

Artigo de Atualização

O papel da Aquaporina-4 no Edema Cerebral

The role of Aquaporine-4 in Cerebral Edema

Romeiro RR¹, Teixeira AL², Romano-Silva MA³, De Marco LA⁴, Correa H⁵

RESUMO

O edema cerebral, devido a suas repercussões sobre a morbidade e mortalidade de milhões de pacientes em todo o mundo, ainda constitui um desafio para a medicina. A última década trouxe novos conhecimentos sobre como a água transita pelas diversas interfaces de membrana no cérebro. Hoje sabemos que várias proteínas que formam canais estão envolvidas na redistribuição de volumes de água pelo tecido cerebral. Essas proteínas, chamadas aquaporinas, descobertas em 1992, estão elucidando diversos mecanismos da distribuição de água no cérebro e, possivelmente, serão alvos para novos fármacos com ação potencial sobre o edema cerebral. Nossa expectativa sobre essas possibilidades é reforçada pelo conhecimento de que, há muitos anos, já manipulamos proteínas similares usando fármacos hoje bem conhecidos.

Unitermos: Canais de água, Aquaporinas, Aquaporina 4, Edema cerebral.

Citação: Romeiro RR, Teixeira AL, Romano-Silva MA, DE Marco LA, Correa H. O papel da Aquaporina-4 no edema cerebral. Rev Neurocienc 2006; 14(4):220-224.

SUMMARY

The brain edema constitutes an important challenge to Medicine because of its effects in mortality and morbidity of millions of patients worldwide. The last decade brought new data about whereby water passes through different brain membranes. It's been demonstrated that several protein-forming channels are involved in the redistribution of water by brain tissue. These proteins, named aquaporins, described in 1992, have been useful to understand the mechanisms of water transfer in the brain and most probably, will be the target of new drugs that could be used to treat brain edema. For many years we have been using well known drugs that act on analogous proteins and it is expected that we will be able to further our therapeutic approaches to brain edema.

Keywords: Water channels, Aquaporins, Aquaporin 4, Brain edema.

Citation: Romeiro RR, Teixeira AL, Romano-Silva MA, DE Marco LA, Correa H. The role of Aquaporine-4 in Cerebral Edema. Rev Neurocienc 2006; 14(4):220-224.

INTRODUÇÃO

O edema cerebral está entre os principais fatores envolvidos nas evoluções desfavoráveis de pacientes acometidos por doenças cerebrovasculares e por traumas cranianos. Sua compreensão, dentro de uma perspectiva molecular, é fundamental e abre novas janelas de conhecimento, incluindo o desenvolvimento de novos fármacos e estratégias terapêuticas. Nesta

revisão narrativa vamos discutir principalmente as proteínas que formam canais específicos de água, chamadas aquaporinas, e em particular a aquaporina-4, e sua possível participação no edema cerebral.

O Edema Cerebral

A água cerebral está distribuída em três grandes

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da UFMG.

1 - *Doutorando pelo programa de Pós-Graduação em Biologia Celular - ICB-UFMG.*

2 - *Professor Adjunto-Doutor, Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina-UFMG*

3 - *Professor Adjunto-Doutor, Livre-docente, Departamento de Farmacologia - ICB-UFMG*

4 - *Professor Titular, Departamento de Farmacologia - ICB-UFMG*

5 - *Professor Adjunto-Doutor, Departamento de Saúde Mental - Faculdade de Medicina-UFMG.*

Endereço para correspondência: Professor Humberto Corrêa - Faculdade de Medicina- Departamento de Saúde Mental. Avenida Alfredo Balena, 190. Belo Horizonte, Minas Gerais. CEP:30130-100

Trabalho recebido em 31/03/05. Aprovado em 16/05/06

compartimentos: liquórico, parenquimatoso e intravascular. Ao nível ultra-estrutural ela pode estar livre no espaço intravascular como componente do plasma, livre no espaço intersticial, livre nas cavidades liquóricas e ainda limitada por membranas, no espaço intracelular.

Em condições fisiológicas a água intravascular ultrapassa as duas membranas da célula endotelial, a adluminal e a abluminal, atingindo o espaço da matriz extracelular; distribui-se por esse espaço e daí ultrapassa a membrana das células do parênquima alcançando o espaço intracelular.

