



## EDITORIAL

# *Aldosterona: aspectos fisiopatológicos fundamentales y nuevos mecanismos de acción en la nefrona distal*

D. González-Núñez<sup>1</sup> y E. Poch<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U772 INSERM-College de France, Paris, France, y <sup>2</sup>Servicio de Nefrología. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona. Spain.

## INTRODUCCIÓN

El riñón participa de manera muy activa en la regulación y el control del volumen extracelular así como de los niveles de presión arterial, a través, entre otros mecanismos, de un estricto control sobre la reabsorción de sodio. Diversas hormonas y autacoides actúan regulando la reabsorción renal de sodio en función de las necesidades del organismo. Así, la aldosterona, principal mineralocorticoide, promueve de manera activa la reabsorción de sodio y la secreción de potasio a nivel de diferentes epitelios<sup>1-5</sup>. Estos efectos aparecen entre 0,5-2 h después de la administración de la hormona, de modo que se requiere un tiempo de latencia en el cual se activan diferentes transportadores y se regula la expresión de diferentes genes. Asimismo, una secreción anómala de aldosterona, así como, una incorrecta acción de sus efectores y/o mediadores conllevan diferentes estados patológicos que cursan con un desajuste electrolítico<sup>6</sup>. En los últimos años se han descrito nuevos mecanismos de acción de la aldosterona que han ayudado a comprender su papel en fisiología y fisiopatología y que han incrementado el interés en esta hormona como diana terapéutica. En esta revisión analizaremos los principales mecanismos moleculares descritos en el mecanismo de acción de la aldosterona a nivel de la nefrona distal así como, también, las principales patologías asociadas a dichos mecanismos de acción.

La aldosterona fue descubierta hace más de 50 años por Simpson y cols.<sup>7</sup>. Su síntesis tiene lugar en la zona glomerulosa de las glándulas suprarrenales siendo su precursor el colesterol. Éste, en su mayor parte, proviene de las lipoproteínas plasmáticas aunque también puede ser sintetizado de manera endógena. En este punto, diferentes reacciones enzimáticas se suceden a nivel microsomal modificando la estructura inicial del colesterol hasta que, finalmente, la aldosterona es sintetizada desde la desoxicorticosterona por acción del enzima mitocondrial P<sub>450</sub> C11 aldosterona sintasa (CYP11B2). La regulación de la síntesis y de la secreción de la aldosterona depende muy directamente de factores que regulan la secreción de renina y la producción de angiotensina II, principalmente la depleción de sodio y de líquido extracelular y la hiperkalemia, aunque otros estímulos como el sistema β-adrenérgico, ciertas prostaglandinas, etc. también participan.

## RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE (MR)

Desde los años 70 se conoce que la aldosterona posee la capacidad de unirse a dos tipos de receptores<sup>8,9</sup>. Estos lugares de unión fueron llamados entonces sitios de tipo I o de alta afinidad (Kd = 1 nM) y sitios de tipo II o de baja afinidad (Kd = 10 nM). Posteriormente se pudo caracterizar que dichos lugares de unión correspondían en realidad al receptor de mineralocorticoides (MR; tipo I de alta afinidad) y al receptor de glucocorticoides (GR; tipo II de baja afinidad). El clonaje en 1987 del receptor MR<sup>10</sup> ha permitido importantes progresos en la comprensión del mecanismo de acción de la aldosterona. Dicho receptor pertenece a la superfamilia de receptores nucleares de la que forman parte los receptores del ácido retinoico, las hormonas tiroideas,

**Correspondencia:** Dr. Daniel González-Núñez  
U772 INSERM-College de France  
11 Place Marcelin Berthelot  
75231 Paris Cedex 05  
France  
E-mail: gonzalez@bichat.inserm.fr

la vitamina D y los receptores esteroideos. Estos últimos, a su vez, forman una subfamilia en la que encontramos los ya mencionados receptores MR y GR así como también los receptores de la progesterona, los andrógenos y los estrógenos<sup>11,12</sup>.

Para entender el mecanismo de acción de la aldosterona se hace indispensable el análisis de la estructura de su receptor. En ese sentido, dicho análisis muestra la gran similitud existente entre la estructura de los receptores MR y GR (fig. 1). Se ha descrito la existencia de regiones muy conservadas dentro de esta subfamilia como son la región A/B, que contiene un dominio con una función de transactivación, el dominio C, que corresponde a la región de unión al ADN y que además confiere la capacidad de dimerización de estos receptores (ver

más adelante), la región D que da capacidad de torsión actuando a modo de bisagra y finalmente la región E que corresponde al dominio de unión y reconocimiento del ligando así como a diferentes proteínas capaces de modular la actividad del receptor (entre ellas destacan las proteínas de choque térmico hsp 70 y hsp 90).

Esta similitud estructural se hace especialmente patente al comparar los receptores MR y GR, dado que, en el caso de las secuencias humanas, presentan una homología del 94% a nivel de la región C (unión al ADN). Por ello, la interacción del MR y del GR con el ADN tiene lugar a nivel de los mismos elementos de respuesta específica, esto es, que son capaces de reconocer la misma secuencia nucleotídica en las regiones promotoras de los genes

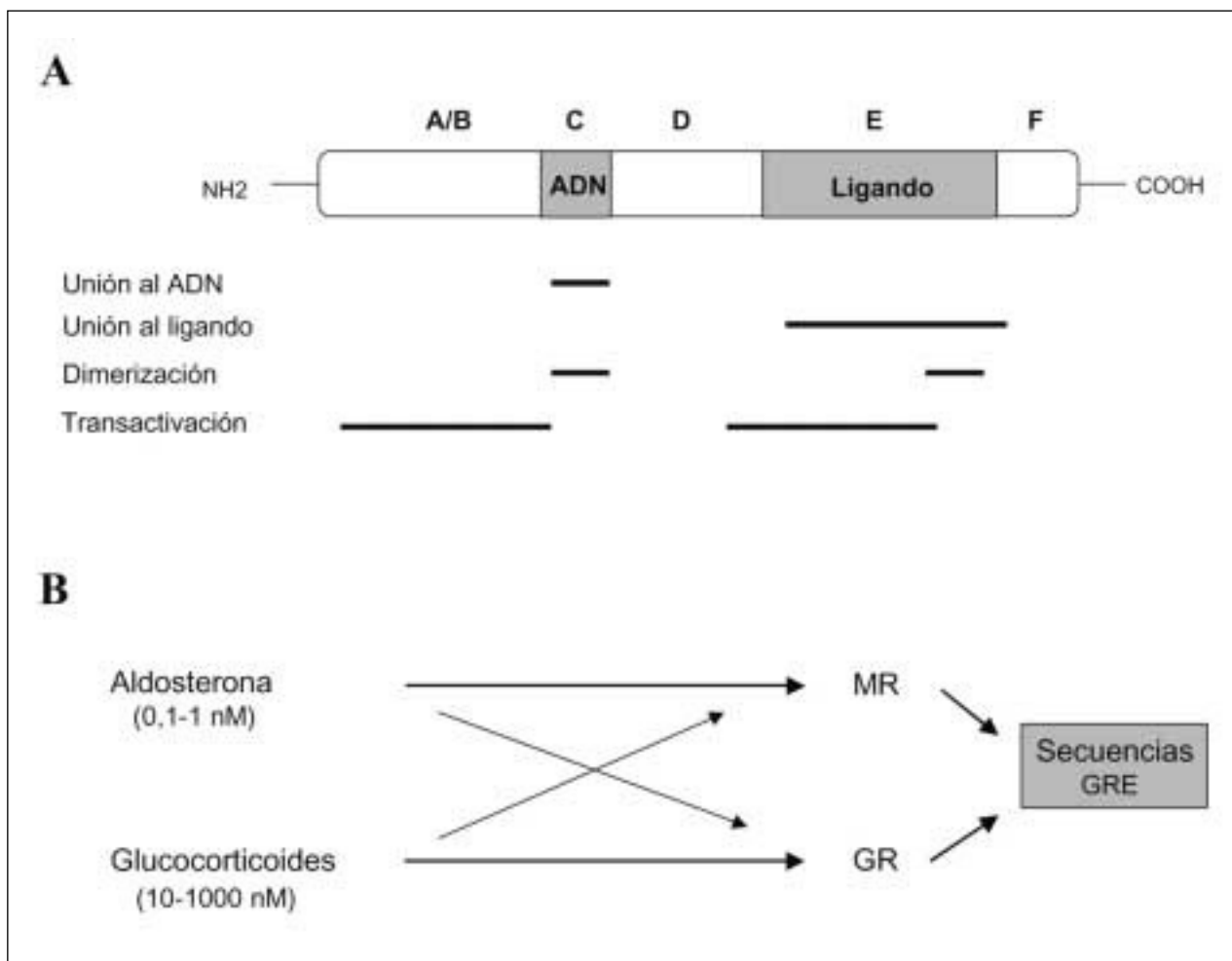


Fig. 1.—(A) Estructura y dominios funcionales de los receptores MR yGR. (B) Ambos receptores son capaces de reconocer tanto la aldosterona como los glucocorticoides. Una vez unidos a los ligandos dichos receptores reconocen las secuencias GRE en los promotores de los genes diana. Las concentraciones plasmáticas de dichas hormonas se indican entre paréntesis.

diana. Estas secuencias son conocidas como secuencias GRE (del inglés, Glucocorticoid Response Element) no existiendo, hasta la fecha, un elemento de respuesta específico y único para los mineralocorticoides. Esta elevada similitud estructural entre MR y GR explicaría además la capacidad de unión cruzada entre el cortisol (principal glucocorticoide) y el MR. Veremos más adelante las consecuencias de este hecho, ya que esta similitud estructural pone en cuestión la selectividad de acción de la aldosterona. En la figura 1 se esquematizan las interacciones entre estas hormonas y los diferentes receptores.

