

Comportamiento de los órganos circunventriculares en la hipertensión sistémica. Revisión

Luis García Hernández-Abad^{1*}, M^a Lidia Ruiz-Mayor²

¹Departamento de Biotecnología, Instituto de Investigación y Ciencias, Puerto del Rosario, Fuerteventura, Canarias. Spain

²Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Facultad de Ciencias de La Salud, Universidad de La Laguna, Tenerife, Canarias, Spain.

Correspondencia: Luis García Hernández-Abad, lgarciah@ull.edu.es

Recibido: 12-agosto-2017, revisado: 25-septiembre-2017, aceptado 05-octubre-2017

Resumen

Comportamiento de los órganos circunventriculares en la hipertensión sistémica. Revisión.

Los órganos circunventriculares están compuestos por epéndimo especializado con pinocitosis activa. Se localizan principalmente en la parte media del encéfalo, en una posición estratégica de la superficie ventricular. Poseen abundantes redes de capilares, carecen de barrera hematoencefálica, excepto el órgano subcomisural (OSC), ya que existe un espacio pericapilar tipo laberinto que rodea los capilares fenestrados. Pertenecen a los órganos circunventriculares, la Eminencia Media (EM), la Cresta Supraóptica u Órgano Vasculoso de la Lámina Terminalis (OVLTL), el Órgano Subcomisural (OSC), el Órgano Subfornical (OSF) y el Área Postrema (AP). Recientemente también se incluyen dentro de estos a los plexos coroideos (PC), la glándula pineal (GP) y la neurohipofisis (NH).

La hipertensión arterial afecta de forma diferente a los OCV. Las variaciones encontradas en los OCV como el OSC, el PC, y el AP, podrían ser el resultado de alteraciones vasculares y de las barreras cerebrales causadas por la propia hipertensión y la ventriculomegalia descritas en la rata SHR.

Pero en otros OCV como son: el OSF, el OVLTL, la EM y la NH, las variaciones parecen ser previas a la aparición de la HTA y dichas alteraciones podrían formar parte de las causas y no de las consecuencias de la HTA descrita en la rata espontáneamente hipertensa.

Palabras Clave

Órganos circunventriculares, hipertensión arterial, plexos coroideos, neurohipofisis

Summary

Behavior of the circumventricular organs in systemic hypertension. Review.

Circumventricular organs are composed of specialized epidermis with active pinocytosis. They are located mainly in the middle portion of the brain, in a strategic position of the ventricular surface. They have the characteristic of possessing abundant networks of capillaries that, except those located in the subcommissural organ (OSC), lack a blood-brain barrier, since there is a labyrinth-like pericapillary space surrounding the fenestrated capillaries. They belong to the circumventricular organs, the Median Eminence (EM), the Supraoptic Ridge or Vascular Organ of the lamina terminalis (OVLTL), the Subcommissural organ (OSC), the Subfornical Organ (OSF). Recently, the choroid plexus (PC), the pineal gland (GP), and the neurohypophysis (HY) are also included as circumventricular organs.

Hypertension affects OCV differently; it seems that certain OCVs such as: OSC, PC, and AP, the variations found could be an effect of the vascular alterations and of the hypertension and ventriculomegaly cerebral barriers described in the SHR rat. But in other OCV such as OSF, OVLTL, EM and NH the variations appear to be prior to the occurrence of hypertension in SHR, and these alterations could be part of the causes and not consequence of the hypertension described in the spontaneously hypertensive rat.

Key words

Circumventricular organs, arterial hypertension, choroid plexus, neurohypophysis

Introducción

Los Órganos Circunventriculares (OCV) constituyen antiguas regiones mediales del SNC que poseen capacidad de transducción y pueden servir para integrar sangre, cerebro y líquido cefalorraquídeo. Estos órganos que poseen sorprendentes semejanzas en su organización neural, glial y vascular. Puede asumirse que los órganos circunventriculares son una compleja familia con actividades funcionales comunes, que están compuestos de epéndimo especializado con pinocitosis activa. Se localizan principalmente en la porción media del encéfalo, en una posición estratégica de la superficie ventricular. Tienen la característica de poseer abundantes redes de capilares que, salvo las localizadas en el órgano subcomisural (OSC), carecen de barrera hematoencefálica, ya que existe un espacio pericapilar tipo laberinto que rodea los capilares fenestrados. En ellos se observan uniones impermeables entre la porción apical de las células endoteliales, dando origen a una barrera al líquido cefalorraquídeo. Los OCV participan en muchas funciones y de entre ellas destacamos su participación en la regulación del equilibrio hidrosalino y a la postre la regulación de presión arterial [13, 68, 69]. Pertenecen, pues, a los órganos circunventriculares, la Eminencia Media (EM), la Cresta Supraóptica u Órgano Vasculoso de la Lámina Terminalis (OVLT), el Órgano Subcomisural (OSC), el Órgano Subfornical (OSF) y el Área Postrema (AP) [43]. Últimamente, también se incluyen a como órganos circunventriculares a los plexos coroideos, la glándula pineal y a la neurohipófisis [16,34].

La hipertensión arterial (HTA) se define como la elevación persistente de la tensión arterial (TA) por encima de unos límites establecidos como normales. Así, en un adulto se establece el diagnóstico de HTA cuando las cifras son iguales o mayores de 130/85 mmHg [41]. La HTA constituye uno de los problemas sanitarios más trascendentes en la actualidad, por su elevada tasa de prevalencia, su deficiente grado de control, por la elevada morbimortalidad cardíaca y por el daño cerebrovascular que ocasiona. Además, la tendencia demográfica hacia el envejecimiento de la población, hace que no cese de aumentar el número de ancianos hipertensos [41, 61]. Por consiguiente, la hipertensión arterial ha de considerarse un factor de riesgo importante en diversas enfermedades cardiovasculares y cerebro-vasculares, este hecho, junto con la prevalencia elevada de hipertensión arterial en la población, explica por qué en un informe de la OMS se cita la hipertensión arterial como la primera causa de muerte en todo el mundo [39, 59]. Por otro lado, en la rata espontáneamente hipertensa (SHR), se ha descrito una dilatación ventricular progresiva que vas de las 4ª hasta las 52ª de semanas de vida [66], otros trabajos describen que la dilatación ventricular se empieza a apreciar cualitativamente a partir de la 15ª semana de vida [13].

