

CORIN-UL, PEPTIDUL NATRIURETIC ATRIAL ȘI HIPERTENSIUNEA

Angela Marina, medic cardiolog, cerc. șt. stagiar, **Rodica Negru-Cemortan**, medic cardiolog, cerc. șt. stagiar, **Carauș Alexandru**, dr. hab. în medicină, șef laborator Institutul de Cardiologie, Laboratorul de hipertensiune arterială

Introducere. Menținerea tensiunii arteriale normale este esențială pentru o viață sănătoasă, dar se pare că acest lucru nu este o sarcină ușoară pentru realizare. Aproape 30% dintre adulții din întreaga lume dezvoltă hipertensiune [1], o boală care crește riscul de accident vascular cerebral, infarct miocardic și insuficiență renală.

Din aceste rațiuni, recunoașterea precoce, nuanțarea adecvată a atitudinii *vis-à-vis* de pacient rămân deziderate de actualitate. Implicațiile pentru practică nu sunt însă tocmai ușoare, pentru că se ridică problema stabilirii unei baterii de teste capabile să definească în mod adecvat categoriile cu risc, să asigure un diagnostic precoce și recunoașterea în condiții de urgență, să posede valoare prognostică, să permită ameliorarea strategiei terapeutice sau chiar dezvoltarea unor direcții noi de tratament.

Aprofundarea fiziopatologiei aduce în discuție intervenția complexă, alături de mecanismele hemodinamice clasice, a factorilor genetici, a modificărilor neuromorale, biochimice și a inflamației. La ora actuală este sugerată sau dovedită importanța a numeroase substanțe (hormoni, enzime, molecule active biologic, markeri ai injuriei miocardice, ai afectării funcției cardiace etc.) pentru evoluția clinică și managementul afecțiunilor. Termenul utilizat în mod generic pentru aceste categorii de molecule este de biomarker.

Prezenta lucrare va face referire la biomarkeri noi, cu accent pe moleculele potențial utile pentru care există niște date privind rolul clinic.

Cauzele care stau la baza hipertensiunii arteriale sunt complexe și pot implica mai mulți factori, inclusiv volumul de sânge, răspunsul vascular, reglarea neuromorală, variațiile genetice. Fundamental, cu toate acestea, boala reflectă eșecul organismului de răspuns adecvat, de reglare a echilibrului hidro-salin și fluidelor corpului [2, 3]. În mod constant, cele mai multe mutații genetice sau variante asociate cu hipertensiunea arterială au fost găsite în genele implicate, cum ar fi canalele epiteliale de sodiu, sodiu/potasiu transportatoare și proteinele sistemului de renină-angiotensină-aldosteron [4, 5]. Mutații genetice suplimentare sau variante se regăsesc în genele reglatoare ale funcției renale, cum ar fi α -adducin și endotelina2 [4, 5]. Cu toate acestea, până în prezent, numărul de hipertensivi cu mutații genetice cunoscute reprezintă doar o mică parte din populația totală de pacienți.

Astfel, mai multe gene care pot contribui la homeostaza electrolitică și presiunea sanguină rămân neidentificate.

Peptidul natriuretic atrial în hipertensiune. Ca și rinichii, inima joacă un rol important în reglarea balanței hidro-saline [6-8]. Această funcție este mediată de hormonul cardiac, peptidul natriuretic atrial sau Factorul (ANP sau ANF). Atunci când nivelurile de sodiu din sânge și presiunea sunt crescute, ANP este secretat de inimă. Acesta se leagă de receptorul din rinichi și vasele sanguine promovează excreția de electroliți, scade volumul de sânge și relaxează vasele. Acest mecanism endocrin cooperează inima și rinichii în menținerea unui echilibru fin de electroliți și a fluidelor corpului. Importanța fiziologică a căii ANP a fost demonstrată de către studiile făcute pe animale. La șoareci, de exemplu, deficitul de ANP cauzează hipertensiune [9], în timp ce excesul de ANP conduce la hipotensiune arterială [10]. În hipertensiunea arterială la șoarecii nuli, ANP-ul este sensibil la săruri dietetice ridicate, indicând faptul că ANP este importantă în reglementarea răspunsului la sare în vivo. Inima produce, de asemenea, o alta peptidă, cerebrală sau peptida natriuretică tip B (BNP), care are activitate natriuretică și diuretică similară cu cea al ANP.

