

# El corazón endócrino y el sistema natriurético peptídico

Donoso, Adriana S.;\* Puyó, Ana M.\*; Fernández, Belisario E.\*\*

\* Cátedra de Biología Celular e Histología. \*\* Cátedra de Fisiopatología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires, Junín 956 - 1113 Buenos Aires, Argentina.

**RESUMEN:** El Factor Natriurético Atrial (ANF) fue descubierto en 1980 por el Dr. de Bold, el que describió su presencia en los gránulos auriculares, demostrando que el corazón no era sólo una bomba impulsora sino también una glándula endócrina. Posteriormente el ANF fue identificado como integrante de una familia de péptidos, junto con el péptido natriurético tipo B (BNP) y el tipo C (CNP), con los que presenta homología estructural. El ANF y el BNP tienen propiedades biológicas similares mediadas a través del aumento del GMPc en células blanco, con efectos reguladores sobre la homeostasis hidrosalina y la contractilidad del músculo liso vascular. El CNP forma parte del sistema autócrino vasomodulador derivado del endotelio, carece de efectos renales y es el más abundante en sistema nervioso central. Los 3 péptidos ejercen un efecto modulador sobre la neurotransmisión noradrenérgica. La cuantificación del ANF plasmático se utiliza como marcador bioquímico para diagnóstico precoz, pronóstico y evolución de patologías cardíacas.

**SUMMARY:** In 1980 Dr. de Bold first described Atrial Natriuretic Factor (ANF) as the main component of atrial granules, showing that the heart was not only a mechanical pump but also an endocrine gland. The natriuretic peptide family is composed of ANF and 2 other members: B-type (BNP) and C-type (CNP) natriuretic peptides, which have structural homology. ANF and BNP share some biological effects elicited through GMPc increase in target cells, playing a role in regulating water and electrolyte balance and vascular smooth muscle relaxation. CNP is component of an autocrine endothelium derived vasomodulatory system and it lacks natriuretic effects. The central nervous system content of CNP is greater than that of ANF and BNP. All natriuretic peptides from this family modulate noradrenergic neurotransmission. Plasma ANF is a biochemical marker for early diagnosis, prognosis and evolution of cardiac diseases.

## Antecedentes

En 1954 Gauer y col. demostraron que el aumento de volumen sanguíneo torácico incrementa la diuresis y al año siguiente pudieron demostrar la presencia de gránulos densos en células miocárdicas de aurículas pero no de ventrículos. Los experimentos posteriores surgen según dos tipos de estudios: los histológicos y los fisiológicos. Los estudios histológicos corroboran la presencia de gránulos específicos cerca de los polos del núcleo y asociados al Aparato de Golgi en células atriales de mamíferos (1) y posteriormente los encuentran en ventrículos de mamíferos fetales, recién nacidos y en otros vertebrados ( anfibios, reptiles, aves y peces ). Esto último concuerda con el hecho de que estas especies poseen un corazón con menor especialización funcional. Paralelamente estudios fisiológicos logran demostrar que la distensión de la aurícula derecha con balones, disminuye la secreción de HAD, aldosterona y renina. En 1961 De Wardener y col. (2) postularon la existencia de una hormona natriurética, inhibidora de la Na-K-ATPasa renal y demostraron que la infusión salina aumenta la natriuresis aún en presencia de HAD y aldosterona. En 1964 se comprobó que esos gránulos densos eran gránulos específicos diferentes a los liso-

somas (3). A comienzos de la década del setenta, las técnicas histoquímicas desarrolladas en microscopía óptica demostraron que los gránulos almacenaban una mezcla de polipéptidos de carácter básico con alto contenido en triptofano y aminoácidos azufrados (4). Dicho material es sintetizado, almacenado y liberado por los cardiocitos con una cinética similar al material de las células secretoras de hormonas. En 1974 Linden y col. (5) demostraron que el efecto diurético por distensión de la aurícula derecha era debido a la inhibición refleja vagal de los nervios renales. A su vez Marie y Guillemot, en 1976 (6) demostraron que los cambios en la ingesta de sodio y agua modificaban el número de gránulos en los cardiocitos, siendo estas modificaciones más significativas en la aurícula derecha. La interrelación entre ambas corrientes: histológica y fisiológica permaneció desconocida hasta 1980, cuando un investigador argentino radicado en Canadá, el Dr. Adolfo J. De Bold y sus col. (7) efectuaron el siguiente ensayo: extrajeron el corazón y separaron las aurículas de un grupo de ratas donantes. Por ruptura de las membranas celulares en medio ácido extrajeron el contenido de los gránulos inyectando el extracto a un segundo grupo de ratas receptoras las que experimentaron una brusca y abundante natriuresis y diuresis. Sin embargo, al inyectar ex-

tractos ventriculares de los mismos animales dados, no observaron respuesta alguna. Por lo tanto concluyeron que los gránulos auriculares contenían un factor responsable de esos efectos al que denominaron factor natriurético atrial ( ANF ), poniendo así en evidencia que el corazón no es solamente una bomba impulsora sino también una glándula endócrina.

Los trabajos pioneros que llevaron al descubrimiento del factor natriurético atrial (ANF) se inician con las observaciones histológicas sobre la existencia de gránulos de tipo secretorio en los cardiocitos auriculares.

