A natriureticus peptidcsalád élettani jellemzői és klinikai szerepe

Szabó Gábor dr. ▪ Rigó János jr. dr. ▪ Nagy Bálint dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Az elmúlt három évtizedben a natriureticus peptidcsalád számos tagját izolálták. Működésük, élettani szerepük újabb részletei váltak világossá. A natriureticus peptidek polipeptidprekurzorokból jönnek létre és endogén rendszerként a szervezet folyadékhomeosztázisának szabályozásában tevékenyek az idegrendszerrel és más hormonokkal együtt. Ennek az egyensúlynak a sérülése az endothel működésének és a bal kamra funkciójának a zavarához vezet, súlyos szövődményeket okozva. Számos cardiovascularis kórképben a diagnózis felállítása és a prognózis mellett terápiás eszközként is szerepet játszanak. Újabban praeeclampsiában is leírták a BNP plazmaszintjének emelkedését. További vizsgálatok segíthetnek a natriureticus peptidek szerteágazó működésének megértéséhez és klinikai felhasználásához.
Orv. Hetil., 2011, *152,* 1025–1034.

Kulcsszavak: natriureticus peptid, biológiai hatások, genetika, cardiovascularis betegségek

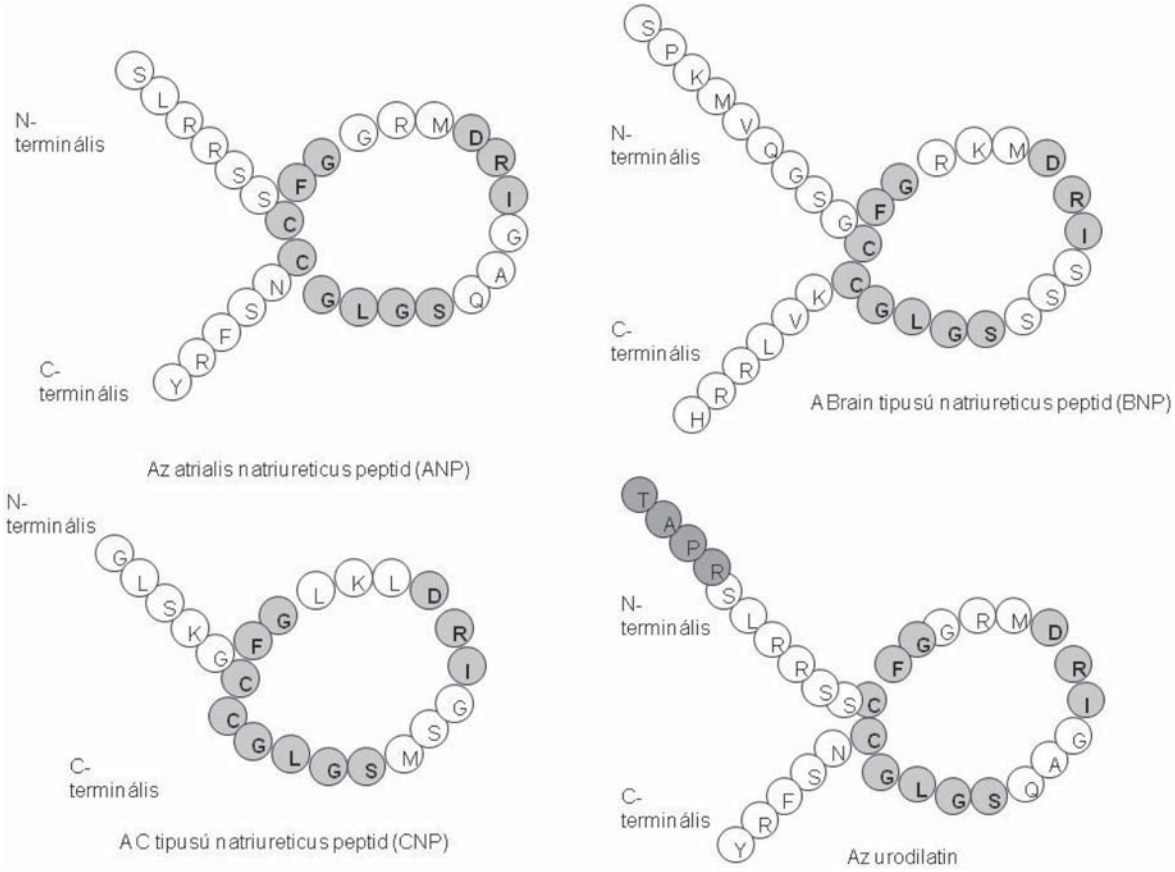
Physiology and clinical importance of the natriuretic peptide system

In the last three decades many members of the natriuretic peptide family was isolated. The function and physiological role of these peptides are pleiotropic. All natriuretic peptides are synthesized from polypeptide precursors. Together with the sympathetic nervous system and other hormones they play key roles, like an endogenous system in the regulation of the body fluid homeostasis and blood pressure. Changes in this balance lead to dysfunction in the endothel and left ventricle, which can cause severe complications. In many cardiovascular diseases natriuretic peptides serve not only as marker for diagnosis and prognosis but they have therapeutic importance. In the last years the potential use of the elevated BNP levels for diagnosis of pre-eclampsia was examined. In our review we discuss the current understanding of molecular biology, biochemistry and clinical relevance of natriuretic peptides.
Orv. Hetil., 2011, *152,* 1025–1034.

Keywords: natriuretic peptide, biologic function, genetic, cardiovascular diseases

(Beérkezett: 2011. április 27.; elfogadva: 2011. május 16.)

A natriureticus peptidcsaládot több, szerkezetileg hasonló molekula alkotja. Ezek közé tartozik az atrialis natriureticus peptid (ANP), a B (brain) natriureticus peptid (BNP), a C típusú natriureticus peptid (CNP), valamint a dendroaspis natriureticus peptid (DNP), illetve az urodilatin. Ezek a molekulák a szervezet folyadéktereinek homeosztázisának fenntartásában, illetve a vérnyomás szabályozásában is jelentős szerepet játszanak. *Kirsch* már 1956-ban elektronmikroszkóppal emlősállatok pitvari szívizomsejtjeiben olyan granulumokat írt le, amelyek jelentős hasonlóságot mutattak az endokrin sejtek szekréciós granulumaival [1]. *De Bold és munkatársai* 1981-ben végzett kísérletükben pitvari myocardiumból készült oldatot infundáltak patkányokba és nagymértékű, gyors diuretikus és natriureticus válaszreakciót észleltek [2]. A reakcióért felelős, 28 aminosavból álló peptid (atrialis natriureticus peptid, ANP) molekulaszerkezetét *Kangawa és mtsai* 1984-ben írta le [3]. A B típusú natriureticus peptidet (BNP) 1988-ban *Sudoh és munkatársai* izolálták először sertésagyból, innen kapta az elnevezést [4]. Később azonban igazolták, hogy a 32 aminosavból álló molekulát főleg a bal kamra szívizomsejtjei termelik. Az ezt követő években a natriureticus peptidcsalád újabb tagjait írták le. Ezek közé tartozik az 1990-ben felfedezett C típusú natriureticus peptid (CNP) [5]. Ez egy 22 aminosavból álló peptid, amely elsősorban a központi idegrendszerben és az erek endothelsejtjeiben fordul elő. A vérplazmában



1. ábra | A natriureticus peptidek szerkezete

szintje alacsony. A 38 aminosavból álló dendroaspis natriureticus peptidet (DNP) a zöld mamba *(Dendroaspis angusticeps)* mérgéből izolálták először 1992-ben [6]. Az emberi szervezetben a pitvari szívizomsejtekben és a vérplazmában mutatható ki. A vesetubulusok sejtjeiben az ANP prekurzorának (proANP) speciális hasadása révén egy 32 aminosavból álló polipeptid, az urodilatin jön létre, amely a vesében fejti ki hatását.

