

8. Shah A., Joshi M., Kumar S. Bladder Exstrophy - A case report. Ind J Radiol Imag 2006 16:1:103-106.
9. Tănase A., Dumbraveanu I., Bârsan. M et. al. Urologie și nefrologie chirurgicală: Curs de prelegeri, Chișinău, CEP «Medicina», 2005: 24-25.
10. Tomescu P., Pănuș A. Urologie. Editura UMF Craiova 2006:22.
11. Wolff N., Paye-Jaouen A., Boillot B., Grise P. *Devenir à l'âge adulte de patients opérés d'exstrophie vésicale dans l'enfance: à propos de deux cas.* Pelvi-périnéologie, october 2011;6(3-4):177-182.

ROLUL AQUAPORINELOR RENALE ÎN FIZIOPATOLOGIA MALADIILOR RENO-URINARE (Reviu bibliografic)

Tatiana Macovei, Angela Ciuntu, Rodica Eremciuc
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The pathophysiological role of renal aquaporins in reno-urinary diseases (Bibliography review)

Aquaporins represent a group of transmembrane proteins that work as selective water channels and are similar by structure. At least 8 of them have a renal localization and play a significant role in maintaining the osmotic balance. They are important in the pathophysiology of different inherited or acquired water balance disorders, characterized both with water loss and water retention.

Rezumat

Aquaporinele reprezintă o grupă de proteine transmembranare care funcționează ca și canale selective pentru apă și au o structură asemănătoare. Cel puțin 8 din acestea au o localizare renală și joacă un rol semnificativ în menținerea echilibrului osmotic. Ele sunt implicate în mecanismele patofiziologice ale diferitor tulburări înăscute sau dobândite ale echilibrului hidric, caracterizate atât prin depleție hidrică, cât și prin exces volemic.

Actualitatea

Aquaporinele sunt niște proteine cu rol de canale pentru apă, a căror importanță în dezvoltarea diversor patologiei reno-urinare a început a fi studiată mai cu seamă în ultimele două decenii. În prezent, există studii imunohistochimice și transgenice care demonstrează implicarea acestora în patologiile aparatului reno-urinar, explicând unele mecanisme patofiziologice.

Obiectivele lucrării

Scopul acestui studiu este de a analiza datele actuale cu referire la particularitățile și rolul aquaporinelor renale și implicațiile acestora în fiziopatologia maladiilor sistemului reno-urinar.

Metode și materiale

Pentru sinteza bibliografică a acestui studiu s-au utilizat surse din bazele de date Hinari (WHO), Medline și Cochrane-Library, la cuvintele cheie: aquaporine, canale selective, echilibru osmotic și vasopresina.

Rezultate și discuții

S-au analizat 19 de surse bibliografice din bazele de date sus-numite, cele mai relevante fiind listate în continuare.

În transferul apei prin membranele celulare sunt implicate diverse mecanisme. În mod obișnuit acest proces se realizează prin difuziune, dar unele tipuri de celule au o permeabilitate

crescută, ceea ce sugerează existența altor tipuri de transport, cum ar fi cel prin canale specializate și pori [6,11].

Structura aquaporinelor

Aquaporinele reprezintă o familie de proteine transmembranare, responsabile pentru transportul apei în celulele epiteliale permeabile pentru apă de la nivelul nefronului sau în alte organe.[10] Prima aquaporină descoperită a fost AQP1 din membrana eritrocitului, a cărei existență a fost raportată de Gheorghe Benga în 1986. Peter Agre este cel care izolează și caracterizează această proteină cu funcție de transport al apei, după ce mult timp a fost suspectat un mecanism adițional de transport al apei care ar explica permeabilitatea mare pentru apă a membranelor unor tipuri de celule, permeabilitate care nu poate fi explicată prin simplă osmoză. Pentru activitatea sa de caracterizare și demonstrare a existenței aquaporinelor, Peter Agre primește premiul Nobel în 2003 [11].

Acestea sînt niște polipeptide care se aseamănă după unele caracteristici: structural toate aquaporinele au o dispunere tetramerică, cu excepția AQP4 care are o structură multimerică, și biochimic sunt formate din 6 domenii α - helix transmembranare care determină 5 bucle interhelicale (A-E) care formează domeniile extracelulare și citosolice ale proteinei. Buclele B și E sunt bucle hidrofobe care conțin un motiv înalt conservat asparginină-prolactină-alanină (denumită "caseta" NPA) care prin suprapunere în porțiunea centrală hidrofobă a bistratului lipidic, formează una din cele două constricții ale aquaporinei în forma de clepsidră. Cealaltă constricție, mai îngustă, este filtrul selectiv ar/R (aromatic/Arg), care slăbește legăturile de H dintre moleculele de apă, permițând acestora să traverseze porul îngust al aquaporinelor [11,12].

