

Maciej Liczek, Iga Panek, Piotr Damiański, Olga Jęczeń, Jędrzej Jaźwiec, Piotr Kuna, Michał Panek

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Inhibitory neprylizyny jako nowe podejście w leczeniu prawokomorowej niewydolności serca w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną: Liczek M, Panek I, Damiański P et al. Neprilysin inhibitors as a new approach in the treatment of right heart failure in the course of chronic obstructive pulmonary disease *Adv Respir Med.* 2018; 86: 183–191. DOI: 10.5603/ARM.a2018.0028

Streszczenie

Celem niniejszej pracy było znalezienie danych naukowych na temat tego, czy stosowanie połączenia antagonistów receptorów angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (ARNI) byłoby uzasadnione u osób chorych na prawokomorową niewydolność serca (PNS) w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Wykazano że w warunkach hipoksji brak neprylizyny bądź jej zmniejszona ekspresja prowadzi do nasilenia remodelingu naczyń płucnych (PAR) oraz nadciśnienia płucnego (NP) w mechanizmie zależnym od płytkopochodnego czynnika wzrostu, powodującym proliferację i migrację komórek mięśni gładkich tętnic płucnych oraz transformację śródbłonkowo-mezenchymalną (EndoMT). Takie działanie w przebiegu POChP może prowadzić do PNS, co przemawiałoby za szkodliwym działaniem tej grupy leków. Jednak inhibicja neprylizyny powoduje także zahamowanie metabolizmu peptydu natriuretycznego. Przedstawicielem tej grupy — mózgowy peptyd natriuretyczny — działa antyproliferacyjne poprzez szlak zależny od cGMP i kinazę białkową G, a także wazodylatacyjnie. Dodatkowo wywołuje bronchodylatację poprzez indukcję uwalniania acetylocholinę z komórek nabłonka oskrzeli. Sugeruje to, że peptydy natriuretyczne mogą zaistnieć jako potencjalne leczenie u chorych na POChP z powikłaniami sercowymi. Ich działanie związane ze zdolnością do immunosupresji poprzez obniżenie uwalniania mediatorów reakcji zapalnej — IL-6, IL-1 β oraz TNF- α może przynieść korzyści pacjentom z ostrym uszkodzeniem płuc spowodowanym ich zapaleniem w zaostrzeniach POChP. Biorąc pod uwagę potencjalnie pozytywne działanie peptydów natriuretycznych w tej grupie pacjentów, konieczne są dalsze badania w tym zakresie, które mogą dostarczyć silnych danych naukowych przemawiających za koniecznością włączenia leków z grupy ARNI do terapii pacjentów z POChP.

Słowa kluczowe: sakubitril, neprylizyna, peptydy natriuretyczne, prawokomorowa niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc

Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest nieuleczalną, postępującą chorobą ogólnoustrojową dotyczącą coraz większej liczby osób na świecie. Dane epidemiologiczne podają, że w Polsce POChP w kategorii spirometrycznej co najmniej 2 według *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) stwierdza się

u około 10% Polaków [1]. Według niektórych źródeł do 2020 roku POChP stanie się trzecią po chorobach nowotworowych i wypadkach przyczyną zgonów na świecie [2].

Choroba ta charakteryzuje się trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe oraz ich nasiloną reakcją zapalną w odpowiedzi na dym tytoniowy, paliwa zawierające biomasę, spaliny diesla, infekcje. Głównym

Adres do korespondencji: Michał Panek, Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Norberta Barlickiego ul. Stefana Kopcińskiego 22, 90-001 Łódź, e-mail: michalmp@poczta.onet.pl

Wpłynęło do Redakcji 5.07.2018 r.

Copyright © 2018 PTChP

czynnikiem ryzyka rozwoju POChP jest dym tytoniowy. Szacuje się, że czynnik ten może odpowiadać nawet za 80% przypadków zachorowań [1].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc indukuje i współistnieje z licznymi chorobami. To nie tylko choroba płuc, ale choroba wielonarządowa i ogólnoustrojowa. Przewlekła niewydolność oddechowa wpływa na aktywność fizyczną, co z kolei może doprowadzić do problemów metabolicznych [3], a także zwiększonego ryzyka zatorowości [4]. Postęp choroby doprowadza z czasem do licznych powikłań.

Jednym z najpoważniejszych i trudnych w leczeniu następstw POChP jest prawokomorowa niewydolność serca (PNS). Za proces ten odpowiada nadciśnienie płucne, które powstaje na skutek przewlekłego niedotlenienia, destrukcyjnego wpływu dymu tytoniowego oraz stanu zapalnego skutkującego obkurczeniem małych tętnic płucnych i ich remodelingiem. Utrzymywanie się przewlekłego zapalenia z czasem prowadzi do zmian morfologicznych naczyń płucnych i wzrostu oporów naczyniowych, czego konsekwencją jest PNS. Proces ten może nasilać destrukcja włósniczek w przebiegu rozedmy płuc, która również jest jednym z powikłań POChP [1].

Możliwości terapeutyczne w POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc z licznymi współchorobowościami wymaga wielokierunkowego leczenia i wielospecjalistycznej opieki celem optymalnej redukcji objawów oraz zmniejszenia ryzyka przyszłych zaostrzeń. Postępowanie terapeutyczne powinno być zatem przemyślane, konsekwentne, zrozumiałe dla pacjenta i uwzględniające wszystkie choroby współtowarzyszące jak i prawdopodobieństwo ich rozwinięcia i progresji [1]. Podczas ustalania leczenia trzeba jednak wystrzegać się poliapraxji. Oprócz stosowania leków wziewnych, będących głównym sposobem leczenia, należy bezwzględnie motywować pacjenta do zaprzestania palenia papierosów [1]. Aktywność fizyczna pełni nieocenioną rolę w terapii, zapewniając poprawę kondycji chorych, niweluje objawy lub zmniejsza ich nasilenie [5]. Odpowiednio dopasowane leczenie nie tylko poprawia wydolność oddechową, ale wpływa również pozytywnie na funkcjonowanie całego organizmu pacjenta, w tym na funkcje kognitywne. Chorzy osiągają korzystne rezultaty także dzięki rehabilitacji oddechowej [6]. Odpowiednie odżywianie również ma wpływ na powodzenie terapii i osiągnięcie pozytywnych wyników [1]. Równie ważna, a często

pomijana i zaniedbywana przez praktykujących lekarzy, jest edukacja pacjenta. Wiedza o chorobie i świadomość wynikających z niej konsekwencji usprawnia kontrolę choroby i zwiększa szansę na zadowalające efekty terapii. Istotna w POChP jest także profilaktyka, zalecane są szczepienia przeciw grypie i pneumokokom [1].

