

# Bases moleculares de la regulación del movimiento de agua en pulmón y vías aéreas

## Primera parte: Las aquaporinas

ALFONSO R. SALGADO AGUAYO\*  
MA. DEL CARMEN NAVARRO GONZÁLEZ†

\* Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

† Subdirección de Investigación Clínica, INER.

Trabajo recibido: 30-XII-2008; aceptado: 13-III-2009

Conflictos de intereses: Ninguno

### RESUMEN

*El movimiento de agua a través de los epitelios se logra gracias a la generación de gradientes osmóticos y a la presencia de proteínas que permiten el paso de agua a través de la bicapa lipídica que conforma a las membranas celulares. En esta serie de revisiones se examinarán las bases moleculares del transporte de agua en el pulmón; revisando en la primera parte, el papel de las aquaporinas en la fisiología pulmonar y en algunas patologías respiratorias; mientras que en la segunda parte, se hará un resumen de los distintos canales iónicos y bombas que permiten mantener el gradiente osmótico necesario para mantener el flujo de agua en el pulmón. Las aquaporinas son pequeñas proteínas integrales de la membrana plasmática que funcionan como un poro permeable al agua. Cumplen diversas funciones en todo el organismo y en el pulmón son responsables de la alta permeabilidad osmótica de sus epitelios, así como de la secreción por parte de las glándulas submucosas. Investigaciones recientes sugieren un papel relevante de las aquaporinas expresadas en el pulmón en diversas patologías de este órgano, como la fibrosis quística, el edema pulmonar, la hiperreactividad bronquial, las infecciones y el cáncer, entre otras. Por lo tanto, entender las funciones de las aquaporinas en el pulmón puede resultar en nuevas estrategias terapéuticas para las patologías mencionadas.*

**Palabras clave:** Aquaporinas, transporte de agua, patologías pulmonares, epitelio pulmonar.

**Key words:** Aquaporins, water transport, pulmonary pathologies, pulmonary epithelium.

gr  
como un poro permeable al agua. Cumplen diversas funciones en todo el organismo y en el pulmón son responsables de la alta permeabilidad osmótica de sus epitelios, así como de la secreción por parte de las glándulas submucosas. Investigaciones recientes sugieren un papel relevante de las aquaporinas expresadas en el pulmón en diversas patologías de este órgano, como la fibrosis quística, el edema pulmonar, la hiperreactividad bronquial, las infecciones y el cáncer, entre otras. Por lo tanto, entender las funciones de las aquaporinas en el pulmón puede resultar en nuevas estrategias terapéuticas para las patologías mencionadas.

### ABSTRACT

*Water movement across epithelia is achieved through both the generation of osmotic gradients, and the presence of proteins that allow water to move freely across the lipid bilayer that makes up the plasma membrane of epithelial cells. In this two-part review, the molecular basis of water transport in the lung will be examined. The first part of the review will deal with water transport across aquaporin channels, while the second one will deal with the ion channels and pumps needed to create the osmotic gradient that allows water movement throughout the lung. Aquaporins are small, intrinsic membrane proteins that function as a water-permeable pore. They are functionally expressed throughout the organism, and in the lung they regulate the epithelial osmotic permeability and submucosal gland secretion. Recent research suggests an important role of lung-expressed aquaporins on the physiopathology of cystic fibrosis, pulmonary edema, bronchial hyperresponsiveness, infections and cancer, among other pathologies. Therefore, understanding the several functions aquaporins perform in the human lung might allow the development of new strategies for the management of the aforementioned pathologies.*

263

## INTRODUCCIÓN

El adecuado transporte de agua a través de las diversas barreras epiteliales en el organismo es de vital importancia para mantener la homeostasis en el humano.<sup>1</sup> La dirección del transporte de agua está dada por gradientes osmóticos, dependientes para su generación de bombas y canales iónicos cuya actividad es finamente regulada. Existen dos vías por las cuales el agua puede atravesar un epitelio: el transporte transcelular, se da cuando el agua se mueve a través de las membranas plasmáticas de las células epiteliales; y el transporte paracelular, es el movimiento de agua entre las células por la hendidura existente entre ellas.<sup>2</sup>

En los pulmones y vías aéreas, hay un movimiento constante de líquido entre el espacio aéreo y los compartimientos celulares, intersticiales y vasculares. Entre las funciones que cumple esta "homeostasis del agua" pulmonar se encuentran: mantener la hidratación del espacio aéreo, absorber fluidos de los espacios aéreos durante el nacimiento o la resolución de un edema pulmonar, y la secreción de fluidos de composición determinada por parte de las glándulas submucosas.<sup>3</sup>

En la presente revisión, dividida en dos partes, se hará un resumen de los mecanismos moleculares responsables del transporte de agua en el pulmón. En esta primera parte se hace énfasis en el papel de las aquaporinas (AQP), poros permeables al agua que aumentan la permeabilidad de la membrana lipídica al agua por un factor de 10 a 100 veces.

