

*Andrea Fellet, Noelia Arreche,  
Vanina Netti, Ana Balaszczuk*

### Palabras clave

Vasopresina, acuaporinas, riñón, corazón.

### Abreviaturas utilizadas

**AMPc:** monofosfato cíclico de adenosina.

**AQPs:** acuaporinas.

**AQP2:** acuaporina de tipo 2.

**GMPc:** monofosfato cíclico de guanidina.

**NO:** óxido nítrico.

**PKA:** proteína cinasa A.

**PNA:** péptido natriurético auricular.

### Síntesis Inicial

- El mantenimiento de la homeostasis del agua corporal depende del equilibrio entre la ingesta y excreción de agua.
- La vasopresina ha sido identificada inicialmente como una hormona presora y posteriormente ha sido reconocida como una hormona antidiurética.
- Las acuaporinas son proteínas de membrana que favorecen el transporte osmótico de agua en diferentes epitelios y tipos celulares.
- Las acuaporinas renales y cardíacas juegan un papel central en el balance hídrico corporal.

## HOMEOSTASIS HÍDRICA

El mantenimiento de la homeostasis del agua corporal depende del equilibrio entre la ingesta y excreción de agua; el consumo de agua depende de la sensación de sed y de la disponibilidad de la misma, mientras que la excreción de agua se encuentra controlada por la hormona vasopresina y el gradiente osmótico medular renal. En el riñón, esta hormona es un regulador crítico de la homeostasis del agua mediante el control de la inserción de AQP2 en la membrana apical de las células principales de los tubos colectores renales (a corto plazo) y la regulación de la expresión génica de AQP2 a largo plazo. Otras sustancias tales como la secretina, la oxitocina, el PNA y el NO estarían involucradas en mecanismos que son independientes de vasopresina que regulan el proceso de reabsorción renal de agua.

## VASOPRESINA

La vasopresina, u hormona antidiurética, ha sido identificada inicialmente como una hormona presora y luego ha

sido reconocida como una hormona antidiurética. Se sintetiza principalmente en las neuronas magnocelulares de los núcleos paraventricular y supraóptico y se almacena en la neurohipófisis, desde donde es secretada. El gen que codifica para esta hormona presenta una organización muy peculiar. Se encuentra localizado dentro del mismo locus cromosómico, a una muy corta distancia del gen que codifica para la oxitocina. En la actualidad, se han identificado diferentes tipos de receptores. El subtipo V1, ubicado principalmente en las células del músculo liso vascular, y el subtipo V2 en las células principales del conducto colector. Estos receptores constituyen una subfamilia dentro de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. La regulación de la liberación de vasopresina es compleja y puede clasificarse en los estímulos osmóticos y no osmóticos. Con respecto a su rol esencial en la osmorregulación, clásicamente se la ha conocido como hormona antidiurética. Los canales de agua AQPs pertenecen a una familia de pequeñas proteínas integrales de membrana que se expresan de forma amplia en los reinos animal y vegetal. Se han identificado 13 miembros de esta familia. Estos canales presentan una amplia localización en

células implicadas en el transporte de líquidos (epiteliales y endoteliales), como también en otros tipos de células no encargadas del transporte de fluidos, como la piel, tejido adiposo, células de la vejiga y el corazón, entre otros tejidos.

