Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 43 • No. 4
Copyright © 2006 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

ACTUALIZACIÓN

El sensor-receptor de calcio y patologías asociadas.

The Calcium-Sensing Receptor and Associated Pathologies.

Sánchez, A.

Centro de Endocrinología, Rosario.

Resumen

El receptor de calcio es un sensor del ion ubicado en la membrana celular y ligado a las proteínas intracelulares G, a través de las cuales genera señales que modulan diferentes respuestas. Se expresa en muchos tejidos (cerebro, epitelios mamario y colónico, riñón, hueso), pero donde se lo encuentra con mayor densidad es en las células paratiroideas. Contribuye al control de la síntesis y la secreción de la hormona paratiroidea (PTH). En la última década se ha avanzado mucho en la comprensión del rol de este receptor en la regulación de la homeostasis del calcio, y en varias enfermedades poco frecuentes originadas en sus mutaciones inactivantes (hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna, hiperparatiroidismo neonatal severo) o activantes (hipocalcemia hipercalciúrica autosómica dominante). También se han reconocido autoanticuerpos bloqueantes y estimulantes del receptor. Su papel en el hiperparatiroidismo, tanto primario como secundario, se comprende mejor. Se han desarrollado drogas capaces de modular la sensibilidad del receptor a la concentración extracelular de calcio. Una de ellas, un calcimimético capaz de disminuir la secreción de PTH (cinacalcet), ya está aprobado para el tratamiento de ciertas formas de hiperparatiroidismo primario y en el hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica. Los calcilíticos, con efecto opuesto, ofrecen una perspectiva novedosa para el tratamiento de la osteoporosis. Futuros desarrollos permitirán comprender el rol del receptor de calcio en la génesis de ciertos cánceres.
(Rev Argent Endocrinol Metab 43:224-232, 2006)

Abstract

Calcium receptor is a sensor of ionized calcium, located in the cellular membrane; it is linked to the intracellular G proteins, through which it conveys signals that modulate different responses. It is expressed in many tissues (brain, mammary and colonic epithelium, kidney, bone), but its highest density is found in parathyroid cells. It contributes to the homeostasis of calcium and the regulation of its level in the extracellular fluid, and to the synthesis and secretion of parathyroid hormone (PTH). In the last decade there have been remarkable advances in the understanding of several rare diseases which are caused by inactivating (familial benign hypocalciuric hypercalcemia, severe neonatal hyperparathyroidism) or activating (autosomal dominant hypercalciu-

Dirección Postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, Santa Fe. E-mail: asanchez@cimero.org.ar
Palabras clave: receptor de calcio; sensor de calcio; CaR; genética; hipercalcemia; hipocalcemia.
Key words: calcium receptor; calcium sensor; CaR; genetics; hypercalcemia; hypocalcemia.
Recibido: 24-06-06 **Aprobado:** 30-08-06

ric hypocalcemia) mutations of the receptor. Both blocking and stimulating autoantibodies have been identified as well. The role of the calcium receptor in primary and secondary hyperparathyroidism is better understood. Drugs have been designed to modulate the sensitivity of the receptor to the ambient calcium concentration. One of them, cinacalcet (a calcimimetic), has been approved for use in the treatment of certains forms of primary hyperparathyroidism, and of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal failure. Calcilytics with opposite effects offer a novel prospect for the treatment of osteoporosis. Future developments will help understand the role of the calcium receptor in the genesis of certain malignant diseases.
(Rev Argent Endocrinol Metab 43:224-232, 2006)

El receptor de calcio (RCa) es un sensor del ion ubicado en la membrana celular. Es una proteína altamente glicosilada, ligada a las proteínas intracelulares G. Con 1.078 aminoácidos, tiene una gran región extracelular (700 aminoácidos), siete segmentos transmembrana y una pequeña cola intracelular (200 aminoácidos), carboxilo-terminal. Es un sensor versátil de moléculas pequeñas (Al, Ca^{2+}, Mg^{2+}, poliarginina, espermina, aminoglicósidos, etc.). Sensa cambios en el Ca^{2+} extracelular en el rango de 0,05 a 5 mM.[1]

Akeström y col. –en Suecia– encontraron evidencia indirecta de su existencia en la década de los 80. En 1993, el grupo de Brown en Boston pudo identificarlo y aislarlo en células paratiroideas bovinas, lo que llevó a su clonación.[2] El receptor humano de células renales fue clonado en Japón por Aida y col.[3]

Se expresa en varios tipos celulares y puede tener un rol en la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células. La mayor densidad del RCa se encuentra en las células paratiroideas. Sus funciones comprobadas y putativas se resumen en la Tabla 1.

