

# Peptidi natriuretici e ipertensione arteriosa essenziale

Katya Lucarelli, Massimo Iacoviello, Paolo Dessi-Fulgheri\*, Riccardo Sarzani\*, Roberta Romito, Sandro Sorrentino, Cinzia Forleo, Brian Rizzon, Elisabetta De Tommasi, Alessandro Rappelli\*, Paolo Rizzon, Maria Vittoria Pitzalis

Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Bari, \*Istituto di Medicina Interna, Università degli Studi, Ancona

**Key words:**  
Genetics; Hypertension;  
Natriuretic peptides;  
Receptors.

Natriuretic peptide system plays a well-defined role in the regulation of blood pressure and fluid volume. Although the effects of natriuretic peptides (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide) are mediated by specific biologic receptors, their plasma level is influenced by clearance receptors. It has been demonstrated that in hypertensive subjects plasma levels of natriuretic peptides are impaired; furthermore peptide receptor polymorphisms have been shown to be significantly associated with hypertension and cardiac hypertrophy.

Studying normotensive subjects at high genetic risk of developing hypertension on the basis of family history makes it possible to investigate the role of natriuretic peptide system in the genesis of hypertension. It has been shown that plasma atrial and ventricular natriuretic peptide levels are significantly reduced in normotensive subjects with a family history of hypertension. Our study is the first one showing association among positive family history of essential hypertension and natriuretic peptide receptor polymorphisms. We identified a novel insertion/deletion polymorphism at position 15129 in the 3'-untranslated region (3'-UTR) of NPRA receptor mRNA. The NPRA gene deletion variant is associated with hypertensive family history and higher systolic blood pressure. The "deletion 15129" variant might participate in the functional impairment of natriuretic peptide system defining an increased genetic susceptibility to hypertension.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (11): 1085-1091)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 26 agosto 2002; nuova stesura il 28 ottobre 2002; accettato il 4 novembre 2002.

Per la corrispondenza:

Prof.ssa Maria Vittoria Pitzalis

Istituto di Cardiologia  
Università degli Studi  
Policlinico  
Piazza Giulio Cesare, 11  
70124 Bari  
E-mail:  
mariavittoria.pitzalis@  
cardio.uniba.it

## Introduzione

L'ipertensione arteriosa essenziale ha un'eziopatogenesi multifattoriale alla quale concorrono complesse interazioni tra fattori genetici e fattori ambientali che predispongono allo stato ipertensivo e contribuiscono all'eterogeneità clinica dei pazienti ipertesi<sup>1</sup>. La recente applicazione delle metodiche di genetica molecolare allo studio dell'ipertensione arteriosa essenziale sta consentendo la progressiva identificazione dei fattori genetici di suscettibilità alla patologia.

Le alterazioni del sistema dei peptidi natriuretici (peptide natriuretico atriale-ANP, peptide natriuretico ventricolare-BNP, peptide natriuretico di tipo C-CNP) potrebbero giocare un ruolo rilevante nell'eziopatogenesi dell'ipertensione arteriosa essenziale dal momento che l'intero sistema è coinvolto nei meccanismi di regolazione della pressione arteriosa e risulta alterato nei soggetti affetti da ipertensione<sup>2</sup>. I peptidi natriuretici sono una famiglia di molecole altamente omologhe dotate di attività diuretica, natriuretica e vasodilatante<sup>3,4</sup>; i loro effetti sono mediati dall'interazione con specifici recettori mentre la concentrazione plasmatica e il livello di attività dei peptidi è modulato dai recettori di clearance. È stato ipotizzato che bassi livelli plasmatici di ANP e BNP possano predisporre all'insorgenza di ipertensione arteriosa. Tuttavia l'anomalo funzionamento del sistema potrebbe dipendere sia dall'alterazione della concentrazione degli ormoni che dal malfunzionamento dell'apparato recettoriale. Recenti studi hanno dimostrato che nella specie umana alcuni polimorfismi dei recettori per i peptidi natriuretici sono significativamente associati all'ipertensione arteriosa e all'ipertrofia miocardica<sup>5,6</sup>. D'altra parte non è chiaro se le alterazioni molecolari dei geni codificanti per i recettori dei peptidi natriuretici svolgano un ruolo nel predisporre all'insorgenza di ipertensione arteriosa.

zione con specifici recettori mentre la concentrazione plasmatica e il livello di attività dei peptidi è modulato dai recettori di clearance. È stato ipotizzato che bassi livelli plasmatici di ANP e BNP possano predisporre all'insorgenza di ipertensione arteriosa. Tuttavia l'anomalo funzionamento del sistema potrebbe dipendere sia dall'alterazione della concentrazione degli ormoni che dal malfunzionamento dell'apparato recettoriale. Recenti studi hanno dimostrato che nella specie umana alcuni polimorfismi dei recettori per i peptidi natriuretici sono significativamente associati all'ipertensione arteriosa e all'ipertrofia miocardica<sup>5,6</sup>. D'altra parte non è chiaro se le alterazioni molecolari dei geni codificanti per i recettori dei peptidi natriuretici svolgano un ruolo nel predisporre all'insorgenza di ipertensione arteriosa.

