



# Revisión La Paradoja Hiperóxica-Hipóxica

## Amir Hadanny <sup>1,2,3,</sup> \* y Shai Efrati <sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> El Centro Sagol de Medicina e Investigación Hiperbárica, Centro Médico Shamir (Assaf-Harofeh), Zerifin 70300, Israel; efratishai@outlook.com

(D

- <sup>2</sup> Escuela de Medicina Sackler, Universidad de Tel-Aviv, Tel-Aviv 6997801, Israel
- <sup>3</sup> La Facultad de Ciencias de la Vida Mina y Everard Goodman, Universidad Bar Ilan, Ramat-Gan 5290002, Israel
- <sup>4</sup> La Escuela Sagol de Neurociencia, Universidad de Tel-Aviv, Tel-Aviv 6997801, Israel
- \* Correspondencia: amir.had@gmail.com; Tel.: +972-544707381; Fax: +972-8-9779748

Recibido: 27 de mayo de 2020; Aceptado: 22 de junio de 2020; Publicado: 25 de junio de 2020



Resumen: El metabolismo efectivo depende en gran medida de un rango terapéutico estrecho de oxígeno. En consecuencia, los bajos niveles de oxígeno, o hipoxia, son uno de los inductores más poderosos de la expresión génica, cambios metabólicos y procesos regenerativos, incluyendo la angiogénesis y la estimulación de la proliferación, migración y diferenciación de células madre. La detección de niveles disminuidos de oxígeno (hipoxia) o niveles aumentados de oxígeno (hiperoxia), ocurre a través de células quimiorreceptoras especializadas y cambios metabólicos a nivel celular, que regulan la respuesta. Curiosamente, las fluctuaciones en la concentración de oxígeno libre, más que el nivel absoluto de oxígeno, pueden ser interpretadas a nivel celular como una falta de oxígeno. Así, la hiperoxia intermitente repetida puede inducir muchos de los mediadores y mecanismos celulares que usualmente se inducen durante la hipoxia. Esto se llama la paradoja hiperóxica-hipóxica (PHH). Este artículo revisa la fisiología del oxígeno, los principales procesos celulares desencadenados por la hipoxia y la cascada de eventos desencadenados por la PHH.

Palabras clave: hiperoxia; hipoxia; oxígeno hiperbárico; biogénesis; paradoja hiperóxica-hipóxica; factor inducible por hipoxia (HIF)

## 1. Introducción

El oxígeno es el tercer elemento más abundante en el universo, después del hidrógeno y el helio, y es el efector más dominante de la mayoría de las criaturas vivientes en la tierra. Hace unos 300 millones de años, durante el período Carbonífero, los niveles de oxígeno atmosférico alcanzaron un máximo del 35%, lo que puede haber contribuido al gran tamaño de los animales e insectos en ese momento [1,2]. Hoy en día, el oxígeno constituye el 20.8% de la atmósfera terrestre, y cualquier cambio leve en su concentración tendrá un impacto dramático en todos los niveles de la fisiología de los mamíferos. La capacidad de mantener la homeostasis del oxígeno es esencial para la supervivencia , y todos los sistemas fisiológicos de los mamíferos han evolucionado para asegurar el nivel óptimo de oxígeno suministrado a todas las células de cada organismo. Esto ha ocurrido a través de la evolución de una infraestructura fisiológica compleja para la entrega de oxígeno (los pulmones), transportadores de oxígeno (eritrocitos y plasma), vías de transporte de oxígeno (sistema vascular) y la bomba (corazón). Tanto el desarrollo como la regulación de estos sistemas en los organismos proporcionan la base para la homeostasis del oxígeno.

El metabolismo efectivo depende en gran medida de un rango terapéutico estrecho de oxígeno. En consecuencia, los niveles bajos de oxígeno, o hipoxia, son uno de los inductores más poderosos de la expresión génica, cambios metabólicos y procesos regenerativos, incluyendo la angiogénesis y la estimulación de la proliferación, migración y diferenciación de células madre. La detección de niveles disminuidos de oxígeno (hipoxia) o niveles aumentados de oxígeno (hiperoxia) ocurre a través de células quimiorreceptoras especializadas y cambios metabólicos a nivel celular que regulan la respuesta. Curiosamente, en el entorno celular, las fluctuaciones en las concentraciones de oxígeno libre, más que el nivel absoluto de oxígeno, pueden interpretarse como una falta de oxígeno. mecanismos que generalmente se inducen durante la hipoxia. Esto es lo que se conoce como la paradoja hiperóxica-hipóxica (HHP).

En este artículo, revisamos la fisiología del oxígeno, los principales procesos celulares desencadenados por la hipoxia y la cascada de eventos desencadenados por la HHP.

#### 2. Homeostasis del Oxígeno

Todos los tejidos de nuestro cuerpo dependen de un suministro continuo de oxígeno a una tasa que coincida con las demandas metabólicas cambiantes. La cadena de suministro de oxígeno comienza en los pulmones, con el destino siendo las mitocondrias (Figura 1). El oxígeno se entrega por convección en las vías respiratorias y los vasos sanguíneos. Luego se di funde a través de la membrana alveolo-capilar y a través de la pared capilar hacia el intersticio y su destino, las mitocondrias. En la sangre, el oxígeno se transporta en dos formas: una fracción que está unida a la hemoglobina y una fracción libre disuelta en el plasma. La cantidad de oxígeno disuelto es proporcional a la presión parcial de oxígeno a una temperatura específica, según la ley de Henry []. En condiciones normóxicas fisiológicas, es decir, con un contenido normal de oxígeno inspirado (20.8%), la mayoría (hasta el 99%) del oxígeno es transportado por la hemoglobina, y la cantidad disuelta de oxígeno es pequeña [ 4 ]. Por lo tanto, la cantidad de glóbulos rojos afectará predominantemente la capacidad total de entrega de oxígeno.

Sin embargo, a una presión parcial elevada de oxígeno (como respirar oxígeno puro y durante una exposición hiperbárica), la cantidad disuelta puede volverse significativa. En todos los casos, los gradientes de difusión son la fuerza motriz del oxígeno desde el plasma hasta las mitocondrias. Así, la fracción libre disuelta tiene un papel dominante a través de las membranas celulares.

Sin embargo, datos recientes indican que los canales de agua, como la aquaporina-1 (AQP-1), también funcionan como transportadores de oxígeno [5].



Figura 1.Cadena de suministro de oxígeno.

En el estado estacionario normal, la homeostasis del oxígeno es un proceso regulado dinámicamente. La demanda fisiológica celular de oxígeno puede variar dependiendo de los requerimientos del tejido en un momento dado. Por ejemplo, un músculo en ejercicio tiene una demanda de oxígeno significativamente mayor que un músculo relajado. En consecuencia, la tasa de suministro de oxígeno a los tejidos se ajusta continuamente.

Varios mecanismos permiten al cuerpo humano mantener un suministro adecuado de oxígeno [6]. La detección sistémica y la respuesta a la hipoxia incluyen (a) el glomus del cuerpo carotídeo, un quimiosensor en la circulación arterial que puede aumentar la tasa de ventilación, (b) y los cuerpos neuroepiteliales (NEBs), que son grupos de células expuestas al lumen de las vías respiratorias en puntos de ramificación, inervados por el nervio Vago que dilatan las arterias pulmonares para optimizar el intercambio ventilación-perfusión. El sistema adrenérgico se activa durante la hipoxia, aumentando el gasto cardíaco y la perfusión sanguínea selectiva a los órganos más cruciales. A nivel de órgano, las arterias se dilatan en respuesta a la hipoxia para aumentar la entrega de oxígeno. Los niveles de oxigenación también son detectados por los riñones, que regulan la producción de eritropoyetina para ajustar el número de glóbulos rojos (RBC) y la capacidad de transporte de oxígeno. Además de los sistemas respiratorio y metabólico dinámicos que permiten un aumento en la entrega de oxígeno, como se ha mencionado anteriormente, es necesario tener mecanismos de regulación a nivel celular . Estos son esenciales para la supervivencia en condiciones ambientales extremas y estados patológicos / de enfermedad donde la regulación sistémica es insuficiente.

A nivel celular, el 80% del oxígeno disponible es utilizado por las mitocondrias, mientras que solo el 20% es utilizado por otros orgánulos. Siendo el principal consumidor y metabolizador de oxígeno, la presión parcial en las mitocondrias es muy baja, solo 1–3 mmHg (Figura 1). Las mitocondrias son, por lo tanto, el sensor clave de oxígeno, así como importantes orgánulos de señalización [ 7 ]. La mayoría de las evidencias hasta ahora apuntan a la siguiente teoría: las mitocondrias señalan el inicio de la hipoxia generando señales de especies reactivas de oxígeno (ROS) a través de la cadena de transporte de electrones. Cuando las ROS se liberan en el espacio intermembrana, interactúan con la activación de enzimas, factores de transcripción y respuestas postraduccionales [8].

Además, varias células pueden adaptarse a niveles reducidos de oxígeno mediante mecanismos únicos [6]. Por ejemplo, la hemoglobina en los glóbulos rojos puede cambiar su forma y a fi nidad bajo condiciones hipóxicas [4]. Las monooxigenasas del citocromo P-450 (CYP) incluyen un gran número de proteínas homólogas sensibles al oxígeno que oxidan una amplia gama de compuestos. Numerosos informes han sugerido que los metabolitos de CYP contribuyen a la respuesta a la hipoxia en la microvasculatura sistémica y el endotelio, y pueden contribuir a la vasoconstricción pulmonar hipóxica [6,9,10].

#### 3. Cascada Celular Inducida por Hipoxia

Como se detalló anteriormente, el metabolismo efectivo depende en gran medida de una ventana terapéutica estrecha de oxígeno. Sin embargo, mientras que la presión parcial de oxígeno arterial en mamíferos adultos es  $\approx$  100 mmHg, en el feto de mamífero, es alrededor de 40 mmHg. Así, la hipoxia es un término relativo y se define más útilmente como una condición en la cual la falla en la entrega o utilización de oxígeno limita la función normal.

