

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# ACUAPORINAS EN LOS SISTEMAS CARDIOVASCULAR Y NERVIOSO: EVIDENCIA EXPERIMENTAL DE SUS ROLES FISIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS.

Arias Hidalgo, Mariela<sup>1</sup>; Ríos Reyes, María Laura<sup>1</sup>; Dobles Bermúdez, Elliot<sup>1</sup> y Brenes García, Oscar<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

**Resumen:** Las acuaporinas son proteínas de las membranas celulares que forman poros y por las cuales pasan varios tipos de moléculas, pero principalmente estas proteínas se encargan del transporte del agua. Las acuaporinas se encuentran en las células de los diferentes tejidos del cuerpo y son parte importante de los mecanismos de homeostasis, del manejo de los líquidos corporales y el volumen celular. Participan en funciones tan diversas como la angiogénesis o el aprendizaje y su alta o baja expresión se ha relacionado con patologías como el edema, la epilepsia o las enfermedades de Parkinson y Alzheimer. En esta revisión se mencionan algunas de las evidencias que se han acumulado en los últimos años y que relacionan a las acuaporinas con los procesos fisiológicos o patológicos en el sistema cardiovascular y el sistema nervioso.

**Palabras clave:** acuaporinas, edema, epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer. Fuente: MeSH

Recibido: 6 Junio 2018. Aceptado: 13 Septiembre 2018. Publicado: 20 Octubre 2018.

# ACUAPORINS IN THE CARDIOVASCULAR AND NERVOUS SYSTEMS: EXPERIMENTAL EVIDENCE OF THEIR FISIOLÓGICAL AND PATHOLOGICAL ROLES

**Abstract:** Aquaporins are membrane proteins that form channels through which various types of molecules pass, but mainly, these proteins are responsible for the transport of water. Aquaporins are found in almost all cells of different tissues of the body and are an important part of the homeostatic mechanisms of body fluid management and cell volume. They participate in functions as diverse as angiogenesis or learning, and their high or low expression has been related to pathologies such as edema, epilepsy or Parkinson's and Alzheimer's diseases. This review will mention some of the evidences that have accumulated and that relate aquaporins with physiological or pathological processes in the cardiovascular and nervous system.

**Key words:** aquaporins, edema, epilepsy, Parkinson's disease, Alzheimer's disease Source:MeSh

## GLOSARIO

**A $\beta$ :** Beta amiloide  
**AQP(s):** Acuaporina(s)  
**ARN:** Ácido ribonucleico  
**ATP:** Adenosin-trifosfato.  
**BDNF:** factor neurotrófico derivado del cerebro  
**EA:** Enfermedad de Alzheimer  
**EP:** Enfermedad de Parkinson  
**GLT-1:** Transportador de glutamato - 1  
**IgG:** Inmunoglobulina G  
**IL:** Interleucina  
**LI:** líquido intersticial  
**KO:** Knock-out  
**LPS:** Lipopolisacáridos.  
**LRP1:** Proteína 1 asociada al receptor de lipoproteína de baja densidad  
**miARN:** micro ARN  
**MPTP:** 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine  
**NMO:** Neuromielitis óptica  
**NMOSD:** Desórdenes del espectro de la NMO  
**OMS:** Organización Mundial de Salud  
**PSD95:** Proteína de densidad postsináptica 95  
**SNP:** Polimorfismo de un solo nucleótido  
**TLE:** Epilepsia del lóbulo temporal  
**TNF $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa

## INTRODUCCIÓN

Las acuaporinas (AQPs) son una familia de proteínas de las membranas celulares que se encargan de mediar la permeabilidad del agua y algunas otras moléculas pequeñas como CO<sub>2</sub> a través de la membrana celular.

A la fecha se han descrito trece isoformas de AQPs. Las AQP0, AQP1, AQP2, AQP4 y AQP5 son las formas clásicas que participan del transporte de agua; las AQP3, AQP7, AQP9 y AQP10 son gliceroacuaporinas y las AQP11 y AQP12 son denominadas las superacuaporinas [1]. Estas proteínas se encuentran ampliamente distribuidas en los tejidos de manera diferencial, por ejemplo, la AQP1 se encuentra en tejidos como pulmón, hígado, páncreas y riñón; mientras que la AQP4 es más abundante en cerebro y en corazón [2].

En los últimos años, se ha demostrado mediante el uso de ratones *knock-out* (KO) y diversos estudios funcionales, que las AQPs están asociadas a múltiples procesos patológicos, por ejemplo, en el sistema cardiovascular se han relacionado con procesos que acontecen durante la isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión arterial [3]. A nivel de sistema

nervioso, se han relacionado con procesos de edema vasogénico, neuromielitis óptica, tumores cerebrales y enfermedad de Alzheimer, entre otras [4].

Esta revisión se divide en dos secciones. La primera incluye las principales evidencias que asocian las AQP's a padecimientos cardiovasculares, enfocado principalmente en los vasos sanguíneos y la segunda enfocada en padecimientos que involucran al sistema nervioso.

### ACUAPORINAS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular se encarga del transporte de solutos, agua y nutrientes hacia todos los tejidos del cuerpo. En los vasos sanguíneos se ha identificado una gran cantidad de AQP1 en las membranas de las células endoteliales, excepto en el sistema nervioso, donde las únicas células endoteliales con AQP1 son las presentes en los órganos circunventriculares [5]. En tejidos como el corazón en los seres humanos, se ha identificado la presencia de las AQP's 1, 4, 7, 9, 10 y 11 [6]. Estas AQP's han sido relacionadas a procesos fisiológicos importantes como la angiogénesis y a procesos patológicos que involucran al sistema cardiovascular como lo es el edema.

