

Artículo de investigación

Influencia de la NeuroEPO en el páncreas fetal de ratas con insuficiencia placentaria

Influence of NeuroEPO on the fetal pancreas of rats with placental insufficiency

Marileydis Mora Peña¹ <https://orcid.org/0009-0004-2780-2748>

Yainet Cruz Álvarez¹ <https://orcid.org/0009-0000-0241-4870>

Nínive Núñez López^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5624-9954>.

Maira Pardo Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-3210-7078>

Amanda Llanes Tamayo¹ <https://orcid.org/0009-0000-7777-9591>

Liudmila Díaz Nuviola¹ <https://orcid.org/0009-0003-0416-2736>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad ICBP "Victoria de Girón".
Departamento de Embriología. La Habana. Cuba.

Autor para la correspondencia: ninive.nunez@gmail.com

RESUMEN

Introducción: la insuficiencia placentaria es la causa más común del retardo del crecimiento intrauterino (RCIU). En el feto con RCIU, la hipoxia y la desnutrición pueden provocar alteraciones en el desarrollo del páncreas. Se sabe que la NeuroEPO, por sus propiedades terapéuticas, protege los tejidos en hipoxia.

Objetivos: evaluar la influencia de la eritropoyetina humana con bajo contenido de ácido siálico (NeuroEPO) sobre el páncreas fetal de ratas en un modelo de insuficiencia placentaria.

Método: se utilizaron ratas gestadas de la línea Wistar con ligadura de la arteria uterina derecha en el día 16 de la gestación. Ese mismo día, a la mitad de las ratas se les administró NeuroEPO (0,5 mg/kg/día por vía subcutánea durante tres días) y al resto, placebo. En el día 20 de gestación, la descendencia fue subdividida en cuatro grupos según el cuerno uterino en el que se ubicaron: un grupo Control (n=35), un grupo con RCIU (n=20), un grupo Control NeuroEPO (n=38) y un grupo RCIU NeuroEPO (n=24). Los fetos y sus placentas fueron pesados. En el feto, se midieron la talla y los diámetros cefálicos. Se tomó una muestra aleatoria de 5 páncreas fetales por grupo. En este órgano, se estudiaron las variables morfohistológicas con tinción de hematoxilina-eosina y Gomori.

Resultados: los fetos con RCIU presentaron una disminución del peso corporal y sus placentas resultaron menos eficientes. En el páncreas, se observó una disminución de la densidad de los islotes de Langerhans y de las células beta. En el grupo RCIU tratado con NeuroEPO, estas variables fueron similares a las del grupo de control.

Conclusiones: la administración de esta molécula mejoró el peso fetal y favoreció un desarrollo adecuado del páncreas, quizás debido a sus efectos citoprotectores.

Palabras clave: páncreas; insuficiencia placentaria; eritropoyetina; ratas Wistar

ABSTRACT

Introduction: placental insufficiency is the most common cause of intrauterine growth retardation (IUGR). In the fetus with IUGR, hypoxia and malnutrition can cause alterations in pancreatic development. It is known that NeuroEPO, due to its therapeutic properties, protects tissues under hypoxic conditions.

Objectives: to evaluate the influence of human erythropoietin with low sialic acid content (NeuroEPO) on the fetal pancreas of rats in a model of placental insufficiency.

Method: pregnant Wistar rats underwent ligation of the right uterine artery on day 16 of gestation. On the same day, half of the rats received NeuroEPO (0.5 mg/kg/day subcutaneously for three days) and the rest received a placebo. On day 20 of gestation, the offspring were divided into four groups based on the uterine horn in which they were located: a Control group (n=35), an IUGR group (n=20), a Control NeuroEPO group (n=38), and an IUGR NeuroEPO group (n=24). Fetuses and their placentas were weighed. Fetal length and cranial diameters were measured. A random sample of 5 fetal pancreases per group was taken. Histological variables were studied in this organ using haematoxylin-eosin and Gomori staining.

Results: fetuses with IUGR exhibited decreased body weight, and their placentas were less efficient. In the pancreas, a reduction in the density of the islets of Langerhans and beta cells was observed. In the IUGR group treated with NeuroEPO, these variables were similar to those in the control group.

Conclusions: administration of this molecule improved fetal weight and promoted proper pancreatic development, possibly due to its cytoprotective effects.

Keywords: pancreas; placental insufficiency; erythropoietin; Wistar rats

Recibido: 12/11/2025

Aceptado: 21/01/2026

Introducción

El suplemento de macro y micronutrientes, el suministro de oxígeno y las señales endocrinas son esenciales durante la vida prenatal. Desórdenes de estos factores

tienen un importante impacto en el crecimiento placentario y fetal, provocando bajo peso al nacer por Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU).⁽¹⁾

La insuficiencia placentaria es una de las causas de RCIU. En esta condición ocurre una disminución del suministro de oxígeno y nutriente. Esto genera una respuesta adaptativa fetal que se traduce en una modificación hemodinámica de órganos como corazón, cerebro, riñón, hígado y páncreas.⁽²⁾ En estos órganos se producen modificaciones epigenéticas y estructurales. Estas modificaciones incluyen la reducción del número de células, alteraciones de la matriz extracelular, remodelación del órgano y ajustes hormonales. Estas alteraciones están diseñadas para aumentar la supervivencia en un ambiente intrauterino adverso, lo que se conoce como programación fetal.⁽²⁾ Estudios recientes demuestran que los individuos afectados por RCIU presentan modificaciones en el páncreas. Los investigadores han encontrado una disminución de la masa de células beta con disminución de la secreción de insulina en los adultos con bajo peso al nacer.⁽³⁾

