
INTRODUCCIÓN

Hace varias décadas, se creía que el paso de moléculas de agua a través de las membranas biológicas se llevaba a cabo por difusión simple. Esta hipótesis tenía sentido debido al pequeño tamaño de las moléculas de agua. Sin embargo, células como las renales podían mantener un transporte de agua a altas velocidades y ser inhibido por moléculas de mercurio, lo cual hizo pensar en la existencia de unos “poros o conductos” que permitieran dicho proceso. Fue entonces cuando en 1985, Benga et al.⁽¹⁾ descubrieron una proteína en la membrana de los eritrocitos, que fue el primer canal de agua, hallazgo que fue publicado en 1986. En 1992, Peter Agre et al.^(1,2) encontraron la misma proteína, la purificaron y vieron además que la membrana plasmática de los eritrocitos tenía una alta densidad de estas proteínas y que la conferían una alta permeabilidad al paso de agua. La proteína se denominó en primer lugar CHIP28 y posteriormente a su clonaje y secuenciación fue sugerido el nombre de acuaporina 1 (AQP1), el cual fue adoptado oficialmente por la Organización del Genoma Humano en 1997. En 1994, los grupos de Agre y Verkman⁽²⁾ de forma independiente describieron que en el cerebro se expresaba una acuaporina cDNA específica en bastante alta cantidad. Esta molécula llamada en primer lugar, canal de agua insensible al mercurio (MIWC) por el grupo de Verkman fue después denominada acuaporina 4 (AQP4) y se localizó por inmunofluorescencia en ependimocitos y astrocitos del cerebro.

Las acuaporinas^(1,2,3,4,5) son una familia de proteínas integrales de membrana que facilitan el transporte rápido y altamente selectivo de moléculas de agua a través de las membranas plasmáticas celulares. Existen 14 tipos, de los cuales 8 transportan exclusivamente agua y el resto, las acuagliceroporinas, también glicerol y otros pequeños solutos polares. Todas poseen una estructura molecular común y las mutaciones en sus genes dan lugar a procesos fisiopatológicos conocidos, en cuyo mecanismo se está centrando la investigación actual. Sólo han sido identificadas en células cerebrales *in vivo* tres: la AQP1, la AQP4 y la AQP9⁽³⁾. La AQP1 está involucrada en la formación del líquido cefalorraquídeo y se encuentra presente en altas concentraciones en el plexo coroideo, tercer y cuarto ventrículos. La AQP9 se piensa que está

involucrada en procesos energéticos metabólicos que facilitarían la difusión del lactato de los astrocitos a las neuronas y participarían también en el aclaramiento del exceso de lactato en condiciones patológicas. La AQP4 es la más abundante de las tres y en la que nos centraremos en este trabajo, encontrándose principalmente en los podocitos astrocitarios y cuya función es controlar los movimientos de agua en el cerebro, se piensa que también está implicada en la formación del edema cerebral, migración astrocitaria, actividad neuronal y adhesión entre astrocitos y células endoteliales.

De esta forma, se plantea si existe una relación entre las alteraciones moleculares en las acuaporinas y diversos procesos fisiopatológicos del SNC donde éstas intervienen en el transporte selectivo de agua a través de las membranas plasmáticas.

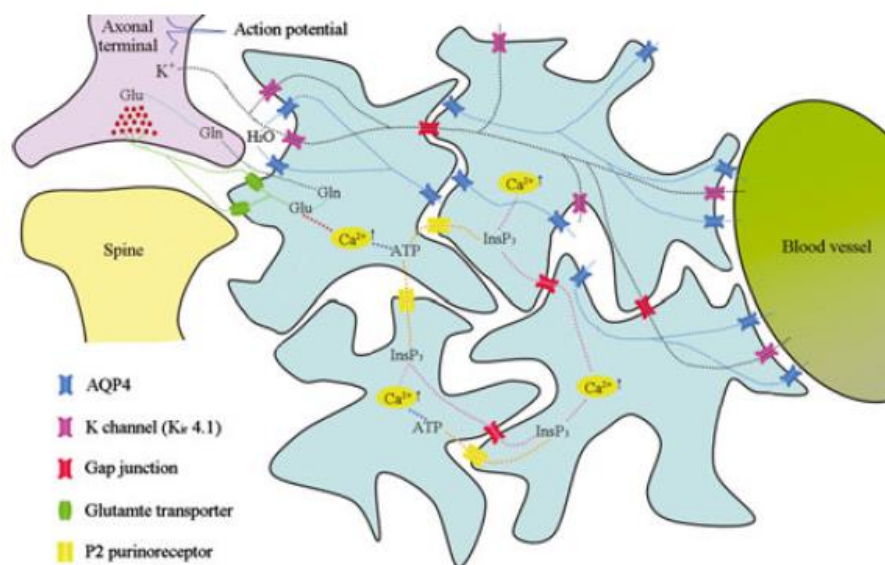


Figura 1: Los astrocitos regulan el intercambio de agua entre el cerebro, la sangre y el resto de compartimentos cerebrales a través de la AQP4. El aclaramiento de potasio y glutamato de la hendidura sináptica mediante el cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ hace que haya una carga de agua en los astrocitos y una disminución del espacio extracelular cerebral (ECS), por tanto, el papel de la AQP4 sería en este sentido facilitar el mantenimiento del espacio extracelular cerebral (ECS) durante la actividad sináptica, facilitando un flujo de salida de agua desde los astrocitos⁽²⁸⁾.