### MECANISMOS DEL MOVIMIENTO DE AGUA A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS CELULARES

Como se mencionó, el movimiento de agua se lleva a cabo de acuerdo con un gradiente osmótico. La ósmosis es un proceso físico en el que el agua (u otro solvente) atraviesa una membrana semipermeable, moviéndose desde una solución de baja concentración de solutos, hacia una con alta concentración de solutos.<sup>4</sup> Este movimiento se lleva a cabo sin necesidad de un aporte externo de energía. Dado que a la fecha no se ha descrito una "bomba de agua" biológico-

ca, los sistemas biológicos tienen que aprovechar el fenómeno de la ósmosis para generar un flujo neto de agua hacia una dirección. Las células poseen bombas de iones (de las cuales se hablará con más detalle en la segunda parte de la presente revisión) que, empleando la energía química del adenosín trifosfato, pueden generar gradientes de concentración a través de las membranas, es decir, un gradiente osmótico, responsable del movimiento de agua a través de la membrana celular. La bicapa lipídica que forma las membranas celulares es relativamente permeable al paso del agua, no así al paso de iones cargados, frente a los cuales resulta casi completamente impermeable. Sin embargo, desde hace muchos años se cuenta con la evidencia experimental que indica que la simple difusión de agua a través de la bicapa lipídica no podía explicar la velocidad con la que se detectaba el flujo de agua en ciertos tejidos, como los túbulos renales, las glándulas secretoras y los eritrocitos.<sup>4</sup> En estos tejidos, la permeabilidad de la membrana al agua es mucho mayor de lo que puede explicar la difusión simple del agua a través de la membrana. Esta evidencia implicaba la existencia de poros permeables y selectivos al agua en las membranas celulares. Dichos poros fueron encontrados en 1988 por el grupo de Preston GM et ál,<sup>5,6</sup> quienes clonaron al primer miembro de una familia de proteínas que funcionan como poros selectivos al agua llamados: Aquaporinas.

### LAS AQUAPORINAS

Las aquaporinas son proteínas que funcionan como un poro permeable selectivo al agua. El movimiento neto del agua está definido por los gradientes osmóticos; es decir, las aquaporinas no son ni bombas ni intercambiadores. Se han identificado aquaporinas virtualmente en todos los organismos en que se han buscado, incluyendo invertebrados, plantas y bacterias, hecho que resalta la importancia universal de la regulación del transporte de agua a través de las membranas biológicas.

En el humano se conocen 13 miembros de la familia de las aquaporinas. Se les clasifica en dos subfamilias: las aquaporinas permeables únicamente al agua, o aquaporinas clásicas; y las

aquaporinas permeables a agua y glicerol, o aquagliceroporinas. Estas proteínas tienen patrones de expresión bien definidos a lo largo del cuerpo (para una investigación más extensa al respecto se recomienda leer la revisión de Verkman AS *et ál.*)<sup>7</sup>. Brevemente, AQP0 se expresa en las fibras de los lentes oculares, AQP1 se expresa a lo largo de la nefrona, en diversos endotelios (incluida la microvasculatura pulmonar), en el plexo coroideo, en el cuerpo ciliar y muchos otros tejidos; cabe resaltar que es la proteína más abundante en la membrana de los eritrocitos, de donde se purificó inicialmente. La AQP2 se manifiesta en el epitelio del conducto colector de riñón, y es un canal de agua regulado por vasopresina y responsable de los efectos de dicha hormona. La AQP3 se expresa en el conducto colector del riñón, en el tracto gastrointestinal, en las vías aéreas mayores, en la piel y en la vejiga. La AQP4 se manifiesta fuertemente en la astrogliosis del sistema nervioso central y, en menor medida, en el conducto colector del riñón, pulmón, músculo esquelético y colon. La AQP5, en los alvéolos y en epitelios de las glándulas salivales y lagrimales. La AQP6 sólo se expresa en los riñones. La AQP7 en testículos, adipocitos y en una porción del túbulo proximal renal. La AQP8 se encuentra en hígado, páncreas, colon, glándulas salivales y posiblemente también en pulmón. La AQP9 se encuentra en hígado, así como en leucocitos periféricos y testículos.

