

Cromogranina A. La familia cromogranina-secretogranina

CONCEPCIÓN PÁRAMO FERNÁNDEZ^a
Y ELÍAS ÁLVAREZ GARCÍA^b

^a*Servicio de Endocrinología. Hospital Xeral. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. España.* ^b*Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Xeral. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. España.*

CHROMOGRANIN-A. THE CHROMOGRANIN-SECRETOGRANIN FAMILY

Chromogranin A (CgA), B (CgB) and secretogranin II (SgII) are the principal members of a family of soluble proteins called granins, which are found in the matrix of the secretory granules of the majority of neuroendocrine cells, and which also include the lesser known secretogranins III - VII. Although genetically different, they are characterised by sharing storage and secretion with other hormones and peptides in the cells of the diffuse neuroendocrine system, actively participating in secretory granule formation, with numerous sites for the proteolytic enzymes PC1/3 and PC2, which are also stored in the secretory granule, and producing peptides with regulatory properties, thus functioning as pro-hormones.

Therefore, granins in general, and CgA in particular, should have three main functions: a crucial intracellular role in secretory granule formation and hormone and neurotransmitter release in the neuroendocrine cells; b) as pro-hormones, at extracellular level, due to being the precursors of several bioactive peptides produced by their proteolytic process, having autocrine, paracrine and endocrine functions; and c) a role as a non-specific marker, particularly chromogranin A, in the management of neuroendocrine neoplasias.

Key words: Granins. Granulogenesis. Prohormone. Chromogranin A. Neuroendocrine markers. Immunoassay.

Las cromograninas A y B, y la secretogranina II constituyen los principales miembros de una familia de proteínas solubles, las graninas, localizadas en la matriz de los gránulos secretorios de la mayoría de las células neuroendocrinas, y que incluyen también a las menos conocidas secretograninas III-VII. Aunque genéticamente diferentes, se caracterizan por compartir almacenamiento y secreción con otras hormonas y péptidos en las células del sistema neuroendocrino difuso, participar activamente en el proceso de formación del gránulo secretorio y presentar numerosos puntos para su procesamiento proteolítico por las enzimas PC1/3 y PC2, coalmacenadas también en el gránulo secretorio, y dar lugar a péptidos con propiedades reguladoras, funcionando así como prohormonas.

Las graninas, en general, y la cromogranina A, en particular, tendrían, así, 3 funciones principales: a) papel intracelular crucial en la formación de los gránulos de secreción y en la liberación de hormonas y neurotransmisores en las células neuroendocrinas; b) como prohormonas, a nivel extracelular, siendo precursores de varios péptidos bioactivos derivado de su procesamiento proteolítico, actuando de forma autocrina, paracrina y endocrina, y c) papel como marcador no específico, concretamente la cromogranina A, en el manejo de neoplasias neuroendocrinas.

Palabras clave: Graninas. Granulogénesis. Prohormona. Cromogranina A. Marcador neuroendocrino. Inmunoanálisis.

Correspondencia: Dra. C. Páramo Fernández.
Servicio de Endocrinología. Hospital Xeral. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.
Pizarro, 22. 36204 Vigo. España.
Correo electrónico: conparamo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El análisis de los mecanismos de la secreción de catecolaminas por las células cromafines llevó a la identificación, a mediados de 1960¹, de una proteína ácida, gránulo-específica, de alto peso molecular, coliberada con otras hormonas tras estimulación nerviosa a la que llamó "cromogranina", y que pocos meses después apellidaron A, por su abundancia en el gránulo secretorio²; posteriormente, se demostró que la cromogranina A (CgA) se distribuía de forma casi universal a lo largo del sistema neuroendocrino³⁻⁵. Actualmente, se reconoce la CgA como el miembro principal de una gran familia de cromograninas que comprende proteínas solubles ácidas y termoestables, presentes en los gránulos secretorios de una gran variedad de las células endocrinas, neuroendocrinas y neuronales donde se almacenan junto con hormonas, péptidos y neurotransmisores, y se liberan conjuntamente en respuesta a una amplia variedad de estímulos fisiológicos y farmacológicos⁶.

La cromogranina B (CgB), también llamada secretogranina I, se identificó asimismo en las células cromafines⁷, mientras que el tercer miembro en importancia de esta familia, la CgC, o secretogranina II, se caracterizó inicialmente en las células adenohipofisarias⁸. Cinco proteínas más se incluyen en esta familia cromogranina/secretogranina:

- Secretogranina III (SgIII), 1B1075.
- Secretogranina IV, HISL-19.
- Secretogranina V, 7B2, proteína neuroendocrina secretoria.
- Secretogranina VI, NESP55.
- Secretogranina VII, VGF.

Estas proteínas recientemente se han revisado ampliamente por Taupenot et al⁵, Helle⁹ y Helle et al¹⁰.

