

Acuaporinas, implicaciones en modelos patológicos, de tratamiento y rol clínico

Aquaporins, implications at pathologic models, of treatment and clinical role

Dr. Rafael De Acha Torrez¹; Dr. Helmut Dolz Tejerina¹; Vladimir Dolz Tejerina²

¹Médico General

²Facultad de Medicina, Universidad Privada Del Valle Cochabamba-Bolivia

Correspondencia a:

Dr. Rafael De Acha Torrez
ko2_36@hotmail.com

Palabras clave: Acuaporinas, Terapia Molecular, Rol

Keywords: Aquaporins, Molecular therapy, role

RESUMEN

Las acuaporinas son un grupo de proteínas integrales de membrana cuya estructura y función parten de la simple concepción del transporte de fluidos transmembrana, sin embargo la complejidad de su utilidad recién comienza a comprenderse. Se han implicado en múltiples modelos patogénicos de varias índoles. Desde su papel en el muy estudiado transporte y generación de orina de concentración normal, su rol en la patogenia de la diabetes insípida y la respuesta hormonal a la vasopresina, como su papel en la tumorigenesis de múltiples neoplasias y en la patogenia y posible utilidad en la terapéutica de lesiones del sistema nervioso central (SNC) así como el entendimiento de las mismas para el desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas.

ABSTRACT

Aquaporins are a group of membrane integral proteins which structure and function start's from the simple concept of the transmembrane fluid movement, however the complexation of its utility it's beginning to rise in comprehension. It has been implicated in multiple pathogenic models from all sorts. From its role in the widely studied transport and urine of normal concentration generation, its role on insipid diabetes pathogenesis and the hormonal response to vasopressin. Roles in the tumorigenesis of many cancers, and its role as a prognostic factor expression in cutaneous neoplasms. Also its role in the pathogenesis and potential utility in the therapy of the central nervous system CNS lesions, as well as it is for the understanding of the development of new therapeutic techniques.

INTRODUCCIÓN

Las acuaporinas son consideradas una pequeña familia de proteínas estructurales de membrana, cuya función es esencial en el transporte de líquidos entre células y su entorno en respuesta a cambios osmóticos, en su concepción más simple. Sin embargo la funcionalidad e interés en su estudio para múltiples campos de aplicación clínica ha ido en acenso. Estando implicadas en múltiples condiciones patológicas de amplia índole como estudios sobre tumorigenesis y deterioro epitelial en neoplasias dérmicas¹, papeles fisiopatológicos clave en enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis o la epilepsia del lóbulo temporal², el metabolismo de grasas e intermedio a diversos niveles implicadas en papeles patogénicos de alteraciones endocrinas como la diabetes insípida y la diabetes mellitus³, trastornos de secreción de fluidos y sus repercusiones compartimentales tales como el glaucoma, trastornos en el líquido cefalorraquídeo o papeles en

el desarrollo y proseguir en el edema cerebral⁴, además de sus muy estudiadas funciones en la fisiología renal.

Más alentador en estos campos es la aparente perspectiva de aplicabilidad terapéutica, concibiendo el rol de algunas acuaporinas en vías de patogenicidad y replicabilidad celular, su selección como "blanco" tiene aplicabilidad en prevención de desarrollo tumoral como es el caso de la Acuaporina 3 en cánceres dérmicos⁵ o su papel en la regeneración de tejido en mucosa intestinal⁶.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS, NIVELES DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda centrada en el contexto terapéutico y rol molecular de las acuaporinas, empleando términos en búsquedas generales como acuaporinas, rol, patogénesis y terapia molecular. Consultando bases como Pubmed, el Centro Nacional para Información Biotecnoló-

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación:
02 de octubre del 2015
Aceptado para publicación:
14 de diciembre del 2015

Citar como:

Rev Cient Cienc Med
2015; 18(2): 38-42

gica (NCIB). La revisión con criterios exclusivos mayores en el enfoque patogénico fue más focalizada, excluyendo resultados de búsqueda que carecieran de palabras acuaporinas, terapéutica y rol en la misma búsqueda, lo que implicó mayor consulta a las bases más específicas como las de manejo de la *Journal of Biological Chemistry* así como las de *Experimental Medicine*. Se excluyeron revisiones y artículos que no cumplieran con un acceso libre.