A partir de entonces fue identificada una familia de péptidos con acción hormonal que comparten la distribución de su expresión genética, los mecanismos de biosíntesis y sus efectos reguladores sobre la homeostasis hidrosalina y la contractilidad del músculo liso vascular (8).

### Composición química y mecanismos celulares

Las hormonas del grupo se clasificaron (8) teniendo en cuenta la homología bioquímica y genética de los prototipos: ANF (factor natriurético atrial), BNP (péptido natriurético tipo B), identificado inicialmente en cerebro porcino, aunque es más abundante en cardiocitos auriculares y ventriculares que en sistema nervioso central (9, 10) y CNP (péptido natriurético tipo C), hallado en sistema nervioso central (11), hígado e intestino de cerdo, humano y rata (12), y también en el endotelio vascular (13).

Hasta que una convención internacional aceptó la nomenclatura de factor natriurético atrial diversos autores atribuyeron diferentes nomenclaturas a la hormona del corazón tales como:

\* cardionatrina, atriopéptina, auriculina y péptido natriurético auricular aunque varias de ellas eran productos incompletos de aislamientos parciales anteriores a la época de la secuenciación y síntesis del péptido.

Los miembros de la familia de péptidos natriuréticos hasta ahora identificados comparten una secuencia de aminoácidos (sólo diferente en su longitud) y la presencia de un puente disulfuro y un anillo de 17 aminoácidos, esencial para la actividad biológica (Fig.1). La secuenciación de los péptidos y el análisis de sus propiedades, permitió separar los distintos productos del procesamiento celular y

aislar el verdadero péptido endócrino de 28 aminoácidos: el ANF 99-126 (14, 15).

A diferencia del ANF y del BNP con una síntesis regulada y secreción exocitótica hacia el torrente sanguíneo, el CNP tiene una secreción constitutiva, es decir se libera a medida que se procesa del pro-péptido, sin ser almacenado ni exocitado (8). Además, no cumpliría funciones endócrinas sino paracrinas y también autocrina e intracrina, regulando la expresión genética y de síntesis enzimática y/o proteica (8, 16).

En cuanto a los receptores existen: los A y B que son receptores de acción biológica acoplados al GMPc, y los C, que son los silenciosos o de clearance, no acoplados al GMPc. Los receptores C según experimentos más recientes no sólo removerían al péptido para finalizar su acción biológica sino que originarían respuestas por inhibición de la producción de AMPc e incremento de la hidrólisis de los fosfoinosítidos.

Los receptores A poseen una mayor afinidad para el ANF que para el BNP y carecen de "binding" para el CNP. Los receptores B fijan principalmente al CNP y tienen poca afinidad hacia el BNP y el ANF. Por otra parte los receptores C poseen afinidad fundamentalmente para el ANF y en menor proporción para el CNP y BNP respectivamente (17, 18).

El orden de unión (binding) en cuanto a potencia y afinidad para la formación de GMPc para los receptores A es el siguiente:  $ANF \geq BNP > CNP$ , y para los receptores B:  $CNP \geq ANF > BNP$ . El CNP es considerado como el ligando natural para los receptores B (19, 20)

### Regulación de la secreción

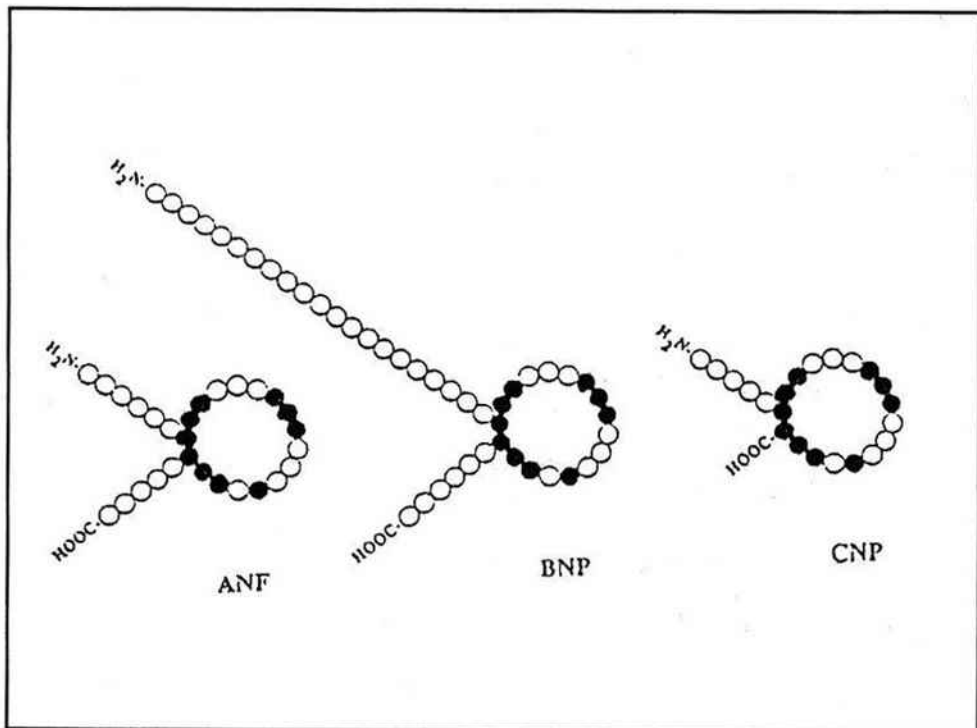
a) ANF y BNP son liberados en condiciones basales por el corazón pero mecanismos adecuados o estímulos neuroendócrinos aumentan su promedio de liberación con o sin un concomitante aumento en su síntesis (21).