O edema cerebral decorre de um desequilíbrio na dinâmica de água no encéfalo ocasionando o acúmulo dela em seu meio extracelular e/ou intracelular. De fato, a água pode vazar pelas junções que ocluem o espaço entre as células endoteliais junto com proteínas plasmáticas e encharcar o meio extracelular. A água pode também acumular no interior das células por falha dos canais iônicos e mecanismos de bomba protéicas que deslocam íons a custa de dispêndio de energia. Um mecanismo de perda continuada de sódio pelos neurônios com captação deste pelo astrócito também é apontado como processo básico de formação de edema¹⁻³.

O acúmulo de água leva ao inchaço do órgão, que não dispõe de espaços de reserva, pois se encontra em seu recipiente rígido craniano, levando à redução da quantidade de sangue que chega ao cérebro^{1,4}. Um cérebro de 1350g possui 5% de seu peso como conteúdo de sangue e em sua malha vascular cerca de 67,5 ml estão continuamente circulando. Um aumento de um volume particular dentro da caixa craniana só ocorre com redução de outro e assim, a expansão pelo intumescimento tecidual gera redução de volume liquórico e, posteriormente, redução de volume sanguíneo circulante⁵.

Os Canais protéicos específicos que transportam água através da Membrana: as aquaporinas.

A hipótese de que a água ultrapassava a membrana por canais protéicos específicos foi primeiramente postulada por Overton, em 1870. Entretanto, apenas em 1992, Agre *et al.*⁶ clonaram uma proteína de hemácias conhecida como CHIP 28 (do inglês: "Channel Integral Protein" de 28 KD) e transfectaram para oócitos de *Xenopus laevis*. Esses autores observaram que esses oócitos adquiriram alta permeabilidade à água, identificando a primeira Aquaporina, a Aquaporina-1, protótipo das posteriormente descritas.

Hoje, mais de duzentas aquaporinas foram identificadas em centenas de espécies de seres vivos, incluindo bactérias, fungos, invertebrados e mamíferos, incluindo o ser humano⁷. Há uma seqüência de aminoácidos, Asparagina - Prolina - Alanina que é a assinatura da família, o motivo NPA (as letras símbolos da Asparagina - Prolina

- Alanina). Esse motivo NPA está presente em todos os membros da família tendo sido preservado filogeneticamente. No ser humano, 13 diferentes aquaporinas (denominadas de Aqp 0 até Aqp 12) foram descritas e são expressas nos mais variados tecidos como, por exemplo, no epitélio do cristalino, córnea, rins, pulmões, tecido adiposo, testículo, pâncreas, fígado, intestino e cérebro, entre outros⁸.

A família das aquaporinas apresenta duas subfamílias, a das aquaporinas e a das aquagliceroporinas. A primeira permeável somente à água, a segunda permeável também a glicerol, uréia e outros solutos. Estruturalmente a subfamília com permeabilidade exclusiva para a água apresenta seis domínios transmembrana formando seis alfa-hélices com cinco alças de conexão A, B, C, D e E. As alças B e E contêm os motivos NPA(s) e se dobram para o interior da molécula formando um poro estreito. Estas dobraduras de alças dão à molécula uma conformação em ampulheta e na região de constrição do canal os motivos NPA ficam pareados. As asparaginas, bastante hidrofílicas, são os aminoácidos centrais do canal, cada uma pareando-se com seu homólogo da alça oposta e formando a região do poro do canal com cerca de 3 Å^{6,9}.

Essa estrutura faz com que a molécula de aquaporina forme um túnel eletrostático onde a molécula de água em movimento browniano no meio extracelular encontra paredes hidrofóbicas no cone externo da molécula. Na região de constrição são-lhe expostos dois terminais amins não saturados propícios a formar pontes de hidrogênio. Quando se formam as pontes, o dipolo da água se alinha às duas moléculas de asparagina e a molécula passa para o outro lado do canal^{10,11}. Esse transporte respeita uma ordem de quase iso-osmolaridade, não havendo gasto de ATP. Essa estrutura altamente especializada é bastante seletiva e não permite a entrada de quaisquer outras moléculas ou mesmo íons como os íons hidrogênio¹¹⁻¹³.