ROL DE LAS ACUAPORINAS

La **Acuaporina 1 (AQ1)** es el primer miembro funcional de la familia de las acuaporinas, su reconocimiento data desde la concepción de la permeabilidad selectiva de los eritrocitos y las células del túbulo renal y su capacidad de intercambio de fluidos con el medio, considerándose al principio como una estructura relacionada con la conformación de poros especializados solo para el paso de agua, sin embargo hoy en día se conoce su papel en el transporte de solutos gaseosos particularmente CO₂⁷. Estructuralmente es un homotetrámero que contiene cuatro canales acuosos, estructura una red bidimensional entre ambas capas de la membrana con una porción central que funge como un poro transmembrana, siendo esta estructura la base para la familia⁸. El estudio genético de esta acuaporina la relacionó con el grupo de genes de la familia de proteínas integrales de membrana (PIM). Y se sabe que en su localización génica en el cromosoma 7p14 es compartida con el gen del antígeno del grupo sanguíneo Colton⁹. Así que, los defectos en este grupo han permitido el análisis de sujetos con posibles defectos en la funcionalidad de esta acuaporina y su papel fisiopatológico¹⁰. Un estudio realizado en dos pacientes no relacionados que presentaban defectos genéticos en la codificación de esta acuaporina mostraron que estos presentaban deterioro en la capacidad de concentración de orina ante situaciones de estrés¹⁰. Sin embargo de ello cabe resaltar que las pruebas en sujetos humanos mostraron diferencias a los modelos animales en el desarrollo de sintomatología y manejo osmolar de la diuresis, ya que los modelos animales con depleción completa al ser privados de fluido desarrollaban anormalmente poliuria y deshidratación¹¹ Siendo ostentada entonces la posibilidad de una alternativa de reabsorción en el túbulo proximal en compensación.

Acuaporina 2 (AQ2), en base a las descripciones de regularidades osmolares en la concentración de orina en pacientes carentes de la AQ1 es

que se consideró la existencia de una homóloga funcional en las células principales del túbulo colector, misma que debería interactuar en función de receptor con la vasopresina en vista de su funcionalidad en la regulación de la concentración de orina. Siendo este homólogo la AQ2, siendo parte fundamental de su estudio estructural y funcional, la capacidad de supresión génica de la misma con manejos de mercurio¹².

Tras estudios de la relación función vasopresina y la AQ2 se determinó que esta se encuentra restringida a vesículas intracelulares en su forma basal pero es la estimulación la que las externaliza por exocitosis tras activación de un receptor de protein-quinasa¹³.

La base a estas teorías sustentó los modelos patogénicos de diabetes insípida nefrogénica por presencia de mutaciones en los receptores que permiten la fosforilación de receptores de vasopresina, la exocitosis de las vesículas que contienen las AQ2 y otras alteraciones moleculares. Viéndose diferentes patrones genéticos en mutaciones de esta acuaporina¹⁴.

Acuaporina 3 (AQ3) se encontró subsecuentemente en la región basolateral de la membrana de células principales. La AQ3 pertenece a la familia de acuagliceroporinas, junto con la AQ7 y 9, se encuentra expresada en las células epidérmicas basales. Aparentemente este transportador mixto cumple un rol importante en la tumorigénesis de neoplasias dérmicas como lo demuestran los estudios sobre modelos animales supresos de AQ3¹⁵. Viéndose que los modelos carentes de esta proteína presentan una piel más seca y un retraso en la recuperación normal de función de barrera tras la extirpación del estrato corneo, debido quizá a la deficiencia de glicerol en los estratos corneo y epidérmico¹⁶. La sobreexpresión de esta proteína es notable en el carcinoma de células basales, melanoma maligno y el carcinoma escamocelular. Además hay reportes de su expresión en células de queratocarcinoma humano¹⁷. Viéndose la patrones de membrana plasmáticos en diversas muestras de carcinoma escamocelular concordando en varios casos con el marcador Keratin-14. Modelos animales de análisis comparativo entre muestras supresas de la AQ3 y muestras que no la tenían supresa revelaron que no es gran la diferencia en etapas iniciales de la formación tumoral, al emplear el 7,12 -Dimetilbenzantraceno como inductor tumoral, pero la respuesta fue superior en los modelos portadores de la proteína AQ3 que de los supresos de la misma al emplear un promotor de actividad tumoral, 12-O-tetradecano