### ACUAPORINAS Y LA ANGIOGÉNESIS

Angiogénesis se refiere al mecanismo por el cual se desarrollan nuevos vasos sanguíneos, ya sea en un órgano o en un tumor. En condiciones fisiológicas puede darse durante el desarrollo fetal, la fase proliferativa del ciclo menstrual, o en el músculo esquelético por el entrenamiento. En condiciones patológicas puede inducirse en procesos tumorales [7], eventos isquémicos, fibrosis hepática [8] y en los procesos de cicatrización [9].

La importancia de las AQP's en este proceso se hace evidente por ejemplo, en ratones que no poseen AQP1, donde se ha encontrado una menor masa cardíaca y una menor vascularización [10]. Si la

angiogénesis está limitada, el crecimiento del tejido también podría estar limitado.

En tumores malignos, se ha relacionado la presencia de las AQP's en la periferia de los mismos y se le relaciona con la formación de nuevos vasos durante el crecimiento de la masa tumoral.

Algunos de los estudios publicados han tratado de identificar factores que estimulan la angiogénesis en cáncer y en otros padecimientos como la cirrosis. Se ha encontrado que la hipoxia y la osmolaridad pueden ser estimuladores de la expresión de AQP1, pero al parecer, en la cirrosis, la hiperosmolaridad es el factor más importante [8]. En este caso, el cambio de osmolaridad no estimula de forma directa el gen de AQP1, sino que se regulan micro ARNs sensibles a la hiperosmolaridad, quienes inducen un aumento en la AQP1 a nivel de membrana [8]. Otros factores que se han asociado a un aumento en la angiogénesis son la eritropoyetina [9] y los estrógenos [11].

¿Podrían ser las AQP's, blancos para posibles fármacos? La respuesta es sí. En el caso de los procesos de cicatrización, los estudios en los cerdos parecen indicar que la aplicación tópica de eritropoyetina mejora el proceso de cicatrización en controles y en los que padecen diabetes tipo 1 [9]. En el caso del cáncer, se ha visto que es posible disminuir la progresión tumoral al inhibir la angiogénesis silenciando la expresión de AQP1 [12-16] y AQP3 [17]. Esto podría dar paso a la posible generación de terapias. Recientemente, se ha publicado el uso *in vitro* de un inhibidor natural de AQP1 derivado de una planta medicinal, con el que se demuestra que es posible reducir la angiogénesis al inhibir a la AQP1 [16]. Se considera a la AQP1 un buen candidato, pues es una proteína cuya ausencia no genera mayor complicación a nivel fisiológico en los humanos, más allá de una disminución en la capacidad de concentración urinaria [18] por lo que el inhibirla podría resultar en una efectiva terapia contra el cáncer y sin mayores efectos secundarios [16].

**ACUAPORINAS Y EL EDEMA**

Un edema se presenta cuando hay una acumulación anormal de líquido en alguna región del cuerpo. Generalmente, hay un movimiento de agua del lecho vascular al espacio intersticial en donde se acumula [19].

Las AQP4 al ser proteínas abundantes en casi todas las membranas, favorecen el paso de agua y podrían estar implicadas tanto en la formación, como en la reabsorción del edema.

El edema puede ocurrir por múltiples causas, entre ellas la acumulación de metabolitos celulares, los cuales pueden relacionarse a procesos inflamatorios o isquémicos. En un estudio en el que se analizó la expresión de AQP4 en un modelo de ratón en post-infarto, se encontró mayor expresión de AQP4, 1, 4 y 6. La acumulación de metabolitos, sumada a una mayor expresión de AQP4 podrían favorecer el edema [20] pero aún no está claro si esta expresión aumentada se relaciona con la generación o la resolución del edema post-infarto, o incluso si puede responder también a procesos como la angiogénesis, que genera la circulación colateral.

En el caso del edema cerebral se ha podido comprobar, utilizando modelos animales y humanos, que la AQP4 incrementa su expresión al presentarse el edema citotóxico y vasogénico, así como en el edema causado por eventos traumáticos o tumores [21]. También se ha observado que al presentarse el edema en los ratones que tienen deficiencia de AQP4, lo presentan en menor medida al compararlos con los controles y, además tienen una mortalidad disminuida y recuperan mejor su desempeño cognitivo [22]. Un estudio con una molécula que reduce la cantidad de AQP4, demuestra que es posible disminuir el edema secundario a un evento isquémico en ratas [22].

Estas evidencias podrían indicar una nueva ruta terapéutica para el edema cerebral más allá de la infusión de soluciones hipertónicas y/o descompresión quirúrgica, aunque para ello aún

falta acumular más evidencias y encontrar un fármaco adecuado.

**ACUAPORINAS EN EL SISTEMA NERVIOSO**

La AQP4 es la acuaporina predominante a nivel del sistema nervioso central, localizándose principalmente en los márgenes entre el parénquima cerebral y los compartimentos líquidos. La AQP4 mayormente se encuentra en los pies perivasculares y en los procesos de los astrocitos que forman la glia *limitans*, en las células endoteliales y en los procesos sub-endoteliales de los astrocitos. Las AQP1 y AQP9 también se expresan en el sistema nervioso, pero en menor cantidad [5].

Estas AQP4 han sido relacionadas a los procesos fisiológicos como lo son la memoria y el aprendizaje [23]. Asimismo a los procesos patológicos como la neuromielitis óptica, las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y la epilepsia, los cuales se abordarán a continuación.

