

Nuevos conceptos sobre el transporte de urea por difusión facilitada

Elsa Zotta¹ y Nesmo Levy Yeyati²

Departamento de Fisiología y Biofísica. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

¹Jefe de Trabajos Prácticos; ² Profesor Consulto.

RESUMEN

El producto final del metabolismo de las proteínas genera varios productos de desecho. Teniendo en cuenta la proporción de proteínas que contiene una dieta balanceada en relación a los otros nutrientes y minerales, la urea representa el 40-50% de todos los solutos urinarios.

La urea es fundamental para la conservación del agua corporal debido a su importante aporte en la médula renal interna en la producción de una orina concentrada. Sin embargo, el tiempo de tránsito del fluido tubular a través del conducto colector o por los eritrocitos a través de la *vasa recta* no es suficiente para que la urea alcance un equilibrio por difusión simple o por transporte paracelular. Entonces, ambos, el túbulo colector medular interno (TCMI) y los eritrocitos necesitan un transporte facilitado para urea que realice un movimiento rápido de la misma, suficiente para producir una orina concentrada.

En los últimos 12 años, al menos 7 transportadores de urea (UT) han sido clonados, 5 de los cuales están expresados en el riñón.

Existen 2 diferentes subfamilias de proteínas transportadoras para urea: UT-A y UT-B. Con respecto al UT-A hasta el presente se han descriptas 6 isoformas.

UT-A1 expresado en la membrana apical del TCMI. UT-A2 en cambio, se expresa en asa delgada descendente de Henle y está involucrado en el reciclado de la urea en médula externa. Ambas isoformas son similares, ya que UT-A2 es básicamente la mitad del carboxilo terminal del UT-A1.

UT-A3, se expresa en la membrana basal del TCMI y junto con UT-A1 reabsorben urea desde la luz tubular. Es básicamente el extremo amino terminal del UT-A1. UT-A4 es más pequeño que UT-A1 y básicamente consiste en un cuarto del extremo amino terminal con un cuarto del extremo carboxilo terminal de UT-A1. Está expresado en médula renal externa, aunque la exacta localización tubular aun es desconocida. UT-A5 ha sido clonado solamente de ratón y está expresado en testículo. Es el miembro más corto de la familia UT-A y comparte el 100% homología con el extremo carboxilo terminal del UT-A3 de ratón.

UT-A6 ha sido identificado en mucosa colónica.

En ratas se han identificado dos secuencias de UT-B: UT-B1 y UT-B2 que difieren solo en unos pocos nucleótidos. Hasta el presente no está en claro si se corresponden a dos isoformas diferentes, sin embargo, el ARNm de ambos

se encuentra presente en riñón en células endoteliales no fenestradas de la *vasa recta* descendente y en una gran variedad de órganos. UT-B transporta urea y también funciona como un canal para el pasaje de agua.

UT-A presenta mecanismos rápidos de regulación como la vasopresina, la hiperosmolaridad y la angiotensina. Los mecanismos de regulación a largo plazo también involucran a la vasopresina, además del litio, glucocorticoides y ciertas patologías como la diabetes mellitas, la expansión de volumen y la insuficiencia renal.

También se ha descripto un transporte activo de urea: un contra transporte sodio-urea secretor en la membrana apical del TCMI3. Esta secreción activa es completamente abolida con dietas hipoproteicas, hipercalcemia o tratamientos con furosemida. Un cotransporte sodio-urea reabsortivo localizado en membrana apical de TCMI1 y un contratransporte sodio-urea también reabsortivo en la membrana basolateral del TCMI1 se han encontrado en casos de dieta hipoproteica. Estos mecanismos aún no han sido clonados.

En los últimos años se ha dado un gran impulso al conocimiento de los UT y sus posibles mecanismos de regulación. Un número importante de trabajos se refieren a la importancia de la expresión de UT en médula renal en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. Es posible que con el paso del tiempo se conozcan mecanismos aberrantes que modulen su expresión y que posiblemente se encuentren involucrados en procesos patológicos o como resultado de tratamientos farmacológicos.

ABSTRACT

The end item of the metabolism of proteins generates several wastes. Considering the proportion of proteins that contains a diet balanced in relation to the other nutrients and minerals, the urea represents the 40-50% of all the urinary solutes. The urea is fundamental for the conservation of the corporal water due to its important contribution in the internal renal medulla in the production of urine concentrated. Nevertheless, the time of transit of the tubular fluid through collector tubule or by the erythrocytes through *vasa recta* is not sufficient so that the urea one reaches a balance by simple diffusion or paracellular transport. Then, both, the internal medullar collecting tubule

and the erythrocytes need a facilitated transport for urea that makes a fast movement sufficient to produce urine concentrated. In the last 12 years, at least 7 transporters of urea (UT) have been cloned, 5 of which they are expressed in the kidney. 2 different subfamilies from transporting proteins for urea exist: UT-A and UT-B. Until the present they are 6 isoforms decrypted from UT-A. UT-A1 is expressed in the apical membrane of the IMCT. UT-A2 however, is expressed in descendent thin loop of Henle and is involved in the recycled of urea. UT-A3 is expressed in the basal membrane of the IMCT and along with UT-A1 reabsorbs urea from the tubular lumen. UT-A4 is expressed in external renal medulla, although the exact tubular location is not even known UT-A5 has been cloned only of mouse and this expressed in testis. UT-A6 has been identified in colonic mucosa. All isoforms are similar due to the UT-A gene is larger and gives rise to at least these isoforms (splice variants) due to two promoter sites (alternative transcriptional start sites).

