

El sensor de calcio.

Del laboratorio a la clínica y de ahí a la salud pública

En el mes de junio tuvimos la visita de Steve Hebert que impartió la sesión general del Instituto el viernes 14 por la mañana con una presentación que mostró, lo que en opinión de algunos podría ser, uno de los desarrollos más rápidos de un trabajo de laboratorio que llega a la clínica y de ahí brinca a la salud pública.¹ Steve habló ese día del papel del sensor de calcio en la función gastrointestinal y su posible utilidad en el tratamiento de la diarrea secretora. Pero vayamos por partes para entender la historia.

Siguiendo la tradición iniciada por el mismísimo Maestro Salvador Zubirán, al terminar la residencia en Nutrición en 1990 me fui al hospital *Brigham and Women's* en Boston. Los que lo hicieron antes de 1980 a donde iban era el Hospital *Peter Bent Brigham*, que a finales de la década de los 70's se fusionó con otros dos hospitales de alto prestigio, también asociados con *Harvard Medical School*, conocidos como el *Robert Breck Brigham Hospital* y el *Boston Hospital for Women*. Así nació el nuevo hospital *Brigham and Women's*. Llegué entonces al laboratorio de Steve Hebert, que era parte de la *Renal Division* del *Brigham*, sin saber nada de lo que me esperaba en ese lugar, pero siguiendo la corazonada de que la invitación de Steve para unirme a su grupo sonaba muy interesante. Steve había dedicado toda la década

de los 80's al estudio de la fisiología de la nefrona distal, con particular énfasis en el asa ascendente de Henle. Él había descubierto, al mismo tiempo que Greger en Alemania, que el mecanismo de transporte de sal en el asa ascendente de Henle se lleva a cabo por un triple cotransportador de $\text{Na}^+:\text{K}^+:2\text{Cl}^-$ que es específicamente inhibido por furosemida y con eso había descrito el sitio y mecanismo de acción de este popular diurético. Para esto se había especializado a lo largo de los años en la técnica de microperfusión de túbulos renales aislados que requiere de un alto nivel de precisión manual y de amplios conocimientos en biofísica. Lo conocí cuando fui a entrevistarme a la *Renal Division* en 1989 atraído por la fama mundial de Barry Brenner, el jefe de la *Renal Division*, que era en ese momento (quizá lo siga siendo todavía), el nefrólogo más famoso del mundo. Cuando Steve, con sus entonces 43 años, me explicó lo que hacía en su laboratorio me pareció poco atractivo para un nefrólogo que, hablando de matemáticas, no había entendido con claridad ni el prólogo de libro de álgebra de Baldor. Pero al final de la conversación dijo algo que me despertó el interés. Dijo: "a partir del próximo año (1990) voy a dejar de hacer microperfusión de túbulos y pienso desviar todo el esfuerzo de mi laboratorio hacia una serie de pro-

yectos que tienen como objetivo la clonación del DNAC de los diversos genes que intervienen en la reabsorción renal de sal en la nefrona distal". Esa noche supe a qué quería dedicar los siguientes años de mi vida.

En mayo de 1990 llegué al laboratorio de Steve, auspiciado por *Fogarty International Center* del NIH y por la Secretaría de Educación Pública de México y con la promesa del Maestro Manuel Campuzano, entonces Director General del Instituto, de que a mi regreso tendría un lugar en donde trabajar. Me inicié en Boston con el proyecto de clonar el DNAC del cotransportador de $\text{Na}^+:\text{K}^+:2\text{Cl}^-$ del asa de Henle de riñón de rata. Ni Steve ni yo teníamos idea de biología molecular, excepto la que habíamos aprendido muchos años atrás en la escuela de medicina. Las cosas al principio no fueron fáciles y en alguna otra ocasión espero tener oportunidad de contar ese episodio, pero baste con decir por ahora que los planes de Steve resultaron exitosos. Tres años después habíamos sido capaces de clonar el DNAC del cotransportador de $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$ del túbulo distal, el receptor de las tiazidas,² del cotransportador de $\text{Na}^+:\text{K}^+:2\text{Cl}^-$, el receptor de furosemida³ y del canal apical de potasio.⁴ A esta aventura se le unió una que resultó ser muy interesante, porque se trató de la clonación del DNAC de un gen que

cuando llegué a Boston no teníamos idea (ni Steve, ni yo, ni el mundo entero) de que existiera tal cosa. Se trata del sensor de calcio.⁵

