

EFFECTO DE LA TAURINA SOBRE LA VASO-OBLITERACIÓN DE LA MICROVASCULATURA DEL CEREBELO DE LA RATA EXPUESTA A HIPEROXIA POSTNATAL

L. M. Rojas^{a*}, A. Liscano^a, E. Marín^a, A. Rojas^a, A. Boada-Sucre^b, P. Rodríguez^b

^aInstituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas de la Universidad de Oriente “Dra. SusanTai”. Cumaná, Venezuela.

^b Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos. Universidad Nacional Experimental Simón Rodríguez (IDECYTUNESR). Caracas, Venezuela.

*Autor de correspondencia, e-mail: lmarinarojas@gmail.com

Received: 15-07-2024

Accepted: 12-09-2024

Published: 27-03-2025

RESUMEN

El propósito de este estudio fue evaluar el efecto de la taurina sobre la vaso-obliteración de la microvasculatura del cerebelo de ratas expuestas a hiperoxia postnatal. Para esto, dos grupos de ratas recién nacidas de la cepa Sprague-Dawley fueron expuestas a hiperoxia junto con su madre, desde su nacimiento hasta el día postnatal 12 (P12). La madre de uno de los grupos tomó solución de taurina al 3% como agua de beber y la madre del otro grupo tomó solo agua. Dos grupos similares, pero sin hiperoxia fueron utilizados como controles. Para los análisis histológicos y ultraestructurales se tomaron muestras de la sustancia gris del vermis cerebelar y se procesaron aplicando la técnica de embebido en plástico para cortes semifinos (0,7µm) y finos (70nm). Para la caracterización del daño al sistema vascular, se tomó en consideración si los capilares se observaban permeables u obliterados y si las prolongaciones de los astrocitos pericapilares se observaban edematizadas o no. En el grupo hiperoxia se observó 77 % de vasos obliterados, y solo 23% de vasos permeables mientras que en el grupo hiperoxia taurina se observó un 67 % de vasos permeables. Ultraestructuralmente, los vasos obliterados del grupo hiperoxia mostraron mitocondrias edematizadas con las crestas fragmentadas al contrario del grupo hiperoxia taurina donde las mitocondrias se observaron normales. Los resultados demuestran que la administración de taurina tuvo un efecto beneficioso evitando la obliteración de los capilares de la corteza cerebelosa de las ratas expuestas a hiperoxia postnatal.

Palabras Clave: microvasculatura, vaso obliteración, cerebelo, estrés oxidativo, taurina.

THE TAURINE EFFECT ON THE VASO-OBLITERATION OF THE CEREBELLAR MICROVASCULATURE OF THE RAT EXPOSED TO POSTNATAL HYPEROXIA

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the effect of taurine on the vessel-obliteration of the cerebellum microvasculature of rats exposed to postnatal hyperoxia. For this, two groups of newborn Sprague-Dawley strain rats were exposed to hyperoxia together with their mother, from birth until day P6, P9 and P12. The mother of one group drank 3% taurine solution as drinking water and the mother of the other group only drank water. Two similar groups, but without hyperoxia, were used as controls. For histological and ultrastructural analysis, samples were taken from the cerebellum, specifically from the gray matter at the level of the vermis, and were processed using the plastic embedding technique for semi-thin (0,7µm) and thin (70nm) sections. To characterize the damage to the vascular system, it was taken into consideration whether the capillaries were permeable or obliterated and whether the extensions of the pericapillary astrocytes were edematous or not. In the hyperoxia group, 77% of obliterated vessels were observed, and only 23% of permeable vessels were observed, while in the hyperoxia taurine group, 67% of permeable vessels were observed. Ultrastructurally, the obliterated vessels of the hyperoxia group showed edematous mitochondria with fragmented ridges, unlike the hyperoxia taurine group where the mitochondria were observed to be normal. The results demonstrate that the administration of taurine had a beneficial effect by preventing vaso-obliteration of the capillaries of the cerebellar cortex on rats exposed to postnatal hyperoxia.

Keywords: microvasculature, vaso-obliteration, cerebellum, oxidative stress, Taurine.

INTRODUCCIÓN

La tasa de supervivencia de los bebés prematuros ha aumentado en parte por el desarrollo de la tecnología en salud perinatal. Sin embargo, al nacer, sus órganos son muy sensibles a cualquier estímulo externo que pueda alterar su desarrollo normal. Son muchos los prematuros que necesitan recibir terapias de oxígeno (hiperoxia) postnatalmente, con la finalidad de ayudar a madurar sus pulmones, no obstante, debido a la inmadurez, esta terapia puede ocasionar graves enfermedades como la displasia broncopulmonar, la retinopatía del prematuro (ROP) y las lesiones del sistema nervioso central ^[1, 2]. Los bebés prematuros tienen las defensas antioxidantes muy reducidas, siendo particularmente sensibles a los efectos tóxicos del oxígeno ^[3].

Se analizó la concentración de glutatión reducido (GSH) en los glóbulos rojos y la patología retiniana y coroidal en ratas en desarrollo sometidas a diferentes periodos de hiperoxia ($80 \pm 1\% O_2$). Se constató una disminución significativa del GSH indicando que ocurrió un gran estrés oxidativo y daños estructurales graves en la retina y la coroides, posiblemente producto de la hiperoxia ^[4].