## Il sistema dei peptidi natriuretici

L'ANP e il BNP sono ormoni cardiaci con un ruolo ben definito nella regolazione della pressione arteriosa e della volemia<sup>3,4</sup>.

L'ANP, isolato per la prima volta in atrio destro, è stato successivamente riscontrato anche a livello del tessuto cerebrale. Il BNP fu isolato per la prima volta nel 1988 nel cervello di maiale<sup>7</sup>, ma studi successivi dimostrarono che questa molecola è maggiormente rappresentata a livello cardiaco e in particolare nei ventricoli<sup>3,4</sup>. ANP e BNP vengono immessi in circolo in seguito allo "stretching" del tessuto miocardico (Fig. 1). Il CNP è concentrato prevalentemente a livello cerebrale dove svolge la funzione di neuropeptide; recentemente è stato isolato anche dal tessuto vascolare periferico<sup>8</sup>.

Due distinte classi di recettori mediano gli effetti dei peptidi natriuretici nei tessuti: i recettori ad attività guanilato-ciclasica ed i recettori di clearance<sup>9</sup> (Fig. 1). I recettori dotati di attività guanilato-ciclasica o recettori di I tipo sono distinti in due sottoclassi a seconda della specifica affinità del dominio extracellulare per il ligando: il recettore di tipo A (NPRA, anche noto come NPR1) interagisce selettivamente con ANP e BNP e media la gran parte degli effetti dei peptidi natriuretici a livello cardiaco; il recettore di tipo B (NPRB, anche noto come NPR2) presenta alta affinità di legame per il CNP. NPRA ed NPRB presentano alta omologia di sequenza per il dominio transmembrana ed intracellulare; quest'ultimo è dotato di una sequenza ad attività catalitica in grado di sintetizzare GMP ciclico partendo dal GTP.

Sono stati individuati recettori per i peptidi natriuretici in numerosi tessuti: cuore, vasi sanguigni, reni, surreni, cervello, polmoni ed intestino. I recettori NPRA sono maggiormente rappresentati a livello miocardico ed endocardico, mentre sembra che le cellule muscolari lisce poste in coltura in stato proliferativo presentino prevalentemente recettori NPRB per il CNP<sup>10</sup>.

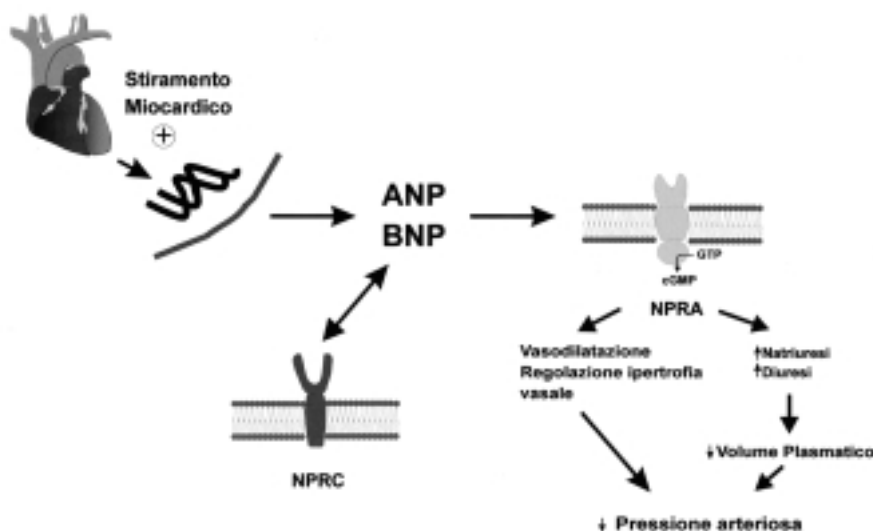
La cascata molecolare attivata dai peptidi natriuretici cardiaci produce nell'organismo un effetto complessivo ipotensivante<sup>3,4</sup>: a livello cardiovascolare ANP e

BNP hanno azione vasodilatante e inibiscono direttamente la proliferazione delle cellule muscolari lisce vasali e l'ipertrofia dei miocardiociti; a livello renale questi peptidi aumentano il filtrato glomerulare e la funzione natriuretica tubulare; a livello surrenale, infine, i peptidi natriuretici inibiscono la secrezione di aldosterone e agiscono come ormoni controregolatori del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