Las graninas, aunque productos de distintos genes, presentan características estructurales comunes^{5,6,9,10}. Su secuencia incluye abundantes residuos de aminoácidos ácidos (ácidos glutámico y aspártico) que le confieren su naturaleza ácida. Esta propiedad puede explicar la capacidad de las graninas para ligar el calcio con baja afinidad y alta capacidad, y después agregarse en el ambiente ácido y rico en calcio de las vesículas secretorias¹¹.

Por otra parte, las graninas de forma característica presentan en su secuencia numerosos pares de aminoácidos básicos que son lugares potenciales para su procesamiento proteolítico por las prohormonas convertasas PC1/3 y PC2, presentes también en los gránulos secretorios^{6,9,10,12}.

Asimismo, las graninas representan precursores de péptidos, como la hormona disglucémica pancreastatina (PST)^{13,14}, vasostatinas (VS) vasodilatadoras y cardiosupresoras^{15,16}, el péptido antihipertensivo e inhibitorio de la liberación de catecolaminas, catestatina (CST)¹⁷⁻¹⁹, y el péptido quimiotáctico y angiogénico secretoneurina (SN)^{20,21}.

El papel de las graninas a escala intracelular tanto en la granulogénesis como en la modulación de hormonas peptídicas y el procesamiento de neuropéptidos parece estar bien sustentado, así como su liberación por exocitosis conjuntamente con otras hormonas co-almacenadas en el gránulo secretorio^{9,12}.

Pero el papel fisiológico de las graninas intactas una vez liberadas se desconoce, a pesar de estudios exhaustivos al respecto; no así el de sus péptidos derivados, de los que cada día se conocen más efectos, la mayoría de los cuales son acciones inhibitorias directas o indirectas sobre funciones relevantes, no sólo en relación con la homeostasis sino también con la reparación tisular, la respuesta inflamatoria, el control del dolor y en la primera línea de defensa antimicrobiana^{5,6,10,12}.

DISTRIBUCIÓN DE LAS GRANINAS

La distribución y el procesamiento de las graninas son específicos de especie y tejido, aunque la mayoría de las células endocrinas y neuroendocrinas expresan, al menos, un miembro de esta familia proteica^{22,23}. Así, las células hipofisarias, las células parafoliculares del tiroides, las células paratiroides, la médula adrenal y las células neuroendocrinas gastrointestinales y pulmonares, producen y almacenan graninas en sus gránulos secretorios. También están presentes en altas concentraciones en el sistema nervioso periférico y en el sistema nervioso central, sobre todo en el hipotálamo, el hipocampo, la amígdala y el cerebelo²⁴.

La secretogranina II se expresa de forma característica y prioritaria en las células gonadotropas y en las células alfa pancreáticas, productoras de glucagón²⁵. La CgA está presente esencialmente en la médula adrenal, la hipófisis y el tracto gastrointestinal^{4,6}.

Estudios experimentales demuestran una distribución diferente dentro de las glándulas para cada tipo de granina; así, en la hipófisis estarían distribuidas en localizaciones diferentes y reguladas en paralelo con la proopiomelanocortina (POMC), e implicarían funciones diferentes para las graninas dentro de una misma glándula⁹.

PAPEL BIOLÓGICO DE LAS GRANINAS

Las graninas ejercen 2 papeles biológicos fundamentales: uno intracelular, que incluye la formación de gránulos secretorios y almacenamiento de hormonas, y otro como prohormonas precursoras de péptidos inhibitorios, que una vez liberados actuarían de forma autocrina, paracrina o endocrina, modulando funciones decisivas en el organismo.

Funciones intracelulares

La CgA parece tener un papel determinante en la formación de gránulos secretorios y en el secuestro

de hormonas en células neuroendocrinas, y funciona como acompañante de otros componentes de la matriz del gránulo secretorio, como catecolaminas, serotonina e histamina. Las cromograninas pueden catalizar el proceso de formación de gránulos secretorios, debido a su capacidad de agregarse en presencia de calcio y pH ácido. Debido a que todas las graninas contienen altas proporciones de aminoácidos ácidos en todas las especies, este hallazgo estructural puede representar no sólo el crítico, sino el único requerimiento para el efecto granulogénico de estas proteínas¹¹. Esta agregación característica sugiere funciones importantes dentro de los gránulos secretorios.

En las células neuroendocrinas, las vesículas o gránulos secretorios contienen también péptidos, hormonas o neurotransmisores que permanecen en la vesícula durante largos períodos de tiempo, liberando sus contenidos sólo en respuesta a estímulos específicos. La CgA parece funcionar únicamente como un interruptor para la formación de gránulos secretorios²⁶, mientras que la CgB desempeña un papel prioritario en la transcripción nuclear modulando la expresión génica¹⁷, por lo que ambas graninas están reguladas de forma diferente.

