, el mecanismo de acción del C-ANP4-23 en este estudio involucró una disminución del estrés oxidativo y de los niveles de NO.

Interesantemente, Lorget y colaboradores sintetizaron un análogo del CNP, el BMN 111, que es resistente a la degradación por endopeptidasas neutras; por lo tanto, extiende su vida media manteniendo las mismas propiedades farmacológicas que el CNP. (15) El efecto del BMN 111 sobre el sistema cardiovascular aún no se ha comunicado. Dado que la vida media del BMN 111 es más larga que la del CNP, su aplicación clínica aumentaría, ya que podrían utilizarse dosis menos frecuentes y obtener los mismos beneficios clínicos. A su vez, quizá pueda formularse para administración oral en vez de subcutánea. (15)

En resumen, los estudios tanto *in vitro* como *in vivo* sugieren que el CNP o sus análogos tienen un gran potencial de ser desarrollados como nuevas estrategias terapéuticas para tratar la hipertensión arterial y prevenir el daño de órgano blanco. Esto constituye una prioridad de salud pública, a la luz de la importancia que tienen las enfermedades cardiovasculares en las tasas de mortalidad a nivel global.

Declaración de conflicto de intereses

González Bosc L. ha obtenido subsidios del NIH y recibido honorarios por consultoría de Actelion. (Ver formularios de conflicto de intereses del autor en la web/Material suplementario)

BIBLIOGRAFÍA

- Caniffi C, Sueiro L, Bouchet G, Romero M, Barrionuevo E, Arranz C, Costa MA. Respuesta cardiovascular a la administración crónica de péptido natriurético tipo C en ratas espontáneamente hipertensas. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:94-100.
- Murthy KS, Makhoul GM. Identification of the G protein-activating domain of the natriuretic peptide clearance receptor (NPR-C). *J Biol Chem* 1999;274:17587-92. <http://doi.org/d48sxp>
- Andrade FA, Restini CB, Grando MD, Ramalho LN, Bendhack LM. Vascular relaxation induced by C-type natriuretic peptide involves the Ca(2+)/NO-synthase/NO pathway. *PLoS One* 2014;9:e95446. <http://doi.org/zsx>
- Garcha RS, Hughes AD. CNP, but not ANP or BNP, relax human isolated subcutaneous resistance arteries by an action involving cyclic GMP and BKCa channels. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7:87-91. <http://doi.org/dk7jsc>
- Brunner F, Wölkart G. Relaxant effect of C-type natriuretic peptide involves endothelium and nitric oxide-cGMP system in rat coronary microvasculature. *Cardiovasc Res* 2001;51:577-84. <http://doi.org/b74g2b>
- Amin J, Carretero OA, Ito S. Mechanisms of action of atrial natriuretic factor and C-type natriuretic peptide. *Hypertension* 1996;27:684-7. <http://doi.org/zsz>
- Brunner F, Wölkart G. Endothelial NO/cGMP system contributes to natriuretic peptide-mediated coronary and peripheral vasodilation. *Microvasc Res* 2001;61:102-10. <http://doi.org/d4xvf5>
- Costa MA, Elesgaray R, Caniffi C, Fellet A, Arranz C. Role of cardiovascular nitric oxide system in C-type natriuretic peptide effects. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;359:180-6. <http://doi.org/b8dq55>
- Caniffi C, Elesgaray R, Gironacci M, Arranz C, Costa MA. C-type natriuretic peptide effects on cardiovascular nitric oxide system in spontaneously hypertensive rats. *Peptides* 2010;31:1309-18. <http://doi.org/b8s8rh>
- Rose RA, Giles WR. Natriuretic peptide C receptor signalling in the heart and vasculature. *J Physiol* 2008;586:353-66. <http://doi.org/dkjpjz9>
- Marin MJ, Fábregues G, Rodríguez PD, Díaz M, Páez O, Alfie J y cols. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento,

tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:121-9.

12. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13. <http://doi.org/bzsqqj>

13. Sever PS, Poulter NR. Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. *Circulation* 2006;113:2754-74. <http://doi.org/cqsks9>

14. Li Y, Sarkar O, Brochu ML, Anand-Srivastava MB. Natriuretic peptide receptor-C attenuates hypertension in spontaneously hypertensive rats: Role of nitroxidative stress and Gi proteins. *Hypertension* 2014;63:846-55. <http://doi.org/zs2>

15. Lorget F, Kaci N, Peng J, Benoist-Lasselin C, Mugniery E, Oppeneer T, et al. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a *Fgfr3* mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet* 2012;91:1108-14. <http://doi.org/zs3>