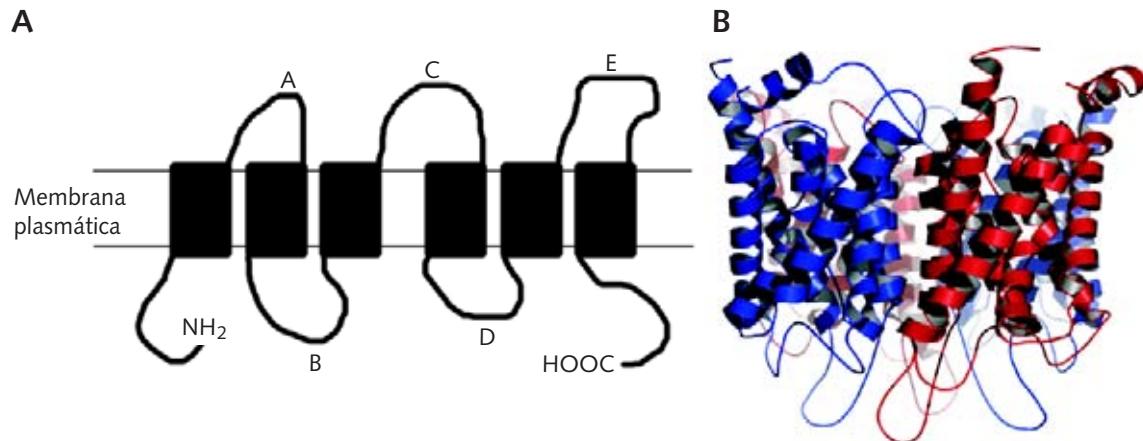
Las aquaporinas juegan papeles importantes, como el mecanismo de concentración en los túbulos proximales del riñón (AQP1) o la secreción de saliva y lágrimas (AQP5). Otros ejemplos de la participación de las aquaporinas en la fisiología humana, cuya descripción detallada queda fuera del alcance de la presente revisión (pero pueden revisarse con más detenimiento en el artículo de Verkman AS)<sup>8</sup>, son la manera en que el cerebro secreta y absorbe el líquido espinal, la generación del humor acuoso en el ojo, secreción de sudor, bilis y, en general, todas las secreciones acuosas y la concentración de la orina por los riñones en respuesta a la vasopresina. Por otro lado, las aquagliceroporinas (AQP3, 7 y 9) son responsables de la liberación de glicerol por parte del tejido adiposo durante el ayuno, o de la captura de glicerol por el hígado para llevar a cabo la gluconeogénesis.

Las aquaporinas son proteínas pequeñas (~30 kDa), hidrofóbicas, integrales de membrana y glicosiladas. Tienen seis cruces transmembranales con una topología simétrica consistente en dos repeticiones en tandem, de tres dominios transmembranales cada uno.<sup>9</sup> Cada una de estas repeticiones tiene un asa conservada (B y E para la primera y segunda repetición, respectivamente), y las repeticiones están orientadas a 180 grados respecto a la otra (Figura 1). La estructura resultante (tipo reloj de arena) tiene un poro formado por las asas B y E, que están insertadas en la bicapa lipídica desde lados opuestos, tocándose justo en medio de la bicapa. Se considera a un monómero de aquaporina como la unidad funcional, aunque en la célula se asocian cuatro monómeros para formar un complejo tetramérico con cuatro poros independientes. El poro presenta una resistencia mínima al paso del agua, pero excluye solutos más grandes (excepto en las aquagliceroporinas) o con carga, incluyendo los protones (iones hidronio, H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>), con la notable excepción de AQP6, que es poco permeable al agua, pero sí permite el paso de protones y juega un papel en secreción de ácido.<sup>10</sup>