Cu toate acestea, șoarecii care au avut tensiune arterială normală, au dezvoltat o fibroză cardiacă [11], sugerând că funcțiile fiziologice ale BNP diferă de cele ale ANP.

La om, mai multe polimorfisme nucleotidice unice (SNPs) au fost găsite în gena ANP. Unul

dintre ele este, de exemplu, C664G. Studiile genetice au arătat că alelele C664G-a au fost asociate cu un nivel scăzut în plasmă de ANP, tensiune arterială crescută și hipertrofie ventriculară stângă [12, 13].

Cel mai recent, o mutație în gena ANP a fost raportată la familii de europeni [14]. Această mutație a stopat codonii, creând o moleculă mutantă cu 12 extra aminoacizi la terminalul C al ANP-ului. Membrii acestei familii cu gena mutantă au dezvoltat fibrilație atrială.

Unii dintre ei au avut hipertensiune arterială și li se cerea intervenția medicală obligatorie. Într-un model animal, mutantul ANP a fost demonstrat pentru a scurta potențialul de acțiune monofazic în cardiomiocite, fapt care ar putea explica fenotipul de fibrilație atrială la acești pacienți.

În plus față de gena ANP, mutațiile au fost, de asemenea, raportate la gena receptorului ANP. De exemplu, un 8-BP eliminat a fost identificat în regiunea 5 – însoțitoarea de ANP a genei receptorului [15]. Această mutație afectează atunci când este testată în vitro și a fost asociată cu hipertensiunea arterială și hipertrofia cardiacă într-un grup de pacienți japonezi. Datele respective sugerează că mutațiile genetice afectează calea ANP care poate contribui la hipertensiune arterială și boli cardiovasculare la om.

Proteaza cardiacă Corin. În cardiomiocite ANP-ul este produs ca un precursor pro-ANP. Îndepărtarea proteolitică din propeptide N-terminal se convertește în pro-ANP ca să activeze ANP-ul. Timp de mulți ani, enzima responsabilă pentru acest clivaj de activare a rămas neidentificată. Cu câțiva ani în urmă, o nouă protează definită Corin, a fost izolată din inima umană [16, 17]. Corin este o proteină mare cu 1042 de aminoacizi și puternic glicozilată [17-19]. Topologic este un tip transmembranar II de protează, urmată de un domeniu transmembranar. Prin domeniul transmembranar, Corin este legată de suprafața celulară. Această caracteristică distinge Corin de majoritatea tripsin-like proteaze, care sunt secretate de proteine.

Corin este prezentă în cardiomiocitele atriale și ventriculare.

În mod normal, pro-ANP este stocată în granulele dense ale miocitelor. Activarea pro-ANP intervine la momentul secreției acestuia. Corin mediază eliberarea pro-ANP-ului ce a apărut pe suprafața celulei, dar nu în interiorul ei. Inhibarea Corinului a fost blocată de către pro-ANP în cardiomiocite [23], indicând faptul că Corin este o pro-ANP convertază. Această concluzie a fost susținută de studiile efectuate pe șoareci nuli-Corin [24].

Ca o enzimă recent identificată, Corin poate avea și alte substraturi adiționale care sunt implicate și în alte căi biologice. De exemplu, Corin este prezent în rinichi, dar funcția lui în rinichi este neclară [17]. Într-un studiu recent, Corin mRNA și proteina au fost detectate în papila dermică [25]. Șoarecii nuli-Corin păreau să aibă o culoare a părului mai palidă decât a celor de control-sălbatici [25]. Această funcție a Corin în piele poate sau nu poate fi mediată de pro-ANP procesând activitatea, dar semnificația sa biologică rămâne să nu fie stabilită la moment.