b) Uno de los mecanismos fisiológicos tanto in vivo como in vitro (22, 23) que promueven la liberación del ANF es el estiramiento del músculo atrial (24, 25, 26). Este es el estímulo mecánico más importante.

c) Dentro de los estímulos humorales se encuentran los glucocorticoides, la acetilcolina, la adrenalina, la vasopresina, la endotelina, el óxido nítrico y los oncogenes.

d) Ambos péptidos (ANF y BNP) tienen similar e importante amplio espectro de propiedades biológicas.

**Figura 1.** Estructura esquemática de los péptidos natriuréticos. Estructura homóloga entre el factor natriurético atrial (ANF), el péptido natriurético tipo B (BNP) y el péptido natriurético tipo C (CNP) representada por un idéntico anillo de 17 aminoácidos, esencial para la actividad biológica. (Rosenzweig, A., Seidmann C. E., 1991. *Annu. Rev. Biochem.* 60 : 229-255).



gicas mediadas a través del aumento de GMPC en células blanco incluyendo el GMPC dependiente de proteinkinasa, GMPC unido a canales iónicos y GMPC regulador cíclico de nucleótido fosfodiesterasa (27).

De esta manera, el corazón endócrino interactúa con rápidas respuestas tanto como con mecanismos de ataque lentos (slow-onset) implicados en la homeostasis cardiovascular tales como aquellas basadas en la modulación de las respuestas del sistema nervioso central o autónomo y aquellas basadas en mecanismos de respuesta más lentos como el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

### Efectos generales

Desde el punto de vista fisiológico el ANF se comporta como un antagonista del sistema renina-angiotensina pues en estado hiperreínémico antagoniza los efectos centrales y periféricos de la angiotensina y es también un agente hipotensor. Actúa

en forma directa produciendo efectos vasodilatadores, diuréticos y natriuréticos al disminuir la reabsorción renal de sodio inducida por la angiotensina II y ejerce también leve inotropismo negativo. En forma indirecta inhibe la neurotransmisión de noradrenalina, inhibe las secreciones de vasopresina, aldosterona, CRF (factor de liberación de corticotrofina) y prolactina.

El ANF controla el equilibrio hidroelectrolítico, regulando el intercambio de agua y electrolitos a nivel de bilis, saliva, páncreas, riñón e intestino (28), donde modifica la reabsorción de agua y sodio, la piel de anfibios, en la que inhibe el transporte de agua y sodio, el endotelio capilar (29), donde aumenta el extravasado capilar, los procesos ciliares y los plexos coroideos, en los que inhibe la producción de humor acuoso y del líquido cefalorraquídeo, respectivamente. A nivel de la membrana peritoneal por diálisis incrementa el clearance de sodio y potasio, creatinina y urea.

El ANF actúa también como un factor de inhibición del crecimiento pues inhibe los procesos de

mitosis y de apoptosis e inhibe a oncogenes como el C-fos y el C-jun (30).

Con respecto al efecto modulador del ANF sobre el metabolismo de noradrenalina se demostró que el ANF inhibe la actividad simpática regulando el metabolismo de las catecolaminas a nivel de la terminal presináptica. Este efecto se produce a través de la modulación del metabolismo de la noradrenalina, tanto a nivel periférico (médula adrenal) como en el sistema nervioso central (hipotálamo y bulbo raquídeo) (31). El ANF incrementa la captación neuronal de noradrenalina, sin afectar la captación extraneuronal tanto en el sistema nervioso central como en la médula adrenal (32), inhibe la liberación neuronal espontánea e inducida del neurotransmisor (33), comportándose como un antagonista parcial de los canales de calcio tipo L (34) y disminuye la actividad de la MAO total sin alterar la actividad de la COMT (35).

El efecto modulador del ANF sobre el metabolismo de noradrenalina en el sistema nervioso central es inespecífico pues se observó en diversas áreas encefálicas como en los órganos circunventriculares (SFO, OVL), en los núcleos preóptico, periventricular, supraóptico, paraventricular, arcuato, eminencia media y en los bulbos olfatorios (36).

El BNP y el CNP producen iguales efectos que el ANF sobre la neurotransmisión noradrenérgica.

Es interesante destacar que el ANF no desencadena procesos patológicos sino que actúa como mecanismo compensatorio tanto en condiciones normales como en condiciones patológicas. En enfermedades tales como cirrosis, eclampsia, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, el mecanismo compensatorio del ANF se manifiesta por una tendencia a la normalización de la hipervolemia y la retención salina.