El cerebelo es una estructura altamente organizada, su maduración se da unos meses después del nacimiento. Por tal razón, es vulnerable a la exposición a oxidantes que generan radicales libres. El cerebelo participa en el mantenimiento del equilibrio, la postura y el tono muscular, así como en la coordinación de movimientos voluntarios. Un cerebelo inmaduro se caracteriza por la fragilidad de su estructura vascular a nivel de la matriz germinal, retardo en la migración neuronal y poca mielinización de la sustancia blanca ^[5].

Existe información que demuestra el efecto perjudicial de la hiperoxia sobre algunos órganos blancos del sistema nervioso central (SNC). Se demostró que las ratas Sprague-Dawley recién nacidas, expuestas durante los primeros 14 días de vida en un ambiente hiperóxico, desarrollaron anomalías retinianas que, a nivel estructural, se refleja en una disminución del grosor de la

capa plexiforme externa, del número de células horizontales y de la función retiniana, provocada esta última, por el deterioro de su estructura ^[4, 6].

Se ha señalado que, la hiperoxia postnatal es capaz de producir muerte celular por apoptosis y necrosis, además de edema endotelial con la obliteración de los capilares en el cerebelo de ratas en desarrollo; estos hallazgos son similares a los encontrados en el cerebro y la retina ^[2].

El SNC es particularmente sensible al estrés oxidativo debido a que el cerebro tiene un contenido alto de lípidos, incluyendo muchos ácidos grasos poli-insaturados factibles de ser oxidados, y al hecho de ser un órgano con un consumo de oxígeno muy alto ^[7]. Cuando el suministro de oxígeno celular se eleva a altos niveles, como ocurre en los niños prematuros que son expuestos a hiperoxia postnatal, la primera reacción del organismo es disminuir el flujo sanguíneo mediante la obliteración de la luz de los capilares, a tal punto que se produce isquemia, lo que conduce a un daño celular, principalmente del SNC debido a su inmadurez al momento del nacimiento ^[8].

La hiperoxia, aplicada postnatalmente, conduce a la peroxidación lipídica dañando las membranas celulares, lo que puede conducir a la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE), generando edema cerebral ^[2]. La BHE consiste de microvasos conformados por células endoteliales estrechamente unidas una con otra lo que la hace selectivamente permeable de tal manera que controla el paso de las moléculas que pueden ingresar al tejido cerebral, protegiendo al cerebro de fluctuaciones de hormonas, electrolitos y otras sustancias. La integridad de la BHE es primordial para la protección del cerebro de la entrada de patógenos y de factores plasmáticos que podrían ser tóxicos para las neuronas y es esencial para mantener la homeostasis en el SNC ^[9, 10].

La generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y radicales libres (RL), como los radicales hidroxilo (OH), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y superóxido (O_2^-) es una reacción fisiológica a un ambiente oxigenado y es

contrarrestado por el sistema de defensas antioxidantes ^[11]. Las mitocondrias son las principales responsables de la generación de RL y lo hacen durante la respiración oxidativa en el proceso para la producción de ATP. La producción excesiva de RL puede causar estrés oxidativo y en consecuencia daños a las biomoléculas induciendo a la muerte celular ^[12]. Los bebés prematuros tienen las defensas antioxidantes muy reducidas, siendo particularmente sensibles a los efectos tóxicos del oxígeno ^[3]. Por lo tanto, la terapia antioxidante puede proporcionar protección contra las lesiones de oxígeno en el SNC ^[13].

Varios estudios han demostrado que, después de la exposición a diferentes tóxicos, el tratamiento con taurina restaura parcialmente los niveles de enzimas antioxidantes, debido a que actúa de manera indirecta, protegiendo a las células del estrés oxidativo ^[14]. De igual manera ha propuesto a la taurina como un potencial compuesto antioxidante en el músculo de ratas experimentales expuestas a hiperoxia postnatal ^[15].

La taurina es un aminoácido no proteico presente en casi todos los tejidos animales y se considera un aminoácido semi esencial debido a que puede sintetizarse a partir de otros aminoácidos como metionina y cisteína. La taurina es considerada una molécula citoprotectora debido a su capacidad para mantener la cadena normal de transporte de electrones, mantener las reservas de glutatión, regular las respuestas antioxidantes, aumentar la estabilidad de la membrana, eliminar la inflamación y prevenir la acumulación de calcio ^[16]. Al mismo tiempo, se destaca el efecto de la taurina con otras modalidades terapéuticas potenciales en múltiples trastornos como la isquemia por estrés oxidativo y la hipertensión.

El propósito del presente estudio es evaluar el impacto de la taurina sobre los cambios estructurales y ultraestructural que se observan en la microvasculatura cerebelosa de ratas expuestas al estrés oxidativo inducido por la hiperoxia postnatal.

METODOLOGÍA

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley, provenientes del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).

Diseño experimental

Hembras y machos de la rata Sprague-Dawley se aparearon en una jaula (2 hembras por cada macho) durante 15 días; luego, las hembras fueron separadas y se esperó a cumplirse el período de gestación en las ratas durante 21 días. Posteriormente, en una incubadora hecha de plexiglás transparente, se colocaron por separado 4 grupos de ratas. Cada grupo estuvo compuesto por 10 crías con su respectiva madre. A dos de los grupos se les suministró taurina al 3% (Sigma) como agua de beber de la madre, en los dos grupos restantes la madre tomó solo agua. Desde el día de su nacimiento, las ratas fueron expuestas diariamente a $80 \pm 5\%$ de O_2 con tres interrupciones de 21% de O_2 . Cada interrupción tuvo una duración de 30 min ^[17].

