

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Ο ρόλος των ακουαπορινών στην ομοιόσταση του νερού και η σχέση τους με τα συστήματα του ανθρώπου

Μετά από μια σειρά πειραμάτων διαπιστώθηκε ότι στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων υπάρχει μια πρωτεΐνη με ιδιότητες διαύλου ύδατος, η οποία ονομάστηκε «ακουαπορίνη». Η ανακάλυψη αυτή προκάλεσε επανάσταση στη μελέτη της διακίνησης ύδατος μεταξύ των κυττάρων και των χώρων του ανθρώπινου οργανισμού, η οποία μέχρι τότε εθεωρείτο ότι γίνεται μόνο με παθητική διάχυση. Μέχρι σήμερα, 13 διαφορετικές ακουαπορίνες έχουν εντοπιστεί σε κύτταρα διαφόρων συστημάτων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η προσπάθεια συσχέτισης των ακουαπορινών με παθολογικές καταστάσεις, των οποίων η παθοφυσιολογία δεν είναι σαφής. Τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι σήμερα από μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ζώων καταδεικνύουν την πιθανή συμμετοχή της δυσλειτουργίας των ακουαπορινών σε μια σειρά παθήσεων που αφορούν στο νεφρό, στον εγκέφαλο, στους πνεύμονες, στον οφθαλμό, στο αυτί, στο κυκλοφορικό σύστημα, στο γαστρεντερικό σύστημα και σε άλλα συστήματα. Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το πνευμονικό οίδημα, ο άποιος διαβήτης, η αθηρωμάτωση, η επιληψία, η κυστική ίνωση, το άσθμα, η παχυσαρκία, ο καταρράκτης, το γλαύκωμα, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η ηπατική ίνωση, ο ασκίτης και το ηπατονεφρικό σύνδρομο είναι κάποιες από τις παθήσεις για τις οποίες υπάρχουν ενδείξεις ότι σχετίζονται με διαταραχή των ακουαπορινών. Εξίσου ενδιαφέρουσες είναι και οι ενδείξεις συμμετοχής των ακουαπορινών στο μηχανισμό της αγγειογένεσης του καρκίνου. Αρκετοί ερευνητές μελετούν τις ακουαπορίνες και υπό το πρίσμα της παρέμβασης στη λειτουργία τους για θεραπευτικούς σκοπούς και θεωρούν ότι η ανακάλυψη φαρμακευτικών παραγόντων που θα διεγείρουν ή θα αναστέλλουν τους διαύλους αυτούς θα φέρει επανάσταση στη θεραπεία πολλών νοσημάτων. Σκοπός αυτού του άρθρου είναι η ανασκόπηση των μέχρι τώρα ερευνητικών δεδομένων σχετικά με τη συμμετοχή των ακουαπορινών στην ομοιόσταση του νερού και στην παθοφυσιολογία διαφόρων παθήσεων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το νερό αποτελεί βασικό συστατικό της ανθρώπινης ύπαρξης και της ζωής γενικότερα. Σε νερό πιστεύεται ότι γεννήθηκαν οι πρώτες υποτυπώδεις μορφές ζωής ως μονοκύτταροι οργανισμοί, ενώ και η αναζήτηση ζωής σε άλλους πλανήτες σταματά όταν διαπιστώνεται η πλήρης έλλειψη νερού. Το 56% περίπου του σώματος όλων των ανθρώπων αποτελείται από νερό και ο ρόλος του στη φυσιολογική λειτουργία τόσο σε μοριακό-κυτταρικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο οργανισμού είναι άρρηκτα συνδεδεμένος με την επιβίωση.¹ Γί' αυτόν το λόγο, η ομοιόσταση του νερού και η διακίνησή του μεταξύ των κυτταρικών μεμβρανών καθώς

και η συμμετοχή του στην παθοφυσιολογία διαφόρων νοσημάτων αποτελούν σημαντικά αντικείμενα μελέτης.

Μέχρι πριν από το 1991 εθεωρείτο ότι η μετακίνηση του νερού γίνεται με παθητική διάχυση μεταξύ της διπλοστιβάδας σύμφωνα με το νόμο του Fick. Ωστόσο, κάποιες μελέτες σε ερυθρά αιμοσφαίρια και νεφρικά κύτταρα εισήγαγαν την ιδέα της ύπαρξης ενός επιπλέον τρόπου μεταφοράς νερού μέσω ειδικών διαύλων. Οι θεωρίες αυτές βασίστηκαν στο γεγονός ότι η διαπερατότητα της μεμβράνης των κυττάρων αυτών ήταν πολύ υψηλότερη από την αναμενόμενη με απλή διάχυση και στο ότι η μετακίνηση του νερού αναστελλόταν από τη δράση σουλφυδρυλικών παραγόντων υδραργύρου

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2009, 26(3):307-315
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2009, 26(3):307-315

Γ. Κοτσόβολης,¹
Μ. Γκιάλα,²
Γ. Ευστρατιάδης³

¹Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών,
Ιατρική Ερευνητική Μεθοδολογία,
Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ

²Αναισθησιολογικό Τμήμα, ΠΓΝ
«ΑΧΕΠΑ», ΑΠΘ

³Νεφρολογικό Τμήμα, ΠΓΝ
«Ιπποκράτειο», ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

The role of aquaporins in water
homeostasis and their relation
with human systems

