

## A PROPOSITO DEL FACTOR NATRIURETICO AURICULAR

*Alberto Folch y Pi\**

En 1981 Contin y Genest, en Montreal, aislaron y purificaron un péptido de la pared de la aurícula derecha humana que por originar, entre otras cosas, una intensa diuresis sódica, llamaron *Atrial Natruretic Factor* (ANF). Pocos meses después, Nuth lo sintetizó en los laboratorios Merck Sharp & Dohme. Se trata de un nuevo factor —otro— que interviene muy intensamente en diversos procesos fisiológicos, sobre todo en la regulación del sodio corporal. Si el hecho terminara aquí, se trataría de presentar, con todas sus características, un nuevo péptido —estamos en la era de los péptidos— así como valorar y delimitar sus acciones; pero creemos que este descubrimiento no es sino un eslabón de una cadena extraordinariamente importante que englobaría o uniría prácticamente todas las funciones orgánicas, un componente más que viene a confirmar y enriquecer el concepto de unidad funcional de toda la economía. Por eso, antes de referirnos detalladamente al péptido, trazaremos un bosquejo de la evolución de conocimientos que han culminado —por el momento— en este importantísimo descubrimiento.

La fisiología clásica que estudiábamos cuando eramos jóvenes admitía implícitamente que un órgano equivalía a una función; además, tenía poco en cuenta la bioquímica, y menos aún la inexistente bioquímica molecular, que sólo merecía algún párrafo. Tratemos de considerar, transcurrido medio siglo, cómo estaban y cómo están las cosas en los dos campos:

el órgano-función, y la bioquímica-dinámica esencial de todo.

Decíamos que cada órgano tenía su función propia: el estómago digería y arrastraba el alimento; el riñón eliminaba los residuos del metabolismo (afirmado y estimado globalmente por el consumo de oxígeno con la respiración); el páncreas proporcionaba enzimas digestivas, etcétera.

Pronto aparecieron para diversos órganos nuevas funciones además de la “clásica”. El estómago intervenía en la hematopoyesis por el principio antianémico, más tarde enriquecido con el conocimiento de la vitamina B<sub>12</sub>. El riñón poco a poco multiplicaba sus capacidades: regía el pH de la sangre, sintetizaba vasoconstrictores potentísimos, estimulaba la eritropoyesis, resultaba incluso imprescindible para el metabolismo de la vitamina D, o sea, modificaba el recambio de calcio, fósforo y otros iones. Muchas eran las funciones renales: no era sólo el órgano depurador por excelencia que habíamos aprendido; era un ejemplo de la importancia del agua, electrolitos y cambios químicos y de equilibrio acidobásico por la producción de amoníaco, era el primer órgano en el cual se descubrían muchas funciones interrelacionadas, pues el sodio que manejaba el órgano era esencial para la presión arterial, pero también para el pH y para la renina-angiotensina. En una palabra, el riñón pasaba a ser una glándula complejísima —como el hígado— y no sólo un órgano de eliminación.

Esta pluralidad de funciones interrelacionadas pronto se observó en el tiroides (tiroxina-calcitonina), el páncreas (insulina-glucagon), etcétera. Un paso más y los bioquímicos que

---

\*Sección de Graduados de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. México, D.F.

se integraron a la fisiología hasta llegar a dominarla por completo, nos enseñaron que grandes moléculas tenían capacidad de llenar las funciones de varias “hormonas”, es decir, que en realidad las “hormonas”, o principios activos, eran los restos finales de la rotura o desintegración de grandes moléculas, y éstas eran comunes a muchos tejidos, a muchos órganos. Por ejemplo, cuando se descubrió el glucagon, era una molécula pequeña, pero al estudiar su origen se establecieron varias etapas: el “gran glucagon” de 160 000 daltones, que daba lugar al “proglucagon” de 9 000, y finalmente al “glucagon” de 3 500 daltones. Estas moléculas mucho más pequeñas frecuentemente podían sintetizarse y renovar la admiración que despertó Wöhler cuando en el siglo pasado sintetizó la urea y acabó con el vitalismo.