I recettori di clearance dei peptidi natriuretici o recettori di II tipo (NPRC, anche noti come NPR3) legano con analoga affinità ANP, BNP e CNP e sono caratterizzati da un breve segmento proteico intracellulare di soli 37 aminoacidi. Essi regolano i livelli plasmatici dei peptidi natriuretici attraverso un meccanismo di endocitosi del ligando mediata dal recettore seguita dall'idrolisi lisosomiale delle molecole ad opera di un'endopeptidasi neutra. La popolazione dei recettori di tipo C rappresenta più del 95% del totale dei recettori per i peptidi natriuretici. Nei ratti<sup>11</sup>, come nell'uomo<sup>12</sup>, le concentrazioni di NPRC differiscono a seconda dei tessuti esaminati: il tessuto adiposo è particolarmente ricco di recettori di tipo C la cui concentrazione è sensibilmente modulata dal livello di nutrizione dell'organismo. Il digiuno<sup>13,14</sup> induce una riduzione gene-specifica e tessuto-specifica dell'espressione di NPRC nel tessuto adiposo; la ridotta clearance locale dei peptidi natriuretici ne incrementa la concentrazione e l'attività biologica a livello sistemico con un effetto complessivo ipotensivante.

### Peptidi natriuretici e ipertensione arteriosa essenziale

Diversi studi hanno evidenziato che in corso di patologie cardiovascolari risultano alterate le concentra-



**Figura 1.** I peptidi natriuretici atriale (ANP) e ventricolare (BNP) vengono immessi in circolo in seguito allo "stretching" del tessuto miocardico. Gli effetti dei peptidi nei tessuti sono mediati da due distinte classi di recettori: i recettori ad attività guanilato-ciclasica (come il recettore di tipo A, NPRA, anche noto come NPR1) ed i recettori di clearance (NPRC, anche noto come NPR3).

zioni plasmatiche dei peptidi natriuretici valutate con tecniche immunoradiologiche. I livelli plasmatici di BNP sono significativamente aumentati in corso di ipertensione arteriosa essenziale con e senza danno d'organo<sup>2,15,16</sup>, disfunzione diastolica isolata<sup>17</sup> e scompenso cardiaco congestizio<sup>18</sup>. L'incremento dei livelli di BNP è correlato significativamente con la pressione telediastolica del ventricolo sinistro<sup>19</sup>; si ritiene che l'aumento dello stress parietale miocardico sia responsabile dell'elevata concentrazione plasmatica di BNP che, a sua volta, produce un incremento della diuresi e della natriuresi e assume un significato protettivo nell'omeostasi cardiovascolare. Più in generale, i livelli di BNP sono correlati significativamente con il disarrangiamento delle fibre miocardiche<sup>20</sup>, l'ipertrofia<sup>15,16</sup> e la fibrosi ventricolare<sup>20</sup> e riflettono il grado di disfunzione miocardica nelle diverse forme di cardiopatia<sup>20</sup>.

Alterazioni nella concentrazione plasmatica dei peptidi natriuretici sono state dimostrate anche nei soggetti normotesi predisposti allo sviluppo di ipertensione. Nel 1994 Mo et al.<sup>21</sup> hanno rilevato che i livelli plasmatici di ANP sono più bassi nei figli di ipertesi rispetto ai figli dei normotesi e hanno concluso che nelle fasi pre-ipertensive l'ANP potrebbe avere un ruolo protettivo nello sviluppo di ipertensione arteriosa. L'influenza della familiarità ipertensiva sui valori plasmatici di BNP è stata recentemente evidenziata in un nostro studio<sup>22</sup> che ha dimostrato come in soggetti normotesi la familiarità ipertensiva si associa alla presenza di livelli plasmatici di BNP significativamente più bassi. La distribuzione dei valori di BNP riscontrata nei normotesi con e senza familiarità ipertensiva era estremamente differente tra i due gruppi di soggetti. La differenza era tale da consentire di individuare, utilizzando una curva ROC, un cut-off di BNP (35 pg/ml) capace di discriminare con notevole accuratezza l'appartenenza ad uno dei due gruppi (sensibilità 78%, specificità 75%).

Nello stesso studio gli elevati livelli plasmatici di BNP si associavano ad una migliore funzione diastolica confermando il possibile ruolo protettivo del BNP nei soggetti normotesi. Infondendo direttamente BNP nei normotesi, Clarkson et al.<sup>23</sup> hanno notato una riduzione del tempo di rilasciamento isovolumetrico del ventricolo sinistro e un aumento del rapporto E/A.

**Polimorfismi dei recettori per i peptidi natriuretici e ipertensione arteriosa.** I recettori per i peptidi natriuretici hanno un ruolo determinante nel corretto funzionamento dell'intero sistema ormonale poiché essi mediano gli effetti biologici dei peptidi e ne determinano i livelli di produzione e di concentrazione plasmatica. Recentemente alcuni lavori hanno valutato il possibile coinvolgimento del sistema dei recettori natriuretici nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa. È stato osservato che nei topi sottoposti ad ablazione selettiva del gene NPR1 codificante per i recettori NPRA si sviluppano ipertensione arteriosa ed ipertrofia cardiaca<sup>24</sup>. Nei topi maschi l'assenza di NPRA si associa ad eventi vascolari letali, quali scompenso cardiaco congestizio e dissezione aortica, in modo simile a quanto si osserva in pazienti ipertesi non trattati. Nella stessa popolazione di ratti è stato recentemente dimostrato che la cascata di eventi mediata dai recettori NPRA ha un'azione "antipertrofica" diretta sul tessuto miocardico indipendentemente dai valori pressori<sup>25</sup>.

