

BIOSINTESIS DE LA ALDOSTERONA Y SUS EFECTOS EN VENTRICULO IZQUIERDO EN LOS INDIVIDUOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

José Antonio Velázquez Domínguez

Sección de Posgrado de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía Laboratorio de Biomedicina Molecular I, Instituto Politécnico Nacional, México DF, México.

javam14@yahoo.com.mx

La aldosterona es un mineralocorticoide que se sintetiza a partir del colesterol, su precursor general, a través del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Las reacciones de síntesis se efectúan en las zonas constitutivas de la glándula suprarrenal: zona reticular (ZR), zona glomerulosa (ZG), y zona fasciculada (ZF). Este mineralocorticoide actúa principalmente en los tejidos en donde se expresa el receptor de los mineralocorticoides, tales como hígado, cerebro, hipófisis, monocitos, epitelio renal, glándulas salivales y colon. Su actividad en el epitelio renal se basa en la retención de sodio (Na⁺) y la excreción de potasio (K⁺) [1].

46

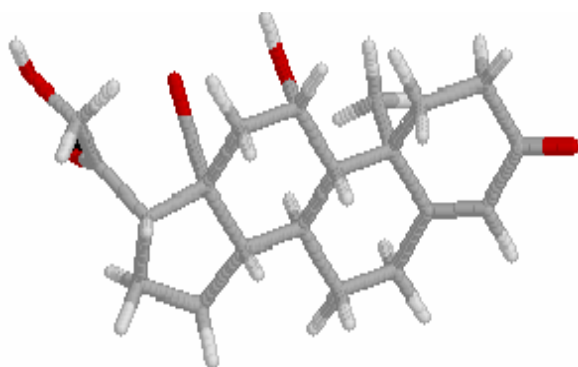


Figura 1. Estructura tridimensional de la molécula de Aldosterona

La aldosterona se considera un mineralocorticoide que regula la cantidad de electrolitos y agua presentes en el espacio extracelular. Este mineralocorticoide se sintetiza a partir del colesterol mediante una serie de reacciones favorecidas por varias enzimas. Entre los precursores de la formación de esta hormona se encuentran la 18-hidroxicorticosterona, la corticosterona y la desoxicorticosterona, que se sintetizan en cada una de las zonas constitutivas de la glándula suprarrenal. La corticosterona y la desoxicorticosterona se sintetizan principalmente en la ZF, mientras que la 18-corticosterona se forma en la ZG. Para que se lleve a cabo la síntesis de esta hormona es necesario que intervengan varios efectores, como el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), aunque por su parte la adrenocorticotropina (ACTH) y los iones de K⁺ también estimulan la formación de esta molécula [2].

El SRAA, se inicia con la producción de la renina en las células yuxtglomerulares de la glándula suprarrenal a partir de su precursor, la prerenina. Una vez activada, la renina actúa sobre su sustrato, el angiotensinógeno, del cual se eliminan 4 aminoácidos para

originar la angiotensina I (Ang I); posteriormente, mediante una dipeptidil-carboxipeptidasa ubicada en la membrana de las células endoteliales, llamada convertasa o enzima de conversión de angiotensina, la Ang I se transforma en angiotensina II (Ang II), que es un octapéptido estimulador de la formación de la aldosterona [3].

La acción de la Ang II se efectúa a través de su unión a los receptores membranarios acoplados a proteínas G, que activan la fosfolipasa C e hidrolizan el fosfatidilinositol-bisfosfato, produciendo inositol-trifosfato (IP3) y diacilglicerol. Estos sustratos elevan la concentración del calcio (Ca²⁺) intracelular y activan la biosíntesis de la aldosterona [1].

