

Papel das aquaporinas na secreção salivar

Adriana Maria Gomes Correia Machado Alves*, Paulo Castro Chaves**,
J. Soares Fortunato***, A. Leite-Moreira****

Resumo: As aquaporinas (AQPs) são uma família de proteínas intrínsecas que funcionam como canais selectivos de água e medeiam o seu transporte através da membrana celular.

A maioria das AQPs é apenas permeável à água e impermeável a pequenas moléculas orgânicas e inorgânicas, exceptuando as AQPs 3, 7 e 9 que também são permeáveis à ureia, glicerol e outros solutos.

Até ao momento foram identificados dez canais proteicos nos tecidos de mamíferos (AQP0 a AQP9). Destes, cinco (AQPs 1, 3, 4, 5 e 8) estão presentes nas glândulas salivares. A AQP1 localiza-se no endotélio dos capilares e células mioepiteliais. As AQP3 e AQP8 estão limitadas à membrana basolateral das células secretoras. A AQP4 foi detectada nos ductos excretorios de roedores, mas ainda não foi suficientemente demonstrada a sua presença. De todas as AQPs existentes nas glândulas salivares, a AQP5 é manifestamente a mais abundante e a mais estudada. Está presente na membrana apical das células dos ácinos e dos ductos. O gene da AQP5 humana ocupa o locus 12q13. A expressão desta proteína é regulada ao nível da transcrição em resposta à hiperosmolaridade, interferão- α , vasopressina e corticosteróides.

As AQP3 e AQP5 participam na formação da saliva primária promovendo o movimento transcelular de água. A saliva é transportada e transformada pelos ductos ao longo dos quais há transporte, reabsorção e absorção de determinados componentes. Assim a composição da saliva é alterada desde que é produzida nos ácinos até chegar à cavidade oral.

Na ausência de AQP5, o volume e a composição da saliva segregada estão afectados: há diminuição do volume e aumento da hipertonicidade. A permanência deste canal de água na membrana apical das células está dependente da estimulação colinérgica e adrenérgica, que controlam a secreção salivar.

Clinicamente, a sensação de boca seca é denominada xerostomia. O tratamento desta situação clínica poderá ser conseguido pela manipulação de AQPs nas glândulas salivares.

As secreções salivares também estão diminuídas na Síndrome de Sjögren. Contudo a distribuição de AQP5 não está alterada nos pacientes com esta síndrome.

O estudo da estrutura e da função das AQPs é fundamental para a investigação dos mecanismos patofisiológicos responsáveis pela disfunção das glândulas salivares em humanos.

Palavras-Chave: Glândulas salivares, Aquaporinas, Secrecção salivar, Síndrome de Sjögren.

Abstract: Aquaporins (AQPs) belong to a family of intrinsic proteins that allow transmembranar transport selectively water. Small organic or inorganic compounds, such as urea, glicerol, CO₂ and some solutes can be transported through AQPs 3, 7 and 9.

Actually ten aquaporins are known in mammals (AQP0 to 9). Five (1, 3, 4, 5 and 8) are present in salivary glands. AQP1 is present in endothelial and mioepithelial cells, whereas AQPs 3 and 8 were localized in basolateral membranes of acinar cells.

AQP5 is the most densely distributed in the apical membrane of salivary acinus and ducts and also that is best studied.

The gene occupies the locus 12q13 and is more expressed at higher levels of vasopressin, corticosteroids, interferon- α and plasma osmolality.

The transport of water and the primary saliva production is dependent of AQPs 3 and 5 and stimulated by colinergic and noradrenergic nerves.

Like in the Sjögren syndrome where the distribution of AQPs is unaltered, in the absence of AQPs the salivary secretion is virtually absent.

AQPs expression and activity must be assessed in cases of xerostomia because it may be a treatable form of saliva hyposecretion.

Key-words: Salivary glands; Aquaporins; Salivary secretion; Sjögren syndrome.

