

Rola receptorów mineralokortykoidowych w patogenezie nadciśnienia tętniczego

The Role of Mineralocorticoid Receptors in Pathogenesis of Hypertension

Summary

Mineralocorticoids, among which aldosterone is the most important factor, have great influence on cardio-vascular system: they regulate ion transport in renal distal tubules causing chloride and sodium retention and potassium and hydrogen secretion. They maintain proper blood pressure, have positive inotropic effect and may cause heart-fibrosis. Aldosterone and other mineralocorticoids act through intracellular and membrane receptors (MRs). Thus mineralocorticoids regulate genes' transcription and have their own intracellular mediators (HSP, calcineurin, cAMP, inositol-1,4,5-trisphosphate). One of the most important factors determining aldosterone selectivity for MRs is the presence of 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase (11- β -HSD). It is supposed that some manifestations of arterial blood pressure can be connected with MRs system disturbance and some changes in 11- β -HSD activity. Mediation on the receptor level appears to be very promising way of treatment of many aldosterone-related diseases, that is why a general interest in selective antagonists of MRs lowering the arterial blood pressure is taken.

key words: mineralocorticoid receptor, antagonist, of 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase, calcineurin, carbenoxolone, canrenoate

Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 3, pages 209–215.

Mineralokortykoidy, których głównym przedstawicielem jest aldosteron, wywierają znaczny wpływ na układ naczyniowo-sercowy: regulują transport jonów w cewkach dystalnych nerek, powodując retencję sodu i chloru oraz wydalanie H^+ i K^+ [1], stabilizują ciśnienie

krwi [2]. Zwiększają siłę skurczu mięśnia sercowego oraz powodują włóknienie serca [1, 3]. Mechanizm działania aldosteronu i innych mineralokortykosteroidów jest związany z obecnością specjalnych miejsc wiążących hormony steroidowe, znajdujących się w cytoplazmie komórki. Nie są to jednak jedyne receptory, przez które działają omawiane hormony. Niższe opracowanie opisuje właśnie receptory mineralokortykoidowe oraz mechanizmy przekazu wewnątrzkomórkowego, sposoby regulacji ich ilości, wpływ na zmianę powinowactwa do liganda oraz ich funkcję w regulacji ciśnienia tętniczego.

Receptory wewnątrzkomórkowe — budowa

Aldosteron działa przez receptory wewnątrzkomórkowe MR (*mineralocorticoid receptors*), które należą do rodziny białek o transkrypcji regulowanej ligandem [4]. Do tej rodziny należą też receptory steroidowe — SHR (*steroid hormone receptors*), w tym mineralokortykoidowe (MR), glikokortykoidowe (GR — *glycocorticoid receptors*), estrogenowe (ER), progesteronowe (PR), androgenowe (AR), hormonów tarczycy, witaminy D — kalcytriolu (D_3R), kwasu retinolowego, a także receptory sierocy z niezdefiniowanym ligandem. Każdy tego typu receptor składa się z następujących domen:

- domeny transaktywacyjnej przy N-końcu [2, 4];
- domeny łączącej się z DNA środkowej części białka;
- domeny łączącej się z ligandem (LBD) przy C-końcu, która posiada sekwencję wiążącą ligand, aktywującą transkrypcję i wiążącą HSP (*heat shock protein*) [2].

Receptor mineralokortykoidowy jest najmniej poznany spośród SHR. Kluczową rolę dla omawianego receptora spełnia LBD. Przy braku liganda MR ist-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Zygmunt Zdrojewicz
Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM we Wrocławiu
ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław

 Copyright © 2000 Via Medica, ISSN 1428-5851

nieje w cytoplazmie w kompleksie z jednym z białek szoku termicznego — HSP. Rola części domeny przyłączającej HSP jest dwójaka: utrzymywanie receptora w stanie nieaktywnym i znakowanie LBD w strukturze, w celu ułatwienia przyłączenia liganda. Proces ten powoduje odłączenie HSP do cytoplazmy [2, 5] i zniszczenie konformacji receptora, co powoduje odsłonięcie sekwencji aminokwasowej związanej z dimeryzacją i łączącej się z DNA. Uwolnienie HSP aktywuje kalcyneurynę, co wykazali naukowcy w doświadczeniu [5], w którym aldosteron po połączeniu ze swoimi receptorami wywołuje wzrost aktywności kalcyneuryny w komórkach korowych cewek zbiorczych i tubulach łączących [5]. Efekt działania aldosteronu nie jest więc w tym wypadku związany z procesem transkrypcji genów. Odpowiedź aldosteronu blokowana jest przez spironolakton. Przeciwciała anti-HSP-56 nie wpłynęły na podstawową aktywność fosfatazową kalcyneuryny, ale całkowicie zablokowały stymulację kalcyneuryny przez aldosteron [5]. Rapamycyna (lek immunosupresyjny stabilizujący kompleks HSP-SHR) też blokowana jest odpowiedź komórki na aldosteron, podczas gdy HSP-90 i HSP-70 powodują wzrost aktywności kalcyneuryny w korowych cewkach zbiorczych [5] bez udziału aldosteronu.

