

Piotr J. STRYJEWSKI¹
 Bohdan NESSLER²
 Katarzyna CUBERA³
 Jadwiga NESSLER²

Peptydy natriuretyczne. Historia odkrycia, budowa chemiczna, mechanizm działania oraz metabolizm. Podstawy zastosowania diagnostycznego i leczniczego

¹Oddział Kardiologii i Elektroterapii. Szpital Specjalistyczny im. Edwarda Szczeklika W Tarnowie
 Ordynator:
 Lek. med. Ewa Krupa

²Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie
 Kierownik:
 Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler

³Poradnia Protetyki Stomatologicznej. Uniwersytecka Klinika Stomatologiczna w Krakowie
 Kierownik Poradni:
 Dr hab. n. med. Grażyna Wiśniewska

Dodatkowe słowa kluczowe:
 peptydy natriuretyczne
 BNP
 NT-proBNP

Additional key words:
 natriuretic peptide
 BNP
 NT-proBNP

Peptydy natriuretyczne (NP) to grupa białek syntetyzowanych i wydzielanych przez serca ssaków. Wszystkie NP są syntetyzowane z prohormonów, posiadają 17-aminokwasową pierścieniową strukturę, zawierającą dwie reszty cysteinowe, połączone wewnętrznym wiązaniem dwusiarczkowym. Charakteryzują się szerokim zakresem działania, głównie poprzez ich receptory błonowe. Działają moczopędnie, natriuretycznie oraz zwiózczająco na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, w wyniku czego biorą udział w regulacji gospodarki wodnej i elektrolitowej oraz ciśnienia krwi. Wpływają również na układ hormonalny oraz nerwowy. Efekt neurohormonalnej regulacji krążenia polega głównie na antagonizmie z układem renina – angiotensyna – aldosteron. Przedstawicielami NP są: przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*), mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*), peptyd natriuretyczny typu C (CNP, *C-type natriuretic peptide*) urodylatyna oraz DNP (*dendroaspis natriuretic peptide*), nie występujący w organizmie ludzkim. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oznaczenie NT-proBNP znalazło zastosowanie w diagnostyce ostrej oraz przewlekłej niewydolności krążenia, w stratyfikacji ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych oraz w zatorowości płucnej. Ponadto istnieją prace, których autorzy udowodnili przydatność oznaczenia NT-proBNP w wadach zastawkowych, migotaniu przedsionków oraz omdleniach. Rekombinowany ludzki ANP - Carperityd oraz BNP – Nesirytyd, znalazły zastosowanie w leczeniu wspomagającym duszności w ostrej niewydolności krążenia.

Historia odkrycia peptydów natriuretycznych

Historia odkrycia peptydów natriuretycznych (NP, *natriuretic peptide*) sięga roku

Natriuretic peptides (NP) are the group of proteins synthesized and secreted by the mammalian heart. All the NP are synthesized from prohormones and have 17-amino acid cyclic structures containing two cysteine residues linked by internal disulphide bond. They are characterized by a wide range of actions, mainly through their membrane receptors. The NP regulate the water and electrolyte balance, blood pressure through their diuretic, natriuretic, and relaxing the vascular smooth muscles effects. They also affect the endocrine system and the nervous system. The neurohormonal regulation of blood circulation results are mainly based on antagonism with renin - angiotensin - aldosterone system. The NP representatives are: atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), C-type natriuretic peptide (CNP), urodilatin and (DNP) Dendroaspis natriuretic peptide, not found in the human body. According to the guidelines of the European Society of Cardiology determination of NT-proBNP level have found a use in the diagnosis of acute and chronic heart failure, risk stratification in acute coronary syndromes and pulmonary embolism. There are reports found in the literature, that demonstrate the usefulness of NT-proBNP determination in valvular, atrial fibrillation, and syncope. Recombinant human ANP - Carperitid and BNP - Nesiritid, have already found a use in the adjunctive therapy of dyspnea in acute heart failure.

1956 roku, kiedy to Kisch w trakcie badań przy użyciu mikroskopu elektronowego opisał ziarnistości występujące w komórkach mięśnia przedsionków serca podobne

Adres do korespondencji:
 Piotr J. Stryjewski
 Ul. Felińskiego 22/47
 31-236 Kraków
 Tel.: +48 509 598 959
 e-mail: pstryjewski@o2.pl

do tych występujących w gruczołach dokrewnych [26]. W 1964 Jamieson i Palade wykazali, że część miocytów przedsionków serca zawiera sferyczne, matowe granulki i zasugerowali, że są to ziarnistości wydzielnicze [24]. Jednak dopiero w 1981 de Bold i współpracownicy stwierdzili, że wyciąg z mięśni przedsionków wywołuje znaczną diurezę i wzrost wydalania soli u szczurów. Intensywne badania doprowadziły do wyizolowania z tego wyciągu czynnej substancji, którą nazwano przedsionkowym peptydem natriuretycznym (ANP, *atrial natriuretic peptide*) [9].

