# MECANISMOS PATOGÉNICOS EN LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA. IMPLICACIÓN DE LOS CANALES DE AQUOPORINA 1 (AQP1)

J.A. Rodríguez Portal[1, 2], E. Arellano Orden[3], N. Suárez Luna[3], L. Gómez Izquierdo[5], M. Barrera Talavera[4], M. Echevarría Irusta[5, 2].

[1]*Servicio de Neumología. UMQER. HU Virgen del Rocío. Sevilla.*

[2]*CIBERES. Instituto Carlos III. Madrid.*

[3]*Instituto de Biomedicina de Sevilla. IBIS. Sevilla.*

[4]*Servicio de Cirugía Torácica. UMQER. HU Virgen del Rocío. Sevilla.*

[5]*Servicio Anatomía Patológica. HU Virgen del Rocío. Sevilla.*

**Resumen.**

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) y progresiva. La FPI resulta de la alteración en la reepitelización tras la lesión de las células epiteliales alveolares. Se produce un aumento en la apoptosis epitelial y en la síntesis de mediadores pro-fibróticos, con la consiguiente proliferación de fibroblastos, transformación a miofibrobastos y el depósito incontrolado de matriz extracelular. La aquoporina 1 (AQP1), es una proteína que facilita el movimiento de agua entre el espacio aéreo pulmonar y el parénquima y se ha demostrado que se regula al alza en animales expuestos a hipoxia. La AQP1 se expresa en células endoteliales, pero no en el epitelio alveolar pulmonar. Más recientemente se ha asociado a la AQP1 en los mecanismos implicados en la proliferación celular. Nuestro objetivo principal ha sido evaluar la participación de las Aquoporinas (AQPs) pulmonares en la patogenia de la FPI. Hemos analizado la expresión de AQP1 en biopsias de pacientes diagnosticados con FPI según los criterios de la ATS/ERS/ALAT de 2011 y en otras patologías pulmonares tales como la neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis y biopsias de controles sanos. Los resultado de la inmunohistoquímica revelaron una intensa expresión de AQP1 en neumocitos tipo II hiperplásicos solo en las muestras obtenidas de pacientes con FPI. Además hay una inducción de la expresión de AQP1 (mRNA y proteína) tras la estimulación con TGF-β lo que acompaña a los cambios típicos del proceso de transición epitelio mesenquimal. Por lo tanto, la aparición de AQP1 en las células hiperplásicas tipo II y su regulación podrían estar implicadas en la patogénesis de la FPI

**Palabras Clave:** fibrosis pulmonar idiopática, aquoporinas, enfermedad intersticial, transición epitelio mesenquimal.

PATHOGENIC MECHANISMS IN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. INVOLVEMENT OF AQUOPORIN 1 (AQP1) CHANNELS

**Abstract:** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a diffuse interstitial lung disease (ILD) that is progressive. IPF results from altered re-epithelialization after injury to alveolar epithelial cells. There is an increase in epithelial apoptosis and synthesis of pro-fibrotic mediators, with consequent proliferation of fibroblasts, transformation into myofibroblasts and uncontrolled deposition of extracellular matrix. Aquoporin 1 (AQP1) is a protein that facilitates the movement of water between the pulmonary airspace and the parenchyma and has been shown to be upregulated in animals exposed to hypoxia. AQP1 is expressed in endothelial cells, but not in the pulmonary alveolar epithelium. More recently, AQP1 has been associated in the mechanisms involved in cell proliferation. Our primary objective has been to assess the participation of lung aquoporins (AQPs) in the pathogenesis of IPF. We have analyzed the expression of AQP1 in biopsies of patients diagnosed with IPF according to the ATS/ERS/ALAT 2011 criteria and in other lung diseases such as hypersensitivity pneumonitis, sarcoidosis and biopsies of healthy controls. Immunohistochemistry results revealed an intense expression of AQP1 in Type II pneumocyte hyperplasia only in samples obtained from patients with IPF. Additionally, AQP1 (mRNA and protein) expression is induced after stimulation with TGFβ, which accompanies typical changes in the mesenchymal-epithelial transition process. Therefore, the appearance of AQP1 in Type II cell hyperplasia and its regulation could be involved in the pathogenesis of IPF.