Jednak głównym zadaniem przyłączającego się liganda jest aktywacja receptora, który przechodzi wiele strukturalnych modyfikacji, które prowadzą przede wszystkim do interakcji z DNA i modulacji transkrypcji specyficznych genów. W tym celu kompleks MR-hormon jest transportowany z cytozolu do jądra komórkowego (do czego wymagana jest aktywacja kompleksu w temperaturze co najmniej 37°C), gdzie omawiany kompleks łączy się z odpowiednim fragmentem DNA, zwykle HRE, który ulega transkrypcji. Powstałe mRNA transportowane jest do cytozolu na odpowiednie rybosomy, gdzie następuje translacja określonych przez mRNA białek.

Jak widać, połączenie aldosteronu z receptorem wewnątrzkomórkowym wywołuje efekt związany z działaniem uwolnionego z kompleksu z receptorem białka HSP (bez wpływu na transkrypcję genów) oraz ze zmianami strukturalnymi tych receptorów, które modyfikują ekspresję genów. Efekt genomowy jest długotrwały [6], widoczny szczególnie w komórkach mięśni gładkich i limfocytach.

Naturalnymi ligandami MR u człowieka są aldosteron i kortyzol. Okazuje się, że domena MR łącząca się z ligandem (MR-LBD) posiada sekwencję aminokwasów, która decyduje o specyfice wiązania receptora z aldosteronem. Jest to sekwencja w pozycji 804–874 [2], co zostało udowodnione na modelach molekularnych i krystalograficznie. Dopiero połączenie aldosteronu z MR-LBD wywołuje wiele

zmian w konformacji białek strukturalnych. Omawiana sekwencja aminokwasów odpowiada strukturze krystalicznej α -heliksu 5–8 PR LBD (domeny łączącej się z ligandem receptorów progesteronowych) i 6–9 α -heliksu struktury ER LBD (domeny łączącej się z ligandem receptorów estrogenowych). Istnieje 48-procentowa identyczność sekwencji aminokwasowej tego regionu MR i odpowiedniego regionu GR [2].

Ważną strukturalnie sekwencję tworzą aminokwasy w pozycji 932–984 w MR-LBD, ale nie decydują one jednoznacznie o specyfice wiązania z aldosteronem. Wyniki badań wskazują [2], że mutacja Cys 849 i Cys 942 w MR-LBD dramatycznie obniża lub nawet uniemożliwia wiązanie liganda. Mutacja tych dwóch aminokwasów daje efekt identycznego wiązania kortyzolu i aldosteronu do MR — bez preferencji dla aldosteronu.

Konkurencyjnymi antagonistami receptorów wewnątrzkomórkowych aldosteronu są spironolaktony.

Receptory błonowe aldosteronu

Istnieją także receptory aldosteronu niezwiązane z genomowymi efektami działania. Znajdują się one w błonie komórkowej [7]. Odnaleziono je między innymi za pomocą znakowanego J125 aldosteronu, po wyizolowaniu mikrosomalnych błon ludzkich mononuklearów (HML) [7]. Są one odpowiedzialne za szybkie przesunięcia elektrolitowe [6]. Związane są z wymiennikiem Na/H (badania na limfocytach [7]) i aktywowane przez aldosteron przy jego niskich fizjologicznych stężeniach [8]. Receptory te uruchamiają przekaźniki wewnątrzkomórkowe — 1-, 4-, 5-trójfosfatydyloinozytol (który mobilizuje wewnątrzkomórkowy wapń) oraz cAMP [9] i nie są wrażliwe na działanie spironolaktonów (antagonistów typowych dla wewnątrzkomórkowych receptorów aldosteronu [8]), co sugeruje ich odmienną budowę i mechanizm działania. Masa jednego wynosi 50 kDa [7, 8]. Domeny przyłączające ligand w receptorach MR-błonowych nie posiadają grup SH (wykazano to w doświadczeniach). Są to białka integralne błony komórkowej, nie udaje się ich wypłukać za pomocą stężonej soli — 1M NaCl i 1mM EDTA [7]. Z punktu widzenia farmakokinetyki charakteryzują się one wysokim obrotem oraz wykazują bardzo dużą selektywność dla aldosteronu — selektywność ta jest 10 000 razy większa niż dla kortyzolu [8]. Aldosteron i fluorokortyzon wykazują bardzo duże powinowactwo do MR błonowych (K_i — rzędu 0,1 nM) [10]. Dezoksykortykosteron, kortykosteron wykazują pośrednie powinowactwo (K_i rzędu 1–100 nM), zaś kortyzon — małe powi-

nowactwo do błonowych miejsc przyłączających mineralokortykosteroidy.