Drugi z rodziny NP – mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*) – został pierwotnie znaleziony w tkance mózgowej przez Sudoha w 1988 roku [62]. Późniejsze badania prowadzone przez Mukoyama wykazały, że najwyższe stężenie peptydu występuje w kardiomiocytach komór i przedsionków serca [37].

Trzeci związek z rodziny NP to peptyd natriuretyczny typu C (CNP, *C-type natriuretic peptide*) odkryty został również przez Sudoha w 1990 roku, w ekstraktach mózgu świń [63]. Wykazano jego działanie parakrynnie i autokrynnie, a także regulujące napięcie naczyń, ale bez efektu natriuretycznego [5,32].

Ostatnim z NP, które jak dotąd stwierdzono w organizmie człowieka, jest urodylatyna syntetyzowana w nerkach i wydalana z moczem. Została odkryta w 1988 przez Schultz-Knappe [54].

W 1992 roku w jądzie węża mambry niebieskiej stwierdzono obecność peptydu natriuretycznego, którego nazwano DNP od pierwszej litery łacińskiej nazwy węża - *Dendroaspis angusticeps* [56].

Budowa peptydów natriuretycznych i mechanizm ich powstawania

Wszystkie NP są syntetyzowane z prohormonów, posiadają 17-aminokwasową pierścieniową strukturę, zawierającą dwie reszty cysteinowe, połączone wewnętrznym wiązaniem dwusiarczkowym [52,59].

Peptyd natriuretyczny typu A jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 28 aminokwasów. W czasie życia zarodkowego, utrzymuje się wysokie stężenie ANP zarówno w przedsionkach serca jak i w lewej komorze (LV). Po urodzeniu stężenie w przedsionkach jest 100 krotnie wyższe niż w LV [50]. Gen kodujący ANP zwany NPPA (ang. *natriuretic peptide precursor A*) zlokalizowany jest na chromosomie 1 w lokalizacji 1p36.21 [44]. W wyniku translacji mRNA (matycowy kwas rybonukleinowy) powstaje polipeptyd 151-aminokwasowy – prepro-ANP. Po odcięciu N-końcowego 25-aminokwasowego tzw. peptydu sygnałowego od prepro-ANP powstaje 126-aminokwasowy prohormon (proANP, także znany jako γ -ANP), który jest magazynowany w ziarnistościach wydzielniczych w kardiomiocytach przedsionkowych. W czasie wydzielania proANP ulega proteolizie przy udziale proteazy serynowej, tzw. koryny [72] do 28-aminokwasowego aktywnego biologicznie ANP oraz 98-aminokwasowego N-końcowego fragmentu (NT-proANP) [73].

Peptyd natriuretyczny typu B jest 32-aminokwasowym peptydem podobnym do

ANP i zawiera 17-aminokwasową cykliczną strukturę, wspólną dla wszystkich NP. Syntetyzowany i wydzielany jest głównie przez kardiomiocyty komór serca. Gen kodujący ludzki BNP, zwany NPPB (ang. *natriuretic peptide precursor B*) znajduje się na chromosomie 1 w lokalizacji 1p36.2 [44]. Po odcięciu N-końcowego 26-aminokwasowego peptydu sygnałowego od 134-aminokwasowego peptydu (prepro-BNP) przez proteazę serynową wytwarzany jest prohormon (proBNP) złożony ze 108 aminokwasów, który ulega hydrolizie do 32-aminokwasowego właściwego BNP oraz 76-aminokwasowego N-końcowego fragmentu (NT-proBNP) przy udziale enzymu tzw. furyny [53].

Peptyd natriuretyczny typu C istnieje w 2 formach złożonych z 53 bądź 22 aminokwasów. Gen kodujący CNP znajduje się na chromosomie 2 w lokalizacji 2q24 [44]. Miejszem jego produkcji jest OUN (ośrodkowy układ nerwowy), chondrocyty i stymulowany przez cytokiny śródbłonek naczyń [44]. Po odcięciu N-końcowego 23-aminokwasowego peptydu sygnałowego od 126-aminokwasowego peptydu (prepro-CNP) przez proteazę serynową, wytwarzany jest prohormon (proCNP) złożony ze 103 aminokwasów, który ulega hydrolizie do 53-aminokwasowego właściwego CNP oraz 50-aminokwasowego N-końcowego fragmentu (NT-proCNP) [53]. W tkankach dominuje CNP złożony z 53-aminokwasów [3]. Obok niego występuje krótsza forma 22-aminokwasowa. Jak dotąd nie jest znana proteaza odpowiedzialna za ten proces [75].