El complejo valor de las concentraciones de CgA en las células neuroendocrinas refleja su papel crucial en mantener el equilibrio en la formación de gránulos secretorios y, por el contrario, su rápida degradación en el gránulo presecretorio cuando éste está saturado de CgA, sería, junto con otros factores hormonales, el factor limitante en la granulogénesis. De hecho, se conjetura que la distribución de CgA refleja la extensión de la granulogénesis en los diferentes tipos celulares en el sistema neuroendocrino difuso, y las células cromafinas y las neuronas noradrenérgicas con alto contenido de vesículas secretorias son las que presentan los valores más altos de CgA.

Sin embargo, aunque todas las células neuroendocrinas contienen algún tipo de graninas, no todas tienen que expresar CgA; así, las lactotropas expresan esencialmente SgII, lo que podría indicar que para la formación de gránulos secretorios algunas células necesitan CgA, pero otras necesitan otros factores granulogénicos. Por otra parte, el modo de acción de la granina en una célula endocrina puede ser dependiente del tipo celular^{5,9,10}.

Funciones extracelulares. Graninas como prohormonas

Las graninas también funcionan como prohormonas de péptidos bioactivos, que una vez presentes en el espacio extracelular, actuando de forma autocrina, paracrina o endocrina, ejercen importantes acciones reguladoras.

El descubrimiento de que la PST, un péptido derivado de la CgA purificado del páncreas porcino, era capaz de inhibir la secreción de insulina estimulada por

la glucosa en las células beta pancreáticas¹³, inició el concepto de prohormona para la CgA¹⁴.

Actualmente se conoce que cada granina es procesada por una vía tejida y específicos de especie para dar lugar a péptidos diferentes químicamente con distintas actividades biológicas, que incluirían esencialmente funciones inhibitorias directas o indirectas en procesos fundamentales como la regulación del calcio y metabolismo de la glucosa, funciones cardiovasculares, motilidad gastrointestinal, control del dolor, reparación tisular, respuesta inflamatoria y mecanismos de defensa en la primera fase de respuesta antimicrobiana.

Aunque durante los últimos años se han descrito numerosos péptidos derivados de las graninas los más estudiados son los derivados de la CGA (pancreostatina, vasostatina, cromacina, WE-14, catestatina y parastatina); de la CGB (secretolitina), y de la secretogranina II (SN).

– La PST ejerce múltiples acciones disglucémicas como la inhibición de la liberación de insulina estimulada por la glucosa en la célula beta pancreática¹³, inhibición de la captación de glucosa en adipocitos y hepatocitos²⁷ e inducción de la glucogenólisis²⁸.

En humanos, el papel de la PST es más controvertido y se ha implicado en la reducción de la glucemia e insulinemia tras sobrecarga oral de glucosa en no diabéticos²⁹. La PST actúa sobre el metabolismo tanto de carbohidratos como lípidos *in vivo*³⁰ y se ha sugerido que alteraciones cualitativas hereditarias en la estructura primaria de la PST pueden estar implicadas en las diferencias interindividuales en la homeostasis de la glucosa y en el síndrome metabólico³¹.

La hormona paratiroidea se coalmacena y se libera conjuntamente con la CgA. Su liberación es estimulada por la hipocalcemia pero es inhibida por péptidos derivados de la CgA de forma tan eficaz como la producida fisiológicamente por la hipercalcemia. Entre ellos están VS-1, PST y parastatina^{32,33}.

– Las vasostatinas VS-1 y VS-2 derivadas de la CgA inducen importantes respuestas inhibitorias a escala vascular y cardíaco. Inhiben la vasoconstricción mediada por la endotelina-1 y la permeabilidad vascular inducida por agentes proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral, modulando la adhesión celular^{34,35}. Las VS también actúan como agentes inotrópicos negativos tanto en situación basal como tras estímulo adrenérgico, lo que sugiere un papel relevante para las vasostatinas en la homeostasis cardíaca. Además, se han implicado en la motilidad colónica, la apoptosis neuronal y en la nocicepción^{6,10}.

VS-1 y otros péptidos derivados de la CgA como la procromacina y cromacina demuestran actividad antifúngica y antimicrobiana significativas^{18,36}.