OBJETIVOS

1. Revisar la bibliografía existente en relación a las AQPs y su implicación en procesos fisiopatológicos del SNC.
2. Revisar cada uno de los procesos fisiopatológicos relacionados con las AQPs.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han consultado las siguientes bases de datos: “Pubmed” y “Cochrane”, en el intervalo de tiempo comprendido en los últimos cinco años y se han revisado con las siguientes palabras clave:

- “Aquaporin 1”
- “Aquaporin 1 and system nervous central”
- “Aquaporin 2”
- “Aquaporin 4”
- “Aquaporin 4 and system nervous central”
- “Aquaporin 4 and cerebrospinal fluid”
- “Aquaporin 4 and system nervous central and cerebrospinal fluid”
- “Aquaporin 1 and aquaporin 4”

RESULTADOS

- Con la búsqueda, “Aquaporin 1” se han obtenido 543 resultados.
- Con la búsqueda, “Aquaporin 1 and system nervous central” se han obtenido 11 resultados.
- Con la búsqueda, “Aquaporin 2” se han obtenido 422 resultados.
- Con la búsqueda, “Aquaporin 4” se han obtenido 776 resultados.
- Con la búsqueda, “Aquaporin 4 and system nervous central” se han obtenido 280 resultados.
- Con la búsqueda, “Aquaporin 4 and cerebrospinal fluid” se han obtenido 102 resultados.
- Con la búsqueda, “Aquaporin 4 and system nervous central and cerebrospinal fluid” se han obtenido 31 resultados.
- Con la búsqueda, “Aquaporin 1 and aquaporin 4” se han obtenido 71 resultados.

De todos ellos, se han seleccionado los más significativos y actualizados, obteniéndose treinta artículos, en los que se fundamenta este trabajo debido a que son los que mejor abordan el tema incluyendo datos sobre la estructura y localización de las moléculas de aquaporina y relación con la fisiopatología de la enfermedad que aborda cada uno de ellos y porque además, proceden de revistas con índice de impacto superior a 0.5 Así mismo, muchos de los artículos no elegidos se encuentran citados en la bibliografía seleccionada.

DISCUSIÓN

ESTRUCTURA Y LOCALIZACIÓN

La acuaporina 4^(2,4,5,6) se dispone en la membrana plasmática en forma de tetrámeros, cada monómero es de 30kDa, tienen seis dominios que rodean un poro, que contiene los residuos de Asparagina-Prolina-Alanina (NPA) y tiene un diámetro de 2,8Å, el cual es menos estrecho en las acuaporinas 3,7 y 9 (3,4Å) siendo éstas además transportadoras de glicerol. La gran selectividad por el agua a parte de deberse a la estrechez del poro, también es resultado de la carga positiva de un residuo de Arg muy conservado en el cuello de botella que impide el paso de cationes y de que los dipolos eléctricos formados por las hélices cortas de los bucles proporcionan cargas positivas que repelen cualquier protón que haya podido escaparse a través del poro.