As Aquaporinas no tecido Cerebral e a Aquaporina-4

Aquaporinas dos tipos 1, 3, 4, 5, 8, 9 e 11 foram identificadas no tecido cerebral em diferentes células e localizações¹⁴, como podemos ver na Tabela 1.

A Aquaporina que apresenta maior distribuição no cérebro é a Aquaporina-4^{14,15}. O gene da aquaporina-4 localiza-se no cromossomo 18, lócus 18q11.2-18q12.1, sendo composto de 963 pares de bases divididos em quatro éxons que codificam 127, 55, 27 e 92 aminoácidos separados por íntrons de 0.8, 0.3 e 5.2 kb. Um éxon (0) zero pode estar presente no sentido "upstream" e o resultado de sua tradução é uma isoforma longa¹⁶.

A aquaporina-4 pesa 34 KD com seqüências de 301 a 323 aminoácidos dependendo de sua isoforma

Tabela 1. Tipos e Localização das Aquaporinas Presentes no Cérebro Humano.

Tipo de Aquaporina	Permeabilidade	Localização
Aqp 1	Água	Células do epitélio do plexo coróide.
Aqp 3	Água, glicerol, uréia.	Neurônios e astrócitos.
Aqp 4	Água, insensível a mercúrio.	Astrócitos e célula endotelial cerebral.
Aqp 5	Água	Astrócitos e células do epêndima.
Aqp 8	Água, lactato.	Neurônios.
Aqp 9	Água, glicerol, lactato	Astrócitos e neurônios catecolaminérgicos.
Aqp 11	Água, glicerol	No cérebro, localização não especificada.

e pode ainda ser glicosilada¹⁷. O cloreto de mercúrio é capaz de bloquear as proteínas formadoras de canal de água, com exceção da aquaporina-4, que não possui na posição 189 (Cys¹⁸⁹) uma cisteína¹⁸. Na aquaporina-4 o chumbo teria a ação de aumentar a permeabilidade e a este mecanismo atribui-se a causa do edema cerebral observado nos casos de intoxicação pelo chumbo¹⁹. A fosforilação da Ser¹¹¹ pela Ca⁺/Calmodulina Kinase estaria envolvida no processo de aumento de permeabilidade das células astrocíticas, sem aumento da expressão da aquaporina-4^{19,20}.

A Topografia da Aquaporina-4 nas Estruturas Glioneural e Gliovascular

A aquaporina-4 distribui-se de modo irregular na membrana do astrócito e demonstra polaridade. Marcação pela técnica de *imunogold* mostra um enriquecimento das membranas em contato com os microvasos cerebrais e espaços subaracnóides e uma baixa, porém significativa quantidade, presente na membrana que se volta para o ambiente sináptico. Da mesma forma, um canal retificador de potássio, o Kir 4.1, dispõe-se na face da membrana voltada para a célula endotelial. Existe, portanto, uma coexistência topográfica desses dois canais²¹. Estudos mostraram a existência de um motivo comum nessas duas proteínas e ensaios posteriores demonstraram que ambos os canais ancoram-se em uma alfa sintrofina através de domínios PDZ semelhantes²². As células endoteliais exibem bem menos aquaporina-4, porém a exibem em ambas as membranas, adluminal e abluminal²³⁻²⁵.

Essa distribuição polarizada da Aquaporina-4 per-

mite que a sinalização por fosforilação reversível possa ser um método de manipulação e distribuição de Aquaporina-4 nos astrócitos e nas células endoteliais.

Ancoramento a Proteínas do Citoesqueleto

A alfa-sintrofina é uma proteína do grupo das distrofinas que serve de região para ancoramento da Aquaporina-4²³ e também para o canal retificador de potássio do tipo Kir 4.1.

A alfa-sintrofina liga-se a uma alfa-distrobrevina no interior da célula que está associada a um beta-distroglicano da membrana celular com domínios intra e extra citoplasmáticos²⁶. A aquaporina-4 continua a se expressar na membrana de astrócitos de animais *knock-out* para alfa-sintrofina, embora em quantidades muito inferiores, porém perde a característica polarização na interface gliovascular demonstrada por animais selvagens²⁶. Isto veio demonstrar que a alfa-sintrofina não é a única proteína na qual a aquaporina-4 se ancora.

