

Papel de la proteína p73 en el líquido cefalorraquídeo y en los órganos circunventriculares de la rata espontáneamente hipertensa

Sara Judith Galindo-Hernández, M^a Grecia García-Fabelo.
Departamento de Anatomía, Anatomía patológica e Histología. Facultad de Medicina,
Universidad de La Laguna. Tenerife, Spain
E-m: saragh_212@hotmail.com grecifusa@yahoo.es

Recibido 25-junio-2013; revisado 10-julio-2013; aceptado 23-julio-2013

Resumen

Papel de la proteína p73 en el líquido cefalorraquídeo y en los órganos circunventriculares de la rata espontáneamente hipertensa.

Se ha observado que en las ratas con hipertensión espontánea, se producen cambios en el líquido cefalorraquídeo (LCR), variaciones en los órganos circunventriculares OCVs y dilatación ventricular. Los órganos circunventriculares son diferenciaciones del revestimiento endotelial de los ventrículos cerebrales dentro de ellos se incluyen: el órgano subcomisural (SCO), el órgano subfornical (SFO), eminencia media (EM), el área postrema (AP), los plexos coroideos (CP), la eminencia media y el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT).

Por otra parte, se ha descrito la presencia de la proteína p73 en células del sistema nervioso central y concretamente en los órganos circunventriculares, además se ha visto que es necesario un equilibrio entre las diferentes isoformas de la p73 para el desarrollo normal del neuroepitelio. Por lo tanto en este trabajo se va a realizar una revisión de estudios previos sobre la expresión de la p73 en estructuras formadas por neuroepitelios como son los OCVs y las alteraciones que éstos sufren en relación con el desarrollo de la hipertensión arterial y la dilatación ventricular.

Distintos estudios mostraron, mediante Western Blot que la p73 en LCR y extractos de los OCVs se expresaban con mayor intensidad en la SHR que en las WKY. Asimismo, se encontró también mayor incremento en la expresión de la p73 en los distintos OCVs de las SHR al compararlas con las ratas WKY. Se puede concluir que la hipertensión en la SHR produce alteraciones en la relación entre la proteína p73 en las estructuras circunventriculares y LCR.

Palabras Clave: p73, órganos circunventriculares, hipertensión, LCR

Abstract

Role of the p73 protein in the cerebrospinal fluid and in the circumventricular organs of the spontaneously hypertensive rat.

It has been reported that spontaneously hypertensive rats (SHR) show ventricular dilation, changes in

CSF proteins and variations in the circumventricular organs (CVO). The CVO are ependymal differentiations of the brain ventricles and they are: the subcommissural organ (SCO), the subfornical organ (SFO), the median eminence (ME) the area postrema (AP), organum vasculosum of the lamina terminalis (OVLT) and the choroid plexus (CP), which are located in the walls of the third and fourth ventricles.

On the other hand, p73 proteins are present in cells of the central nervous system (CNS) and concretely in the circumventricular organs; furthermore equilibrium between the different isoforms of the p73 is necessary for the normal development of the neuroepithelium. The purpose is a review of previous studies on the expression of p73 in structures formed by neuroepithelium such as CVOs and disturbance they suffer in connection with the development of hypertension and ventricular dilatation.

Several studies showed, by Western blotting that p73 in CSF and CVOs extracts were expressed most strongly in the SHR than in WKY. Furthermore, it was also found greater increase in the expression of p73 in different CVOs of SHR when compared with WKY. It could be concluded that hypertension in the SHR produces alterations in the relationship between the p73 protein, circumventricular structures and CSF.

Keywords: p73, circumventricular organs, hypertension, CSF

Introducción

A) Hipertensión Arterial (HTA)

La Hipertensión Arterial (HTA) es, junto con la hipercolesterolemia y el consumo de tabaco, uno de los tres principales factores de riesgo de la cardiopatía isquémica y el principal factor de riesgo de los accidentes vasculares cerebrales, tanto hemorrágicos como aterotrombóticos. Tanto por su elevada prevalencia, como por su intensa participación en el conjunto de la morbimortalidad vascular, la HTA es uno de los problemas sanitarios más importantes del mundo occidental y por ello, uno de los motivos más frecuentes de consulta médica. Se trata de una afección crónica que afecta,

aproximadamente, al 20% de la población adulta (entre 18 y 65 años) [30] y a partir de los 65 años, se produce un incremento importante en su prevalencia llegando a estimarse entre un 30 y un 50% según las diferentes series publicadas (Serie Grupos de trabajo I, 1990)[30]. Se ha estimado que hasta un 8-10% de la mortalidad total en los países occidentales puede atribuirse, razonablemente, a la elevación tensional persistente.

La 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 con la demostración de cifras iguales o mayores de 130/85 mmHg [30]. La enfermedad constituye pues, uno de los problemas sanitarios más trascendentes en la actualidad en nuestro país, por su elevada tasa de prevalencia, su deficiente grado de control, por la elevada morbimortalidad cardíaca, por el daño cerebrovascular que ocasiona y por la tendencia demográfica hacia el envejecimiento de la población, que hace que no cese de aumentar el número de ancianos hipertensos [30]. Por consiguiente, la hipertensión arterial ha de considerarse un factor de riesgo importante de diversas enfermedades cardiovasculares y relacionadas, así como de enfermedades que conllevan un incremento pronunciado del riesgo cardiovascular. 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 primera causa de muerte en todo el mundo.

La HTA se clasifica, en función de su etiología, en HTA esencial, que se define como la elevación mantenida de la TA de causa desconocida. Es la que afecta al 95% de los hipertensos y su diagnóstico se obtiene por exclusión. Por otro lado, se describe la HTA secundaria, que se define como la elevación mantenida de la TA provocada por alguna enfermedad. La HTA puede ser clasificada según la intensidad de la elevación de las cifras de TA, que recoge en mayor medida el riesgo poblacional, y

clínicamente según el grado de repercusión visceral, que recoge el riesgo individual de cada sujeto [28]. Así, pueden establecerse estadios del I al III según la repercusión sobre los órganos diana, pero tiene mayor utilidad clínica la descripción del daño visceral. Actualmente se considera a la HTA esencial como una enfermedad heterogénea y de origen multifactorial, hablándose de síndrome hipertensivo. En la guía sobre hipertensión arterial [29] se unificaron las categorías de presión arterial normal y de presión en el límite alto de la normalidad en una única entidad, denominada “prehipertensión”. Esta decisión se basó en la evidencia del estudio Framingham, según el cual, la posibilidad de hipertensión, en este tipo de sujetos, es mayor que en los que tienen una presión arterial < 120/80 mm Hg (denominada presión arterial “normal”) a todas las edades. El comité del ESH/ESC ha decidido no hacer uso de esta terminología por los motivos siguientes: 1) incluso en el estudio de Framingham, el riesgo de hipertensión fue claramente mayor en los sujetos con una presión arterial en el límite alto de la normalidad (130-139/ 85-89 mm Hg) que en los que tienen una presión arterial normal (120-129/80-84 mm Hg) y, por consiguiente, hay pocos motivos para juntar los dos grupos, 2) dado el significado ominoso de la palabra hipertensión para un profano en la materia, el término “prehipertensión” puede generar ansiedad y peticiones de visitas médicas y exploraciones innecesarias en muchos casos, 3) lo que es más importante, aunque es posible que las modificaciones de los hábitos de vida que se recomiendan en la guía [30] en todos los prehipertensos sean una estrategia poblacional útil, en la práctica esta categoría se encuentra muy diferenciada, cuyos extremos corresponden a sujetos sin necesidad de intervención alguna (p. ej., un anciano con una presión arterial de 120/80 mm Hg) y a sujetos con un perfil de riesgo alto o muy alto (p. ej., después de un ictus o con diabetes) en los que resulta necesaria la farmacoterapia. [30]

Tabla 1. Definiciones y clasificación de las cifras de presión arterial (PA) (mm Hg).

Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
En el límite alto de la normalidad	130-139	y/o	85-89
Hipertensión arterial de grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión arterial de grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión arterial de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

La hipertensión sistólica aislada ha de graduarse (1, 2,3) con arreglo a los valores de presión arterial sistólica en los intervalos indicados, siempre que los valores diastólicos sean < 90 mm Hg. Los grados 1, 2 y 3 corresponden a la clasificación en hipertensión arterial leve, moderada y grave, respectivamente. Estos términos se han omitido ahora para evitar confusión con la cuantificación del riesgo cardiovascular total [30].

Entre las causas de esta afección parecen intervenir factores genéticos o hereditarios y asimismo, factores ambientales. Los primeros aún no han sido bien caracterizados, de forma que algunos autores dan mayor importancia factores ambientales como a un manejo renal del sodio inadecuado, aunque algunos pacientes han demostrados no ser sensibles a la reducción del sodio; otros a alteraciones en el transporte iónico a través de membranas celulares y también al estrés ambiental constituyen los dos factores ambientales. En dichos pacientes, el aporte de sal produciría un incremento del volumen sanguíneo circulante y del gasto cardíaco que, en combinación con trastornos en la regulación autonómica de las resistencias periféricas, ocasionaran la elevación de la TA a su vez, la activación de algunos mecanismos compensadores podría contribuir a su mantenimiento. La liberación de un factor natriurético, distinto del péptido atrial, inhibiría la Na^+/K^+ ATPasa produciendo un incremento del calcio intracelular e hiperreactividad vascular. Los sistemas de autorregulación local encaminados a evitar una hiperperfusión tisular producirían cambios estructurales en los vasos, que causarían la HTA de forma definitiva. Otros factores ambientales como la obesidad, la dieta con bajo contenido en calcio, potasio y magnesio inducen, por diferentes mecanismos bioquímicos, alteraciones estructurales de los receptores vasculares y ayudan a que se mantengan aumentadas las resistencias vasculares. A pesar de las evidencias abrumadoras de que la hipertensión arterial es un factor de riesgo cardiovascular importante y que las estrategias hipotensoras reducen considerablemente el riesgo, los estudios realizados en diversos continentes, así como en varios países europeos, revelan de manera sistemática que 1) una proporción notable de los hipertensos no son conscientes de su enfermedad o, en caso de serlo, no siguen tratamiento alguno, y que 2) rara vez se logran las cifras objetivo de presión arterial, con independencia de si se prescribe tratamiento y los pacientes son seguidos por especialistas o médicos generales. Esto explica por qué la hipertensión arterial sigue siendo una de las primeras causas de morbimortalidad de origen cardiovascular en todo el mundo y en los países industrializados. [29, 30]

B) Órganos circunventriculares (Fig.7)

Los Órganos Circunventriculares constituyen antiguas regiones mediales del SNC que poseen capacidad de transducción y pueden servir para integrar sangre, cerebro y líquido céfalo-raquídeo. Estas áreas antiguas a lo largo de la porción medial del cerebro y que poseen sorprendentes semejanzas en su organización neural, glial y vascular son corrientemente conocidas como sistema de órganos circunventriculares. Puede asumirse que los órganos circunventriculares son una compleja familia con actividades funcionales comunes, más que estructuras cerebrales simples con ciertas

características comunes. Los órganos circunventriculares están compuestos de epéndimo especializado con pinocitosis activa. Se localizan en la porción media del cerebro, en una posición estratégica de la superficie ventricular. Tienen la característica de poseer abundantes redes de capilares que, salvo las localizadas en SCO, carecen de barrera hematoencefálica, sino 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 endimarias, dando origen a una barrera al líquido céfalo-raquídeo. Pertenecen, pues, a los órganos circunventriculares, la Eminencia Media, la Cresta Supraóptica u Órgano Vasculoso de la Lámina Terminalis, el Órgano Subcomisural, el Area Postrema y el Órgano Subfornical [10].

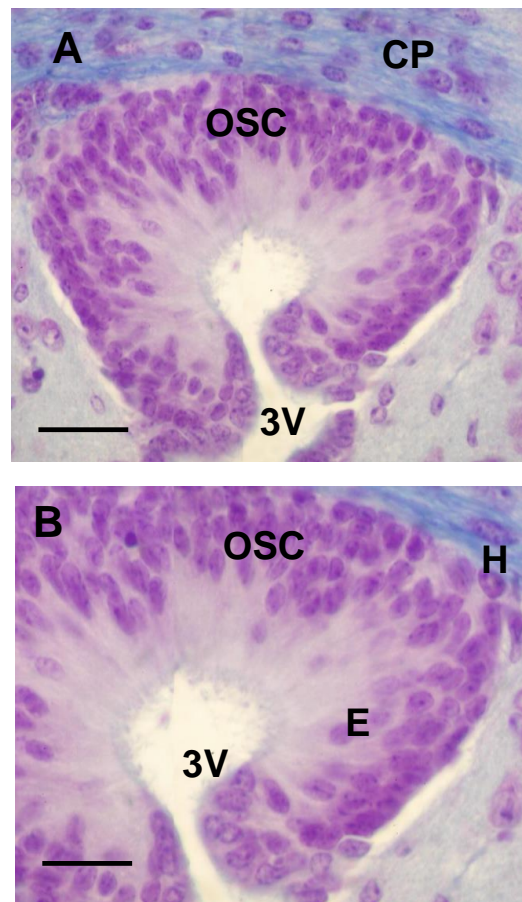


Fig.1 Corte coronal del Órgano Subcomisural (OSC) de ratón coloreado con la tinción de Klüver-Barera: 3V=tercer ventrículo, H=hypendimo, E= epéndimo. Barra=80 μm en A y 40 μm en B.