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

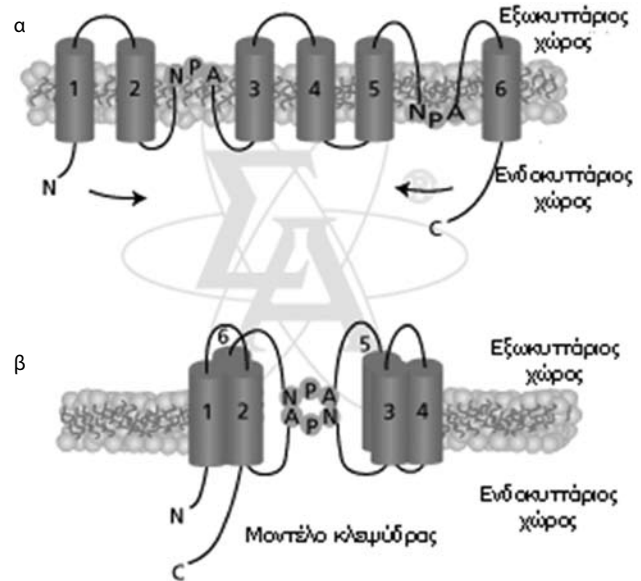
Ακουαπορίνες
Νερό
Ομοιόσταση
Συστήματα

Υποβλήθηκε 28.3.2008
Εγκρίθηκε 4.5.2008

(HgCl_2).^{2,3} Η επιβεβαίωση της ύπαρξης των πρωτεϊνών που δρουν ως διάλυτοι νερού ήλθε με την αναγνώριση μιας πρωτεΐνης 25 kDa που εκφραζόταν σε υψηλά επίπεδα στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων και των κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου στο νεφρό, καθώς και με τα πειράματα των Agre et al. Στις 11.10.1991, το γονίδιο που κωδικοποιούσε αυτή την πρωτεΐνη μεταφέρθηκε και εκφράστηκε σε ωκύτταρα του είδους *Xenopus laevis*, τα οποία μεταφέρθηκαν σε υπότονο διάλυμα και παρατηρήθηκε η μετακίνηση νερού μέσα σε αυτά με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Τα ωκύτταρα που δεν είχαν την πρωτεΐνη δεν επηρεάστηκαν σημαντικά. Αντίθετα, σε αυτά όπου υπήρχε η πρωτεΐνη η μετακίνηση του νερού ήταν ταχύτερη και το οίδημα αναπτύχθηκε σε σημαντικό βαθμό, ώσπου τελικά επήλθε λύση των κυττάρων. Αυτή ήταν και η απόδειξη ότι η πρωτεΐνη είχε ιδιότητες διαλύου νερού και το γεγονός αυτό αποτέλεσε την απαρχή της μελέτης μιας νέας κατηγορίας πρωτεϊνών που ονομάστηκαν ακουαπορίνες.⁴ Από τότε μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί 13 διαφορετικές ακουαπορίνες, ενώ κάποιες από αυτές είναι διαπερατές και σε μόρια γλυκερόλης.⁵

2. ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ

Οι ακουαπορίνες αποτελούνται από 6 διαμεμβρανικές α-έλικες, στις οποίες έχει βρεθεί ότι υπάρχει αντίστροφη συμμετρία μεταξύ των τριών πρώτων και των τριών τελευταίων ελίκων.²⁻⁴ Οι δύο αγκύλες μεταξύ των ελίκων 2-3 και 5-6 περιλαμβάνουν μια τριπλέτα αμινοξέων ασπαραγίνης-προλίνης-αλανίνης (N-P-A) (εικ. 1). Η μορφολογία αυτή δημιούργησε την υπόθεση της λειτουργίας της πρωτεΐνης με το μοντέλο της κλεψύδρας. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, οι 6 υπομονάδες περιβάλλουν έναν υδατώδη πόρο ο οποίος σχηματίζεται από τις δύο αγκύλες με τη χαρακτηριστική τριπλέτα αμινοξέων. Οι 6 α-έλικες διπλώνουν γύρω από τις αγκύλες από αντίθετες πλευρές, επικαλύπτοντας την είσοδο του πόρου. Το μοντέλο αυτό έχει επιβεβαιωθεί με ανάλυση κρυστάλλων με ακτίνες Χ. Οι ακουαπορίνες βρίσκονται στις βιολογικές μεμβράνες συνήθως ως τετραμερή και η διαφορά τους με τους υπόλοιπους τύπους διαύλων εντοπίζεται στο ότι η δίοδος των μορίων δεν γίνεται από τον άξονα που ορίζουν οι 4 υπομονάδες αλλά από κάθε υπομονάδα χωριστά. Έτσι, η κάθε ακουαπορίνη ουσιαστικά είναι 4 διάλυτοι νερού.³ Το μικρό μέγεθος του πόρου (20 \AA όταν είναι ανοικτός, που μετατρέπεται σε $2,8 \text{ \AA}$ στο στενότερο σημείο του όταν είναι κλειστός) και ο ηλεκτροστατικός φραγμός που εντοπίζεται στην περιοχή της τριπλέτας των αμινοξέων N-P-A⁶ αποτελούν τους βασικούς τρόπους με τους οποίους ο διάλυος δεν επιτρέπει τη δίοδο άλλων μορίων εκτός από το νερό. Παρόλα αυτά, κάποιες από τις 13



Εικόνα 1. Η χημική δομή της ακουαπορίνης. (α) Οι 6 διαμεμβρανικές α-έλικες της ακουαπορίνης και οι αγκύλες που σχηματίζονται μεταξύ των ελίκων 2-3 και 5-6. (β) Διάταξη του διαλύου στη διπλοστιβάδα σύμφωνα με το μοντέλο της κλεψύδρας. 1-6: α-έλικες της ακουαπορίνης, NPA: Τριπλέτα αμινοξέων ασπαραγίνης-προλίνης-αλανίνης.

ακουαπορίνες είναι διαπερατές και σε μόρια γλυκερόλης, γι' αυτό και αποκαλούνται ακουαγλυκεροπορίνες (AQP3, AQP5, AQP7, AQP10), ή σε άλλα μόρια όπως αέρια, ουρία, πουρίνες, πυριμιδίνες, νουκλεοτίδια (AQP9) και σε βαρέα μέταλλα (AQP7, AQP9). Τα ερεθίσματα που προκαλούν διάνοιξη και σύγκλειση των διαύλων σε μοριακό επίπεδο βρίσκονται ακόμα υπό μελέτη. Αν και η κύρια δύναμη μετακίνησης του νερού είναι η διαφορά οσμωτικότητας, υπάρχουν ενδείξεις ότι εξωτερικά ερεθίσματα μπορούν να ρυθμίζουν τη διάνοιξη και τη σύγκλειση των ακουαπορινών. Έτσι, μέχρι τώρα έχει βρεθεί ότι το pH,⁷ η πρωτεϊνική κίνηση C και το c-AMP⁸ συμμετέχουν στη διαδικασία ενεργοποίησης και απενεργοποίησης των διαύλων νερού.

3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι ακουαπορίνες έχουν εντοπιστεί σε πάρα πολλές κατηγορίες ανθρώπινων κυττάρων. Το γεγονός αυτό είναι ενδεικτικό της σημασίας που έχουν στη φυσιολογική λειτουργία και την ομοίωση του νερού στους ιστούς. Παράλληλα, για καθεμία ακουαπορίνη έχει εντοπιστεί και το γονίδιο που την κωδικοποιεί καθώς και η θέση του γονιδίου στο κάθε χρωμόσωμα. Με τη βοήθεια της απάλειψης των γονιδίων σε ζώα έχουν γίνει σχεδόν όλα τα έως τώρα πειράματα που καταδεικνύουν τη συμμετοχή των ακουαπορινών στην παθοφυσιολογία διαφόρων νοσημάτων και σε φαινόμενα που μέχρι πριν από λίγα χρόνια ήταν

ανεξήγητα. Η κατανομή των ακουαπορινών στα ανθρώπινα συστήματα, οι θέσεις των γονιδίων που τις κωδικοποιούν και η διαπερατότητά τους στα μόρια του νερού και της γλυκερόλης φαίνονται στον πίνακα 1.

3.1. Νεφρός

Από τα μέχρι τώρα δεδομένα φαίνεται ότι ο κυριότερος ρόλος των ακουαπορινών εντοπίζεται στη φυσιολογία του ουροποιητικού συστήματος και πιο συγκεκριμένα στο νεφρό.