Camundongos com defeitos na alfa-sintrofina e humanos com doenças musculares devido a alterações do gene desta distrofina têm menos aquaporina-4 em suas membranas. De nota, os prolongamentos dos astrócitos dos animais alfa-introfina ^{-/-} são naturalmente edemaciados^{27,28}.

A aquaporina-4 e o edema cerebral

Sabemos hoje que a aquaporina-4 é importante na formação do edema cerebral como também tem papel fundamental na difusão e reabsorção do mesmo²⁹⁻³¹.

Dois experimentos com animais *knock-out* nos ajudam a compreender o papel da aquaporina-4 no edema cerebral. O primeiro, realizado com camundongos AQP4^{-/-}, usou o estresse hipo-osmolar e ligadura de carótidas para indução do edema. Em ambos os casos uma proporção bem inferior de edema foi observado nos camundongos *knock-out* demonstrando que a aquaporina-4 é importante na formação do edema citotóxico³². No segundo modelo provocou-se edema vasogênico por lesão a frio, por implante de células tumorais, por percussão em coluna líquida e por injeção hipo-osmolar no parênquima. Nos camundongos *knock-out* para aquaporina-4 houve uma mortalidade muito maior que no grupo selvagem, demonstrando a importância dessa proteína no mecanismo de resolução do edema³³.

A aparente contradição entre esses achados deve-se ao fato de que a aquaporina-4 é essencial para a formação do edema intracelular permitindo a passagem de água para o interior da célula. O astrócito que não possui aquaporina-4 tem menor permeabilidade para a água, encarcerando menos o fluido. Por outro lado, no edema vasogênico, em que há excesso de água livre no meio extracelular, a deficiência de aquaporina-4 na

membrana dos astrócitos não permite um transporte maior de água para o sincício astrocitário e meio intravascular ou espaço subaracnóideo, determinando menor capacidade de reabsorção do edema.

Em todas as formas de edema cerebral experimental (isquêmico, por estresse hipo-osmolar, tumoral, traumático e inflamatório) ocorreram um aumento da expressão da aquaporina-4³⁴. No ser humano, o aumento da expressão da aquaporina-4 foi confirmado nos casos de isquemia cerebral, tumores próprios da glia, traumatismos craneioencefálicos, infecções e doenças inflamatórias do S.N.C.³³⁻³⁷.

A ressonância magnética é o método ideal para o acompanhamento do edema cerebral devido a sua grande sensibilidade de definição de partes moles e a propriedade de se observar a dinâmica dos prótons de hidrogênio e, em nossa perspectiva de interesse, a água cerebral³⁸. Ela ainda permite o estudo da perfusão e difusão da água livre identificando o edema vasogênico e o edema intracelular e possibilita o estudo de metabólitos pela técnica de espectroscopia. No entanto, a técnica do exame é ainda demorada, necessita de equipamentos especiais para monitorização dos pacientes, que se adaptem a um intenso campo magnético³⁹. O estudo em pacientes críticos, às vezes com instabilidades freqüentes, dificulta a realização do exame naqueles casos em que o mesmo mais elucidaria a condição. Estudos em camundongos, com técnicas de ressonância magnética, têm mostrado correlação temporal entre edema cerebral isquêmico e expressão de aquaporina-4³¹.

PERSPECTIVAS E CONCLUSÕES

Um melhor conhecimento molecular dos canais transportadores de água, em particular da aquaporina-4, abre novas perspectivas na compreensão do edema cerebral e a possibilidade de que novas terapêuticas mais eficientes surjam.

É bem estabelecido que a permeabilidade à água da Aquaporina-4 pode ser regulada por fosforilação reversível¹⁹. A análise da seqüência da molécula da Aquaporina-4 revela vários aminoácidos passíveis de fosforilação por PKA, CaMKII, PKC e CKII. A ativação da PKC pelos éster de forbol diminuem a permeabilidade da AQP4⁴⁰. Outros sítios de fosforilação reconhecidos são a Ser¹¹¹(PKA), Ser¹⁸⁰(PKC) e as Ser²⁷⁶ e Ser²⁸⁵ (CaMKII). A Thr⁶ pode ser fosforilada pela PKA, PKC e CKII e está presente somente em humanos¹⁹. A fosforilação da Thr²⁷⁷ induz à endocitose da aquaporina-4 e a união das vesículas endocitadas aos lisossomos, enquanto que, a fosforilação da Ser²⁷⁶ reforça essa união vesículas-lisossomos. Drogas que possam induzir a fosforilação da Ser²⁷⁶ poderiam agir diminuindo a expressão de superfície da aquaporina-4 e tornar o cérebro mais refratário à formação do edema intracelular, da mesma forma que as drogas que promovam a fosforilação da Thr²⁷⁷.