Al mismo tiempo que se iban atribuyendo las funciones de las “hormonas”, “autacoides” y similares a moléculas cada vez menores, se llegaban a medir las porciones mínimas (las activas) en los humores mediante radioinmunovaloración, y otros procedimientos y la separación era posible por cromatografía.

Poco a poco se reunían piezas y más piezas del armamentario fisiológico-bioquímico que prometían una mejor comprensión de los fenómenos de la vida. Marcando los átomos y haciéndolos radiactivos conservaban su identidad y estaba abierto el camino para estudiar cada proceso fisiológico o fisiopatológico (que viene a ser lo mismo) desde su principio hasta su culminación, muchas veces a cargo de ácidos nucleicos cíclicos.

Estas dos grandes corrientes ideológicas —funciones múltiples para cada órgano, base bioquímica de las acciones fisiológicas— se enriquecieron paulatinamente con ejemplos cada vez más numerosos. Así, la regulación de la presión sanguínea era un proceso muy complejo donde, entre otros, intervenían la renina de 40 000 daltones hasta la última angiotensina, un decapeptido. La precalicreína, de 115 000 daltones, daba lugar a la calicreína, luego a la bradisinina de 9 a 11 aminoácidos. La preproinsulina producía la proinsulina, y ésta a su vez la insulina. Los ejemplos y los números podrían ser más, pero baste lo dicho para insistir en la idea básica.

Este desmoronamiento de grandes moléculas para llegar a los principios activos —de peso molecular generalmente muy bajo— se acompañan de otro hecho de primordial importancia: los compuestos, que llamaremos pre o prepro, tenían sólo una pequeñísima parte que acabaría siendo la “hormona”, pero además tenían varias “pequeñísimas partes” que darían origen, o podrían actuar *in vivo* o *in vitro*, según los casos, como otra “hormona” diferente. Las hormonas o principios activos conocidos eran producto de la rotura de grandes moléculas que muchas veces eran origen común de hormonas muy diversas.

Para intentar tener una idea algo más clara del proceso, podemos establecer una comparación: si el organismo en su totalidad fuera una página impresa, las líneas serían los predecesores de las palabras; éstas, a su vez, tendrían varias sílabas, y cada una varias letras. De la misma manera que con 26 letras se escriben todos los libros, con unos pocos aminoácidos podrían formarse innumerables combinaciones, “palabras”, y en todas ellas habría una o más partes comunes a muchos de ellos igual que sucede con las palabras o “principios activos”. Sabemos que la parte “activa” es muy pequeña; en los antígenos los “determinantes” son únicamente una mínima porción de la molécula, así ocurre con los anticuerpos, y Lee, en California, se ha pasado la vida estudiando “porciones” de lo que llamamos ahora somatotropina y somatostatina. De todo ello, lo esencial, según nuestro punto de vista, es que las pocas letras que forman una pequeña “palabra” —los péptidos— en este caso son las que tienen a su cargo funciones extraordinariamente importantes, cualitativa y cuantitativamente. No debe, pues, extrañar que se descubra constantemente un número creciente de péptidos con acciones importantes ejercidas sobre los más diversos metabolismos y funciones orgánicas. En el sistema nervioso central, después de las endorfinas de 15 ó 16 aminoácidos, y las encefalinas, de cinco, han surgido la sustancia *P* y un número creciente de péptidos, todos ellos activos en uno y otro sentido. Se han multiplicado simposios y reuniones internacionales y en ellas se han enunciado los “últimos péptidos” que son de carácter inmunológico. La di-

el momento permiten localizar grupos (letras) activos en los lugares más dispares del organismo. Por eso no debe extrañar que un mismo péptido esté, por ejemplo, en una parte importantísima del cerebro, el íleon o el páncreas.