* Aluna de Medicina Dentária

** Monitor de Fisiologia da Faculdade de Medicina do Porto

*** Regente de Fisiologia da Faculdade de Medicina do Porto

**** Regente de Fisiologia da Faculdade de Medicina Dentária do Porto

INTRODUÇÃO

As aquaporinas (AQPs) constituem uma família de proteínas inseridas nas membranas celulares que formam canais de água especializados em promover o rápido transporte de moléculas de água através das membranas plasmáticas, em diferentes tecidos especializados. As AQPs são altamente selectivas à passagem de água e pequenos solutos, mas bloqueiam a passagem a iões para impedir a alteração do potencial transmembranar.

Estão identificados dez tipos de AQPs⁽¹⁾, nomeadas de zero a nove. As AQPs têm uma vasta distribuição pelos tecidos e mais do que uma AQP pode estar presente na mesma célula.

A família das AQPs está dividida em dois subgrupos: as aquaporinas, permeáveis à água e impermeáveis a pequenas moléculas orgânicas e inorgânicas; e as aquagliceroporinas (AQP3, AQP7

e AQP9) permeáveis à água e também à ureia, glicerol e outros solutos. Em comparação com as aquaporinas, as aquagliceroporinas contêm mais dois peptídeos.

Na membrana a AQP forma um tetrâmero com quatro subunidades monoméricas, cada uma contendo um poro. A permeabilidade à água é determinada por estas subunidades individuais. Cada monómero consiste em seis domínios transmembranares α -helicoidais unidos por cinco ansas, estando os terminais amino e carboxilo orientados para o citoplasma. Das cinco ansas, três são extracelulares (denominadas A, C e E) e duas são intracelulares (B e D). As ansas B e E contêm a sequência Asp-Pro-Ala (NPA), que é característica das proteínas intrínsecas da membrana (MIP, "major intrinsic protein"), das quais as AQPs são membros. A parte mais variável da molécula é o extremo carboxilo.

Embora a estrutura das AQPs seja descrita para

todas as AQPs, ela só foi demonstrada experimentalmente para as AQP1, AQP2 e AQP4. A grande homologia na estrutura primária das AQPs levaria a pensar que todas teriam uma estrutura tridimensional semelhante, no entanto, isto não acontece em todas estas proteínas. Foi recentemente observado que a AQP4 apresenta uma estrutura ortogonal.

Estudos recentes⁽²⁾ sugerem que a maioria destes canais são regulados por variação de pH, fosforilação ou por ligação de proteínas auxiliares. A estrutura primária das AQPs contém locais de fosforilação para as proteínas cinases A e/ou C e a expressão e abundância de algumas AQPs parecem estar sujeitas a regulação hormonal.

Todas as AQPs, excepto a AQP4, apresentam sensibilidade ao mercúrio. O sulfidril de mercúrio é o único composto conhecido que inibe o transporte de água/solutos nas AQPs. É um reagente que se liga à cisteína e é muito tóxico.

Com excepção das AQP2 e AQP6 todas as restantes parecem ser expressas constitutivamente na membrana plasmática.

As AQPs estão distribuídas por vários tecidos, particularmente no rim, pulmão, olho e tracto gastrointestinal.

A primeira AQP identificada, a AQP1, inicialmente conhecida como CHIP28 ("Channel-forming integral membrane protein of 28 kDa"), foi purificada em eritrócitos humanos na década de 80. A AQP1 está envolvida na reabsorção de água no túbulo proximal do rim e no ramo descendente da ansa de Henle, na formação de humor aquoso no olho, formação de líquido cefalorraquidiano no cérebro e na hidratação das vias aéreas do pulmão. Também está presente no endotélio vascular e no epitélio hepatobiliar. Foi recentemente sugerido⁽³⁾ que a AQP1 também pode transportar dióxido de carbono, directamente, ou

alterando indirectamente a permeabilidade da membrana ao dióxido de carbono.

A AQP2 está localizada exclusivamente nos ductos colectores do rim e é aparentemente o único canal cuja função está sob regulação hormonal. Na ausência de vasopressina a AQP2 encontra-se armazenada em vesículas no citoplasma. A AQP2 é importante para o normal funcionamento do rim e as mutações neste canal causam alterações no balanço hídrico. A Diabetes Insípida do tipo nefrogénica é uma doença associada à disfunção da AQP2.

