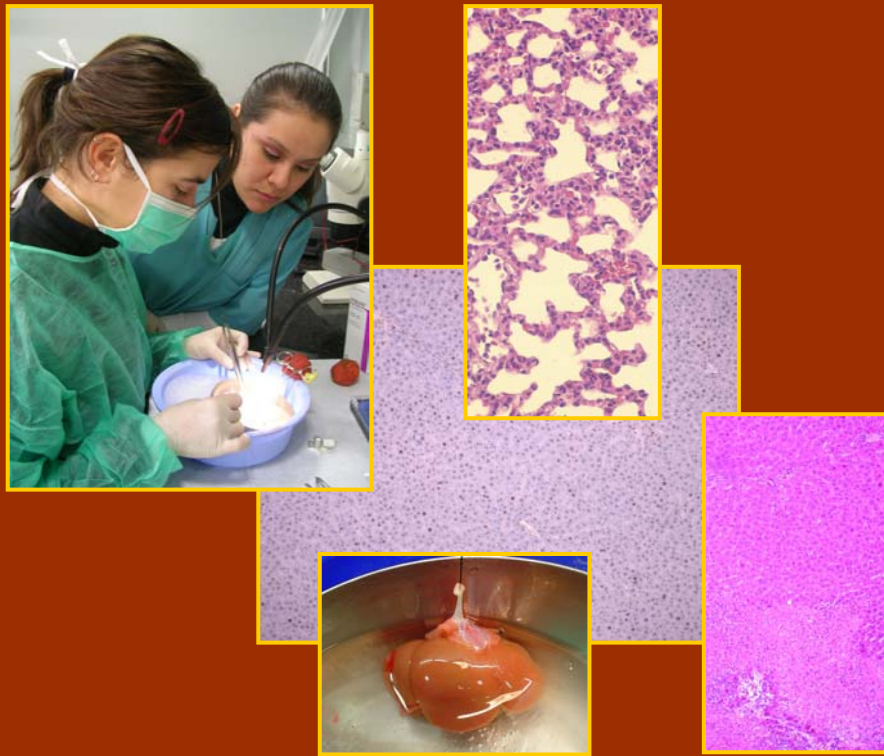


TESIS DOCTORAL

EL PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO COMO ESTRATEGIA
QUIRÚRGICA ÚTIL EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO CON
INJERTO DE TAMAÑO REDUCIDO



Rosa Franco Gou

Universidad de Barcelona
Departamento de Fisiología Animal
2006

2. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente tesis son los siguientes:

Objetivo 1: Evaluar la efectividad del preconditionamiento isquémico sobre la lesión por isquemia-reperfusión y sobre la regeneración hepática asociadas al trasplante hepático con injerto de tamaño reducido.

Objetivo 2: Evaluar los mecanismos moleculares implicados en la protección del preconditionamiento isquémico sobre la lesión por isquemia/reperfusión y sobre la regeneración hepática asociadas al trasplante hepático de tamaño reducido.

Objetivo 3: Evaluar la lesión pulmonar asociada al trasplante hepático con injerto de tamaño reducido y la protección del preconditionamiento isquémico frente a dicha lesión.

A continuación se exponen los antecedentes que justifican el planteamiento de los objetivos de la presente tesis y se detallan los objetivos anteriormente mencionados.

2.1. PRIMER ESTUDIO

PROTECTION OF REDUCED-SIZE LIVER FOR TRANSPLANTATION

Franco-Gou R, Peralta C, Massip-Salcedo M, Xaus C, Serafín A,

Roselló-Catafau J

American Journal of Transplantation, 2004;4:1408-1420

Antecedentes. El desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas como es el caso del trasplante hepático con injerto de tamaño reducido ha sido de gran importancia para aumentar el número de injertos disponibles para trasplantar. El síndrome de isquemia-reperusión (I/R), inherente al trasplante hepático con injerto de tamaño reducido influye negativamente al proceso de regeneración hepática. El metabolismo energético, el estrés oxidativo, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), y la interleuquina-6 (IL-6) son factores implicados en la lesión por I/R hepática y en el proceso de regeneración tras una resección hepática. El preconditionamiento isquémico (PC) ha resultado ser efectivo en modelos experimentales de I/R hepática y se ha aplicado con éxito en la clínica de las resecciones hepáticas tumorales.