#### 3.1. Factor Inducible por Hipoxia

Un bajo nivel de oxígeno es señalado por todas las células vivas, lo cual comienza con una clase de enzimas llamadas proteínas del dominio proil hidroxilasa (PHD) [ 11 , 12 ] (Figura 2). Bajo concentraciones normales de oxígeno, estas enzimas PHD incluyen hidroxilasas que detectan el oxígeno y que hidroxilan residuos específicos de prolina y asparagina en la subunidad  $\alpha$  del factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF). Después de la hidroxilación, la subunidad HIF-1  $\alpha$  es dirigida por la ligasa de ubiquitina E3, también conocida como la proteína von Hippel–Lindau (VHLp), que induce la ubiquitinación y degradación de HIF-1  $\alpha$ . El factor inhibidor de HIF (FIH) es una hidroxilasa adicional, que hidroxila un residuo de asparagina en la subunidad  $\alpha$  de HIF, desactivando el factor de transcripción HIF. HIF es un heterodímero compuesto por las subunidades HIF-1  $\alpha$ , HIF-2  $\alpha$ , o HIF-3  $\alpha$ , que se dimerizan con las subunidades HIF-1  $\beta$ , HIF-2  $\beta$ , y HIF-3  $\beta$ , formando respectivamente los factores HIF-1, HIF-2 y HIF-3. HIF-1  $\alpha$  se produce en todos los tipos de células, mientras que la subunidad HIF-2  $\alpha$  se encuentra en células específicas, incluyendo células mieloides, parénquima hepático, endotelios vasculares, neumocitos tipo II y el intersticio renal. Mientras que HIF-1 y HIF-2 funcionan como reguladores principales de la respuesta transcripcional a la hipoxia, la función de HIF-3 aún se desconoce. Aunque el gen HIF1A

se expresa de manera constitutiva a niveles bajos bajo condiciones normóxicas, se regula significativamente al alza en respuesta a la hipoxia [13].

HIF-1, cuando es estabilizado por condiciones hipóxicas (sin represión de hidroxilasas) (Figura 2), actúa como un factor de transcripción que regula más de 100 genes esenciales para la supervivencia en condiciones de privación de oxígeno [14]. Estos incluyen enzimas de la glucólisis, que permiten la síntesis de adenosina trifosfato (ATP) de manera independiente del oxígeno, enzimas que disminuyen la tasa respiratoria basal y regulan al alza el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para inducir la angiogénesis, lo que mejora la perfusión tisular. A diferencia de HIF-1, HIF-2 regula la iNOS (sintasa de NO inducible) y otros factores que apoyan el aumento de la oxigenación tisular en adultos, como la producción de eritropoyetina [15]. Además de modular las necesidades del metabolismo celular para la supervivencia en un entorno hipóxico, HIF-1 puede activar o desactivar procesos clave de regeneración en mamíferos [16 – 18]. En modelos controlados de mamíferos, se demostró que la regulación continua a la baja de HIF-1 resulta en una respuesta de cicatrización y pérdida de tejido [ 16 ]. HIF-1 también tiene un papel importante en la regeneración y el mantenimiento de funciones esenciales de órganos que son altamente dependientes del oxígeno, como el cerebro y el corazón. Investigaciones realizadas en ratones demostraron que el aumento de la expresión de HIF es neuroprotectora y mejora los efectos regenerativos que pueden mejorar la memoria hipocampal e inducir una mejor neuroregeneración en lesiones post-ictus y de la médula espinal [17, 19, 20]. Con respecto al corazón, el aumento de la expresión de HIF inicia los procesos metabólicos necesarios para regenerar el miocardio dañado y mejorar las funciones cardíacas después de varios tipos de lesiones [18,21].



Figura 2. La cascada intracelular de HIF-1 alfa. Leyenda: HIF-1 es un heterodímero compuesto por HIF-1  $\alpha$  citoplasmático y las subunidades nucleares HIF-1  $\beta$ . ( a ) En ambientes de oxígeno normales, la proporción de ROS / escavador es alta y las moléculas libres de ROS inician la hidroxilación de HIF-1  $\alpha$ , HIF-1  $\alpha$ 

las subunidades se convierten en un objetivo para la proteína VHLp (proteína von Hippel–Lindau) que facilita la ubiquitinación y degradación de las subunidades HIF-1  $\alpha$ . ( **b** ) En condiciones hipóxicas, hay menos oxígeno y moléculas de ROS disponibles, las subunidades HIF-1  $\alpha$  no se hidrolizan, y más subunidades HIF-1  $\alpha$  penetran en el núcleo para conjugarse con las subunidades HIF-1  $\beta$  y generar el factor de transcripción HIF activo. ( **c** ) En el ambiente hiperóxico, hay más ROS y oxígeno disponibles; por lo tanto, más subunidades HIF-1  $\alpha$  se hidrolizan y degradan. ( **d** ) La respuesta adaptativa a la hiperoxia repetida incluye aumentos en la producción de eliminadores que se ajustan al aumento de la generación de ROS. Así, la proporción de ROS / eliminadores gradualmente se vuelve similar a la proporción bajo un ambiente de oxígeno normal antes de iniciar las exposiciones hiperóxicas repetidas. ( **e** ) Al regresar a la normoxia, después de exposiciones hiperóxicas repetidas, la proporción de ROS / eliminadores es baja debido a que la vida media de eliminación de los eliminadores (T <sub>1/2</sub>) es significativamente más larga que la T <sub>1/2</sub> de los ROS. En consecuencia, menos subunidades de HIF-1  $\alpha$  son hidroxiladas, y más de ellas penetran en el núcleo, se conjugan con HIF-1  $\beta$  para generar el HIF activo, similar al estado hipóxico.

#### 3.2. Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF)

La familia VEGF comprende cinco miembros: VEGF-A, factor de crecimiento placentario (PGF), VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D. VEGF-A es el factor más conocido de la familia VEGF. Todos los factores VEGF inducen diferentes respuestas celulares al unirse a sus respectivos receptores de tirosina quinasa ubicados en la superficie celular, induciendo la dimerización, fosforilación y activación de los receptores [22]. La producción de VEGF-A es inducida por HIF-1, que a su vez activa las células vasculares para iniciar la angiogénesis (la formación de nuevos capilares a partir de vasos existentes) y la arteriogénesis (la remodelación de vasos colaterales para manejar el aumento del flujo, evitando las regiones estenóticas de las arterias originales) [11, 23]. Además, el factor VEGF-A induce la actividad de vasodilatación, así como el aumento de la permeabilidad microvascular necesario para la mejora inmediata de la isquemia tisular [11]. VEGF-A también estimula la movilización de células angiogénicas derivadas de la médula ósea (BMDACs), que a su vez migran a los tejidos isquémicos y participan en la angiogénesis y arteriogénesis [11].

## 3.3. Sirtuin

Las sirtuinas son una familia de proteínas de señalización involucradas en la regulación metabólica. Las actividades de las sirtuinas incluyen mono-adenosina difosfato (ADP)-ribosiltransferasa o desacetilasa [ 24 , 25 ]. En mamíferos , se han descubierto siete sirtuinas (SIRT 1–7) en diferentes compartimentos subcelulares: SIRT1, SIRT6 y SIRT7 ubicadas en el núcleo, SIRT2 en el citoplasma, y SIRT3, SIRT4 y SIRT5 en las mitocondrias [ 24 , 25 ]. SIRT1 está involucrada en varios mecanismos que regulan la apoptosis, la inflamación y la senescencia, los cuales están asociados con enfermedades relacionadas con el envejecimiento [ 14 , 26 – 29 ]. Las reducciones en el estado energético nuclear y los niveles de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD + ) disminuyen la actividad de SIRT1, lo que resulta en niveles reducidos de pVHL y la estabilización de HIF-1  $\alpha$  . Por el contrario, la sobreexpresión de SIRT1 promueve la biogénesis mitocondrial mediante la desacetilación, resultando en la activación de HIF-1  $\alpha$  [30]. El nivel disminuido de SIRT1, tanto en las etapas transcripcionales como postranscripcionales durante el envejecimiento, se considera una vía metabólica principal que atenúa la biogénesis mitocondrial y causa enfermedades relacionadas con el envejecimiento [ 14 ]. En modelos de ratones, la sobreexpresión de SIRT1 resulta en fenotipos de envejecimiento retardado y extensión de la vida útil, mientras que la inhibición de SIRT1 anula la extensión de la vida útil [ 31 ].

La sobreexpresión de SIRT1 o SIRT6 es protectora en muchos modelos murinos de enfermedades, incluyendo cáncer, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares [26,28,32–35].

La interacción entre los transductores de señales sensibles al oxígeno y al redox ocurre a través de la interacción SIRT1-HIF [ 36 , 37 ]. Durante la hipoxia, la reducción del consumo de NADH en las mitocondrias y el aumento de la producción de NADH a partir de la glucólisis, causa una reducción de la proporción NAD +/ NADH, regulando negativamente la transcripción de SIRT1. La reducción de SIRT1 permite la acetilación de HIF-1  $\alpha$  y su activación, proporcionando un bucle de retroalimentación positiva que mantiene altos niveles de actividad de HIF-1 durante la hipoxia. Debido a la crisis metabólica en hipoxia, HIF-1 bloquea el metabolismo energético mitocondrial mediante (1) la inducción de PDK-1, que inhibe la conversión de piruvato a acetil-CoA, (2) inhibiendo la biogénesis mitocondrial a través de la represión de c-Myc, y (3) reduciendo el factor de transcripción mitocondrial A (TFAM), necesario para la replicación, transcripción y mantenimiento de la biogénesis mitocondrial [38,39].

#### 3.4. Biogénesis Mitocondrial

Mantener una población mitocondrial adecuada durante toda la vida es crucial. El control de calidad mitocondrial ocurre a través del proceso de mitofagia, la degradación de mitocondrias dañadas y la generación de nuevas mitocondrias funcionales mediante la biogénesis mitocondrial, un proceso en el cual se forman nuevas mitocondrias por crecimiento y división de mitocondrias preexistentes. La biogénesis mitocondrial es crucial para preservar la integridad de la mayoría de las células humanas, y en los últimos años, hay una creciente evidencia sobre su importante papel en la preservación de la funcionalidad cerebral y en las enfermedades neurodegenerativas [40].

La biogénesis mitocondrial es un proceso complejo que requiere una regulación bi-genómica coordinada (ADN celular y mitocondrial) para ejecutar varios procesos distintos, incluyendo (1) la síntesis de la membrana mitocondrial interna y externa, (2) la síntesis de proteínas codificadas por mitocondrias, (3) la síntesis e importación de proteínas mitocondriales codificadas por el núcleo, y (4) la replicación del ADN mitocondrial (ADNmt). Varios caminos de señalización celular regulan estrictamente la biogénesis mitocondrial. El eje AMPK-PGC-1a y Sirtuina 1 (SIRT1)-PGC-1a son dos vías principales que regulan la biogénesis mitocondrial. AMPK puede ser activado por estímulos fisiológicos como el ejercicio, el ayuno y la hipoxia transitoria [41–44].