In rats two sequences of UT-B have been identified: UT-B1 and UT-B2. Until the present are not clear if they correspond to two different isoforms, nevertheless, the mRNA of both is present in kidney in endothelial cells not fenestrated of descending vasa recta and in a great variety of organs. UT-B it transports urea and also it works like a water channel.

UT-A presents fast mechanisms of regulation like the vasopressin, the hiperosmolarity and the angiotensine. The regulation mechanisms in the long term also involve the vasopressin, in addition to lithium, glucocorticoids and certain pathologies like the s diabetes mellitus, the expansion of volume and the renal insufficiency.

Also it has been described an active transport of urea: a secretory antiport sodium-urea in the apical membrane of the IMCT. This active secretion completely is abolished with hypoprotein diets, hypercalcemia or treatments with furosemide. A reabsortive uniport sodium-urea located in the apical membrane of IMCT and also a reabsortive antiport sodium-urea in the basolateral membrane of IMCT has been in cases of hypoprotein diet. These mechanisms have not been cloned yet.

In the last years has occurred a great impulse to the knowledge of UT and its possible mechanisms of regulation. An important number of works talks about to the importance of the expression of UT in renal medulla in physiological and physiopathological conditions. It is possible that with the passage of time aberrant mechanisms will be known that modulate their expression and may be involved in pathological processes or as resulting from pharmacological treatments.

INTRODUCCION

El metabolismo de lípidos y carbohidratos genera CO₂ y H₂O que pueden ser excretados fácilmente por el pulmón y el riñón respectivamente. Al contrario, el catabolismo de las proteínas genera varios productos de desecho,

abundantes en nitrógeno. En los mamíferos, la mayoría de estos productos de desecho son excretados en la orina en forma de urea. Teniendo en cuenta la proporción de proteínas que contiene una dieta balanceada en relación a los otros nutrientes y minerales, la urea representa el 40-50% de todos los solutos urinarios.

La urea (H₂NCONH₂) es fundamental para la conservación del agua corporal debido a su importante aporte en la médula renal interna en la producción de una orina concentrada (Kokko and Rector, 1972). Varios estudios han mostrado que la habilidad de concentración máxima urinaria se encuentra disminuida en animales y en humanos deprivados de proteínas y que es restaurada con la infusión de urea.

La urea es una molécula pequeña con un peso molecular de 60 Da que difunde a través de las membranas celulares. Dentro de la luz del túbulo colector renal la urea puede ser balanceada osmóticamente por la alta concentración de la misma a nivel intersticial. Sin la urea intersticial sería imposible compensar el efecto osmótico en el lumen del conducto. La concentración intersticial del NaCl tendría que ser mucho más alta, haciendo necesario un aumento en la reabsorción del NaCl en el asa gruesa ascendente con un aumento de acompañamiento en el trabajo (consumo de ATP). Este efecto de la urea, llevó a Gamble y col en 1934 a la observación que la economía del agua en la función renal estaba referida a la urea.

Sin embargo, el tiempo de tránsito del fluido tubular a través del conducto colector o por los eritrocitos a través de la vasa recta no es suficiente para que la urea alcance un equilibrio por difusión simple o por transporte paracelular. Entonces, ambos, el túbulo colector medular interno (TCMI) y los eritrocitos necesitan un transporte facilitado para urea que realice un movimiento rápido de la misma, suficiente para producir una orina concentrada.

Transporte facilitado de urea

En los últimos 12 años, al menos 7 transportadores de urea (UT) han sido clonados, 5 de los cuales están expresados en el riñón.

Existen 2 diferentes subfamilias de proteínas transportadoras para urea: UT-A y UT-B. Estas proteínas son codificadas por 2 genes diferentes, los cuales comparten una alta homología, ambos ubicados en el cromosoma 18.

Transportadores para urea tipo UT-A

Hasta el presente se han descritas 6 isoformas. UT-A1 está expresado en la membrana apical del TCMI (Bagnasco y col, 2001). UT-A2 en cambio, se expresa en el asa delgada descendente de Henle y está involucrado en el reciclado de la urea en médula externa (Sands et al, 1992). Tanto mineralo como glucocorticoides pueden disminuir la expresión de UT-A1 (Gertner y col, 2004) UT-A1 y UT-A2 comparten parte de su secuencia de ami-

noácidos ya que UT-A2 es básicamente la mitad del carboxilo terminal del UT-A1. (Bagnasco *y col*, 2001)

UT-A3, se expresa en la membrana basal del TCMi (Terri *y col*, 2001) y junto con UT-A1 reabsorben urea desde la luz tubular. Es básicamente el extremo amino terminal del UT-A1 (Shayakul *y col*, 2001). UT-A4 es más pequeño que UT-A1 y consiste en un cuarto del extremo amino terminal con un cuarto del extremo carboxilo terminal de UT-A1 (Karakashian *y col*, 1999). Está expresado en médula renal externa, aunque la exacta localización tubular aun es desconocida (Doran *y col*, 2006) (*Figura 1*)

UT-A5 ha sido clonado solamente de ratón y esta expresado en testículo. Es el miembro mas corto de la familia UT-A y comparte el 100% homología con el extremo carboxilo terminal del UT-A3 de ratón (Fenton *y col*, 2000). UT-A6 ha sido identificado en mucosa colónica (Smith *y col*, 2004)

Recientemente se han identificado dos promotores distintos en el gen de rata del UT-A. El promotor I controla la transcripción del UT-A1, UT-A3 y UT-A4 y el promotor II controla la transcripción del UT-A2 (Bagnasco *y col*, 2003). La actividad del promotor I responde a la hipertonicidad (Bagnasco 2000 a y b). La regulación de la expresión de estos genes podría estar involucrada en el transporte de solutos osmoprotectores vinculados directa

o indirectamente a los transportadores de urea (Nakayama *y col*, 2000).