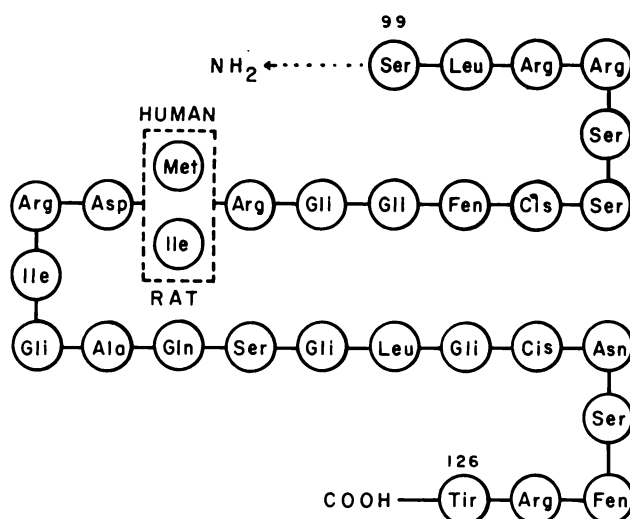
Estos péptidos se han sintetizado; se han fabricado polinucleótidos que, pasando por bacterias, han proporcionado productos activos, muchas veces imposibles de distinguir de los compuestos “naturales” (insulinas, hormonas, etc.) Estos péptidos los producen en número elevado las células anárquicas, por eso las neoplasias producen no sólo la “hormona” del órgano donde se originaron, sino muchos otros “principios activos”.

Hasta aquí la idea esencial: los péptidos son letras o palabras de una página mayor que es la economía del cuerpo humano. No podemos proseguir, pasemos a nuestro péptido auricular.

Hace mucho tiempo los histólogos señalaban que los cuerpos de Golgi y otras estructuras de las células parietales auriculares tenían todo el aspecto de productoras de “hormonas”. Además, los extractos brutos de pared auricular causaban intensa diuresis, hipotensión e inhibían la renina y la aldosterona. El cultivo *in vitro* de estas células permitió obtener el

ANF hace muy pocos años. La membrana de las células auriculares tiene gránulos de 250 a 500 nanómetros. Los diversos “extractos” de dichas células producen ANF de 25,000 a 130 000 daltones. Esta estructura se descubre asimismo en el riñón y en el sistema nervioso central; forma parte —primera hipótesis— del “sistema” que regula la presión arterial y se encuentra en muchas neoplasias de los más diversos tipos. El prepro-ANF, inactivo, está formado por 151 aminoácidos. La “parte activa”, es decir, el péptido con porción terminal COOH, tiene 24 o 28 aminoácidos. Su fórmula se da en la figura 1.

La fórmula parece ser la misma en el hombre y en la rata, sólo que en la posición 101 de la prehormona, la del hombre tiene metionina y la de rata isoleucina. Esta modificación de un solo aminoácido, que aquí no modifica prácticamente nada, en otras moléculas (hemoglobina-drepanocitosis), por ejemplo, tiene importancia crucial. En el número 2 de *Scientific American* de febrero de 1986, pueden encontrarse muchos más detalles. Resumiendo la acción de este péptido, diremos que actúa sobre los vasos, dilatándolos y anulando la acción de la angiotensina; en los riñones bloquea



La secuencia de aminoácidos del *Factor natriurético auricular* parece ser idéntica en humanos y ratas, excepto en la posición 110, donde la humana tiene metionina y la de rata isoleucina. Tanto el factor natriurético auricular humano como el de rata tienen 28 aminoácidos y en ambas existe un puente disulfuro entre dos cisteínas que es esencial para la actividad. La hormona circulante activa proviene de un precursor de mayor peso molecular, en la rata el polipéptido precursor tiene 152 aminoácidos y en el hombre 151.

la acción de la renina, y en las suprarrenales inhibe la acción de la aldosterona. Estas acciones probablemente sean de tipo bioquímico, pues si se introduce en el corazón el prepéptido de 125 aminoácidos, dentro de la aurícula pasa a péptido activo de 28 aminoácidos.

