



Activación del complejo inflamasoma NLRP3 en cerebro de ratas a causa de la exposición a hipoxia de altitud (3153 m s. n. m.)

Activation of the NLRP3 inflammasome complex in the brains of rats exposed to high-altitude hypoxia (3153 m a.s.l.)

Ativação do complexo inflamasoma NLRP3 no cérebro de ratos expostos à hipóxia de altitude (3153 m a.n.m.)

Roger Calderon¹,
Roberto Dávila²,
Mariella Ramos-Gonzalez³,
Boris Lira-Mejía¹

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Laboratorio de Fisiología Animal, Grupo de Investigación GIFTATA. Lima, Perú.

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Clínica Veterinaria. Lima, Perú.

³ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Laboratorio de Zootecnia y Producción Animal. Lima, Perú.

Correspondencia:

Boris Lira Mejía
✉ bliram@unmsm.edu.pe

Recibido: 22-09-2025

Aceptado: 17-11-2025

En línea: 10-12-2025



Artículo de acceso abierto

© Los autores

© Salud y Tecnología Veterinaria

| RESUMEN

La exposición a la hipoxia hipobárica de altitud constituye un modelo fisiopatológico útil para estudiar la respuesta cerebral frente al déficit de oxígeno. En este estudio, realizado en cerebros de ratas expuestas a 3153 m s. n. m., se analizó la expresión génica en diversas regiones (hipotálamo, cuerpo estriado, hipocampo y corteza cerebral), enfocándose en marcadores de inflamación y adaptación celular: NLRP3, IL-1 β y HIF-1 α . En las muestras de cada región se realizaron tres procesos consecutivos en secuencia siguiendo las indicaciones del fabricante: la extracción del ARN total, la retrotranscripción a ADN complementario y la cuantificación mediante PCR en tiempo real. Los hallazgos mostraron una escasa inducción de NLRP3, mientras que IL-1 β y HIF-1 α presentaron una marcada sobreexpresión, lo cual sugiere que la hipoxia cerebral desencadena una respuesta inflamatoria sostenida durante los 28 días de exposición, junto con una adaptación transcripcional mediada por HIF-1 α , regulador esencial de la homeostasis en condiciones hipóticas. Asimismo, el aumento de IL-1 β evidencia un microambiente neuroinflamatorio capaz de inducir daño neuronal, mientras que HIF-1 α actuaría como modulador de genes proinflamatorios y de supervivencia celular. En conjunto, los resultados demuestran que la hipoxia de altitud no solo compromete la función cerebral, sino que activa vías inflamatorias y adaptativas que podrían estar implicadas en el inicio de procesos neurodegenerativos.

Palabras clave: corteza cerebral; cuerpo estriado; HIF-1 α ; hipocampo; hipotálamo.

Citar como:

Calderon, R., Dávila, R., Ramos-Gonzalez, M., & Lira Mejia, B. (2024). Activación del complejo inflamasoma NLRP3 en cerebro de ratas a causa de la exposición a hipoxia de altitud (3153 m s. n. m.). *Salud y Tecnología Veterinaria*, 13(2), e7447. <https://doi.org/10.20453/stv.v13i2.7447>

ABSTRACT

Exposure to high-altitude hypobaric hypoxia provides a useful pathophysiological model for studying the brain's response to reduced oxygen availability. In this study, gene expression was analyzed in different brain regions (hypothalamus, striatum, hippocampus, and cerebral cortex) of rats exposed to 3153 m a.s.l., focusing on markers of inflammation and cellular adaptation: NLRP3, IL-1 β , and HIF-1 α . For the samples obtained from each brain region, three consecutive procedures were performed following the manufacturer's instructions: total RNA extraction, reverse transcription to complementary DNA (cDNA), and quantification by real-time PCR (qPCR). Findings showed limited induction of NLRP3, whereas IL-1 β and HIF-1 α were markedly overexpressed. These results suggest that cerebral hypoxia triggers a sustained inflammatory response during the 28-day exposure period, accompanied by HIF-1 α -mediated transcriptional adaptation, a key regulator of homeostasis under hypoxic conditions. The increase in IL-1 β indicates a neuroinflammatory microenvironment capable of inducing neuronal damage, while HIF-1 α acts as a modulator of proinflammatory and cell survival genes. Overall, the results demonstrate that high-altitude hypoxia not only impairs brain function but also activates inflammatory and adaptive pathways potentially involved in the initiation of neurodegenerative processes.

