

## Revisión breve

# Rol de las claudinas en el manejo renal del calcio

Armando Luis Negri\*

Departamento de Fisiología, Universidad del Salvador, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CABA, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 27 de octubre de 2014

Aceptado el 20 de febrero de 2015

On-line el 22 de julio de 2015

#### Palabras clave:

Claudinas

Reabsorción renal de calcio

Receptor sensor de calcio

Vía paracelular

### R E S U M E N

Los canales paracelulares que se encuentran en las uniones estrechas tienen un papel fundamental en los flujos iónicos transepiteliales. Esta vía está formada por un gran número de proteínas, entre ellas, las claudinas. En el epitelio renal, las claudinas confieren selectividad iónica a la unión estrecha. La rama gruesa ascendente de Henle (RGAH) es el segmento tubular renal más importante en la reabsorción tubular de calcio. Sus células forman una barrera impermeable al agua, transportan activamente sodio y cloro por la vía transcelular y proveen una vía paracelular para la reabsorción selectiva de calcio. Varios estudios han llevado a un modelo en el que distintas claudinas forman el canal paracelular, especialmente la claudina 16 y 19. La claudina 16 media la permeabilidad paracelular catiónica en la RGAH mientras que la claudina 19 incrementa la selectividad catiónica de la claudina 16 bloqueando la permeabilidad aniónica. Recientemente se ha encontrado que la actividad promotora de la claudina 14 está localizada exclusivamente en la RAGH. Cuando se coexpresa con la claudina 16, la claudina 14 inhibe la permeabilidad de la claudina 16, reduciendo la permeabilidad paracelular al calcio. El proceso de reabsorción de calcio en la RGAH está estrechamente regulado por el receptor sensor de calcio (CaSR) que monitorea los niveles circulantes de Ca ajustando la tasa de excreción renal de forma acorde. Dos micro-ARN, los mir-9 y mir-374, son regulados directamente por el CaSR. Los miR-9 y miR-374 suprimen la traslación del ARNm de la claudina 14 e inducen su decaimiento.

© 2015 The Author. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Role of claudins in renal calcium handling

#### A B S T R A C T

Paracellular channels occurring in tight junctions play a major role in transepithelial ionic flows. This pathway includes a high number of proteins, such as claudins. Within renal epithelium, claudins result in an ionic selectivity in tight junctions. Ascending thick limb of loop of Henle (ATLH) is the most important segment for calcium reabsorption in renal tubules. Its cells create a water-proof barrier, actively transport sodium and chlorine through a transcellular pathway, and provide a paracellular pathway for selective calcium reabsorption.

#### Keywords:

Claudins

Renal calcium reabsorption

Calcium sensor receptor

Paracellular pathway

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [armando.negri@gmail.com](mailto:armando.negri@gmail.com), [negri@casasco.com.ar](mailto:negri@casasco.com.ar)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.06.011>

0211-6995/© 2015 The Author. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Several studies have led to a model of paracellular channel consisting of various claudins, particularly claudin-16 and 19. Claudin-16 mediates cationic paracellular permeability in ATLH, whereas claudin-19 increases cationic selectivity of claudin-16 by blocking anionic permeability. Recent studies have shown that claudin-14 promoting activity is only located in ATLH. When co-expressed with claudin-16, claudin-14 inhibits the permeability of claudin-16 and reduces paracellular permeability to calcium. Calcium reabsorption process in ATLH is closely regulated by calcium sensor receptor (CaSR), which monitors circulating Ca levels and adjusts renal excretion rate accordingly. Two microRNA, miR-9 and miR-374, are directly regulated by CaSR. Thus, miR-9 and miR-374 suppress mRNA translation for claudin-14 and induce claudin-14 decline.