**Keywords:** idiopathic pulmonary fibrosis, aquoporins, interstitial disease, mesenchymal-epithelial transition.

Recibido: 14.05.2018. Aceptado: 27.03.2019

J.A. Rodríguez Portal
jarportal@ecua.es

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) y progresiva. Presenta un patrón histológico de neumonía intersticial usual (NIU), siendo la entidad más frecuente y la de peor pronóstico entre las EPID[1]. La fibrosis pulmonar resulta de la alteración en la reepitelización tras la lesión de las células alveolares. Se produce un aumento en la apoptosis epitelial y en la síntesis de mediadores pro-fibróticos, con la consiguiente proliferación de fibroblastos, transformación a miofibrobastos y el depósito incontrolado de matriz extracelular[2]. La transformación epitelio-mesenquimal (ETM), proceso mediante el cual las células epiteliales alveolares sufren una transformación y diferenciación a células mesenquimales como fibroblastos y miofibroblastos se posiciona como una de los mecanismos patogénicos más aceptados en el desarrollo de FPI[3]. En este proceso participan varias citokinas y mediadores como el factor de transformación del crecimiento de fibroblastos beta 1 (TGF-β) y la angiotensina II (ANGII)[4]. A pesar de los avances alcanzados en los últimos años en el conocimiento de algunos mecanismos patogénicos implicados en su desarrollo, existen todavía muchos aspectos desconocidos, lo que se traduce en la ausencia de un tratamiento curativo en la actualidad. Uno de los mecanismos que nunca había sido estudiado hasta ahora era la implicación de los canales de agua a nivel celular y más concretamente la posible implicación de las aquoporinas (AQP) en este proceso de transformación epitelio mesenquimal[5, 6].

La aquoporina 1 (AQP1), es una proteína que facilita el movimiento de agua entre el espacio aéreo pulmonar y el parénquima y se ha demostrado que se regula al alza en animales expuestos a hipoxia[7]. Más recientemente se ha asociado a la AQP1 en los mecanismos implicados en el intercambio de gases, además de la participación de otros factores activados por hipoxia y asociados a procesos inflamatorios. Estudios realizados en ratones han mostrado la presencia de AQP1 en células endoteliales y en células del tejido conectivo subepitelial así como en la superficie pleural. En condiciones normales AQP1 no se expresa en células del epitelio alveolar como los neumocitos tipo 2 y su expresión parece limitada a las células endoteliales capilares[8]. Algunos trabajos han mostrado un efecto de la ANGII sobre la expresión de aquoporina 1 (AQP1) en pulmones de ratas sometidas a daño pulmonar agudo y esto plantea la posibilidad de que esta proteína participe en la patogénesis de la fibrosis pulmonar[9]. Por otra parte, estudios previos de nuestro grupo parecen mostrar una posible implicación de la AQ1 en la patogénesis de la FPI[10]. Nos ha parecido interesante por tanto estudiar los mecanismos que llevan a la posible participación de AQP1 en la patogénesis de la FPI y comprobar si estos canales de agua se sobre-expresan en células del epitelio alveolar en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Hasta donde conocemos, no existen estudios previos que analicen esta vía patogénica en la fibrosis pulmonar idiopática.