Receptory błonowe dla aldosteronu odnaleziono między innymi w nerkach, co ma duże znaczenie dla szybkich przesunięć elektrolitowych, zależnych od aldosteronu [10], podczas gdy receptory wewnątrzkomórkowe dają głównie efekty odległe — związane z translacją białek kodowanych przez DNA. Naukowcy doświadczalnie sprawdzili [9], że szybkie efekty elektrolitowe u zmutowanych myszy klasycznych bez wewnątrzkomórkowych receptorów MR są nawet większe niż u myszy z receptorami wewnątrzkomórkowymi MR, zwolnionymi od omawianej aktywności aldosteronu.

Podobne błonowe miejsca wiążące aldosteron występują też w błonie komórkowej komórek mięśni gładkich naczyń. Ich obecność jest istotna dla szybkiej regulacji krążenia i ciśnienia tętniczego [6, 8].

Powinowactwo MR do liganda

Receptory MR mają większość sekwencji identycznych z odpowiednimi sekwencjami GR, co decyduje o specyfice receptorów — oba wiążą kortyzol i kortykosteron z dużym powinowactwem, jednak tylko MR wiąże aldosteron z dużym powinowactwem [2]. Naturalnymi ligandami MR u człowieka są aldosteron i kortyzol [2, 4]. Powinowactwo tych dwóch hormonów do receptora jest takie samo [2]. Istnieją jednak mechanizmy decydujące o selektywności przyłączenia aldosteronu nad kortyzolem do MR, *in vivo* aldosteron aktywuje MR już przy 100–1000-krotnie niższym stężeniu niż glikokortykosteroidy [4]. Natomiast syntetyczny deksametazon wykazuje bardzo małe powinowactwo do MR — nawet *in vivo* [2].

1. Pierwszym mechanizmem, decydującym o pierwszeństwie w przyłączeniu do MR-LBD aldosteronu jest omawiana wcześniej, unikatowa dla MR-LBD, sekwencja aminokwasów w pozycji 804–874.

2. Drugim mechanizmem, który wpływa na selektywność przyłączania, jest obecność w komórkach ludzkich 11- β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej (11- β -HSD) — izoformy typu 2 [11–15], związanej z kofaktorem NAD, który zapobiega „obleganiu” MR przez glikokortykoidy. Uważa się, że MR ulegają koekspresji z 11- β -HSD [12]. Enzym ten odpowiada za przemianę glikokortykosteroidów (kortyzolu, kortykosteronu) do 11-keto-metabolitów nieaktywujących MR [2, 14]. Kortykosteron jest szybciej metabolizowany przez 11- β -HSD niż kortyzol [14]. Zwiększoną ekspresję omawianego enzymu stwierdzono na podstawie hybrydyzacji *in situ* i za pomocą

metod immunohistochemicznych w skórze, gdzie aldosteron reguluje transport sodu w nabłonku, w keratynocytach, gruczołach łojowych oraz potowych i w mieszkach włosowych [13]. Ujawniono bardzo małe stężenia kortykosteronu w skórze (duża aktywność 11- β -HSD — 10 razy większa niż reduktazy [13]). Poza tym duże ilości HSD typu 2 odkryto w jelicie grubym, podwzgórz, nerce, łożysku, gruczołach ślinowych [15], sercu [11] oraz w mięśniówce gładkiej naczyń [16]. Aktywność omawianego enzymu hamowana jest przez karbenoksolon [14].

3. Innym mechanizmem determinującym selektywność MR względem aldosteronu jest delekcja sekwencji aminokwasowej 254–390 przy N-końcu receptora [17]. Przyczynia się to do utrzymania konformacji MR najbardziej transkrypcyjnie korzystnej, nawet w obecności ligandów, które same nie są zdolne do wytwarzania tej konformacji.