### TEJIDOS QUE EXPRESAN EL MR

Mientras que los receptores GR se expresan en una gran variedad de tipos celulares y tejidos, los receptores MR presentan un patrón de expresión más reducido. Así, los epitelios con elevada resistencia eléctrica han sido considerados clásicamente como lugares de acción preferente de la aldosterona sobre el control de la reabsorción de sodio. En ese sentido encontramos que los túbulos distales renales, el epitelio del colon distal, los epitelios pulmonares y los canales excretores de las glándulas salivares y sudoríparas son lugares de acción preferente de la aldosterona, es decir, lugares de expresión de los MR<sup>3</sup>. Pero se han descrito además otros tipos celulares diferentes capaces de expresar el MR, como son los keratinocitos<sup>13</sup>, las células del sistema nervioso central<sup>14-16</sup> (especialmente hipocampo), los cardiomiocitos<sup>17-19</sup>, las células endoteliales y células musculares vasculares lisas<sup>20</sup>, así como también los adipocitos<sup>21,22</sup>. En estos últimos tejidos «no clásicos» la función de MR es hoy por hoy una incógnita.

Recientemente se han descrito los efectos producidos por la delección del gen MR en un modelo murino<sup>23</sup>. Estos ratones knock out para el MR presentan una elevada mortalidad a partir del décimo día de nacimiento con fuertes pérdidas de peso, deshidratación severa y una elevada incapacidad de reabsorción de sodio, hiperkalemia, hiponatremia, hipotensión arterial así como elevados niveles plasmáticos de renina, angiotensina II y aldosterona, síntomas que se asemejan a un pseudohipoaldosteronismo de tipo I (PHAI). Más aún, mutaciones inactivantes del MR en humanos están asociadas a la aparición de algunas formas (autosómico dominante) de PHAI<sup>24,25</sup>. Sorprendentemente, en ambos casos la sintomatología de este síndrome desaparece al aportar un suplemento adecuado de sodio en la dieta.

### MECANISMO DE ACCIÓN GENÓMICO DE LA ALDOSTERONA

La aldosterona posee una marcada naturaleza liposoluble, de manera que es capaz por sí sola de difundir a través de la membrana plasmática de las células diana (fig. 2). En ausencia de hormona, el receptor MR se encuentra localizado mayoritariamente en el citoplasma celular<sup>26,27</sup> formando un complejo con otras proteínas como son las proteínas de choque térmico hsp90, hsp70 y ciertas inmunofilinas<sup>11,28</sup>. Dicha interacción es indispensable para mantener el receptor en una conformación inactiva en el citoplasma celular<sup>29,30</sup>. La interacción del receptor MR con el ligando produce un cambio conformacional tal que lo libera de estas proteínas asociadas. El complejo hormona receptor es translocado entonces hacia el núcleo celular donde podrá actuar a modo de factor de transcripción. Las diferentes etapas que tienen lugar en el proceso de translocación nuclear de los MR activados no han sido aún elucidadas en su totalidad. Sí se conoce que este proceso tiene lugar a través de poros nucleares y que en él intervienen ciertas proteínas como la importina  $\alpha$ , la importina  $\beta$  o proteínas G monoméricas acopladas a la hidrólisis de GTP. Sea como fuere, una vez en el núcleo, los receptores MR (acoplados al ligando) dimerizan entre sí reconociendo las secuencias nucleotídicas GRE presentes en las regiones promotoras de los genes dianas<sup>31</sup>. Dicha interacción podría actuar a modo cooperativo, esto es, favoreciendo la posterior unión de otros factores transcripcionales moduladores y produciendo de esta manera la activación o la represión de la expresión de diferentes genes.

El mecanismo de acción genómico de la aldosterona se ha dividido tradicionalmente en dos fases distintas. En una primera fase temprana o precoz (a partir de los 30 minutos) se activan y se reprimen una serie de genes capaces de modular la actividad de transportadores de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{K}^+$  ya existentes en la célula, potenciando y mejorando así las propiedades cinéticas de dichos transportadores<sup>1,32-35</sup>. Esta fase temprana de acción de la aldosterona se produciría como respuesta a cambios agudos en el balance de agua y de sodio permitiendo de este modo cambios rápidos que recuperen los niveles homeostáticos. Como se comentaba anteriormente, los genes implicados en esta fase serían capaces de modular las propiedades físico-químicas de los principales transportadores de sodio y potasio ya existentes en los segmentos tubulares distales, especialmente la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$

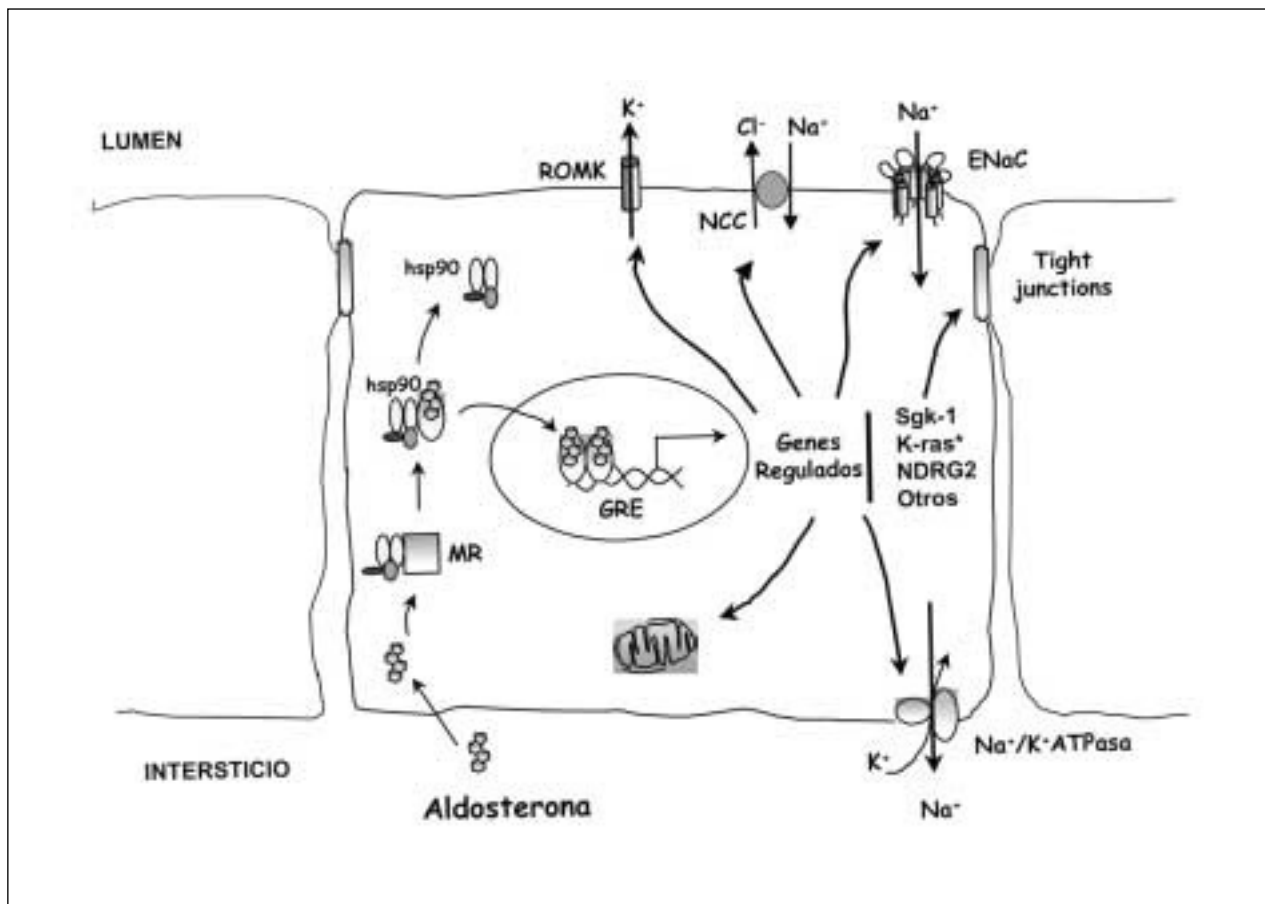


Fig. 2.—Mecanismo de acción genómico de la aldosterona en una célula epitelial del túbulo colector típica (\* la acción de la aldosterona sobre la expresión K-Ras aún no ha sido demostrada en mamíferos).