Urodylatyna jest 32-aminokwasowym peptydem. Kodowana jest przez ten sam gen co ANP. Wytwarzana jest w kanalikach zbiorczych nerek poprzez rozszczepienie z proANP [54]. Wykazuje działanie podobne do ANP, jednak w przeciwieństwie do niego działa tylko w miejscu powstania [44]. Urodylatyna posiada odporność na degradację poprzez obojętną endopeptydazę, dzięki czemu możliwe jest jej działanie na poziomie kanalików zbiorczych nerek [35].

Peptyd natriuretyczny typu D jest 38-aminokwasowym peptydem. Jest strukturalnie podobny do ANP, BNP oraz CNP. Jak dotąd jego wpływ na czynność serca jest słabo poznany [56].

Receptory dla peptydów natriuretycznych

Peptydy natriuretyczne działają poprzez natriuretyczne receptory peptydowe (NPR). Dotychczas zidentyfikowano trzy różne receptory: receptor peptydów natriuretycznych typu A (NPR-A), receptor peptydów natriuretycznych typu B (NPR-B) oraz receptor peptydów natriuretycznych typu C (NPR-C). NPR-A i NPR-B to białka transbłonowe należące do rodziny receptorów związanych z cyklazą guanylanową. W wyniku związania się z receptorem następuje wzrost wewnątrzkomórkowej produkcji cGMP (cykliczny guanozyno-3',5'-monofosforan), który jako drugi przekaznik peptydów natriuretycznych uczestniczy w kaskadzie sygnałowej [6].

Receptor peptydów natriuretycznych typu A (NPR-A) ma największe powinowac-

two do ANP i w mniejszym stopniu do BNP i CNP (ANP>BNP>>CNP) [64] oraz jest receptorem dla DNP [58]. Gen dla NPR-A występuje na chromosomie 1q21-22 [30]. Receptor posiada dwie domeny zewnętrzno-komórkowe wiążące ligand i dwie domeny wewnątrzkomórkowe zawierające cyklazę guanylanową i kinazę. Receptor zlokalizowany jest w: nerkach, płucach, tkance tłuszczowej, nadnerczach, mózgu, sercu, jądrach oraz mięśniach gładkich naczyń krwionośnych [70].

Receptor peptydów natriuretycznych typu B (NPR-B) ma następujące powinowactwo do NP: CNP>>ANP>>BNP [64]. Gen dla NPR-B występuje na chromosomie 9p12-21 [30]. Podobnie jak NPR-A posiada dwie domeny zewnętrzno-komórkowe wiążące ligand i dwie domeny wewnątrzkomórkowe zawierające cyklazę guanylanową i kinazę. Receptor zlokalizowany jest w: kościach, mózgu, fibroblastach, sercu, nerkach, wątrobie, płucach, macicy oraz mięśniach gładkich naczyń krwionośnych [4,7,13].

Receptor peptydów natriuretycznych typu C (NPR-C) ma następujące powinowactwo do NP: ANP>CNP \geq BNP [64]. Gen dla NPR-C występuje na chromosomie 15 [36]. Działanie receptora nie zostało poznane. Przypuszcza się, że NPR-C może należeć do grupy receptorów sprzężonych z białkiem G [49]. Nazwa receptora NPR-C wywodzi się od słowa oczyścić (ang. *clearance*) – gdyż jest receptorem degradującym dla peptydów natriuretycznych [39]. Receptor nie posiada aktywności cyklicznej guanylanowej. Po połączeniu peptydu natriuretycznego z receptorem powstaje kompleks, który ulega endocytozie i następnie hydrolizie wewnątrzkomórkowej przez obojętną endopeptydazę (EC 3.4.24.11, NEP) [20], która przerywa pierścieniową strukturę peptydów natriuretycznych. Produkty rozkładu są nieaktywne. Receptor zlokalizowany jest w: nadnerczach, mózgu, sercu, nerkach, krezce oraz mięśniach gładkich naczyń krwionośnych [33].

Z uwagi na różne powinowactwo do receptora, różny jest okres półtrwania poszczególnych peptydów natriuretycznych. Najdłuższy okres półtrwania – 22 minuty posiada BNP [21], a najkrótszy CNP – 2,6 minuty [22]. Dla ANP wynosi 3,1 minuty [74].