## EXPRESIÓN Y FUNCIONES DE AQUAPORINAS EN PULMÓN

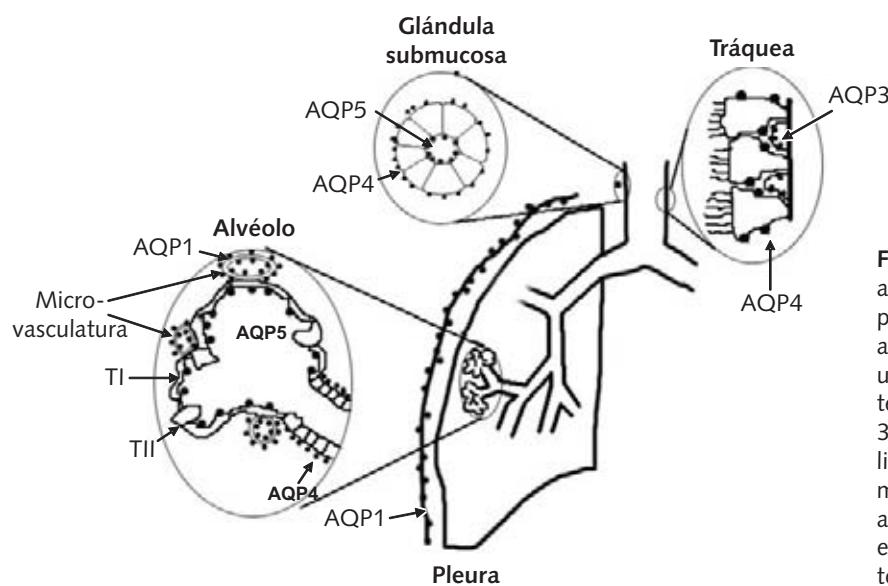
Se ha detectado la expresión de cuatro aquaporinas en el pulmón: AQP1, AQP3, AQP4 y AQP5 (Figura 2). Elkjaer ML *et ál.*<sup>11</sup> afirman haber detectado AQP8, pero este resultado no ha recibido confirmación experimental por parte de otros grupos.

La AQP1 se encuentra expresada fuertemente en el endotelio capilar, con una distribución peribronquiolar. En los alvéolos también se observa expresión de AQP1, aunque en menor medida. Observaciones con microscopía electrónica de células endoteliales pulmonares demostraron la expresión, tanto en la membrana luminal como en la membrana no luminal del capilar.<sup>12</sup> AQP4 se expresa principalmente en las células superficiales columnares, en membranas basolaterales,<sup>13</sup> pero no en células caliciformes del epitelio respiratorio. Las células basales que están en contacto con la membrana basal y que no alcanzan la superficie expresan altos niveles de AQP3.<sup>14,15</sup> AQP



**Figura 1.** Estructura de las aquaporinas. **A)** Se muestra la estructura secundaria de la proteína monomérica con 6 cruces transmembranales. Los extremos amino- y carboxilo-terminal están del lado intracelular. Se muestran las cinco asas hidrofílicas de cada monómero, y **B)** Se muestra la estructura cuaternaria de una aquaporina tetramérica. Cada monómero se muestra en azul o en rojo.  
[\(<http://en.wikipedia.org/wiki/File:Aquaporin-Sideview.png>\)](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Aquaporin-Sideview.png)

266



**Figura 2.** Expresión de las aquaporinas en el tejido pulmonar y en las vías aéreas. Se muestra la ubicación apical o basolateral de las aquaporinas 1, 3, 4 y 5 en diversos epitelios y en endotelio de la microvasculatura alveolar, aunque AQP1 se expresa en la microvasculatura de todo el pulmón.

5 se manifiesta en las glándulas submucosas de las vías aéreas y de la nasofaringe, así como en la membrana apical de los neumocitos tipo I, de acuerdo con observaciones realizadas por microscopía electrónica.<sup>16</sup> Esta observación resulta relevante porque se ha demostrado<sup>17</sup> que los neumocitos tipo I tienen una capacidad de transporte de

agua que supera a cualquier otro tipo celular en el cuerpo humano. Elkjaer ML et ál,<sup>11</sup> reportaron la inmunolocalización de AQP8 en tráquea y bronquios principales, en las células basales del epitelio de la mucosa. También se detectó en el mioepitelio de glándulas traqueales y bronquiales, pero no en estructuras alveolares ni vas-

culares. De manera interesante, este grupo reporta que AQP8 no se localiza en la membrana plasmática, sino en diversos compartimientos vesiculares, por lo que postulan que su función está relacionada con el osmoequilibrio entre dichos compartimientos y el citoplasma.

Los patrones de expresión también cambian durante el desarrollo: la expresión de AQP1 en pulmón aumenta de manera importante durante el parto, aunque, al igual que AQP3, se expresa en niveles detectables aún antes del nacimiento. AQP4 se expresa rápidamente después del parto, mientras que la expresión de AQP5 aumenta más lentamente (revisado en las citas 15 y 18). La expresión de AQPs en el pulmón responde a diversos estímulos; en el adulto, los niveles de AQP1 aumentan en respuesta a corticosteroides y, aparentemente, el nivel de AQP5 expresado en la membrana se incrementa con estimulación colinérgica.<sup>3</sup>

## PATOLOGÍAS ASOCIADAS A AQUAPORINAS

Dada la importancia del transporte de agua a través de los epitelios para el correcto funcionamiento de diversos tejidos, una gran cantidad de grupos han mostrado interés en determinar su papel en diversas patologías. Como resultado de estas investigaciones, se ha encontrado la participación de las aquaporinas en la fisiopatología de muchas enfermedades. Para un estudio más detallado sobre el papel de las aquaporinas en otras patologías se recomienda al lector leer las revisiones de las citas 8, 19 y 20.