Por su parte las enzimas que regulan y llevan a cabo cada una de las reacciones de esta ruta de biosíntesis son la colesterol desmolasa (CYP11A), 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-2 (3 β -HSD2), 21-hidroxi-lasa (CYP21A), 11 β -hidroxilasa (CYP11B1) y aldosterona sintasa (CYP11B2), las cuales están acompañadas de citocromos 450 (CYP) para completar las reacciones correspondientes. Estas enzimas aceptan electrones del NADPH a través de proteínas accesorias y del uso de oxígeno molecular, lo que facilita las hidroxilaciones y otras conversiones oxidantes.

Los primeros tres pasos de la biosíntesis de la aldosterona son idénticos a la biosíntesis del cortisol en la ZF, e intervienen las mismas enzimas en ambas vías (aldosterona o cortisol). Las dos enzimas implicadas en las últimas tres reacciones previas a la formación de la aldosterona son la CYP11B1 y la CYP11B2. De manera específica, el gen de la CYP11B2 se expresa en la zona glomerular de la glándula suprarrenal, en donde madura como enzima y es responsable directa de la conversión de la 11-deoxicorticosterona en aldosterona. En los humanos, la CYP11B1 y la CYP11B2 están codificadas en dos genes localizados en el cromosoma 8q21-22. Cada uno contiene nueve exones y aproximadamente 7000 pares de bases de DNA. Por su parte el gen de la CYP11B1 se expresa poco en la glándula suprarrenal y sus transcritos están regulados directamente por la ACTH, que desempeña una importante función en la expresión del gen de la CYP11B1, pero inhibe de manera directa la expresión del gen de la CYP11B2. El efector principal para la expresión del gen de la CYP11B2 es la Ang II, pero se ha demostrado que el K⁺ puede sustituir la actividad de AngII ya que también incrementa la expresión de dicho gen. Tanto la Ang II como el K⁺ participan directamente en la zona glomerular a través de la despolarización de la membrana, lo que desencadena el flujo de Ca⁺, y estimula la expresión del gen de la CYP11B2. Esto se ha confirmado en cultivos primarios de células suprarrenales y en la línea celular inmortalizada H295R tratadas con AngII y K⁺. Con estos estímulos se incrementó la cantidad de mensajero del gen de la CYP11B2.

La regulación de biosíntesis de la aldosterona se puede dividir en el tiempo en dos fases: 1) de manera aguda (a minutos u horas del estímulo), en la que la