Existe una considerable superposición entre las vías de señalización de AMPK y HIF, ya que ambas están involucradas en el estrés energético, aunque la relación es compleja, con resultados tanto opuestos como cooperativos dependiendo del contexto [ 45 ]. Como se mencionó, AMPK es un potente estimulador de la biogénesis mitocondrial, que en condiciones normóxicas actúa para restaurar la homeostasis del ATP. Sin embargo, como se detalló anteriormente, una vez que se activa AMPK en condiciones hipóxicas, es decir, estrés energético, la biogénesis mitocondrial adicional y el consumo de oxígeno disminuirían aún más la disponibilidad de oxígeno y empeorarían el estrés. Por lo tanto, la señalización de HIF bajo hipoxia prolongada generalmente actúa para disminuir la biogénesis y la masa mitocondrial [45].

#### 3.5. Células Madre

Las células madre (SC) son células no di ff erenciadas o parcialmente di ff erenciadas que pueden di ff erenciarse en varios tipos de células y dividirse indefinidamente para producir más de la misma célula madre. En los mamíferos, los principales grupos de células madre incluyen las células madre hematopoyéticas (HSC), que reponen las células sanguíneas e inmunitarias, las células basales, que mantienen el epitelio de la piel, y las células madre mesenquimales (MSC), que mantienen las células óseas, cartilaginosas, musculares y adiposas. También existen subgrupos más específicos de células madre que incluyen las células madre neuronales (NSC) que persisten en regiones restringidas del cerebro adulto y continúan produciendo neuronas a lo largo de la vida de la persona. Las NSC pueden generar células nerviosas y sus células de apoyo, oligodendrocitos y astrocitos [ 46 ]. Además de su capacidad de diferenciación, las células madre tienen propiedades multipotentes que incluyen efectos antiinflamatorios que las convierten en posibles candidatas terapéuticas para una variedad de trastornos [47].

Durante condiciones normales, las células madre están en un estado reversible de quiescencia, es decir, en una detención temporal del ciclo celular [ 48 ]. Mientras están en estado quiescente, exhiben una mejor resistencia al estrés y una mayor capacidad de supervivencia. El oxígeno tiene un papel importante en la regulación de la proliferación y diferenciación de las células madre [ 48 – 50 ]. La hipoxia a corto plazo puede inducir la proliferación, migración y capacidad de diferenciación de las células madre [ 48 , 50 ]. La hipoxia a corto plazo puede inducir la proliferación, migración y capacidad de diferenciación de las células madre [ 48 , 50 ]. Además, la hipoxia también modula la actividad paracrina de las MSCs, causando una regulación al alza de varios factores secretados, como VEGF y exosomas, que también tienen importantes efectos angiogénicos y antiinflamatorios [ 50 – 52 ]. Los mecanismos por los cuales la hipoxia ejerce su efecto sobre las células están principalmente regulados por HIF-1 y la expresión de proteínas relacionadas en cascada [48,50].

#### 4. La Paradoja Hiperóxica-Hipóxica

Como se detalló anteriormente, la hipoxia es el desencadenante natural de los cambios metabólicos mitocondriales a través de niveles elevados de HIF, VEGF, Sirtuina, cambios metabólicos mitocondriales, y proliferación y migración de células madre. Sin embargo, la comprensión de que a nivel celular, las fluctuaciones en los niveles de oxígeno pueden desencadenar una cascada celular que generalmente es provocada por la hipoxia, permite el uso de hiperoxia intermitente para estimular la regeneración tisular sin los efectos peligrosos de la hipoxia. Esto se denomina la "paradoja hiperóxica-hipóxica" (Figura 3).

En la práctica clínica, la hiperoxia intermitente se puede generar utilizando la terapia de oxígeno hiperbárico (HBOT). HBOT incluye inhalar oxígeno al 100% a presiones que exceden 1 atmósfera absoluta (ATA) para aumentar la cantidad de oxígeno disuelto en los tejidos del cuerpo. Durante la HBOT, la tensión arterial de O <sub>2 típicamente</sub> excede los 1500 mmHg, y niveles de 200–400 mmHg ocurren en los tejidos. En un individuo normal, en un ambiente normal (20.8% de oxígeno a 1ATA), la hemoglobina está casi completamente saturada (94–99%). En consecuencia, cuando se está en un ambiente hiperbárico, el efecto es solo en el oxígeno disuelto. Como se mencionó anteriormente, el oxígeno disuelto es la fracción responsable del gradiente de difusión desde los capilares hasta las mitocondrias. En la siguiente parte del artículo, revisaremos la cascada celular inducida tras la hiperoxia transitoria repetida.



Figura 3. La principal cascada de respuesta celular iniciada por la hipoxia y por la hiperoxia intermitente. Leyendas: HIF: Factor inducible por hipoxia; VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular; SIRT: Sirtuina.

## 4.1. Factor Inducible por Hipoxia

Se ha propuesto que los cambios relativos en la disponibilidad de oxígeno, más que la hipoxia o hiperoxia constantes, tienen un efecto más dominante en la expresión de HIF [ 53 – 55 ]. Según esta hipótesis, las células interpretan el cambio de normoxia a hipoxia o el cambio de vuelta a normoxia después de una exposición hiperóxica como una escasez de oxígeno e inducen la síntesis de genes regulados por HIF-1 [ 53 – 55 ]. Aunque hay una comprensión creciente de la cascada celular responsable de la expresión de HIF (como se detalla a continuación), el nivel preciso de oxígeno inspirado y el marco temporal exacto para sus administraciones iterativas aún no se conocen completamente.

Los mecanismos propuestos para el aumento de la disponibilidad de HIF en normoxia después de la exposición hiperóxica se relacionan con la disponibilidad de ROS y sus eliminadores, como las enzimas glutatión sintetasa y superóxido dismutasa (SOD) [53 - 55]. Como se detalla arriba (Figura 2), en condiciones normóxicas cuando el oxígeno y sus derivados ROS están disponibles en proporciones más altas en comparación con sus eliminadores, la mayoría de las subunidades HIF-1  $\alpha$  son hidroxiladas por PHD. Esto resulta en su ubiquitinación por VHLp, y en consecuencia, degradación de HIF-1  $\alpha$  en el proteasoma. En hipoxia, el oxígeno y sus derivados ROS están menos disponibles, el HIF-1  $\alpha$  no es hidroxilado y ubiquitinado por VHLp, y más HIF-1  $\alpha$  está disponible para entrar en el núcleo y se dimeriza con HIF-1  $\beta$  para formar el promotor activo de HIF. Durante la hiperoxia, el aumento de los niveles de disponibilidad de oxígeno incrementará la producción de ROS y la producción de eliminadores de ROS, incluyendo la glutatión peroxidasa, SOD, así como otros eliminadores de ROS [ 56 – 60 ]. Basándonos en los datos acumulativos anteriores, nuestra perspectiva es que este aumento en el nivel de los eliminadores es limitado y gradual tras una única exposición hiperóxica, y se requieren exposiciones repetidas para obtener una actividad de eliminación significativa (Figura 2). Después de regresar a la normoxia tras una única exposición hiperóxica, la proporción de ROS / capacidad de eliminación será alta, lo que llevará a la ubiquitinación de todas las moléculas de HIF.

Al regresar a la normoxia después de exposiciones hiperóxicas repetidas, el nivel de eliminadores aumenta , junto con su vida media de eliminación inherente (T  $_{1/2}$ ), que es significativamente más larga que la T  $_{1/2}$  de los ROS. Así, la proporción de ROS / (capacidad de eliminación) será baja, similar al estado hipóxico. Con una capacidad de eliminación mejorada, hay menos ROS disponible para unirse a PHD, menos degradación de las subunidades de HIF-  $\alpha$ , que, a su vez, entrarán en el núcleo para unirse a HIF-1  $\beta$  y generar el promotor del gen HIF activo. Es decir, la hiperoxia intermitente genera un estado que imita la hipoxia sin hipoxia al disminuir la relación de ROS / capacidad de eliminación.

El efecto de la hiperoxia intermitente repetida por HBOT sobre la expresión de HIF se demostró en diferentes tipos de órganos y células [ 57 , 58 , 61 , 62 ]. Por ejemplo, HBOT puede inducir la expresión de HIF y su cascada regenerativa relacionada en el cerebro lesionado [ 58 , 63 ], el tracto gastrointestinal [ 57 ] y el hígado [ 61 , 62 ]. Además, HBOT induce la expresión de diferentes tipos de HIF y en diferentes tipos de células madre [ 59 , 6 4 ]. La curva de dosis-respuesta relacionada con la presión aplicada, el tiempo y el número de exposiciones a HBOT y su relación con la expresión de HIF aún no se comprende completamente, y se necesitan más estudios para encontrar los protocolos óptimos de HBOT. Cabe señalar que cuando se administra HBOT a un tejido isquémico, que sobreexpresa HIF, la hipoxia tisular se revierte y corrige, y en consecuencia, el HIF sobreexpresado se reduce hacia la línea base normalizada [ 65 – 70 ]. Además, cuando se utiliza HBOT como terapia de preacondicionamiento para la hipoxia (mediante la inducción de HIF), el tejido tolerará mejor el insulto isquémico, se inducirá menos lesión isquémica y la expresión de HIF post-insulto será menor de lo esperado para el mismo insulto [71,72].

## 4.2. VEGF y Angiogénesis

La producción de VEGF es inducida por HIF-1 y luego estimula los procesos celulares necesarios tanto para la angiogénesis como para la arteriogénesis (como se detalla arriba). El VEGF aumenta significativamente tras exposiciones hiperbáricas intermitentes, utilizando el HHP. Hay creciente evidencia de estudios preclínicos y clínicos que demuestran que las sesiones repetidas de HBOT inducen los elementos cruciales para la angiogénesis, la expresión de VEGF y las células progenitoras endoteliales (EPCs) [ 61 , 73 – 75 ]. A diferencia del VEGF inducido en condiciones isquémicas, la inducción de VEGF bajo estímulos hiperóxicos puede facilitar la angiogénesis en tejidos que son hipóxicos / isquémicos mientras respiran aire normal. Estudios clínicos han confirmado que sesiones diarias repetidas de HBOT aumentan los niveles circulantes de VEGF, EPCs, y mejoran el flujo sanguíneo en áreas isquémicas de pacientes con enfermedades oclusivas arteriales periféricas crónicas, con o sin heridas que no cicatrizan [73–76].

El uso de estímulos hiperóxicos para inducir la angiogénesis es crucial para órganos que están privados de oxígeno, incluso en condiciones normales, como el cerebro humano [77, 78]. Por lo tanto, para permitir la angiogénesis cerebral y los procesos regenerativos, es esencial aumentar la entrega de oxígeno además de la inducción de VEGF, lo cual se logra mediante la exposición cíclica a hiperoxia. HBOT puede iniciar los mecanismos de reparación celular y vascular para inducir la angiogénesis cerebral y mejorar el flujo sanguíneo cerebral en regiones del cerebro dañadas [79–81].