Si bien la osmolaridad plasmática es la determinante fisiológica más importante de la secreción de vasopresina, la secreción de esta hormona también se encuentra afectada por una variedad de estímulos, tales como la hipovolemia, la hipotensión y la hipoglucemia, entre varios factores. Es de mencionar que esta hormona, además de su poderoso efecto antiurético, posee efecto vasoconstrictor, y participa en los procesos de aprendizaje y memoria así como también en la respuesta fisiológica al stress. Con relación a su efecto vasoconstrictor, es de destacar que la contribución de esta hormona en el mantenimiento de la presión arterial, así como también su alteración en humanos hipertensos, es controversial. Numerosas investigaciones han descrito que los niveles plasmáticos de vasopresina se encuentran elevados en algunas formas de hipertensión humana como también en diferentes modelos animales de hipertensión.<sup>1</sup> Por el contrario, Del Bo demostró que la hipertensión arterial esencial parecería no estar asociada a elevados niveles plasmáticos de vasopresina.<sup>2</sup> Otros factores, tales como factores raciales, edad e hipertensión maligna podrían ser los responsables de las diferencias encontradas por otros autores. Sin embargo, desde el punto de vista terapéutico, se ha observado que los individuos sometidos a un prolongado tratamiento antihipertensivo presentan una respuesta de la vasopresina al estímulo osmótico similar a los individuos normotensos. El tratamiento antihipertensivo de estos pacientes parecería no interferir en el normal control de la secreción de vasopresina.

El corazón y el riñón son dos de los órganos blanco para las acciones de la vasopresina. Ambos tejidos participan activamente en la regulación de la presión arterial. Considerando su acción vasoconstrictora, el efecto de esta hormona en los mecanismos reguladores de la presión arterial ha sido extensamente investigado y ha sido de interés para numerosos investigadores, que han intentado desarrollar diferentes estrategias que involucran a este sistema hormonal como una herramienta terapéutica racional para mantener la homeostasis cardiovascular y renal durante un estado hipertensivo.

## ACUAPORINAS

Las AQP's son proteínas muy hidrofóbicas que se organizan en seis segmentos de estructura  $\alpha$ -hélice que atraviesan la membrana de lado a lado, unidos por cinco lazos conectores. Dos de los lazos (uno extracelular y otro intracelular) se pliegan hacia la membrana y se aproximan para formar el poro. La estructura resultante encierra una zona central estrecha que se ensancha y se abre hacia ambos lados de la membrana. Este particular plegamiento, en forma de "reloj de arena", pone en contacto los tripletes asparagina-prolina-alanina para formar el sitio más estrecho del poro. Aunque cada AQP constituye por sí sola un canal, en la membrana celular estas proteínas se ensamblan en tetrámeros.

La principal función de las AQP's es facilitar el movimien-

to del agua a través de la membrana plasmática en respuesta a gradientes osmóticos; sin embargo, existe un subconjunto de AQP's, denominados acuagliceroporinas (AQP3, AQP7, AQP9 y AQP10), que también transportan glicerol y posiblemente otras moléculas polares pequeñas. Existe evidencia controversial de que algunas AQP's pueden transportar gases e iones a través de las membranas. Herrera y Garvin afirman que la AQP1 es permeable al NO y dióxido de carbono.<sup>3</sup> Estudios realizados sobre el fenotipo de ratones han confirmado la participación de las AQP's en el mecanismo de concentración urinaria y secreción de líquido glandular, y, además, llevaron al descubrimiento de inesperadas funciones de AQP's en el balance hídrico del cerebro, la migración celular, la proliferación celular, la actividad neuronal, la hidratación epidérmica y la función ocular, entre otros efectos.<sup>4</sup> Con relación a su función de canal de agua, el riñón, el corazón, el ojo, el pulmón, el tracto gastrointestinal o las glándulas secretoras, órganos que se caracterizan por un alto transporte de agua, presentan varias de estas proteínas. En el cerebro, en cambio, donde el flujo de agua a través de la membrana celular es escaso (para minimizar las variaciones del medio extracelular que pudieran afectar a la función neuronal), existe una abundancia y distribución limitada de estos canales. La tabla 27-1 muestra el patrón de expresión y función de las AQP's.