ATPasa<sup>36</sup>, el cotransportador Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> sensible a tiazidas (NCC)<sup>37</sup> y el Canal Epitelial de Sodio (ENaC)<sup>38</sup>. Entre esos genes inducidos precozmente por la aldosterona destacan las proteínas **Sgk-1** (serum and glucocorticoid regulated kinase), **CHIF** (Channel Inducing factor), **Ki-Ras**, **GILZ** (Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper) y **NDRG2** (N-Myc Downstream Regulated Gene 2).

Por el contrario, la aldosterona, en su fase tardía de actuación (> 3 h, aunque sus efectos pueden durar varios días), modula directamente los niveles de expresión de los diferentes transportadores de sodio y potasio<sup>36, 37, 39</sup>. Esta etapa se presenta como respuesta a un estímulo prolongado de la aldosterona y difiere de la etapa anterior en el hecho que se movilizan directamente efectores encargados del transporte de sodio y potasio.

A continuación analizaremos con más detalle los principales genes efectores y mediadores descritos

implicados en las diferentes fases de actuación de la aldosterona.

## PRINCIPALES MEDIADORES DE LA ACCIÓN DE LA ALDOSTERONA

### Sgk1

Este gen fue identificado inicialmente como un enzima serina-treonina quinasa inducido de manera rápida por los glucocorticoides en una línea celular de tumor mamario<sup>40</sup>. Se han descrito tres isoformas diferentes de este enzima (Sgk1, Sgk2 y Sgk3) con propiedades catalíticas y lugares de expresión diferentes<sup>41</sup>. Posteriormente se comprobó que la aldosterona era capaz de estimular la expresión de Sgk1 a nivel renal de manera precoz (30 minutos) y que éste, a su vez, estimulaba la acti-

vidad de ENaC y de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa en ensayos de coexpresión en oocitos de *Xenopus Laevis*<sup>42-45</sup>. El estudio del mecanismo de acción de esta quinasa muestra que Sgk1 desempeña un papel central no sólo en el mecanismo de acción de la aldosterona sino también de otros estímulos antinatriuréticos como la insulina<sup>46</sup>. Este papel central vendría avalado por el hecho que los ratones KO para esta enzima presentan una pérdida renal neta de sodio en presencia de dietas hiposódicas<sup>47</sup>. Así, Sgk1 es capaz de inhibir la actividad de proteínas tipo ubiquitin-ligasa (en concreto la proteína nedd4-2) encargadas de retirar y degradar ENaC desde la membrana plasmática. De este modo, Sgk1 actuaría aumentando indirectamente la vida media de los transportadores de sodio presentes en la membrana plasmática y, por lo tanto, los niveles de reabsorción renal de sodio<sup>48-50</sup>. Pero además de este mecanismo de acción, existen autores que postulan un posible efecto directo de Sgk1 sobre ENaC, donde la quinasa, a través de interacciones directas con diferentes subunidades del canal, modificarían la actividad catalítica de éste<sup>51</sup>. Aunque se ha descrito también un efecto de Sgk1 sobre la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa a nivel de la membrana basolateral, se desconoce el efecto de esta quinasa sobre otros transportadores de sodio sensibles a la aldosterona como NCC.

### CHIF

Esta proteína pertenece a una nueva familia de proteínas, denominadas genéricamente bajo las siglas FXYD, de la que se han descrito varios miembros<sup>52,53</sup> como la subunidad  $\gamma$  de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, Mat-8 o Fosfolemman. CHIF es una proteína con varios dominios transmembrana y su expresión se reduce a la nefrona distal y el colon distal<sup>52,54,55</sup>. La inyección del mensajero CHIF en oocitos de *Xenopus Laevis* mostró un aumento significativo de los flujos de potasio<sup>56</sup>, sugiriendo que dicha proteína podría ser un regulador transmembranario de transportadores de potasio ya existentes en los oocitos. En ese sentido, se sabe CHIF se expresa a nivel de la membrana basolateral de las células tubulares<sup>54</sup> y que es capaz de coinmunoprecipitar con la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, sugiriendo un posible papel de CHIF como regulador de esta bomba<sup>57</sup>. Con la finalidad de avanzar en la comprensión y el estudio de la función de CHIF recientemente se han creado ratones knock out para esta proteína<sup>58,59</sup>. El análisis fenotípico de estos animales no mostró anomalías importantes bajo condiciones de dieta normales aunque presentaban una tasa de filtrado glomerular y

de volumen urinario elevados en comparación a los animales control.

### Ki-RasA

Por clonaje diferencial se caracterizó Ki-Ras como un gen inducido precozmente por la aldosterona en la línea celular A6 (procedente de riñón de *Xenopus*)<sup>60</sup>. Se conocen 4 genes Ras homólogos Ki-RasA, Ha-Ras, N-Ras, and Ki-RasB siendo, al parecer, únicamente el primero de ellos inducible por aldosterona<sup>31</sup>. Como en el caso de los genes anteriores, se ha comprobado que la coexpresión de su RNA mensajero con los de las subunidades de ENaC en oocitos de *Xenopus Laevis* es capaz de producir un efecto estimulador notable sobre las corrientes de sodio<sup>61</sup>. A pesar que se ha descrito la inducción de la expresión de este gen por efecto de la aldosterona tanto in vitro como in vivo en anfibios, hasta la fecha no se ha podido demostrar el mismo efecto en mamíferos.

### NDRG2

Recientemente se ha caracterizado NDRG2 (del inglés, N-Myc Downstream Regulated Gene 2) como un gen inducido de manera rápida por aldosterona en riñón y también en colon distal<sup>62</sup>. Se han caracterizado dos isoformas proteicas diferentes (NDRG2<sub>a</sub> y NDRG2<sub>b</sub>) que difieren únicamente en la presencia o ausencia de 14 aminoácidos cerca de la región N-terminal. El análisis del patrón de expresión de NDRG2 a lo largo de la nefrona, muestra una expresión preferencial a nivel de los túbulos distales respecto a los proximales. Trabajos realizados en una línea celular de túbulo colector de rata (RCCD2<sup>63</sup>) muestran que NDRG2 se estimula a bajas dosis de aldosterona (10 nM) pero no ante la presencia de glucocorticoides. Hoy por hoy se desconoce la función de esta proteína aunque el análisis de la secuencia aminoacídica de NDRG2 revela un 32% de homología con la proteína de *Drosophila* MESK2, componente regulador de la vía Ras-MAP quinasa, sugiriendo un papel común de la vía Ras y NDRG2 en el mecanismo de acción mineralocorticoide. Muy recientemente se ha descrito la que NDRG2 sería además una de las proteínas diana fosforilada por Sgk1<sup>64</sup>.

### GILZ

Este gen codifica para un factor de transcripción con propiedades antiinflamatorias y inmunomodula-

dora capaz de interferir la vía de señalización de factores como AP-1 o NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B) en linfocitos T. Más tarde se descubrió que la aldosterona estimulaba su expresión en una línea celular murina de túbulo colector mpkCCD<sup>65</sup> así como in vivo<sup>66</sup>. Hoy por hoy se desconoce qué papel desempeña esta proteína en el mecanismo de acción mineralocorticoide en la nefrona distal.