A AQP3 foi descoberta na membrana basolateral das células do ducto colector do rim. Foi também encontrada nas células epiteliais do tracto digestivo e no epitélio da conjuntiva do olho. Este canal transporta água, ureia e glicerol. Alguns estudos revelam que o glicerol e a água não partilham a mesma via neste canal, ao contrário de outros que sugerem uma via comum na AQP3⁽³⁾.

A AQP4 ("mercurial – insensitive water channel; MIWC") é um canal com vasta distribuição no cérebro. Foi localizada no olho, rim, pulmão, intestino e glândulas salivares.

A presença de AQP5 foi detectada nas glândulas salivares e lacrimais, pulmão e traqueia.

As AQP6 e AQP7 estão presentes no rim e a AQP8 nas glândulas salivares.

A AQP9 está largamente distribuída nos hepatócitos. Transporta água juntamente com variados solutos, incluindo carbamidas, poliois, purinas e pirimidinas. Parece existir uma via comum para o transporte de água e solutos que atravessam a membrana sem provocar grandes alterações osmóticas.

A AQP0 (MIP26) está presente no olho, nas células do cristalino.

A AQP4 apresenta maior permeabilidade à água que as AQP1, AQP2 e AQP5, que por sua vez

são mais permeáveis que as AQP0 e AQP3. Está confirmado que nas AQP0 a AQP5 a água movimenta-se bidirecional e simetricamente.

Até ao momento pouco é conhecido acerca da dinâmica intramolecular nas AQPs, permanecendo por esclarecer se estas se tornam funcionais devido a alterações conformacionais ou por abertura/encerramento de poros.

TRANSPORTE DE ÁGUA NAS GLÂNDULAS SALIVARES

Os tecidos e órgãos envolvidos no transporte de água exibem vários membros da família das AQPs, em diferentes localizações celulares. As glândulas salivares, responsáveis pela produção de saliva, são locais de considerável movimentação de fluídos. Por isso, é possível que as AQPs tenham um papel determinante na produção de saliva.

A saliva é produzida por três pares principais de glândulas salivares - parótida, submaxilar e sublingual. Numerosas glândulas acessórias estão presentes na língua (glândulas linguais), no palato (glândulas palatinas), região malar (glândulas bucais) e nos lábios (glândulas labiais). As glândulas salivares acessórias segregam continuamente e estão, em geral, sob controlo local, enquanto as glândulas principais segregam sobretudo em resposta à actividade parasimpática, que é induzida por estímulos físicos, químicos e psicológicos. As glândulas salivares produzem cerca de 1 litro de saliva por dia. Do total de saliva produzida na espécie humana, 70% vem das submaxilares, 25% da parótida e 5% das sublinguais.

A saliva é uma secreção hipotónica que contém quantidades variáveis de muco, enzimas (principalmente amilase e a enzima antibacteriana lisozima), anticorpos e iões inorgânicos. Dois tipos de células secretoras são encontradas nas

glândulas salivares: células serosas e células mucosas. As glândulas parótidas são constituídas quase exclusivamente por células serosas e produzem uma secreção aquosa diluída rica em enzimas e anticorpos. As glândulas sublinguais têm predominantemente células secretoras mucosas e produzem uma secreção viscosa. As glândulas submaxilares contêm tanto células secretoras serosas quanto mucosas, e produzem uma secreção de consistência intermédia.

A regulação do transporte de água e electrólitos nas células acinosas é crucial para a produção adequada de saliva. A saliva hidrata a cavidade oral, facilitando a mastigação e deglutição dos alimentos, neutraliza os ácidos e destrói agentes patogénicos, incluindo os que participam na formação de cáries dentárias.

A produção de saliva é um processo activo que ocorre em duas fases: primeiro, as células acinosas elaboram uma secreção primária isosmolar em relação ao plasma; segundo, os ductos modificam a saliva primária, reabsorvendo Na^+ e Cl^- e adicionando K^+ e HCO_3^- , sem absorção significativa de água. Assim, conforme a saliva flui ao longo dos ductos, ela torna-se progressivamente mais hipotónica e alcalina.