A continuación se mencionan algunos ejemplos de su participación en enfermedades pulmonares:

### 1. Fenotipo de personas sin expresión funcional de AQP1

Como se mencionó, la AQP1 se purificó por primera vez de eritrocitos en el grupo liderado por Agre P *et ál.*<sup>21</sup> un hematólogo interesado en antígenos de grupos sanguíneos. Su grupo identificó a la AQP1 como el antígeno Colton, un antígeno que generalmente tiene poca importancia clínica, excepto para mujeres que no lo expresan, pues pueden sensibilizarse a dicho antígeno durante el parto y volverse intolerantes a

transfusiones sanguíneas de cualquier donador. Por lo tanto, existen bases de datos que permitieron localizar a un número reducido de personas que no expresan AQP1, dichos individuos son sanos y generalmente no presentan ninguna patología derivada de su ausencia de AQP1, aunque en situaciones extremas (deshidratación prolongada) responden mucho peor que una persona con niveles normales de AQP1. King LS *et ál.*<sup>12</sup> realizaron un estudio para evaluar la permeabilidad al agua de los capilares pulmonares a través de imágenes de tomografía computada de alta resolución, en individuos que no expresan AQP1. Después de una carga de solución salina, en individuos normales se observa un incremento en el grosor de la pared de los bronquiolos, como resultado de la salida de agua de los vasos sanguíneos a los tejidos blandos circundantes, es decir, presentan un edema pulmonar incipiente. Sin embargo, los individuos sin AQP1 no mostraron este engrosamiento, evidencia importante de la disminución en la permeabilidad vascular. La relevancia clínica de este hecho no se conoce con precisión, considerando que el líquido amniótico se absorbe por el epitelio de las vías aéreas y de ahí pasa a los vasos sanguíneos; quizás, AQP1 sea importante en la absorción perinatal de fluido en el pulmón y por eso existe una baja prevalencia de individuos sin AQP1.

### 2. AQP3 y su papel en fibrosis quística

La fibrosis quística se presenta por una mutación de la proteína CFTR (del inglés, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Esta proteína es un canal de cloro capaz de regular la actividad de diversas proteínas membranales. Se ha reportado que la permeabilidad osmótica del agua en células epiteliales de vías aéreas se ve influenciada por CFTR. El grupo de Schreiber R *et ál.*<sup>22</sup> determinó que esta proteína tiene una interacción directa con AQP3. En células de las vías aéreas de pacientes con fibrosis quística no se detectó la regulación dependiente de CFTR de la permeabilidad osmótica de agua, ni su interacción con AQP3, sugiriendo que dicha interacción podría tener un impacto fisiopatológico en la enfermedad pulmonar en fibrosis quística.

### 3. Aquaporinas y edema pulmonar

AQP3, además de su posible papel en la fibrosis quística, también juega un papel en un modelo de edema pulmonar generado con tiourea.<sup>23</sup> En este trabajo se observó un incremento significativo en los niveles de mRNA y de proteína de AQP3, alcanzando un máximo de cuatro horas después del tratamiento con tiourea, es decir, con una cinética muy similar al desarrollo del edema. Esto sugiere que la AQP3 podría estar relacionada con la alteración en el balance hídrico que ocurre en el edema pulmonar.

Por otro lado, de acuerdo con ciertos modelos probados en ratones modificados genéticamente para la interrupción del gen de las aquaporinas 1, 4 e incluso 5 (*knock out*), estas proteínas parecerían no tener un papel importante en el edema pulmonar secundario a daño pulmonar agudo. El grupo de Song Y *et ál.*<sup>24</sup> empleó aspiración de ácido y administración de tiourea como modelo del daño agudo. La acumulación de fluido debida al daño resultó similar en ratones *knock out* para las aquaporinas y en ratones silvestres. Como modelo de daño pulmonar subagudo emplearon un modelo de hiperoxia, el cual tiene relevancia clínica pues puede ocurrir como resultado del tratamiento que se da en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. La hiperoxia prolongada provoca daño pulmonar con incremento de la permeabilidad epitelial y endotelial, especialmente en animales pequeños. Los ratones *knock out* no mostraron diferencias significativas con los ratones silvestres en cuanto a la acumulación de fluido o sobrevida después del tratamiento.