Con respecto a los efectos principales de los otros péptidos podemos mencionar que el BNP circulante actúa como regulador de agua, del balance electrolítico y de la homeostasis cardiovascular. Pero su función más importante parece ser su intervención en procesos de regulación de la expresión genética y de síntesis enzimática y/o proteica relacionados con la diferenciación (ya que su concentración ventricular es mayor en etapas fetales que en el adulto) y fundamentalmente con la hipertrofia cardíaca asociada a procesos patológicos y de sobrecarga (16).

En cuanto al CNP es un péptido vasoactivo que puede funcionar de manera paracrina y autocrina en el control del tono vascular (37), carece de acción

natriurética (38) por no poseer en su estructura química la cadena lateral, responsable de este efecto y produce potente vasorelajación en íleo y recto(11).

De esta manera es posible pensar en la existencia de un corazón endócrino auricular cuya función principal es regular la volemia y un corazón paracrino aurículo-ventricular relacionado con el control de la hipertrofia de los cardiocitos.

### Perspectivas futuras para los péptidos natriuréticos

La cuantificación del ANF circulatorio plasmático se está utilizando con el propósito de evaluar su importancia como marcador bioquímico para diagnóstico precoz, pronóstico y evolución de patologías cardíacas.

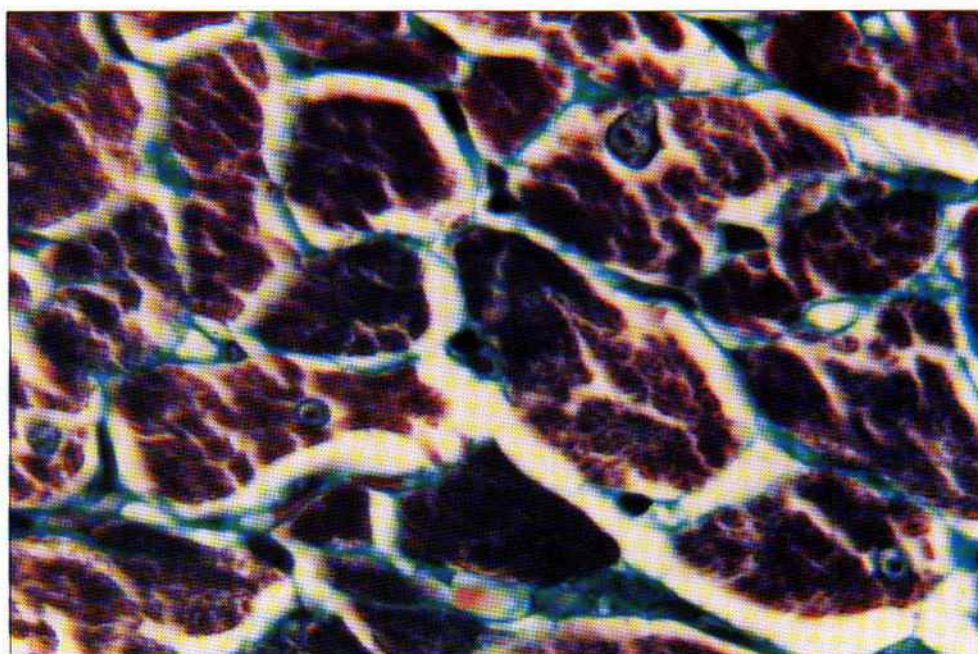
Otra molécula circulante el PRO-ANF (1-126) proveniente de la prohormona que es co liberada con el ANF y de más fácil determinación por su concentración plasmática y estabilidad, tiene un correlato con el índice de mortalidad en el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardíaca crónica.

El uso de los péptidos truncados sintéticos que bloquean los receptores de clearance, abre una perspectiva para su utilidad con fines terapéuticos en la hipertensión arterial. Asimismo la investigación científica se encuentra abocada al estudio de inhibidores de la endopeptidasa neutra 24-11, responsable del catabolismo del ANF para su uso en tratamiento de hipertensión arterial. Estos inhibidores de la endopeptidasa neutra 24-11 en estudio poseen efectos tripartitos ya que también potenciarían su efecto hipotensor por ser inhibidores de la enzima de conversión y de la cininasa II, determinando la inhibición del sistema renina-angiotensina y la estimulación del sistema calicreína-cinina concomitantemente.