El nivel de oxígeno en la incubadora fue mantenido utilizando un medidor de oxígeno ambiental (7820 OxygenMonitoringSystem), el cual fue conectado a la incubadora y calibrado diariamente.

El régimen de hiperoxia, se mantuvo desde el día del nacimiento de las ratas hasta el día postnatal 12 (P12). Luego de finalizado cada uno de los periodos de oxigenación, las ratas fueron sacrificadas por decapitación e inmediatamente se le extrajo el cerebelo para la realización de los análisis histológicos. Se utilizaron 4 especímenes por cada tratamiento y por cada período experimental. Paralelamente, se estableció el grupo control, el cual se mantuvo en una caja de plexiglás transparente similar a la incubadora pero, en lugar de una tapa plástica, tenía una tela metálica que permitió que las ratas estuviesen en un ambiente normóxico (21% O_2). Con el fin de evitar las complicaciones pulmonares que con frecuencia son señaladas en las ratas adultas expuestas a la hiperoxia, las

madres de las crías expuestas a hiperoxia que tomaban taurina al 3% se alternaron cada día con las madres controles que tomaban taurina al 3%, igual con las que tomaban solo agua. A las ratas madres se les suministró alimento y agua ad libitum ^[15].

Análisis histológico

Una vez sacrificado el animal, el cerebro fue enucleado y el cerebelo fue disectado e inmediatamente fijado en glutaraldehído 4% en bufer cacodilato 0,1M, pH 7,4 y a una temperatura de 4°C por 3 días. Luego, con sumo cuidado y en contacto permanente con el glutaraldehído, el vermis fue separado de los hemisferios cerebelares y luego cortado en rodajas en sentido medial. Se cortaron segmentos 1 mm³ de la sustancia gris los cuales se colocaron nuevamente en glutaraldehído por 5 días. Las muestras de cerebelo fueron embebidas en Epón para el procesamiento histológico de acuerdo a técnicas previamente utilizadas ^[2, 15, 18].

Para evaluar la estructura del cerebelo se realizaron los cortes semifinos (0,7 µm) y para el análisis ultraestructural se hicieron cortes finos (70nm) en un ultramicrotomo marca Leica UM-14 UC6 con cuchilla de diamante (Diatome 45°); los cortes semifinos se tiñeron con azul de toluidina al 1% y se examinaron en el fotomicroscopio Axioskop FL-40 marca Zeiss, con cámara digital incorporada. Para el análisis ultraestructural, los cortes finos se contrastaron con acetato de uranilo y citrato de plomo. Los análisis se hicieron de micrografías tomadas en un microscopio electrónico de transmisión HITACHI H-600.

Para la caracterización del daño al sistema vascular por estrés oxidativo y los problemas de vaso obliteración, se tomó en consideración, el endotelio capilar, la membrana basal y las prolongaciones astrogiales pericapilares (PAPc). Estas tres estructuras conforman la barrera hematoencefálica del SNC. El conteo de los capilares se realizó a partir de cortes de tejido de los diferentes tratamientos (control,

hiperoxia e hiperoxia-aurina). Estos capilares fueron clasificados según cuatro criterios: capilares permeables con PAPc no edematizados (CP-PANE), capilares permeables con PAPc edematizados (CP-PAE), capilares obliterados con PAPc no edematizados (CO-PANE) y capilares obliterados con PAPc edematizados (COE-PAE) (Fig. 1). Cabe destacar que los vasos sanguíneos también se obliteran por la edematización del endotelio que conlleva a la reducción de la luz del capilar. Se calculó el porcentaje promedio de capilares que cumplían con alguno de esos cuatro criterios en cada uno de los diferentes tratamientos analizados y los resultados fueron plasmados en gráficos circulares.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la figura 1 se observan fotomicrografías de los cuatro tipos de microcapilares que se utilizaron en este estudio para caracterizar los daños inducidos por la hiperoxia y el efecto protector de la taurina. Los resultados indican que existen diferentes cantidades de cada uno de los cuatro tipos de capilares según el tratamiento al cual, cada grupo de rata, fue expuesto. En la sustancia gris del cerebelo del grupo hiperoxia se observó 67% de CO-PANE y 10% de CO-PAE sumando 77 % de vasos obliterados. En presencia de un ambiente tóxico como el provocado por la hiperoxia la primera reacción del organismo es obliterar los vasos sanguíneos para evitar la difusión del agente tóxico y preservar la homeostasis celular ^[4; 15; 18]. Sin embargo, la obliteración parcial o total de los capilares por un prolongado período de tiempo, trae como consecuencia la isquemia del tejido circundante y por consiguiente procesos de necrosis. La isquemia es la disminución del flujo sanguíneo previniendo el adecuado suministro de oxígeno, glucosa y otros nutrientes para el mantenimiento de las necesidades metabólicas y electrolíticas del tejido, en este caso del parénquima cerebeloso ^[19]. Esto, sin duda, conlleva a la producción de radicales libres y en consecuencia estrés oxidativo con la subsecuente edematización de los PAPc ^[20]. Los PAPc

son estructuras fundamentales en la conformación de la barrera hematoencefálica (BHE). Estudios previos han sugerido que el estrés oxidativo puede dañar el cerebro en desarrollo durante la exposición neonatal a la hiperoxia y que los astrocitos pueden desempeñar un papel importante en estos procesos [21].