El propósito de la presente revisión es analizar la afectación que presentan y se ha descrito en los diferentes órganos circunventriculares ante la hipertensión arterial y la dilatación ventricular, para conocer cuál sería el órgano circunventricular más implicado o afectado y si esta afectación es causa o efecto de la hipertensión

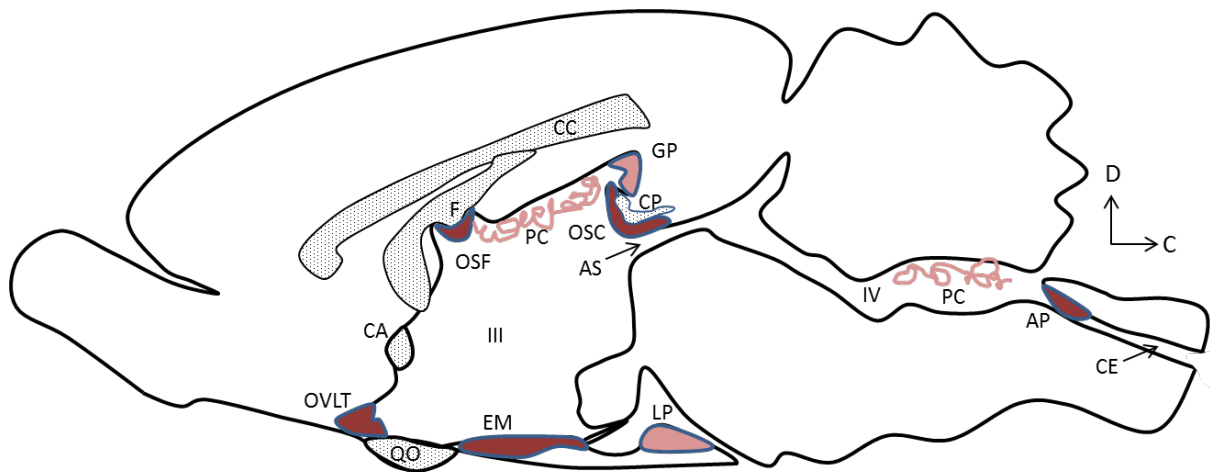


Figura 1. Esquema medio sagital del cerebro de rata, donde se representan a los órganos circunventriculares: AP=área postrema; AS=acueducto de Silvio; C=caudal; CA=comisura anterior; CC=cuerpo calloso; CE= canal epéndimario; CP= comisura posterior; D= dorsal; EM= eminencia media; F= fórnix; GP=glándula pineal; LP= lóbulo posterior de la hipófisis; OSC= órgano subcomisural; OSF= órgano subfornical; OVLT= órgano vasculoso de la lámina terminalis; QO= quiasma óptico; III= tercer ventrículo; IV= cuarto ventrículo.

Órgano vasculoso de la lámina terminalis (OVLТ) (Fig.1)

El OVLТ tiene un papel importante en el aumento de la angiotensina II (AGII) plasmática, que contribuye al aumento de la presión arterial, aunque no esté involucrado en los efectos basales de AGII endógena [76]. El OVLТ está localizado en la región anteroventral del tercer ventrículo (AV3V), está ricamente inervado por las terminales nerviosas noradrenérgicas procedentes del tronco encefálico [23, 47, 68], esta inervación es esencial tanto para el efecto presor inducido por angiotensina II, así como para la liberación de vasopresina [2,75].

Histológicamente el OVLТ, presenta neuronas neurosecretoras que terminan en el espacio pericapilar y capilares fenestrados al carecer de barrera hematoencefálica. Este Órgano es también rico en neuropéptidos, donde destaca que es una de las zonas de cerebro que poseen la mayor cantidad células y fibras que expresan las hormonas liberadoras de gonadotropinas [23, 25, 26,27].

Hipertensión arterial y el OVLТ

Estudios previos han demostrado que, en general, los OCV y específicamente el OVLТ están implicados en la osmorregulación [56] y la activación del sistema de receptores de aldosterona-mineralocorticoides que se intensifica mediante el envejecimiento en SHR [60]. Por lo tanto, existe una relación entre el OVLТ, el metabolismo del Na⁺, el LCR y la hipertensión, ya que los aumentos de Na⁺ en el LCR causados por una dieta con alto contenido en sal conducen a niveles crecientes de sustancia endógena de tipo "ouabain", inhibidor de la bomba de Na⁺, que se une a la Na⁺-K⁺ ATPasa, y produce una respuesta presora. Esto sugiere una actividad que puede estar mediada por el aumento de la enzima convertidora de la angiotensina cerebral localizada en el OVLТ [42] y por el aumento de la vasopresina en el PC [16]. Por otro lado, se ha descrito [15], que la hipertensión arterial en los SHR produce variaciones de la expresión de proteína P73 concretamente de la isoforma TAp73 en los OCV y el LCR; además, TAp73 en el LCR desempeña un papel importante en la neurogénesis normal del adulto, el mantenimiento del epéndimo adulto y la pared ventricular. Además se describe [15] que hay un equilibrio funcional y una correlación entre las proteínas p73, OVLТ y PC, que probablemente mantiene el funcionamiento normal de estas estructuras, funcionamiento normal que estaría afectado por la hipertensión presente en este tipo de ratas SHR. La hipertensión en la rata SHR se inicia con claridad a partir de las 10 semanas de vida, pero la alteración del equilibrio hidrosalino (EHS) es

anterior, sobre la 5 semanas de vida y más claramente a partir de las 7 semanas donde la rata SHR tiene una apetencia mucho mayor por la sal que la rata control (WKY) [13, 51], por lo tanto la alteración del OVLТ íntimamente relacionado con la osmorregulación y la AG II [56,60,76], podría ser causa y no consecuencia de la HTA y el EHS presente en esta rata.

Órgano Subfornical (OSF) (Fig 1)

El OSF está situado debajo de la comisura fórnix, en la zona rostral del techo del tercer ventrículo, es considerado una estructura neuroglia-vascular, ya que contiene neuronas, células de la glía y plexos de capilares fenestrados [31, 68,69]. Entre las conexiones del OSF con otras regiones cerebrales destacan aquellas que mantiene con zonas involucradas en la regulación de la sed, apetencia por la sal, mantenimiento y control de la tensión arterial y la función cardiovascular, todas ellas situadas en la región anteroventral del tercer ventrículo. Por tanto, el OSF juega un papel crucial en la regulación de la ingesta de agua, la natriuresis y la secreción de vasopresina como respuesta a la deshidratación. [13, 31, 34, 68,69].