– La catestatina (CST) es un fragmento de la CgA que actúa como un potente inhibidor de la liberación de catecolaminas y al que se le ha implicado en el control de la presión arterial. La expresión de CgA se

hereda en humanos y tanto sus valores como la producción de las catecolaminas, con las que se almacena en los gránulos secretorios, se elevan en la hipertensión arterial esencial. Por el contrario, los valores de CST son bajos tanto en individuos con hipertensión establecida como en sujetos normotensos con historia familiar de hipertensión³⁷. Los individuos normotensos pero con riesgo genético presentan un aumento en la secreción de epinefrina y disminución de los valores de CST, lo que indica el efecto inhibitorio de la CST sobre las células cromafines in vivo. Valores bajos de CST predicen hiperrespuestas adrenérgicas a estímulos, lo que sugiere que una disminución de CST puede aumentar el riesgo de hipertensión arterial. Estos datos se han confirmado en estudios experimentales; la ablación dirigida del gen de la CGA provoca hipertensión arterial que se normaliza tras tratamiento con CST^{17,19}. La CST además de esta acción antihipertensiva, actúa como vasodilatador estimulando la liberación de histamina y como agente antimicrobiano³⁸.

– Los péptidos derivados de la CgB, en concreto la secretolitina, están implicados en la actividad antimicrobiana inhibiendo el crecimiento de gérmenes grampositivos^{39,40}. También modulan el desarrollo neuronal; así, se han publicado polimorfismos de la CgB o alteraciones en los valores cerebrales de CgB en la esquizofrenia⁴¹, la enfermedad de Alzheimer⁴² y en la epilepsia temporal⁴³.

– El péptido derivado de la secretogranina II, la SN, inicialmente fue catalogado de factor quimiotáctico para monocitos y eosinófilos. No obstante, sus valores en el LCR parecen desempeñar un papel en la neurotransmisión y en la regulación paracrina de acciones en el sistema nervioso central y periférico. La SN libera dopamina, estimula la secreción de gonadotropinas, inhibe la liberación de serotonina y melatonina, e influye en el crecimiento neuronal y en el desarrollo del cerebelo. La SN actúa como una citocina angiogénica tan potente como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)²⁰, y contribuye a la inducción de la neovascularización provocada por la hipoxia en la cardiopatía isquémica, la retinopatía diabética, la isquemia cerebral y los tumores sólidos^{21,44}.

En suma, las graninas y sus productos funcionan como péptidos reguladores, y ejercen una gran variedad de efectos extracelulares. Estas acciones son específicas de especie y tejido, y de forma característica, en una misma diana celular o sistema efector, varios péptidos pueden servir para la misma función a través de vías de señalización diferentes. De la misma forma, un mismo péptido podría tener múltiples dianas orientadas a una misma respuesta fisiológica¹⁰.

Estas acciones compartidas de los distintos derivados de la graninas en una misma diana celular y su potencialidad al actuar sobre distintas células efectoras reflejan la importancia de estas sustancias como moduladores sistémicos, abriendo un campo apasionante de investigación para evaluar su implicación en la fisiología y patología humanas.

PAPEL DE LAS GRANINAS COMO MARCADORES DE SECRECIÓN NEUROENDOCRINA

Aplicación clínica de la determinación de cromogranina A

Las cromograninas son hidrosolubles y, debido a que se encuentran en la mayoría de las células neuroendocrinas y son secretadas junto con hormonas peptídicas y neuropéptidos, pueden usarse como indicadores de actividad simpaticoadrenal y como marcadores clínicos de secreción de la célula neuroendocrina tanto normal como neoplásica.

Debido a su amplia expresión en los diferentes tejidos neuroendocrinos, la CgA es la granina más usada para el diagnóstico y el seguimiento de los tumores neuroendocrinos, y la medida de sus concentraciones en sangre ha demostrado ser útil para monitorizar su progresión o regresión durante el tratamiento⁴⁵⁻⁴⁷.

La CgA se considera el marcador tumoral inespecífico más sensible para el abordaje de neoplasias neuroendocrinas disponible en la práctica clínica con una especificidad y una sensibilidad en torno al 27-81%⁴⁸⁻⁵⁰.

Numerosos estudios han demostrado la existencia de valores elevados de CgA circulante en una gran variedad de tumores neuroendocrinos (feocromocitomas, tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, carcinoma medular del tiroides, cáncer de pulmón de célula pequeña, etc.), biológicamente activos e inactivos^{51,52}.

Se ha demostrado una relación directa entre la histología, el volumen del tumor y la extensión de éste con los valores de CgA circulante, así los valores más elevados se encuentran en pacientes con tumores carcinoides del intestino medio con metástasis hepática^{48,53,54}.

La CgA sérica refleja tanto el volumen como la actividad biológica del tumor, y se comporta como factores independientes, si bien esta última es el elemento predominante⁵⁵. En realidad, la expresión de la CgA circulante es una función compleja que refleja la densidad de los gránulos secretorios del tejido, el volumen tumoral total y la actividad secretora de las células tumorales. Aunque el factor determinante es la densidad de gránulos secretorios, de modo que tumores con baja densidad granular expresan valores bajos de CgA, con independencia de su tamaño y extensión⁵⁶.

