

Acuaporinas en el sistema respiratorio

Arturo Cortés-Téllez,*  Isabel Sada-Ovalle,† Luis Torre-Bouscoulet*

* Departamento de Fisiología Respiratoria, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER);

†Laboratorio de Inmunología Integrativa, Unidad de Investigación. INER.

Trabajo recibido: 29-IX-2011; aceptado: 06-XII-2011

RESUMEN. Las acuaporinas (AQP) son una familia de pequeñas proteínas integrales (entre 28 y 32 kD) que se localizan en la superficie de las membranas celulares. Constituyen un sistema molecular cuya principal función es facilitar el transporte de agua a través de las membranas celulares en respuesta a gradientes osmóticos. Hasta el momento se han identificado 13 subtipos distribuidos en diferentes órganos del ser humano incluyendo: riñón, cerebro, ojos y el sistema respiratorio. Los modelos experimentales disponibles han permitido conocer la expresión y función de las AQP en el sistema respiratorio; sin embargo, las potenciales implicaciones clínicas derivadas del conocimiento de estas estructuras requieren explorarse en posteriores estudios. La evidencia científica disponible sugiere que las AQP juegan un papel central en la fisiopatología de entidades clínicas relacionadas con el desequilibrio osmótico y, además, parecen ser relevantes en los procesos de migración celular. Esta revisión tiene como propósito simplificar la información disponible acerca del funcionamiento y participación de las AQP en el sistema respiratorio.

Palabras clave: Acuaporinas, canales de agua, fisiología respiratoria, derrame pleural, lesión pulmonar aguda, cáncer.

ABSTRACT. Aquaporins (AQP) are a family of small integral proteins (measuring 28-to-32 kD) that are found on the surface of cell membranes. They constitute a molecular system whose principal function consists in facilitating the transport of water through the cell membranes in response to osmotic gradients. Up to the present, 13 sub-types have been identified, distributed in different human organs, including the kidneys, brain, eyes, and respiratory system. Existing experimental models have succeeded in determining the expression and function of AQP in the respiratory system; however, ascertaining the potential clinical implications that may derive from our understanding of these structures will require additional explorations in future studies. Current scientific evidence suggests that AQP play a central role in the physiopathology of clinical entities related to osmotic imbalance, however, recent data suggest that they also appear to be involved significantly in processes of cell migration as well. The purpose of this review is to simplify the available information related to the functioning and participation of AQP in the respiratory system.

Key words: Aquaporins, water channels, respiratory physiology, pleural effusion, acute lung injury, cancer.

INTRODUCCIÓN

El agua es un recurso indispensable para la supervivencia del ser humano. En adultos representa el 60% del volumen corporal total y se distribuye en los compartimentos intracelular (67%) y extracelular (33%).¹ Diariamente se pierden alrededor de 2 L de agua que son sustituidos con la ingesta recomendada de 1.5 L, y el restante es proporcionado por el metabolismo de agua endógena. Bajo condiciones normales, existe un equilibrio osmótico entre los diferentes compartimentos manteniendo la estabilidad celular; no obstante, cualquier proceso que incida en la ósmosis repercute directamente en la estructura celular con manifestaciones que pueden comprometer la vida. Se estima que la pérdida de entre 1 y 3% del agua corporal total despierta la sensación de sed, mientras que la pérdida del 20% pone en riesgo la vida.²

Diversos estudios realizados durante las últimas décadas han postulado la existencia de canales proteicos en la superficie de las membranas celulares que disipan gradientes osmóticos al incrementar la permeabilidad al agua (5 a 50 veces más que la bicapa lipídica).^{3,4} La acuaporina-1 (AQP-1) fue descubierta por serendipitaria por Agre *et al.*, quienes en 1988 estudiaban las proteínas de superficie del eritrocito.^{5,6} El funcionamiento de las AQP en diferentes órganos es un campo de estudio de gran interés para los investigadores en ciencias básicas, quienes continúan analizando los elementos fisiológicos requeridos para el movimiento de agua a través de las membranas. Gracias al amplio conocimiento actual que se tiene acerca de dichas estructuras se ha extendido el interés hacia un contexto clínico. Esta revisión tiene como propósito simplificar la información disponible acerca del funcionamiento y participación de las AQP en el sistema respiratorio.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicographic.com/neumologia>

CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA

Las acuaporinas (AQP) son una familia de proteínas integrales de membrana (monómeros entre 28 y 30 kDa) de las cuales se han identificado hasta el momento 13 isoformas en mamíferos.⁷ En el sistema respiratorio existen cuatro isoformas; cada una con distribución y función específicas. La función principal de las AQP, en general, es proporcionar la ruta molecular para el movimiento de agua a través de la barrera epitelial y endotelial.