## PRINCIPALES EFECTORES LA ACCIÓN DE LA ALDOSTERONA

### ENaC

El Canal Epitelial de Sodio es un complejo multimérico (perteneciente a la superfamilia de genes DE-Generina/ENaC) que está compuesto por tres subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) capaces de transportar sodio a través de la membrana apical de las células tubulares distales<sup>38</sup> (fig. 2). En la nefrona su expresión se centra básicamente en los segmentos más distales como son el túbulo conector o el túbulo colector. Se considera que la actividad de este canal es crítica en el control del balance de sodio, la volemia y la presión arterial<sup>67</sup>. De hecho, la actividad de ENaC es la etapa limitante en la reabsorción de sodio en estos segmentos tubulares de manera que numerosos estímulos actúan modulando su actividad. Así, junto con la aldosterona, la concentración intracelular de iones, la vasopresina, la insulina, diferentes citocinas, etc., son capaces de modificar la actividad de este canal, bien sea alterando sus propiedades cinéticas, bien sea variando el número de canales presentes a nivel de la membrana. A nivel del riñón la aldosterona estimula los niveles de expresión de  $\alpha$ ENaC (fase tardía del modelo de acción) pero es capaz además de modular las características catalíticas de las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  (por ejemplo estimulando la expresión de proteasas tipo CAP1<sup>68,69</sup>). La importancia de este canal se hace patente cuando se considera que la disfunción en su actividad conlleva diferentes estados patológicos. Así, por ejemplo, encontramos el síndrome de Liddle, enfermedad monogénica autosómica dominante caracterizada por hipertensión severa, hipocalemia, alcalosis metabólica y bajos niveles plasmáticos de renina y aldosterona. Se sabe que esta enfermedad está causada por mutaciones en las subunidades del canal que bloquean su reciclado intracelular mediado por la ligasa de ubiquitina Nedd4-2, aumentando así su semivida en la membrana y, por lo tanto, incrementando los niveles de reabsorción de sodio<sup>70,71</sup>. Por el contrario, mutaciones inactivantes en las subunidades de ENaC han sido asociadas al pseudohipoaldosteronismo de tipo I (PHA1)

autosómico recesivo, síndrome caracterizado por hipotensión, deshidratación, hiponatremia, hiperkalemia, acidosis metabólica severa y elevados niveles de renina y aldosterona en sangre<sup>32,72,73</sup>.

### NCC

El cotransportador Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> sensible a tiazidas representa el principal transportador de sodio y cloro a nivel del túbulo contorneado distal<sup>74,75</sup>. Dicha proteína actúa a modo de transportador electroneutro, introduciendo un átomo de sodio y uno de cloro, y su patrón de expresión y se centra a nivel de la membrana apical de las células de este segmento tubular. NCC se induce por la aldosterona<sup>42,76</sup> aunque también por otros estímulos como los estrógenos, la vasopresina, la calcitonina, entre otros (para revisión ver 37)<sup>37</sup>. El NCC es la diana farmacológica de los diuréticos tipo tiazida, de gran uso en el tratamiento cotidiano de la hipertensión arterial desde hace más de 30 años, lo cual pone de manifiesto, si cabe, la importancia del control de la reabsorción de sodio a nivel de la nefrona distal. Se ha descrito que la presencia de mutaciones en determinados residuos en NCC provoca la aparición del síndrome Gitelman, desorden autosómico recesivo que cursa con hipocalemia, alcalosis metabólica, hipocalciuria, hipomagnesemia e hipotensión<sup>77,78</sup>. Del mismo modo, recientemente se ha postulado que mutaciones en genes reguladores de la actividad de NCC (como son las kinasas WNK1 y WNK4<sup>79,80</sup>) producen una actividad exacerbada del cotransportador, desencadenando el conocido como síndrome de Gordon o pseudohipoaldosteronismo de tipo II (PHAII). Esta enfermedad se presenta como autosómica dominante y los pacientes afectados desarrollan una hipercalemia e hipercloremia acompañadas de una hipercalcemia y una hipertensión severa. Actualmente diversos grupos trabajan sobre los efectos moduladores de la aldosterona sobre la expresión y la actividad de las kinasas WNK.

### ROMK

Su nombre proviene del inglés renal outer medullary K<sup>+</sup> channel. Existen diferentes isoformas tejido específicas de ROMK. A nivel del túbulo colector éstas se encargan de extraer el potasio intracelular (proveniente de la actividad de la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa hacia la luz luminal). Algunos de los elementos importantes en el mecanismo de acción de la aldosterona son capaces de modular la actividades de ROMK. Así, por ejemplo, se ha sugerido que Sgk1 sería capaz de estimular las propiedades catalíticas de este transportador<sup>81,82</sup>.

Asimismo, muy recientemente se ha descrito la capacidad de la kinasa WNK4 (que también se expresa a nivel del túbulo colector) de disminuir el número de transportadores de potasio presentes en la membrana apical, y por lo tanto de inhibir la excreción de  $K^{83}$ . Estos estudios, junto con los anteriormente citados del Sde. de Gordon ponen de manifiesto la importancia de WNK (WNK1 y WNK4) como un regulador multifuncional que es capaz de separar la excreción de Na de la de K y que explica la aparente disociación de los efectos de la aldosterona en el túbulo distal en este síndrome. Se trata de la primera demostración de un solo mecanismo molecular que es capaz de regular de forma dual e independiente sistemas de transporte iónico en el riñón. Así, las mutaciones de WNK4 causantes del síndrome de Gordon liberan la inhibición tónica de NCC (consiguiendo hiperreabsorción de Na e hipertensión) y potencian la inhibición sobre ROMK (consiguiendo hiperkalemia). De esta forma, diferentes estados de actividad de WNK4 permitirían la variación en el balance entre los efectos duales de la aldosterona sobre Na y K.

Por otro lado, mutaciones al gen a ROMK ha sido asociadas al síndrome de Bartter, un grupo de enfermedades autosómicas recesivas que cursan hipokalemia, alcalosis metabólica, unos elevados niveles de renina y aldosterona plasmáticos y en algunos casos hipotensión<sup>77</sup>. En algunos casos, además, los pacientes afectados presentan unos niveles de calcio urinario elevados y desarrollan nefrocalciosis.

Cinco variantes de la enfermedad han sido descritas (designadas como Bartter de tipo I, II, etc.) debido a mutaciones de 5 genes diferentes. Así las mutaciones en ROMK son las causantes de la variante II de dicha enfermedad.

## SELECTIVIDAD MINERALOCORTICOIDE

De lo comentado en los apartados anteriores se podría pensar que los receptores MR y GR presentan funciones redundantes. ¿Cómo puede ser selectivo el receptor MR si presenta la misma afinidad por los glucocorticoides que por la aldosterona? Más aún, ¿cómo la aldosterona puede ocupar su receptor si el cortisol presenta unas concentraciones plasmáticas de 100 a 1.000 veces superiores? Uno podría pensar de qué manera la aldosterona es capaz de activar una respuesta específica en los tejidos diana si existe una coexpresión de MR y GR. Aunque hoy por hoy la especificidad de respuesta mineralocorticoide es un hecho no bien entendido en su totalidad, se conocen diferentes elementos capa-

ces de participar y modular dicha especificidad de respuesta. Estos elementos actuarían a diferentes niveles.

A nivel pre-receptor. La distribución tisular del MR y de sus proteínas reguladoras, así como de sus niveles de expresión ya constituyen por sí mismos un mecanismo de selección a la acción de la aldosterona. Pero en muchos casos dichos tejidos expresan además el receptor GR. Dado que los niveles circulantes de cortisol son muy superiores a los de aldosterona, se hace necesario la existencia de elementos adicionales que aseguren la capacidad de unión del MR a la aldosterona (fig. 3). Entre estos mecanismos encontramos la enzima 11 $\beta$ -hidroxisteroide dehidrogenasa de tipo II (11HSD2) capaz de convertir el cortisol en cortisona, mucho menos afín por el receptor MR. De este modo algunos de los tejidos sensibles a la aldosterona expresan el enzima 11HSD2 que les permite liberar el receptor MR de la presencia de cortisol<sup>3</sup>. En ese sentido se conoce que mutaciones inactivantes de la 11HSD2 son responsables de la hipertensión severa existente en pacientes con el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (AME)<sup>84</sup>. En estos enfermos, la baja actividad del enzima repercute en una ocupación permanente de los receptores MR por parte del cortisol, lo cual desemboca en una activación crónica de los sistemas antinatriuréticos. Pero la selectividad mineralocorticoide no queda asegurada únicamente por este enzima, ya que algunos tejidos sensibles al efecto de la aldosterona presentan niveles de expresión muy bajos de la 11HSD2 (por ejemplo el sistema nervioso central o el corazón). Por ello mecanismos adicionales se presentan a la hora de dar una respuesta selectiva mineralocorticoide.