Su presencia en la célula paratiroidea es fisiológicamente relevante para el eje Calcio-PTH-Vitamina D. En el tejido renal también permite el control "minuto a minuto" de la concentración extracelular del Ca^{2+}. Aunque el Ca^{2+}, el calcitriol y el fósforo sérico controlan la secreción de PTH y la proliferación de las células paratiroideas, generalmente la activación del RCa domina los otros dos moduladores.[4]

A través de su relación funcional con la proteína citosólica Gq, el RCa inicia cascadas de señales intracelulares que utilizan la vía de los trifosfoinosítidos, aumentan la concentración del Ca^{2+} citosólico y disminuyen la concentración de AMPc.

El gene del RCa está en el cromosoma 3q21.1, pero hay heterogeneidad genética (casos de hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna –HHFB– con *loci* anormales en 19p13 y 19q13; esta última variante se ha descripto en una familia de Oklahoma, y se manifiesta en edad avanzada, con aumento de PTH, hipofosfatemia y osteomalacia). El gene puede tener *mutaciones inactivantes* (HHFB e hiperparatiroidismo neonatal severo –HPNS–), *activantes* (hipoparatiroidismo "idiopático"), o *expresión aberrante*

Tabla 1. Funciones comprobadas y putativas (*) del RCa en distintos tejidos.

Tejido	Región o tipo celular	Función
Glándulas paratiroideas	Células principales	Regula expresión del gene de PTH, la secreción de PTH, y la hiperplasia glandular
Riñón	Túbulo contorneado proximal Asa de Henle ascendente Nefrón distal	Regula transportadores (ej., Na/K ATPasa)* Controla excreción y reabsorción de $Ca2^{+}$ Concentración de la orina
Tiroides	Células "C"	Su activación libera CT
Hueso	Osteoclastos, osteoblastos, condrocitos	Osteoclastogénesis*, resorción ósea*, proliferación de osteoblastos.

(hiperparatiroidismo secundario).[4, 5] Los cambios del gene llevan a mutaciones puntuales en la secuencia de aminoácidos de la proteína del receptor, o a deleciones de algunos pares de bases, o a inserción de secuencias de aminoácidos, generalmente en su porción extracelular pero también en alguno de sus rulos transmembrana, y con menos frecuencia en su cola citoplasmática.[6]

La curva sigmoidea que denota la relación entre la concentración extracelular de Ca^{2+} y la intracelular de trifosfoinosítido en células que tienen el RCa normal o "salvaje" se corre a la derecha cuando el gene ha sufrido mutaciones inactivantes (pérdida de función, como en la HHFB) y a la izquierda cuando las mismas son activantes (ganancia de función, como en la hipocalcemia hipercalciúrica autosómica dominante –HHAD–, o en el síndrome de Bartter tipo V).[4]

La Tabla 2 lista las enfermedades más comunes asociadas con anormalidades del RCa.[4]

Tabla 2. Enfermedades asociadas con anormalidades del RCa.

Anormalidad del RCa y enfermedad	Genotipo del RCa
Pérdida de función	
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna	Heterocigota
Hiperparatiroidismo neonatal severo	Heterocigota u homocigota
Ganancia de función	
Hipocalcemia hipercalciúrica autosómica dominante	Heterocigota
Síndrome de Bartter tipo V	Heterocigota
Autoanticuerpos anti-RCa	
Hipercalcemia hipocalciúrica autoinmune	Homocigota (normal)
Hipoparatiroidismo adquirido	Homocigota (normal)

La Tabla 3 muestra la frecuencia relativa de algunos de las entidades clínicas causadas por estas alteraciones funcionales del RCa.[7]

Tabla 3. Frecuencia de desórdenes asociados a alteraciones funcionales en el RCa.

Desorden	Frecuencia
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna (HHFB)	1:16.000
Hipocalcemia hipercalcúrica autosómica dominante (HHAD)	1:70.000
Hiperparatiroidismo neonatal severo (HPNS)	muy raro

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna

Es un desorden autosómico dominante con un alto grado de penetrancia. Los individuos afectados son hipercalcémicos desde su nacimiento. El *set point* del RCa está alterado de modo que se necesitan niveles de Ca^{2+} extracelular más altos para inhibir en un 50% la secreción máxima de PTH. La HHFB es asintomática. No hay diferencia en la sintomatología o en las complicaciones presentes entre miembros normo- e hipercalcémicos de la misma familia. La hipercalcemia es generalmente leve (<12 mg/dl). La PTH está, generalmente, dentro del rango normal (aunque hay 10-15% de familias afectadas en algunas series que muestran niveles levemente elevados de la hormona). Existe una hipocalciuria relativa (el cociente depuración de calcio/depuración de creatinina, está típicamente por debajo de 0,01 pero este rasgo no está siempre presente). La mitad de los sujetos afectados tiene hipermagnesemia. La base anatómica es la hiperplasia de todas las glándulas paratiroideas, y la cirugía no corrige el trastorno. Por eso, es importante descartar el cuadro en cualquier paciente con hipercalcemia recién diagnosticada, midiendo la calcemia en parientes en primer grado.[8]