Devemos salientar que, há muito usamos drogas que atuam sobre as aquaporinas. Por exemplo, os mercuriais, utilizados como diuréticos até o final da década de 60 agiam sobre as Aquaporinas bloqueando este canal, impedindo reabsorção do filtrado renal e favorecendo a formação de urina⁴¹. A vasopressina induz o reservatório de vesículas carregadas por aquaporina-4 a se fixar no pólo apical das células dos ductos coletores e permitem um aumento da reabsorção do filtrado e diminuição da formação de urina⁴².

Outras drogas que, no momento, têm sido associadas às aquaporinas são o lítio, a acetazolamida e os glicocorticóides. O lítio com freqüência induz o desenvolvimento de diabetes insipidus nefrogênica, que está provavelmente relacionado à diminuição da expressão da aquaporina-2 e seria independente da atividade da adenil-ciclase⁴³. A acetazolamida, um inibidor da anidrase carbônica pode ser usada no tratamento de hidrocefalias compensadas, possivelmente por ação sobre a aquaporina-1⁴⁴. Os glicocorticóides removem água do edema cerebral vasogênico, no entanto, os mecanismos de como ocorre essa remoção ainda não são bem conhecidos. Um estudo publicado em 1991⁴⁵, portanto antes do descobrimento das aquaporinas, pode nos ajudar nessa compreensão. De fato, os autores mostraram que os glicocorticóides induzem um aumento na expressão de superfície dos arranjos ortogonais intramembrana. Esses arranjos seriam, provavelmente, constituídos por aquaporina-4 e pelo canal retificador de potássio 4.1 e assim o sifão de água na interface gliovascular seria mais eficiente na recondução da água para o intravascular⁴⁶.

Outra perspectiva refere-se à genética. Casos de edema cerebral promovidos por traumas leves e com evolução fatal são relatados na literatura associados às mutações genéticas de canais de cálcio, de canais de sódio e da sódio-potássio-ATPase, todos com história de enxaqueca hemiplégica familiar⁴⁷⁻⁵¹. Hoje, dezenas de mutações pontuais de único nucleotídeo já foram descritas para o gene da aquaporina-4, sendo algumas não sinônimas e que podem, portanto, levar a alterações na estrutura da proteína e a potenciais repercussões funcionais que interfiram na instalação ou resolução do edema cerebral.