**ACUAPORINAS Y LA NEUROMIELITIS ÓPTICA**

La neuromielitis óptica (NMO), también conocida como enfermedad de Devic, es una enfermedad auto-inmune desmielinizante del sistema nervioso central, que afecta principalmente al nervio óptico y a la médula espinal. Clínicamente se presenta con dolor ocular, pérdida de la visión y mielitis transversa con paraplejía simétrica y pérdida sensorial [24,25].

La información epidemiológica sobre la enfermedad es escasa y muy variable. La incidencia varía entre 0.053 y 0.4 por cada 100,000 habitantes por año, mientras que la prevalencia se encuentra entre 0.51 a 4.4 por cada 100,000 habitantes. Para el 2013, en Costa Rica se reporta una prevalencia de 0.4 casos de NMO por cada 100,000 habitantes. Los pacientes principalmente son mujeres entre los 30 y 40 años de edad [26,27]. Durante muchos años se consideró a la NMO como una variante de la esclerosis múltiple, pero fue hasta el 2004 cuando Lennon y colaboradores detectaron auto-anticuerpos IgG en pacientes con NMO que no estaban presentes en pacientes con

esclerosis múltiple [28]. Existen diferentes condiciones en las cuales se ha determinado la presencia de IgG para la AQP4 y en conjunto reciben el nombre de desórdenes del espectro de la NMO (NMOSD, por sus siglas en inglés) [25].

Cuando hay unión de la IgG con la AQP4 de los astrocitos se ha reportado internalización de las AQP4 y del transportador de glutamato-1 (GLT-1, por sus siglas en inglés), generándose reducción en la captación de glutamato, liberación de interleucina-6 y otras citoquinas, activación del sistema de complemento, infiltración de células inflamatorias como neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y finalmente pérdida de astrocitos, oligodendrocitos y neuronas [29–31].

Aunque la mayor parte de los mecanismos propuestos involucran la activación del sistema de complemento, se postula que existe un evento previo que es independiente a esta activación, ya que las células quiescentes del sistema nervioso central carecen de C1q, el iniciador de la cascada del complemento. Esta hipótesis fue probada en ratones, a los cuales previamente se les aplicó un protocolo para provocar la ruptura de la barrera hematoencefálica, y se les administró por vía intraperitoneal IgG de pacientes NMOSD seropositivos para AQP4. En ellos se observó una pérdida de astrocitos, una disminución en el GLT-1, activación de microglía y, macrófagos, infiltración neutrofílica, desmielinización y daño de los axones en médula espinal; mostrándose de este modo que sí se está dando un daño en ausencia de activación del sistema de complemento [32].

## ACUAPORINAS Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia a nivel mundial, abarcando entre un 60-80% de los casos. Afecta principalmente a personas mayores de 65 años y clínicamente se caracteriza por una disfunción cognitiva progresiva, observándose un deterioro de la memoria, alteración del lenguaje y una disminución en la capacidad del aprendizaje [33].

Los hallazgos patológicos principales son la acumulación asociada a la edad de agregados proteicos de  $\beta$ -amiloides ( $A\beta$ ) del subtipo 1-42, la formación de ovillos neurofibrilares compuestos por proteína tau hiperfosforilada, angiopatía amiloide cerebral y la pérdida de neuronas corticales. La EA se puede clasificar en dos subtipos: la EA familiar, que se encuentra asociada a una producción aberrante de  $A\beta$  y la EA esporádica, que se cree es provocada por una alteración en la producción y el aclaramiento del  $A\beta$  cerebral [34].

En relación con las AQPs, conforme se avanza en edad se incrementa gradualmente la presencia de AQP4 en la corteza frontal [35]. Este proceso es aún más marcado en personas con EA, donde se encuentra aún mayor cantidad de AQP4 en los astrocitos que rodean las placas de  $A\beta$  [35,36]. Se ha visto además, que los pacientes con EA presentan una disminución en la localización perivascular de AQP4 en comparación a sujetos adultos con una función cognitiva conservada [35]. De la misma manera, durante las etapas iniciales de la EA, también se ha reportado un aumento en la expresión de AQP1 en la corteza frontal [37].

Anteriormente, Yang *et al.* [38] habían reportado esta pérdida en la polaridad de los astrocitos en los ratones Tg-ArcSwe, utilizados como modelos de EA. Mediante inmunofluorescencia y microscopía electrónica, determinaron que la presencia de depósitos de  $A\beta$  provocan una redistribución de las AQP4 presentes en los astrocitos, disminuyendo la cantidad de proteína que se encuentra en los pies de los astrocitos y aumentándola en los procesos gliales, con lo cual disminuye la captación de  $A\beta$  [38].

Los animales KO para el gen de la AQP4 presentan una menor activación y apoptosis de los astrocitos inducida por  $A\beta_{1-42}$ . Esto puede ser provocado por una disminución en la captación del  $A\beta$  al reducirse la expresión de la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP1, por sus siglas en inglés)[39].

En años recientes se evidenció la existencia del sistema glinfático, cuya principal función es el aclaramiento de sustancias del espacio intersticial cerebral, incluido el A $\beta$ . Este sistema es dependiente de AQP4 a nivel perivascular. En animales carentes de esta proteína se ha observado una disminución en la tasa total de aclaramiento de un 70% y una caída en el aclaramiento de A $\beta$  de aproximadamente un 55% [40].