#### 4.3. Sirtuin

SIRT1 actúa como un sensor metabólico por su capacidad de desacetilar el factor de biogénesis mitocondrial PGC-1  $\alpha$ . Durante la hiperoxia, la proporción NAD +/ NADH se incrementa a través del ciclo de Krebs y el metabolismo mitocondrial, desencadenando SIRT1 [ 82 , 83 ]. Se sabe que SIRT1 desacetila FOXO3a, lo cual

induce respuestas antioxidantes mediante la modulación de SOD2 y CAT. Además, se ha demostrado que FOXO3a regula la expresión de genes mitocondriales, resultando en niveles modulados de ROS [ 82 ]. SIRT1 regula la acetilación de PGC-1  $\alpha$ , un regulador maestro de la biogénesis mitocondrial [ 83 ]. SIRT1, junto con otras sirtuinas, parece ser una parte integral de un importante mecanismo de defensa celular contra el estrés oxidativo y la formación de ROS.

Las exposiciones intermitentes a la hiperoxia pueden producir moléculas de ROS que aumentan la actividad de SIRT-1 dentro de las células a través de la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) [ 84 ]. El efecto de la exposición intermitente a la hiperoxia fue evaluado en varios modelos animales. Yan et al. evaluaron el efecto de la HBOT sobre SIRT1 en un modelo de isquemia cerebral focal inducida por oclusión de la arteria cerebral media y también en neuronas corticales primarias cultivadas sometidas a lesión por privación de oxígeno y glucosa [ 84 , 85 ]. Sus hallazgos indican que el efecto neuroprotector de la HBOT está mediado por el aumento de la expresión de ARNm y proteína de SIRT1. La neuroprotección de la HBOT fue atenuada por un inhibidor de SIRT1 y también en ratas con reducción de SIRT1 [ 84 ]. En otro estudio realizado en ratas hiperglucémicas después de la oclusión de la arteria cerebral media, la HBOT indujo la activación de las vías ATP / NAD y SIRT1 y SIRT2, lo que resultó en la atenuación de la transformación hemorrágica, el infarto cerebral, así como en la mejora de la función neurológica [ 86 ]. Resultados similares, que indican que los efectos neuroprotectores de la HBOT están mediados por SIRT1, se demostraron en ratones de mediana edad con disfunción cognitiva postoperatoria [87].

#### 4.4. Mitocondrias

Cualquier cambio en el oxígeno disuelto libre genera un gradiente de difusión que afecta directamente el oxígeno entregado y percibido por las mitocondrias a través de la producción de moléculas de señalización ROS. Por lo tanto, los aumentos intermitentes en el oxígeno disuelto generados por la HBOT pueden compararse con el "entrenamiento de intervalos intensos" con un efecto acumulativo esperado junto con exposiciones repetidas. En un estudio bien diseñado con un modelo de ratones, se demostró que agregar exposición hiperbárica intermitente al entrenamiento físico mejora aún más el rendimiento de resistencia al facilitar las capacidades oxidativas y glucolíticas y al aumentar la expresión de proteínas involucradas en la biogénesis mitocondrial en los músculos estriados [ 88 ]. En humanos, combinar la HBOT con un régimen de entrenamiento físico induce una mejor aptitud cardiorrespiratoria en comparación con el entrenamiento físico solo [89].

En cuanto al cerebro, se considera que las ROS tienen efectos metabólicos significativos, y la principal fuente de ROS en el cerebro son las mitocondrias [ 90 ]. Normalmente, el 1-2% del oxígeno consumido por las mitocondrias se convierte en O 2 – 1 y metabolitos ROS relacionados como el peróxido de hidrógeno (H 2 O <sub>2</sub> ) y el peroxinitrito (ONOO-) [ 91 ]. La formación de O 2 – 1 y ROS relacionados aumenta en proporción a la presión parcial de oxígeno, y en alta presión multiplicada por la duración de la exposición. La exposición puede inducir una alta actividad neurológica presentada en forma de convulsiones epilépticas [ 90 ]. En un estudio realizado por Gutsaeva et al., se demostró que las dosis pre-convulsivas de HBOT inducen una biogénesis mitocondrial significativa en el hipocampo [ 91 ]. La respuesta celular en el hipocampo fue mediada por el aumento de la expresión génica de NRF-2, la expresión génica de TFAM, y la transcripción de genes mitocondriales [91].

En los últimos años, hay crecientes evidencias sobre la posibilidad y la importancia de la transferencia mitocondrial entre astrocitos y neuronas para el mantenimiento adecuado de la función neuronal y como señalización célulacélula [ 92 , 93 ]. Las neuronas pueden liberar y transferir mitocondrias dañadas a los astrocitos para su eliminación y reciclaje [ 92 ], y los astrocitos pueden liberar mitocondrias funcionales que ingresan en las neuronas [ 93 ]. En un estudio realizado por Borlongan y Lippert, se demostró que la HBOT podría facilitar la transferencia de mitocondrias resilientes de los astrocitos a las células neuronales que son más susceptibles a la inflamación [ 94 ]. La transferencia mitocondrial de los astrocitos a las neuronas hace que las neuronas sean más resilientes a los insultos inflamatorios. Estos hallazgos sugieren un nuevo mecanismo mitocondrial de comunicación neuroglial que puede contribuir a los mecanismos endógenos de neuroprotección y recuperación neuronal inducidos por la OHB.

#### 4.5. Células Madre

Tanto la hipoxia como la hiperoxia intermitente aumentan el HIF y la expresión génica aguas abajo, incluidos los factores de células madre (SCFs) [ 95 ]. Datos crecientes de estudios preclínicos y clínicos demuestran

el efecto acumulativo de la hiperoxia intermitente repetida por OHB en la proliferación y movilización de células madre [ 59 , 96 – 112 ]. Estudios clínicos en pacientes que sufren de heridas diabéticas y lesiones cerebrales postraumáticas han demostrado que las sesiones repetidas de OHB aumentan las células madre circulantes (movilización) en correlación con las mejoras clínicas [96–98].

Con respecto a los subtipos de células madre, se demostró que la OHB promueve la proliferación de células madre neuronales [ 99 – 105 ], estimula el crecimiento y la diferenciación de células madre vasculogénicas [ 59 , 106 ], estimula las células madre colónicas e induce la curación de la mucosa [ 107 ], mejora las propiedades osteogénicas de las células madre mesenquimales [ 108 , 109 ], y aumenta la tasa de crecimiento de mioblastos y mejora la regeneración muscular [110–112].

La principal ventaja de estimular las células madre mediante hiperoxia intermitente en lugar de hipoxia, es que la proliferación y diferenciación de las células madre, al igual que cualquier otro proceso regenerativo, depende de la energía y no puede lograrse en un entorno hipóxico. El hecho de que el oxígeno sea crucial para las células madre en relación con los efectos regenerativos ha sido validado en diferentes estudios que compararon los resultados de las inyecciones de células madre con o sin HBOT. El valor añadido potencial de usar HBOT además de las inyecciones de células madre se observó en una variedad de tejidos, incluyendo el cerebro [ 113 , 114 ], la médula espinal y los nervios periféricos [ 115 , 116 ], el miocardio [ 117 , 118 ], y las heridas diabéticas [ 119 ]. En todos esos estudios, añadir HBOT a las inyecciones de células madre tuvo efectos beneficiosos sinérgicos.

#### 4.6. Toxicidad por Oxígeno

Aunque la terapia con oxígeno se considera segura, al igual que otros ingredientes activos o medicamentos, a dosis altas puede ser perjudicial y resultar en toxicidad por oxígeno. La exposición prolongada a alta presión de oxígeno con un desequilibrio prolongado entre ROS y los eliminadores puede llevar a la peroxidación de lípidos de membrana y la inhibición y modulación de enzimas, más comúnmente visto en el sistema nervioso central (SNC), lo que lleva a alteraciones en el metabolismo neuronal y su actividad eléctrica relacionada [ 120 ]. Como se sugirió por primera vez en 1878, respirar oxígeno hiperbárico puede culminar en convulsiones tónico-clónicas [ 121 ]. Otro órgano que es relativamente sensible a la toxicidad por oxígeno es el pulmón. La toxicidad pulmonar por oxígeno puede manifestarse por opresión en el pecho, tos y una disminución reversible de la función pulmonar [122].

Tanto la toxicidad del SNC como la pulmonar dependen de la presión parcial de oxígeno y la duración de la exposición [ 123 ]. En consecuencia, el nuevo protocolo de HBOT utilizado hoy en día incluye sesiones diarias repetidas limitadas a 60–90 min con una presión parcial de oxígeno que no excede 2.4 ATA, así como pausas de aire cada 20–30 min. Usando esos nuevos protocolos, se considera que la HBOT es segura, mientras que tanto la toxicidad pulmonar como la toxicidad por oxígeno son muy raras [ 124 – 126 ]. En un análisis reciente de 62,614 sesiones hiperbáricas, la incidencia general de convulsiones durante las sesiones hiperbáricas fue del 0.011% (1:8, 945 sesiones) [ 124 , 125 ]. Además, en pacientes sin enfermedades pulmonares crónicas, los protocolos de HBOT actualmente utilizados no causan ninguna toxicidad pulmonar ni cambios en las funciones pulmonares después de 60 exposiciones repetidas [126].

#### 5. Resumen

Al igual que en la "teoría de la relatividad" de Albert Einstein que explica los aspectos físicos básicos de nuestro cosmos, la relatividad también se puede encontrar en el microcosmos, es decir, en la interpretación microambiental a nivel celular. Como se resume en la Figura 3, la mayoría de las cascadas celulares iniciadas por la hipoxia pueden ser inducidas por hiperoxia intermitente, la llamada "paradoja hiperóxica-hipóxica". HIF, VEGF, SIRT, la biogénesis mitocondrial y la proliferación y migración de células madre podrían ser inducidas mediante el "engaño biológico" de las células con ciertos protocolos de hiperoxia intermitente repetida. Aunque la curva exacta de respuesta a la dosis aún no se ha descubierto en la práctica clínica, ciertos protocolos de HBOT ya han demostrado la inducción de la regeneración de tejidos dañados.

Financiación: El estudio fue financiado por una beca de investigación del fondo de investigación del centro médico Shamir.

Agradecimientos: Nos gustaría agradecer a Mechael Kanovsky por su edición de este manuscrito.

**Conflictos** de **Interés**: AH trabaja para AVIV Scientific LTD. ES es accionista de AVIV Scientific LTD. Aviv Scientific LTD no tuvo ningún papel en el diseño, ejecución, interpretación o redacción del estudio.