Keywords: Cerebral cortex; striatum; HIF-1 α ; hippocampus; hypothalamus.

RESUMO

A exposição à hipóxia hipobárica de altitude constitui um modelo fisiopatológico útil para estudar a resposta cerebral frente à redução do oxigénio. Neste estudo, realizado em cérebros de ratos expostos a 3153 m a.n.m., analisa-se a expressão gênica em diversas regiões cerebrais (hipotálamo, corpo estriado, hipocampo e córtex cerebral), com foco em marcadores de inflamação e adaptação celular: NLRP3, IL-1 β e HIF-1 α . Nas amostras obtidas de cada região cerebral, foram realizados três processos consecutivos seguindo as instruções do fabricante: extração do RNA total, retrotranscrição para DNA complementar (cDNA) e quantificação por PCR em tempo real (qPCR). Os achados mostraram uma indução reduzida de NLRP3, enquanto IL-1 β e HIF-1 α apresentaram acentuada superexpressão. Isso sugere que a hipóxia cerebral desencadeia uma resposta inflamatória sustentada durante os 28 dias de exposição, juntamente com uma adaptação transcrional mediada por HIF-1 α , regulador essencial da homeostase em condições hipóxicas. O aumento de IL-1 β evidencia a presença de um microambiente neuroinflamatório capaz de induzir dano neuronal, enquanto HIF-1 α atua como modulador de genes pró-inflamatórios e de sobrevivência celular. Em conjunto, os resultados demonstram que a hipóxia de altitude não apenas compromete a função cerebral, mas também ativa vias inflamatórias e adaptativas que podem estar envolvidas no início de processos neurodegenerativos.

Palavras-chave: Córtex cerebral; corpo estriado; HIF-1 α ; hipocampo; hipotálamo.

Introducción

La exposición a la hipoxia de altitud constituye un reto fisiológico que altera la homeostasis cerebral. En altitudes superiores a 3000 m, la menor presión parcial de oxígeno afecta el metabolismo neuronal y promueve tanto estrés oxidativo como la neuroinflamación. Esto puede generar daño estructural y funcional en regiones cerebrales, con el consecuente en la memoria, la regulación neuroendocrina y el control motor (Aboouf et al., 2023).

El hipotálamo presenta una alta sensibilidad a la hipoxia, debido a su rol central en la integración de las respuestas neuroendocrinas y autonómicas frente al estrés ambiental. Se ha demostrado que la exposición hipobárica modifica la expresión de factores inducibles por hipoxia y de diversos neuropéptidos reguladores en esta región, lo cual altera la homeostasis energética y la secreción de hormonas hipofisarias (Chávez et al., 2000).

En la corteza cerebral, la hipoxia hipobárica induce un marcado incremento de especies reactivas de oxígeno y una disminución en la actividad de enzimas antioxidantes. Estas alteraciones desencadenan daño oxidativo en lípidos y proteínas, lo que compromete la plasticidad sináptica y la eficacia de la transmisión neuronal. La elevada sensibilidad cortical a la hipoxia ha sido documentada en distintos modelos animales de exposición simulada (Maiti et al., 2006).

Por su parte, el hipocampo, estructura clave para la memoria y el aprendizaje, se considera una de las regiones más vulnerables a la hipoxia. Estudios en ratas han reportado que la exposición a hipoxia hipobárica produce degeneración neuronal en diversas subregiones, además de alteraciones en la neurogénesis y la plasticidad sináptica, asociadas a la desregulación del metabolismo energético (Li et al., 2017).