Atualmente, nosso grupo está sequenciando uma região do exon 4, que possui 5 possíveis sítios de fosforilação. Estamos procurando associar a freqüência de mutações encontradas com a evolução (morbimortalidade) de pacientes que sofreram traumatismos cranianos do tipo contuso, acompanhados com exames clínicos e tomográficos. Esperamos que, em futuro próximo, esse e inúmeros outros estudos que estão sendo realizados em todo o mundo possam nos auxiliar a melhor compreender o edema cerebral e, assim, aliviar o sofrimento dos pacientes acometidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kimelberg HK. Current Concepts of Brain Edema, Review of Laboratory Investigations. *J Neurosurg* 1995; 83:1051-1059.
- Lenart B, Kintner DB, Shull GE, Sun D. Na-K-Cl Cotransporter-Mediated Intracellular Na⁺ Accumulation Affects Ca²⁺ Signaling in Astrocytes in an In Vitro Ischemic Model. *J Neurosci* 2004; 24:9585-9597.
- Kimelberg HK. Astrocytic Swelling in Cerebral Ischemia As a possible Cause of Injury and Target for Therapy. *Glia* 2005; 50:389-397.
- Iencean SM. Brain edema — a new classification. *Med Hypothesis* 2003; 61:106-109.
- Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. *Neuroscience* 2004; 129:1019-1027.
- Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WMB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, et al. Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 2002; 542: 3-16.
- Itoh T, Rai T, Kuwahara M, Ko SBH, Uchida S, Sasak S, et al. Identification of a novel aquaporin, AQP12, expressed in pancreatic acinar cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330(3): 832-838.
- Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:991-1001.
- Agre P, Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *Febs Letters* 2003; 555:72-78.
- Zhu F, Tajkhorshid E, Schulten K. Molecular dynamics study of aquaporin-1 water channel in a lipid bilayer. *Febs Letters* 2001; 504:212-218.
- Jensen MO, Tajkhorshid E, Schulten K. Electrostatic tuning of permeation and selectivity in aquaporin water channels. *Biophys J* 2003; 85: 2884-2899.
- Burykin A, Warshel A. On the origin of the electrostatic barrier for proton transport in aquaporin. *Febs Letters* 2004; 570:41-46.
- Chakrabarti N, Tajkhorshid E, Roux B, Pomès R. Molecular Basis of Proton Blockage in Aquaporins. *Structure* 2004; 1:65-74.
- Badaut J, Lasbennes F, Magistretti PJ, Regli L. Aquaporins in brain: distribution, physiology, and pathophysiology. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22:367- 378.
- Venero JL, Vizquete ML, Machado A, Cano J. Aquaporins in the central nervous system. *Prog Neurobiol* 2001; 63:321- 336.
- Lu M, Lee MD, Smith BL, Jung JS, Agre P, Verdijk MA, et al. The human AQP4 gene: definition of the locus encoding two water channel polypeptides in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:10908-10912.
- Furman CS, Gorelick FDA, Davidson KG, Yasumura T, Neely JD, Agre P, et al. E. Aquaporin-4 square array assembly: opposing actions of M1 and M23 isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:13609-13614.
- Preston GM, Jung JS, Guggino WB, Agre P. The mercury sensitive residue at cysteine 189 in the CHIP28 water channel. *J Biol Chem* 1993; 268:17- 20.
- Gunnarson E, Zelenina M, Aperia A. Regulation of brain aquaporins. *Neuroscience* 2004; 129:945-953.
- Gunnarson E, Axehult G, Baturina G, Zelenin S, Zelenina M, Aperia A. Lead induces increased water permeability in astrocytes expressing aquaporin 4. *Neuroscience* 2005; 136:105-114.
- Nagelhus EA, Mathiesen TM, Ottersen OP. Aquaporin-4 in the central nervous system: Cellular and subcellular distribution and coexpression with KIR4.1. *Neuroscience* 2004; 129:905-913.
- Neely JD, Miry-Moghaddam M, Ottersen OP, Froehner SC, Agre P, Adams ME. Syntrophin-dependent expression and localization of Aquaporin-4 water channel protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:14108-14113.
- Bezprozvanny I, Maximov A. Classification of PDZ domains. *Febs Letters* 2001; 509:457- 462.
- Amiry-Moghaddam M, Otsuka T, Hurn PD, Traystman RJ, Finn-Mogens H, Froehner SC, et al. An alpha-syntrophin-dependent pool of AQP4 in astroglial end-feet confers bidirectional water flow between blood and brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:2106-2111.
- Amiry-Moghaddam M, Xue R, Haug FM, Neely JD, Bhardwaj A, Agre P, et al. Alpha-syntrophin deletion removes the perivascular but not endothelial pool of aquaporin-4 at the blood-brain barrier and delays the development of brain edema in an experimental model of acute hyponatremia. *FASEB J* 2004; 18:542- 544.
