

# Nuove acquisizioni ed implicazioni cliniche del trasporto del calcio a livello del tubulo renale

C. Evangelista, M. Rizzo, G. Capasso

Cattedra di Nefrologia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli

## Riassunto

Il rene svolge un ruolo fondamentale nel controllo dell'omeostasi del  $\text{Ca}^{2+}$ . Il  $\text{Ca}^{2+}$  filtrato a livello glomerulare viene riassorbito lungo il nefrone con meccanismi differenti a seconda dei vari segmenti del tubulo renale. Sebbene circa il 55% del  $\text{Ca}^{2+}$  filtrato venga riassorbito a livello del tubulo prossimale, è il tubulo distale che svolge il ruolo più importante nel trasporto tubulare del  $\text{Ca}^{2+}$ .

Recentemente sono state identificate diverse proteine coinvolte in questo meccanismo, quali il calcium-sensing receptor, proteina localizzata a livello della membrana basolaterale delle cellule dell'epitelio del TAL in grado di esercitare un'azione di feed-back negativo sul riassorbimento del  $\text{Ca}^{2+}$  e del  $\text{Mg}^{2+}$  quando la loro concentrazione plasmatica risulta in eccesso; i canali del  $\text{Ca}^{2+}$  (ECaC) localizzati a livello della membrana apicale delle cellule del tubulo contorto distale del dotto collettore; le calbindine, proteine che fungono da tampone del  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare. Diverse patologie caratterizzate da alterazione del trasporto tubulare del  $\text{Ca}^{2+}$  sono riconducibili ad una modificazione della loro funzionalità. Tra queste ricordiamo l'ipercalcemia ipocalciurica familiare legata a mutazioni geniche che riducono la sensibilità del calcium-sensing receptor alle concentrazioni plasmatiche del calcio e del magnesio. L'ipocalcemia autosomica dominante si caratterizza, al contrario, per un'ipersensibilità del recettore al calcio. Maggiori conoscenze sono state acquisite anche sulla sindrome di Bartter, della quale sono stati identificati quattro tipi differenti, e sulla sindrome di Gitelman conseguente a mutazioni a carico del gene che codifica per il cotrasportatore sodio-cloro.

**PAROLE CHIAVE:** Calcio, Rene, Recettori del calcio, Canali al calcio, Calbindina

## New concepts of tubular calcium transport in the kidney: Clinical implications

*The kidney plays an important role in calcium homeostasis. In this review we discuss new concepts in tubular calcium transport, related proteins and the clinical implications of these new findings. Most calcium reabsorption occurs in the proximal tubules via the passive paracellular pathway, but calcium reabsorption also occurs in the thick ascending limb of Henle's loop (50% via the transcellular pathway). Finally, at the level of the distal convoluted tubule and connecting tubule calcium is reabsorbed via the active transcellular route. The Calcium-sensing receptor, localised along the thick ascending limb of Henle's loop, regulates the urinary calcium excretion in response to changes in extracellular calcium concentration. The Epithelial Calcium Channel 1 is a highly  $\text{Ca}^{2+}$ -sensitive channel that is predominantly present in the connecting tubule. The Calbindin  $\text{D}_{28k}$  is a cytoplasmatic protein expressed in the distal tubule, it is involved both in transcellular calcium diffusion and in the control of intracellular calcium concentration. Heterozygous mutations in the gene for the calcium sensing receptor, which result in a loss of function by the receptor, are associated with familial hypocalciuric hypercalcaemia. Mutations involving a gain of function have been associated with hypocalcaemia with normal serum parathyroid hormone concentration. Bartter's syndrome, caused by a dysfunction of thick ascending limb cells, is associated with calcium wasting. On the contrary, Gitelman's syndrome, caused by a dysfunction of the distal tubule, is characterised by hypocalciuria and hypomagnesaemia. (G Ital Nefrol 2004; 21: 5-15)*

**KEY WORDS:** Calcium, Kidney, Calcium sensing receptors, Epithelial calcium channels, Calbindin