Από τα 200 περίπου λίτρα του καθημερινού νεφρικού διηθήματος, το 80% απορροφάται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και το λεπτό κατιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, όπου η AQP1 συναντάται σε πολύ μεγάλη συχνότητα τόσο στην κορυφαία επιφάνεια των κυττάρων όσο και στην πλαγιοβασική.² Η παρουσία της στην κορυφαία επιφάνεια εξηγεί την πολύ μεγάλη διαπερατότητα των παραπάνω περιοχών στο νερό, η οποία δεν μπορεί να αιτιολογηθεί με βάση τη διαφορά της οσμωτικής πίεσης μεταξύ των δύο πλευρών της μεμβράνης των κυττάρων.^{2,3} Γι' αυτό ακριβώς και το ανιόν σκέλος της αγκύλης, που δεν έχει ακουαπορίνες, είναι ελάχιστα διαπερατό στο νερό. Το υπόλοιπο νερό απορροφάται στα αθροιστικά σωληνάρια. Εκεί, με τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης η AQP2, που είναι αποθηκευμένη σε κυστίδια στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων, μεταφέρεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη και αυξάνει τη διαπερατότητά της στο νερό. Το σήμα γι' αυτή τη μετακίνηση δίνεται με περίπλοκους

μηχανισμούς από τους V2 υποδοχείς της βασοπρεσίνης. Το νερό στη συνέχεια εξέρχεται από την πλαγιοβασική μεμβράνη των κυττάρων μέσω της AQP3 στο μεγαλύτερο τμήμα του αθροιστικού σωληναρίου και της AQP4 στη μυελώδη μοίρα, μέσω της οποίας επιστρέφει από το διάμεσο κυτταρικό χώρο στα vasa recta.²

Η συσχέτιση των ακουαπορινών με διάφορες παθολογικές καταστάσεις έχει γίνει βάσει παρατηρήσεων κυρίως σε ποντίκια που δεν έχουν AQP1 και AQP2. Τα ζώα χωρίς την AQP1 παρουσίασαν σοβαρές διαταραχές του συστήματος αντιρροής και ανικανότητα συμπίκνωσης των ούρων.^{9,10} Αντίθετα, σε ανθρώπους με έλλειψη της AQP1 δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές διαταραχές στη συγκέντρωση των ούρων παρά μόνο σε καταστάσεις έντονου stress. Ωστόσο, οι διαταραχές της AQP2 σε ανθρώπους σχετίζονται άμεσα με το 10% των περιπτώσεων συγγενούς νεφρογενούς άποιου διαβήτη που δεν οφείλεται σε διαταραχές του υποδοχέα V2 της βασοπρεσίνης (ιδιαίτερα σοβαρή μορφή νεφρογενούς άποιου διαβήτη που είναι ανθεκτικός στη χορήγηση αντιδιουρητικής ορμόνης) και σε πολλές μορφές επίκτητου νεφρογενούς άποιου διαβήτη, όπως αυτός που προκαλείται από χρόνια λήψη λιθίου, υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαίμια, υποθυρεοειδισμό και δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες.^{2,3,11} Άμεση φαίνεται να είναι και η συσχέτιση της AQP2 με την πρωτοπαθή πολυδιψία και την πολυουρία μετά από απόφραξη του ουροποιητικού, ενώ ενδείξεις υπάρχουν για τη συμμετοχή των ακουαπορινών στην παθοφυσιολογία της οξείας και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.⁴ Η υπερέκφραση των ακουαπορινών και ιδιαίτερα της AQP2 φαίνεται

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά και εντόπιση των ανθρώπινων ακουαπορινών.

Ακουαπορίνη	Χρωμόσωμα	Διαπερατότητα στο νερό	Διαπερατότητα στη γλυκερόλη	Ιστοί
AQP0	12q13	Χαμηλή	Όχι	Φακός
AQP1	7p14	Υψηλή	Όχι	Ερυθροκύτταρα, πνεύμονες, νεφρός, εγκέφαλος, οφθαλμός, αγγειακό ενδοθήλιο
AQP2	12q13	Υψηλή	Όχι	Νεφρός
AQP3	9p13	Υψηλή	Ναι	Δέρμα, νεφρός, πνεύμονες, οφθαλμός, γαστρεντερικό
AQP4	18q22	Υψηλή	Όχι	Νεφρός, εγκέφαλος, πνεύμονες, γαστρεντερικό, μύες
AQP5	12q13	Υψηλή	Όχι	Σιελογόνοι, ιδρωτοποιοί, δακρυϊκοί αδένες, οφθαλμός
AQP6	12q13	Χαμηλή	Όχι	Νεφρός
AQP7	9p13	Υψηλή	Ναι	Λιπώδης ιστός, νεφρός, όρχεις
AQP8	16p12	Υψηλή	Όχι	Νεφρός, ήπαρ, πάγκρεας, γαστρεντερικό, όρχεις
AQP9	15q22	Χαμηλή	Ναι	Ήπαρ, λευκοκύτταρα, εγκέφαλος, όρχεις
AQP10	1q21	Χαμηλή	Ναι	Γαστρεντερικό
AQP11	11q13	Άγνωστη	Άγνωστη	Εγκέφαλος, ήπαρ, νεφρός
AQP12	2q37	Άγνωστη	Άγνωστη	Άγνωστη

να σχετίζεται άμεσα με καταστάσεις όπου παρατηρείται υπερβολική κατακράτηση νερού, όπως είναι το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, η κίρρωση του ήπατος και η διαταραχή της συγκέντρωσης των γλυκοκορτικοειδών.⁴ Η παρουσία των AQP1 και AQP2 στα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρού έχει οδηγήσει στην πιθανή ανακάλυψη σχέσης με την πολυκυστική νόσο των νεφρών και τον καρκίνο του νεφρού.² Τέλος, στις περιπτώσεις νεφροπαθών που βρίσκονται υπό περιτοναϊκή διύλιση, σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος της AQP1 στη μετακίνηση νερού και άλλων συστατικών διαμέσου της μεμβράνης του περιτοναίου.¹²

3.2. Εγκέφαλος

Πάρα πολλές ενδείξεις υπάρχουν από πειράματα σε ζώα για συμμετοχή των ακουαπορινών στη φυσιολογική λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος. Παράλληλα, το γεγονός ότι ο εγκέφαλος βρίσκεται μέσα στην οστέινη κοιλότητα του κρανίου που έχει ανένδοτα τοιχώματα τον καθιστά ιδιαίτερα ευαίσθητο σε καταστάσεις που σχετίζονται με αύξηση της συγκέντρωσης νερού και κατ'επέκταση της ενδοκρανιακής πίεσης.