Los astrocitos son células homeostáticas primarias del cerebro, tienen contacto anatómico con la microvasculatura, la pia y las neuronas; son responsables

de una amplia variedad de funciones que incluyen, la homeostasis de los neurotransmisores, microcirculación cerebral, metabolismo cerebral y control sobre la formación y protección de la BHE [22]. Todos estos procesos dependen, en gran medida, de los mecanismos por los cuales los astrocitos se comunican con las células circundantes. Estos incluyen canales de membrana plasmática, receptores, transportadores y mecanismos

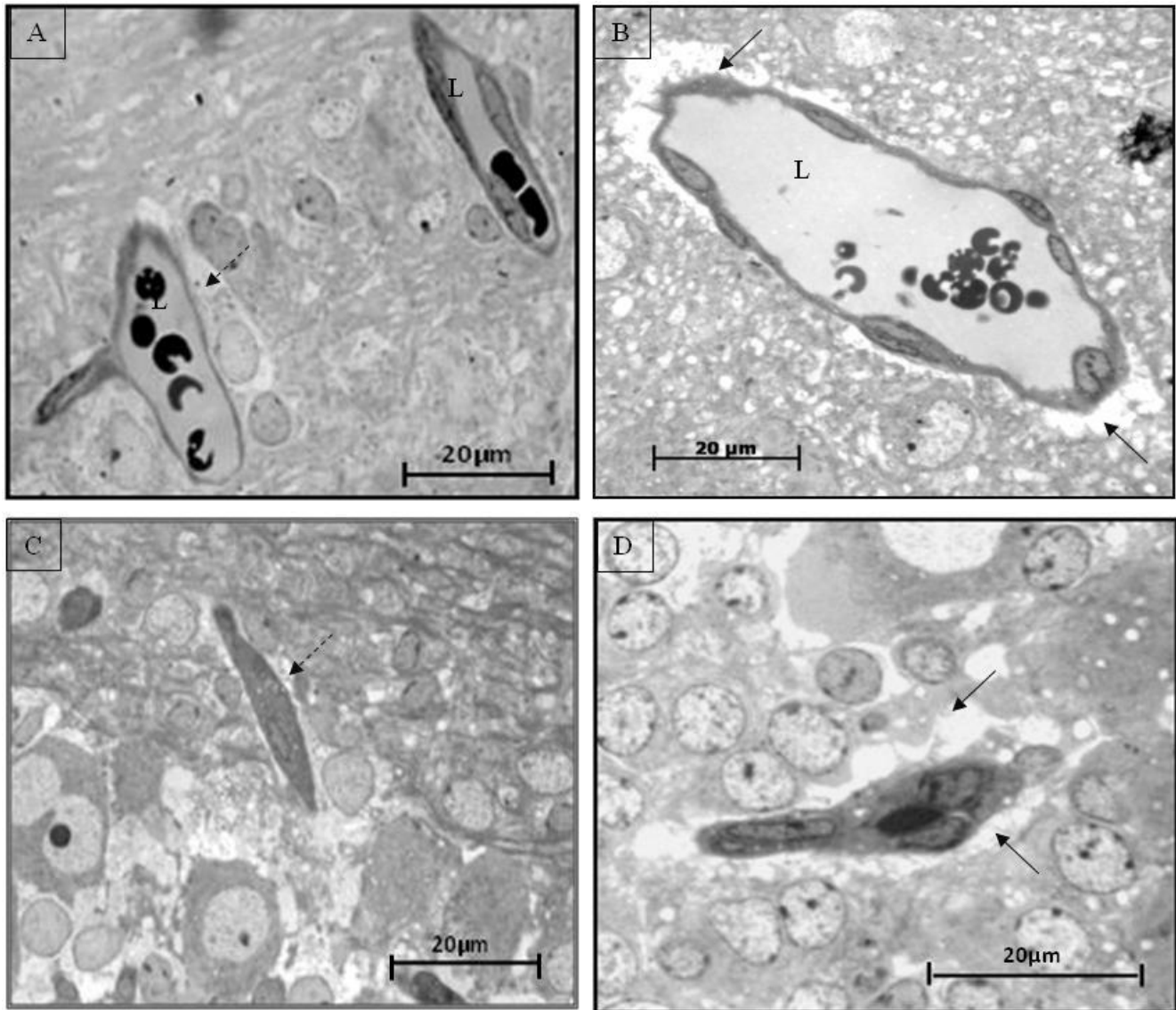


Figura 1. Fotomicrografías de capilares de la corteza cerebelosa a nivel de la sustancia gris de ratas del día P12. **A.** Capilares permeables con las prolongaciones astrogliales pericapilares no edematizadas (CP-PANE); **B.** Capilares permeables con los pies de los astrocitos pericapilares edematizados, (CP-PAE); **C.** Capilares obliterados con los pies de los astrocitos pericapilares no edematizados (CO-PANE); **D.** capilares obliterados con los pies de los astrocitos pericapilares edematizados (CO-PAE); L: luz, E: eritrocito y asterisco: edema de los pies de los astrocitos pericapilares; Flechas punteadas: PAPc no edematizados; Flechas continuas: PAPc edematizados