Órgano subcomisural (OSC)(Fig.1)

Es una estructura cerebral originada por una diferenciación del revestimiento endimario del III ventrículo asociado con la circulación y la composición del LCR, el cual segrega a éste glicoproteínas, por ello parece ser una estructura secretora que posee un papel esencial en la regulación del balance de agua corporal. Ésta se condensa en su mayor parte formando la fibra de Reissner (RF), aproximadamente un 80%, y la parte

restante, aproximadamente el 20%, permanece soluble. Localizado bajo la comisura blanca posterior, esta estructura posee dos capas de células, unas células endimarias que están en contacto con la luz del ventrículo, y otra capa de células hipendimarias, situadas entre la comisura posterior y el estrato endimario. Durante la vida fetal, el SCO del ser humano presenta un gran desarrollo [17,18] y se han relacionado distintos tipos de hidrocefalia con alteraciones del SCO y LCR [16,17,18,21].

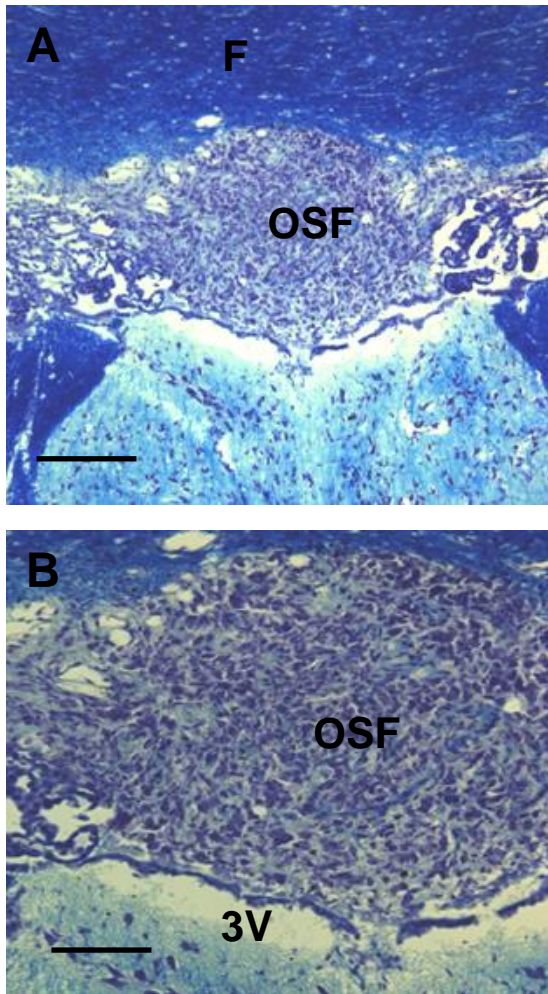


Fig.2 Corte coronal del Órgano Subfornical (OSF) de rata coloreado con la tinción de Klüver-Barera: 3V=tercer ventrículo, F= fornix. Barra=150 µm en A y 80 µm en B.

En el humano y en los primates superiores, el OSC está activo durante la vida embrionaria y fetal, durante los primeros años de vida extrauterina, para después involucionar y limitarse a restos aislados en la edad adulta. Durante la etapa embrionaria el OSC interviene en la maduración del sistema ventricular y de los plexos coroideos, así como en la circulación y composición del líquido cefalorraquídeo. En las especies que el órgano subcomisural persiste después de nacimiento y durante toda la vida postnatal sus funciones además se relacionan con el equilibrio hidrosalino corporal. Se han descrito diversas alteraciones localizadas en el SCO de

ratones y ratas hidrocefálicas, como la descrita por Takeuchi et al. [50] que describe la agenesia del SCO y la comisura posterior (PC) en ratones con hidrocefalia, o Irigoien et al. [31], Rodríguez et al. [47] y Carmona-Calero et al. [11] que han encontrado alteraciones en la secreción del SCO en las ratas con hidrocefalia inducida o espontánea. Asimismo, se han descrito también alteración en la secreción proteica del SCO en el LCR en ratas espontáneamente hipertensas [10,16,38].

Órgano Subfornical (SFO)

Es otro de los órganos circunventriculares (Fig.2), se sitúa por debajo de la comisura *fornici*, entrando por la zona rostral de la pared del tercer ventrículo y es considerado una estructura neurogliovascular, ya que contiene neuronas, células de la glía y plexos de capilares fenestrados [20]. Entre las conexiones del SFO 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, que está implicado en el control de la conducta de beber. Por tanto, el SFO juega un papel crucial en la regulación de la ingesta de agua, la natriuresis y la secreción de vasopresina como respuesta a la deshidratación. [8,10,20, 36, 38].

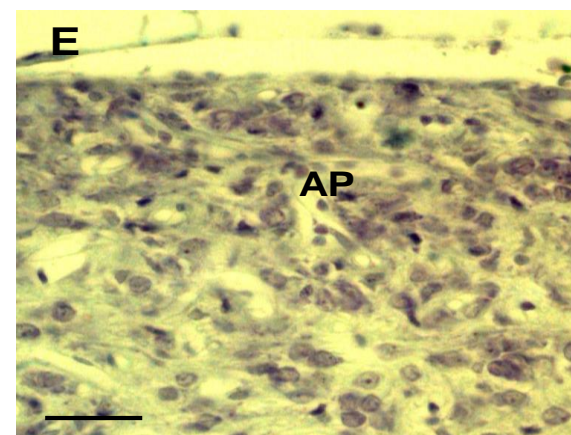
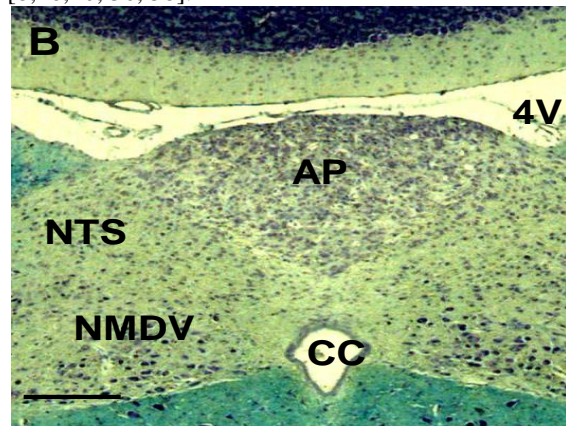


Fig.3 Corte coronal del Área postrema (AP) de rata coloreado con la tinción de Klüver-Barera: NTS= núcleo del tracto solitario, NMDV= núcleo motor dorsal del vago, CC canal central, 4V cuarto ventrículo. Barra=130 µm en A y 60 µm en B.