A család minden tagja nagy molekulasúlyú polipeptid-prekurzorokból jön létre. Ezek a prekurzorok intracellulárisan átalakulásokon, hasításokon mennek keresztül és így érik el a biológiailag aktív formájukat. Habár a prekurzor prohormonok különböző gének termékei, mindegyik molekula tartalmaz egy 17 aminosavból álló cisztein-cisztein diszulfidkötést tartalmazó gyűrűt. A gyűrű aminosav molekuláiból 11 identikus [7].

Gének és molekulaszerkezet

A natriureticus peptidek génjei nagyfokú hasonlóságot mutatnak felosztásukban, exon-intron elrendeződésükben. Ez közös eredetükre utal. Míg az alapvetően szívben keletkező ANP és BNP génje az 1. kromoszómán, egymástól viszonylag kis távolságra található, addig az eltérő működést, elsősorban idegrendszeri hatást kifejtő peptidet, a CNP-t kódoló gént a 2. kromoszómán elkülönülten írták le [8].

A molekulák szerkezetében a 17 aminosavból álló cisztein-cisztein diszulfidkötést tartalmazó gyűrű jelenti a közös pontot. Ez elengedhetetlen feltétele a receptorokhoz való kötődésnek. Az amino- vagy a karboxiterminálishoz közeli, gyűrűn kívül elhelyezkedő aminosavak – láncok – számottevően különböznek az egyes molekulák között. A CNP esetében a karboxiterminális lánc teljesen hiányzik. A BNP esetében a karboxiterminális lánc összetétele befolyásolja a működést, és az egyes fajok között jelentős eltérések mutatkoznak *(1. ábra)*.

Az ANP génje az 1. kromoszómán helyezkedik el és három exont tartalmaz. Az első exon az 5' vég nem transzlálódó régióját, egy 25 aminosavból álló szignálpeptidet és a pro-ANP első 16 aminosavrészletét kódolja. A második számú exon a pro-ANP szekvenciájának nagy részét tartalmazza. Végül a harmadik exon a terminális tirozint és a 3' nem transzlálódó régiót kódolja. Az ANP gén transzkripciója során létrejött mRNS a 151 aminosavból álló prepro-ANP-vé transzlálódik. Erről egy 25 aminosavból álló szignálpeptid eltávolításra kerül, és így jön létre a pro-ANP (γ-ANP). A pitvari és a kamrai szövetekben ez az ANP-forma található. A 126 aminosavból felépülő pro-ANP-t (γ-ANP), biológiailag inaktív propeptidet az endoplazmatikus reticulum endoproteázai (membrán-szerin-proteázok, corin) hasítják a szekréció során. Ezáltal létrejön az aktív C-ter-

minális-fragmens (99–126), az úgynevezett alfa-ANP (α-ANP) [9]. A körülbelül 3000 Dalton molekulasúlyú α-ANP a plazmában gyorsan eliminálódik, felezési ideje 3–4 perc. Az N-terminális-fragmens (1–98), Nt-pro-ANP felezési ideje lényegesen hosszabb: 60–120 perc. Súlyos szívelégtelenségben izolálták a myocardiumból és a plazmából az α-ANP antiparallel dimerjét (β-ANP) [10].

A vesetubulusok hámsejtjeiben a pro-ANP posztranszlációs átalakítása különbözik a többi szövettől, az N-terminálishoz 4 aminosav kapcsolódik, így jön létre a speciális ANP-forma, az urodilatin [11].

Miközben az ANP molekuláris szerkezete viszonylag megőrződött a különböző emlősfajokban, a BNP szerkezetében jelentős különbségeket találtak felfedezése közben. Sertésben 26, kutyában 45, míg emberben 32 aminosavból álló peptid a keringésben található, domináns, biológiailag aktív forma [12]. A BNP génje, a natriureticus peptid prekurzor B gén az 1. kromoszómán található körülbelül 8 kilobázisbár távolságra az ANP génjétől. Az ANP-hez hasonlóan szintén három exont tartalmaz. Az első exon a 26 aminosavból álló szignálpeptidet és a pro-BNP első 15 aminosavát kódolja. A második exon a pro-BNP szekvenciájának döntő részét tartalmazza. Végül a harmadik exon a terminális aminosavat és a 3' nem transzlálódó régiót kódolja.

A 3' nem transzlálódó régióban egyedi, ismétlődő ATTTA-szekvenciamotívumot találtak. Habár ennek az ATTTA-motívumnak a szerepe nem teljesen ismert, jelentőségét az mRNS fél életidejének szabályozásában látják. Hasonló szekvenciák gyakoriak interferonok, limfokinek génjeiben, ahol a génexpresszió az élettani változások hatására növekszik és a stimulus megszűntével gyorsan lecsökken [13].

A natriureticus peptid prekurzor B gén transzkripciója során szintetizálódott mRNS transzlációja során a kamrai szívizomsejtekben a BNP 134 aminosavból álló prekurzora (prepro-BNP) jön létre. Ez először egy 108 aminosavból álló pro-BNP inaktív prekurzorrá és a 26 aminosavat tartalmazó szignálpeptiddé bomlik. A pro-BNP továbbhasítódik az N-terminális 76 aminosavból álló fragmensére (Nt-pro-BNP) és a 32 aminosavból álló biológiailag aktív BNP-re. A BNP felezési ideje körülbelül 20 perc. Az Nt-pro-BNP felezési ideje jelentősen hosszabb: 60–120 perc. Ellentétben az ANP-vel, a pitvari és a kamrai szövetek mind a pro-BNP-t, mind a BNP-t tartalmazzák. A pitvarokban a 32 aminosavból álló BNP a domináns (körülbelül 60%), míg a kamrákban a 108 aminosavból álló pro-BNP fordul elő magasabb koncentrációban (körülbelül 60%). Feltételezések szerint a proBNP hasítása BNP-vé és N-terminális pro-BNP-vé a trans-Golgi membránban történik. Lényeges azonban, hogy a pro-BNP is kimutatható az emberi vérplazmában, illetve súlyos szívelégtelenségben a plazma pro-BNP/BNP aránya megnövekedett [14].

A CNP-t a BNP-hez hasonlóan először sertésagyban mutatták ki. A CNP gyűrűszerkezete nagyon hasonló, részben homológ az előző két molekulával. Jellegzetes különbség azonban a karboxiterminális lánc hiánya. A CNP szerkezetileg a legkonzervatívabb a natriureticus peptidcsaládon belül a különböző fajokat összehasonlítva. A CNP génje a 2. kromoszómán található és szintén 3 exont tartalmaz. Az első exon 23 aminosavból álló szignálpeptidet és a pro-CNP első 7 aminosavát kódolja. A második exon a pro-CNP szekvenciájának többi részét tartalmazza. A harmadik exon a 3' nem transzlálódó régiót kódolja. A transzkripció során szintetizálódott mRNS transzlációja a 126 aminosavból álló prepro-CNP-t hozza létre. Az első 23 aminosav szignálpeptidként hasítódik le. A maradék 103 aminosav a pro-CNP. A pro-CNP prekurzorból endoproteázok enzimatikus működése hatására keletkezik az utolsó 22 aminosavból a CNP. A CNP az érett, biológiailag legaktívabb forma, főként az idegrendszerben és az endotheliumban termelődik. Egy másik végtermék, a trans-Golgi membránban elhelyezkedő furin endoproteázhasító aktivitása révén létrejövő – a pro-CNP C-terminálisának 53 aminosavát tartalmazó – CNP-53 forma. A CNP-53 az egyéb szövetekben előforduló leggyakoribb molekulaforma. A CNP-53-ból CNP-t létrehozó valószínűleg extracelluláris enzim jelenleg még nem ismert.