Con base en sus características funcionales, las AQP se han clasificado en tres grupos: 1) permeables exclusivamente al agua (AQP-1, AQP-2, AQP-4 y AQP-5); 2) permeables al agua y solutos pequeños como urea y glicerol («acuaglycerolporinas»: AQP-3, AQP-7, AQP-9 y AQP-10), y 3) las AQP cuya función permanece desconocida («no-ortodoxas»: AQP-6, AQP-8, AQP-11 y AQP-12).^{4,7,8} Recién se ha reconocido que las AQP, específicamente AQP-1, parecen también participar en la migración celular. Saadoun *et al.*, analizaron el comportamiento de las células tumorales implantadas a nivel subcutáneo en ratones genéticamente deficientes de AQP-1 e informaron un descenso en el número de metástasis.⁹ La participación de las AQP en la migración celular también se ha documentado durante la recuperación de lesión tubular aguda a nivel renal en modelos murinos; sin embargo, se desconoce la implicación fisiológica de este fenómeno a nivel de tejido pulmonar.⁴

El conocimiento sobre la estructura de las AQP está basado en la descripción inicial de la AQP-1. A diferencia de otros canales localizados en la superficie de las membranas, las AQP funcionales conforman un tetrámero.¹⁰ Cada monómero está compuesto por seis dominios transmembranales alfa-hélice con una simetría invertida entre los primeros y los últimos tres dominios. A nivel de las terminaciones de los dominios 2-3 y 5-6 se ha descrito la presencia de una secuencia de aminoácidos (asparagina-prolina-alanina) común a todas las AQP (Asn-Pro-Ala).¹¹ La unión de dichas secuencias a nivel de la membrana celular permite formar una estructura descrita como «reloj de arena» que caracteriza a las AQP. En contraste con la mayoría de los canales iónicos, cada monómero de las AQP posee un canal que permite el movimiento de moléculas de agua a través de la membrana; por lo tanto, cada AQP tiene en total cuatro canales que permiten mantener un equilibrio osmótico (figura 1).¹¹

SITIOS DE EXPRESIÓN Y FUNCIÓN

Las AQP tienen una distribución tisular y un patrón de expresión celular característico.¹² En el sistema respiratorio están identificadas cuatro AQP (tabla 1).¹³ Varios autores han descrito en ratas la distribución de la AQP-1 en diver-

sos órganos y tejidos incluyendo la membrana basolateral y apical de la pleura parietal, así como del endotelio vascular perialveolar y la microvasculatura endotelial a nivel intersticial.^{14,15} Posteriormente, los mismos autores informaron que las AQP-3 y AQP-4 se expresan en la membrana basolateral de diferentes células del epitelio escamoso estratificado de la vía aérea (tráquea, bronquios principales y bronquiolos) y en el epitelio nasofaríngeo en ratas.¹⁶ Finalmente, Matsuzaki *et al.*, describieron que la AQP-5 se expresa en la membrana apical de los neumocitos tipo 1, en la membrana apical de las células que almacenan los cuerpos lamelares (neumocitos tipo II), células epiteliales no-ciliadas de los bronquiolos y las glándulas submucosas de la vía aérea del ratón (figura 2).^{7,17} Asimismo, la AQP-5 tiene otras funciones a nivel del epitelio de la vía respiratoria que incluyen regulación de la permeabilidad hídrica paracelular y adecuado funcionamiento del citoesqueleto en situaciones de estrés dinámico como ocurre durante la respiración.¹⁸ Por otro lado, Liu *et al.*, identificaron hallazgos semejantes entre el modelo murino y el tejido pulmonar humano. Empleando tejido bronquial libre de enfermedad de pacientes con