Durante años numerosos estudios han intentado probar tratamientos que contrarresten los efectos o eviten la aparición del RCIU. Hasta la fecha, no existe un tratamiento comprobado.⁽⁴⁾ La única estrategia es garantizar un diagnóstico oportuno para una atención prenatal adecuada.⁽⁴⁾ Por lo tanto, es necesario investigar opciones terapéuticas eficientes, para superar o prevenir los daños provocados por la insuficiencia placentaria.⁽⁵⁾

La eritropoyetina (EPO) es una glicoproteína cuya función primaria es estimular la eritropoyesis. Esta citocina se emplea con éxito en el tratamiento de la anemia.⁽⁶⁾ También con muy buena respuesta a la eritropoyetina en gestantes y en recién nacidos prematuros con anemia.⁽⁷⁾ Sin embargo, estudios clínicos a gran escala sugieren la existencia de riesgos asociados a la administración de EPO como terapia correctora de la anemia.⁽⁸⁾ En la última década, se ha demostrado su capacidad citoprotectora, con un posible uso terapéutico en enfermedades

neurodegenerativas y cardiovasculares.⁽⁶⁾ Esta molécula tiene acciones angiogénicas, antiapoptóticas, antiinflamatorias, neurotróficas y antioxidantes.⁽⁹⁾ La EPO y su receptor específico (EPOR) se han evidenciado en las células del sistema nervioso,⁽¹⁰⁾ en células endoteliales, epiteliales y tubulares del riñón.⁽⁹⁻¹¹⁾ Por otra parte, la EPO y su receptor se expresan tempranamente en varias estructuras del embrión y, además, estimulan la proliferación e inhiben la apoptosis en células de la decidua y del trofoblasto.⁽¹²⁾ Estos mecanismos están involucrados en la morfogénesis adecuada del feto y su placenta.

Todas estas evidencias han llevado a los investigadores a desarrollar variantes que conservan los efectos citoprotectores sin producir efectos hematopoyéticos.⁽⁶⁾ En Cuba (2007) se obtuvo una eritropoyetina recombinante humana con bajo contenido de ácido siálico (NeuroEPO).⁽¹³⁾ Esta isoforma de eritropoyetina elimina el riesgo de producir eritropoyesis y presenta una mayor afinidad por su receptor, lo que ha mostrado efectos neuroprotectores en estudios preclínicos y clínicos.

Un grupo de investigadores de nuestra institución, reporta evidencia sobre los beneficios de la NeuroEPO en un modelo de diabetes mellitus con ratas gestantes. La administración de la NeuroEPO a una dosis de 0,5 mg/kg a ratas diabéticas gestadas disminuyó las pérdidas gestacionales, y evidenció un efecto beneficioso en la reproducción de estas ratas acompañado de un efecto hipoglucemiante.⁽¹⁴⁾

La NeuroEPO ha sido efectiva en los estudios preclínicos en diferentes biomodelos; sin embargo, no existen estudios relacionados con el páncreas en modelos experimentales de insuficiencia placentaria. El modelo de ligadura de las arterias uterinas en roedores reproduce una disminución del flujo fetoplacentario (15) . En el feto se presentan grados variables de hipoxemia y reducción de nutrientes y, como resultado, un RCIU. En el páncreas, la ligadura bilateral de la arteria uterina causó disminuciones en la secreción de insulina, disminución de la masa de células β pancreáticas y diabetes.⁽¹⁶⁾

Teniendo en cuenta los antecedentes reportados de las posibilidades terapéuticas que puede ofrecer En el pancreaser la NeuroEPO,^(10,13) la implicación de la EPO en el desarrollo embrionario,^(12,14) y que existen reportes de que la EPO puede atravesar la placenta,⁽¹²⁾ nos proponemos evaluar la influencia de la eritropoyetina humana con bajo contenido de ácido siálico (NeuroEPO) en el páncreas fetal de ratas en un modelo de insuficiencia placentaria.

Métodos

La investigación preclínica se desarrolló en el Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón” durante el período 2022-2024. El proyecto fue aprobado por el Consejo Científico. Se utilizaron ratas Wistar del Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) de Cuba. Las ratas presentaron un peso inicial de 200 g $\pm$ 20 g. Estas fueron alojadas en una jaula individual a 23 °C en un ciclo de luz-oscuridad de 12 h respectivamente, con agua y alimento ad libitum. El trabajo con estos animales tuvo en cuenta las regulaciones establecidas para el cuidado y uso de los mismos.⁽¹⁷⁾ Se utilizó el menor número de animales posible para este estudio.^(15,18)

Las ratas se aparearon durante la noche. La presencia de espermatozoides en el lavado vaginal se consideró día 0. En el día 16 EG a las ratas se les realizó la ligadura de la arteria uterina derecha entre el segundo y tercer feto.⁽¹⁷⁾ A la hora del postoperatorio se dividieron aleatoriamente las madres en dos grupos. Un grupo I (Control) inyectado con placebo (NaCl 0,9 %) y un grupo II con NeuroEPO (0,5 mg/kg/día subcutáneo diario).⁽¹⁴⁾ Esta dosis se utilizó durante tres días consecutivos. Ambos, procedentes del Centro de Inmunología Molecular de Cuba, preparados.