Szöveti eloszlás, génexpresszió és hatásmechanizmus

Az atrialis natriureticus peptidet először a pitvari myometrium sejtjeiben izolálták *(1. táblázat)*. Alacsonyabb koncentrációban a vesében és a szív kamrai izomsejtjeiben is kimutatták. A myocardiumhoz képest a vesékben az ANP szintje elhanyagolható. Az ANP szöveti koncentrációja a szíven belül a pitvarokban 250–1000-szer magasabb a kamrákéhoz képest. Állatkísérletekben, újszülötteknél a kamrai ANP-szint még jelentős, azonban a megszületés után a kontraktilis fehérjék izoformáinak váltásával párhuzamosan az ANP-szint lecsökken. Súlyos szívelégtelenségben ismét megemelkedik a kamrák ANP-termelése.

Az ANP és a BNP termelődésének és ürítésének hatásos kiváltó stimulusa a szívüregek feszülése. A kiváltó inger erősödésével a szekréció gyakorisága fokozódik. A pitvarokból szabályozottan, intracelluláris granulumok útján szekretálódnak. Az ANP közvetlenül a pitvari sejtek granulumaiból szecernálódik és a rövid felezési idő miatt gyorsan változik a vérben koncentrációja. Az ANP génjének proximalis 5' régiójában számos olyan régiót írtak le, amely transzkripciós faktorok kötődési helyének számít. Ezek egyesével, de összhatásukban is hozzájárulnak a szívizomsejtek alap-, illetve indukált ANP-termeléséhez. Az 5' régióban a promoter régió mellett egyéb szekvenciákat is találtak (hypoxiára, glükokortikoidokra vagy éppen idegrendszeri restriktív

1. táblázat | A natriureticus peptidcsalád tagjainak termelődési helye, molekuláris súlya és natriureticus hatása

	Elsődleges termelődési hely	Molekuláris súly (Da)	Natriureticus hatás
ANP	Pitvari myocardium	3078	+
BNP	Kamrai myocardium	3462	+
CNP	Endothelsejtek, központi idegrendszer	2198	–
DNP	Pitvari myocardium, kígyóméreg	4191	+
Urodilatin	Vese	3503	+

2. táblázat | A natriureticus peptidek élettani hatásai a különböző szervekben

Célszerv	Élettani hatások
Vese	1. A glomerulusok afferens arterioláinak vasodilatatiója, efferens arteriolák vasoconstrictiója, glomerularis filtrációs ráta (GFR) növekedése. 2. Natriuresis fokozása: a proximalis tubulusokban a Na^+-H^+ cserélő enzimek, a distalis tubulusokban a Na^+Cl^- ko-transzporterek és a gyűjtőcsatornákban a Na^+-csatornák gátlásával. 3. Diuresis fokozása: a gyűjtőcsatornák apicalis membránján az arginin vazopresszin (AVP) indukálta aquaporin-2 felvételének gátlása.
Szív	1. Preload csökkentése. Ezáltal a cardiac output esése. 2. A szív remodellingjének megakadályozása.
Érrendszer	1. Vazorelaxáció. 2. A kapillárispermeabilitás növelése.
Endokrin rendszer	1. Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása. 2. Szimpatikus idegrendszer blokkolása. 3. AVP-termelés gátlása. 4. Endothelintermelés csökkentése.
Mitogenesis	1. Az érfal simaizomsejtjeinek osztódásgátlása. 2. A szívben található fibroblastok – növekedési faktor közvetített-hypertrophia gátlása.

faktorra válaszoló), amelyek az ANP gén transzkripcióját indukálják [15, 16, 17].

Tartós kamrai feszülés, nyomásnövekedés esetén főleg a bal kamra szívizomsejtjeiből pro-BNP és BNP szekretálódik a vérbe. A BNP szekréciójának kontrollja transzkripciós szinten zajlik és a génexpresszió fokozódásához hosszan tartó stimulációt igényel. Jóval hosszabb ideig emelkedett a szintje a vérben az ANP-hez képest. A transzláció során a pro-BNP glikolizációja történik. Amennyiben ez a 71. (threonin) aminosavon is megtörténik, a pro-BNP nem hasad tovább BNP-vé [18]. A B típusú natriureticus peptid szintézisét fokozó tényezők között a tachycardia mellett a glükokortikoidok, pajzsmirigyhormonok, endothelin-1 és az angiotenzin-II szerepelnek. Az endothelin-1 és az angiotenzin-II a hemodinamikus aktivitástól függetlenül növeli mindkét hormon szintézisét.

A natriureticus peptid prekursor B gén 5' széli régiójában is a promoter régióban számos transzkripciós faktor számára alkalmas kötődési helyet találtak [19]. Ezek mellett leírtak pajzsmirigyhormonokra, érfeszülésre reaktív, illetve aktivált T-sejt nukleáris faktort kötő területeket is az 5' széli régió egyéb részein.

A C típusú natriureticus peptid parakrin hormonként fejti ki hatását, az emberi vérplazmában koncentrációja nagyon alacsony. Nagy mennyiségben termelődik az agyban. A cerebrospinalis folyadékban a CNP emelkedett koncentrációban fordul elő, illetve az Nt-pro-CNP/CNP arány szignifikánsan magasabb a vérplazmához képest [20]. Ezért korábban neuropeptidként tartották számon, később azonban kimutatták vesében, csontszövetben, illetve erek falában, a szívben és a vér különböző sejtjeiben, makrofágokban is. Az ANP-től és a BNP-től eltérően a CNP-t a szívben nem szívizomsejtek, hanem fibroblastok termelik, így génexpressziója különbözik az előzőekétől. A CNP szekrécióját főleg növekedési faktorok és citokinek szabályozzák (tumornekrózis-faktor-α, interleukin-1, lipopoliszacharidok, fibroblastnövekedési faktor, transzformáló növekedési faktor-β). Szöveti károsodás vagy hypoxia esetén szintén megfigyelték a CNP szintjének emelkedését. A CNP génjének transzkripciós szabályozása kevésbé ismert az előző két hormon génjéhez képest, azonban a promoter régióban olyan guanin-citozin (GC) gazdag területet írtak le, amelyek DNS-hez kapcsolódó, illetve leucin cipzár fehérjék kötődési helye (transzformáló növekedési faktor-β által stimulált [TSC22D1] fehérje) [21].

A natriureticus peptidek három speciális receptoron keresztül fejtik ki hatásukat. Ezek az A, B és C típusú receptorok. Mindegyik sejtfelszíni receptor, amelyek közül az A és a B típusú receptorok két extracelluláris ligandkötő, valamint kináz és guanilil-cikláz hatású intracelluláris doménekkel rendelkeznek. Ezek a guanozin-

trifoszfátot ciklikus guanozin-monofoszfáttá (cGMP) alakítják át. Az A és B típusú receptorok felelősek a legtöbb ismert biológiai hatásért. Az ANP és a BNP főleg az A típusú, a CNP a B típusú receptorhoz kötődik. Az A típusú receptorok legnagyobb számban a nagyerekben, míg a B típusú receptorok a szívben fordulnak elő. A pro-BNP sokkal kevésbé hatékony guanilil-ciklázfunkcióval rendelkezik a BNP-hez képest [22].