A finales de 1991, cuando ya dominábamos la metodología de clonación de proteínas de membrana mediante la expresión funcional en ovocitos de la rana *Xenopus laevis*, Steve, que es nefrólogo y como tal interesado en los problemas de metabolismo mineral y Edward Brown, un inteligente endocrinólogo del *Brigham*, propusieron una hipótesis para explicar el mecanismo de regulación de la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) por la concentración de calcio sérico. A mayor calcio sérico, menor secreción de PTH. Es decir, el calcio sérico inhibe la secreción de PTH. Pero lo complicado del asunto es que el espacio que hay entre la máxima secreción y la máxima inhibición es muy estrecho: de 1.0 a 1.3 mM de calcio, lo que en todo momento se considera dentro de límites fisiológicos. ¿Cómo haría esto el calcio?, fue la pregunta a contestar. Con algunos datos preliminares que tenía Edward en células en cultivo de paratiroides, Steve y Ed propusieron la hipótesis de que el calcio regulara la secreción de PTH al actuar en un receptor de membrana acoplado a proteínas G, que tuviera como ligando al calcio y que generara los segundos mensajeros responsables de bloquear la secreción de PTH. La propuesta, ni más ni menos, era que el calcio es un primer mensajero. Dicho de otra forma, el calcio es una hormona, con la salvedad de que no lo sintetizamos en forma endógena.

Esa tarde tuve la suerte de ser el *fellow* que participó en la discusión entre Steve y Ed al respecto. Discutimos los datos a favor o en contra de la idea y cuál sería la estrategia y el diseño experimental para probar la hipótesis. Este

último fue genial: inyectar ovocitos de *Xenopus* con RNA mensajero de paratiroides de bovino. Algunos días después, analizar el potencial de membrana del ovocito mediante la inserción de un electrodo. Aplicar un ligando del supuesto receptor de calcio, que podría ser un catión divalente como el Ca^{2+} o el Mg^{2+} o trivalente como el gadolinio (Gd^{3+}). Como algunos datos preliminares sugerían que el supuesto receptor actuaría a través de proteínas $\text{G}\alpha_q$, entonces al estimularlo con Gd^{3+} , se incrementaría la producción de inositol trifosfato (IP3) y con esto, produciría liberación de Ca^{2+} del retículo endoplásmico, lo que podría ser suficiente como para estimular los canales de cloro activables por Ca^{2+} , que producirían una corriente entrante, registrable con el electrodo colocado. Cuando terminamos de dibujar el esquema hubo un pequeño silencio seguido del cual los dos me voltearon a ver. Tuve la fortuna de estar suficientemente emocionado y hacer las conexiones neuronales necesarias como para decir: “déjenme hacer algunos ensayos preliminares y de acuerdo a lo que veamos podríamos decidir hacia dónde ir”. Esa noche me fui a casa con la emoción que genera la sensación de haber presenciado el nacimiento de una idea original y comprendí el significado de una frase que había leído años atrás en algún lugar: “*A mind once stretched by a new idea never regains its original dimensions*”. Evidentemente los endocrinólogos y los especialistas en señalización rechazaron la idea porque la gran mayoría de los receptores acoplados a proteínas G, como los receptores de vasopresina, catecolaminas, glucagón, gonadotropinas, etc., funcionan preferentemente del tipo todo o nada. O están inactivos en ausencia del ligando o se activan en su presencia. En cambio, en el caso del calcio, la propuesta incluía que el supuesto receptor fuera capaz de

mantener diversos niveles de actividad en relación con minúsculos cambios en la concentración sérica del calcio. El proyecto inició una fría mañana de enero del 92, a -20 °C en el rastro de Boston a donde acudimos a obtener paratiroides de bovino. Después de una desilusión inicial, con una genoteca que nos hizo perder algunos meses de trabajo, logramos felizmente identificar el DNAC que codifica para una proteína a la que llamamos receptor-sensor de calcio o CaSR por sus siglas en inglés “*Calcium Sensing Receptor*”.⁵