Área Postrema (AP) (Fig. 3)

Al igual que el SFO, el AP contiene neuronas, células gliales y capilares fenestrados, y carece de barrera hematoencefálica. El componente neuronal del AP, estudiado con microscopía electrónica, presenta una única población de pequeñas neuronas con soma que tiende a ser pequeño y tiene pocas dendritas proximales. Ésta zona, situada al final del cuarto ventrículo bajo el óbex, posee funciones relacionadas con regulación del sistema cardiovascular y la presión sanguínea así como del sistema catecolaminérgico, de forma similar que la región anteroventral del tercer ventrículo. Además, el AP está en relación con la respiración, la respuesta emética y el peso corporal [5, 19, 36, 48,49]

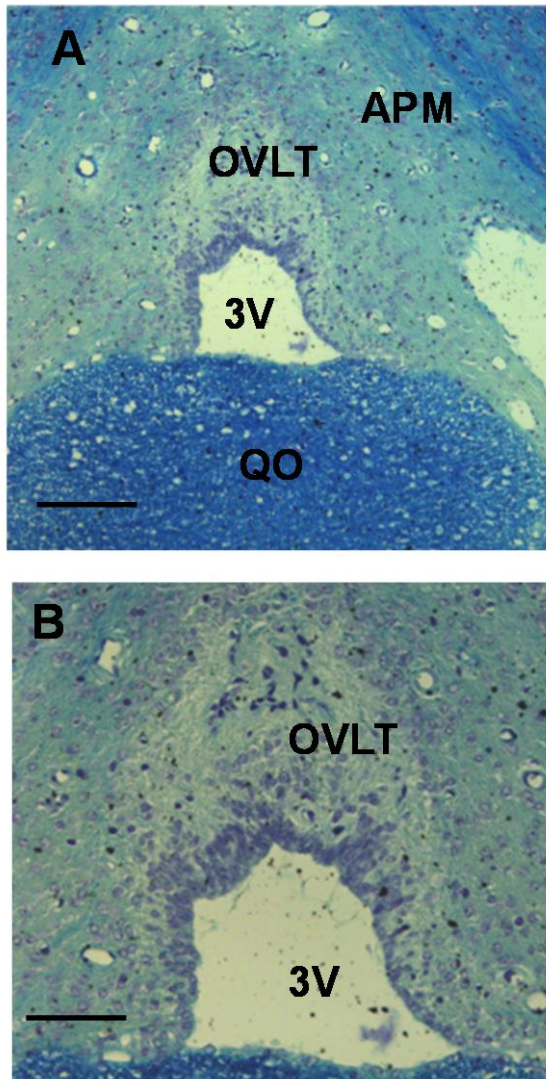


Fig.4 Corte coronal del Órgano vascular de la lamina terminalis (OVLt) de rata coloreado con la tinción de Klüver-Barera: 3V=tercer ventrículo, QO= quiasma óptico, APM= área preóptica medial. Barra=150 µm en A y 80 µm en B.

Órgano Vascular de la Lámina Terminalis (OVLt) (Fig.4)

Histológicamente presenta neuronas neurosecretoras que terminan en el espacio pericapilar y capilares fenestrados. Este Órgano es también rico en

neuropéptidos, pero sus concentraciones son mucho menores que en la Eminencia Media. Además, está muy vascularizado y, al contrario que la Eminencia Media, la corriente sanguínea alcanza la circulación sistémica, no comunicando con la Eminencia Media y con el sistema hipofisario portal [9, 18, 21, 48,49]. Además es de las zonas de cerebro que poseen la mayor cantidad células y fibras que expresan las hormonas liberadoras de gonadotropinas [18,21,52].

Eminencia Media (EM) (Fig. 5)

Se encuentra en la base del hipotálamo, por arriba 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 éste son liberadas, en el lecho capilar portal, para ser transportadas, a través del tallo pituitario, al lóbulo anterior de la hipófisis. Entre estas hormonas figuran: la hormona liberadora de tirotrópina, la cual estimula al lóbulo anterior de la hipófisis a segregar tirotrópina, que es la hormona estimulante de la tiroides [12,13, 41].

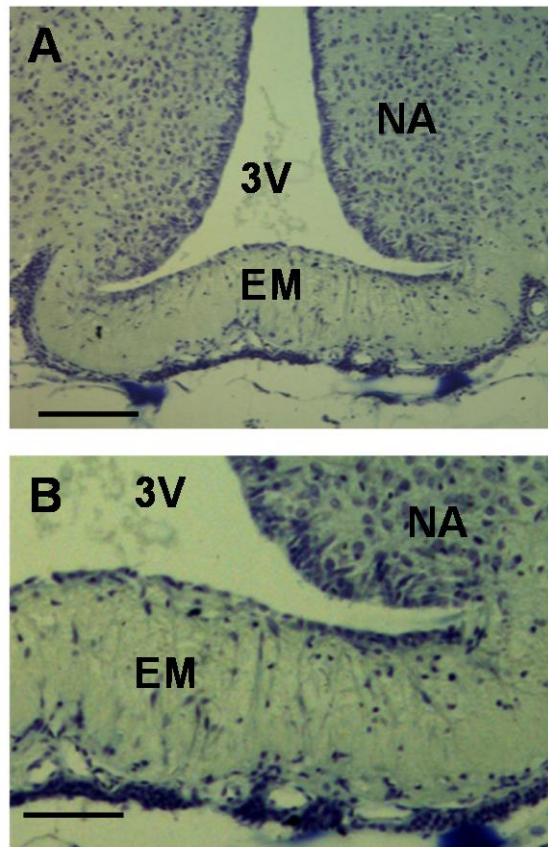


Fig.5 Corte coronal de la Eminencia media (EM) de rata coloreado con la tinción de Klüver-Barera: 3V=tercer ventrículo, NA= núcleo arcuato. Barra=150 µm en A y 80 µm en B.

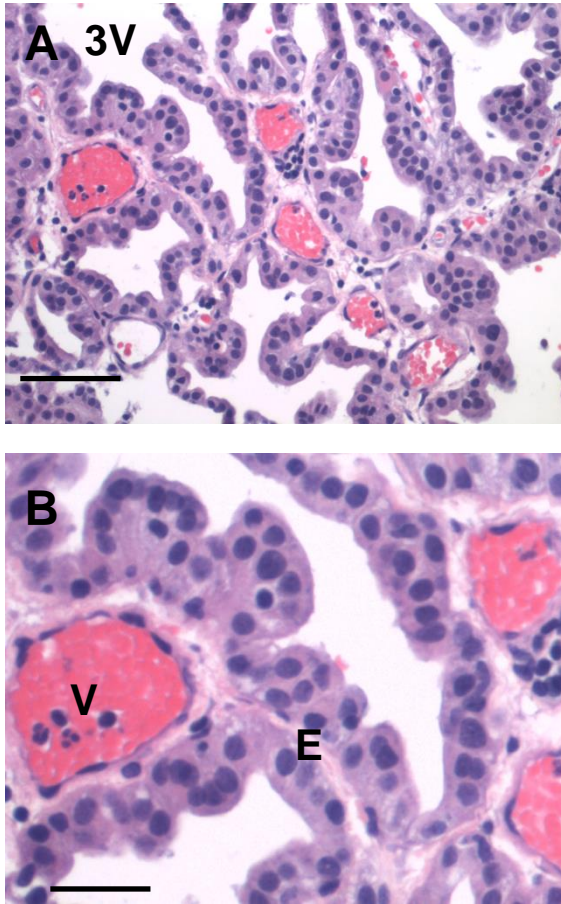


Fig.6 Corte coronal de los Plexos coroideos humanos (PC), coloreado con la tinción de hematoxilina-eosina: 3V=tercer ventrículo, V= vaso sanguíneo. Barra=100 μ m en A y 30 μ m en B.