Η AQP1 εντοπίζεται στο επιθήλιο των χοριοειδών πλεγμάτων, ενώ η AQP4 είναι ο κύριος δίαυλος νερού στον υπόλοιπο εγκέφαλο και εντοπίζεται και σε άλλες δομές του νευρικού συστήματος όπως η παρεγκεφαλίδα, ο υποθάλαμος και ο νωτιαίος μυελός.^{2,3,5} Η μεγάλη συχνότητα της AQP4 στα αστρογλοιακά κύτταρα που επενδύουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και το φραγμό μεταξύ εγκεφάλου και εγκεφαλονωτιαίου υγρού καταδεικνύει το σημαντικό της ρόλο στη διακίνηση νερού διαμέσου των δύο αυτών πολύ σημαντικών για τη σωστή λειτουργία του εγκεφάλου βιολογικών φραγμών.² Η ύπαρξή της και στο πλαγιοβασικό τμήμα των επενδυματικών κυττάρων υποδηλώνει πιθανή συσχέτιση της λειτουργίας της με την επαναρρόφηση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι συμβάλλει και στη φυσιολογική λειτουργία των οσμωποδοχέων καθιστώντας τους περισσότερο ευαίσθητους στις μεταβολές της οσμωτικής πίεσης απ' ό,τι τα υπόλοιπα κύτταρα.² Η AQP9 που έχει ανακαλυφθεί στα νευρικά κύτταρα συμμετέχει στην απάντηση των κυττάρων αυτών σε ερεθίσματα από κατεχολαμίνες και στο μεταβολισμό τους (πρόσληψη της γλυκόζης), αλλά ο ακριβής ρόλος της στον εγκέφαλο παραμένει υπό διερεύνηση.¹³

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω και μετά από πειράματα σε ποντίκια, των οποίων τα γονίδια δεν μπορούσαν να εκφράσουν την AQP4, διαπιστώθηκε η πιθανή σχέση της πρωτεΐνης αυτής με διάφορες παθολογικές καταστάσεις του εγκεφάλου. Το εγκεφαλικό οίδημα που προκαλείται σε

διάφορες κυτταροτοξικές καταστάσεις, όπως η δηλητηρίαση από νερό, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και η μηνιγγίτιδα, ήταν σημαντικά μικρότερο σε αυτά τα ποντίκια σε σχέση με τα φυσιολογικά. Αντίθετα, σε περιπτώσεις αγγειογενούς οιδήματος, όπως σε εγκεφαλικούς όγκους και αποστήματα, τα ποντίκια με έλλειψη της AQP4 είχαν σημαντικά μεγαλύτερο οίδημα και χειρότερη κλινική πρόγνωση. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι ο ρόλος της AQP4 είναι ιδιαίτερα σημαντικός τόσο στη δημιουργία (κυτταροτοξικό οίδημα) όσο και στην υποχώρηση (αγγειογενές οίδημα) του εγκεφαλικού οιδήματος.¹⁴ Έρευνες για τη συσχέτιση του διαύλου αυτού με τον υδροκέφαλο που συνοδεύεται από φυσιολογική ενδοκρανιακή πίεση βρίσκονται σε εξέλιξη.¹⁵ Το γεγονός ότι, όπως αναφέρθηκε, η AQP4 εντοπίζεται και στην παρεγκεφαλίδα πιθανολογεί τη συμμετοχή της στην παθοφυσιολογία διαφόρων αταξιών.² Σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος της στη φυσιολογική νευροδιαβίβαση, αφού εντοπίζεται στα αστρογλοιακά κύτταρα, τα οποία επηρεάζουν την ερεθιστότητα άλλων νευρικών κυττάρων.⁵ Το γεγονός ότι τα κύτταρα αυτά συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της επιληψίας, σε συνδυασμό με το ότι ποντίκια με έλλειψη AQP4 παρουσίασαν μειωμένη ευαισθησία σε ουσίες που προκαλούσαν σπασμούς, υποδηλώνει την πιθανή σχέση της με τη συγκεκριμένη νόσο.¹⁴

3.3. Πνεύμονες

Οι ακουαπορίνες που έχουν εντοπιστεί στο αναπνευστικό σύστημα είναι οι AQP1, AQP3, AQP4 και AQP5.^{2,3,16} Η AQP1 εντοπίζεται κυρίως στην κορυφαία και πλαγιοβασική μεμβράνη του ενδοθηλίου των τριχοειδών του πνεύμονα, στα υποεπιθηλιακά τριχοειδή και στα φλεβικά κολποειδή του ρινοφάρυγγα, στο ενδοθήλιο των περιβρογχικών αγγείων και στο σπλαγχνικό υπεζωκότα. Σε μικρότερο βαθμό εντοπίζεται επίσης στα κυψελιδικά τριχοειδή και σε ορισμένα πνευμονοκύτταρα. Η AQP3 εντοπίζεται κυρίως στα βασικά κύτταρα του κροσσώτου κυλινδρικού επιθηλίου που επενδύει την τραχεία και το ρινοφάρυγγα και η AQP4 στα αντίστοιχα που βρίσκονται στην επιφάνεια (στο βασηοπλευρικό τους τμήμα). Επίσης, έχουν εντοπιστεί στα κύτταρα των αδένων της ρινικής κοιλότητας. Η AQP5 έχει και αυτή ταυτοποιηθεί στα εκκριτικά κύτταρα του επιθηλίου των αεραγωγών, αλλά το επιστημονικό ενδιαφέρον της οφείλεται κυρίως στο ότι υπάρχει στα πνευμονοκύτταρα τύπου 1, που είναι τα κυριότερα κύτταρα των κυψελίδων. Και οι 4 παραπάνω ακουαπορίνες φαίνεται ότι συνεργάζονται για να πετύχουν τη μεταφορά νερού από το επιθήλιο στον αέρα που δεν έχει εφυγρανθεί, λειτουργία που είναι η κυριότερη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Η σχέση των διαταραχών της μεταφοράς του νερού με παθήσεις του ανώτερου αεραγωγού όπως το άσθμα

και η κυστική ίνωση έχει αρχίζει να υποστηρίζεται όλο και περισσότερο.¹⁶⁻²⁰ Το οίδημα του βρογχικού επιθηλίου που προκαλεί την απόφραξη του αεραγωγού στο άσθμα υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να οφείλεται σε συγκέντρωση νερού μέσω των AQP3 και AQP4.² Οι ενδείξεις αυτές ενισχύονται από το γεγονός ότι η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών –που είναι διαπιστωμένο ότι αυξάνουν την έκφραση της AQP1²¹– ενισχύει την επαναρόφηση του νερού και βελτιώνει κλινικά την απόφραξη των αεραγωγών² και από το ότι η ελάττωση της έκφρασης της AQP5 αυξάνει την απάντηση των αεραγωγών στα χολινεργικά ερεθίσματα.²¹ Επίσης, ερευνητές απέδειξαν²² ότι η υπεροσμωτικότητα του υγρού που περιβάλλει το επιθήλιο των βρόγχων που πάσχουν από κυστική ίνωση είναι η κυριότερη αιτία συγκέντρωσης μικροβίων και μπορεί να αντιστραφεί, μετατρέποντας το υγρό σε υπότονο. Όσον αφορά στο κατώτερο αναπνευστικό, η παρουσία κυρίως της AQP5 έχει αποτελέσει την αιτία έναρξης ερευνών που αναζητούν τη σχέση της με διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Οι κυριότερες από αυτές είναι η δημιουργία πνευμονικού οιδήματος και η απορρόφησή του από το διάμεσο δίκτυο, ο πνιγμός και οι πλευριτικές συλλογές.^{2,3,17,23} Τελευταία δεδομένα καταλήγουν σε πιθανή συσχέτιση των ακουαπορινών με την οξεία αναπνευστική δυσχέρεια των ενηλίκων (ARDS), την οξεία βλάβη των πνευμόνων (acute lung injury) και τη βλάβη από μηχανικό αερισμό (ventilator induced lung injury).^{24,25} Πάντως, τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν είναι αρκετά σαφή, γι' αυτό απαιτούνται περισσότερες έρευνες προκειμένου να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