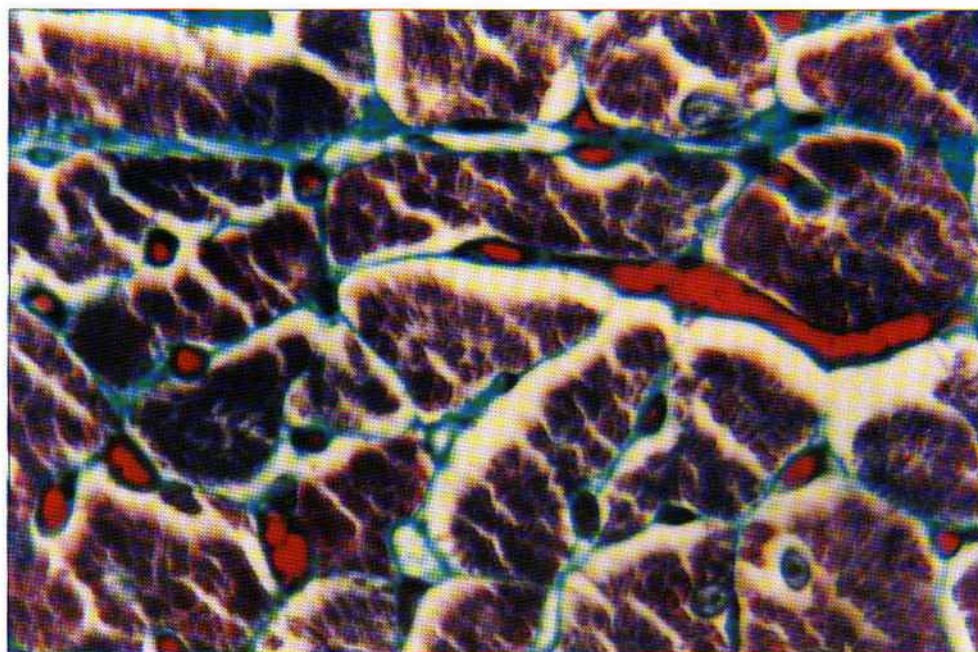
### Bibliografía

- 1- Kisch, B., 1956. Electron microscopy of the atrium of the heart in Guinea pigs. *Exp. Med. Surg.* **14** (2-3): 99-112.
- 2- De Wardener, H. E., Mac Gregor, G. A., Clarkson, E. M., Alagband-Zadeh, J., Bitensky, L., Chayen, J., 1961. Effect of sodium intake on ability of human plasma to inhibit renal Na-K-adenosine triphosphatase in vitro. *Lancet* **1**:411.
- 3- Jamieson, J. D. and G. E. Palade., 1964. Specific granules in atrial muscle cells. *J. Cell. Biol.* **23**: 151-172.

(sigue en p. 173)



1a

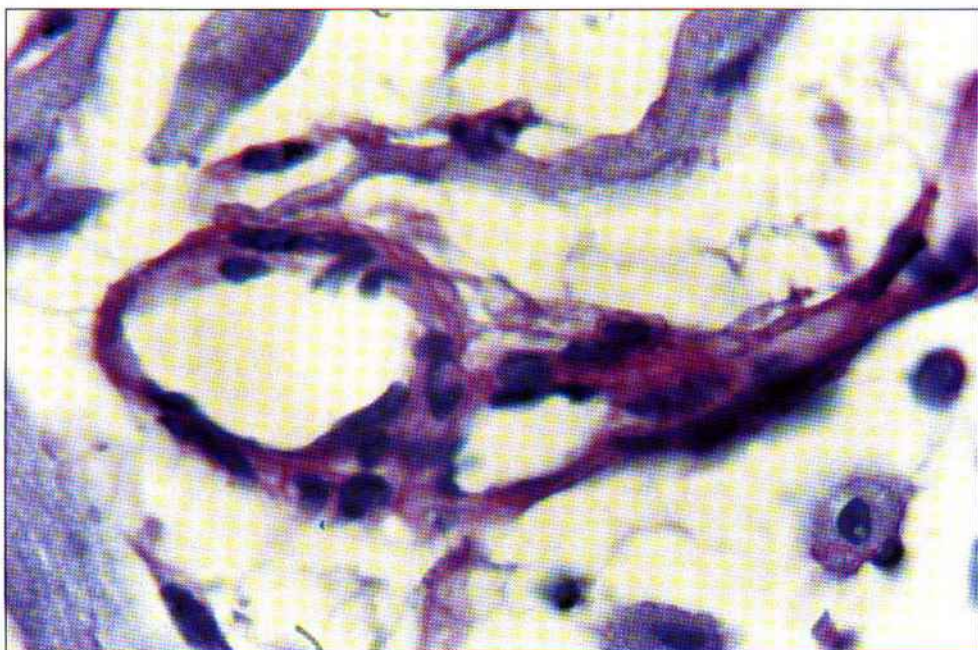


1b

**1a:** Miocardio de rata control. Los miocitos, en corte transversal, están rodeados por tejido conectivo, donde se observa una discreta cantidad de capilares sanguíneos. **1b:** Miocardio de rata tratada con DRS. El tejido conectivo intersticial presenta una importante cantidad de capilares, con hematíes en su interior. Tricrómico de Gomori. (x 1.000).



2a



2b  
**2a:** Miocardio de rata control. Se observa moderada PAS positividad en relación a las células endoteliales del capilar coronario cortado transversalmente. **2b:** Miocardio de rata tratada con DRS. Presenta un marcado incremento de PAS positividad. El producto de la reacción forma acúmulos en la membrana basal capilar. También se visualiza con mayor intensidad en relación a las células endoteliales y a los miocitos. PAS. (X 1.000).