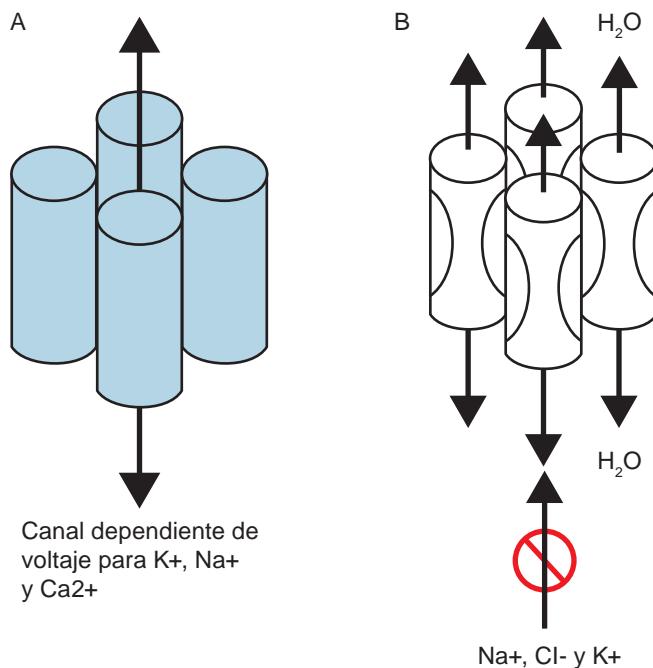


Figura 1. Comparación de la estequiométría entre un canal dependiente de voltaje y las acuaporinas. **A)** canal dependiente de voltaje conformado por cuatro subunidades proteicas (tetrámero). Estas subunidades forman un poro central a través del cual fluyen los cationes (Na⁺, K⁺ y Cl⁻); **B)** representación de una acuaporina conformada por cuatro subunidades en donde cada una funciona como un poro a través del cual se transporta agua. Por lo tanto, cada acuaporina completamente ensamblada contiene cuatro canales que permiten la permeación de agua.

Tabla 1. Distribución de las acuaporinas en el sistema respiratorio.

Acuaporina	Localización	Humano (H), Murino (M), Rata (R)	Referencia
AQP – 1	• Membrana apical y basolateral del endotelio microvascular	R	14, 15, 17
		H	19
	• Pleura visceral	M	7, 8
AQP – 3	• Membrana basolateral de las células basales del epitelio traqueal y nasofaríngeo	R	15, 16
		H	19, 22
		M	7, 8
AQP – 4	• Membrana basolateral de las células columnares ciliadas en el epitelio de tráquea y bronquios	R	15, 16
		H	22
		M	7, 8
AQP – 5	• Membrana apical de los neumocitos tipo 1	R	7, 17
	• Membrana apical de las células acinares en las glándulas submucosas	H	19
		M	7, 8