Nella popolazione giapponese è stato identificato un polimorfismo inserzione/delezione (Ins/Del) a livello della regione al 5' del gene codificante per l'NPRa associato all'ipertensione arteriosa essenziale e all'ipertrofia ventricolare sinistra<sup>6</sup> (Fig. 2). Mediante l'impiego della tecnica di reazione a catena della polimerasi, gli autori dello studio hanno isolato ed amplificato la sequenza nucleotidica di 2.1 Kb a monte del gene per il recettore NPRa; la sequenza manca di una tipica

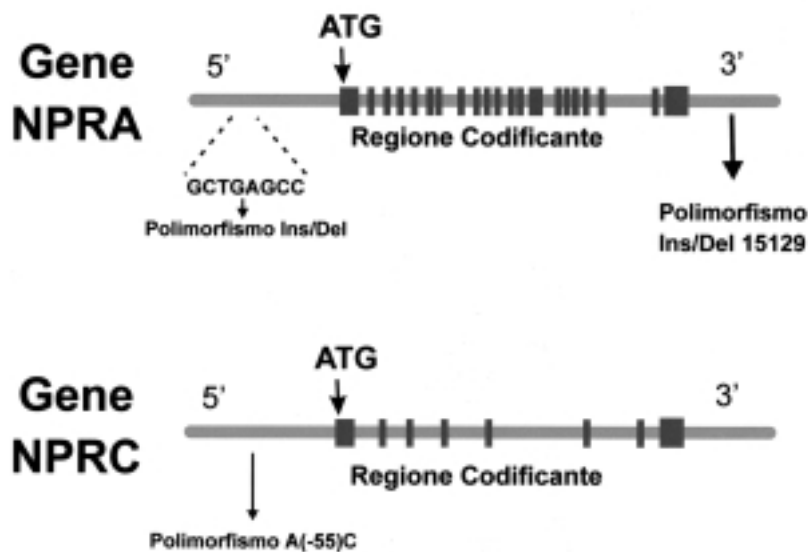


Figura 2. Schema della struttura dei geni per i recettori NPRa e NPRC e relativi polimorfismi. Abbreviazioni come in figura 1.

TATA-box ma contiene altri potenziali siti di legame per i fattori di trascrizione. Il lavoro ha dimostrato che nella popolazione giapponese la regione al 5' del gene codificante per l'NPRA può presentare un polimorfismo Ins/Del di 8 nucleotidi (sequenza GCTGAGCC) a livello del sito di legame per il fattore di trascrizione AP2 e il cofattore Zeste. Nel gruppo degli ipertesi giapponesi la variante allelica delezione, presente in percentuale statisticamente maggiore rispetto ai normotesi, è risultata associata ad un ridotto livello di trascrizione del gene per l'NPRA, per la bassa affinità di legame del fattore proteico AP2 con l'allele deleto. Questi dati hanno consentito di ipotizzare che la ridotta concentrazione tissutale del recettore dei peptidi natriuretici potrebbe rendersi responsabile di un'augmentata suscettibilità allo sviluppo di ipertensione arteriosa essenziale e di ipertrofia miocardica.

Gli effetti biologici dei peptidi natriuretici dipendono dalla distribuzione dei recettori nei diversi tessuti e dal rapporto NPRA/NPRC. In particolare, *in vivo*, il livello di concentrazione tissutale dei recettori di clearance modula la biodisponibilità e l'azione di questi ormoni agli organi bersaglio<sup>26</sup>. I pazienti obesi ed ipertesi presentano una riduzione del rapporto NPRA/NPRC nel tessuto adiposo e questo potrebbe conseguire alla ridotta espressione dei recettori di tipo A e/o all'aumento della concentrazione dei recettori di clearance<sup>14</sup>.

Sarzani et al.<sup>5</sup> hanno dimostrato che negli ipertesi obesi una comune variante allelica ancestrale del recettore NPRC è associata a ridotte concentrazioni di ANP e all'incremento dei valori di pressione arteriosa sistolica e media (Fig. 2). Il polimorfismo valutato dagli autori interessa il sito di legame per il promoter P1 nella regione in 5' del gene codificante per il recettore NPRC. In posizione -55 il gene "wild-type" presenta adenina mentre la variante ancestrale del gene sostituisce a questo nucleotide la citosina. La variante allelica ancestrale C (-55), più frequente tra gli ipertesi obesi di razza caucasica, potrebbe presentare una ridotta affinità di legame per i fattori inibenti la trascrizione e determinare un aumento del livello di espressione del gene per il recettore NPRC. Il conseguente aumento della clearance dei peptidi natriuretici spiegherebbe la presenza di ridotte concentrazioni di ANP e il ridotto effetto ipotensivante mediato dagli ormoni natriuretici negli ipertesi obesi.