A C típusú receptorok nem tartalmaznak intracelluláris domént. A keringésből eltávolítják a natriureticus peptideket, clearance-receptorként működnek. A célszervekhez való receptormediált kötődésen, felvételen és lebontáson, illetve a clearence-receptorokon kívül a neutrális endopeptidázok bontják le a natriureticus peptideket. Ezek a cinkmetallopeptidáz enzimek a natriureticus peptidek gyűrűszerkezetét nyitják fel, ezáltal inaktiválva a molekulát. Szöveti eloszlásukat tekintve: az endothelsejtekben, simaizomsejtekben, szívizomsejtekben, a vesetubulusok hámsejtjeiben, illetve az agyban és a fibroblastokban találhatók. Legnagyobb affinitással a CNP-t bontják, ezt követi az ANP, jóval kifejezettebben a BNP-nél.

Biológiai hatások

A natriureticus peptidek a különböző célszerveiken számos biológiai hatást fejtenek ki *(2. táblázat)*. Az ANP és a BNP élettani hatása nagyon hasonló. Ezek között vannak perifériás (natriuresis, vasodilatatio, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása, illetve az endothel-, simaizom- és a szívizomsejtek osztódása ellenes működés) és centrális (szomjúságérzet és sóétvágy csökkentése, presszorközpont gátlása és az ACTH, illetve a vazopresszin termelésének blokkolása) hatások.

A natriureticus peptidek az erek simaizomzatának ellazulását, ezáltal tónusuk csökkenését okozzák. Az ANP elsősorban a prekapilláris arteriolák, kisebb részben az extrakapilláris vénák relaxációjával fejti ki a vérnyomáscsökkentő hatást. A vénás visszaáramlás mérséklődésével csökken a preload és az afterload, a cardiac output, valamint az artériás vérnyomás is, anélkül azonban, hogy reflextachycardia alakulna ki. Ez a frekvenciamérséklődés valószínűleg a nervus vagus afferenseinek ingerlése révén a központi vegetatív idegrendszer szimpatikus efferenseinek blokkolása, valamint az autonóm idegvégződések katecholaminfelszabadulásának csökkenése révén valósul meg. A vénás rendszer befogadóképessége is növekszik. Az ANP növeli az endothelium permeabilitását a plazma számára. Ezáltal az erekből folyadék jut ki az extravascularis térbe, növekszik a hematokrit- és a plazmafehérje-koncentráció. Az érrendszerrel kapcsolatos tulajdonságokkal párhuzamosan a hypovolaemiát fokozza az ANP vesében kifejtődő diuretikus és natriureticus hatása. Az ANP – akut hypervolaemia, plazmatérfogat-növekedés esetén – élettani válaszként fokozza a só és a víz kiválasztását a vesékben. Krónikus hypervolaemia esetén ez a mechanizmus kevésbé jelentős [23].

Az ANP a praeglomerularis erek tágításával, a glomerularis kapillárisokban növeli a nyomást, ezáltal a glomerularis filtrációs rátát. Ezzel párhuzamosan csökkenti a tubuloglomerularis visszacsatolást, gátolva az angiotenzin-II hatását. Ezenkívül azonban az ANP közvetlenül is csökkenti a belső velő gyűjtőcsatornáiban a nátriumionok felszívódását. A vesében a vérátáramlás mennyisége nem változik az ANP hatására, azonban emelkedett plazmakoncentráció mellett a véráram főként a cortex mélyebb rétegeibe és a medullába irányul.

Az ANP felfedezése után rövid időn belül igazolták, hogy a mellékvesekéreg zona glomerulosa sejtjeiben a guanilil–cikláz útvonalon keresztül az aldoszteron termelését közvetlenül gátolja. Ez a hatás mind a nyugalmi hormon kiválasztását, mind az agonisták által indukált szekréciót érinti [24, 25, 26].

Az ANP az agyban is kifejti a testfolyadék homeosztázisát befolyásoló hatását. Elsősorban a hypothalamusban és az agytörzs azon területein mutatható ki a peptid, ahol a vérnyomás-szabályozás központjai találhatók és az ANP receptorai kimutathatók. Itt is a guanilil–cikláz útvonalon keresztül közvetíti a biológiai hatást. A pitvari feszülés által a szívből kiváltott ANP-szekréció nagymértékben csökken az agyi szabályozás kiesésekor. Hypervolaemia esetén a baroreceptorok feszülése a jobb pitvarban, a carotis-aorta sinusokban, illetve a vesékben módosítja az agytörzs és ezzel a hypothalamus afferentációját. A hypothalamus ANP-erg neuronjai a neurohypophysisen keresztül oxitocinszekréciót eredményeznek, amely a jobb pitvarba jutva ANP-felszabadulást vált ki. A hypophysealis portalis keringésbe jutó ANP gátolja az ACTH szekrécióját, ezáltal nemcsak a kortizol, hanem kisebb mértékben közvetlenül az aldoszteron termelődését is. Az ACTH hatásos ingere az aldoszteronszekréciónak. Habár a nyugalmi aldoszteronszekréció mértéke az adenohypophysis hiányában nem csökken, de a nátriumhiány által kiváltott aldoszteronszekréciós válasz kialakulásához szükség van az ACTH szintjének emelkedésére. Valószínűleg nemcsak az ACTH, hanem annak prohormonjából, a proopiomelanokortinból (POMC) létrejövő peptidek közül a melanocytákat stimuláló hormonok (γ-MSH peptid) is részt vesznek a mellékvese zona glomerulosa sejtjeinek, így az aldoszteron kiválasztásának szabályozóiként. Állatkísérletekben hypohysectomia után MSH peptidek hatására ismét megindult a hyponatraemiára az aldoszteronszekréció [27]. Továbbá az ANP-erg neuronok gátolják az arginin vazopresszin (AVP) kibocsátását, így fokozva a diuresist és csökkentve az ACTH termelődését is. A hypothalamicus ANP-erg neuronok aktivációja a folyadék- és sóbevitel csökkenését eredményezi. Ez az olfactorius rendszer ANP neuronjainak sóízérzést befolyásoló hatása. Feltehetőleg az agyi ANP neuronok a plexus chorioideusok és az agyi erek permeabilitását is befolyásolják [28].

A BNP natriureticus és hipotenzív hatása jóval erősebb az ANP-nél. Mindkét peptid hasonlóan csökkenti a plazmarenin aktivitását és az aldoszteronszekréciót. A BNP a myocardiumot relaxáló, valamint antiproliferatív és antifibrinolitikus hatással is rendelkezik. Direkt módon – az extracelluláris szignálkötődés, kináz-jelátviteli úton – a szív fibroblastjait gátolja a fibroticus folyamatok megindításában. A transzformáló növekedési faktor-β gén gátlása akadályozza a fibrosist (1-es típusú kollagén, fibronectin, CTGF, PAI-1 és a TIMP-3), a myofibroblast-átalakulást (simaizom-aktin-2 és a nem izommiozin-nehézlánc), a proliferációt (PDGFA, IGFI, FGF18 és IGFBP10) és a gyulladást (COX-2, IL-6, TNF-α indukálta 6-os fehérje és a TNF szupercsalád 4 tag) [29].

A BNP szérumszintjének emelkedését írták le a következő kórképekben: magas vérnyomás, krónikus szívelégtelenség, hyperaldosteronismus, primer pulmonalis hypertensio, tüdőembólia, akut veseelégtelenség. A natriureticus peptid prekursor B gén az 1. kromoszómán található. Az elmúlt időszakban számos variánst, „single nucleotid" polimorfizmust írtak le, amelyben az emelkedett natriureticus peptid szintje alacsonyabb szisztolés és diasztolés vérnyomásértékekkel társult [30].