Este modelo explicativo da secreção salivar sugere que a formação de saliva é primariamente causada por transporte transepitelial de Cl^- . O Cl^- flui para dentro da célula à custa do gradiente de potencial electroquímico do Na^+ criado pela ATPase Na^+/K^+ presente na membrana basolateral da célula acinosa. Um aumento de Ca^{2+} intracelular, geralmente associado à estimulação de receptores muscarínicos, activa a secreção de fluído por, simultaneamente, activar os canais de Cl^- e K^+ localizados nas membranas apical e basolateral, respectivamente. O efluxo de Cl^- e K^+ produz uma diferença de potencial transepitelial que é neutralizada pelo

transporte paracelular de Na^+ , via junções oclusivas. O gradiente osmótico transepitelial resultante promove o movimento de água, formando-se uma secreção primária isotónica com o plasma.

Nas células acinosas das glândulas salivares, a secreção está associada com as alterações do volume celular. A retracção e tumefacção destas células, em resposta à estimulação muscarínica e β -adrenérgica, respectivamente, ocorre como resultado do desequilíbrio entre o influxo e o efluxo de iões (especialmente Cl^-) entre as membranas apical e basolateral. A alteração da tonicidade das células requer uma rápida alteração da permeabilidade das células acinosas à água, que é necessária para a secreção e para a manutenção do volume celular após estimulação.

PAPEL DAS AQUAPORINAS

Como já foi referido, alguns membros da família das AQPs, presentes nas células dos ácinos, estão envolvidas na produção de saliva.

Das AQPs conhecidas, a 1, 4, 5 e 8 foram identificadas nas glândulas salivares de mamíferos. Um estudo recente⁹ refere também a existência de AQP3 na membrana basolateral das células salivares no homem. Apenas as AQPs 1, 3 e 5 parecem estar presentes em níveis significativos nas glândulas salivares.

A AQP1 está presente no endotélio dos capilares e pequenos vasos. Este canal foi também detectado nas células mioepiteliais, que são células contrácteis que rodeiam os ácinos. A AQP1 não parece participar directamente na formação de saliva primária. Contudo é provável que facilite o movimento de água através do endotélio dos capilares. Um estudo realizado⁽⁴⁾ permitiu detectar níveis significativos de RNAm para a AQP1 nas glândulas parótida, sublingual e labial, o que

sugere que nas glândulas salivares de humanos a AQP1 pode estar presente nas células glandulares como também no endotélio dos capilares. Também foi proposto neste estudo a presença de AQP1, quer nas células mioepiteliais, quer nos crescentes serosos das glândulas mistas.

Durante algum tempo acreditou-se que a AQP3 não estava presente nas glândulas salivares, mas dados científicos recentes vieram demonstrar o contrário. A AQP3 localiza-se na membrana basolateral das células mucosas e serosas das glândulas labial, parótida e submaxilar. Contudo, na glândula submaxilar parece ser mais abundante nos ácinos serosos que nos ácinos mucosos. A AQP3 não está presente na membrana apical das células acinosas nem nas células dos ductos.

A presença de AQP4 foi detectada nas glândulas salivares de ratos ao nível dos ductos excretores. Este dado é interessante uma vez que estes apresentam baixa permeabilidade à água. No entanto, Gresz *et al.*⁽⁵⁾ não detectaram a presença de AQP4 a este nível nas glândulas salivares humanas. Assim, a existir, a AQP 4 deverá estar presente em níveis muito baixos ou apenas numa pequena fracção de células.

A AQP8, cuja presença foi recentemente estudada na glândula submaxilar⁽⁶⁾, parece estar localizada na membrana basolateral das células secretoras, participando na formação de saliva primária.

A AQP5 tem uma vasta distribuição nas glândulas salivares e foi a primeira a ser identificada nestas glândulas. É um canal “mercúrio – sensível” presente na membrana apical das células dos ácinos e ductos intercalados.