4. Interakcja Asn 770 z grupą hydroksylową przy końcu węglowym C₂₁ kortykoidów determinuje stabilizację aktywnej konformacji MR [18], która z kolei jest utrzymywana przez półketonową grupę aldosteronu. Grupa 17- α hydroksylowa kortyzolu obniża jej stabilizację.

Badano powinowactwo kortykosteronu względem aldosteronu (*in vivo*) do receptorów mineralokortykoidowych w zależności od ich lokalizacji [19]. Okazało się, że kortykosteron wykazuje 3% powinowactwa aldosteronu do MR w jelicie grubym i nerce (w dawkach relatywnych), 30% — w sercu i 300% — w hipokampie.

Stres obniża wiązanie aldosteronu do receptorów kortykoidowych w mózgu szczurów o różnych typach zachowań [20, 21], zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Różnice w wiązaniu dotyczą raczej hipokampa niż innych części mózgu. Świadczy to o wpływie układu receptorów steroidowych struktur limbicznych na kształtowanie reakcji emocjonalnej zwierząt [21].

Lokalizacja receptorów mineralokortykoidowych

Receptory dla mineralokortykoidów występują w korowych cewkach zbiorczych i tubulach łączących nerek, ale ich obecności nie stwierdzono w kanalikach doprowadzających [5]. Znajdują się też one w mózgu, w hipokampie [21] i podwzgórz [15], a także w sercu i w jelicie grubym [15, 19]. W ślimaku stwierdzono za pomocą znakowanego 3-H-aldosteronu większą koncentrację receptorów wiążących aldosteron typu 1 — o wysokim powinowactwie do substratu — szczególnie w prążku naczyniowym i w komórkach nabłonka bocznej

ściany ślimaka, głównie podstawnego skrętu oraz w komórkach stromalnych wyniosłości spiralnej [1] i nieco mniej w więzadle spiralnym, a także w bańkach kanałów półkolistych (u świnki morskiej [22]). Są to jednocześnie miejsca o większej koncentracji Na/K-ATP-azy. Mineralokortykoidy mają więc wpływ na ślimakowy transport jonów endolimfy.

Receptory MR zawarte są też w błonach komórkowych mięśni gładkich naczyń, limfocytów [6] i leukocytów [7]. Miejsca wiążące aldosteron znaleziono także w skórze (w keratynocytach, mieszkach włosowych i przydatkach skóry), gruczołach łojowych i potowych [13]. Większą ilość omawianych receptorów znaleziono też w gruczołach ślinowych, a także w łożysku [15].

Regulacja receptorów MR

Stwierdzono zmniejszoną liczbę receptorów dla aldosteronu u ludzi z podwyższonym we krwi stężeniem krążących mineralokortykosteroidów [23], np. w zespole Cohena, w nadciśnieniu nerkowo-pochodnym. Związane jest to ze zjawiskiem regulacji w dół receptorów. Jednakże u szczurów chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne zaobserwowano [24] zwiększoną (w porównaniu z grupą kontrolną) ilość nerkowych receptorów aldosteronowych, bez zmian ich molekularnych właściwości. Fakt ten wiąże się ze zwiększoną odpowiedzią organizmu na działanie endogenego aldosteronu, co objawia się wzrostem ciśnienia tętniczego. Jednak w części przypadków samoistnego nadciśnienia tętniczego oraz w zespole Cushinga (ze wzrostem stężenia glikokortykoidów) obserwuje się zmniejszoną liczbę MR w mononuklearach przy prawidłowym stężeniu aldosteronu [23]. Być może dużą rolę odgrywają w tym przypadku inne niż aldosteron mineralokortykosteroidy.

Z kolei u pacjentów z hipoadsteronizmem, np. przy zmniejszonej produkcji angiotensyny w chorobie zastoinowej nerek [25], obserwuje się w części przypadków regulację w górę MR, a u innych takiej regulacji nie odnotowano. Po chirurgicznej korekcie tej wady, u pacjentów z zaobserwowaną regulacją MR liczba receptorów aldosteronowych normalizuje się.

Skutki działania antagonistów mineralokortykoidowych

Spironolakton — konkurencyjny antagonistą aldosteronu w cewce dalszej nefronu — umiarkowa-

nie zwiększa ilość wydalanego moczu, redukując wydalanie potasu. Stosowany jest w hiperaldosteronizmie pierwotnym i wtórnym. Ulega biotransformacji do czynnego metabolitu — kanrenoanu — o słabszym, ale dłuższym działaniu.