Hipertensión arterial y el OSF

Las ratas SHR muestran un aumento en el tamaño ventricular y el contenido de receptores de angiotensina II en el OSF. Aumento que también se ha descrito en otros órganos circunventriculares en la hidrocefalia e hipertensión experimental [4,5,6,37]. Además, los receptores AT1 y la angiotensina II están estrechamente relacionadas con la hipertensión y la dilatación ventricular, por lo tanto en las ratas SHR, las estructuras circunventriculares que participan en la auto-regulación cerebral de la presión sanguínea parecen estar alterados y afectan a la integridad de la barrera hematoencefálica que, de por sí, está debilitada o está ausente en el OSF, por lo tanto las proteínas podrían pasar a través de la OSF al LCR [35]. Estos hallazgos apoyan la posibilidad de que las alteraciones de la OSF, las variaciones en las proteínas del LCR y la modificación del tamaño ventricular están relacionadas con los aspectos etiológicos y de desarrollo de este tipo de hipertensión. De tal manera que, se ha descrito [13] una disminución de AGII-ir en la OSF de las ratas SHR en comparación con las ratas WYK, esta disminución es posiblemente una expresión de la alta liberación de AGII en las SHR, que podría ser causada por las diferencias en la descarga espontánea de las neuronas de la OSF que proyectan al núcleo paraventricular (NPV) y en su respuesta a la AGII circulante encontrada por Miyakubo et al. [57] entre las ratas WKY y SHR. Por lo tanto, podría haber una hiperfunción de las

neuronas OSF en la hipertensión espontánea, que produce un aumento de la liberación AGII, expresada por una disminución del contenido de AGII-ir en las neuronas OSF [13], que se acompaña de un aumento en el número de receptores de AGII [31, 68, 69, 73,74]. Además, esta disminución de AGII y el aumento de los receptores de la AGII se evitan mediante el tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) [13], la inmunorreacción de AGII en la OSF de las ratas SHR se incrementa con el tratamiento con captopril y los receptores AGII disminuyen con el tratamiento con enalapril [58]. Por lo tanto, los receptores AGII y la AGII interactúan en el OSF y podrían estar relacionados con los mecanismos fisiopatológicos de este tipo de hipertensión.

Órgano Subcomisural (OSC) (Fig.1)

Es una estructura cerebral originada por una diferenciación del revestimiento ependimario del III ventrículo asociada con la circulación y la composición del LCR, el cual segrega a éste glicoproteínas. Ésta glicoproteína se condensa en su mayor parte formando la fibra de Reissner (RF), aproximadamente un 80%, y la parte restante, aproximadamente el 20%, permanece soluble en el LCR. Se localiza bajo la comisura blanca posterior, esta estructura posee dos capas de células, una capa de células ependimarias que están en contacto con la luz del ventrículo, y otra capa de células hypendimarias, situadas entre la comisura posterior y el estrato ependimario. Durante la vida fetal, el OSC del ser humano presenta un gran desarrollo [19,20] y su función se ha relacionado con la regulación de la composición del líquido cefalorraquídeo hasta que esta función es adquirida por los PC, por lo tanto las alteraciones del OSC se ha relacionado con distintos tipos de hidrocefalia [22]. En las especies donde el OSC persiste a lo largo de la vida postnatal, su función se ha relacionado con la regulación del equilibrio hidrosalino corporal [19,20, 22,27, 67].

La hipertensión arterial y el OSC

En relación a los efectos de la hipertensión arterial sobre este órgano se ha descrito variaciones en la expresión de ciertas proteínas que el OSC secreta al LCR [55] y variaciones de la proteína p73 [16,17]. Además, el OSC de las ratas SHR mostró una disminución drástica del material inmunorreactivo almacenado en el retículo endoplásmico rugoso mientras que la cantidad de gránulos secretores apicales inmunoreactivos no varió con respecto a la SCO de ratas WKY. Estos cambios son compatibles con una actividad secretora aumentada de la SCO de las ratas SHR. Se sugiere que los cambios en el SCO de las ratas SHR, y su estado hipertensivo, son fenómenos interrelacionados [18].

Área Postrema (AP) (Fig. 1)

Al igual que el SFO, el AP contiene neuronas, células gliales y capilares fenestrados, y carece de barrera hematoencefálica. En el humano el AP aparece a las ocho semanas de gestación y persiste durante toda la vida [21]. Las neuronas del AP, se han estudiado con microscopía electrónica y presenta una única población de pequeñas neuronas con soma que tiende a ser pequeño y tiene pocas dendritas proximales. Ésta zona, situada en el óbex donde acaba el cuarto ventrículo, posee funciones relacionadas con la regulación del sistema cardiovascular y la presión sanguínea así como del sistema catecolaminérgico, de forma similar a la región anteroventral del tercer ventrículo. Además, el AP está en relación con la respiración, la respuesta emética y el peso corporal [9, 21, 62-65, 70, 72].

La regulación cardiovascular, la hipertensión arterial y el AP

El AP junto con el núcleo del tracto solitario (NTS) y el núcleo motor dorsal del vago (NMDV) forman el complejo vagal dorsal (CVD) [7]. El papel que juega el CVD en la regulación cardiovascular y la presión arterial ha sido descrito por diferentes autores. Las neuronas preganglionares parasimpáticas, cuyas fibras forman parte del nervio vago, se encuentran en el núcleo motor dorsal del vago, mientras que los impulsos baroreceptores aferentes terminan en NTS [3, 14, 40, 52, 53]. El núcleo motor dorsal del vago, el núcleo del tracto solitario y el área postrema reciben las eferencias hipotalámicas y del órgano subfornical que contienen neurotransmisores y neuropeptidos, el CVD es también el lugar acción para las sustancias disueltas en sangre. Esto es debido a que el AP y el NTS tienen capilares fenestrados y un alargamiento de los espacios perivasculares que permiten la entrada proteínas séricas de gran tamaño [46,47]. También, en un trabajo [42] que ha utilizado microarrays para perfilar el transcriptoma de la AP en las ratas Sprague-Dawley (SD), Wistar-Kyoto y espontáneamente hipertensas (SHR) para presentar un catálogo completo de la expresión génica, centrándose específicamente en la población de canales de iones, receptores y receptores acoplados a proteínas G expresado en este tejido sensorial. El transcriptoma AP responde a los factores estresantes fisiológicos de 72 h de deshidratación (DSD) y 48 h de ayuno (FSD) y han realizado microarrays en estas condiciones. La comparación entre el DSD y SD o entre FSD y SD reveló sólo un número modesto de genes AP que están regulados por estos desafíos homeostáticos. Sin embargo, los niveles de expresión de un número mucho mayor de genes están alterados en el AP

de la rata espontáneamente hipertensa (SHR) en comparación con la rata control Wistar-Kyoto (WKY).