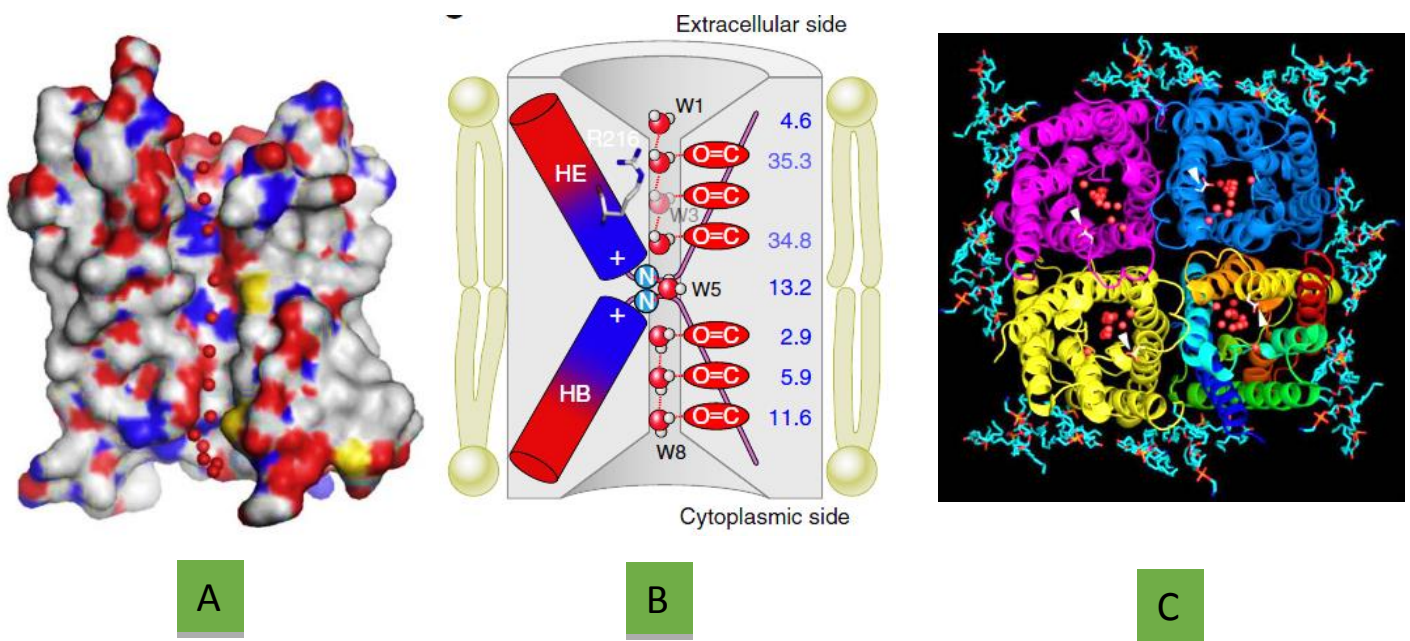


Figura 2: A) Monómero de AQP4, con el carbono en color gris, el oxígeno en rojo, el nitrógeno en azul y el sulfato en amarillo. Las moléculas de agua se representan como esferas de color rojo. B) La imagen muestra la AQP4 con 8 moléculas de agua (W1-W8). La estrechez del poro tiene un diámetro de 2.8Å, idéntica al diámetro de la molécula de agua. La Arg216 forma parte de esta estrechez. HE y HB son los dipolos eléctricos formados por hélices cortas que proporcionan cargas positivas. Las moléculas de agua forman enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua vecinas y con los oxígenos de las cadenas carboxílicas. El canal que se forma no conduce protones, ya que la molécula de agua central forma enlaces de hidrógeno transitorios con los dos grupos amida de los residuos del Asn. C) Tetrámero de AQP4⁽²⁾.

Los tetrámeros pueden encontrarse formando matrices u OAPs (matrices ortogonales de partículas). Su densidad en las membranas podocitarias está en

torno a las 500-600/ μm^2 y su función, aunque aún en estudio, parece ser la de aumentar la permeabilidad al agua, mejorar la adhesión celular, participar en la toxicidad del complemento (ya que se unen a C1q) y formar parte en la fisiopatología de la neuromielitis óptica^(2,4).

Existen dos isoformas^(2,4) de la AQP4, M1 o Aqp4a tiene 323 aminoácidos y no da lugar a OAPs. La isoforma M23 o Aqp4c posee 301 aminoácidos y en cambio, si forma OAPs.

El gen de la AQP1⁽¹⁾ se localiza en el brazo corto del cromosoma 7 mientras que el de la AQP4⁽⁴⁾ en el cromosoma 8. La distribución de la AQP4^(3,4) en nuestro organismo sería la siguiente: cerebro, área periventricular y área periacueductal, materia gris y blanca en el cordón espinal y en menor proporción en músculo esquelético, núcleo supraóptico, células parietales gástricas, células de sostén (astrocitos y epéndimo del sistema nervioso central, células de Müller en retina y células de Claudio-Hensen en el oído).

Así mismo, se conoce que la AQP4 mantiene una distribución polarizada^(2,5) en las membranas y se halla en altas concentraciones en los podocitos astrocitarios en el compartimento adluminal. Esta elevada concentración se debe a varios mecanismos de anclaje, entre ellos a su interacción con el DAPC que es el complejo de glucoproteínas asociadas a la distrofina (α -sintrofina, α -distrobrevina, α -dystroglicano). Actualmente se conoce que déficits en distrofina muestra un pool de AQP4 reducido.

PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS

Hidrocefalia crónica del adulto o hidrocefalia de presión normal (HPN)

La hidrocefalia es una acumulación anormal de líquido cefalorraquídeo (LCR) que aumenta la presión en el interior de la cavidad intracraneal y comprime el cerebro lesionándolo a veces de forma irreversible. Una variedad es la HPN caracterizada por acúmulo de LCR y presión normal, clínicamente se presenta con la triada de Hakim: demencia, incontinencia urinaria y marcha apráxica. Su etiología es desconocida pero la posibilidad de desarrollarla es

alta, sobre todo si el paciente ha sufrido una hemorragia subaracnoidea, una lesión traumática en la cabeza, una infección, un tumor o complicaciones de la cirugía⁽⁷⁾.