Deficitul de Corin și hipertensiunea arterială. Importanța Corin în reglarea tensiunii arteriale a fost evaluată la șoarecii nuli-Corin cu tensiunea arterială sistolică, diastolică și medie scăzută comparativ cu cea normală la grupul de control [24]. Când șoarecii nuli-Corin au fost hrăniți cu o dietă bogată în sare de mare (8%), tensiunea arterială a crescut la un nivel mai ridicat decât la cei de control, ceea ce sugerează că capacitatea de adaptare a acestor șoareci la diete îmbogățite cu sare de mare a fost compromisă. Interesant este, că atunci când șoarecii de sex feminin nuli-Corin au rămas însărcinați, tensiunea arterială a crescut dramatic [24]. Prin urmare, se pare, că în timpul sarcinii, atunci când volumul de sânge crește, cantitatea de Corin devine importantă în prevenirea tensiunii arteriale crescute în prezența situației speciale. Studiile suplimentare vor fi importante pentru a determina dacă deficiența de Corin joacă, de asemenea, un rol în hipertensiunea indusă de sarcină la om.

În plus, în hipertensiunea arterială, șoarecii nuli-Corin au avut hipertrofie cardiacă [24]. Acest fenotip cardiac a fost confirmat într-un mod natural de apariție a mutației KitW la șoarecii în care gena Corin a fost întreruptă de o inversiune genetică [26]. Nu este clar dacă acest lucru este fenotipul secundar al tensiunii arteriale crescute la acești șoareci sau o urmare a pierderii unei funcții necunoscute a Corin-ului, modificând morfologia și structura cardiomiocitelor.

Corin-gena umană este situată pe cromozomul 4p12-13, care include 22 de exoni și se întinde în 200 Kb lungime [27]. În principiu, variațiile genetice și mutațiile apar mai frecvent în genele mari.

Până în prezent, au fost identificate un număr de SNPs în gena umană Corin. Două non-sinonime SNPs (T555I/Q568P) într-o Corin alelă minoră au fost găsite mai frecvente la afro-americi decât la caucazieni [28]. În studiile epidemiologice, această alelă, Corin minoră a fost asociată cu un risc crescut de hipertensiune arterială și un răspuns cardiac hipertrofic la presiune înaltă [28, 29]. Pacienții cu această alelă au avut o masă a ventriculului stâng mai mare decât la pacienții din grupul de control cu alele de tip sălbatic, dar cu presiune arterială sistolică similară. Într-un studiu mai recent, varianta combinată Corin T555I/Q568P a fost găsită ca având o activitate mai mică în procesarea peptidelor natriuretice [30]. Reducerea activității a apărut ca urmare a activării zimogen. Aceste date indică faptul că deficitul de Corin poate contribui la hipertensiune la om, în special la afro-americi, care au o prevalență crescută a bolii hipertensive. Va fi interesant de aflat dacă aceste variante Corin modifică și răspunsul pacienților la tratamentul antihipertensiv.

Concluzie. Sistemul de peptid natriuretic este important în controlarea tensiunii arteriale și a balanței hido-saline. Descoperirea Corin ca convertază pro-ANP extinde înțelegerea noastră a căilor ANP. Studiile efectuate la șoarecii nuli demonstrează că gena Corin este importantă pentru menținerea normală a presiunii sângelui.

Găsirea de variante Corin la afro-americi sugerează un rol marcat al Corin-ului în hipertensiunea arterială la oameni și se cer mai multe cercetări pentru a identifica noile mutații Corin care pot cauza, cu siguranță, diverse maladii.

Referințe bibliografice

1. AHA. *Heart Disease and Stroke Statistics—2008 Update*. Dallas, TX: American Heart Association.
2. Guyton AC. Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991; 252: 1813-1816.
3. Mullins LJ, Bailey MA, Mullins JJ. Hypertension, kidney, and transgenics: a fresh perspective. *Physiol Rev* 2006; 86: 709-746.
4. Cowley AW Jr. The genetic dissection of essential hypertension. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 829-840.
5. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-556.
6. Lee CY, Burnett JC Jr. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 131-142.
7. McGrath MF, de Bold ML, de Bold AJ. The endocrine function of the heart. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 469-477.
8. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006; 27: 47-72.
9. John SW, Krege JH, Oliver PM *et al*. Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science* 1995; 267: 679-681.
10. Steinhilber ME, Cochrane KL, Field LJ. Hypotension in transgenic mice expressing atrial natriuretic factor fusion genes. *Hypertension* 1990; 16: 301-307.
11. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H *et al*. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4239-4244.
12. Kato N, Sugiyama T, Morita H *et al*. Genetic analysis of the atrial natriuretic peptide gene in essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98: 251-258.
13. Rubattu S, Bigatti G, Evangelista A *et al*. Association of atrial natriuretic peptide and type A natriuretic peptide receptor gene polymorphisms with left ventricular mass in human essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 499-505.
14. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV *et al*. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008; 359: 158-165.
15. Nakayama T, Soma M, Takahashi Y *et al*. Functional deletion mutation of the 5-flanking region of type A human natriuretic peptidoreceptor gene and its association with essential hypertension and left ventricular hypertrophy in the Japanese. *Circ Res* 2000; 86: 841-845.
16. Wu Q. The serine protease corin in cardiovascular biology and disease. *Front Biosci* 2007; 12: 4179-4190.