## OBJETIVOS

Nuestro objetivo principal ha sido evaluar la participación de las Aquoporinas (AQPs) pulmonares en la patogenia de la FPI. Hemos querido identificar los tipos celulares comprometidos en la expresión anómala de AQP1 en el tejido pulmonar. Hemos querido comprobar si las células alveolares de FPI expresan AQP1 y si existen diferencias en esta expresión en relación a otras enfermedades intersticiales tanto fibrosantes como inflamatorias. Por otra parte hemos estudiado la expresión de AQP1 en las células epiteliales alveolares tras ser estimuladas con TGF-β1.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo estos objetivos, hemos analizado la expresión de AQP1 en muestras de biopsias de diferentes enfermedades pulmonares tanto fibrosantes (FPI, Neumonitis por hipersensibilidad crónica) como inflamatorias (Sarcoidosis), además hemos tomado como grupo control a personas sin enfermedad pulmonar intersticial sometidas a cirugía por neumotórax. Las biopsias de pacientes diagnosticados con FPI se han basado en los criterios de la ATS/ERS/ALAT de 2011[1]. Teniendo en cuenta un error del 10% para una significación estadística del 95% se seleccionó un tamaño de la muestra igual a 5 en cada grupo de estudio.

Para comprobar si esta expresión de AQP1 forma parte del proceso de transición epitelio-mesenquimal, hemos estudiado la expresión de AQP1 y la aparición de marcadores de transformación fibroblástica en un cultivo de células epiteliales alveolares humanas procedentes de una línea celular comercial tras su estimulación con TGF-β1.

Las muestras se obtuvieron de biopsias pulmonares correspondientes a pacientes diagnosticados de FPI (N = 5), de otras enfermedades intersticiales (N = 10) y pacientes con neumotórax espontáneo como controles (N

= 7).Se solicitó el consentimiento informado a todos los participantes y las biopsias solo fueron obtenidas si durante el proceso asistencial eran necesarias para el correcto diagnóstico. El presente trabajo fue aprobado por el comité ético de nuestra institución.

- Inmunohistoquímica.

Se les hizo inmunohistoquímica a todas las muestras de biopsia. Para el marcaje se utilizó un anticuerpo policlonal primario de conejo anti-AQP1 (*Abcam, Cambrige, UK*) con una dilución 1:500. La positividad de la tinción por inmunohistoquimica se determinó por un método cualitativo en función del porcentaje de células que captaban la tinción valorado por 2 observadores independientes de manera ciega. Se estableció como negativo si no aparecía tinción (-) positivo bajo si aparece en el 25% de las células (+), positivo medio si aparece en el 50% de las células (++) y positivo alto si aparece en el 75% de las células estudiadas (++).

- Cultivo in vitro de células epiteliales humanas.

Para los estudios realizados "in vitro" se cultivaron células epiteliales alveolares humanas procedentes de una línea celular comercial obtenida de la ATCC (*American Type Culture Collection Rockville, MD*) para asegurar una suficiente estabilidad y reproductibilidad en los estudios. Esta línea denominada Nuli-1 (CRL-4011), fue aislada a partir tejido bronquial de pulmón. Las células se cultivaron en frascos de 25cm2 (Nunc, Dinamarca) usando el medio BEBM (*Lonza, Walkerville, MD USA*) suplementado con extracto pituitario bovino (BPE), insulina, ácido retinoico, transferrina, tiodotironina, epinefrina y factor de crecimiento epitelial (EGF). Las células se mantuvieron a 37ºC, 5% de CO2 y saturación de humedad. Según estudios previos de nuestro grupo en los que analizamos la dosis que producía la mejor estimulación con TGF-β1 sobre cultivos celulares[11] las células epiteliales se cultivaron con 5 y 10 ng/ml de TGF-β1. La determinación de AQ1 se hizo mediante PCR a tiempo real (RT-PCR). Todas las reacciones de PCR se hicieron en el termociclador Applied 7900 (*Applied Biosystem, USA*).

- Estudio estadístico.

Los resultados fueron analizados con el programa estadístico SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois), versión 19.0. Para analizar las diferencias entre 2 grupos se empleó la prueba de la t de Student. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p de 0,05 con un 95% de intervalos de confianza (IC) de las diferencias de medias.