Este origen idiopático, ha motivado la aparición de diferentes estudios intentando encontrar una posible explicación fisiopatológica, relacionándola en algunos de ellos con alteraciones cuantitativas o estructurales de las moléculas de acuaporina, marcando por consiguiente el objetivo de clarificar si éstas son causa de la patología o si se trata de un mecanismo adaptativo de protección frente a la misma. Bloch et al.⁽⁷⁾, estudiaron ratones knockout AQP4 a los cuales se indujo una hidrocefalia mediante inyección de caolín en la cisterna magna, presentando una supervivencia menor que los de tipo salvaje, observándose así el papel protector de la AQP4. En cuanto a la AQP1, Silverberg et al.⁽⁸⁾ demostraron que la producción de LCR está disminuida en pacientes con HPN constituyendo un mecanismo adaptativo de defensa para evitar el incremento de la presión intracraneal (PIC). Mao et al.⁽⁹⁾, al inducir hidrocefalia con una inyección de caolín, los knockout AQP1 mostraron una reducción del 25% en la tasa de secreción de LCR, una reducción de la permeabilidad osmótica del epitelio del plexo coroideo y la disminución de la PIC. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la AQP1 facilita la secreción de líquido cefalorraquídeo en los ventrículos cerebrales por el plexo coroideo y el papel de posibles inhibidores de AQP1 en el tratamiento de la hidrocefalia.

Hipertensión intracraneal idiopática (HII)

También conocida como Hipertensión endocraneal benigna o Pseudotumor cerebri, es una patología que se caracteriza por afectar principalmente a mujeres jóvenes y cursar con cefalea y alteraciones visuales. El sobrepeso suele ser la regla llegando en ocasiones a tratarse de obesidad tipo II. En la RMN se observa una disminución del tamaño ventricular y los registros de presión del LCR presentan unas cifras superiores a los 20 mmHg.

Múltiples estudios han intentado relacionar la etiología de la enfermedad con variantes genéticas de la AQP4, incluidos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs). Kerty et al.⁽¹⁰⁾, utilizó una cohorte noruega y analizó la expresión génica

de los SNPs y los mecanismos responsables de la regulación post-transcripcional, no encontrando una asociación estadísticamente significativa. Fue atribuido, en gran medida, al limitado tamaño de la muestra (n=28). Tampoco halló resultados significativos en su estudio Friedman et al.⁽¹¹⁾. Este consistía en demostrar la presencia de anticuerpos anti-AQP4 en el LCR de pacientes con HII. Si obtuvieron resultados significativos en relación a la participación de la AQP1 en el peso, Stiebel-Kalish et al.⁽¹²⁾ demostrando que la deficiencia en AQP1 está asociada a un fallo en la ganancia de peso ya que los ratones knockout AQP1 que fueron alimentados con una dieta al 50% de materia grasa, sólo aumentaron un 4% su peso en comparación con los ratones de tipo salvaje que lo hicieron en un 46%.

Neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic

La NMO es una enfermedad autoinmune con afectación de la médula espinal y nervio óptico, presentando síntomas como ceguera, dolor ocular, dolor radicular, paraplejía, espasmos y alteraciones neurológicas. Se creía que formaba parte de la esclerosis múltiple, sin embargo, se ha descubierto que es una entidad diferente y que presenta la característica particular de tener anticuerpos anti-acuaporina 4 (IgG-NMO)^(13,17). Estos son predominantemente del subtipo inmuglobulina G1 y se unen a tres epítomos conformacionales tridimensionales en los bucles extracelulares de AQP4, produciendo daño astrocitario por citotoxicidad dependiente del complemento. Los epítomos de IgG específicos parecen estar localizados en los tres bucles extracelulares de AQP4. La IgG específica se une a ambos tetrámeros de AQP4 y a OAPs, aunque generalmente con mayor afinidad a OAPs^(14,15). Estos anti-IgG1 no cruzan la barrera hematoencefálica en sujetos normales pero si pueden atravesar la placenta y se ha demostrado que son sintetizados fuera del SNC⁽¹⁶⁾. Los canales de acuaporina 4 están presentes en los astrocitos y son diana de una activación del sistema inmune, mediada principalmente por linfocitos T y B y el sistema del complemento^(13,16).