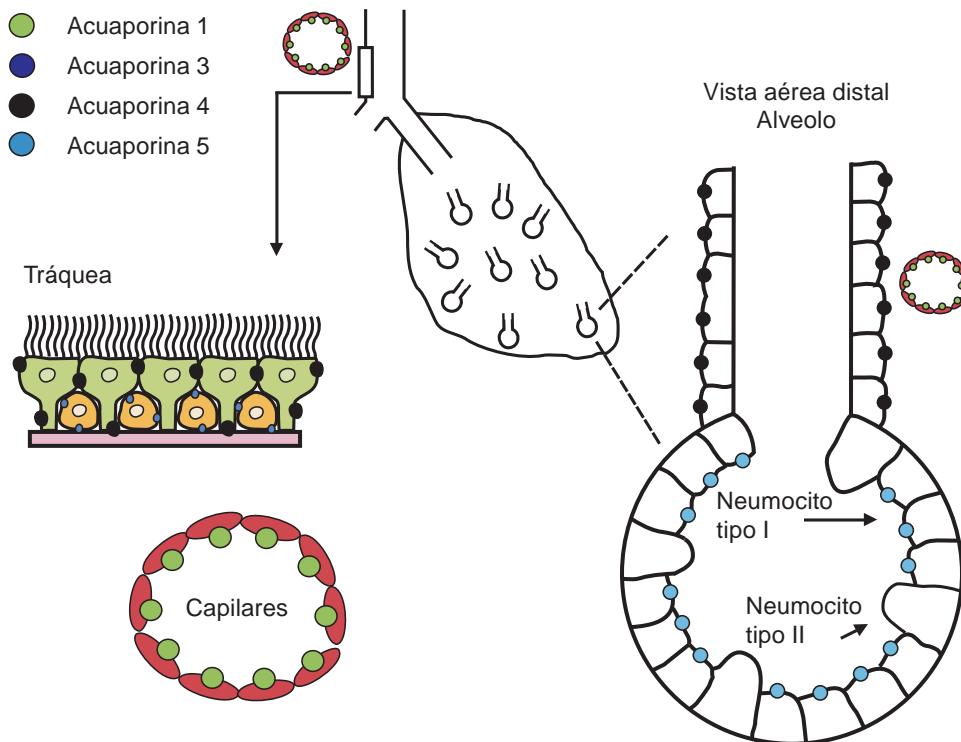


Figura 2. Modelo de expresión de las acuaporinas en la vía aérea. AQP 1, 3 y 4 son expresadas en el epitelio y endotelio de la vía aérea superior. AQP 5 es expresada por los neumocitos tipo 1. (Referirse al texto para una descripción más amplia).

cáncer pulmonar demostraron la expresión de AQP-3 y AQP-4 en los mismos sitios descritos para el ratón. Al igual que con AQP-3 y AQP4, Machida *et al.*, describieron una distribución similar de AQP-1 y AQP-5 en tejido humano.¹⁹ Esta distribución proporciona evidencia sobre el involucro del epitelio respiratorio humano en el manejo hídrico.^{3,4,12} Existen otras funciones de las AQP en la vía aérea distal que no han sido totalmente exploradas, como

son: 1) absorción del líquido durante el nacimiento y en la etapa adulta, 2) participación en la permeabilidad a dióxido de carbono (CO_2) y 3) equilibrio del agua pulmonar total durante episodios de lesión pulmonar aguda y subaguda.^{13,20,21} Cabe destacar que hasta el momento, no se han identificado AQP en tres sitios anatómicos involucrados en la homeostasis hídrica a nivel pulmonar que incluyen a la membrana apical del epitelio bronquial,

el epitelio cuboidal simple y pseudoestratificado a nivel bronquiolar o vía aérea pequeña y la membrana basolateral de los neumocitos tipo I y II.^{12,22}

EQUILIBRIO HÍDRICO DE LA VÍA AÉREA

Diversos líquidos biológicos de nuestro organismo están compuestos de sales, macromoléculas y agua. De éstos, el agua es el componente capital para la regulación osmolar ya que puede transportarse a través de las barreras fisiológicas por gradientes de presión hidrostático, oncótico y osmótico.²³

Las AQP responden a cambios en el volumen celular y en la osmolaridad plasmática, permitiendo el movimiento bidireccional de agua.²⁴ Los mecanismos fisiológicos que se encargan de mantener un adecuado nivel de hidratación en la vía respiratoria son complejos; no obstante, su integridad es crucial para conservar un ambiente isotónico.²⁵ Entre ellos, los principales mecanismos que se han propuesto son: 1) adecuado funcionamiento del aclaramiento mucociliar en la vía aérea proximal (tráquea, bronquios principales y segmentarios),²⁶ 2) incremento en la permeabilidad hídrica ante la presencia de un gradiente osmótico y 3) la integridad en el transporte iónico de las células del epitelio respiratorio.⁴ El movimiento de agua transepitelial remplaza las pérdidas insensibles de agua siendo, además, responsable de mantener en un estado isotónico el líquido que recubre la superficie de la vía aérea.¹² Estudios en tejido pulmonar han identificado que las AQP requieren de un gradiente osmótico elevado (dependiente de sodio) para lograr un movimiento de agua a través de la barrera alveolar (movimiento transcelular), como el observado en el epitelio tubular renal y los túbulos colectores.^{12,17}