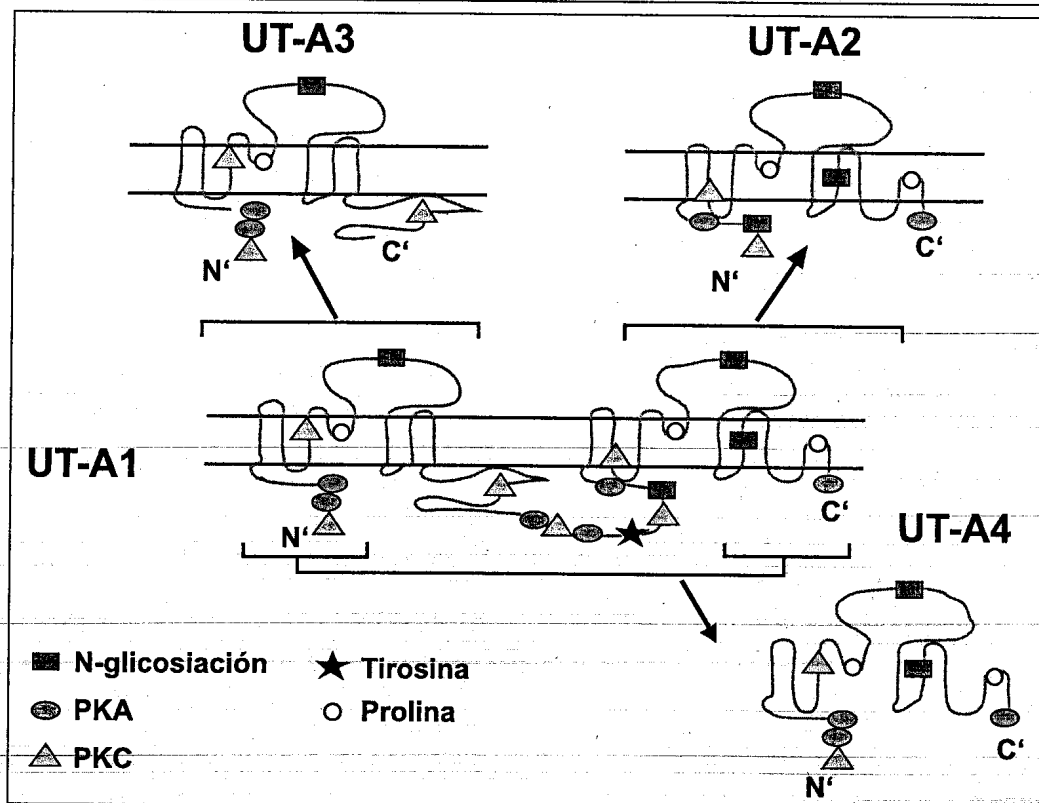
Regulación rápida de UT-A en riñón

1. Vasopresina. La unión de la vasopresina a su receptor V2 en el TCMi estimula a la adenilato ciclasa y aumenta el AMPc, incrementando de esta forma la permeabilidad para la urea (Sands *et al*, 1987). Esto se produce por que la vasopresina fosforila el UT-A1 (Wu *et al*, 2000) y aumenta la expresión de la proteína en la membrana plasmática (Klein *y col* 2006)

2. Hiperosmolaridad. El aumento de la osmolaridad tubular incrementa la permeabilidad a la urea en TCMi independientemente de la vasopresina (Sands *et al*, 1991). Cuando se produce un aumento de la osmolaridad en presencia de vasopresina hay un efecto aditivo en la permeabilidad a la urea (Sands *et al*, 1991). Esto se debe a la activación de diferentes segundos mensajeros, ya que la hiperosmolaridad lo hace a través del aumento del calcio y activación de protein quinasa C (PKC) (Trinh-Trang-Tan *et al*, 1999) mientras que la vasopresina lo hace por aumento de AMPc (Star *et al*, 1998)

3. Angiotensina. El sistema renina-angiotensina puede jugar una importante acción en el mecanismo de concen-

Fig. 1 Isoformas de UT-A que derivan de UT-A1



Hay un alto grado de homología entre las cuatro isoformas de la proteína. UT-A1, A3 y A4 comparten el extremo N-terminal. UT-A1, A2 y A4 comparten el extremo C-terminal. Comparten también sitios consensos de glicosilación y fosforilación (Karakashian *y col*, 1999 J. Am. Soc. Nephrol. 10:230-37)

tración de la orina. Se ha visto que la infusión de angiotensina II en la arteria renal aumenta la concentración de la orina (Faubert *et al*, 1987), mientras que la pérdida de angiotensinógeno o el uso de inhibidores de la convertasa disminuyen la concentración urinaria (Klein *et al*, 2002b). La angiotensina II incrementa la permeabilidad a la urea en TCM1 de rata por estimulación del efecto de la vasopresina sobre el UT-A1 vía PKC (Kato *et al*, 2000)

Regulación a largo plazo de UT-A en riñón.

1. Vasopresina. La vasopresina disminuye la cantidad de UT-A1 en TCM1. Este cambio se produce en respuesta a los cambios de hidratación o del nivel de vasopresina (Fenton *et al*, 2002). Al contrario, UT-A2 y UT-A3 aumentan con la restricción de agua o aumento de vasopresina por un mecanismo regulatorio de la transcripción (Nakayama *et al*, 2001) ya que la actividad del promotor II es incrementada por el AMPc (Nakayama *et al*, 2000). UT-A3 aumenta en casos de privación de agua (Terris *et al*, 2001) y podría estar mediado por un mecanismo transcripcional (Nakayama *et al*, 2000).