© 2015 The Author. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Nefrología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El transporte transepitelial puede ocurrir por vía transcelular, a través de las células epiteliales, o por vía paracelular, o sea, entre células epiteliales. En la última década se ha acumulado evidencia que apoya el papel fundamental que tienen los canales paracelulares en los flujos iónicos transepiteliales. La vía o canal paracelular se encuentra en las uniones estrechas (zonula occludens) de los epitelios de los vertebrados. Las uniones estrechas constituyen la estructura más apical del complejo de unión intercelular. Las uniones estrechas están compuestas por un gran número de proteínas diferentes. De ellas, las proteínas de membrana probablemente juegan un papel primordial en determinar la permeabilidad paracelular, ya que sus dominios extracelulares protruyen dentro del espacio paracelular, con una posición ideal para influir el movimiento paracelular de solutos. Las proteínas integrales de membrana de las uniones estrechas incluyen a las ocludinas, las moléculas de adhesión de uniones (junctional adhesion molecules o JAM) y las claudinas. Las claudinas forman una gran familia con por lo menos 26 miembros, identificadas por primera vez en 1998<sup>1</sup>. Posteriormente se encontró que la claudina 16 o paracelina 1 estaba mutada en la hipomagnesemia hipercalemiúrica familiar (FHHNC)<sup>2</sup>: ya que la FHHNC parecía deberse a un defecto en la reabsorción paracelular de calcio y magnesio en la rama gruesa ascendente de Henle (RGAH), esta fue la primera indicación de que quizás la claudina 16, y por extensión las claudinas en general, podían jugar un rol importante en la permeabilidad iónica paracelular del riñón. En un estudio reciente de asociación genómica se identificó a la claudina 14 como un gen de riesgo mayor para desarrollar nefrolitiasis hipercalemiúrica<sup>3</sup>, haciendo de esta proteína otro candidato comprometido en la reabsorción de cationes bivalentes. Toda esta información ha hecho que revisáramos la importancia de las claudinas presentes en el riñón y su regulación en la reabsorción tubular de calcio.

## Estructura de las claudinas

Las claudinas son proteínas de 21 a 28 kD con 4 dominios transmembrana, 2 asas extracelulares, 2 dominios citoplasmáticos —uno amino y el otro carboxilo terminal— y una corta vuelta citoplasmática. El primera asa extracelular (ECL1)

de las claudinas consiste en aproximadamente 50 aminoácidos con un motivo común (GLWCC). Contiene aminoácidos cargados positiva y negativamente. Las cargas en el ECL1 regulan la selectividad iónica a través de efectos electrostáticos. La segunda asa extracelular (ECL2) consiste en aproximadamente 25 aminoácidos con un motivo predicho de hélice-vuelta-hélice que media las interacciones intracelulares de las claudinas. El dominio C terminal contiene el dominio de unión PDZ que es crítico para la interacción con la proteína submembrana ZO-1 y su correcta localización en la unión estrecha. En el epitelio renal, las claudinas han mostrado conferir selectividad iónica a la unión estrecha, resultando en diferencias en la resistencia transepitelial y en las permeabilidades paracelulares. Por ejemplo: las claudinas 4, 5, 8, 11 y 14 selectivamente disminuyen la permeabilidad a cationes a través de las uniones estrechas, especialmente al sodio, potasio hidrogenión y amonio; las claudinas 2, 15 y 16 incrementan la permeabilidad a cationes, específicamente, sodio, potasio calcio y magnesio<sup>4</sup>.

## Expresión de las claudinas en los diferentes segmentos tubulares

La mayor parte de las claudinas están expresadas en el túbulo renal. Cada segmento y tipo celular expresa múltiples isoformas. Se cree que el grupo específico de claudinas expresadas por cada segmento tubular determina las propiedades de permeabilidad únicas de cada segmento tubular<sup>5</sup>. La claudina 2 está altamente expresada en el túbulo proximal, con sus mayores niveles en su parte terminal y comienzo de la rama descendente delgada de Henle, donde su responsabilidad fundamental es formar poros paracelulares, catión selectivos, de alta conductabilidad para el sodio. La claudina 10a y la claudina 17 son ambas conocidas por formar poros paracelulares anión selectivos y son potenciales candidatas a mediar la reabsorción paracelular de cloro en la parte distal de este segmento tubular. Las claudinas 16 y 19 están expresadas en la rama delgada y gruesa ascendente de Henle y son claramente requeridas para la reabsorción paracelular de cationes bivalentes. Algunos investigadores creen que estas 2 claudinas forman el poro paracelular que media la permeabilidad del calcio y magnesio en la RGAH. Otros como Hou et al. han encontrado que la claudina 16 incrementa la permeabilidad al sodio mientras

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3893200>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3893200>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)