



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS  
ÁREA BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA  
MOLECULAR**

**T E S I S**

**EFFECTO DE TAURINA EN NEUROGÉNESIS DE LA RATA *taiep***

**PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**PRESENTA:  
MEDICO CARLOS ANDRÉS RAMÍREZ MARTÍNEZ**

**DIRECTORA:  
DC. BERTHA ALICIA LEÓN CHAVEZ**

**CODIRECTORA:  
DC. VIRIDIANA VARGAS CASTRO**

Puebla, Puebla. Noviembre 2023



## Agradecimientos

- Al Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías (CONHACyT) por la beca número **883750** brindada para realizar estudios de Maestría.
- A la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP-BUAP) por el apoyo otorgado para la conclusión de esta tesis.
- A la Comisión Revisora formada por el Dr. José Ramón Eguibar Cuenca, Dra. Lourdes Millán Pérez-Peña, Dra. Guadalupe Soto Rodríguez y Dr. Constantino Tomás Sánchez, por el tiempo, dedicación y compromiso mostrados a este proyecto.
- A las directoras de Tesis Dra. Bertha Alicia León Chávez y Dra. Viridiana Vargas Castro por su infinita paciencia, apoyo y guía durante la realización del proyecto.
- Al Laboratorio de Investigaciones Químico-Clínicas en donde se realizó esta investigación.
- Al Bioterio Claude Bernard-BUAP y a los vivarios del Instituto de Fisiología-BUAP y del CINVESTAV por suministrar los animales de experimentación.
- A mis compañeros de laboratorio por su orientación e instrucción durante la realización de este proyecto.

# ÍNDICE GENERAL

Índice de tablas .....	VIII
Índice de Ilustraciones.....	IX
Índice de Figuras .....	X
RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN .....	3
1.1. La formación del sistema nervioso central .....	3
1.2. La neurogénesis .....	6
1.3. Factores que regulan la neurogénesis .....	9
1.4. La mielinización en el sistema nervioso central .....	11
1.5. Las enfermedades desmielinizantes .....	12
1.5.1. Clasificación de las enfermedades desmielinizantes.....	13
1.5.2. Enfermedades genéticas que generan hipomielinización y desmielinización .....	14
1.5.2.1. Enfermedad de Pelizaeus Merzbacher (PMD) .....	14
1.5.2.2. Enfermedad de Canavan (CD) .....	14
1.5.2.3. Enfermedad de Alexander .....	15

1.5.2.4.	Adrenoleucodistrofia (ALD) .....	15
1.5.2.5.	Trastornos de almacenamiento lisosomal (LSD) .....	16
1.5.2.6.	Enfermedad de Krabbe .....	17
1.5.2.7.	Leucodistrofia metacromática (MLD).....	18
1.5.2.8.	Enfermedad de la sustancia blanca que desaparece (VWM) .....	19
1.5.2.9.	Mutaciones mitocondriales .....	19
1.5.2.10.	Mutación del gen <i>hicina</i> con leucodistrofia .....	20
1.5.2.11.	Mutaciones del gen de la proteína básica de mielina (MBP) .....	20
1.5.2.11.1.	El ratón <i>shiverer</i> ( <i>shi</i> ) .....	20
1.5.2.11.2.	El ratón con deficiencia de mielina ( <i>shimld</i> ) .....	21
1.5.2.11.3.	La rata <i>Long Evans Shaker</i> .....	21
1.5.2.12.	Hipomielinización con atrofia de ganglios basales y cerebelo (H-ABC).....	22
1.6.	La rata <i>taiep</i> como modelo de estudio de las enfermedades hipomielinizantes-desmielinizantes	23
1.7.	La taurina .....	25
2.	JUSTIFICACIÓN .....	29
2.1.	Planteamiento .....	30
3	HIPÓTESIS.....	32

3.1	Objetivo general .....	32
3.2	Objetivos particulares.....	32
4	METODOLOGÍA.....	33
4.1	Análisis bioinformático de genes afectados en el arreglo de PCR.....	33
4.2	Protocolo experimental .....	33
4.2.1	Grupos experimentales .....	34
4.2.2	Preparación de tejidos.....	34
4.2.3	Inmunohistoquímica .....	35
4.2.4	Obtención de imágenes.....	36
4.2.5	Análisis estadístico .....	37
5	RESULTADOS .....	38
5.1	Genes afectados en el arreglo de qPCR en la rata <i>taiep</i> a los 15 días posnatal .....	38
5.2	Inmunohistoquímica contra Olig2.....	39
6.	DISCUSIÓN .....	50
6.1.	Análisis bioinformático .....	50
6.1.1.	Gen Adora 1 .....	50
6.1.2.	Gen Notch2 .....	53
6.1.3.	Gen FGF2.....	55

6.1.4.	Gen NeuroG2 .....	57
6.1.5.	Gen Alk .....	59
6.1.6.	Neurod1 y Hes1.....	62
6.2.	Análisis Histológico .....	70
6.2.1.	OLIG2 .....	70
7.	CONCLUSIÓN.....	80
8.	PERSPECTIVAS .....	82
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	83

## Índice de tablas

Tabla 1)	Cronograma de hitos del desarrollo del SNC .....	6
Tabla 2)	Grupos experimentales.....	34
Tabla 3)	Genes afectados en el arreglo de PCR en la rata <i>taiep</i> en P15 .....	68

# Índice de Ilustraciones

<b>Ilustración 1)</b>	<b>Formación del SNC. ....</b>	<b>4</b>
<b>Ilustración 2)</b>	<b>Evolución de las vesículas primarias y secundarias .....</b>	<b>5</b>
<b>Ilustración 3)</b>	<b>Representación esquemática de las principales zonas de neurogénesis.....</b>	<b>8</b>
<b>Ilustración 4)</b>	<b>Síntesis de taurina. ....</b>	<b>26</b>
<b>Ilustración 5)</b>	<b>Procesamiento de imágenes obtenidas.....</b>	<b>37</b>

## Índice de Figuras

Figura 1)	Representación gráfica de los genes sobreexpresados y subexpresados en el arreglo de PCR. ....	38
Figura 2)	Conteo de células positivas a Olig2 en el puente de Varolio. ....	39
Figura 3)	Reconstrucción del cerebelo de los grupos de estudios. ....	40
Figura 4)	Inmunohistoquímica contra Olig2 en la materia blanca de ratas macho. 41	
Figura 5)	Inmunohistoquímica contra Olig2 en el lóbulo VI posterior de ratas macho. 42	
Figura 6)	Inmunohistoquímica contra Olig2 en el giro dentado de ratas macho. 43	
Figura 7)	Inmunohistoquímica contra Olig2 en el cuerpo calloso a nivel de corteza entorrinal de ratas macho.....	44
Figura 8)	Inmunohistoquímica contra Olig2 a nivel de Puente de Varolio de ratas hembra. 45	
Figura 9)	Inmunohistoquímica contra Olig2 a nivel de sustancia blanca del pedúnculo cerebeloso de ratas hembra.....	46

<b>Figura 10)</b>	<b>Inmunohistoquímica contra Olig2 a nivel de corteza cerebelosa del lóbulo VI de ratas hembra. ....</b>	<b>47</b>
<b>Figura 11)</b>	<b>Inmunohistoquímica contra Olig2 a nivel del giro dentado del hipocampo de ratas hembra. ....</b>	<b>48</b>
<b>Figura 12)</b>	<b>Inmunohistoquímica contra Olig2 a nivel del cuerpo caloso de la corteza entorrinal de ratas hembra. ....</b>	<b>49</b>
<b>Figura 13)</b>	<b>Vía de señalización de ADORA1 .....</b>	<b>53</b>
<b>Figura 14)</b>	<b>Vía de señalización de Notch2.....</b>	<b>55</b>
<b>Figura 15)</b>	<b>Vía de señalización de FGF2.....</b>	<b>56</b>
<b>Figura 16)</b>	<b>Vía de señalización de NeroG2. ....</b>	<b>58</b>
<b>Figura 17)</b>	<b>Vía de señalización de ALK.....</b>	<b>62</b>
<b>Figura 18)</b>	<b>vías de señalización de Neurod1 y Hes1.....</b>	<b>66</b>
<b>Figura 19)</b>	<b>Perfil de genes sobre expresados y sub expresado en la rata <i>taiep</i>. .</b>	<b>67</b>

## Resumen

Las enfermedades hipomielinizantes y desmielinizantes constituyen la segunda causa más frecuente de discapacidad en la población adulta. La etiología de estas enfermedades es variada, aquellas de origen genético constituyen un reto en su tratamiento dadas las escasas alternativas terapéuticas existentes. Una de las opciones de estudio para estos padecimientos es la rata *taiep*, un modelo animal de tubulopatías. Nuestro equipo de trabajo ha demostrado las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antiapoptóticas y pro-mielinizantes de la taurina, un pseudo aminoácido, por lo que este trabajo exploró el efecto de la administración de taurina, desde el día embrionario 15 hasta el posnatal 30, sobre la expresión del marcador Olig2 en ratas *taiep* machos y hembras en distintas regiones cerebrales. También se evaluó el perfil transcripcional de la rata *taiep* a los 15 días de edad. Los resultados mostraron una sobre expresión (Fold Change >2) de los genes *Adora1*, *Notch2*, *Neurog2*, *FGF2*, *Alk* y la subexpresión (Fold Change <2) de los genes *Hes1* y *NeuroD1*. En el análisis histológico se encontró que, tras la suplementación con taurina, en las ratas macho existe una mayor expresión de Olig2 en el puente de Varolio y se recuperó la organización celular en el cerebelo; en las ratas *taiep* hembras se encontró un incremento de la marca en cerebelo y cuerpo calloso. Estos resultados demuestran que existe una alteración en la regulación génica a los 15 días de edad en la rata *taiep* y que la administración de taurina en la rata *taiep* puede estimular la expresión de Olig2 en ciertas regiones cerebrales.



# 1. Introducción

El proceso de formación del sistema nervioso central (SNC) es un fenómeno biológico altamente regulado y fundamental en el desarrollo embrionario de los vertebrados. El SNC, compuesto por el cerebro y la médula espinal, es el centro de procesamiento y control de la información sensorial, motora y cognitiva en el organismo (Goldman & Schafer, 2021).

El desarrollo del SNC sigue un conjunto preciso de etapas, que incluyen la neurulación, la proliferación celular, la migración de precursores neuronales, la diferenciación celular y la organización de circuitos neuronales. Estos procesos culminan en la formación del cerebro, una estructura altamente especializada y compleja que es esencial para las funciones motoras, sensoriales y cognitivas (Doetsch, 2003; Ramírez-Rodríguez et al., 2007; Temple, 2001).

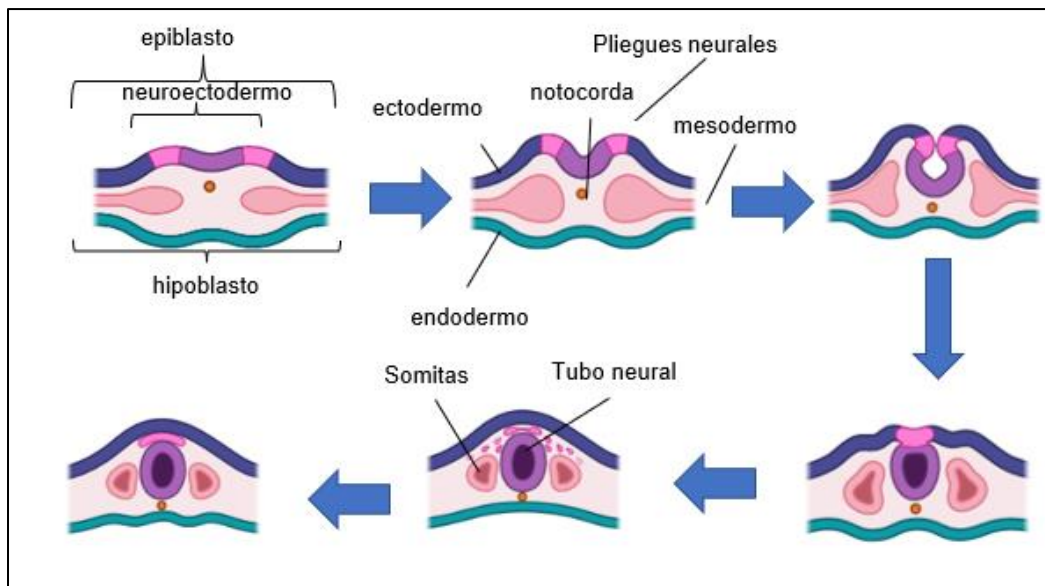
## 1.1. La formación del sistema nervioso central

En los mamíferos, tras la fecundación, el cigoto pasa por una serie de divisiones mitóticas hasta formar la mórula, que continúa experimentando divisiones celulares hasta convertirse en el blastocisto, el cual dará origen a la placenta y al embrión.

En el ser humano, aproximadamente 2 semanas después de la fertilización, el embrión está formado por el epiblasto y el hipoblasto. Al comienzo de la tercera semana, el epiblasto y el hipoblasto se reorganizan mediante el proceso de gastrulación en las tres capas germinales primarias: ectodermo, mesodermo y

endodermo a partir de las cuales se forman los primordios de todos los tejidos y órganos (DeSesso et al., 1999).

Durante la tercera semana de gestación (SDG) (aproximadamente los días 17 a 20), debido a la invaginación del epiblasto se forma el proceso notocordal. Poco después (aproximadamente entre los días 20 y 23), el proceso notocordal se intercala en el endodermo suprayacente formando la placa notocordal. Posteriormente, el tejido notocordal primero se separa del endodermo y luego se segrega en la notocorda definitiva, formada aproximadamente entre los días 24 y 25 (Chen et al., 2017; DeSesso et al., 1999). A continuación, ocurre la inducción de la neurulación por la notocorda y las células de la placa neural, así la placa neural se convierte en un cilindro al enrollarse, que al cerrarse forma el tubo neural, fenómeno que ocurre en las SDG 3-4 (Ilustración 1).



*Ilustración 1) Formación del SNC.*

La cefalización empieza con la presencia de neuroectodermo en el epiblasto, posteriormente confluyen los pliegues neurales, al confluir y fusionarse completamente se forma el tubo neural al tiempo que se forman las somitas Modificado de (Chen et al., 2017; DeSesso et al., 1999)

A partir del tubo neural surgirán las vesículas primarias en el día 19 (el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo) que darán paso a las 5 vesículas secundarias durante la SDG 5 (o día 33 embrionario); el prosencéfalo da origen a dos vesículas laterales telencéfalicas y al diencéfalo; el rombencéfalo se divide en una porción craneal, el metencéfalo (que da origen a la protuberancia anular y el cerebelo), y una región caudal, el mielencéfalo (la eventual médula). El mesencéfalo sigue siendo una estructura pequeña, bastante indiferenciada, que da origen al mesencéfalo definitivo (Chen et al., 2017; DeSesso et al., 1999; Rice & Barone, 2000) (Ilustración 2).

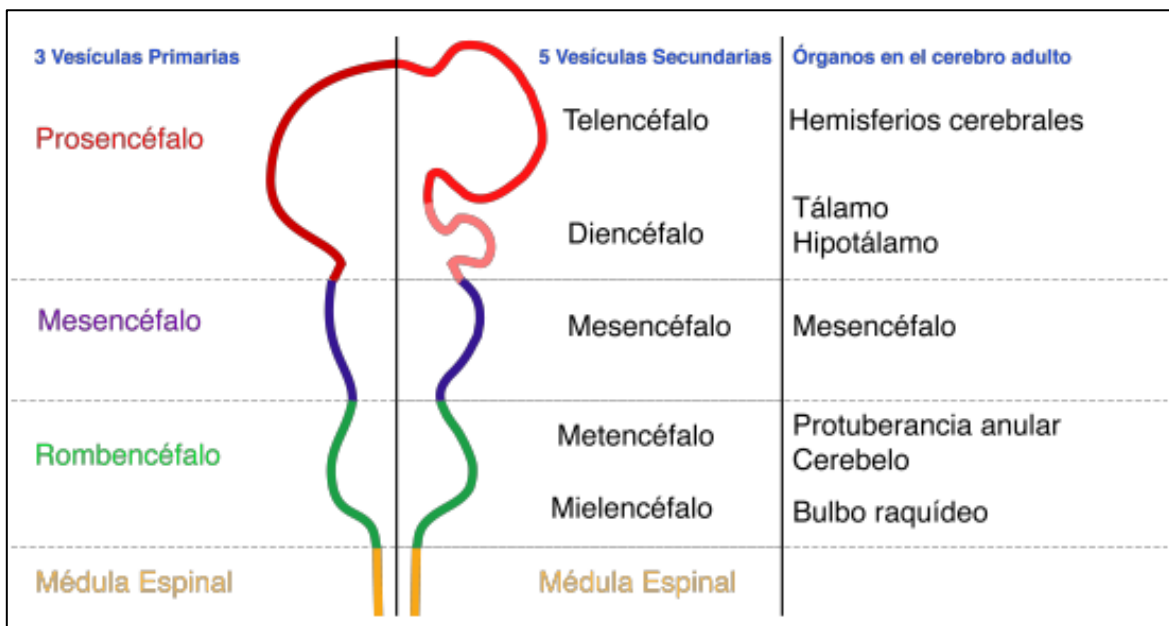


Ilustración 2) Evolución de las vesículas primarias y secundarias  
Evolución de las vesículas primarias hacia vesículas secundarias y la posterior diferenciación de las regiones cerebrales Tomado de (Vargas-Castro, 2021)

A continuación, en la Tabla 1 se resumen los principales eventos embriogénicos comparando entre humanos y ratas.

**Tabla 1) Cronograma de hitos del desarrollo del SNC**

*Cronograma de hitos del desarrollo del SNC comparando a humanos y ratas. Traducido y modificado de (Chen et al., 2017; DeSesso et al., 1999).*

Evento embriogénico	Edad gestacional (Días)	
	Humanos	Ratas
Implantación	5-6	5.5-6
Formación del plato neural	18-19	9.5
Formación de pliegues neuronales	20	9.5
Fusión de pliegues neuronales	22-24	10
Cierre del neuróporo anterior	24-26	10.5
Cierre del neuróporo posterior	25-28	11
Diferenciación de las 3 vesículas primarias	19	10.5
Diferenciación de las 5 vesículas secundarias	33	11.5
Formación de los surcos ópticos	24	10
Formación de las vesículas ópticas	42-44	10.5
Fusión de las fisuras coroideas	42-44	13.5
Fusión de los procesos faciales	42-45	12-13
Establecimiento de la placenta corioalantoidea en 20 somitas	27-28	11.3

## **1.2. La neurogénesis**

Las células que componen al SNC esencialmente se dividen en 2 principales grupos: las neuronas y la glía (Gartner Leslie P., 2017; Vieira et al., 2018). Las

neuronas son un tipo especializado de células cuya función principal es la conducción nerviosa; las células gliales cumplen con varias funciones, como ser células de soporte, regulan de la excitabilidad neuronal, mantienen el control de la microcirculación cerebral y la reconstitución de los contactos sinápticos (García Octavio & Massieu Lourdes, 2004; Gartner Leslie P., 2017).

Durante el desarrollo del cerebro, las células madre neuroepiteliales ubicadas en la zona ventricular junto a los ventrículos dan lugar a neuronas y glía. La generación de estos tipos celulares ocurre principalmente durante el periodo embrionario en el caso de las neuronas y durante toda la vida en el caso de las células gliales (Doetsch, 2003; Temple, 2001).

Etimológicamente la palabra neurogénesis está compuesta por la raíz neuro- que viene del griego antiguo νευρο- (neuro-) y significa 'nervio' o 'sistema nervioso' y el sufijo -génesis que viene del latín *genēsis*, y este del griego antiguo. γένεσις (génesis) y significa 'origen', 'principio' o 'proceso de formación' (Real Academia Española, n.d.) En su conjunto el término neurogénesis designa el nacimiento de neuronas nuevas (Ramírez-Rodríguez et al., 2007).

En roedores y humanos la neurogénesis ocurre con mayor intensidad durante el periodo embrionario y posnatalmente con menor intensidad (Vieira et al., 2018).

En el cerebro de los mamíferos adultos persisten dos regiones germinales que generan una gran cantidad de neuronas: la zona subventricular (SVZ, del inglés *SubVentricular Zone*) del ventrículo lateral y la zona subgranular (SGZ, del inglés *SubGranular Zone*) de la formación del hipocampo (Doetsch, 2003).

Nuevas neuronas nacen en toda la SVZ y se unen a una red de neuronas migrantes que se fusionan para formar la corriente migratoria rostral que conduce al bulbo olfatorio, donde se diferencian en neuronas granulares y periglomerulares, por lo que este sistema también ha sido llamado sistema de zona subventricular-bulbo olfatorio (V-SVZ-OB) (Ponti et al., 2018); sin embargo, la SVZ adulta puede ser, además, un sitio de generación de oligodendrocitos (OLs) (Nait-Oumesmar et al., 1999). En la SVZ, existen cuatro principales tipos de células: Neuroblastos (Células tipo **A**, GFAP+); astrocitos (células tipo **B**, GFAP-, Dlx2+); precursores inmaduros (células tipo **C**, GFAP-, Dlx2+, PSA-, NCAM+) y células ependimarias. Las células tipo **B** funcionan como las células madre en esta región (Doetsch, 2003; Nait-Oumesmar et al., 1999; Ponti et al., 2018) (Ilustración 3).

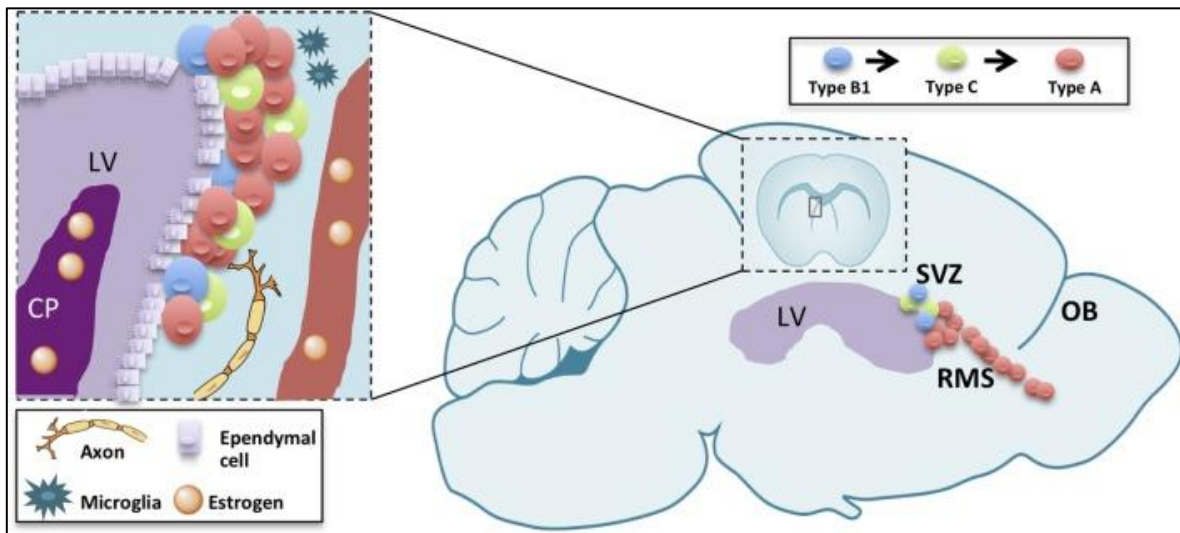


Ilustración 3) Representación esquemática de las principales zonas de neurogénesis. LV ventrículo lateral; SVZ zona subventricular; RMS tracto migratorio rostral; OB bulbo olfatorio tomado de (Ponti et al., 2018) .

En la SGZ, la neurogénesis ocurre en nichos asociados con los vasos sanguíneos donde las células tipo **B** se dividen para generar neuronas granulares inmaduras

(células tipo **D**, GFAP-, PSA-, NCAM+), las cuales dan origen a las neuronas granulares (PSA-, NCAM+) (Seri et al., 2001; Oumesmar et al., 1999). Estas células progenitoras maduran localmente en la zona granular del giro dentado enviando sus proyecciones axonales hacia el área conocida como cuerno de Amón (región CA3) y las arborizaciones dendríticas hacia la capa granular (Ponti et al., 2018). En resumen, la neurogénesis en la SGZ se lleva a cabo en microambientes cercanos a los vasos sanguíneos, donde las células tipo B se dividen para generar neuronas granulares inmaduras que posteriormente evolucionan hacia neuronas granulares maduras.

### **1.3. Factores que regulan la neurogénesis**

Los procesos de mantenimiento, diferenciación y maduración de las células en las regiones neurogénicas son influidos por varios factores como los nichos celulares, la señalización, la activación y desactivación de distintos genes, las hormonas presentes, etc. (Navarro-Quiroz et al., 2018; Ponti et al., 2018; Vieira et al., 2018). Por ejemplo, las células endoteliales son importantes reguladores en la SVZ, ya que proveen un nicho neurogénico que regula la señalización de la BMP (Proteína ósea morfogénica, por su siglas en inglés), la cual se encarga de producir la diferenciación glial de las células tipo B. También las células endoteliales expresan CXCR4, el receptor para la quimiocina factor 1 derivado de células estromales (SDF-1), que es requerido para el desarrollo cerebelar e hipocampal al interactuar con el mitógeno Sonic Hedgehog (Shh) (Johansson et al., 1999).

Las cadherinas y la  $\beta$ -catenina son componentes integrales de las uniones célula. La  $\beta$ -catenina es un componente de la vía de señalización Wnt, cuya activación promueve la autorrenovación de las células madre neurogénicas (Johansson et al., 1999; Nait-Oumesmar et al., 1999).

El factor de crecimiento epidermal (EGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) son factores de crecimiento que generan proliferación y supervivencia celular en regiones neurogénicas (Doetsch, 2003).

La influencia de las hormonas gonadales en la neurogénesis destaca por la presencia de diversas proteínas asociadas con los esteroides sexuales. Entre estas proteínas se encuentra la aromatasa, responsable de la conversión de la testosterona en estradiol, y los receptores de estrógenos (ERs). Es esencial destacar que el sistema V-SVZ-OB, crucial en los comportamientos sociales y reproductivos, también desempeña un papel en la generación del dimorfismo sexual. Se ha observado que este sistema presenta una neurogénesis más marcada en ratones adultos hembra en comparación con los adultos machos, lo que subraya la compleja interacción entre las hormonas gonadales y la neurogénesis (Ponti et al., 2018; Rodriguez-Gomez et al., 2014). Esto podría ser debido a que, a grandes rasgos, los estrógenos son neuroprotectores y estimulan la diferenciación y proliferación, mientras que las progestinas y los andrógenos estimulan la diferenciación y la supervivencia celular (Heberden, 2017).

#### **1.4. La mielinización en el sistema nervioso central**

La mielina en el SNC es generada por los oligodendrocitos (OLs) maduros, por lo que los OL's llevan a cabo la mielinización. La mayoría de los OLs se originan de las células precursoras de oligodendrocitos (OPCs) en la SVZ en un dominio llamado pMN, caracterizado por la expresión del factor de transcripción Olig2. Desde la SVZ, los OLs migran en tres diferentes olas hasta distintos sitios del SNC (Bradl & Lassmann, 2010; Kessaris et al., 2006).

En la primera ola, las primeras OPC se originan en la eminencia ganglionar medial y el área entopeduncular anterior del prosencéfalo ventral. Estas OPC llegan a todo el telencéfalo embrionario y la corteza cerebral. Posteriormente, llega una segunda oleada de OPC provenientes de las eminencias ganglionares laterales y/o caudales. Finalmente, llega la tercera ola de OPC que surge dentro de la corteza posnatal (Kessaris et al., 2006). La migración de los OPC está esencialmente controlada por tres diferentes clases de moléculas secretadas: factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGF, el FGF y el factor de crecimiento de hepatocitos; moléculas quimiotrópicas como netrinas y semaforina; y quimiocinas como CXCL1 (Bradl & Lassmann, 2010; Kessaris et al., 2006).

Posteriormente, ocurre la diferenciación de OPC a OLs productores de mielina, este proceso implica la señalización de Notch1 y su ligando Jagged, además de la  $\gamma$ -secretasa (Watkins et al., 2008). En este proceso los OL seleccionan axones con diámetros  $> 0.2 \mu\text{m}$  para mielinizarlos (Simons & Trajkovic, 2006).