No hay estudios acerca de la regulación a largo plazo de UT-A4, ya que la cantidad del ARNm en médula externa renal es muy escasa para ser detectada por las técnicas habituales (Karakashian *et al*, 1999).

2. Deterioro de mecanismo de concentración urinaria y UT-A1. La regulación a largo plazo de UT-A1 ha sido estudiada en múltiples condiciones asociadas con disminución de la capacidad de concentración urinaria como en diuresis acuosa, diuresis por furosemida, dieta baja en proteínas, hipercalcemia, adrenalectomía y administración de litio (Klein *et al*, 2002). Sorprendentemente en todas estas condiciones menos en la administración de litio, la permeabilidad basal a la urea en la porción más profunda de la médula interna (TCM3) (Clapp *et al*, 1989) y la cantidad de UT-A1 están aumentados. Este incremento de UT-A1 podría ser un mecanismo rápido para el aumento de la concentración de la orina como ocurre después de la infusión de urea en casos de desnutrición o de dietas bajas en proteínas en humanos (Wilson *et al*, 1982; Gamble *et al*, 1934).

3. Litio. El litio es ampliamente usado para el tratamiento de pacientes con alteraciones bipolares. El efecto más frecuente es la aparición de diabetes insípida nefrogénica y la incapacidad para concentrar la orina (Timmer *et al*, 1999). Las ratas tratadas con litio presentan una marcada disminución de la acuaporina 2 (AQP2) (Marple *et al*, 1995) y una reducción de la osmolaridad intersticial de la médula interna debido a la reducción del C1Na y de la urea intersticial (Christensen *et al*, 1985). Estos hallazgos se encuentran asociados a una marcada disminución en la cantidad de UT-A1 en la médula interna renal (Klein *et al*, 2002).

4. Glucocorticoides. La adrenalectomía causa defectos en el mecanismo de concentración de la orina en ratas y en humanos (Kamoi *et al*, 1993;). La administración de dexametasona a ratas normales disminuye el UT-A1 y UT-A3, pero no de UT-A2 en la médula interna renal

(Peng *et al*, 2002). Este puede ser un efecto transcripcional, ya que la dexametasona disminuye la actividad del promotor I que controla la transcripción de UT-A1 y UT-A3, pero no tiene efecto en el promotor II que controla la transcripción de UT-A2 (Peng *et al*, 2002)

5. Diabetes mellitus. La diabetes mellitus descontrolada resulta en el incremento de la producción de corticosterona y de la excreción de urea en ratas (Mitch *et al*, 1999) con disminución de la expresión de UT-A1 en la punta de la médula interna renal.

6. Expansión de volumen. La inhibición de receptor AT1 de la angiotensina II también disminuye la cantidad de UT-A1 y UT-A3, sugiriendo que la reducción en estos transportadores puede estar mediada por la supresión del eje renina-angiotensina que acompaña a la expansión de volumen inducida por aldosterona (Fernández Llama *et al*, 1998).

7. Insuficiencia renal. La insuficiencia renal aguda y crónica difieren en la expresión de los transportadores para urea. Durante la insuficiencia renal aguda inducida por cisplatino, en ratas, se produjo un aumento del volumen de orina con disminución de la osmolalidad urinaria pero sin cambios en UT-A1, UT-A2 y UT-A4 en médula interna o externa (Ecelbarger *et al*, 2001). En cambio, en la insuficiencia renal crónica por 5/6 de nefrectomía se observó al igual que en la aguda, un aumento del volumen urinario con disminución de la osmolalidad, pero los niveles de UT-A1 y UT-A2 estaban disminuídos. (Hu *et al*, 2000).

Estudios clínicos realizados por Yeyati *et al* en 1979 fueron el punto de partida para el estudio de la secreción de urea y la expresión de sus transportadores durante la insuficiencia renal crónica. Estudios realizados en ratas con 5/6 de nefrectomía mostraron un aumento en la excreción fraccional de urea con la presencia de un UT-A en *pars recta* de túbulo proximal (Zotta, 2004) que podría ser el responsable de la secreción de urea a ese nivel.

Se sabe que pacientes transplantados con rechazo, presentan valores elevados de urea plasmática con un clearance de urea que supera al de creatinina. Esto sugiere una posible secreción de urea como mecanismo de adaptación al metabolismo proteico. De esta forma, la presencia de urea en la luz tubular generaría una diuresis osmótica con una disminución de la oferta distal de sodio a la mácula densa y la consiguiente inhibición del mecanismo de retroalimentación túbulo glomerular. La vasodilatación resultante en la arteriola aferente llevaría al desarrollo de una hiperfiltración. Durante la insuficiencia renal, se generan diferentes patologías para compensar la pérdida de la función, tales como hiperparatiroidismo, anemia, etc como consecuencia un mal negocio (Trade off) que realiza el riñón. El mecanismo de secreción de urea, podría estar involucrado en las alteraciones adaptativas al manejo de la urea, es decir que contribuye al deterioro de las nefronas remanentes. En efecto, para regular el manejo de la urea se produciría una hiperfiltración glomerular que favorecería la progresión de la enfermedad renal crónica.