No obstante, Hales CA *et ál.*<sup>25</sup> encontraron un papel para las aquaporinas en la resolución de edemas pulmonares. El síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (SIRA) es más severo en ciertas áreas del pulmón que en el resto. Los ventiladores usados para pacientes con SIRA podrían exacerbar el daño pulmonar al distender de manera exagerada a determinados alvéolos. Este daño, en modelos experimentales, genera edema pulmonar al incrementar la permeabilidad microvascular. Para determinar el papel de las aquaporinas en el desarrollo de edema pulmonar, el grupo de Hales CA *et ál.*<sup>25</sup> usó un modelo de

ventilación de pulmón de rata. Usando cloruro de mercurio ( $HgCl_2$ ) como un inhibidor de aquaporinas, determinaron el impacto en la acumulación de agua en el pulmón después del daño inducido por el ventilador. Se encontró que el  $HgCl_2$  empeoró el edema y la fuga de proteínas causadas por el incremento en volumen ventilado, efecto probablemente debido a su capacidad de inhibir aquaporinas, pues en el lapso de tiempo y a las concentraciones usadas, la toxicidad de este compuesto resulta irrelevante para el modelo de edema. El efecto del  $HgCl_2$  correspondiente a un incremento de agua en pulmones edematosos, pero no en pulmones normales, sugiere que el líquido intersticial pulmonar en general no depende de las aquaporinas para ser removido, a menos que la carga de agua sea excesiva.

### 4. Aquaporina 5 e hiperreactividad bronquial

En el trabajo de Krane CM *et ál.*<sup>26</sup> se investigó la función de AQP5 en la reactividad de las vías aéreas. El interés surgió del hecho de que existe un locus en el cromosoma 12q que se asocia a la susceptibilidad de asma, y en este locus también se localiza el gen de AQP5.<sup>27</sup>

En el modelo murino *knock out* para AQP5 se midió una significativa hiperreactividad bronquial por estimulación colinérgica independiente de la concentración de proteínas surfactantes; la sensibilidad del músculo liso de los bronquios a la constricción por agonistas colinérgicos caracteriza al asma y a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se ha demostrado<sup>28</sup> que incrementos en la osmolaridad del líquido superficial de vías aéreas (p. ej., como resultado de pérdida de agua por respiración durante el ejercicio, o por inhalación de soluciones salinas hipertónicas) inducen broncoconstricción en pacientes asmáticos. Los resultados presentados sugieren que la ausencia de AQP5 en la superficie luminal del epitelio traqueal y bronquial producen una composición iónica extracelular alterada que a su vez, produciría una liberación exacerbada de sustancias bronquiorreactivas.

### 5. Aquaporinas e infecciones pulmonares

Algunas infecciones pulmonares pueden ocasionalizar un transporte anormal de fluido al pulmón,

resultando edema pulmonar. La formación de edema pulmonar y su resolución, implican movimiento de fluido entre el espacio aéreo y los compartimientos intersticiales y capilares. Towne JE *et ál.*<sup>29</sup> emplearon un modelo de infección con adenovirus para provocar inflamación pulmonar y edema en ratones. Con este modelo pudieron investigar la expresión de AQP1 y AQP5 en un contexto de edema e inflamación pulmonar secundaria a la infección viral. Se encontró que, tanto AQP1 como AQP5 tienen una expresión disminuida a nivel de mRNA y de proteína en las zonas con inflamación notoria, pero también se encontró esta disminución en regiones en que no se detectó inflamación, sugiriendo que las aquaporinas 1 y 5 en el pulmón son reguladas por un mecanismo de señalización que afecta a todo el órgano. Asimismo, se encontró una reducción en la expresión de un transportador de sodio; sin embargo, no fue posible definir si el cambio en la expresión de las aquaporinas representa una respuesta al edema pulmonar, o más bien es la causa del edema.

Las bacterias gramnegativas expresan lipopolisacáridos (LPS) en su superficie. Los LPS podrían llegar a estar presentes en los pulmones en diversas condiciones, incluyendo neumonía por bacterias gramnegativas o fibrosis quística. En experimentos con una línea celular de epitelio pulmonar murino,<sup>30</sup> se detectó que el tratamiento con LPS incrementa los niveles de AQP5 expresado en la membrana plasmática de las glándulas submucosas bronquiales. De manera paralela a este incremento, también aumentó la permeabilidad osmótica al agua. Un aumento en la permeabilidad del agua en las glándulas submucosas podría ayudar a la secreción de agua, mejorando la eliminación de las bacterias, mientras que el aumento de la permeabilidad del agua en células epiteliales alveolares limitaría el edema alveolar. Por lo tanto, quizás el incremento en la expresión de AQP5 en respuesta al LPS es una medida de protección contra infecciones bacterianas.