Czynniki predysponujące do uwalniania peptydów natriuretycznych

Bodźcem do wydzielania ANP jest rozciąganie ściany przedsionków, głównie poprzez wzrost ciśnienia w ich jamach [14]. ANP jest gromadzony w ziarnistościach przedsionków serca. Stany chorobowe powodujące zwiększenie objętości wewnątrz-naczyńowej jak np. przewlekła lub ostra niewydolność nerek i zastoinowa niewydolność serca prowadzą bezpośrednio lub pośrednio do zwiększenia napięcia ściany przedsionków co skutkuje podwyższonym wydzielaniem ANP [64]. Kolejnym bodźcem powodującym wydzielanie ANP jest zwiększenie częstości akcji serca, szczególnie częstości skurczów przedsionków [51].

BNP w przeciwieństwie do ANP wydzielany jest głównie z komór serca. Stężenie BNP w porównaniu do ANP jest bardziej

stabilne (11 krotnie). Z uwagi na to, że BNP nie jest gromadzony w ziarnistościach, jak ma to miejsce w przypadku ANP jego sekrecja zależna jest od ekspresji jego genu [44]. Dlatego też jego stężenie we krwi nie zmienia się tak szybko jak stężenie ANP, który działa jako hormon szybkiej odpowiedzi, natomiast BNP wydzielany jest dopiero po dłuższym czasie zwiększonego napięcia ścian komór serca [23].

Na zwiększone uwalnianie NP (poza czynnikami wymienionymi wcześniej) wpływają ponadto: angiotensyna II, wazopresyna, endotelina-1, glikokortykosteroidy oraz mineralokortykosteroidy [10,44]. Leki działają w dwojaki sposób. Diuretyki, ACE-inhibitory, wazodilatatory, amidodopon, aminy sympatykomimetyczne, prawdopodobnie statyny oraz allopurinol zmniejszają stężenie NP. Glikozydy naparstnicy i aspiryna zwiększają stężenie NP. Beta-blokery na początku terapii niewydolności krążenia, mogą działać obniżająco, natomiast przy dłuższym stosowaniu zwiększają stężenie NP [67].

Efekty działania peptydów natriuretycznych na organizm ludzki

Główną, fizjologiczną funkcją peptydów natriuretycznych jest utrzymanie homeostazy w zakresie ciśnienia krwi oraz objętości krwi krążącej poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca [59].

Peptydy natriuretyczne wykazują działanie sympatykolityczne zarówno centralne jak i obwodowe [29]. Zmniejszają aktywność baroreceptorów, obniżają wydzielanie katecholamin z zakończeń nerwowych, co wpływa hamująco na aktywność współczulnego układu nerwowego [11]. Zwiększają próg aktywacji włókien aferentnych nerwu błędnego, hamując na ten drodze odruchową tachykardię oraz skurcz naczyń towarzyszący obniżeniu obciążenia wstępnego serca [55]. NP hamują ponadto wydzielanie mineralokortykoidów i glikokortykoidów przez korę nadnerczy, a także uwalnianie endoteliny 1 ze śródbłonka naczyń [44].

Na poziomie nerek NP wywierają wielokierunkowe działanie – stymulują diurezę oraz natriurezę. Pod wpływem NP w kłębuszkach nerkowych dochodzi do poszerzenia tętniczek doprowadzających oraz skurczu tętniczek odprowadzających, co zwiększa przesączanie kłębuszkowe i wielkość filtracji kłębuszkowej. W cewkach zbiorczych zmniejszają wchłanianie zwrotne sodu, tym samym zwiększając jego wydalanie [76]. Hamują również wydzielanie reniny, angiotensyny II oraz aldosteronu [46]. NP przeciwdziałają także procesom włknienia oraz przerostowi kardiomiocytów, co hamuje niekorzystną przebudowę mięśnia sercowego [1,41]. W obrębie płuc NP rozszerzają naczynia krwionośne oraz rozkurczają mięśniówkę dróg oddechowych [44].

Eliminacja peptydów natriuretycznych

Usuwanie NP z krwioobiegu odbywa się poprzez: wiązania się z receptorami typu NPR-C [8], w mechanizmie rozkładania poprzez neutralną endopeptydazę (NEP 24.11) [15] oraz wydalane przez nerki.

Po związaniu z receptorami typu NPR-C cząsteczki NP są transportowane do we-

wnątrz komórkowych lizosomów, gdzie następuje enzymatyczna degradacja hormonu. Receptor wraca na powierzchnię komórki, aby związać kolejny NP [39]. Wszystkie NP są usuwane i ulegają rozkładowi przez receptor NPR-C. Głównym miejscem występowania receptora w organizmie człowieka są płuca [64].

