



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

Discusión

La lesión por I/R hepática, inherente al trasplante hepático, continúa siendo un problema sin resolver en la práctica clínica a pesar de los avances en los tratamientos farmacológicos, en mejoras de las soluciones de preservación y en el establecimiento de estrategias de terapia génica. En trasplante hepático, la I/R es la causa principal tanto del mal funcionamiento como del fallo primario del injerto hepático, siendo este último el responsable de 81% de los retrasplantes durante la primera semana tras la intervención quirúrgica. Y si esto ocurre en hígados sanos aun son mayores los casos de mal función o fallo primario del injerto hepático cuando el injerto es esteatósico, de ahí que la esteatosis sea la causa principal del mayor número de órganos considerados no aptos para el trasplante, acentuando así la problemática de la falta de injertos hepáticos para trasplante.³⁰ Además, se espera una mayor prevalencia de esteatosis en la población en general y por lo tanto en la cirugía hepática.⁷³ Teniendo en cuenta estas observaciones, es evidente la necesidad de desarrollar estrategias protectoras para minimizar los efectos adversos de la lesión por I/R en los hígados esteatósicos. Esto incidiría en una mayor disponibilidad de injertos hepáticos para trasplante y consecuentemente en una reducción en las listas de espera de pacientes que requieren un trasplante de hígado.

Diferentes estudios indican la presencia de un sistema local del RAS en el hígado independiente del sistema RAS relacionado con el control de la presión sanguínea.^{217,305,306} Datos existentes en la literatura sugieren que la modulación del RAS local protege a los hígados esteatósicos y no esteatósicos frente a la lesión inducida por I/R normotérmica.^{215,217} Dada la relevancia clínica de la I/R en trasplante de hígado, y considerando los efectos protectores descritos por moduladores del RAS en hígados sometidos a I/R normotérmica, se evaluó si la modulación del RAS podría considerarse como una estrategia terapéutica útil en hígados sometidos a trasplante.

En la presente tesis se mostró que los injertos hepáticos no esteatósicos generaron niveles considerables de Ang II al someterlos a trasplante, lo cual se reflejó en daño hepático. Los injertos esteatósicos generaron menos Ang II y niveles más altos de Ang-(1-7) que los no esteatósicos. En consonancia con estos resultados, los antagonistas de los receptores de Ang II fueron inefectivos en presencia de esteatosis mientras que protegieron a los injertos no esteatósicos frente a la lesión inducida por I/R. Anteriormente a esta tesis, no se había reportado la utilidad de los antagonistas de los receptores de la Ang II como estrategias terapéuticas para reducir el daño en hígados sometidos a trasplante.

Estudios previos llevados a cabo por nuestro grupo de investigación han demostrado que el PCI es una estrategia terapéutica quirúrgica efectiva frente a la lesión por I/R asociada al trasplante en hígados no esteatósicos y esteatósicos, pero poco se sabe acerca de los mecanismos moleculares responsables del efecto protector del PCI en el trasplante hepático.^{159,160} Las investigaciones presentadas en esta tesis indican que los mecanismos protectores del PCI no cursan a través de una inhibición en la Ang II. Por otro lado, esto no implica que la Ang II no ejerza efectos perjudiciales en injertos no esteatósicos sometidos a trasplante. De hecho, el tratamiento con antagonistas de los receptores de Ang II protegieron los injertos no esteatósicos frente a la lesión inducida por I/R.