Además hay conexiones neuronales entre los diferentes componentes de CVD [70]. Se ha encontrado la tirosina hidroxilasa (TH) inmunoreactiva (ir) en neuronas localizadas principalmente en las zonas dorsales del AP y en algunas neuronas que rodean al tracto solitario (TS) (neuronas noradrenérgicas A2). La TH-ir incrementa y cambia su distribución en la hipertensión tanto en el AP como en el NTS. La TH-ir se expresa menos intensamente en el NMDV, pero incrementa su expresión con la hipertensión. En este sentido se ha descrito que existe una relación significativa entre la presión sistólica y la expresión génica de TH en el tallo cerebral en ratas WKY y SHR. La elevada expresión génica de TH, está asociada con el fenotipo característico de SHR [62-65]. Por otro lado, la liberación aumentada de catecolaminas en ratas SHR comparadas con las WKY está implicada en la patogénesis de la hipertensión esencial [50].

En cuanto a la dopamina beta hidroxilasa (DBH), se ha observado claramente distribuida por todo el AP, partes del NTS y en el NMDV, aunque se expresa con menor intensidad en este último. En todo el CVD se produce un incremento de la DBH-ir en las ratas hipertensas con respecto a las controles, incremento que es más significativo en el AP y el NMDV. Estos resultados descritos anteriormente sobre la respuesta del contenido de catecolaminas ante la hipertensión podrían o deberían explicar la participación central del AP y CVD en control cardiovascular. Por otro lado, en otros tejidos periféricos, como el tejido adiposo o el muscular (esquelético), los niveles de la noradrenalina intersticial eran mayores en los animales hipertensos con respecto al control [10]. Además, se describe que las neuronas noradrenérgicas del NTS caudal inervan el SFO, estas neuronas pueden estar implicadas en la transmisión de la información cardiovascular aferente directamente a este órgano circunventricular implicado en la presión arterial y el homeostasis [32]. Se podría decir que la hipertensión en la rata SHR produce una activación del sistema catecolaminérgico central expresado en un aumento de la expresión de las enzimas que catalizan la biosíntesis de las catecolaminas en el AP y todos los centros que forman complejo vagal dorsal.

Eminencia Media (EM) y el Lóbulo posterior de la hipófisis (LPH) (Fig. 1)

La hipófisis (Kita et al 2007) está compuesta por dos entidades distintas: la adenohipófisis y la neurohipófisis. La adenohipófisis incluye los lóbulos anterior, intermedio y tuberal, mientras

que la neurohipófisis está constituida por la eminencia media (EM), el tallo neurohipofisario (TNH) y el lóbulo posterior (LP) [48, 71, 77, 78]. La adenohipófisis madura contiene seis tipos células endocrinas distintos que surgen de progenitores comunes [48, 71, 77, 78]. En contraste con la adenohipófisis, la neurohipófisis no contiene células endocrinas, pero secreta oxitócica y vasopresina [48, 71, 77, 78].

La Eminencia Media (EM)

Se considera parte de la neurohipófisis, y se encuentra en la base del hipotálamo, antes del tallo hipofisario; la parte posterior-lateral del mismo limita con los pedúnculos cerebrales, y la parte anterior por el quiasma óptico. Contiene las terminales de las neuronas hipotalámicas y la red capilar del sistema portal hipofisario y actúa como conexión neuroendocrina entre el cerebro y la hipófisis. La eminencia media tiene una gran importancia fisiológica, ya que es la parte del hipotálamo donde las hormonas hipofisiotrópicas segregadas por ésta son liberadas, en el lecho capilar portal, para ser transportadas, a través del tallo (lóbulo tuberal), al lóbulo anterior de la hipófisis. Además, por la EM, pasan las fibras procedentes de los núcleos paraventricular y supraoptico antes de llegar al lóbulo posterior de la hipófisis con vasopresina y oxitócica [11, 12, 59].

Lóbulo posterior de la hipófisis (LP)

La adenohipófisis y la neurohipófisis se desarrollan a partir de dos fuentes diferentes: la adenohipófisis se deriva de la bolsa de Rathke, una región especializada del ectodermo de la capa oral, mientras que la neurohipófisis deriva del infundíbulo, una evaginación del diencéfalo ventral. El desarrollo pituitario comienza en embrionario (E8.5) en ratones. El ectodermo oral se espesa y se invagina para formar la bolsa de Rathke. La porción dorsal de la bolsa de Rathke entra directamente en contacto con el diencéfalo ventral, que se evagina en E10 para formar el infundíbulo. La aposición de la bolsa de Rathke y el infundíbulo se mantiene a lo largo de las etapas tempranas de la organogénesis pituitaria, lo que sugiere que las interacciones inductivas están implicadas en el desarrollo de la hipófisis. La bolsa de Rathke se separa del ectodermo oral y se desarrolla y se diferencia. Los seis tipos de células endocrinas emergen de manera específica temporal y espacial de E12.5-E17.5 [48, 71, 77, 78]. Mientras tanto, el infundíbulo, evaginado a partir del diencéfalo ventral, se desarrolla y forma la neurohipófisis (el lóbulo posterior) [48, 54, 71, 77, 78].

La hipertensión arterial, la eminencia media y el lóbulo posterior de la hipófisis

En un estudio inmunohistoquímico, en ratas SHR, con anti-vasopresina (vasopresina-ir) [24], se demuestra que las ratas que presentaban el nivel

más bajo de vasopresina-ir, tanto en EM como en el LP, eran ratas SHR, mientras que la concentración aumentaba después del tratamiento oral con captopril (SHR-T), aunque sin alcanzar los valores de las ratas controles WKY. Luego, la inhibición de la ECA por captopril influye en el contenido de vasopresina en las áreas cerebrales donde la hormona se concentra antes de ser liberada, lo que apoya la hipótesis que sugiere un efecto central modulador de los inhibidores de la ECA, contribuyendo a su acción terapéutica sobre la hipertensión [24]. Las ratas SHR mostraron una disminución en la angiotensina II inmunorreactiva en las fibras y neuronas del OSF [13] y un aumento en las fibras que llegan a la EM y al lóbulo posterior hipófisis (LP), [43]. Este aumento es compatible con la hiperactividad del sistema renina angiotensina (SRA) cerebral, el agotamiento del contenido de vasopresina en el LP y el aumento de los niveles plasmáticos de vasopresina descritos en ratas SHR [33], ya que la angiotensina II podría estimular localmente la liberación de vasopresina al plasma desde el LP.