ARNI jako nowoczesna terapia niewydolności serca u chorych z POChP

Jedną ze świeższych i lepiej rokujących terapii niewydolności serca jest podawanie pacjentom połączenia antagonisty receptora dla angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*), w tym wypadku walsartanu, z inhibitorem neprylizyny, jakim jest sakubitryl [7]. Sakubitryl, hamując napiryliczynę, zapobiega rozkładowi przez nią peptydów natriuretycznych, głównie mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*) i przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*). Hamowanie neprylizyny prowadzi do zwiększenia biodostępności peptydów natriuretycznych, które wykazują korzystny wpływ na układ krążenia w niewydolności serca — zwiększają natriurezę oraz diurezę, działają naczyniorozszerzająco, a także obie te substancje mają korzystne działanie w zapobieganiu remodelingowi serca [7]. Stosowanie połączenia wymienionych substancji może mieć bardzo korzystne plejotropowe działanie na układ krążenia pacjentów płynące z wielokierunkowości działania tego leku. Wykazano, że walsartan hamuje remodeling mięśnia sercowego poprzez hamowanie białek wiążących nukleotydy zawierające guaninę (*guanine nucleotide-binding protein family*), natomiast sakubitryl zapobiega obumieraniu komórek mięśnia sercowego przez inhibicję PTEN (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*) [7]. Addytywne działanie tych substancji powoduje redukcję remodelingu lewej komory [7]. Zwiększenie stężenia peptydów natriuretycznych skutkuje spadkiem ciśnienia tętniczego wskutek inhibicji wydzielania reniny i następczego blokowania układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA).

Stosowanie tej nowej grupy leków w PNS w przebiegu POChP jest poparte nielicznymi danymi naukowymi, co wskazuje na konieczność dalszych badań. Nieliczne prace łączą inhibitory neprylizyny z nadciśnieniem płucnym i PNS — wykazano w nich skuteczność inhibitorów neprylizyny w obniżaniu nadciśnienie płucnego (NP) oraz hamowaniu progresji PNS, co wiązało się z zahamowaniem metabolizmu ANP [8–10].

Badania te jednak pochodzą z lat 90. XX wieku i były prowadzone tylko na modelach zwierzęcych. Skłoniło to zespół autorów do szczegółowej analizy roli peptydów natriuretycznych oraz neprylizyny w NP, POChP i PNS. Celem tej analizy było pozyskanie informacji o potencjalnych korzyściach i skutkach ubocznych stosowania inhibitorów neprylizyny lub peptydów natriuretycznych w wyżej wymienionych chorobach.

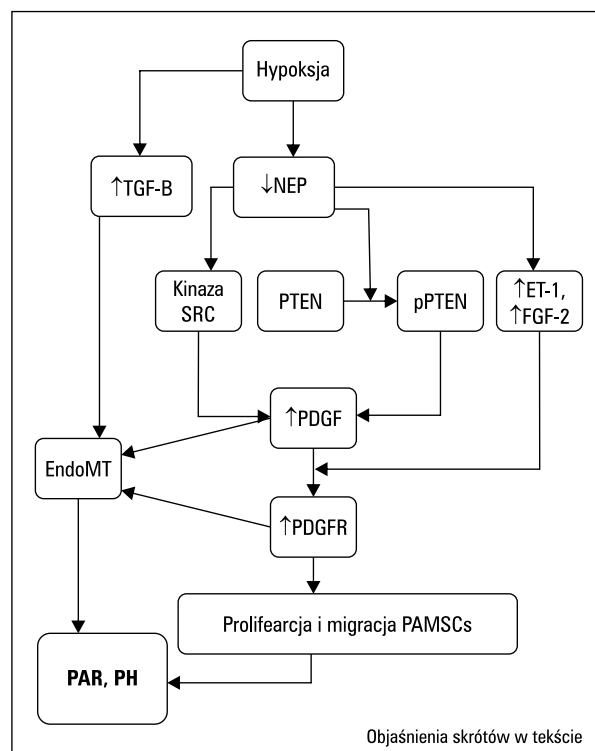
Badanie PARADIGM-HF wprowadziło nową grupę leków — antagonistę receptora dla angiotensyny II/inhibitor neprylizyny (ARNI, *angiotensin II receptor antagonist and neprilysin inhibitors*) do wytycznych leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) według *American College of Cardiology (ACC)*, *the American Heart Association (AHA)*, *the Heart Failure Society of America (HFSA)*, a także *the European Society of Cardiology (ESC)* [11]. Sam sakubityryl stał się obiektem zainteresowań wielu badaczy, prowadzone są szeroko zakrojone prace nad zastosowaniem ARNI w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with protected ejection fraction*) (PARAMOUNT, PARAGON) dalsze badania w HFrEF (LIFE, PIONIER-HF) czy w prewencji wtórnej zawału (PARADISE-MI) [11].

Neprylizyna jako wewnątrzblonowa metaloproteinaza

Działanie terapeutyczne sakubityrylu jest związane ze zwiększeniem stężenia peptydów natriuretycznych. Aby osiągnąć ten efekt konieczna jest inhibicja neprylizyny (neutralna endopeptydaza, NEP [neprilysin], CD10), która stanowi wewnątrzblonową metaloproteinazę zlokalizowaną na chromosomie 3q 25.1-q25.2 [12] zaangażowaną w metabolizm wielu białek, między innymi substancji P, bradykininy, cholecystykininy czy endoteliny [13, 14]. Białko to wykazuje również szeroką ekspresję w organizmie — została ona zidentyfikowana między innymi w płucach [15], gruczole krokowym [16], nerkach [17] oraz mózgu [18]. Wobec powyższych danych naukowych autorzy tej pracy stawiają tezę, że inhibicja tak wszechstronnego enzymu nie zostanie całkowicie obojętna dla wydolności serca u chorych na POChP.

Remodeling naczyń zależny od neprylizyny

Zmniejszona ekspresja białka jakim jest neprylizyna oraz jej brak zostały powiązane z remodelingiem naczyń płucnych w odpowiedzi na prze-



Rycina 1. Mechanizmy molekularne remodelingu naczyń płucnych (PAR) i nadciśnienia płucnego (NP)

wlekką hipoksję [19]. Dodatkowo ekspresja NEP była obniżona w płucach chorych na POChP [20], co prawdopodobnie może nasilać remodeling naczyń płucnych w POChP [20]. POChP często prowadzi do NP [21, 22], co wiąże się z przewlekką hipoksją, szkodliwym wpływem dymu tytoniowego, wolnymi rodnikami oraz mediatorami stanu zapalnego, takimi jak IL-6 [21–24]. W przebiegu NP występuje remodeling naczyń płucnych (PAR, *pulmonary arterial remodelling*), do którego dochodzi między innymi poprzez proliferację i migrację komórek mięśni gładkich tętnic płucnych (PAMSCs, *pulmonary artery small muscle cells*) [19, 20, 23, 25–27] oraz transformację śródbłonkowo-mezenchymalną (EndoMT, *endothelial to mesenchymal transition*) [28]. Ostatecznie nadciśnienie to może prowadzić do PNS [22]. Ciężkie NP jest stosunkowo rzadkim powikłaniem POChP [21, 29], jednak wiąże się z gorszym rokowaniem i zwiększonym ryzykiem zgonu [21].