Se calcula que 1 de cada 40 casos de HPP derivados para su tratamiento quirúrgico tiene en realidad una HHFB.[7]

La única complicación seria de esta entidad es la ocurrencia de HPNS en un recién nacido, dentro de una familia portadora del gene anormal. Los adultos afectados por HHFB son heterocigotas pero, si nace un bebé homocigota o con mutaciones heterocigo-

tas inactivantes compuestas,[9] la hipercalcemia puede ser marcada y poner en riesgo la vida del niño o su desarrollo neurológico futuro, por lo que la paratiroidectomía total de urgencia es la indicación correcta.

Hipocalcemia hipercalciúrica autosómica dominante

Muchos de los casos antiguamente considerados "hipoparatiroidismos idiopáticos" corresponden a esta entidad. Se trata de sujetos portadores de mutaciones activantes del RCa. Muchos pacientes tienen hipocalcemia asintomática, pero otros miembros de la familia tienen síntomas leves; algunos manifiestan convulsiones en la infancia. Se la debe sospechar ante hipocalcemia moderada y aumento en el índice urinario calcio/creatinina, sobre todo si un familiar en primer grado también tiene hipocalcemia.[10-12]

En algunas familias la expresión fenotípica del trastorno genético incluye baja estatura y artrosis prematura.[13]

Síndrome de Bartter tipo V

Los pacientes afectados tienen las características clásicas del síndrome (alcalosis metabólica hipokalémica, hiperaldosteronismo hiperreninémico), pero además, desarrollan hipocalcemia –que puede ser sintomática, con espasmo carpopedal– y una elevada excreción fraccional de calcio capaz de causar nefrocalcinosis.[7]

Anticuerpos anti-RCa

Como los receptores ligados a la proteína G residen en el exterior de la célula, pueden ser el blanco de autoanticuerpos y del ataque por inmunidad celular. Recientemente se han identificado casos de hipoparatiroidismo primario, y otros de hipercalcemia hipocalciúrica, ocasionados por autoanticuerpos dirigidos contra el RCa. En los primeros, obviamente, los anticuerpos son activadores del receptor, y en los segundos son bloqueantes del mismo, pero no citotóxicos.[14-16]

Pallais y col. han reportado un caso con múltiples desórdenes autoinmunes y anticuerpos anti-RCa, que presentaba hipercalcemia intermitente, con elevación simultánea de la PTH sérica, lo que respondía al tratamiento con corticoides. Luego de la cirugía, se puso en evidencia el compromiso inflamatorio de las glándulas paratiroides.[17]

El RCa en el hiperparatiroidismo primario (HPP)

Algunas mutaciones en el gene del RCa son tan comunes en algunas poblaciones que pueden ser descriptas como polimorfismos. Dos de ellas han sido bien estudiadas: A986S y G990R, polimorfismos de nucleótido único en el exón 7, que codifica el dominio intracelular del RCa. La variante S986 del polimorfismo A986S tiene una frecuencia alélica de ~15% en la población de Europa, Norteamérica y Nueva Zelanda, pero es muy rara en Japón. La variante R990 del polimorfismo G990R es el alelo predominante en la mayor parte de estudios provenientes de Europa, EE.UU. y Canadá, con una frecuencia de 87-99%, mientras que en Japón la frecuencia de este alelo es más baja: 32-44%.[7]

La concentración del calcio iónico en el líquido extracelular es una variable homeostática estrechamente controlada; este rasgo cuantitativo está sujeto a influencia genética. Un estudio italiano de donantes de sangre confirmó una asociación del locus A986S con la calcemia iónica.[18]

El HPP se caracteriza por aumento en la secreción endógena de PTH, hipercalcemia de magnitud variable, y un curso clínico heterogéneo y de patología proteiforme. En la década de los 90 se demostró que el desarrollo clínico del HPP está asociado con factores genéticos: polimorfismos del receptor de vitamina D (VDR),[19, 20] del receptor de estrógenos, y del gene de la PTH.