A continuación se investigó cuáles eran los mecanismos de protección de los antagonistas de los receptores de Ang II en injertos hepáticos no esteatósicos sometidos a trasplante hepático. Se sabe que la Ang II causa vasoconstricción a través de la estimulación del AT1R acoplado a la proteína G.^{307,305} En línea con lo anterior, So y colaboradores describieron que los antagonistas del AT1R mejoraron la vasoconstricción en miocardio.³⁰⁹ Teniendo en cuenta que los desórdenes en la microcirculación hepática han sido considerados como mecanismos responsables de la lesión inducida por IR,³¹⁰ se evaluó si los efectos beneficiosos de los antagonistas de los receptores de Ang II en injertos hepáticos no esteatósicos podían explicarse mediante mejoras en el flujo sanguíneo. El estudio realizado por Masuko y colaboradores indica que el antagonista de AT1R, CV-11974, aumentó el flujo sanguíneo en hígados no esteatósicos sometidos a 2h de isquemia normotérmica.³¹⁰ Sin embargo, los resultados de la presente tesis indican que los beneficios de los antagonistas de Ang II sobre la lesión en injertos no esteatósicos sometidos a 6h de isquemia fría no se reflejan en cambios en el flujo sanguíneo hepático. Estos efectos diferenciales acerca del efecto de los antagonistas de los receptores de Ang II sobre la microcirculación hepática podrían ser explicados, al menos parcialmente, por diferencias entre los modelos experimentales de IR analizados (isquemia normotérmica por los diferentes autores e isquemia fría en la presente tesis).

Posteriormente se evaluó si la p38 MAPK y el NO podrían estar implicados en los efectos beneficiosos de los antagonistas de los receptores de Ang II en el trasplante hepático de injertos no esteatósicos, ya que se había descrito previamente la implicación de los mismos en los beneficios de los antagonistas de los receptores de Ang II en hígados no esteatósicos sometidos a I/R normotérmica.²¹⁵ Sin embargo, ninguno de los tratamientos farmacológicos indujo cambios en esos mediadores con respecto al grupo de trasplante hepático sin tratamiento, indicando que ni la p38 MAPK ni el NO parecían estar implicados en los efectos protectores de los antagonistas de los receptores de la Ang II en el contexto del trasplante hepático de injertos no esteatósicos.

Ante esta situación, se investigó la posible participación de la ERK 1/2, en base a un estudio previo en fibrosis hepática que indicó que un antagonista de AT1R era capaz de modular la activación de la ERK 1/2.²⁹⁶ Nuestros resultados sugieren que la protección ofrecida por los antagonistas de los receptores de Ang II en injertos hepáticos no esteatósicos está mediada por un aumento en la expresión de ERK 1/2, una quinasa que previene la muerte celular y mejora la supervivencia.³¹¹ ERK 1/2 activa factores de transcripción que desencadenan señales de supervivencia, especialmente, vías anti-apoptóticas, que protegen el injerto frente a la lesión inducida por I/R asociada al trasplante.^{64,312} Se evaluó además, si la activación de la ERK 1/2 inducida por los antagonistas de los receptores de Ang II en injertos no esteatósicos reducía la muerte celular por

apoptosis o necrosis. Este objetivo se planteó en base a los siguientes antecedentes: La apoptosis es un factor clave en la lesión por reperfusión en el trasplante de hígados no esteatósicos;³¹³ Natori y colaboradores describieron que el tratamiento con inhibidores de caspasas atenuó la apoptosis celular y aumento la supervivencia de receptores trasplantados con injertos no esteatósicos mantenidos durante 30 horas en solución UW.³¹³ Además, Cursio y colaboradores describieron que la ERK 1/2 disminuye la apoptosis en hígados no esteatósicos sometidos a 2h de isquemia normotérmica.⁶⁰ No obstante, en las condiciones estudiadas en la presente tesis, 6h de isquemia fría, el aumento en la activación de ERK 1/2 inducido por los antagonistas de los receptores de Ang II en injertos no esteatósicos no fue asociado con disminución en la apoptosis, pero sí se asoció a una protección frente a la necrosis. Estos resultados están en consonancia con datos previos obtenidos por nuestro grupo de investigación,¹⁶⁰ los cuales reflejan que la apoptosis no es la forma predominante de muerte celular en injertos hepáticos esteatósicos y no esteatósicos sometidos a 6h de isquemia fría.