Molekularne podłoże tych mechanizmów nie zostało do końca poznane. Istotną rolę w procesie remodelingu naczyń płucnych, jak i NP, odgrywa płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) oraz receptory dla PDGF (PDGFR) [27, 30]. Pobudzenie PDGFR oraz zwiększone stężenie PDGF prowadzą do zwięks-

szanej proliferacji i migracji PSMCs [25], a także indukują EndoMT [28]. Interesujący jest fakt, że spadek ilości lub całkowity brak NEP w PSMCs wiązał się z zwiększoną ilością PDGF i PDGFR [25, 28]. Przyczyną tego jest nadmierna aktywacja cytoplazmatycznej kinazy Src oraz fosforylacji PTEN w wyniku zmniejszonej ilości neprylizyny, co ostatecznie prowadzi do aktywacji PDGFR [25, 31]. Ponadto przy braku NEP, zwiększa się stężenie jego substratów, takich jak endoteliny 1 (ET-1) i czynnika wzrostu fibroblastów (FGF-2, *fibroblast growth factor-2*), które znacznie nasilają migrację i proliferację indukowaną PDGF [25]. Dodatkowo ET-1 jako silny wazokonstryktor odgrywa znaczącą rolę w NP [32]. W komórkach śródbłonna tętnic płucnych (PAECs) w odpowiedzi na hipoksję stwierdzono również zmniejszone stężenie NEP [28] oraz zwiększone stężenie PDGF i transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$, *transforming growth factor $\beta 1$*), pomiędzy którymi występuje pozytywna regulacja. Taki stan indukował EndoMT [28]. Pomimo licznych danych naukowych ukazujących negatywny wpływ TGF- $\beta 1$ w nadciśnieniu [33, 34] i remodelingu naczyń płucnych [35], Beghe i wsp. [36] powiązali nadmierną ekspresję receptora II typu dla TGF- β z antyproliferacyjnym działaniem w naczyniach płucnych. Ten mechanizm może odgrywać ochronną rolę w rozwoju nadciśnienia płucnego występującego w końcowym stadium ciężkiej POChP [36]. Neprylizyna w warunkach modelu zwierzęcego hamowała EndoMT indukowane hipoksją oraz zmniejszała stężenia PDGF i TGF- $\beta 1$ w PAECs, dodatkowo si-RNA dla neprylizyny (si-NEP) w warunkach normoksji indukowało zaś EndoMT [28]. Należy pamiętać, że PAR jest niezwykle złożonym procesem, w którym nie uczestniczy tylko PDGF czy NEP, ale również wiele innych czynników wzrostu oraz zapalnych [30].

W modelu eksperymentalnym wykazano, że utrata NEP nie powodowała znaczących zmian w układach oddechowym i krwionośnym w warunkach normoksji [19]. W pracy tej jedyną zmianą była hiperplazja komórek neuroendokrynych (NEC, *neuroendocrine cell*) [19]. Rozrost ten został również uzyskany przy podawaniu inhibitorów NEP [37]. W niektórych pracach hiperplazja komórek neuroendokrynych w płucach została powiązana z NP [19, 38, 39]. Komórki neuroendokryne odpowiadają między innymi za sekrecję takich substancji, jak ET-1, serotonina (5-HT) czy substancja P, której stężenie było znacząco podniesione w przypadku hiperplazji NEC przy braku NEP [19]. W innych pracach wskazujących na potencjalnie pozytywny wpływ inhibitorów

neprylizyny w NP i PAR [9, 10], a także w jednym z badań [19] zauważono niewielką różnicę w przeroście prawej komory (PK) w warunkach hipoksji — myszy pozbawione NEP miały mniejszy przerost PK niż myszy, u których występował NEP.

Cytowane prace były przeprowadzane na nielicznych grupach badanych (4 myszy) [19], dlatego niełatwo wyprowadzić jednoznaczne wnioski odnośnie do wpływu neprylizyny w POChP.

Rola i ekspresja NEP w innych chorobach

W raku drobnokomórkowym płuc dochodzi do zmniejszonej ekspresji neprylizyny, która hydrolizuje między innymi peptydy bombezynopodobne [40], mogące funkcjonować jako autokrynne czynniki wzrostu i pełniące rolę supresora w tym nowotworze [41]. Sugeruje to, że inhibicja tego enzymu może spowodować szybszą progresję tego nowotworu. Warto również wspomnieć, że jedną z przyczyn zmniejszenia aktywności neprylizyny w płucach poprzez mechanizm zależny od wolnych rodników jest palenie papierosów [40], które zwiększa ryzyko rozwinięcia POChP i raka drobnokomórkowego płuc. W gruczole krokowym ekspresja NEP jest natomiast pozytywnie regulowana poprzez androgeny. W zaawansowanym stadium raka prostaty ten mechanizm jest utracony, co prowadzi do zmniejszonej ekspresji tej metaloproteiny [42]. Ponadto, spadek tego enzymu zaobserwowano również w jasnokomórkowym i chromofobowym raku nerki, co wiąże się z utratą przeciwnowotworowego działania wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) [43]. W raku szyjki macicy [44] oraz raku piersi [45, 46] również wykazano antyprogresywne działanie neprylizyny.

Znany jest również udział neprylizyny w hydrolizie beta-amyloidu [47], którego depozyty są przyczyną choroby Alzheimera. Pokazuje to, że działanie ARNI może mieć nie tylko wpływ na płuca, ale również działać ogólnoustrojowo i w przypadku pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia powyższych chorób może mieć szkodliwe działanie przyspieszające rozwój choroby.

Peptydy natriuretyczne jako nowe możliwości terapeutyczne u chorych na POChP

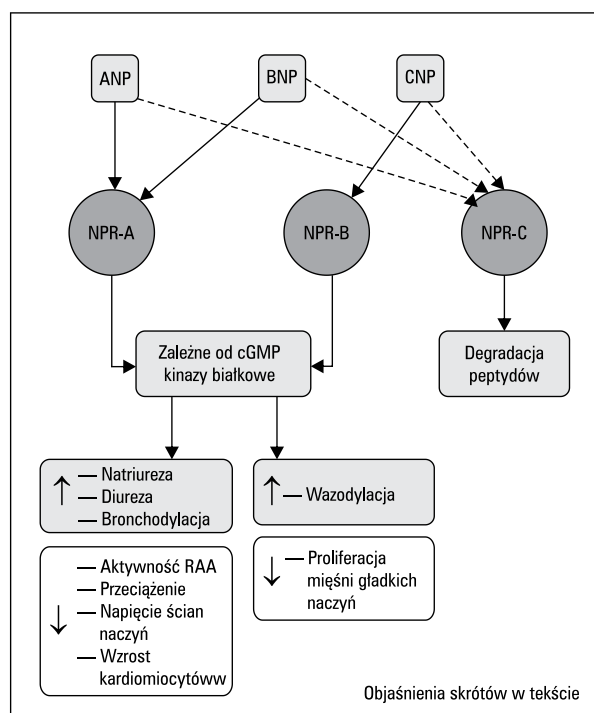
Budowa peptydów natriuretycznych

Peptydy natriuretyczne to grupa białek syntetyzowanych i wydzielanych głównie przez serce ssaków [48]. PrzedSIONKOWY peptyd natriuretyczny jest magazynowany w kardiomiocytach przedSIONKÓW w postaci proANP(1-126) wydzie-