Plexo Coroideo (PC) (Fig.1)

Los plexos coroideos son los encargados de la formación del líquido cefalorraquídeo, el cual sirve de protección al sistema nervioso central. Tanto los plexos coroideos como las células endimarias son una continuación de la piamadre a nivel de los ventrículos. Los plexos coroideos del tercer ventrículo, en el humano, inician su maduración de distal a proximal a las siete semanas de gestación, comenzando en las áreas más cercanas a la corteza, expresándose en las áreas distales maduras acuaporina 1 y Glut1 (relacionadas con la funcionalidad de PC para apoyar el desarrollo de la corteza) y en las áreas proximales inmaduras (Raíz de PC) se expresa la calbindina y la PCNA relacionados con la actividad progenitora y la proliferación [29,30]. Estos plexos están formados por células endimarias modificadas, ya que, a diferencia de las células endimarias comunes, las de los PC sí poseen lámina basal y están unidas entre sí por uniones oclusivas o *zónula occludens*. Además, otra diferencia es que se asientan sobre tejido conectivo y no nervioso (recordemos que las células endimarias revisten estructuras nerviosas como el canal epéndimo en la médula, y las cavidades del encéfalo) [45]. Estas células endimarias modificadas están apoyadas sobre tejido conectivo forman la llamada tela coroidea, que se repliega formando los plexos coroideos, los cuales poseen gran cantidad de capilares inmersos en su tejido conectivo. El plasma de estos capilares es filtrado por el epitelio de los plexos coroideos que actúa como una verdadera membrana dializante y finalmente lo secreta a los

ventrículos (principalmente laterales) en forma de líquido cefalorraquídeo (LCR).

La hipertensión arterial y el PC

Los efectos de la HTA en el cerebro pueden observarse en la composición del LCR, ya que, se describen dos perfiles proteómicos diferentes entre SHR y WKY. Entre las diversas proteínas encontradas, destacan la α -1 antitripsina, la apolipoproteína A1, la apolipoproteína E, la transtiretina, la albúmina, la glicoproteína α -2-HS, la transferrina, la α -1 β β glicoproteína, la IgG, el quinínogeno, la proteína de unión a la vitamina D y la haptoglobina [37]. En el LCR de los enfermos de Alzheimer (EA) [1,36,39] también se han descrito variaciones en el perfil proteico. Variaciones que son similares a descritas en el LCR de la SHR. Así las variaciones más destacables son: α -1 antitripsina, Apo A1, Apo E, TTR, albúmina, glicoproteína α -2-HS, transferrina, glicoproteína α -1- β , IgG, kinínogeno, proteína de unión a vitamina D e haptoglobina, que están alterados del mismo modo en LCR de EA que en el LCR de la SHR, excepto de Apo A1 que se redujo en LCR en EA y aumentado en SHR.[1, 36, 37, 38] Además, la hipertensión arterial en estas ratas causa alteraciones de la función y la estructura celular en el PC lo que explicarían en parte las variaciones en la secreción de proteínas en el LCR. Por otra parte, la variación en la composición proteica en el LCR de la rata SHR, vendría dada también, por el hecho de que la hipertensión produce una alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) y la barrera sangre-LCR (SLCR), expresada por un aumento de la proteína S-100 β y la transtiretina manométrica (TTRm) en la sangre que permite extravasaciones de sustancias del LCR a la sangre y de la sangre al LCR [37]. Por lo tanto, se podría decir que la hipertensión arterial en las ratas SHR produce variaciones de las proteínas del LCR que están asociadas con las alteraciones de la integridad de la barrera sangre-LCR, el metabolismo del colesterol y los procesos inflamatorios, lo que podría ser una causa o consecuencia de las alteraciones del plexo coroideo y la disrupción de la barrera sangre-LCR presente en la rata SHR [37,38].

Conclusiones

El comportamiento de los OCV ante la hipertensión en la rata espontáneamente hipertensa es diferente.

En el OSC se describen cambios que son compatibles con una actividad secretora aumentada. En el AP y en todos los centros que forman complejo vagal dorsal la hipertensión produce una activación del sistema catecolaminérgico central expresado en un aumento de la expresión de las enzimas que

catalizan la biosíntesis de las catecolaminas. En la EM y LP las ratas SHR existe aumento de angiotensina II inmunorreactiva (AGII-ir) y disminución de la vasopresina inmunorreactiva (VAS-ir) en las fibras que llegan a la EM y al lóbulo posterior hipófisis, el incremento de la AGII-ir es compatible con la hiperactividad del sistema renina angiotensina (SRA) cerebral, y la disminución de las VAS-ir con el agotamiento del contenido de vasopresina en LP y el aumento de los niveles plasmáticos de vasopresina descritos en ratas SHR, ya que la angiotensina II estimularía localmente la liberación de vasopresina al plasma desde el LP. En el PC la hipertensión arterial en estas ratas causa alteraciones de la función y la estructura celular en el PC lo explicarían en parte las variaciones en la secreción de proteínas en el LCR, por otra parte, la variación en la composición proteica en el LCR de la SHR, vendría dada también, por el hecho de que la hipertensión produce una alteración de la barrera hematoencefálica y la barrera sangre-LCR.

El OVLT está implicado en la osmorregulación y la activación del sistema de receptores de aldosterona-mineralocorticoides que producen la alteración del equilibrio hidrosalino previas al desarrollo de la hipertensión y que luego se intensifica con la edad. En el OSF podría haber una hiperfunción de sus neuronas en la hipertensión espontánea, que produce un aumento de la liberación AGII, expresada por una disminución del contenido de AGII-ir en las neuronas OSF, que se acompaña de un aumento en el número de receptores de AGII. Además, esta disminución de AGII y el aumento del receptor AGII se evitan mediante el tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Consecuentemente, los receptores AGII y AGII interactúan en el OSF y podrían estar relacionados con los mecanismos fisiopatológicos de este tipo de hipertensión.

Por lo tanto las variaciones observadas en OSC, AP, y PC parecen ser consecuencias de la hipertensión arterial que presentan estas ratas. En cambio las alteraciones descritas en el OVLT y el OSF, la EM y el LP parece ser más causas que consecuencias de la hipertensión en la rata SHR.