El movimiento del agua a través de las membranas celulares puede medirse con base en un gradiente de permeabilidad osmótico que determina la dirección del flujo.²³ La mayoría de la superficie interna en la vía aérea distal está recubierta por los neumocitos tipo 1; estas células poseen el gradiente de permeabilidad osmótica al agua más potente que cualquier otra célula de los mamíferos, lo que permite un adecuado movimiento hídrico desde el espacio aéreo hacia los capilares intersticiales. Este aspecto incide en facilitar la absorción del líquido durante la etapa perinatal e incluso, posiblemente se encuentre relacionado con la resolución de edema pulmonar.²⁷

Cualquier proceso que modifique el equilibrio hídrico de la vía aérea compromete directamente su funcionamiento. Trascienden por su relevancia los mecanismos de defensa pulmonar como el transporte mucociliar.⁸ También se ha observado que debe existir un adecuado equilibrio hídrico en la superficie del epitelio de la nasofaringe y la vía aérea proximal dado que son los encargados

de la humidificación del aire inspirado, lo que evita la deshidratación de la vía aérea distal.¹³ Asimismo, debe mantenerse una apropiada extracción de agua contenida en el aire exhalado para evitar pérdida de agua-respiración a respiración.³ En este proceso las AQP parecen contribuir para conservar una apropiada cantidad de líquido recubriendo la vía aérea.²⁵ Existen diversas causas que pueden desequilibrar la homeostasis hídrica modificando las características del líquido de revestimiento, lo cual puede favorecer mayor reactividad en la vía aérea; éstas incluyen al estrés fisiológico, como en el ejercicio o estrés patológico como en procesos infecciosos o inflamatorios (fibrosis quística, asma, bronquitis).^{8,12}

ACUAPORINAS EN LA SUPERFICIE PLEURAL

El espacio pleural contiene una pequeña cantidad de líquido de revestimiento (< 0.2 mL/kg) que se encuentra en constante recambio.^{13,28} Dentro de los principales mecanismos fisiológicos encargados de ese recambio están: el equilibrio entre los gradientes de presión hidrostático y oncótico (fuerzas de Starling), permeabilidad osmótica al agua y la eficiencia de los intercambiadores de sodio a nivel celular.²⁹ La AQP-1, está distribuida en el endotelio microvascular de las pleuras (diafragmática, visceral y parietal) y en las células mesoteliales de la pleura visceral.⁷ La participación principal de esta AQP es permitir el flujo de agua y por lo tanto regular el equilibrio osmótico. Previamente se demostró que aquellos ratones en quienes se suprimió la expresión del gen que codifica para la AQP-1 presentaban una reducción diez veces superior en el gradiente de permeabilidad osmótico al agua; no obstante, conservaban el gradiente hidrostático, aspecto que contribuyó con una disminución en el volumen del líquido pleural acumulado.²⁹ Estos datos sugieren que, en condiciones clínicas asociadas con la presencia de derrame pleural, la posible participación de AQP-1 se relaciona con alteraciones en el gradiente osmótico; por otro lado, no parece tener un papel relevante en mantener un equilibrio del líquido pleural en condiciones de isosmolaridad dado que, acorde con ensayos en modelos con ratones, éste se consigue con la combinación de ambos gradientes, hidrostático y oncótico.^{29,30}

LESIÓN PULMONAR AGUDA

Diversos procesos patológicos pulmonares como enfermedades inflamatorias o infecciosas pueden llevar a lesión pulmonar aguda (LPA). Esta entidad patológica involucra el movimiento de líquido desde los capilares pulmonares, cruzando el espacio intersticial y llegando hasta el espacio aéreo. Las AQP, al facilitar el transporte de agua en respuesta a un gradiente osmótico, represen-

tan una vía de resolución del desequilibrio relacionado con el acúmulo de líquido.