## Referencias

- 1. Berner, R.A. Oxígeno atmosférico a lo largo del tiempo Fanerozoico.*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 10955–10957. [CrossRef] [PubMed]
- 2. Butterfield, N.J. Oxígeno, animales y ventilación oceánica: Una visión alternativa. *Geobiology* **2009**, *7*, 1–7. [CrossRef] [PubMed]
- 3. Trayhurn, P. Oxígeno-Un nutriente crítico, pero pasado por alto.*Front. Nutr.* **2019**, *6*, 10. [CrossRef] [PubMed]
- 4. Collins, J.A.; Rudenski, A.; Gibson, J.; Howard, L.; O'Driscoll, R. Relacionando la presión parcial de oxígeno, la saturación y el contenido: La curva de disociación de la hemoglobina-oxígeno. *Respirar (She ff )* **2015**, *11*, 194–201. [CrossRef
- ] 5. Echevarria, M.; Munoz-Cabello, A.M.; Sanchez-Silva, R.; Toledo-Aral, J.J.; Lopez-Barneo, J. El desarrollo de hipoxia citosólica y la estabilización del factor inducible por hipoxia son facilitados por la expresión de aquaporina-1. *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 30207–30215. [CrossRef]
- 6. Ward, J.P. Sensores de oxígeno en contexto. *Biochim. Biophys. Acta* 2008, 1777, 1–14. [CrossRef]
- 7. Palmeira, C.M.; Teodoro, J.S.; Amorim, J.A.; Steegborn, C.; Sinclair, D.A.; Rolo, A.P. Mitohormesis y salud metabólica: La interacción entre ROS, cAMP y sirtuinas. *Free Radic. Biol. Med.* **2019**, *141*, 483–491. [CrossRef]
- 8. Waypa, G.B.; Smith, K.A.; Schumacker, P.T. Detección de O2, mitocondrias y señalización de ROS: La niebla se está levantando. *Mol. Asp. Med.* **2016**, 47–48, 76–89. [CrossRef]
- 9. Roman, R.J. Metabolitos del P-450 del ácido araquidónico en el control de la función cardiovascular. *Physiol* . *Rev.* 2002, *82*, 131–185. [CrossRef]
- Michaelis, U.R.; Fisslthaler, B.; Barbosa-Sicard, E.; Falck, J.R.; Fleming, I.; Busse, R. Las epoxigenasas del citocromo P450 2C8 y 2C9 están implicadas en la migración de células endoteliales inducida por hipoxia y en la angiogénesis. J. Cell Sci. 2005, 118, 5489–5498. [CrossRef]
- 11. Semenza, G.L. Detección de oxígeno, homeostasis y enfermedad. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *365*, **537–547**. [CrossRef] [PubMed]
- 12. Choudhury, R. Hipoxia y terapia de oxígeno hiperbárico: Una revisión. *Int. J. Gen. Med.* **2018**, *11*, 431–442. [CrossRef] [PubMed]
- 13. Minet, E.; Ernest, I.; Michel, G.; Roland, I.; Remacle, J.; Raes, M.; Michiels, C. La transcripción del gen HIF1A depende de una secuencia promotora central que abarca secuencias activadoras e inhibidoras ubicadas aguas arriba del sitio de inicio de la transcripción y elementos cis ubicados dentro de la 5'UTR. *Bio-Chem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, *261*, 534–540. [CrossRef] [PubMed]
- 14. Yeo, E.J. Hipoxia y envejecimiento. Exp. Mol. Med. 2019, 51, 1–15. [CrossRef] [PubMed]
- 15. Haase, V.H. Regulación hipóxica de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol* . **2010**, 299, F1–F13. [CrossRef]
- 16. Zhang, Y.; Strehin, I.; Bedelbaeva, K.; Gourevitch, D.; Clark, L.; Leferovich, J.; Messersmith, P.B.; Heber-Katz, E. Regeneración inducida por fármacos en ratones adultos.*Sci. Transl. Med.* **2015**, *7*, 290ra92. [CrossRef]
- 17. Adamcio, B.; Sperling, S.; Hagemeyer, N.; Walkinshaw, G.; Ehrenreich, H. La estabilización del factor inducible por hipoxia conduce a una mejora duradera de la memoria hipocampal en ratones sanos. *Behav* . *Brain Res.* **2010**, 208, 80–84. [CrossRef]
- 18. Schreiber, T.; Salhofer, L.; Quinting, T.; Fandrey, J. Las cosas se rompen: Las hidroxilasas de prolil del factor inducible por hipoxia en la cardiopatía isquémica. *Basic Res. Cardiol.* **2019**, *114*, 16. [CrossRef]
- 19. Xing, J.; Lu, J. La activación de HIF-1alpha atenúa las vías de IL-6 y TNF-alpha en el hipocampo de ratas tras isquemia global transitoria. *Cell. Physiol. BioChem.* **2016**, *39*, 511–520. [CrossRef] 20. Chen, H.; Li, J.; Liang, S.; Lin, B.;
- Peng, Q.; Zhao, P.; Cui, J.; Rao, Y. E ff ecto de la vía de señalización del factor inducible por hipoxia-1 / factor de crecimiento endotelial vascular en la lesión de la médula espinal en ratas. *Exp. Ther. Med.* **2017**, *13*, 861–866. [CrossRef]
- 21. Kido, M.; Du, L.; Sullivan, C.C.; Li, X.; Deutsch, R.; Jamieson, S.W.; Thistlethwaite, P.A. El factor inducible por hipoxia 1-alfa reduce el infarto y atenúa la progresión de la disfunción cardíaca después del infarto de miocardio en el ratón. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2005**, *46*, 2116–2124. [CrossRef] [PubMed]
- 22. Karkkainen, M.J.; Petrova, T.V. Receptores del factor de crecimiento endotelial vascular en la regulación de la angiogénesis y la linfangiogénesis. *Oncogene* **2000**, *19*, 5598–5605. [CrossRef] [PubMed]

- 23. van Weel, V.; van Tongeren, R.B.; van Hinsbergh, V.W.; van Bockel, J.H.; Quax, P.H. Crecimiento vascular en extremidades isquémicas: Una revisión de los mecanismos y la posible estimulación terapéutica. *Ann. Vasc. Surg.* **2008**, 22, 582–597. [CrossRef] [PubMed]
- 24. Dai, H.; Sinclair, D.A.; Ellis, J.L.; Steegborn, C. Activadores e inhibidores de sirtuinas: Promesas, logros y desafíos. *Pharmacol. Ther.* 2018, 188, 140–154. [CrossRef] [PubMed]
- 25. Ye, X.; Li, M.; Hou, T.; Gao, T.; Zhu, W.G.; Yang, Y. Sirtuinas en el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Oncotarget 2017, 8, 1845–1859. [CrossRef] [PubMed]
- 26. Poulose, N.; Raju, R. Regulación de sirtuinas en el envejecimiento y las lesiones. *Biochim. Biophys. Acta* 2015, 1852, 2442–2455. [CrossRef]
- 27. Bai, X.; Yao, L.; Ma, X.; Xu, X. Pequeñas moléculas como moduladores de SIRT.*Mini Rev. Med. Chem.* 2018, 18, 1151–1157. [CrossRef]
- 28. Matsushima, S.; Sadoshima, J. El papel de las sirtuinas en la enfermedad cardíaca. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2015**, 309, H1375–H1389. [CrossRef]
- 29. Zhang, H.N.; Dai, Y.; Zhang, C.H.; Omondi, A.M.; Ghosh, A.; Khanra, I.; Chakraborty, M.; Yu, X.B.; Liang, J. La familia de las sirtuinas como objetivo en la disfunción de las células endoteliales: Implicaciones para el envejecimiento vascular. *Biogerontology* **2020**. [CrossRef]
- 30. Gomes, A.P.; Price, N.L.; Ling, A.J.; Moslehi, J.J.; Montgomery, M.K.; Rajman, L.; White, J.P.; Teodoro, J.S.; Wrann, C.D.; Hubbard, B.P.; et al. La disminución de NAD( + ) induce un estado pseudohipóxico que interrumpe la comunicación nuclear-mitocondrial durante el envejecimiento. *Cell* **2013**, *155*, 1624–1638.
- [CrossRef] 31. Satoh, A.; Brace, C.S.; Rensing, N.; Cliften, P.; Wozniak, D.F.; Herzog, E.D.; Yamada, K.A.; Imai, S. Sirt1 extiende la vida útil y retrasa el envejecimiento en ratones a través de la regulación de Nk2 homeobox 1 en el DMH y LH. Cell Metab. 2013, 18, 416–430. [CrossRef]
- 32. Banks, A.S.; Kon, N.; Knight, C.; Matsumoto, M.; Gutierrez-Juarez, R.; Rossetti, L.; Gu, W.; Accili, D. La ganancia de función de SirT1 aumenta la eficiencia energética y previene la diabetes en ratones. Cell Metab. 2008, 8, 333–341. [CrossRef] [PubMed]
- 33. Firestein, R.; Blander, G.; Michan, S.; Oberdoer ff er, P.; Ogino, S.; Campbell, J.; Bhimavarapu, A.; Luikenhuis , S.; de Cabo, R.; Fuchs, C.; et al. La desacetilasa SIRT1 suprime la tumorigenesis intestinal y el crecimiento del cáncer de colon. *PLoS ONE* 2008, 3, e2020. [CrossRef] [PubMed]
- 34. Yamamoto, T.; Sadoshima, J. Protección del corazón contra la isquemia / reperfusión por el regulador de información silenciosa 1. *Trends Cardiovasc. Med.* **2011**, *21*, 27–32. [CrossRef] [PubMed]
- 35. Pfluger, P.T.; Herranz, D.; Velasco-Miguel, S.; Serrano, M.; Tschop, M.H. Sirt1 protege contra el daño metabólico inducido por una dieta alta en grasas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008, 105, 9793–9798. [CrossRef] [PubMed] 36.
- Lim, J.H.; Lee, Y.M.; Chun, Y.S.; Chen, J.; Kim, J.E.; Park, J.W. La sirtuina 1 modula las respuestas celulares a la hipoxia desacetilando el factor inducible por hipoxia 1alpha. *Mol. Cell* **2010**, *38*, 864–878. [CrossRef] 37. Chen, R.;
- Dioum, E.M.; Hogg, R.T.; Gerard, R.D.; Garcia, J.A. La hipoxia aumenta la expresión de sirtuina 1 de manera dependiente del factor inducible por hipoxia. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 13869–13878. [CrossRef] 38. Kim, J.W.;
- Tchernyshyov, I.; Semenza, G.L.; Dang, C.V. La expresión mediada por HIF-1 de la quinasa de piruvato deshidrogenasa : Un cambio metabólico necesario para la adaptación celular a la hipoxia. *Cell Metab.* **2006**, *3*, 177–185. [CrossRef
- ] 39. Zhang, H.; Gao, P.; Fukuda, R.; Kumar, G.; Krishnamachary, B.; Zeller, K.I.; Dang, C.V.; Semenza, G.L. HIF-1 inhibe la biogénesis mitocondrial y la respiración celular en el carcinoma de células renales deficientes en VHL mediante la represión de la actividad de C-MYC. *Célula Cancerosa* **2007**, *11*, 407–420. [CrossRef]
- 40. Uittenbogaard, M.; Chiaramello, A. Biogénesis mitocondrial: Un objetivo terapéutico para trastornos del neurodesarrollo y enfermedades neurodegenerativas. *Curr. Pharm. Des.* **2014** , *20* , 5574–5593. [Cross-
- Ref] 41. Zhang, H.; Liu, B.; Li, T.; Zhu, Y.; Luo, G.; Jiang, Y.; Tang, F.; Jian, Z.; Xiao, Y. La activación de AMPK juega un papel crítico en el control de calidad de las mitocondrias mediante la modulación de la mitofagia en el corazón bajo hipoxia crónica. *Int. J. Mol. Med.* **2018**, *41*, 69–76. [CrossRef] [PubMed]
- 42. Li, P.A.; Hou, X.; Hao, S. Biogénesis mitocondrial en la neurodegeneración.*J. Neurosci. Res.* 2017, *95*, 2025–2029. [CrossRef] [PubMed]
- 43. Yin, W.; Signore, A.P.; Iwai, M.; Cao, G.; Gao, Y.; Chen, J. Aumento rápido de la biogénesis mitocondrial neuronal después de una lesión cerebral hipóxico-isquémica. *Stroke* 2008, *39*, 3057–3063. [CrossRef] [PubMed]
- 44. Marsin, A.S.; Bertrand, L.; Rider, M.H.; Deprez, J.; Beauloye, C.; Vincent, M.F.; Van den Berghe, G.; Carling, D.; Hue, L. La fosforilación y activación de la PFK-2 cardíaca por AMPK tiene un papel en la estimulación de la glucólisis durante la isquemia. *Curr. Biol.* 2000, 10, 1247–1255. [CrossRef]