Esta observación que la expresión de un UT-A podría fa-

cilitar la secreción tubular de urea durante la insuficiencia renal crónica también fue vista por otros autores. En ratas urémicas que tienen aumentada la producción hepática de urea, se informó un aumento en la expresión de UT-A en el hígado, posiblemente para acelerar el rápido transporte de urea fuera de los hepatocitos (Hasegawa y col. 1993). Kim y col. en el 2005 observaron que durante la diuresis osmótica inducida por urea, la expresión de UT-A2 y UT-B aumenta en médula externa renal sin modificaciones en el UT-A1. En cambio, la diuresis osmótica inducida por ClNa o glucosa aumenta la cantidad de UT-A1. Estos hallazgos sugieren que la expresión de los transportadores de urea puede variar en respuesta a la carga de urea y que la concentración de la misma en el líquido extracelular puede directamente influenciar esta expresión.

También se informó que cualquier factor capaz de aumentar la concentración de amonio tanto en forma directa como indirecta produce un aumento de la expresión del UT-A hepático (Klein *et al.*, 2002c). Los autores concluyen que la sobreexpresión de los transportadores de urea podría ser entonces una respuesta adaptativa a la uremia. La secreción de urea como contribución al deterioro de las nefronas remanentes podría explicar la observación realizada en pacientes de los beneficios de la dieta hipoproteica en el enlentecimiento de la progresión de la insuficiencia renal crónica. Se sabe que una dieta hipoproteica disminuye la hipertensión renal, la hiperfiltración y la proteinuria protegiendo así a las nefronas remanentes (Brenner y col. 1966).

Transportador para urea UT-B

El transportador facilitado para urea del glóbulo rojo fue inicialmente clonado de células eritropoyéticas humanas (Olives y col. 1994).

En ratas se han identificado dos secuencias UT-B1 y UT-B2 presentes en riñón en células endoteliales no fenestradas de la vasa recta descendente (Pallone y col. 1994) y en una gran variedad de órganos que incluyen testículo, cerebro, huesos planos, próstata, vejiga, timo, corazón, músculo esquelético, pulmón, hígado, colon, intestino delgado y páncreas (Timmer *et al.* 2001).

UT-B transporta urea y también funciona como un canal para el pasaje de agua. Sin embargo, la cantidad de agua transportada bajo condiciones fisiológicas es pequeña (en comparación con la acuaporina 1) y es probable que no sea fisiológicamente significativa (Yang & Verkman, 2002).

Con respecto a su expresión en riñón se ha visto que la administración de vasopresina en ratas normales la disminuye, al igual que la furosemida (Trinh-Trang-Tan *et al.*, 2002).

En ratas urémicas tanto el ARNm como la proteína disminuyen luego de los 5/6 de nefrectomía (Hu *et al.*, 2000).

Regulación a largo plazo de UT-B

Esta regulación no ha sido extensamente estudiada como en el caso del UT-A. Se conoce que la vasopresina durante

aumenta el ARNm del UT-B en la banda interna de la médula externa y en la base de médula interna (Promeneur *et al.*, 1998) Las dietas hipo o hiperproteicas no tiene efecto sobre la expresión de UT-B (Shayakul *et al.* 2000)

En insuficiencia renal crónica por 5/6 de nefrectomía disminuyen tanto el ARNm como la proteína UT-B (Hu *et al.*, 2000) Con el litio disminuye la expresión de la proteína en la base de médula renal interna (Klein *et al.*, 2002)

Transporte activo de urea en el riñón.

Además del transporte facilitado de urea UT-A y UT-B, existen evidencias funcionales de un transporte activo para urea en túbulo colector de rata. Desafortunadamente, estos mecanismos aún no han sido clonados

1. Secreción activa de urea

Se observa una secreción activa de urea en TCM13 de ratas normales inhibida por la remoción del sodio de la luz y también por floretina u ouabaína. Estas propiedades funcionales sugieren la presencia de un contra transporte sodio-urea en la membrana apical del TCM13 (Kato *et al.*, 1998 a). Esta secreción activa es completamente abolida con dietas hipoproteicas, hipercalcemia o tratamientos con furosemida. Al contrario, la diuresis acuosa produce un significativo aumento en la secreción en TCM13 e induce su expresión en TCM12 (Kato *et al.*, 1999)

2. Reabsorción activa de urea

Durante una dieta hipoproteica y en casos de hipercalcemia se produce una reabsorción activa de urea en TCM11. Sus propiedades funcionales sugieren que es un cotransporte sodio-urea localizado en membrana apical de TCM11 (Kato *et al.*, 1999). En tratamientos con furosemida (Kato *et al.*, 1998b) se sugiere que en un contratransporte sodio-urea en la membrana basolateral del TCM11 podría ser el responsable de esta secreción. Es funcionalmente similar al contratransporte sodio-urea del TCM13 de ratas normales, pero funciona en dirección opuesta y está localizado también en la membrana opuesta. Hasta el momento no es posible saber si son dos contratransportes diferentes o es uno que puede variar su expresión entre ambas membranas apical y basolateral dependiendo del subsegmento y de la condición in vivo de la rata (Kato *et al.*, 1998b)

Función del transporte activo de urea en el mecanismo de concentración de la orina.

Existen dos patrones de respuesta en el transporte activo de urea cuando el mecanismo de concentración está alterado.

1. En caso de una diuresis osmótica, hay una estimulación en este transporte activo de secreción en TCM13 y en TCM12, lo que permitirá disminuir el contenido de urea en la médula renal interna profunda.
2. La hipercalcemia, la dieta hipoproteica y la furosemida inducen una reabsorción activa en TCM11 e inhiben la secreción de urea en TCM13 (Kato *et al.*, 1999). Esto contribuye al defecto en el mecanismo de concentración por incremento de la reabsorción en la

base de la médula interna renal que acompañado por la inhibición de la secreción activa en TCM13 pueden prevenir una mayor reducción en el contenido de urea de la médula interna profunda.