Az elmúlt években új tanulmányok igazolták a natriureticus peptidek energia-háztartásban játszott szerepét. A natriureticus peptidek cGMP-szint-növelő működésükkel fokozzák a zsírsejtekben a lipolízist, a zsírsavak oxidációját, fokozzák az adiponectin szekrécióját. Ezzel párhuzamosan a vázizomsejtekben aktiválják a peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor-γ-koaktivátor (PGC)-1α és a peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor (PPAR)-δ géneket, amelyek a mitokondriális biogenezis fő szabályozói. Zsírban gazdag diéta mellett az A és B típusú natriureticus peptidreceptorok downregulációja figyelhető meg, miközben a C típusú receptorok expressziója nő. A cGMP-szint csökkenésével mérséklődő lipolízis, ectopiás zsírszövet megjelenése, illetve inzulinrezisztencia-növekedés következik be [31].

Az endothelium által termelt CNP mind az artériák, mind a vénák tágításában szerepet játszik. Ellentétben a család többi tagjával, lokálisan fejti ki hatását. A CNP nem fejt ki számottevő natriuresist. Antifibrotikus, antihiperproliferatív és antihypertrophiás hatása jelentős az erek sérülése után meginduló új intima képződésében és a szívben a myocardialis infarctus után kezdődő remodelling megelőzésében. Ez a hatás egyrészt a cGMP-függő hatásmechanizmuson, másrészt az endothelin-1 termelődésének gátlásán keresztül érvényesülhet.

A szenzoros neuronok axonelágazódásának, ezáltal az idegsejtek fejlődésének és összekapcsolódásának fontos eleme a CNP. A gerincvelő hátsó szarvának neuronalis prekurzor sejtjei által termelt CNP a B típusú receptorokon kiváltott guanilil-cikláz jelátviteli kaszkád segítségével indítja el a szenzoros neuronok axonjainak kapcsolódását a gerincvelőhöz [32]. A CNP szerepét leírták az enchondralis csontosodás folyamatában is.

Az urodilatin a vesében lezajló nátriumkiválasztás fontos szabályozója. Kizárólag ebben a szervben fejti ki hatását jelen ismereteink szerint. Az ANP-től eltérően a belső velő gyűjtőcsatornáinak hámsejtjeinek nem a basolateralis, hanem az apicalis membránfelszínén gátolja a nátriumionok felszívódását.

Klinikai jelentőség

A natriureticus peptidek felfedezésük óta diagnosztikai, terápiás, illetve prognosztikai céllal számos kórállapotban, cardiovascularis kórképben felhasználásra kerülnek.

Szívelégtelenség

Az ANP felfedezése után rövid időn belül leírták a molekula szívelégtelenségben emelkedett értékét, akár tünetmentes pácienseknél is. Súlyos szívelégtelenségben mind az ANP, mind a BNP szintje megemelkedik, kórképtől függően szekréciós jellemzőik megváltoznak [33]. A natriureticus peptidek expressziója és kiválasztása zavart szenved, ezáltal a plazmában hosszabb ideig és részlegesen lebontott állapotban találhatók. Így az emelkedett peptidszint nem jelent egyenértékű működésnövekedést. Ezenkívül a magas natriureticuspeptid-koncentráció a receptorszint downregulációját okozza, csökkentve a hormonválaszt. A BNP szintjének szívelégtelenségben mért értéke jól korrelál a tünetekkel és a NYHA-stádium beosztásával. A 35% alatti ejekciós frakciót mutató krónikus szívelégtelenség miatt kezelt páciensek 3 éves nyomon követése során a vérplazma BNP-koncentrációja volt a hirtelen halál egyetlen független indikátora. A plazma BNP-szintjének vizsgálata tünetmentes balkamra-elégtelenség kimutatására alkalmas [34]. Így egészséges emberek szűrésére, illetve más kardiológiai betegségben szenvedő páciensek diagnosztikai markereként felhasználható. A sürgősségi betegellátásban ágy melletti BNP-gyorstesztek kerültek használatba akut dyspnoe, fulladás esetén a congestiv szívelégtelenség differenciáldiagnózisa céljából. Terápiás célból a kilencvenes évek közepén rekombináns ANP-t alkalmaztak a szívelégtelenség kezelésére. Később igazolták, hogy az ANP ilyen esetekben emeli a szívre ható szimpatikus idegi aktivitást és fokozza a bal kamra remodellingjét. A humán BNP szintetikus rekombináns formája, a nesiritid elfogadott készítmény a szisztolés működészavar kapcsán kialakuló pangásos szívelégtelenségben. Klinikai vizsgálatok a nesiritid alkalmazása után gyors érellenállás- és tüdőkapilláris-„wedge" nyomáscsökkenését írták le [35]. Mellékhatásként, szövődményként a vesefunkció romlása, illetve a mortalitás növekedése jelentkezhet. A gyógyszert intravénás formában lehet alkalmazni. Számos hemodinamikai, neurohormonális, luzitróp és remodellingellenes kedvező hatása mellett előnyös, hogy nem okoz szívritmuszavarokat.

Másik támadáspont a natriureticus peptideket lebontó neutrális endopeptidázok gátlása. Ilyen hatóanyag

a candoxatrilat, amely állatkísérletekben hatékonynak mutatkozott szívelégtelenség kezelésében. A neutrális endopeptidázgátlók gyors vérnyomásesést okoznak, azonban tartós hatásuk csekély. Ebben szerepet játszik, hogy a neutrális endopeptidázok az angiotenzin-II és az endothelin lebontását is végzik, így ezen enzimek gátlása közvetetten vérnyomás-emelkedést okoz. A neutrális endopeptidázgátlók önálló alkalmazása ezért nem széles körű. A neutrális endopeptidáz- (vazopeptidáz-) blokkolók angiotenzinkonvertálóenzim- (ACE-) gátlókkal történő kombinációja terápiás előnyt jelent. Ilyen hatóanyag az omapatrilát, amely mindkét fenti enzimet gátolja [36]. Ezen, szívelégtelenségben és magas vérnyomásban is hatékony gyógyszer alkalmazásának legnagyobb korlátja a mellékhatások (például angiooedema) magas aránya.

A szívelégtelenség során alkalmazott diuretikumok és angiotenzinkonvertálóenzim-gátló gyógyszerek az afterload és a bal kamra feszülésének csökkentése révén fejtik ki hatásukat, így a kisebb mértékű balkamra-feszülésre a kamra kevesebb BNP-termelődéssel válaszol. Az aldoszteronreceptor-antagonista spironolakton emeli a plazmarenin-aktivitást, azonban csökkenti a natriureticus peptidek (ANP, BNP) koncentrációját [37]. A furoszemid dózisfüggően serkenti a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert, a distalis tubulusokban kifejtett hatása azonban független az aldoszteron hatásától. Furoszemidkezelés mellett a plazmarenin-aktivitás növekedésével egy időben az ANP szintjének csökkenését írták le [38, 39]. Állatkísérletekben a BNP és a furoszemid együttes alkalmazásakor a BNP fokozta a furoszemid vízhajtó és nátriumürítő hatását, ezzel ellentétesen mérsékelte a furoszemid által kiváltott aldoszteronszekréciót [40]. A hidroklorotiazid használata során a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer működése fokozódik, azonban az ANP koncentrációja növekszik essentialis hypertoniások között [41].

Akut myocardialis infarctus

Az ANP plazmaszintje akut myocardialis infarctus esetén a tünetek jelentkezésekor már megemelkedett és ezután csökkenni kezd. Ezzel ellentétesen a plazma-BNP-értékek a korai tünetek jelentkezésekor, a klinikai felvételkor bár magasak, de tovább emelkednek az infarktus első 12–24 órájában [42], majd átmeneti csökkenés következik be, és öt–hét nappal később ismételt emelkedés után csúcsot ér el a BNP szintje. Az akut fázis ezen második csúcsértékének magassága prognosztikus markere a kialakuló balkamra-elégtelenségnek, illetve remodellingnek. A krónikus fázisban a plazma-BNP sikeres korai coronariareperfúzió esetén normalizálódik. Amennyiben a kamrafunkció jelentősen károsodik, remodelling alakul ki, ennek mértékével párhuzamosan szignifikánsan emelkedett marad a BNP szintje, jelezve a hypoxiát, intracelluláris acidosist és a myocardium feszülését. A 100 pg/ml plazma-BNP-szint felett a myocardialis infarctus és a cardiovascularis mortalitás kockázata négyszeresére emelkedik.