A nivel del receptor. Se conoce que la selectividad mineralocorticoide vendría también modulada por cambios conformacionales diferentes del MR asociados al tipo de ligando unido. Esto es, aunque el cortisol y la aldosterona puedan presentar afinidades similares por el MR, los cambios conformacionales producidos sobre éste y las constantes de disociación del mismo serían diferentes<sup>30,85</sup>. Así, la aldosterona se disocia de MR de manera mucho más lenta que el cortisol, de modo que el complejo aldosterona-MR es más estable que el complejo cortisol-MR<sup>30</sup>. Ello podría justificar en cierto modo diferentes capacidades de transactivación de los genes diana. Así por ejemplo se conoce que tanto los glucocorticoides como la aldosterona son capaces de inducir la expresión del enzima Sgk1 en la línea celular tubular RCCD2, pero únicamente la aldosterona es capaz de activar la expresión el gen NDRG2<sup>62</sup>. En ese mismo sentido se ha descrito que la muta-

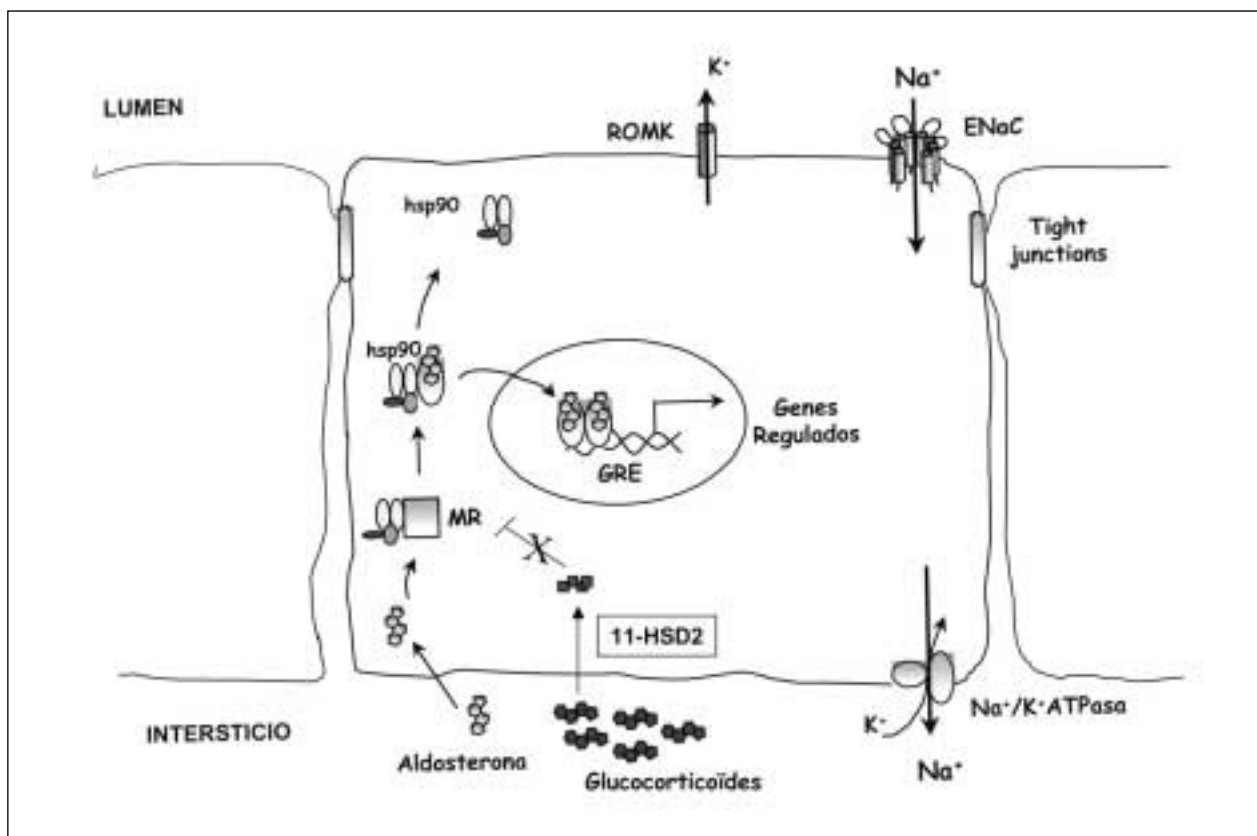


Fig. 3.—Mecanismo de acción inactivante de la enzima 11-HSD2 sobre los glucocorticoides.

ción S810L en el MR es la causa de un síndrome excepcional que cursa con una hipertensión exacerbada durante la fase de gestación debido a que tanto la progesterona como el cortisona son capaces de activar el receptor<sup>86</sup>.

A nivel post-receptor. En los últimos años se han aparecido en la literatura científica numerosos correguladores transcripcionales asociados a la función del MR. Algunos de ellos actúan de forma común a otros receptores de la superfamilia de receptores nucleares, mientras que otros podrían modular de manera más específica la actividad de MR y/o GR. Brevemente comentaremos que entre los coactivadores de MR descritos hasta la fecha destacan la proteína SRC-1 (del inglés, Steroid Receptor coactivator 1), las histonas metiltransferasas CARM1 / PRTM1, el activador de PPAR $\gamma$  de tipo 1 (PGC-1) y especialmente el factor de elongación ELL (Eleven-nineteen Lysine rich Leukemia)<sup>87</sup>. Del mismo modo, entre los correpresores del MR encontramos ciertas histona-deacetilasas (HDAC) o la proteína DAXX (Death-Associated protein)<sup>87</sup>.

### ACCIONES NO GENÓMICAS DE LA ALDOSTERONA

Los mecanismos clásicos de la aldosterona a nivel de la nefrona distal se caracterizan, como hemos visto, por un tiempo de latencia necesario para la síntesis de nuevas proteínas (y represión de otras). Estos efectos irían en gran modo mediados por la acción transcripcional reguladora de los MR. Estos mecanismos clásicos quedan de manifiesto al observar que drogas inhibitoras de la transcripción o la traducción proteicas (como son la actinomicina D o la cicloheximida) son capaces de bloquearlos en su totalidad. Pero a parte de los mecanismos clásicos anteriormente descritos se conoce también que la aldosterona puede además actuar de manera muy rápida (pocos segundos) produciendo efectos insensibles a la acción de dichas drogas de manera que son independientes de la regulación en la expresión de nuevos genes (fig. 4). Es por ello que estos efectos se conocen como efectos no genómicos de la aldosterona. Se desconoce en gran medi-



da los mecanismos moleculares implicados en los efectos no clásicos (no genómicos) de la aldosterona aunque si se sabe que éstos son independientes del MR ya que serían insensibles al efecto de antagonistas de dicho receptor como la espironolactona. La existencia de estos mecanismos vendría además avalada por el hecho de la aparición de diferentes efectos de la aldosterona en ratones KO para el MR<sup>88</sup>.

Algunos argumentos sugieren la existencia de receptores membranarios para la aldosterona capaces de mediar estos efectos aunque, hasta la fecha, dichos receptores no han sido identificados. Ciertos autores defienden que dichos receptores serían proteínas de elevada afinidad por la aldosterona e insensibles a los glucocorticoides<sup>89</sup>. Sea como fuere diferentes evidencias sugieren que la aldosterona sería capaz de modular a través de estas vías la concentración intracelular de segundos mensajeros como el diacilglicerol (DAG), el AMPc, el calcio intracelular, el pH intracelular o el inositol-1,4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>). Del mismo modo en ciertos modelos celulares, como las células tubulares

MDCK o RCCD2 la aldosterona actuaría activando kinasas como MAPK o PKC $\alpha$ <sup>90,91</sup>. Estos mecanismos llevarían finalmente a un aumento de la corriente de sodio por estímulo de los transportadores preexistentes en la célula.