Numerosos tejidos normales y tejidos neoplásicos de origen no neuroendocrino pueden presentar diferenciación neuroendocrina y valores elevados de CgA. Este efecto puede ser útil para el seguimiento de estos tumores, como en el cáncer de próstata, donde una concentración elevada de CgA puede predecir la falta de respuesta del tumor a la terapia hormonal y, por tanto, presagiar un peor pronóstico^{57,58}.

Elevación de CgA de origen no tumoral

Las situaciones de estrés o que cursan con hiperactividad del sistema nervioso simpático, la hipertensión

arterial esencial y la insuficiencia cardíaca pueden elevar los valores de CgA hasta 2 o 3 veces los valores normales, aumento relacionado con la gravedad de la enfermedad⁵.

Cuando se comparan controles normotensos, emparejados por edad, con los pacientes con hipertensión esencial, éstos tienen una CgA más alta y una mayor liberación de la CgA almacenada en respuesta a una hipoglucemia inducida por insulina.

Como resultado de la retención de fragmentos de la molécula media se ha visto cómo pacientes con enfermedad renal grave pueden tener valores de CgA tan altos como los pacientes con neoplasias neuroendocrinas y hay una relación directa entre la gravedad del fallo renal y los valores de CgA. Esto sugiere que el riñón tiene un importante papel en la eliminación de CgA⁵⁹.

Los valores de CgA también están elevados en la gastritis crónica atrófica autoinmune y en relación directa con la proliferación de las células enterocromafines secundarias a la hipergastrinemia^{50,60-62}, en la enfermedad inflamatoria intestinal y en el fallo hepático⁶³.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones también puede dar lugar a falsos positivos, por lo que es conveniente suspender el tratamiento con omeprazol, o similares, antes de la determinación de CgA⁶⁴.

MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE CROMOGRANINA A

La cada vez más evidente y apreciada utilidad clínica de la cuantificación de la CgA circulante en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con tumores neuroendocrinos ha impulsado en las últimas décadas el desarrollo de métodos de inmunoanálisis, algunos disponibles como *kits* comerciales.

Estos métodos de determinación tienen distintas especificidades y sensibilidades, y los resultados obtenidos pueden llegar a ser muy distintos, lo que debe tenerse en cuenta cuando se comparan resultados de diferentes estudios.

Las causas de esta variabilidad se deben, fundamentalmente, a la heterogeneidad de la molécula circulante en combinación con las diferentes especificidades para los distintos fragmentos por parte de los inmunoanálisis. La CgA en su faceta de prohormona presenta una serie de proteólisis, para dar lugar a péptidos con una estructura, una función y una actividad biológica variadas y específicas para las distintas células neuroendocrinas. Por separación cromatográfica de los extractos de diferentes tejidos, se ha demostrado que la extensión de la proteólisis es mayor en los islotes pancreáticos que, por ejemplo, en las adrenales⁶⁵. Debido a que los inmunoanálisis comerciales difieren en composición en cuanto a que usan anticuerpos diferentes, dirigidos frente a distintos epítomos de la molécula y con diferentes especificidades (policlonales o monoclonales), muestran una sensibilidad diferente la hora

TABLA 1. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 3 métodos de inmunoanálisis comerciales para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
IRMA	67	96	97	63
RIA	93	88	93	88
ELISA	85	85	91	76

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. El IRMA corresponde al CGA-RIA CT; CIS bio internacional (Gif-sur-Yvette cedex, Francia); el RIA, al CgA Eurodiagnostica (Malmö, Suecia), y el ELISA al Cromogranina A DAKO (Glostrup, Dinamarca). Se consideraron los rangos de referencia establecidos por cada uno de los 3 fabricantes. Adaptada de Stridsberg et al⁶².

de medir los distintos fragmentos circulantes y pueden dar resultados diferentes para una misma muestra de suero⁶⁶. En general, se puede afirmar que la medida de la CgA circulante tiene mayor sensibilidad en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos cuanto mayor número de fragmentos sea capaz de detectar el inmunoanálisis utilizado^{67,68}.

A esto se suma la inexistencia de un estándar internacionalmente reconocido para CgA, de modo que cada método comercial usa unos estándares de CgA de diferente origen (CgA recombinante procedente de *E. coli*, CgA purificada de orina de pacientes con tumores carcinoides, etc.) e incluso expresan los resultados en diferentes unidades (ng/ml, y nmol/l y algunos en unidades arbitrarias/l).

Stridsberg et al⁶², en un estudio en el que comparan 3 métodos comerciales, un radioinmunoanálisis, un análisis inmunoradiométrico y un ensayo de inmunoenzima encuentran diferencias significativas en cuanto a la especificidad, la sensibilidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo. El radioinmunoanálisis con anticuerpo policlonal resultó ser el método más sensible, mientras que el análisis inmunoradiométrico, compuesto por 2 anticuerpos monoclonales, el más específico (tabla 1).