Akut myocardialis infarctus során az ischaemia és a reperfúzió során a coronariaerek és a myocardium károsodik. Ebben a folyamatban az aktivált neutrophil granulocyták szerepét igazolták. Az ANP és a BNP modulálja a neutrophil granulocyták működését. Az endothelsejteket pusztító citotoxikus ágensek ellen az ANP védőhatást fejt ki és gátolja a neutrophil granulocyták kitapadását az érbelhártyához. Átmeneti coronariaelzáródás kapcsán alkalmazott ANP, illetve urodilatin a reperfúzió során kialakult necrosis mértékét jelentősen csökkentette [43, 44].

Magas vérnyomás, balkamra-hypertrophia

A plazma ANP- és BNP-szintje magas vérnyomásban szenvedő pácienseknél magasabb a normotenzívekhez képest. A magas vérnyomásos betegek között azoknál, akiknél a balkamra-hypertrophia kialakult, ezek az értékek még nagyobbak. Japán szerzők korábban essentialis hypertoniás pácienseknél emelkedett BNP-szintet találtak a normotenzív egyedekéhez képest. Más kutatók eredményei szerint bal kamra koncentrikus hypertrophiás páciensekhez szignifikánsan magasabb BNP-értékek társulnak, mint a normális balkamra-működésű essentialis hypertoniásokhoz vagy az excentrikus kamra-hypertrophiásokhoz, illetve a koncentrikus remodellingen átesett pácienseknéhez [45]. Hatékony vérnyomáscsökkentő kezelést követően a balkamra-tömeg csökken, és ezzel párhuzamosan a plazma-BNP-szintek is csökkenek. Ezek alapján a plazma-BNP vizsgálata hatékony a balkamra-hypertrophia szűrésére. Magas vérnyomás miatt kezelt betegeknél béta-blokkolók alkalmazása esetén a BNP-szint növekedését és pitvarfibrilláció kialakulásának gyakoriságemelkedését figyelték meg [46].

Supraventricularis tachycardia

Az ANP, Nt-pro-ANP plazmaszintje a paroxysmalis supraventricularis tachycardia során emelkedett [47, 48]. Sikeres rádiófrekvenciás ablatio során az Nt-pro-ANP szintje csökken, így prognosztikus markerként a kezelés eredményének nyomon követésére alkalmas [49]. Pitvarfibrilláció során az Nt-pro-BNP szintje magas. Krónikus pitvarfibrillációban a BNP-szint emelkedése a bal kamra működésével áll összefüggésben [50, 51].

Pulmonalis hypertensio

A jobb kamra fokozott terhelése emeli a páciensek ANP- és BNP-szintjeit. Pitvari sövényhiány esetén az ANP, míg pulmonalis hypertensio esetén a BNP szintje növekszik meg jelentősen [52]. Amennyiben a két kórkép együtt jelentkezik, a BNP-emelkedés a domináns. Az ANP és a BNP szintje pulmonalis hypertoniás betegeknél összefüggést mutat a pulmonalis artériás középnyomással,

a jobb pitvari nyomással, a bal kamra végdiasztolés nyomásával és az összpulmonalis ellenállással. Amennyiben prosztaglandinszármazékok alkalmazása után az összpulmonalis ellenállás csökken, az ANP és a BNP szintje is mérséklődik. Akut tüdőembóliában a plazma BNP-szintje emelkedett. Az emelkedés szintje összefüggésben áll a jobbkamra-terheléssel, illetve a megnövekedett mortalitással. A különböző kórképek etiológiájuktól függetlenül a jobb kamra túlterhelését okozva, annak mértéke szerint emelik a natriureticus peptidek szintjét. A fentiek szerint a BNP szintje jól tükrözi a cardiovascularis betegségek súlyosságát, az alkalmazott gyógyszeres kezelés hatékonyságát és a páciensek prognózisát.

Szeptikus sokk

Súlyos szepszis és szeptikus sokk gyakran vezet a szívizom működésének csökkenéséhez. Ilyen pácienseknél mind az ANP, mind a BNP szintjét emelkedettnek találták. A plazma-ANP az interleukin-6-tal (IL-6) együtt korrelált, míg a BNP plazmaszintje a kardiális indexhez igazodott. Ezek alapján a BNP a bal kamra funkcióját jelzi, míg az ANP az IL-6 termelődésével együtt változik szepszisben.

Akut és krónikus veseelégtelenség

Akut veseelégtelenségben az ANP, BNP és a CNP, illetve az urodilatin szintje is emelkedik. Sikeres vesetranszplantáció esetén (amennyiben nincs szükség hemodialízisre) a natriureticus peptid szintjei visszatérnek az egészséges tartományba. Az ANP és az urodilatin akut veseelégtelenségben történő alkalmazása nem vált hatékony terápiás eszközzé. A BNP jótékony hatású glomerularis károsodás, illetve glomerularis hypertrophia esetén, de tubularis necrosis kialakulásakor nem effektív [53].

Cerebralis sóvesztő szindróma

Intracranialis történésekhez (subarachnoidealis vérzés, koponyatrauma, egyéb központi idegrendszeri betegségek) társuló nagymértékű renalis só- és folyadékvesztéssel járó kórkép. Hypovolaemia, hyponatraemia, poliuria tünetei jellemzik. Miközben a szérumaldoszteron-szint csökkent és az esetek egy részében a plazma arginin-vazopresszin szintje alacsony, a BNP szérumszintje emelkedett. A BNP szerepe a szindróma kialakulásában és a diagnózis felállításában jelentős [54, 55].

Májcirrózis

Előrehaladott májbetegségekben, ascites mellett az atrialis natriureticus peptid szintje emelkedik. Ennek hátterében valószínűleg a megnövekedett plazmatérfogat áll [56]. Az ANP emelkedését májcirrózis kapcsán kialakult cardiomyopathiában is megfigyelték. Folyamatos ANP-terápia gátolja a hepatocyták fibroticus átalakulását, fibrosis létrejöttét. Májtranszplantációs műtéten átesett pácienseknél bekövetkező akut veseelégtelenség, oliguria, illetve az alkalmazott kacsdiuretikumok hatástalansága esetén alacsony dózisú ANP-kezeléssel a hemodialízis megelőzhető [57].

