

Tesis Doctoral  
Facultad de Medicina



**MOLÉCULAS DE ADHESIÓN ENDOTELIAL:  
NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS  
EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Tesis presentada por Antonio Soriano Izquierdo  
para optar al grado de Doctor en Medicina

Directores:

Dr. Julián Panés Díaz

Dr. Josep M<sup>a</sup> Piqué Badía

Barcelona, diciembre de 2004



## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

D. JOSEP MARIA PIQUÉ BADÍA, PROFESOR ASOCIADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA Y JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA,

CERTIFICA:

Que la memoria que lleva por título “Moléculas de adhesión endotelial: nuevas dianas terapéuticas en la enfermedad inflamatoria intestinal”, presentada por Antonio Soriano Izquierdo para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, a 20 de octubre de 2004.

Dr. Josep M. Piqué Badía  
Profesor Asociado de Medicina



## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

D. JULIÁN PANÉS DÍAZ, PROFESOR ASOCIADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA Y CONSULTOR DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA,

CERTIFICA:

Que la memoria que lleva por título “Moléculas de adhesión endotelial: nuevas dianas terapéuticas en la enfermedad inflamatoria intestinal”, presentada por Antonio Soriano Izquierdo para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, a 20 de octubre de 2004.

Dr. Julián Panés Díaz

Consultor del Servicio de Gastroenterología



**Dedicada a mi madre, por enseñarme a leer  
la “t” y porque no puede ser de otra forma.**

**A todas las madres.**



**ÍNDICE**

Agradecimientos	11
Presentación	13
Ayudas personales y ayudas al grupo de investigación	15
Abreviaturas	17
Antecedentes del tema	19
Introducción	21
Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal	23
Mecanismos moleculares responsables del reclutamiento leucocitario en la respuesta inflamatoria	29
Moléculas de adhesión en la enfermedad inflamatoria intestinal	38
Péptidos trébol: iniciadores de la curación de la mucosa	47
Ciclosporina A en la enfermedad inflamatoria intestinal	49
Metodología	51
Modelo de colitis experimental	53
Evaluación de las interacciones leucocito-endotelio con microscopía intravital	54
Cuantificación de la expresión de las moléculas de adhesión endotelial	57
Justificación y objetivos	61
Publicaciones originales	69
Artículo 1	73
Artículo 2	87
Artículo 3	99
Revisión	113
Comunicaciones a congresos	119
Discusión	125
Conclusiones	133
Bibliografía	137



## AGRADECIMIENTOS

A Gonzalo Miño Fugarolas, principal responsable de mi estancia en Barcelona. Con su muerte perdí un jefe entrañable, pero sobre todo un amigo.

A Julián Panés Díaz, por ser la persona que ha hecho posible esta tesis doctoral. Su amor a la investigación y a los “experimentos adicionales” es legendario. Es un ejemplo de científico y de persona.

A Josep María Piqué Badía, por su visión crítica y su apoyo continuo, que han sido dos pilares básicos durante el desarrollo de este proyecto.

A mis amigos y compañeros de trabajo Azucena Salas, Miquel Sans, Meritxell Mollà, Meritxell Gironella, Félix Gil, Joaquín Seguí, Manuel Álvarez, Mireia Peñalva, Sandra Angulo, Jaime Correa, Ana Adet, Xavier Bessa, Virgínia Piñol, Sergi Castellví, María Pellisé y Francisco Rodríguez. Ellos son los responsables absolutos y manifiestos de los grandes momentos que he vivido en el laboratorio. Sin ellos, esta tesis doctoral hubiese concluido mucho antes.

A Antoni Castells, por su claridad de ideas y sentido común. Un verdadero maestro.

A Salvador Navarro, que tanto me ha enseñado como médico y como persona.

A mis compañeros del Servicio de Gastroenterología Ignasi Elizalde y Faust Feu, con los que he podido compartir proyectos y mucho más. A Àngels Ginès, Gloria Fernández, Josep Llach, Fernando Mondelo y Josep María Bordas, por su amistad y enseñanzas.

A Maite Güeto y a Maribel Gómez, por su profesionalidad, su amistad y las “tertulias” del almuerzo, en las que hemos arreglado el mundo en más de un par de ocasiones. A Mercé de Pablo, por su simpatía.