- 45. Thomas, L.W.; Ashcroft, M. Explorando la interfaz molecular entre la señalización del factor inducible por hipoxia y las mitocondrias. *Cell. Mol. Life Sci.* **2019** , *76* , 1759–1777. [CrossRef] [PubMed]
- 46. De Gioia, R.; Biella, F.; Citterio, G.; Rizzo, F.; Abati, E.; Nizzardo, M.; Bresolin, N.; Comi, G.P.; Corti, S. Trasplante de células madre neurales para enfermedades neurodegenerativas. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 3103. [CrossRef
- ] 47. Pittenger, M.F.; Discher, D.E.; Peault, B.M.; Phinney, D.G.; Hare, J.M.; Caplan, A.I. Perspectiva de las células madre mesenquimales: Biología celular y progreso clínico. *NPJ Regen. Med.* **2019**, *4*, 22. [CrossRef]
- 48. Mohammad, K.; Dakik, P.; Medkour, Y.; Mitrofanova, D.; Titorenko, V.I. Entrada, mantenimiento y salida de la quiescencia en células madre adultas. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 2158. [CrossRef]
- 49. Alijani, N.; Johari, B.; Moradi, M.; Kadivar, M. Una revisión sobre las respuestas de regulación transcripcional a la hipoxia en células madre mesenquimales. *Cell Biol. Int.* **2019**, *44*, 14–26. [CrossRef]
- 50. Das, R.; Jahr, H.; van Osch, G.J.; Farrell, E. El papel de la hipoxia en las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea: Consideraciones para enfoques de medicina regenerativa. *Tissue Eng. Part B Rev.* **2010**, *16*, 159–168. [CrossRef]
- 51. Han, Y.; Ren, J.; Bai, Y.; Pei, X.; Han, Y. Los exosomas de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo humano tratadas con hipoxia mejoran la angiogénesis a través de VEGF / VEGF-R. *Int. J. Biochem* . Cell Biol. 2019, 109, 59–68. [CrossRef] [PubMed]
- 52. Cui, G.H.; Wu, J.; Mou, F.F.; Xie, W.H.; Wang, F.B.; Wang, Q.L.; Fang, J.; Xu, Y.W.; Dong, Y.R.; Liu, J.R.; et al. Los exosomas derivados de células estromales mesenquimales precondicionadas con hipoxia mejoran el deterioro cognitivo al rescatar la disfunción sináptica y regular las respuestas inflamatorias en ratones APP / PS1. *FASEB J.* **2018**, *32*, 654–668. [CrossRef] [PubMed]
- 53. Rocco, M.; D'Itri, L.; De Bels, D.; Corazza, F.; Balestra, C. La "paradoja del oxígeno normobárico": ¿Una nueva herramienta para el anestesista? *Minerva Anestesiol* **2014**, *80*, 366–372. [PubMed]
- 54. Cimino, F.; Balestra, C.; Germonpre, P.; De Bels, D.; Tillmans, F.; Saija, A.; Speciale, A.; Virgili, F. El oxígeno pulsado alto induce una respuesta similar a la hipoxia en células endoteliales umbilicales humanas y en humanos. *J. Appl. Physiol.* **2012**, *113*, 1684–1689. [CrossRef] [PubMed]
- 55. Balestra, C.; Germonpre, P. Hipoxia, un fenómeno multifacético: El ejemplo de la "paradoja del oxígeno normobárico". *Eur. J. Appl. Physiol.* **2012**, *112*, 4173–4175. [CrossRef]
- 56. Haddad, J.J. Mecanismos antioxidantes y prooxidantes en la regulación de factores de transcripción sensibles al redox(y). *Cell. Signal.* **2002**, *14*, 879–897. [CrossRef]
- 57. Novak, S.; Drenjancevic, I.; Vukovic, R.; Kellermayer, Z.; Cosic, A.; Tolusic Levak, M.; Balogh, P.; Culo, F.; Mihalj, M. Efectos antiinflamatorios de la oxigenación hiperbárica durante la colitis inducida por DSS en ratones BALB / c incluyen cambios en la expresión génica de HIF-1alpha, citoquinas proinflamatorias y enzimas antioxidantes. Mediat. Inflamm. 2016, 2016, 7141430. [CrossRef]
- 58. Hu, Q.; Liang, X.; Chen, D.; Chen, Y.; Doycheva, D.; Tang, J.; Tang, J.; Zhang, J.H. La terapia de oxígeno hiperbárico retrasada promueve la neurogénesis a través de especies reactivas de oxígeno / factor inducible por hipoxia-1alpha / vía de la beta-catenina en ratas con oclusión de la arteria cerebral media. *Stroke* **2014**, *45*, 1807–1814. [CrossRef]
- 59. Milovanova, T.N.; Bhopale, V.M.; Sorokina, E.M.; Moore, J.S.; Hunt, T.K.; Hauer-Jensen, M.; Velazquez, O.C.; Thom, S.R. El oxígeno hiperbárico estimula el crecimiento y la di ff erenciación de células madre vasculogénicas in vivo. J. Appl. Physiol. 2009, 106, 711–728. [CrossRef]
- 60. Yu, Q.H.; Zhang, P.X.; Liu, Y.; Liu, W.; Yin, N. La precondicionamiento con oxígeno hiperbárico protege el pulmón contra la lesión inducida por pancreatitis aguda mediante la atenuación de la inflamación y el estrés oxidativo de manera dependiente del óxido nítrico. *BioChem. Biophys. Res. Commun.* **2016**, *478*, 93–100. [CrossRef]
- 61. Ren, P.; Kang, Z.; Gu, G.; Liu, Y.; Xu, W.; Tao, H.; Zhang, J.H.; Sun, X.; Ji, H. El precondicionamiento con oxígeno hiperbárico promueve la angiogénesis en el hígado de ratas después de una hepatectomía parcial. *Life Sci.* 2008, *83*, 236–241. [
- CrossRef] [PubMed] 62. Salhanick, S.D.; Beliko ff, B.; Orlow, D.; Holt, D.; Reenstra, W.; Buras, J.A. El oxígeno hiperbárico reduce la toxicidad del paracetamol y aumenta la expresión de HIF-1alpha. *Acad. Emerg. Med.* 2006, *13*, 707–714. [CrossRef] [PubMed]
- 63. Peng, Z.; Ren, P.; Kang, Z.; Du, J.; Lian, Q.; Liu, Y.; Zhang, J.H.; Sun, X. La HIF-1alpha regulada al alza está involucrada en la tolerancia hipóxica inducida por el preacondicionamiento con oxígeno hiperbárico. *Brain Res.* 2008, 1212, 71–78. [CrossRef] [PubMed]
- 64. Milosevic, J.; Adler, I.; Manaenko, A.; Schwarz, S.C.; Walkinshaw, G.; Arend, M.; Flippin, L.A.; Storch, A.; Schwarz, J. Estabilización no hipóxica del factor inducible por hipoxia alfa (HIF-alpha): Relevancia en progenitores neuronales / células madre. *Neurotox. Res.* **2009** , *15* , 367–380. [CrossRef] [PubMed]