El día 20 EG las madres fueron anestesiadas con tiopental sódico (50 mg/kg de peso/ intraperitoneal) y se realizó la laparotomía. Se excluyeron del estudio las

madres que no tenían sacos gestacionales en el cuerno ligado. Cada grupo quedó constituido por 7 madres. Los cuernos uterinos y la unidad feto-placentaria fueron extraídos para el estudio. Posteriormente, a las madres se les realizó la eutanasia por punción intracardiaca bajo anestesia.

Las unidades feto-placentarias de los grupos fueron subdivididas según el cuerno uterino donde se encontraban. Se tomó el cuerno izquierdo como control interno, conformando 4 grupos: un grupo Control I (n=35), un grupo con RCIU I (n=20), un grupo Control NeuroEPO II (n=38) y un grupo RCIU NeuroEPO II (n=24). En la descendencia se midieron las variables de crecimiento fetal. Posteriormente se seleccionó una muestra al azar de 5 páncreas por grupo para el estudio histológico. De cada feto seleccionado se extrajo la porción duodenal del páncreas (homologo a la cabeza del páncreas en el humano). La muestra fue procesada e incluida en parafina para su estudio por microscopía óptica. Los bloques de parafina se cortaron a 5 μ m de espesor con un micrótopo vertical (Spencer Lens Company). Se confeccionaron una lámina histológica con la tinción de hematoxilina y eosina (H/E) y otra con la coloración especial tricrómica de Gomori. Las secciones más representativas de los resultados obtenidos se capturaron mediante una cámara digital (Moticam 10.0 MP) acoplada al microscopio óptico Motic (Motic BA310) a un aumento de 100x y 400x. Se guardaron las imágenes en formato digital (JPG) con una configuración estándar de toma de fotografía para todas las imágenes. En el análisis de las muestras se utilizó el software libre Imagen J de edición fotográfica (Disponible en: <http://rsb.info.nih.gov/ij/>)

Variables de Crecimiento fetal:⁽¹⁸⁾ peso (g), Longitud corporal (LC) (mm), Diámetro craneano anteroposterior (DAP) (mm), Diámetro craneano biparietal (DBP) (mm), Longitud de la cola (mm), Peso placentario (mg), eficiencia placentaria (peso fetal (g)/peso placenta (g)). Variables morfohistológicas del páncreas:⁽¹⁹⁾ Morfología del islote, Forma del islote de Langerhans, Organización celular, Signos de muerte

celular por apoptosis o por necrosis, Signos de reacción inflamatoria crónica. Área de los islotes (μm^2). Las fórmulas siguientes fueron utilizadas para calcular:

Densidad de islotes por área de páncreas (μm^2) = $\frac{\text{Número de islotes en la lámina}}{\text{Área del páncreas en la lámina}}$

Densidad de células alfa por área de islote = $\frac{\text{Número de células alfas}}{\text{Área del islote en la lamina}}$

Densidad de células beta por área de islote = $\frac{\text{Número de células alfas}}{\text{Área del islote en la lamina}}$

Análisis estadístico

Los datos se presentan en figuras y gráficos, con medidas de tendencia central y de dispersión; se utilizó el programa estadístico GraphPad Prism 5.01. Las pruebas estadísticas aplicadas fueron: el test de Kruskal-Wallis para comparar variables no paramétricas, tras aplicar la prueba de Shapiro-Wilk. Las diferencias se consideraron significativas para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Con relación a los indicadores de crecimiento y desarrollo fetal (Tabla 1), los descendientes del grupo RCIU presentaron una disminución significativa del peso corporal, con respecto al grupo Control. El grupo RCIU tratado con NeuroEPO aumentó el peso fetal en comparación con el grupo RCIU, pero no recuperó el peso fetal a los niveles del grupo control. Los valores del tamaño fetal (longitud corporal y longitud de la cola) no se modificaron en los grupos. De la misma forma, se comportó el diámetro craneano anteroposterior (DAP), sin embargo, el diámetro biparietal (DBP) mostró disminución de esta variable en el grupo RCIU.

Tabla 1- Crecimiento feto-placentario en el día 20 de la gestación

Indicadores crecimiento fetal	Control n=35	RCIU n=20	Control NeuroEPO n=38	RCIU NeuroEPO n=24
Peso de fetal (g)	4,0±0,6	3,0±0,4*	3,7±0,3	3,5±0,4**+
Longitud corporal (mm)	34,5±5,1	33,8±4,7	36,4±2,3	35,6±2,2
Longitud de la cola (mm)	12,8±0,9	12,6±0,8	13,1±1	12,8±1
DBP (mm)	0,53±0,11	0,42±0,13*	0,49±0,08	0,49±0,13
DAP (mm)	0,74±0,9	0,68±0,15	0,70±0,10	0,70±0,11
Peso de placenta (g)	0,67±0,11	0,62±0,112	0,61±0,10	0,57±0,15**
Eficiencia placentaria	6,1±1,4	5,1±1,3*	6,2±1,0	6,4±1,5*

Se presenta el valor de la mediana ± la diferencia intercuartiles; * $p < 0,05$ entre grupos control y RCIU; ** $p < 0,05$ entre grupos control NeuroEPO y RCIU NeuroEPO; + $p < 0,05$ entre grupos RCIU y RCIU NeuroEPO (Prueba Kruskal-Wallis).