Los Plexos Coroideos (PC) (Fig. 6)

Son la porción del encéfalo encargada de formar el 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. Estos plexos están formados por células endimarias modificadas, ya que, a diferencia de las células endimarias comunes, sus células 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) [34]. Estas células endimarias modificadas 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) como líquido cefalorraquídeo (LCR). La función principal de los plexos coroideos es la secreción de

líquido hacia los ventrículos, lo cual depende sobre todo del transporte activo de iones sodio a través de las células epiteliales que tapizan su parte externa. A su vez, los iones sodio arrastran también grandes cantidades de iones cloruro debido a que su carga positiva atrae la negativa de estos últimos. Ambos elevan el contenido de cloruro sódico en el líquido cefalorraquídeo, que está dotado de actividad osmótica, por lo que a continuación provoca la ósmosis casi inmediata de agua a través de la membrana, para aportar el líquido de la secreción [28,34].

Otros procesos de transporte menos importantes desplazan pequeñas cantidades de glucosa hacia el líquido cefalorraquídeo y extraen iones potasio y bicarbonato hacia los capilares de su interior. Los plexos coroideos tienen una función endocrina relevante. Secretan una serie de hormonas como vasopresina, factores de crecimiento como IGF-II o transtiretina. Además, constituyen un complejo sistema de regulación endocrina a través de múltiples receptores, entre ellos el IGFI, que en sus células se expresan. Por otro lado, se ha investigado la presencia de neurotropinas y la familia de sus correspondientes receptores en los plexos coroideos. En los estudios realizados se detectaron niveles altos de factor de crecimiento nervioso (NGF), neurotropina-4 y receptor TrKB. Es importante en este punto mencionar que el factor de crecimiento nervioso (FCN, NGF por sus siglas en inglés “nerve growth factor” es una proteína presente en el sistema nervioso y otros sistemas del cuerpo humano y es necesaria para la supervivencia y desarrollo de las neuronas en el período embrionario [27,28,29,34].

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Es producido mayoritariamente en los plexos coroideos (70%). El resto (30%), se agrega por difusión del líquido extracelular a través de la barrera entre la piamadre y el líquido cefalorraquídeo. En ratas, la tasa de producción de este líquido es de 2,1-5,4 μ L/min [22,34]. La composición del líquido cefalorraquídeo es bastante heterogénea, incluyendo agua, iones (como sodio, potasio o magnesio), glucosa, proteínas y aminoácidos. Su apariencia es el de un ultrafiltrado de plasma y posee un aspecto característico de agua de roca. Circula de los ventrículos laterales al III ventrículo por el orificio de Monroe, y del ventrículo III al IV ventrículo por el acueducto de Silvio o de del mesencéfalo. Desde allí pasa a la cisterna magna por los agujeros de Lushka y de Magendie, que se encuentra en el techo del III ventrículo. De esta forma, va al espacio subaracnoides y circula por toda la periferia del encéfalo y la médula espinal. Finalmente es reabsorbido a nivel del seno sagital superior en el corpúsculo de Pacini. El líquido cefalorraquídeo posee diversas funciones, como son: amortiguador del tejido cerebral, ya que se encuentra bañando el SNC; vehículo de transporte de sustancias químicas y desechos o compensador de

los cambios en el volumen sanguíneo intracraneal manteniendo la presión, al fluir entre el cráneo y la médula espinal. Si se produce una obstrucción, se acumula en los ventrículos y produce hidrocefalia [22,23, 34].

Proteína p73

La proteína p73 es un factor antitumoral o supresor de tumores que pertenece a la familia de la p53 y p63, que induce la apoptosis en las células tumorales. La p73 tiene varias isoformas, la isoformas transactivada TAp73 y la isoforma truncada Δp73. De estas isoformas, las TAp73 son similares a la actuación de p53 como inductor de la transcripción de factores inductores de apoptosis celular, mientras que las isoformas con truncamiento del N-terminal (Δp73) pueden inhibir la transcripción y por tanto la función de p53 y TAp73, siendo antiapoptótica [25,39,51]. Esta proteína p73 es muy importante, ya que juega un papel fundamental en el desarrollo del sistema nervioso central, especialmente el equilibrio entre las isoformas, que es lo que permite que realicen su papel: el crecimiento normal del sistema nervioso, es decir, que la neurona tenga un ciclo vital normal y que durante ese tiempo realice las funciones propias y necesarias sin ninguna alteración, entrando en apoptosis al concluir sus funciones [39]. Ratones knock-out para dicha proteína presentan disgenesia del hipocampo y la corteza así como hidrocefalia, lo cual significa que p73 tiene una importante relación con parámetros que regulan el desarrollo cerebral. Por otra parte, se ha informado recientemente de la presencia de TAp73 en SCO y LCR, donde jugaría una función relevante en el mantenimiento de la pared ventricular y en el desarrollo de neuroepitelio la proliferación, y ha sido posible gracias a una

isoforma glicosilada que es excretada al líquido cefalorraquídeo, que mediante el anticuerpo anti-p73, puede ser marcada y vista al microscopio junto a las proteínas de la fibra de Reissner [9,10].

Hipertensión y OCV

Las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) presentan un aumento progresivo del tamaño de los ventrículos desde las 4 a las 56 semanas de edad, tal y como describen Ritter y Dinh [46]. Esta dilatación se ha llegado a cifrar en un 270% respecto al control en algunas SHR. Este aumento del tamaño ventricular se podría explicar por una pérdida de la sustancia gris y la sustancia blanca similar a lo que ocurre en la hidrocefalia. Es por ello que algunos de los signos sistémicos y del comportamiento que aparecen simultáneamente a la hipertensión en la SHR pueden ser atribuibles a la hidrocefalia y sus correlatos neuropatológicos. También se ha observado en estudios anteriores que el aumento de tamaño ventricular se puede observar cualitativamente después de 15 semanas de edad postnatal. Por otro lado, en las ratas hipertensas en las que también existía hidrocefalia, se han observado también cambios en las barreras cerebrales, plexos coroideos y en los OCV tales como: el OSC, OSF, AP, OVLT, [1,2,3,4 8,9, 10, 14,15,24,26,27,28, 49].

Por lo tanto, teniendo en cuenta la dilatación ventricular presente en las SHRs, las alteraciones en los órganos circunventriculares y las variaciones en las proteínas del LCR, tal como se describe en la literatura, los objetivos de la presente revisión serán estudiar la expresión de p73 en el LCR, en los OCV en su relación con la hipertensión arterial y la dilatación ventricular.