Praeeclampsia

Egészséges gravidáknál a BNP plazmaszintje hasonló az egészséges nem terhes nőkéhez, a 20 pg/ml alatti szintet nem haladja meg. Az egymást követő trimeszterekben a BNP termelődése nem mutat jelentős ingadozást. A terhesség során megemelkedik a renin, az angiotenzin-II és az aldoszteron plazmaszintje. A normotenzív terhes nők refrakterek ezekre a funkcionális átalakulásokra. Ennek hátterében valószínűleg a megemelkedett prosztaglandin- és prosztaciklinszintek miatt kialakult csökkent angotenzinszenzitivitás állhat. Így a megemelkedett intravascularis térfogat ellenére a bal kamra végdiasztolés nyomása nem növekszik számottevően. Praeeclampsiában ez az egyensúly eltolódik. Az értágító mechanizmusok beszűkülése vasoconstrictióhoz vezet. Habár praeeclampsiás terheseknél a renin-, az angiotenzin-I- és aldoszteronszint alacsonyabb, mint az egészségeseknél, de a praeeclampsiások mellékvesekérge és érrendszere érzékenyebb az angiotenzin-II-re [58, 59]. Az angitotenzin-II termelődését serkenti a kimáz működésének fokozódása, amely az endothelin-1 szintjét is növeli. Az endothelin-1 a natriureticus peptidek szintézisének fontos stimulusa [60]. A terhesség alatt jelentkező magas vérnyomás (gestatiós hypertonia) során a plazma BNP-szintjének szignifikáns emelkedését írták le a normotenzívekhez képest. Súlyos praeeclampsiás betegeknél a BNP szintje emelkedett és jól korrelál a kamrai túlterhelődéssel [61, 62, 63]. *Tihtonen és munkatársai* praeeclampsiás, krónikus hypertoniás és normotenzív gravidákat összehasonlítva, a praeeclampsiások között találták a legmagasabb Nt-pro-ANP és Nt-pro-BNP plazmaszinteket a terhesség harmadik trimeszterében [64]. Ebben a terhességi korban a CNP szintje nem emelkedett a praeeclampsiás terhesek vérében, de az Nt-pro-CNP igen [65]. A natriureticus peptid prekurzor B gén 5' széli régiójában a TTTC nukleotidszekvencia tandem ismétlődését írták le korábban, amely összefüggésben áll nők körében az esszenciális magas vérnyomással [66]. Ennek a mikroszatellita-polimorfizmusnak, tehát az ismétlődések számának és a súlyos praeeclampsiának a kapcsolatát igazoltuk [67].

Irodalom

[1] *Kirsch, B.:* Electron microscopy of the atrium of the heart. Exp. Med. Surg., 1956, *14,* 99–111.

[2] *De Bold, A. J., Borenstein, H. B., Veress, A. T. és mtsa:* A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci., 1981, *28,* 89–94.

[3] *Kangawa, K., Fukuda, A., Kubota, I. és mtsai:* Human atrial natriuretic polypeptides (hANP): purification, structure synthesis and biological activity. J. Hypertens., 1984, *2* (Suppl.), 231–233.
[4] *Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N. és mtsa:* A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature, 1988, *332,* 78–81.
[5] *Sudoh, T., Minamino, N., Kangawa, K. és mtsa:* C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1990, *168,* 863–870.
[6] *Schweitz, H., Vigne, P., Moinier, D. és mtsai:* A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (Dendroaspis angusticeps). J. Biol. Chem., 1992, *267,* 13928–13932.
[7] *Akashi, J. Y., Springer, J., Lainscak, M. és mtsa:* Atrial natriuretic peptide and related peptides. Clin. Chem. Lab. Med., 2007, *45,* 1259–1267.
[8] *Arden, K. C., Viars, C. S., Weiss, S. és mtsai:* Localization of the human B-type natriuretic peptide precursor (NPPB) gene to chromosome 1p36. Genomics, 1995, *26,* 385–389.
[9] *Yan, W., Wu, F., Morser, J. és mtsa:* Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide converting enzyme. Procl. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, *97,* 8525–8529.
[10] *Akimoto, K., Miyata, A., Kangawa, K. és mtsai:* Molecular forms of atrial natriuretic peptide in the atrium of patients with cardiovascular disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1988, *67,* 93–97.
[11] *Schulz-Knappe, P., Forssmann, K., Herbst, F. és mtsai:* Isolation and structural analysis of "Urodilatin", a new peptide of the cardiolatin-(ANP)-family, extracted from human urine. Klin. Wochenschr., 1988, *66,* 752–759.
[12] *Minamino, N., Horio, H., Nishikimi, T.:* Natriuretic peptides in the cardiovascular system. In: Handbook of biologically active peptides. Ed.: Kastin, A. J. 1st ed. Academic Press, New York/London, 2006, 1217–1225.
[13] *Kojima, M., Minamino, N., Kangawa, K. és mtsa:* Cloning and sequence analysis of a cDNA encoding a precursor for rat C-type natriuretic peptide (CNP). FEBS Lett., 1990, *276,* 209–213.
[14] *Nishikimi, T., Minamino, N., Masashi, I. és mtsai:* Diversity of molecular forms of plasma brain natriuretic peptide in heart failure-different proBNP-108 to BNP-32 ratios in atrial and ventricular overload. Heart, 2010, *96,* 432–439.
[15] *Houweling, A. C., van Borren, M. M., Moorman, A. F. és mtsa:* Expressions and regulation of the atrial natriuretic factor encoding gene Nppa during development and disease. Cardiovasc. Res., 2005, *67,* 583–593.
[16] *Kuwahara, K., Saito, Y., Ogawa, E. és mtsai:* The neuron-restrictive silencer element-neuron-restrictive silencer factor system regulates basal and endothelin 1-inducible atrial natriuretic peptide gene expression in ventricular myocytes. Mol. Cell. Biol., 2001, *21,* 2085–2097.
[17] *Kuwahara, K., Saito, Y., Takano, M. és mtsai:* NRSF regulates the fetal cardiac gene program and maintains normal cardiac structure and function. EMBO J., 2003, *22,* 6310–6321.
[18] *Semenov, A. G., Postnikov, A. B., Tamm, N. N. és mtsai:* Processing of pro-Brain natriuretic peptide is supressed by O-glycosilation in the region close to the cleavage. Clin. Chem., 2009, *55,* 493–498.
[19] *Kuwahara, K., Nakao, K.:* Regulation and significance of atrial and brain natriuretic peptides as cardiac hormones. Endocr. J., 2010, *57,* 555–565.
[20] *Schouten, B. J., Prickett, T. C., Hooper, A. A. és mtsai:* Central and peripheral forms of C-type natriuretic peptide CNP (CNP): Evidence for differential regulation in plasma and cerebrospinal fluid. Peptides, 2011, *4,* 797–804.
[21] *Mendonca, M. C., Koles, N., Doi, S. Q. és mtsa:* Transforming growth factor-β_1 regulation of C-type natriuretic peptide expression in human vascular smooth muscle cells: dependence on TSC22D1. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2010, *6,* 2018–2027.
[22] *Kuhn, M.:* Molecular physiology of natriuretic peptide signaling. Basic Res. Cardiol., 2004, *99,* 76–82.
[23] *Brunner-La Rocca, H. P., Kiowski, W. R., Sütsch, G.:* Therapeutic benefits of increasing natriuretic peptides levels. Cardiovasc. Res., 2001, *51,* 510–520.
[24] *Chartier, L., Schiffrin, E., Thibault, G.:* Effect of atrial natriuretic factor (ANF) -related peptides on aldosterone secretion by adrenal glomerulosa cells: critical role of the intramolecular disulphide bond. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1984, *122,* 171–174.
[25] *Kudo, T., Baird, A.:* Inhibition of aldosterone production in the adrenal glomerulosa by atrial natriuretic factor. Nature, 1984, *312,* 756–757.
[26] *Bähr, V., Sander-Bähr, C., Ardevol, R.:* Effects of atrial natriuretic factor on the renin-aldosterone system: in vivo and in vitro studies. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 1993, *45,* 173–178.
[27] *Fonyó A.:* Az orvosi élettan tankönyve. Medicina Kiadó, Budapest, 1997, 577.
[28] *Gutkowska, J., Antunes-Rodrigues, J., McCann, S. M.:* Atrial natriuretic peptide in brain and pituitary gland. Physiol. Rev., 1997, *77,* 465–515.
[29] *Kapoun, A. M., Liang, F., O'Young, G. és mtsai:* B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor-β in primary human cardiac fibroblasts. Circ. Res., 2004, *94,* 453–461.
[30] *Newton-Cheh, C., Larson, M. G., Vasan, R. S. és mtsai:* Association of common variants in NPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. Nat. Genetic., 2009, *41,* 348–353.
[31] *Miyashita, K., Itoh, H., Tsujimoto, H. és mtsai:* Natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity. Diabetes, 2009, *58,* 2880–2892.
[32] *Schmidt, H., Stonkute, A., Jüttner, R. és mtsai:* C-type natriuretic peptide (CNP) is a bifurcation factor for sensory neurons. Procl. Natl. Acad. Sci. USA, 2009, *106,* 16847–16852.
[33] *Mukoyama, M., Nakao, K., Saito, Y. és mtsai:* Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. N. Engl. J. Med., 1990, *323,* 757–758.
[34] *Wang, T. J., Larson, M. G., Levy, D. és mtsai:* Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N. Engl. J. Med., 2004, *350,* 655–663.
[35] *Colucci, W. S., Elkayam, U., Horton, D. P. és mtsai:* Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. N. Engl. J. Med., 2000, *343,* 246–253.
[36] *Packer, M., Califf, R. M., Konstam, M. A. et al., for the OVERTURE Study Group:* Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation, 2002, *106,* 920–926.
[37] *Tsutamoto, T., Wada, A., Maeda, K. és mtsai:* Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, *37,* 1228–1233.
[38] *Bayliss, J., Norell, M., Canepa-Anson, R. és mtsai:* Unrelated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. Br. Heart J., 1987, *57,* 12–22.
[39] *Northridge, D. B., Newby, D. E., Rooney, E. és mtsai:* Comparison of the short-term effects of candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, and frusemide in the treatment of patients with chronic heart failure. Am. Heart J., 1999, *138,* 1149–1157.
[40] *Cataliotti, A., Boerrigter, G., Costello-Boerrigter, L. C. és mtsai:* Brain natriuretic peptide enhances renal actions of furosemide