3.4. Κυκλοφορικό

Η σχέση των ακουαπορινών με το κυκλοφορικό σύστημα δεν είναι διαπιστωμένη τόσο εκτεταμένα όσο με άλλα συστήματα. Η AQP1 έχει εντοπιστεί στο ενδοθήλιο των τριχοειδών του μυοκαρδίου και στο ενδοθήλιο των περιφερικών αγγείων.² Η καρδιακή ανεπάρκεια και η συνοδός κατακράτηση ύδατος σχετίζεται όμως κυρίως με την AQP2, η οποία σε πειραματικά μοντέλα έχει βρεθεί ότι υπερλειτούργει, με αποτέλεσμα ο νεφρός να επαναροφά μεγαλύτερες ποσότητες ύδατος από το συνηθισμένο. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την αύξηση της αντιδιουρητικής ορμόνης, αιτιολογεί την υπονατρίαμία που εμφανίζεται σε ασθενείς με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια και που αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη.⁴ Εκεί που εστιάζεται το μεγαλύτερο ενδιαφέρον είναι η πρόσφατη ανακάλυψη ότι η AQP7 πιθανόν να σχετίζεται άμεσα με το μηχανισμό αρτηριοσκληρυνσης. Η AQP7, που είναι διαπερατή από τη γλυκερόλη, έχει εντοπιστεί στο λίπος που περιβάλλει τον έξω χιτώνα των αρτηριών των αγγείων και υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να συνδέεται με τη φλεγμονή του

λίπους της περιοχής αυτής, η οποία αποτελεί σημαντική παράμετρο του μηχανισμού αθηρωμάτωσης.²⁶ Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να συσχετιστεί ο βαθμός έκφρασης της AQP7 με τη σοβαρότητα της αθηρωμάτωσης.

3.5. Γαστρεντερικό

Διάφορες ακουαπορίνες έχουν εντοπιστεί τα τελευταία χρόνια στα όργανα του πεπτικού συστήματος και ο ρόλος τους στη φυσιολογική του λειτουργία φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντικός.^{9,27,28} Η AQP1 βρίσκεται στο ενδοθήλιο των ενδοηπατικών χοληφόρων, στο λεπτό έντερο, στο μικροαγγειακό ενδοθήλιο των σιελογόνων αδένων, στα κύτταρα του αυχένα της χοληδόχου κύστης και στην εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος. Η AQP3 έχει εντοπιστεί στην πλαγιοβασική μεμβράνη των κυττάρων του παχέος και του λεπτού εντέρου, όπως και η AQP4, η οποία έχει εντοπιστεί επίσης στην αντίστοιχη μεμβράνη των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου. Εκτός από αυτές, η AQP5 βρίσκεται επίσης στους σιελογόνους αδένες, η AQP8 στις λάχνες της νήστιδας και στο ηπατοκύτταρο, στο οποίο πρόσφατα εντοπίστηκε και η AQP9.

Τα μέχρι τώρα δεδομένα, παρότι δεν έχουν καταλήξει σε αδιαμφισβήτητες αποδείξεις, καταδεικνύουν την άμεση σχέση των ακουαπορινών με τη διακίνηση του νερού στο γαστρεντερικό σύστημα. Η ομοίωση και η κυκλοφορία του νερού μεταξύ των κυτταρικών μεμβρανών αποτελεί σημαντικό στοιχείο για μια πληθώρα διεργασιών όπως η παραγωγή και η συμπύκνωση της χολής,^{18,29} η έκκριση σέλου,^{10,28} γαστρικού^{9,28} και παγκρεατικού υγρού³⁰ και η απορρόφηση ύδατος από το λεπτό και το παχύ έντερο.^{9,28,31} Μάλιστα, για τη διακίνηση νερού μεταξύ των χολαγγειοκυττάρων έχει προταθεί συγκεκριμένο μοντέλο λειτουργίας, σύμφωνα με το οποίο η σεκρετίνη με αγγειοφόρο μόριο το c-AMP προκαλεί μετακίνηση κυστιδίων που περιέχουν AQP1 στη μεμβράνη, με αποτέλεσμα να αυξάνει η διαπερατότητα της μεμβράνης στο νερό.¹⁸ Η απορρόφηση νερού στο τελικό τμήμα του παχέος εντέρου παρά την αντίθετη βαθμίδωση οσμωτικότητας πιθανόν να γίνεται μέσω ακουαπορινών. Η πιθανή συσχέτιση της λειτουργίας των πρωτεϊνών αυτών με παθολογικές καταστάσεις είναι λογική. Η διάρροια λόγω μικροβιακών φλεγμονών αλλά και αυτή που εμφανίζεται στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, η ηπατική ίνωση, η δημιουργία λίθων στα χολαγγεία, η ενδοηπατική χολόσταση, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση και το σύνδρομο Sjögren είναι κάποιες από τις παθήσεις που θεωρείται ότι σχετίζονται με τις ακουαπορίνες και που βρίσκονται υπό έρευνα σε διάφορα κέντρα ανά τον κόσμο.^{9,18,27} Μάλιστα, οι Zahn et al διαπίστωσαν αυξημένη έκφραση της AQP8

σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα,³² ενώ το ηπατονεφρικό σύνδρομο, κατά ένα μεγάλο ποσοστό, έχει αποδοθεί στην υπερλειτουργία της AQP2 μέσω της δράσης της αντιδιουρητικής ορμόνης.³³ Μελλοντικές έρευνες αναμένεται να ρίξουν περισσότερο φως στη σχέση ακουαπορινών και παθοφυσιολογίας του γαστρεντερικού.