Esto es fácilmente explicable; un método competitivo, con un anticuerpo policlonal, podrá detectar más epítomos y, por tanto, un mayor número de fragmentos de CgA (mayor sensibilidad) que un método inmunométrico, con anticuerpos monoclonales, que sólo detecta los fragmentos que posean los 2 epítomos contra los que están dirigidos sus anticuerpos (mayor especificidad).

Estas diferencias deben tenerse en cuenta al comparar distintos estudios y al interpretar las cifras obtenidas en el seguimiento de un paciente en el que se use más de un método de análisis.

CONCLUSIONES

En resumen, se puede afirmar que los valores de concentración de CgA circulante han demostrado ser un marcador útil para el diagnóstico y seguimiento de tumores neuroendocrinos mostrando incluso una correla-

ción positiva con el estadio de la enfermedad^{50,68}. No obstante, para optimizar la especificidad y la sensibilidad de la CgA en el diagnóstico deben tenerse en cuenta el tipo de tumor (los tumores pancreáticos suelen producir valores de CgA más altos y más los secretores que los no secretores⁶⁸), la posible enfermedad no tumoral que puede elevar la concentración de CgA circulante (fundamentalmente la insuficiencia renal, la gastritis atrófica crónica o la administración de inhibidores de la bomba de protones), así como el método de inmunoanálisis empleado para la medida de la CgA^{50,62,68}.