Xu y colaboradores [41], reportaron un incremento en el deterioro cognitivo de ratones APP/PS1 que carecían de AQP4, los cuales presentaban un aumento en la acumulación de A $\beta$ , angiopatía cerebral amiloide, atrofia de los astrocitos, disminución de la proteína presináptica sinaptofisina y de la proteína de densidad postsináptica-95 (PSD-95, por sus siglas en inglés), así como del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) [41].

Estudios previos también han reportado una disminución en la expresión del GLT-1 en el cerebro de pacientes con EA, este transportador retira el glutamato del espacio extracelular cerebral [42,43]. Recientemente, se han determinado dos patrones de distribución de GLT-1 y AQP4 en el cerebro humano con EA. Se observó una expresión irregular de GLT-1 acompañada de una alta expresión de AQP4 en los procesos gliales o una co-expresión prominente de GLT-1 y AQP4 en las regiones cercanas a placas seniles de A $\beta$  [44]. Anteriormente se había reportado que en los astrocitos de ratones KO para AQP4 se disminuía la expresión de GLT-1 y la captación de glutamato, observándose además una reducción en la citotoxicidad astrogliar por exceso de glutamato [45]. Por lo cual, se podría sugerir un efecto inverso en pacientes con EA donde la expresión de AQP4 está aumentada y esto podría conducir a mayor muerte astrogliar.

La AQP4 también se ha asociado con las alteraciones cognitivas características de la EA. Diferentes polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) del gen que codifica para la AQP4 se han relacionado con alteraciones en la tasa de

deterioro cognitivo posterior al diagnóstico de EA; los SNPs rs9951307 y rs3875089 se han asociado con un enlentecimiento en el deterioro y los SNPs rs3763040 y rs3763043 con un deterioro cognitivo más acelerado [46].

### ACUAPORINAS Y LA EPILEPSIA

De acuerdo con la oficina de prensa de la Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta febrero del 2016, aproximadamente 50 millones de personas alrededor del mundo padecen de epilepsia y la región de las Américas es la que tiene el porcentaje más alto de afectados (12.59%). En Costa Rica se pueden estimar prevalencias de 1.5 a 2% [47].

Las causas de la epilepsia son muchas y variadas, en la última década, las mutaciones en más de 70 genes se han asociado a diferentes formas de epilepsia [48–50]. Aunado a esto, se ha reportado que modificaciones en el correcto funcionamiento de células gliales, como los astrocitos, contribuyen de manera importante al desarrollo de la epilepsia [51].

Los astrocitos regulan el volumen del líquido intersticial (LI) cerebral y la concentración extracelular de K<sup>+</sup> durante la actividad neuronal [19]. Además, forman parte de la barrera hematoencefálica. En este sentido ha sido de especial interés el rol de la AQP4, ya que esta proteína regula los flujos de agua en estas células y se cree que interactúa con los canales de K<sup>+</sup> astrogliales afectando su cinética [52].

Durante la epileptogénesis ocurren disturbios en las funciones de la barrera hematoencefálica. Estudios en epileptogénesis temprana, utilizando modelos animales de epileptogénesis inducida por pilocarpina, demostraron el desarrollo del edema hipocampal, con extravasación de albúmina y se ha observado una disminución de la expresión local de AQP4 [53]. También en modelos de epileptogénesis inducida por ácido kaínico se observó que la expresión hipocampal de la AQP4 disminuye inicialmente, para posteriormente aumentar [54].

No solo la disrupción de la barrera hematoencefálica ha sido señalada como una posible causa de este padecimiento, también la regulación del volumen del LI correlaciona con la actividad epiléptica. Una disminución del LI aumenta la actividad epiléptica, probablemente relacionado con un aumento en la concentración iónica y de neurotransmisores, así como un aumento en el contacto celular. Por otro lado, un aumento del LI disminuye la actividad epiléptica [51,55]. En este sentido, se ha visto que los ratones KO para la AQP4 tienen una menor susceptibilidad a la epilepsia inducida por drogas o por estimulación eléctrica [52,56]. Mientras que ratas epilépticas presentan una mayor expresión de AQP4 y una disminución de sus micro ARNs reguladores (como el miARN 320A) [57,58].

Igualmente en pacientes con epilepsias focales [59] y la epilepsia del lóbulo temporal (TLE, por sus siglas en inglés) [60,61] se ha visto un aumento en la expresión de AQP4, lo que correlaciona con su fenotipo epiléptico. También en pacientes con epilepsia refractaria se ha observado un aumento de AQPs, pero en este caso fue la AQP-1 en la neocorteza temporal, lo que probablemente se debe más a un efecto de la actividad epiléptica que a una causa, pues la liberación de neurotransmisores durante la crisis puede activar vías de fosforilación en los astrocitos que aumentan la expresión y redistribución de la AQP-1 [62].

Relacionado con una pregunta previa, ¿Podrían ser las AQPs, blancos para posibles fármacos?, en epilepsia se ha reportado que algunas drogas anticonvulsivantes pueden inhibir ciertos tipos de estos poros, lo que podría estar relacionado con su actividad anticonvulsivante, pero también podría relacionarse con algunos de sus efectos secundarios en diversos tejidos [63].

Los astrocitos expresan el canal de K<sup>+</sup> rectificador de entrada Kir4.1. Este canal a nivel perivascular es determinante para una adecuada amortiguación espacial del K<sup>+</sup> (recaptura en el parénquima y

liberación perivascular de este ion). Esta amortiguación es determinante para regular la excitabilidad neuronal, ya que si los astrocitos no pueden capturar K<sup>+</sup> del parénquima perisinápticos y liberarlo en los sitios perivascuales, aumenta la probabilidad de desarrollar actividad epiléptica [19].