3.6. Οφθαλμός

Πέντε είναι οι κυριότερες ακουαπορίνες που εκφράζονται στον ανθρώπινο οφθαλμό: AQP0, AQP1, AQP3, AQP4, AQP5.^{2,34} Ποσοστό >50% των πρωτεϊνών του φακού αποτελείται από την AQP0, η οποία, συγκεκριμένα, εντοπίζεται στα ινόμορφα κύτταρα, όπου και συμμετέχει στη διαδικασία αντικατάστασης των παλαιών κυττάρων από νέα. Ο φακός είναι ο ιστός με τη μικρότερη αναλογική συγκέντρωση νερού και η AQP0 παίζει σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνση του νερού και τη διατήρηση της διαφάνειας του φακού. Οι διαταραχές στη συγκέντρωση νερού του φακού που συμβαίνουν με την ηλικία πιθανόν να σχετίζονται με αλλαγές στην έκφραση της AQP0, ενώ υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισής της με τον καταρράκτη. Οι AQP1, AQP3 και AQP5 έχουν εντοπιστεί στον οπίσθιο θάλαμο του οφθαλμού, τον επιπεφυκότα, τους δακρυϊκούς αδένες, την ίριδα και τον κερατοειδή χιτώνα, όπου και ρυθμίζουν τη συγκέντρωση του νερού. Ειδικότερα, η συγκέντρωση νερού στον κερατοειδή (όπου υπάρχει η AQP1) είναι ιδιαίτερα σημαντική για το μηχανισμό της όρασης, όπως και στην ίριδα για τη μύση και τη μυδρίαση. Η AQP4 βρίσκεται κυρίως στον αμφιβληστροειδή χιτώνα και, πιο συγκεκριμένα, στα κύτταρα του Müller, τα οποία περιβάλλουν και στηρίζουν τους φωτοϋποδοχείς, όπου και φαίνεται να ρυθμίζουν τη φωτοεξαρτώμενη ενυδάτωσή τους, διαδικασία σημαντική για την όραση. Η εντόπιση των ακουαπορινών στους παραπάνω ιστούς έχει προκαλέσει υπόνοιες για συμμετοχή τους σε παθήσεις του οφθαλμού, όπως ο καταρράκτης, το γλαύκωμα και η ξηροφθαλμία που προκαλεί το σύνδρομο Sjögren.²

3.7. Ώτα

Όπως και με την αίσθηση της όρασης, έτσι και με την ακοή οι ακουαπορίνες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομαλή λειτουργία των ιστών που συμμετέχουν σε αυτή.^{2,35} Όλα τα μέχρι τώρα δεδομένα προέρχονται από παρατηρήσεις και πειράματα σε ποντίκια. Η AQP1 είναι παρούσα στα περισσότερα κύτταρα του έσω ωτός και, πιο συγκεκριμένα, στα κύτταρα του ενδολεμφικού σάκου που περιβάλλουν την αίθουσα και στον κοχλία. Από τις υπόλοιπες ακουαπορίνες, η AQP4 σχετίζεται άμεσα με τις

αισθητηριακές λειτουργίες του έσω ωτός. Πιο συγκεκριμένα, σε ποντίκια που δεν διέθεταν αυτή την πρωτεΐνη παρατηρήθηκαν διαταραχές της ακοής που οφείλονταν σε δυσλειτουργία του κοχλία και όχι σε διαταραχές της μετάδοσης του ερεθίσματος.³⁶ Οι AQP2 και AQP6 φαίνεται να συμμετέχουν στη ρύθμιση της ισορροπίας μεταξύ έσω και έξω λέμφου καθώς και του pH σε αυτά τα δύο βασικά για την ακοή υγρά.³⁵ Παθήσεις που πιθανόν να έχουν σχέση με την έκφραση των ακουαπορινών είναι πάσης φύσεως διαταραχές της ακοής καθώς και η νόσος του Menière.

3.8. Ακουαπορίνες και εγκυμοσύνη

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (όπως και στην καρδιακή ανεπάρκεια και την κίρρωση) παρατηρείται αύξηση του όγκου του πλάσματος κατά 30–50%, αύξηση της καρδιακής παροχής και υπονατρίαμια. Οι καταστάσεις αυτές συνοδεύονται συνήθως από αυξημένη αποβολή νερού και όχι κατακράτηση, όπως συμβαίνει στην κύηση. Διάφορες θεωρίες έχουν αναπτυχθεί για να αιτιολογήσουν αυτό το φαινόμενο, οι οποίες υποστηρίζουν ότι η υπερέκφραση της AQP2 κατόπιν δράσης της βασοπρεσίνης στον υποδοχέα V2 αποτελεί την κυτταρική ερμηνεία της κατακράτησης νερού.³⁷ Πρόσφατα, η AQP8 εντοπίστηκε σε ανθρώπινες χοριοαμνιοτικές μεμβράνες, γεγονός που πιθανολογεί υποθέσεις για τη σημαντική συμμετοχή της στη διακίνηση και την ομοιοστάση του αμνιακού υγρού.¹⁹ Τέλος, η μετάβαση του εμβρύου από ένα υδατικό περιβάλλον όπως το ενδομητρικό στο γήινο περιβάλλον απαιτεί μηχανισμούς προσαρμογής, όπως για παράδειγμα η απορρόφηση του νερού που βρίσκεται μέσα στο αναπνευστικό σύστημα. Υπάρχουν ενδείξεις για συμμετοχή διαφόρων ακουαπορινών σε αυτούς τους πολύ σημαντικούς για την επιβίωση μηχανισμούς.³⁸

3.9. Ακουαπορίνες και καρκίνος

Ένα πολύ σημαντικό στάδιο της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων είναι η αγγειογένεση, η οποία περιλαμβάνει διάσπαση της θεμέλιας ουσίας, διόγκωση, μετανάστευση και διαφοροποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και επιστράτευση των περιενδοθηλιακών κυττάρων όπως είναι τα λιπώδη και τα λεία μυϊκά κύτταρα.³⁹ Η διαπερατότητα των μεμβρανών που βρίσκονται στα κύτταρα του ενδοθηλίου αποτελεί σημαντικό παράγοντα της νεοαγγείωσης και κατ'επέκταση της καρκινογένεσης, καθώς οι πρωτεΐνες του πλάσματος που εξαγγειώνονται δημιουργούν ένα προσωρινό υπόστρωμα για τα μεταναστεύοντα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ταυτόχρονα, η αυξημένη μετακίνηση νερού αποτελεί οδηγό-δύναμη για τη μετανάστευση αυτών των κυττάρων, ενώ

παράλληλα η είσοδος του νερού στο κύτταρο προκαλεί κίνηση των ελασματοποδίων και μετακίνηση του κυττάρου.³⁹ Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την πολύ μεγάλη σημασία των διαύλων νερού στην καρκινογένεση. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι τα οιστρογόνα που επάγουν την αγγειογένεση αυξάνουν την έκφραση του γονιδίου της AQP1.⁵ Η οριστική επιβεβαίωση της άμεσης σχέσης της AQP1 του ενδοθηλίου με την αγγειογένεση των όγκων επήλθε το 2005 από τους Saadoun et al.⁴⁰ Στην έρευνά τους, που δημοσιεύτηκε στο *Nature*, απέδειξαν ότι στα ποντίκια όπου αφαιρέθηκε γενετικά το γονίδιο της AQP1 μειώθηκε σημαντικά η αγγειογένεση του όγκου. Η παρατήρηση αυτή ανοίγει ένα νέο πεδίο στην έρευνα της παθοφυσιολογίας και της θεραπείας του καρκίνου.