Los factores que controlan el inicio de la mielinización pueden ser estímulos ambientales como en el caso descrito por (Gyllenstein & Malmfors, 1963), en el cual

ratones criados en condiciones de oscuridad desarrollaron menos axones mielinizados en el nervio óptico comparados con el grupo control. Adicionalmente, la mielinización puede ser controlada por factores enzimáticos, por ejemplo, se sabe que adenosina inhibe la proliferación de OPC, estimula su diferenciación y promueve la formación de mielina (Stevens et al., 2002). Otro punto importante en la mielinización es que para poder llevar a cabo este proceso adecuadamente, los OL deben tener tasas metabólicas altas y consumir grandes cantidades de oxígeno y ATP, lo que puede llevar a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, la mielinización está bajo el control de muchas enzimas sintéticas de mielina que requieren hierro como cofactor, lo que también puede provocar la formación de radicales libres y peroxidación lipídica aunado a que los OL tienen bajas cantidades de la enzima antioxidante glutatión (Juurlink, 1997). Finalmente, durante la mielinización la habilidad del retículo endoplásmico para producir y plegar proteínas de manera adecuada parece ser un desafío para la célula, donde incluso pequeñas variaciones en la cantidad de una sola proteína pueden afectar negativamente el sistema. Así pues, la mielinización es un proceso de estrés metabólico para el OL (Bradl & Lassmann, 2010; Kessaris et al., 2006).

### **1.5. Las enfermedades desmielinizantes**

Las enfermedades que afectan a la mielina sana, generalmente por defectos metabólicos que condicionan su destrucción, se denominan enfermedades desmielinizantes (Guerrero Camacho et al., 2023). Se caracterizan por la pérdida de mielina previamente normal, la cual puede tener varias etiologías como agentes

tóxicos, lesiones vasculares, autoinmunidad, infecciones o mutaciones (Duncan & Radcliff, 2016; Picos-Contreras, 2019). Por otro lado, las enfermedades que condicionan a que la mielina no se forme de un modo normal son llamadas enfermedades desmielinizantes (Goldman & Schafer, 2021; Love, 2006).

### **1.5.1. Clasificación de las enfermedades desmielinizantes**

Existen distintas formas de clasificar a las enfermedades desmielinizantes (Duncan & Radcliff, 2016; Goldman & Schafer, 2021; Love, 2006), pero en general la pérdida de mielina puede ser debido a 1) un ataque directo a la vaina de mielina y 2) interrupción o muerte de los OL.

La primera incluye enfermedades inmunomediadas, metabólicas, causadas por agentes tóxicos, genéticas, traumáticas y neoplásicas (Duncan & Radcliff, 2016), que también se pueden clasificar como: desmielinización por procesos inflamatorios, desmielinización viral, desmielinización por alteraciones metabólicas adquiridas, desmielinización hipóxico-isquémica, desmielinización por compresión focal. desmielinización secundaria a agentes tóxicos.

La segunda incluye el daño celular por factores intrínsecos como la disfunción mitocondria y secundaria trastornos genéticos(Love, 2006; Zirngibl et al., 2022).De estos últimos, se hará una breve revisión para explicar el origen y cuadro clínico de las enfermedades desmielinizantes e hipomielinizantes de origen genético.

## **1.5.2. Enfermedades genéticas que generan hipomielinización y desmielinización**

Las enfermedades que cursan con hipomielinización y desmielinización en el SNC, se conocen comúnmente como leucodistrofias de origen genético, clínicamente se presentan como un síndrome progresivo que incluye varias combinaciones de deterioro cognitivo, trastornos del movimiento, ataxia y signos de la neurona motora superior (Lynch et al., 2019), a continuación se describen las más comunes.

### **1.5.2.1. Enfermedad de Pelizaeus Merzbacher (PMD)**

Es un raro trastorno recesivo de la mielina ligado al cromosoma X que afecta a niños pequeños y que resulta de mutaciones o duplicaciones del gen de la proteína proteolipídica (PLP1). La enfermedad se manifiesta como una mielopatía lentamente progresiva, frecuentemente con afectación cerebelosa y cognitiva (Duncan & Radcliff, 2016; Goldman & Schafer, 2021; Mayer et al., 2015).

### **1.5.2.2. Enfermedad de Canavan (CD)**

Se trata de un trastorno poco común del SNC causado por mutaciones en el gen de la enzima aspartoacilasa (ASPA). Esto lleva a la acumulación de ácido N-acetilaspártico (NAA) en el cerebro y en los fluidos corporales. Este trastorno se caracteriza por la vacuolización de la mielina y la aparición de un estado esponjoso en la sustancia blanca del cerebro, lo que lo convierte en un caso arquetípico de este tipo de daño en el sistema nervioso. Clínicamente la enfermedad se manifiesta

con retraso, crisis epilépticas y una degeneración difusa y simétrica de la sustancia blanca en áreas subcorticales, con afectación del globo pálido en la resonancia magnética. (Duncan & Radcliff, 2016; Goldman & Schafer, 2021; Kaul et al., 1993).

### **1.5.2.3. Enfermedad de Alexander**

Es un tipo de astrogliopatía que se clasifica como una leucodistrofia basado una anomalía de la materia blanca, la mutación causante se encuentra en el gen de la GFAP, donde existe gliosis masiva en todo el cerebro y existe hipomielinización de la sustancia blanca frontal del cerebro. El cuadro clínico fue descrito por primera vez por W. Stewart Alexander en 1949 e incluía megalocéfalia, hidrocefalia y retrasos psicomotores (Alexander, 1949; Duncan & Radcliff, 2016; Messing et al., 2012).

### **1.5.2.4. Adrenoleucodistrofia (ALD)**

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X es el defecto peroxisomal hereditario más común. La ALD es producida por una alteración de la capacidad de los peroxisomas para metabolizar los ácidos grasos de cadena muy larga. (Berger et al., 2014). Esta alteración es el resultado de una función deficiente de la enzima lignoceroil-coenzima A ligasa. El gen defectuoso se localiza en el cromosoma Xq28 y codifica una proteína de la membrana peroxisomal (ADLP), miembro de la gran familia de proteínas conocidas como transportadores del cassette de unión al adenosín trifosfato (ABC), específicamente ABCD1. La ABCD1 transporta ácidos

grasos de cadena muy larga activados por CoA desde el citosol al peroxisoma para su degradación (Berger et al., 2014; Kemp & Wanders, 2010).

El principal defecto bioquímico de la ALD es la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) en el plasma. La acumulación de VLCFA en la mielina puede conducir a su inestabilidad y desmielinización, y esto precede a la fase inflamatoria de la enfermedad, por lo que, es poco probable que la inflamación sea la causa principal de la degradación de la mielina. La desmielinización inflamatoria comienza con mayor frecuencia en la línea media del cuerpo calloso y progresa implacablemente hacia afuera como una lesión simétrica y confluyente en ambos hemisferios. Clínicamente, esto coincide con un deterioro neurológico progresivo, que conduce a un estado vegetativo o la muerte en un plazo de 3 a 5 años (Berger et al., 2014; Duncan & Radcliff, 2016; Goldman & Schafer, 2021; Kemp & Wanders, 2010).

La forma más conocida es la ALD infantil (cALD), donde los niños con cALD se vuelven sintomáticos a los 5 a 7 años de edad y por lo general mueren dentro de los 2 a 3 años debido a una disfunción neurológica progresiva e implacable. Los síntomas iniciales incluyen rigidez progresiva y debilidad de las piernas, alteración de la sensación de vibración en las extremidades inferiores, alteraciones de los esfínteres e impotencia, así como alopecia (Goldman & Schafer, 2021).

#### **1.5.2.5. Trastornos de almacenamiento lisosomal (LSD)**

Este tipo de trastornos, por lo general, resultan de la herencia autosómica recesiva de defectos en uno de los genes que codifican una enzima lisosomal catabólica. La

mayoría de las LSD se acumulan en las neuronas, lo que provoca problemas en su funcionamiento. Dos ejemplos clásicos de trastornos que afectan la sustancia blanca son la enfermedad de Krabbe, también conocida como leucodistrofia de células globoides, y la leucodistrofia metacromática (Duncan & Radcliff, 2016; Jeyakumar et al., 2005).

#### **1.5.2.6. Enfermedad de Krabbe**

La leucodistrofia de células globoides (GLD), también conocida como enfermedad de Krabbe, es un trastorno neurológico hereditario de tipo autosómico recesivo. Esta enfermedad es causada por mutaciones en el gen que codifica la síntesis de la enzima lisosomal galactocerebrosidasa (GALC). GALC tiene la responsabilidad de descomponer ciertos galactolípidos, incluyendo aquellos que son cruciales en la formación de una mielina compacta y estable. Cuando la galactosilceramida y la psicossina (galactosilesfingosina) no se degradan adecuadamente, se producen los cambios patológicos característicos que se observan en los tejidos de las personas y animales afectados por GLD. La razón principal de la desmielinización es la muerte apoptótica de los OLs que se cree que se debe a la acumulación de psicossina (Duncan & Radcliff, 2016; Wenger, 2000).

La enfermedad de Krabbe afecta a lactantes en los primeros 2 a 3 meses de vida; inicialmente se manifiesta como cambios conductuales y fracaso en adquirir los hitos del desarrollo. Los casos tardíos raros se presentan con alteraciones motoras progresivas y, con menos frecuencia, fallo visual. La disfunción neurológica es pronunciada y progresiva, llevando a la muerte en 1 a 2 años. La mayoría del

conocimiento de esta enfermedad viene de modelos animales en los que ocurre de manera natural, especialmente el ratón twitcher (twi) (Duncan & Radcliff, 2016; Goldman & Schafer, 2021; Wenger, 2000).

#### **1.5.2.7. Leucodistrofia metacromática (MLD)**

Suele originarse debido a un defecto genético recesivo que afecta a la enzima lisosomal llamada arilsulfatasa A. Cuando esta enzima está ausente, se acumulan sulfátidos en las células que componen la mielina en el sistema nervioso central y periférico. Esta acumulación provoca una inestabilidad en las membranas de la mielina, lo que finalmente lleva a su ruptura. Esto provoca una profunda desmielinización tanto del SNC como del SNP (Goldman & Schafer, 2021).

Este trastorno se presenta en la etapa tardía de la infancia, entre los 12 y 20 meses de edad, y se caracteriza por un deterioro neurológico que progresa con el tiempo y finalmente lleva a la muerte. Las manifestaciones clínicas son variables y pueden incluir paraparesia espástica progresiva, signos extrapiramidales, crisis y neuropatía periférica. A diferencia de la enfermedad de Krabbe, no hay modelos animales que desarrollen espontáneamente la MLD, lo cual ha dificultado los avances en los tratamientos que se están investigando (Duncan & Radcliff, 2016; Goldman & Schafer, 2021; Jeyakumar et al., 2005).

### **1.5.2.8. Enfermedad de la sustancia blanca que desaparece (VWM)**

La enfermedad de desaparición de la sustancia blanca o ataxia infantil con hipomielinización central (CACH), como se la conocía anteriormente, tiene un nombre evocador que describe la pérdida dramática de mielina. Es un trastorno autosómico recesivo que afecta principalmente a niños de 2 a 6 años, pero también puede tener un inicio en la edad adulta (Schiffmann et al., 1994).

La enfermedad es causada por mutaciones en los genes del factor 2B de iniciación de la traducción eucariota (EIF2B 1–5). Aunque no está claro por qué una mutación en un gen housekeeping conduce a la pérdida de mielina, se ha encontrado un aumento en el hialuronato, un inhibidor conocido de la maduración de astrocitos y células progenitoras OL, lo que sugiere una posible conexión entre la mutación genética y los cambios en la regulación de factores inhibidores en el microentorno celular (Duncan & Radcliff, 2016; Schiffmann et al., 1994).

### **1.5.2.9. Mutaciones mitocondriales**

Las encefalopatías mitocondriales son enfermedades causadas por una fosforilación oxidativa defectuosa y que afectan al sistema nervioso y/o al músculo esquelético. Los efectos neuropatológicos en el cerebro también son diversos e inespecíficos, incluida la degeneración neuronal, la gliosis generalizada y, en ocasiones, la necrosis (Goldman & Schafer, 2021; Oldfors & Tulinius, 2003).

### **1.5.2.10. Mutación del gen hicina con leucodistrofia**

La deficiencia de la proteína hicina codificada por el gen DRCTNNB1A ubicado en el cromosoma 7p21.3- p15.3 puede ser causada por una mutación autosómica recesiva, genera un cuadro clínico caracterizado por catarata congénita bilateral, retraso en el desarrollo y deterioro neurológico lentamente progresivo con espasticidad, ataxia cerebelosa y retraso mental de leve a moderado (Biancheri et al., 2007; Duncan & Radcliff, 2016).

### **1.5.2.11. Mutaciones del gen de la proteína básica de mielina (MBP)**

Para el estudio de estas patologías existen dos modelos animales de ratones mutantes alélicos: el ratón *shiverer* (*shi*) y el ratón deficiente de mielina (*mld*); y una rata mutante de la proteína básica de mielina (MBP), la *Long Evans Shaker* (*les*) (Duncan & Radcliff, 2016).

#### **1.5.2.11.1. El ratón *shiverer* (*shi*)**

Los ratones *shi* fueron descubiertos en 1973, este modelo presenta una mutación autosómica recesiva (Inoue et al., 1981), que se manifiesta con un temblor severo y mueren alrededor de los 140 días. La mutación que presentan es la delección de los axones 3 a 7 del gen *mbp*. En la médula espinal, hay una falta de axones con mielina y la mielina presente no está bien compactada y carece de una línea densa principal (que es donde se localiza la proteína asociada a la mielina, o MAP). Desde

el punto de vista bioquímico e inmunohistoquímico, se observa una ausencia generalizada de la proteína básica de mielina (MBP) (Inoue et al., 1983).

#### **1.5.2.11.2. El ratón con deficiencia de mielina (shimld)**

Este ratón posee una alteración genética singular que implica la parte 3' de un gen con una duplicación que crea dos genes en tandem. El primer gen contiene una inversión extensa. Esto conduce a la creación de un ARNm de MBP en dirección opuesta que interrumpe la transcripción de MBP, resultando en una reducción significativa de MBP y en la formación de mielina que no contiene una estructura densa principal (Matthieu et al., 1984).

#### **1.5.2.11.3. La rata *Long Evans Shaker***

La mutación que presenta esta rata es autosómica recesiva manifestado la inserción de un retrotransposón endógeno en el intrón 3 del gen MBP que conduce a una falla en la transcripción y posterior ausencia de la proteína MBP, la mielina que se forma es anormal y está mal compactada sin una línea densa importante. Los OL acumulan múltiples orgánulos y experimentan autofagia. Fenotípicamente presenta déficits neurológicos significativos, así como temblor a los 10-14 días y convulsiones alrededor de las 4-5 semanas (Delaney et al., 1995; Duncan & Radcliff, 2016).

### **1.5.2.12. Hipomielinización con atrofia de ganglios basales y cerebelo (H-ABC)**

La hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo (H-ABC) es una leucoencefalopatía poco común que se identificó mediante imágenes por resonancia magnética, en niños, en 2002 (Erro et al., 2015a; Hamilton et al., 2014; van der Knaap et al., 2002).

Esta enfermedad es causada por una mutación en el gen TUBB4A, el cual codifica una tubulina  $\beta$ -4A, que se expresa altamente en el cerebro. Junto con la  $\alpha$ -tubulina, la  $\beta$ -tubulina es el constituyente principal de los microtúbulos. La mutación que se presenta con mayor frecuencia es la c.745 G > A; p. p.Asp249Asn, aunque existen otras mutaciones de este gen con un fenotipo mucho más grave (Curiel et al., 2017; Hamilton et al., 2014; van der Knaap et al., 2002).

Se sospecha que la mutación afecta la estabilidad de los microtúbulos y que el sistema de microtúbulos defectuoso puede dificultar el transporte axonal, lo que impide el proceso de mielinización. La alteración del transporte también puede explicar la pérdida neuronal en los núcleos basales y la corteza cerebelosa de los niños que padecen esta enfermedad (Hamilton et al., 2014; Niwa et al., 2013a).

En su presentación clínica, los pacientes afectados por estas enfermedades muestran un desarrollo temprano irregular, seguido espasticidad lentamente progresiva, trastornos extrapiramidales del movimiento (disonía, coreoatetosis y rigidez), ataxia cerebelosa, déficit cognitivo de moderado a grave, y anartria/disartria en el control de los movimientos, falta de coordinación y rigidez muscular.

El diagnóstico de la H-ABC se basa en los criterios de resonancia magnética propuestos por (van der Knaap et al., 2002), donde las dos características más significativas detectadas en la resonancia magnética son la falta de desarrollo adecuado de la mielina y la presencia de un núcleo putamen extremadamente pequeño o incluso invisible, sin signos de daño en la región, cuando se compara con un tamaño normal del tálamo y del globo pálido. A veces, el núcleo caudado también puede ser más pequeño de lo normal y la mayoría de los pacientes muestran signos de atrofia cerebelosa. Los estudios de seguimiento han revelado que la enfermedad progresa con el tiempo, evidenciándose en el deterioro clínico y cambios en las imágenes de resonancia magnética, incluyendo la desaparición del putamen, una mayor pérdida de mielina y la atrofia cerebral, además de la atrofia cerebelosa (Alata et al., 2021; Erro et al., 2015b; van der Knaap et al., 2002).

Para el tratamiento de la H-ABC, en un reporte de caso de (Niwa et al., 2013b) se reportó el uso de una preparación peroral que contiene levodopa-carbidopa, vitamina B1 y biotina con lo que se mejoró la capacidad para levantarse y para deambulación en una paciente de 35 meses de edad, en el cual, la postura distónica empeoró cuando no tomaba la medicación.

## **1.6. La rata *taiep* como modelo de estudio de las enfermedades hipomielinizantes-desmielinizantes**

La rata *taiep* tiene su origen en el instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, cuando ratas Sprague-Dawley (SD) presentaron un cuadro de temblores y parálisis de los miembros inferiores. Estos animales

posteriormente fueron cruzados endogámicamente para generar una rata que presenta un cuadro clínico que se manifiesta conforme su ciclo de vida avanza: temblores al mes de vida; ataxia a los cuatro meses de edad; episodios de inmovilidad después de los 5-6 meses de edad; convulsiones audiogénicas y parálisis de los miembros inferiores después de los 10 meses de vida y su expectativa de vida es de 18 meses (Holmgren et al., 1989).

Los temblores son intencionales porque aparecen solo cuando los movimientos inician y terminan. Los temblores intencionales y la ataxia son dos signos cruciales en algunas enfermedades cerebelares (Riboni & Luna, 1993).

El síndrome que presenta la rata *taiep* es consecuencia de la hipomielinización en neonatos la cual evoluciona, en la adultez, hacia la desmielinización progresiva en varias regiones del sistema nervioso central (SNC) como el nervio óptico, el fascículo gracilis y la medula espinal (Duncan et al., 1992; Leon Chavez et al., 2001; O'Connor et al., 2000).

En la rata *taiep*, la desmielinización es causada por una acumulación de los microtúbulos (MT) en el retículo endoplásmico liso de los oligodendrocitos (Duncan et al., 1992), resultado de una mutación en el gen *Tubb4*, ala302Thr de la  $\beta$ -tubulina (Garduno-Robles et al., 2020). Esta acumulación de microtúbulos en los oligodendrocitos también se encuentra presente en humanos, por lo que, la rata *taiep* es el primer modelo animal para mutaciones en el gen *TUBB4* de humanos (Duncan et al., 2017).

Algunas de las alteraciones reportados en la rata *taiep* son: la astrocitosis reactiva (Leon Chavez et al., 2001; Leon-Chavez et al., 2006); incremento en la expresión

de sintetetasas de óxido nítrico (NOS) que causa estrés nitrosativo y peroxidación lipídica (Leon-Chavez et al., 2006); neuroinflamación crónica que conlleva a una deficiencia de factores estimulantes de remielinización como CXCL1, CXCR2, CXCR4 (Soto-Rodriguez et al., 2015) y un transporte ineficiente de proteínas de la vaina de mielina (O'Connor et al., 2000) que, en su conjunto, conducen al progresivo estado de desmielinización.

Existen pocos tratamientos en las enfermedades hipomielinizantes y desmielinizantes, la búsqueda de compuestos que proporcionen efectos antioxidantes, antiinflamatorios y regenerativos son pocos, por lo que, entre ellos se ha propuesto a la taurina.

### **1.7. La taurina**

La taurina, o ácido 2-aminoetanosulfónico, fue aislada por primera vez de la bilis de buey (*Bos taurus*) en 1827 por Friedrich Tiedemann y Leopold Gmelin (Rafiee et al., 2022). Es uno de los pseudoaminoácidos más abundantes en el cerebro y en la médula espinal, los leucocitos, las células cardíacas y musculares, la retina y es producida principalmente en el hígado y el riñón (Ripps & Shen, 2012).

La biosíntesis de taurina ocurre en el hígado, riñón y cerebro (en las células gliales), en esta vía, la cisteína es oxidada a cisteínasulfinato por la enzima cisteína dioxigenasa (CDO). Luego la cisteínasulfinato puede seguir dos vías: la primera vía (70-90%) es ser descaboxilada a hipotaurina mediante la acción de la descarboxilasa de cisteína sulfinato (CSD); la segunda vía (30-10%) consiste en la transaminación de la cisteínasulfinato para formar  $\beta$ -sulfinilpiruvato el cual se

descompone espontáneamente para producir piruvato y el ion sulfito ( $\text{SO}_3$ ). El paso siguiente es la oxidación de la hipotaurina a taurina (Ilustración 4) (Ripps & Shen, 2012; Stipanuk, 1986).

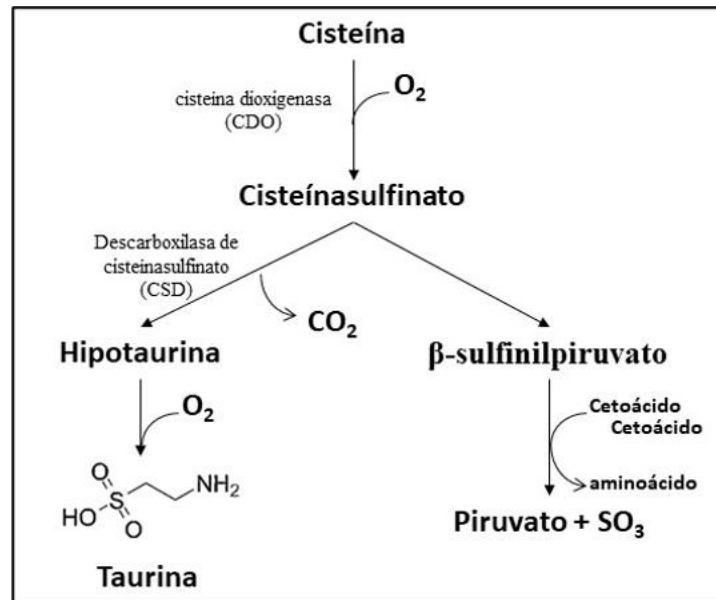


Ilustración 4) Síntesis de taurina.

Pasos para la conversión de L-cisteína a taurina, La enzima cisteína dioxigenasa (CDO) cataliza la conversión de L-cisteína en cisteínasulfinato, y la oxidación de hipotaurina mediada por la descarboxilasa de cisteínasulfinato (CSD) da como resultado taurina traducido y modificado de (Ripps & Shen, 2012; Stipanuk, 1986).

Fisiológicamente, la taurina actúa como un protector del sistema nervioso, previniendo la excitotoxicidad inducida por el glutamato. Esto lo logra bloqueando la entrada de calcio en las neuronas a través de los canales de calcio dependientes de voltaje y del canal de calcio del receptor NMDA (H. Wu et al., 2005). Además, tiene propiedades anti apoptóticas al inhibir la activación de la calpaina que lleva a la reducción de Bcl-2 (Leon et al., 2009). En su rol antioxidante, la taurina previene el estrés en las mitocondrias, evitando la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y regulando la producción de iones superóxido (C. Y. Li et al., 2009).

También se ha vinculado la taurina con una destacada actividad antiinflamatoria, gracias a sus metabolitos llamados holoaminas, que bloquean la vía de señalización del factor nuclear kappa B (NF-κB) (Barua et al., 2001), aunado a esto, se ha visto que la homotaurina, un derivado de la taurina, reduce la infiltración de monocitos y la pérdida de mielina, de esta forma atenúa la proliferación de células Th17 y Th1 en enfermedades autoinmunes desmielinizantes como la esclerosis múltiple reduciendo el proceso inflamatorio mediado por éstas células (Tian et al., 2021).

Además de las propiedades protectoras, la taurina ha demostrado ser esencial para el desarrollo normal del cerebro, ya que la deficiencia de taurina en la dieta durante el periodo gestacional provoca un retraso en la diferenciación celular y la migración en el cerebelo de las células piramidales y la corteza visual en gatos y monos (Neuringer et al., 1990; Sturman et al., 1985a). Se ha demostrado que la taurina promueve el desarrollo neuronal en el cerebro embrionario donde incrementa el número de células progenitoras neurales (NPC) (Hernández-Benítez et al., 2010), mientras que en el cerebro adulto la administración de taurina incrementó el número de NPC en la SVZ de ratones adultos (Hernández-Benítez et al., 2012).

En nuestro equipo de trabajo se ha demostrado que la administración taurina en conjunto con el zinc en un modelo de daño hipóxico isquémico previene el incremento del estrés nitrosativo, las alteraciones metabólicas y el déficit motor (Gonzalez-Vazquez et al., 2021). También en nuestro equipo de trabajo la administración de taurina en la rata *taiep* mejora significativamente el déficit sensoriomotor y motor además de regular la expresión de quimiocinas

CXCL1/CXCR2 y de los factores de crecimiento FGF2 y BDNF (Vargas-Castro, 2021).

## 2. Justificación

Las enfermedades hipomielinizantes-desmielinizantes representan un problema global al constituir la segunda causa principal de discapacidad neurológica en adultos jóvenes (Goldman & Schafer, 2021). Estas condiciones afectan profundamente la calidad de vida de los pacientes y sus familias, lo que subraya la urgencia de encontrar tratamientos efectivos y, en última instancia, una cura.

Los mecanismos detrás de la desmielinización son complejos e involucran procesos infecciosos, tóxicos, oxidativos-nitrosativos, inflamatorios y genéticos. Esta variedad de factores subraya la necesidad de investigaciones detalladas y específicas para entender y abordar cada una de estas causas.

En particular, las leucodistrofias de origen genético presentan un desafío significativo. Aunque hay opciones terapéuticas para gestionar las manifestaciones clínicas, las opciones curativas son limitadas (van der Knaap et al., 2019). Esta brecha en el tratamiento resalta la importancia de buscar enfoques innovadores y específicos.

Existen pocos modelos animales que presenten alteraciones de tipo innato de larga duración, por lo que, la rata *taiep*, que presenta una mutación autosómica recesiva en gen de *tubb4a*, ofrece un modelo valioso para el estudio de las enfermedades desmielinizantes de origen genético, ya que al comprender mejor los mecanismos subyacentes y probar tratamientos potenciales en este modelo, podemos obtener información crucial que podría traducirse en terapias efectivas para los pacientes afectados.

Estudios previos de nuestro equipo de trabajo (Gonzalez-Vazquez et al., 2021; Vargas-Castro et al., 2021) han mostrado que el uso de la taurina como una intervención terapéutica es particularmente prometedor dadas las propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antiapoptóticas y remielinizantes que ha demostrado tras su administración. Estas observaciones proporcionan una base sólida para investigar más a fondo el potencial terapéutico de la taurina en el contexto de las enfermedades hipomielinizantes-desmielinizantes.

## **2.1. Planteamiento**

Las enfermedades desmielinizantes representan un desafío significativo en el campo de la neurología, afectando la calidad de vida de los pacientes y presentando limitadas opciones de tratamiento curativo. Aunque existen terapias actuales que se enfocan en gestionar los síntomas, su eficacia es limitada y no aborda los aspectos fundamentales de la desmielinización. En este contexto, la taurina ha surgido como una prometedora intervención terapéutica debido a sus propiedades neuroprotectoras y regenerativas, que no se encuentran en los tratamientos convencionales.

Investigaciones previas han revelado que la taurina tiene la capacidad de incrementar la proliferación celular en regiones críticas del cerebro, como el hipocampo y el tallo cerebral. Además, se ha observado un aumento en el contenido de mielina en ciertas áreas cerebrales y una mejora en la actividad motora durante los primeros meses de vida en el modelo de la rata *taiep*. Sin embargo, a pesar de estos avances, aún existe una brecha de conocimiento en cuanto a los mecanismos

moleculares específicos detrás de los efectos positivos de la taurina en el proceso de mielinización.

Un factor clave en la formación de mielina es el factor de transcripción de oligodendrocitos 2 (Olig2), que desempeña un papel crucial en la diferenciación y maduración de los oligodendrocitos, las células responsables de la producción de mielina en el sistema nervioso central. Dada la falta de comprensión sobre cómo la taurina afecta la expresión del Olig2, surge la pregunta central de esta investigación: ¿Será capaz la taurina de incrementar Olig2, contribuyendo así a la diferenciación y maduración de los oligodendrocitos y, por ende, a la remielinización eficaz en condiciones desmielinizantes?