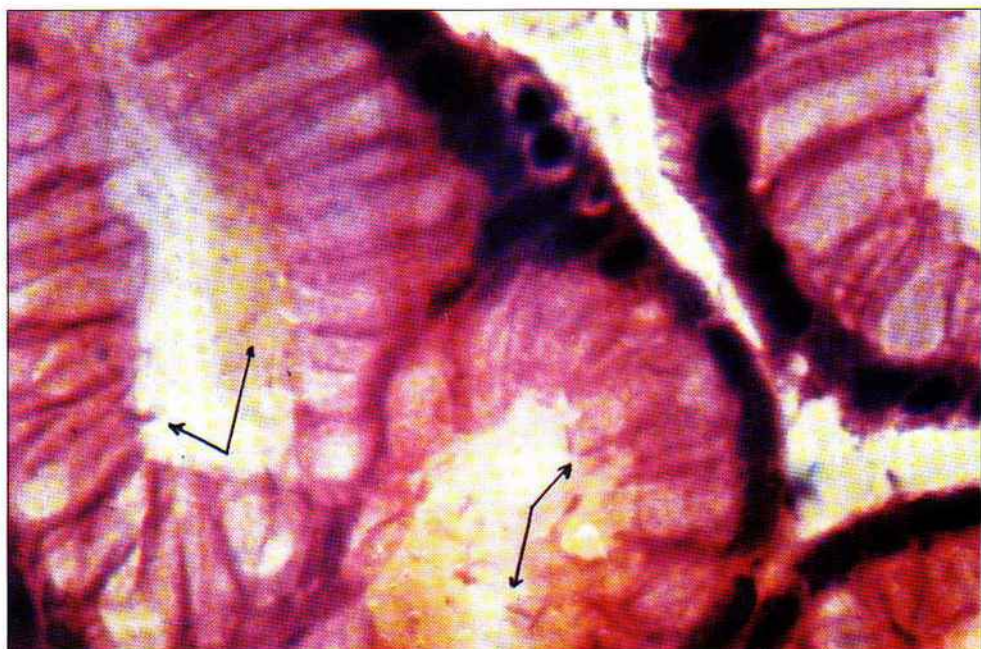


figura 1

La **figura 1** muestra una microfotografía de biopsia antral (x1.000), teñida con Hematoxilina-eosina. Se observa el microorganismo coloreado débilmente, situado sobre el mucus en la luz y adherido al epitelio, su tinción es semejante al epitelio.