Las placentas en el grupo RCIU con NeuroEPO fueron menos pesadas, con diferencias significativas con respecto al control. Cuando se calculó la relación entre el peso fetal y placentario para estimar la eficiencia placentaria o el aporte nutricional al feto, el grupo RCIU mostró un índice disminuido con respecto al control. El grupo con RCIU tratado con NeuroEPO presentó un aumento de este índice, con valores superiores a los del grupo control, con diferencias significativas. En el páncreas fetal los islotes se visualizaron dispersos en la porción exocrina, sin orden fijo y en número variable. Estos se presentaron como placas ovales más claras que el resto del parénquima, con una disposición en patrón trabecular o en cordones de células poliédricas, cuyos citoplasmas fueron eosinófilos con núcleos redondeados, pequeños y centrales, separados por delgados haces de tejido conectivo. A mayor aumento, se observaron los islotes de Langerhans (figura 1 A, B, C, D) como áreas ovaladas formadas por grupos de células separadas por capilares sanguíneos. La distribución celular se observó uniforme, así como el tamaño de los islotes en todos los grupos. No hubo signos de muerte celular por apoptosis; no se observaron signos de necrosis ni reacción inflamatoria crónica en

los grupos. La figura 1E mostró una disminución de la densidad de los islotes de Langerhans en el grupo RCIU en comparación con el grupo control, la cual fue revertida por el tratamiento con NeuroEPO. En la figura 1F muestra que el área del islote se comportó sin diferencias entre los grupos.

La figura 2 muestra los islotes pancreáticos fetales de ratas con tinción de Gomori. Las células de los islotes del páncreas presentaron una forma poligonal irregular, con núcleos esféricos centrales. La mayor cantidad de células dentro del islote se tiñeron de azul (células basófilas mayoría beta), y se ubicaron en el centro del islote. Las células alfa, o acidófilas, se tiñeron de rosado. Estas células fueron menos numerosas, pero de mayor tamaño que las células beta y se ubicaron dispersas dentro del islote. En la figura 2 B se observó un aumento de la densidad de células alfa en el grupo RCIU. Al comparar el grupo RCIU tratado con NeuroEPO y el grupo control, se observaron semejantes.

Al calcular la densidad de células teñidas de azul, predominantemente células beta (figura 2E), se observó que el grupo RCIU presentó una disminución de dicha densidad respecto a los controles. Al administrar NeuroEPO, se observó una densidad de células beta semejante a la del grupo control. En la figura 2F se cuantifica la densidad de células alfa; el grupo RCIU mostró un aumento de dichas células con respecto al control, lo que corrobora lo observado en las imágenes. En el grupo RCIU tratado con NeuroEPO la densidad de células alfa se mostró igual que su control.