Drugim mechanizmem rozkładu NP jest rozkład poprzez neutralną endopeptydazę (NEP 24.11). NEP jest ektoenzymem, syntetyzowanym w obrębie śródbłonka naczyniowego [15]. Występuje w tkankach nerek, płuc, wątroby, serca, mięśni gładkich naczyń krwionośnych oraz komórek śródbłonka naczyń [71]. NEP działa poprzez odszczepianie hydrofobowych aminokwasów. Rozkłada między innymi angiotensynę I, angiotensynę II, bradykininy i endotelinę-1 [48]. NEP bierze udział w degradacji NP. Ma największe powinowactwo do CNP. CNP jest hydrolizowana 2-krotnie szybciej niż ANP i 30-krotnie szybciej niż BNP (CNP>ANP>>BNP) [25]. Rozkład ANP rozpoczyna się od hydrolizy między wiązaniami Cys7 i Phe8. To działanie otwiera pierścien i inaktywuje peptyd [60]. Ten proces występuje głównie w komórkach nabłonka proksymalnych kanałków nerkowych, w których stężenie neutralnej endopeptydazy jest największe. Rozłożone fragmenty peptydu są następnie usuwane z organizmu przez nerki [27]. Rozkład BNP rozpoczyna się od hydrolizy między wiązaniami Ser14 i Leu15 co powoduje otwarcie pierścienia peptydu. Następnie hydroliza obejmuje następujące wiązania (Ile12-Gly13, Arg8-Leu9, Gly17-Leu18, Val22-Leu23, Arg11-Ile12 oraz Cys4-Phe5) [2]. Hydroliza CNP rozpoczyna się od pierścienia, jednak nie ma danych w piśmiennictwie w której pozycji pierścienia [25].

Trzecią, najmniej istotną drogą usuwania NP jest wydalanie przez nerki. W warunkach fizjologicznych tą drogą usuwany jest tylko nieznaczny odsetek NP. Wydalanie z moczem staje się bardziej istotne w warunkach, w których poprzecznie dwie drogi eliminacji zawodzą [69].

Wybrane aspekty diagnostyczne oraz zastosowanie lecznicze peptydów natriuretycznych

Peptydy natriuretyczne znalazły zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej zarówno w rozpoznawaniu lub wykluczaniu niektórych stanów klinicznych, jak również w ocenie progresji choroby [45]. Na podstawie dużych, wieloośrodkowych badań klinicznych, określono znaczenie oznaczenia stężenia BNP i NT-proBNP w różnych stanach chorobowych [45].

Stężenie BNP/NT-proBNP w osoczu wzrasta w dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego. Wartości korelują ze stopniem zaawansowania niewydolności serca, między innymi z klasą wydolności wg NYHA [31,45,57]. Wzrost stężenia peptydów natriuretycznych typu B u chorych na niewydolność krążenia, związany jest ze wzrostem objętości krążącego osocza i wynikającego z tego wzmożonego napięcia skurczowego mięśnia sercowego. Wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society*

of Cardiology) z 2012 zastosowanie oznaczenie stężenia zostało zaproponowane jako jedno z najważniejszych narzędzi diagnostycznych, stosowanych w diagnostyce podejrzenia zarówno ostrej jak i przewlekłej niewydolności krążenia [34,38].

U pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi w wyniku niedokrwienia mięśnia sercowego, dochodzi do dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca, z czym wiąże się zwiększenie stężenia NT-proBNP w surowicy krwi [16,17,61]. Wg wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI), najwyższą klasę rekomendacji (IA) uzyskało zalecenie stratyfikacji ryzyka w NSTEMI. Ocena ryzyka opiera się na wywiadzie, objawach, badaniu przedmiotowym, zmianach w zapisie EKG oraz ocenie stężenia biomarkerów takich jak troponina oraz hsCRP [19]. BNP/NT-proBNP są również przydatne w ocenie prognozy pacjenta z ostrymi zespołami wieńcowymi, z uniesieniem odcinka ST (STEMI) [47].

Analiza piśmiennictwa wskazuje na rosnącą liczbę dowodów naukowych świadczących, że w ostrej zatorowości płucnej poziom BNP lub NT-proBNP odzwierciedla nasilenie dysfunkcji prawej komory serca oraz zaburzeń hemodynamicznych. Ostatnie doniesienia wskazują, że BNP oraz NT-proBNP, jako wykładniki dysfunkcji prawej komory serca, dostarczają dodatkowych informacji prognostycznych w stosunku do parametrów echokardiograficznych [66].

Niektóre wady zastawkowe prowadzą do wzrostu objętości oraz ciśnienia w lewej komorze serca, co może prowadzić do wzrostu stężenia BNP/NT-proBNP [68].