Teniendo en cuenta lo expuesto, se estudiará si el PC ejerce un papel protector frente a la lesión por I/R y la regeneración hepática en el trasplante hepático con injerto de tamaño reducido. En caso afirmativo, se investigarán los mecanismos a través de los cuales ejerce su acción beneficiosa, centrándose principalmente en el metabolismo energético, el estrés oxidativo, el TNF- α y la IL-6.

2.2. SEGUNDO ESTUDIO

HOW ISCHEMIC PRECONDITIONING PROTECTS SMALL LIVER GRAFTS

Franco-Gou R, Roselló-Catafau J, Casillas-Ramirez A, Massip-

Salcedo M, Rimola A, Calvo N, Bartrons R, Peralta C

Journal of Pathology, 2006;208(1):62-73

Antecedentes. El preconditionamiento isquémico (PC) mejoró la regeneración del injerto hepático en el modelo experimental de trasplante hepático con injerto de tamaño reducido (ROLT) mediante el aumento en la liberación del factor de crecimiento hepatocitario (HGF) (PRIMER ESTUDIO). La regeneración hepática no sólo está controlada por factores estimuladores de la proliferación como el HGF, sino también por factores inhibidores, como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y la Interleuquina 1 (IL-1). El PC reduce la producción de IL-1 en un modelo de isquemia hepática normotérmica. Previos estudios han demostrado la implicación de las proteínas de shock térmico (HSPs) en el PC y se ha visto una relación entre las HSPs y las IL-1 en diferentes modelos inflamatorios. No se ha estudiado la posibilidad de que el PC ejerza su papel protector en el ROLT a través de cambios en las HSPs y/o la IL-1.

En este estudio se evalúa:

- 1) El efecto del PC sobre la producción de TGF- β y IL-1.
- 2) La posible implicación de las HSPs en la función protectora del PC.
- 3) Si la protección ejercida por las HSPs en el PC es a través de la inhibición de la producción de IL-1.

2.3. TERCER ESTUDIO

PROTECTION AGAINST LUNG DAMAGE IN REDUCED-SIZE LIVER TRANSPLANTATION

Franco-Gou R, Roselló-Catafau J, Peralta C
Critical Care Medicine, En prensa

Antecedentes. Como consecuencia de la isquemia/reperfusión (I/R) inherente al trasplante hepático se inducen alteraciones pulmonares. La mayoría de niños a los que se practica un trasplante hepático con injertos de tamaño reducido presentan complicaciones pulmonares. Es bien conocido el papel perjudicial del TNF- α y de la IL-1 en el daño pulmonar asociado a la I/R hepática. En procesos inflamatorios el aumento en los niveles de IL-1 va asociado a un aumento del TNF- α , y este ejerce su acción mediante dos receptores de membrana TNFR1 y TNFR2. Ambos receptores pueden estar presentes en su forma soluble sTNFR1 y sTNFR2, los cuales se unen al TNF- α evitando sus efectos nocivos sistémicos. Se ha visto que el preconditionamiento isquémico (PC) ejerce su papel protector en hígado a través de inhibir la producción de IL-1 (ESTUDIO 2).

En este estudio se ha evaluado:

- 1) La efectividad del PC frente a la lesión pulmonar asociada al trasplante hepático con injerto de tamaño reducido.
- 2) Si la protección del PC frente a la lesión pulmonar podría estar relacionada con la inhibición de la producción de IL-1.
- 4) Si la modulación de la IL-1 por el PC se ve reflejada en cambios en los niveles sistémicos de TNF- α /sTNFR.