- 65. Calvert, J.W.; Cahill, J.; Yamaguchi-Okada, M.; Zhang, J.H. El tratamiento con oxígeno después de la hipoxia-isquemia experimental en ratas neonatales altera la expresión de HIF-1alpha y sus genes diana aguas abajo. J. Appl. Physiol. 2006, 101, 853–865. [CrossRef]
- 66. Bai, X.; Sun, B.; Pan, S.; Jiang, H.; Wang, F.; Krissansen, G.W.; Sun, X. La regulación a la baja del factor inducible por hipoxia-1alpha mediante oxígeno hiperbárico atenúa la gravedad de la pancreatitis aguda en ratas. *Pancreas* **2009**, *38*, 515–522. [CrossRef]
- 67. Li, Z.; Li, M.; Li, X.; Zhang, M.; Zhao, Y.; Ren, W.; Cheng, J.; Wang, X. El oxígeno hiperbárico inhibe la hiperplasia neointimal venosa tras la fistulización arteriovenosa. *Int. J. Mol. Med.* **2017**, *39*, 1299–1306. [CrossRef] 68.
- Zhang, Q.; Chang, Q.; Cox, R.A.; Gong, X.; Gould, L.J. El oxígeno hiperbárico atenúa la apoptosis y disminuye la inflamación en un modelo de herida isquémica. *J. Investig. Dermatol.* **2008**, *128*, 2102–2112. [CrossRef] 69.
- Sun, L.; Marti, H.H.; Veltkamp, R. El oxígeno hiperbárico reduce la hipoxia tisular y la expresión del factor inducible por hipoxia-1 alfa en la isquemia cerebral focal. *Stroke* 2008, *39*, 1000–1006. [CrossRef]
- 70. Li, Y.; Zhou, C.; Calvert, J.W.; Colohan, A.R.; Zhang, J.H. Múltiples efectos del oxígeno hiperbárico sobre la expresión de HIF-1 alfa y genes apoptóticos en un modelo de rata con isquemia-hipotensión global. Exp. Neurol. 2005 , *191* , 198–210. [CrossRef]
- 71. Duan, S.; Shao, G.; Yu, L.; Ren, C. La angiogénesis contribuye a la neuroprotección inducida por el preacondicionamiento con oxígeno hiperbárico contra la isquemia cerebral focal en ratas. *Int. J. Neurosci.* 2015, 1 25, 625–634. [CrossRef] [PubMed]
- 72. Gu, G.J.; Li, Y.P.; Peng, Z.Y.; Xu, J.J.; Kang, Z.M.; Xu, W.G.; Tao, H.Y.; Ostrowski, R.P.; Zhang, J.H.; Sun, X.J. El mecanismo de la tolerancia isquémica inducida por el preacondicionamiento con oxígeno hiperbárico implica la regulación al alza del factor inducible por hipoxia-1 alfa y la eritropoyetina en ratas. *J. Appl. Physiol.* 2008, 104, 1185–1191. [CrossRef] [PubMed]
- 73. Lin, P.Y.; Sung, P.H.; Chung, S.Y.; Hsu, S.L.; Chung, W.J.; Sheu, J.J.; Hsueh, S.K.; Chen, K.H.; Wu, R.W.; Yip, H.K. La terapia de oxígeno hiperbárico aumentó los niveles circulantes de células progenitoras endoteliales y biomarcadores de angiogénesis, flujo sanguíneo, en áreas isquémicas en pacientes con enfermedad oclusiva arterial periférica. J. Clin Med. 2018, 7, 548. [CrossRef] [PubMed]
- 74. Anguiano-Hernandez, Y.M.; Contreras-Mendez, L.; de Los Angeles Hernandez-Cueto, M.; Muand Oz-Medina , J.E.; Santillan-Verde, M.A.; Barbosa-Cabrera, R.E.; Delgado-Quintana, C.A.; Trejo-Rosas, S.; Santacruz-Ti-noco, C.E.; Gonzalez-Ibarra, J.; et al. Modificación de HIF-1alpha, NF-akappaB, IGFBP-3, VEGF y adiponec-tina en úlceras del pie diabético tratadas con oxígeno hiperbárico. *Undersea Hyperb. Med.* **2019** , *46* , 35–44
- 75. Hsu, S.L.; Yin, T.C.; Shao, P.L.; Chen, K.H.; Wu, R.W.; Chen, C.C.; Lin, P.Y.; Chung, S.Y.; Sheu, J.J.; Sung, P.H.; et al. El oxígeno hiperbárico facilita el efecto de la terapia con células progenitoras endoteliales en la mejora del resultado de la isquemia crítica de las extremidades en ratas. Am. J. Transl. Res. 2019 , 11 , 1948–1964.
- 76. Sureda, A.; Batle, J.M.; Martorell, M.; Capo, X.; Tejada, S.; Tur, J.A.; Pons, A. Respuesta antioxidante de las heridas crónicas a la terapia con oxígeno hiperbárico. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0163371. [CrossRef]
- 77. Hadanny, A.; Efrati, S. Oxígeno: un factor limitante para la recuperación cerebral. Crit. Care 2015, 19, 307. [CrossRef]
- 78. Vadas, D.; Kalichman, L.; Hadanny, A.; Efrati, S. El entorno de oxígeno hiperbárico puede mejorar la actividad cerebral y el rendimiento en multitareas. *Front. Integr. Neurosci.* 2017, 11, 25. [CrossRef]
- 79. Efrati, S.; Ben-Jacob, E. Reflexiones sobre los efectos neuroterapéuticos del oxígeno hiperbárico. Expert Rev. Neurother. 2014 , 14 , 233–236. [CrossRef]
- 80. Tal, S.; Hadanny, A.; Berkovitz, N.; Sasson, E.; Ben-Jacob, E.; Efrati, S. El oxígeno hiperbárico puede inducir angiogénesis en pacientes que sufren de síndrome post-conmoción prolongado debido a una lesión cerebral traumática. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2015, 33, 943–951. [CrossRef]
- 81. Tal, S.; Hadanny, A.; Sasson, E.; Suzin, G.; Efrati, S. La terapia de oxígeno hiperbárico puede inducir la angiogénesis y la regeneración de fibras nerviosas en pacientes con lesión cerebral traumática. *Front. Hum. Neurosci.* 2017, 11, 508. [CrossRef] [PubMed]
- Yao, H.; Chung, S.; Hwang, J.W.; Rajendrasozhan, S.; Sundar, I.K.; Dean, D.A.; McBurney, M.W.; Guarente, L.; Gu, W.; Ronty, M.; et al. SIRT1 protege contra el enfisema a través de la reducción mediada por FOXO3 de la senescencia prematura en ratones. *J. Clin. Investig.* 2012, 122, 2032–2045. [CrossRef] [PubMed]
- 83. Nemoto, S.; Fergusson, M.M.; Finkel, T. SIRT1 interactúa funcionalmente con el regulador metabólico y coactivador transcripcional PGC-1{alpha}. J. Biol. Chem. 2005, 280, 16456–16460. [CrossRef] [PubMed]

- 84. Yan, W.; Fang, Z.; Yang, Q.; Dong, H.; Lu, Y.; Lei, C.; Xiong, L. SirT1 media la tolerancia isquémica inducida por el preacondicionamiento con oxígeno hiperbárico en el cerebro de ratas. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2013, 33, 396–406. [CrossRef] [PubMed]
- 85. Xue, F.; Huang, J.W.; Ding, P.Y.; Zang, H.G.; Kou, Z.J.; Li, T.; Fan, J.; Peng, Z.W.; Yan, W.J. La vía de defensa antioxidante Nrf2 / Sirt1 está involucrada en los efectos neuroprotectores contra la isquemia cerebral focal en ratas después del preacondicionamiento con oxígeno hiperbárico. Behav. Brain Res. 2016, 309, 1–8. [CrossRef] [
- PubMed] 86. Hu, Q.; Manaenko, A.; Bian, H.; Guo, Z.; Huang, J.L.; Guo, Z.N.; Yang, P.; Tang, J.; Zhang, J.H. El oxígeno hiperbárico reduce el volumen de infarto y la transformación hemorrágica a través de la vía ATP / NAD( + ) / Sirt1 en ratas con oclusión de la arteria cerebral media hiperglucémica. Stroke 2017 , 48 , 1655–1664. [CrossRef] 87
- . Hong-Qiang, H.; Mang-Qiao, S.; Fen, X.; Shan-Shan, L.; Hui-Juan, C.; Wu-Gang, H.; Wen-Jun, Y.; Zheng-Wu, P. Sirt1 media la mejora del deterioro de la memoria inducido por isoflurano después del preacondicionamiento con oxígeno hiperbárico en ratones de mediana edad. Physiol. Behav. 2018 , 195 , 1–8. [CrossRef]
- 88. Suzuki, J. El rendimiento de resistencia se mejora mediante la exposición hiperbárica intermitente a través de la regulación al alza de proteínas involucradas en la biogénesis mitocondrial en ratones. *Physiol. Rep.* **2017**, *5*, e13349. [CrossRef] 89. DeCato, T.W
- .; Bradley, S.M.; Wilson, E.L.; Harlan, N.P.; Villela, M.A.; Weaver, L.K.; Hegewald, M.J. E ff ectos del entrenamiento por intervalos. entrenamiento por intervalos en la aptitud cardiorrespiratoria mientras se está en un entorno de oxígeno hiperbárico. *Undersea Hyperb. Med.* **2019**, *46*, 117–124.
- 90. Chavko, M.; Harabin, A.L. Peroxidación lipídica regional y oxidación de proteínas en el cerebro de la rata después de la exposición a oxígeno hiperbárico. *Free Radic. Biol. Med.* **1996**, 20, 973–978. [CrossRef]
- 91. Gutsaeva, D.R.; Suliman, H.B.; Carraway, M.S.; Demchenko, I.T.; Piantadosi, C.A. Biogénesis mitocondrial inducida por oxígeno en el hipocampo de la rata. *Neurociencia* 2006, 137, 493–504. [CrossRef] [PubMed] 92. Davis, C
- .H.; Kim, K.Y.; Bushong, E.A.; Mills, E.A.; Boassa, D.; Shih, T.; Kinebuchi, M.; Phan, S.; Zhou, Y.; Bihlmeyer, N.A.; et al. Degradación transcelular de mitocondrias axonales. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, *111*, 9633–9638. [CrossRef] [PubMed]
- 93. Hayakawa, K.; Esposito, E.; Wang, X.; Terasaki, Y.; Liu, Y.; Xing, C.; Ji, X.; Lo, E.H. Transferencia de mitocondrias de astrocitos a neuronas después de un ictus. *Nature* **2016**, *535*, 551–555. [CrossRef]
- 94. Lippert, T.; Borlongan, C.V. El tratamiento profiláctico con oxígeno hiperbárico mitiga la respuesta inflamatoria a través de la transferencia mitocondrial. *CNS Neurosci. Ther.* **2019**, *25*, 815–823. [CrossRef] [PubMed] 95.
- Han, Z.B.; Ren, H.; Zhao, H.; Chi, Y.; Chen, K.; Zhou, B.; Liu, Y.J.; Zhang, L.; Xu, B.; Liu, B.; et al. El factor inducible por hipoxia (HIF)-1 alfa mejora directamente la actividad transcripcional del factor de células madre (SCF) en respuesta a la hipoxia y al factor de crecimiento epidérmico (EGF). *Carcinogenesis* 2008, 29, 1853–1861. [CrossRef
- ] 96. Shandley, S.; Wolf, E.G.; Schubert-Kappan, C.M.; Baugh, L.M.; Richards, M.F.; Prye, J.; Arizpe, H.M.; Kalns, J. Aumento de células madre circulantes y mejor rendimiento cognitivo en sujetos con lesión cerebral traumática tras la terapia con oxígeno hiperbárico. *Undersea Hyperb. Med.* **2017**, *44*, 257–269. [CrossRef]
- 97. Heyboer, M., 3rd; Milovanova, T.N.; Wojcik, S.; Grant, W.; Chin, M.; Hardy, K.R.; Lambert, D.S.; Logue, C.; Thom, S.R. Movilización de células madre CD34 +/ CD45-dim por oxígeno hiperbárico—Cambios con la dosis de oxígeno. *Stem Cell Res.* **2014**, *12*, 638–645. [CrossRef]
- 98. Thom, S.R.; Bhopale, V.M.; Velazquez, O.C.; Goldstein, L.J.; Thom, L.H.; Buerk, D.G. Movilización de células madre por oxígeno hiperbárico. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2006**, 290, H1378–H1386. [CrossRef] 99. Wang, X
- .L.; Yang, Y.J.; Xie, M.; Yu, X.H.; Liu, C.T.; Wang, X. La proliferación de células madre neurales se correlaciona con la proteína Wnt-3 en ratas neonatas con hipoxia-isquemia después de la terapia con oxígeno hiperbárico. *Neuro-report* **2007**, *18*, 1753–1756. [CrossRef]
- 100. Feng, Z.; Liu, J.; Ju, R. El tratamiento con oxígeno hiperbárico promueve la proliferación de células madre neurales en la zona subventricular de ratas neonatales con daño cerebral hipóxico-isquémico. *Neural Regen. Res.* 2013, *8*, 1220–1227.
- 101. Yang, Y.; Wei, H.; Zhou, X.; Zhang, F.; Wang, C. El oxígeno hiperbárico promueve la proliferación de células madre neurales activando la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular / quinasa regulada por señales extracelulares después de una lesión cerebral traumática. *Neuroreport* **2017**, *28*, 1232–1238. [CrossRef] [PubMed]
- 102. Zhang, T.; Yang, Q.W.; Wang, S.N.; Wang, J.Z.; Wang, Q.; Wang, Y.; Luo, Y.J. La terapia con oxígeno hiperbárico mejora la neurogénesis y el suministro de sangre al cerebro en la corteza piriforme en ratas con demencia vascular. *Brain Inj.* **2010**, *24*, 1350–1357. [CrossRef] [PubMed]