A partir de la secuenciación del DNAC fue posible deducir la secuencia primaria que reveló en efecto, que el CaSR es una proteína con siete α hélices que atraviesan la membrana celular, con un largo dominio amino terminal de localización extracelular y el carboxi terminal de localización intracelular, topología característica de los receptores acoplados a proteínas G. El dominio amino terminal tiene varios sitios de unión a calcio, lo que explica la modulación de la actividad del receptor por pequeños cambios en la concentración fisiológica de este ion en el plasma. Su activación, en efecto estimula la generación de IP3 y la liberación de calcio de las cisternas del retículo endoplásmico es la responsable de prevenir que las vesículas que contienen PTH se fusionen con la membrana celular, con lo cual, se bloquea la secreción de esta hormona. Para nuestra sorpresa el CaSR no sólo se mostró presente en la paratiroides y el riñón (tejidos en los que anticipábamos su existencia), sino también en múltiples órganos, que fueron sumándose a la lista en los siguientes años, hasta prácticamente convertir al CaSR en una proteína de expresión ubicua.

La identificación molecular del CaSR fue seguida de múltiples trabajos de investigación alrededor del sensor en diversos órganos y condiciones fisiológicas, lo que incluyó la demostración de que mutaciones activantes o inactivantes del sensor son causantes de enfermedades hereditarias como el síndrome de Bartter tipo V (activante), la hipercalcemia familiar hipocalcémica familiar (mutaciones inactivantes en un alelo) y el hiperparatiroidismo neonatal grave (mutaciones inactivantes en ambos alelos), demostrando así el importante papel que tiene el sensor en la fisiología del metabolismo de calcio y fósforo, del hueso e inclusive de la regulación de la presión arterial.

Como receptor acoplado a proteínas G, el CaSR se convirtió en un blanco atractivo para la industria farmacéutica que aprovechó la recién descrita estructura primaria para modelar posibles fármacos que interaccionaran con el sensor y así nació cinacalcet y la era de los calcimiméticos. Este grupo de medicamentos tiene su blanco de acción en amino ácidos de las regiones transmembrana del CaSR en donde su presencia incrementa la sensibilidad del sensor al calcio. Como la estimulación del sensor por calcio inhibe la secreción de hormona paratiroidea, entonces el tratamiento con cinacalcet, lo que hace es permitir que la secreción de la hormona paratiroidea sea inhibida con menores concentraciones de calcio. En una década se desarrollaron los calcimiméticos, pasaron las rigurosas fases I y II y ya están saliendo publicaciones con resultados muy optimistas de estudios en fase III.⁶ La era del tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario está cerca de llegar a su fin.⁷ En cuanto al secundario, el advenimiento del cinacalcet es probable que represente un avance en el tratamiento de pacientes en diálisis equiparable al

de la eritropoyetina. Los resultados de los primeros estudios en fase III muestran que cinacalcet es un tratamiento eficiente para reducir la secreción de hormona paratiroidea en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis.⁷ Esto no sólo se espera que tenga un impacto positivo sobre la osteodistrofia renal que se ve en este tipo de enfermos después de cierto tiempo en diálisis, sino que es probable que tenga efecto benéfico en la sobrevida, ya que se tienen evidencias de que la PTH podría ser una de las “toxinas urémicas” detrás de la elevada mortalidad cardiovascular en pacientes en diálisis.

Durante la década de los 90 y lo que va del siglo XXI han apareciendo cientos de publicaciones sobre el papel del sensor de calcio en múltiples órganos y sistemas y en diversas especies. Los peces, por ejemplo, tienen CaSR en el órgano olfatorio y es la concentración de calcio la que le indica al animal el tipo de agua en la que se encuentra. Si se coloca un pez en un tanque de agua con suficiente sal como para generar la osmolaridad adecuada al tipo de pez, pero sin agregar calcio o magnesio, el pez morirá en horas o días porque no tiene la menor idea de que está en agua salina y activará los mecanismos necesarios para ajustarse al agua dulce. De hecho, la identificación del CaSR en el tracto gastrointestinal de peces⁸ rastrea a este tipo de sensor en la evolución a los peces cartilaginosos (elasma-branquios), como el tiburón, y sugiere que puede haber surgido como un mecanismo que permitió adaptación en el ambiente marino que es rico en cationes divalentes. La presencia del sensor de calcio en el tracto gastrointestinal se ha demostrado también en aves,⁹ anfibios¹⁰ y mamíferos,¹¹ incluyendo al humano.¹² El estudio del sensor de calcio en el tracto gastrointestinal de los peces, el cual se