W dostępnym piśmiennictwie występują doniesienia, których autorzy dokumentują przydatność oznaczenia stężenia NT-proBNP w diagnostyce nadciśnienia tętniczego. Wzrost stężenia NT-proBNP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest następstwem przerostu lewej komory serca, do którego często dochodzi w przebiegu tej patologii [38].

Migotanie przedsionków stwierdza się u 1-2 % populacji ogólnej, a częstość jego występowania wzrasta wraz z wiekiem. Częściej występuje u mężczyzn. Na małych badaniach zaobserwowano, że stężenie BNP i NT-proBNP są zwiększone u pacjentów z migotaniem przedsionków, nawet w przypadku braku strukturalnej choroby serca [28].

Istnieją nieliczne prace, których autorzy badali przydatność oznaczenia stężenia BNP/NT-proBNP w diagnostyce omdleń wazowagalnych i kardiogennych. W badaniach retrospektywnych Tanimoto i wsp. [65] wykazali, że u chorych z omdleniami pochodzenia sercowego stężenie BNP w surowicy jest wyższe niż w grupie z omdleniami wazowagalnymi. Podobne obserwacje poczynił Pfister i wsp. [42,43].

Rekombinowane formy ludzkich peptydów natriuretycznych znalazły zastosowanie jako leki. Nesiritid, jest 32 aminokwasowym, rekombinowaną formą ludzkiego BNP, produkowany z bakterii *Escherichia coli* przy udziale technologii rekombinowanego DNA [12,18]. Wg wytycznych ESC z 2012 roku

dotyczących rozpoznawania i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności krążenia nesiritid powodował niewielkie, ale statystycznie istotne zmniejszenie duszności, kiedy dołączano go do konwencjonalnego leczenia (głównie diuretykiem) ostrej niewydolności krążenia [10,40]. U pacjentów ze zdekompenowaną niewydolnością serca działa korzystnie hemodynamicznie, wpływając na obciążenie wstępne [10,40]. Podobne działanie wykazuje Carperetid - rekombinowana forma ludzkiego ANP [18].

Zastosowanie peptydów natriuretycznych w codziennej praktyce lekarskiej zostanie szczegółowo omówione w kolejnej części artykułu.

Piśmiennictwo:

1. Booz G.W.: Putting the brakes on cardiac hypertrophy. Exploiting the NO-cGMP counter regulatory system. *Hypertension* 2005, 45, 341.
2. Bourne A., Kenny A.J.: The hydrolysis of brain and atrial natriuretic peptides by porcine choroid plexus is attributable to endopeptidase-24.11. *Biochem. J.* 1990, 271, 381.
3. Brown J., Chen Q., Hong G.: An autocrine system for C-type natriuretic peptide within rat carotid neointima during arterial repair. *Am. J. Physiol.* 1997, 272, H2919.
4. Bryan P.M., Smirnov D., Smolenski A. et al.: A Sensitive Method for Determining the Phosphorylation Status of Natriuretic Peptide Receptors: cGK- α Does Not Regulate NPR-A. *Biochemistry* 2006, 45, 1295.
5. Chen H.H., Burnett J.C.: C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998, 32, 22.
6. Chinkers M., Garbers D.L., Chang M.S. et al.: A membrane form of guanylate cyclase is an atrial natriuretic peptide receptor. *Nature* 1989, 338, 78.
7. Chrisman T.D., Schulz S., Potter L.R. et al.: Seminal plasma factors that cause large elevations in cellular cyclic GMP are C-type natriuretic peptides. *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 3698.
8. Cohen D., Koh G.Y., Nikonova L.N. et al.: Molecular determinants of the clearance function of type C receptors of natriuretic peptides. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 9863.
9. De Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T. et al.: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts. *Life Sci.* 1981, 28, 89.
10. De Bold A.J., Ma K.K., Zhang Y. et al.: The physiological and pathophysiological modulation of the endocrine function of the heart. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2001, 79, 705.
11. De Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H.: B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003, 362, 316.
12. De Wald T.A., Hernandez A.F.: Efficacy and safety of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010, 8, 159.
13. Dickey D.M., Flora D.R., Bryan P.M. et al.: Differential regulation of membrane guanylyl cyclases in congestive heart failure: natriuretic peptide receptor (NPR)-B, Not NPR-A, is the predominant natriuretic peptide receptor in the failing heart. *Endocrinology* 2007, 148, 3518.
14. Dietz J.R.: Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparation by atrial distension. *Am. J. Physiol.* 1984, 247, R1093.
15. Erdos E.G., Skidgel R.A.: Neutral endopeptidase 24.11(enkephalinase) and related regulators of peptide hormones. *FASEB J.* 1989, 3, 145.
16. Gackowski A., Isnard R., Piwowarska W. et al.: Peptyd natriuretyczny typu B (BNP) – nowa metoda diagnostyczna w kardiologii? *Kardiologia Pol.* 2002, 56, 644.
17. Grabowski M., Filipiak K.J., Karpinski G. et al.: Prognostic value of B-type natriuretic peptide levels on admission in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Acta Cardiol.* 2005, 60, 537.
18. Gassanov N., Biesenbach E., Caglayan E. et al.: Natriuretic peptides in therapy for decompensated heart failure. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012, 68, 223.
19. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al.: Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespólów wieńcowych bez przetwałego uniesienia odcinka ST. *Kardiologia Pol.* 2011, 69, 203.
20. Hirata Y., Takata S., Tomita M. et al.: Binding, internalization, and degradation of atrial natriuretic peptide in cultured vascular smooth muscle cells of rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985, 132, 976.
21. Holmes S.J., Espiner E.A., Richards A.M. et al.: Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 76, 91.
22. Hunt P.J., Richards A.M., Espiner E.A. et al.: Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, 78, 1428.
23. Iwanaga Y., Nishi I., Furuichi S. et al.: B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006, 47, 742.
24. Jamieson J.D., Palade G.E.: Specific granules in atrial muscle cells. *J. Cell. Biol.* 1964, 23, 151.
25. Kenny A.J., Bourne A., Ingram J.: Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C-receptor ligands by endopeptidase-24.11. *Biochem. J.* 1993, 291, 83.
26. Kisch B.: Electron microscopy of the atrium of the heart. *Exp. Med. Surg.* 1956, 14, 99.
27. Koehn J.A., Norman J.A., Jones B.N. et al.: Degradation of atrial natriuretic factor by kidney cortex membranes. Isolation and characterization of the primary proteolytic product. *J. Biol. Chem.* 1987, 262, 11623.
28. Lelouche N., Berthier R., Mekontso-Dessap A. et al.: Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide in predicting recurrence of atrial fibrillation one year after external cardioversion. *Am. J. Cardiol.* 2005, 95, 1380.
29. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K.: Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, 321.
30. Lowe D.G., Klisak I., Sparkes R.S.: Chromosomal distribution of three members of the human natriuretic peptide receptor/guanylyl cyclase gene family. *Genomics* 1990, 8, 304.
31. Mair J.: Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008, 46, 1507.
32. Mair J., Hammerer-Lercher A., Puschendorf B.: The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001, 39, 571.
33. Matsukawa N., Grzesik W.J., Takahashi N. et al.: The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 7403.
34. McMurray J., Adamopoulos S., Anker S. et al.: Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok. *Kardiologia Pol.* 2012, 70, 98.
35. Meyer M., Richter R., Brunkhorst R. et al.: Urodilatin is involved in sodium homeostasis and exerts sodium-state-dependent natriuretic and diuretic effects. *Am. J. Physiol.* 1996, 271, F489.
36. Mizuno T., Iwashina M., Itakura M. et al.: A variant form of the type C atrial natriuretic peptide receptor generated by alternative RNA splicing. *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 5162.
37. Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K. et al.: Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J. Clin. Invest.* 1991, 87, 1402.
38. Nessler J.: Leczenie niewydolności serca w 2012 roku – co uległo zmianie?. *Kardiologia po Dyplomie.* 2012, 7, 23.
39. Nussenzweig D.R., Lewicki J.A., Maack T.: Cellular mechanisms of the clearance function of type C receptors of atrial natriuretic factor. *J. Biol. Chem.* 1990, 265, 20952.
40. O'Connor C.M., Starling R.C., Hernandez A.F. et al.: Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 32.
41. Ogawa Y., Tamura N., Chusho H. et al.: Brain natriuretic peptide appears to act locally as an anti-
- brotic factor in the heart. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2001, 79, 723.
42. Pfister R., Diedrichs H., Larbig R. et al.: NT-proBNP for differential diagnosis in patients with syncope. *Int. J. Cardiol.* 2009, 133, 51.
43. Pfister R., Hagemeyer J., Esser S. et al.: NT-pro-BNP for diagnostic and prognostic evaluation in patients hospitalized for syncope. *Int. J. Cardiol.* 2012, 155, 268.
44. Potter L.R., Yoder A.R., Flora D.R. et al.: Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009, 191, 341.
45. Rademaker M., Richards M.: Cardiac natriuretic peptide for cardiac health. *Clin. Sci.* 2005, 108, 23.
46. Richards A.M., McDonald D., Fitzpatrick M.A. et al.: Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, 67, 1134.
47. Richards A.M., Nicholls M.G., Espiner E.A. et al.: B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2003, 107, 2786.
48. Roques B.P., Noble F., Dauge V. et al.: Neutral endopeptidase 24.11: structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 1993, 45, 87.
49. Rose R.A., Giles W.R.: Natriuretic peptide C receptor signalling in the heart and vasculature. *J. Physiol.* 2008, 586, 353.
50. Rosenzweig A., Seidman C.E.: Atrial natriuretic factor and related peptide hormones. *Ann. Rev. Biochem.* 1991, 60, 229.
51. Ruskoaho H.: Atrial natriuretic peptide: synthesis, release, and metabolism. *Pharmacol. Rev.* 1992, 44, 479.
52. Sagnella G.A.: Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clin. Sci.* 1998, 95, 519.
53. Sawada Y., Suda M., Yokoyama H. et al.: Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein processing endoprotease furin. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 20545.
54. Schulz-Knappe P., Frossmann K., Herbst F. et al.: Isolation and structural analysis of "urodilatin", a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. *Klin. Wochenschr.* 1988, 66, 752.
55. Schultz H.D., Gardner D.G., Deschepper C.F. et al.: Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am. J. Physiol.* 1988, 255, R6.
56. Schweitz H., Vigne P., Moinier D. et al.: A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 13928.
57. Shih-Hung T., Yen-Yue L., Shi-Jye C. et al.: Interpretation and use of natriuretic peptides in non-congestive heart failure settings. *Yonsei Med. J.* 2010, 51, 151.
58. Singh G., Kuc R.E., Maguire J.J. et al.: Novel snake venom ligand *Dendroaspis* natriuretic peptide is selective for natriuretic peptide receptor-A in human heart: downregulation of natriuretic peptide receptor -A in heart failure. *Circ. Res.* 2006, 99, 183.
59. Stein B.C., Levin R.I.: Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am. Heart J.* 1998, 135, 914.
60. Stephenson S.L., Kenny A.J.: The hydrolysis of alpha-human atrial natriuretic peptide by pig kidney microvillar membranes is initiated by endopeptidase-24.11. *Biochem. J.* 1987, 243, 183.
61. Stryjewski P.J., Pietruscha A.Z., Stopyra K.: Ocena aktywności reninowej osoczonych osób z ostrym zawalaniem mięśnia sercowego leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową. *Przegl. Lek.* 2011, 68, 354.
62. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N. et al.: A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988, 332, 78.
63. Sudoh T., Minamino N., Kangawa K. et al.: C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990, 168, 863.
64. Suga S., Nakao K., Hosoda K. et al.: Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriu-