**ACCIONES PARACELULARES DE LA ALDOSTERONA**

Los mecanismos de actuación antes descritos para la aldosterona corresponden a un modelo de regulación de transporte iónico transcelular, esto es, a través de las células epiteliales tubulares y por medio de transportadores de sodio presentes en las membranas citoplasmáticas. Pero muy recientemente se ha publicado un novedoso trabajo donde se estudia el posible efecto de la aldosterona sobre la permeabilidad paracelular. Las células tubulares están conectadas entre sí por uniones fuertes denominadas tight junctions (TJ), que conforman estructuras de adhesión célula-célula altamente especializadas. En los tejidos epiteliales estas estructuras son de suma importancia ya que determinan las propiedades per-

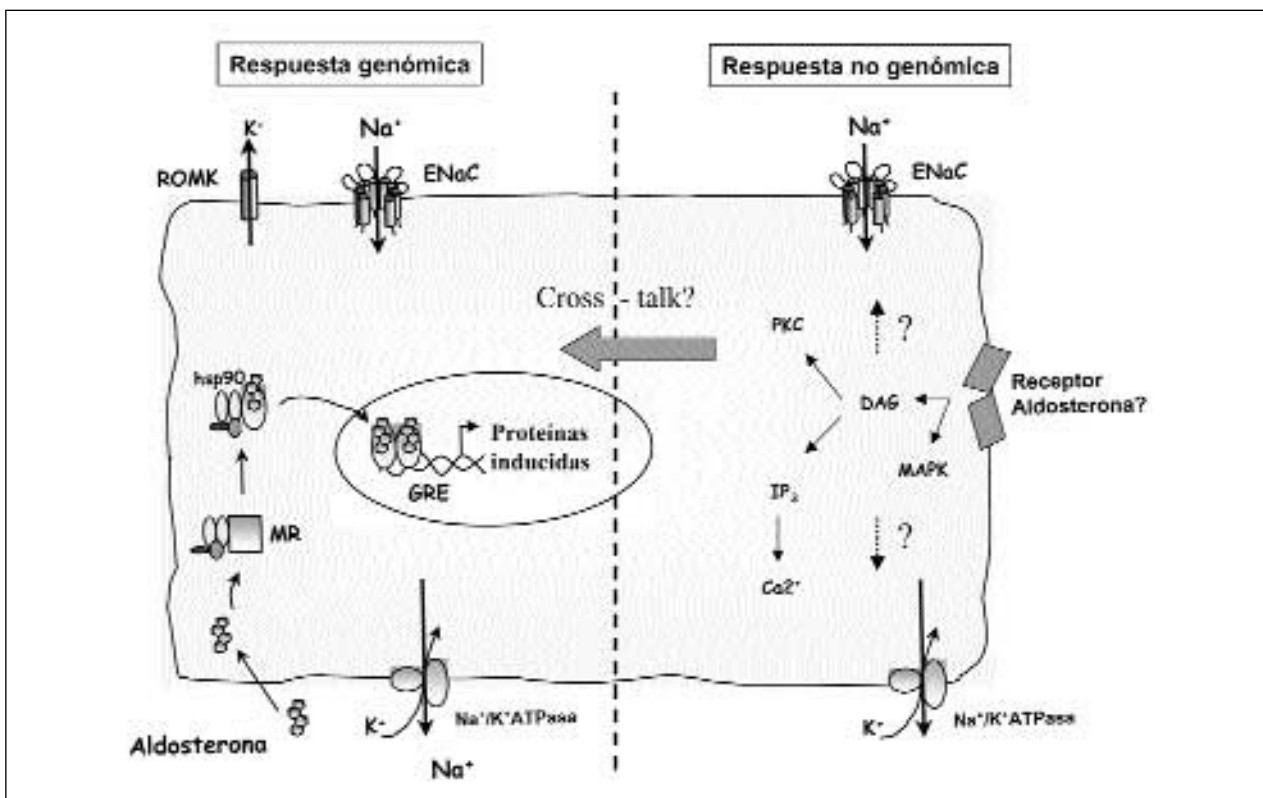


Fig. 4.—Mecanismos de acción genómicos y no genómicos de la aldosterona en una célula tubular distal. Mientras la fase genómica requiere un tiempo de latencia para regular la expresión de diferentes genes, la fase no genómica suele presentarse a los pocos segundos y no requiere la participación de MR.

meables del tejido actuando a modo de barrera biofísica. Pero dichas estructuras no conforman una barrera rígida e inalterable sino que ante diferentes estímulos pueden variar su grado de permeabilidad, actuando a modo de filtro selectivo<sup>92</sup>. La TJ están formadas por agrupaciones de numerosos complejos proteicos entre los que destacan las ocludinas, claudinas, las proteínas ZO, etc., capaces a su vez de interactuar con proteínas del citoesqueleto. Las TJ controlan el transporte iónico paracelular a través de las barreras epiteliales. La regulación hormonal de las propiedades permeables de las TJ es un proceso no bien comprendido actualmente. Del mismo modo, un funcionamiento anómalo de dichas propiedades ha sido asociado a diferentes estados patológicos en los que se presentan alteraciones del transporte iónico a nivel renal<sup>93</sup>. Recientemente se ha publicado que la aldosterona es capaz, de modular de una manera rápida permeabilidad paracelular en células RCCd2. Estos efectos van asociados a la fosforilación de ciertas proteínas presentes en las TJ como son la claudina 4. En ese sentido, en ese mismo trabajo se describe la capacidad de la aldosterona para disminuir significativamente la resistencia transepitelial (medida por medio de la determinación del flujo de manitol tritiado). Este efecto sería dependiente de la activación del MR ya que se puede bloquear con el uso de antagonistas como la espirolactona.

## CONCLUSIÓN

Estudios recientes han caracterizado de forma precisa la acción de la aldosterona en la nefrona distal, desde la selectividad de su acción sobre el receptor MR a través de la enzima 11BHS2 y otros mecanismos ligados al propio receptor, hasta una serie de mediadores intermedios que intervienen de forma selectiva en la regulación de sus efectores, sobre todo el canal de Na apical ENaC y la bomba basolateral Na,K ATPasa. Esta regulación selectiva, junto con el descubrimiento de WNK4 como regulador multifuncional que puede disociar los efectos de la aldosterona sobre la excreción de Na y K abren una vía para el diseño de nuevos fármacos que interfieran con la acción de la aldosterona y que estén libres de los efectos colaterales sobre la excreción de K.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer de una manera especial a la Dra. Nicolette Farman por su revisión crítica de este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Verrey F: Early aldosterone effects. *Exp Nephrol* 6: 294-301, 1998.
2. Verrey F: Early aldosterone action: toward filling the gap between transcription and transport. *Am J Physiol* 277: F319-F327, 1999.
3. Farman N, Rafestin-Oblin ME: Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity. *Am J Physiol Renal Physiol* 280: F181-F192, 2001.
4. Farman N: Mechanisms of mineralocorticoid selectivity. *Adv Nephrol Necker Hosp* 29: 115-126, 1999.
5. Rossier BC: Mechanisms of action of mineralocorticoid hormones. *Endocr Res* 15: 203-226, 1989.
6. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS: Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 104: 545-556, 2001.
7. Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, Von Euw J, Reichstein T: [Isolation from the adrenals of a new crystalline hormone with especially high effectiveness on mineral metabolism.] *Experientia* 9: 333-335, 1953.
8. Funder JW, Feldman D, Edelman IS: Specific aldosterone binding in rat kidney and parotid *J Steroid Biochem* 3: 209-218, 1972.
9. Rousseau G, Baxter JD, Funder JW, Edelman IS, Tomkins GM: Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors for aldosterone. *J Steroid Biochem* 3: 219-227, 1972.
10. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE, Evans RM: Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 237: 268-275, 1987.
11. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, Umesono K, Blumberg B, Kastner P, Mark M, Chambon P, Evans RM: The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 83: 835-839, 1995.
12. Beato M, Klug J: Steroid hormone receptors: an update. *Hum Reprod Update* 6: 225-236, 2000.
13. Kenouch S, Lombes M, Delahaye F, Eugene E, Bonvalet JP, Farman N: Human skin as target for aldosterone: coexpression of mineralocorticoid receptors and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1334-1341, 1994.
14. Reul JM, De Kloet ER: Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117: 2505-2511, 1985.
15. De Kloet ER, Van Acker SA, Sibug RM, Oitzl MS, Meijer OC, Rahmouni K, De Jong W: Brain mineralocorticoid receptors and centrally regulated functions. *Kidney Int* 57: 1329-1336, 2000.
16. McEwen BS, De Kloet ER, Rostene W: Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol Rev* 66: 1121-1188, 1986.
17. Lombes M, Farman N, Bonvalet JP, Zennaro MC: Identification and role of aldosterone receptors in the cardiovascular system. *Ann Endocrinol (Paris)* 61: 41-46, 2000.
18. Bonvalet JP, Alfaidy N, Farman N, Lombes M: Aldosterone: intracellular receptors in human heart. *Eur Heart J* 16 (Supl. N): 92-97, 1995.
19. Lombes M, Oblin ME, Gasc JM, Baulieu EE, Farman N, Bonvalet JP: Immunohistochemical and biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor. *Circ Res* 71: 503-510, 1992.
20. Scott BA, Lawrence B, Nguyen HH, Meyer WJ, III: Aldosterone and dexamethasone binding in human arterial smooth muscle cells. *J Hypertens* 5: 739-744, 1987.
21. Zennaro MC, Le Menuet D, Viengchareun S, Walker F, Ricquier D, Lombes M: Hibernoma development in transgenic