En el caso de los injertos hepáticos esteatósicos los bajos niveles de Ang II podrían explicar el hecho de que al inhibir la acción de la Ang II no fue relevante para proteger a los injertos esteatósicos frente a la lesión por I/R. Sin embargo, surge la pregunta de por qué hay menos Ang II en los hígados esteatósicos que en los no esteatósicos sometidos a trasplante. Para responder a tal pregunta, se hipotetizó que los bajos niveles de Ang II observados en los injertos hepáticos esteatósicos podrían ser debidos a la formación de Ang (1-7). De hecho, recientemente se ha descrito que la enzima ACE2 degrada la Ang II hacia Ang (1-7)^{314,315} y es conocido que la Ang (1-7) es otro potente efector endógeno del RAS que ejerce sus efectos biológicos a través de un receptor conocido como Mas.^{209,210} Los resultados obtenidos en la presente tesis indicaron una sobre-expresión de la ACE2 en los injertos hepáticos esteatósicos sometidos a trasplante, la cual se asoció con niveles altos de Ang (1-7) y con niveles reducidos de Ang II. Diferentes estudios han descrito a la Ang (1-7) como un candidato prometedor para el tratamiento de enfermedades tales como el infarto al miocardio, la diabetes y la fibrosis hepática.^{214,316,317} Los resultados de esta tesis evidencian los efectos perjudiciales de la Ang (1-7) en el trasplante hepático de injertos esteatósicos. El antagonista del receptor Mas de la Ang (1-7) redujo la muerte celular por necrosis y aumentó la supervivencia de los receptores trasplantados con injertos hepáticos esteatósicos. Teniendo en cuenta estos resultados, es de señalar el potencial clínico de estrategias basadas en el bloqueo de la Ang (1-7) en el trasplante de hígados esteatósicos, las cuales podrían ser específicas para este tipo de hígados. La siguiente pregunta que se planteó fue por qué la Ang (1-7) tiene un efecto adverso en el trasplante de hígados esteatósicos. Los datos derivados de este estudio acerca del NO y del estrés oxidativo obtenidos después del tratamiento con el antagonista del receptor Mas de la Ang (1-7) podrían explicar esta cuestión. Los mecanismos de señalización intracelulares de la Ang (1-7) implican la liberación de NO, el cual es beneficioso en otras patologías.²⁶⁴ Sin embargo, la generación de NO inducida por la Ang (1-7) en injertos hepáticos esteatósicos puede ser perjudicial si se combina con el superóxido para formar peroxinitrito.³¹⁸ Esto podría ocurrir en los injertos hepáticos esteatósicos ya que todos estos factores (altos niveles de NO, altos niveles de RLO y la presencia de peroxinitritos) fueron observados en este tipo de hígados. El poder oxidativo y los efectos citotóxicos del peroxinitrito están bien documentados.³¹⁸ El peroxinitrito conduce a la depleción de las defensas celulares antioxidantes, inactivación de enzimas y nitración de residuos de tirosina en las proteínas que puede afectar adversamente sus funciones. Puede afectar también

procesos de transducción de señales.³¹⁹ Se ha descrito que el peroxinitrito es la forma predominante de RLO en los injertos hepáticos esteatósicos sometidos a trasplante.¹⁵⁹ Esto podría explicar la poca tolerancia de los hígados esteatósicos a la lesión por I/R cuando se someten a trasplante, ya que este tipo de hígados son más susceptibles al estrés oxidativo que los injertos hepáticos no esteatósicos.¹⁶⁰ Por lo tanto, la reducción en la formación de peroxinitrito podría ser el mecanismo protector del antagonista del receptor Mas de la Ang (1-7) en el trasplante de hígados esteatósicos, ya que este tratamiento redujo la generación de NO, el estrés oxidativo y la formación de peroxinitrito.