A AQP5 é, indubitavelmente, o canal mais estudado e com maior representação nas glândulas salivares. É um polipeptídeo com 265 aminoácidos constituído por seis domínios transmem-

branares separados por cinco ansas (A – E)⁽⁷⁾. A ansa E contém um local sensível ao mercúrio e a ansa D contém um domínio alvo de fosforilação pela proteína cinase – AMPc⁽⁷⁾. A AQP5 apresenta uma sequência de aminoácidos semelhante à da AQP2. Esta contém um domínio idêntico ao que está presente na ansa D da AQP5, pelo que, se especula que a AQP5 poderá ser regulada por um neurotransmissor adrenérgico actuando de forma semelhante à hormona antidiurética que regula a AQP2.

Nas glândulas salivares humanas a AQP5 está expressa na membrana apical das células serosas e mucosas dos ácinos^(5,8). Este canal também está presente nos ductos intercalados que irradiam dos ácinos das glândulas parótida e submaxilar^(5,8). Estes dados recentemente divulgados são contraditórios com estudos anteriores realizados em ratos. Um deles demonstrava a presença marcada da AQP5 nas células mucosas das glândulas submaxilar e sublingual e uma distribuição difusa nas células serosas da glândula parótida⁽⁹⁾. O outro revelava a presença exclusiva da AQP5 na membrana apical das células serosas mas não nas mucosas⁽¹⁰⁾. Este mesmo estudo também detectou a presença desta AQP nos ductos intercalados das glândulas serosas e a sua ausência no citoplasma das células acinosas.

Aquaporina-5 e características da saliva

A secreção e composição da saliva são afectadas pela expressão da AQP5. Em ratos *knockout* para a AQP5 a secreção salivar está diminuída e a saliva é marcadamente hipertónica e viscosa. A osmolaridade e as concentrações de Na⁺, K⁺ e Cl⁻ na saliva também estão aumentadas. Porém, a secreção de proteínas e a actividade enzimática da amilase não é afectada pela ablação da AQP5. Contrariamente, o volume e

composição salivares não são afectados na ausência de AQP1 e AQP4.

Aquaporina-5 e permeabilidade celular

A presença de AQP5 nas células acinosas é determinante na regulação da permeabilidade da membrana à água e é necessária para manter a osmolaridade da saliva. A ausência desta AQP poderá resultar em hipossalivação uma vez que ela tem papel importante no movimento transcelular de água. De facto, a deficiência de AQP5 provoca redução acentuada da permeabilidade, bem como a diminuição da capacidade de regular o volume celular. Curiosamente alguns dados revelados recentemente dão a conhecer que a adição de mercúrio a células acinosas isoladas e deficientes em AQP5, induz o aumento da permeabilidade da membrana à água⁽¹¹⁾.

Aquaporina-5 e fenótipo

Experiências realizadas com ratos *knockout* para AQP5 revelaram que a aparência e actividades gerais destes animais se mantêm normais, apesar de se verificar um moderado atraso no crescimento após as primeiras semanas pós-amamentação⁽¹²⁾. Este atraso no desenvolvimento parece ser consequência da diminuição da produção de saliva quando a dieta administrada passa a ser composta por alimentos sólidos. Quando sujeitos a uma dieta líquida os ratos apresentam um padrão de desenvolvimento normal. Contudo a sobrevivência pré-natal dos ratos *knockout* está diminuída.

Aquaporina-5 e homeostasia

Foi sugerido que a deficiência de AQP5 poderia alterar o balanço hídrico e electrolítico do organismo, conduzindo a um estado de desidratação, estado este que inibiria a secreção salivar.

No entanto, *Krane et al.*⁽¹¹⁾ revelam que a ausência de AQP5 não provoca alteração dos fluídos corporais, em condições fisiológicas normais. Por isso, a hipossalivação não pode ser atribuída às alterações homeostáticas dos fluídos corporais.

Gene da aquaporina-5

O gene humano da AQP5 contém quatro exões separados por três intrões e localiza-se no *locus* 12q13, onde também coexiste informação genética para a AQP0 e AQP2⁽¹³⁾. A co-localização do DNA que codifica as AQP0, AQP2 e AQP5 sugere modos semelhantes de regulação de proteínas. A informação genética da AQP1 e AQP3 não está localizada neste *locus*, pelo que estas AQPs deverão estar constitutivamente activas.