Los primeros estudios sobre el RCa en el HPP permitieron encontrar una menor expresión del mismo en adenomas paratiroideos y en glándulas con hiperplasia primaria.[21] La forma en que el RCa modula los eventos intracelulares que llevan a la secreción de PTH son cualitativamente normales. Sin embargo, quizás hay también un bajo contenido de proteínas G (subfamilia Gq) como una alteración adicional que contribuye al sensado defectuoso de la concentración extracelular de Ca^{2+}.[21]

En las células paratiroideas, la elevación del nivel

del Ca^{2+} extracelular reduce la secreción, la síntesis y la expresión del gene de PTH.[22] Este efecto es mediado por el RCa. La coincidencia de hipercalcemia con exceso de PTH circulante –la marca del HPP– apunta a un defecto en la cascada de señales regulatorias. Sin embargo, la magnitud de la hiporregulación del receptor es variable y no se ha podido asociar con parámetros clínicos como la calcemia, el nivel sérico de PTH, o el tamaño del adenoma paratiroideo.

En roedores se han recogido las siguientes observaciones experimentales interesantes: a) las mutaciones inactivantes del RCa se asocian con hiperparatiroidismo e hiperplasia de las glándulas paratiroideas; b) animales transgénicos cuyas paratiroides sobreexpresan ciclina D1 –un regulador del ciclo celular– desarrollan hiperparatiroidismo con proliferación aumentada de las células paratiroideas, y estas células tienen una menor expresión del RCa; c) la deficiencia de vitamina D (pero no la de calcio) disminuye en un 40% el ARNm del RCa.[23-25]

En pacientes operados por HPP, se ha encontrado una relación inversa entre el nivel circulante de calcidiol y el peso del adenoma paratiroideo.[26] Se podría especular sobre la influencia de la hipovitaminosis D crónica sobre el mecanismo sensor del Ca^{2+} y la hiperplasia paratiroidea.

En Japón se ha documentado una asociación de ciertos alelos polimórficos del RCa –G990R y el intrón 5– con la severidad clínica del HPP (evaluada por la magnitud de la hipercalcemia o de la hipofosfatemia, la elevación de la PTH o de la fosfatasa alcalina sérica, por ejemplo).[27] Sin embargo, en Italia el estudio de los polimorfismos de A986S no halló un papel relevante en la patogenia o en la severidad del HPP.[28]

Resumiendo lo expresado en esta sección, no ha sido posible demostrar mutaciones somáticas del RCa que expliquen la función alterada o la menor expresión del receptor.[22]

Es posible modular la actividad del RCa con calcimiméticos, que constituyen una alternativa terapéutica muy interesante en el HPP (ver más abajo la sección "Los calcimiméticos").

Cuadros clínicos "mixtos"

Se ha descripto una familia con 20 individuos afectados que, además de hipercalcemia y niveles inapropiadamente elevados de PTH y Mg^{2+} séricos, tenían hipercalciuria. En siete, de nueve sujetos operados, la paratiroidectomía subtotal corrigió las anormalidades bioquímicas. El estudio genético reveló una mutación puntual en la cola citoplasmática del RCa (cambio de fenilalanina por leucina en el codón 881); dicha mutación resulta inactivante, pero se acompaña de características clínicas atípicas tanto para un HPP familiar como para una HHFB.[29]

Hiperparatiroidismo asociado a insuficiencia renal crónica

No sólo la síntesis y secreción de PTH están reguladas por los niveles de Ca^{2+}, fósforo y calcitriol en el líquido extracelular, sino que dichos factores controlan también la proliferación de las células paratiroideas. En la insuficiencia renal crónica (IRC) la retención de fósforo y la caída en el nivel sérico de Ca^{2+} y de calcitriol llevan a una hiperplasia paratiroidea.[30]

La expresión del CaR está disminuida en glándulas hiperplásicas de pacientes con IRC. Dicha disminución activaría las quinasas dependientes de mitógenos (MAPK) vía las proteínas G y la tirosina quinasa, con mayor proliferación celular.[31] Recientes estudios en el laboratorio del Dr. E. Slatopolsky (Universidad de Washington, St. Louis, EE.UU.) han dilucidado otro mecanismo en este fenómeno: la sobreexpresión de receptores para ciertos factores de crecimiento en la superficie de las células paratiroideas urémicas, como el TGF-alfa y el EGF; estos cambios ocurren tempranamente, luego de la inducción de la falla renal en roedores por nefrectomía subtotal y pueden prevenirse si se mantiene bajo el aporte de fósforo (Dra. A. Dusso, comunicación personal).