3.10. Ακουαπορίνες και άλλα συστήματα

Εκτός από όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, οι ακουαπορίνες έχει βρεθεί ότι σχετίζονται και με άλλα συστήματα και βιολογικές λειτουργίες. Στα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι διαπιστωμένη η ύπαρξή της, αφού από αυτά έγινε η κλωνοποίηση της πρώτης ανθρώπινης ακουαπορίνης (AQP1).² Υπό μελέτη βρίσκεται η συσχέτισή της με παθολογικές καταστάσεις του αίματος, όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η AQP1 έχει εντοπιστεί και στα κύτταρα της επιδιδυμίδας αλλά και στα σπερματογόνα κύτταρα του ανθρώπου,^{2,41,42} γεγονός που την καθιστά σημαντική στη σπερματογένεση αλλά και την ομοιόσταση του νερού των σπερματοζωαρίων κατά την παραμονή τους στην επιδιδυμίδα. Επίσης, η λειτουργία της συσχετίζεται με την ομοιόσταση των γαμετών κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγής και τη διακίνηση νερού και ηλεκτρολυτών κατά τη διαδικασία της ψύξης και απόψυξης γαμετών ή γονιμοποιημένων κυττάρων σε περιπτώσεις τεχνητής γονιμοποίησης.⁴¹ Η συσχέτισή της με διαταραχές της ανδρικής γονιμότητας είναι υπό μελέτη. Τα μέχρι τώρα ευρήματα έχουν καταδείξει κυρίως τη σχέση της AQP7, που είναι διαπερατή στη γλυκερόλη, με τη λειτουργία και το μεταβολισμό των λιποκυττάρων.^{5,27,42-45} Σε ποντίκια με έλλειψη AQP7 παρατηρήθηκε τριπλάσια συγκέντρωση γλυκερόλης και διπλάσια τριγλυκεριδίων απ'ό,τι στα φυσιολογικά. Η παχυσαρκία συσχετίστηκε με αυτόν το διάλο,

όπως και ο σακχαρώδης διαβήτης, ο οποίος φαίνεται να επηρεάζει τον αμφιβληστροειδή –εκτός των άλλων– και μέσω διαταραχών στη λειτουργία της AQP9.⁴⁶ Ακόμα, οι AQP1, AQP3 και AQP7 φαίνεται να παίζουν ρόλο στην εφύγρυνση και τη σύσταση του δέρματος σε γλυκερόλη, οι οποίες είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τη σωστή λειτουργία του. Τέλος, οι ακουαπορίνες θεωρείται ότι είναι η πύλη εισόδου και εξόδου του CO₂ και των άλλων αερίων μορίων που συμμετέχουν στον κυτταρικό μεταβολισμό.

4. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Όπως φάνηκε από την περιγραφή της συμμετοχής των ακουαπορινών στη φυσιολογία και την παθοφυσιολογία διαφόρων οργάνων, ο ρόλος τους είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Η ανακάλυψή τους αποτέλεσε την απαρχή μιας σειράς ερευνών, με σκοπό την κατάδειξη της σχέσης μεταξύ της διαταραχής της λειτουργίας των ακουαπορινών και συγκεκριμένων νοσημάτων του ανθρώπου. Εκτός από ελάχιστες εξαιρέσεις, τα μέχρι τώρα σοβαρά στοιχεία έχουν ληφθεί από μελέτες μοντέλων ασθενειών σε ζώα. Ακόμη πιο συναρπαστική φαντάζει η εξερεύνηση των ακουαπορινών ως στόχων για νέα φάρμακα. Η ανακάλυψη πιθανών διεγερτών ή αναστολέων των ακουαπορινών είναι ενδεχόμενο μελλοντικά να φέρει επανάσταση στη θεραπεία παθολογικών καταστάσεων όπως το εγκεφαλικό και το πνευμονικό οίδημα, ο άποιος διαβήτης, η αθηρωμάτωση, η επιληψία, η κυστική ίνωση, το άσθμα, η παχυσαρκία, ο καταρράκτης, το γλαύκωμα, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η ηπατική ίνωση, ο ασκίτης, το ηπατονεφρικό σύνδρομο και κυρίως ο καρκίνος, αλλά και σε άλλες καταστάσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω. Προς αυτή την κατεύθυνση ήδη έχουν αρχίσει έρευνες και σύντομα αναμένονται τα αποτελέσματά τους.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ιδιαίτερες ευχαριστίες απευθύνονται στην επίκουρη Καθηγήτρια Φαρμακολογίας κυρία Σαρδέλη που συνέβαλε σημαντικά στη διόρθωση των ατελειών του κειμένου.

ABSTRACT

The role of aquaporins in water homeostasis and their relation with human systems

G. KOTSOVOLIS,¹ M. GIALA,² G. EFSTRATIADIS³

¹Postgraduate Education in Medical Research Methodology, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, ²Department of Anesthesiology, "AHEPA" University Hospital, Thessaloniki,

³University Department of Nephrology, "Hippokratation" General Hospital, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2009, 26(3):307–315

After a series of experiments, a protein was discovered on the membrane of the red blood cell with water channel characteristics, which was named "aquaporin". This discovery revolutionized the study of water movement between the cells and intercellular spaces of the human body which until then was thought to be carried out only by diffusion. Until today 13 different aquaporins have been identified in cells of various systems. Of special interest is the effort to find the relation between aquaporins and pathological conditions of which the pathophysiology is not clear. The conclusions reached from studies on animal experimental models show a possible relation between aquaporin dysfunction and diseases of the kidney, brain, lungs, eye, ear, the circulatory system, the gastrointestinal system and other systems. Stroke, pulmonary edema, diabetes insipidus, atheromatosis, epilepsy, cystic fibrosis, asthma, obesity, cataract, glaucoma, inflammatory bowel diseases, ascites and hepatorenal syndrome are some of the diseases that are connected with aquaporin disorder, according to present evidence. The possible relation of these water channels with tumor angiogenesis is very challenging. Many researchers have examined the possibility of intervention in the normal aquaporin function for therapeutic purposes, and believe that the discovery of drugs to stimulate or block the water channels will bring a new era in the treatment of many diseases. The purpose of this article is to review the experimental data on the role of aquaporins in water homeostasis and in the pathophysiology of various diseases