### 3 Hipótesis

H1: La rata *taiep* presentará genes marcadores de neurogénesis alterados en la etapa infantil que contribuyen con el déficit de proliferación encontrado previamente.

H2: La taurina promoverá un incremento de células precursoras de oligodendrocitos en el modelo *taiep*, mejorando el contenido de mielina y la actividad motora encontrado previamente.

#### 3.1 Objetivo general

Analizar el perfil transcripcional de la rata *taiep* a los 15 días de edad y las estirpes celulares en la neurogénesis tras la suplementación con taurina en la rata *taiep* al mes de edad.

#### 3.2 Objetivos particulares

- Examinar los genes afectados en el arreglo de qPCR en la rata *taiep* a los 15 días de edad y la relación entre los genes
- Obtener el interactoma de los genes afectados en la neurogénesis.
- Evaluar el efecto de taurina sobre el marcador del factor transcripcional de oligodendrocitos 2 (Olig2).
- Identificar las regiones cerebrales incrementadas en la presencia de la marca Olig2 tras la suplementación con taurina.

## 4 Metodología

### 4.1 Análisis bioinformático de genes afectados en el arreglo de PCR

Para analizar el perfil de expresión génica, se usaron las plataformas KEGG y Reactome a partir de los datos obtenidos en el arreglo de qPCR para neurogénesis obtenido de ratas *taiep* de 15 días de edad sin tratamiento (realizado previamente por medio del sistema de RT<sup>2</sup> SYBR Green Profiler qPCR mastermixes y el RT<sup>2</sup> profile PCR array, Qiagen Company). Los cDNA fueron obtenidos a través de retrotranscripción usando RNA total (5 µg) extraído con TRIzol y cuantificado con *NanoDrop Spectrofotometer* (Thermo Scientific NanoDrop, Technologies, Wilmington, DE, USA). El arreglo de PCR tiempo real identificó 89 genes de factores de transcripción, factores de crecimiento, vías de señalización Notch, Wnt y marcadores celulares involucrados en neurogénesis y se realizó en un termociclador 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

### 4.2 Protocolo experimental

Se administró taurina (Cat# T0625-100G, Sigma-Aldrich; Saint Louis, MO, EE.UU.) en el día embrionario 15 (E15) a ratas *taiep* obtenidas del Instituto de Fisiología de la BUAP. La dosis administrada fue de 50 mg/L de agua de beber (50 ppm) (Vargas-Castro et al., 2021). Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-062-ZOO-1999 en la que se establecen las especificaciones y técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio.

#### 4.2.1 Grupos experimentales

Las ratas de 1 mes de edad se agruparon de la siguiente manera:

Tabla 2) Grupos experimentales

Ratas macho	Ratas hembra
SD	SD
<i>taiep</i> sin tratamiento	<i>taiep</i> sin tratamiento
<i>taiep/taurina</i>	<i>taiep/taurina</i>

*Las ratas taiep tratadas preñadas recibieron 50 ppm de taurina en el agua de bebida en el E15 hasta al mes de edad. Cada grupo corresponde a una n=3.*

Para las evaluaciones histoquímicas se usaron 3 ratas por cada grupo (n=3), se omite el grupo SD machos/Hembras-taurina ya que estudios previos de nuestro equipo de trabajo (Vargas-Castro et al., 2022) demostraron que el aumento de la concentración de taurina durante el período embrionario causa excitotoxicidad en cerebros sanos.

#### 4.2.2 Preparación de tejidos

Las ratas se anestesiaron con una mezcla de ketamina/xilazina (70 mg/6 mg) a una dosis de 200  $\mu$ L/100 g de peso corporal, por vía intraperitoneal. Posteriormente, las ratas fueron perfundidas intracardiamente con 200 mL de solución salina

isotónica al 0.9% (SSI) seguidos de 200 mL de paraformaldehído (PFA) al 4% en solución buffer de fosfatos (PBS), pH 7.4.

Se extrajeron los cerebros y se post fijaron en PFA al 4% a 4°C por 2 días y se crioprotegieron en solución de sacarosa al 30% y se almacenaron a 4°C por un mínimo de 5 días. Con un microtomo Leica SM2010 R (Leica biosystems División de Leica Microsystems Inc.; Buffalo Grove, IL, EE. UU.), los cerebros completos fueron seccionados en cortes sagitales de 40 µm de grosor. Los cortes histológicos se distribuyeron en serie en placas de 96 pozos que contenían 200 µL de solución de colecta de tejidos (etilenglicol/glicerol) y se almacenaron a -20°C hasta su procesamiento.

#### **4.2.3 Inmunohistoquímica**

Los tejidos obtenidos cada 240 µm de corte (aproximadamente entre 20 a 30 cortes por cerebro) se sometieron a la técnica de inmunohistoquímica por libre flotación, la cual consistió en permeabilizar con Triton X-100 al 0,1% en TBS durante 5-10 minutos, el bloqueo de peroxidasas con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 3% y el bloqueo de sitios inespecíficos con suero de cabra en TBS++. Se incubó el anticuerpo primario anti-Olig2 (No. Catálogo, P21954), por 24 h a 4°C, seguido del anticuerpo secundario (anti-rabbit, Vector Laboratories, Burlingame CA, USA) por 3 h a temperatura ambiente. El anticuerpo secundario anti-IgG conjugado con biotina, se dejó incubar con el Kit ABC (el VECTASTAIN® Elite ABC-HRP kit) por 3h y se reveló directamente con diaminobencidina (DAB) (SK-4100, Vector Laboratories, Burlingame CA, USA) por 5 min. Para detener la reacción se agregó agua destilada

y se lavó 3 veces con TBS. Se montaron los tejidos en laminillas gelatinizadas al 0.5%. Por último, se colocó el cubreobjetos con resina de Entellan.

#### **4.2.4 Obtención de imágenes**

Las laminillas obtenidas fueron observadas con microscopía óptica con el microscopio Leica (LEICA MICROSYSTEMS DME) a 4X. Se obtuvieron imágenes de cada región de cada corte colocado en el portaobjetos, y se ensamblaron, para reconstruir la región cerebral de estudio, usando el programa Adobe Photoshop 2020 (Ilustración 5A). Posteriormente, se usó el programa GIMP 2.10.12 para aplicar un filtro de arista para resaltar la marca, quedando el fondo de un color oscuro y la marca de color claro (ilustración 5B).

A continuación, usando el programa ImageJ se aplicó un filtro binario (Ilustración 5C) y se realizó el conteo automatizado de la marca delimitando el área de interés usando la función análisis de partículas con los siguientes parámetros:

- Size (pixel<sup>2</sup>):10-125
- Circularity: 0.4-1.00
- Show: nothing

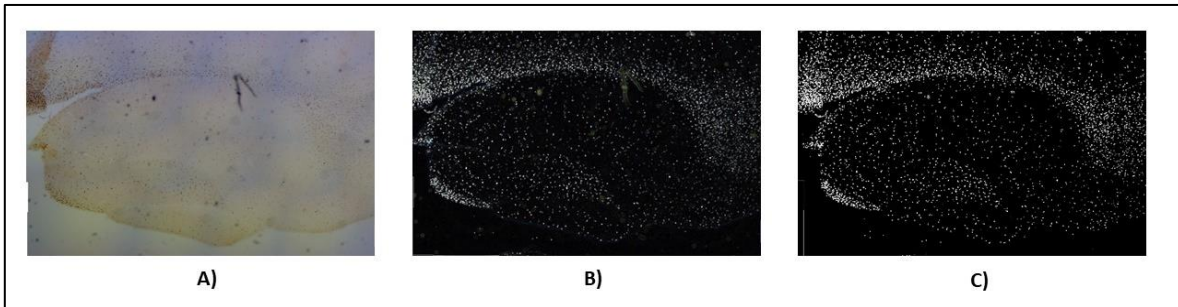


Ilustración 5) Procesamiento de imágenes obtenidas

A) Imagen original tras el ensamblado usando el programa Adobe Photoshop. B) Filtro arista usando el programa GIMP 2.10.12, la marca OLIG2 resalta en tono blanco sobre un fondo negro. C) Filtro binario aplicado con el programa ImageJ, este filtro permite usar la función de análisis de partículas. Imagen de creación propia.

#### 4.2.5 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usó el software GraphPad Prism 6 (GraphPad Prism, San Diego, CA, USA, RRID: SCR\_0158070). Los grupos experimentales fueron analizados con una ANOVA de una vía con múltiples comparaciones con la prueba de Dunnett, se consideró estadísticamente significativo el valor  $P < 0.05$ . Los valores mostrados son la media  $\pm$  SEM de cada corte reconstruido de cada región,  $*=P < 0.05$ , cuando se compara contra el grupo control SD,  $\dagger=P < 0.05$  cuando se compara el grupo *taiep*/taurina contra el grupo *taiep* sin tratamiento.

## 5 Resultados

### 5.1 Genes afectados en el arreglo de qPCR en la rata *taiep* a los 15 días posnatal

En el análisis del perfil de expresión génica de los 89 genes, aquellos genes que presentaron una **regulación positiva** (Fold change >2) fueron los genes Adora 1, Notch2, Neurog2, Fgf2, Alk. Y los que presentaron una **regulación negativa** (Fold change <2) fueron los genes Neurod1, y Hes1 (Figura 1).

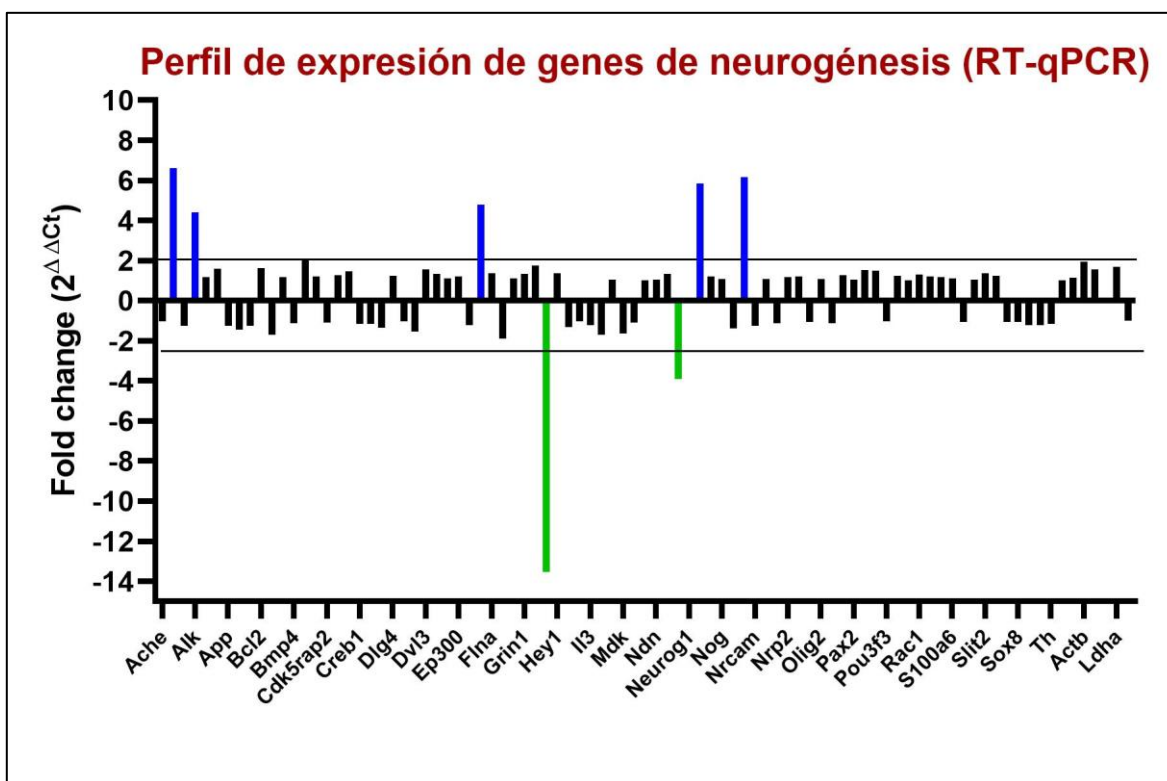


Figura 1) Representación gráfica de los genes sobreexpresados y sub expresados en el arreglo de PCR.

Los genes sobreexpresados son los genes Adora 1, Notch2, Neurog2, Fgf2, Alk, y una subexpresión de los genes Neurod1 y Hes1. Los valores de la rata *taiep* son obtenidos por normalización con respecto al grupo SD. Los valores son el log<sub>2</sub> fold change normalizados con el house keeping HPR1 (delta Ct) y el valor del grupo SD (doble delta Ct).

## 5.2 Inmunohistoquímica contra Olig2

Los resultados obtenidos del conteo de células Olig2 positivas en el puente de Varolio, en ratas macho, muestran que el grupo *taiep* no presenta diferencias estadísticamente significativas cuando se compara contra el grupo SD. Sin embargo, el tratamiento con taurina incrementó en un  $74 \pm 22.05\%$  el número de células en el grupo *taiep*/taurina cuando se compara contra el grupo SD (Figura 2).

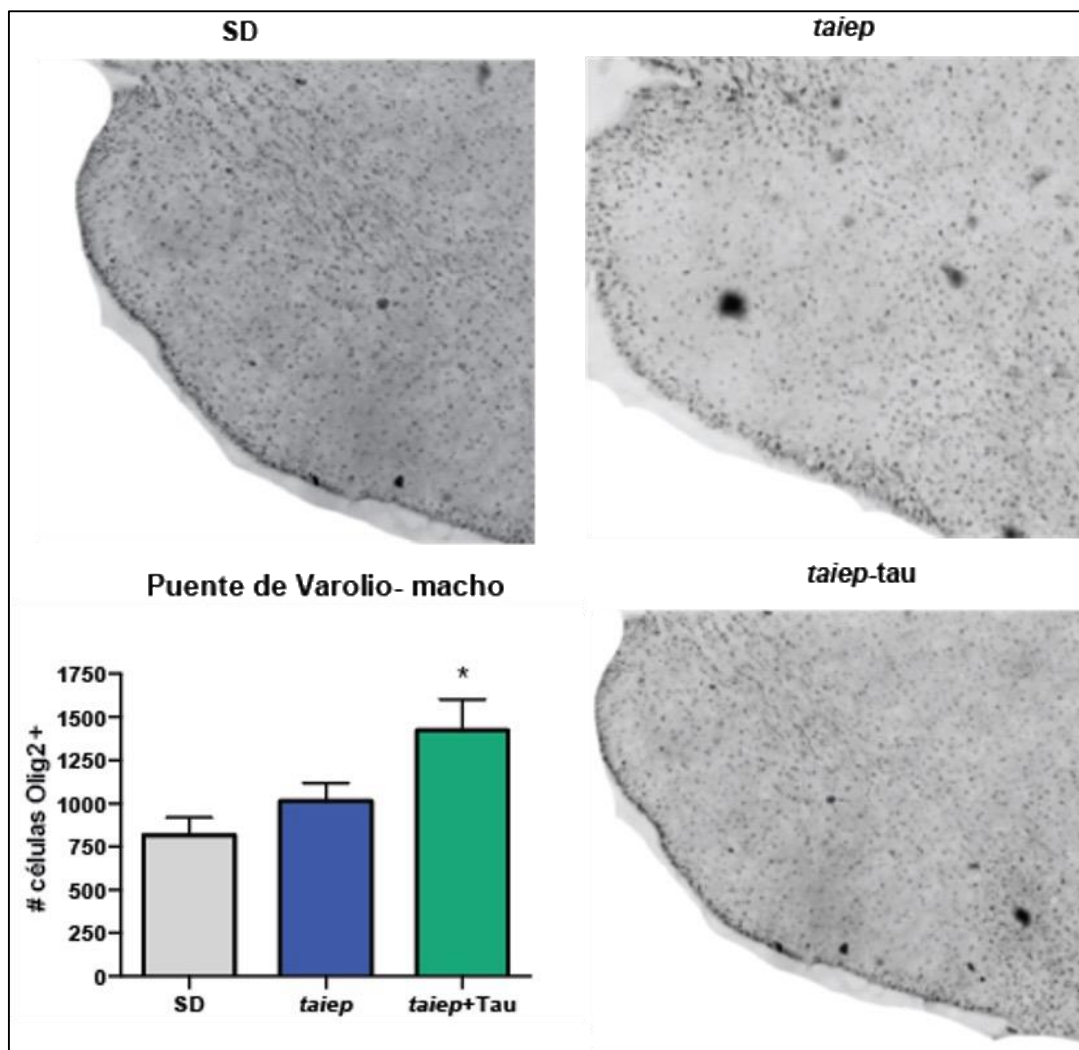
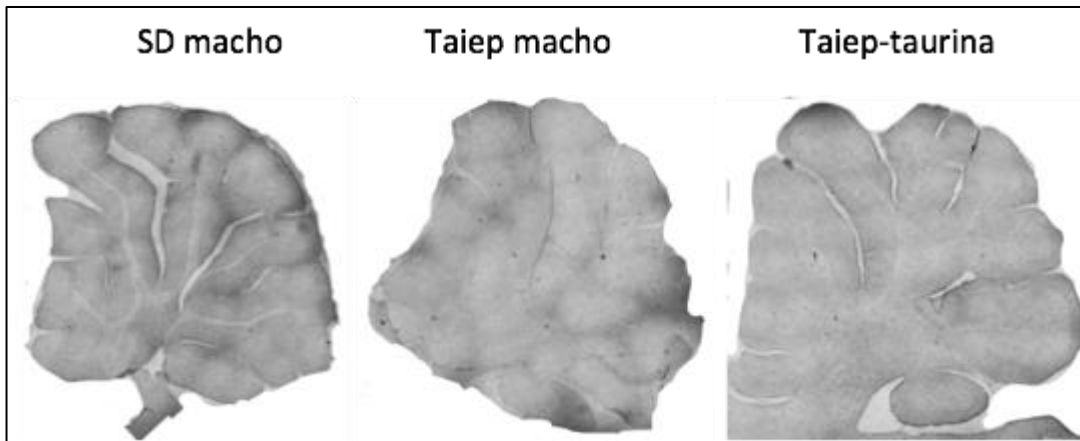


Figura 2) Conteo de células positivas a Olig2 en el puente de Varolio 4x  
Las imágenes son representativas de cada grupo de estudio. Los valores de la gráfica es la media  $\pm$  E.S.M de alrededor de 15 a 20 cortes reconstruidos con Adobe Photoshop de 3 cerebros de ratas de cada grupo contados con ImageJ.

Los resultados obtenidos del conteo de células Olig2 positivas en el cerebelo de ratas macho no muestran diferencias significativas en ninguno de los grupos *taiep* cuando se comparan con el grupo SD. En la Figura 3, se muestra la integración de las fotografías tomadas a 4X de cada grupo de estudio.



*Figura 3) Reconstrucción del cerebelo de los grupos de estudios 4x  
Las imágenes corresponden a la reconstrucción de aproximadamente 20 fotografías tomadas a 4X,  
mediante el programa Adobe Photoshop.*

En la Figura 4, se muestra un acercamiento de la región del pedúnculo cerebeloso inferior. En el grupo SD, se observa bien definido el pedúnculo cerebeloso y una mayor intensidad de la marca de la inmunohistoquímica, mientras que en la rata *taiep* se observa pálida la marca y el tratamiento con taurina no modifica la intensidad de la inmunotinción.

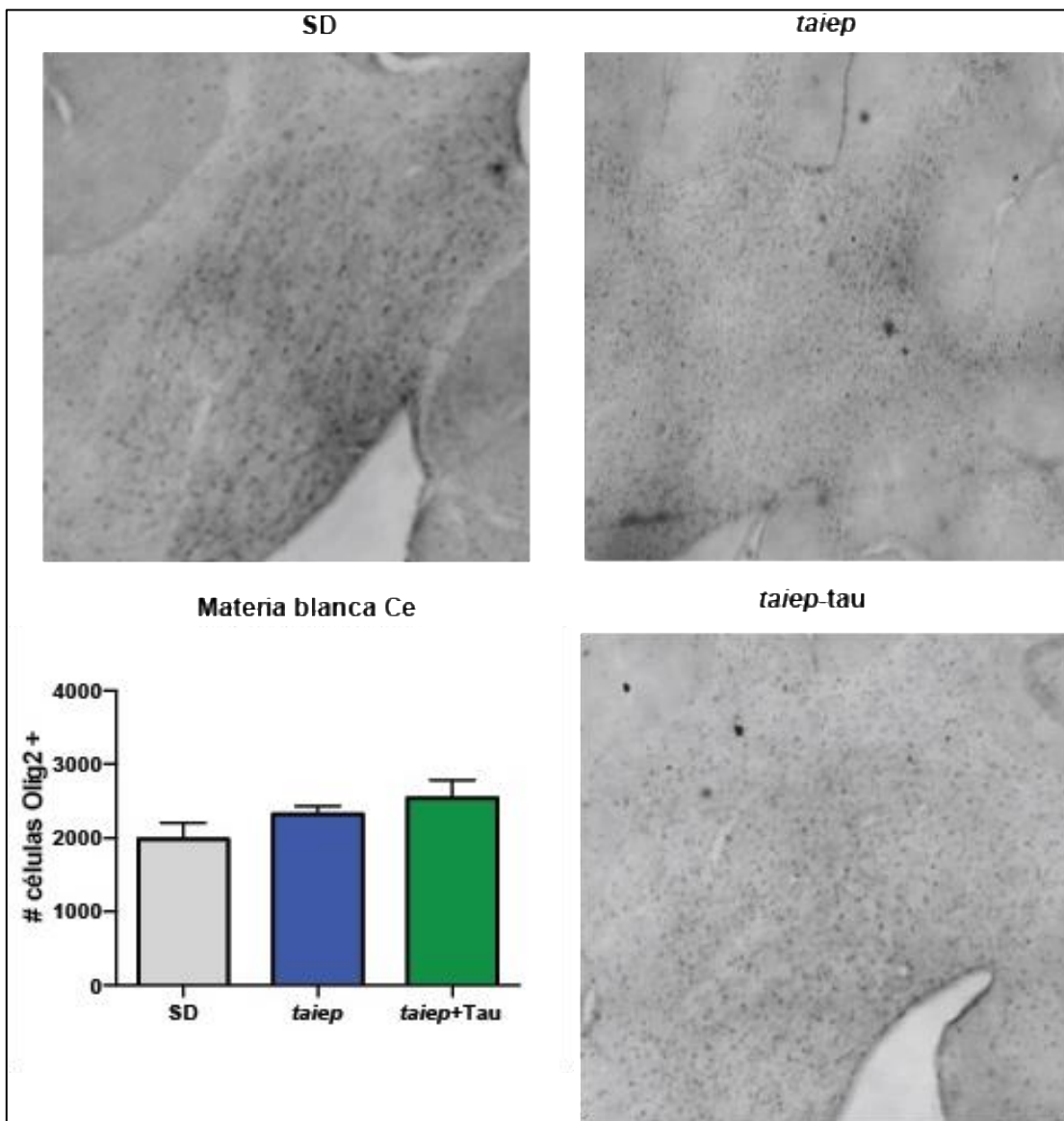


Figura 4) Inmunohistoquímica contra Olig2 en la materia blanca de ratas macho 4x. Las imágenes corresponden a un acercamiento de la figura reconstruida del cerebelo. Los valores de la gráfica es la media  $\pm$  E.S.M de alrededor de 15 a 20 cortes reconstruidos con Adobe Photoshop de 3 cerebros de ratas de cada grupo contados con ImageJ.

En la Figura 5, se muestra un acercamiento del lóbulo posterior VI cerebeloso. Aunque se observa una tendencia a ser mayor el número de células positivas con el tratamiento de taurina este no fue significativo. En el grupo SD, se observa una distribución ordenada en la capa de las neuronas de Purkinje, mientras que en el grupo *taiep* no se observa la marca ordenada en la capa de las neuronas de Purkinje y en la materia blanca. Aunque no se observaron diferencias en el conteo total en la corteza cerebelosa, la taurina causó una distribución más ordenada en la materia blanca y algunas marcas en la capa de las neuronas de Purkinje.

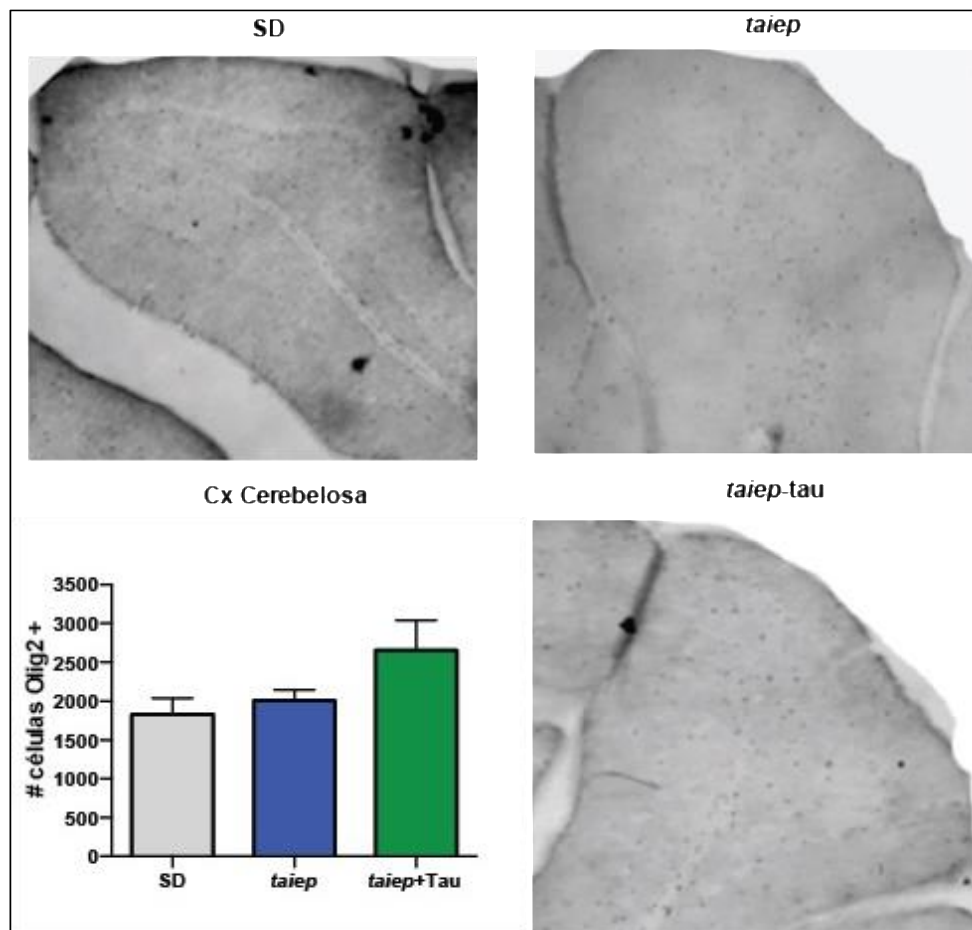


Figura 5) Inmunohistoquímica contra Olig2 en el lóbulo VI posterior de ratas macho 4x. Las imágenes corresponden a un acercamiento de la figura reconstruida del cerebelo. Los valores de la gráfica es la media  $\pm$  E.S.M de alrededor de 15 a 20 cortes reconstruidos con Adobe Photoshop de 3 cerebros de ratas de cada grupo contados con ImageJ.

En la Figura 6, el grupo SD muestra la marca contra Olig2 en la capa del Hilus más definida, y la marca de la capa granular se observa en columnas ordenadas; mientras que en el grupo *taiep* se observa en la capa subgranular en vez de la capa granular. La taurina incrementó ligeramente la marca en la capa granular en forma columnar.