lanego do krwi i trawionego przez korynę na biologicznie aktywny ANP(1-28) oraz nieaktywny ANP(1-98) [49]. Głównym czynnikiem stymulującym wydzielanie ANP jest przeciążenie objętościowe w przedsionkach wywołane przede wszystkim wysokim ciśnieniem żylnym. Do innych czynników powodujących wzrost sekrecji ANP należą: tachykardia, endotelina, wazopresyna, katecholaminy, hipoksja, wzrost osmolarności, hormony tarczycy, glikokortykosterydy oraz TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*) i inne cytokiny zapalne [49, 50]. Mózgowy peptyd natriuretyczny jest syntetyzowany głównie w kardiomiocytach komórek serca. W wyniku działania koryny na proBNP(1-108) powstają aktywny biologicznie BNP(1-32) oraz nieaktywny NT-proBNP. W przeciwieństwie do ANP aktywny biologicznie BNP zostaje uwolniony do krwioobiegu natychmiast po syntezie, choć niewielkie ilości mogą być magazynowane w ziarnistościach przedsionków serca oraz w tkance komórek [49]. U zdrowego człowieka stężenie tego peptydu jest bardzo małe 0,5–30 pg/ml [51], jednak u chorych na przewlekłą niewydolność serca może być znacznie podwyższone nawet do ponad 500 pg/ml [52, 53]. Peptyd natriuretyczny typu C (CNP) występuje w dwóch aktywnych biologicznie formach CNP-53 i CNP-22 i jest wydzielany głównie przez śródbłonek naczyń. Za pobudzenie do sekrecji CNP odpowiada przede wszystkim transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β), ale również TNF, Il-1, FGF-2 [52].

Mechanizm działania i eliminacja peptydów natriuretycznych

Dotychczas poznano trzy receptory peptydów natriuretycznych NPR-A, NPR-B, NPR-C. Dwa pierwsze należą do transbłonowych białek z rodziny receptorów związanych z cyklazą guanylanową [48]. Biologiczny wpływ ANP i BNP polega na oddziaływaniu z transbłonowym receptorem NPR-A, co powoduje przekształcenie GTP w cGMP. Skutkuje to aktywacją kinaz białkowych zależnych od cGMP, co przekłada się na efekt fizjologiczny peptydów natriuretycznych. [48, 54, 55]. System ANP/NPR-A odpowiada między innymi za zmniejszenie przeciążenia serca przez obniżanie napięcia ścian naczyń krwionośnych, stymulację procesów natriurezy i diurezy, hamowanie szlaku RAA oraz hamowanie wzrostu kardiomiocytów [54]. Peptyd natriuretyczny typu C oddziałuje na NPR-B i podobnie jak w przypadku NPR-A jego aktywacja powoduje wzrost cGMP. System CNP/NPR-B odpowiada między innymi



Rycina 2. Rola peptydów natriuretycznych

za wazodylatację i efekt antyproliferacyjny na mięśnie gładkie naczyń oraz regulację wzrostu kości długich i trzonów kręgow [56].

Usuwanie peptydów natriuretycznych odbywa się poprzez: związanie z NPR-C, a następnie ich degradację enzymatyczną w lizosomach, działanie neprylizyny oraz wydalanie przez nerki [48].

Działanie peptydów natriuretycznych na układ oddechowy u osób zdrowych i chorych na POChP

Peptydy natriuretyczne są produkowane w dużych ilościach i wydzielane przez nabłonek oskrzeli, nabłonek pęcherzyków płucnych oraz przez komórki Clara [57]. Degradacja tych peptydów również zachodzi w dużej mierze w płucach [58].

Wazodylatacja i działanie antyproliferacyjne

W licznych badaniach udokumentowano, że stężenie ANP i BNP rośnie znacząco w NP [58, 59], co sugeruje ich znaczącą rolę w regulacji krążenia płucnego. U chorych na POChP nadciśnienie płucne jest związane z wazokonstrykcją spowodowaną przewlekłą hipoksją [60]. U pacjentów cierpiących na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc stężenie BNP jest często podwyższone szczególnie ze współistniejącą lewostronną niewydolnością serca (LHF, *left heart failure*), remodelin-

giem naczyń płucnych oraz prawego serca [61] — są to choroby często towarzyszące POChP. W doświadczeniach na myszach z towarzyszącym nadciśnieniem płucnym wywołanym przewlekłą hipoksją po podaniu BNP (1,4 ug/min) zaobserwowano spadek skurczowego ciśnienia w prawej komorze i obniżenie jej masy w porównaniu z grupą kontrolną. Ten efekt wiązano ze zredukowanym płucnym oporem naczyniowym wywołanym przez BNP [62]. W innym badaniu wykazano antyproliferacyjne działanie BNP na mięśniówkę gładką naczyń płucnych. Jong-Hau Hsu [63] wraz z zespołem naukowców udowodnili, że BNP hamuje proliferację i migrację komórek mięśni gładkich tętnic płucnych (PASMCs) indukowaną przez angiotensynę II. Ten zaistniały efekt jest prawdopodobnie mediowany przez zmniejszone przeładowanie wapniem, zredukowanym ROS produkowanym przez Nox1 i mitochondria, i zmniejszoną ekspresję MAPK i Akt transdukcji sygnału poprzez szlak cGMP/PKG. U pacjentów z POChP z towarzyszącym wtórnym nadciśnieniem tętniczym wywołanym hipoksją po wlewie syntetycznego ludzkiego ANP zaobserwowano spadek systemowego i płucnego ciśnienia tętniczego, czego skutkiem był wzrost rzutu serca (CO, *cardiac output*) przy niezmienionej częstości akcji serca i spadek ciśnienia napełniania serca. Ponadto zaobserwowano obniżenie stężenia aldosteronu u tych pacjentów [60]. W innym badaniu udowodniono, że ANP i BNP powodują zależną od dawki wazodylatację naczyń płucnych u pacjentów z sercem płucnym [64].