Asimismo, el cuerpo estriado, relacionado con el control motor, se ve afectado por la hipoxia ambiental. Esta

región presenta un incremento del estrés oxidativo y una reducción de la capacidad antioxidant, lo que predispone a déficits motores y cambios conductuales en condiciones crónicas (Maiti et al., 2006).

La evidencia sugiere que la exposición prolongada a la hipoxia en zonas de gran altitud genera un desequilibrio en el estado redox y compromete la función de diversas regiones cerebrales, entre ellas el hipotálamo, la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado (Lira et al., 2025). Lo anterior resalta la importancia de realizar análisis comparativos en modelos animales para evaluar la respuesta frente a la hipoxia ambiental moderada, en este caso a 3100 m, en contraste con las condiciones de normoxia propias a nivel del mar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

El estudio se realizó con 30 ratas albinas macho, provenientes del bioterio central del Instituto Nacional de Salud (INS), con una edad aproximada de ocho semanas y un peso cercano a los 200 g. Los animales se mantuvieron bajo condiciones controladas, alimentados con dieta comercial balanceada y con acceso libre a agua. Se alojaron dos ratas por cada caja de policarbonato provistas con una cama de viruta que fue previamente esterilizada. El protocolo experimental fue aprobado por el Comité de Ética para el Bienestar Animal de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (código CEBA 2021-22), cumpliendo con los lineamientos internacionales de las 3R para la investigación en animales de laboratorio.

Experimentación y toma de muestras

Los animales se distribuyeron aleatoriamente en dos conjuntos principales, cada uno subdividido en cinco subgrupos compuestos por tres ratas/subgrupo ($n = 3$ ratas/subgrupo), evaluados a los 1, 3, 7, 14 y 28 días. La crianza se efectuó bajo condiciones ambientales controladas: temperatura de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, humedad relativa de $40 \pm 10\%$ y un fotoperíodo de 12 h luz/12 h oscuridad. El grupo control se mantuvo en la ciudad de Lima (161 m s. n. m.), mientras que el grupo expuesto

a la hipoxia ambiental se ubicó en la ciudad de Ayacuca, Yauyos-Perú (3151 m s. n. m.). Ambos procedimientos se desarrollaron de manera paralela.

Las muestras correspondientes a cada región cerebral —hipotálamo, cuerpo estriado, hipocampo y corteza cerebral— se recolectaron al finalizar cada periodo experimental. Los animales fueron sacrificados por decapitación siguiendo las directrices internacionales establecidas por la *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD). Posteriormente, los encéfalos se extrajeron rápidamente y se enjuagaron con una solución salina isotónica de NaCl al 0,9% (p/v) para eliminar residuos hemáticos y de tejido periférico.

Las regiones de interés se aislaron en frío (4°C) y se conservaron inmediatamente a -20°C y -80°C para los análisis posteriores. Estos procedimientos tuvieron como objetivo evaluar la expresión génica de marcadores asociados al complejo inflamasoma: el receptor tipo NOD con dominios repetitivos ricos en leucina y pirina 3 (NLRP3), la interleucina-1 beta (IL-1 β) y el factor inducible por hipoxia-1 alfa (HIF-1 α).

Evaluación molecular de genes asociados al inflamasoma NLRP3 en cerebro

De cada muestra de las regiones cerebrales evaluadas (aproximadamente 30 mg) se llevaron a cabo tres etapas experimentales consecutivas. En primer lugar, se aisló el ARN total empleando el kit Nucleospin® RNA Plus (Macherey-Nagel, Alemania). La calidad del ARN se verificó mediante la relación de absorbancia 260/280, aceptándose únicamente valores superiores a 1,95. Posteriormente, se efectuó la retrotranscripción a ADNc con el kit cDNA UltraScript® Separate Oligos (PCRBIOSYSTEMS, Reino Unido). Finalmente, la cuantificación génica se realizó por PCR en tiempo real (qPCR) utilizando el FastGene® IC Green Universal MIX (Nippon Genetics, Alemania). El programa de amplificación incluyó: una etapa de desnaturización inicial a 95°C durante 2 minutos (1 ciclo), seguida de 40 ciclos de desnaturización a 95°C por 5 segundos y una fase de extensión a $60\text{--}65^{\circ}\text{C}$ durante 20–30 segundos (Lira et al., 2025).