Selektywnym antagonistą receptorów MR jest kanrenoan. Powoduje on obniżenie oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego krwi [26]. Po podaniu dożylnym tego związku w dawce 200 mg (w dwóch dawkach podzielonych) [27] zaobserwowano wzrost stężenia kortyzolu w surowicy (szczególnie w godzinach nocnych) i hormonu wzrostu GH bez znaczącego wpływu na stężenie ACTH i wazopresyny. Efekty po podaniu kanrenoanu dokomorowo (ICV) były takie same jak po podaniu dożylnym, co sugeruje, że receptory MR w ośrodkowym układzie nerwowym są odpowiedzialne za regulację osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej [27].

Efekt działania inhibitora 11- β -HSD — karbenoksylonu

Karbenoksolon (CBX), hamując działanie 11- β -HSD, zmniejsza metabolizm glikokortykoidów, zwiększając tym różnicę stężeń między glikokortykoidami a mineralokortykoidami na korzyść tych pierwszych [14]. W tej sytuacji glikokortykoidy przy większym stężeniu wiążą się z MR równie dobrze jak mineralokortykosteroidy, zmniejszając przy tym efekty mineralokortykosteroidowe. Jak się jednak okazuje, zależność między 11- β -HSD a efektem klinicznym działania hormonów zależy od wielu innych czynników. Z przeprowadzonych badań [28] wynika, że podawanie CBX w dawce 300 mg/d. przez 5 dni powoduje u ludzi zdrowych zwiększenie masy ciała, wzrost stężenia chlorków w surowicy, zmniejszenie wydalania sodu z moczem oraz obniżenie stężenia albumin, aldosteronu w surowicy i aktywności reninowej osocza. Ten sam związek podawany pacjentom z chorobami mięszszowymi nerek powoduje, oprócz wymienionych efektów, dodatkowo zmniejszenie stężenia potasu w surowicy i stosunku Na/K w moczu oraz wzrost ciśnienia skurczowego, średniego i rozkurczowego krwi [28]. U zdrowych ludzi CBX, osiągając we krwi stężenie > 10 mmol/l [29] oprócz inaktywacji 11- β -HSD uczula nabłonek naczyniowy na działanie czynników wazokonstrykcyjnych (krótkotrwałe podanie CBX nie ma wpływu na ciśnienie krwi) [29].

Wyniki innych badań nasuwają przypuszczenie [16], że działanie CBX, polegające na uwrażliwieniu śródbłonna na działanie czynników obkurczających naczyń, jest związane zarówno z inaktywacją 11- β -

-HSD (efekt pośredni), jak i z efektem bezpośrednim może z aktywacją receptorów mineralokortykoidowych [16]. Regulacja aktywności enzymatycznej 11- β -HSD, wpływająca na ciśnienie tętnicze, dotyczy zarówno nerek jak i naczyń [16]. U chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy z niedoborem 21-hydroksylazy [30] karbenoksolon nie powoduje ani zwiększenia masy ciała, ani wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.

U pacjentów [31] chorujących na pseudohipoaldosteronizm (PHA) z niewrażliwością licznych organów na aldosteron (postać rozsiana) CBX nie ma wpływu na retencję sodu i nie upośledza aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Z kolei u chorujących na postać nerkową pseudohipoaldosteronizmu CBX hamuje układ RAA bez wpływu na retencję sodu. Nie zauważono zaburzeń w budowie i ekspresji genów kodujących receptory MR u badanych chorych na PHA w porównaniu z ludźmi zdrowymi. U chorujących na PHA w postaci rozsianej stwierdzono nieprawidłowości w budowie kanałów sodowych. Jak można zauważyć, efekty działania karbenoksolonu czasami nie są łatwe do przewidzenia przy współistnieniu różnych schorzeń.

Receptorowe działanie aldosteronu w sercu

Aldosteron odpowiada za wzrost fibroblastów i włóknienie serca u ludzi. Badania próbek tkanek pobranych w czasie biopsji endokawitarnej lub podczas zabiegów chirurgicznych [12], przeprowadzone metodą hybrydyzacji *in situ* i immunodetekcyjnie (przy udziale przeciwciał anti-MR), wykazały obecność receptorów mineralokortykoidowych w tkance sercowej, natomiast pomiar stężeń metabolitów glikokortykoidów wskazuje na obecność aktywnej formy enzymu 11- β -HSD, który ulega koekspresji z MR w komórkach serca u ludzi. Receptorów mineralokortykoidowych nie odnaleziono z kolei w naczyniach wewnątrzsercowych [11]. W przypadku uszkodzeń serca [12] wykazano za pomocą metody immunodetekcyjnej upośledzoną i nieregularną ekspresję receptorów mineralokortykoidowych. Duże dawki aldosteronu, poprzez działanie przez omawiane receptory, zmniejszają inkorporację leucyny przez kardiomiocyty. Wysokie dawki glukozy powodują wzrost hipertroficznego działania aldosteronu na mięsień sercowy [32], nie mają jednak wpływu na zmniejszoną inkorporację leucyny pod wpływem aldosteronu. Synergiczne działanie glukozy i aldosteronu poprzez receptory MR jest całkowicie hamowane przez spironolaktony [32].