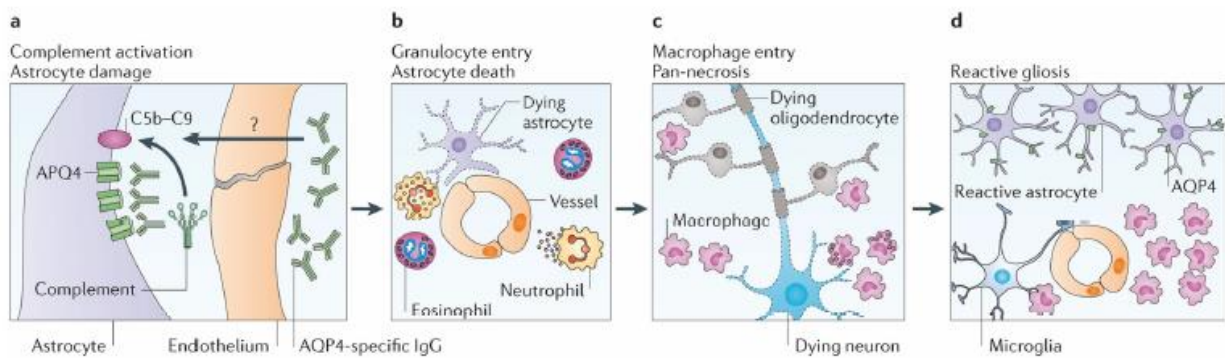


Figura 3: a) La IgG específica de la AQP4 entra en el SNC y se une a AQP4 en los podocitos astrocitarios. El complemento se activa a través de la vía clásica depositando el complejo C5b-C9 en las membranas plasmáticas de las células astrocitarias. b) Los componentes del complemento activados atraen a los leucocitos periféricos (principalmente neutrófilos y eosinófilos) al foco de la lesión, que degranulan, causando la muerte de los astrocitos. c) Las quimioquinas (de los astrocitos que mueren y los leucocitos activados) atraen a los macrófagos, causando la muerte de los oligodendrocitos y de las neuronas. d) La microglía se dirige a la lesión así como los astrocitos reactivos, que expresan AQP4 y forman una cicatriz glial. El núcleo de la lesión es necrótico con un infiltrado de macrófagos⁽⁴⁾.

El diagnóstico se basa en los criterios publicados en 2006 por Wingerchuk y basta con la presencia de dos de ellos para realizar el diagnóstico. Incluyen; presencia de alteraciones de señal en la medula en la resonancia magnética, anticuerpos anti-acuaporina 4 positivos y exclusión del diagnóstico de esclerosis múltiple⁽¹³⁾.

A nivel molecular, en la NMO se conocen mutaciones *missense* presentes en dos diferentes alelos en los residuos de Arg19 que pueden dar lugar a cambios en la estructura de la isoforma M1 de la AQP4 en el extremo N-terminal o afectar a la regulación de los procesos de transcripción y traducción de la isoforma M23. En cuanto a la isoforma M1, las mutaciones *missense* que dan lugar a proteínas truncadas afectan desde el residuo 17 al 21 (Cys-Ser-Arg-Glu-Ser) y dan lugar a fallos en la formación de los OAPs. Los residuos de arginina adyacentes a los pares de cisteínas en el extremo N-terminal son un lugar frecuente de palmitolación de proteínas de las membranas plasmáticas. Se piensa que aminoácidos, tales como arginina o lisina, facilitan la palmitolación. Así mismo, la palmitolación de la AQP4 puede impedir la interacción molecular entre los tetrámeros que se requieren para la formación de OAPs^(18,19).

Actualmente, las terapias para tratar la NMO se basan en la utilización de inmunomoduladores (como Rituximab) e inmunosupresores (por ejemplo, esteroides y azatioprina)⁽¹³⁾. Otras estrategias serían la utilización de Eculizumab o bien de Aquaporinab^(6,13), un anticuerpo monoclonal de alta afinidad dirigido específicamente contra los AQP4-IgG específicos, que se une con firmeza a la AQP4 por mutación de su región Fc para eliminar la citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) y complemento (CDC). Además Aquaporinab no interfiere con la permeabilidad al agua en los canales de acuaporina de los astrocitos y su toxicidad es mínima al ser altamente selectivo. Se puede utilizar tanto en la fase aguda, para detener la progresión de la enfermedad; como en la de mantenimiento, reduciendo la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones⁽²⁰⁾.

Edema cerebral

El edema vasogénico aparece cuando existe un daño de la barrera hematoencefálica y como consecuencia el agua y algunas proteínas plasmáticas entran al parénquima cerebral, seguido este proceso de un desbalance en la presión hidrostática, es por tanto, primordialmente una expansión del espacio intersticial. La evidencia de que la AQP4 participa en la eliminación de líquido intracerebral se basaría en que la infusión de LCR en animales de experimentación deficientes en AQP4 da lugar a un incremento de la PIC y que este incremento es mayor en animales de experimentación donde la AQP4 está completamente ausente^(21,23).

El edema citotóxico ocurre cuando hay acumulación de agua en el citosol, a consecuencia de perturbaciones en la distribución normal de iones y osmolitos orgánicos a consecuencia de situaciones patológicas. Un hallazgo importante es la hinchazón de los podocitos astrocitarios, que es donde se encuentran los canales de AQP4. Ratones de laboratorio con canales de AQP4, ataque isquémico cerebral y meningitis bacteriana mostraron un descenso del edema cerebral. La acidosis láctica también juega un papel importante en el edema citotóxico. En ratas de laboratorio, se ha observado la hinchazón de astrocitos producida por el ácido láctico y un incremento de la expresión de AQP4 y de la permeabilidad de la AQP9⁽⁹⁾.