Bibliografía

1. Abdi F, Quinn JF, Jankovic J, et al.: Detection of biomarkers with a multiplex quantitative proteomic platform in cerebrospinal fluid of patients with neurodegenerative disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2006, 9: 293– 348.
2. Adams JM1, Bardgett ME, Stocker SD Ventral lamina terminalis mediates enhanced cardiovascular responses of rostral ventrolateral medulla neurons during increased dietary salt. *Hypertension*. 2009 Aug;54(2):308-14.
3. Agarwal SK, Calaresu FR. Electrical stimulation of nucleus tractus solitarius excites vagal preganglionic cardiomotor neurons of the nucleus ambiguus in rats. *Brain Res*. 1992; 574(1-2):320-4.
4. Açikgöz B, Akpınar G, Bingöl N, Usseli I.. Angiotensin II receptor content within the circumventricular organs increases after experimental hydrocephalus in rats. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(10):1095-9.
5. Artychina NI, Ljowschina IP, Kuwajewa OF, Hecht K. [Experimental hydrocephalus using prolonged angiotensin II application]. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)*. 1980 Nov;32(11):695-703.
6. Artychina NI, Ljowschina IP, Kuwajewa OF, Poppei M, Hecht K. [Edematous changes in the ultrastructure of the neocortex of Wistar rats following the application of angiotensin II]. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)*. 1980 Nov;32(11):686-94.
7. Bañuelos-Pineda J, Carmona-Calero E, Peris-Sanchis R, Perez-Gonzalez H, Marrero-Gordillo N, Perez-Delgado MM, Castañeyra-Perdomo A. Alcohol intake effects on the dorsal vagal complex of the rat: a cellular morphometric study. *Acta Anat (Basel)*. 1995;153(2):145-50.
8. Broadwell RD, Sofroniew MV. Serum proteins bypass the blood-brain fluid barriers for extracellular entry to the central nervous system. *Exp Neurol*. 1993;120(2):245-63.
9. Brody MJ: Central nervous system and mechanisms of hypertension. *Clin Physiol Biochem*, 1998, 6: 230-239.
10. Cabassi A, Vinci S, Cantoni AM, Quartieri F, Moschini L, Cavazzini S, Cavatorta A, Borghetti A. Sympathetic activation in adipose tissue and skeletal muscle of hypertensive rats. *Hypertension*. 2002; 39:656-61.
11. Carmona-Calero E, Pérez-Delgado MM, Bañuelos-Pineda J, Marrero-Gordillo N, Ferres-Torres R, Castañeyra-Perdomo A. Effects of chronic alcohol intake on the vasopressin content in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei of the mouse. An immunohistochemical and morphometric study. *Drug Alcohol Depend*. 1995, 38(1):19-24.
12. Carmona-Calero E, Perez-Delgado MM, Castañeyra-Perdomo A, Perez-Gonzalez H, Ferres-Torres R. Development of the median eminence in the male mouse. Karyometric effect of neonatal and prepubertal castration. *J Hirnforsch*. 1990, 31(3):315-322.

13. Carmona-Calero E, Pérez-González H, Martínez- Peña y Valenzuela I, GonzálezMarrero I, Pérez-García CG, Marrero-Gordillo N, Ormazabal- Ramos C, Castañeyra-Perdomo A, Ferres-Torres R: Effect of the arterial hypertension and captopril treatment on the angiotensin II content in the subfornical organ. A study in SHR rats. *Histol Histopathol*, 2005, 20:135-138.
14. Carmona-Calero EM, Castañeyra-Ruiz L, de Paz-Carmona H, Castañeyra-Ruiz A, González-Toledo JM, González-Marrero I. Influencia de la hipertensión sobre el contenido de catecolaminas del complejo vagal dorsal de la rata Majorensis 2008; 4:30-34.
15. Carmona-Calero EM, Castañeyra-Ruiz L, González-Toledo JM, de Paz-Carmona H, Brage C, Castañeyra-Ruiz A, Rancel-Torres MN, González-Marrero I, Castañeyra-Perdomo A: The expression of p73 in the organum vasculosum of the lamina terminalis and choroid plexus of spontaneously hypertensive rats. *Histology and Hystopathology* 2013, 28: 924-932.
16. Carmona-Calero EM, González-Marrero I, Castañeyra-Martin M, González-Toledo JM, Castañeyra-Ruiz L, de Paz-Carmona H, Castañeyra-Ruiz A, Ruiz-Mayor L, CastañeyraPerdomo A: Hypertension effects on p73 expression in the rat circumventricular organs and cerebrospinal fluid. *World Journal of Neuroscience*, 2012, 2: 68-73
17. Carmona-Calero EM, González-Marrero I, González-Toledo JM, Castañeyra-Ruiz, A, De Paz-Carmona H, Castañeyra-Ruiz L, Fernández-Rodríguez, P, Ruiz-Mayor ML, CastañeyraPerdomo A: Reissner's fibre proteins and p73 variations in the cerebrospinal fluid and subcommissural organ of hydrocephalic rats". *Anat Histol Embryol*, 2009, 38: 282-285.
18. Castañeyra-Perdomo A, Carmona-Calero E, Meyer G, Perez-Gonzalez H, Pérez-Delgado MM, Marrero-Gordillo N, Rodríguez S, Rodríguez EM: Changes in the secretory activity of the subcommissural organ of spontaneously hypertensive rats". *Neurosci Lett*, 1998, 246:133-136.
19. Castañeyra-Perdomo A, Carmona-Calero EM, Pérez-González H, Martínez-Peña y Valenzuela I, Plaza-Moreno P, Ormazabal-Ramos C, González-Marrero I, Trujillano-Dorado A, Ferres-Torres R: Ontogenic development of the human subcommissural organ. *European Journal of Anatomy*, 2004, 8: 107-120.
20. Castañeyra-Perdomo A, Meyer G, Ferres-Torres R: The early development of the human subcommissural organ. *Journal of Anatomy*, 1985, 143: 195-200.
21. Castañeyra-Perdomo A, Meyer G, Heylings DJ: Early development of the human area postrema and subfornical organ. *Anat Rec*, 1992, 232: 612-619.
22. Castañeyra-Perdomo A, Meyer G, CarmonaCalero E, Bañuelos-Pineda J, Méndez-Medina R, Ormazabal-Ramos C, Ferres-Torres R: Alterations of the subcommissural organ in the hydrocephalic human fetal brain. *Brain Res Dev Brain Res*, 1994, 79: 316-320.
23. Castañeyra-Perdomo A, Pérez-Delgado MM, Montagnese C, Coen CW. Brainstem projections to the medial preoptic region containing the luteinizing hormone-releasing hormone perikarya in the rat. An immunohistochemical and retrograde transport study *Neurosci Lett*. 1992, 139(1):135-139.
24. Castañeyra-Perdomo A, Pérez Delgado MM, Carmona-Calero E, Pérez-González H, Marrero-Gordillo N, Ferres-Torres R. Effect of hypertension and captopril treatment on the vasopressin in the rat median eminence and posterior lobe of the hypophysis. An immunohistochemical study. *Histol Histopathol*. 1999 Jan;14(1):45-9.
25. Castañeyra-Perdomo A, Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, Castañeyra-Ruiz A, Gonzalez-Toledo JM, Castañeyra-Ruiz M, Carmona-Calero EM. Early treatment of Kallmann syndrome may prevent eunuchoid appearance and behavior. *Med Hypotheses*. 2014;82(1):74-6.
26. Castañeyra-Perdomo A, Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, Castañeyra-Ruiz A, González-Toledo JM, de Paz-Carmona H, Castañeyra-Ruiz M, Carmona-Calero EM. What is relationship between the medial preoptic area, the organum vasculosum of the lamina terminalis and Kallmann syndrome?. *Med Hypotheses*. 2013; 81(2): 219-21.
27. Castañeyra-Perdomo A, Meyer G, Ferres-Torres R. Development of the subcommissural organ in the albino mouse (a Golgi study). *J Hirnforsch*. 1983; 24(4): 363-7
28. Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, Castañeyra-Ruiz A, González-Toledo JM, Castañeyra-Ruiz M, de Paz-Carmona H, Castañeyra-Perdomo A, Carmona-Calero EM. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Distribution in the Anterior Hypothalamus of the Female Rats, *ISRN Anatomy* 2013 (2013), Article ID 870721.

29. Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, González-Toledo JM, Castañeyra M, de PazCarmona H, Castañeyra-Ruiz A, Carmona Calero EM, Castañeyra-Perdomo A: La Hidrocefalia Congénita. Consideraciones sobre las vías menores de producción y reabsorción del líquido cefalorraquídeo. *Majorensis* 2012; 8:14-20
30. Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, Hernández-Abad LG, Carmona-Calero EM, Meyer G, Castañeyra-Perdomo A. A Distal to Proximal Gradient of Human Choroid Plexus Development, with Antagonistic Expression of Glut1 and AQP1 in Mature Cells vs. Calbindin and PCNA in Proliferative Cells. *Front Neuroanat.* 2016 Sep 23;10:87.
31. Castrén E, Saavedra JM. Angiotensin II receptors in paraventricular nucleus, subfornical organ, and pituitary gland of hypophysectomized, adrenalectomized, and vasopressin-deficient rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989; 86(2):725-9.
32. Ciriello J, Rosas-Arellano MP, Solano-Flores LP. Direct projections to subfornical organ from catecholaminergic neurons in the caudal nucleus of the solitary tract. *Brain Res.* 1996; 726(1- 2):227-32.
33. Crofton JT, Share L, Shade RE, Allen C, Tarnowski D Vasopressin in the rat with spontaneous hypertension. *Am J Physiol.* 1978;235(4):H361-6.
34. Galindo-Hernández SJ, García-Fabelo G. Papel de la proteína p73 en el líquido cefalorraquídeo y en los órganos circunventriculares de la rata espontáneamente hipertensa. *Majorensis* 2013; 9: 19-30.
35. González-Marrero I, Carmona-Calero EM, Fernández-Rodríguez P, Pérez-González H, Ormazabal-Ramos C, Castañeyra-Ruiz L, Pérez-García CG, Martínez-Peña-Valenzuela I, Castañeyra-Ruiz A, Castañeyra-Perdomo A, Ferres-Torres R. Expression of certain proteins in the subfornical organ and cerebrospinal fluid of spontaneously hypertensive rats. *Histol Histopathol.* 2007; 22(12):1371-8.
36. González-Marrero I, Castañeyra-Ruiz L, Carmona-Calero EM, Castañeyra-Perdomo A.. CSF biomarkers proposed in Alzheimer's disease coincide with those found in a rat model of arterial hypertension. *Majorensis* 2015; 11: 49-53.
37. González-Marrero I, Castañeyra-Ruiz L, González-Toledo JM, Castañeyra-Ruiz A, de Paz-Carmona H, Ruiz-Mayor L, Castañeyra-Perdomo A, Carmona-Calero EM: High Blood Pressure Effects on the Brain Barriers and Choroid Plexus Secretion. *Neuroscience and Medicine.* 2012, 3: 60-64.
38. González-Marrero I, González-Toledo JM, de Paz-Carmona H, Leandro Castañeyra-Ruiz, Castañeyra-Ruiz A, Castro R, Hernandez-Fernaund JR, Castañeyra-Perdomo A, Carmona-Calero EM: High Blood Pressure Effects on the Blood to Cerebrospinal Fluid Barrier and Cerebrospinal Fluid Protein Composition: A Two-Dimensional Electrophoresis Study in Spontaneously Hypertensive Rats. *Int J Hypertens.* 2013; 2013: 164653
39. González-Marrero I, Giménez-Llort L, Johanson CE, Carmona-Calero EM, Castañeyra-Ruiz L, Brito-Armas JM, Castañeyra-Perdomo A, Castro-Fuentes R. Choroid plexus dysfunction impairs beta-amyloid clearance in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci.* 2015 Feb 6;9:17.
40. Gross PM, Wall KM, Pang JJ, Shaver SW, Wainman DS Microvascular specializations promoting rapid interstitial solute dispersion in nucleus tractus solitarius. *Am J Physiol.* 1990; 259(6 Pt 2):R1131-8.
41. Guía de 2007 para el manejo de la hipertensión arterial Grupo de trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105-1187.
42. Hindmarch CC, Fry M, Smith PM, Yao ST, Hazell GG, Lolait SJ, Paton JF, Ferguson AV, Murphy D. The transcriptome of the medullary area postrema: the thirsty rat, the hungry rat and the hypertensive rat. *Exp Physiol.* 2011; 96(5):495-504.
43. Hofer H. Zur Morphologie der circumventrikularen organe des Zwischenhirnes der Säugetiere. *Verh. Deutsh .Zool. Ges Frankfurt A.M.,* 1958; 202-251
44. Hou X, Theriault SF, Dostanic-Larson I, Moseley AE, Lingrel JB, Wu H, Dean S, Van Huysse JW. Enhanced pressor response to increased CSF sodium concentration and to central ANG I in heterozygous alpha2 Na+ -K+ -ATPase knockout mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009; 296(5):R1427-38.
45. Johanson CE: Choroid plexus-CSF circulatory dynamics: impact on brain growth, metabolism and repair. In: Totowa, C.P. (Ed.), *Neuroscience in Medicine. The Humana Press, New Jersey,* 2008, pp. 173–200.
46. Kalia M, Mesulam MM. Brain stem projections of sensory and motor