Por muchos años, las alteraciones en el equilibrio entre las presiones hidrostáticas y osmóticas han sido consideradas como las responsables para el desarrollo del edema pulmonar en casos de LPA; sin embargo, recientemente se informó en modelos experimentales de LPA que una de las alteraciones que anteceden el desarrollo del edema pulmonar es la disminución en la expresión de AQP-1 y AQP-5 en las células del endotelio microvascular.¹⁷ Como consecuencia, se identificó un incremento en la cantidad de volumen de agua a nivel intersticial y en los espacios alveolares. Este fenómeno se confirmó mediante el análisis histopatológico del tejido pulmonar de animales sometidos a lesión pulmonar aguda por ventilación mecánica.³¹

El modelo de LPA empleando ratas sometidas a estrés con infusión de lipopolisacáridos, evidenció una disminución en la expresión de AQP-1 en el endotelio microvascular. Después de administrar metilprednisolona, se observó que dicha alteración se revertía al incrementar la expresión de la AQP-1 en el tejido involucrado.¹⁷ Este mismo fenómeno se observa con las AQP-3 y 5 en modelos que emplean células epiteliales de la vía aérea humana con la administración de dexametasona.³² El efecto preciso de los glucocorticoides sobre las AQP en humanos no se conoce por completo. Asimismo, se ha informado la importancia de las AQP, específicamente AQP-1 y AQP-5, como las principales vías para regular el contenido total de líquido en tejido pulmonar a través de los canales ubicados en las células del endotelio vascular y de la membrana celular de los neumocitos tipo 1 en modelos de LPA.^{4,27}

CÁNCER DE PULMÓN

En la actualidad se ha vinculado a las AQP en el proceso del ciclo celular, y en parte pudieran estar relacionadas con la replicación celular no controlada.³³ Se han asociado con incremento en la actividad metabólica e invasión local del cáncer de pulmón.⁴ Estos planteamientos se han realizado en modelos experimentales de cáncer pulmonar utilizando ratones que tienen bloqueada la expresión de AQP-1. Los resultados han mostrado una menor densidad vascular adyacente a zonas con áreas necróticas, limitando el crecimiento tumoral.⁹ Así, las AQP parecen tener un efecto deletéreo aditivo dado que la sobreexpresión de estos canales proteicos en las células tumorales posiblemente facilite el desarrollo de metástasis, así como la proliferación vascular.³⁴ Ambos procesos se encuentran relacionados con el crecimiento y supervivencia de células tumorales.³⁵ En otro modelo murino de cáncer de pulmón, existe una relación directamente proporcional entre la expresión de AQP-3 y la actividad funcional de las células tumorales.²² Diferentes

líneas celulares obtenidas de tejido de pacientes con cáncer pulmonar han permitido reconocer que tanto el adenocarcinoma como el carcinoma bronquioloaalveolar sobreexpresan AQP-1; la razón no ha sido completamente dilucidada.¹⁹ La sobreexpresión de AQP-1 parece relacionarse con un incremento en la tasa de crecimiento y proliferación celular desempeñando un papel cardinal en la carcinogénesis y en la diseminación tumoral.³³

Hasta el momento, los hallazgos mencionados vinculan a las principales AQP del sistema respiratorio en el proceso de carcinogénesis excepto AQP-5. Recién se ha estudiado la capacidad oncogénica de la AQP-5 en modelos *in vivo* e *in vitro*.^{36,37} Se ha postulado que la capacidad oncogénica de esta AQP está mediada por la fosforilación de una proteíncinasa dependiente de AMP-c (PKA). Woo *et al.*, demostraron una clara asociación con el cáncer pulmonar de células no-pequeñas al observar que la expresión ectópica de AQP-5 promueve la proliferación celular y formación de metástasis, fenómeno que se inhibe bloqueando la expresión de la AQP. Más aún, el efecto se logra mediante la fosforilación del sitio PKA específico desempeñando un papel capital en la proliferación celular no controlada; por lo tanto, AQP-5 podría estar relacionada con la promoción de la carcinogénesis, posiblemente a través de la vía del oncogen Ras.³⁸ Empleando modelos murinos de cáncer pulmonar, Ma *et al.*, informaron que al antagonizar la anhidrasa carbónica con fármacos como acetazolamida y topiramato se logra disminuir la expresión de AQP-1 en las células tumorales, lo que disminuye el potencial de invasión tumoral y metástasis.^{39,40} La AQP-5 genera una oportunidad en la investigación de opciones terapéuticas.³⁸