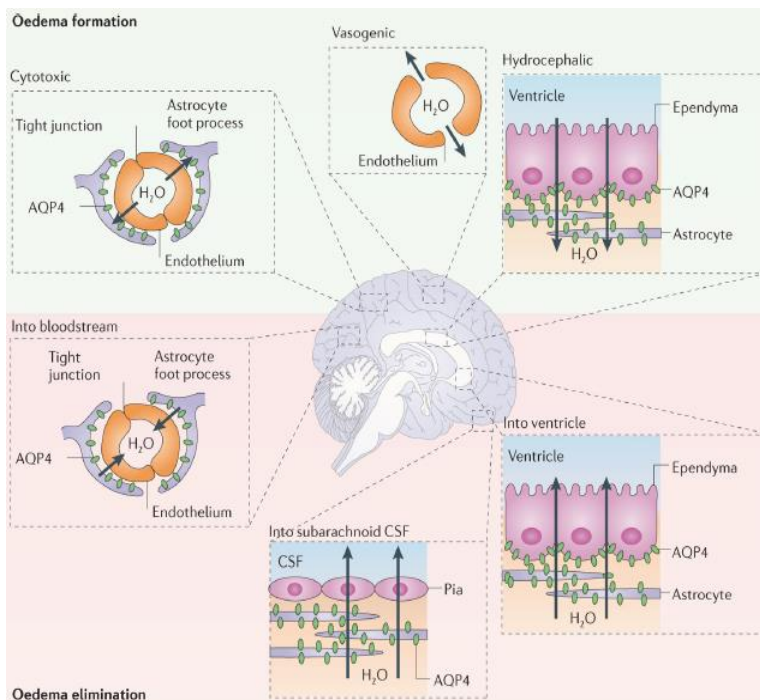


Figura 4: En el edema citotóxico, el agua entra en el SNC a través de la AQP4 que se encuentra en los podocitos de los astrocitos perivascularales. En el edema vasogénico, la entrada de agua en el SNC es AQP4 independiente y se produce a través de los espacios intercelulares. En la hidrocefalia, el agua entra en el cerebro a través AQP4 en las células endimarias y astrocitos subependimarios. El edema se elimina a través de tres rutas AQP4 dependientes: a partir de los podocitos de los astrocitos al torrente sanguíneo, a través los podocitos astrocitarios y células subpiales al LCR subaracnoideo y a través de podocitos astrocitarios subependimarios y el ependimo al ventrículo⁽⁴⁾.

Otros procesos implicados

Durante la **isquemia**, los tejidos se ven desprovistos de su aporte de oxígeno y glucosa necesarios para llevar a cabo sus procesos metabólicos y energéticos dando lugar a una alteración de la bomba $ATPaseNa^+/K^+$ aumentando los niveles intracelulares de Na^+ y los extracelulares de K^+ . En el cerebro, el exceso de K^+ extracelular es regulado por los astrocitos a través de sus uniones estrechas. Pero en situación de isquemia, este proceso se ve comprometido y el K^+ se acumula en su interior, atrayendo también al Cl^- para mantener la electronegatividad y al agua que sigue su potencial químico, incrementando aún más el volumen del astrocito. A su vez, también puede ocurrir, que la parte de la glucosa remanente se transforme por la vía anaerobia en lactato como se ha demostrado en diversos estudios in vitro en los que además se ha visto que este exceso de lactato aumenta la expresión de AQP4⁽²²⁾.

En los **traumatismos cerebrales y medulares**, puede aparecer una alteración en la secreción de la hormona antidiurética⁽²¹⁾ que genera hiponatremia y contribuye a aumentar el edema. La expresión de la AQP4 en estos casos, se encuentra aumentada.

Los **astrocitomas** son los tumores primarios del sistema nervioso central más comunes. Histológicamente, se clasifican en cuatro grados (I-IV) según su malignidad, siendo el tipo IV (glioblastoma multiforme) el más frecuente y agresivo. En el estudio realizado por Isoardo et al⁽²⁴⁾ se demuestra una alta expresión de AQP4 en los astrocitomas, principalmente en el glioblastoma multiforme y se explica la relación que puede existir entre la AQP4 y los ataques epilépticos que sufren los pacientes con este tumor, comprobándose que una expresión reducida de AQP4, se asocia a un menor riesgo de convulsiones en estos pacientes. Otros estudios se centraron en la invasión y migración de células cancerosas como el llevado a cabo por Ding et al^(25,26), donde la reducción de la AQP4 inhibe la expresión de MMP-2 (cuyos niveles cuando están elevados se correlacionan con invasión celular y metástasis).

En los **meningiomas**, aproximadamente el 60% de los pacientes desarrollan edema peritumoral, que es una importante complicación del mismo agravando la sintomatología del paciente. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) tiene entre sus funciones incrementar la permeabilidad vascular e inducir angiogénesis, que guarda relación con la formación del edema en los meningiomas y a su vez la expresión de la AQP4 está en relación con dicho factor. Relacionando estos conceptos se encuentra el estudio de Wang et al⁽²⁷⁾, donde se demostró que la AQP4 y el VEGF están regulados a la alza en el en los pacientes con edema peritumoral y que el VEGF era capaz de penetrar en este área e inducir el edema, pero el mecanismo exacto por el cual se produce la interacción con la AQP4 aún no está claro.