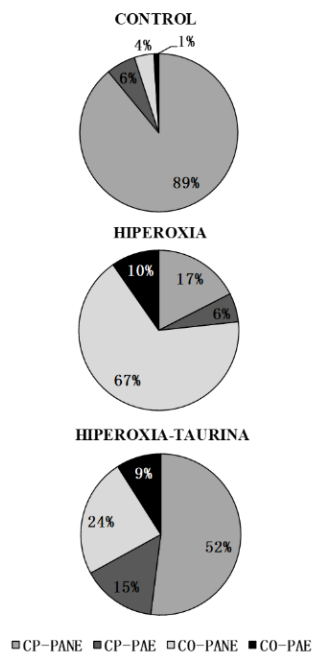


Figura 2. Porcentaje de los capilares según el daño causado por el estrés oxidativo en la corteza cerebelosa de ratas controles y expuestas a hiperoxia y tratadas con taurina en el día experimental P12. CP-PANE: Capilares permeables con los pies de los astrocitos pericapilares no edematizados; CP-PAE: Capilares permeables con los pies de los astrocitos pericapilares edematizados; CO-PANE: Capilares obliterados con los pies de los astrocitos pericapilares no edematizados; CO-PAE: Capilares obliterados con los pies de los astrocitos pericapilares edematizados.

que actúan en el intercambio de moléculas por procesos exo y endocíticos; estos implican entre otros mecanismos, canales de la membrana, tales como aquaporinas (AQP), que se integran en la membrana del plasma [23]. Las AQP son canales de intercambio de agua en los astrocitos. Consisten en diversos tipos de proteínas que son principalmente permeables al agua; un tipo específico de AQP se expresa predominante y abundantemente en los PAPc que forman una vaina pericapilar continua que se interrumpe solo por un espacio extracelular estrecho [23; 24]. Posiblemente los radicales libres dañaron las aquaporinas causando la edematización de los PAPc.

El grupo hiperoxia-aurina mostró capilares alterados, sin embargo, 52% de su vasculatura fueron CP-PANE y 15% de CP-PAE sumando 67% de vasos permeables. El alto porcentaje de vasculatura permeable garantiza una mayor calidad de oxigenación y nutrición para el tejido cerebeloso. Posiblemente, la taurina protegió a las células endoteliales de los capilares del edema ocasionado por la hiperoxia y por consiguiente previniendo la obliteración completa de estos, evitando así el daño isquémico en el tejido cerebeloso. Resultados similares fueron observados en el músculo esquelético de la rata Sprague-Dawley donde la hiperoxia provocó la obliteración de la vasculatura mientras que el tratamiento con taurina protegió la estructura muscular preservando la permeabilidad de su sistema capilar [15].

La permeabilidad capilar es vital para el buen funcionamiento del SNC y la obstrucción capilar en cualquier parte del cerebro puede traer graves consecuencias para el resto del organismo llegando a paralizar nuestros órganos y extremidades. Es por esta razón que la microvasculatura del SNC está protegida por la BHE y además tiene mecanismos especiales que reaccionan rápidamente a las altas y bajas presiones de la circulación sanguínea.

La Figura 3 muestra micrografías de capilares de los grupos control, hiperoxia e hiperoxia-aurina. En la figura 3A se observa un capilar del grupo control perfectamente permeable, mostrando el endotelio delgado, de grosor uniforme y un amplio lumen. En la célula endotelial se observan mitocondrias electrón densas debido a la gran cantidad de crestas que denotan una actividad normal. En estrecho contacto con el capilar se observan los PAPc que constituyen la tercera línea de permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

En contraste con el grupo control, en el grupo hiperoxia todas las estructuras que conforman la barrera hematoencefálica están alteradas. Las figuras 3B y 4 muestran microcapilares extremadamente tumefactos por

edema endotelial en el que se aprecia el lumen dramáticamente reducido. La edematización de las células endoteliales logra disminuir el tránsito de eritrocitos y en consecuencia esto provoca un proceso de isquemia que conduce a la producción excesiva de radicales libres y sucesivamente a estrés oxidativo. En la

célula endoteliales se observan mitocondrias dilatadas y con las crestas fragmentadas (Fig. 3B). En este estado de degeneración, las mitocondrias son incapaces de producir ATP, molécula que provee de energía a las células para su funcionamiento lo que puede devenir en una disfunción endotelial.