**Polimorfismi dei recettori per i peptidi natriuretici e predisposizione allo sviluppo di ipertensione arteriosa.** Lo studio di una popolazione di individui predisposti allo sviluppo di ipertensione in una fase ancora libera dalla malattia è un metodo utile ad identificare i fattori genetici e i meccanismi fisiopatologici coinvolti nella genesi dell'ipertensione arteriosa essenziale. L'analisi dei ceppi di ratti spontaneamente ipertesi, selezionati attraverso l'accoppiamento di ratti ipertesi per più generazioni, ha permesso di individuare alcune alterazioni anatomico-funzionali che precedono l'insorgenza di

ipertensione arteriosa. Diversamente, l'analisi dei pazienti ipertesi è limitata dall'impossibilità di distinguere se alcune caratteristiche anatomico-funzionali associate allo stato ipertensivo ne siano causa o conseguenza. Il confronto tra giovani normotesi con chiara familiarità ipertensiva, verosimilmente predisposti allo sviluppo di ipertensione arteriosa essenziale, con giovani normotesi senza familiarità ipertensiva e a basso rischio di sviluppare la patologia, rappresenta un modello di studio unico ed efficace per identificare le alterazioni anatomico-funzionali che precedono l'insorgenza di ipertensione e individuare i geni coinvolti nella fisiopatologia di questa malattia. Molti studi<sup>27-29</sup> hanno dimostrato che una storia familiare di ipertensione arteriosa presenta una significativa associazione con l'ipertensione nel probando e, più in generale, rappresenta un fattore predittivo importante per lo sviluppo futuro di ipertensione nei membri del nucleo familiare. Il rischio di insorgenza di ipertensione arteriosa è più elevato per un soggetto appartenente ad un gruppo familiare con un elevato numero di ipertesi<sup>30</sup>. Muldoon et al.<sup>31</sup> hanno rivisitato circa 300 studi basati sul confronto di soggetti con e senza familiarità ipertensiva individuando diverse aree di studio in cui è possibile collocare le differenze tra i due gruppi considerati. Tuttavia, gli studi sui normotesi con e senza familiarità ipertensiva hanno fornito risultati non univoci e spesso in contrasto tra loro. Tali contraddizioni potrebbero dipendere dall'eterogeneità eziologica dell'ipertensione arteriosa ma anche dall'inadeguata selezione dei soggetti in studio. Nel 1991 Hunt et al.<sup>28</sup> hanno dimostrato la rilevanza predittiva di una variabile continua che stima la familiarità ipertensiva attraverso un calcolo matematico basato sul numero di eventi osservati in una famiglia tra i parenti di primo e secondo grado e il numero di eventi attesi nella popolazione generale. Il punteggio di familiarità ipertensiva definito da Hunt et al. consentirebbe di discriminare con precisione i normotesi con e senza familiarità per ipertensione arteriosa tenendo conto dell'estensione della famiglia, dell'età e del sesso di ogni componente del nucleo familiare.

Ad oggi non esistono studi che abbiano individuato una relazione tra familiarità ipertensiva e polimorfismi dei recettori per i peptidi natriuretici potenzialmente predisponenti allo sviluppo di ipertensione arteriosa. È stato dimostrato che i livelli plasmatici di ANP e BNP sono significativamente ridotti nei soggetti normotesi con una storia familiare di ipertensione<sup>21,22</sup> e ad alto rischio di sviluppare la patologia. Recentemente abbiamo suggerito per la prima volta l'esistenza di un'associazione tra una nuova variante del gene per il recettore di tipo A dei peptidi natriuretici e la familiarità ipertensiva<sup>32</sup>. Il nuovo polimorfismo è rappresentato dalle varianti Ins/Del identificate in posizione 15129 dell'esone 22 nella regione 3'-non tradotta (3'-UTR) del gene per l'NPRA (Fig. 2).

Abbiamo confrontato 24 soggetti normotesi con (12 maschi) e 42 soggetti senza (24 maschi) storia familiare di ipertensione arteriosa. La familiarità ipertensiva è

stata definita dalla presenza di almeno un genitore con ipertensione arteriosa essenziale insorta prima dei 55 anni e un punteggio indicativo di familiarità ipertensiva, ottenuto dal confronto tra la frequenza di soggetti ipertesi osservata nel nucleo familiare tra i parenti di primo e secondo grado e la frequenza attesa nella popolazione generale<sup>22</sup>. La familiarità normotensiva è stata definita dalla presenza di entrambi i genitori normotesi e da uno score di familiarità di tipo normotensivo. La presenza o assenza dello stato ipertensivo nei soggetti arruolati e nei loro familiari è stata obiettivamente definita secondo i criteri indicati dalle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>33</sup>. Ogni soggetto è stato genotipizzato per i polimorfismi noti dei recettori NPRA ed NPRC precedentemente descritti<sup>5,6</sup> e per il polimorfismo Ins/Del in posizione 15129 nella regione 3'-UTR del gene per l'NPRA.