A la gente del estabulario de la Facultad de Medicina y a los compañeros del Servicio de Medicina Nuclear, por hacerme más fácil el trabajo diario.

A todo el personal del Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, que siempre han estado cuando los he necesitado. Al Hospital Clínico, porque sus profesionales han sabido entender que la práctica clínica debe de ser compatible con la investigación.

A Felipe Bory y a mis compañeros del Servicio de Gastroenterología del Hospital del Mar, por el buen ambiente que han sabido crear y por hacer tanto siendo tan pocos.

A mi amigo Joan, por los kilómetros que llevamos en las piernas. A Marieta, por todo lo que hemos compartido y por ser como es.

A mis hermanos Juan y Marcos, y a mis sobrinitas Ana y Verónica, mi familia, que es lo más importante. A mi padre, que está en el cielo y que sé que se siente orgulloso de lo que hemos conseguido.

A todos aquellos amigos, compañeros y maestros que me han ayudado, enseñado, y escuchado y que han hecho de mí, creo, mejor persona.

A los enfermos, por quienes todo esfuerzo siempre merece la pena.

## **PRESENTACIÓN**

La presente tesis doctoral está estructurada siguiendo las directrices de la normativa para la presentación de tesis doctorales como un compendio de publicaciones, aprobada por el Consell del Departament de Medicina de la Universidad de Barcelona el 17 de mayo de 1997.

Los estudios que conforman esta tesis doctoral pertenecen a una misma línea de investigación, dirigida a caracterizar el papel de las moléculas de adhesión endotelial como dianas terapéuticas en la enfermedad inflamatoria intestinal. Los resultados de estos estudios han aportado información relevante y novedosa en este campo y han sido recogidos en tres artículos originales publicados en revistas de amplia difusión internacional, con un factor de impacto global de 11,620 puntos.



## AYUDAS PERSONALES Y AYUDAS AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Los trabajos que constituyen la base de la presente tesis doctoral han sido efectuados con el soporte de las siguientes ayudas personales a la investigación:

- Beca para Estancia en Centro Nacional concedida por la **Comisión Profesional y de Educación de la Sociedad Española de Patología Digestiva**. Año 1999.
- Beca para Estancia en Centro Nacional concedida por la **Sociedad Andaluza de Patología Digestiva** para completar la formación en el Institut de Malalties Digestives del Hospital Clínic de Barcelona. Año 2000.
- Beca para Estancia en Centro Nacional concedida por la **Comisión Profesional y de Educación de la Sociedad Española de Patología Digestiva**. Año 2000.
- Beca para la realización de la tesis doctoral concedida por la **Direcció General de Recerca de la Generalitat de Catalunya** para el proyecto “Papel de los péptidos trébol en la reparación del daño tisular y en la progresión celular a nivel del tracto gastrointestinal”. Expediente: 2000TDOC 00007. Años 2000-2001.

Las ayudas al grupo de investigación que han hecho posible la realización de estos proyectos son:

- **SAF 2002/02211**, concedida por el Ministerio de Ciencia y Tecnología.
- **SAF 2000/0057**, concedida por el Ministerio de Ciencia y Tecnología.
- **C03/02**, concedida por el Instituto de Salud Carlos III.
- **QLG1-2000/00562**, concedida por la European Commission DG Research.



## ABREVIATURAS

<b>AcM</b>	Anticuerpo monoclonal
<b>CsA</b>	Ciclosporina A
<b>DSS</b>	Sulfato sódico dextrano
<b>EII</b>	Enfermedad inflamatoria intestinal
<b>HUVEC</b>	Células endoteliales de vena de cordón umbilical humano
<b>ICAM-1</b>	Molécula de adhesión intercelular 1
<b>IL</b>	Interleucina
<b>MAC</b>	Molécula de adhesión celular
<b>MAdCAM-1</b>	Molécula de adhesión celular adresina de la mucosa 1
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Factor nuclear kappa B
<b>TFF2</b>	Péptido trébol 2
<b>TNBS</b>	Ácido sulfónico trinitrobenceno
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>VCAM-1</b>	Molécula de adhesión celular vascular 1

