



Enfermedades asociadas a mutaciones en el canal de sodio epitelial (ENaC)

Autor: Almudena García Pérez

Tutor: Prof. Luis Rivera de los Arcos

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Introducción

Los canales de sodio epiteliales (ENaC) son canales iónicos localizados en la membrana celular que permiten el transporte de sodio por difusión facilitada. Estos canales están ampliamente distribuidos, encontrándose en órganos como el pulmón, colón, riñón, endotelio vascular y placenta.

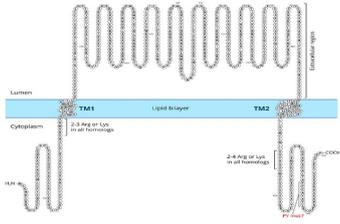


Figura 1. El canal de sodio epitelial es un heterómero con tres subunidades homólogas generalmente, 3 α :3 β :3 γ ; en algunas ocasiones presenta una subunidad δ . Las subunidades ENaC tienen una topología similar, una región extracelular y dos dominios transmembrana (TM1 y TM2). En la región intracelular se encuentra el dominio PY localizado en C-terminal.

Objetivo

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica de las implicaciones del ENaC en diversas patologías: fibrosis pulmonar, hipertensión, síndrome de Liddle, preeclampsia y cáncer.

Métodología

La base del presente estudio es el libro "Ion Channels and Disease". Además, se realizaron búsquedas bibliográficas en la base de PubMed (NCBI) con las palabras clave "channelopathies" "epithelial sodium channel". y se consultaron revistas mediante PLOS (Public Library of Science), así como otras disponibles a través de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud o bien se solicitaron a los autores a través de la plataforma ResearchGate.

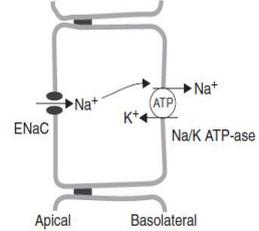
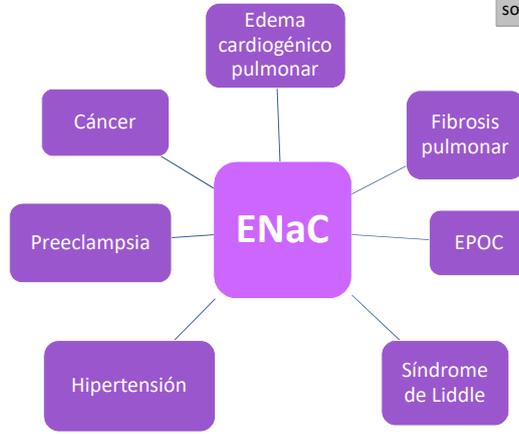
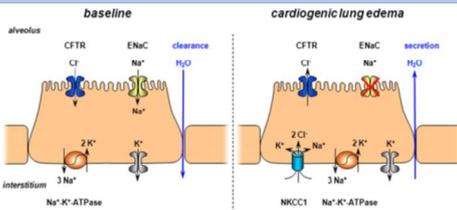


Figura 2. El transporte de sodio a través del epitelio requiere dos mecanismos de transporte: un canal que introduce sodio en el interior de la célula (ENaC) en el dominio apical; y una bomba Na⁺/K⁺ ATPasa en el dominio basolateral.

Patologías pulmonares



Edema pulmonar cardiogénico

Figura 3 Izquierda. -Pulmón sano. El transporte activo de Na⁺ desde el alveolo al espacio intersticial a través del ENaC es la fuerza que induce el aclaramiento del fluido alveolar. Este proceso se ve favorecido por la salida basolateral de Na⁺ a través de la bomba Na⁺-K⁺/ATPasa. Para mantener la electroneutralidad se produce una salida de Cl⁻ y agua. El CFTR permite el paso bidireccional de Cl⁻ dependiendo del gradiente.

Derecha. - Edema En edema pulmonar el ENaC está inhibido, lo que genera un gradiente de Na⁺ basolateral. Mediante NKCC1 entra Cl⁻, co-transportado con el Na⁺ y K⁺, y, a través de CFTR, sale de la célula. La salida de Cl⁻ produce una secreción activa de fluido (H₂O) en el espacio alveolar que promueve la formación del edema.

Fibrosis pulmonar y EPOC

El defecto del aclaramiento en fibrosis pulmonar y EPOC se produce por disminuciones de la expresión de CFTR y ganancia de función de ENaC que genera una mayor absorción de Na⁺, esto favorece las infecciones bacterianas, inflamación y disminuye la función pulmonar.

Hipertensión

Síndrome de Liddle

Liddle describió una extraña forma de hipertensión sensible a sal que se caracteriza por un exceso de reabsorción de Na⁺ a nivel renal, a pesar de presentar bajos niveles de aldosterona. Como consecuencia los individuos desarrollan hipertensión, hipocalcemia y acidosis metabólica.

Las mutaciones en un aminoácido del motivo PY en la subunidad β o γ , o las deleciones que conducen a la pérdida de este motivo, provocan este síndrome. Esta mutación o deleción del motivo PY reduce la internalización del ENaC, lo que hace que su expresión del ENaC esté aumentada en la membrana y produzca un incremento del volumen de sangre y presión sanguínea.

EnNaC (canales de sodio vasculares)

El endurecimiento de los vasos sanguíneos conduce a hipertensión:

La rigidez endotelial mediada por un incremento de la actividad del ENaC parece estar relacionada con una interacción entre C-terminal de α -ENaC y F-actina del citoesqueleto en las células endoteliales y a la estabilización de los contactos entre las subunidades de la F-actina. Estos dos mecanismos conducen a un endurecimiento de la pared endotelial.

Preeclampsia

La preeclampsia se caracteriza por el desarrollo de hipertensión a las 20 semanas de gestación. El ENaC se expresa en las células trofoblásticas de la placenta. Estudios recientes demuestran una reducción en la expresión de ENaC en las placentas a término con preeclampsia comparadas con las de embarazos normales. La subunidad β de ENaC está menos expresada en placentas con preeclampsia que en placentas a buen término.

A día de hoy, no se sabe si es la preeclampsia la que da lugar al descenso en la expresión de la subunidad β o si es el descenso en la expresión de la subunidad β lo que ocasiona la preeclampsia.

Cáncer

El 90% de los cánceres humanos se producen en células epiteliales. Esta alta correlación está impulsando la investigación sobre ENaC y cáncer por dos motivos:

1. Las cuatro subunidades ENaC están codificadas por los genes Scnn1, implicados en la oncogénesis.
2. La importancia de este canal en células epiteliales.

Conclusiones

1. Aunque la función principal del ENaC es conocida - permitir el paso de Na⁺ - la estructura completa del canal se desconoce, y los estudios sobre él se basan en homología. Tanto es así que no se puede saber si el canal ENaC y EnNaC es el mismo, pese a sus claras diferencias funcionales.
2. Las modificaciones que sufre el ENaC en las patologías pueden ser:
 - Mutaciones directas de las proteínas del canal.
 - Mutaciones que afectan a la actividad. Como el ENaC es un canal siempre activo cualquier mutación en su expresión afectará a la actividad neta y por tanto a la patología.
3. Los estudios acerca de las mutaciones en el ENaC han permitido relacionarlo con diversas patologías, pese al desconocimiento completo de su estructura.
4. La ubicuidad del canal dificulta su utilidad como diana terapéutica, ya que la relación beneficio/riesgo se ve disminuida por su acción en otros tejidos (p. ej. nefrotoxicidad).

Bibliografía

Si quiere acceder a la bibliografía del trabajo escanee el siguiente código QR