## Acuaporinas cardíacas

En el corazón, las AQP's, menos conocidas que las renales, han comenzado a ser estudiadas en diversas situaciones relacionadas con la homeostasis cardiovascular. Actualmente, se ha evidenciado la expresión de diferentes AQP's en el corazón de diferentes especies, incluyendo al hombre, como los tipos 1, 3, 4, 5, 7, 9 y 11, siendo la AQP1 la cuantitativamente predominante. Este canal de agua se expresa en células endoteliales vasculares de este órgano y en los cardiomiocitos, localizada en el sarcolema, tanto en las invaginaciones (túbulos T) o en las caveolas en asociación con caveolinas.<sup>5</sup>

Dado que el corazón usualmente no está sometido a cambios de osmolaridad (como sí lo están las células renales), la presencia de canales de agua que permiten el pasaje de esta a favor de gradiente osmótico parecería no ser muy importante en condiciones normales. Además, con la creciente evidencia de nuevas funciones de las AQP's (la migración celular, la proliferación, el metabolismo, etc.), se plantearon nuevas funciones para estas proteínas en el corazón. Las funciones postuladas para la AQP1 cardíaca están relacionadas no solo con el transporte de agua sino también con el transporte de NO y otros gases y/o solutos, tales como el oxígeno, dióxido de carbono, etc.<sup>3</sup> Evidencias experimentales indican que de hecho este canal estaría involucrado en la homeostasis cardiovascular. Por ejemplo, se han observado alteraciones de la expresión de este canal de agua durante el edema de miocardio, sugiriendo que esta proteína puede ser importante en el manejo cardíaco de agua durante diversos estados patológicos. Se ha demostrado, además, que la AQP1 participa en procesos angiogénicos en la isquemia

Tabla 27-1. Patrón de expresión y función de las acuaporinas

Permeabilidad	Tejido en el que se expresa
?	Cristalino del ojo
Agua	Túbulos renales, endotelio, eritrocitos, plexo coroideo, epitelio ciliar, lactíferos intestinales, endotelio corneal
Agua	Tubos colectores renales
Agua, glicerol	Tubos colectores renales, epidermis, conjuuntiva, epitelio de vías respiratorias, vejiga urinaria
Agua	Astroglía en el cerebro y ola médula espinal, tubos colectores renales, epitelio glandular, vías respiratorias, músculo esquelético, estómago, retina
Agua	Epitelio glandular, epitelio de la córnea, epitelio alveolar, tracto gastrotintestinal
Cloruro?	Células intercaladas de los tubos colectores renales
Agua, glicerol	Tejido adiposo, testículos, túbulos renales proximales
Agua	Hígado, páncreas, intetino, glándulas salivales, testículos, corazón
Agua, pequeños solutos	Hígado, leucocitos, testículos, cerebro
Agua, glicerol	Intestino delgado
?	Riñón, hígado
?	Células acinares pancreáticas

de miocardio, así como también en la respuesta fisiológica a la anemia.

Otra AQP presente en el corazón de relevancia fisiológica es la AQP4. Se ha demostrado que esta proteína estaría involucrada en el edema de miocardio y se ha observado un incremento de su expresión en miocitos isquémicos. Sin embargo, su función a nivel cardíaco tampoco es completamente conocida. La única acuagliceroporina presente en el corazón es la AQP7, de gran importancia en el metabolismo cardíaco. Este canal permite el pasaje de glicerol, un importante sustrato para la obtención de energía, síntesis de fosfolípidos de membrana y el almacenamiento de lípidos como triglicéridos.

Por otra parte, si bien la AQP5 es una AQP típica de tejidos exócrinos, interesantemente se ha descrito que polimorfismos en el promotor del gen de la AQP5 influenciarían la respuesta a la sobrecarga de sodio del sistema renina-angiotensina, y, en consecuencia, afectaría a la presión arterial.<sup>6</sup>