Nessun soggetto ha mostrato il polimorfismo Ins/Del di 8 nucleotidi al 5' del gene per l'NPRA presente nella popolazione giapponese. Diversamente, la distribuzione dei genotipi e delle frequenze alleliche per il polimorfismo Ins/Del in posizione 15129 nella regione 3'-UTR del gene per l'NPRA è risultata significativamente differente tra i soggetti con e senza familiarità ipertensiva. La variante allelica Del (60% nei soggetti con vs 32% nei soggetti senza familiarità ipertensiva,  $p < 0.001$ ) e il genotipo omozigote per la delezione, Del/Del (37 vs 7%,  $p = 0.004$ ) sono risultati prevalenti tra i soggetti con familiarità ipertensiva. In maniera speculare la variante allelica Ins (40% nei soggetti con vs 68% nei soggetti senza familiarità ipertensiva,  $p < 0.001$ ) e il genotipo Ins/Ins (17 vs 43%,  $p = 0.004$ ) hanno mostrato una distribuzione di frequenza maggiore tra i soggetti senza familiarità ipertensiva. Inoltre, nella popolazione complessiva, il genotipo Del/Del è risultato significativamente correlato con valori più elevati di pressione arteriosa sistolica rispetto al genotipo Ins/Ins (Fig. 3).

Il significato funzionale del polimorfismo Ins/Del identificato in posizione 15129 nella regione 3'-UTR del gene per l'NPRA non è noto. Tuttavia è possibile ipotizzare che la delezione di una base nella regione nucleotidica considerata potrebbe associarsi ad una ridotta stabilità dell'RNA messaggero per l'NPRA e ad un'alterata sintesi e/o densità recettoriale. D'altra parte questo sito polimorfico potrebbe essere in "linkage disequilibrium" con una variante genica funzionale del recettore NPRA non ancora identificata.

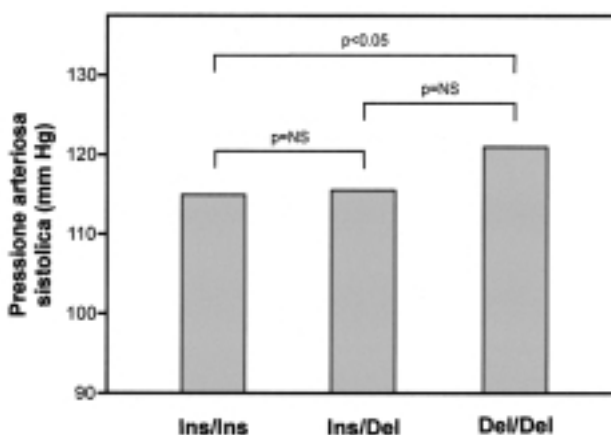
La differenza nella distribuzione dei genotipi e delle frequenze alleliche tra i gruppi con e senza familiarità ipertensiva per il polimorfismo A(-55)C del gene per l'NPRC non è risultata statisticamente significativa. Non sorprende l'assenza di un'associazione fra polimorfismo del recettore NPRC e familiarità ipertensiva, dal momento che altri fattori genetici ed ambientali potrebbero influenzare la sua capacità di condizionare l'insorgenza di ipertensione arteriosa essenziale.