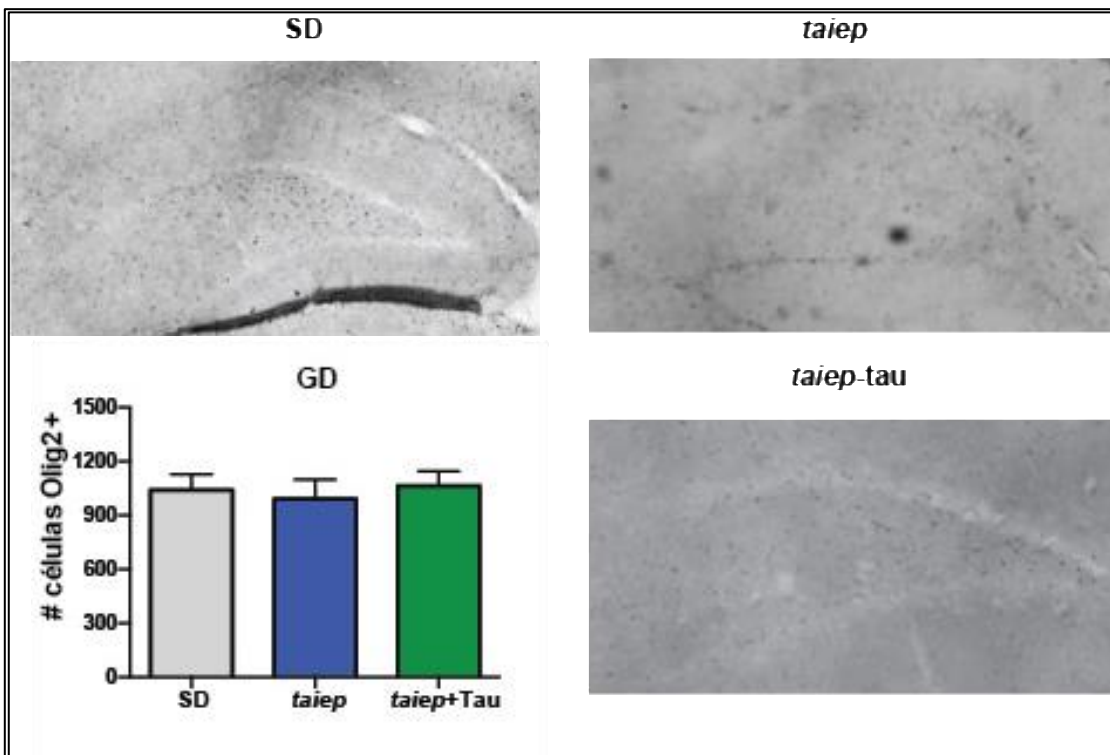
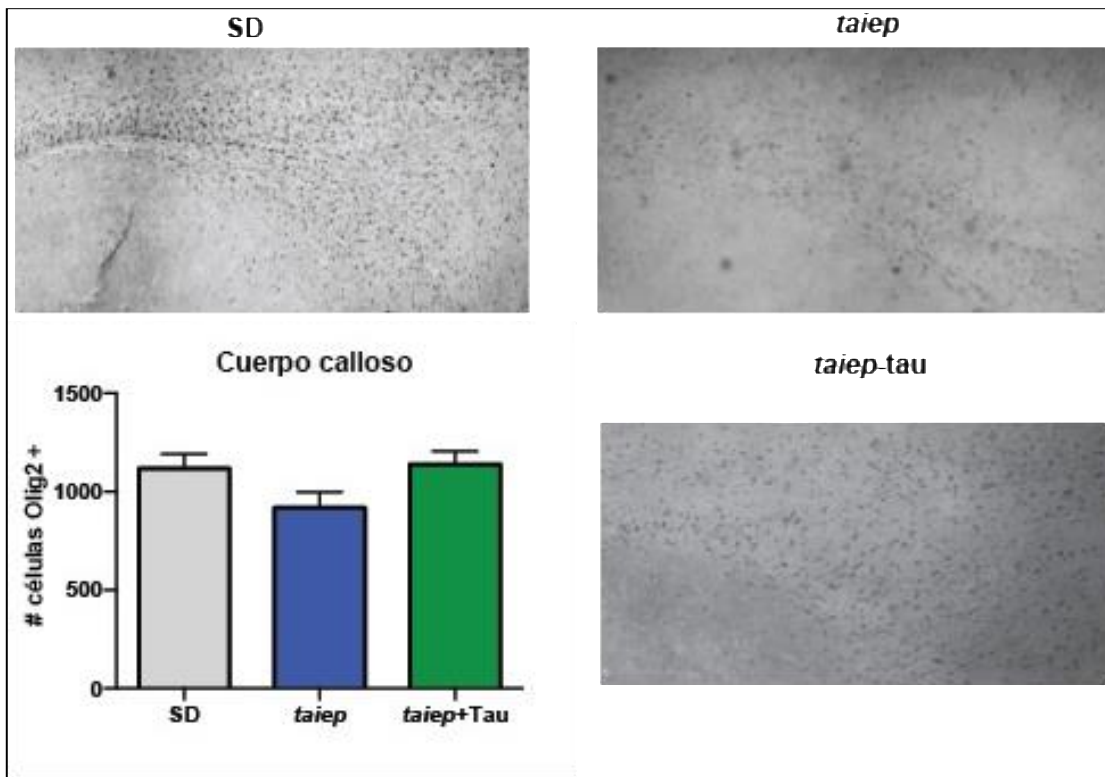


Figura 6) Inmunohistoquímica contra Olig2 en el giro dentado de ratas macho 4x  
 Las imágenes corresponden a un acercamiento de la figura reconstruida del cerebelo. Los valores de la gráfica es la media  $\pm$  E.S.M de alrededor de 15 a 20 cortes reconstruidos con Adobe Photoshop de 3 cerebros de ratas de cada grupo contados con ImageJ.

En la Figura 7, se muestra un acercamiento de la parte del cuerpo calloso en la zona entorrinal. En el grupo SD se observa la marca ordenada en haces, siguiendo las fibras nerviosas que surgen del cuerpo calloso, mientras que en la rata *taiep* estos haces de fibras nerviosas son menores y desordenadas. El tratamiento con taurina no modifica este comportamiento, pero incrementó la intensidad de la marca inmunohistoquímica.



**Figura 7)** Inmunohistoquímica contra Olig2 en el cuerpo calloso a nivel de corteza entorrinal de ratas macho 4x  
 Las imágenes corresponden a un acercamiento de la figura reconstruida del cerebelo. Los valores de la gráfica es la media  $\pm$  E.S.M de alrededor de 15 a 20 cortes reconstruidos con Adobe Photoshop de 3 cerebros de ratas de cada grupo contados con ImageJ.

Los resultados obtenidos en los cerebros de las ratas hembra muestran más cambios en las regiones cerebrales. A diferencia de los machos, las hembras tratadas con taurina y sin tratar no muestran diferencias en el número de células positivas a Olig2 en el puente de Varolio comparadas con el control (Fig. 8).

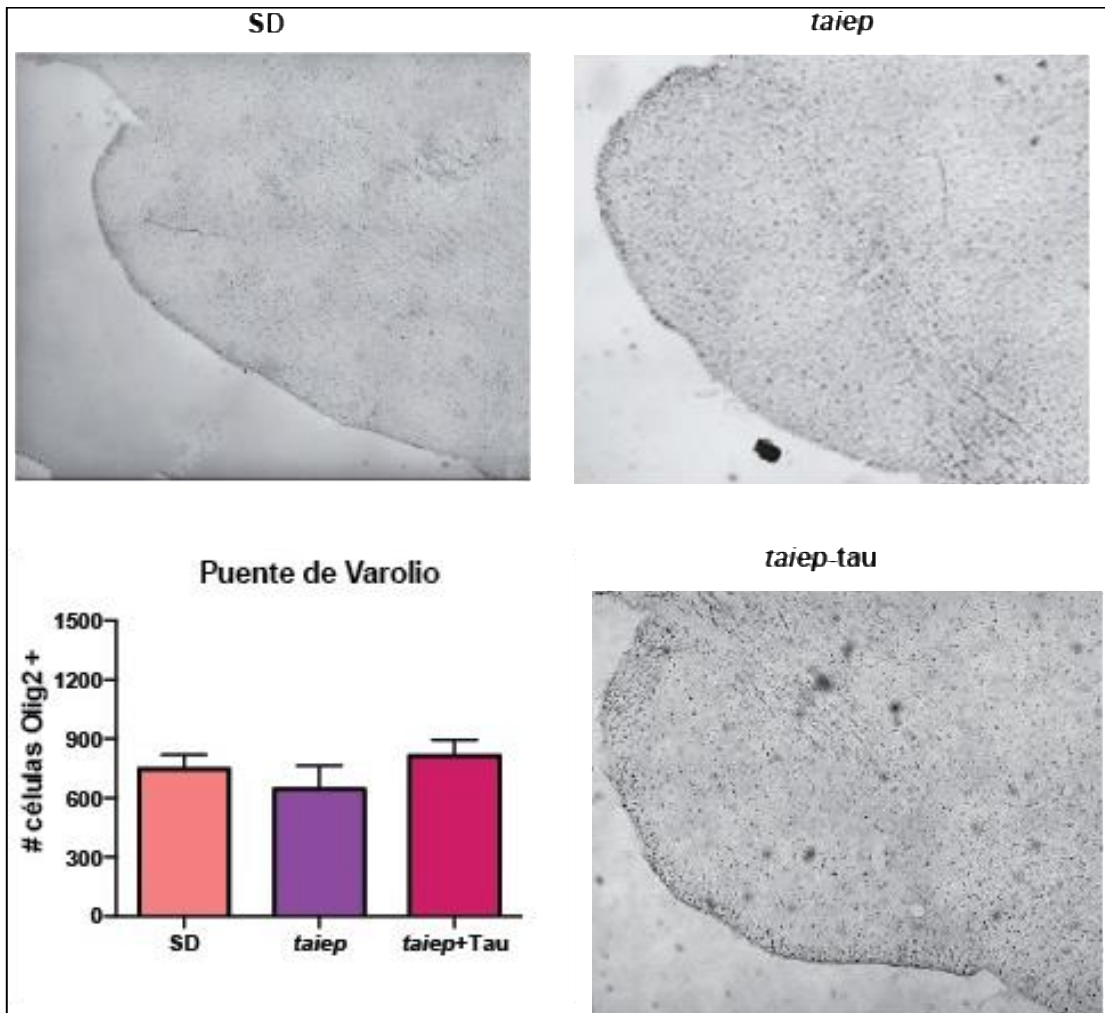


Figura 8) Inmunohistoquímica contra Olig2 a nivel de Puente de Varolio de ratas hembra 4x. Las imágenes corresponden a un acercamiento de la figura reconstruida del cerebelo. Los valores de la gráfica es la media  $\pm$  E.S.M de alrededor de 15 a 20 cortes reconstruidos con Adobe Photoshop de 3 cerebros de ratas de cada grupo contados con ImageJ.

En la sustancia blanca de cerebelo, la rata *taiep* no muestra diferencias con respecto a la rata SD, sin embargo, el tratamiento con taurina promueve una disminución del  $50.6 \pm 8.6\%$  del número de células + a Olig2 (Figura 9).

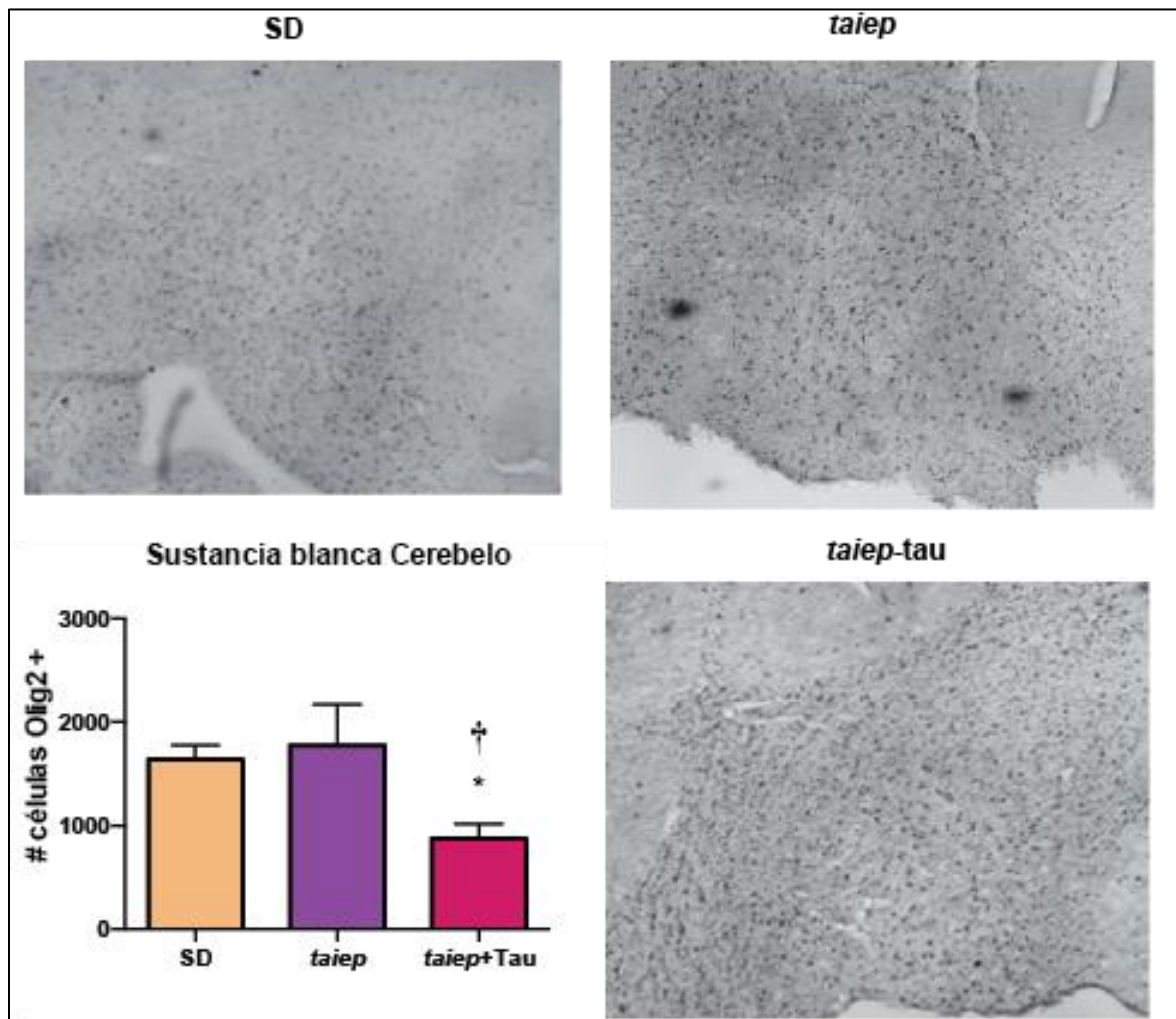


Figura 9) Inmunohistoquímica contra Olig2 a nivel de sustancia blanca del pedúnculo cerebeloso de ratas hembra 4x

Las imágenes corresponden a un acercamiento de la figura reconstruida del cerebelo. Los valores de la gráfica es la media  $\pm$  E.S.M de alrededor de 15 a 20 cortes reconstruidos con Adobe Photoshop de 3 cerebros de ratas de cada grupo contados con ImageJ.

En la corteza cerebelosa, aunque en la rata *taiep* tiende a disminuir la presencia de la marca positiva a Olig2 este no fue significativo, mientras que el grupo con taurina muestra una diferencia estadísticamente significativa comparado con el grupo *taiep*, mostrando un incremento estadísticamente significativo. Del mismo modo, no se observa la marca en la capa de Purkinje en la rata *taiep*, mostrándose de forma desordenada. En la rata *taiep* con taurina se puede observar que la marca se encuentra en la materia blanca y existe un mayor orden en la capa de Purkinje que en la rata sin tratamiento (Figura 10).

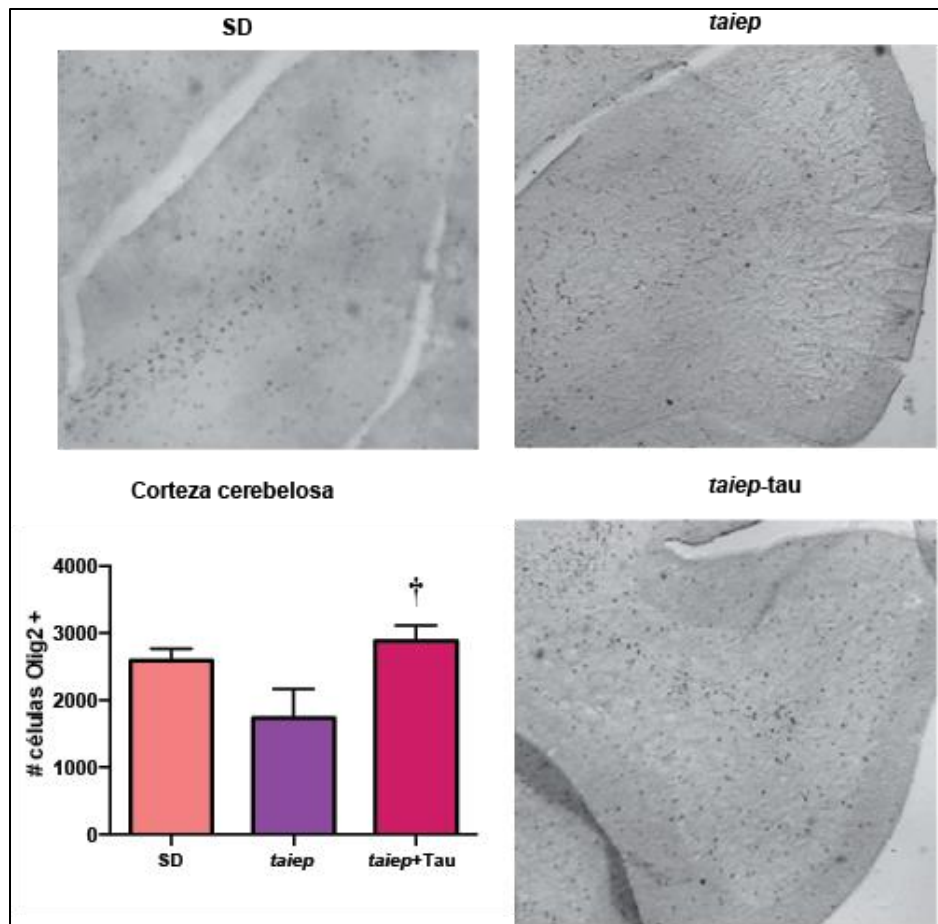


Figura 10) Inmunohistoquímica contra Olig2 a nivel de corteza cerebelosa del lóbulo VI de ratas hembra. Las imágenes corresponden a un acercamiento de la figura reconstruida del cerebelo a 4x. Los valores de la gráfica es la media  $\pm$  E.S.M de alrededor de 15 a 20 cortes reconstruidos con Adobe Photoshop de 3 cerebros de ratas de cada grupo contados con ImageJ.

En el giro dentado, la rata *taiep* se muestra un incremento de células Olig2+ del  $62 \pm 18.6\%$ . Por el contrario, la taurina regresa el número a valores del grupo SD. La marca es observada en la región del Hilus en los tres grupos. En la SD se observa cierta marca en la capa granular, mientras que en la rata *taiep* no se observa marca, por el contrario, la taurina muestra una baja marca en la capa granular, sugiriendo migración de las células (Figura 11).

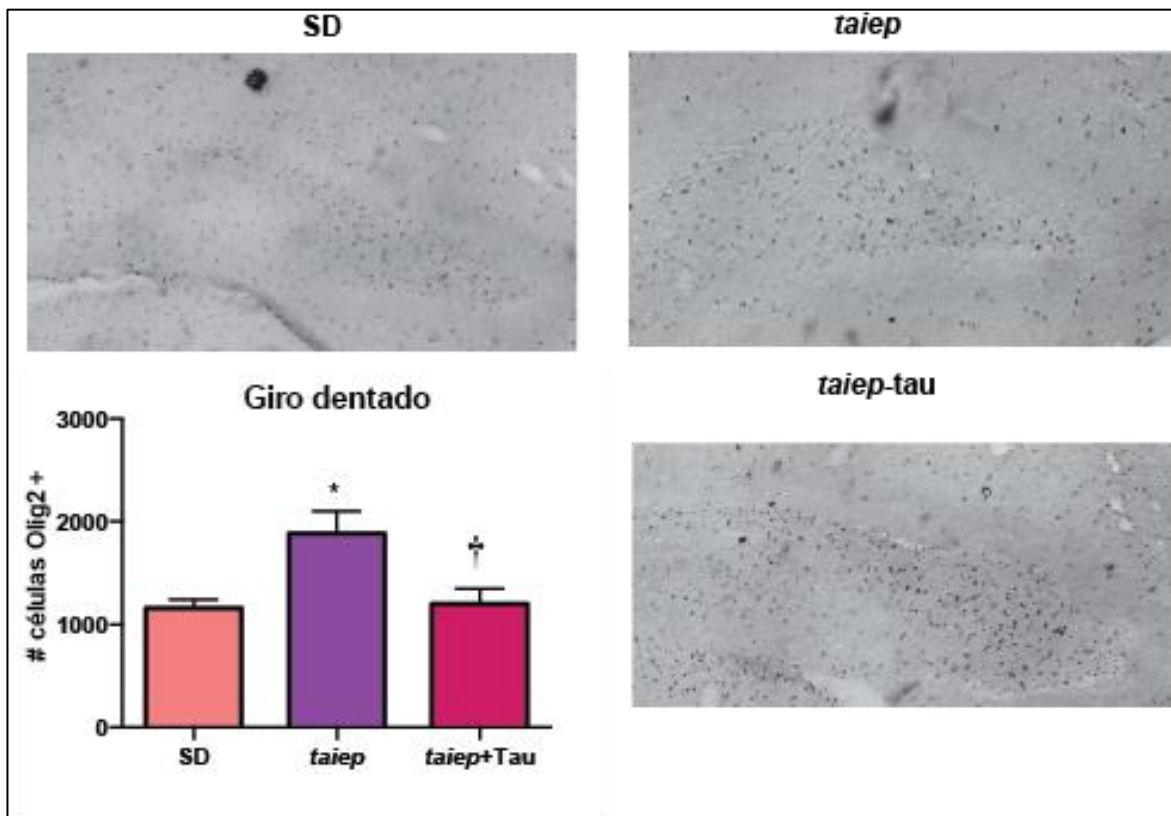


Figura 11) Inmunohistoquímica contra Olig2 a nivel del giro dentado del hipocampo de ratas hembra. Las imágenes corresponden a un acercamiento de la figura reconstruida del cerebelo a 4x. Los valores de la gráfica es la media  $\pm$  E.S.M de alrededor de 15 a 20 cortes reconstruidos con Adobe Photoshop de 3 cerebros de ratas de cada grupo contados con ImageJ.

En el cuerpo calloso, el número de células positivas a Olig2 en el grupo *taiep* disminuyó 35.8 ± 8.28 % cuando se comparó contra el grupo SD, mientras que la taurina incrementó 117.7 ± 13.8% cuando se comparó contra el grupo *taiep*. Del mismo modo, en la rata *taiep* se observa una dispersión de la marca de Olig2, mientras que en la rata *taiep* con taurina, restaura el orden de la marca siguiendo los haces de fibras nerviosas (Figura 12).

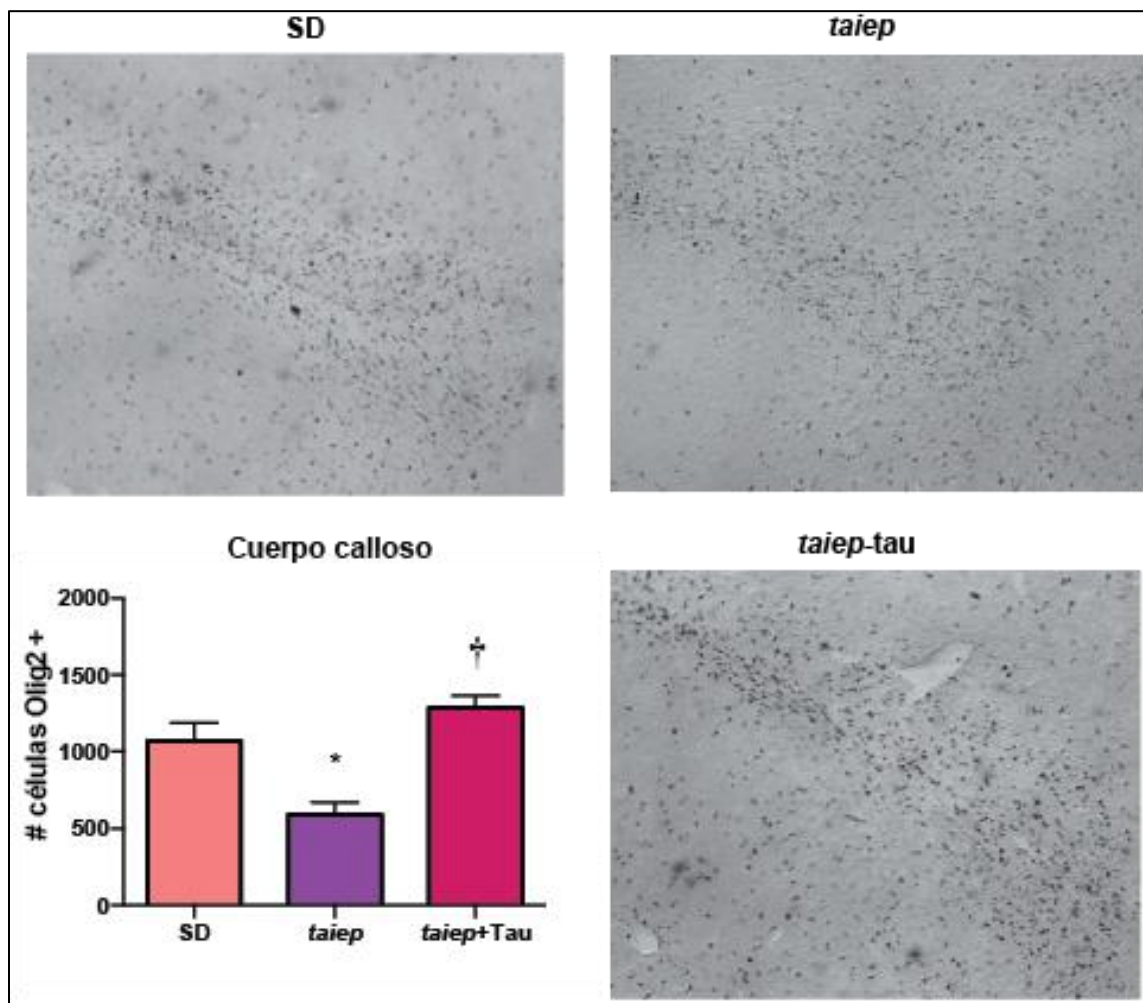


Figura 12) Inmunohistoquímica contra Olig2 a nivel del cuerpo calloso de la corteza entorrinal de ratas hembra.

Las imágenes corresponden a un acercamiento de la figura reconstruida del cerebelo a 4x. Los valores de la gráfica es la media ± E.S.M de alrededor de 15 a 20 cortes reconstruidos con Adobe Photoshop de 3 cerebros de ratas de cada grupo contados con ImageJ.

## **6. Discusión**

### **6.1. Análisis bioinformático**

#### **6.1.1. Gen Adora 1**

El gen Adora 1 (receptor de adenosina tipo 1) es un gen que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 13, en ratas, y codifica para el receptor de adenosina 1 (H. Liu et al., 2020). Los receptores de adenosina modulan de diversas formas la función neuronal y sináptica, existen cuatro subtipos de receptores de adenosina: A1, A2A, A2B y A3 y éstos se expresan en casi todos los tipos de células (Stone et al., 2009). Sin embargo, los receptores ADORA1 se concentran en el hipocampo, la corteza cerebral, algunos núcleos talámicos, los ganglios basales y la corteza cerebelosa (Fastbom et al., 1987). Estos se expresan en todos los tipos celulares, incluidas las neuronas y la microglía (Rivkees et al., 1995), estos receptores neuronales se encuentran en las terminales presinápticas y membranas postsinápticas (Ochiishi et al., 1999).

La función principal de ADORA1 es la de inhibir la comunicación neuronal y controlar la función neuronal (Ribeiro et al., 2002). Los receptores ADORA1 tienden a suprimir la actividad neuronal mediante una acción predominantemente presináptica, ejerciendo su actividad mediante la inhibición de la adenil ciclasa, la cual tiene actividad mediada por la proteína G, lo que genera la inhibición de la liberación de los neurotransmisores glutamato, acetilcolina, dopamina y GABA (St. Hilaire et al., 2009; Stone et al., 2009). Así mismo, ADORA1 contribuye a la acción citoprotectora

de la adenosina en condiciones que generan ROS, ya que las ROS activan a NF- $\kappa$ B que a su vez genera la expresión de Adora1 (Nie et al., 1998).

Los agonistas de Adora1 han mostrado una actividad ansiolítica en modelos de roedores, y los antagonistas han mostrado un efecto ansiogénico (Florio et al., 1998; Jain et al., 1995). También se ha visto su efecto en fenómenos de plasticidad sináptica, tales como potenciación de larga duración (LTP) (de Mendonça & Ribeiro, 1994), depresión de larga duración (LTD) y despotenciación (de Mendonça & Ribeiro, 1996), donde la adenosina modula los procesos de aprendizaje y memoria (de Mendonça & Ribeiro, 1996).

También ADORA1 puede tener efectos neuroprotectores al inhibir la liberación de glutamato y del receptor NMDA (de Mendonça et al., 1995), también a través de este mecanismo se ha visto un efecto antiepiléptico (Khan et al., 2001). El efecto neuroprotector de adenosina es controversial, ya que ésta se ha involucrado en procesos de muerte celular. ADORA1 se ha visto que incrementa el déficit cognitivo después de una hipoxia (Sun et al., 2002).