Uwagę zwraca również fakt, że badania nad drogami przekazu wewnątrzkomórkowego [33] ujawniły pozytywny wpływ kalcyneuryny na hipertroficzny wzrost kardiomiocytów. Wykazano w innych badaniach [5], że kalcyneuryna jest aktywowana przez aldosteron. Inhibitorem kalcyneuryny jest cyklosporyna A (CsA) [33]. Aktywność fosfatazowa kalcyneuryny pośredniczy w przeroście lewej komory mięśnia sercowego, będącym wyrazem adaptacji na wzrost ciśnienia krwi [34]. Badania wykazują ponad 3-krotny wzrost aktywności fosfatazowej kalcyneuryny (na podstawie analizy *Western blot*) w sercu w przypadku długo trwającego przeciążenia następczego. Istnieją też doniesienia o braku wpływu kalcyneuryny na przerost mięśnia sercowego w odpowiedzi na przeciążenie następcze [35].

MR a działanie furosemidu u chorych na marskość wątroby

Badania wykazały [36], że w przypadku niedoboru białek (m.in. albumin), wynikającego ze zmniejszonej ich produkcji przez marską, niewydolną wątrobę, skutek działania standardowych dawek furosemidu jest o wiele większy niż zwykle i prowadzi do nadmiernej zniżki ciśnienia tętniczego. Wynika to z faktu zwiększenia wolnej frakcji leku, przy zmniejszonym stężeniu albumin w osoczu. U myszy laboratoryjnych, chorujących na marskość wątroby działanie furosemidu normalizuje się, gdy równocześnie zostaje podany bloker receptorów aldosteronowych — kanrenoan — co powoduje zwiększenie o 43% wydalania z moczem furosemidu.

Jak widać, blokowanie receptorów mineralokortykoidowych przez kanrenoan zapobiega tylko częściowo retencji sodu przez hamowanie reabsorpcji sodu w kanalikach dystalnych.

Podsumowanie

Receptory mineralokortykoidowe należą do najślabiej poznanych receptorów steroidowych. Ich budowa i koekspresja z enzymem 11- β -HSD determinuje selektywność przyłączania omawianych hormonów, odgrywających ważną rolę w regulacji gospodarki elektrolitowej i ciśnienia krwi. Dzięki obecności receptorów, zarówno wewnątrzkomórkowych, jak i błonowych, aldosteron pełni jeszcze wiele innych funkcji w organizmie człowieka (np. wpływa na proces włóknienia w sercu), z których nie wszystkie są w pełni poznane. Przypuszcza się, że niektóre postacie nadciśnienia tętniczego mogą mieć związek z zaburzonym

układem MR i zmianą aktywności 11- β -HSD [13]. Budzi to nadzieje lekarzy klinicystów na możliwość ingerencji na poziomie receptorowym w celu leczenia chorób zależnych od działania aldosteronu, w tym naciśnienia tętniczego, stąd duże zainteresowanie selektywnymi antagonistami MR — np. kanrenoanem. Wymaga to jednak rozszerzenia badań nad rolą receptorów mineralokortykoidowych.

Streszczenie

Mineralokortykoidy, których głównym przedstawicielem jest aldosteron, mają znaczny wpływ na układ naczyniowo-sercowy — regulują transport jonów sodu i chloru oraz wydalanie potasu i kationów wodorowych, a także stabilizują ciśnienie krwi. Zwiększają siłę skurczu mięśnia sercowego oraz powodują włóknienie serca. Mechanizm działania aldosteronu i innych mineralokortykoidów związany jest z obecnością receptorów mineralokortykoidowych, zarówno wewnątrzkomórkowych MR, jak i błonowych. Mineralokortykoidy regulują więc transkrypcję genów, a także działają poprzez przekaz wewnątrzkomórkowy (HSP, kalcyneuryna, cAMP, trójfosfadyloinozotol). Jednym z czynników decydujących o selektywności przyłączania aldosteronu do MR jest obecność enzymu-11- β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej (11- β -HSD). Przypuszcza się, że niektóre postacie naciśnienia tętniczego mogą mieć związek z zaburzeniami układu MR i zmianą aktywności 11- β -HSD. Budzi to nadzieje lekarzy klinicystów na możliwość ingerencji na poziomie receptorowym, w celu leczenia chorób zależnych od działania aldosteronu, stąd zainteresowanie selektywnymi antagonistami MR, powodującymi obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

słowa kluczowe: receptor mineralokortykoidowy, agonista, antagonist, 11- β -dehydrogenaza hydroksysteroidowa, kalcyneuryna, karbenoksolon, kanrenoan
Naciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 3, strony 209–215.