Otro aspecto problemático de la hiperplasia paratiroidea en la IRC es la aparición y proliferación de clones de células autónomas, cuya función no es frenable con los métodos habituales, y que al crecer establecen nódulos en las glándulas hiperplásicas. Esta nodulificación progresiva de las paratiroides, con una población celular que expresa en mucho menor cantidad el RCa y el VDR que el tejido normal, agrava la magnitud del hiperparatiroidismo secundario, que pasa a comportarse finalmente como terciario, es decir, autónomo (más semejante al primario).[31]

Hasta el momento la estrategia para prevenir el

hiperparatiroidismo secundario en pacientes urémicos, sobre todo los dializados, ha sido utilizar quelantes del fósforo dietario, suplementar con calcio oral, y administrar metabolitos activos de la vitamina D (calcitriol o alfacalcidol) o análogos de la misma con menor efecto sobre la absorción intestinal de calcio o sobre la movilización de calcio desde el hueso.[32] Sin embargo, esta estrategia es imperfecta: en un estudio multicéntrico reciente conducido en 7 países, sólo 21% de los pacientes en diálisis tenían niveles aceptables de PTH sérica, y sólo 5% presentaban una combinación de niveles de calcemia, fosfatemia, producto [Ca x P] y PTH dentro de los rangos recomendados actualmente.[33]

Es acá que, la manipulación del RCa con calcimiméticos constituye una alternativa atrayente.[4, 10, 31, 34, 35]

Los calcimiméticos

Ya en los primeros años de la década del 90 comenzaron a diseñarse sustancias que pudieran modular la sensibilidad del RCa. Se encontraron moléculas orgánicas de bajo peso molecular con potente acción activadora del receptor. La primera droga en llegar a ensayos clínicos resultó hepatotóxica, pero luego se ensayó ampliamente el cinacalcet, que ha sido aprobado recientemente por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. Debido a la alta concentración de RCa en el tejido paratiroideo, su uso resulta bastante específico, y sus efectos sobre otros órganos no tienen mayor relevancia clínica. Los principales efectos colaterales son náuseas y vómitos, generalmente transitorios.

El cinacalcet reduce la secreción de PTH y los niveles de esta hormona en circulación, actuando como un modulador alostérico del RCa. En palabras sencillas, sensibiliza a las células paratiroideas al nivel circulante de Ca^{2+}, "engañándolas" para que "crean" que están expuestas a una mayor concentración de Ca^{2+} ambiente (ver Figura 1).

Tanto en hiperparatiroidismos primarios como secundarios el cinacalcet causa una disminución dosis-dependiente en la PTH circulante. El porcentaje de disminución no parece depender del nivel basal de PTH. En el HPP ya hay estudios clínicos que