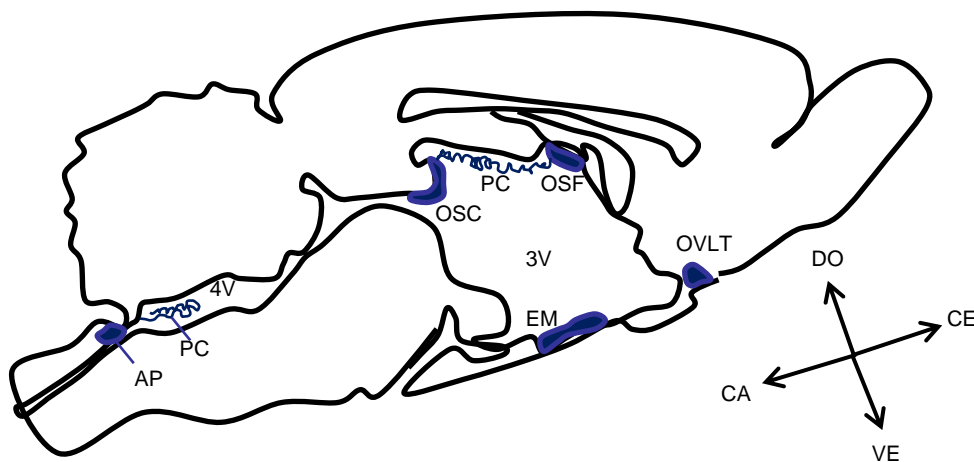


Fig.7 Esquema medio-sagital del cerebro de rata donde se representan los órganos circunventriculares (OCV). De cefálico a caudal tenemos: OVLT= órganos vasculoso de la lamina terminalis, OSF= órganos subformical, EM= eminencia media, PC= plexos coroideos, OSC= órganos subcomisural y AP= área postrema. 3V=tercer ventrículo, 4V cuarto ventrículo, CA= caudal, CE= cefálico, DO= dorsal, VE= ventral

DesarrolloÓrganos circunventriculares

Los OCV y LCR se ha estudiado mediante técnicas de inmunohistoquímica y Western-Blot, con anticuerpos anti-TAp73 en cerebro de rata control y espontáneamente hipertensa. La intensidad de la reacción fue cualitativamente más alta en el OVLT y PC en las ratas espontáneamente hipertensas en comparación con las ratas WKY control [9]. Además de aumento en la intensidad de la reacción en todos los órganos circunventriculares y plexos coroideos en la rata espontáneamente hipertensa, respecto a la rata control. [9,10,11]. Además, se ha mostrado que no sólo existen alteraciones morfológicas en los OCV, sino también en el metabolismo oxidativo y la neurotransmisión, pudiendo producirse daño a las células periventriculares [2,3, 5,28,29]. Se ha objetivado un aumento de la permeabilidad a la sucrosa en SHR con BHE intacta, debido a una reducción en su consumo, causado por un descenso de la densidad capilar y flujo sanguíneo cerebral respecto a WKY. [2,3, 27,28,29].

Plexos coroideos

Con hematoxilina-eosina se ha descrito que los OCV en las ratas SHR muestran un aumento del tamaño tanto del epitelio como del estroma de los plexos coroideos (PC), así como un aumento de la distancia entre el epitelio y los vasos sanguíneos de la zona, y alteraciones en la forma nuclear, que adopta una morfología elíptica [28,29]. Los PC adquieren una aspecto irregular y con discontinuidad entre las células que forman su epitelio. [28]. Se realizó asimismo un estudio de inmunohistoquímica con anti-inmunoglobulina G de rata, que mostró ausencia de reacción en las ratas WKY, salvo una pequeña cantidad alrededor de los vasos sanguíneos. En comparación, las ratas SHR mostraron claramente una reacción más intensa en PC, distribuida en el estroma, los vasos sanguíneos y la membrana basolateral. [28].

Otros estudios inmunohistiquímicos con anti-transtiretina han demostrado un aumento de la acumulación de transtiretina en los PC. Esto indicaría un aumento en la secreción de transtiretina por parte de este órgano [28,29].

Ventrículos cerebrales

Las ratas hipertensas presentaron una elevación de la tensión arterial a partir de las 10 semanas de edad y un aumento progresivo del tamaño ventricular que se observó de las 4 a las 56 semanas de edad [46], otros autores [8,27, 38] describen que la dilatación ventricular se puede observar cualitativamente después de las 26 semanas de edad postnatal, y en este trabajo se ha mostrado claramente presente a las 38 semanas de edad y a la edad de 48 semanas se objetiva una gran dilatación ventricular. Otro de los estudios revisados reveló resultados similares describiendo una gran ventriculomegalia en las ratas espontáneamente hipertensas a los 12 meses de edad [10]. Como consecuencia de esta gran dilatación, se

produce una disminución de la masa de tejido y degeneración neuronal [10]. Estos fenómenos descritos son similares a los que se observan en los cerebros humanos de enfermedades degenerativas [6,7].

Líquido cefalorraquídeo (LCR) y barreras cerebrales (barrera hematoencefálica y barrera sangre-líquido cefalorraquídeo)

Algunos trabajos han intentado mostrar alteraciones en la barrera hematoencefálica (BHE) y la barrera sangre-LCR (BSLCR) en la hipertensión arterial. Así, se ha observado en la rata hipertensa (SHR) que la alteración podría ser mayor en la BSLCR que en la BHE [2,3,28,29]. Para valorar el estado de dichas barreras, se utilizan principalmente la transtiretina, y la S100 β . La transtiretina es una proteína encargada del transporte de las hormonas tiroideas en sangre y LCR, producida por PC y OSC y secretada al LCR, que puede encontrarse en forma de monómero (TTRm) de 14 kDa, o en forma de agregados, como su tetrámero (TTRt) de 55 kDa [37,40]. La proteína S100 β es sintetizada por la astrogliá y las células del Schwann, de modo que si la BHE se ve dañada pasa a la sangre [37, 24]. Mediante estudio de la composición del LCR por electroforesis, se ha encontrado alteraciones de la transtiretina en las SHR que se supone debido al paso de ésta al espacio perivascular [1,2,3,28]. Se ha encontrado un aumento tanto de TTRm como de TTRt en electroforesis de extracto de PC de SHR, lo que pondría de manifiesto una alteración en su secreción. TTRm se encuentra disminuido en LCR y aumentado en sangre, donde es indetectable en WK control, lo que revela una disrupción en la BHLCR que permitiría su paso desde el LCR hacia la sangre [28]. En cuanto a S100 β , esta se encuentra muy aumentada tanto en LCR como en sangre de SHR, lo cual indica la existencia de alteraciones de la BHE. Asimismo, existe una reducción en la cantidad de anhidrasa carbónica II, que revelaría alteraciones en la secreción y circulación de líquido en los ventrículos cerebrales [28,29]. Se ha encontrado un aumento de los niveles de albúmina, inmunoglobulina G y haptoglobina que demostrarían paso de dichos componentes desde la sangre y alteraciones de la BHE por disrupción de la misma, pudiendo ello ser inducido por la HTA [45].