Rolul și localizarea aquaporinelor

Există mai multe tipuri de aquaporine, dintre care cel puțin 8 cu localizare în rinichi, iar rolul AQP1-4 în fiziologia și patofiziologia reglării hidrice renale a fost demonstrat. Aquaporinele renale sunt indispensabile pentru menținerea echilibrului osmotic. O serie de patologii înăscute și dobîndite caracterizate prin defecte ale concentrării urinei asociate cu retenție hidrică severă survin ca rezultat al defectelor în reglarea transportului de apă prin aquaporine. În dependență de localizare vorbim și de funcția specifică a acestora [10].

Aquaporina-1 se localizează preponderent în membranele nefrocitelor tubulilor proximali, și mai puțin în partea descendentă a ansei Henle, celulele parietale ale vasa recta și este responsabilă de reabsorbția transepitelială a apei la acest nivel [7]. Se presupune că absența AQP-1 la nivelul tubilor proximali, nu blochează reabsorbția tubulară a apei, însă crește consumul de energie pentru fiecare moleculă de apă sau solviți reabsorbiți la acest nivel [7,12].

Aquaporinele-2, 3 și 4 sînt situate în celulele care tapetează tubii renali colectoare și joacă un rol important în reabsorbția apei regulată de vasopresină. AQP2 are predilecție pentru polul apical al membranei celulare, pe cînd AQP3 și 4- pentru partea bazo-laterală a acesteia[7,10]. Mutațiile în gena codificatoare de AQP-2 determină unele forme de diabet insipid nefrogen cu transmitere autozomal recisivă. Permeabilitatea tubilor colectori pentru apă se regulează de către vasopresină prin 2 mecanisme care implică AQP2: reglarea pe termen scurt și reglarea pe termen lung, care vor fi descrise în continuare. Reglarea pe termen scurt este dependentă de transferul AQP2 din vezicule subapicale în membrană ducînd la creșterea bruscă a permeabilității pentru apă. Reglarea pe termen lung se efectuează prin modificarea numărului canalelor de apă [8,5,10,12].

AQP-6 este un canal de apă intracelular în ductele colectoare, AQP8, de asemenea, cu localizare intracelulară în tubii proximali și ductele colectoare, iar AQP7, în abundență, în celulele cu "margine în perie". Și aceste 3 aquaporine participă în reabsorbția apei, însă funcția fiziologică a lor și mecanismul de acțiune nu sînt pe deplin elucidate [5,8].

Rolul fiziologic al aquaporinelor renale

Rinichii sunt determinantele majore ale organismului uman care regulează cantitatea de apă și componența electrolitică. Aproximativ 70 și 15% din filtratul glomerular sînt reabsorbite

în tubulii proximali și segmentul descendent al ansei Henle, respectiv. Acestea se golesc în tubii colectori, unde distribuția ulterioară a apei este dependentă de vasopresină sau hormonul antidiuretic (ADH) [11,12].

Activarea de către ADH a V2 receptorilor din tubii colectori, partea ascendentă a ansei Henle și tubulii periglomerulari, duce la creșterea intracelulară a AMPc, care la rândul său induce activarea prin fosforilare a AQP2 de către proteinkinaza A(PKA). Pe de altă parte, AMPc contribuie la transcripția genică a AQP2, astfel, crește expresia ARNm al AQP2, deci la intensificarea sintezei acesteia. Ultima facilitează trecerea apei conform gradientului osmotic, din lumenul tubilor renali spre interstițiul hipertonic, și duce la excreția unei cantități mai mici de urină, dar cu o concentrație mai mare. În absența de vasopresină, canalele de apă sînt restocate prin endocitoză și permeabilitatea pentru apă a membranei celulare redevine scăzută. Acest mecanism poartă denumirea de reglare pe termen scurt. [4,12]

AQP2 și AQP3 sînt implicate în reglarea pe termen lung, unde intervin schimbările adaptive în balanța hidrică. Schimbările în expresia aquaporinelor survin în decurs de ore sau chiar zile. Este recunoscut că încărcarea hidrică reduce sever concentrația urinară, în comparație cu senzația de sete care o crește. Această variație a concentrației urinare survine parțial din cauza schimbării cantității de aquaporină-2 în ductele colectoare. După cîteva ore de încărcare hidrică sau sete, se produce o schimbare semnificativă a expresiei AQP2, schimbînd numărul total de canale per celulă. Ca răspuns la sete, spre deosebire de încărcarea hidrică, expresia acesteia crește. Schimbări adaptive de lungă durată intervin și-n expresia AQP3 și a factorilor reglatori. În studiile experimentale, după 24-48 ore de restricție hidrică sau tratament cu vasopresină timp de 5 zile, nivelul de AQP2 din medula renală crește. Același răspuns a fost urmărit și în tratamentul cu ADH pe termen lung. În administrarea antagoniștilor receptorilor V2, creștea expresiei AQP2 nu a fost atît de evidentă, sugerînd astfel că nivelul crescut de vasopresina este un răspuns adaptiv pentru restricția hidrică de lungă durată. [2,11]