## RESULTADOS

Los resultados de la inmunohistoquímica revelaron una intensa expresión de AQP1 en neumocitos tipo II hiperplásicos solo en las muestras obtenidas de pacientes con Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (Tabla 1).Esta expresión no se observó en la mayoría de las muestras del resto de enfermedades intersticiales estudiadas, y en las que había expresión esta era de mínima intensidad. La diferencia de expresión con respecto al grupo control solo era estadísticamente significativa en los casos de FPI. En las muestras del grupo control, la expresión de AQ1 aparece en células endoteliales, pero no en las células del epitelio alveolar. Una observación más detallada sobre los focos de miofibroblastos en pacientes con FPI, donde la transición desde fibroblastos a miofibroblastos está ocurriendo, parece mostrar que las células epiteliales tipo I que bordean el foco fibrótico carecen de expresión de AQP1. Comparada al resto de las patologías analizadas, solo la FPI muestra un claro incremento de tinción de AQP1 que se localiza principalmente sobre células epiteliales hiperplásicas, cuboidales tipo II. En el resto de las muestras la expresión de AQP1 se limitó a los eritrocitos y células endoteliales. Tanto en el grupo control como en el resto de grupos estudiados, no hay expresión de AQP1 en los neumocitos tipo II que no son hiperplásicos. La expresión de AQP1 parece relacionarse con la transformación hiperplásica de los neumocitos tipo II. Por otra parte en el cultivo celular, tras la estimulación con TGF-β1 se comprueba un aumento de la expresión de AQP1 simultáneamente a la aparición de marcadores de transformación fibroblástica y miofibroblástica (figuras 2 y 3). De esta forma, el estudio realizado permite proponer en la actualidad que la expresión de AQP1 pudiera tener un papel importante en la patogenia de la FPI y su posible participación en la transformación epitelio-mesenquimal y en la formación del foco fibroblástico (Figura 1). Los mecanismos implicados y la repercusión de la aparición de estos canales en los neumocitos tipo II no es conocida y son objeto de nuevas investigaciones.

- Estudio "in vitro".

Los resultados obtenidos en las células epiteliales alveolares muestran una consistente y clara inducción de la expresión de AQP1 (mRNA y proteína) tras el tratamiento con 10 ng/ml de TGF-β que acompaña a los cambios típicos del proceso de transición epitelio mesenquimal (EMT) (figuras 2 y 3).

Figura 1. Tinción inmunohistoquímica de AQP1 en muestras de biopsia de Fibrosis Pulmonar idiopática (patrón histológico NIU), comparado con pulmón normal. La expresión está aumentada en las células epiteliales alveolares tipo II hiperplásicas en el foco de miofibroblastos (derecha).

Esta expresión no aparece en células epiteliales alveolares tipo II normales (izquierda).

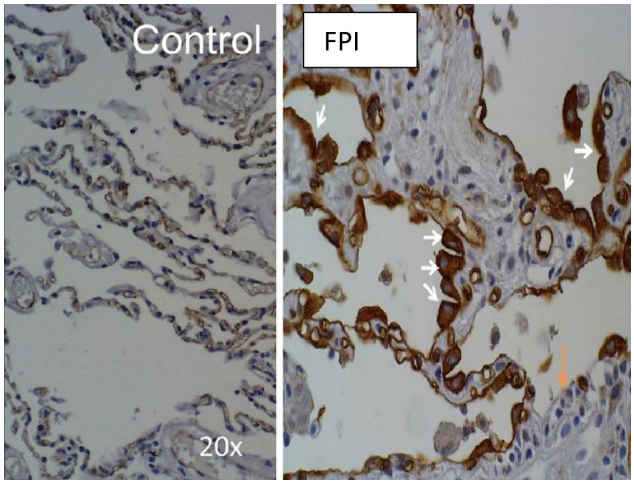



Figura 2. Expresión de AQP1 (RNAm) en células epiteliales alveolares (línea celular A549) tras la estimulación con TGF-β durante 72 horas. En el grupo control no estimulado no hay expresión de AQP1. La estimulación con TGF-β produce un claro incremento en la expresión de AQP1, tanto RNAm como de proteína.