Manejo renal del agua y la urea

La vasopresina u hormona antidiurética (HAD) tiene efecto en los túbulos renales a través de los receptores V2 que utilizan como segundo mensajero al AMPc. Estimula el mecanismo de transporte para sodio ubicado en la membrana apical de la rama gruesa del Asa Ascendente de Henle (cotransporte $\text{Na}^+2\text{Cl}^-K^+$) y de esta forma origina el gradiente osmótico necesario para que en la rama delgada de Henle se reabsorba agua a través de la acuaporina 1 (AQP1). Al mismo tiempo estimula la reabsorción de urea en la médula renal interna a través de su efecto sobre UT-A1. La marcada reabsorción de agua en la rama descendente produce un aumento en la concentración de ClNa en la horquilla (médula interna renal). En esta zona se establece entonces un gradiente de concentración reabsortivo para el ClNa y secretorio para la urea a través del UT-A2 ubicado en la rama delgada del asa de Henle. Del mismo modo se produce un pasaje de urea medular hacia la vasa recta descendente por el UT-B, favoreciendo el reciclamiento de la urea.

La vasopresina también estimula a las acuaporinas 2 (AQP2) de la membrana apical del túbulo colector para la reabsorción de agua. (Figura 2).

En síntesis hasta el presente se sabe que los transportadores de urea tipo UT que se expresan en la médula renal son fundamentales para la generación del gradiente osmótico necesario para concentrar la orina. En los últimos años se ha dado un gran impulso al conocimiento de los UT y sus posibles mecanismos de regulación. Un número importante de trabajos se refieren a la importancia de la expresión de UT en médula renal en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas.

Es posible que con el paso del tiempo se conozcan mecanismos aberrantes que modulen su expresión y que se encuentren involucrados en procesos patológicos o como resultado de tratamientos farmacológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bagnasco SM, Peng T, Nakayama Y, and Sands JM. J. Differential expresión of individual UT-A transporter isoforms in rat kidney. AM. Soc. Nephrol 11: 1980-1986, 2000 a.
2. Bagnasco Serena How renal cells handle urea. Celular physiology and biochemistry.10 .379-384.2000 b.
3. Bagnasco SM, Peng T, Janech MG, Karakashian A, Sands JM. 2001. Cloning and characterization of the human urea transporter UT-A1 and mapping of the human Slc14a2 gene. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 281:F400-F6.

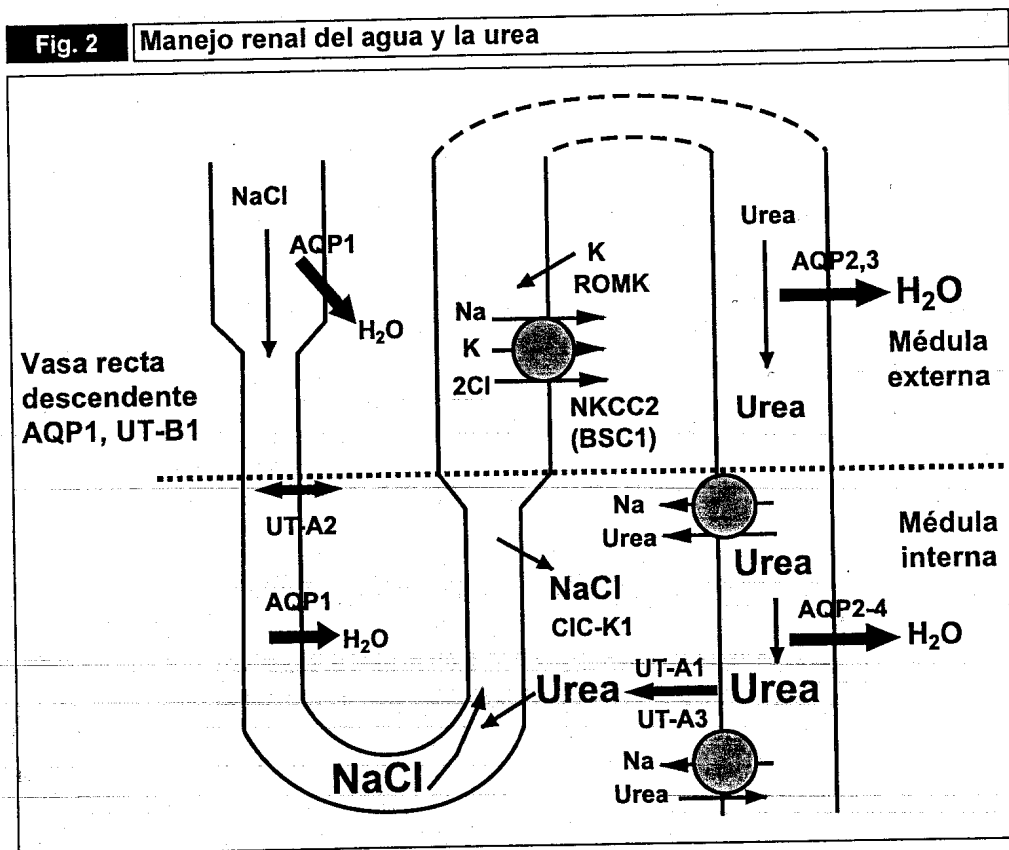


Diagrama que muestra la localización de las proteínas transportadoras más importantes involucradas en el mecanismo de concentración urinaria en médula interna y externa. (Sands J, J. Membrane Biol. 191, 149-163 (2003). UT, transportador de urea; AQP, acuaporina).