Algunos estudios postulan que la HTA acelera la arteriosclerosis, estableciéndose así una relación entre HTA, hipercolesterolemia y demencia [53]. Se cree que dichas alteraciones son debidas a la modulación que ejerce el aporte de colesterol sobre la degradación de la proteína precursora del amiloide, provocando la hipercolesterolemia un aumento del β -amiloide. La alteración de proteínas relacionadas con el metabolismo del colesterol en el LCR, como el aumento de apolipoproteína A, proteína de unión a vitamina D y α 1macroglobulina, y la disminución de apolipoproteína E hallados en

SHR justifican la relación entre HTA y el metabolismo del colesterol y el amiloide [14].

Algunos trabajos han señalado la relación entre HTA y fenómenos inflamatorios [14, 42] hecho que se ve apoyado dadas las alteraciones descritas en algunas glicoproteínas en el LCR de SHR respecto a WK, La transferrina juega un papel fundamental en el aporte del hierro necesario a las neuronas para su correcto funcionamiento, constituyendo un biomarcador en diferentes enfermedades que alteran la secreción de los PC; la α 2-HS-glicoproteína, producida por los PC y vertida al LCR actúa como quelante del calcio y fósforo impidiendo la formación de calcificaciones cerebrales. La α 1-antitripsina y el kininógeno son proteínas relacionadas con los procesos inflamatorios, siendo la primera relacionada con enfermedades degenerativas del SNC. Las SHR mostraron alteraciones como un aumento de la α 1-antitripsina, y una disminución de α 2-HS-glicoproteína, transferrina, y kininógeno [1, 4, 32, 35, 49].

Asimismo, en el encéfalo en desarrollo, el equilibrio entre las diferentes isoformas de p73 es fundamental para la supervivencia y la muerte celular [6,7, 55] Tal como ha postula Pozniak y cols.[43] las isoformas de p73 en el SNC se han mostrado como elementos necesarios para mantener, al menos, algunas poblaciones de células del cerebro adulto, por lo tanto éste equilibrio entre las isoformas de p73 es necesario no sólo para el desarrollo del SNC, sino también en el mantenimiento de este desarrollo, y la causa de las alteraciones descritas radique en modificaciones en el equilibrio de estas isoformas en las SHR [43].

Los resultados descritos anteriormente muestran que la hipertensión crónica provoca un aumento de la reacción anti-p73 en el SFO, del SCO, AP y CP. Se observó un aumento de anti-p73 en los OCV de las SHR en comparación con las ratas WKY después de la reacción de inmunotransferencia, que mostró una banda p73 en extractos de estos OCV, y que consecuentemente se mostró más intensa en el SHR [9,10,11]. Además, en el LCR se identificaron bandas de p73 de conformidad con la conclusión de que una de las isoformas de p73 es glicosilada y secretada en el líquido cefalorraquídeo [7,43]. Estos resultados podrían significar que la hipertensión y dilatación ventricular inducen alteraciones de la TAp73 en los OCVs, además de la idea de que la TAp73 en el LCR puede jugar un papel importante en el desarrollo de la capa ependimal y el neuroepitelio lo que podría explicar que las variaciones más altas de expresión TAp73 se encuentren en el Órgano Subcomisural (SCO) y en el LCR [6,7].

Un estudio reciente demostró que los ratones que carecen de la isoforma TAp73 tienen alteraciones en el giro dentado del hipocampo [7], una estructura neurogénica importante en el cerebro adulto. Estos resultados, y las relaciones entre la

familia p53, las células madre, y el envejecimiento, sugieren que TAp73 puede jugar un papel no previsto en el mantenimiento de las células madre de las neuronas. Esta hipótesis ha sido probada y se muestra que la TAp73 asegura la normal neurogénesis, mediante la promoción del mantenimiento a largo plazo de las células madre neurales [6,7].

Conclusiones

La presión arterial alta en la SHR se acompaña de ventriculomegalia y de variaciones de la expresión en TAp73 en los órganos circunventriculares y el LCR. Se podría concluir que la TAp73 desempeña un papel en el mantenimiento del sistema ventricular y estructuras circunventricular, basándose en las afirmaciones de que la hipertensión agrava el envejecimiento del cerebro y deteriora la memoria, la atención y el razonamiento abstracto, y que el TAp73 en el LCR juega un papel importante en el desarrollo y mantenimiento del neuroepitelio, la pared del ventrículo, y las células madre neurales [6,7,8,44,55]. El aumento de la presión arterial produce alteraciones en la composición proteica del LCR y de la expresión de la p73 que se han relacionado con disrupciones en el neuroepitelio y en las barreras cerebrales (BHE y BSLCR); permitiendo el paso de sustancias entre la sangre y el LCR, que se ha relacionado con procesos acelerados de arteriosclerosis, depósito de amiloide y procesos inflamatorios crónicos, siendo esto la causa probable de la alteración en el funcionamiento del neuroepitelio, de los plexos coroideos y de la barrera sangre-LCR.

Por tanto, las alteraciones de los niveles de la TAp73 en el LCR y OCV en la hipertensión puede ser un importante factor que debe tenerse en cuenta en el desarrollo de los trastornos cognitivo prematuro en el envejecimiento.

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] Al-Sarraf H, Ghaedi F, Redzic Z: Time course of hyperosmolar opening of the blood-brain and blood-CSF barriers in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Vascular Research*, 2007, 44: 99–109.
- [3] Al-Sarraf H, Philip L: Effect of Hypertension on the integrity of blood brain and blood CSF barriers, cerebral blood flow and CSF secretion in the rat. *Brain Research*, 2003, 975: 179-188.
- [4] Benicky J, Sánchez-Lemus E, Honda M, et al.: Angiotensin II AT1 receptor blockade