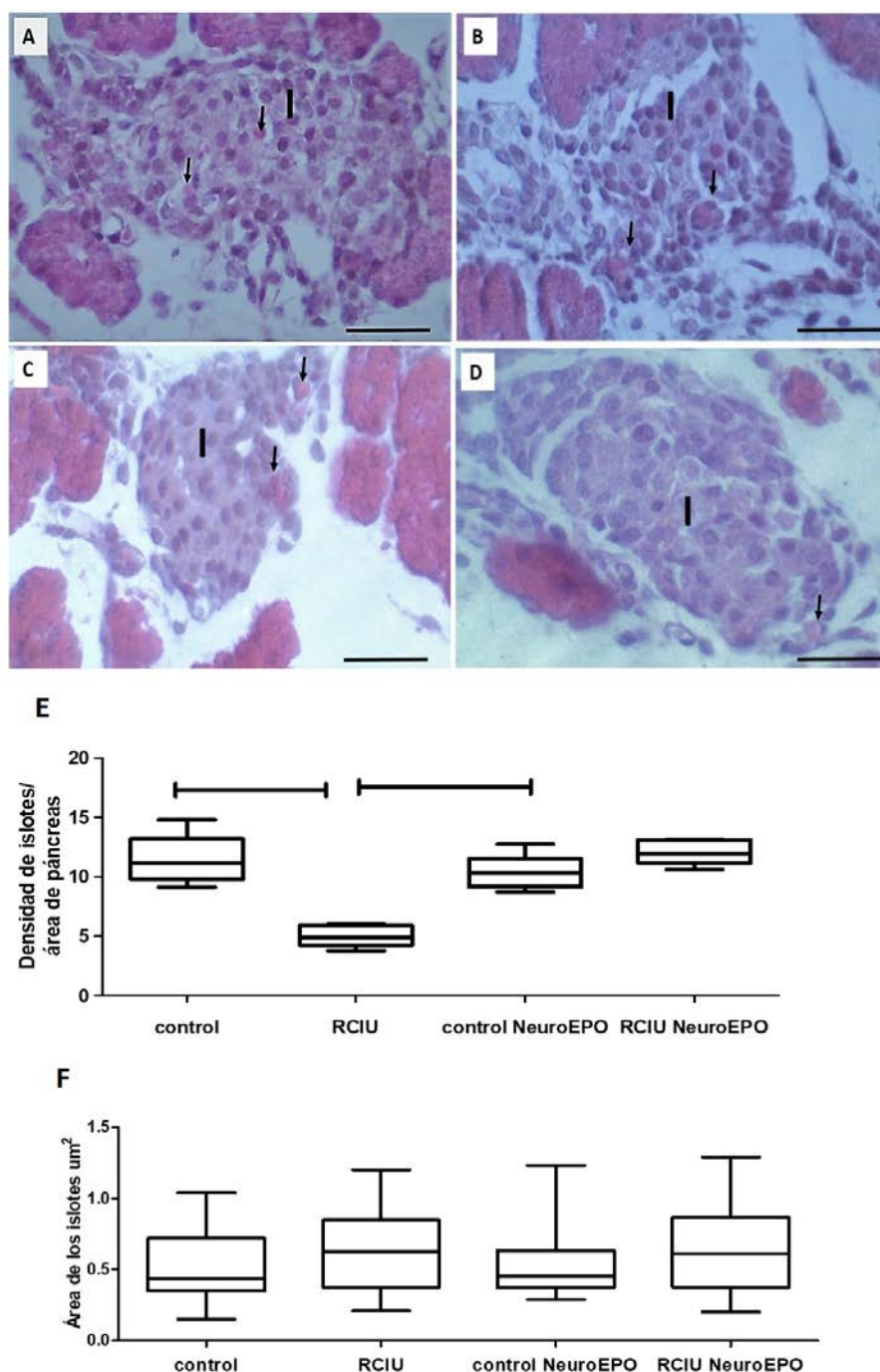


Fig. 1- Páncreas fetal día 20EG, componente endocrino. (I). Islotes pancreáticos con tamaño y células conservadas en todos los grupos. (A) Control, (B) RCIU. (C) control NeuroEPO, y (D) RCIU NeuroEPO. **Flecha negra** vasos sanguíneos. H/E. 400X. Barra 50 μm . (E): Densidad de islotes, (F): áreas de los islotes. $n=35$, test de Kruskal-Wallis $p < 0.05$.

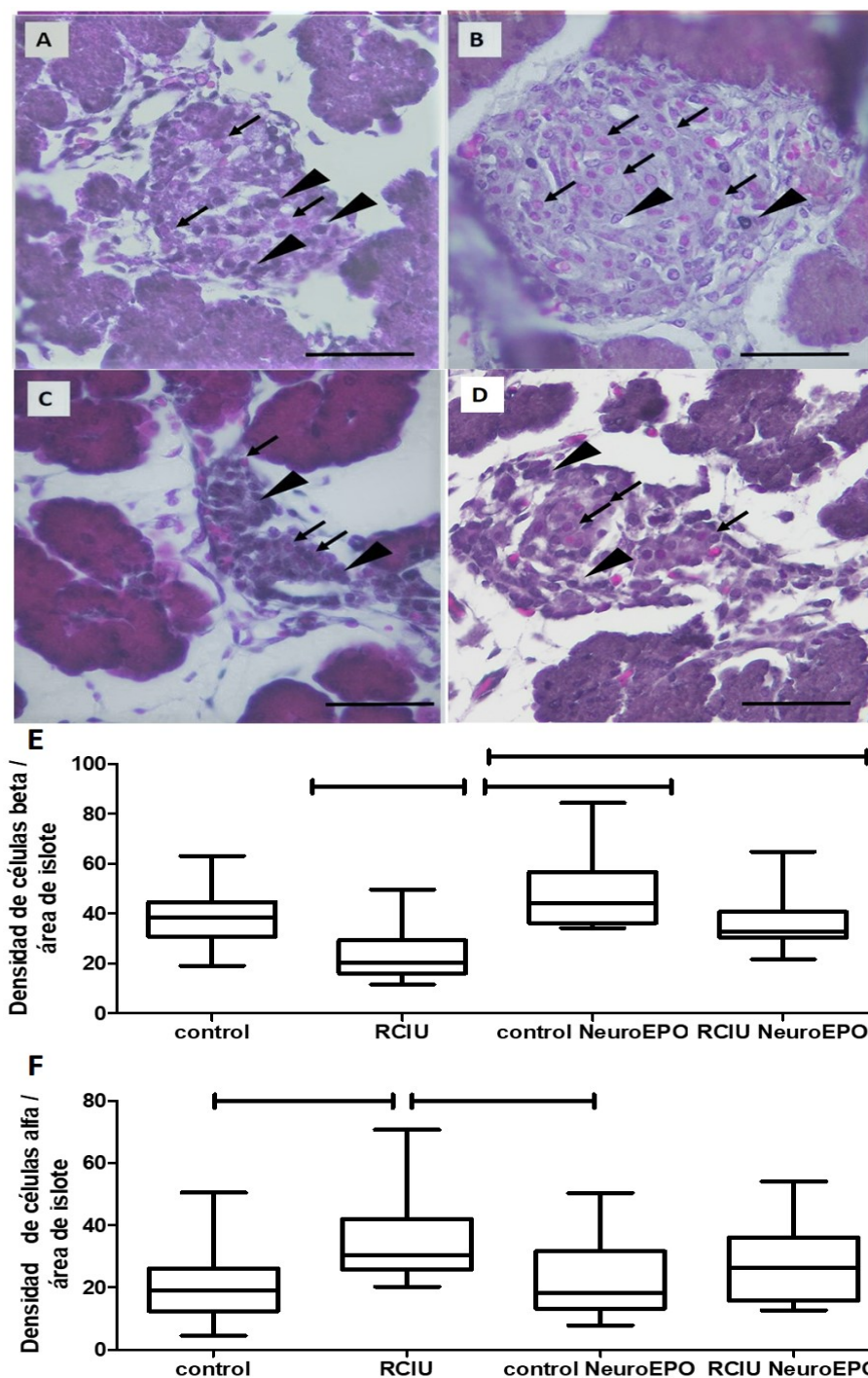


Fig. 2- Islotes pancreáticos fetales de ratas día 20 EG. (A) Grupo control, (B) Grupo RCIU, (C) Grupo Control NeuroEPO, (D) Grupo RCIU NeuroEPO. **Flecha negra:** células alfa, **cabeza de flecha:** células beta con Tinción de Gomori 400×. Barra 50 µm, (E): Densidad de células alfas, (F): Densidad de células betas. Barra 50 µm. test de Kruskal-Wallis n=35