Bronchodylatacja

Od wielu lat przedmiotem badań naukowców był wpływ peptydów natriuretycznych na obturację oskrzeli. W badaniach na zwierzętach udowodniono ich bronchodylatacyjne działanie. Niestety, istnieje niewiele badań potwierdzających wpływ peptydów natriuretycznych na skurcz oskrzeli u ludzi. Dowiedziono jednak, że podanie nesirytydu (rekombinowanego ludzkiego BNP) spowodowało istotną bronchodylatację u chorych na astmę, co sugerowało korzystne działanie tej substancji na drogi oddechowe i to, że może stanowić leczenie dodatkowe u chorych z zaostrzeniem astmy niereagującym na standardowe leczenie [65]. Niestety, brakuje takich badań na temat działania nesirytydu u chorych na POChP. Bronchodylatacyjne działanie BNP wiąże się najprawdopodobniej z aktywacją receptora NPR-A zlokalizowanego na nabłonku oddechowym, co w konsekwencji powoduje uwalnianie pęcherzy-

kowe bardzo małych stężeń acetylocholinoz z komórek nabłonka oskrzeli. Stężenia pikomolowe acetylocholinoz aktywują postsynaptyczne receptory muskarynowe M2 zlokalizowane na komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych (ASM, *airway smooth muscle*). Pobudzony receptor M2 moduluje ekspresję genów i białek INOS (*inducible nitric oxide synthase*), powodując wzrost poziomu NO (*nitric oxide*) w ASM i aktywację sygnalizacji NO/cGMP oraz relaksację oskrzeli [66]. Istnieją badania z zastosowaniem peptydów natriuretycznych drogą wziewną. Udowodniono, że ANP przyjęty za pomocą inhalacji u chorych na astmę powoduje bronchodylatację, jednak ten efekt utrzymuje się krótko, gdyż jest szybko metabolizowany przez neprylyzynę. Dodanie do ANP inhibitora neutralnej endopeptydazy spowodowało wydłużenie czasu bronchodylatacji, ale był on i tak krótszy w porównaniu z zastosowaniem salbutamolu [67]. Istnieją jednak badania dowodzące korzystnego działania neutralnej endopeptydazy na drogi oddechowe. Neprylyzyna pełni znaczącą rolę w degradacji neuropeptydów w drogach oddechowych, a zatem uczestniczy w regulacji napięcia oskrzeli u zwierząt i ludzi. Jest odpowiedzialna za inaktywację niemal 90% silnych tachykinin selektywnie wiążących się z substancją P odpowiedzialnych między innymi za bronchokonstrykcję [68]. Pojawiają się zatem sprzeczności w zastosowaniu terapeutycznym inhibitorów endopeptydazy w celu wzmocnienia i przedłużenia działania peptydów natriuretycznych. Pewną alternatywą są agoniści receptorów NPR. PL-3994 — silny selektywny agonista NPR, odporny na działanie NEP wykazuje działanie zwiotczające mięśniówkę gładką świnek morskich i ludzkich dróg oddechowych. Wykazuje również dłuższe działanie w porównaniu z ANP, co sugeruje jego potencjalne korzyści u chorych na astmę [69] i inne choroby obturacyjne płuc. Powyższe badania potwierdzają, że peptydy natriuretyczne mogą zaistnieć jako leczenie dodatkowe u pacjentów chorujących na astmę lub POChP z towarzyszącymi powikłaniami sercowymi. Być może w połączeniu z dotychczasowymi lekami rozszerzającymi oskrzela BNP będzie dodatkowym lekiem w terapii chorych opornych na standardowe leczenie. Potrzeba jednak dodatkowych badań w tym zakresie.

Działanie immunosupresyjne

Peptydy natriuretyczne oddziałują również na układ odpornościowy. Udowodniono, że szlak sygnałowy zależy od ANP/GC-A/cGMP I działa

supresyjnie na prozapalne czynniki transkrypcyjne NF- κ B i AP-1 w komórkach aktywowanych lipopolisacharydem bakteryjnym, przez co następuje obniżenie uwalniania mediatorów reakcji zapalnej, tj. IL-1 β , IL-6 czy TNF- α [54]. Dodatkowo wykazano, że ANP osłabia indukcję E-selektyny przez LPS w badaniu *in vitro* oraz osłabia wnikanie komórek zapalnych w ostrym uszkodzeniu płuc. To sugeruje, że ANP może być dodatkowym lekiem stosowanym w terapii ostrego uszkodzenia płuc w przebiegu zapalenia płuc (*pneumonia*) czy ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) [70]. Bardzo ciekawym odkryciem jest powiązanie CNP z biofilmem wytwarzanym przez *Pseudomonas aeruginosa*. Wynik jednego z badań wykazał, że eukariotyczny CNP reaguje z bakteryjnym AmiC, skutkując nieznacznym wzrostem wirulencji oraz spadkiem tworzenia biofilmu *Paeruginosa*. Dokładna analiza działania CNP mogłaby się zatem przyczynić do odkrycia nowych metod terapeutycznych przeciwko *Paeruginosa* [57, 71] — częstego patogenu u chorych na mukowiscydozę czy POCHP.

Doustne peptydy natriuretyczne

Synteza doustnych peptydów natriuretycznych wiąże się z wieloma trudnościami. Przede wszystkim ludzkie PN mają krótki czas półtrwania (ANP 3,1 min, BNP 22 min [48]) i są szybko metabolizowane oraz usuwane przez organizm człowieka. Między innymi dlatego nesirytyd (*nesiritide*) — rekombinowany BNP, stosowany w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, jest stosowany w ciągłym wlewie dożylnym [72]. Od dawna synteza doustnych peptydów natriuretycznych stanowiła ogromne wyzwanie dla naukowców. Enzymy trawienne występujące w żołądku i jelicie cienkim oraz nieefektywny transport przez nabłonek jelit okazały się potężnymi barierami [73]. Od kilku lat naukowcy publikują jednak zadowalające efekty syntezy doustnych PN [74]. Udowodniono, że zastosowanie krótkich amfifilowych oligomerów połączonych kowalencyjnie z hBNP (human BNP) wydłużało biologiczną aktywność BNP i spowodowało znaczący spadek średniego ciśnienia tętniczego (MAP, *mean arterial pressure*) u psów [73]. Niestety, brakuje doniesień na temat wpływu doustnych peptydów natriuretycznych na ciśnienie płucne — potrzeba dodatkowych badań w tym zakresie.

Wnioski

W warunkach braku NEP lub jej zmniejszonej ekspresji w warunkach hipoksji dochodzi do

nasilenia PAR oraz NP, które w przebiegu POCHP prowadzą do PNS. Ta zależność może wskazywać na możliwe nasilenie objawów w przypadku stosowania ARNI u pacjentów chorujących na PNS w przebiegu POCHP. Interesujący jest fakt, że terapeutyczne działanie sakubitrylu na remodeling mięśnia sercowego oraz szkodliwe działanie zmniejszonej ekspresji NEP w hipoksji polegające na nasileniu PAR zależą od inhibicji PTEN, co może sugerować odmienne mechanizmy remodelingu naczyń płucnych i serca.