ADORA1 ha mostrado tener un efecto antinociceptivo para dolor crónico e inflamatorio (Sawynok, 1998), a través de la expresión de c-fos (Poon & Sawynok, 1999), teniendo un efecto como amitriptilina en neuropatías (Ulugol et al., 2002).

En algunas enfermedades neurológicas como esclerosis lateral amiotrófica (Heath & Shaw, 2002), la adenosina ha mostrado tener un efecto protector, inhibiendo la excitotoxicidad del incremento de glutamato, pero Adora 1 inhibe el crecimiento de axones y puede causar leucomalacia (Rivkees et al., 2001)

En el modelo *taiep*, al encontrarse en un proceso de estrés oxidativo crónico, se estimularía la activación de NF- $\kappa$ B por acción oxidativo e inflamatorio, lo que generaría una sobre expresión Adora 1, lo cual tendría un efecto neuroprotector al inhibir la liberación de neurotransmisores excitatorios. Además, se han reportado alteraciones en la transmisión sináptica en neuronas centrales, caracterizadas por corrientes postsinápticas excitadoras asincrónicas, debido a un retraso en la liberación de neurotransmisores presinápticos principalmente glutamato durante el periodo posnatal (P28) (Fuenzalida et al., 2009).

Por lo tanto, la regulación positiva de Adora1 en la rata *taiep* podría estar asociado a una respuesta ante el daño excitotóxico debido al proceso inflamatorio crónico que tiene y al incremento de glutamato, participando así en la regulación presináptica y postsináptica de adenosina, sin embargo, se ha visto que antagonistas de ADORA1 podría incrementar los efectos cognitivos, así como aminorar los procesos de dolor que pudiera causar la hipomielinización (ver Figura 13).

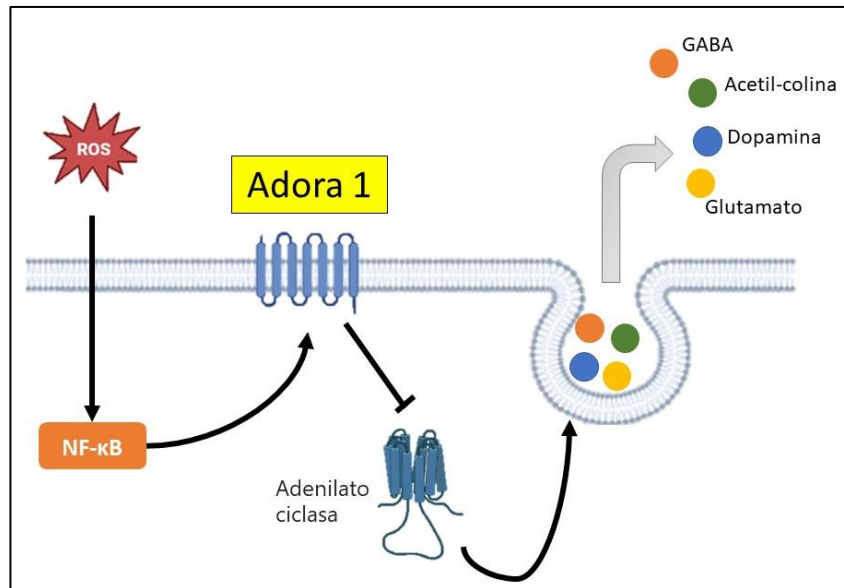


Figura 13) Vía de señalización de ADORA1

Participación probable de la sobre-expresión de Adora1 en la patología en taiep, dicha acumulación conllevaría a la expresión de NF-κB que generaría la expresión de ADORA1, cuya activación generaría la inhibición de la liberación de neurotransmisores como glutamato, posiblemente generando las corrientes postsinápticas excitadoras asíncronas.

### 6.1.2. Gen Notch2

El receptor Notch2 forma parte de la familia de señalización Notch, los cuales desempeñan un papel en el proceso de desarrollo, proliferación y diferenciación celular. La vía de señalización de Notch tiene pasos en común con otras vías de señalización como la vía Wnt; la vía Hedgehog, la vía hipóxica, etc. (Borggreffe et al., 2016), las cuales generan proliferación celular, sin embargo, la vía Wnt controla además la expresión de Hes1. Se ha reportado que Hes1 tiene un efecto en la proliferación de la glía, siendo regulado por la vía Nocht1 (Y. Wu et al., 2003).

La regulación negativa de Hes están involucradas en la regulación de la diferenciación de las neuronas (Sasai et al., 1992).

Se ha demostrado que cuando la vía de Notch se encuentra encendida existe una proliferación celular, la activación de Hes1 inhibe la diferenciación a neurona y

cuando se encuentra inhibida se va la célula a diferenciación celular. Lo que nos llevaría a sugerir que la regulación negativa de Hes1 podría promover la diferenciación de las células progenitoras de células granulares (GCP), migrando a la capa granular externa en el cerebelo (EGCL) (Adachi et al., 2021; Y. Wu et al., 2003), además que su regulación negativa en la rata *taiep* promovería la astrogliosis reactiva previamente reportada (Leon Chavez et al., 2001).

Las vías Notch y Wnt pueden regularse entre sí (Borggreffe et al., 2016), la vía de señalización de Wnt regula procesos como autorrenovación de las células madre, desarrollo y diferenciación de células T entre otros. En ausencia de Wnt, el complejo de destrucción de  $\beta$ -catenina, compuesto por APC (adenomatous polyposis coli), Axin, GSK3 $\beta$  y caseína kinasa I (CKI), regula la concentración citosólica de  $\beta$ -catenina a través de la fosforilación de  $\beta$ -catenina y la consiguiente degradación proteasomal. La unión de Wnt al receptor transmembranal Frizzled genera la disociación del complejo de destrucción de  $\beta$ -catenina. Esto conduce a la acumulación citosólica de  $\beta$ -catenina, que finalmente se traslada al núcleo y actúa con los factores de transcripción TFC u CoA. (Borggreffe et al., 2016). Además, la  $\beta$ -catenina modula la actividad transcripcional de Notch/NICD mediante su interacción directa actuando como regulador de la expresión de Hes1 (Jin et al., 2009).

En la rata *taiep*, la sobre expresión de Notch 2 posiblemente generaría proliferación y diferenciación celular que podría ser debido a un proceso compensatorio ante la pérdida constante de oligodendrocitos (Figura 14).

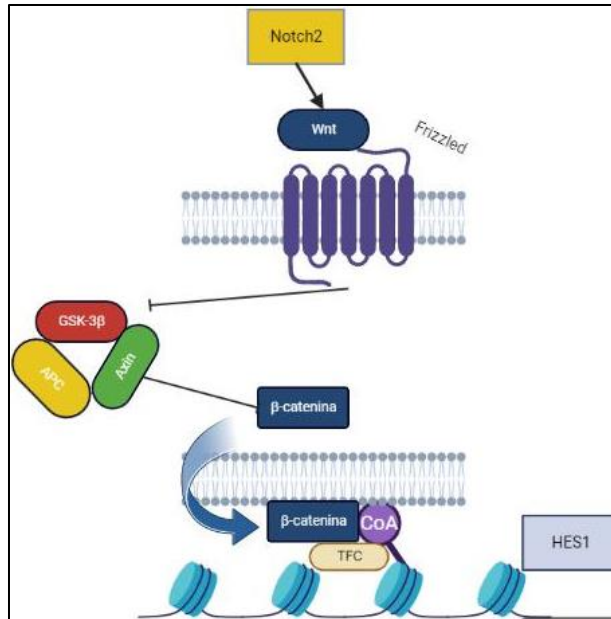


Figura 14) Vía de señalización de Notch2.

La unión de Wnt al receptor transmembranral Frizzled genera la disociación del complejo de destrucción de β-catenina que se traslada al núcleo y actúa con los factores de transcripción para inducir genes como Hes1.

### 6.1.3. Gen FGF2

El Factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2) es uno de los 22 miembros de la familia de FGF, su señal es codificada a través de receptores tirosina quinasas que codifican FGFR1-4 (Jaye et al., 1992).

FGF2 tiene 2 isoformas: la de alto peso molecular (HMW) y la de bajo peso molecular (LMW). HMW-FGF2 interactúa con el receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos nuclear (nFGFR1), el cual actúa como un regulador genético, por la interacción de la proteína de unión a CREB (CBP), la quinasa ribosomal S6 (RSK1) y la histona acetil transferasa P300, formando un complejo transcripcional que induce genes como Prox1 y Sema5, los cuales son cruciales para el desarrollo del SNC, especialmente durante la neurogénesis en etapa adulta. Ambos genes están altamente expresados en hipocampo y están implicados en la diferenciación de

células madre hacia astrocitos, principalmente la SGZ y en bulbo olfatorio (Newman et al., 2000).

FGF2 ha demostrado ser crucial para la proliferación de células madre *in vivo* e *in vitro* (Gritti et al., 1996). También se ha implicado a FGF2 participar en el control de destinos, migración y diferenciación de las células neuronales (Dono, 1998).

Además, a la fracción HMW de FGF2 se le ha atribuido la función anti-apoptótica al unirse a los factores Api 5 y SMN, que potencializan la supervivencia celular (Woodbury & Ikezu, 2014).

En rata *taiep* el proceso de inflamación implica un incremento de células gliales como astrocitos, el cual podría ser explicado por la sobre expresión de Fgf2 que explicaría la proliferación y diferenciación de esta estirpe celular en zonas como el hipocampo y la SVZ (Figura 15).

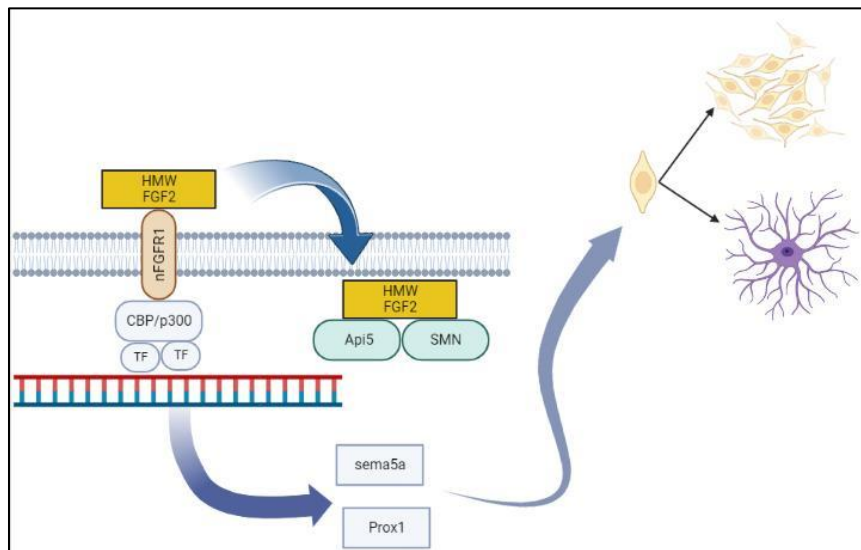


Figura 15) Vía de señalización de FGF2.

La fracción HMW de FGF2 interactúa con nuclear nFGFR1, el cual actúa como un regulador genético por la interacción con CBP y P300 formando un complejo transcripcional que induce genes como PROX1 y SEMA5 los cuales están implicados en la diferenciación de células madre hacia astrocitos. HMW FGF2 se une a las moléculas anti-apoptóticas Api 5 y SMN que potencializan la supervivencia celular, la proliferación celular y la diferenciación hacia astrocitos.

#### **6.1.4. Gen NeuroG2**

Entre los principales reguladores positivos de la neurogénesis están los factores de transcripción proneurales (neurogeninas). Éstos controlan distintos pasos de la neurogénesis como la entrada y salida del ciclo celular, la diferenciación y la especificación del subtipo (Bertrand et al., 2002; Ma et al., 1996).

NEUROG2 proneural (neurogenina 2 [Ngn2]) es esencial para la interrupción del ciclo celular y la diferenciación neuronal hacia astrocitos (Liu et al., 2021), actuando principalmente de la siguiente manera:

La acción más temprana de NEUROG1/2 es desencadenar la vía de señalización NOTCH, para controlar el equilibrio entre los estados progenitor y diferenciador a través de la regulación positiva de los ligandos DLL1, JAG1 y JAG2 que desencadenan la diferenciación celular (Kageyama et al., 2008).

NEUROG2 también reprime genes expresados en progenitores neurales, incluidos los genes panneurales Sox1 a Sox3 y genes implicados en la especificación de subtipos como Pax6 y Olig2, estos genes participan en la adquisición del destino neuronal a través de la regulación positiva de Neurog2 (Lee et al., 2005)

Neurog2 genera la inhibición de activadores de ciclina (CCN), especialmente CCND1 y CCNE1/2, las cuales con una regulación a la baja impiden la entrada a la fase S del ciclo celular y favorece la salida del ciclo. La expresión normal de estas ciclinas evita la detención del ciclo celular (Lacomme et al., 2012).

Un mecanismo de regulación de NG2 es mediante la acetilación de Pax3, un factor de transcripción y proteína reguladora multifuncional que se expresa temprano en la embriogénesis, que da como resultado una disminución de Hes1 y un aumento

de la actividad de Neurog2; la inactivación de Hes1 acelera la neurogénesis temprana y disminuye la cantidad de neuronas tardías (Nakamura et al., 2000), en tanto que NG2, como se mencionó anteriormente juega un papel importante en especificación de subtipos neuronales y neurogénesis (Ichi et al., 2011)

En el modelo *taiep*, la sobre expresión de Neurog2 y la sub expresión de Hes1 podría explicarse por la acetilación de Pax3, que traería como consecuencia la activación de la vía de notch, generando en su conjunto diferenciación celular hacia astrocitos que median el proceso inflamatorio que tiene esta rata y la disminución de Hes1 que es importante en la especificación de tipos neurales, podría ser también un mecanismo de respuesta ante a la alta demanda de astrocitos que median el proceso inflamatorio.

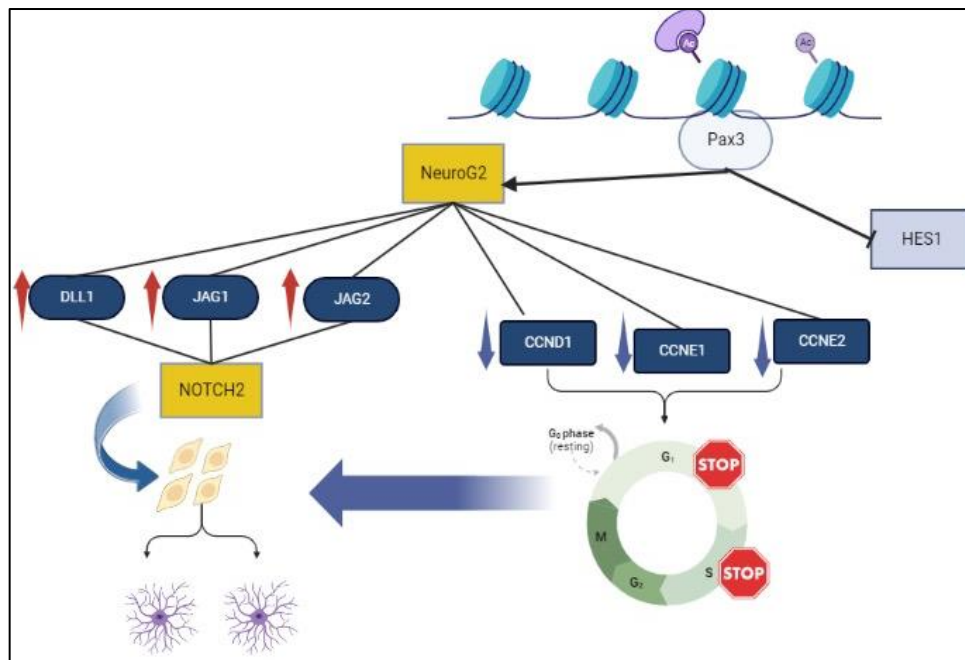


Figura 16) Vía de señalización de NeuroG2.

La acetilación de Pax3 genera la expresión de NeuroG2 y la inhibición de HES1, NeuroG2 activa la vía de señalización Notch2 a través de sus ligandos DLL1; JAG1 y JAG2 generando diferenciación celular. NeuroG2 también inhibe a las ciclinas CCND1, CCNE1/2 que controlan la entrada al ciclo celular.

### 6.1.5. Gen Alk

Este gen codifica un receptor tirosina quinasa, conocido como receptor de quinasa del linfoma anaplásico (ALK), se identificó originalmente como un miembro de la subfamilia de receptores de insulina de tirosina cinasas receptoras que adquiere capacidad de transformación cuando se trunca y se fusiona en el reordenamiento cromosómico asociado con el linfoma no Hodgkin (Janoueix-Lerosey et al., 2018; Motegi et al., 2004; Souttou et al., 2001).

Se trata de una proteína de 1620 a.a que está más estrechamente relacionada con la tirosina quinasa de los leucocitos. Los receptores de proteína kinasa K juegan un papel esencial durante el desarrollo del sistema nervioso al contribuir a la diferenciación, supervivencia y función neuronal (Motegi et al., 2004; Souttou et al., 2001). En ratones, se ha detectado en tejidos neuronales desde los días embrionarios 8 a 16.5, estas etapas corresponden a la delaminación y migración de la cresta neural (Janoueix-Lerosey et al., 2018). En etapas posnatales, tanto la proteína y el ARNm de ALK se observan en el cerebro cuando se evalúan en animales de 1 día posnatal (P1) a 2 semanas de edad (P14). En ratones más viejos, los niveles de expresión disminuyen (Wulf et al., 2021). Análisis de hibridación *in situ*, han demostrado que ALK se expresa en gran medida en regiones específicas del NSC, incluido el diencefalo, el mesencefalo y la mitad ventral de la medula espinal, después del nacimiento la expresión persiste en algunas regiones como el tálamo, el bulbo olfatorio y el mesencefalo (Motegi et al., 2004).

La activación de ALK depende de la unión del ligando, lo que conduce a la activación y transfosforilación de residuos de tirosina en el dominio de tirosina quinasa (TK)

(Wulf et al., 2021). Esta activación promueve el crecimiento de neuritas en células cultivadas (Motegi et al., 2004).

Una vez activadas las tirosinas fosforiladas (py) pueden funcionar como sitios de acoplamiento para objetivos río abajo como Shc y p55γ. p55γ es una subunidad reguladora de PI3K y su activación conduce a una mayor fosforilación de AKT. La unión de Shc a py -ALK conduce a la activación de la vía MAPK/ERK y aumenta la fosforilación de ERK1/2, esta vía se utiliza como lectura de actividad de ALK. La ALK activada (pY-ALK) se puede encontrar en las células de la cresta neural que migran y se ha demostrado que es importante en la proliferación de éstas (Stoica et al., 2001; Wulf et al., 2021). (Figura 17)

La activación de ALK lleva a la activación de MYCN, que es factor de transcripción expresado temprano durante la inducción de la cresta neural y se cree que promueve la expansión celular durante el desarrollo simpatoadrenal murino normal (Khudyakov & Bronner-Fraser, 2009). (Figura 17)

ALK también desempeña un papel crucial en el desarrollo de la cresta neural. En el desarrollo normal, las células de la cresta neural se originan del tubo neural dorsal, experimentan una transición a un estado mesenquimal, migran lateralmente o hacia la aorta dorsal, y se especifican en células progenitoras simpaticoadrenales (SAP) o progenitoras de células de Schwann (SCP), que darán lugar a neuronas simpáticas o células cromafines. La forma activada de ALK (pY-ALK) se encuentra en las células migratorias de la cresta neural, siendo crucial para la proliferación de las células SAP, pero menos importante a medida que se diferencian en neuronas simpáticas (Wulf et al., 2021) (ver Figura 17).

En los neuroblastomas existe una sobre expresión de ALK, lo que se ve traducido a un aumento del comportamiento migratorio durante la migración de las células de la cresta neural.

En el modelo *taiep*, la sobre expresión de ALK, podría estar vinculada con un retardo en las olas migratorias de NSC en el cerebro, ya que como se mencionó anteriormente, la activación de ALK es necesaria para la migración de la cresta neural (Janoueix-Lerosey et al., 2018). Además, que podría promover un estado proliferativo de las células cerebrales, quizá en requerimiento de células de la microglía y astrocitos que median el proceso inflamatorio.

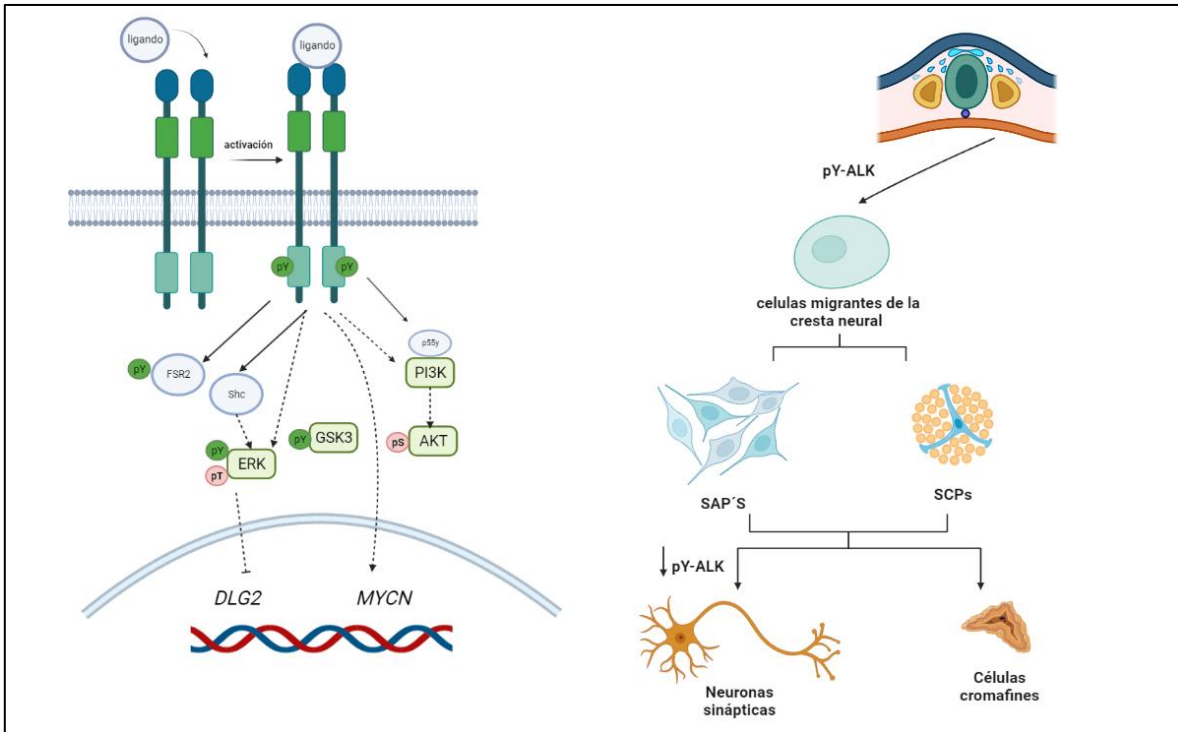


Figura 17) Vía de señalización de ALK.

Izquierda, La activación de ALK depende de la unión del ligando, lo que conduce a la activación y transfosforilación de residuos de tirosina en el dominio de tirosina quinasa. Una vez activadas las tirosinas fosforiladas (pY) pueden funcionar como sitios de acoplamiento para objetivos río abajo como Shc y p55y. p55y es una subunidad reguladora de PI3K y su activación conduce a una mayor fosforilación de AKT. La unión de Shc a pY-ALK conduce a la activación de la vía MAPK/ERK y a una mayor fosforilación de ERK. ALK lleva a la activación de MYCN, que es factor de transcripción expresado temprano durante la inducción de la cresta neural. Izquierda En el desarrollo, las células de la cresta neural se originan del tubo neural dorsal, experimentan una transición a un estado mesenquimal, y se especifican en células progenitoras simpatoadrenales (SAP) o progenitoras de células de Schwann (SCP), que darán lugar a neuronas simpáticas o células cromafines. pY-ALK es crucial para la proliferación de las células SAP.

### 6.1.6. Neurod1 y Hes1

NEUROD1, también identificado como Diferenciación Neurogénica 1, cumple una función esencial en el complicado proceso de neurogénesis. Pertenece a la familia fundamental de factores de transcripción hélice-bucle-hélice (bHLH) y desempeña un rol destacado en la expresión de genes y en la diferenciación neuronal. Su principal tarea consiste en dirigir la diferenciación de las células progenitoras neurales hacia neuronas maduras (Pataskar et al., 2016).

Investigaciones, como la llevada a cabo por (Cho et al., 2014), han proporcionado información sobre la estructura de NEUROD1. Se destaca su dominio hélice-bucle-hélice (bHLH), que se une a secuencias específicas de ADN conocidas como motivos E-box en las regiones reguladoras de los genes blanco. Esto habilita a NEUROD1 para ajustar la expresión génica relacionada con la neurogénesis, especialmente en las etapas finales del proceso, facilitando así la diferenciación de células progenitoras neurales en neuronas especializadas.

Durante el desarrollo de la corteza cerebral, hay pruebas de que Neurod1 se expresa en células neuronales en fases tanto mitóticas como postmitóticas tempranas. Estas células están ubicadas en la zona subventricular (SVZ), una región que alberga progenitores amplificadores del tránsito, desempeñando un papel fundamental en la generación de la mayoría de las neuronas excitadoras que configuran la corteza madura. Posteriormente, en el periodo posnatal, la expresión de Neurod1 persiste en la corteza cerebral, especialmente en la mayoría de las neuronas piramidales excitadoras que forman las capas superiores de la corteza. Además, durante el proceso de desarrollo de la neocorteza, se ha confirmado que Neurod1 impulsa la diferenciación final de células progenitoras hacia neuronas, aunque se observa una jerarquía en la activación secuencial de factores de transcripción que controlan la transición de células precursoras a neuronas piramidales diferenciadas. También se ha evidenciado la capacidad de Neurod1 para inducir la diferenciación neuronal terminal (Tutukova et al., 2021).

Asimismo, estudios adicionales llevados a cabo previamente (Gao et al., 2009), sugieren que NEUROD1 muestra una actividad destacada en la diferenciación de

neuronas glutamatérgicas, subrayando su función reguladora en la formación de subtipos neurales esenciales.

La regulación precisa de la expresión temporal de NEUROD1 durante la neurogénesis garantiza su influencia específica en la determinación del destino de las células progenitoras neurales, lo que contribuye a la generación de una diversidad de subtipos neuronales (Y. H. E. Heng et al., 2014).

De igual manera, debido a las funciones y características previamente mencionadas inherentes a este gen, se puede inferir que la presencia de modificaciones en la expresión o función de NEUROD1 está relacionada con trastornos neurológicos. La desregulación de NEUROD1 ha sido vinculada a ciertos tipos de epilepsia y trastornos del desarrollo neurológico (Pacary et al., 2011). Este estudio subraya la importancia de NEUROD1 en equilibrar la diferenciación neuronal y la proliferación de células progenitoras, insinuando que las alteraciones en este equilibrio podrían contribuir a trastornos neurológicos, a menudo asociados con factores genéticos o ambientales.

Durante el desarrollo cerebral, las proteínas Hes (Hairy and Enhancer of Split), específicamente Hes1 y Hes5, actúan como represores cruciales de la diferenciación de las células madre neurales (NSC), inhibiendo genes proneurales como *Ascl1* y *Neurog2*, estos últimos son factores que promueven la diferenciación neuronal. (J. I.-T. Heng et al., 2010; Ohtsuka et al., 1999).

La señalización de Notch activa la expresión de los genes Hes, que, a su vez, inhiben la diferenciación de las NSC al reprimir los genes proneurales. La expresión dinámica de Hes, contrarrestando la señalización de Notch, da lugar a oscilaciones

en su expresión. Se sugiere que esta dinámica resulta en una expresión baja de factores proneurales, impulsando la progresión del ciclo celular sin inducir la diferenciación de las NSC. Por otro lado, una expresión alta y sostenida de Hes lleva a la represión completa de factores proneurales, conduciendo a la salida del ciclo celular y la entrada de las NSC en un estado inactivo (Baek et al., 2006)

En los nichos cerebrales adultos, las NSC tienden a estar predominantemente inactivas, y se desconoce cómo se regula diferencialmente el eje genético Hes-proneural durante el desarrollo cerebral y en el cerebro adulto. Observaciones previas sugieren que diferentes niveles de actividad proneural en las NSC pueden resultar en estados diferentes: inactividad, proliferación y diferenciación, cuando la actividad proneural está ausente, es intermedia/baja o es alta, respectivamente (Boareto et al., 2017)(Figura 17).

En el modelo *taiep*, la sobre expresión de Notch 2 que ya se explicó anteriormente podría, favorece un estado proliferativo para lo cual se requiere la inactivación de un estado de diferenciación de las células madre neurales mediado por Hes1. Además, la acetilación de PAX1 a que genera la activación de Neurog2 generaría también la inactivación de Hes1 (Figura 16).