Piśmiennictwo

1. Sinha P.K., Pitovski D.: [3H]-aldosterone binding sites (type I receptors) in the lateral wall of the cochlea: distribution assessment by quantitative autoradiography. *Acta Otolaryngol. Stockh.* 1995, 115 (5), 643–647.
2. Rogerson M., Dimopoulos N., Sluka P., Chu S., Curtis A.J., Fuller P.J.: Structural Determinants of Aldosterone Binding Selectivity in the Mineralocorticoid Receptor. *J. Biol. Chem.* t. 274, Issue 51, 36305–36311.
3. Vantghem M.C., Hober C., Evrard A., Ghulam A., Lescut D., Somerer J.S.: Aldosterone and dexamethasone stimulate calci-

neurin activity through a transcription-independent mechanism involving steroid receptor-associated heat shock proteins.: *J. Clin. Invest.* 1997, 99 (6), 1217–1223.

4. Rafestin, Oblin M.E., Couette B.: Aldosterone receptors: new insights in hormonal transduction. *Therapie* 1998, 53 (3), 227–235.
5. Tumlin J.A., Lea J.P., Swanson C.E., Smith C.L., Edge S.S., Somerer J.S.: Aldosterone and dexamethasone stimulate calcineurin activity through a transcription-independent mechanism involving steroid receptor-associated heat shock proteins.: *J. Clin. Invest.* 1997, 99 (6), 1217–1223.
6. Wehling M.: Aldosterone specific membrane receptors, rapid activation of the sodium-hydrogen exchanger, and cardiovascular implications. *Cardiovasc. Res.* 1995, 29 (2), 167–171.
7. Eisen C., Meyer C., Christ M., Theisen K., Wehling M.: Novel membrane receptors for aldosterone in human lymphocytes: a 50 kDa protein on SDS-PAGE. *Cell. Mol. Biol. Noisy. Le. Grand.* 1994, 40 (3), 351–358.
8. Wehling M.: Novel aldosterone receptors: specificity-conferring mechanism at the level of the cell membrane. *Steroids.* 1994, 59 (2), 160–163.
9. Haseroth K., Gerdes D., Berger S., Feuring M., Gunther A., Herbst C., Christ M., Wehling M.: Rapid nongenomic effects of aldosterone in mineralocorticoid-receptor-knockout mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999, 266 (1), 257–261.
10. Christ M., Sippel K., Eisen C., Wehling M.: Non-classical receptors for aldosterone in plasma membranes from pig kidneys. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1994, 99 (2), R31–R34.
11. Bonvalet J. P., Alfaidy N., Farman N., Lombes M.: Aldosterone: intracellular receptors in human heart. *Eur. Heart. J.* 1995, 16 (supl. N), 92–97.
12. Lombes M., Alfaidy N., Eugene E., Lessana A., Farman N., Bonvalet J.P.: Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation* 1995, 92 (2), 175–182.
13. Kenouch S., Lombes M., Delahaye F., Eugene E., Bonvalet J.P., Farman N.: Human skin as target for aldosterone: co-expression of receptors and 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, 79 (5), 1334–1341.
14. Lombes M., Kenouch S., Souque A., Farman N., Rafestin-Oblin M.E.: The mineralocorticoid receptor discriminates aldosterone glucocorticoids independently of the 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 1994, 135 (3), 834–840.
15. De Jong W., Grima M., Barthelmebs M., Stephan D., Imbs J.L.: Aldosterone antagonists: new pharmacologic prospects. *Therapie* 1998, 53 (3), 237–243.
16. Walker B.R., Sang K.S., Williams B.C., Edwards C.R.: Direct and indirect effects of carbenoxolone on responses to glucocorticoids and noradrenaline in rat aorta. *J. Hypertens.* 1994, 12 (1), 33–39.
17. Jausons-Loffreda N., Chabret C., Pons M.: Role of the A/B region of the human mineralocorticoid receptor in aldosterone response selectivity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994, 205 (3), 1610–1616.
18. Hellal-Levy C., Fagart J., Souque A., Rafestin-Oblin M.E.: Corticosteroid hormones: mechanisms involved in the recognition of aldosterone by mineralocorticoid receptors. *J. Soc. Biol.* 1999, 193 (4–5), 355–360.
19. Funder J., Myles K.: Exclusion of corticosterone from epithelial mineralocorticoid is insufficient for selectivity of aldosterone action: in vivo binding studies. *Endocrinology* 1996, 137 (12), 5264–5268.