CONCLUSIONES

Los modelos experimentales disponibles han permitido conocer la expresión y función de las AQP en el sistema respiratorio, aunque las potenciales implicaciones clínicas derivadas del conocimiento de estas estructuras requieren explorarse en posteriores estudios. Las áreas en las que podría haber mayor aplicación con el conocimiento de las AQP son en el daño alveolar difuso de cualquier origen, edema pulmonar cardiogénico, derrame pleural y cáncer pulmonar. Ampliar el conocimiento acerca de la participación de las AQP en el sistema respiratorio podrá generar preguntas de investigación orientadas a la búsqueda de estrategias terapéuticas relacionadas con el funcionamiento de los canales de agua o AQP.

REFERENCIAS

1. Popkin BM, D'Anci KE, Rosenberg IH. *Water, hydration, and health*. Nutr Rev 2010;68:439-458.

2. Jéquier E, Constant F. *Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration*. Eur J Clin Nutr 2010;64:115-123.
3. King LS, Yasui M, Agre P. *Aquaporins in health and disease*. Mol Med Today 2000;6:60-65.
4. Verkman AS. *Role of aquaporins in lung liquid physiology*. Respir Physiol Neurobiol 2007;159:324-330.
5. Denker BM, Smith BL, Kuhajda FP, Agre P. *Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules*. J Biol Chem 1988;263:15634-15642.
6. Agre P, Preston GM, Smith BL, et al. *Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel*. Am J Physiol 1993;265(4 Pt 2):F463-476.
7. Matsuzaki T, Hata H, Ozawa H, Takata K. *Immunohistochemical localization of the aquaporins AQP1, AQP3, AQP4, and AQP5 in the mouse respiratory system*. Acta Histochem Cytochem 2009;42:159-169.
8. King LS, Yasui M. *Aquaporins and disease: lessons from mice to humans*. Trends Endocrinol Metab 2002;13:355-360.
9. Saadoun S, Papadopoulos MC, Hara-Chikuma M, Verkman AS. *Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption*. Nature 2005;434:786-792.
10. Jung JS, Preston GM, Smith BL, Guggino WB, Agre P. *Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP. The hourglass model*. J Biol Chem 1994;269:14648-14654.
11. Castle NA. *Aquaporins as targets for drug discovery*. Drug Discov Today 2005;10:485-493.
12. Kreda SM, Gynn MC, Fenstermacher DA, Boucher RC, Gabriel SE. *Expression and localization of epithelial aquaporins in the adult human lung*. Am J Respir Cell Mol Biol 2001;24:224-234.
13. Borok Z, Verkman AS. *Lung edema clearance: 20 years of progress: invited review: role of aquaporin water channels in fluid transport in lung and airways*. J Appl Physiol 2002;93:2199-2206.
14. Nielsen S, Smith BL, Christensen EI, Agre P. *Distribution of the aquaporin CHIP in secretory and resorptive epithelia and capillary endothelia*. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:7275-7279.
15. King LS, Nielsen S, Agre P. *Aquaporins in complex tissues. I. Developmental patterns in respiratory and glandular tissues of rat*. Am J Physiol 1997;273(5 Pt 1):C1541-1548.
16. Nielsen S, King LS, Christensen BM, Agre P. *Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat*. Am J Physiol 1997;273(5 Pt 1):C1549-1561.
17. Jiao G, Li E, Yu R. *Decreased expression of AQP1 and AQP5 in acute injured lungs in rats*. Chin Med J (Engl) 2002;115:963-967.
18. Sidhaye VK, Schweitzer KS, Caterina MJ, Shimoda L, King LS. *Shear stress regulates aquaporin-5 and airway epithelial barrier function*. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:3345-3350.
19. Machida Y, Ueda Y, Shimasaki M, et al. *Relationship of aquaporin 1, 3, and 5 expression in lung cancer cells to cellular differentiation, invasive growth, and metastasis potential*. Hum Pathol 2011;42:669-678.