17. Yan W, Sheng N, Seto *et al.* Corin, a mosaic transmembrane serine protease encoded by a novel cDNA from human heart. *J Biol Chem* 1999; 274: 14926-14935.
18. Gladysheva IP, Robinson BR, Houg AK *et al.* Corin is co-expressed with pro-ANP and localized on the cardiomyocyte surface in both zymogen and catalytically active forms. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44: 131-142.
19. Liao X, Wang W, Chen S *et al.* Role of glycosylation in corin zymogen activation. *J Biol Chem* 2007; 282: 27728-27735.
20. Knappe S, Wu F, Madlansacay MR *et al.* Identification of domain structures in the propeptide of corin essential for the processing of proatrial natriuretic peptide. *J Biol Chem* 2004; 279: 34464-34471.
21. Knappe S, Wu F, Masikat MR *et al.* Functional analysis of the transmembrane domain and activation cleavage of human corin. *J Biol Chem* 2003; 278: 52363-52370.
22. Yan W, Wu F, Morser J *et al.* Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8525-8529.
23. Wu F, Yan W, Pan J *et al.* Processing of pro-atrial natriuretic peptide by corin in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 2002; 277: 16900-16905.
24. Chan JC, Knudson O, Wu F *et al.* Hypertension in mice lacking the proatrial natriuretic peptide convertase corin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 785-790.
25. Enshell-Seijffers D, Lindon C, Morgan BA. The serine protease Corin is a novel modifier of the agouti pathway. *Development* 2008; 135: 217-225.
26. Nigrovic PA, Gray DH, Jones T *et al.* Genetic inversion in mast cell deficient (W^{sh}) mice interrupts corin and manifests as hematopoietic and cardiac aberrancy. *Am J Pathol* 2008; 173: 1693-1701.
27. Pan J, Hinzmann B, Yan W *et al.* Genomic structures of the human and murine corin genes and functional GATA elements in their promoters. *J Biol Chem* 2002; 277: 38390-38398.
28. Dries DL, Victor RG, Rame JE *et al.* Corin gene minor allele defined by 2 missense mutations is common in blacks and associated with high blood pressure and hypertension. *Circulation* 2005; 112: 2403-2410.
29. Rame JE, Drazner MH, Post W *et al.* Corin I555(P568) allele is associated with enhanced cardiac hypertrophic response to increased systemic afterload. *Hypertension* 2007; 49: 857-864.
30. Wang W, Liao X, Fukuda K *et al.* Corin variant associated with hypertension and cardiac hypertrophy exhibits impaired zymogen activation and natriuretic peptide processing activity. *Circ Res* 2008; 103: 502.

Rezumat

La ora actuală este sugerată sau dovedită importanța a numeroase substanțe (hormoni, enzime, molecule active biologic, markeri ai injuriei miocardice, ai afectării funcției cardiace etc.) pentru evoluția clinică și managementul afecțiunilor. Prezenta lucrare face referire la biomarkeri noi, cu accent pe moleculele potențial utile pentru care există niște date privind rolul clinic.

Summary

Nowadays many chemicals (hormones, enzymes, molecules active biological markers of myocardial injury, impairment of cardiac function etc.) are proven to be important for the evolution of clinical and management disease. This paper refers to biomarkers, with an emphasis on potentially useful molecules about which there is data regarding the clinical role.

Резюме

Сегодня предложили или доказали важность многих химических веществ (гормонов, ферментов, молекул, биологических маркеров повреждения миокарда, нарушения сердечного ритма, функции и т.д.) для развития клинических симптомов и лечения болезни. Эта статья относится к биомаркерам, с акцентом на потенциально полезные молекулы, для которых есть некоторые данные о клиническом значении.