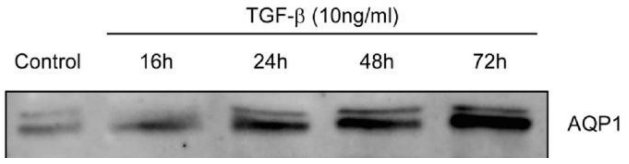
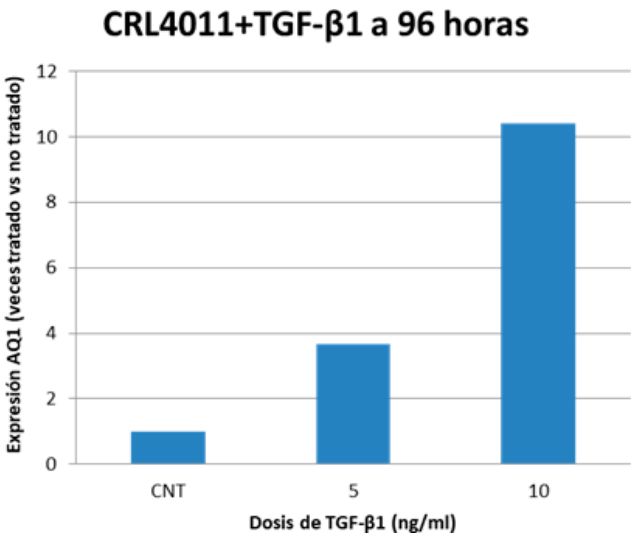



Tabla 1. Expresión de la tinción de inmunohistoquimica para AQP1 en las diferentesmuestras de biopsia de las diferentes patologías estudiadas y en las del grupo control.

| | NEGATIVO (-) | POSITIVO BAJO (+) | POSITIVO MEDIO(++) | POSITIVO ALTO(+++) | |
|---|---|---|---|---|---|
| FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (n = 5) | - | - | 1 | 4 | P < 0.001 |
| NEUMONITIS HIPERSENSIBILIDAD CRÓNICA (n = 5) | 4 | 1 | - | - | P ns |
| SARCOIDOSIS (n = 5) | 5 | - | - | - | P ns |
| CONTROL ( n = 7) | 7 | - | - | | P ns |

Figura 3. Se añadió TGF-β1 a tiempo basal a las células epiteliales, objetivándose cómo la AQP1 aumentaba casi 4 veces para la dosis de 5ng/ml y 10 veces para la de 10ng/ml.




## DISCUSIÓN

La fibrosis pulmonar resulta de la alteración en la reepitelización del epitelio alveolar tras la lesión de las células alveolares por una agente aún desconocido[12]. A partir de esta lesión se produce un aumento en la apoptosis epitelial y en la síntesis de mediadores pro-fibróticos, con la consiguiente proliferación de fibroblastos, transformación a miofibrobastos y el depósito incontrolado de matriz extracelular[2]. A este proceso mediante el cual las células epiteliales alveolares sufren una transformación y diferenciación a células mesenquimales como fibroblastos y miofibroblastos se le conoce como transformación epitelio-mesenquimal[2]. Durante este proceso las células pierden sus marcadores epiteliales y expresan otros de células mesenquimales como α- SMA, marcador de miofibroblastos. En este proceso intervienen múltiples citokinas y diferentes rutas metabólicas siendo la célula epitelial alveolar tipo II la principal inductora de todo el proceso[11], si bien hasta ahora no es conocido el agente causal o el mecanismo que desencadena esta trasformación de la célula alveolar tipo II. La inducción de apoptosis en las células epiteliales alveolares es suficiente para iniciar la respuesta fibrótica en diversos modelos animales y la simple inhibición de dicha apoptosis previene la fibrosis inducida, tanto la proliferación de fibroblastos como el depósito de colágeno[13]. En la FPI las células epiteliales alteradas o apoptóticas secretan factores de crecimiento y citoquinas que

favorecen la proliferación de fibroblastos y el depósito de matriz extracelular[14].