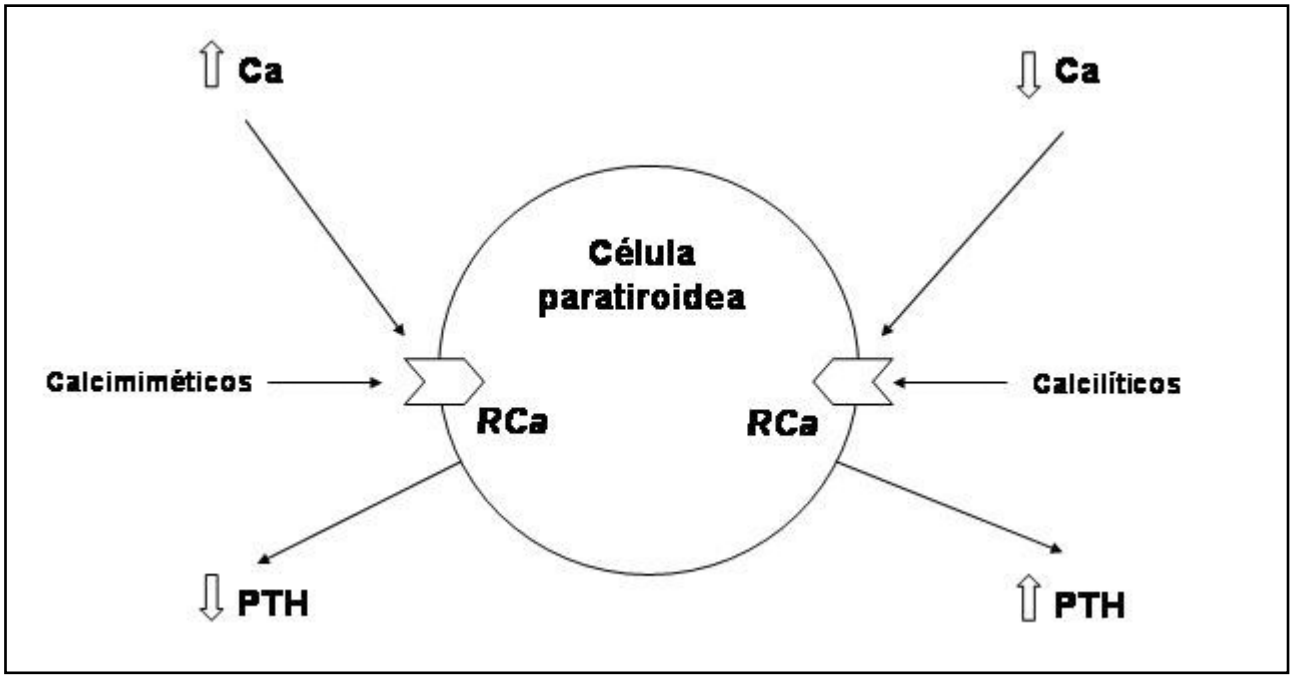

Figura 1: Los niveles aumentados de calcio extracelular, y también los calcimiméticos, disminuyen la secreción de PTH. La hipocalcemia, y también los calcilíticos, la aumentan.

prueban su eficacia a largo plazo.[36, 37] Los calcimiméticos se han usado con éxito para el tratamiento de la hipercalcemia severa que acompaña al cáncer de paratiroides, sobre todo en casos recidivados o inoperables.[4]

La aplicación de un calcimimético disminuye la proliferación celular en glándulas hiperplásicas de ratas urémicas. En 741 pacientes urémicos, luego de 26 semanas de tratamiento con cinacalcet la concentración promedio de PTH se redujo en 43% (contra 9% con placebo), y mejoraron significativamente los parámetros bioquímicos (calcemia, fosfatemia, producto [Ca x P]).[38] Datos de otros estudios sugieren que el cinacalcet brinda beneficios más allá de los obvios cambios bioquímicos comentados, con reducción en la indicación de paratiroidectomía, menos fracturas, menos internaciones por afecciones cardiovasculares, y mejoría en la calidad de vida.[4] Quizás estemos viendo una demostración tardía de la antigua hipótesis que proponía a la PTH como la "toxina urémica" por excelencia.[39]

Los calcilíticos

Está en desarrollo una nueva clase de drogas, con el propósito de desensibilizar al RCa y hacer que las células paratiroideas sinteticen y segreguen más PTH que la necesaria para el nivel de Ca^{2+} existente en el líquido extracelular (ver Figura 1). Si este efecto es agudo y de corta duración, la secreción de PTH resultante será también breve, intermitente. Sabemos que esta forma de estímulo de la PTH sobre las células óseas tiene un neto efecto anabólico, y por eso se han desarrollado varias formas sintéticas de PTH por técnica recombinante para el tratamiento de la osteoporosis.[40] Se proyecta, entonces, tener el beneficio anabólico de la PTH usando una píldora en vez de una inyección. Los estudios preliminares en roedores son promisorios en este sentido.[41]

El RCa en otros trastornos

El gene del RCa es un candidato para explicar la predisposición a una baja masa ósea y osteoporosis. En Italia se estudió una posible asociación entre el genotipo A986S y la densidad mineral lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas en 219 mujeres posmenopáusicas, pero los resultados no avalaron la misma.[42]

El RCa actúa también como receptor de algunos nutrientes (aminoácidos, poliaminas, peptonas, etc.). Su rol en la hiperabsorción de calcio en respuesta a ciertos alimentos,[43] y en la hipercalciuria de pacientes con urolitiasis [44] está siendo estudiado.

Ya se mencionó que el RCa es parte del sistema de control de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular en queratinocitos, células de las criptas epiteliales del colon, y células del epitelio mamario y ovárico.[35] La pérdida de función del RCa está descripta en el cáncer de colon, entidad en la que una mayor ingestión de calcio parece tener un rol preventivo. La activación del receptor se traduce en hipersecreción de péptido relacionado con PTH (PTH-RP), principal responsable de la hipercalcemia maligna y probable contribuyente a las metástasis óseas. Algunas estrategias para modular el RCa podrían tener una función complementaria en el manejo del cáncer.[45]

En respuesta a la activación del RCa, las células óseas aumentan la producción de moléculas de adhesión (integrinas). El RCa es esencial para que las células madre hematopoyéticas (CMH) se adhieran al hueso en la médula ósea. Los osteoblastos producen una citoquina, *Jagged-1*, que estimula al receptor *Notch-1* en las CMH, creando un nicho cerca del endostio para que dichas células se fijen y funcionen. Se podrían desarrollar activadores del RCa que aumenten la probabilidad de fijación de CMH transplantadas.[46]

Comentario final

El descubrimiento de este novel receptor conmovió más de un paradigma científico. Ya era un pensamiento iconoclástico proponer que un ion pudiera alterar la estructura de un receptor proteico complejo. Pero en cuestión de una década la investigación sobre el RCa nos ha permitido conocer la fisiopatogenia de enfermedades raras pero muy interesantes, y desarrollar medicamentos novedosos capaces de modular algunas respuestas celulares clave.