En el hombre en reposo este péptido se halla en la sangre en cantidad de 25 a 150 picogramos por ml (un nanogramo por litro), pero la concentración varía mucho según la hora del día (en *The New England of Medicine* del 28 de agosto de 1986 pueden obtenerse los datos exactos). La concentración sube cuando aumenta la tensión en la aurícula derecha y con el ejercicio; disminuye en cambio con la hipotensión hasta cifras que van, en el plasma sanguíneo, de 50 a más de 300 pmol por litro. Estos aumentos y bajas guardan relación con las concentraciones de monofosfato cíclico de guanosina en plasma y orina. Por eso se supone que ANF activaría la enzima guanilciclasa, que está unida a la membrana celular y actúa vía GMP cíclico.

No acumularemos detalles que pueden encontrarse en las dos publicaciones citadas (entre muchas otras); sólo insistiremos en que la presencia de este péptido (y varios similares, pues se trata de estructuras químicas) en cerebro, aurícula derecha e intestino, ha hecho que se le integre en el complejo sistema regulador de la presión arterial y la diuresis. Es demasiado pronto para conocer a fondo sus acciones. Se está estudiando, según el método más moderno, la manera de crear anticuerpos (con los consiguientes recursos técnicos, pues la molécula es muy pequeña para ello), por clonación para obtenerlos en grandes cantidades, y con esta herramienta explorar las localizaciones y la dinámica de este péptido. Recordemos que, por ejemplo, se está revolucionando el campo de la anticoncepción desde que se ha podido obtener un anticuerpo contra los receptores de progesterona (RU-486); algo semejante está en estudio en diversos laboratorios del mundo. Ya se ha combatido el llamado síndrome de Bartter, hiperactividad del sistema renina-aldosterona, empleando el primer anticuerpo anti-ANF en un paciente que se había intoxicado con furosemida. Recordamos el hecho solamente para mostrar diversas

facetas de un mismo fenómeno. Estos perfeccionamientos técnicos que valoran por medios inmunológicos y radiactivos, vienen a confirmar las muchas localizaciones de péptidos, aislados o formando parte de moléculas precursoras mayores en partes muy diversas de la economía. Pensemos en las interleucinas, en la ciclosporina, en el SIDA, en diversas neoplasias, y en todas encontraremos motivos para relacionar péptidos o polipéptidos con fenómenos fisiológicos o patológicos.

A nuestro parecer, aunque evidentemente tiene gran importancia el descubrimiento y síntesis de este nuevo péptido, quizá la tenga más si recordamos que éstos y otros péptidos se encuentran en número elevado en los más diversos órganos, y que apenas empezamos a descubrir algunos y sus funciones. Vamos estudiando las letras del alfabeto y algunas palabras, pero todo ello ha de culminar en la página entera de texto, pues la cooperación funcional (química) de los diversos órganos culmina en la doctrina de la unidad funcional, nacida y defendida principalmente por fisiólogos y farmacólogos europeos.

El médico está en su derecho al pensar que lo que le interesa es poder disponer del péptido para utilizarlo en su práctica profesional. Tiene razón, pero no ha de olvidar que para comprender la medicina y la biología ha de estar lo más al corriente de estos grandes temas que están enriqueciendo y revolucionando nuestros conocimientos, y sin los cuales el facultativo no pasa de ser un técnico, cada vez mejor, en un campo de actividad cada vez menor. Evitemos que las especialidades y las subespecialidades, que tanto han enriquecido la práctica de nuestra profesión, nos transformen en técnicos especializados para trabajos sistemáticos con medios de los que desconozcamos la esencia, y sin regresar al vitalismo, tengamos oscurecido el entendimiento por las magníficas realizaciones y logros de la microtécnica. Un proverbio francés, muy sabio, dice que el hombre se cansa de todo, menos de entender. El péptido auricular natriurético nos obliga a sintetizar muchos conocimientos para ir "entendiendo" cada día un poco más. sección de las globulinas ha dado nacimiento a la síntesis de innumerables antígenos que por