4. Bagnasco SM. Gene structure of urea transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F3-F10, 2003.
5. Brenner Barry M. Urea and the kidney in *The kidney*; fifth. Edition edited by Barry M. Brenner. pag. 571-606, 1966.
6. Clapp WL, Madsen KM, Verlander JW, Tisher CC. 1989. Morphologic heterogeneity along the rat inner medullary collecting duct. *Lab. Invest.* 60:219-30.
7. Christensen S, Kusano E, Yusufi ANK, Murayama N, Dousa TP. 1985. Pathogenesis of nephrogenic diabetes insipidus due to chronic administration of lithium in rats. *J. Clin. Invest.* 75:1869-79.
8. Doran JJ, Klein JD, Kim YH, Smith TD, Kozlowski SD, Gunn RB, Sands JM Tissue distribution of UT-A and UT-B mRNA and protein in rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006 May;290(5):R1446-59.
9. Ecelbarger CA, Sands JM, Doran JJ, Cacini W, Kishore BK. 2001. Expression of salt and urea transporters in rat kidney during cisplatin-induced polyuria. *Kidney Int.* 60:2274-82.
10. Faubert PF, Chou SY, Porush JG, Byrd R. 1987. Regulation of papillary plasma flow by angiotensin II. *Kidney Int.* 32:472-78
11. Fernández-Llama P, Andrews P, Nielsen S, Ecelbarger CA, Knepper MA. 1998. Impaired aquaporin and urea transporter expression in rats with adriamycin-induced nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 53:1244-53.
12. Fenton RA, Howorth A, Cooper GJ, Meccariello R, Morris ID, Smith CP. 2000. Molecular characterization of a novel UT-A urea transporter isoform (UT-A5) in testis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 279:C1425-C31.
13. Fenton RA, Cottingham CA, Stewart GS, Howorth A, Hewitt JA, Smith CP. 2002. Structure and characterization of the mouse UT-A gene (Slc14a2). *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 282:F630-F38.
14. Gamble JL, McKhann CF, Butler AM, Tuthill E. 1934. An economy of water in renal function referable to urea. *Am. J. Physiol.* 109:139-54.
15. Gertner RA, Klein JD, Bailey JL, Kim DU, Luo XH, Bagnasco SM, Sands JM. Aldosterone decreases UT-A1 urea transporter expression via the mineralocorticoid receptor. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Mar;15(3):558-65.
16. Hasegawa, H., Verkman, A.S. 1993. Functional expression of cAMP-dependent and independent urea transporters in *Xenopus* oocytes. *Am. J. Physiol.* 265:C514-C520.
17. Hu, M.C., Bankir, L., Michelet, S., Rousselet, G., Trinh-Trang-Tan, M.-M. 2000. Massive reduction of urea transporters in remnant kidney and brain of uremic rats. *Kidney Int.* 58:1202-1210.
18. Kamoi K, Tamura T, Tanaka K, Ishikashi M, Yamagi T. 1993. Hyponatremia and osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in patients with adrenal insufficiency. *J. Clin. Endocrin. Metabol.* 77:1584-88.
19. Karakashian A, Timmer RT, Klein JD, Gunn RB, Sands JM, Bagnasco SM. 1999. Cloning and characterization of two new mRNA isoforms of the rat renal urea transporter: UT-A3 and UT-A4. *J. Am. Soc. Nephrol.* 10:230-37.
20. Kato A, Sands JM. 1998b. Active sodium-urea counter-transport is inducible in the basolateral membrane of rat renal initial inner medullary collecting ducts. *J. Clin. Invest.* 102:1008-15.
21. Kato A, Sands JM. 1999. Urea transport processes are induced in rat IMCD subsegments when urine concentrating ability is reduced. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 276:F62-F71.
22. Kato A, Klein JD, Zhang C, Sands JM. 2000. Angiotensin II increases vasopressin-stimulated facilitated urea permeability in rat terminal IMCDs. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 279:F835-F40
23. Kim D, Klein JD, Racine S, Murrell BP, Sands JM. 2005. Urea may regulate urea transporter protein abundance during osmotic diuresis. *Am J Physiol* 288:F188-F197.
24. Klein JD, Gunn RB, Roberts BR, Sands JM. 2002. Down-regulation of urea transporters in the renal inner medulla of lithium-fed rats. *Kidney Int.* 61:995-1002.
25. Klein JD, Quach DL, Cole JM, Disher K, Mongiu AK. *et al.* 2002b. Impaired urine concentration and the absence of tissue ACE: the involvement of medullary transport proteins. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 283:F517-F24.
26. Klein JD, Rouillard P, Roberts BR, Sands JM Acidosis mediates the up regulation of UT-A protein in livers from uremic rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13:581-587, 2002c.
27. Klein JD, Frohlich O, Blount MA, Martin CF, Smith TD, Sands JM. Vasopressin increases plasma membrane accumulation of urea transporter UT-A1 in rat inner medullary collecting ducts. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Oct;17(10):2680-6. Epub 2006.
28. Kokko JP, Rector FC: Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. *Kidney Int* 2: 214-223, 1972.
29. Macey, R.I. 1984. Transport of water and urea in red blood cells. *Am. J. Physiol.* 246:C195-C203.
30. Marples D, Christensen S, Christensen EI, Ottosen PD, Nielsen S. 1995. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J. Clin. Invest.* 95:1838-45.
31. Mitch WE, Bailey JL, Wang X, Jurkovitz C, Newby DN, Price SR. 1999. Evaluation of signals activating ubiquitin-proteasome proteolysis in a model of muscle wasting. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 276:C1132-C38.
32. Nakayama Y, Peng T, Sands JM, Bagnasco SM. 2000. The TonE/TonEBP pathway mediates tonicity-responsive regulation of UT-A urea transporter expression. *J. Biol. Chem.* 275:38275-80.
33. Nakayama Y, Naruse M, Karakashian A, Peng T, Sands JM, Bagnasco SM. 2001. Cloning of the rat Slc14a2 gene and genomic organization of the UT-A urea transporter. *Biochim. Biophys. Acta* 1518:19-26.
34. Olives, B., Martial, S., Mattei, M.G., Matassi, G., Rousselet, G., Ripoche, P., Cartron, J.P., Bailly, P. 1996. Molecular characterization of a new urea transporter in the human kidney. *FEBS Lett.* 386:156-160.
35. Pallone, T.L. 1994. Characterization of the urea transporter in outer medullary descending vasa recta. *Am. J. Physiol.* 267:R260-R267.
36. Peng T, Sands JM, Bagnasco SM. 2002. Glucocorticoids inhibit transcription and expression of the rat UT-A urea transporter gene. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 282:F853-F58.
37. Promeneur D, Bankir L, Hu MC, Trinh-Trang-Tan M.-M. 1998. Renal tubular and vascular urea transporters: influence of antidiuretic hormone on messenger RNA expression in Brattleboro rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 9:1359-66.
38. Sands JM, Nonoguchi H, Knepper MA. 1987. Vasopressin effects on urea and H₂O transport in inner medullary collecting duct subsegments. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 253:F823-F32.
39. Sands JM, Schrader DC. 1991. An independent effect of osmolality on urea transport in rat terminal IMCDs. *J. Clin. Invest.* 88:137-42.
40. Sands JM, Gargus JJ, Froelich O, Gunn RB, and Kokko JP. Urinary concentrating ability in patients with Jk(a-b-) blood type who lack carrier-mediated urea transport. *J Am Soc Nephrol* 2: 1689-1696, 1992.
41. Shayakul C, Smith CP, Mackenzie HS, Lee W-S, Brown D, Hediger MA. 2000. Long-term regulation of urea transporter expression by vasopressin in Brattleboro rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 278:F620-F27.
42. Shayakul C, Tsukaguchi H, Berger UV, Hediger MA. 2001. Molecular characterization of a novel urea transporter from kidney inner medullary collecting ducts. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 280:F487- F94 27, 29, 30).
43. Smith CP, Potter EA, Fenton RA, and Stewart GS. Characterization of a human colonic cDNA encoding a structurally novel urea transporter, hUT-A6. *Am J Physiol Cell Physiol* 287: C1087-C1093, 2004.

