



Estrategias para proteger el injerto esteatósico en el trasplante hepático

Araní Casillas Ramírez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Estrategias para proteger el injerto esteatósico en el trasplante hepático

Tesis Doctoral presentada por

Araní Casillas Ramírez

para optar al título de

DOCTORA EN BIOMEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA

Director de Tesis:

Dra. Carmen Peralta Uroz

Tutor:

Dr. Ramon Bartrons Bach

2011

Conclusiones

Las conclusiones de la presente tesis son las siguientes:

1. Después de un proceso de I/R asociada al trasplante hepático, los injertos hepáticos no esteatósicos presentaron niveles de Ang II más elevados que los injertos esteatósicos, mientras que los esteatósicos generaron más Ang-(1-7) que los injertos no esteatósicos.
2. La Ang II está implicada en la lesión por I/R en el trasplante de hígados no esteatósicos, pero no en los efectos protectores del PCI.
3. Los inhibidores farmacológicos de la acción de la Ang II como son los antagonistas de receptor AT1 y antagonista del receptor AT2, reducen la lesión por I/R en el trasplante de injertos no esteatósicos. Esta protección fue asociada a un aumento en la activación de la ERK1/2. Estas estrategias terapéuticas son ineficaces en presencia de esteatosis hepática.
4. A diferencia de los que ocurre en injertos hepáticos no esteatósicos, en presencia de esteatosis se reduce RBP4 y se sobre-expresa PPAR γ .
5. En los injertos hepáticos esteatósicos sometidos a trasplante, se han descrito nuevas dianas para intervenciones terapéuticas específicas para este tipo de injertos, una de ellas dentro de la cascada del RAS, basada en la Ang (1-7), y la segunda dentro de un nuevo mecanismo protector del PCI, basado en el RBP4.
6. Por primera vez se describe la implicación de la Ang (1-7) en la lesión por I/R asociada al trasplante de hígados esteatósicos demostrando asimismo propiedades perjudiciales de la Ang (1-7) no conocidas anteriormente.
7. El PCI a través de la AMPK, genera RBP4 en los injertos esteatósicos, lo cual reduce la sobre-expresión de PPAR γ y protege así este tipo de injertos de la lesión por I/R asociada al trasplante. Se describe por primera vez un efecto beneficioso del RBP4 que no se había descrito anteriormente en ninguna patología y su papel en el trasplante hepático con injerto esteatósico

8. Se han descrito estrategias farmacológicas que son específicas para proteger los injertos hepáticos esteatósicos frente a la lesión por I/R hepática asociada al trasplante. El tratamiento con el antagonista del receptor Mas de la Ang (1-7) es una opción terapéutica que reduce el daño hepático a través de inhibir la generación de NO y el estrés oxidativo. Las estrategias dirigidas a inducir la generación de RBP4, tales como el PCI o el tratamiento con RBP4, así como aquellas basadas en antagonistas del PPAR γ también protegen a los injertos hepáticos esteatósicos sometidos a trasplante.