El descenso en la presencia de AQP4 en los sitios perivascuales no afecta la presencia de Kir4.1 en la zona, pero puede disminuir la cinética del K<sup>+</sup>, por ejemplo, disminuyendo su recaptura perisináptica [52,64]. La disminución en la velocidad de recaptura puede prolongar la duración de la actividad epiléptica [64]. Como se mencionó anteriormente, en pacientes con TLE se ha observado una expresión aumentada de AQP4, pero su localización es anómala a nivel hipocampal, reduciéndose su presencia perivascular [59,60,65]. Lo anterior se ha relacionado con una deficiencia en la distrofina, una proteína de andamiaje importante para su anclaje en la zona y la consecuente disrupción del complejo de fijación [60,61].

Toda la información precedente sugiere un modelo donde la actividad epiléptica lleva a un aumento en la expresión de las AQPs, pero con una distribución anómala (disminuido a nivel perivascular). Al aumentar la actividad neuronal se libera K<sup>+</sup> al LI, este es recapturado lentamente por los astrocitos, lo que puede aumentar la excitabilidad neuronal. A su vez los astrocitos internalizan agua de manera pasiva a través de las AQPs y el aumento del volumen del astrocito con la subsecuente disminución del volumen del LI incrementa la actividad epiléptica en la zona. Adicionalmente, a nivel perivascular no se da la correcta extrusión del K<sup>+</sup> y el agua hacia la circulación y esto disminuye la amortiguación espacial del K<sup>+</sup> en la red astrogliar, lo que también aumentará la excitabilidad neuronal.

## ACUAPORINAS Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común

después del Alzheimer, afectando al 3-4% de las personas sobre los 65 años a nivel mundial. Sus síntomas se han asociado a la muerte de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra pars compacta [66,67]. Alrededor de 20 genes se han identificado a la fecha asociados a la EP y varias teorías han surgido para explicar la génesis de la misma. Recientemente, se ha propuesto que los astrocitos y la microglía pueden tener un papel determinante en el desarrollo de un microambiente que lentamente se deteriora e induce la muerte neuronal [67], relacionando procesos inflamatorios y el inicio y progresión de la enfermedad [68].

Estudios *postmortem* en cerebros de pacientes demuestran evidencias de estrés oxidativo en las zonas afectadas, así como alteraciones en el flujo de agua, lo que podría sugerir cambios en las principales AQP del sistema nervioso central (AQP1, 4 y 9). Sin embargo, un mecanismo específico que relacione a estas proteínas y la EP requiere aún mucha investigación [69,70].

La AQP4 se ha propuesto como una vía reguladora de la secreción de citoquinas proinflamatorias y ATP desde los astrocitos [69,70]. La AQP9 se ha descrito en células dopaminérgicas mesencefálicas e hipotalámicas [69]. La disminución de la AQP4 aumenta la sensibilidad de las neuronas dopaminérgicas a la neurotoxicidad oxidativa y un aumento en la AQP9 de manera crónica puede afectar la liberación de sustratos energéticos como el lactato y glicerol al LI. Todo esto puede asociarse a un aumento en la activación de la caspasa-3 y una disminución de la viabilidad celular [69].

El papel de la AQP4 en la EP se ve apoyado por los estudios con ratones KO para la AQP4, ya que estos animales presentan mayor respuesta inflamatoria en el mesencéfalo (con células T reguladoras disminuidas e hiperactividad microglial) y mayor sensibilidad a la inducción de EP por el tratamiento con la MPTP (una neurotoxina) o con lipopolisacáridos (LPS). En estos modelos se registran mayores niveles de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$  y

menores niveles de interleucinas como la IL-6 [68,71]. Aunado a esto, se ha reportado que en ausencia de IL-6 los astrocitos secretan aún más citoquinas proinflamatorias como las interleucinas IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , por lo que la IL-6 podría tener un efecto neuroprotector [72] y disminuye en ausencia de AQP4.

En ausencia de AQP4 también se ha observado una mayor liberación de ATP por los astrocitos, lo cual se ha propuesto que puede aumentar las respuestas neuroinflamatorias debido a la activación de la microglía, a través de receptores purinérgicos en esta célula [71,73].

Se han desarrollado animales con astrocitos que expresan  $\alpha$ -sinucleínas, proteínas relacionadas con el desarrollo de la EP, los cuales desarrollan parálisis progresiva, acompañada de activación microglial. En estos animales se da una redistribución de la AQP4 al soma y procesos proximales de los astrocitos, lo que afecta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y puede incluso conducir a disfunciones endoteliales. Lo anterior, sumado a defectos en la absorción de glutamato (por cambios en la GLT-1) puede propiciar microhemorragias, inflamación de origen microglial y hasta excitotoxicidad y neurodegeneración [74].

Uno de los papeles más interesantes de la AQP4 en la EP está relacionada con la mayor susceptibilidad a morir que presentan las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra, con respecto a las neuronas dopaminérgicas del área tegmentaria ventral. En ratones KO para la AQP4 la vulnerabilidad de ambos tipos de neuronas es similar. Esto parece estar relacionado con la activación microglial en ambas zonas y la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ ), así como con la disminución del factor de crecimiento derivado de la glía (GDNF, por sus siglas en inglés). Estos resultados sugieren que las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra son más susceptibles a morir que las del área tegmentaria ventral, no enteramente por diferencias intrínsecas entre las neuronas, sino que



esta diferencia puede reflejar una compleja relación entre las células gliales y las neuronas [75].