A la luz de lo expuesto anteriormente, en el contexto de la lesión por I/R asociada al trasplante hepático, el eje ACE-Ang II-ATR y el eje ACE2-Ang (1-7)-Mas desempeñan un papel crucial en los injertos hepáticos no esteatósico y esteatósicos, respectivamente. Así pues los antagonistas de los receptores de la Ang II pueden ser efectivos en el trasplante de hígados no esteatósicos, mientras que el antagonista del receptor Mas de la Ang (1-7) es el adecuado en el trasplante de hígados esteatósicos. Adicionalmente, las investigaciones conducidas en esta tesis muestran propiedades de la Ang (1-7) que no habían sido descritas previamente. De hecho, se han descrito efectos protectores de la Ang (1-7) en el infarto al miocardio y en la fibrosis hepática,^{214,316} siendo esta la primera vez que se han descrito efectos perjudiciales de la Ang (1-7).

Siguiendo con los objetivos de la presente tesis, se evaluó el papel del RBP4 en la lesión por I/R en el trasplante hepático de hígados esteatósicos. El RBP4 es una adipocitoquina que aumenta en obesidad y que puede tener propiedades proinflamatorias.^{234,236-239} Se ha descrito que el RBP4 regula mediadores inflamatorios que también estarían implicados en la lesión por I/R hepática en hígados esteatósicos,^{30,234,243} por ello es posible que el RBP4 pueda estar implicado en la vulnerabilidad que presentan los hígados esteatósicos frente a la lesión por I/R asociada a trasplante. Teniendo en cuenta lo anterior, se evaluó si el RBP4 podría estar implicado en la lesión por I/R y en los efectos protectores del PCI, y si por lo tanto su modulación farmacológica podría ser considerada como una estrategia protectora en hígados esteatósicos sometidos a trasplante.

Con anterioridad a esta tesis, no se había descrito el papel del RBP4 en la lesión hepática por I/R. La presente tesis evidencia que los niveles de RBP4 en injertos no esteatósicos fueron prácticamente como el grupo Sham pero se detectaron niveles de RBP4 reducidos en presencia de esteatosis. Este hallazgo está en consonancia con datos previos que han mostrado niveles reducidos de RBP4 en enfermedades hepáticas, tales como cirrosis, hepatitis aguda y malnutrición,³²⁰⁻³²² así como en diferentes tipos de inflamación inducida por lipopolisacárido o por IL-6.³²³⁻³²⁵ Hasta la fecha, el RBP4 ha sido descrito como una adipocitoquina que ejerce efectos perjudiciales en varias patologías, incluyendo diabetes y enfermedades cardiovasculares.^{234,236-239} En la presente tesis se describe por primera vez los efectos beneficiosos del tratamiento con RBP4 en el trasplante de hígados esteatósicos.

Al mismo tiempo que se investigó el papel del RBP4 en la lesión por I/R asociada al trasplante hepático, también se evaluó su implicación en los efectos protectores del PCI. La activación de la AMPK es clave en los mecanismos protectores del PCI.¹⁵⁹ La AMPK está implicada en los efectos ejercidos por diferentes adipocitoquinas como la adiponectina y la resistina.³²⁶⁻³²⁸ Los resultados

obtenidos en esta tesis indican que el PCI, mediante la activación de la AMPK, reduce el RBP4 y protege así los injertos hepáticos esteatósicos frente a la lesión por I/R.