La subexpresión de Neurod1 en *taiep* podría estar vinculada con la desregulación de las células glutamatérgicas que presenta el modelo *taiep* (Fuenzalida et al., 2009). Además, como se mencionó anteriormente la desregulación de Neurod1 con padecimientos del desarrollo neuronal y con epilepsia, lo cual podría tener una semejanza con las crisis de ausencia que tiene la rata *taiep*.

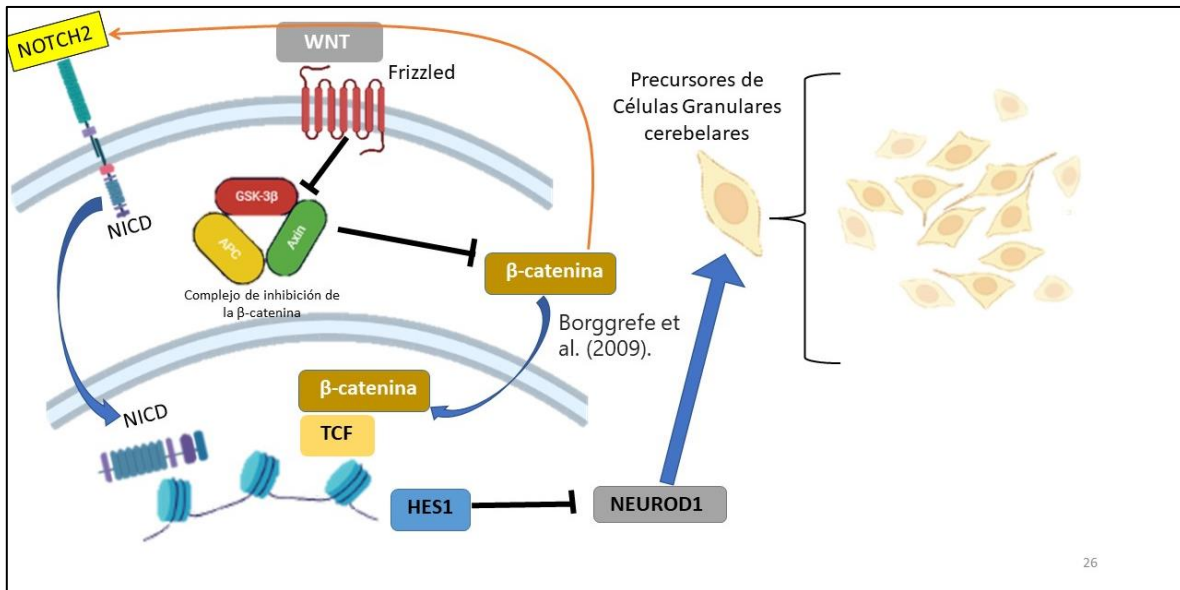


Figura 18) vías de señalización de Neurod1 y Hes1

La señalización de Notch genera la activación del dominio intracelular de Noctch (NICD), que a su vez genera la activación de factores de transcripción como HES1 el cual a través de la represión de factores como Nurod1 lleva a un estado de proliferación celular. Esta vía tiene un cruce con la vía WNT, donde la unición de WNT a los receptores Frizzled genera el incremento de la  $\beta$ -catenina intracelular, la cual a su vez tiene un efecto represor de Notch y activador de Hes1.

La función de los genes que se encuentran sobre y sub expresados se resume en la imagen 19 y tabla 3.

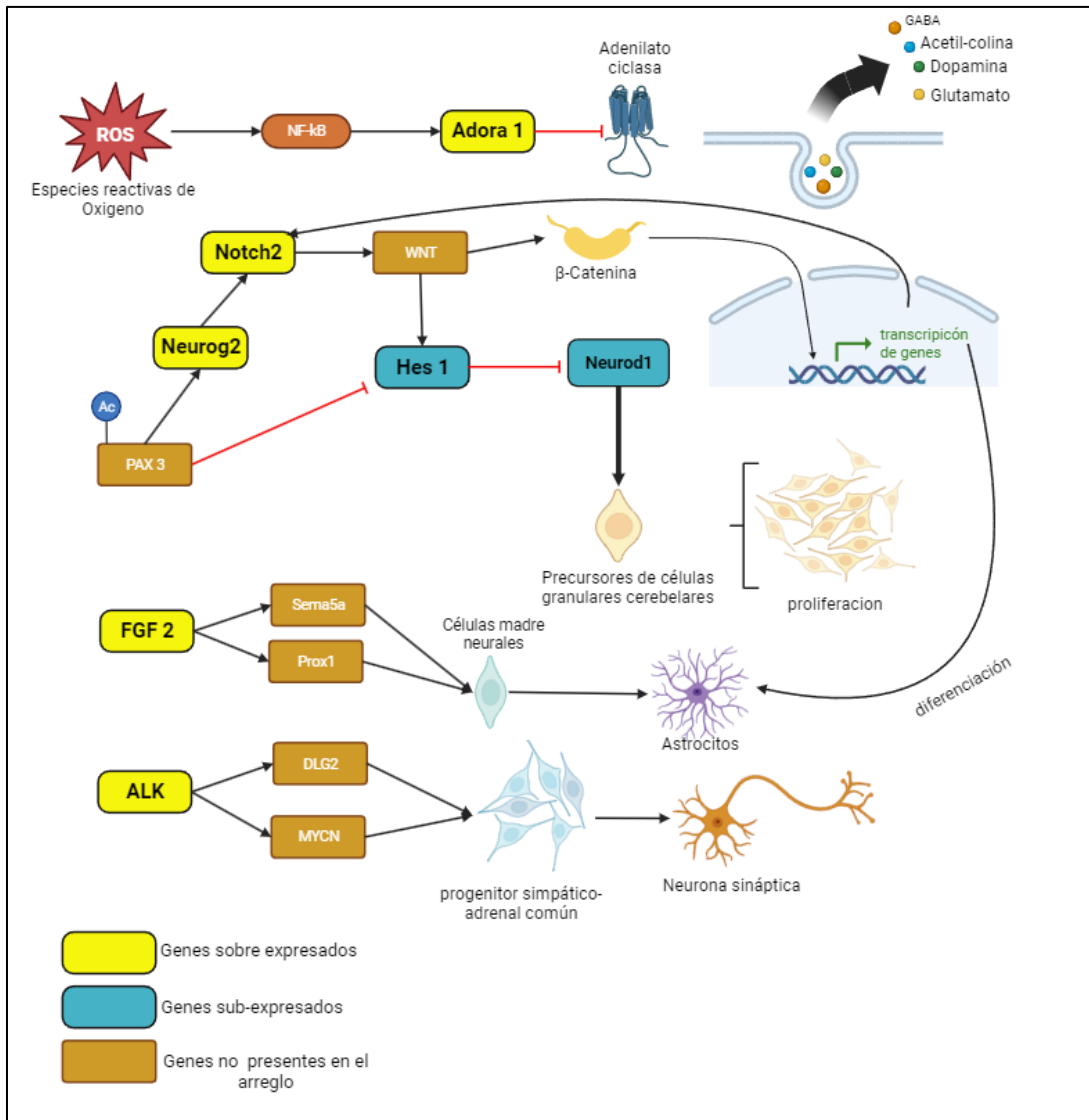


Figura 19) Perfil de genes sobre expresados y sub expresado en la rata taiep.

En amarillo se encuentran los genes sobre expresados, en azul los sub expresados y en café los genes no involucrados en el arreglo de PCR. En general en taiep, la presencia de ROS genera la activación de NK-κB que activa la expresión del ADORA1, el cual inhibe al adenilato ciclasa que previene la liberación de neurotransmisores, esto podría ser debido a un mecanismo de defensa ante estrés metabólico y la inflamación. La sobre expresión de NG2 y Notch en taiep podría ser consecuencia de un estado proliferativo del de las células neuronales, principalmente OL para producir más mielina en respuesta a la mielina que se esta perdiendo y astrocitos que median el proceso de inflamación, esto podría se consecuencia de la activación de Notch que a su vez inhibiría la expresión de factores que ayudan a la diferenciación celular como Hes y neurod1, así mismo la sub regulación de neuro D1 podría estar asociada con las crisis de ausencia que presenta el modelo taiep y con la desregulación glutamatérgica. La sobre expresión de FGF2 podría ser una respuesta a la inflamación que presenta taiep que implica un incremento de células gliales como astrocitos, finalmente la sobre expresión de ALK en el modelo taiep podría estar vinculada con un retardo en las olas migratorias de NSC en el cerebro, ya que la activación de ALK es necesaria para la migración de la cresta neural. Además, la activación de ALK podría promover un estado proliferativo de las células cerebrales, quizá en requerimiento de células de la microglía y astrocitos que median el proceso inflamatorio.

**Tabla 3) Genes afectados en el arreglo de PCR en la rata *taiep* en P15**

Gen	Proteína codificante	Función
adora1	receptor de adenosina A1	Inhibe a la adenil ciclasa por actividad mediada por la proteína g, lo que genera una inhibición de la liberación de glutamato; acetilcolina, dopamina y GABA. La supresión de la liberación de glutamato mediada por el receptor de adenocina A 1 contribuye a la eficacia neuroprotectora de la adenosina.
Notch2	receptor Notch2	Los miembros de la familia Notch desempeñan un papel en el proceso de desarrollo celular afecta la implementación de programas de diferenciación, proliferación y apoptosis.
Neurog2	Neurogenina 2	Es un factor de transcripción de importancia para la diferenciación y supervivencia de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. La sobreexpresión de Neurog2 induce la conversión de astrocitos en neuronas en múltiples regiones del cerebro como mesencéfalo y médula espinal.
Fgf2	factor 2 de crecimiento de fibroblastos	Se ha implicado en el desarrollo del sistema nervioso. En el SNC adulto, FGF2 se expresa en SVZ y en SGZ y se ha implicado en el control de la neurogénesis adulta basada en cambios en la proliferación. y diferenciación de células progenitoras y madre neurales adultas. En la SVZ, se encontró que FGF2 se expresaba en gran medida en células positivas para proteína ácida fibrilar glial (GFAP).
ALK	Receptor tirosina quinasa	ALK desempeña un papel crucial durante el desarrollo del sistema nervioso, contribuyendo a la diferenciación, supervivencia y función neuronal. Se expresa en etapas embrionarias y posnatales en diversas regiones del sistema

		nervioso central y se activa por la unión del ligando, lo que desencadena cascadas de señalización que influyen en la diferenciación de células progenitoras hacia neuronas simpáticas.
Hes1	Codifica a una proteína que pertenece a la familia básica de factores de transcripción hélice-bucle-hélice	Regula el mantenimiento y la proliferación de células madre/progenitoras neurales como un efector esencial de la vía de señalización de Notch. Se ha demostrado que la inactivación de Hes1 puede disminuir la entrada GABAérgica y aumentar la excitabilidad neuronal en la amígdala. También la inactivación de Hes1 puede aumentar la entrada de calcio mediada por GluR1 y, por lo tanto, mejorar la excitabilidad de las neuronas
Neuro D1	Diferenciación Neurogénica 1	Su función principal es guiar la diferenciación de células progenitoras neurales hacia neuronas maduras y tiene un papel clave en la formación de subtipos neuronales, especialmente en neuronas glutamatérgicas. Sus alteraciones se asocian con trastornos neurológicos, como epilepsia y trastornos del desarrollo neurológico, destacando su importancia en el equilibrio entre diferenciación neuronal y proliferación de células progenitoras.

*\*Los cuadros en amarillo son los genes sobre expresados, en azul los genes sub expresados.*

## 6.2. Análisis Histológico

### 6.2.1. OLIG2

Como se indicó previamente, la mutación en la rata *taiep* conlleva a la acumulación de microtúbulos en los oligodendrocitos, afectando el transporte de proteínas y RNA (Duncan et al., 1992; Song et al., 1999, 2003). Aunque los OPC en la rata *taiep* muestran capacidad de remielinización en condiciones de inflamación aguda (Foote & Blakemore, 2005), los procesos de estrés oxidativo y astrogliosis han demostrado ejercer un efecto inhibitorio en este proceso. Por tal motivo, es crucial comprender la expresión de marcadores de OPC en la rata *taiep*, siendo Olig2 uno de ellos.

En tanto que para el Factor de transcripción de oligodendrocitos 2 (Olig2), el gen que codifica a la proteína se encuentra en 21q22.11, expresándose en núcleo y citoplasma de los oligodendrocitos. Este gen codifica un factor de transcripción hélice-bucle-hélice básico en las células oligodendrogiales del cerebro. La proteína es un regulador esencial del destino de las células progenitoras neuroectodérmicas ventrales durante el periodo embrionario. Por su ubicación cromosómica, ha sugerido que juega un papel en los déficits de aprendizaje asociados con el síndrome de Down (Szu et al., 2021).

Olig2, participa en la diferenciación de neuronas motoras y oligodendrocitos durante el desarrollo en el SNC (Park et al., 2018).

Los genes de factor de transcripción básico helix-loop-helix (bHLH), Olig1 y Olig2 son importantes para el desarrollo de oligodendrocitos (Ju et al., 2016). Sin embargo, también es expresado en precursores neuronales que dan origen a las células de Purkinje en el cerebelo (Ju et al., 2016), que son derivadas de la zona

ventricular cerebeloso por la expresión de Pax2, junto con otros genes como son Mash1, Ngn1, Ngn2, NeuroD1, Gsx1 y Olig1, 2 localizados en diferentes lugares. Además, Olig2 también es expresado en células precursoras NG2, que dan origen a las células de Bergman en el cerebelo (Chung et al., 2013). Estos reportes sugieren que la marca de Olig2 en el cerebelo pudiera ser principalmente precursores/oligodendrocitos, sin embargo, las células positivas a Olig2 en la capa de Purkinje, pudieran ser células precursoras de Purkinje o células de Bergman.

Olig1 y Olig2 juegan un importante papel en regular los procesos de proliferación, diferenciación y remielinización durante un proceso de epilepsia (Luo et al., 2015).

En un proceso inflamatorio agudo, se ha reportado que Olig1 y Olig2 son afectados y con ello existe déficit en el proceso de mielinización o remielinización, causando un déficit neurológico (Huang et al., 2020). Sin embargo, durante un proceso inflamatorio crónico, se han encontrado células expresando Olig1 y Olig2 en los sitios de desmielinización, no involucradas a la pérdida de mielina por los efectos de inflamación sobre la reactividad contra los OPC, donde la microglía participa en mecanismos de remielinización y protege al tejido cerebral contra sustancias citolíticas (Glezer et al., 2006). Esto sugeriría que existen otros mecanismos involucrados en los OPC que impiden la remielinización.

En la rata *taiep* la migración y posicionamiento de las células positivas a Olig2, se vieron afectados en las regiones cerebrales. Se sabe que los oligodendrocitos cerebelosos provienen del cerebro medio ventral que migran al cerebelo (Mecklenburg et al., 2011), relacionados con la expresión de Sox9, al disminuir este

se diferencian hacia células de Purkinje e interneuronas GABAérgicas, pero no es afectada la producción de astrocitos (Hashimoto et al., 2016; Vong et al., 2015).

Un estudio preliminar ha mostrado que en la rata *taiep*, al mes de edad, todavía existen células en migración localizadas en el parénquima de la corteza cerebelosa, sugiriendo un proceso tardío de migración (datos no publicados). Esto pudiera ser la causa de que las células no se encuentren ordenadas en su lugar, o que exista una falla en la distribución. En nuestros hallazgos, la taurina mejoró el proceso de migración y posicionamiento de las células en distintas regiones, tomando en cuenta que la neurogénesis en la VZ y la SVZ está influenciada por los receptores GABA<sub>A</sub> y la activación de los receptores GABA<sub>A</sub> controla directamente la migración neuronal y estos receptos pueden ser activados por taurina (Furukawa et al., 2014; Kilb & Fukuda, 2017). Este hallazgo es congruente con los experimentos de (Sturman et al., 1985b, 1985a), donde la privación de taurina en estadios embrionarios de gatos condujo alteraciones en la formación cerebelar y la cual fue corregida con la administración de taurina, aunado a esto, *in vitro* la deficiencia de taurina en cultivos cerebelares de ratones reduce la migración de neuronas (T. Maar et al., 1995; T. E. Maar et al., 1998). Por otra parte, ha sido reportado que la taurina es liberada en las terminales de las proyecciones de los astrocitos, que interactúa con los receptores de glicina y GABA<sub>A</sub>, el cual causa un efecto inhibitorio en receptores glutamatérgicos (Walz, 2002), involucrados en los procesos de proliferación, diferenciación y maduración de los OPC.

Los OPCs reciben interacciones con las neuronas a través de los receptores glutamatérgicos, principalmente los de tipo AMPA, que se requieren para el

desarrollo cerebral. Debe haber un contacto sináptico entre neuronas y oligodendrocitos para producir la proliferación, diferenciación y maduración de los oligodendrocitos (Bergles et al., 2000; Moura et al., 2022). La entrada de calcio al OPC promueve la proliferación y la migración (Bergles et al., 2000; Seifert & Steinhäuser, 1995). A diferencia, los receptores NMDA disminuyen en los OPC localizados en la materia gris (Spitzer et al., 2019). Los receptores de GABA causan un efecto despolarizante en OPCs (Lin & Bergles, 2004; Tanaka et al., 2009). Los OPCs contienen receptores GABA<sub>A</sub>, a diferencia de astrocitos y NG2 que no responde a agonistas GABA<sub>A</sub> (Labrada-Moncada et al., 2020). Esto nos sugiere que la taurina al ser un agonista GABAérgico podría estar influyendo en la proliferación, diferenciación y maduración de los OPCs. Derivados de taurina han mostrado tener un efecto modulador de glutamato y GABA en un modelo de encefalomiелitis aguda experimental, ofreciendo un uso prometedor en la terapia contra la esclerosis múltiple (Sternberg et al., 2012).

En estudios previos se ha demostrado que CXCL1 en el cerebro de la rata *taiep* se encuentra disminuido, lo que indicaría que los procesos de proliferación, diferenciación, maduración y migración se encuentran afectados (Soto-Rodriguez et al., 2015). En el cerebelo de la rata *taiep* se han reportado procesos de estrés nitrosativo (Leon-Chavez et al., 2006) y, del mismo modo en condiciones *in vitro*, las células gliales muestran una presensibilización, por lo que, respondería con mayor exacerbación ante un daño externo (León-Chávez et al., 2003). La acción de taurina pudiera ser debido a su acción antioxidante, causando una disminución de daño en las células de los oligodendrocitos y su mielinización.

El puente de Varolio fue la única región que mostró un incremento en el número de células Olig2+ en ratas macho que recibieron taurina prenatal (Figura 2). Se sabe que en esta región ocurre proliferación celular posnatalmente, y existe una alta expresión del factor de transcripción Olig2, indicando un linaje de oligodendrocitos (Tate et al., 2015). Estos oligodendrocitos son progenitores que expresan Sox2(+) Olig2(+), (Lindquist et al., 2016), y están involucrados en el proceso de mielinización en la región de la materia blanca. También es posible que estos precursores se produzcan antes de nacer, migren y se diferencien postnatalmente (Tate et al., 2015). Esta región es importante en la transmisión sensorial y motora del cerebro anterior al cerebelo, es esencial en la respiración, sueño, movimiento de ojos, audición, sensación del movimiento, postura y mantenimiento de la conciencia (Tate et al., 2015), el cual se ve reflejado en el mejoramiento de las conductas motoras en la rata *taiep* tratadas con taurina realizadas por (Vargas-Castro et al., 2021). El incremento de Olig2 observado en el puente de Varolio tras la administración de taurina, y su relación con el incremento de células BrdU+ reportado por (Vargas-Castro et al., 2021), sugiere que las conductas motoras son mejoradas en la rata *taiep* y que la taurina pudiera también mejorar los trastornos de sueño y crisis de ausencia observados en edades adultas (Eguibar & Cortés, 2010; Prieto et al., 1991).

En el hipocampo no se encontraron diferencias significativas en el número de células OLIG2+ al mes de edad en la rata *taiep* (figura 6). Se ha reportado en un modelo de epilepsia en ratas adultas, que existe una disminución de mielina y de

oligodendrocitos, pero un incremento de precursores de oligodendrocitos como un intento de remielinización (Luo et al., 2015). Por otra parte, pacientes diagnosticados con esquizofrenia se ha encontrado una disminución de oligodendrocitos a nivel morfológico pero no existe reducción de la presencia de células positivas a Olig1 o Olig2 (Falkai et al., 2016). Posiblemente en la rata *taiep* podría existir un comportamiento celular semejante, con una disminución de OL maduros productores de mielina, sin alteraciones en la presencia de la marca Olig2 y posiblemente sin alteraciones en Olig1, demostrando la presencia de oligodendrocitos que no son capaces de mielinizar.

El cuerpo calloso es una región que conecta el hemisferio izquierdo con el derecho, sus funciones principales son transferir la información sensorial, motora y cognitiva entre hemisferios, es una región altamente inervada por fibras nerviosas, se ha reportado que son aproximadamente 200 millones de fibras mielinizadas (Goldstein et al., 2023). En el modelo *taiep*, la hipomielinización no es tan severa a esta edad, por lo que, no se encontró diferencias en el número de células Olig2+.

En nuestro experimento, la taurina parece haber tenido un efecto diferencial dependiente de la región, principalmente puente de Varolio de ratas *taiep* machos (Figura2), sin embargo, en las otras regiones cerebrales pudieran ser otros los mecanismos implicados, como es el tipo antiinflamatorio. Se conoce que la taurina modula la liberación de calcio a nivel periférico y central (Curran & Marcziński, 2017), por lo que, la taurina pudiera estar mejorando las funciones periféricas en la rata *taiep*. Además de que se ha encontrado que la liberación de taurina es diferente en distintas regiones del cerebro, siendo el tallo cerebral una región que se

caracteriza por la liberación de taurina como un mecanismo de protección contra el daño celular (Saransaari & Oja, 2006), esto contribuiría a la mejora en la actividad motora. Adicionalmente, se ha reportado que en las células de Purkinje cerebelosas de la rata *taiep* presentan una afectación de los canales de calcio asociados con la ataxia (Black et al., 1999), por lo que, la taurina pudiera estar mejorando su acción y disminuyendo su ataxia, que se ve reflejado por un mejoramiento del desempeño la escala Irvine, Beatties y Bresnahan (IBB) con la cual se puede evaluar el grado de recuperación motora en extremidades inferiores (Vargas-Castro et al., 2021).

Los efectos antioxidantes de la taurina son encontrados en el cerebro durante su desarrollo, particularmente en el hipocampo adulto y el cerebelo (Shivaraj et al., 2012; Suárez et al., 2016). Existen reportes de que la taurina actúa en la proliferación de células precursoras neurales y en procesos sinaptogénicos en regiones cerebrales, favoreciendo la memoria a largo plazo (Shivaraj et al., 2012), sin embargo, la rata *taiep* joven no ha mostrado déficit de memoria, y afectación en el árbol dendrítico en la región CA1 del hipocampo (Silva-Gómez et al., 2018).

Algunos efectos de la taurina es ser un agonista GABAérgico a través del receptor GABA<sub>A</sub> (Curran & Marczyński, 2017), lo que disminuiría el efecto excitotóxico del glutamato (Oja & Saransaari, 2013), reportado como un incremento asincrónico del tono glutamatérgico en el hipocampo en la rata *taiep* (Bonansco et al., 2007; Fuenzalida et al., 2009). La taurina también actúa a nivel de las neuronas dopaminérgicas, disminuyendo la dopamina extracelular en el estriado (Curran & Marczyński, 2017) y en las neurona colinérgicas incrementando la actividad acetilcolinesterasa, restaurando la superóxido dismutasa (SOD) y catalasa,

conllevando a una mejora en la actividad locomotora, restaurando el déficit en la geotaxia negativa (Adedara et al., 2017), esto podría ocurrir en nuestro modelo dada la mejora en la actividad motora observada previamente en nuestro grupo de trabajo (Vargas-Castro et al., 2021). Esto es congruente con el efecto de taurina en la memoria espacial, donde Lu y colaboradores (Lu et al., 2014) demostraron a través de la disminución la latencia de escape en la prueba del laberinto acuático de Morris, que la administración de taurina restauraba la capacidad de aprendizaje y memoria deteriorada causada por la exposición excesiva al manganeso.

Estudios previos, han encontrado que la suplementación de taurina puede mejorar el metabolismo neuronal, relacionado a las células gliales, esto fue a través de la N-acetil aspartato (NAA)/creatina y glutamato en el hipocampo en ratas inmaduras, incrementando el número de células Neun+, disminuyendo la expresión de GFAP (Fang et al., 2022). Por lo que, la administración prenatal promovió la proliferación y activación de factores neurotróficos en el cerebro fetal de rata en un modelo de restricción de glucosa intrauterina, actuando la vía PKA-CREB, incrementando el número de neuronas (J. Liu et al., 2013), así como inhibiendo los factores de la familia de Rho-ROCK, lo que mejora la proliferación de células madre neural (J. Liu et al., 2015; Wang et al., 2018). La acción de la taurina ha sido en prevenir el daño de la vaina de mielina es promoviendo la sobrevivencia de las células madres vía NGF/Akt/GSK3 $\beta$  (K. Li et al., 2019).

Las acciones antioxidantes de taurina en la rata *taiep* fueron disminuir el NO y MDA+4-HDA, incrementar la proliferación y promover la mielinización, así como promover el incremento de factores de crecimiento, aunque de manera dependiente

de la región y de la edad, siendo las edades jóvenes las más favorecidas (Vargas-Castro et al., 2021). Esto sugiere que la taurina tiene un efecto neuroprotector, aminorando el daño patológico.

Además de las neuronas, los oligodendrocitos también consumen grandes cantidades de metabolitos tales como glucosa y lactato, un déficit de éstos causa alteraciones en la síntesis de mielina y remielinización (Rosko et al., 2019). La rata *taiep* pudiera tener afectado el metabolismo energético debido a su problema motor, contribuyendo con una alteración en el proceso de remielinización. El lactato es proporcionado por el astrocito, este puede ser recapturado por axones de neuronas motoras. A su vez, el lactato es convertido en piruvato y transportado a la mitocondria para producir ATP; los oligodendrocitos también pueden capturar la glucosa y producir piruvato. La taurina contribuye en la estabilidad energética en el oligodendrocito, junto con creatina, de esta forma así estimula la síntesis de mielina (Rosko et al., 2019).

La taurina tiene importante acción en los oligodendrocitos, estabiliza la fosforilación oxidativa en el músculo y corazón, disminuye el estrés oxidativo, disminuye el estrés del retículo endotelial, incrementa las acciones antiapoptóticas como son incrementar Bcl-2, reducir la liberación de citocromo c y la activación de caspasa-3. Además, incrementa la diferenciación de oligodendrocitos y la maduración de los mismos (Beyer et al., 2018).

La taurina puede incrementar la serina en los oligodendrocitos, que es requerida para iniciar la mielinización, debido que es requerida en la síntesis de componentes de glicosfingolípidos (Beyer et al., 2018).

Por otro lado, en este trabajo, las ratas *taiep* hembra mostraron un efecto diferencial con respecto a los machos. Se sabe que la taurina promueve la síntesis de estrógenos en las células granulosas ováricas (L. Li et al., 2022), el desarrollo folicular, la maduración del ovocito, fertilización (Mu et al., 2019), restaura la deficiencia de estrógenos y colesterol en el hueso (Choi, 2017), incrementa la respuesta sexual y habilidad de montaje en ratas viejas (Yang et al., 2013). En el SNC, se ha visto que el estradiol incrementa los potenciales evocados de K<sup>+</sup> por el GABA, sin afectar al glutamato y taurina (Hu et al., 2006). Además, la taurina ha mostrado tener un efecto antiepiléptico (Mutani et al., 1974). Mientras que en el macho promueve la movilidad del espermatozoides y reduce el daño mitocondrial (Rezaee-Tazangi et al., 2020). Los resultados previos en la rata *taiep*, mostraron que las ratas *taiep* hembras no mostraban un estrés nitrosativo como los machos (Gómez-Díaz, 2017).

## 7. Conclusión

En la rata *taiep* a los 15 días de edad se encuentran sobre expresados los genes Adora1, Notc2, Neurog2, Fgf2 y ALK mientras que los genes Hes1 y Neurod1 se encuentran sub expresados, posiblemente asociado con el estado proliferativo hacia la astrocitosis que presenta este modelo.

La administración de taurina en el modelo *taiep* tuvo un efecto variable sobre la expresión de la marca OLIG2, en distintas regiones cerebrales y en el sexo de las ratas. En ratas *taiep* macho solo generó un incremento de la expresión de la marca Olig2 en el puente de Varolio con respecto a las ratas *taiep* sin tratamiento. En el resto de las áreas cerebrales estudiadas no hubo una diferencia estadísticamente significativa. En el lóbulo VI del cerebelo de ratas *taiep* macho se observa desorganización en la capa de células de Purkinje, mientras que en las ratas *taiep* tratadas con taurina se observa esta capa con un orden similar a las ratas SD.