La **enfermedad de Alzheimer** es la forma más común de demencia. Se trata de un trastorno neurodegenerativo progresivo que se caracteriza por la presencia de depósitos de material amiloide en el cerebro y la reducción progresiva de la producción cerebral de acetilcolina que condiciona un deterioro

en las actividades mentales vinculadas con la memoria y el pensamiento. En el estudio de Wilcock et al⁽²⁸⁾, se demostró la reducción de AQP4, canales de potasio Kir4.1 y distrofina en autopsias cerebrales de estos pacientes. En el estudio de Xiao et al⁽²⁹⁾, se comprobó, *in vivo*, cómo la supresión del gen de la AQP4, impide el aclaramiento de β -amiloide del parénquima cerebral y exacerba los problemas en el aprendizaje y memoria.

La **enfermedad de Parkinson** es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la presencia de temblor, bradicinesia, inestabilidad de la marcha y rigidez. Intentando relacionar su fisiopatología con las AQP4, el estudio de Xiao et al⁽²⁹⁾, demostró en el plasma de estos pacientes un descenso en los niveles del mRNA de la AQP4, en comparación con sujetos normales. Así mismo, la delección del gen de la AQP4 da lugar a una pérdida de neuronas dopaminérgicas e inflamación de la microglia.

Existen evidencias que relacionan la patogénesis de la **depresión** con la neurogénesis del hipocampo, de hecho, fármacos como la fluoxetina, promueven este proceso. La delección del gen de la AQP4 suprime lo anterior como se ha podido comprobar en animales de experimentación⁽²⁹⁾.

La **mielinolisis central pontina** es un trastorno caracterizado por la desmielinización de la sustancia blanca cerebral, sobre todo en el tronco del encéfalo. En el estudio de Popescu et al⁽³⁰⁾, se plantea la hipótesis de que en algunos pacientes la pérdida de la AQP1 y AQP4 podría representar un mecanismo de protección por el cual los astrocitos evitan la pérdida de agua y previenen la activación de la apoptosis desencadenada por el descenso del volumen celular.

Se ha podido demostrar la relación que existe entre el **edema** y la hiperexcitabilidad⁽²¹⁾. Un estudio *in vitro*, que explica el mecanismo por el cual la hiponatremia ocasiona un aumento de volumen de los astrocitos que reduce el espacio extracelular e induce crisis convulsivas. Otro estudio plantea que la furosemida, que inhibe el cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, aumenta el volumen de los astrocitos, acumulando K^+ y dando lugar a hiperexcitabilidad neuronal. Por último se demostró que los ratones knockout sin AQP4, eran más susceptibles

al pentilentetrazol que los ratones control, presentando unas convulsiones de mayor duración, de menor umbral de aparición pero de menor tasa de mortalidad, ya que se libera el exceso de K^+ al espacio extracelular y la capacidad de los astrocitos es reducida⁽²¹⁾.

La **encefalopatía hepática** se trata de un trastorno en el cual se produce un empeoramiento de la función cerebral que acontece cuando el hígado ya no es capaz de eliminar las sustancias tóxicas de la sangre. El amoníaco, que es producido por el cuerpo cuando las proteínas se digieren, es una de las sustancias dañinas que normalmente el hígado transforma en inofensiva y en el cerebro solamente los astrocitos eliminan el exceso de amonio ya que poseen la enzima glutamina-sintetasa que hace que el amonio se derive a la síntesis de glutamina. Como consecuencia de la hiperamonemia que da lugar esta enfermedad, se produce un cuadro de estrés oxidativo, daño en las membranas celulares y daño mitocondrial, sobrecarga de agua e iones que causan edema. En animales de experimentación, se ha encontrado en sus astrocitos daño mitocondrial que induce sobreexpresión de AQP4 que puede favorecer el edema característico de esta enfermedad⁽²¹⁾.

CONCLUSIÓN

El descubrimiento de las acuaporinas ha supuesto una nueva diana en el estudio de la fisiopatología, de determinadas entidades mórbidas del SNC como la hidrocefalia, hipertensión intracraneal idiopática, edema, tumores cerebrales, epilepsia o isquemia, entre otras, suponiendo además una nueva línea de investigación a nivel molecular para comprender los mecanismos por los cuáles se producen y poder desarrollar así nuevas opciones terapéuticas para estas enfermedades. Pero, a pesar de los estudios actuales y los conocimientos que estos han aportado, se requieren a día de hoy, un incremento de los mismos y del tamaño muestral de algunos, para comprender mejor tales procesos.