Rolul aquaporinelor în tulburările echilibrului hidric

Diabetul insipid nefrogen înăscut reprezintă, în cele mai multe cazuri, o patologie cu transmitere X-lincată care se caracterizează prin lipsa răspunsului renal la vasopresină. Acest fapt se datorează, de obicei, mutației genice a receptorului V2 pentru vasopresină. Expresia AQP2 este reglată de vasopresină, iar imposibilitatea ultimei de a se uni cu V2 receptorii, afectează grav reglarea AQP2, ducînd la o poliurie severă. Rolul aquaporinei-2 în determinarea concentrației urinare a fost demonstrată de Deen și colegii săi pe un lot de pacienți cu o mutație extrem de rară a genei AQP2, care se transmite pe cale autosomal recisivă (diabet insipid nefrogen non X-lincat). Kanno și colegii au determinat creșterea excreției urinare a AQP2 după administrarea de vasopresină în diabetul insipid central, fapt care nu s-a observat în diabetul nefrogen insipid X sau non-X lincat. Aceste date, împreună cu alte examinări ale excreției renale a AQP2, cresc posibilitatea de evaluare a nivelului renal de AQP2 prin determinarea concentrației acesteia în urină. Mai mult ca atît, s-a demonstrat că anume AQP2 și nu AQP3 se excretă pe cale renală la atingerea unui nivel semnificativ, sugerînd astfel că excreția AQP2 are loc pe cale selectivă, și anume prin polul apical, dar nu prin întreaga membrană [3,6,9,11].

Alte studii transgenice au demonstrat ca atît AQP2, cît și AQP3 joacă un rol esențial în funcția de concentrare a urinei, pe cînd insuficiența de AQP4, nu are un efect poliuric exprimat [5,6].

Studiile imunohistochimice ale biotatelor renale într-un diapazon larg de boli renale, au revelat o up-regulare substanțială a AQP1, care continuă să fie bine exprimată în tubulii proximali renali. Un fenomen invers s-a observat în cazul AQP2 și AQP3, care au fost scăzute cantitativ, avînd o expresie redusă, mai ales în cazul fibrozei renale interstițiale, unde numărul nefronilor este mai redus comparativ cu rinichii sănătoși. Confirmarea acestora s-a efectuat prin PCR-ul revers transcripției, care reprezintă un indice important în aprecierea expresiei aquaporinelor umane în boala cronică renală [1,6].

În insuficiența renală acută, poliuria se datorează ischemiei țesutului renal și parțial diminuării numărului de AQP2. Pe modelele experimentale pe animale s-a demonstrat o și scădere a expresiei tubulare a AQP1, AQP3 și AQP4 [12].

Există și patologii care duc la creșterea expresiei tubulare a AQP2. Insuficiența cardiacă și ciroza hepatică asociate cu o hipervolemie și/sau hiponatriemie duc secreția compensatorie de ADH, ceea ce stimulează creșterea expresiei AQP2 [7,11].

În modelele experimentale pe șobolani, creșterea expresiei de AQP2 s-a observat la animalele care prezentau sindrom nefrotic fără asocierea hiponatriemiei, fapt care sugerează că această creștere ar putea fi și o adaptare fiziologică la creșterea volemiei [11,12].

Concluzii

Aquaporinele renale joacă un rol important în menținerea echilibrului hidric în organism. Acestea sunt implicate în mecanismele patofiziologice ale tulburărilor înăscute sau dobândite de echilibru osmotic, inclusiv în tulburările de concentrație urinară. Aquaporinele participă, de asemenea, și în stările cu retenție hidrică, precum insuficiența cardiacă congestivă sau ciroza hepatică.

Bibliografie

1. Bedford JJ, Leader JP, Walker RJ, Aquaporin expression in normal human kidney and in renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2581-7.
2. Brandt Poulsen S. et al., Long-term vasopressin-V₂-receptor stimulation induces regulation of aquaporin 4 protein in renal inner medulla and cortex of Brattleboro rats.[Abstract]
3. Hasler Udo et al., Long term regulation of Aquaporin-2 expression in vasopressin-responsive renal collecting duct principal cells. *The Journal of Biological Chemistry* Vol. 277, No. 12, Issue of March 22, pp. 10379–10386, 2002
4. Kliegman R.M. et al., *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th Edition, 2011, p.212-19; 1881-84
5. Kwon TH et al., Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *Semin Nephrol*. 2001 May;21(3):231-8.
6. Leung JC et al., Differential expression of aquaporins in the kidneys of streptozotocin-induced diabetic mice. *Nephrology (Carlton)*. 2005 Feb;10(1):63-72.
7. Nielsen S., Renal aquaporins: an overview. *BJU International* (2002), 90(Suppl. 3), 1-6
8. Nielsen S. et al., Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev*. 2002 Jan;82(1):205-44.
9. Nielsen S. et al., Regulation and dysregulation of aquaporins in water balance disorders. *J Intern Med*. 2007 Jan;261(1):53-64.
10. Nielsen S. et al., Renal aquaporins: key roles in water balance and water balance disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998 Sep;7(5):509-16.
11. Nielsen S. et al., Physiology and Pathophysiology of Renal Aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 10: 647–663, 1999.
12. Ursea N., *Manual de nefrologie*, Bucuresti 2001, p. 178-181.