## FINACIAMIENTO

No hay fuentes de financiamiento

## CONCLUSIONES

En esta revisión, se han incluido algunos ejemplos de cómo la desregulación en la expresión de AQP's pueden afectar el funcionamiento de procesos fisiológicos e inducir patologías en los sistemas cardiovascular y nervioso.

En el caso de la angiogénesis y el edema el panorama es un poco más claro y ya se están desarrollando alternativas para cambiar la expresión de estas proteínas como terapia.

En el caso de los procesos a nivel del sistema nervioso, falta en general más estudios para comprender el papel de las AQP's en el desarrollo de estas enfermedades y su potencial como blancos terapéuticos.

En definitiva, las AQP's presentan cada vez un rol emergente más relevante en la patogénesis de diversas enfermedades y los mecanismos deben ser estudiados con cuidado.

## REFERENCIAS

- Li C, Wang W. Molecular Biology of Aquaporins. In: Yang B, editor. Aquaporins. 1st ed. Dordrecht: Springer Netherlands; 2017. p. 283.
- Day RE, Kitchen P, Owen DS, Bland C, Marshall L, Conner AC, et al. Human aquaporins: Regulators of transcellular water flow. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. The Authors; 2014;1840(5):1492–506.
- Tie L, Wang D, Shi Y, Li X. Aquaporins in Cardiovascular System. In: Yang B, editor. Aquaporins. Dordrecht: Springer Netherlands; 2017. p. 283.
- Xu M, Xiao M, Li S, Yang B. Aquaporins in Nervous System. In: Yang B, editor. Aquaporins. Dordrecht: Springer Netherlands; 2017. p. 283.
- Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. Nature Publishing Group; 2013;14(4):265–77.
- Butler TL, Au CG, Yang B, Egan JR, Tan YM, Hardeman EC, et al. Cardiac aquaporin expression in humans, rats, and mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Aug;291(2):H705–13.
- De Ieso ML, Yool AJ. Mechanisms of Aquaporin-Facilitated Cancer Invasion and Metastasis. *Front Chem*. 2018;6(April):1–20.
- Huebert RC, Jagavelu K, Hendrickson HI, Vasdev MM, Arab JP, Splinter PL, et al. Aquaporin-1 promotes angiogenesis, fibrosis, and portal hypertension through mechanisms dependent on osmotically sensitive MicroRNAs. *Am J Pathol*. Elsevier Inc.; 2011;179(4):1851–60.
- Hamed S, Ullmann Y, Egozi D, Keren A, Daod E, Anis O, et al. Topical erythropoietin treatment accelerates the healing of cutaneous burn wounds in diabetic pigs through an aquaporin-3-dependent mechanism. *Diabetes*. 2017;66(8):2254–65.
- Al-Samir S, Wang Y, Meissner JD, Gros G, Endeward V. Cardiac morphology and function, and blood gas transport in aquaporin-1 knockout mice. *Front Physiol*. 2016;7(MAY).
- Zou LB, Shi S, Zhang RJ, Wang TT, Tan YJ, Zhang D, et al. Aquaporin-1 plays a crucial role in estrogen-induced tubulogenesis of vascular endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):672–82.
- Hindy N El, Bankfalvi A, Herring A, Adamzik M, Lambertz N, Zhu Y, et al. Correlation of aquaporin-1 water channel protein expression with tumor angiogenesis in human astrocytoma. *Anticancer Res*. 2013;33(2):609–14.
- Nicchia GP, Stigliano C, Sparaneo A, Rossi A, Frigeri A, Svelto M. Inhibition of aquaporin-1 dependent angiogenesis impairs tumour growth in a mouse model of melanoma. *J Mol Med*. 2013;91(5):613–23.
- Saadoun S, Papadopoulos MC, Hara-Chikuma M, Verkman AS. Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption. *Nature*. 2005;434(7034):786–92.
- Simone L, Gargano CD, Pisani F, Cibelli A, Mola MG, Frigeri A, et al. Aquaporin-1 inhibition reduces metastatic formation in a mouse model of melanoma. *J Cell Mol Med*. 2018;22(2):904–12.