O gene da AQP5 do rato, funcionalmente equivalente ao gene humano, foi estudado e caracterizado funcionalmente. Na região 5' foi identificado um TIS ("transcription initiation site"), em cuja vizinhança existe um promotor funcional capaz de activar a expressão do gene nas glândulas salivares. Nesta região também foi identificado um potenciador e um repressor que, juntamente com o promotor funcional, determinam a restrita expressão da AQP5 nas glândulas salivares⁽¹⁴⁾.

Regulação da aquaporina-5

Em contraste com outras AQPs a expressão da AQP5 parece ser regulada ao nível da transcrição em resposta a:

- estímulos exógenos (vasopressina e corticosteróides), que induzem a expressão de RNAm⁽¹⁴⁾;
- Interferão- α , que estimula a expressão de AQP5 nas células das glândulas salivares humanas, aumentando a transcrição⁽¹⁵⁾;
- Hiperosmolaridade, que induz a expressão de AQP5 nas glândulas salivares⁽¹⁶⁾. Esta indução requer a activação de uma ERK ("extracellular

signal – regulated kinase"), o que evidencia que a expressão da AQP5 depende não só da indução osmótica mas também de sinais intracelulares.

REGULAÇÃO NERVOSA DA SECREÇÃO SALIVAR

A produção de saliva é regulada pelo sistema nervoso autónomo. A estimulação parassimpática e simpática produz um aumento do fluxo salivar em resultado da activação dos receptores muscarínicos M3 e α_1 -adrenérgicos, respectivamente. Fisiologicamente, o sistema parassimpático é o mais importante, sendo transitório o aumento da secreção salivar resultante da estimulação simpática⁽¹⁷⁾.

O sistema parassimpático aumenta a síntese e secreção de amilase salivar e de mucinas, aumenta o fluxo sanguíneo e estimula o crescimento das glândulas⁽¹⁷⁾. Dois mediadores, o peptídeo intestinal vasoactivo (VIP) e a acetilcolina, são libertados pelos nervos parassimpáticos nas glândulas salivares, contribuindo para a vasodilatação durante a secreção.

O estímulo via parassimpático provoca abundante secreção de saliva muito aquosa, enquanto o estímulo via terminações simpáticas promove a secreção de saliva muito viscosa.

Transdução do sinal

As células acinosas das glândulas salivares possuem receptores específicos para determinados neurotransmissores.

Quando a acetilcolina, substância P ou a norepinephrina (receptores α) actuam sobre os receptores da célula acinosa vão aumentar o metabolismo dos fosfolípidos da membrana formando-se IP3 e DAG. Consequentemente há alteração da concentração citoplasmática de cálcio, agregação e mobi-

lização de vesículas e exocitose. É a partir deste momento que se inicia a produção de saliva.

Em contraste, a noradrenalina (receptores β) e o VIP vão elevar a concentração de AMPc nas células acinosas, desencadeando a secreção de saliva rica em amilase.

Regulação nervosa das aquaporinas

A função das AQP5 é regulada pela interacção de hormonas ou neurotransmissores com receptores específicos. Um estudo realizado demonstrou que a AQP5 é transferida das vesículas intracelulares para a membrana apical em resposta à acetilcolina ou à adrenalina, via activação dos receptores muscarínicos M3 e α_1 -adrenérgicos na membrana basolateral, respectivamente⁽¹⁸⁾.

No estudo acima referido foi utilizado um composto análogo à acetilcolina, que ao actuar nos receptores M3 induziu o aumento do número e a permanência de AQP5 na membrana apical. A alteração da expressão da AQP5 na membrana apical, mediada por este agonista, ocorre por activação da fosfolípase C via receptores M3. Consequentemente há activação dos receptores do IP_3 e rianodínicos, com libertação de cálcio a partir das reservas intracelulares. As oscilações provocadas na concentração intracelular de cálcio, e consequente envolvimento do citoesqueleto, levam a um aumento da expressão da AQP5 na membrana apical. Assim, a administração de agonistas colinérgicos induz a secreção salivar. Contrariamente, o tratamento com agonistas β -adrenérgicos provoca dispersão das AQP5.