Abreviaturas utilizadas en este Artículo

NCIB= Centro Nacional para Información Biotecnológica.
AQ1= Acuaporina 1.
PIM= Proteínas integrales de membrana.
AQ2= Acuaporina 2.
AQ3= Acuaporina 3.
AQ4= Acuaporina 4.
BHE= Barrera hematoencefálica
SNC= Sistema Nervioso Central
AQ7= Acuaporina 7.
AQ9= Acuaporina 9.
TEA= Tetractilamonio

canoilphorbol-13-Acetato (TPA)¹. La conclusión experimental es la posibilidad del rol de esta AQ3 en la obtención de energía para un ciclo celular más acelerado siendo posible un mejor pronóstico su ausencia.

Otros modelos patogénicos interesantes en los que se involucró a la AQ3 es el de deterioro en la proliferación de enterocitos en modelos animales y su rol en las patologías intestinales inflamatorias como la Colitis ulcerosa⁶. Experimentalmente se demostró mediante el desarrollo de colitis en modelos controlados de confrontación, de ratones naturales y modificados, la diferencia en desarrollo, grado de afección patológica, posibilidad de supervivencia y la implicación de la deficiencia de AQ3 en estos modelos, observándose un avance más impetuoso de la enfermedad en los carentes de esta acuagliceroporina, poniendo en hipótesis la utilidad del transporte de glicerol en la capacidad de respuesta ante la agresión de los enterocitos⁶. Dando a recalcar además el hecho de que no están claramente disipadas las expresiones fenotípicas de carencias de estas proteínas de permisión en el sistema gastrointestinal, a pesar de ser este el segundo en magnitud de transporte de fluidos⁶.

Otros modelos muestran que la AQ3 tiene un papel fundamental en la proliferación y migración celular. Tal es el caso de estudios en modelos animales y cultivos de control de células epiteliales corneales. Viéndose una más rápida y mejor respuesta en títulos de proliferación celular y contenido de material genético en las células de modelos animales naturales, en comparación de las de los modelos no expresantes de AQ3¹⁸.

Acuaporina 4 (AQ4), ampliamente implicada en modelos de lesión traumática cerebral, el estudio de su sobreexpresión y ascenso consecuente a las primeras 12 horas de iniciada la lesión cerebral traumática se relaciona con el pico de aumento de actividad permisible de líquido de la barrera hematoencefálica (BHE) y desarrollo del edema cerebral, ya entrando más en relación la función existente de esta proteína en la estructura del SNC, se la perfila como blanco de nuevas alternativas terapéuticas y farmacológicas¹⁹, sin embargo aún no se ha disipado claramente el rol de si la ausencia de esta acuaporina generaría efectos deletéreos significativos a la estructura de la BHE, encontrándose modelos y teorías contradictorias sobre este punto de vista^{20,21}. Viéndose también relacionada en forma conjunta con la metaloproteínasa-9 de matriz celular y el factor inducible por hipoxia 1-alfa en la alteración de la

permeabilidad del SNC²².

Lo que puede llevar a revolucionar el enfoque del manejo rápido del trauma encefálico ya que se plantea que el empleo rápido de inhibidores o reguladores de la expresión de AQ4 disminuirían la disrupción funcional de la BHE, presentando presumiblemente una mejora en la evolución de la lesión con el uso de por ejemplo la acetazolamida²³ y el TGN-020²⁴.

Acuaporinas 7 y 9 (AQ7 Y AQ9) juegan un rol elemental en el metabolismo del tejido graso y los eventos metabólicos ocurridos en adipocitos, siendo ambas miembros importantes de la subcategoría de acuagliceroporinas. La AQ7 se ve internalizada en la periferia del núcleo de los adipocitos, y al ocurrir la activación de una lipasa hormona sensitiva para hidrolizar triglicéridos a ácidos grasos y glicerol es que se genera la translocación de la AQ7, observándose una sobre regulación de los niveles de ARNm de la AQ7 en correspondencia a decrementos de los niveles de insulina. Siendo que la transcripción a largo plazo es regulada por la insulina mientras que la a corto plazo por niveles séricos de catecolaminas²⁵. Una serie de modelos de estudio han demostrado en el caso de la AQ9 la permeabilidad no solo al glicerol si no que a otros solutos como la urea, sorbitol y manito²⁶. Debido a la localización determinada de la AQ9 es que se la ha relacionado con acumulación y movilización de grasa en la vía biliar, siendo considerada la AQ9 como el único canal de glicerol en las células hepáticas y por su localización en las membranas plasmáticas en los sinusoidales en confrontación a la vena portal^{27,28}.