La aquoporina 1 (AQP1), es una proteína que facilita el movimiento de agua entre el espacio aéreo pulmonar y el parénquima y se ha demostrado que se regula al alza en animales expuestos a hipoxia. Más recientemente se ha asociado a la AQP1 en los mecanismos implicados en el intercambio de gases, además de la participación de otros factores activados por hipoxia[15]. Por otra parte, se ha demostrado la participación de la AQP1 en los procesos de proliferación celular. La AQP1 es el principal canal de transporte de agua por mecanismo osmótico entre el alveolo y el capilar sanguineo[16]. En condiciones normales, las células epiteliales alveolares no expresan AQP1, apareciendo solo en células endoteliales de los capilares. Hasta ahora se desconocía el papel que podría desempeñar en los procesos de proliferación epitelial del alveolo[8].

En el presente trabajo hemos demostrado como la AQP1 se expresa de manera considerable en las células alveolares tipo II en los casos de FPI con un patrón histológico de NIU[17]. En condiciones normales, la AQP1 no se expresa en células epiteliales alveolares. Esta expresión no aparece en otras enfermedades fibróticas ni en los controles sanos. Las células alveolares tipo II son progenitoras de las células alveolares tipo I y por tanto las encargadas de la reparación del epitelio alveolar tras cualquier agresión. En la FPI este proceso se altera, pasando por una hiperplasia de células alveolares tipo II y posteriormente con la aparición de apoptosis de las células alveolares, la proliferación de fibroblatos y el depósito de matriz extracelular. En la FPI, tanto la proliferación celular como la migración son eventos importantes que aparecen en la transformación del epitelio alveolar a miofibroblasto[18]. La expresión de estos canales de agua como la AQP1 en estos neumocitos hiperplásicos podrían tener algún papel en las transformaciones que sufren estas células a través de posibles rutas metabólicas, si bien estos es solo una hipótesis que requiere más investigación. Si sabemos que la AQP1 se encuentra implicada en el desarrollo de los procesos de migración y proliferación celular[19]. Por otra parte, la transformación epitelio- mesenquimal es uno de los eventos claves en la progresión de la FPI a nivel histológico. Este es el mecanismo que provoca la proliferación de fibroblastos y el acúmulo de matriz extracelular. El TGF-β es el principal activador de este proceso[20]. Los resultados obtenidos en el cultivo celular son congruentes con los hallazgos en muestras de biopsia. Hemos comprobado cómo tras la estimulación de células epiteliales con TGF-β se produce un cambio en los marcadores de superficie celular, con desaparición de los de célula epitelial y aparición los de miofibroblastos. Paralelamente a este proceso, aparece una gran expresión de AQP1 en las células epiteliales alveolares tras la estimulación con TGF-β.

El papel concreto de la AQP1 en los procesos de hiperplasia y proliferación celular no están claros[21]. Podría favorecer la migración celular o ser importante en el desarrollo de la transformacion epitelio mesenquimal. Su expresión precoz en las células epiteliales alveolares tipo II tras la estimulación con citokinas como el TGF-β podría ser el evento inicial y facilitador del proceso fibrótico.

Como resumen, las células epiteliales alveolares normales no expresan AQP1, sin embargo si lo hacen las células hiperplásicas de los pacientes con FPI. Además, esta expresión es provocada tras la estimulación con TGF-β. Por lo tanto, la aparición de AQP1 en las células hiperplásicas tipo II y su regulación podrían estar implicadas en la fisiopatología de la FPI.