- mice identifies brown adipose tissue as a novel target of aldosterone action. *J Clin Invest* 101: 1254-1260, 1998.
22. Viengchareun S, Penforis P, Zennaro MC, Lombes M: Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors inhibit UCP expression and function in brown adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E640-E649, 2001.
  23. Berger S, Bleich M, Schmid W, Cole TJ, Peters J, Watanabe H, Kriz W, Warth R, Greger R, Schutz G: Mineralocorticoid receptor knockout mice: pathophysiology of Na<sup>+</sup> metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 9424-9429, 1998.
  24. Zennaro MC, Lombes M: Mineralocorticoid resistance. *Trends Endocrinol Metab* 15: 264-270, 2004.
  25. Sartorato P, Khaldi Y, Lapeyraque AL, Armanini D, Kuhnle U, Salomon R, Caprio M, Viengchareun S, Lombes M, Zennaro MC: Inactivating mutations of the mineralocorticoid receptor in Type I pseudohypoaldosteronism. *Mol Cell Endocrinol* 217: 119-125, 2004.
  26. Lombes M, Farman N, Oblin ME, Baulieu EE, Bonvalet JP, Erlanger BF, Gasc JM: Immunohistochemical localization of renal mineralocorticoid receptor by using an anti-idiotypic antibody that is an internal image of aldosterone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87: 1086-1088, 1990.
  27. Fejes-Toth G, Pearce D, Naray-Fejes-Toth A: Subcellular localization of mineralocorticoid receptors in living cells: effects of receptor agonists and antagonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 2973-2978, 1998.
  28. Binart N, Lombes M, Baulieu EE: Distinct functions of the 90 kDa heat-shock protein (hsp90) in oestrogen and mineralocorticosteroid receptor activity: effects of hsp90 deletion mutants. *Biochem J* 311 (Pt 3): 797-804, 1995.
  29. Couette B, Fagart J, Jalaguier S, Lombes M, Souque A, Rafestin-Oblin ME: Ligand-induced conformational change in the human mineralocorticoid receptor occurs within its hetero-oligomeric structure. *Biochem J* 315 (Pt 2): 421-427, 1996.
  30. Hellal-Levy C, Fagart J, Souque A, Rafestin-Oblin ME: Mechanistic aspects of mineralocorticoid receptor activation. *Kidney Int* 57: 1250-1255, 2000.
  31. Stockand JD: New ideas about aldosterone signaling in epithelia. *Am J Physiol Renal Physiol* 282: F559-F576, 2002.
  32. Rossier BC: Hormonal regulation of the epithelial sodium channel ENaC: N or P(o)? *J Gen Physiol* 120: 67-70, 2002.
  33. Loffing J, Summa V, Zecevic M, Verrey F: Mediators of aldosterone action in the renal tubule. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 667-675, 2001.
  34. Bhargava A, Pearce D: Mechanisms of mineralocorticoid action: determinants of receptor specificity and actions of regulated gene products. *Trends Endocrinol Metab* 15: 147-153, 2004.
  35. Kellner M, Peiter A, Hafner M, Feuring M, Christ M, Wehling M, Falkenstein E, Losel R: Early aldosterone up-regulated genes: new pathways for renal disease? *Kidney Int* 64: 1199-1207, 2003.
  36. Feraille E, Doucet A: Sodium-potassium-adenosinetriphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. *Physiol Rev* 81: 345-418, 2001.
  37. Reilly RF, Ellison DH: Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. *Physiol Rev* 80: 277-313, 2000.
  38. Garty H, Palmer LG: Epithelial sodium channels: function, structure, and regulation. *Physiol Rev* 77: 359-396, 1997.
  39. Masilamani S, Kim GH, Mitchell C, Wade JB, Knepper MA: Aldosterone-mediated regulation of ENaC alpha, beta, and gamma subunit proteins in rat kidney. *J Clin Invest* 104: R19-R23, 1999.
  40. Webster MK, Goya L, Ge Y, Maiyar AC, Firestone GL: Characterization of sgk, a novel member of the serine/threonine protein kinase gene family which is transcriptionally induced by glucocorticoids and serum. *Mol Cell Biol* 13: 2031-2040, 1993.
  41. Kobayashi T, Deak M, Morrice N, Cohen P: Characterization of the structure and regulation of two novel isoforms of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase. *Biochem J* 344 Pt 1: 189-197, 1999.
  42. González-Núñez D, Morales-Ruiz M, Leivas A, Hebert SC, Poch E: In vitro characterization of aldosterone and cAMP effects in mouse distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 286: F936-F944, 2004.
  43. Naray-Fejes-Toth A, Canessa C, Cleaveland ES, Aldrich G, Fejes-Toth G: sgk is an aldosterone-induced kinase in the renal collecting duct. Effects on epithelial na<sup>+</sup> channels. *J Biol Chem* 274: 16973-16978, 1999.
  44. Chen SY, Bhargava A, Mastroberardino L, Meijer OC, Wang J, Buse P, Firestone GL, Verrey F, Pearce D: Epithelial sodium channel regulated by aldosterone-induced protein sgk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 2514-2519, 1999.
  45. Zecevic M, Heitzmann D, Camargo SM, Verrey F: SGK1 increases Na,K-ATP cell-surface expression and function in *Xenopus laevis* oocytes. *Pflugers Arch* 448: 29-35, 2004.
  46. Wang J, Barbry P, Maiyar AC, Rozansky DJ, Bhargava A, Leong M, Firestone GL, Pearce D: SGK integrates insulin and mineralocorticoid regulation of epithelial sodium transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 280: F303-F313, 2001.
  47. Wulff P, Vallon V, Huang DY, Volkl H, Yu F, Richter K, Jansen M, Schlunz M, Klingel K, Loffing J, Kauselmann G, Bosl MR, Lang F, Kuhl D: Impaired renal Na(+) retention in the sgk1-knockout mouse. *J Clin Invest* 110: 1263-1268, 2002.
  48. Farman N, Boulkroun S, Courtois-Coutry N: Sgk: an old enzyme revisited. *J Clin Invest* 110: 1233-1234, 2002.
  49. Zhou R, Snyder PM: Nedd4-2 Phosphorylation Induces Serum and Glucocorticoid-regulated Kinase (SGK) Ubiquitination and Degradation. *J Biol Chem* 280: 4518-4523, 2005.
  50. Snyder PM, Olson DR, Thomas BC: Serum and glucocorticoid-regulated kinase modulates Nedd4-2-mediated inhibition of the epithelial Na<sup>+</sup> channel. *J Biol Chem* 277: 5-8, 2002.
  51. Diakov A, Korbmayer C: A novel pathway of ENaC activation involves an SGK1 consensus motif in the C-terminus of the channel's alpha-subunit. *J Biol Chem* 2004.
  52. Farman N, Fay M, Cluzeaud F: Cell-specific expression of three members of the FXYD family along the renal tubule. *Ann N Y Acad Sci* 986: 428-436, 2003.
  53. Sweadner KJ, Rael E: The FXYD gene family of small ion transport regulators or channels: cDNA sequence, protein signature sequence, and expression. *Genomics* 68: 41-56, 2000.
  54. Shi H, Levy-Holzman R, Cluzeaud F, Farman N, Garty H: Membrane topology and immunolocalization of CHIF in kidney and intestine. *Am J Physiol Renal Physiol* 280: F505-F512, 2001.
  55. Capurro C, Coutry N, Bonvalet JP, Escoubet B, Garty H, Farman N: Specific expression and regulation of CHIF in kidney and colon. *Ann N Y Acad Sci* 834: 562-564, 1997.
  56. Attali B, Latter H, Rachamim N, Garty H: A corticosteroid-induced gene expressing an «IsK-like» K<sup>+</sup> channel activity in *Xenopus* oocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 6092-6096, 1995.
  57. Garty H, Lindzen M, Scanzano R, Aizman R, Fuzesi M, Goldshleger R, Farman N, Blostein R, Karlsh SJ: A functional interaction between CHIF and Na-K-ATPase: implication for regulation by FXYD proteins. *Am J Physiol Renal Physiol* 283: F607-F615, 2002.
  58. Aizman R, Asher C, Fuzesi M, Latter H, Lonai P, Karlsh SJ, Garty H: Generation and phenotypic analysis of CHIF knockout mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 283: F569-F577, 2002.
  59. Goldschmidt I, Grahmmer F, Warth R, Schulz-Baldes A,