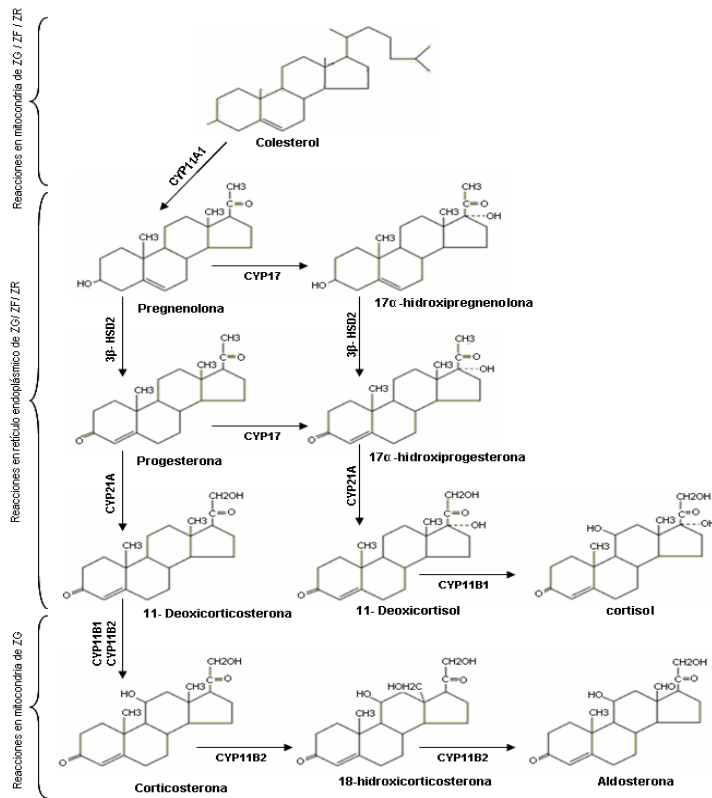


Figura 2.- Biosíntesis de Aldosterona. El precursor directo en la biosíntesis de aldosterona es el colesterol. Las primeras tres reacciones de la vía de síntesis de aldosterona se comparten con la vía de cortisol. Las reacciones se efectúan en la glándula suprarrenal en la ZR, ZG, y ZF, donde se expresan los genes que codifican para las enzimas encargadas en la biosíntesis de este mineralocorticoide: colesterol desmolasa (CYP11A1), 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa-2 (3β-HSD2), 21-hidroxilasa (CYP21A), 11β-hidroxilasa (CYP11B1), y aldosterona sintasa (CYP11B2); estas reacciones se llevan acabo en la mitocondria y el retículo endoplásmico.

47

una insuficiencia renal crónica (IRC), se ha detectado que la concentración plasmática de la aldosterona se encuentra elevada en comparación con la normal, motivo por el cual se ha asociado con la síntesis de este mineralocorticoide en otros tejidos, ya que también está relacionado con la aparición de hipertrofia, fibrosis y apoptosis cardiovascular. Los pacientes con IRC acaban sufriendo enfermedades graves. Retienen líquidos, lo que ocasiona una inflamación crónica, y ello va de la mano con un aumento de presión y volumen, lo que contribuye a la hinchazón del paciente. Entonces se desencadena un aumento del gasto cardiaco y aparece la insuficiencia cardiaca como antesala de la principal causa de muerte: infarto de miocardio. Recientemente se ha explorado el tejido cardiovascular de un modelo experimental de insuficiencia renal crónica y se ha observado que la expresión de estos genes se lleva acabo, sobre todo, si se expresan en tejidos cardiovasculares de un

síntesis de la aldosterona está controlada por el tránsito del colesterol hacia la mitocondria, lo cual puede mediar la regulación aguda de la expresión de los esteroides, y 2) de manera crónica (horas), en la que la producción de aldosterona está regulada a nivel de la expresión del gen de la CYP11B2. En un individuo normal, ambas enzimas CYP11B1 y CYP11B2 son las encargadas directas de la biosíntesis de la aldosterona, y esta hormona, a su vez, regula la cantidad de electrolitos. Sin embargo, al aparecer una insuficiencia cardiaca, dicha hormona actúa de forma dañina para el propio individuo, ya que activa la biosíntesis de algunos componentes de la matriz extracelular en los cardiomiocitos [4].

Un problema que actualmente preocupa en la investigación es que, en los individuos que presentan

modelo experimental en rata.

En tejido cardiovascular también se expresan los genes que codifican estas enzimas en aquellos individuos que padecen una insuficiencia renal crónica, lo que se ha corroborado en modelos experimentales con IRC. Se ha detectado que ambas enzimas pueden expresarse en el ventrículo izquierdo, donde desencadenarían la síntesis local de la aldosterona. Al mismo tiempo que esta hormona es la principal responsable de que se inicie una hipertrofia, con síntesis de fibras de colágeno y procolágeno de tipo 3, el tejido se torna mas turgente y se favorece la aparición de una insuficiencia cardiaca severa con riesgo de infarto de miocardio y, por consiguiente, en muchas ocasiones la muerte cardiovascular.

Bibliografía citada:

1. Connell John M C and Davies Eleanor, 2005, Journal of Endocrinology 186: 1–20.
2. Andra ' S SPA'' T and Laszlo' Hunyady, 2004, Control of Aldosterone Secretion: A Model for Convergence in Cellular Signaling Pathways Physiol Rev, 84; 489–539.
3. Lisurek M., Bernhardt, 2004, Modulation of aldosterone and cortisol synthesis on the molecular level, Molecular and Cell. Endocrinology, 2154; 149-159.
4. Perrin C. White, 2003, Aldosterone: Direct Effects on and Production by the Heart, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(6); 2376 – 2383.