- Amiry-Moghaddam M, Frydenlund DS, Ottersen OP. Anchoring of aquaporin-4 in brain: Molecular mechanisms and implications for the physiology and pathophysiology of water transport. *Neuroscience* 2004; 129:997-1008.
- Crosbie RH, Dovico AS, Flanagan JD, Chamberlain JS, Ownby CL, Campbell KP. Characterization of aquaporin-4 in muscle and muscular dystrophy. *FASEB J* 2002; 16:943- 949.
- Frigeri A, Nicchia GP, Balena R, Nico B, Svelto M. Aquaporins in skeletal muscle: reassessment of the functional role of aquaporin-4. *FASEB J* 2004; 18:905-907.
- Papadoulos MC, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J* 2004; 18:1291-1293.
- Griesdale DE, Honey CR. Aquaporins and brain edema. *Surg Neurol* 2004; 61: 418-421.
- Meng S, Qiao M, Lin L, Del Bigio MR, Tomanek B, Tuor UI. Correspondence of AQP4 expression and hypoxic-ischaemic brain oedema monitored by magnetic resonance imaging in the immature and juvenile rat. *Eur J Neurosci* 2004; 19:2261-2269.
- Manley GT, Fujimura M, Ma T, Noshita N, Filiz FM, Bollen AW, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med* 2000; 6:159-163.
- Papadopoulos MC, Saadoun S, Binder DK, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. Molecular mechanisms of brain tumor edema. *Neuroscience* 2004; 129:1009-1018.
- King LS, Yasui M, Agre P. Aquaporins in health and disease. *Mol Med Today* 2000; 6:60-65.
- Vizquete ML, Venero JL, Vargas C, Ilundáin AA, Echevarría M, Machado A, et al. Differential up regulation of aquaporin-4 mRNA expression in reactive astrocytes after brain injury: potential role in brain edema. *Neurobiol Dis* 1999; 6:245-258.
- Saadoun S, Papadoulos MC, Davies DC, Krishna S, Bell BA. Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumours. *Curr Pharmacol* 2001; 7:1475-1503.
- Saadoun S, Papadoulos MC, Davies DC, Bell BA, Krishna S. Increased aquaporin 1 water channel expression in human brain tumours. *British J Cancer* 2002; 87:621- 623.
- Fatouros PP, Marmarou A. Use of Magnetic resonance imaging for in vivo measurements of water content in human brain: method and normal values. *J Neurosurg* 1999; 90:109-115.
- Marmarou A, Fatouros PP, Barzo P, Portella G, Yoshihara M, Tsuji O, et al. Contribution of edema and cerebral blood volume to traumatic brain swelling in head-injured patients *J Neurosurg* 2000; 93:183-193.
- Han Z, Wax MB, Patil RV. Regulation of aquaporin-4 water channels by phorbol ester-dependent protein phosphorylation *J Biol Chem* 1998; 273: 6001-6004.
- Kuwahara M, Gu Y, Ishibashi K, Marumo F, Sasaki S. Mercury-sensitive residues and pore site in AQP3 water channel. *Biochemistry* 1997; 36(46):13973-13978.
- Rocha JL, Friedman E, Bosen WL, De Marco LA. Diabetes insipidus nefrogênico: conceitos atuais de fisiopatologia e aspectos clínicos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44:290-299.
- Li Y, Shaw S, Kamsteeg EJ, Vandewalle A, Deen PM. Development of Lithium-Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus Is Dissociated from Adenylyl Cyclase Activity. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1063-1072.
- Gao J, Wang X, Chang Y, Zhang J, Song Q, Yu H, et al. Acetazolamide inhibits osmotic water permeability by interaction with aquaporin-1. *Anal Biochem* 2006; 350:165-170.
- Landis DMD, Weinstein LA, Skordeles CJ. Effects of dexamethasone on the differentiation of membrane structure in cultured astrocytes. *Glia* 1991; 4:335-344.
- Simard M, Nedergaard M. The Neurobiology of Glia in the Context of Water and Ion Homeostasis. *Neuroscience* 2004; 129:877-896.
- Meaney JF, Williams CE, Humphrey PR. Case report: transient unilateral cerebral edema in hemiplegic migraine: MR imaging and angiography. *Clin Radiol* 1996;51:72-76.
- Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FL, Fitzsimons RB, Jardine PE, Heywood P, et al. Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: role of the CACNA1A calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic migraine. *Ann Neurol* 2001; 49:753-760.
- Kors EE, Vanmolkot KR, Haan J, Van den Maagdenberg AM, Frants RR, Ferrari MD, et al. From gene to disease; familial hemiplegic migraine as a result of mutations in a sodium-potassium pump gene. *Neurology* 2004; 148:1919-1920.
- Koenderinka JB, Zifarelli G, Qiu LY, Schwarz W, De Pont JJ, Bamberg E, et al. Na-K-ATPase mutations in familial hemiplegic migraine lead to functional inactivation. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1669:61-68.
- Tottene A, Pivotto F, Fellin T, Cesetti T, Van den Maagdenberg AMJM, Pietrobon J D. Specific Kinetic Alterations of Human CaV2.1 Calcium Channels Produced by Mutation S218L Causing Familial Hemiplegic Migraine and Delayed Cerebral Edema and Coma after Minor Head Trauma. *Biol Chem* 2005; 280:17678-17686.