realizó con fines agropecuarios, fue la pauta que estimuló el tratar de entender cuál es el papel del sensor en la fisiología y fisiopatología gastrointestinal.

En el estómago, estudios realizados con mucosa gástrica del anfibio *Necturus*, de ratas y humanos demuestran que la estimulación del CaSR localizado en las células G, con gadolinio o con calcimiméticos, estimula en forma intensa la secreción de gastrina, que a su vez activa a las células endocrinas para formar histamina que termina por estimular la secreción ácida por la célula parietal. Estas observaciones pueden explicar el frecuente rebote en secreción de ácido que se observa en pacientes que toman antiácidos que contienen calcio. Asimismo, también nos dan el mecanismo por el cual es tan frecuente encontrar enfermedad ácido péptica en pacientes con hiperparatiroidismo primario en que el problema cardinal es la hipercalcemia. Dado que se ha demostrado en el estómago que el CaSR puede ser activado por ciertos aminoácidos,¹³ se ha propuesto que el papel fisiológico del CaSR podría ser el de mantener vigente la secreción de ácido para la adecuada digestión de las proteínas. El ciclo sería que al llegar proteínas al estómago son digeridas por la pepsina que requiere de pH < 2.0 para ser activa. Sin embargo, la presencia de comida tiende a neutralizar el pH. Al degradarse proteínas se inicia la absorción de aminoácidos que tendrían el efecto de estimular al CaSR de las células G, con lo que se estimula la secreción de ácido y así se mantiene el bajo pH que requiere la pepsina. El ciclo se detiene cuando se han absorbido los aminoácidos y con esto se acaba el estímulo del sensor de calcio.

El sensor de calcio también se expresa a la largo del intestino delgado y del colon, tanto en la cara apical, como en la basolateral del

epitelio intestinal, así como en las neuronas de los plexos de Meissner y Auerbach, lo que sugiere que el sensor juega un papel no sólo en la función epitelial, sino quizá también en la motilidad gastrointestinal. De hecho se han propuesto varios posibles roles del sensor de calcio en el intestino, algunos en relación con el calcio mismo y otros derivados de las observaciones de que los aminoácidos¹³ y las poliaminas de la dieta, como la spermina,¹⁴ pueden interaccionar con el sensor de calcio y activarlo o hacerlo más sensible al calcio. Observaciones en diversos epitelios, particularmente en la piel, han mostrado que la estimulación del sensor de calcio promueve la diferenciación celular acompañado de efectos bioquímicos que se considerarían antineoplásicos. Dada la presencia del sensor de calcio en células tanto de la superficie como de la cripta en el epitelio del colon, se ha propuesto la interesante hipótesis de que estimulación del CaSR por el calcio y/o las poliaminas, podría ser el mecanismo del bien documentado efecto protector que tiene la dieta alta en calcio sobre el desarrollo de cáncer de colon y abre una avenida interesante para razonar sobre el posible papel que podrían tener los calcimiméticos en la prevención de este importante tipo de cáncer.

En el colon se ha estudiado extensamente el efecto de activar el sensor de calcio sobre la función del epitelio y lo que se ha observado es que el calcio modula el transporte de líquido. La mayor parte de la expresión del CaSR en el epitelio colónico se observa en las criptas, que es el principal sitio de secreción de líquido. En estas células, la estimulación del sensor con calcio o gadolinio resulta en incremento intracelular de los niveles de calcio y de inositol trifosfato, consistentes con el efecto de activación del sensor. Asimismo, la secreción esti-