Discusión

El modelo empleado mediante ligadura de la arteria uterina ocasionó una disminución del flujo sanguíneo, lo que provocó hipoxia y una disminución de nutrientes, con efectos negativos en el crecimiento fetal en las ratas. El peso disminuido en el grupo RCIU con ligadura entre el segundo y el tercer feto avala este modelo en ratas.

La administración de NeuroEPO no logró un peso similar al control en las crías con RCIU, pero consiguió pesos superiores a los del grupo con RCIU al que no se le suministró NeuroEPO. En la literatura revisada, muchas intervenciones se han centrado en la prevención y/o el tratamiento de la preeclampsia, con resultados relacionados con el RCIU, debido a su fisiopatología común. En una revisión sistemática realizada por Roberge et al., se determinó que la aspirina (ASA) administrada en mujeres con factores de riesgo para presentar preclamsia previene su aparición, y disminuye la restricción del crecimiento fetal de forma significativa.⁽²⁰⁾ También, en un modelo en ratas gestadas con reducción del flujo uterino y tratamiento con ASA, se logró mejorar el crecimiento fetal.⁽²¹⁾ A pesar de que el ASA ha demostrado cierta mejoría en estos pacientes, las terapias para aumentar el crecimiento fetal y mejorar la mala placentación y el flujo sanguíneo uterino continúan en estudio. En un metaanálisis de ensayos clínicos en humanos donde aplicaron tratamientos con ASA, con heparina de bajo peso molecular, con melatonina y con n-acetilcisteína, una vez realizado el diagnóstico de RCIU se encontró que el peso fetal no mejoró.^(22,23) Sus resultados son similares a los obtenidos en esta investigación.

Las placentas menos pesadas se observaron en el grupo RCIU tratado con NeuroEPO y, en consecuencia, la proporción de peso fetal/placentario, que mide la eficacia placentaria, fue significativamente mayor en dicho grupo, lo que indica que las placentas fueron capaces de aportar más gramos al feto por gramo de

placenta. Estudios de mediciones de transferencia placentaria en vivo demuestran que las placentas menos pesadas muestran mayor transporte activo por gramo de placenta.⁽²³⁾ Además, aumenta la expresión de genes que codifican las isoformas de los transportadores de aminoácidos del Sistema A (24). Estos cambios en el transporte de nutrientes pudieran ser la causa de que las placentas más ligeras tienen una mayor eficiencia.⁽²³⁾ La NeuroEPO suministrada a estas madres podría haber propiciado cambios adaptativos en la placenta, con flujo disminuido, para garantizar el transporte de nutrientes y permitir un mejor crecimiento y desarrollo fetal a pesar de las condiciones intrauterinas adversas.

En nuestra investigación a nivel del páncreas fetal en los islotes de Langerhans no se observaron signos de muerte celular por apoptosis, ni signos de necrosis, ni reacción inflamatoria crónica en los grupos, sin embargo, cuando se realizaron las medidas morfométricas se encontraron diferencias entre los grupos. El área de los islotes de Langerhans entre los grupos no varió, pero la densidad de los islotes fue menor en el grupo RCIU. Dentro de los islotes, la densidad de células alfa aumentó en relación con el resto de las células. Por lo que se supone que existe una reducción de las células beta en el islote por ser las más abundantes. Resultados obtenidos por Zhang y Styrod et al. Ellos encontraron alteraciones en el número de islotes y de la masa de células betas pancreáticas, mostraron que el desarrollo de los islotes del páncreas del grupo RCIU se retrasó en comparación al grupo control en cada etapa del desarrollo estudiado E14, E19 y E21, así como la masa de células beta pancreáticas se apreciaron reducidas ⁽²⁵⁾

Otro modelo de insuficiencia placentaria por ligadura de arterias uterinas en ratas mostró alteraciones en el desarrollo de los islotes pancreáticos en el feto y provocó una disfunción permanente de las células beta. Desde el punto de vista molecular, ellos demostraron que el grupo RCIU indujo cambios en la metilación del ADN y la expresión génica en islotes pancreáticos (26).⁽²⁶⁾ Un estudio similar fue realizado

por Schwitzgebel, quien observó que, cuando las ratas se vuelven adultas, se reduce la masa de células beta y la expresión de Pdx1 (pancreatic and duodenal homeobox 1), debido a la modificación epigenética del promotor Pdx. La inactivación específica de Pdx1 en las células beta provoca la pérdida de su fenotipo y disminuye el número de células beta. Lo cual pudiera provocar en periodos posteriores diabetes.⁽²⁶⁾

Otro resultado importante fue el aumento de las células alfa en el islote del grupo RCIU. Los islotes con un mayor contenido de células alfa, muestran una secreción de insulina estimulada por glucosa mucho más eficaz en comparación con los islotes con un menor contenido de células alfa.⁽²⁷⁾ Un aumento de células alfa en el islote en este modelo podría ser una respuesta adaptativa a los bajos niveles de glucosa que están llegando al feto por la insuficiencia placentaria y a su vez podría mejorar la función de la masa células beta que se encuentra disminuida.