BIBLIOGRAFÍA

- Blaschko H, Comline RS, Schneider FH, Silver M, Smith AD. Secretion of a chromaffin granule protein, chromogranin, from the adrenal gland after splanchnic stimulation. *Nature*. 1967;215:58-9.
- Schneider FH, Smith AD, Winkler H. Secretion from the adrenal medulla: biochemical evidence for exocytosis. *Br J Pharmacol Chemother*. 1967;31:94-104.
- Huttner WB, Gerdes HH, Rosa P. The granin (chromogranin/secretogranin) family. *Trends Biochem Sci*. 1991;16:27-30.
- Winkler H, Fischer-Colbrie R. The chromogranins A and B: the first 25 years and future perspectives. *Neuroscience*. 1992;49:497-528.
- Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med*. 2003;348:1134-49.
- Montero-Hadjadje M, Vaingankar S, Elias S, Tostivint H, Mahata SK, Anouar Y. Chromogranins A and B and secretogranin II: evolutionary and functional aspects. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008;192:309-24.
- Falkensammer G, Fischer-Colbrie R, Richter K, Winkler H. Cell-free and cellular synthesis of chromogranin A and B of bovine adrenal medulla. *Neuroscience*. 1985;14:735-46.
- Rosa P, Hille A, Lee RW, Zanini A, De Camilli P, Huttner WB. Secretogranins I and II: two tyrosine-sulfated secretory proteins common to a variety of cells secreting peptides by the regulated pathway. *J Cell Biol*. 1985;101:1999-2011.
- Helle KB. The granin family of uniquely acidic proteins of the diffuse neuroendocrine system: comparative and functional aspects. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2004;79:769-94.
- Helle KB, Corti A, Metz-Boutigue MH, Tota B. The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64:2863-86.
- Chanat E, Huttner WB. Milieu-induced, selective aggregation of regulated secretory proteins in the trans-Golgi network. *J Cell Biol*. 1991;115:1505-19.
- Feldman SA, Eiden LE. The chromogranins: their roles in secretion from neuroendocrine cells and as markers for neuroendocrine neoplasia. *Endocr Pathol*. 2003;14:3-23.
- Tatemoto K, Efendic S, Mutt V, Makk G, Feistner GJ, Barchas JD. Pancreastatin, a novel pancreatic peptide that inhibits insulin secretion. *Nature*. 1986;324:476-8.
- Eiden LE. Is chromogranin a prohormone? *Nature*. 1987;325:301.
- Aardal S, Helle KB. The vasoinhibitory activity of bovine chromogranin A fragment (vasostatin) and its independence of extracellular calcium in isolated segments of human blood vessels. *Regulatory Peptides*. 1992;41:9-18.
- Tota B, Quintieri AM, Di Felice V, Cerra MC. New biological aspects of chromogranin A-derived peptides: focus on vasostatins. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2007;147:11-8.
- Mahata SK, O'Connor DT, Mahata M, Yoo SH, Taupenot L, Wu H, et al. Novel autocrine feedback control of catecholamine release. A discrete chromogranin A fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist. *J Clin Invest*. 1997;100:1623-33.
- Mahata SK, Mahata M, Wen G, Wong WB, Mahapatra NR, Hamilton BA, et al. The catecholamine release-inhibitory "castatin" fragment of chromogranin a: naturally occurring human variants with different potencies for multiple chromaffin cell nicotinic cholinergic responses. *Mol Pharmacol*. 2004;66:1180-91.
- Mahapatra NR, O'Connor DT, Vaingankar SM, Hikim AP, Mahata M, Ray S, et al. Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. *J Clin Invest*. 2005;115:1942-52.
- Kirchmair R, Egger M, Walter DH, Eisterer W, Niederwanger A, Woell E, et al. Secretoneurin, an angiogenic neuropeptide, induces postnatal vasculogenesis. *Circulation*. 2004;110:1121-7.
- Egger M, Schgoer W, Beer AG, Jeschke J, Leierer J, Theurl M, et al. Hypoxia up-regulates the angiogenic cytokine secretoneurin via an HIF-1alpha- and basic FGF-dependent pathway in muscle cells. *FASEB J*. 2007;21:2906-17.
- O'Connor DT. Chromogranin: widespread immunoreactivity in polypeptide hormone producing tissues and in serum. *Regulatory Peptides*. 1983;6:263-80.
- O'Connor DT, Burton D, Deftos LJ. Chromogranin A: immunohistology reveals its universal occurrence in normal polypeptide hormone producing endocrine glands. *Life Sci*. 1983;33:1657-63.
- Mahata SK, Mahata M, Marksteiner J, Sperk G, Fischer-Colbrie R, Winkler H. Distribution of mRNAs for chromogranins A and B and secretogranin II in rat brain. *Eur J Neurosci*. 1991;3:895-904.
- Fischer-Colbrie R, Laslop A, Kirchmair R. Secretogranin II: molecular properties, regulation of biosynthesis and processing to the neuropeptide secretoneurin. *Prog Neurobiol*. 1995;46:49-70.
- Kim T, Tao-Cheng JH, Eiden LE, Loh YP. Chromogranin A, an "on/off" switch controlling dense-core secretory granule biogenesis. *Cell*. 2001;106:499-509.
- González-Yanes C, Sánchez-Margalet V. Pancreastatin modulates insulin signaling in rat adipocytes: mechanisms of cross-talk. *Diabetes*. 2000;49:1288-94.
- Sánchez-Margalet V, Calvo JR, Goberna R. Glucogenolytic and hyperglycemic effect of 33-49 C-terminal fragment of pancreastatin in the rat in vivo. *Horm Metab Res*. 1992;24:455-7.
- Siegel EG, Gallwitz B, Folsch UR, Schmidt WE. Effect of human pancreastatin peptide (hP-16) on oral glucose tolerance in man. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106:178-82.
- O'Connor DT, Cadman PE, Smiley C, Salem RM, Rao F, Smith J, et al. Pancreastatin: multiple actions on human intermediary metabolism in vivo, variation in disease, and naturally occurring functional genetic polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5414-25.
- Zhang K, Rao F, Wen G, Salem RM, Vaingankar S, Mahata M, et al. Catecholamine storage vesicles and the metabolic syndrome: the role of the chromogranin A fragment pancreastatin. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:621-33.
- Angeletti RH, Mints L, Aber C, Russell J. Determination of residues in chromogranin A-(16-40) required for inhibition of parathyroid hormone secretion. *Endocrinology*. 1996;137:2918-22.
- Russell J, Gee P, Liu SM, Angeletti RH. Inhibition of parathyroid hormone secretion by amino-terminal chromogranin peptides. *Endocrinology*. 1994;135:337-42.
- Ferrero E, Scabini S, Magni E, Foglieni C, Belloni D, Colombo B, et al. Chromogranin A protects vessels against tumor necrosis factor alpha-induced vascular leakage. *FASEB J*. 2004;18: 554-6.
- Blois A, Srebro B, Mandala M, Corti A, Helle KB, Serck-Hanssen G. The chromogranin A peptide vasostatin-I inhibits gap formation and signal transduction mediated by inflammatory agents in cultured bovine pulmonary and coronary arterial endothelial cells. *Regulatory Peptides*. 2006;135:78-84.