mulada con forskolin (que activa proteínas G α s y con eso aumenta el AMPc intracelular) es bloqueada al estimular al sensor.¹¹ El estudio más reciente al respecto muestra que la estimulación del sensor de calcio en el tracto gastrointestinal es capaz de revertir los procesos de secreción inducidos por secretagogos como el AMPc y el GMPc producidos por la toxina colérica y le enterotoxina STa de la *Escherichia coli* termoestable.¹⁵ Ratones tratados con estas toxinas desarrollan una diarrea mortal en cuestión de horas, lo que fue completamente revertido al tratarlos con el calcimimético R-568 (Amgen). El análisis detallado de los mecanismos de transporte de las células epiteliales colónicas mostró que el epitelio pasó de ser de secreción, por el efecto de las toxinas, a ser de absorción, por la estimulación con el R-568. Los efectos benéficos del R-568 no fueron observados en los ratones *knockout* para el sensor de calcio, indicando que fueron debidos a la estimulación de este receptor. La propuesta actual,¹⁶ es que el calcio, las poliaminas y los aminoácidos, a través de la estimulación del sensor de calcio convierten al epitelio intestinal de secretor en absorptivo, lo cual puede dar una explicación de cómo suceden los periodos de secreción y absorción en el tracto gastrointestinal. La secreción de líquido y el movimiento intestinal resultan en la digestión de las proteínas a su mínima expresión. Los aminoácidos liberados estimulan al sensor de calcio, con lo que el epitelio disminuye la secreción y aumenta la absorción y el movimiento intestinal disminuye. Al absorberse los aminoácidos, disminuye la estimulación del sensor, con lo que el epitelio vuelve a ser predominantemente secretor y el movimiento intestinal se incrementa, hasta generar otra vez suficientes aminoácidos libres que estimulen al sensor. El ciclo se repi-

te una y otra vez, hasta que se complete la digestión de los alimentos. Dado que la estimulación del sensor de calcio resulta en activación de las fosfodiesterasas, entonces no sólo es útil para la absorción de los alimentos, sino también para contrarrestar el aumento de nucleótidos cíclicos inducidos por toxinas y con esto, para tratar las diarreas, por lo que la administración de calcio y/o de calcimiméticos se perfila como un tratamiento útil para la diarrea, ya que no sólo promueve la absorción de líquidos, sino que ataca el problema de base al reducir la concentración de AMPc o GMPc en el enterocito. Esto puede explicar por qué los pacientes en diálisis a los que se les indica tomar dosis altas de calcio se quejan con frecuencia de constipación.

Por lo anterior expuesto, estamos ante la posibilidad de desarrollar un tratamiento útil para una de las causas más importantes de mortalidad infantil en el mundo entero. El objetivo de Steve ahora es desarrollar un calcimimético que pueda agregarse a la solución de rehidratación oral para que el niño con diarrea no solo se rehidrate, sino que se detenga la diarrea. Es evidente que el compuesto debe ser estable a temperatura ambiente y la otra limitante es que deba ser tan barato que pueda distribuirse a las comunidades pobres de todo el mundo, en particular de lugares calientes como América Latina y África. Para esto se requiere de inversión multimillonaria que no tenga expectativas de negocio, sino de altruismo. Esto llevaría un trabajo de laboratorio realizado en 1993, a tener impacto en la salud pública a finales de esta década. El viernes aquel que Steve dio su conferencia en el Instituto estábamos en mi casa cenando cuando recibió una llamada para confirmarle que la Fundación Gates le otorgará dicha inversión. Del puro gusto nos

tomamos una de esas soluciones de hidratación oral un poco caras que hacen en la Ribera del Duero. Ahora se ha sumado una de las empresas petroleras más grandes del mundo con una donación cercana a la planeada por la Fundación Gates. Parece que el dinero ya no es problema y la Universidad de Yale ha destinado un espacio considerable para generar la investigación necesaria para desarrollar el deseado medicamento. Con suerte en unos cuantos años podremos estar viendo las fases III sobre el tratamiento de diarrea con el medicamento desarrollado.