Los cebadores (primers) específicos (Sigma-Aldrich®, EE. UU.) diseñados para este estudio fueron los siguientes:

Tabla 1: Secuencia de cebadores utilizados:

Gen diana	Cebador Forward (5' a 3')	Cebador Reverse (3' a 5')
GAPDH	TCCCTGTTCTAGAGACAG	CCACTTGTACAAGAGA
NLRP3	CTGCATGCCGTATCTGGTTG	GCTGAGCAAGCTAAAGGCTTC
IL-1 β	TGGCAACTGCCCTGAACTC	GTCGAGATGCTGCTGTGAGA
HIF-1 α	GGCGAGAACGAGAAGAAAAATAGG	GGCGAGAACGAGAAGAAAAATAGG

Los datos se normalizaron según la expresión del gen de referencia GAPDH y se calcularon mediante el método delta-delta Ct ($\Delta\Delta\text{Ct}$).

RESULTADOS

La exposición a hipoxia ambiental (A1) provocó un incremento significativo en la expresión de todos los genes analizados (NLRP3, IL-1 β y HIF-1 α) en comparación con el nivel del mar (NM), con diferencias significativas ($p \leq 0,05$). En el hipotálamo (tabla 2), la expresión génica de NLRP3 aumentó desde el día 1 en A1 y persistió hasta el día 28 (*). Además, se observaron variaciones significativas al contrastar el día 1 con los días 3, 7, 14 y 28 (&). En cuanto a IL-1 β , se registró

un aumento inicial moderado en A1 frente al NM en los días 7, 14 y 28 (*), con diferencias estadísticamente significativas en esos mismos períodos en relación con el día 1 (&). La expresión génica de HIF-1 α mostró un incremento desde el día 1 hasta el día 7 (*), seguido de una tendencia decreciente hacia los días 14 y 28, aunque se mantuvo siempre por encima del NM. En conjunto, estos resultados indican que la hipoxia ambiental induce la activación de vías inflamatorias y respuestas adaptativas mediante la sobreexpresión de genes proinflamatorios y reguladores hipoxícos.

Tabla 2. Expresión génica de marcadores del complejo inflamasoma (NLRP3, IL-1 β y HIF-1 α) en el hipotálamo de ratas expuestas a hipoxia ambiental (3151 m.s.n.m.) durante 1,3,7 y 14 días.

Gen	Altitud	Tiempo de exposición (días)				
		1	3	7	14	28
<i>NLRP3</i>	NM	1,00±0,02	0,97±0,03	1,00±0,02	0,99±0,05	0,98±0,03
	A1	1,79±0,03*	2,09±0,05*&	1,57±0,05*&	1,52±0,06*&	1,65±0,07*&
<i>IL-1β</i>	NM	0,99±0,02	1,03±0,05	1,01±0,03	1,01±0,04	0,98±0,02
	A1	1,08±0,02	1,09±0,05	1,50±0,13*&	1,55±0,27*&	1,58±0,08*&
<i>HIF-1α</i>	NM	1,00±0,01	1,04±0,01	1,02±0,04	1,02±0,02	1,00±0,06
	A1	2,51±1,17*	2,46±0,50*	2,49±0,32*	1,38±0,09	1,60±0,23

* $p \leq 0,05$: indica las diferencias entre la altitud (A1) y NM

& $p \leq 0,05$: indica las diferencias del efecto de la hipoxia de los días 3, 7, 14 y 28 frente al día 1 de exposición.

En el cuerpo estriado (tabla 3), la expresión génica de NLRP3 se mantuvo estable durante todo el experimento, sin mostrar diferencias significativas ni por efecto de la altitud ni del tiempo que duró la prueba. La expresión génica de IL-1 β evidenció un incremento progresivo en A1, con sus valores máximos en los días 7 y 14, para descender posteriormente en el día 28. No obstante, las diferencias frente al NM se mantuvieron, lo que sugiere una inducción transitoria de la respuesta inflamatoria. La expresión génica

de HIF-1 α mostró un leve incremento temprano en A1, con elevaciones significativas entre los 1 y 14 días, seguido de una tendencia a la normalización hacia el día 28.