- 103. Yang, Y.J.; Wang, X.L.; Yu, X.H.; Wang, X.; Xie, M.; Liu, C.T. El oxígeno hiperbárico induce a las células madre neurales endógenas a proliferar y diferenciarse en daño cerebral hipóxico-isquémico en ratas neonatales. *Undersea Hyperb. Med.* 2008, 35, 113–129. [PubMed]
- 104. Lee, Y.S.; Chio, C.C.; Chang, C.P.; Wang, L.C.; Chiang, P.M.; Niu, K.C.; Tsai, K.J. Un curso prolongado de oxígeno hiperbárico estimula la neurogénesis y atenúa la inflamación después de un accidente cerebrovascular isquémico. *Mediat. Inflamm.* **2013**, 2013 , 512978. [CrossRef]
- 105. Wei, L.; Wang, J.; Cao, Y.; Ren, Q.; Zhao, L.; Li, X.; Wang, J. La oxigenación hiperbárica promueve la proliferación de células madre neurales y protege la capacidad de aprendizaje y memoria en el daño cerebral hipóxico-isquémico neonatal. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **2015**, *8*, 1752–1759.
- 106. Thom, S.R.; Milovanova, T.N.; Yang, M.; Bhopale, V.M.; Sorokina, E.M.; Uzun, G.; Malay, D.S.; Troiano, M.A.; Hardy , K.R.; Lambert, D.S.; et al. Movilización de células madre vasculogénicas y reclutamiento de heridas en pacientes diabéticos: Aumento del número de células y contenido de proteínas reguladoras intracelulares asociado con la terapia de oxígeno hiperbárico. *Wound Repair Regen.* **2011**, *19*, 149–161. [CrossRef]
- 107. Bekheit, M.; Baddour, N.; Katri, K.; Taher, Y.; El Tobgy, K.; Mousa, E. La terapia de oxígeno hiperbárico estimula las células madre colónicas e induce la curación de la mucosa en pacientes con colitis ulcerosa refractaria: una serie de casos prospectiva. *BMJ Open Gastroenterol.* **2016**, *3*, e000082. [CrossRef]
- 108. Gardin, C.; Bosco, G.; Ferroni, L.; Quartesan, S.; Rizzato, A.; Tatullo, M.; Zavan, B. La terapia de oxígeno hiperbárico mejora las propiedades osteogénicas y vasculogénicas de las células madre mesenquimales en presencia de inflamación in vitro. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 1452. [CrossRef]
- 109. Lin, S.S.; Ueng, S.W.; Niu, C.C.; Yuan, L.J.; Yang, C.Y.; Chen, W.J.; Lee, M.S.; Chen, J.K. Efectos del oxígeno hiperbárico en la diferenciación osteogénica de las células madre mesenquimales. BMC Musculoskelet. Disord. 2014, 15, 56. [CrossRef]
- 110. Chiu, C.H.; Chang, S.S.; Chang, G.J.; Chen, A.C.; Cheng, C.Y.; Chen, S.C.; Chan, Y.S. El efecto del tratamiento con oxígeno hiperbárico en mioblastos y músculos después de una lesión por contusión. J. Orthop. Res. 2020, 38, 329–335. [CrossRef]
- 111. Chaillou, T.; Lanner, J.T. Regulación de la miogénesis y la regeneración del músculo esquelético: efectos de los niveles de oxígeno en la actividad de las células satélite. FASEB J. 2016 , 30 , 3929–3941. [CrossRef] [PubMed]
- 112. Horie, M.; Enomoto, M.; Shimoda, M.; Okawa, A.; Miyakawa, S.; Yagishita, K. Mejora de la diferenciación de las células satélite y la recuperación funcional en el músculo esquelético lesionado mediante el tratamiento con oxígeno hiperbárico.
  J. Appl. Physiol. 2014, 116, 149–155. [CrossRef] [PubMed]
- 113. Zadori, A.; Agoston, V.A.; Demeter, K.; Hadinger, N.; Varady, L.; Kohidi, T.; Gobl, A.; Nagy, Z.; Madarasz, E. Supervivencia y diferenciación de células neuroectodérmicas con propiedades de células madre a diferentes niveles de oxígeno. *Exp. Neurol.* **2011**, 227, 136–148. [CrossRef] [PubMed]
- 114. Zhou, H.X.; Liu, Z.G.; Liu, X.J.; Chen, Q.X. Trasplante de células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical combinado con tratamiento de oxígeno hiperbárico para la reparación de lesiones cerebrales traumáticas. *Neural Regen. Res.* **2016**, *11*, 107–113. [CrossRef] [PubMed]
- 115. Geng, C.K.; Cao, H.H.; Ying, X.; Yu, H.L. E ff ecto del trasplante de células madre mesenquimales combinado con terapia de oxígeno hiperbárico en la rehabilitación de la lesión de la médula espinal en ratas. *Asian Pac. J. Trop. Med.* **2015**, *8*, 468–473. [CrossRef]
- 116. Pan, H.C.; Chin, C.S.; Yang, D.Y.; Ho, S.P.; Chen, C.J.; Hwang, S.M.; Chang, M.H.; Cheng, F.C. Las células madre mesenquimales del líquido amniótico humano en combinación con oxígeno hiperbárico aumentan la regeneración del nervio periférico. *Neurochem. Res.* **2009**, *34*, 1304–1316. [CrossRef] [PubMed]
- 117. Khan, M.; Meduru, S.; Pandian, R.P.; Rivera, B.K.; Kuppusamy, P. E ff ecto de la oxigenación en la terapia con células madre para el infarto de miocardio. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2011**, *701*, 175–181.
- 118. Khan, M.; Meduru, S.; Mohan, I.K.; Kuppusamy, M.L.; Wisel, S.; Kulkarni, A.; Rivera, B.K.; Hamlin, R.L.; Kuppusamy, P. La oxigenación hiperbárica mejora el injerto de células trasplantadas y la recuperación funcional en el corazón infartado. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2009**, *47*, 275–287. [CrossRef]
- 119. Pena-Villalobos, I.; Casanova-Maldonado, I.; Lois, P.; Prieto, C.; Pizarro, C.; Lattus, J.; Osorio, G.; Palma, V. El oxígeno hiperbárico aumenta la proliferación de células madre, la angiogénesis y la capacidad de cicatrización de las WJ-MSCs en ratones diabéticos. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 995. [CrossRef]
- 120. Torbati, D.; Church, D.F.; Keller, J.M.; Pryor, W.A. La generación de radicales libres en el cerebro precede a las convulsiones inducidas por oxígeno hiperbárico. *Free Radic. Biol. Med.* **1992**, *13*, 101–106. [CrossRef]

- 121. Kellogg, R.H. "La Pression barometrique": La teoría de la hipoxia de Paul Bert y sus críticos. *Respir. Physiol.* **19** 78, 34, 1–28. [CrossRef]
- 122. Leach, R.M.; Rees, P.J.; Wilmshurst, P. Terapia de oxígeno hiperbárico. *BMJ* **1998**, *317*, 1140–1143. [CrossRef ] [PubMed]
- 123. Jain, K.K.; Torbati, D.; Tao, H.Y.; Ni, G.T. Toxicidad por oxígeno. En *Textbook of Hyperbaric Medicine*, 4<sup>a</sup> ed.; Best Publishing Company: North Palm Beach, FL, USA, 1999; pp. 47–59.
- 124. Hadanny, A.; Meir, O.; Bechor, Y.; Fishlev, G.; Bergan, J.; Efrati, S. La seguridad del tratamiento con oxígeno hiperbárico: análisis retrospectivo en 2334 pacientes. *Undersea Hyperb. Med.* **2016**, *43*, 113–122. [PubMed] 125. Hadanny
- , A.; Meir, O.; Bechor, Y.; Fishlev, G.; Bergan, J.; Efrati, S. Convulsiones durante la terapia de oxígeno hiperbárico: análisis retrospectivo de 62,614 sesiones de tratamiento. *Undersea Hyperb. Med.* **2016**, *43*, 21–28. [PubMed] 126. Hadanny
- , A.; Zubari, T.; Tamir-Adler, L.; Bechor, Y.; Fishlev, G.; Lang, E.; Polak, N.; Bergan, J.; Friedman, M.; Efrati, S. Efectos de la terapia de oxígeno hiperbárico en las funciones pulmonares: un estudio de cohorte prospectivo. *BMC Pulm. Med.* **2019**, *19*, 148. [CrossRef] [PubMed]



 $\odot$  2020 por los autores. Licenciatario MDPI, Basilea, Suiza. Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (http:// creativecommons.org / licenses / by / 4.0 / ).