La identificación del receptor/sensor de calcio generó un nuevo paradigma en la biología: el calcio como hormona. Este receptor resultó expresarse en tantos tejidos que despertó el interés de múltiples investigadores que han hecho contribuciones originales en campos tan diversos que van desde las bacterias y su registro del medio ambiente o la forma en que los peces detectan la salinidad del agua, hasta el papel del CaSR en funciones fundamentales del sistema nervioso central o la regulación de la presión arterial en el humano. Se generaron medicamentos calcimiméticos que son útiles para tratar el hiperparatiroidismo primario y secundario y en unos años podríamos tener un medicamento útil para tratar la diarrea secretora que cobra millones de vidas de niños al año. Por esto, y muchas cosas más que no tengo espacio para contar, Steve ingresó hace dos años a la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos y ha recibido múltiples premios y reconocimientos, tanto en su país,

como en el resto del mundo. Ha sido invitado en dos ocasiones recientes a un país del norte de Europa a exponer su trabajo ante un comité de gente bien inteligente que decide año con año quién le otorga un premio muy trascendente. Estamos emocionados. Pero como Steve dice y lo dice bien: "con haber contribuido en algo que sirva para que mejore la salud pública me doy por bien servido".

REFERENCIAS

1. Stewart AF. Translational implications of the parathyroid calcium receptor. *N Engl J Med* 2004; 351(4): 324-6.
2. Gamba G, Saltzberg SN, Lombardi M, Miyanoshita A, Lytton J, Hediger MA, et al. Primary structure and functional expression of a cDNA encoding the thiazide-sensitive, electroneutral sodium-chloride cotransporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2749-53.
3. Gamba G, Miyanoshita A, Lombardi M, Lytton J, Lee WS, Hediger MA, et al. Molecular cloning, primary structure and characterization of two members of the mammalian electroneutral sodium-(potassium)-chloride cotransporter family expressed in kidney. *J Biol Chem* 1994; 269: 17713-22.
4. Ho K, Nichols CG, Lederer J, Lytton J, Vassilev PM, Kanazirska MV, et al. Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel. *Nature* 1993; 362: 31-8.
5. Brown E M, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575-80.
6. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1516-25.
7. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCarty LC, Guo MD, Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12): 5644-9.
8. Nearing J, Betka M, Quinn S, Hentschel H, Elger M, Baum M, et al. Polyvalent cation receptor proteins (CaRs) are salinity sensors in fish. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(14): 9231-6.
9. Diaz R, Hurwitz S, Chattopadhyay N, Pines M, Yang Y, Kifor O, et al. Cloning, expression, and tissue localization of the calcium-sensing receptor in chicken (*Gallus domesticus*). *Am J Physiol (Regulatory Integrative Comp Physiol)* 1997; 273: R1008-R1016.
10. Cima RR, Cheng I, Klingensmith ME, Chattopadhyay N, Kifor O, Hebert SC, et al. Identification and functional assay of an extracellular calcium-sensing receptor in *Necturus* gastric mucosa. *Am J Physiol* 1997; 273(5 Pt 1): G1051-G1060.
11. Cheng SX, Okuda M, Hall AE, Geibel JP, Hebert SC. Expression of calcium-sensing receptor in rat colonic epithelium: evidence for modulation of fluid secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283(1): G240-G250.
12. Rutten MJ, Bacon KD, Marlink KL, Stoney M, Meichner CL, Lee FP, et al. Identification of a functional Ca^{2+} -sensing receptor in normal human gastric mucous epithelial cells. *Am J Physiol* 1999; 277(3 Pt 1): G662-G670.
13. Busque SM, Kerstetter JE, Geibel JP, Insogna K. L-type amino acids stimulate gastric acid secretion by activation of the calcium-sensing receptor in parietal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289(4): G664-G669.
14. Chen SX, Geibel J, Hebert SC. Extracellular Polyamines Regulate Fluid Secretion in Rat Colonic Crypts Via the Extracellular Calcium-Sensing Receptor. *Gastroenterology* 2004; 126: 148-58.
15. Geibel J, Sritharan K, Geibel R, Geibel P, Persing JS, Seeger A, et al. Calcium-sensing receptor abrogates secretagogue induced increases in intestinal net fluid secretion by enhancing cyclic nucleotide destruction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9390-7.
16. Kirchhoff P, Geibel J. Role of calcium and other trace elements in the gastrointestinal physiology. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3229-36.



Dr. Gerardo Gamba
Editor en Jefe