## Acuaporinas renales

El transporte de agua a través de los túbulos renales y la microvasculatura es importante para la reabsorción de agua filtrada por el glomérulo y para la formación de una orina concentrada, que implica una multiplicación contracorriente, mecanismos de intercambio y cambios en la permeabilidad al agua dependiente de vasopresina en el conducto colector. La AQP1 se expresa en las membranas plasmáticas de células en el túbulo proximal, en células epiteliales del Asa de Henle descendente delgado y en el endotelio de la vasa rec-

ta descendente. La AQP2, el canal de agua regulado por la vasopresina, se expresa en la membrana apical y en vesículas intracelulares de las células principales de los tubos colectores; y AQPs 3 y 4 se expresan de manera constitutiva en la membrana basolateral del epitelio del tubo colector. Las AQP 6 y 7 se expresan en el túbulo proximal renal.<sup>4</sup> Es importante destacar, en relación a la funcionalidad de estos canales, que existe evidencia bibliográfica en donde se describe que el proceso de concentración urinaria se ve alterado en ratones knockout para AQPs 1-4 7 y en los seres humanos con mutaciones en genes AQP1 8 o AQP2.<sup>9</sup>

La AQP2 es el canal de agua que se encarga de la reabsorción de agua a través de la membrana apical de las células principales del tubo colector renal. La vasopresina regula al canal AQP2 tanto de manera aguda (a corto plazo) como crónica (a largo plazo). La regulación a corto plazo por la vasopresina implica el tráfico de vesículas citoplasmáticas que contienen AQP2 a la membrana apical, con el resultante aumento de la permeabilidad al agua. La evaluación dinámica de la permeabilidad de la membrana plasmática al agua y la utilización de modelos matemáticos han establecido que la redistribución de la AQP2 en la membrana apical inducida por vasopresina se produce a través de dos procesos generales: 1) la aceleración de la velocidad de inserción de AQP2 en la membrana mediante exocitosis y 2) la desaceleración de la eliminación endocítica de AQP2 de la membrana plasmática apical. Brown ha demostrado, tanto en presencia como en ausencia de vasopresina, que la cantidad de AQP2 en la membrana plasmática es un resultado de un equilibrio entre la endocitosis y la exocitosis continua de AQP2.<sup>10</sup> Tanto a corto como a largo plazo la regulación de

AQP2 por vasopresina se inicia por la activación del receptor V2 en la membrana basolateral del túbulo colector. La unión de la hormona al receptor V2, que está acoplado a una proteína Gs, se traduce en la activación de la adenilato ciclasa. Esto resulta en un aumento de la concentración intracelular de AMPc que media la activación de la PKA. La PKA activada fosforila el residuo de serina 256 de la región C-terminal de la AQP2. La AQP2 fosforilada se transloca a la membrana apical de las células principales del tubo colector, lo que constituye a corto plazo la regulación de AQP2 por vasopresina. La regulación a largo plazo de AQP2 está mediada por el elemento de respuesta a AMPc en la región 5' flanqueante del gen de AQP2 en respuesta a la estimulación por vasopresina. La transcripción y expresión de la proteína AQP2 implica la fosforilación del elemento de respuesta a AMPc. En contraste con la participación de la activación de la PKA en la regulación a corto plazo de AQP2, hay estudios in vivo donde se demuestra una regulación a largo plazo de la expresión de AQP2 por un mecanismo vasopresina-PKA-independiente. Estudios recientes, tanto in vitro como in vivo, evidencian la existencia de regulación de la hiperosmolaridad mediada por AQP2, pero independiente de vasopresina. Numerosos trastornos se han asociado con una distribución anormal de AQPs en un órgano determinado. La alteración en la función o regulación de estas proteínas también puede resultar patológica. Los individuos que padecen de diabetes insípida nefrogénica hereditaria padecen una insuficiencia renal que impide la reabsorción de agua en respuesta a la vasopresina asociada a una disminución en la expresión de AQP2. Por otro lado, un aumento en la expresión de este canal se ha relacionado con un incremento en la reabsorción de agua en el túbulo colector renal: así ocurre en la cirrosis hepática, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión y el embarazo.