Mimo że skuteczność ARNI w HFrEF wiąże się ze zwiększeniem aktywności peptydów natriuretycznych, a w szczególności BNP, znane jest wazodylatacyjne i antyproliferacyjne działanie tych peptydów na naczynia płucne. Dodatkowo zmniejszają one przeciążenie PK. Istnieją dowody, że ich zastosowanie mogłoby się przyczynić do potencjalnych korzyści u chorych na POChP z towarzyszącymi powikłaniami sercowymi spowodowanymi NP.

Niejednoznaczność danych naukowych dotyczących NEP i peptydów natriuretycznych co do ich oddziaływania na PAR i NP oraz ich ubogość w przypadku stosowania inhibitorów NEP w PNS skłania do dalszych badań w tym zakresie. Zwiększenie aktywności peptydów natriuretycznych może dodatkowo przynieść korzyści chorym na POChP z ostrym uszkodzeniem płuc spowodowanym ich stanem zapalnym ze względu na immunosupresyjne działanie tych peptydów.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Pierzchała W, Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F. Przewlekła obturacyjna choroba płuc. In: Gajewski P, Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F. ed. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2017 : 681–695.
2. GOLD. Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention: a guide for health care professionals. Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis Inc [Internet]. 2018; 1: 3–14. 2018.
3. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008; 32(4): 962–969, doi: [10.1183/09031936.00012408](https://doi.org/10.1183/09031936.00012408), indexed in Pubmed: [18579551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18579551/).
4. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009; 135(3): 786–793, doi: [10.1378/chest.08-1516](https://doi.org/10.1378/chest.08-1516), indexed in Pubmed: [18812453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812453/).
5. Spruit MA, Pitta F, McAuley E, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(9): 972–977, doi: [10.1164/rccm.200407-855OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200407-855OC), indexed in Pubmed: [15665324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15665324/).
6. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(8): e13–e64, doi: [10.1164/rccm.201309-1634ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST), indexed in Pubmed: [24127811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127811/).

7. Iborra-Egea O, Gálvez-Montón C, Roura S, et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ Syst Biol Appl.* 2017; 3: 12, doi: [10.1038/s41540-017-0013-4](https://doi.org/10.1038/s41540-017-0013-4), indexed in Pubmed: [28649439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28649439/).
8. Winter RJ, Zhao L, Krausz T, et al. Neutral endopeptidase 24.11 inhibition reduces pulmonary vascular remodeling in rats exposed to chronic hypoxia. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144(6): 1342–1346, doi: [10.1164/ajrccm/144.6.1342](https://doi.org/10.1164/ajrccm/144.6.1342), indexed in Pubmed: [1835825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1835825/).
9. Thompson JS, Morice AH. Neutral endopeptidase inhibitors and the pulmonary circulation. *Gen Pharmacol.* 1996; 27(4): 581–585, indexed in Pubmed: [8853287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8853287/).
10. Klinger JR, Petit RD, Warburton RR, et al. Neutral endopeptidase inhibition attenuates development of hypoxic pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol* (1985). 1993; 75(4): 1615–1623, doi: [10.1152/jap.1993.75.4.1615](https://doi.org/10.1152/jap.1993.75.4.1615), indexed in Pubmed: [8282611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8282611/).
11. Ambrosy AP, Mentz RJ, Fiuzat M, et al. The role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in cardiovascular disease-existing evidence, knowledge gaps, and future directions. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(6): 963–972, doi: [10.1002/ejhf.1159](https://doi.org/10.1002/ejhf.1159), indexed in Pubmed: [29464817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29464817/).
12. Kubiak-Wlekly A, Niemir ZI. Neprilysin — structure of the gene and protein product and the localization of expression]. *Pol Merkur Lekarski.* 2009; 27(157): 48–50, indexed in Pubmed: [19650430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19650430/).
13. Turner AJ, Matsas R, Kenny AJ. Endopeptidase-24.11 and neuropeptide metabolism. *Biochem Soc Trans.* 1984; 13: 11–14.
14. Skidgel RA, Erdös EG. Angiotensin converting enzyme (ACE) and neprilysin hydrolyze neuropeptides: a brief history, the beginning and follow-ups to early studies. *Peptides.* 2004; 25(3): 521–525, doi: [10.1016/j.peptides.2003.12.010](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2003.12.010), indexed in Pubmed: [15134871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15134871/).
15. Cohen A, Gilman L, Moore M, et al. Inactivation of neutral endopeptidase in lung cancer. *Chest.* 1996; 109(3), doi: [10.1378/chest.109.3_supplement.12s](https://doi.org/10.1378/chest.109.3_supplement.12s).
16. Albrecht M, Gillen S, Wilhelm B, et al. Expression, localization and activity of neutral endopeptidase in cultured cells of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Urol.* 2002; 168(1): 336–342, indexed in Pubmed: [12050566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12050566/).
17. Erin N, Korcum AF, Tanrıöver G, et al. Activation of neuro-immune pathways increases therapeutic effects of radiotherapy on poorly differentiated breast carcinoma. *Brain Behav Immun.* 2015; 48: 174–185, doi: [10.1016/j.bbi.2015.02.024](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.02.024), indexed in Pubmed: [25736062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736062/).
18. Ouimet T, Facchinetti P, Rose C, et al. Neprilysin II: A putative novel metalloprotease and its isoforms in CNS and testis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 271(3): 565–570, doi: [10.1006/bbrc.2000.2664](https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2664), indexed in Pubmed: [10814502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10814502/).
19. Dempsey EC, Wick MJ, Karoor V, et al. Neprilysin null mice develop exaggerated pulmonary vascular remodeling in response to chronic hypoxia. *Am J Pathol.* 2009; 174(3): 782–796, doi: [10.2353/ajpath.2009.080345](https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080345), indexed in Pubmed: [19234135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19234135/).
20. Wick MJ, Buesing EJ, Wehling CA, et al. Decreased neprilysin and pulmonary vascular remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(3): 330–340, doi: [10.1164/rccm.201002-0154OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0154OC), indexed in Pubmed: [20813891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20813891/).