En las ratas *taiep* hembra tratadas con taurina se observa una disminución de la marca Olig2 en el cerebelo. Se observa un incremento de la presencia de la marca en el lóbulo VI de las ratas tratadas con taurina con respecto a las ratas *taiep* sin tratar. En el cuerpo caloso de ratas *taiep* tratadas con taurina se observó un incremento en la presencia de la marca con respecto a las ratas *taiep* sin tratamiento. Los efectos variables de la administración de taurina en la expresión de Olig2 pueden atribuirse al sexo de las ratas y a las regiones cerebrales evaluadas.

En conclusión, la rata *taiep* presenta una alteración en la regulación de los genes involucrados en el proceso de neurogénesis, conllevando a un proceso de astrogliosis y neuroprotección ante el incremento de un desequilibrio neuroquímico.

Además, que el tratamiento con taurina causó un incremento de células Olig2+ en el puente de Varolio y corrigió el posicionamiento de las células en las regiones cerebrales, que pudiera ser debido a su acción antioxidante y antiinflamatoria que permiten la recuperación motora reportada previamente.

## 8. Perspectivas

- Realizar estudios histológicos del efecto de la administración de taurina en la microglía, microglía M2, astrocitos, neuronas.
- Analizar cambios en la citoarquitectura de la corteza cerebelar de la rata *taiep* y en la rata *taiep* tratada con taurina.
- Cuantificar la expresión de genes y proteínas relacionados con el desarrollo cerebral en la rata *taiep* tratadas con taurina.
- Estudiar el efecto de la taurina en el temblor de la rata *taiep*.

## 9. Bibliografía

- Adachi, T., Miyashita, S., Yamashita, M., Shimoda, M., Okonechnikov, K., Chavez, L., Kool, M., Pfister, S. M., Inoue, T., Kawauchi, D., & Hoshino, M. (2021). Notch Signaling between Cerebellar Granule Cell Progenitors. *ENeuro*, 8(3). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0468-20.2021>
- Adedara, I. A., Olabiyi, B. F., Ojuade, T. D., Idris, U. F., Onibiyo, E. M., & Farombi, E. O. (2017). Taurine reverses sodium fluoride-mediated increase in inflammation, caspase-3 activity, and oxidative damage along the brain–pituitary–gonadal axis in male rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 95(9), 1019–1029. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2016-0641>
- Alata, M., González-Vega, A., Piazza, V., Kleinert-Altamirano, A., Cortes, C., Ahumada-Juárez, J. C., Eguibar, J. R., López-Juárez, A., & Hernandez, V. H. (2021). Longitudinal Evaluation of Cerebellar Signs of H-ABC Tubulinopathy in a Patient and in the taiep Model. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.702039>
- Alexander, W. S. (1949). PROGRESSIVE FIBRINOID DEGENERATION OF FIBRILLARY ASTROCYTES ASSOCIATED WITH MENTAL RETARDATION IN A HYDROCEPHALIC INFANT. *Brain*, 72(3), 373–381. <https://doi.org/10.1093/brain/72.3.373>
- Baek, J. H., Hatakeyama, J., Sakamoto, S., Ohtsuka, T., & Kageyama, R. (2006). Persistent and high levels of Hes1 expression regulate boundary formation in

the developing central nervous system. *Development*, 133(13), 2467–2476.  
<https://doi.org/10.1242/dev.02403>

Barua, M., Liu, Y., & Quinn, M. R. (2001). Taurine Chloramine Inhibits Inducible Nitric Oxide Synthase and TNF- $\alpha$  Gene Expression in Activated Alveolar Macrophages: Decreased NF- $\kappa$ B Activation and I $\kappa$ B Kinase Activity. *The Journal of Immunology*, 167(4), 2275–2281.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.4.2275>

Berger, J., Forss-Petter, S., & Eichler, F. S. (2014). Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie*, 98, 135–142.  
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.11.023>

Bergles, D. E., Roberts, J. D. B., Somogyi, P., & Jahr, C. E. (2000). Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature*, 405(6783), 187–191. <https://doi.org/10.1038/35012083>

Bertrand, N., Castro, D. S., & Guillemot, F. (2002). Proneural genes and the specification of neural cell types. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(7), 517–530. <https://doi.org/10.1038/nrn874>

Beyer, B. A., Fang, M., Sadrian, B., Montenegro-Burke, J. R., Plaisted, W. C., Kok, B. P. C., Saez, E., Kondo, T., Siuzdak, G., & Lairson, L. L. (2018). Metabolomics-based discovery of a metabolite that enhances oligodendrocyte maturation. *Nature Chemical Biology*, 14(1), 22–28.  
<https://doi.org/10.1038/nchembio.2517>

Biancheri, R., Zara, F., Bruno, C., Rossi, A., Bordo, L., Gazzerò, E., Sotgia, F., Pedemonte, M., Scapolan, S., Bado, M., Uziel, G., Bugiani, M., Lamba, L. D.,

- Costa, V., Schenone, A., Rozemuller, A. J. M., Tortori-Donati, P., Lisanti, M. P., van der Knaap, M. S., & Minetti, C. (2007). Phenotypic characterization of hypomyelination and congenital cataract. *Annals of Neurology*, *62*(2), 121–127. <https://doi.org/10.1002/ana.21175>
- Black, J. A., Fjell, J., Dib-Hajj, S., Duncan, I. D., O'Connor, L. T., Fried, K., Gladwell, Z., Tate, S., & Waxman, S. G. (1999). Abnormal expression of SNS/PN3 sodium channel in cerebellar Purkinje cells following loss of myelin in the *taiep* rat. *NeuroReport*, *10*(5), 913–918. <https://doi.org/10.1097/00001756-199904060-00004>
- Boareto, M., Iber, D., & Taylor, V. (2017). Differential interactions between Notch and ID factors control neurogenesis by modulating Hes factor autoregulation. *Development (Cambridge, England)*, *144*(19), 3465–3474. <https://doi.org/10.1242/dev.152520>
- Bonansco, C., Fuenzalida, M., Olivares, V., Molina, C., & Roncagliolo, M. (2007). Asynchronous transmission in the CA3–CA1 hippocampal synapses in the neurological mutant *taiep* rat. *Journal of Neuroscience Research*, *85*(1), 223–229. <https://doi.org/10.1002/jnr.21109>
- Borggreffe, T., Lauth, M., Zwijsen, A., Huylebroeck, D., Oswald, F., & Giaimo, B. D. (2016). The Notch intracellular domain integrates signals from Wnt, Hedgehog, TGFβ/BMP and hypoxia pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, *1863*(2), 303–313. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.11.020>

- Bradl, M., & Lassmann, H. (2010). Oligodendrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 37–53. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0601-5>
- Chen, V. S., Morrison, J. P., Southwell, M. F., Foley, J. F., Bolon, B., & Elmore, S. A. (2017). Histology Atlas of the Developing Prenatal and Postnatal Mouse Central Nervous System, with Emphasis on Prenatal Days E7.5 to E18.5. *Toxicologic Pathology*, 45(6), 705–744. <https://doi.org/10.1177/0192623317728134>
- Cho, H.-H., Cargnin, F., Kim, Y., Lee, B., Kwon, R.-J., Nam, H., Shen, R., Barnes, A. P., Lee, J. W., Lee, S., & Lee, S.-K. (2014). Isl1 Directly Controls a Cholinergic Neuronal Identity in the Developing Forebrain and Spinal Cord by Forming Cell Type-Specific Complexes. *PLoS Genetics*, 10(4), e1004280. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004280>
- Choi, M.-J. (2017). *Taurine May Modulate Bone in Cholesterol Fed Estrogen Deficiency-Induced Rats* (pp. 1093–1102). [https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2\\_87](https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2_87)
- Chung, S.-H., Guo, F., Jiang, P., Pleasure, D. E., & Deng, W. (2013). Olig2/Plp-positive progenitor cells give rise to Bergmann glia in the cerebellum. *Cell Death & Disease*, 4(3), e546–e546. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.74>
- Curiel, J., Rodríguez Bey, G., Takanohashi, A., Bugiani, M., Fu, X., Wolf, N. I., Nmezi, B., Schiffmann, R., Bugaighis, M., Pierson, T., Helman, G., Simons, C., van der Knaap, M. S., Liu, J., Padiath, Q., & Vanderver, A. (2017). TUBB4A mutations result in specific neuronal and oligodendrocytic defects that closely

- match clinically distinct phenotypes. *Human Molecular Genetics*, 26(22), 4506–4518. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx338>
- Curran, C. P., & Marczynski, C. A. (2017). Taurine, caffeine, and energy drinks: Reviewing the risks to the adolescent brain. *Birth Defects Research*, 109(20), 1640–1648. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1177>
- de Mendonça, A., & Ribeiro, J. A. (1994). Endogenous adenosine modulates long-term potentiation in the hippocampus. *Neuroscience*, 62(2), 385–390. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90373-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90373-5)
- de Mendonça, A., & Ribeiro, J. A. (1996). Adenosine and neuronal plasticity. *Life Sciences*, 60(4–5), 245–251. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(96\)00544-9](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(96)00544-9)
- de Mendonça, A., Sebastião, A. M., & Ribeiro, J. A. (1995). Control of NMDA receptors by adenosine: A new connection between coffee and excitation? *NeuroReport*, 6(8), 1079. <https://doi.org/10.1097/00001756-199505300-00001>
- Delaney, K. H., Kwiecien, J. M., Wegiel, J., Wisniewski, H. M., Percy, D. H., & Fletch, A. L. (1995). Familial dysmyelination in a Long Evans rat mutant. *Laboratory Animal Science*, 45(5), 547–553.
- DeSesso, J. M., Scialli, A. R., & Holson, J. F. (1999). Apparent lability of neural tube closure in laboratory animals and humans. *American Journal of Medical Genetics*, 87(2), 143–162. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19991119\)87:2<143::AID-AJMG6>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19991119)87:2<143::AID-AJMG6>3.0.CO;2-J)
- Doetsch, F. (2003). A niche for adult neural stem cells. *Current Opinion in Genetics & Development*, 13(5), 543–550. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2003.08.012>

- Dono, R. (1998). Impaired cerebral cortex development and blood pressure regulation in FGF-2-deficient mice. *The EMBO Journal*, *17*(15), 4213–4225. <https://doi.org/10.1093/emboj/17.15.4213>
- Duncan, I. D., Bugiani, M., Radcliff, A. B., Moran, J. J., Lopez-Anido, C., Duong, P., August, B. K., Wolf, N. I., van der Knaap, M. S., & Svaren, J. (2017). A mutation in the *Tubb4a* gene leads to microtubule accumulation with hypomyelination and demyelination. *Annals of Neurology*, *81*(5), 690–702. <https://doi.org/10.1002/ana.24930>
- Duncan, I. D., Lunn, K. F., Holmgren, B., Urba-Holmgren, R., & Brignolo-Holmes, L. (1992). The taiep rat: A myelin mutant with an associated oligodendrocyte microtubular defect. *Journal of Neurocytology*, *21*(12), 870–884. <https://doi.org/10.1007/BF01191684>
- Duncan, I. D., & Radcliff, A. B. (2016). Inherited and acquired disorders of myelin: The underlying myelin pathology. *Experimental Neurology*, *283*, 452–475. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.04.002>
- Eguibar, J. R., & Cortés, M. del C. (2010). [The myelin mutant taiep as a model for absence crisis]. *Gaceta Medica de Mexico*, *146*(1), 11–18.
- Erro, R., Hersheson, J., Ganos, C., Mencacci, N. E., Stamelou, M., Batla, A., Thust, S. C., Bras, J. M., Guerreiro, R. J., Hardy, J., Quinn, N. P., Houlden, H., & Bhatia, K. P. (2015a). H-ABC syndrome and DYT4: Variable expressivity or pleiotropy of TUBB4 mutations? *Movement Disorders*, *30*(6), 828–833. <https://doi.org/10.1002/mds.26129>

- Erro, R., Hersheson, J., Ganos, C., Mencacci, N. E., Stamelou, M., Batla, A., Thust, S. C., Bras, J. M., Guerreiro, R. J., Hardy, J., Quinn, N. P., Houlden, H., & Bhatia, K. P. (2015b). H-ABC syndrome and DYT4: Variable expressivity or pleiotropy of TUBB4 mutations? *Movement Disorders*, *30*(6), 828–833. <https://doi.org/10.1002/mds.26129>
- Falkai, P., Steiner, J., Malchow, B., Shariati, J., Knaus, A., Bernstein, H.-G., Schneider-Axmann, T., Kraus, T., Hasan, A., Bogerts, B., & Schmitt, A. (2016). Oligodendrocyte and Interneuron Density in Hippocampal Subfields in Schizophrenia and Association of Oligodendrocyte Number with Cognitive Deficits. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *10*, 78. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00078>
- Fang, Q., Liu, J., Chen, L., Chen, Q., Wang, Y., Li, Z., Fu, W., & Liu, Y. (2022). Taurine supplementation improves hippocampal metabolism in immature rats with intrauterine growth restriction (IUGR) through protecting neurons and reducing gliosis. *Metabolic Brain Disease*, *37*(6), 2077–2088. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00896-0>
- Fastbom, J., Pazos, A., & Palacios, J. M. (1987). The distribution of adenosine a1 receptors and 5'-nucleotidase in the brain of some commonly used experimental animals. *Neuroscience*, *22*(3), 813–826. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(87\)92961-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(87)92961-7)
- Florio, C., Prezioso, A., Papaioannou, A., & Vertua, R. (1998). Adenosine A 1 receptors modulate anxiety in CD1 mice. *Psychopharmacology*, *136*(4), 311–319. <https://doi.org/10.1007/s002130050572>

- Foote, A. K., & Blakemore, W. F. (2005). Repopulation of oligodendrocyte progenitor cell depleted tissue in a model of chronic demyelination. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 31(2), 105–114. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2004.00634.x>
- Fuenzalida, M., Aliaga, E., Olivares, V., Roncagliolo, M., & Bonansco, C. (2009). Developmental increase of asynchronous glutamate release from hippocampal synapses in mutant *taiep* rat. *Synapse*, 63(6), 502–509. <https://doi.org/10.1002/syn.20622>
- Furukawa, T., Yamada, J., Akita, T., Matsushima, Y., Yanagawa, Y., & Fukuda, A. (2014). Roles of taurine-mediated tonic GABAA receptor activation in the radial migration of neurons in the fetal mouse cerebral cortex. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00088>
- Gao, Z., Ure, K., Ables, J. L., Lagace, D. C., Nave, K.-A., Goebbels, S., Eisch, A. J., & Hsieh, J. (2009). Neurod1 is essential for the survival and maturation of adult-born neurons. *Nature Neuroscience*, 12(9), 1090–1092. <https://doi.org/10.1038/nn.2385>
- Garcia Octavio, & Massieu Lourdes. (2004). Interacción entre las células gliales y neuronas y su papel en la muerte y supervivencia neuronal. *Archivos de Neurociencias*, 9(1), 39–46. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-47052004000100008](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-47052004000100008)

- Garduno-Robles, A., Alata, M., Piazza, V., Cortes, C., Eguibar, J. R., Pantano, S., & Hernandez, V. H. (2020). MRI Features in a Rat Model of H-ABC Tubulinopathy. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00555>
- Gartner Leslie P. (2017). *Texto de Histología. Atlas a Color* (4th ed.). WOLTERS KLUWER.
- Glezer, I., Lapointe, A., & Rivest, S. (2006). Innate immunity triggers oligodendrocyte progenitor reactivity and confines damages to brain injuries. *The FASEB Journal*, 20(6), 750–752. <https://doi.org/10.1096/fj.05-5234fje>
- Goldman, L., & Schafer, A. (2021). *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* (26th ed., Vol. 1). ELSEVIER.
- Goldstein, A., Covington, B. P., Mahabadi, N., & Mesfin, F. B. (2023). *Neuroanatomy, Corpus Callosum*. StatPearls.
- Gómez-Díaz, R. (2017). *Efecto de la administración de taurina sobre el aprendizaje-memoria, estrés nitrosativo y expresión de quimiocinas en la rata taiep* [Master's Thesis]. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Gonzalez-Vazquez, A., Aguilar-Peralta, A.-K., Tomas-Sanchez, C., Blanco-Alvarez, V.-M., Martinez-Fong, D., Gonzalez-Barrios, J.-A., Treviño, S., Millán-Perez Peña, L., Alatraste, V., Soto-Rodriguez, G., Brambila, E., & Leon-Chavez, B. A. (2021). Taurine Increases Zinc Preconditioning-Induced Prevention of Nitrosative Stress, Metabolic Alterations, and Motor Deficits in Young Rats following Intrauterine Ischemia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1–20. <https://doi.org/10.1155/2021/6696538>

- Gritti, A., Parati, E., Cova, L., Frolichsthal, P., Galli, R., Wanke, E., Faravelli, L., Morassutti, D., Roisen, F., Nickel, D., & Vescovi, A. (1996). Multipotential stem cells from the adult mouse brain proliferate and self-renew in response to basic fibroblast growth factor. *The Journal of Neuroscience*, *16*(3), 1091–1100. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-03-01091.1996>
- Guerrero Camacho, J. L., Corona Vázquez, T., Flores Rivera, J. J., Ochoa Morales, A., Martínez Ruano, L., Torres Ramírez de Arellano, I., Dávila Ortiz de Montellano, D. J., & Jara Prado, A. (2023). Variantes del gen ABCB1 como factores de riesgo y factores moduladores de la edad de inicio en pacientes mexicanos con enfermedad desmielinizante. *Neurología*, *38*(2), 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.013>
- Gyllensten, L., & Malmfors, T. (1963). Myelination of the optic nerve and its dependence on visual function--a quantitative investigation in mice. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, *11*, 255–266.
- Hamilton, E. M., Polder, E., Vanderver, A., Naidu, S., Schiffmann, R., Fisher, K., Raguž, A. B., Blumkin, L., van Berkel, C. G. M., Waisfisz, Q., Simons, C., Taft, R. J., Abbink, T. E. M., Wolf, N. I., & van der Knaap, M. S. (2014). Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: further delineation of the phenotype and genotype–phenotype correlation. *Brain*, *137*(7), 1921–1930. <https://doi.org/10.1093/brain/awu110>
- Hashimoto, R., Hori, K., Owa, T., Miyashita, S., Dewa, K., Masuyama, N., Sakai, K., Hayase, Y., Seto, Y., Inoue, Y. U., Inoue, T., Ichinohe, N., Kawaguchi, Y., Akiyama, H., Koizumi, S., & Hoshino, M. (2016). Origins of oligodendrocytes in

the cerebellum, whose development is controlled by the transcription factor, Sox9. *Mechanisms of Development*, 140, 25–40. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2016.02.004>

Heath, P. R., & Shaw, P. J. (2002). Update on the glutamatergic neurotransmitter system and the role of excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*, 26(4), 438–458. <https://doi.org/10.1002/mus.10186>

Heberden, C. (2017). Sex steroids and neurogenesis. *Biochemical Pharmacology*, 141, 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.05.019>

Heng, J. I.-T., Chariot, A., & Nguyen, L. (2010). Molecular layers underlying cytoskeletal remodelling during cortical development. *Trends in Neurosciences*, 33(1), 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.09.003>

Heng, Y. H. E., McLeay, R. C., Harvey, T. J., Smith, A. G., Barry, G., Cato, K., Plachez, C., Little, E., Mason, S., Dixon, C., Gronostajski, R. M., Bailey, T. L., Richards, L. J., & Piper, M. (2014). NFIX Regulates Neural Progenitor Cell Differentiation During Hippocampal Morphogenesis. *Cerebral Cortex*, 24(1), 261–279. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs307>

Hernández-Benítez, R., Pasantes-Morales, H., Saldaña, I. T., & Ramos-Mandujano, G. (2010). Taurine stimulates proliferation of mice embryonic cultured neural progenitor cells. *Journal of Neuroscience Research*, 88(8), 1673–1681. <https://doi.org/10.1002/jnr.22328>

Hernández-Benítez, R., Ramos-Mandujano, G., & Pasantes-Morales, H. (2012). Taurine stimulates proliferation and promotes neurogenesis of mouse adult

- cultured neural stem/progenitor cells. *Stem Cell Research*, 9(1), 24–34.  
<https://doi.org/10.1016/j.scr.2012.02.004>
- Holmgren, B., Urbá-Holmgren, R., Riboni, L., & Vega-Saenzdemiera, E. C. (1989). *Sprague Dawley Rat Mutant with Tremor, Ataxia, Tonic Immobility Episodes, Epilepsy and Paralysis Materials and Methods*.
- Hu, M., Watson, C. J., Kennedy, R. T., & Becker, J. B. (2006). Estradiol attenuates the K<sup>+</sup>-induced increase in extracellular GABA in rat striatum. *Synapse*, 59(2), 122–124. <https://doi.org/10.1002/syn.20221>
- Huang, P., Chen, X., Hu, X., Zhou, Q., Lin, L., Jiang, S., Fu, H., Xiong, Y., Zeng, H., Fang, M., Chen, C., & Deng, Y. (2020). Experimentally Induced Sepsis Causes Extensive Hypomyelination in the Prefrontal Cortex and Hippocampus in Neonatal Rats. *Neuromolecular Medicine*, 22(3), 420–436.  
<https://doi.org/10.1007/s12017-020-08602-6>
- Ichi, S., Boshnjaku, V., Shen, Y.-W., Mania-Farnell, B., Ahlgren, S., Sapru, S., Mansukhani, N., McLone, D. G., Tomita, T., & Mayanil, C. S. K. (2011). Role of Pax3 acetylation in the regulation of Hes1 and Neurog2. *Molecular Biology of the Cell*, 22(4), 503–512. <https://doi.org/10.1091/mbc.E10-06-0541>
- Inoue, Y., Inoue, K., Terashima, T., Mikoshiba, K., & Tsukada, Y. (1983). Developmental changes of oligodendroglia in the posterior funiculus of “Shiverer” mutant mouse spinal cord, with special reference to myelin formation. *Anatomy and Embryology*, 168(2), 159–171.  
<https://doi.org/10.1007/BF00315814>

- Inoue, Y., Nakamura, R., Mikoshiba, K., & Tsukada, Y. (1981). Fine structure of the central myelin sheath in the myelin deficient mutant Shiverer mouse, with special reference to the pattern of myelin formation by oligodendroglia. *Brain Research*, 219(1), 85–94. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90269-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90269-9)
- Jain, N., Kemp, N., Adeyemo, O., Buchanan, P., & Stone, T. W. (1995). Anxiolytic activity of adenosine receptor activation in mice. *British Journal of Pharmacology*, 116(3), 2127–2133. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1995.tb16421.x>
- Janoueix-Lerosey, I., Lopez-Delisle, L., Delattre, O., & Rohrer, H. (2018). The ALK receptor in sympathetic neuron development and neuroblastoma. *Cell and Tissue Research*, 372(2), 325–337. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2784-8>
- Jaye, M., Schlessinger, J., & Dionne, C. A. (1992). Fibroblast growth factor receptor tyrosine kinases: molecular analysis and signal transduction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1135(2), 185–199. [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(92\)90136-Y](https://doi.org/10.1016/0167-4889(92)90136-Y)
- Jeyakumar, M., Dwek, R. A., Butters, T. D., & Platt, F. M. (2005). Storage solutions: treating lysosomal disorders of the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(9), 713–725. <https://doi.org/10.1038/nrn1725>
- Jin, Y. H., Kim, H., Ki, H., Yang, I., Yang, N., Lee, K. Y., Kim, N., Park, H.-S., & Kim, K. (2009). Beta-catenin modulates the level and transcriptional activity of Notch1/NICD through its direct interaction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1793(2), 290–299. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.10.002>

- Johansson, C. B., Momma, S., Clarke, D. L., Risling, M., Lendahl, U., & Frisén, J. (1999). Identification of a Neural Stem Cell in the Adult Mammalian Central Nervous System. *Cell*, 96(1), 25–34. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80956-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80956-3)
- Ju, J., Liu, Q., Zhang, Y., Liu, Y., Jiang, M., Zhang, L., He, X., Peng, C., Zheng, T., Lu, Q. R., & Li, H. (2016). Olig2 regulates Purkinje cell generation in the early developing mouse cerebellum. *Scientific Reports*, 6(1), 30711. <https://doi.org/10.1038/srep30711>
- Juurlink, B. H. J. (1997). Response of Glial Cells to Ischemia: Roles of Reactive Oxygen Species and Glutathione. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 21(2), 151–166. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(96\)00005-X](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(96)00005-X)
- Kageyama, R., Ohtsuka, T., Shimojo, H., & Imayoshi, I. (2008). Dynamic Notch signaling in neural progenitor cells and a revised view of lateral inhibition. *Nature Neuroscience*, 11(11), 1247–1251. <https://doi.org/10.1038/nn.2208>
- Kaul, R., Ping Gao, G., Balamurugan, K., & Matalon, R. (1993). Cloning of the human aspartoacylase cDNA and a common missense mutation in Canavan disease. *Nature Genetics*, 5(2), 118–123. <https://doi.org/10.1038/ng1093-118>
- Kemp, S., & Wanders, R. (2010). Biochemical Aspects of X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Brain Pathology*, 20(4), 831–837. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00391.x>
- Kessarlis, N., Fogarty, M., Iannarelli, P., Grist, M., Wegner, M., & Richardson, W. D. (2006). Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal

elimination of an embryonic lineage. *Nature Neuroscience*, 9(2), 173–179.  
<https://doi.org/10.1038/nn1620>

Khan, G. M., Smolders, I., Ebinger, G., & Michotte, Y. (2001). 2-Chloro-N6-cyclopentyladenosine-elicited attenuation of evoked glutamate release is not sufficient to give complete protection against pilocarpine-induced seizures in rats. *Neuropharmacology*, 40(5), 657–667. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(00\)00203-3](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(00)00203-3)

Khudyakov, J., & Bronner-Fraser, M. (2009). Comprehensive spatiotemporal analysis of early chick neural crest network genes. *Developmental Dynamics*, 238(3), 716–723. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21881>

Kilb, W., & Fukuda, A. (2017). Taurine as an Essential Neuromodulator during Perinatal Cortical Development. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00328>

Labrada-Moncada, F. E., Martínez-Torres, A., & Reyes-Haro, D. (2020). GABAA Receptors are Selectively Expressed in NG2 Glia of the Cerebellar White Matter. *Neuroscience*, 433, 132–143. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.03.003>

Lacomme, M., Liaubet, L., Pituello, F., & Bel-Vialar, S. (2012). NEUROG2 drives cell cycle exit of neuronal precursors by specifically repressing a subset of cyclins acting at the G1 and S phases of the cell cycle. *Molecular and Cellular Biology*, 32(13), 2596–2607. <https://doi.org/10.1128/MCB.06745-11>

- Lee, S.-K., Lee, B., Ruiz, E. C., & Pfaff, S. L. (2005). Olig2 and Ngn2 function in opposition to modulate gene expression in motor neuron progenitor cells. *Genes & Development*, *19*(2), 282–294. <https://doi.org/10.1101/gad.1257105>
- Leon Chavez, B. A., Guevara, J., Galindo, S., Luna, J., Ugarte, A., Villegas, O., Mena, R., Eguibar, J. R., & Martinez-Fong, D. (2001). Regional and temporal progression of reactive astrocytosis in the brain of the myelin mutant taiep rat. *Brain Research*, *900*(1), 152–155. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02284-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02284-3)
- Leon, R., Wu, H., Jin, Y., Wei, J., Buddhala, C., Prentice, H., & Wu, J. (2009). Protective function of taurine in glutamate-induced apoptosis in cultured neurons. *Journal of Neuroscience Research*, *87*(5), 1185–1194. <https://doi.org/10.1002/jnr.21926>
- Leon-Chavez, B. A., Aguilar-Alonso, P., Antonio Gonzalez-Barrios, J., Eguibar, J. R., Ugarte, A., Brambila, E., Ruiz-Arguelles, A., & Martinez-Fong, D. (2006). Increased nitric oxide levels and nitric oxide synthase isoform expression in the cerebellum of the taiep rat during its severe demyelination stage. *Brain Research*, *1121*(1), 221–230. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.097>
- León-Chávez, B. A., Gonzalez-Barrios, J. A., Ugarte, A., Meraz, M. A., & Martinez-Fong, D. (2003). Evidence in vitro of glial cell priming in the taiep rat. *Brain Research*, *965*(1–2), 274–278. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)04143-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)04143-4)
- Li, C. Y., Deng, Y. L., & Sun, B. H. (2009). Taurine protected kidney from oxidative injury through mitochondrial-linked pathway in a rat model of nephrolithiasis.