La NeuroEPO mejoró los parámetros medidos en el páncreas fetal. Otros autores coinciden en que EPO protege el páncreas en condiciones patológicas mediante la vía de señalización de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K)/Akt.⁽²⁸⁾ En un modelo de ratón diabético inducido por estreptozotocina, estudiaron el efecto del tratamiento con EPO sobre la función endocrina del páncreas. El tratamiento con EPO aceleró ligeramente la revascularización de los islotes, lo que se tradujo en un número significativamente mayor de islotes y una mejor perfusión del tejido endocrino en comparación con los controles. Además, el tratamiento con EPO aceleró significativamente la recuperación de la normoglucemia en ratones diabéticos tras el trasplante de islotes.⁽²⁹⁾ Otro estudio realizado por Chen y colaboradores: experimentalmente se indujeron ratas diabéticas a las que se trató con EPO; el examen ultraestructural de los islotes pancreáticos reveló que la EPO previno la disfunción de las células β pancreáticas en ratas diabéticas y mejoró el daño de las células β pancreáticas al aumentar la antioxidación (30).⁽³⁰⁾

Un grupo de investigadores de nuestra institución,⁽³¹⁾ reportaron un efecto hipoglicemiante de la molécula NeuroEPO en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, luego de administrar una dosis única. Otro trabajo⁽¹⁴⁾, mostró que la administración de la NeuroEPO en tres dosis a ratas diabéticas gestadas, redujo la hiperglucemia, lo cual confirmó el efecto hipoglucemiante de la NeuroEPO. Además, evidenció un efecto beneficioso sobre la reproducción de ratas diabéticas. Esto podría sugerir que la NeuroEPO administrada a ratas gestadas mejora los niveles de glicemia fetal y favorece la organización del islote materno, similar a su control.

En este modelo, la presencia de cambios morfológicos en el islote pancreático fetal tras la administración de NeuroEPO podría indicar que esta molécula atravesó la membrana placentaria. Esta molécula pudo llegar al feto y ejercer sus efectos protectores sobre el páncreas. Aun cuando no fue posible medir las concentraciones de NeuroEPO en la sangre fetal.

Conclusiones

Nuestros resultados proporcionan información importante sobre el efecto protector de la NeuroEPO sobre el crecimiento fetal y la morfología del páncreas en un modelo animal con insuficiencia placentaria. Los mecanismos subyacentes a los efectos beneficiosos de la NeuroEPO sobre la estructura del páncreas, requieren investigaciones adicionales. En el futuro, esta molécula podría tener una posible aplicación clínica para mitigar los efectos de la insuficiencia placentaria en el desarrollo del páncreas y su repercusión en el feto.

Referencias bibliográficas

1. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Mar;47(1):81-98. DOI: <https://doi:10.1016/j.ogc.2019.10.008>.
2. Acevedo I, Soria DA, Tomat A, Elesgaray R, Arranz C, Caniffi C. Intrauterine Programming of Adult Disease: Identification of Cardinal Genes Associated with Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome. *Rev. argent. cardiol.* [Internet]. 2021 mar [citado 2025 abr 9]; 89(1): 27-36. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482021000100027&lng=es.
3. Asahara SI, Inoue H, Kido Y. Regulation of Pancreatic β -Cell Mass by Gene-Environment Interaction. *Diabetes & metabolism journal* [Internet]. 2022 [acceso 17/4/23]; 46(1):38-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8831821/>.
4. Bruin C, Damhuis S, Gordijn S, Ganzevoort W. Evaluation and Management of Suspected Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 2021;48(2): 371-385. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.02.007>
5. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstetrics & Gynecology.* 2021;137(2):p e16-e28. DOI: <https://DOI:10.1097/AOG.0000000000004251>
6. Bhoopalan SV, Huang LJ, Weiss MJ. Erythropoietin regulation of red blood cell production: from bench to bedside and back. *F1000Res.* 2020 Sep 18;9:F1000 Faculty Rev-1153. DOI: <https://doi:10.12688/f1000research.26648.1>.
7. Oorschot DE, Sizemore RJ, Amer AR. Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy with Erythropoietin Alone, and Erythropoietin Combined with Hypothermia: History, Current Status, and Future Research. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 1487. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21041487>

8. Maltaneri RE. Mecanismos de acción de eritropoyetina y eritropoyetina carbamilada en la funcionalidad de células endoteliales. Tesis doctoral de la Universidad Nacional de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Argentina , 2018. Disponible en:
https://hdlhandle.net/2050012110/tesis_n6372_Maltaneri.
9. Suresh S, Rajvanshi PK, Noguchi CT. The many facets of erythropoietin physiologic and metabolic response. *Frontiers in physiology*. 2020;10:497186. DOI: <https://10.3389/fphys.2019.01534>.
10. Suárez Borrás K, Fernández G, Rodríguez Cruz Y. Eritropoyetina en la neuroprotección y su entrada al sistema nervioso a través de la cavidad nasal. *Invest Medicoquir* [Internet]. 25 de junio de 2020 [citado 3 de marzo de 2023];12(1). Disponible en:
<https://revcimeq.sld.cu/index.php/img/article/view/588>
11. Zhang J, Zhao D, Na N, Li H, Miao B, Hong L, Huang Z. Renoprotective effect of erythropoietin via modulation of the STAT6/MAPK/NF-κB pathway in ischemia/reperfusion injury after renal transplantation. *Int J Mol Med*. 2018 Jan;41(1):25-32. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3204>
12. Ji YQ, Zhang YQ, Li MQ, Du MR, Wei WW, Li DJ. EPO improves the proliferation and inhibits apoptosis of trophoblast and decidual stromal cells through activating STAT-5 and inactivating p38 signal in human early pregnancy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011;4(8):765-74. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22135724; PMCID: PMC3225788.
13. Muñoz A, García JC, Pardo Z, Sosa I. Formulaciones nasales de EPORH con bajo contenido de ácido siálico para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso. Patente. Número de publicación internacional WO 2007/009404 A1.2009. Disponible en:
<https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=WO2007009404>