20. Akimov I.A.: Receptor binding of aldosterone in the brain of rats with different types of behavior under normal conditions and after stress. *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol.* 1998 (1), 106–109.
21. Akimov I.U.: Effects of stress and types of animal behavior on the binding aldosterone with the brain corticosterone receptors. *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol.* 1999, (5), 621–625.
22. Pitovski D.Z., Drescher M.J., Drescher D.G.: High affinity aldosterone binding sites (type I receptors) in the mammalian inner ear. *Hear. Res.* 1993, 69 (1–2), 10–14.
23. Armanini D., Zennaro C.M., Martella L., Pratesi C., Scali M., Zampollo V.: Regulation of aldosterone receptors in hypertension. *Steroids* 1993, 58 (12), 611–613.
24. Horiuchi M., Nishiyama H., Hama J., Takenaka T., Kondo H., Kino H., Nagata S., Sugimura K., Katori R.: Characterization of renal aldosterone receptors in hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 1993, 264 (2 Pt 2), F286–F291.
25. Kuhnle U., Guariso G., Sonoga M., Hinkel G.K., Hubl W., Armanini D.: Transient pseudohypoaldosteronism in obstructive renal disease with transient reduction of lymphocytic aldosterone receptors. Results in two affected infants. *Horm. Res.* 1993, 39 (3–4), 152–155.
26. Glorioso N., Melis M.G., Manunta P., Troffa C., Tonolo G., Soro A., Madeddu P., Pazzola A., Pala F., Cusi D.: Different sensitivity to hydrochlorothiazide and to potassium-canrenoate among essential hypertensive patients. *Clin. Exp. Hypertens.* 1993, 15 (supl. 1), 187–196.
27. Dodt C., Kern W., Fehm H.L., Born J.: Antimineralocorticoid canrenoate enhances secretory activity of the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis in humans. *Neuroendocrinology.* 1993, 58 (5), 570–574.
28. Whitworth J.A., Williamson P.M., Brown M.A., Edwards C.R.: Haemodynamic and metabolic effects of carbenoxolone in normal subjects and patients with renal impairment. *Clin. Exp. Hypertens.* 1994, 16 (4), 431–450.
29. Ullian M.E., Hazen-martin D.J., Walsh L.G., Davda R.K., Egan B.M.: Carbenoxolone damages endothelium and enhances and vasoconstrictor action in aortic rings. *Hypertension* 1996, 27 (6), 1346–1352.
30. Irony I., Cutler G.B.: Effect of carbenoxolone on the plasma renin activity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1999, 51 (3), 273–274.
31. Hanukoglu A., Joy O., Steinitz M., Rosler A., Hanukoglu I.: Pseudohypoaldosteronism due to renal and multisystem resistance to mineralocorticoids respond differently to carbenoxolone. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1997, 60 (1–2), 105–112.
32. Sato A., Funder J. W.: High glucose stimulates aldosterone-induced hypertrophy via type I mineralocorticoid receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *Endocrinology* 1996, 137 (10), 4145–4153.
33. De Windt L.J., Lim H.W., Haq S., Force T., Molkentin J.D.: Calcineurin promotes Kinase C and c-Jun NH2-terminal kinase activation in the heart. Cross-talk between cardiac hypertrophic signaling pathways. *J. Biol. Chem.* 2000, 275 (18), 13571–13579.
34. Lim H.W., De Windt L.J., Steinberg L., Taigen T., Witt S.A., Kimball T.R., Molkentin J.D.: Calcineurin expression, activation and activation in cardiac pressure-overload hypertrophy. *Circulation.* 2000, 101 (20), 2431–2437.
35. Ding B., Price R.L., Borg T.K., Weinberg E.O., Halloran P.F., Lorell B.H.: Pressure overload induces severe hypertrophy in mice treated with cyclosporine, an inhibitor of calcineurin. *Circ. Res.* 1999, 84 (6), 729–734.
36. Jonassen T.E., Petersen J.S., Sorensen A.M., Andreasen F., Christiansen S.: Aldosterone receptor blockade inhibits increased furosemide sensitive sodium reabsorption in rats with liver cirrhosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998, 287 (3), 931–936.