20. Fang X, Yang B, Matthay MA, Verkman AS. *Evidence against aquaporin-1-dependent CO₂ permeability in lung and kidney*. J Physiol 2002;542(Pt 1): 63-69.
21. Endeward V, Musa-Aziz R, Cooper GJ, et al. *Evidence that aquaporin 1 is a major pathway for CO₂ transport across the human erythrocyte membrane*. FASEB J 2006;20:1974-1981.
22. Liu YL, Matsuzaki T, Nakazawa T, et al. *Expression of aquaporin 3 (AQP3) in normal and neoplastic lung tissues*. Hum Pathol 2007;38:171-178.
23. Verkman AS, Matthay MA, Song Y. *Aquaporin water channels and lung physiology*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000;278:L867-879.
24. Krane CM, Deng B, Mutyam V, et al. *Altered regulation of aquaporin gene expression in allergen and IL-13-induced mouse models of asthma*. Cytokine 2009;46:111-118.
25. Song Y, Jayaraman S, Yang B, Matthay MA, Verkman AS. *Role of aquaporin water channels in airway fluid transport, humidification, and surface liquid hydration*. J Gen Physiol 2001;117:573-582.
26. Hess DR. *Airway clearance: physiology, pharmacology, techniques, and practice*. Respir Care 2007;52:1392-1396.
27. Ma T, Fukuda N, Song Y, Matthay MA, Verkman AS. *Lung fluid transport in aquaporin-5 knockout mice*. J Clin Invest 2000;105:93-100.
28. Light RW. *Clinical practice. Pleural effusion*. N Engl J Med 2002;346:1971-1977.
29. Jiang J, Hu J, Bai C. *Role of aquaporin and sodium channel in pleural water movement*. Respir Physiol Neurobiol 2003;139:83-88.
30. Song Y, Yang B, Matthay MA, Ma T, Verkman AS. *Role of aquaporin water channels in pleural fluid dynamics*. Am J Physiol Cell Physiol 2000;279: C1744-1750.
31. Hales CA, Du HK, Volokhov A, Mourfarrej R, Quinn DA. *Aquaporin channels may modulate ventilator-induced lung injury*. Respir Physiol 2001; 124:159-166.
32. Ben Y, Chen J, Zhu R, Gao L, Bai C. *Upregulation of AQP3 and AQP5 induced by dexamethasone and ambroxol in A549 cells*. Respir Physiol Neurobiol 2008;161:111-118.
33. Hoque MO, Soria JC, Woo J, et al. *Aquaporin 1 is over expressed in lung cancer and stimulates NIH-3T3 cell proliferation and anchorage-independent growth*. Am J Pathol 2006;168:1345-1353.
34. Hu J, Verkman AS. *Increased migration and metastatic potential of tumor cells expressing aquaporin water channels*. FASEB J 2006;20:1892-1894.
35. Nico B, Ribatti D. *Aquaporins in tumor growth and angiogenesis*. Cancer Lett 2010;294:135-138.
36. Woo J, Lee J, Kim MS, Jang SJ, Sidransky D, Moon C. *The effect of aquaporin 5 overexpression on the Ras signaling pathway*. Biochem Biophys Res Commun 2008;367:291-298.

37. Chae YK, Woo J, Kim MJ, et al. *Expression of aquaporin 5 (AQP5) promotes tumor invasion in human non small cell lung cancer.* PLoS One 2008;3:e2162.
38. Woo J, Lee J, Chae YK, et al. *Overexpression of AQP5, a putative oncogene, promotes cell growth and transformation.* Cancer Lett 2008;264: 54-62.
39. Xiang Y, Ma B, Li T, Yu HM, Li XJ. *Acetazolamide suppresses tumor metastasis and related protein expression in mice bearing Lewis lung carcinoma.* Acta Pharmacol Sin 2002;23:745-751.
40. Ma B, Xiang Y, Li T, Yu HM, Li XJ. *Inhibitory effect of topiramate on Lewis lung carcinoma metastasis and its relation with AQP1 water channel.* Acta Pharmacol Sin 2004;25:54-60.

✉ **Correspondencia:**

Dr. Arturo Cortés Télles, Departamento de Fisiología Respiratoria. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México, D.F., 14080
Teléfono y fax: (55) 54-87-17-00
Correo electrónico: dr_morenheim@hotmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de interés