XEROSTOMIA

A manutenção da AQP5 na membrana apical das células das glândulas salivares tem marcada

importância em alguns tratamentos como por exemplo, no tratamento da xerostomia. A xerostomia é caracterizada pela secura da boca, e é geralmente acompanhada pela dificuldade em engolir e falar, alteração do paladar e cárie dentária. Resulta da produção insuficiente de saliva e, normalmente, é uma situação temporária provocada por medo, por infecção de uma glândula salivar ou por acção de anticolinérgicos. A secura da boca como situação permanente é rara, mas pode ocorrer como sinal de Sjögren ou resultar de terapia radioactiva administrada como tratamento do cancro da cabeça e do pescoço⁽¹⁹⁾.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Nos pacientes com Síndrome de Sjögren primária (SS) há ausência de secreção lacrimal e salivar. Esta síndrome é uma doença auto-imune, que se caracteriza por infiltração linfocitária das glândulas exócrinas, resultando em dessiccação ocular e bucal. A mucosa oral fica seca, eritematosa e ulcerada⁽¹⁹⁾.

Inicialmente esta patologia foi relacionada com a reduzida concentração de AQP5 na membrana apical das células acinosas das glândulas salivares, o que explicava a diminuição da salivacção nos pacientes com SS.

Dois estudos recentemente elaborados apresentam resultados contraditórios quanto à distribuição de AQP5 nas glândulas salivares dos pacientes com SS. Steinfeld *et al.*⁽²⁰⁾ referem a presença de AQP5 na membrana basal das células acinosas e no citoplasma das células dos ductos. Neste caso, a diminuição da produção da saliva foi atribuída à anormal distribuição das AQP5 nas glândulas salivares de pacientes com SS. Beroukas *et al.*⁽²¹⁾, utilizando uma técnica mais sensível para a AQP5, constataram que a distribuição destas

proteínas permanece inalterada nas glândulas salivares no SS: a AQP5 está confinada à membrana apical das células acinosas e aos ductos.

Assim, novos estudos serão necessários para avaliar o papel desta AQP na patogénese de Sjögren.

CONCLUSÃO

A produção de saliva pelas glândulas salivares envolve o transporte de volumes consideráveis de água. As AQPs 1, 3, 4, 5 e 8 poderão ser importantes intervenientes neste processo ao facilitar a passagem de água pela membrana celular.

A AQP5, inequivocamente associada à produção de saliva, está abundantemente distribuída nas glândulas salivares. Nas glândulas humanas este canal localiza-se na membrana apical das células mucosas e serosas e também nos ductos intercalados que irradiam dos ácinos serosos. A ablação da AQP5 resulta na diminuição da produção e aumento da viscosidade das secreções salivares.

A AQP1 está localizada restritamente nas células endoteliais da microvasculatura das glândulas salivares. Também foi detectada nas células mioepiteliais onde provavelmente facilita o acesso de água às membranas basais das células dos ácinos.

A AQP3, presente na membrana basolateral das células secretoras, parece participar significativamente na secreção salivar. A localização de um outro canal de água na membrana basolateral, a AQP8, foi recentemente proposta.

A presença de AQP4 é pouco significativa nas glândulas salivares humanas.

Em suma, as AQP1, AQP3 e AQP5 estão presentes nas grandes glândulas salivares e também nas glândulas labiais. A AQP1 não está directamente envolvida na secreção salivar ao contrário das AQP3 e AQP5. Estas constituem uma via importante para a movimentação de fluídos nas células das glândulas salivares. Assim, é provável que todas as AQPs referidas actuem em conjunto na produção de saliva.