Estos hallazgos indican que la hipoxia ambiental induce una activación diferencial de los genes inflamatorios: IL-1 β mostró mayor sensibilidad y persistencia, HIF-1 α respondió de manera temprana y transitoria, mientras que NLRP3 no manifestó cambios relevantes.

Tabla 3. Expresión génica de marcadores del complejo inflamasoma (NLRP3, IL-1 β y HIF-1 α) en el cuerpo estriado de ratas expuestas a hipoxia ambiental (3151 m.s.n.m.) durante 1,3,7 y 14 días.

Gen	Altitud	Tiempo de exposición (días)				
		1	3	7	14	28
<i>NLRP3</i>	NM	1,00±0,02	1,03±0,04	1,05±0,04	1,06±0,08	1,05 ±0,10
	A1	0,96±0,11	1,09±0,18	1,00±0,13	1,21±0,25	1,07±0,05
<i>IL-1β</i>	NM	1,00±0,02	1,03±0,03	1,04±0,05	0,99±0,04	1,03 ±0,05
	A1	1,40±0,04*	1,65±0,04*	2,38±0,29*&	3,31±0,29*&	3,63±0,12*&
<i>HIF-1α</i>	NM	1,00±0,05	1,02±0,04	1,01±0,05	1,01±0,06	1,02±0,03
	A1	1,34±0,09*	1,87±0,06*&	1,79±0,07*&	1,64±0,09*&	1,72±0,10*&

* $p \leq 0,05$: indica las diferencias entre la altitud (A1) y NM

& $p \leq 0,05$: indica las diferencias del efecto de la hipoxia de los días 3, 7, 14 y 28 frente al día 1 de exposición.

En el hipocampo (tabla 4), la expresión génica de NLRP3 permaneció estable en el NM, mientras que bajo hipoxia (A1) se observaron leves incrementos, con un pico en el día 14, aunque sin variaciones consistentes a lo largo del tiempo. La expresión génica de IL-1 β mostró incrementos significativos en A1 frente al NM, con un patrón de aumento progresivo hasta el día 14, seguido de una

disminución en el día 28; sin embargo, las diferencias frente al NM persistieron. La expresión génica de HIF-1 α presentó una respuesta temprana y sostenida bajo hipoxia, con valores significativamente superiores en A1 en comparación con el NM desde el día 1 hasta el día 28, lo cual confirma su papel central como regulador inicial de la respuesta a la hipoxia.

Tabla 4. Expresión génica de marcadores del complejo inflamasoma (NLRP3, IL-1 β y HIF-1 α) en el hipocampo de ratas expuestas a hipoxia ambiental (3151 m.s.n.m.) durante 1,3,7 y 14 días.

Gen	Altitud	Tiempo de exposición (días)				
		1	3	7	14	28
<i>NLRP3</i>	NM	1,00±0,04	0,94±0,02	0,97±0,04	1,02±0,07	0,97±0,07
	A1	1,09±0,11	1,07±0,10	1,00±0,10	1,15±0,02	1,19±0,04
<i>IL-1β</i>	NM	1,00±0,04	1,00±0,02	1,00±0,02	0,98±0,05	1,00 ±0,02
	A1	1,21±0,01*	1,56±0,06*&	1,92±0,06*&	2,75±0,10*&	2,96±0,16*&
<i>HIF-1α</i>	NM	1,00±0,18	0,83±0,19	0,93±0,06	0,77±0,02	0,87 ±0,17
	A1	1,70±0,18	1,58±0,54	1,53±1,15	1,61±1,23	1,51±0,47

* p ≤ 0,05: indica las diferencias entre la altitud (A1) y NM

& p ≤ 0,05: indica las diferencias del efecto de la hipoxia de los días 3, 7, 14 y 28 frente al día 1 de exposición.