16. Palethorpe HM, Tomita Y, Smith E, Pei J V, Townsend AR, Price TJ, et al. The aquaporin 1 inhibitor bacopaside II reduces endothelial cell migration and tubulogenesis and induces apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3).
17. Xia H, Ma YF, Yu CH, Li YJ, Tang J, Li JB, et al. Aquaporin 3 knockdown suppresses tumour growth and angiogenesis in experimental non-small cell lung cancer. *Exp Physiol*. 2014;99(7):974–84.
18. King LS, Choi M, Fernandez PC, Cartron J-P, Agre P. Defective Urinary Concentrating Ability Due to a Complete Deficiency of Aquaporin-1. *N Engl J Med*. 2001 Jul 19;345(3):175–9.
19. Boron WF, Boulpaep ELTA-TT-. *Medical physiology*. 3th editio. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1297.
20. Zhang HZ, Kim MH, Lim JH, Bae HR. Time-dependent expression patterns of cardiac aquaporins following myocardial infarction. *J Korean Med Sci*. 2013;28(3):402–8.
21. Filippidis AS, Carozza RB, Rekate HL. Aquaporins in brain edema and neuropathological conditions. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1).
22. Manley GT, Fujimura M, Ma T, Noshita N, Filiz F, Bollen AW, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med*. 2000 Feb;6(2):159–63.
23. Szu JI, Binder DK. The Role of Astrocytic Aquaporin-4 in Synaptic Plasticity and Learning and Memory. *Front Integr Neurosci*. 2016;10(February):1–16.
24. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. Elsevier Ltd; 2012;11(6):535–44.
25. Wingerchuk DM, Lennon V a, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. [Review] [120 refs]. *Lancet Neurol*. 2007;6(September).
26. Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mult Scler Int*. Hindawi Publishing Corporation; 2015;2015:1–8.
27. Alvarenga M, Schimidt S, Alvarenga RP. Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. *Mult Scler J – Exp Transl Clin*. 2017;3(3):205521731773009.
28. Lennon PVA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364(9451):2106–12.
29. Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, Fryer JP, Kryzer TJ, Chamberlain JL, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med*. 2008;205(11):2473–81.
30. Zhang H, Bennett JL, Verkman AS. Ex vivo spinal cord slice model of neuromyelitis optica reveals novel immunopathogenic mechanisms. *Ann Neurol*. 2011;70(6):943–54.
31. Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007;69:2221–2231.
32. Yick L-W, Ma OK-F, Ng RC-L, Kwan JS-C, Chan K-H. Aquaporin-4 Autoantibodies From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients Induce Complement-Independent Immunopathologies in Mice. *Front Immunol*. 2018 Jun;9. 1438.
33. Duthey B. Background Paper 6.11 Alzheimer Disease and other Dementias, Update on 2004. *World Heal Organ*. 2013;(February):1–77.
34. Wildsmith KR, Holley M, Savage JC, Skerrett R, Landreth GE. Evidence for impaired amyloid  $\beta$  clearance in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther*. 2013;5(4).
35. Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell JD, D'Abreo D, Murchison C, Quinn JF, et al. Association of perivascular localization of aquaporin-4 with cognition and Alzheimer disease in aging brains. *JAMA Neurol*. 2017;74(1):91–9.
36. Hoshi A, Yamamoto T, Shimizu K, Ugawa Y, Nishizawa M, Takahashi H, et al. Characteristics of aquaporin expression surrounding senile plaques and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer



- disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71(8):750-9.
37. Pérez E, Barrachina M, Rodríguez A, Torrejón-Escribano B, Boada M, Hernández I, et al. Aquaporin expression in the cerebral cortex is increased at early stages of Alzheimer disease. *Brain Res.* 2007;1128(1):164-74.
  38. Yang J, Lunde LK, Nuntagij P, Oguchi T, Camassa LMA, Nilsson LNG, et al. Loss of astrocyte polarization in the Tg-ArcSwe mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2011;27(4):711-22.
  39. Yang W, Wu Q, Yuan C, Gao J, Xiao M, Gu M, et al. Aquaporin-4 mediates astrocyte response to  $\beta$ -amyloid. *Mol Cell Neurosci.* 2012;49(4):406-14.
  40. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Goldman SA, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med.* 2012;4(147):1-11.
  41. Xu Z, Xiao N, Chen Y, Huang H, Marshall C, Gao J, et al. Deletion of aquaporin-4 in APP/PS1 mice exacerbates brain A $\beta$  accumulation and memory deficits. *Mol Neurodegener. Molecular Neurodegeneration;* 2015;10(1):1-16.
  42. Matos M, Augusto E, Oliveira CR, Agostinho P. Amyloid-beta peptide decreases glutamate uptake in cultured astrocytes: Involvement of oxidative stress and mitogen-activated protein kinase cascades. *Neuroscience.* 2008;156(4):898-910.
  43. Li S, Mallory M, Alford M, Tanaka S ME. Glutamate Transporter Alterations in Alzheimer Disease Are Possibly Associated with Abnormal APP Expression. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997;56(8):901-11.
  44. Hoshi A, Tsunoda A, Yamamoto T, Tada M, Kakita A, Ugawa Y. Altered expression of glutamate transporter-1 and water channel protein aquaporin-4 in human temporal cortex with Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018;1-11.
  45. Zeng XN, Sun XL, Gao L, Fan Y, Ding JH, Hu G. Aquaporin-4 deficiency down-regulates glutamate uptake and GLT-1 expression in astrocytes. *Mol Cell Neurosci.* 2007;34(1):34-9.
  46. Burfeind KG, Murchison CF, Westaway SK, Simon MJ, Erten-Lyons D, Kaye JA, et al. The effects of noncoding aquaporin-4 single-nucleotide polymorphisms on cognition and functional progression of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv. Elsevier Inc;* 2017;3(3):348-59.
  47. Ministerio de Salud, Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Situación actual de la salud mental en Costa Rica. 2004;1-48.
  48. Noebels JL. The biology of epilepsy genes. *Annu Rev Neurosci.* 2003 Mar;26(1):599-625.
  49. Noebels JL, Avoli M, Rogawski M, Olsen R, Delgado-Escueta A V. "Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies" Workshop. *Epilepsia.* 2010 Dec;51 Suppl 5(SUPPL. 5):1-5.
  50. Pitkänen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol. Elsevier Ltd;* 2011 Feb;10(2):173-86.
  51. Binder DK, Nagelhus EA, Ottersen OP. Aquaporin-4 and epilepsy. *Glia.* 2012 Aug;60(8):1203-14.
  52. Binder DK, Yao X, Zador Z, Sick TJ, Verkman AS, Manley GT. Increased seizure duration and slowed potassium kinetics in mice lacking aquaporin-4 water channels. *Glia.* 2006 Apr 15;53(6):631-6.
  53. Bankstahl M, Breuer H, Leiter I, Märkel M, Bascuñana P, Michalski D, et al. Blood-Brain Barrier Leakage during Early Epileptogenesis Is Associated with Rapid Remodeling of the Neurovascular Unit. *eneuro.* 2018;5(3):ENEURO.0123-18.2018.
  54. Hubbard JA, Szu JI, Yonan JM, Binder DK. Regulation of astrocyte glutamate transporter-1 (GLT1) and aquaporin-4 (AQP4) expression in a model of epilepsy. *Exp Neurol.* 2016;283(Pt A):85-96.
  55. Khaspekov LG, Frumkina LE. Molecular mechanisms mediating involvement of glial cells in brain plastic remodeling in epilepsy. *Biochem.* 2017 Mar 11;82(3):380-91.
  56. Eiberger J, Kibschull M, Strenzke N, Schober A, Büsow H, Wessig C, et al. Expression pattern and functional characterization of connexin29 in transgenic mice. *Glia.* 2006 Apr 15;53(6):601-11.
  57. Song Y-C, Li W-J, Li L-Z. Regulatory effect of miRNA 320a on expression of aquaporin 4 in brain tissue of epileptic rats. *Asian Pac J Trop Med.* 2015