- ameliorates brain inflammation. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36: 857–870.
- [5] Brody MJ: Central nervous system and mechanisms of hypertension. *Clin Physiol Biochem*, 1998, 6: 230-239.
- [6] Cabrera-Socorro A, Hernandez-Acosta NC, González-Gomez M, Meyer G: Comparative aspects of p73 and Reelin expression in Cajal-Retzius cells and the cortical hem in lizard, mouse and human. *Brain Res*, 2007, 1132: 59-70.
- [7] Cabrera-Socorro A, Pueyo Morlans M, Suarez Sola M, González Delgado FJ, Castañeyra-Perdomo A, Marín MC, Meyer G. Multiple isoforms of the tumor protein p73 are expressed in the adult human telencephalon and choroid plexus and present in the cerebrospinal fluid. *Eur J Neurosci*, 2006, 23: 2109-2118.
- [8] Carmona-Calero E, Pérez-González H, Martínez- Peña y Valenzuela I, González-Marrero 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.
- [9] 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.
- [10] 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, Castañeyra-Perdomo A: Hypertension effects on p73 expression in the rat circumventricular organs and cerebrospinal fluid. *World Journal of Neuroscience*, 2012, 2: 68-73
- [11] 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, Castañeyra-Perdomo 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.
- [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 prepuberal castration. *J Hirnforsch*. 1990, 31(3):315-322.
- [13] Carmona-Calero E, del Mar Pérez-Delgado M, 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.
- [14] Carnevale D Mascio G, Ajmone-Cat MA, et al.: Role of neuroinflammation in hypertension-induced brain amyloid pathology. *Neurobiology of Aging*, 2012, 33: 205.e19–205.e29.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Castañeyra-Perdomo A, Meyer G, Ferres-Torres R: The early development of the human subcommissural organ. *Journal of Anatomy*, 1985, 143: 195-200.
- [18] 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.
- [19] Castañeyra-Perdomo A, Meyer G, Heylings DJ: Early development of the human area postrema and subfornical organ. *Anat Rec*, 1992, 232: 612-619.
- [20] Castañeyra-Perdomo A, Meyer G. Carmona-Calero 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.
- [21] 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.
- [22] Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, González-Toledo JM, Castañeyra M, de Paz-Carmona 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.
- [23] Del Bigio MR: Hydrocephalus-induced changes in the composition of cerebrospinal fluid. *Neurosurgery*, 1989, 25: 416–423.
- [24] Faraci FM, Heistad DD: Regulation of Cerebral Blood Vessels by Humoral and Endothelium-Dependent mechanisms. Update on Humoral Regulation of Vascular Tone, Hypertension, 1991, 17: 917-922.
- [25] Fujitani M, Cancino GI, Dugani CB, Weaver IC, Gauthier-Fisher A, Paquin A, Mak TW, Wojtowicz MJ, Miller FD, Kaplan DR: TAp73 acts via the bHLH Hey2 to promote long-term maintenance of neural precursors. *Curr Biol*, 2010, 20: 2058-2065.
- [26] Gentile MT, Poulet R, Pardo AD, et al.: Amyloid position in brain is enhanced in mouse models of arterial hypertension, *Neurobiology of Aging*, 2009, 30: 222–228.
- [27] 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: 1371-1378.
- [28] 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.
- [29] González-Marrero I, González-Toledo JM, de Paz-Carmona H, Leandro Castañeyra-Ruiz, Castañeyra-Ruiz A, Castro R, Hernandez-Fernaud 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
- [30] 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)*.
- [31] Irigoien C, Rodríguez EM, Heinrichs M, Frese K, Herzog S, Oksche A, Rott: Immunocytochemical study of the subcommissural organ of rats with induced postnatal hydrocephalus. *Exp Brain Res* 1990, 82: 384-392.
- [32] Jahnen-Dechent W, Schäfer C, Ketteler K, McKee MD: Mineral chaperones: a role for fetuin-A and osteopontin in the inhibition and regression of pathologic calcification. *Journal of Molecular Medicine*. 2008, 86: 379–389.
- [33] Jennings JR, Zanzstra Y: Is the brain the essential in hypertension?. *Neuroimag*, 2009, 47: 914-921.
- [34] 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.
- [35] Leitner DF, Connor JR: Functional roles of transferrin in the brain. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2012, 1820: 393–402.
- [36] 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.
- [37] Marchi N, Fazio V, Cucullo L, Kight K, Masaryk T, Barnett G, Vogelbaum M, Kinter M, Rasmussen P, Mayberg MR, Janigro D: Serum Transthyretin Monomer as a Possible Marker of Blood-to-CSF Barrier Disruption. *Journal of Neuroscience*, 2003, 23: 1949-1955.
- [38] Martínez-Peña y Valenzuela I, Carmona-Calero EM, Pérez-González H, Ormazabal-Ramos C, Fernández-Rodríguez P, González-Marrero I, Castañeyra-Perdomo A, Ferres-Torrer R: Alterations of the cerebrospinal fluid proteins and subcommissural organ secretion in the arterial hypertension and ventricular dilatation. A study in SHR rats”. *Histol Histopathol*, 2006, 21: 179-185.
- [39] Meyer G. Building a human cortex: the evolutionary differentiation of Cajal-Retzius cells and the cortical hem. *J Anat*. 2010, 217(4):334-343.
- [40] Montecinos HA, Richter H, Caprile T, Rodríguez EM: Synthesis of Transthyretin by the Ependymal Cells of the Subcommissural Organ, *Cell and Tissue Research*, 2005, 320: 487-499.
- [41] 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*, 200, 15 (1): 73 -77.
- [42] Poirier J: Apolipoprotein E and cholesterol metabolism in the pathogenesis and treatment of Alzheimer’s disease. *Trends in Molecular Medicine*, 2003, 9: 94–100.
- [43] Pozniak CD, Radinovic S, Yang A, McKeon F, Kaplan DR, Miller FD: An anti- apoptotic role for the p53 family member p73, during developmental neuron death. *Science*, 2000, 289: 304-306.

- [44] Raz N, Rodrigue KM: Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev*, 2006, 30: 730–748.
- [45] Reiber H: Proteins in cerebrospinal fluid and blood: barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2003, 21: 79–96.
- [46] Ritter S, Dinh TT: Progressive postnatal dilation of brain ventricles in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res*, 1986, 370: 327–332.
- [47] Rodríguez EM, Oksche A, Hein S, Yulis CR: Cell biology of the subcommissural organ”. *Int Rev Cyto*, 1992, 135: 39–121.
- [48] 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.
- [49] Sival DA, Guerra M, den Dunnen WFA, Batiz LF, Alivial G, Castañeyra-Perdomo A, Rodríguez EM. Neuroependymal Denudation is in Progress in Full-term Human Foetal Spina Bifida Aperta. 2022, 21: 163–179.
- [50] Sun L, Gao YH, Tian DK, et al.: Inflammation of different tissues in spontaneously hypertensive rats. *ShengLiXueBao*, 2006, 58: 318–323.
- [51] Takeuchi, IK, Kimura R, Matsuda M, Shoji R: Absence of subcommissural organ in the cerebral aqueduct of congenital hydrocephalus spontaneously occurring in MT/HokIdr mice. *Acta Neuropathol*. 1987, 73: 320–322.
- [52] Tomasini R, Tsuchihara K, Wilhelm M, Fujitani M, Rufini A, Cheung CC, Khan F, Itie-Youten A, Wakeham A, Tsao MS, Iovanna JL, Squire J, Jurisica I, Kaplan D, Melino G, Jurisicova A, Mak TW: TAp73 knockout shows genomic instability with infertility and tumor suppressor functions. *Genes Dev*. 2008, 22: 2677–2691.
- [53] 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.
- [54] Veglio F, Paglieri C, Rabbia F, Bisbocci D, Bergui M, Cerrato P: Hypertension and cerebrovascular damage, *Atherosclerosis*, 2009, 205: 331–341.
- [55] Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB: Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging”. *Hypertension*. 2005, 45: 374–379.
- [56] Wilson C, Henry S, Smith M.A, Bowser R: The p53 homologue p73 accumulates in the nucleus and localizes to neurites and neurofibrillary tangles in Alzheimer disease brain”. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2004, 30: 19–29.