BIBLIOGRAFIA

1. Agre P, King SL, Yasui M, Guggino WmB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, Engel A and Nielsen S. *Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical medicine*. Journal of Physiology. 2002; 542.1: 3-16.
2. Engel A, Fujiyoshi Y and Agre P. *The importance of aquaporin water channel protein structures*. Embo J. 2000; 19(5): 800-806. (summary)
3. Verkman AS, Mitra AK. *Structure and function of aquaporin water channels*. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2000; 278: F13-F28.
4. Gresz V, Burghardt B, Ferguson CJ, Hurley PT, Takács M, Nielsen S, Varga G, Zelles T, Case RM and Steward MC. *Expression of aquaporin-1 (AQP1) water channels in human labial salivary glands*. Arch. Oral Biol. 1999; 44: S53-S57.
5. Gresz V, Kwon TH, Hurley PT, Varga G, Zelles T, Nielsen S, Case RM and Steward MC. *Identification and localization of aquaporin water channels in human salivary glands*. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2001; 281: G247-G254.
6. Wellner RB, Hoque ATMS, Goldsmith CM and Baum BJ. *Evidence that aquaporin-8 is located in the basolateral membrane of rat submandibular gland acinar cells*. Pflügers Arch. 2000; 441: 49-56. (summary).

7. Raina S, Preston GM, Guggino WB and Agre P. *Molecular – cloning and characterization of an aquaporin cDNA from salivary, lacrimal, and respiratory tissues*. J. Biol Chem. 1995; 270: 1908-1912.
8. Nielsen S, King LS, Christensen BM and Agre P. *Aquaporin in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat*. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 1997; 273: C1549-C1561.
9. King LS, Nielsen S and Agre P. *Aquaporins in complex tissues. I. Developmental patterns in respiratory and glandular tissues of rat*. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 1997; 273: C1541-C1548.
10. Funaki H, Yamamoto T, Koyama Y, Kondo D, Yaoita E, Kawasaki K, Kobayashi H, Sawaguchi S, Abe H and Kihara I. *Localization and expression of aquaporin-5 in cornea, serous salivary glands and pulmonary epithelial cells*. Am. J. Physiol. 1998; 275(4Pt1): C1151-C1157.
11. Krane CM, Melvin JE, Nguyen HV, Richardson L, Towne JE, Doetschman T and Menon AG. *Salivary acinar cells from aquaporin5 – deficient mice have decreased membrane water permeability and altered cell volume regulation*. J. Biol Chem. 2001; 276: 23413-23420.
12. Ma TH, Song YL, Gillespie A, Carlsson EJ, Epstein CJ and Verkman AS. *Defective secretion of saliva in transgenic mice lacking aquaporin-5 water channels*. J. Biol. Chem. 1999; 274: 20071-20074.
13. Lec MD, Bhakta KY, Raina S, Yonescu R, Griffin CA, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Preston GM and Agre P. *The human aquaporin-5 gene. Molecular characterization and chromosomal localization*. J. Biol Chem. 1996; 271: 8599-8601.
14. Borok Z, Li X, Fernandes VFJ, Zhou B, Ann DK and Crandall ED. *Differential regulation of rat aquaporin-5 promoter/enhancer activities in lung and salivary epithelial cells*. J. Biol Chem. 2000; 275: 26507-26514.
15. Smith JK, Siddiqui AA, Modica LA, Dykes R, Simmones C, Schnidt J, Krishnaswamy GA and Berk SL. *Interferon – alpha upregulates gene expression of aquaporin-5*. J. Interferon Cytokine Res. 1999; 19: 929-35. (summary)
16. Hoffert JD, Leitch V, Agre P and King LS. *Hipertonic induction of aquaporin-5 expression through an ERK-dependent pathway*. J. Biol Chem. 2000; 275: 9070-9077.
17. Berne RM, Levy MN, editors. *Physiology*. St Louis: Mosby. 1998; 617-621.
18. Ishikawa Y, Skowronski MT and Ishida H. *Persisten increase in the amount of aquaporin-5 in the apical plasma membrane of rat parotid acinar cells induced by a muscarinic agonist SNI-2011*. FEBS Letters. 2000; 477: 253-257.
19. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's principles of Internal medicine*. New York: mcGraw-Hill. 1998; 2018-2021.
20. Steinfeld S, Cogan E, King LS, Agre P, Kiss R and Delporte C. *Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjögren's syndrome patients*. Lab. Invest. 2001; 81: 143-148.
21. Beroukas D, Hiscock J, Jonsson R, Waterman SA and Gordon TP. *Subcellular distribution of aquaporin 5 in salivary glands in primary Sjögren's syndrome*. Lancet. 2001; 358: 1875-1876.