Bibliografía

1. **Tfelt-Hansen, J.; Schwarz, P.; Brown, E.M. y col.** The calcium-sensing receptor in human disease. Front Biosci 8: S377-390, 2003.
2. **Brown, E.M.; Gamba, G.; Riccardi, D. y col.** Cloning and characterisation of an extracellular Ca^{2+}-sensing receptor from bovine parathyroid. Nature 366: 575-580, 1993.
3. **Aida, K.; Koishi, S.; Tawata, M. y col.** Molecular cloning of a putative Ca^{2+}-sensing receptor cDNA from human kidney. Biochem Biophys Res Commun 214: 524-529, 1995.
4. **Steddon, S.J.; Cunningham, J.** Calcimimetics and calcilytics – fooling the calcium receptor. Lancet 365: 2237-2239, 2005.
5. **Thakker, R.V.** Diseases associated with the extracellular calcium-sensing receptor. Cell Calcium 35: 275-282, 2004.
6. **Heath, D.A.** Clinical manifestations of abnormalities of the calcium sensing receptor. Clin Endocrinol 48: 257-258, 1998.
7. **Gunn, I.R.; Gaffney, D.** Clinical and laboratory features of calcium-sensing receptor disorders: a systematic review. Ann Clin Biochem 41: 441-458, 2004.
8. **Heath, D.A.** Hipercalcemia familiar benigna. En: Paratiroides. Sánchez, A.; Novelli, J.L. UNR Editora, Rosario, pág. 81, 2000.
9. **Ward, B.K.; Magno, A.L.; Davis, E.A., y col.** Functional deletion of the calcium-sensing receptor in a case of neonatal severe hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 89: 3721-3730, 2004.
10. **Stewart, A.F.** Translational implications of the parathyroid calcium receptor. New Engl J Med 351: 324-326, 2004.
11. **Lienhardt, A.; Garabédian, M.; Bai, M., y col.** A large homozygous or heterozygous in-frame deletion within the calcium-sensing receptor's carboxylterminal cytoplasmic tail that causes autosomal dominant hypocalcemia. J Clin Endocrinol Metab 85: 1695-1702, 2000.
12. **Hendy, G.N.; Minutti, C.; Canaff, L.; y col.** Recurrent familial hypocalcemia due to germline mosaicism for an activating mutation of the calcium-sensing receptor gene. J Clin Endocrinol Metab 88: 3674-3681, 2003.
13. **Stock, J.L.; Brown, R.S.; Baron, J.; y col.** Autosomal dominant hypoparathyroidism associated with short stature and premature osteoarthritis. J Clin Endocrinol Metab 84: 3036-3040, 1999.
14. **Kifor, O.; McElduff, A.; LeBoff, M.S.; y col.** Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 89: 548-556, 2004.
15. **Mayer, A.; Ploix, C.; Orgiazzi, J.; y col.** Calcium-sensing receptor autoantibodies are relevant markers of acquired hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 89: 4484-4848, 2004.
16. **Kifor, O.; Moore, F.D. Jr; Delaney, M.; y col.** A syndrome of hypocalciuric hypercalcemia caused by autoantibodies directed at the calcium-sensing receptor. J Clin Endocrinol Metab 88: 60-72, 2003.
17. **Pallais, J.C.; Kifor, O.; Chen, Y.B. y col.** Acquired hypocalciuric hypercalcemia due to antibodies against the calcium-sensing receptor. New Engl J Med 351: 362-369, 2004.
18. **Scillitani, A.; Guarnieri, V.; De Geronimo, S.; y col.** Blood ionized calcium is associated with clustered polymorphisms in the carboxyl-terminal tail of the calcium-sensing receptor. J Clin Endocrinol Metab 89: 5634-5638, 2004.
19. **Carling, T.; Rastad, J.; Szabó, E. y col.** Reduced parathyroid vitamin D receptor messenger ribonucleic acid levels in primary and secondary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 85: 2042-2047, 2000.
20. **Yano, S.; Sugimoto, T.; Tsukamoto, T.; y col.** Decrease in vitamin D receptor in highly proliferative parathyroid adenomas. Eur J Endocrinol 148: 403-411, 2003.
21. **Corbetta, S.; Mantovani, G.; Lania, A.; y col.** Calcium-sensing receptor expression and signalling in human parathyroid adenomas and primary hyperplasia. Clin Endocrinol 52: 339-348, 2000.
22. **Miedlich, S.; Krohn, K.; Paschke, R.** Update on genetic and clinical aspects of primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol 59: 539-554, 2003.
23. **Ho, C.; Conner, D.A.; Pollak, M.R.; y col.** A mouse model of human familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Nature Genetics 11: 389-394, 1995.
24. **Imanishi, Y.; Hosokawa, Y.; Yoshimoto, K.; y col.** Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in trans-