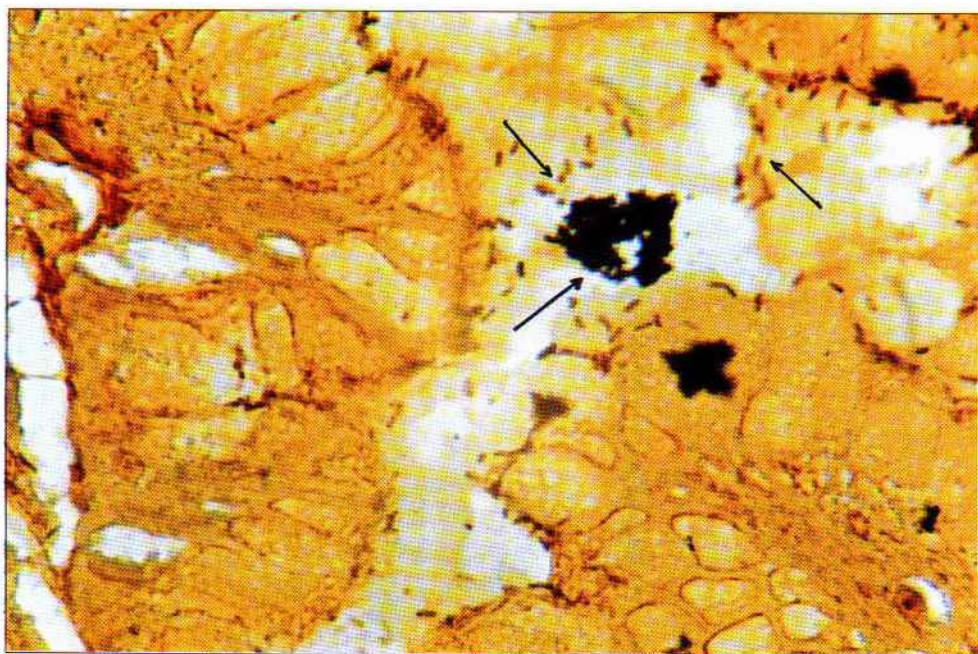


figura 2

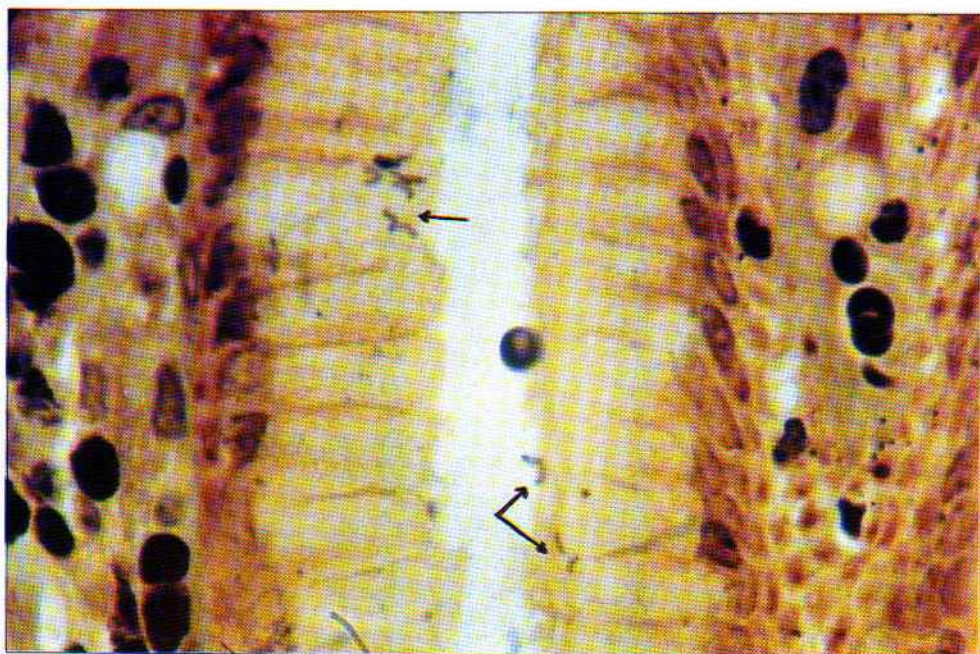


figura 3

La **figura 2** presenta otra sección de la mucosa antral (x 1.000), teñida con Warthin-Starry, donde se evidencia gran N° de bacilos; mientras que la **figura 3** (x1.000), realizada también con W-S, visualiza menor densidad de gérmenes; debido a que la plata precipita sobre la membrana, haciéndola aparecer más gruesa, manifiesta claro contraste entre el ennegrecimiento de los bacilos y el amarillo-dorado de la mucina y células epiteliales.



(viene de la p. 168)

- 4- de Bold, A. J., J. Raymond and S. A. Bencosme., 1978. Atrial specific granules of the rat heart, light microscopic staining and histochemical reactions. *J. Histochem. Cytochem.* **26**:1094-1102.
- 5- Linden, R.J.; 1979. Atrial reflexes and renal function. *An. J. Cardiol* **44**:879.
- 6- Marie, J.P.; Guillemot, H.; Hatt, P.Y. 1976. Le degré de granulation des cardiocytes auriculaires. Etude planimétrique au cours de différents apposts d'eau et de sodium chez le rat. *Pathol. Biol (Paris)* **24**:549
- 7- de Bold, A. J., Borenstein, H. B., Veress, A. T, Sonnenberg, H., 1981. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* **28**: 89-94.
- 8- Rosenzweig, A., Seidman, C. E., 1991. Atrial natriuretic factor and related peptide hormones. *Annu. Rev. Biochem.* **60**: 229-255.
- 9- Itoh, H., Nakao, K., Saito, Y., Yamada, T., Shirakami, G., Mukoyama, M., Matsuo, H. and Imura, H., 1989. Radioimmunoassay for brain natriuretic peptide (BNP) detection of BNP in canine brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **158** : 120-128.
- 10- Kambayashi, Y., Nakao, K., Kimura, H., Kawabata, T., Nakamura, M., Inayue, K., Yoshira, N., and Imura, H., 1990. Biological characterization of human brain natriuretic peptide (BNP) and rat BNP : species-specific action of BNP. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **173** : 599-605.
- 11- Sudoh, T., Minamino, N., Kangawa, K., Matsuo, H., 1990. C-type natriuretic peptide (CNP) : A new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **168** : 863-870.
- 12- Komatsu, Y., Nakao, K., Suga, S., Ogawa, Y., Mukoyama, M., Arai, H., Shirakami, G., Hosoda, K., Nakagawa, O., Hama, N., Kishimoto, I. and Imura, H., 1991. C-type natriuretic peptide (CNP) in rats and humans. *Endocrinology* **129** : 1104-1106.
- 13- Hama, N., Itoh, H., Shirakami, G., Suga, S., Komatsu, Y., Yoshimasa, T., Tanaka, I., Mori, K., Nakao, K., 1994. Detection of C-type natriuretic peptide in human circulation and marked increase of plasma CNP level in septic shock patients. *Biochem. Biophys. Res. Commun* **198** : 1177-1182.
- 14- Kangawa, K., Tawaragi, Y., Oibawa, S., Mizuno, A., Sakuragawa, Y., Fukuda, A., Nakazato, H., Minamino, N. and Matsuo, H., 1984. Identification of rat gamma atrial natriuretic polypeptide and characterization of the cDNA encoding its precursor. *Nature Lond.* **312** : 152-155.
- 15- Oibawa, S., Imai, M., Veno, A., Tanaka, S., Noguchi, T., Nakazato, H., Kangawa, K., Fukuda, A. and Matsuo, H., 1984. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor of human atrial natriuretic polypeptide. *Nature Lond.* **309** : 724-726.
- 16- Morel, G., Chabot, J. G., Garcia-Caballero, T., Gossard, F., Dihl, F., Belles Isles, M. And Heisler., 1988. Synthesis and internalization of atrial natriuretic factor in anterior pituitary cells. *Mol. Cell. Endocrinology* **55** : 219-231.
- 17- Chang, M. S., Lowe, D. G., Lewis, M., Hellmiss, R., Chen, E. and Goeddel, D. V., 1989. Differential activation by atrial and brain natriuretic peptides of two different receptor guanylate cyclases. *Nature Lond.* **341**: 68-72.
- 18- Schultz, S., Singh, S., Bellet, R. A., Singh, G., Tubb, D. J., Chin, H. and Garbers, D. L., 1989. The primary structure of a plasma membrane guanylate cyclase demonstrates diversity within this new receptor family. *Cell* **58** : 1155-1162.
- 19- Suga, S. I., Nakao, K., Hosoda, K., Mukoyama, M., Ogawa, Y., Shirakami, G., Arai, H., Saito, Y., Kambayashi, Y., Inouye, K. and Imura, H., 1992. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* **130**: 229-239.
- 20- Gutkowska, J., Antunes-Rodrigues, J. and McCann., 1997. Atrial natriuretic peptide in brain and pituitary gland. *American Physiological Society* **77** N° 2.
- 21- De Bold, A. J., Bruneau B. and de Bold, M. K., 1996. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovascular research* **31**: 7-18.
- 22- Lang, R.E., Tholken H., Ganten, D., Luft, F.C., Unger, T., Dohlemann D., 1985. Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* **314**: 264-266.
- 23- De Bold, M.K., de Bold, A.J., 1991. Stretch-secretion coupling in atrial cardiocytes. Dissociation between atrial natriuretic factor release and mechanical activity. *Hypertension* **18** : 111-169-III-178.
- 24- Miki, K., Hajduczuk, G., Klocke, M.R., Krasney, J. A., Hong, S.K., de Bold, A.J., 1986. Atrial natriuretic factor and renal function during head-out water immersion in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* **251**: R 1000-R 1004.
- 25- Miki, K., Shiraki, K., Sagawa, S., de Bold, A. J., Hong, S.K., 1988. Atrial natriuretic factor during head-out immersion at night. *Am. J. Physiol.* **254**: R 235-R 241.
- 26- Epstein, M., Norsk, P., Loutzenhiser, R., 1989. Effects of water immersion on atrial natriuretic peptide release in humans. *Am. J. Nephrol.* **9**: 1-24.
- 27- Lincoln, T. M., Cornwell, T.L., 1993. Intracellular cyclic GMP receptor proteins. *FASEB J.* **7** : 328-338.
- 28- Martínez Seeber, A., Vidal, N. A., Carchio, S.M. and Karara, A. L., 1986. Inhibition of water-sodium intestinal absorption by an atrial extract. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **64** : 244.
- 29- Vidal, N. A., Arranz, C.T., Mones Sias, M. C., Herrmann, A. P. and Martínez Seeber, A., 1987. Atrial natriuretic factor and body water distribution. *Archives Internationales de Physiologie et Biochimie.* **95**: 329.
- 30- Sugimoto, T., Haneda, M., Togawa, M., Isono, M., Shikano, T., Araki, S., Nakogawa, T., Kashiwagi, A., Guan, K. and Kikkawa, R., 1996. Atrial natriuretic peptide induces the expression of MKP-1, a mitogen-activated protein kinase phosphatase, in glomerular mesangial cells. *J. of Biological Chemistry.* **271** N° 1: 544-547.
- 31- Vatta, M.S., Papouchado, M.L., Locatelli, A.S., Bianciotti, L.G. and Fernández, B.E., 1992. Effects of atrial natriuretic factor