Modelos de estudio carentes de AQ7 demostraron que no se ve una diferencia en la ganancia grasa en etapas temprana de la vida, pero la ausencia aumenta la velocidad y facilidad de propensión a la obesidad, viéndose en varios modelos la existencia de hipertrofia adipocitaria pese a la mantención de un peso similar a los modelos naturales no carentes de esta AQ7²⁹. Sin embargo los deficientes de la misma mostraban una resistencia completa a la insulina asociada en evolución a obesidad³⁰. Los modelos carentes de AQ9 muestran notorios niveles mayores plasmáticos de glicerol y triglicéridos, sin embargo al generarse modelos heterocigotos de estos individuos el metabolismo no presenta tremendo impacto en desregulación metabólica hepática Glucosaglicerol³¹.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICO-FARMACOLÓGICAS EN DESARROLLO QUE IMPLICAN CONCEPTOS Y UTILIDAD DE LAS ACUOPORINAS

Actualmente el empleo de acuaporinas como blancos de acción farmacológica es teóricamente amplio, por la posibilidad de modificar o anular algunas de sus funciones conocidas, tomando en cuenta sus roles en modelos patogénicos y fisiológicos. Sin embargo el desarrollo de fármacos selectivos poco nocivos contra determinadas acuaporinas o moduladores de la función de estas siguen estando sedentes en el paso del tiempo. Según autores los bloqueadores selectivos de acuaporinas se esperan que sean invaluableles en el manejo de enfermedades que impliquen alteraciones en la homeostasis de fluidos. Un ejemplo claro es el hecho de que los elementos más antiguos de bloqueo de la AQ1, el primer modelo en estudio, siguen en mención vigente pese a su toxicidad como son el mercurio y otros metales pesados que por sus efectos deletéreos no tienen utilidad clínica amplia³².

Es el Ion de Tetraetilamonio (TEA) el primer inhibidor no mercurial disponible para el bloqueo de la AQ1, sin embargo su efecto de bloqueo se ve anulado al originarse una mutación de receptor de tirosina, que inhabilita su efecto. Pero permitió confirmación clara de su selectividad hacia los canales mediados por AQ1 siendo útil en el diseño de otros bloqueadores para otras acuaporinas que presenten el mismo receptor tirosina en posición homologa al Y186³³.

De manera que el bloqueo selectivo por la AQ1 aún es experimental, pero promete alternativas para el ma-

nejo de situaciones como el Edema cerebral angiogénico o traumático, edema pulmonar, cardíaco, glaucoma, diversos tipos de neoplasias y obviamente injuria renal³⁴. El siguiente modelo de inhibición más estudiado es el de la AQ4, la cual a diferencia del modelo original, AQ1, no muestra inactivación por agentes mercuriales³⁵. Sin embargo se han visto que fármacos como la acetazolamida, topiramato y zonisamida disminuirían o inhibirían su actividad³⁶. Presentando utilidad teórica en el manejo de lesiones a nivel del SNC³⁶. Se ha reportado además evidencia de que la bumetanida en administración intratecal tendría efectos benéficos en el manejo del edema cerebral por inhibición moderadamente selectiva de ambas acuaporinas 4 y 1³⁶.

En otros campos terapéuticos cabe resaltar las perspectivas en el manejo terapéutico de neoplasias. Se está considerando el rol fundamental del bloqueo de la AQ1 y, su papel en el desarrollo de neoplasias malignas, principalmente de Mama, Colon y el más estudiado en esta relación, el glioblastoma³⁷.

Sobre regulación de la AQ5 se correlaciona con rangos incrementados de recidivas en tumores de células grandes pulmonares y disminución en la posibilidad de supervivencia libre de enfermedad^{38, 39}.