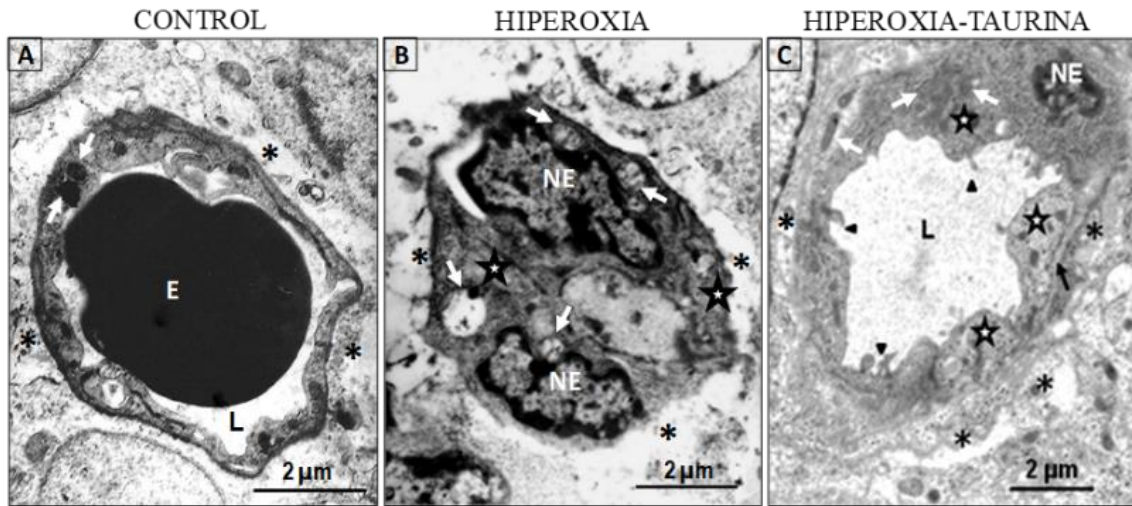


Figura 3. Micrografías de Microcapilares, en capa granular interna del cerebelo en ratas de 6 días postnatal. A. Grupo control, B. Grupo Hiperoxia, C. Grupo hiperoxia-Taurina. E: Endotelio capilar; L: Luz del capilar; Er: eritrocito, NE: Núcleo del endotelio; PAPc: Prolongaciones astrogliales pericapilares; Estrella: Edematización; Cabeza de flecha: Proyecciones endoteliales; Flecha negra: Membrana basal; Flecha blanca: mitocondrias edematizadas y sin crestas; Flecha doble: mitocondria normal.

En la figura 4 las CE muestran en su interior, un retículo endoplasmático rugoso (RER) muy desarrollado, ribosomas libres y polirribosomas. En general RER se encuentra muy desarrollado en aquellas células que participan activamente en la síntesis de proteínas como las células pancreáticas, no obstante, la función del endotelio capilar en el cerebelo es la de transporte de oxígeno y nutrientes desde el torrente sanguíneo hacia el parénquima cerebeloso. La cantidad inusual de RER en la CE posiblemente se deba a la producción de proteínas necesarias para la supervivencia de la propia CE y por consiguiente del tejido cerebeloso. Además, en la CE se pueden observar mitocondrias alteradas. En un estudio similar al presente trabajo de investigación, además del daño mitocondrial, también ha sido observada la

alteración del retículo endoplasmático rugoso (RER) y el complejo de Golgi en el endotelio de la microvasculatura del cerebelo de la rata Sprague-Dawley expuesta a hiperoxia postnatal [2].

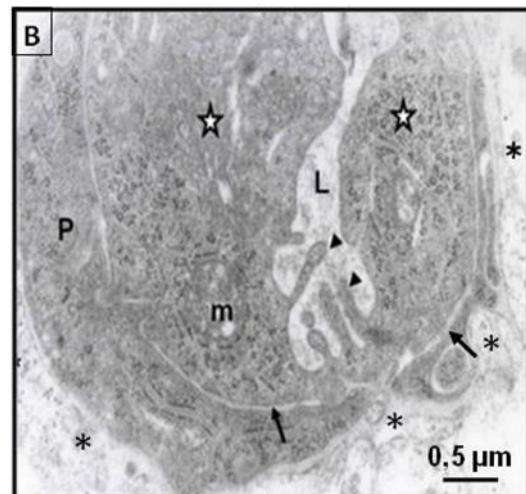


Figura 4. Micrografía de Microcapilar cerebeloso edematizado en el que se aprecia el lumen reducido en ratas del grupo hiperoxia-aurina de 6 días postnatal. L: Luz Capilar; estrella: Endotelio capilar; m: mitocondria; Flecha: membrana basal; P: pericito; Asterisco: PAPc.

En la vasculatura retinal de ratas recién nacidas expuestas a hiperoxia postnatal fueron encontrados resultados similares a los observados en el cerebelo. Ultraestructuralmente, en la capa de células ganglionares de la retina de ratas expuestas a hiperoxia desde su nacimiento hasta el día postnatal 9 (P9), se observaron capilares con edema endotelial y con notables proyecciones hacia la luz denotando una gran actividad endotelial. El mayor daño fue observado en las ratas expuestas a hiperoxia durante 12 y 14 días (P12 y P14), mostrando mitocondrias edematizadas con las crestas fragmentadas en las células circundantes a los capilares, procesos de necrosis y apoptosis, cuerpos densos, células con citoplasmas hinchados y con ruptura de la membrana plasmática, lo que sugiere un proceso de isquemia que condujo a la falta de oxígeno y nutrientes hacia el tejido adyacente al capilar ^[4, 18].

En la figura 3C se observa una arteriola del grupo hiperoxia-aurina con un edema endotelial moderado, escasas proyecciones citoplasmáticas y un lumen capilar permeable. Comparados con el grupo hiperoxia, la célula endotelial mostró mitocondrias normales. Probablemente, la aurina protegió a las células endoteliales del edema ocasionado por la hiperoxia y por consiguiente previno la obliteración completa de los mismos, evitando así el daño isquémico en el tejido cerebeloso. Las arteriolas desempeñan un papel clave en la regulación de la presión arterial ^[25]. Algunas investigaciones han concluido que la aurina actúa como un vasodilatador al ser un inhibidor de la angiotensina II, lo cual reduce la resistencia de las paredes de los vasos sanguíneos ante el flujo de sangre ^[26, 27]. De esta manera, se reduce la tensión en el corazón, evitando a su vez el aumento de la presión arterial.

La enzima convertidora de angiotensina (ACE) es una metalopeptidasa que contiene zinc inhibe la enzima responsable de convertir la angiotensina I en el péptido activo angiotensina II, que es un potente vasoconstrictor ^[28]. La ACE favorece la dilatación de los vasos sanguíneos reduciendo la presión arterial, no obstante, cumple con una variedad de procesos fisiológicos que ocurren en los órganos o células donde se localiza como los pulmones, los macrófagos, el cerebro, el páncreas, el hígado, los vasos sanguíneos y la glándula tiroides ^[29].