## Conclusioni

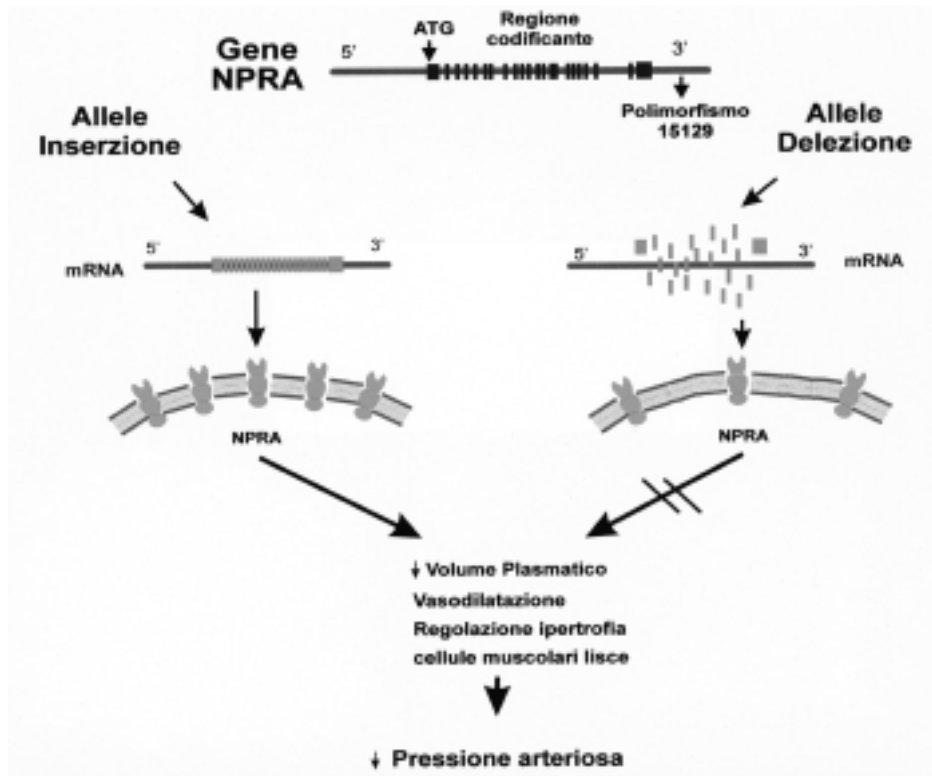
Il sistema dei peptidi natriuretici ha un ruolo rilevante nella regolazione della pressione arteriosa in quanto produce a livello sistemico un incremento della diuresi e della natriuresi e media effetti vasodilatanti<sup>3,4</sup>. I dati preliminari del nostro studio, in parte limitati dalla ridotta dimensione del campione, dimostrano chiaramente che la variante allelica Del del polimorfismo identificato in posizione 15129 nella regione 3'-UTR del gene per l'NPRA è significativamente associata sia alla familiarità ipertensiva che al fenotipo cardiovascolare della pressione arteriosa. È possibile ipotizzare che la nuova variante determini una ridotta stabilità dell'RNA messaggero per l'NPRA e ne alteri la sintesi e/o la densità recettoriale con conseguente attenuazione degli effetti biologici mediati dai recettori per i peptidi natriuretici (Fig. 4). La variante "delezione 15129" potrebbe contribuire ad una compromissione funzionale del sistema dei peptidi natriuretici e conferire un'aumentata suscettibilità genetica all'insorgenza di ipertensione arteriosa essenziale. La conferma di tali ipotesi giungerà dal follow-up in corso dei soggetti normotesi con e senza familiarità ipertensiva e dall'analisi della distribuzione dei genotipi e delle frequenze alleliche per il nuovo polimorfismo in una popolazione di pazienti ipertesi confrontata con una popolazione di controllo.

## Riassunto

Il sistema dei peptidi natriuretici è coinvolto nei meccanismi di regolazione della pressione arteriosa. I peptidi (peptide natriuretico atriale, peptide natriuretico ventricolare e peptide natriuretico di tipo C) mediano i loro effetti attraverso l'interazione con specifici recettori biologici, mentre la loro concentrazione plasmatica e il loro livello di attività sono modulati dai recettori di



**Figura 3.** Correlazione tra valori di pressione arteriosa sistolica e genotipi relativi al polimorfismo inserzione/delezione (Ins/Del) in posizione 15129 nella regione 3'-UTR del gene per il recettore di tipo A dei peptidi natriuretici: nella popolazione complessiva il genotipo Del/Del è risultato significativamente correlato con valori più elevati di pressione arteriosa sistolica rispetto al genotipo Ins/Ins.



**Figura 4.** È possibile ipotizzare che la variante “delezione 15129” del gene per il recettore di tipo A dei peptidi natriuretici (NPRa) si associ ad una ridotta stabilità dell’RNA messaggero per il recettore e ne alteri la sintesi e/o la densità di membrana con conseguente attenuazione degli effetti biologici mediati dai recettori per i peptidi natriuretici. Questo potrebbe conferire un’ aumentata suscettibilità genetica all’ insorgenza di ipertensione arteriosa essenziale.

clearance. È stato dimostrato che nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa risulta alterata la concentrazione degli ormoni natriuretici e che alcuni polimorfismi dei recettori per i peptidi sono significativamente associati all’ipertensione arteriosa e all’ipertrofia miocardica. Attraverso lo studio di una popolazione di normotesi predisposti allo sviluppo di ipertensione è possibile indagare il ruolo del sistema dei peptidi natriuretici nella patogenesi dell’ipertensione arteriosa. È stato dimostrato che i livelli plasmatici di peptide natriuretico atriale e ventricolare sono significativamente ridotti nei normotesi con una storia familiare di ipertensione. Il nostro lavoro ha evidenziato per la prima volta l’esistenza di una relazione tra familiarità ipertensiva e polimorfismi dei recettori per i peptidi natriuretici. Abbiamo identificato un nuovo polimorfismo inserzione/delezione in posizione 15129 nella regione 3’-non tradotta (3’-UTR) dell’RNA messaggero per il recettore NPRa ed abbiamo dimostrato che la variante “delezione 15129” è significativamente associata alla familiarità ipertensiva e a valori più elevati di pressione arteriosa sistolica. La variante “delezione 15129” potrebbe contribuire ad una compromissione funzionale del sistema dei peptidi natriuretici conferendo un’ aumentata suscettibilità genetica all’ insorgenza di ipertensione arteriosa essenziale.