En la corteza frontal (tabla 5), la expresión génica de NLRP3 permaneció sin cambios bajo condiciones de normoxia; en cambio, en A1 mostró aumentos leves y alcanzó su valor más alto en el día 14, aunque sin un patrón definido de inducción. Desde el inicio de la exposición se observó un incremento gradual, con un máximo en el día 3 y niveles elevados que persistieron hasta el día 28, lo cual indica una activación desencadenada por la altitud. De manera similar, la expresión génica de IL-1 β en

A1 se incrementó desde el día 1, registrando aumentos progresivos hasta un máximo en el día 14, seguidos de una reducción en el día 28, aunque manteniendo diferencias significativas respecto al NM. La expresión génica de HIF-1 α respondió de forma temprana y persistente en A1, con niveles significativamente superiores a NM desde el inicio y durante todo el periodo experimental, hecho que confirma su rol clave en la regulación de la respuesta hipoxica.

Tabla 5. Expresión génica de marcadores del complejo inflamasoma (NLRP3, IL-1 β y HIF-1 α) en la corteza frontal de ratas expuestas a hipoxia ambiental (3151 m.s.n.m.) durante 1,3,7 y 14 días.

Gen	Altitud	Tiempo de exposición (días)				
		1	3	7	14	28
<i>NLRP3</i>	NM	1,00±0,03	1,06±0,07	1,07±0,05	1,07±0,25	0,99±0,10
	A1	1,04±0,09	1,06±0,06	1,00±0,01	1,13±0,18	1,06±0,19
<i>IL-1β</i>	NM	1,00±0,03	0,98±0,03	1,00±0,03	0,99±0,03	1,04±0,04
	A1	1,97±0,07*	1,52±0,05*&	1,70±0,06*&	2,41±0,10*&	1,52±0,14*&
<i>HIF-1α</i>	NM	1,00±0,06	1,02±0,01	0,95±0,07	0,99±0,02	1,03±0,06
	A1	1,90±0,06*	1,54±0,15*&	2,59±0,27*&	1,13±0,15&	1,44±0,12*&

* p ≤ 0,05: indica las diferencias entre la altitud (A1) y NM

& p ≤ 0,05: indica las diferencias del efecto de la hipoxia de los días 3, 7, 14 y 28 frente al día 1 de exposición.

DISCUSIÓN

Este estudio demostró que la exposición a la hipoxia de altitud (3153 m s. n. m.) en condiciones naturales induce la activación de las vías del complejo inflamasoma NLRP3 y de sus componentes asociados IL-1 β y HIF-1 α en distintas regiones cerebrales de ratas. La fisiología cerebral es altamente sensible a los cambios en la concentración tisular de oxígeno; estas variaciones pueden alterar la homeostasis local y desencadenar respuestas inflamatorias y adaptativas (Carod-Artal, 2014).

La sensibilidad observada en la expresión génica de NLRP3 frente a la hipoxia, particularmente en el hipotálamo, sugiere el establecimiento de un estado inflamatorio intracelular. Este inflamasoma se activa principalmente por disfunción mitocondrial y acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo cual promueve la maduración de IL-1 β y mantiene un entorno de neuroinflamación persistente (Toldo y Abbate, 2018). En concordancia, diversos estudios han mostrado que la inhibición de NLRP3 en modelos de hipoxia-isquemia atenúa el daño neuronal y favorece la recuperación funcional (Fann et al., 2013); esta observación concuerda con la hipótesis de que la sobreexpresión reportada aquí constituye un mecanismo central de daño progresivo en las estructuras nerviosas. A su vez, el incremento sostenido de NLRP3 se vincula con procesos neurodegenerativos y reducción de la plasticidad sináptica (Freeman et al., 2017), lo que refuerza su papel como mediador de neurotoxicidad bajo hipoxia crónica.