- Garty H, Greger R, Bleich M: Kidney and colon electrolyte transport in CHIF knockout mice. *Cell Physiol Biochem* 14: 113-120, 2004.
60. Spindler B, Mastroberardino L, Custer M, Verrey F: Characterization of early aldosterone-induced RNAs identified in A6 kidney epithelia. *Pflugers Arch* 434: 323-331, 1997.
  61. Mastroberardino L, Spindler B, Forster I, Löffing J, Assandri R, May A, Verrey F: Ras pathway activates epithelial Na<sup>+</sup> channel and decreases its surface expression in *Xenopus* oocytes. *Mol Biol Cell* 9: 3417-3427, 1998.
  62. Boulkroun S, Fay M, Zennaro MC, Escoubet B, Jaisser F, Blot-Chaubaud M, Farman N, Courtois-Coutry N: Characterization of rat NDRG2 (N-Myc downstream regulated gene 2), a novel early mineralocorticoid-specific induced gene. *J Biol Chem* 277: 31506-31515, 2002.
  63. Blot-Chaubaud M, Laplace M, Cluzeaud F, Capurro C, Cas-singena R, Vandewalle A, Farman N, Bonvalet JP: Characteristics of a rat cortical collecting duct cell line that maintains high transepithelial resistance. *Kidney Int* 50: 367-376, 1996.
  64. Murray JT, Campbell DG, Morrice N, Auld GC, Shpiro N, Márquez R, Peggie M, Bain J, Bloomberg GB, Grahammer F, Lang F, Wulff P, Kuhl D, Cohen P: Exploitation of KESTREL to identify NDRG family members as physiological substrates for SGK1 and GSK3. *Biochem J* 384: 477-488, 2004.
  65. Robert-Nicoud M, Flahaut M, Elalouf JM, Nicod M, Salinas M, Bens M, Doucet A, Wincker P, Artiguenave F, Horisberger JD, Vandewalle A, Rossier BC, Firsov D: Transcriptome of a mouse kidney cortical collecting duct cell line: effects of aldosterone and vasopressin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 2712-2716, 2001.
  66. Muller OG, Parnova RG, Centeno G, Rossier BC, Firsov D, Horisberger JD: Mineralocorticoid Effects in the Kidney: correlation between alphaENaC, GILZ, and Sgk-1 mRNA Expression and Urinary Excretion of Na(+) and K(+). *J Am Soc Nephrol* 14: 1107-1115, 2003.
  67. Rossier BC, Pradervand S, Schild L, Hummler E: Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors. *Annu Rev Physiol* 64: 877-897, 2002.
  68. Vuagniaux G, Vallet V, Jaeger NF, Pfister C, Bens M, Farman N, Courtois-Coutry N, Vandewalle A, Rossier BC, Hummler E: Activation of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel by the serine protease mCAP1 expressed in a mouse cortical collecting duct cell line. *J Am Soc Nephrol* 11: 828-834, 2000.
  69. Narikiyo T, Kitamura K, Adachi M, Miyoshi T, Iwashita K, Shirashi N, Nonoguchi H, Chen LM, Chai KX, Chao J, Tomita K: Regulation of prostasin by aldosterone in the kidney. *J Clin Invest* 109: 401-408, 2002.
  70. Schild L, Canessa CM, Shimkets RA, Gautschi I, Lifton RP, Rossier BC: A mutation in the epithelial sodium channel causing Liddle disease increases channel activity in the *Xenopus laevis* oocyte expression system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 5699-5703, 1995.
  71. Schild L, Lu Y, Gautschi I, Schneeberger E, Lifton RP, Rossier BC: Identification of a PY motif in the epithelial Na channel subunits as a target sequence for mutations causing channel activation found in Liddle syndrome. *EMBO J* 15: 2381-2387, 1996.
  72. Rubera I, Rossier BC, Hummler E: Inactivation of sodium-transporting proteins in the kidney. *Pflugers Arch* 445: 463-469, 2003.
  73. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rosler A, Mathew PM, Hanukoglu I, Schild L, Lu Y, Shimkets RA, Nelson-Williams C, Rossier BC, Lifton RP: Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet* 12: 248-253, 1996.
  74. Ellison DH, Velázquez H, Wright FS: Thiazide-sensitive sodium chloride cotransport in early distal tubule. *Am J Physiol* 253: F546-F554, 1987.
  75. Gamba G, Saltzberg SN, Lombardi M, Miyanosita A, Lytton J, Hediger MA, Brenner BM, Hebert SC: Primary structure and functional expression of a cDNA encoding the thiazide-sensitive, electroneutral sodium-chloride cotransporter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 2749-2753, 1993.
  76. Kim GH, Masilamani S, Turner R, Mitchell C, Wade JB, Knep-per MA: The thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter is an aldosterone-induced protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 14552-14557, 1998.
  77. Simon DB, Lifton RP: Ion transporter mutations in Gitelman's and Bartter's syndromes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7: 43-47, 1998.
  78. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara I, Iwata F, Cushner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gittleman HJ, Lifton RP: Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 12: 24-30, 1996.
  79. Yang CL, Angell J, Mitchell R, Ellison DH: WNK kinases regulate thiazide-sensitive Na-Cl cotransport. *J Clin Invest* 111: 1039-1045, 2003.
  80. Yang CL, Zhu X, Wang Z, Subramanya AR, Ellison DH: Mechanisms of WNK1 and WNK4 interaction in the regulation of thiazide-sensitive NaCl cotransport. *J Clin Invest* 2005.
  81. Huang DY, Wulff P, Volkl H, Löffing J, Richter K, Kuhl D, Lang F, Vallon V: Impaired regulation of renal K<sup>+</sup> elimination in the sgk1-knockout mouse. *J Am Soc Nephrol* 15: 885-891, 2004.
  82. Yun CC, Palmada M, Embark HM, Fedorenko O, Feng Y, Henke G, Setiawan I, Boehmer C, Weinman EJ, Sandrasagra S, Korbmacher C, Cohen P, Pearce D, Lang F: The serum and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 and the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange regulating factor NHERF2 synergize to stimulate the renal outer medullary K<sup>+</sup> channel ROMK1. *J Am Soc Nephrol* 13: 2823-2830, 2002.
  83. Kahle KT, Wilson FH, Leng Q, Lalioti MD, O'Connell AD, Dong K, Rapson AK, MacGregor GG, Giebisch G, Hebert SC, Lifton RP: WNK4 regulates the balance between renal NaCl reabsorption and K<sup>+</sup> secretion. *Nat Genet* 35: 372-376, 2003.
  84. White PC, Mune T, Agarwal AK: 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev* 18: 135-156, 1997.
  85. Lombres M, Kenouch S, Souque A, Farman N, Rafestin-Oblin ME: The mineralocorticoid receptor discriminates aldosterone from glucocorticoids independently of the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 135: 834-840, 1994.
  86. Rafestin-Oblin ME, Souque A, Bocchi B, Pinon G, Fagart J, Vandewalle A: The severe form of hypertension caused by the activating S810L mutation in the mineralocorticoid receptor is cortisone related. *Endocrinology* 144: 528-533, 2003.
  87. Pascual-Le Tallec L, Lombres M: The mineralocorticoid receptor: a journey exploring its diversity and specificity of action. *Mol Endocrinol* 19: 2211-2221, 2005.
  88. Haserath K, Gerdes D, Berger S, Feuring M, Gunther A, Herbst C, Christ M, Wehling M: Rapid nongenomic effects of aldosterone in mineralocorticoid-receptor-knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 266: 257-261, 1999.
  89. Christ M, Sippel K, Eisen C, Wehling M: Non-classical receptors for aldosterone in plasma membranes from pig kidneys. *Mol Cell Endocrinol* 99: R31-R34, 1994.
  90. Grossmann C, Freudinger R, Mildnerberger S, Krug AW, Gekle M: Evidence for epidermal growth factor receptor as negative-feedback control in aldosterone-induced Na<sup>+</sup> reabsorption. *Am J Physiol Renal Physiol* 286: F1226-F1231, 2004.
  91. Le Moellie C, Ouvrard-Pascaud A, Capurro C, Cluzeaud F,

## MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA ALDOSTERONA

- Fay M, Jaisser F, Farman N, Blot-Chaubaud M: Early nongenomic events in aldosterone action in renal collecting duct cells: PKC $\alpha$  activation, mineralocorticoid receptor phosphorylation, and cross-talk with the genomic response. *J Am Soc Nephrol* 15: 1145-1160, 2004.
92. Matter K, Balda MS: Signalling to and from tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4: 225-236, 2003.
93. Kahle KT, MacGregor GG, Wilson FH, Van Hoek AN, Brown D, Ardito T, Kashgarian M, Giebisch G, Hebert SC, Boulpaep EL, Lifton RP: Paracellular Cl<sup>-</sup> permeability is regulated by WNK4 kinase: insight into normal physiology and hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 14877-14882, 2004.