on norepinephrine release in the rat hypothalamus. Regulatory peptides. **41** : 171-181.

**32-** Fernández, B. E., Leder, M., Fernández, G., Bianciotti, L. G. and Vatta, M.S., 1997. Atrial natriuretic factor modifies the biosynthesis and turnover of norepinephrine in the rat adrenal medulla. *Biochem and Biophysical Res. Commun* **238** : 343-346.

**33-** Fernández, B. E., Domínguez, A. E., Vatta, M. S., Mendez, M. A., Bianciotti, L. G. and Feldstein, C. A., 1990. Atrial natriuretic peptide modulates norepinephrine metabolism. *J. Hypertens. (Abstr.)* **8** : 544.

**34-** Fernández, B.E., Domínguez, A.E., González, M.A. & Okobori, R., 1992. Role of atrial natriuretic peptide on calcium channel mechanisms involved in catecholamine release from bovine adrenal medulla. *Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thérapie.* **316** : 105-113.

**35-** Vatta, M. S., Rubio, M.C., Bianciotti, L.G. and Fernández, B. E., 1991. El péptido natriurético auricular (PNA) inhibe la actividad de la monoaminoxidasa (MAO). *Medicina* **51** : 429.

**36-** Vatta, M. S., Travaglianti, M., Bianciotti, L. G., Coll, Carlos, Perazzo, J. & Fernández, B. E., 1994. Atrial natriuretic factor effects on norepinephrine uptake in discrete telencephalic and diencephalic nuclei of the rat. *Brain Research* **646** : 324-326.

**37-** Amiram, N., Burs, K. W., Clavell, A., Ming Weig, Ch., Heublein, D. M., Dousa, T. P. and Burnett Jr., J., 1994. CNP is present in canine renal tubular cells and secreted by cultured opossum kidney cells. *Am. J. Physiol.* **267** : R1653-R1657.

**38-** Stingo, A. J., Clavell, A., Aarhus, L. and Burnett Jr., J., 1992. Cardiovascular and renal actions of C- type natriuretic peptide. *Am. J. Physiol.* **262** : H308-H312.