**Parole chiave:** Genetica; Ipertensione arteriosa; Peptidi natriuretici; Recettori.

## Bibliografia

1. Hamet P, Pausova Z, Adarichev V, Adaricheva K, Tremblay J. Hypertension: genes and environment. *J Hypertens* 1998; 16: 397-418.
2. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992; 92: 29-34.
3. Espiner EA. Physiology of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994; 235: 527-41.
4. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
5. Sarzani R, Dessì-Fulgheri P, Salvi F, et al. A novel promoter variant of the natriuretic peptide clearance receptor gene is associated with lower atrial natriuretic peptide and higher blood pressure in obese hypertensives. *J Hypertens* 1999; 17: 1301-5.
6. Nakayama T, Soma M, Takahashi Y, Rehemudula D, Kanmatsuse K, Furuya K. Functional deletion mutation of the 5’-flanking region of type A human natriuretic peptide receptor gene and its association with essential hypertension and left ventricular hypertrophy in the Japanese. *Circ Res* 2000; 86: 841-5.
7. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
8. Kalra PR, Anker SD, Struthers AD, Coats AJ. The role of C-type natriuretic peptide in cardiovascular medicine. *Eur Heart J* 2001; 22: 997-1007.
9. Maack T. Receptors of atrial natriuretic factor. *Annu Rev Physiol* 1992; 54: 11-27.
10. Suga S, Nakao K, Kishimoto I, et al. Phenotype-related alteration in expression of natriuretic peptide receptors in aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 1992; 71: 34-9.

11. Sarzani R, Paci VM, Dessì-Fulgheri P, Espinosa E, Rappelli A. Comparative analysis of atrial natriuretic peptide receptor expression in rat tissues. *J Hypertens* 1993; 11 (Suppl 5): S214-S215.
12. Sarzani R, Dessì-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 581-5.
13. Sarzani R, Paci VM, Zingaretti CM, et al. Fasting inhibits natriuretic peptides clearance receptor expression in rat adipose tissues. *J Hypertens* 1995; 13: 1241-6.
14. Dessì-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J Hypertens* 1997; 15: 1695-9.
15. La Villa G, Bisi G, Lazzeri C, et al. Cardiovascular effects of brain natriuretic peptide in essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 1053-7.
16. Cheung BM. Plasma concentration of brain natriuretic peptide is related to diastolic function in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 966-8.
17. Lang CC, Prasad N, McAlpine MH, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1994; 127: 1635-6.
18. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 313: 757-8.
19. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135: 825-32.
20. Ogawa Y, Nakao K. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in cardiovascular disorders. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd edition. New York, NY: Raven Press, 1995: 833-41.
21. Mo R, Myking OL, Lund-Johansen P, Omvik P. The Bergen Blood Pressure Study: inappropriately low levels of circulating atrial natriuretic peptide in offspring of hypertensive families. *Blood Press* 1994; 3: 223-30.
22. Pitzalis MV, Iacoviello M, Massari F, et al. Influence of gender and family history of hypertension on autonomic control of heart rate, diastolic function and brain natriuretic peptide. *J Hypertens* 2001; 19: 143-8.
23. Clarkson PB, Wheeldon NM, Macleod C, Coutie W, MacDonald TM. Brain natriuretic peptide: effect on left ventricular filling patterns in healthy subjects. *Clin Sci* 1995; 88: 159-64.
24. Oliver PM, Fox JE, Kim R, et al. Hypertension, cardiac hypertrophy and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14730-5.
25. Knowles JW, Esposito G, Mao L, et al. Pressure-independent enhancement of cardiac hypertrophy in natriuretic peptide receptor A-deficient mice. *J Clin Invest* 2001; 107: 975-84.
26. Matsukawa N, Grzesik WJ, Takahashi N, et al. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7403-8.
27. Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chron Dis* 1986; 39: 809-21.
28. Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN, Williams RR. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah pedigrees: a screening analysis. *Hypertension* 1991; 17: 969-76.
29. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP Jr, Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use, and parental history of hypertension. *Prev Med* 1988; 17: 387-402.
30. Watt G. Design and interpretation of studies comparing individuals with and without a family history of high blood pressure. *J Hypertens* 1986; 4: 1-7.
31. Muldoon MF, Bunker CH, Manuck SB. Family history studies in hypertension research. Review of the literature. *Am J Hypertens* 1993; 6: 76-88.
32. Lucarelli K, Iacoviello M, Dessì-Fulgheri P, et al. Associazione di una nuova variante genica del recettore A dei peptidi natriuretici con la familiarità per ipertensione arteriosa. (abstr) *Ital Heart J* 2001; 2 (Suppl 6): 10.
33. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 7: 151-83.