and supresses furosemide-induced aldosterone activation in experimental heart failure. Circulation, 2004, *109,* 1680–1685.
[41] *Wing, L. M., Chalmers, J. P., Bune, A. J. és mtsai:* Treatment of hypertension with enalapril and hydrochlorothiazide or enalapril and atenolol: contrasts in hypotensive interactions. J. Hypertens. Suppl., 1987, *5,* 603–606.
[42] *Morita, E., Yasue, H., Yoshimura, M. és mtsai:* Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. Circulation, 1993, *88,* 82–91.
[43] *Padilla, F., Garcia-Dorado, D., Agullo, L. és mtsai:* Intravenous administration of the natriuretic peptide urodilatin at low doses during coronary reperfusion limits infarct size in anaesthesized pigs. Cardiovasc. Res., 2001, *51,* 592–600.
[44] *Okawa, H., Horimoto, H., Mieno, S. és mtsai:* Preischemic infusion of alpha-human atrial natriuretic peptide elicits myoprotective effects against ischemia reperfusion in isolated rat hearts. Mol. Cell. Biochem., 2003, *248,* 171–177.
[45] *Nishikimi, T., Yoshihara, F., Morimoto, A. és mtsai:* Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. Hypertension, 1996, *28,* 22–30.
[46] *Kováts, T., Tomcsányi, J.:* Bradycardia and B-type natriuretic peptide. Int. J. Cardiol., 2009, *135,* 238–239.
[47] *Stimpel, M., Wambach, G.:* Plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) in patients with paroxysmal supraventriular tachycardia and concomitant polyuria (urina spastica). Z. Cardiol., 1988, *77,* 124–129.
[48] *Li, C., Thian, R., Zhu, L. és mtsai:* Changes of plasma endothelin and atrial natriuretic peptide during the onset and after termination of paroxysmal supraventricular tachycardia. Chin. Med. Sci. J., 1995, *10,* 161–164.
[49] *Brueckmann, M., Bertsch, T., Hoffmann, U. és mtsai:* N-terminal pro-atrial natriuretic peptide as a biochemical marker of long-term interventional success after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. Clin. Chem. Lab. Med., 2004, *42,* 896–902.
[50] *Rossi, A., Enriquez-Sarano, M., Burnett, J. C. és mtsai:* Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol., 2000, *35,* 1256–1262.
[51] *Lengyel M.:* B-típusú natriureticus hormon a diagnosztikus és prognosztikus cardiovascularis biomarker. Orv. Hetil., 2007, *148,* 217–221.
[52] *Nagaya, N., Nishikimi, T., Uematsu, M. és mtsai:* Secretion patterns of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with or without pulmonary hypertension complicating atrial septal defect. Am. Heart J., 1998, *136,* 297–301.
[53] *Vesely, D. L.:* Natriuretic peptides and acute renal failure. Am. J. Physiol. Renal Physiol., 2003, *285,* F167–F177.
[54] *Harrigan, M. R.:* Cerebral salt wasting syndrome. Crit. Care Clin., 2001, *17,* 125–138.
[55] *Laczi F.:* A hyponatraemiás állapotok etiológiája, diagnosztikája és terápiája. Orv. Hetil., 2008, *149,* 1347–1354.
[56] *Trevisani, F., Colantoni, A., Sica, G. és mtsai:* High plasma levels of atrial natriuretic peptide in preascitic cirrhosis: indirect evidence of reduced natriuretic effectiveness of the peptide. Hepatology, 1995, *22,* 132–137.
[57] *Sato, K., Sekiguchi, S., Kawagishi, N. és mtsai:* Continuous low-dose human atrial natriuretic peptide promotes diuresis in oliguric patients after living donor liver transplantation. Transplant. Proc., 2006, *38,* 3591–3593.
[58] *Brown, M. A., Wang, J., Whitworth, J. A.:* The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia. Clin. Exp. Hypertens., 1997, *19,* 713–726.
[59] *Irani, R. A., Xia, Y.:* The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. Placenta, 2008, *9,* 763–771.
[60] *Mitani, R., Maeda, K., Fukui, R. és mtsai:* Production of human mast cell chymase in human myometrium and placenta incases of normal pregnancy and preeclampsia. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 2002, *101,* 155–160.
[61] *Furuhashi, N., Kimura, H., Nagae, H. és mtsai:* Brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide levels in normal pregnancy and preeclampsia. Gynecol. Obstet. Invest., 1994, *38,* 73–77.
[62] *Okuno, S., Hamada, H., Yasuoka, M. és mtsai:* Brain natriuretic peptide (BNP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) levels in normal pregnancy and preeclampsia. J. Obstet. Gynaecol. Res., 1999, *25,* 407–410.
[63] *Resnik, L. J., Hong, C., Resnik, R. és mtsai:* Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. Am. J. Obstet. Gynecol., 2005, *193,* 450–454.
[64] *Tihtonen, M. K., Kööbi, T., Vuolteenaho, O. és mtsai:* Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol., 2007, *196,* 328. e1–e7.
[65] *Prickett, T. C., Kaaja, R. J., Nicholls, M. G. és mtsai:* N-terminal pro-C-type natriuretic peptide, but not C-type natriuretic peptide, is greatly elevated in the fetal circulation. Clin. Sci., 2004, *106,* 535–540.
[66] *Kosuge, K., Soma, M., Nakayama, T. és mtsai:* A novel variable number of tandem repeat of the natriuretic peptide precursor B gene's 5'-flanking region is associated with essential hypertension among Japanese females. Int. J. Med. Sci., 2007, 146–152.
[67] *Szabó, G., Molvarec, A., Stenczer, B. és mtsai:* Natriuretic peptide precursor B gene $(TTTC)_n$ microsatellite polymorphism in preeclampsia Clin. Chim. Acta, 2011, doi:10.1016/j.cca.2011.04.012.

(Szabó Gábor dr.,
Budapest, Baross u. 27., 1088
e-mail: homburg@freemail.hu)