Así como los ya mencionados modelos patogénicos de las acuagliceroproteínas y sus relaciones a neoplasias dérmicas.

Esto sugiere que el rol de las acuaporinas en las neoplasias es más que fungir como simples pasos de fluido, presentando características distinguibles adicionales tales como funcionar como vías de señalización intracelular y modificación en actividad proliferativa y de migración⁴⁰.

REFERENCIAS

1. Hara-Chikuma M, Verkman A. Prevention of Skin Tumorigenesis and Impairment of Epidermal Cell Proliferation by Targeted Aquaporin-3 Gene Disruption. *Mol Cell Biol* 2008; 28(1):326-32. Acceso 10 de Octubre. Disponible en: <http://mcb.asm.org/content/28/1/326.long>
2. Dudek FE, Rogawski MA. Regulation of Brain Water: Is There a Role for Aquaporins in Epilepsy?. *Epilepsy Currents* 2005; 5 (3): 104-6. Acceso: 10 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1198631/>
3. Verkman A. Aquaporins: Translating Bench Research to Human Disease. *The Journal of Experimental Biology* 2009; 212 (11): 1707-15. Acceso: 10 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2683014/>
4. Li X, Han Y, Xu H, Sun Z, Zhou Z, Long X, et al. Aquaporin 4 Expression and Ultrastructure of the Blood-Brain Barrier Following Cerebral Contusion Injury. *Neural Regeneration Research* 2013; 8(4): 338-45. Acceso: 12 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4107528/>
5. Hara-Chikuma M, Verkman A. Roles of aquaporin-3 in epidermis. *Journal of Investigative Dermatology* 2008; 128:2145-51. Acceso: 11 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.nature.com/jid/journal/v128/n9/full/jid200870a.html>
6. Thiagarajah JR, Zhao D, Verkman AS. Impaired Enterocyte Proliferation in aquaporin-3 Deficiency in Mouse Models of Colitis. *Gut* 2007; 56(11): 1529-35. Acceso: 13 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095633/>
7. Nakhoul NL, Davis BA, Romero MF, Boron WF. Effect of expressing the water channel aquaporin-1 on the CO2 permeability of *Xenopus* oocytes. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 1998; 274(2). Acceso: 11 Oct. 2015. Disponible en: <http://ajpcell.physiology.org/content/274/2/C543.long>
8. Walz T, Hirai T, Murata K, Heymann JB, Mitsuoka K, Fujiyoshi Y, et al. The three-dimensional structure of aquaporin-1. *NATURE* 1997; 387: 624. Acceso: 10 Oct. 2015 Disponible en: <http://walz.med.harvard.edu/Publications/PDFs/Walz-Nature-1997.pdf>
9. Chulso M, Gregory M, Constance G, Ethylin W, Peter A. The human aquaporin-CHIP gene: structure, organization, and chromosomal localization. *The Journal of Biological Chemistry* 1993; 268(21):15772-8. Acceso: 11 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/268/21/15772.long>
10. Landon S, Michael C, Pedro C, Jean-Pierre C, Peter A. Defective urinary-concentrating ability due to a complete deficiency of aquaporin-1. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 175-9. Acceso: 12 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200107193450304>
11. Ma T, Yang B, Gillespie A, Carlson E, Epstein C, Verkman A. Severely impaired urinary concentrating ability in transgenic mice lacking aquaporin-1 water channels. *The Journal of Biological Chemistry* 1998;273:4296-9. Acceso: 11 Oct. 2015, Disponible en: <http://www.jbc.org/content/273/8/4296.long>
12. Zalups R. Molecular interactions with mercury in the kidney. *Pharmacological Reviews* 2000; 52(1): 113-44. Acceso: 10 Oct. 2015.