Hasta la fecha, el hígado se ha considerado como la principal fuente de RBP4.^{233,304} Aunque el tejido adiposo puede ser otra fuente de RBP4, su contribución parece ser mínima, de acuerdo con los datos descritos previamente. De hecho, se ha observado que diferencias en los niveles de RBP4 no están asociados con la cantidad de grasa abdominal subcutánea.^{303,304,329,330} Con estos antecedentes, se cuestionó si en las condiciones evaluadas en la presente tesis, el injerto hepático esteatósico por sí mismo y sin la influencia de otros tejidos, puede producir RBP4. En la presente tesis, el tratamiento con activadores del AMPK y la inducción del PCI aumentaron los niveles de RBP4 hepático en injertos esteatósicos después del trasplante. Esta acumulación de RBP4 la genera el hígado esteatósico por sí mismo. Se observó en todos los grupos evaluados, una relación entre los niveles de mRNA y de proteína de RBP4 en los injertos hepáticos esteatósicos después del trasplante. Además, el aumento en los niveles de RBP4 observados en los injertos hepáticos esteatósicos después del trasplante tras el tratamiento con un activador de la AMPK o la inducción del PCI, fue detectado durante la isquemia fría (antes de la implantación de los injertos hepáticos en el receptor). Teniendo en cuenta que durante la isquemia fría el hígado está aislado de otros órganos y componentes sistémicos, se sugiere que los injertos hepáticos esteatósicos por sí solos fueron responsables de la generación de RBP4 inducida por el PCI o por la AMPK.

En la presente tesis también se estudiaron los mecanismos de protección de estrategias terapéuticas que pudieran aumentar los niveles de RBP4. Se evaluó al PPAR γ como posible mediador implicado en tales mecanismos debido a estudios previos que habían apuntado hacia una relación entre el PPAR γ y el RBP4,^{236,253,254} y a estudios que indicaban que el PCI ejerce sus efectos protectores a través del PPAR γ en hígados esteatósicos sometidos a I/R normotérmica.²¹⁵ Los resultados presentados indican que tanto el tratamiento con RBP4 como el PCI (a través de la inducción de RBP4) redujeron la sobre-expresión de PPAR γ en los injertos hepáticos esteatósicos, protegiendo así frente a los efectos perjudiciales del PPAR γ sobre el daño hepático. En los injertos hepáticos esteatósicos, la modulación farmacológica de la actividad del RBP4 indujo cambios en los niveles de PPAR γ , y los beneficios derivados de la inducción de RBP4 (ya sea por el PCI o por el pretratamiento con RBP4) se eliminaron cuando se activó el PPAR γ . Además los efectos perjudiciales derivados de la administración del anticuerpo anti-RBP4 en los injertos hepáticos esteatósicos fueron prevenidos con el antagonista del PPAR γ . A diferencia de lo que ocurre en el caso de la isquemia normotérmica,²¹⁵ la presente tesis evidencia que en el ámbito del trasplante hepático la reducción en los niveles de PPAR γ protege los injertos esteatósicos de la lesión inducida por I/R. Además, a diferencia de estudios previos que indican que los agonistas del PPAR γ reducen los niveles de RBP4,^{236,253,254} los resultados obtenidos en esta tesis evidencia que en el contexto del trasplante de hígados esteatósicos las estrategias dirigidas a aumentar los niveles de RBP4 (tratamiento con RBP4 o inducción del PCI) reducen los niveles de PPAR γ y el daño hepático. Por otro lado, cabe mencionar que los resultados presentados no esclarecen por qué los niveles de PPAR γ y de RBP4 están aumentados y reducidos, respectivamente, en los injertos hepáticos esteatósicos, o si el RBP4 es el responsable directo de los niveles reducidos de PPAR γ observados en los injertos hepáticos esteatósicos. Futuras investigaciones aclararán si existe una

relación regulatoria directa entre el RBP4 y el PPAR γ en el trasplante de hígados esteatósicos ya que otros genes pueden estar involucrados.