*Urological Research*, 37(4), 211–220. <https://doi.org/10.1007/s00240-009-0197-1>

Li, K., Shi, X., Luo, M., Inam-u-llah, Wu, P., Zhang, M., Zhang, C., Li, Q., Wang, Y., & Piao, F. (2019). Taurine protects against myelin damage of sciatic nerve in diabetic peripheral neuropathy rats by controlling apoptosis of schwann cells via NGF/Akt/GSK3 $\beta$  pathway. *Experimental Cell Research*, 383(2), 111557. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111557>

Li, L., Lu, C., Zhang, D., Liu, H., & Cui, S. (2022). Taurine promotes estrogen synthesis by regulating microRNA-7a2 in mice ovarian granulosa cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 626, 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.07.084>

Lin, S., & Bergles, D. E. (2004). Synaptic signaling between neurons and glia. *Glia*, 47(3), 290–298. <https://doi.org/10.1002/glia.20060>

Lindquist, R. A., Guinto, C. D., Rodas-Rodriguez, J. L., Fuentealba, L. C., Tate, M. C., Rowitch, D. H., & Alvarez-Buylla, A. (2016). Identification of proliferative progenitors associated with prominent postnatal growth of the pons. *Nature Communications*, 7(1), 11628. <https://doi.org/10.1038/ncomms11628>

Liu, H., Kuang, X., Zhang, Y., Ye, Y., Li, J., Liang, L., Xie, Z., Weng, L., Guo, J., Li, H., Ma, F., Chen, X., Zhao, S., Su, J., Yang, N., Fang, F., Xie, Y., Tao, J., Zhang, J., ... Chen, X. (2020). ADORA1 Inhibition Promotes Tumor Immune Evasion by Regulating the ATF3-PD-L1 Axis. *Cancer Cell*, 37(3), 324-339.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.02.006>

- Liu, J., Liu, Y., Wang, X.-F., Chen, H., & Yang, N. (2013). Antenatal taurine supplementation improves cerebral neurogenesis in fetal rats with intrauterine growth restriction through the PKA-CREB signal pathway. *Nutritional Neuroscience*, 16(6), 282–287. <https://doi.org/10.1179/1476830513Y.0000000057>
- Liu, J., Wang, H.-W., Liu, F., & Wang, X.-F. (2015). Antenatal taurine improves neuronal regeneration in fetal rats with intrauterine growth restriction by inhibiting the Rho-ROCK signal pathway. *Metabolic Brain Disease*, 30(1), 67–73. <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9572-x>
- Love, S. (2006). Demyelinating diseases. *Journal of Clinical Pathology*, 59(11), 1151–1159. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.031195>
- Lu, C.-L., Tang, S., Meng, Z.-J., He, Y.-Y., Song, L.-Y., Liu, Y.-P., Ma, N., Li, X.-Y., & Guo, S.-C. (2014). Taurine improves the spatial learning and memory ability impaired by sub-chronic manganese exposure. *Journal of Biomedical Science*, 21(1), 51. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-51>
- Luo, Y., Hu, Q., Zhang, Q., Hong, S., Tang, X., Cheng, L., & Jiang, L. (2015). Alterations in hippocampal myelin and oligodendrocyte precursor cells during epileptogenesis. *Brain Research*, 1627, 154–164. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.09.027>
- Lynch, D. S., Wade, C., Paiva, A. R. B. de, John, N., Kinsella, J. A., Merwick, Á., Ahmed, R. M., Warren, J. D., Mummery, C. J., Schott, J. M., Fox, N. C., Houlden, H., Adams, M. E., Davagnanam, I., Murphy, E., & Chataway, J. (2019). Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: an updated

- guide in the genomic era. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(5), 543–555. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319481>
- Ma, Q., Kintner, C., & Anderson, D. J. (1996). Identification of neurogenin, a Vertebrate Neuronal Determination Gene. *Cell*, 87(1), 43–52. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81321-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81321-5)
- Maar, T. E., Lund, T. M., Gegelashvili, G., Hartmann-Petersen, R., Moran, J., Pasantes-Morales, H., Berezin, V., Bock, E., & Schousboe, A. (1998). Effects of taurine depletion on cell migration and NCAM expression in cultures of dissociated mouse cerebellum and N2A cells. *Amino Acids*, 15(1–2), 77–88. <https://doi.org/10.1007/BF01345281>
- Maar, T., Morán, J., Schousboe, A., & Pasantes-Morales, H. (1995). Taurine deficiency in dissociated mouse cerebellar cultures affects neuronal migration. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 13(5), 491–502. [https://doi.org/10.1016/0736-5748\(95\)00068-R](https://doi.org/10.1016/0736-5748(95)00068-R)
- Matthieu, J.-M., Omlin, F. X., Ginalski-Winkelmann, H., & Cooper, B. J. (1984). Myelination in the CNS of mld mutant mice: Comparison between composition and structure. *Developmental Brain Research*, 13(1), 149–158. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(84\)90086-5](https://doi.org/10.1016/0165-3806(84)90086-5)
- Mayer, J. A., Griffiths, I. R., Goldman, J. E., Smith, C. M., Cooksey, E., Radcliff, A. B., & Duncan, I. D. (2015). Modeling the natural history of Pelizaeus–Merzbacher disease. *Neurobiology of Disease*, 75, 115–130. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.12.023>

- Mecklenburg, N., Garcia-López, R., Puellas, E., Sotelo, C., & Martinez, S. (2011). Cerebellar oligodendroglial cells have a mesencephalic origin. *Glia*, *59*(12), 1946–1957. <https://doi.org/10.1002/glia.21236>
- Messing, A., Brenner, M., Feany, M. B., Nedergaard, M., & Goldman, J. E. (2012). Alexander Disease. *The Journal of Neuroscience*, *32*(15), 5017–5023. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5384-11.2012>
- Motegi, A., Fujimoto, J., Kotani, M., Sakuraba, H., & Yamamoto, T. (2004). ALK receptor tyrosine kinase promotes cell growth and neurite outgrowth. *Journal of Cell Science*, *117*(15), 3319–3329. <https://doi.org/10.1242/jcs.01183>
- Moura, D. M. S., Brennan, E. J., Brock, R., & Cocas, L. A. (2022). Neuron to Oligodendrocyte Precursor Cell Synapses: Protagonists in Oligodendrocyte Development and Myelination, and Targets for Therapeutics. *Frontiers in Neuroscience*, *15*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.779125>
- Mu, T., Feng, Y., Che, Y., Lv, Q., Hu, J., Yang, Q., & Yang, J. (2019). *Taurine Promotes In-vitro Follicle Development, Oocyte Maturation, Fertilization and Cleavage of rats* (pp. 197–203). [https://doi.org/10.1007/978-981-13-8023-5\\_18](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8023-5_18)
- Mutani, R., Bergamini, L., Fariello, R., & Delsedime, M. (1974). Effects of taurine on cortical acute epileptic foci. *Brain Research*, *70*(1), 170–173. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(74\)90225-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90225-X)
- Nait-Oumesmar, B., Decker, L., Lachapelle, F., Avellana-Adalid, V., Bachelin, C., & Van Evercooren, A. B. (1999). Progenitor cells of the adult mouse subventricular zone proliferate, migrate and differentiate into oligodendrocytes after

- demyelination. *European Journal of Neuroscience*, 11(12), 4357–4366.  
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00873.x>
- Nakamura, Y., Sakakibara, S., Miyata, T., Ogawa, M., Shimazaki, T., Weiss, S., Kageyama, R., & Okano, H. (2000). The bHLH Gene *Hes1* as a Repressor of the Neuronal Commitment of CNS Stem Cells. *The Journal of Neuroscience*, 20(1), 283–293. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-01-00283.2000>
- Navarro-Quiroz, E., Navarro-Quiroz, R., España-Puccini, P., Ahmad, M., Díaz-Pérez, A., Villarreal, J. L., Vásquez, L., & Torres, A. (2018). Neurogenesis in adult brain. In *Salud Uninorte* (Vol. 34, Issue 1, pp. 144–159). Universidad del Norte. <https://doi.org/10.14482/sun.34.1.9992>
- Neuringer, M., Palackal, T., Kujawa, M., Moretz, R. C., & Sturman, J. A. (1990). Visual cortex development in rhesus monkeys deprived of dietary taurine. *Progress in Clinical and Biological Research*, 351, 415–422.
- Newman, M. P., Féron, F., & Mackay-Sim, A. (2000). Growth factor regulation of neurogenesis in adult olfactory epithelium. *Neuroscience*, 99(2), 343–350. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00194-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00194-9)
- Nie, Z., Mei, Y., Ford, M., Rybak, L., Marcuzzi, A., Ren, H., Stiles, G. L., & Ramkumar, V. (1998). Oxidative Stress Increases A<sub>1</sub> Adenosine Receptor Expression by Activating Nuclear Factor  $\kappa$ B. *Molecular Pharmacology*, 53(4), 663–669. <https://doi.org/10.1124/mol.53.4.663>
- Niwa, S., Takahashi, H., & Hirokawa, N. (2013a).  $\beta$ -Tubulin mutations that cause severe neuropathies disrupt axonal transport. *The EMBO Journal*, 32(10), 1352–1364. <https://doi.org/10.1038/emboj.2013.59>

- Niwa, S., Takahashi, H., & Hirokawa, N. (2013b).  $\beta$ -Tubulin mutations that cause severe neuropathies disrupt axonal transport. *The EMBO Journal*, *32*(10), 1352–1364. <https://doi.org/10.1038/emboj.2013.59>
- Ochiishi, T., Chen, L., Yukawa, A., Saitoh, Y., Sekino, Y., Arai, T., Nakata, H., & Miyamoto, H. (1999). Cellular localization of adenosine A1 receptors in rat forebrain: immunohistochemical analysis using adenosine A1 receptor-specific monoclonal antibody. *The Journal of Comparative Neurology*, *411*(2), 301–316.
- O'Connor, L. T., Goetz, B. D., Couve, E., Song, J., & Duncan, I. D. (2000). Intracellular Distribution of Myelin Protein Gene Products Is Altered in Oligodendrocytes of the taiep Rat. *Molecular and Cellular Neuroscience*, *16*(4), 396–407. <https://doi.org/10.1006/mcne.2000.0889>
- Ohtsuka, T., Ishibashi, M., Gradwohl, G., Nakanishi, S., Guillemot, F., & Kageyama, R. (1999). Hes1 and Hes5 as notch effectors in mammalian neuronal differentiation. *The EMBO Journal*, *18*(8), 2196–2207. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.8.2196>
- Oja, S. S., & Saransaari, P. (2013). *Regulation of Taurine Release in the Hippocampus of Developing and Adult Mice* (pp. 135–143). [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6130-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6130-2_11)
- Oldfors, A., & Tulinius, M. (2003). Mitochondrial Encephalomyopathies. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *62*(3), 217–227. <https://doi.org/10.1093/jnen/62.3.217>
- Pacary, E., Heng, J., Azzarelli, R., Riou, P., Castro, D., Lebel-Potter, M., Parras, C., Bell, D. M., Ridley, A. J., Parsons, M., & Guillemot, F. (2011). Proneural

Transcription Factors Regulate Different Steps of Cortical Neuron Migration through Rnd-Mediated Inhibition of RhoA Signaling. *Neuron*, 69(6), 1069–1084. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.018>

Park, H.-W., Oh, S., Lee, K. H., Lee, B. H., & Chang, M.-S. (2018). Olig2-expressing Mesenchymal Stem Cells Enhance Functional Recovery after Contusive Spinal Cord Injury. *International Journal of Stem Cells*, 11(2), 177–186. <https://doi.org/10.15283/ijsc18071>

Pataskar, A., Jung, J., Smialowski, P., Noack, F., Calegari, F., Straub, T., & Tiwari, V. K. (2016). NeuroD1 reprograms chromatin and transcription factor landscapes to induce the neuronal program. *The EMBO Journal*, 35(1), 24–45. <https://doi.org/10.15252/embj.201591206>

Picos-Contreras, J. A. (2019). Enfermedades desmielinizantes. *REMUS - Revista Estudiantil de Medicina de La Universidad de Sonora*, 71–72. <https://doi.org/10.59420/remus.3.2020.72>

Ponti, G., Farinetti, A., Marraudino, M., Panzica, G., & Gotti, S. (2018). Sex Steroids and Adult Neurogenesis in the Ventricular-Subventricular Zone. *Frontiers in Endocrinology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00156>

Poon, A., & Sawynok, J. (1999). Antinociceptive and anti-inflammatory properties of an adenosine kinase inhibitor and an adenosine deaminase inhibitor. *European Journal of Pharmacology*, 384(2–3), 123–138. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00626-3](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00626-3)

Prieto, G. J., Urbá-Holmgren, R., & Holmgren, B. (1991). Sleep and EEG disturbances in a rat neurological mutant (taiep) with immobility episodes: a

- model of narcolepsy-cataplexy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79(2), 141–147. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(91\)90052-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(91)90052-6)
- Rafiee, Z., García-Serrano, A. M., & Duarte, J. M. N. (2022). Taurine Supplementation as a Neuroprotective Strategy upon Brain Dysfunction in Metabolic Syndrome and Diabetes. *Nutrients*, 14(6), 1292. <https://doi.org/10.3390/nu14061292>
- Ramírez-Rodríguez, G., Benítez-King, G., & Kempermann, G. (2007). Formación de neuronas nuevas en el hipocampo adulto: neurogénesis. *Salud Mental*, 3(3), 12–19. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252007000300012](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252007000300012)
- Real Academia Española. (n.d.). *Diccionario de la lengua española* (Academia Lengua Española de la Lengua, Ed.; 23rd ed.). Espasa.
- Rezaee-Tazangi, F., Zeidooni, L., Rafiee, Z., Fakhredini, F., Kalantari, H., Alidadi, H., & Khorsandi, L. (2020). Taurine effects on Bisphenol A-induced oxidative stress in the mouse testicular mitochondria and sperm motility. *JBRA Assisted Reproduction*. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200017>
- Ribeiro, J. A., Sebastião, A. M., & de Mendonça, A. (2002). Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. *Progress in Neurobiology*, 68(6), 377–392. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00155-7](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00155-7)
- Riboni, L., & Luna, F. (1993). A Golgi and morphometric study of the cerebellar cortex of a new neurological rat mutant: “taiep.” In *Med. Sci. Res* (Vol. 21).

- Rice, D., & Barone, S. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*, 108(suppl 3), 511–533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- Ripps, H., & Shen, W. (2012). Review: taurine: a “very essential” amino acid. *Molecular Vision*, 18, 2673–2686.
- Rivkees, S. A., Price, S. L., & Zhou, F. C. (1995). Immunohistochemical detection of A1 adenosine receptors in rat brain with emphasis on localization in the hippocampal formation, cerebral cortex, cerebellum, and basal ganglia. *Brain Research*, 677(2), 193–203. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00062-U](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00062-U)
- Rivkees, S. A., Zhao, Z., Porter, G., & Turner, C. (2001). Influences of Adenosine on the Fetus and Newborn. *Molecular Genetics and Metabolism*, 74(1–2), 160–171. <https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3217>
- Rodriguez-Gomez, A., Filice, F., Gotti, S., & Panzica, G. (2014). Perinatal exposure to genistein affects the normal development of anxiety and aggressive behaviors and nitric oxide system in CD1 male mice. *Physiology & Behavior*, 133, 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.05.020>
- Rosko, L., Smith, V. N., Yamazaki, R., & Huang, J. K. (2019). Oligodendrocyte Bioenergetics in Health and Disease. *The Neuroscientist*, 25(4), 334–343. <https://doi.org/10.1177/1073858418793077>
- Saransaari, P., & Oja, S. S. (2006). Characteristics of taurine release in slices from adult and developing mouse brain stem. *Amino Acids*, 31(1), 35–43. <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0290-5>

- Sasai, Y., Kageyama, R., Tagawa, Y., Shigemoto, R., & Nakanishi, S. (1992). Two mammalian helix-loop-helix factors structurally related to *Drosophila* hairy and Enhancer of split. *Genes & Development*, 6(12b), 2620–2634. <https://doi.org/10.1101/gad.6.12b.2620>
- Sawynok, J. (1998). Adenosine receptor activation and nociception. *European Journal of Pharmacology*, 347(1), 1–11. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(97\)01605-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(97)01605-1)
- Schiffmann, R., Moller, J. R., Trapp, B. D., Shih, H. H., Farrer, R. G., Katz, D. A., Alger, J. R., Parker, C. C., Hauer, P. E., Kaneski, C. R., Heiss, J. D., Kaye, E. M., Quarles, R. H., Brady, R. O., & Barton, N. W. (1994). Childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Annals of Neurology*, 35(3), 331–340. <https://doi.org/10.1002/ana.410350314>
- Seifert, G., & Steinhäuser, C. (1995). Glial Cells in the Mouse Hippocampus Express AMPA Receptors with an Intermediate Ca<sup>2+</sup> Permeability. *European Journal of Neuroscience*, 7(9), 1872–1881. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb00708.x>
- Shivaraj, M. C., Marcy, G., Low, G., Ryu, J. R., Zhao, X., Rosales, F. J., & Goh, E. L. K. (2012). Taurine Induces Proliferation of Neural Stem Cells and Synapse Development in the Developing Mouse Brain. *PLoS ONE*, 7(8), e42935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042935>
- Silva-Gómez, A. B., Bravo-Duran, D. A., Eguibar, J. R., & Cortes, C. (2018). Juvenile taiep rats have shorter dendritic trees in the dorsal field of the hippocampus

without spatial learning disabilities. *Synapse*, 72(6).  
<https://doi.org/10.1002/syn.22024>

Simons, M., & Trajkovic, K. (2006). Neuron-glia communication in the control of oligodendrocyte function and myelin biogenesis. *Journal of Cell Science*, 119(21), 4381–4389. <https://doi.org/10.1242/jcs.03242>

Song, J., Carson, J. H., Barbarese, E., Li, F.-Y., & Duncan, I. D. (2003). RNA transport in oligodendrocytes from the taiep mutant rat. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 24(4), 926–938. [https://doi.org/10.1016/s1044-7431\(03\)00254-9](https://doi.org/10.1016/s1044-7431(03)00254-9)

Song, J., O'connor, L. T., Yu, W., Baas, P. W., & Duncan, I. D. (1999). Microtubule alterations in cultured taiep rat oligodendrocytes lead to deficits in myelin membrane formation. *Journal of Neurocytology*, 28(8), 671–683. <https://doi.org/10.1023/a:1007060832459>

Soto-Rodriguez, G., Gonzalez-Barrios, J.-A., Martinez-Fong, D., Blanco-Alvarez, V.-M., Eguibar, J. R., Ugarte, A., Martinez-Perez, F., Brambila, E., Millán-Perez Peña, L., Pazos-Salazar, N.-G., Torres-Soto, M., Garcia-Robles, G., Tomas-Sanchez, C., & Leon-Chavez, B. A. (2015). Analysis of Chemokines and Receptors Expression Profile in the Myelin Mutant *Taiep* Rat. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2015/397310>

Souttou, B., Carvalho, N. B.-D., Raulais, D., & Vigny, M. (2001). Activation of Anaplastic Lymphoma Kinase Receptor Tyrosine Kinase Induces Neuronal Differentiation through the Mitogen-activated Protein Kinase Pathway. *Journal*

of *Biological Chemistry*, 276(12), 9526–9531.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M007333200>

Spitzer, S. O., Sitnikov, S., Kamen, Y., Evans, K. A., Kronenberg-Versteeg, D., Dietmann, S., de Faria, O., Agathou, S., & Káradóttir, R. T. (2019). Oligodendrocyte Progenitor Cells Become Regionally Diverse and Heterogeneous with Age. *Neuron*, 101(3), 459-471.e5.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.12.020>

St. Hilaire, C., Carroll, S. H., Chen, H., & Ravid, K. (2009). Mechanisms of induction of adenosine receptor genes and its functional significance. *Journal of Cellular Physiology*, 218(1), 35–44. <https://doi.org/10.1002/jcp.21579>

Sternberg, Z., Cesario, A., Rittenhouse-Olson, K., Sobel, R. A., Leung, Y.-K., Pankewycz, O., Zhu, B., Whitcomb, T., Sternberg, D. S., & Munschauer, F. E. (2012). Acamprosate modulates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Inflammopharmacology*, 20(1), 39–48. <https://doi.org/10.1007/s10787-011-0097-1>

Stevens, B., Porta, S., Haak, L. L., Gallo, V., & Fields, R. D. (2002). Adenosine: A Neuron-Glial Transmitter Promoting Myelination in the CNS in Response to Action Potentials. *Neuron*, 36(5), 855–868. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01067-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01067-X)

Stipanuk, M. H. (1986). Metabolism of Sulfur-Containing Amino Acids. *Annual Review of Nutrition*, 6(1), 179–209.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.nu.06.070186.001143>

- Stoica, G. E., Kuo, A., Aigner, A., Sunitha, I., Souttou, B., Malerczyk, C., Caughey, D. J., Wen, D., Karavanov, A., Riegel, A. T., & Wellstein, A. (2001). Identification of Anaplastic Lymphoma Kinase as a Receptor for the Growth Factor Pleiotrophin. *Journal of Biological Chemistry*, *276*(20), 16772–16779. <https://doi.org/10.1074/jbc.M010660200>
- Stone, T. W., Ceruti, S., & Abbracchio, M. P. (2009). *Adenosine Receptors and Neurological Disease: Neuroprotection and Neurodegeneration* (pp. 535–587). [https://doi.org/10.1007/978-3-540-89615-9\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-540-89615-9_17)
- Sturman, J. A., Moretz, R. C., French, J. H., & Wisniewski, H. M. (1985a). Postnatal taurine deficiency in the kitten results in a persistence of the cerebellar external granule cell layer: Correction by taurine feeding. *Journal of Neuroscience Research*, *13*(4), 521–528. <https://doi.org/10.1002/jnr.490130407>
- Sturman, J. A., Moretz, R. C., French, J. H., & Wisniewski, H. M. (1985b). Taurine deficiency in the developing cat: Persistence of the cerebellar external granule cell layer. *Journal of Neuroscience Research*, *13*(3), 405–416. <https://doi.org/10.1002/jnr.490130307>
- Suárez, L. M., Muñoz, M.-D., Martín del Río, R., & Solís, J. M. (2016). Taurine content in different brain structures during ageing: effect on hippocampal synaptic plasticity. *Amino Acids*, *48*(5), 1199–1208. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2155-2>
- Szu, J., Wojcinski, A., Jiang, P., & Kesari, S. (2021). Impact of the Olig Family on Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, *15*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.659601>

- Tanaka, Y., Tozuka, Y., Takata, T., Shimazu, N., Matsumura, N., Ohta, A., & Hisatsune, T. (2009). Excitatory GABAergic Activation of Cortical Dividing Glial Cells. *Cerebral Cortex*, *19*(9), 2181–2195. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn238>
- Tate, M. C., Lindquist, R. A., Nguyen, T., Sanai, N., Barkovich, A. J., Huang, E. J., Rowitch, D. H., & Alvarez-Buylla, A. (2015). Postnatal growth of the human pons: A morphometric and immunohistochemical analysis. *Journal of Comparative Neurology*, *523*(3), 449–462. <https://doi.org/10.1002/cne.23690>
- Temple, S. (2001). The development of neural stem cells. *Nature*, *414*(6859), 112–117. <https://doi.org/10.1038/35102174>
- Tian, J., Song, M., & Kaufman, D. L. (2021). Homotaurine limits the spreading of T cell autoreactivity within the CNS and ameliorates disease in a model of multiple sclerosis. *Scientific Reports*, *11*(1), 5402. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84751-3>
- Tutukova, S., Tarabykin, V., & Hernandez-Miranda, L. R. (2021). The Role of Neurod Genes in Brain Development, Function, and Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.662774>
- Ulugol, A., Karadag, H. C., Tamer, M., Firat, Z., Aslantas, A., & Dokmeci, I. (2002). Involvement of adenosine in the anti-allodynic effect of amitriptyline in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuroscience Letters*, *328*(2), 129–132. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00491-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00491-3)
- van der Knaap, M. S., Naidu, S., Pouwels, P. J. W., Bonavita, S., van Coster, R., Lagae, L., Sperner, J., Surtees, R., Schiffmann, R., & Valk, J. (2002). New

- syndrome characterized by hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 23(9), 1466–1474.
- van der Knaap, M. S., Schiffmann, R., Mochel, F., & Wolf, N. I. (2019). Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *The Lancet Neurology*, 18(10), 962–972. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30143-7)
- Vargas-Castro, V. (2021). *Efecto de la administración de taurina sobre citoesqueleto, mielina, actividad* [PhD thesis ]. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Vargas-Castro, V., Gomez-Diaz, R., Blanco-Alvarez, V. M., Tomas-Sanchez, C., Gonzalez-Vazquez, A., Aguilar-Peralta, A. K., Gonzalez-Barrios, J. A., Martinez-Fong, D., Eguibar, J. R., Ugarte, A., Soto-Rodriguez, G., Brambila, E., Millán-Perez Peña, L., & Leon-Chavez, B. A. (2022). Effects of chronic taurine administration on healthy pregnant rats and the consequences on the offspring: Datasets for motor tests and oxidative stress. *Data in Brief*, 41, 108015. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2022.108015>
- Vargas-Castro, V., Gomez-Diaz, R., Blanco-Alvarez, V. M., Tomas-Sanchez, C., Gonzalez-Vazquez, A., Aguilar-Peralta, A. K., Gonzalez-Barrios, J. A., Martinez-Fong, D., Eguibar, J. R., Vivar, C., Ugarte, A., Soto-Rodriguez, G., Brambila, E., Millán-Perez-Peña, L., & Leon-Chavez, B. A. (2021). Long-term taurine administration improves motor skills in a tubulinopathy rat model by decreasing oxidative stress and promoting myelination. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 115. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2021.103643>

- Vieira, M. S., Santos, A. K., Vasconcellos, R., Goulart, V. A. M., Parreira, R. C., Kihara, A. H., Ulrich, H., & Resende, R. R. (2018). Neural stem cell differentiation into mature neurons: Mechanisms of regulation and biotechnological applications. *Biotechnology Advances*, 36(7), 1946–1970. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.08.002>
- Vong, K. I., Leung, C. K. Y., Behringer, R. R., & Kwan, K. M. (2015). Sox9 is critical for suppression of neurogenesis but not initiation of gliogenesis in the cerebellum. *Molecular Brain*, 8(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s13041-015-0115-0>
- Walz, W. (2002). Chloride/anion channels in glial cell membranes. *Glia*, 40(1), 1–10. <https://doi.org/10.1002/glia.10125>
- Wang, Y., Li, X.-W., Liu, J., & Fu, W. (2018). Antenatal taurine supplementation in fetal rats with growth restriction improves neural stem cell proliferation by inhibiting the activities of Rho family factors. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(11), 1454–1461. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1319353>
- Watkins, T. A., Emery, B., Mulinyawe, S., & Barres, B. A. (2008). Distinct Stages of Myelination Regulated by  $\gamma$ -Secretase and Astrocytes in a Rapidly Myelinating CNS Coculture System. *Neuron*, 60(4), 555–569. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.011>
- Wenger, D. A. (2000). Murine, canine and non-human primate models of Krabbe disease. *Molecular Medicine Today*, 6(11), 449–451. [https://doi.org/10.1016/S1357-4310\(00\)01800-1](https://doi.org/10.1016/S1357-4310(00)01800-1)

- Woodbury, M. E., & Ikezu, T. (2014). Fibroblast Growth Factor-2 Signaling in Neurogenesis and Neurodegeneration. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 9(2), 92–101. <https://doi.org/10.1007/s11481-013-9501-5>
- Wu, H., Jin, Y., Wei, J., Jin, H., Sha, D., & Wu, J.-Y. (2005). Mode of action of taurine as a neuroprotector. *Brain Research*, 1038(2), 123–131. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.01.058>
- Wu, Y., Liu, Y., Levine, E. M., & Rao, M. S. (2003). Hes1 but not Hes5 regulates an astrocyte versus oligodendrocyte fate choice in glial restricted precursors. *Developmental Dynamics*, 226(4), 675–689. <https://doi.org/10.1002/dvdy.10278>
- Wulf, A. M., Moreno, M. M., Paka, C., Rampasekova, A., & Liu, K. J. (2021). Defining Pathological Activities of ALK in Neuroblastoma, a Neural Crest-Derived Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11718. <https://doi.org/10.3390/ijms222111718>
- Yang, J., Lin, S., Feng, Y., Wu, G., & Hu, J. (2013). *Taurine Enhances the Sexual Response and Mating Ability in Aged Male Rats* (pp. 347–355). [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6093-0\\_32](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6093-0_32)
- Zirngibl, M., Assinck, P., Sizov, A., Caprariello, A. V., & Plemel, J. R. (2022). Oligodendrocyte death and myelin loss in the cuprizone model: an updated overview of the intrinsic and extrinsic causes of cuprizone demyelination. *Molecular Neurodegeneration*, 17(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00538-8>