- components of the vagus complex in the cat: II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac, and gastrointestinal branches. *J Comp Neurol.* 1980; 193(2):467-508.
47. Kalia M, Mesulam MM. Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac, and gastrointestinal branches. *J Comp Neurol.* 1980; 193(2):467-508.
 48. Kaufmann MH. The atlas of mouse development, revised edition. London: Elsevier Academic Press; 1992; 409-419
 49. Lenkei Z, Corvol P, Llorenz-Cortes C: The angiotensin receptor subtype AT1A predominates in rat forebrain areas involved in blood pressure, body fluid homeostasis and neuroendocrine control. *Brain Res Mol Brain Res.* 1995; 30: 53-60.
 50. Lim DY, Jang SJ, Park DG. Comparison of catecholamine release in the isolated adrenal glands of SHR and WKY rats. *Auton Autacoid Pharmacol.* 2002; 22(4): 225-32.
 51. Lundin S, Herlitz H, Hallbäck-Nördlander M, Ricksten SE, Göthberg G, Berglund G. Sodium balance during development of hypertension in the spontaneously hypertensive rat (SHR). *Acta Physiol Scand.* 1982;115(3):317-23.
 52. Lynn RB, Kreider MS, Miselis RR. Thyrotropin-releasing hormone-immunoreactive projections to the dorsal motor nucleus and the nucleus of the solitary tract of the rat. *J Comp Neurol.* 1991; 311(2):271-88.
 53. Lynn RB, Kreider MS, Miselis RR. Thyrotropin-releasing hormone-immunoreactive projections to the dorsal motor nucleus and the nucleus of the solitary tract of the rat. *J Comp Neurol.* 1991; 311(2):271-88.
 54. Marcinkiewicz M, Benjannet S, Sikstrom RA, Cantin M, Seidah NG, Chretien M.; Immunoreactivity of vasopressin and a novel pituitary protein '7B2' in Long-Evans and Brattleboro rat hypothalamus and hypophysis. *Neurosci Lett.* 1985 Sep 16;60(1):7-12.
 55. Martínez-Peña y Valenzuela I, Carmona-Calero EM, Pérez-González H, Ormazabal-Ramos C, Fernández-Rodríguez P, González-Marrero I, Castañeyra-Perdomo A, Ferrer-Torres Alterations of the cerebrospinal fluid proteins and subcommissural organ secretion in the arterial hypertension and ventricular dilatation. A study in SHR rats. *R. Histol Histopathol.* 2006; 21(2):179-85.
 56. McKinley MJ, Mathai ML, McAllen RM, McClear RC, Miselis RR, Pennington GL, Vivas L, Wade JD, Oldfield BJ. Vasopressin secretion: osmotic and hormonal regulation by the lamina terminalis. *J Neuroendocrinol.* 2004;16(4):340-7
 57. Miyakubo H, Hayashi Y, Tanaka J. Enhanced response of subfornical organ neurons projecting to the hypothalamic paraventricular nucleus to angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. *Auton Neurosci.* 2002; 95(1-2):131-6
 58. Nazarali AJ, Gutkind JS, Correa FM, Saavedra JM. Enalapril decreases angiotensin II receptors in subfornical organ of SHR. *Am J Physiol.* 1989;256(6 Pt 2):H1609-14
 59. Perez-Delgado MM, Carmona-Calero E, Marrero-Gordillo N, Perez-Gonzalez H, Castañeyra-Perdomo A. Effect of hypertension on the angiotensin II fibres arriving at the posterior lobe of the hypophysis of the rat. An immunohistochemical study. *Histology and Histopathology.* 2000; 15 (1): 73 -77.
 60. Pinto V, Pinho MJ, Silva E, Simão S, Igreja B, Afonso J, Serrão MP, Gomes P, Soares-da-Silva P. Long-term food restriction attenuates age-related changes in the expression of renal aldosterone-sensitive sodium transporters in Wistar-Kyoto rats: a comparison with SHR. *Exp Gerontol.* 2012;47(8):644-53.
 61. Prieto-Diaz MA. Guías en el manejo de la hipertensión. *Semergen* 2014; 40 Supl 4:2-10
 62. Reja V, Goodchild AK, Phillips JK, Pilowsky PM. Tyrosine hydroxylase gene expression in ventrolateral medulla oblongata of WKY and SHR: a quantitative real-time polymerase chain reaction study. *Auton Neurosci.* 2002; 98(1-2):79-84.
 63. Reja V, Goodchild AK, Phillips JK, Pilowsky PM. Tyrosine hydroxylase gene expression in ventrolateral medulla oblongata of WKY and SHR: a quantitative real-time polymerase chain reaction study. *Auton Neurosci.* 2002; 98(1-2):79-84.
 64. Reja V, Goodchild AK, Pilowsky PM. Catecholamine-related gene expression correlates with blood pressures in SHR. *Hypertension.* 2002; 40(3):342-7.
 65. Reja V, Goodchild AK, Pilowsky PM. Catecholamine-related gene expression correlates with blood pressures in SHR. *Hypertension.* 2002; 40(3):342-7.
 66. Ritter S, Dinh TT: Progressive postnatal dilation of brain ventricles in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 1986, 370: 327- 332.

67. Rodríguez EM, Oksche A, Hein S, Yulis CR: Cell biology of the subcommissural organ". *Int Rev Cyto*, 1992, 135: 39-121.
68. Saavedra J.M., Correa F.M., Kurihara M. and Shigematsu K. (b). Increased number of angiotensin II receptors in the subfornical organ of spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens*. 1986; Suppl. 4, S27-S30.
69. Saavedra J.M., Correa F.M.A., Plunkett L.M., Israel A., Kuriara M. and Shigematsu K. (a). Binding of angiotensin and atrial natriuretic peptide in brain of hypertensive rats. *Nature* 1986; 320, 758760.
70. Saper CB, Reis D, Joh T: Medullary catecholamine inputs to the anteroventral third ventricular cardiovascular regulatory region in the rat. *Neurosci Lett*, 1983; 42: 285-291.
71. Scully K, Rosenfeld M 2002 Pituitary development: regulatory codes in mammalian organogenesis. *Science* 295:2231-2235
72. Shapiro RE, Miselis RR. The central neural connections of the area postrema of the rat. *Comp Neurol*. 1985; 234(3):344-64.
73. Tsutsumi K, Saavedra JM Angiotensin-II receptor subtypes in median eminence and basal forebrain areas involved in regulation of pituitary function. *Endocrinology*. 1991; 129(6):3001-8
74. Tsutsumi K, Saavedra JM. Characterization and development of angiotensin II receptor subtypes (AT1 and AT2) in rat brain. *Am J Physiol*. 1991;261(1 Pt 2):R209-16.
75. Ushigome A, Nomura M, Tanaka J: Modulation of noradrenaline release in the median preoptic area by GABAergic inputs from the organum vasculosum of the lamina terminalis in the rat. *Neurochem Int*. 2004; 44: 139-44.
76. Vieira AA1, Nahey DB, Collister JP. Role of the organum vasculosum of the lamina terminalis for the chronic cardiovascular effects produced by endogenous and exogenous ANG II in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010 ;299(6): R1564-71.
77. Zhu X, Lin C, Prefontaine G, Tollkuhn J, Rosenfeld M 2005 Genetic control of pituitary development and hypopituitarism. *Curr Opin Genet Dev* 15:332-340
78. Zhu X, Rosenfeld M 2004 Transcriptional control of precursor proliferation in the early phases of pituitary development. *Curr Opin Genet Dev* 14:567-574