21. Steiner MK. World Health Organization Class III COPD-associated pulmonary hypertension: are we there yet in understanding the pathobiology of the disease? *Chest.* 2009; 136(3): 658–659, doi: [10.1378/chest.09-0896](https://doi.org/10.1378/chest.09-0896), indexed in Pubmed: [19736185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19736185/).
22. Weitzenblum E, Chaouat A, Canuet M, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009; 30(4): 458–470, doi: [10.1055/s-0029-1233315](https://doi.org/10.1055/s-0029-1233315), indexed in Pubmed: [19634085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19634085/).
23. Rabinovitch MM. Pathobiology of pulmonary hypertension. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2007(2): 369–399, indexed in Pubmed: [9741572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9741572/).
24. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest.* 2008; 134(4): 808–814, doi: [10.1378/chest.08-0820](https://doi.org/10.1378/chest.08-0820), indexed in Pubmed: [18842913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18842913/).
25. Karoor V, Oka M, Walchak SJ, et al. Neprilysin regulates pulmonary artery smooth muscle cell phenotype through a platelet-derived growth factor receptor-dependent mechanism. *Hypertension.* 2013; 61(4): 921–930, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.199588](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.199588), indexed in Pubmed: [23381789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23381789/).
26. Dahal BK, Heuchel R, Pullamsetti SS, et al. Hypoxic pulmonary hypertension in mice with constitutively active platelet-derived growth factor receptor- β . *Pulm Circ.* 2011; 1(2): 259–268, doi: [10.4103/2045-8932.83448](https://doi.org/10.4103/2045-8932.83448), indexed in Pubmed: [22034611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22034611/).
27. Perros F, Dorfmueller P, Montani D, et al. Platelet-derived growth factor expression and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(1): 81–88, doi: [10.1164/rccm.200707-1037OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200707-1037OC), indexed in Pubmed: [18420966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18420966/).
28. Song S, Zhang M, Yi Z, et al. The role of PDGF-B/TGF- β 1/neprilysin network in regulating endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary artery remodeling. *Cell Signal.* 2016; 28(10): 1489–1501, doi: [10.1016/j.cellsig.2016.06.022](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.06.022), indexed in Pubmed: [27373199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27373199/).
29. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Res Crit Care Med.* 2005; 172: 189–194.
30. Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(1 Suppl): S10–S19, doi: [10.1016/j.jacc.2009.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.006), indexed in Pubmed: [19555853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19555853/).
31. Parsons JT, Parsons SJ. Src family protein tyrosine kinases: cooperating with growth factor and adhesion signaling pathways. *Curr Opin Cell Biol.* 1997; 9(2): 187–192, indexed in Pubmed: [9069259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9069259/).
32. ten Freyhaus H, Dumitrescu D, Berghausen E, et al. Imatinib mesylate for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2012; 21: 119–134.
33. Gore B, Izicki M, Mercier O, et al. Key role of the endothelial TGF- β /ALK1/endoglin signaling pathway in humans and rodents pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2014; 9(6): e100310, doi: [10.1371/journal.pone.0100310](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100310), indexed in Pubmed: [24956016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24956016/).
34. Budd DC, Holmes AM. Targeting TGF β superfamily ligand accessory proteins as novel therapeutics for chronic lung disorders. *Pharmacol Ther.* 2012; 135(3): 279–291, doi: [10.1016/j.pharmthera.2012.06.001](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.06.001), indexed in Pubmed: [22722064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22722064/).
35. Gao Fu, Chambon P, Tellides G, et al. Disruption of TGF- β signaling in smooth muscle cell prevents flow-induced vascular remodeling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 454(1): 245–250, doi: [10.1016/j.bbrc.2014.10.092](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.10.092), indexed in Pubmed: [25451249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25451249/).
36. Beghe B, Bazzan E, Baraldo S, et al. Transforming growth factor-beta type II receptor in pulmonary arteries of patients with very severe COPD. *Eur Respir J.* 2006; 28(3): 556–562, doi: [10.1183/09031936.06.00077105](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00077105), indexed in Pubmed: [16737987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16737987/).
37. Willett CG, Shahsafai A, Graham SA, et al. CD10/neutral endopeptidase inhibition augments pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia in hamsters treated with diethylnitrosamine and hyperoxia. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 21(1): 13–20, doi: [10.1165/ajrcmb.21.1.3389](https://doi.org/10.1165/ajrcmb.21.1.3389), indexed in Pubmed: [10385588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10385588/).
38. Gosney JR, Resl M. Pulmonary endocrine cells in plexogenic pulmonary arteriopathy associated with cirrhosis. *Thorax.* 1995; 50(1): 92–93, indexed in Pubmed: [7886660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7886660/).
39. Gosney JR. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric and adult lung disease. *Microsc Res Tech.* 1997; 37(1): 107–113, doi: [10.1002/\(SICI\)1097-0029\(19970401\)37:1<107::AID-JEMT11>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0029(19970401)37:1<107::AID-JEMT11>3.0.CO;2-V), indexed in Pubmed: [9144627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9144627/).
40. Shipp MA, Tarr GE, Chen CY, et al. CD10/neutral endopeptidase 24.11 hydrolyzes bombesin-like peptides and regulates the growth of small cell carcinomas of the lung. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991; 88(23): 10662–10666, indexed in Pubmed: [1660144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1660144/).
41. Johnson BE, Kelley MJ. Biology of small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1995; 12: S5–16, indexed in Pubmed: [7551956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7551956/).
42. Hong Y, Beckett C, Belyaev ND, et al. The impact of amyloid precursor protein signalling and histone deacetylase inhibition on neprilysin expression in human prostate cells. *Int J Cancer.* 2012; 130(4): 775–786, doi: [10.1002/ijc.26028](https://doi.org/10.1002/ijc.26028), indexed in Pubmed: [21365649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21365649/).
43. Erin N, Korcum AF, Tanrıöver G, et al. Behavior, and Immunity Activation of neuroimmune pathways increases therapeutic effects of radiotherapy on poorly differentiated breast carcinoma.