## INTERACCIÓN CON OTROS FACTORES

Las proteínas de la vía del NO/GMPc se expresan en las células de los tubos colectores medulares regulando el proceso de natriuresis junto al PNA en los tubos colectores renales. El impacto del NO en la permeabilidad al agua dependiente de la vasopresina sigue siendo controversial. Algunos autores describen una inhibición de la permeabilidad al agua elevada por la vasopresina,<sup>11</sup> y otros no vieron cambio en la permeabilidad al agua en los tubos colectores medulares ni corticales.<sup>12</sup> Además, Bouley y colaboradores, en el 2000, reportaron la existencia de un tráfico de AQP2 a la membrana apical de tubos colectores medulares estimulado por donadores de NO.<sup>13</sup> Sin embargo, se ha demostrado que la

inhibición de la NO sintasa aumenta la abundancia y localización apical de las AQP2 en las células principales de los túbulos colectores renales.<sup>14</sup> En la vasculatura del sistema cardiovascular, la AQP1 se encuentra presente en células endoteliales, así como también en el músculo liso vascular, siendo más abundante en este último. Se ha demostrado que este canal de agua es fundamental en la relajación del músculo liso vascular mediada por acetilcolina, dado que permite la difusión del NO desde el endotelio hacia el músculo liso vascular, donde ejerce su acción vasodilatadora.<sup>15</sup>

## Bibliografía sugerida

1. Bankir, L.; Bichet, D. y Bouby, N. Vasopressin V2 receptors, ENaC, and sodium reabsorption: a risk factor for hypertension? 2010 *Am J Physiol Renal Physiol* 299: F917-F928
2. Del Bo, A. Vasopressin and human hypertension. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23(4-5):617-624
3. Herrera, M. y Garvin, J.L. Aquaporins as gas channels. *Pflügers Arch* 2011; 462(4):623-630.
4. Verkman, A.S. Aquaporins: translating bench research to human disease. *J Exp Biol* 2009; 212: 1707-1715.
5. Butler, T.L; Au, C.G. y col. Cardiac aquaporin expression in humans, rats, and mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291(2):H705-H713
6. Adamzik, M.; Frey, U.H. y col. A novel-1364A/C aquaporin 5 gene promoter polymorphism influences the responses to salt loading of the renin-angiotensin-aldosterone system and of blood pressure in young healthy men. *Basic Res Cardiol* 2008; 103(6): 598-610.
7. Yang, B.; Tonghui, M. y Verkman, A. Erythrocyte Water Permeability and Renal Function in Double Knockout Mice Lacking Aquaporin-1 and Aquaporin-3. *J Biol Chem* 2001; 276: 624 - 628.
8. King, L. y Agre, P. Man Is Not a Rodent . Aquaporins in the Airways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001, 24: 221-223.
9. Deen, P; Verdijk, M. y col. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994; 264: 92-95.
10. Brown, D. The ins and outs of aquaporin-2 trafficking. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F893 - F901.
11. Stools, B.; García, N. y Garvin, J. Nitric oxide inhibits sodium reabsorption in the isolated perfused cortical collecting duct. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 89-94.
12. Zimpelmann, J.; Li, N. y Burns, K.D. Nitric oxide inhibits superoxide-stimulated urea permeability in the rat inner medullary collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F1160-F1167.
13. Bouley, R.; Breton, S. y col. Nitric oxide and atrial natriuretic factor stimulate cGMP-dependent membrane insertion of aquaporin 2 in renal epithelial cells. *J Clin Invest* 2000; 106: 1115-1126.
14. Arreche, N.; Fellet, A. y col. Hypovolemic state: involvement of nitric oxide in the aged related alterations of aquaporins-2 abundance in rat kidney. *Vascular Pharmacology* 2008; 49(1):19-25.
15. Herrera, M. y Garvin, J. Novel role of AQP-1 in NO-dependent vasorelaxation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292 (5) F1443-F1451