Disponibile en: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/52/1/113.long>

13. Birgitte M, Marina Z, Anita A, Soren N. **Localization and regulation of PKA-phosphorylated AQP2 in response to V2-receptor agonist/antagonist treatment.** *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 2000; 278(1). Acceso: 12 Oct. 2015. Disponible en: <http://ajprenal.physiology.org/content/278/1/F29.long>

14. Moeller HB, Rittig S, Fenton RA. **Nephrogenic Diabetes Insipidus: Essential Insights into the Molecular Background and Potential Therapies for Treatment.** *Endocrine Reviews* 2013; 34(2): 278–301. Acceso: 11 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3610677/>

15. Fujiyoshi Y, Mitsuoka K, Bert L, Ansgar P, Helmut G, Peter A, et al. **Structure and function of water channels.** *Current Opinion in Structural Biology* 2002;12(4):509-15. Acceso: 11 Oct. 2015. Disponible en: https://www.mpibpc.mpg.de/275877/paper_aqp1_csb.pdf

16. Hara M, Ma T, Verkman A. **Selectively reduced glycerol in skin of aquaporin-3-deficient mice may account for impaired skin hydration, elasticity, and barrier recovery.** *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 46616-21. Acceso: 12 Oct. 2015. Disponible en : <http://www.jbc.org/content/277/48/46616.long#target-1>

17. Nakakoshi M, Morishita Y, Usui K, Ohtsuki M, Ishibashi K. **Identification of a keratinocarcinoma cell line expressing AQP3.** *Biol. Cell* 2006; 98: 95–100. Acceso: 11 Oct. 2015. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1042/BC20040127/epdf>

18. Levin MH, Verkman AS. **Aquaporin-3-Dependent Cell Migration and Proliferation during Corneal Re-epithelialization.** *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006; 47: 4365-72. Acceso: 10 Oct. 2015 Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2124853>

19. Francesca B, Rezzani R. **Aquaporin and Blood Brain Barrier.** *Current Neuropharmacology* 2010; 8(2): 92–96. Acceso: 13 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2923372/>

20. Saadoun S, Tait MJ, Reza A, Ceri Davies D, Bell BA, Verkman AS, et al. **AQP4 gene deletion in mice does not alter blood-brain barrier integrity or brain morphology.** *Neuroscience* 2009;161(3):764–72. Acceso: 12 Oct. 2015. Disponible en: <http://phdtree.org/pdf/18982135-aqp4-gene-deletion-in-mice-does-not-alter-blood-brain-barrier-integrity-or-brain-morphology/>

21. Wolburg H, Noell S, Wolburg-Buchholz K. **Agrin, aquaporin-4, and astrocyte polarity as an important feature of the blood-brain barrier.** *J Neuroscientist* 2009; 15(2):180–93. Acceso: 12 Oct. 2015. Disponible en: <http://nro.sagepub.com/content/15/2/180.full.pdf>

22. Higashida T, Kreipke CW, Rafols JA, Peng C, Schafer S, Schafer P, et al. **The role of hypoxia-inducible factor-1 α , aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury.** *Journal of Neurosurgery* 2011; 114(1): 92-101. Acceso: 11 Oct. 2015. Disponible en: <http://thejns.org/doi/full/10.3171/2010.6.JNS10207>

23. Katada R, Nishitani Y, Honmou O, Mizuo K, Okazaki S, Tateda K, et al. **Expression of aquaporin-4 augments cytotoxic brain edema after traumatic brain injury during acute ethanol exposure.** *The American Journal of Pathology* 2012; 180(1): 17-23. Acceso: 12 Oct. 2015. Disponible en: [http://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(11\)00901-1/pdf](http://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(11)00901-1/pdf)

24. Hironaka I, Vincent JH, Mika T, Nakada T. **Pretreatment with a Novel Aquaporin 4 Inhibitor, TGN-020, Significantly Reduces Ischemic Cerebral Edema.** *Neurological Sciences* 2011; 32(1): 113–6. Acceso: 12 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3026762/>

25. Kishida K, Kuriyama H, Funahashi T, Shimomura L, Kihara S, Ouchi N, et al. **Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes.** *The Journal of Biological Chemistry* 2000. Acceso: 10 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/275/27/20896.long>

26. Ko SB, Uchida S, Naruse S, Kuwahara M, Ishibashi K, Marumo F, et al. **Cloning and functional expression of rAQP9L a new member of aquaporin family from rat liver.** *Biochem Mol Biol* 1999; 47: 309–318. Acceso: 13 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10205677>

27. Hibuse T, Maeda N, Nagasawa A, Funahashi T. **Aquaporins and glycerol metabolism.** *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes* 2006; 1758(8): 1004 - 11. Acceso: 12 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273606000022>