## 6. Aquaporinas y cáncer pulmonar

Se ha reportado una expresión elevada de aquaporinas en células tumorales de diversos orígenes. Se cree que las aquaporinas juegan un papel en

la migración y la proliferación, lo cual sugiere un posible papel de estas proteínas en la biología del tumor, ya sea en las células del tumor o en otros tejidos, como los vasos sanguíneos tumorales. Para una revisión más a detalle sobre el papel de las aquaporinas en cáncer se recomienda leer la revisión de Verkman AS *et ál.*<sup>31</sup>

En modelos de trasplante de tumor, cuando el ratón transplantado tiene un fenotipo AQP1 *knock out*, el tumor transplantado (con expresión normal de AQP1) muestra un crecimiento de masa tumoral significativamente menor al de un tumor transplantado en un ratón de fenotipo silvestre. Aparentemente, las células endoteliales de los ratones AQP1 *knock out* tienen una disminución en angiogénesis que disminuye la tasa de crecimiento de los tumores. Las células endoteliales de estos ratones proliferan de manera similar a las de los ratones silvestres, pero su capacidad de migración está significativamente disminuida.<sup>32</sup> En relación con los tumores pulmonares Hoque MO *et ál.*<sup>33</sup> identificó en varias líneas celulares de tumores de células no pequeñas (NSCLC), altos niveles de la proteína AQP1. La sobreexpresión de este canal en una línea celular de fibroblastos indujo cambios fenotípicos característicos de transformación, como una mayor actividad de proliferación, crecimiento independiente a anclaje y mayor resistencia a apoptosis. Estos cambios sugieren que, mediante un mecanismo no identificado, AQP1 podría tener propiedades oncogénicas.

Por otro lado, también se ha examinado la expresión de AQP5 en NSCLC. En un trabajo reciente Chae YK *et ál.*<sup>34</sup> encontraron que los casos de NSCLC con expresión positiva de AQP5 tenían una probabilidad de reincidencia significativamente mayor a los casos negativos. Además, la sobreexpresión de AQP5 en NSCLC se asocia de manera significativa con una progresión más temprana de la enfermedad. Se relacionó la capacidad invasiva con los niveles de expresión de AQP5 y se descubrió que la sobreexpresión de AQP5 en líneas celulares promueve, tanto la capacidad de invasión tumoral como la proliferación celular probablemente a través de la vía de señalización de ERK. AQP5 también tiene actividad promotora de la transición epitelial-mesenquimatosa mediada por c-Src, que es una cinasa

citoplásrica relacionada con diversas vías de señalización.<sup>34</sup>

## CONCLUSIONES

La investigación sobre el papel de las aquaporinas en la fisiología del pulmón es un tema que sigue recibiendo mucho interés, dadas las posibilidades de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de diversas patologías. Conforme se conozcan más a detalle las funciones de las aquaporinas, incluso alternas a su función de transportadores de agua, tendremos una imagen más completa de la fisiopatología de diversas enfermedades pulmonares. Para lograr esto, es necesario desarrollar nuevos métodos para medir con precisión el transporte de agua en distintos lugares en el tubo respiratorio y en los alvéolos, así como estudios de inmunohistoquímica de alta resolución que permitan detectar la expresión de las aquaporinas en el tubo respiratorio bajo estrés.