- noma. *Brain Behav Immun*. 2015; 48: 174–185, doi: [10.1016/j.bbi.2015.02.024](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.02.024), indexed in Pubmed: [25736062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736062/).
44. Terauchi M, Kajiyama H, Shibata K, et al. Anti-progressive effect of neutral endopeptidase 24.11 (NEP/CD10) on cervical carcinoma in vitro and in vivo. *Oncology*. 2005; 69(1): 52–62, doi: [10.1159/000087476](https://doi.org/10.1159/000087476), indexed in Pubmed: [16103735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16103735/).
45. Stephen HM, Khoury RJ, Majmudar PR, et al. Epigenetic suppression of neprilysin regulates breast cancer invasion. *Oncogenesis*. 2016; 5: e207, doi: [10.1038/oncsis.2016.16](https://doi.org/10.1038/oncsis.2016.16), indexed in Pubmed: [26950599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26950599/).
46. Erin N, İpekçi T, Akkaya B, et al. Neuropeptide levels as well as neprilysin activity decrease in renal cell carcinoma. *Cancer Microenviron*. 2016; 9(2-3): 141–147, doi: [10.1007/s12307-016-0189-y](https://doi.org/10.1007/s12307-016-0189-y), indexed in Pubmed: [27761799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27761799/).
47. Howell S, Nalbantoglu J, Crine P. Neutral endopeptidase can hydrolyze beta-amyloid(1-40) but shows no effect on beta-amyloid precursor protein metabolism. *Peptides*. 1995; 16(4): 647–652, indexed in Pubmed: [7479298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7479298/).
48. Stryjewski PJ, Nessler B, Cubera K, et al. Natriuretic peptides. History of discovery, chemical structure, mechanism of action and the removal routes. Basis of diagnostic and therapeutic use. *Przegl Lek*. 2013; 70(7): 463–467, indexed in Pubmed: [24167949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24167949/).
49. Jerczyńska H, Pawłowska Z. Natriuretic peptides--their receptors and role in cardiovascular system. *Postepy Biochem*. 2008; 54(1): 35–42, indexed in Pubmed: [18610580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18610580/).
50. Minamino N, Nishikimi T. Natriuretic peptides. *Handbook of Biologically Active Peptides*. 2013: 1415–1422, doi: [10.1016/b978-0-12-385095-9.00192-5](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-385095-9.00192-5).
51. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res*. 1999; 31(9): 487–498, doi: [10.1055/s-2007-978782](https://doi.org/10.1055/s-2007-978782), indexed in Pubmed: [10569249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10569249/).
52. Kalra PR, Anker SD, Struthers AD, et al. The role of C-type natriuretic peptide in cardiovascular medicine. *Eur Heart J*. 2001; 22(12): 997–1007, doi: [10.1053/euhj.2000.2395](https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2395), indexed in Pubmed: [11428835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11428835/).
53. Moniuszko M, Moniuszko A, Puciłowska J, et al. Czy oznaczenie stężeń peptydów natriuretycznych BNP i NT-proBNP przynosi korzyści w postępowaniu z pacjentem z nagłą dusznością? *Choroby Serca i Naczyn*. 2011; 8: 215–222.
54. Mitkiewicz M. Structure, regulation and functions of particulate guanylyl cyclase type A. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015; 69: 457–468, indexed in Pubmed: [25897107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897107/).
55. Doborek Ł, Thor P. Natriuretic peptides as a target of modern pharmacotherapy. *Farm Przegl Nauk*. 2010; 1: 31–37.
56. Pakuła D, Marek B, Kajdaniuk D, et al. Natriuretic peptides: their role in diagnosis and therapy. *Endokrynologia Polska*. 2007; 58: 364–374.
57. Rosay T, Bazire A, Diaz S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* expresses a functional human natriuretic peptide receptor ortholog; involvement in biofilm formation. *MBio*. 2015; 6(4), doi: [10.1128/mBio.01033-15](https://doi.org/10.1128/mBio.01033-15), indexed in Pubmed: [26307165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26307165/).
58. Perreault T, Gutkowska J. Role of atrial natriuretic factor in lung physiology and pathology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(1): 226–242, doi: [10.1164/ajrccm.151.1.7812560](https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.1.7812560), indexed in Pubmed: [7812560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7812560/).
59. Casserly B, Klinger JR. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Des Devel Ther*. 2009; 3: 269–287, indexed in Pubmed: [20054445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20054445/).
60. Adnot S, Andrivet P, Chabrier PE, et al. Atrial natriuretic factor in chronic obstructive lung disease with pulmonary hypertension. Physiological correlates and response to peptide infusion. *J Clin Invest*. 1989; 83(3): 986–993, doi: [10.1172/JCI113985](https://doi.org/10.1172/JCI113985), indexed in Pubmed: [2522105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2522105/).
61. Hawkins NM, Khosla A, Virani SA, et al. B-type natriuretic peptides in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2017; 17(1): 11, doi: [10.1186/s12890-016-0345-7](https://doi.org/10.1186/s12890-016-0345-7), indexed in Pubmed: [28073350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28073350/).
62. Klinger JR, Warburton RR, Pietras L, et al. Brain natriuretic peptide inhibits hypoxic pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol* (1985). 1998; 84(5): 1646–1652, doi: [10.1152/jappl.1998.84.5.1646](https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.5.1646), indexed in Pubmed: [9572812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9572812/).
63. Hsu JH, Liou SF, Yang SN, et al. B-type natriuretic peptide inhibits angiotensin II-induced proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49(8): 734–744, doi: [10.1002/ppul.22904](https://doi.org/10.1002/ppul.22904), indexed in Pubmed: [24167111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24167111/).
64. Cargill RI, Lipworth BJ. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in cor pulmonale. *Chest*. 1996; 110: 1220–1225.
65. Akerman MJ, Yaegashi M, Khiangte Z, et al. Bronchodilator effect of infused B-type natriuretic peptide in asthma. *Chest*. 2006; 130(1): 66–72, doi: [10.1378/chest.130.1.66](https://doi.org/10.1378/chest.130.1.66), indexed in Pubmed: [16840384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16840384/).
66. Calzetta L, Orlandi A, Page C, et al. Brain natriuretic peptide: Much more than a biomarker. *Int J Cardiol*. 2016; 221: 1031–1038, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.07.109](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.109), indexed in Pubmed: [27447810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27447810/).
67. Angus RM, Millar EA, Chalmers GW, et al. Effect of inhaled thiorphan, a neutral endopeptidase inhibitor, on the bronchodilator response to inhaled atrial natriuretic peptide (ANP). *Thorax*. 1996; 51(1): 71–74, indexed in Pubmed: [8658373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8658373/).
68. Koehne P, Schäper C, Graf K, et al. Neutral endopeptidase 24.11: its physiologic and possibly pathophysiologic role in inflammation with special effect on respiratory inflammation. *Allergy*. 1998; 53(11): 1023–1042, indexed in Pubmed: [9860235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9860235/).
69. Edelson JD, Makhlina M, Silvester KR, et al. In vitro and in vivo pharmacological profile of PL-3994, a novel cyclic peptide (Hept-cyclo(Cys-His-Phe-d-Ala-Gly-Arg-d-Nle-Asp-Arg-Ile-Ser-Cys)-Tyr-[Arg mimetic]-NH(2)) natriuretic peptide receptor-A agonist that is resistant to neutral endopeptidase and acts as a bronchodilator. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013; 26(2): 229–238, doi: [10.1016/j.pupt.2012.11.001](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.11.001), indexed in Pubmed: [23154072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154072/).
70. Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, et al. Atrial natriuretic peptide inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014; 29(1): 24–30, doi: [10.1016/j.pupt.2014.01.003](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.01.003), indexed in Pubmed: [24462877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24462877/).
71. Clamens T, Rosay T, Crépin A, et al. The aliphatic amidase AmiE is involved in regulation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *Sci Rep*. 2017; 7: 41178, doi: [10.1038/srep41178](https://doi.org/10.1038/srep41178), indexed in Pubmed: [28117457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28117457/).
72. Malinowski M, Biernat J, Roleder T, et al. Natriuretic peptides: anything new in cardiology? *Kardiol Pol*. 2006; 64(10 Suppl 6): S578–S585, indexed in Pubmed: [20527380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20527380/).
73. Cataliotti A, Schirger JA, Martin FL, et al. Oral human brain natriuretic peptide activates cyclic guanosine 3',5'-monophosphate and decreases mean arterial pressure. *Circulation*. 2005; 112(6): 836–840, doi: [10.1161/CIRCULATIONHA.105.538520](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONHA.105.538520), indexed in Pubmed: [16061734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16061734/).
74. Cataliotti A, Chen HH, James KD, et al. Oral brain natriuretic peptide: a novel strategy for chronic protein therapy for cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2007; 17(1): 10–14, doi: [10.1016/j.tcm.2006.10.001](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2006.10.001), indexed in Pubmed: [17210472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17210472/).