44. Star RA, Nonoguchi H, Balaban R, Knepper MA. 1988. Calcium and cyclic adenosine monophosphate as second messengers for vasopressin in the rat inner medullary collecting duct. *J. Clin. Invest.* 81:1879-88.
45. Terris JM, Knepper MA, Wade JB. 2001. UT-A3: localization and characterization of an additional urea transporter isoform in the IMCD. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 280:F325-F32.
46. Timmer RT, Sands JM. 1999. Lithium intoxication. *J. Am. Soc. Nephrol.* 10:666-74.
47. Timmer, R.T., Klein, J.D., Bagnasco, S.M., Doran, J.J., Verlander, J.W., Gunn, R.B., Sands, J.M. 2001. Localization of the urea transporter UT-B protein in human and rat erythrocytes and tissues. *Am. J. Physiol.* 281:C1318-C1325.
48. Trinh-Trang-Tan, M.M. 1999. mRNA expression of renal urea transporters in normal and Brattleboro rats: effect of dietary protein intake. *Exp. Nephrol.* 7:44-51.
49. Trinh-Trang-Tan, M.-M., Lasbennes, F., Gane, P., Roudier, N., Ripoche, P., Cartron, J.-P., Bailly, P. 2002. UT-B1 proteins in rat: tissue distribution and regulation by antidiuretic hormone in kidney. *Am. J. Physiol.* 283:F912-F922.
50. Yang, B., Verkman, A.S. 2002. Analysis of double knockout mice lacking aquaporin-1 4F and urea transporter UT-B: evidence for UT-B facilitated water transport in erythrocytes. *J. Biol. Chem.* 277:36782-36786).
51. Yeyati N, Rodo E, Rodeno J, Tanus E, Depine S, Creparula H. Manejo renal de la urea por el riñón transplantado, estudio retrospectivo en 17 pacientes. Presentación en la Sociedad Latinoamericana de Nefrología, A.C. 1979.
52. Wilson DR, Sonnenberg H. 1982. Urea reabsorption in the medullary collecting duct of protein-depleted young rats before and after urea infusion. *PflügersArch.* 393:302-9.
53. Wu MS, Yang CW, Bens M, Peng KC, Yu HM, Vandewalle A. 2000. Cyclosporine stimulates NaC-KC-Cl_i cotransport activity in cultured mouse medullary thick ascending limb cells. *Kidney Int.* 58:1652-63.
54. Zotta E. 2004. Manejo renal del agua y la urea durante la insuficiencia renal aguda y crónica. Tesis de Doctorado. Facultad de Medicina UBA.

Recibido en forma original: 03 de enero de 2007

En su forma corregida: 11 de abril de 2007

Aceptación Final: 27 de abril de 2007

Dra. Elsa Zotta

Jefa de Trabajos Prácticos del departamento de
Fisiología y Biofísica de la UBA

Paraguay 2155 piso 7°

Tel: (54 11) 5950-9500 (int. 2141 ext. 32)

E-mail: ezotta@efmed.uba.ar