Se investigó el antagonismo por neuroaminoácidos de los efectos centrales de la angiotensina II y la renina en ratas. La renina (0.05 U), un precursor de la angiotensina II fue inyectada en el cerebro ventrículo y provocó un aumento en la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Este aumento de la presión arterial fue fuertemente inhibido por el ácido aminobutírico (GABA) y la aurina ^[26].

Por otra parte, se analizó el papel terapéutico de la aurina contra la hipertensión inducida por el estrés en ratas. Los resultados mostraron que las ratas con presión arterial (PA) alta, inducida con una dieta de NaCl de 8% durante 4 semanas, mostraron un aumento significativo de la presión sanguínea, peso corporal, colesterol sérico, triglicéridos, LDL, actividades de enzimas cardíacas séricas, endotelina-1, malonaldehído (MDA) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en el grupo de ratas hipertensivas. Las ratas hipertensas también presentaron una reducción significativa en el nivel sérico de óxido nítrico total (TNO) y el nivel de enzimas antioxidantes en relación con el grupo de control. En el grupo hipertenso tratado con aurina se observó una reducción significativa de la presión arterial (PA) en comparación con el control hipertensivo. Además, se produjo una mejora significativa en el valor medio de la mayoría de los parámetros analizados en esta investigación ^[27].

Con el propósito de elucidar el mecanismo protector de la aurina contra el estrés inducido por la hipertensión se analizaron los niveles de expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los

resultados indicaron que la taurina regulaba el eje suprarrenal de hipotálamo (HPA) del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) al inhibir las expresiones de genes y proteínas de ACE y promover expresiones de proteínas ACE2 y HSP70, contribuyendo así a la prevención de la hipertensión inducida por el estrés, de tal manera que las ratas hipertensas que ingirieron taurina mostraron una reducción significativa de la presión arterial en comparación con el control hipertensivo [30].

CONCLUSIONES

La hiperoxia aplicada postnatalmente a las ratas causa estrés oxidativo que conduce a la obliteración de un gran porcentaje de la vasculatura cerebelar, mecanismo necesario que evita la intoxicación del SNC pero que produce isquemia, disfunción endotelial, edematización de los PAPc y muerte neuronal. Por el contrario, los individuos expuestos a hiperoxia y tratados con taurina mostraron un mayor porcentaje de vasos permeables lo que favorece una mejor distribución del oxígeno y nutrientes al tejido cerebelar. Con esta investigación se demostró que la taurina aplicada postnatalmente durante la hiperoxia actúa como un vasodilatador en el cerebelo inmaduro.

AGRADECIMIENTO

Este estudio fue financiado por el Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT), el Consejo de Investigación del Núcleo de Sucre de la Universidad de Oriente (CINS-UDO) y el Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas de la Universidad de Oriente “Dra. Susan Tai” (IIBCAUDO).

REFERENCIAS

- [1] Cherian S., Morris I., Evans J., Kotecha S. (2013) “Oxygen therapy in preterm infants” *PaediatricRespiratoryReviews*14: 1-7
- [2] Rojas L., Liscano A.N., Boada-Sucre A., Palmar M., Moreno M., Gómez A., Prin J. (2013) “Daños observados en la sustancia gris del cerebelo de ratas en desarrollo expuestas a hiperoxia postnatal” *ActaMic.* 2 (2): 160-168.
- [3] Weinberger B.,Laskin D., Heck D.,Laskin J. (2002) “Oxygen Toxicity in Premature Infants” *Toxicology and Applied Pharmacology*181: 60-67.
- [4] Rojas L., Suárez S., Lemus M., Benítez K., Ramírez Y., Mitchell M. y Boada-Sucre A. (2004) “Estrés oxidativo como posible causante de retinopatía en ratas en desarrollo sometidas a hiperoxia” *Interciencia* 29 (10): 556-561.
- [5] Imosemi I.O. (2013) “The role of antioxidants in cerebellum development”. *International Journal of Morphology*31: 203-210.
- [6] Lachapelle P., Dembinska O., Rojas L., Benoit J., Almazan G., Chemtop S. (1999) “Persistent functional and structural retinal anomalies in newborn rats exposed to hyperoxia” *CanadianJournal Physiology and Pharmacology.* 77: 1-8.
- [7] Laabbar W., Abbaoui A., ElgotA, Mokni M., Amri M., Masmoudi-Kouki O., Gamrani H. (2021)“Aluminum induced oxidative stress, astrogliosis and cell death in rat astrocytes, is prevented by curcumin” *Journal of Chemical Neuroanatomy* 112 (2021) 101915
- [8] Kristián, T. (2004) “Metabolic stages, mitochondria and calcium in hypoxic/ischemic brain damage” *Cell calcium*36: 221-233.
- [9] Goasdoué K., Miller S.,Colditz P., Björkman S. (2016)“ The blood-brain barrier; protecting the developing fetal brain” *Placenta*54:111-116.
- [10] Kushwaha R., Li Y., MakaravaN., Pandit N., Molesworth K., Birukov K., Baskakov I. (2023) “Reactive astrocytes associated with prion disease impair the blood brain barrier”. *Neurobiology of Disease* Vol. 185, Sep., 106264
- [11] Bendix I.,WeicheltU.,StrasserK.,Serdar M.,Endesfelder S.,HaefenC.,Heumann R., EhrkampA.,Felderhoff-Mueser U.,Sifringer M. (2012)

“Hyperoxia changes the balance of the thioredoxin /peroxiredoxin system in the neonatal rat brain” *BrainResearch*, 1484: 68-75.