Key words: Aquaporins, Homeostasis, Systems, Water

Βιβλιογραφία

- GUYTON AC, HALL JE. *Textbook of medical physiology*. 9th ed. 1996:353–356
- LEE MD, KING LS, AGRE P. The aquaporin family of water channel proteins in clinical medicine. *Medicine (Baltimore)* 1997, 76:141–156
- CASTLE NA. Aquaporins as targets for drug discovery. *Drug Discov Today* 2005, 10:485–493
- SCHRIER RW, CADNAPAPHORNCHAI MA. Renal aquaporin water channels: From molecules to human disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2003, 81:117–131
- VERKMAN AS. More than just water channels: Unexpected cellular roles of aquaporins. *J Cell Sci* 2005, 118:3225–3232
- De GROOT BL, FRIGATO T, HELMS V, GRUBMULLER H. The mechanism of proton exclusion in the aquaporin-1 water channel. *J Mol Biol* 2003, 333:279–293
- NEMETH-CAHALAN KL, HALL JE. pH and calcium regulate the water permeability of aquaporin 0. *J Biol Chem* 2000, 275:6777–6782
- SIDHAYE V, HOFFERT JD, KING LS. cAMP has distinct acute and chronic effects on aquaporin-5 in lung epithelial cells. *J Biol Chem* 2005, 280:3590–3596
- MA T, VERKMAN AS. Aquaporin water channels in gastrointestinal physiology. *J Physiol* 1999, 517:317–326
- VERKMAN AS. Renal concentrating and diluting function in deficiency of specific aquaporin genes. *Exp Nephrol* 2002, 10:235–240
- KWON TH, HAGER H, NEJSUM LN, ANDERSEN ML, FROKIAER J, NIELSEN S. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *Semin Nephrol* 2001, 21:231–238
- DEVUYST O, NI J. Aquaporin-1 in the peritoneal membrane: Implications for water transport across capillaries and peritoneal dialysis. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1758:1078–1084
- BADAUT J, REGLIL. Distribution and possible roles of aquaporin 9 in the brain. *Neuroscience* 2004, 129:971–981
- VERKMAN AS, BINDER DK, BLOCH O, AUGUSTE K, PAPADOPOULOS MC. Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1758:1085–1093
- YAMADA K. Brain edema and aquaporin. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2005, 25:235–238
- KING LS. Surprises from the airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:14192–14194
- KING LS, AGRE P. Man is not a rodent: Aquaporins in the airways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001, 24:221–223
- PORTINCASA P, MOSCHETTA A, MAZZONE A, PALASCIANO G, SVELTO M, CALAMITA G. Water handling and aquaporins in bile formation: Recent advances and research trends. *J Hepatol* 2003, 39:864–874

19. WANG S, KALLICHANDA N, SONG W, RAMIREZ BA, ROSS MG. Expression of aquaporin-8 in human placenta and chorioamniotic membranes: Evidence of molecular mechanism for intramembranous amniotic fluid resorption. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185:1226–1231
20. KING LS, NIELSEN S, AGRE P. Respiratory aquaporins in lung inflammation: The night is young. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000, 22:8–10
21. STOENIOU MS, NI J, VERKAEREN C, DEBAIX H, JONAS JC, LAMEIRE N ET AL. Corticosteroids induce expression of aquaporin-1 and increase transcellular water transport in rat peritoneum. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:555–565
22. SMITH JJ, TRAVIS SM, GREENBERG EP, WELSH MJ. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996, 85:229–236
23. BOROK Z, VERKMAN AS. Lung edema clearance: 20 years of progress: Invited review: Role of aquaporin water channels in fluid transport in lung and airways. *J Appl Physiol* 2002, 93:2199–2206
24. 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, 525:771–779
25. HALES CA, DU HK, VOLOKHOV A, MOURFARREJ R, QUINN DA. Aquaporin channels may modulate ventilator-induced lung injury. *Respir Physiol Neurobiol* 2001, 124:159–166
26. HE ZQ, LIANG C, WANG H, WU ZG. Dysfunction of AQP7 in the periaortic fat: A novel trigger of atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2008, 70:92–95
27. MASYUK AI, LaRUSSO NF. Aquaporins in the hepatobiliary system. *Hepatology* 2006, 43:S75–S81
28. MATSUZAKI T, TAJIKA Y, ABLIMIT A, AOKI T, HAGIWARA H, TAKATA K. Aquaporins in the digestive system. *Med Electron Microsc* 2004, 37:71–80
29. MARINELLI RA, GRADILONE SA, CARRERAS FI, CALAMITA G, LEHMANN GL. Liver aquaporins: Significance in canalicular and ductal bile formation. *Ann Hepatol* 2004, 3:130–136
30. HILL AE, SHACHAR-HILL B, SHACHAR-HILL Y. What are aquaporins for? *J Membr Biol* 2004, 197:1–32
31. YANG B, SONG Y, ZHAO D, VERKMAN AS. Phenotype analysis of aquaporin-8 null mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005, 288:C1161–C1170
32. ZAHN A, MOEHLE C, LANGMANN T, EHEHALT R, AUTSCHBACH F, STREMMEL W ET AL. Aquaporin-8 expression is reduced in ileum and induced in colon of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2007, 13:1687–1695
33. ESTEVA-FONT C, BACCARO ME, FERNANDEZ-LLAMA P, SANS L, GUEVARA M, ARS E ET AL. Aquaporin-1 and aquaporin-2 urinary excretion in cirrhosis: Relationship with ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2006, 44:1555–1563
34. VERKMAN AS. Role of aquaporin water channels in eye function. *Exp Eye Res* 2003, 76:137–143
35. BEITZ E, ZENNER HP, SCHULTZ JE. Aquaporin-mediated fluid regulation in the inner ear. *Cell Mol Neurobiol* 2003, 23:315–329
36. MHATRE AN, STERN RE, LI J, LALWANI AK. Aquaporin 4 expression in the mammalian inner ear and its role in hearing. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 297:987–996
37. SCHRIER RW, CADNAPAPHORNCHAI MA, OHARA M. Water retention and aquaporins in heart failure, liver disease and pregnancy. *J R Soc Med* 2001, 94:265–269
38. ZELENINA M, ZELENIN S, APERIA A. Water channels (aquaporins) and their role for postnatal adaptation. *Pediatr Res* 2005, 57:47R–53R
39. CLAPP C, MARTINEZ DE LA ESCALERA G. Aquaporin-1: A novel promoter of tumor angiogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 2006, 17:1–2
40. 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
41. CHO YS, SVELTO M, CALAMITA G. Possible functional implications of aquaporin water channels in reproductive physiology and medically assisted procreation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003, 49:515–519
42. NICOTINA PA, ROMEO C, ARENA S, ARENA F, MAISANO D, ZUCCARELLO B. Immunoexpression of aquaporin-1 in adolescent varicocele testes: Possible significance for fluid reabsorption. *Urology* 2005, 65:149–152
43. RODRIGUEZ A, CATALAN V, GOMEZ-AMBROSI J, FRUHBECK G. Role of aquaporin-7 in the pathophysiological control of fat accumulation in mice. *FEBS Lett* 2006, 580:4771–4776
44. HIBUSET, MAEDA N, NAGASAWA A, FUNAHASHIT. Aquaporins and glycerol metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1758:1004–1011
45. FRUHBECK G, CATALAN V, GOMEZ-AMBROSI J, RODRIGUEZ A. Aquaporin-7 and glycerol permeability as novel obesity drug-target pathways. *Trends Pharmacol Sci* 2006, 27:345–347
46. IANDIEV I, PANNICKE T, REICHENBACH A, WIEDEMANN P, BRINGMANN A. Diabetes alters the localization of glial aquaporins in rat retina. *Neurosci Lett* 2007, 421:132–136

Corresponding author:

G. Kotsovolis, 15 Dagli street, GR-555 35 Pylaia, Thessaloniki, Greece
e-mail: gskotsos@yahoo.gr