Bibliografía

1. Benga G. The first discovered water channel protein, later called aquaporin 1: Molecular characteristics, functions and medical implications. *Molecular Aspects of Medicine*. 2012. 33: 518-534.
2. Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev*. 2013. 93: 1543-1562.
3. Cui Y, Bastien DA. Water transport in human aquaporin-4: Molecular dynamics (MD) simulations. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011. 412: 654-659.
4. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2013. 14(4): 265-277.
5. Lacovetta C, Rudloff E, Kirby R. *The role of aquaporin 4 in the brain*. *Vet Clin Pathol*. 2012. 32-34.
6. Verkman A.S. Aquaporins in Clinical Medicine. *Annu Rev Med*. 2012.63: 303-3016.
7. Filippidis AS, Kalani MYS, Rekte HL. Hydrocephalus and Aquaporins: The Role of Aquaporin-4. *Acta Neurochir Suppl*. 2012. 113:55-58.
8. Kalani MYS, Filippidis AS, Rekte HL. Hydrocephalus and Aquaporins: The Role of Aquaporin-1. *Acta Neurochir Suppl*. 2012. 113: 51-54.
9. Francesca B, Rezzani R. Aquaporin and Blood Brain Barrier. *Current Neuropharmacology*. 2010. 8: 92-96.
10. Kerty E, Heuser K, Indahl UG, Berg PR, Nakken S, Lien S, Omholt SW, Ottersen OP, Nagelhus EA. Is the brain water channel aquaporin-4 pathogenetic factor in idiopathic intracranial hypertension? Results from combined clinical and genetic study in a Norwegian cohort. *Acta Ophthalmologica*. 2013. 91: 88-91.
11. Friedman DI. Aquaporin-4 antibodies and idiopathic intracranial hypertension: the jury is in and the channels are out. *Cephalalgia*. 2012. 32(3): 183-184.
12. Stiebel-Kalish H, Eyal S, Steiner I. The role of aquaporin-1 in idiopathic and drug-induced intracranial hypertension. *Medical Hypotheses*. 2013. 81: 1059-1062.
13. Arias-Gonzalez NP, Valencia-Paredes D. Neuromielitis óptica, anticuerpos anti-acuaporina 4. *Revista Médica MD*. 2014. 6:58-61.

14. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2012; 11:535–544.
15. Marios C, Papadopoulos, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2013. 14(4): 265-277.
16. Bukhari W, Barnett MH, Prain K, Broadley SA. Molecular pathogenesis of neuromyelitis optica. *International Journal of Molecular Sciences.* 2012. 13: 12970-12993.
17. Benavente Emilio, Paira Sergio. Neuromyelitis Optica-AQP4: An Update. *Curr Rheumatol Rep.* 2011.13: 496-505.
18. Matiello M, Schaefer-Klein JL, Hebrink DD, Kingsbury DJ, Atkinson EJ, Weinshenker BG. Genetic analysis of aquaporin-4 in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2011. 77: 1149-1155.
19. Crane JM, Rossi A, Gupta T, Bennett JL, Verkman AS. Orthogonal array formation by human aquaporin-4: Examination of neuromyelitis optica-associated aquaporin-4 polymorphisms. *J Neuroimmunol.* 2011. 236(1-2): 93-98.
20. Ratelade J, Verkman AS. Neuromyelitis optica: Aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012. 44(9): 1519-1530.
21. López-Domínguez A, Pasantes H. Aquaporinas y Edema cerebral. *REB.* 2009. 28(4): 132-140.
22. Zador Z, Stiver S, Wang V, Manley GT. Role of Aquaporin-4 in cerebral edema and Stroke. *Handb Exp Pharmacol.* 2009. 190:159-170.
23. Tourdias T, Mori N, Dragonu L, Cassagno N, Boiziau C, Aussudre J, Brochet B, Moonen C, Petry KG, Dousset V. Differential aquaporin 4 expression during edema build-up and resolution phases of brain inflammation. *Journal of Neuroinflammation.* 2011. 8: 143.
24. Isoardo G, Morra I, Chiarle G, Audrito V, Deaglio S, Melcarne A et al. Different Aquaporin-4 expression in glioblastoma multiforme patients with and without seizures. *Molecular Medicine.* 2012. 18: 1147-1151.
25. Ting Ding, Yongjie MA, Wenliang LI, Xiaoli LIU, Guoguang YING, Li FU, Feng GU. Role of aquaporin-4 in the regulation of migration and invasion of human glioma cells. *International Journal of Oncology.* 2011. 38: 1521-1531.
26. Ting Ding, Feng Gu, Li Fu, Yong-Jie Ma. Aquaporin-4 in glioma invasion and an analysis of molecular mechanisms. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2010. 17: 1359-1361.

27. Wang P, Ni RY, Chen MN, Mou KJ, Mao Q, Liu YH. Expression of aquaporin-4 in human supratentorial meningiomas with peritumoral brain edema and correlation of VEGF with edema formation. *Genetics and Molecular Research*. 2011. 10(3): 2165-2171.
28. Wilcock DM, Vitek MP, Colton CA. Vascular amyloid alters astrocytic water and potassium channels in mouse models and humans with Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2009. 159(3): 1055-1069.
29. Xiao M, Hu G. Involvement of aquaporin-4 in astrocyte function and neuropsychiatric disorders. *Neuroscience & Therapeutics*. 2014. 20: 385-390.
30. Popescu BFG, Bunyan RF, Guo Y, Parisi JE, Lennon VA, Lucchinetti CF. Evidence of aquaporin involvement in human central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathologica Communications*. 2013. 1:40.