270

## REFERENCIAS

- Tripathi S, Boulpaep EL. *Mechanisms of water transport by epithelial cells*. Q J Exp Physiol 1989;74:385-417.
- Zeuthen T. *General models for water transport across leaky epithelia*. Int Rev Cytol 2002;215:285-317.
- Verkman AS. *Role of aquaporins in lung liquid physiology*. Respir Physiol Neurobiol 2007;159:324-330.
- Finkelstein A. *Water movement through lipid bilayers, pores, and plasma membranes. Theory and reality*. In: Distinguished Lecture Series of the Society of General Physiologists. USA, New York: John Wiley & Sons;1987.
- Preston GM, Agre P. *Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family*. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:11110-11114.
- Preston GM, Carroll TP, Guggino WB, Agre P. *Appearance of water channels in Xenopus oocytes expressing red cell CHIP28 protein*. Science 1992;256:385-387.
- Verkman AS, Mitra AK. *Structure and function of aquaporin water channels*. Am J Physiol Renal Physiol 2000;278:F13-F28.
- Verkman AS. *More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins*. J Cell Sci 2005;118(Pt 15):3225-3232.
- 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.
- Yasui M, Hazama A, Kwon TH, Nielsen S, Guggino WB, Agre P. *Rapid gating and anion permeability of an intracellular aquaporin*. Nature 1999;402:184-187.
- Elkjaer ML, Nejsum LN, Gresz V, et al. *Immunolocalization of aquaporin-8 in rat kidney, gastrointestinal tract, testis, and airways*. Am J Physiol Renal Physiol 2001;281:F1047-F1057.
- King LS, Nielsen S, Agre P, Brown RH. *Decreased pulmonary vascular permeability in aquaporin-1-null humans*. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:1059-1063.
- 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-C1561.
- Frigeri A, Gropper MA, Turck CW, Verkman AS. *Immunolocalization of the mercurial-insensitive water channel and glycerol intrinsic protein in epithelial cell plasma membranes*. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:4328-4331.
- 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-C1548.
- Funaki H, Yamamoto T, Koyama Y, et al. *Localization and expression of AQP5 in cornea, serous salivary glands, and pulmonary epithelial cells*. Am J Physiol 1998;275(4 Pt 1):C1151-C1157.
- Dobbs LG, González R, Matthay MA, Carter EP, Allen L, Verkman AS. *Highly water-permeable type I alveolar epithelial cells confer high water permeability between the airspace and vasculature in rat lung*. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:2991-2996.
- Verkman AS, Matthay MA, Song Y. *Aquaporin water channels and lung physiology*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000;278:L867-L879.
- King LS, Agre P. *Pathophysiology of the aquaporin water channels*. Annu Rev Physiol 1996;58:619-648.
- King LS, Yasui M, Agre P. *Aquaporins in health and disease*. Mol Med Today 2000;6:60-65.
- Agre P, Saboori AM, Asimos A, Smith BL. *Purification and partial characterization of the Mr 30,000 integral membrane protein associated with the erythrocyte Rh(D) antigen*. J Biol Chem 1987;262:17497-17503.
- Schreiber R, Nitschke R, Greger R, Kunzelmann K. *The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activates aquaporin 3 in airway epithelial cells*. J Biol Chem 1999;274:11811-11816.
- Sato K, Kobayashi K, Aida S, Tamai S. *Bronchiolar expression of aquaporin-3 (AQP3) in rat lung and its dynamics in pulmonary oedema*. Pflugers Arch 2004;449:106-114.
- Song Y, Fukuda N, Bai C, Ma T, Matthay MA, Verkman AS. *Role of aquaporins in alveolar fluid clearance in neonatal and adult lung, and in oedema formation following acute lung injury: studies in transgenic aquaporin null mice*. J Physiol 2000;525 Pt 3:771-779.
- Hales CA, Du HK, Volokhov A, Mourfarrej R, Quinn DA. *Aquaporin channels may modulate ventilator-induced lung injury*. Respir Physiol 2001;124:159-166.
- Krane CM, Fortner CN, Hand AR. *Aquaporin 5-deficient mouse lungs are hyperresponsive to cholinergic*

- stimulation. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:14114-14119.
27. Krane CM, Towne JE, Menon AG. Cloning and characterization of murine *Aqp5*: evidence for a conserved aquaporin gene cluster. Mamm Genome 1999;10:498-505.
28. Anderson SD, Schoeffel RE, Finney M. Evaluation of ultrasonically nebulised solutions for provocation testing in patients with asthma. Thorax 1983;38:284-291.
29. Towne JE, Harrod KS, Krane CM, Menon AG. Decreased expression of aquaporin (AQP)1 and AQP5 in mouse lung after acute viral infection. Am J Respir Cell Mol Biol 2000;22:34-44.
30. Ohnata A, Nagai K, Nomura J, et ál. Lipopolysaccharide changes the subcellular distribution of aquaporin 5 and increases plasma membrane water permeability in mouse lung epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2005;326:521-526.
31. Verkman AS, Hara-Chikuma M, Papadopoulos MC. Aquaporins—new players in cancer biology. J Mol Med 2008;86:523-529.
32. 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.
33. Hoque MO, Soria JC, Woo J, et ál. Aquaporin 1 is overexpressed in lung cancer and stimulates NIH-3T3 cell proliferation and anchorage-independent growth. Am J Pathol 2006;168:1345-1353.
34. Chae YK, Woo J, Kim MJ, et ál. Expression of aquaporin 5 (AQP5) promotes tumor invasion in human non small cell lung cancer. PLoS ONE 2008;3:e2162.

**Correspondencia:**

QFB. Alfonso R. Salgado Aguayo,  
Unidad de Investigación, Instituto  
Nacional de Enfermedades  
Respiratorias Ismael Cosío Villegas.  
Calzada de Tlalpan 4502, colonia  
Sección XVI. México, DF., 14080  
Teléfono (55) 5487-1708  
Correo electrónico:  
salgadoa@gmail.com