## BIBLIOGRAFIA


1. Raghu G, Collard HR, Egan J et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 83: 788-824.
2. Selman M, King TE Jr, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med 2001; 134: 136-151.
3. Spagnolo P, Sverzellati N, Rossi et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update. Ann. Med.2015. 47, 15–27.
4. Uhal BD, Li X, Piasecki CC et al. Angiotensin signalling in pulmonary fibrosis. Int J BiochemCell Biol. 2012 Mar; 44(3): 465-8.
5. Camelo A, Dunmore R, Sleeman M et al. The epithelium in idiopathic pulmonary fibrosis: breaking the barrier. Front. Pharmacol. 2014 4: 173. doi: 10.3389/fphar.2013.00173.

6. López-Ramírez C, Suarez Valdivia L, Rodríguez Portal JA. Causes of Pulmonary Fibrosis in the Elderly. MedSci (Basel). 2018 Jul 24; 6 (3).
7. Wei, X, Dong J. Aquaporin 1 promotes the proliferation and migration of lung cancer cell in vitro. Oncol. Rep. 2015; 34, 1440–1448.
8. Nielsen S, King L, Christensen B et al. Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat. Am. J. Physiol. 1997. 273 (5 Pt 1), C1549-61.
9. Camelo A, Dunmore R, Sleeman M et al. The epithelium in idiopathic pulmonary fibrosis: breaking the barrier. Front. Pharmacol. 2014; 4: 173.
10. Calero C, López-Campos JL, Izquierdo et al. Expression of aquaporins in bronchial tissue and lung parenchyma of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Multidiscip. Respir. Med. 2014, 9:29. doi: 10.1186/2049-6958-9-29.
11. Rodríguez Portal J, Arellano Orden E, Barrera Talavera M et al. Estudio en Fibroblastos humanos del sistema angiotensina en la fisiopatología de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. Rev Esp Patol Torac 2018; 30 (2) 32-37.
12. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathicpulmonary fibrosis. AnnuRevPathol. 2013; 9: 157-79.
13. Barbas-Filho JV, Ferreira MA, Sesso A et al. Evidence of type II pneumocyte apoptosis in thepathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IFP)/usual interstitialpneumonia (UIP). J. Clin. Pathol 2001; 54, 132–138.
14. Khalil N, Xu YD, O`Connor R et al. Proliferation of pulmonary interstitial fibroblasts is mediated by transforming growth factor-beta-1- induced release of extracellular fibroblast growth factor-2 and phosphorylation of p38 MAPK and JNK. J Biol Chem 2006; 280: 43000- 43009.
15. Echevarría M, Muñoz-Cabello AM, Sánchez-Silva R et al. Development of cytosolic hypoxia and hypoxia inducible factor stabilization are facilitated by aquaporin-1 expression. J. Biol. Chem. 2007; 282, 30207–30215.
16. Galán-Cobo A, Ramírez-Lorca R, Toledo-Aral J et al. Aquaporin-1 playsimportant role in proliferation by affecting cell cycle progression. J. Cell. Physiol. 2016; 231, 243–256.
17. Gutiérrez C, Donate Á, Gómez Izquierdo L et al. Aquoaporin-1 expression in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. J. 2013; 42 (Suppl. 57).
18. Khalil N, Xu Y, O'Connor R et al. Proliferation of pulmonary interstitial fibroblastsis mediated by transforming growth factor-b1-induced release of extracellular fibroblast growth factor-2 and phosphorylation of p38 MAPK and JNK. J. Biol. Chem. 2005; 280, 43000–43009.
19. Monzani E, Bazzotti R, Perego C et al, C. A. M. AQP1 is not only a water channel: it contributes to cell migration through Lin7/Beta-catenin. PLoS ONE 2009; 4: e6167.
20. Giménez A, Duch P, Puig M et al. Dysregulated Collagen Homeostasis by Matrix Stiffening and TGF-β1 in Fibroblasts from Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients: Role of FAK/Akt.Int J Mol Sci. 2017; 16; 18 (11).
21. Yun X, Jiang H, Lai N et al. Aquaporin 1- mediated changes in pulmonary arterial smooth muscle cell migration and proliferation involve b-catenin. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2017; 313, L889–L898.