En relación con IL-1 β , se observó un incremento más pronunciado en las fases intermedias y tardías de la exposición (días 7-28), principalmente en el hipocampo y la corteza cerebral. Este patrón temporal sugiere que su activación es una consecuencia directa de la estimulación del inflamasoma, lo que amplifica la inflamación en etapas prolongadas. La IL-1 β es una de las principales citocinas neuroinflamatorias, y su sobreexpresión sostenida en el hipocampo se ha asociado con deterioro de la memoria, déficit de plasticidad sináptica y procesos neurodegenerativos progresivos (Allan et al., 2005). En la corteza cerebral, su incremento sostenido se relaciona con neuroinflamación crónica y alteración de redes neuronales ejecutivas (Brough y Denes, 2015). Estos hallazgos apoyan la idea de que la exposición prolongada a hipoxia ambiental puede inducir deterioro cognitivo mediante la activación sostenida de vías inflamatorias mediadas por IL-1 β .

Del mismo modo, la hipoxia de altitud provocó un aumento temprano de HIF-1 α en todas las regiones analizadas, lo que confirma su función como sensor principal de oxígeno. Este factor de transcripción regula genes implicados en el metabolismo anaerobio, la angiogénesis y la supervivencia celular (Semenza, 2012). El incremento inicial de HIF-1 α concuerda con reportes previos que indican que, bajo condiciones hipóticas, este factor estimula la expresión

del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1), promoviendo la adaptación metabólica y el mantenimiento energético del tejido nervioso (Wenger et al., 2005). No obstante, la disminución progresiva de su expresión a partir del día 14 sugiere un proceso de aclimatación celular, donde se ajusta el metabolismo y se reduce la necesidad de mantener activa esta vía. En modelos de hipoxia crónica, una sobreexpresión prolongada de HIF-1 α se ha asociado con estrés oxidativo y desequilibrio de la homeostasis neuronal, lo que puede contribuir a daño cerebral secundario (Vangeison et al., 2008).

Al integrar estos resultados, se plantea un modelo bifásico de respuesta cerebral a la hipoxia: una fase temprana adaptativa, dominada por la activación de HIF-1 α , seguida de una fase inflamatoria crónica, caracterizada por la sobreexpresión sostenida de NLRP3 e IL-1 β . Esta transición de adaptación a inflamación patológica concuerda con estudios relacionados con otros modelos de hipoxia crónica, en los que también se ha reportado el incremento del daño neuronal y cerebral progresivo mediante la interacción entre la inducción del estrés oxidativo, la activación del inflamasoma NLRP3 y el progresivo deterioro cognitivo (Zhang et al., 2023). Además, la respuesta diferencial entre regiones indica que la hipoxia impacta de manera específica las funciones homeostáticas (hipotálamo), motoras (estriado) y cognitivas (hipocampo y corteza), con implicancias directas para la comprensión de trastornos neurológicos asociados a la exposición crónica a la altitud (Bailey et al., 2009).

En síntesis, los hallazgos poseen relevancia traslacional, dado que las estrategias terapéuticas dirigidas a modular HIF-1 α o inhibir el inflamasoma NLRP3 reducen la neuroinflamación y previenen la pérdida neuronal en modelos experimentales (Voet et al., 2019).

Estos resultados demuestran que la hipoxia de altitud activa una red molecular coordinada de respuestas inflamatorias y adaptativas, cuya desregulación podría contribuir al desarrollo de procesos neurodegenerativos en condiciones prolongadas.

CONCLUSIONES

La exposición a la hipoxia de altitud induce una activación diferencial del complejo inflamasoma en las distintas regiones cerebrales de ratas. Dicha respuesta se caracteriza por una activación de la expresión génica temprana del complejo en el hipotálamo, sostenida en el hipocampo y la corteza frontal, y transitoria en el cuerpo estriado, lo cual sugiere una susceptibilidad región-dependiente frente a la hipoxia.

Todo lo obtenido demuestra que la hipoxia no genera una respuesta inflamatoria homogénea en el cerebro,

sino que promueve adaptaciones moleculares específicas según la región afectada. Esto refleja una compleja regulación de la homeostasis neuronal ante condiciones de baja disponibilidad de oxígeno.