genic mice. J Clin Invest 107: 1093-1102, 2001.
25. **Brown, A.J.; Zhong, M.; Finch, J.; y col.** Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamin D but not by calcium. Amer J Physiol 270: F454-460, 1996.
26. **Rao, D.S.; Honasoge, M.; Divine, G.W.; y col.** Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. J Clin Endocrinol Metab 85: 1054-1058, 2000.
27. **Yamauchi, M.; Sugimoto, T.; Yamaguchi, T.; y col.** Association of polymorphic alleles of the calcium -sensing receptor gene with the clinical severity of primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol 55: 373-379, 2001.
28. **Cetani, F.; Borsari, S.; Vignali, E. y col.** Calcium-sensing receptor gene polymorphisms in primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest 2002; 25:614-9.
29. **Carling, T.; Szabó, E.; Bai, M. y col.** Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:2042-7.
30. **Sarano, H.D.** Patogenia, evolución e indicaciones quirúrgicas del hiperparatiroidismo por insuficiencia renal crónica (IRC). En: Paratiroides. Sánchez, A.; Novelli, J.L. UNR Editora, Rosario, pág. 177, 2000.
31. **Rodríguez, M.; Nemeth, E.; Martin, D.** The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol Renal Physiol 288: F253-264, 2005.
32. **Negri, A.L.** Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con calcitriol y con nuevos análogos de la vitamina D. En: Paratiroides. Sánchez, A.; Novelli, J.L. UNR Editora, Rosario, pág. 225, 2000.
33. **Young, E.W.; Akiba, T.; Albert, J.M.; y col.** Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 44(5 Suppl 2): 34-38, 2004.
34. **Urena, P.; Frazao, J.M.** Calcimimetic agents: review and perspectives. Kidney Int 85(Suppl):91-96, 2003.
35. **Ritz, E.** Calcimimetics – fooling the calcium receptor. Pediatr Nephrol 20:15-18, 2005.
36. **Shoback, D.M.; Bilezikian, J.P.; Turner, S.A.; y col.** The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 88: 5644-5649, 2003.
37. **Peacock, M.; Bilezikian, J.P.; Klassen, P.S.; y col.** Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 90: 135-141, 2005.
38. **Block, G.A.; Martin, K.J.; Francisco, A.L. de; y col.** Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. New Engl J Med 350: 1516-1525, 2004.
39. **Massry, S.G.; Goldstein, D.A.** The search for uremic toxin(s) "X". "X" = PTH. Clin Nephrol 11:181-189, 1979.
40. **Hodsman, A.B.; Bauer, D.C.; Dempster, D.W.; y col.** Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. Endocr Rev 26: 688-703, 2005.
41. **Gowen, M.; Stroup, G.B.; Dodds, R.A.; y col.** Antagonizing the parathyroid calcium receptor stimulates parathyroid hormone secretion and bone formation in osteopenic rats. J Clin Invest 105: 1595-1604, 2000.
42. **Cetani, F.; Pardi, E.; Borsari, S.; y col.** Calcium-sensing receptor gene polymorphism is not associated with bone mineral density in Italian postmenopausal women. Eur J Endocrinol 148: 603-607, 2003.
43. **Bevilacqua, M.; Dominguez, L.J.; Righini, V.; y col.** Increased gastrin and calcitonin secretion after oral calcium or peptones administration in patients with hypercalciuria: a clue to an alteration in calcium-sensing receptor activity. J Clin Endocrinol Metab 90:1489-1494, 2005.
44. **Vezzoli, G.; Tanini, A.; Ferrucci, L.; y col.** Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients. J Am Soc Nephrol 13: 2517-2523, 2002.
45. **Rodland, K.D.** The role of the calcium-sensing receptor in cancer. Cell Calcium 35: 291-295, 2004.
46. **Adams, G.B.; Chabner, K.T.; Alley, I.R.; y col.** Stem cell engraftment at the endosteal niche is specified by the calcium-sensing receptor. Nature 439: 599-603, 2006.