28. Portincasa P, Palasciano G, Svelto M, Calamita G. **Aquaporins in the hepatobiliary tract. Which, where and what they do in health and disease.** *European Journal of Clinical Investigation* 2008; 38(1): 1-10. Acceso: 11 Oct. 2015. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2362.2007.01897.x/epdf>

29. Hara-Chikuma M, Sohara E, Rai T, Ikawa M, Okabe M, Sasaki S, et al. **Progressive adipocyte hypertrophy in aquaporin-7-deficient mice: adipocyte glycerol permeability as a novel regulator of fat accumulation.** *The Journal of Biological Chemistry Published* 2005; 280(16): 15493–6. Acceso: 12 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/280/16/15493.long>

30. Hibuse T, Maeda N, Funahashi T, Yamamoto K, Nagasawa A, Mizunoya W, et al. **Aquaporin 7 Deficiency Is Associated with Development of Obesity through Activation of Adipose Glycerol Kinase.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005; 102(31): 10993–8. Acceso: 10 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1182435/>

31. Rojek AM, Skowronski MT, Füchtbauer EM, Füchtbauer AC, Fenton RA, Agre P, et al. **Defective Glycerol Metabolism in Aquaporin 9 (AQP9) Knockout Mice.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104(9): 3609-14. Acceso: 09 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1805577/>

32. Christa M, Stephen D. **New potent inhibitors of aquaporins: Silver and gold compounds inhibit aquaporins of plant and human origin.** *FEBS Letters* 2002; 531(3): 443–7. Acceso: 12 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579302035810>

33. Detmers FJ, de Groot BL, Müller EM, Hinton A, Konings IB, Sze M, et al. **Quaternary ammonium compounds as water channel blockers. Specificity, potency, and site of action.** *The Journal of Biological Chemistry* 2006; 281(20): 14207–14. Acceso: 11 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/281/20/14207.long>

34. Küppers E, Gleiser C, Brito V, Wachter B, Pauly T, Hirt B, et al. **AQP4 expression in striatal primary cultures is regulated by dopamine: Implications for proliferation of astrocytes.** *Eur. J. Neurosci* 2008; 28: 2173–82. Acceso : 10 Oct. 2015. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19046364>

35. Tonghui Ma, Yang B, Gillespie A, Carlson EJ, Epstein CJ, Verkman AS. **Generation and Phenotype of a Transgenic Knockout Mouse Lacking the Mercurial-Insensitive Water Channel Aquaporin-4.** *Journal of Clinical Investigation* 1997; 100(5): 957–62. Acceso: 12 Oct. 2015 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC508270/pdf/1000957.pdf>

36. Migliati E, Meurice N, DuBois P, Fang JS, Somasekharan S, Beckett E, et al. **Inhibition of Aquaporin-1 and Aquaporin-4 Water Permeability by a Derivative of the Loop Diuretic Bumetanide Acting at an Internal Pore-occluding Binding Site.** *Molecular Pharmacology* 2009; 76(1): 105–12. Acceso: 10 Oct. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2701455/>

37. Kotaro O, Devin K, Andrew B, Yu L, Burt F, Mitchel S, Geoffrey T. **Expression of the Aquaporin-1 Water Channel in Human Glial Tumors.** *Neurosurgery* 2005; 56(2): 375-81. Acceso: 10 Oct 2015. Disponible en: http://www.binderlab.com/files/9013/1724/9351/Aquaporin-1_expression_in_glial_tumors.pdf

38. Kwang Chae Y, Woo J, Kim MJ, Sook Kang K, Sook Kim M, Lee J, et al. **Expression of Aquaporin 5 (AQP5) Promotes Tumor Invasion in Human Non Small Cell Lung Cancer.** *PLoS ONE* 2008; 3(5): 1-9. Acceso: 15 Oct. 2015 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2364652/>

39. Verkman AS, Hara-Chikuma M, Papadopoulos MC. **Aquaporins—new Players in Cancer Biology.** *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)* 2008; 86(5): 523–9. Acceso: 19 Nov. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590015/>

40. Hara-Chikuma M, Verkman AS. **Prevention of Skin Tumorigenesis and Impairment of Epidermal Cell Proliferation by Targeted Aquaporin-3 Gene Disruption.** *Molecular and Cellular Biology* 2008; 28(1):326–32. Acceso: 19 Nov. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2223314/>