- retic peptide. *Endocrinology*. 1992, 130, 229.
65. **Tanimoto K., Yukirii K., Mizushine K.**: Usefulness of brain natriuretic peptide as a marker for separating cardiac and noncardiac causes of syncope. *Am. J. Cardiol.* 2004, 93, 228.
 66. **Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al.**: wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej. *Kardiol. Pol.* 2009, 67, 1.
 67. **Troughton R.W., Richards A.M., Yandle T.G. et al.**: The effects of drugs on circulating levels of cardiac natriuretic peptides. *Ann. Med.* 2007, 39, 242.
 68. **Vahanian A., Alferi O., Andreotti F.**: Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Europ. Heart J.* 2012, 33, 2451.
 69. **Venugopal J.**: Cardiac natriuretic peptides - hope or hype? *J. Clin. Pharm. Ther.* 2001, 26, 15.
 70. **Wilcox J.N., Augustine A., Goeddel D.V. et al.**: Differential regional expression of three natriuretic peptide receptor genes within primate tissues. *Mol. Cell. Biol.* 1991, 11, 3454.
 71. **Wilkins M.R., Redondo J., Brown L.A.**: The natriuretic-peptide family. *Lancet* 1997, 349, 1307.
 72. **Wu F., Yan W., Pan J. et al.**: Processing of pro-atrial natriuretic peptide by corin in cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 16900.
 73. **Yandle T.G.**: Biochemistry of natriuretic peptides. *J. Intern. Med.* 1994, 235, 561.
 74. **Yandle T.G., Richards A.M., Nicholls M.G. et al.**: Metabolic clearance rate and plasma half life of alpha-human atrial natriuretic peptide in man. *Life Sci.* 1986, 38, 1827.
 75. **Yeung V.T., Ho S.K., Nicholls M.G. et al.**: Binding of CNP-22 and CNP-53 to cultured mouse astrocytes and effects on cyclic GMP. *Peptides* 1996, 17, 101.
 76. **Zeidel M.L., Kikeri D., Silva P. et al.**: Atrial natriuretic peptides inhibit conductive sodium uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. *J. Clin. Invest.* 1988, 82, 1067.