Oct;8(10):807-12.

58. Duan L, Di Q. Acetazolamide Suppresses Multi-Drug Resistance-Related Protein 1 and P-Glycoprotein Expression by Inhibiting Aquaporins Expression in a Mesial Temporal Epilepsy Rat Model. *Med Sci Monit.* 2017 Dec 8;23:5818-25.
59. Medici V, Frassoni C, Tassi L, Spreafico R, Garbelli R. Aquaporin 4 expression in control and epileptic human cerebral cortex. *Brain Res. Elsevier B.V.*; 2010;1367:330-9.
60. Eid T, Lee T-SW, Thomas MJ, Amiry-Moghaddam M, Bjørnsen LP, Spencer DD, et al. Loss of perivascular aquaporin 4 may underlie deficient water and K<sup>+</sup> homeostasis in the human epileptogenic hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jan 25;102(4):1193-8.
61. Lee TS, Eid T, Mane S, Kim JH, Spencer DD, Ottersen OP, et al. Aquaporin-4 is increased in the sclerotic hippocampus in human temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol.* 2004 Dec;108(6):493-502.
62. Zhou S, Sun X, Liu L, Wang X, Liu K. Increased expression of aquaporin-1 in the anterior temporal neocortex of patients with intractable epilepsy. *Neurol Res.* 2008 May 19;30(4):400-5.
63. Shank RP, Maryanoff BE. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate. *CNS Neurosci Ther.* 2008;14(2):120-42.
64. Verkman AS. Aquaporins in clinical medicine. *Annu Rev Med.* 2012;63:303-16.
65. Peixoto-Santos JE, Kandratavicius L, Velasco TR, Assirati JA, Carlotti CG, Scanduzzi RC, et al. Individual hippocampal subfield assessment indicates that matrix macromolecules and gliosis are key elements for the increased T2 relaxation time seen in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2017 Jan;58(1):149-59.
66. Khodadadian A, Hemmati-dinarvand M, Kalantary-charvadeh A, Ghobadi A. Biomedicine & Pharmacotherapy Candidate biomarkers for Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother. Elsevier*; 2018;104(February):699-704.
67. Joe E, Choi D, An J, Eun J, Jou I, Park S. Astrocytes , Microglia , and Parkinson's Disease. 2018;27(2):77-87.
68. Chi Y, Fan Y, He L, Liu W, Wen X, Zhou S, et al. Novel role of aquaporin-4 in CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T regulatory cell development and severity of Parkinson's disease. *Aging Cell.* 2011 Jun;10(3):368-82.
69. Avola R, Graziano ACE, Pannuzzo G, Albouchi F, Cardile V. New insights on Parkinson's disease from differentiation of SH-SY5Y into dopaminergic neurons: An involvement of aquaporin 4 and 9. *Mol Cell Neurosci.* 2018 Apr;88:212-21.
70. Xiao M, Hu G. Involvement of Aquaporin 4 in Astrocyte Function and Neuropsychiatric Disorders. *CNS Neurosci Ther.* 2014 May;20(5):385-90.
71. Sun H, Liang R, Yang B, Zhou Y, Liu M, Fang F, et al. Aquaporin-4 mediates communication between astrocyte and microglia: Implications of neuroinflammation in experimental Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2016 Mar 11;317:65-75.
72. Li X, Bai L, Yang Y, Luo W, Hu W, Chen J, et al. Effects of IL-6 secreted from astrocytes on the survival of dopaminergic neurons in lipopolysaccharide-induced inflammation. *Neurosci Res.* 2009 Nov;65(3):252-8.
73. Koizumi S, Fujishita K, Inoue K. Regulation of cell-to-cell communication mediated by astrocytic ATP in the CNS. *Purinergic Signal.* 2005 Sep 29;1(3):211-7.
74. Gu X, Long C, Sun L, Xie C, Lin X, Cai H. Astrocytic expression of Parkinson's disease-related A53T  $\alpha$ -synuclein causes neurodegeneration in mice. 2010;3(12):1-16.
75. Zhang J, Yang B, Sun H, Zhou Y, Liu M, Ding J, et al. Aquaporin-4 deficiency diminishes the differential degeneration of midbrain dopaminergic neurons in experimental Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2016 Feb 12;614:7-15.

## CORRESPONDENCIA

Arias Hidalgo, Mariela

Correo: mariela.ariashidalgo@ucr.ac.cr