REFERENCIAS

- Aboouf, M. A., Thiersch, M., Soliz, J., Gassmann, M. y Schneider, E. M. (2023). *The brain at high altitude: from molecular signaling to cognitive performance*. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12), 10179. <https://doi.org/10.3390/ijms241210179>
- Allan, S. M., Tyrrell, P. J. y Rothwell, N. J. (2005). Interleukin-1 and neuronal injury. *Nature Reviews Immunology*, 5, 629-640. <https://www.nature.com/articles/nri1664>
- Bailey, D. M., Bärtsch, P., Knauth, M. y Baumgartner, R. W. (2009). Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: From the molecular to the morphological. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66(22), 3583-3594. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0145-9>
- Brough, D. y Denes, A. (2015). Interleukin-1 α and brain inflammation. *IUBMB Life*, 67(5), 323-330. <https://doi.org/10.1002/iub.1377>
- Carod-Artal, F. J. (2014). Cefalea de elevada altitud y mal de altura. *Neurología*, 29(9), 533-540. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.04.015>
- Chávez, J. C., Agani, F., Pichiule, P. y LaManna, J. C. (2000). Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha in the brain of rats during chronic hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 89(5), 1937-1942. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.5.1937>
- Fann, D. Y., Lee, S. Y., Manzanero, S., Tang, S. C., Gelderblom, M., Chunduri, P., Bernreuther, C., et al. (2013). Intravenous immunoglobulin suppresses NLRP1 and NLRP3 inflammasome-mediated neuronal death in ischemic stroke. *Cell Death & Disease*, 4, e790. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.326>
- Freeman, L., Guo, H., David, C. N., Brickey, W. J., Jha, S. y Ting, J. P. (2017). NLR members NLRC4 and NLRP3 mediate sterile inflammasome activation in microglia and astrocytes. *Journal of Experimental Medicine*, 214(5), 1351-1370. <https://doi.org/10.1084/jem.20150237>
- Li, Y., Yu, P., Chang, S. Y., Wu, Q., Yu, P., Xie, C., et al. (2017). Hypobaric hypoxia regulates brain iron homeostasis in rats. *Journal of Cellular Biochemistry*, 118(6), 1596-1605. <https://doi.org/10.1002/jcb.25822>
- Lira-Mejía, B., Calderon-Romero, R., Ordway-Fierro, J., Medina, C., Rodríguez, J. L., Romero, A., et al. (2025). Impact of Exposure Duration to High-Altitude Hypoxia on Oxidative Homeostasis in Rat Brain Regions. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(17), 8714. <https://doi.org/10.3390/ijms26178714>
- Maiti, P., Singh, S. B., Sharma, A. K., Muthuraju, S., Banerjee, P. K. y Ilavazhagan, G. (2006). Hypobaric hypoxia induces oxidative stress in rat brain. *Neurochemistry International*, 49(8), 709-716. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2006.06.002>
- Semenza, G. L. (2012). Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*, 148(3), 399-408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
- Toldo, S. y Abbate, A. (2018). The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nature Reviews Cardiology*, 15, 203-214. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.161>
- Vangeison, G., Carr, D., Federoff, H. J. y Rempe, D. A. (2008). The good, the bad, and the cell type-specific roles of hypoxia inducible factor-1 alpha in neurons and astrocytes. *Journal of Neuroscience*, 28(8), 1988-1993. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5323-07.2008>
- Voet, S., Srinivasan, S., Lamkanfi, M. y Van Loo, G. (2019). Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *EMBO Molecular Medicine*, 11, e10248. <https://doi.org/10.15252/emmm.201810248>
- Wenger, R. H., Stiehl, D. P. y Camenisch, G. (2005). Integration of oxygen signaling at the consensus HRE. *Science Signaling*, 2005(306), re12. <https://doi.org/10.1126/stke.3062005re12>
- Zhang, Y., Miao, Y., Xiong, X., Tan, J., Han, Z., Chen, F., Lei, P., y Zhang, Q. (2023). Microglial exosomes alleviate intermittent hypoxia-induced cognitive deficits by suppressing NLRP3 inflammasome. *Biology Direct*, 18(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s13062-023-00387-5>