[12] Tromm C., Bom K., da Silva D., Guerre G.,da Rosa G.,de Pinho R., da Silva L.,(2011) “Taurine supplementation decreases serum oxidative stress after eccentric exercise” *Brazilian Journal of Biomotricity*, 5: 34-44.

[13] Escobar A., Gómez B. (2008) “Barrera hematoencefálica. Neurobiología, implicaciones clínicas y efectos del estrés sobre su desarrollo” *Revista Mexicana de Neurociencia* 9(5): 395-405.

[14] De la Puerta C., Arrieta F., Balsa J., Botella J., Zamarrón I., Vázquez C. (2010) “Taurine and glucose metabolism” *Nutrición Hospitalaria* 25: 910-919.

[15] Rojas L.M., Zapata E., Centeno P., Camacho A (2022). “Histopatología y concentración de TBARS del músculo en ratas recién nacidas expuestas a hiperoxia y el efecto protector de la taurina” *Acta Mic.* 31 (1): 4-12.

[16] Baliou S., Adamaki M., Ioannou P., Pappa A., Panayiotidis M., Spandidos D.A., Christodoulou I., Kyriakopoulos A.M., Zoumpourlis V. (2021) “Protective role of taurine against oxidative stress” *Molecular Medicine Reports* 24: 605

[17] Dembinska O., Rojas L.M., Varma D., Chemtob S., Lachapelle P. (2001) “Graded contribution of retinal maturation to the development of oxygen-induced retinopathy in rats”. *Invest Ophthalm Vis Scien.* 42: 1111-18.

[18] Rojas L.M., Benítez K., Suárez S., Boada-Sucre A., Ramírez Y., Romero M., Hernández G. (2005) “Ultraestructura de la retinopatía causada por la hiperoxia en ratas en desarrollo” *Revista de Investigación Clínica* 57: 794-801.

[19] Lochhead J.J., Ronaldson P.T., Davis T.P. (2024) “The role of oxidative stress in blood–brain barrier disruption during ischemic stroke: Antioxidants in clinical trials” *Biochemical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116186>

[20] Moustafa R., Baron J. (2008) “Pathophysiology of ischaemic stroke: insights from imaging and implication for therapy and drug discovery” *Br. J. Pharmacol.* 153: 44-54.

[21] Bruno C., Greco T., Ischiropoulos H. (2011) “Nitric oxide counteracts the hyperoxia induced proliferation and proinflammatory responses of mouse astrocytes” *Free Radical Biology & Medicine*, 51: 474–479.

[22] Pandit R., Chen L., Götz J. (2020) “The blood-brain barrier: Physiology and strategies for drug delivery” *Advanced Drug Delivery Reviews*. 165–166: 1-14

[23] Potokar M., Jorgačevski J., Zorec R. (2016) “Astrocyte Aquaporin Dynamics in Health and Disease” *International Journal of Molecular Sciences* 17: 1121.

[24] Thrane A., Rappold P., Fujita T., Torres A., Bekara L., Takano T., Peng W., Wang F., Thrane V., Enger B., Haj-Yasein N., Skare O., Holen T., Klungland A., Ottersen O., Nedergaard M., Nagelhus E. (2011) “Critical role of aquaporin-4 (AQP4) in astrocytic Ca²⁺ signaling events elicited by cerebral edema” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108: 846-851.

[25] Schulze K., Horn Andrew G., Muller-Delp Judy M., White Zachary J., Hall Stephanie E., Medare Steven L., Weber Ramona E., Poole David C., Musch Timothy. 2024. “Pulmonary hypertension impairs vasomotor function in rat diaphragm arterioles”. *Microvascular Research*. 154, doi.org/10.1016/j.mvr.2024.104686

[26] Abe M., Tokunaga T., Yamada K., Furukawa T. (1988) “El γ -ácido inobutírico y la taurina antagonizan los efectos centrales de la angiotensina II y la renina en la ingesta de agua y sal, y en la presión arterial en ratas” *Neuropharmacology* Vol. 27, No. 3, pp. 309-318.

[27] Marwan A., Ibrahim M.M., Eraqi F.A., Alfaiz. (2020) “Therapeutic role of taurine as antioxidant in reducing hypertension risks in rats” *Heliyon*. doi.org/10.1016/j.heliyon. 2020.e03209

[28] Arrighi F., Berrino E., Secci D. (2024) “Angiotensin-converting enzyme Chapter 36. In *Metalloenzymes*”, Del

laboratorio al paciente. pp 239-253.doi.org/10.1016/B978-0-12-823974-2.00017-6

[29] Khurana V., Goswami B. (2020) "Angiotensin converting enzyme (ACE)" *Clinica Chimica Acta*.524: 113-122.

[30] Lv Q., Yang Q., Cui Y., Yang J., Wu G., Liu M., Ning Z., Cao S., Dong G., Hu J. (2017) "Effects of Taurine on

ACE, ACE2 and HSP70 Expression of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Stress-Induced Hypertensive Rats" In: Lee, D.H., Schaffer, S.W., Park, E., Kim, H.W. (eds) Taurine 10. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 975. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2_69