14. Fernández Romero T, Clapés Hernández S, Pérez CL, Núñez López N, Suárez Román G, Fernández G. Protective effect of NeuroEPO on the reproduction of diabetic rats. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2022 Ago [citado 2023 Mar 03] ; 21(4). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000400004&lng=es.
15. Janot M, Cortes-Dubly ML, Rodriguez S, Huynh-Do U. Bilateral uterine vessel ligation as a model of intrauterine growth restriction in mice. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014 Jul 8;12:62. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-62>
16. JJabary M, Onoda A, Kitase Y, Ueda K, Mimatsu H, Go S, Miura R, Tsuji M, Takahashi Y, Hayakawa M, Sato Y. Fetal growth restriction followed by early catch-up growth impairs pancreatic islet morphology in male rats. *Sci Rep*. 2023 Feb 15;13(1):2732. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28584-2>
17. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, *et al*. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2020.18(7): e3000410. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>.
18. Badawoud MH, Abdel-Aziz G, El-Fark MM, *et al*. The Effect of Aluminum Exposure on Maternal Health and Fetal Growth in Rats. *Cureus*. 2022.14(11): e31775. DOI: <https://DOI:10.7759/cureus.31775>
19. Morioka F, Tani N, Ikeda T, *et al*. Morphological and biochemical changes in the pancreas associated with acute systemic hypoxia. *Human Cell*. 2021; 34: 400–418. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13577-020-00481-0>
20. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet gestation for preventing preeclampsia: therapy before or after 16 weeks an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:121-8.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.10.016>

21. Conei D, Cáceres Gutiérrez D, Haverbeck M, Fierro R, Veuthey C, del Sol M, *et al.* Efectos de la Aspirina en Fetos de Rata con Reducción de la Presión de la Perfusión Uterina. *Int. J. Morphol.* [Internet]. 2019 Jun [citado 2023 Mar20];37(2):739-743. Disponible en:
<https://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v37n2/0717-9502-ijmorphol-37-02-00739.pdf>
22. Bettiol A, Avagliano L, Lombardi N, Crescioli G, Emmi G, Urban ML, Virgili, *et al.* Pharmacological Interventions for the Prevention of Fetal Growth Restriction: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2021, 110: 189-199. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.2164>
23. Colson A, Sonveaux P, Debiève F, N Sferruzzi-Perri A. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction. *Human Reproduction Update.* 2021; (27);3 pp. 531–569. DOI: <https://doi:10.1093/humupd/dmaa053>
24. Sun C, Groom KM, Oyston C, Chamley LW, Clark AR, James JL. The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong?. *Placenta.* 2020;96:10-18. DOI: <https://doi:10.1016/j.placenta.2020.05.003>
25. Zhang L, Chen W, Dai Y, Zhu Z, Liu Q. Detection of expressional changes induced by intrauterine growth restriction in the developing rat pancreas. *Experimental Biology and Medicine.* 2016;241(13):1446-1456. DOI: <https://doi:10.1177/1535370216638771>
26. Wendt Zhu L TA, Lemes RM, Oliveira CJ, Almeida Ada S, Chica JE. Data on morphometric analysis of the pancreatic islets from C57BL/6 and BALB/c mice. *Data in brief.* 2016;(8):1094-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dib.2016.07.030>
27. Caicedo A, Huising MO, Wess J. An Intra-islet Paracrine Signaling Pathway That Enables Glucagon to Stimulate Pancreatic β -Cells. *Diabetes.* 2023 Dec 1;72(12):1748-1750. DOI: <https://doi:10.2337/dbi23-0023>.

28. Shuai H, Zhang J, Zhang J, Xie J, Zhang M, Yu Y, *et al.* Erythropoietin protects pancreatic β -cell line NIT-1 cells against cytokine-induced apoptosis via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling. *Endocrine research*. 2011;36(1):25-34. DOI: <https://doi.org/10.3109/07435800.2010.534753>
29. Menger MM, Nalbach L, Roma LP, *et al.* Erythropoietin accelerates the revascularization of transplanted pancreatic islets. *Br J Pharmacol*. 2020; 177: 1651–1665. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.14925>
30. Yin W, Noguchi CT. The Role of Erythropoietin in Metabolic Regulation. *Cells*. 2025; 14(4):280. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14040280>.
31. Fernández Romero T, Clapés Hernández S, Pérez Hernández CL, Barreto López JJ, Fernández Peña G. Efecto hipoglicemiante de la NeuroEPO en ratas con y sin diabetes mellitus. *Rev haban cienc méd [Internet]*. 2022 Feb [citado 2026 Mar 03] ;21(1): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000100003&lng=es.