36. Metz-Boutigue MH, Kieffer AE, Goumon Y, Aunis D. Innate immunity: involvement of new neuropeptides. *Trends Microbiol.* 2003;11:585-92.
37. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, Ziegler MG, Yanaihara N, Parmer RJ. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens.* 2002;20:1335-45.
38. Briolat J, Wu SD, Mahata SK, Gonthier B, Bagnard D, Chasserot-Golaz S, et al. New antimicrobial activity for the catecholamine release-inhibitory peptide from chromogranin A. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:377-85.
39. Strub JM, Garcia-Sablone P, Lonning K, Taupenot L, Hubert P, Van Dorsselaer A, et al. Processing of chromogranin B in bovine adrenal medulla. Identification of secretolytin, the endogenous C-terminal fragment of residues 614-626 with antibacterial activity. *Eur J Biochem.* 1995;229:356-68.
40. Strub JM, Hubert P, Nullans G, Aunis D, Metz-Boutigue MH. Antibacterial activity of secretolytin, a chromogranin B-derived peptide (614-626), is correlated with peptide structure. *FEBS Lett.* 1996;379:273-8.
41. Zhang B, Tan Z, Zhang C, Shi Y, Lin Z, Gu N, et al. Polymorphisms of chromogranin B gene associated with schizophrenia in Chinese Han population. *Neurosci Lett.* 2002;323:229-33.
42. Marksteiner J, Lechner T, Kaufmann WA, Gurka P, Humpel C, Nowakowski C, et al. Distribution of chromogranin B-like immunoreactivity in the human hippocampus and its changes in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2000;100:205-12.
43. Mahata SK, Marksteiner J, Sperk G, Mahata M, Gruber B, Fischer-Colbrie R, et al. Temporal lobe epilepsy of the rat: differential expression of mRNAs of chromogranin B, secretogranin II, synaptin/synaptophysin and p65 in subfield of the hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res.* 1992;16:1-12.
44. Fischer-Colbrie R, Kirchmair R, Kahler CM, Wiedermann CJ, Saria A. Secretoneurin: a new player in angiogenesis and chemotaxis linking nerves, blood vessels and the immune system. *Curr Protein Pept Sci.* 2005;6:373-85.
45. Wu TL, Chang CP, Tsao KC, Sun CF, Wu JT. Development of a microplate assay for serum chromogranin A (CgA): establishment of normal reference values and detection of elevated CgA in malignant diseases. *J Clin Lab Anal.* 1999;13:312-9.
46. Rao F, Keiser HR, O'Connor DT. Malignant pheochromocytoma. Chromaffin granule transmitters and response to treatment. *Hypertension.* 2000;36:1045-52.
47. Ferrari L, Seregni E, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. The biological characteristics of chromogranin A and its role as a circulating marker in neuroendocrine tumours. *Anticancer Res.* 1999;19:3415-27.
48. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, Casadei R, De Iasio R, Corinaldesi R, et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:55-8.
49. Oberg K, Janson ET, Eriksson B. Tumour markers in neuroendocrine tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999;31 Suppl 2:S160-2.
50. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol.* 2007;25:1967-73.
51. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *Eur J Clin Invest.* 1998;28:431-40.
52. Sobol RE, Memoli V, Deftos LJ. Hormone-negative, chromogranin A-positive endocrine tumors. *N Engl J Med.* 1989;320:444-7.
53. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2622-8.
54. Schurmann G, Betzler M, Buhr HJ. Chromogranin A, neuron-specific enolase and synaptophysin as neuroendocrine cell markers in the diagnosis of tumours of the gastro-entero-pancreatic system. *Eur J Surg Oncol.* 1990;16:298-303.
55. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer.* 1998;78:1102-7.
56. Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med.* 1990;323:1246-9.
57. Krijnen JL, Bogdanowicz JF, Seldenrijk CA, Mulder PG, Van der Kwast TH. The prognostic value of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate in relation to progression of disease after endocrine therapy. *J Urol.* 1997;158:171-4.
58. Isshiki S, Akakura K, Komiya A, Suzuki H, Kamiya N, Ito H. Chromogranin a concentration as a serum marker to predict prognosis after endocrine therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2002;167:512-5.
59. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int.* 1990;37:955-64.
60. Borch K, Stridsberg M, Burman P, Rehfeld JF. Basal chromogranin A and gastrin concentrations in circulation correlate to endocrine cell proliferation in type-A gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:198-202.
61. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, Quatrini M, Tarantino C, Vescarelli C, et al. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:443-8.
62. Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol.* 2003;177:337-41.
63. O'Connor DT, Pandlan MR, Carlton E, Cervenka JH, Hsiao RJ. Rapid radioimmunoassay of circulating chromogranin A: in vitro stability, exploration of the neuroendocrine character of neoplasia, and assessment of the effects of organ failure. *Clin Chem.* 1989;35:1631-7.
64. Sanduleanu S, De Bruine A, Stridsberg M, Jonkers D, Biemond I, Hameeteman W, et al. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:802-11.
65. Iacangelo AL, Eiden LE. Chromogranin A: current status as a precursor for bioactive peptides and a granulogenic/sorting factor in the regulated secretory pathway. *Regulatory Peptides.* 1995;58:65-88.
66. Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A panel of 11 region-specific radioimmunoassays for measurements of human chromogranin A. *Regulatory Peptides.* 2004;117:219-27.
67. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Engstrom U, Lundqvist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol.* 1995;144:49-59.
68. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, Claustrat B, Chayvialle JA, Penes MC, et al. Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:644-52.