Por otro lado, en línea con datos previos descritos en un modelo de ratas con obesidad inducida por una dieta rica en grasas,³³¹ y en ratas Zucker,³³² nuestros resultados indicaron que la presencia de infiltración grasa en el hígado (sin ninguna intervención quirúrgica) por sí misma no induce cambios en los niveles de RBP4 o de PPAR γ , ya que no se observaron diferencias en los niveles de RBP4 o de PPAR γ entre los hígados esteatósicos y no esteatósicos de los grupos Sham de ratas Zucker. Estos resultados contrastan con datos encontrados en la literatura que indican niveles reducidos de RBP4,³³³ y niveles altos o bajos de PPAR γ ^{334,335} en hígados esteatósicos en comparación con hígados no esteatósicos. Estas diferencias en los resultados de los niveles de RBP4 y PPAR γ , podrían ser explicados, al menos parcialmente, por las diferencias que existen en el nivel de regulación de RBP4 y PPAR γ entre ratas y ratones,³³² por las diferencias en los modelos experimentales de obesidad evaluados y por el diferente grado de esteatosis de los modelos experimentales estudiados.

Debe considerarse que el tratamiento con RBP4, a la dosis más efectiva (150 $\mu\text{g}/\text{kg}$), redujo el daño hepático y los niveles de PPAR γ pero no inhibió completamente ni el daño hepático ni el PPAR γ en los injertos hepáticos esteatósicos. El hecho de que el RBP4 no prevenga la lesión hepática no puede ser explicado por el hecho de que los niveles de PPAR γ no son completamente reducidos por el RBP4. De hecho, el tratamiento con un antagonista del PPAR γ redujo pero no previno la lesión en los injertos hepáticos esteatósicos. Además la administración de un antagonista del PPAR γ en el grupo TH+RBP4, a la dosis más efectiva, redujo el PPAR γ a los niveles del grupo Sham pero resultó en parámetros de daño hepático similares a aquellos del grupo TH+RBP4. Así pues, estos resultados sugieren que, además del RBP4 y del PPAR γ , otros mecanismos están involucrados en la lesión hepática por I/R asociada con el trasplante de injertos hepáticos esteatósicos. Esta idea no es sorprendente dado que numerosos mecanismos y mediadores están implicados en la lesión hepática por I/R asociada al trasplante,^{30,142} lo cual hace difícil encontrar una estrategia que inhiba completamente la I/R hepática asociada al trasplante.

Resumiendo lo anteriormente mencionado en relación al RBP4, se puede decir que en trasplante hepático, y a diferencia de lo que ocurre en injertos hepáticos no esteatósicos, en presencia de esteatosis se reduce RBP4 y se sobre-expresa PPAR γ . El tratamiento con RBP4 y el PCI (a través de la inducción de AMPK) redujeron la sobre-expresión de PPAR γ , protegiendo así a los injertos hepáticos esteatósicos frente a la lesión por I/R asociada al trasplante. A su vez, las terapias basadas en antagonistas del PPAR γ también podrían ser de utilidad para proteger a los injertos hepáticos esteatósicos. En la presente tesis se evidencian por primera vez efectos beneficiosos del RBP4 que no habían sido descritos previamente.

Desde el punto de vista de una posible aplicación clínica, los hallazgos descritos en la presente tesis pueden abrir nuevas posibilidades para la intervención terapéutica en el trasplante hepático (**Figura 39**). La Ang II sería una diana terapéutica apropiada solamente en el caso del trasplante de hígados no esteatósicos. Así pues, los antagonistas de los receptores de la Ang II podrían ser efectivos en el trasplante de hígados no esteatósicos reduciendo el daño hepático asociado a la lesión por I/R a

través de la sobreexpresión de la ERK1/2. Estas estrategias no serían útiles en presencia de esteatosis hepática. En el caso de los hígados esteatósicos, los resultados presentados en esta tesis describen dos nuevas dianas para intervenciones terapéuticas en el trasplante hepático. Una de ellas se encuentra dentro de la cascada del RAS, y se basa en la Ang (1-7). En la presente tesis se demostró que al inhibir la acción de la Ang (1-7) se protege a los injertos hepáticos esteatósicos sometidos a trasplante. La segunda diana terapéutica se basa en la adipocitoquina RBP4. En la presente tesis se mostró que al aumentar los niveles de RBP4 se protege a los injertos hepáticos esteatósicos sometidos a trasplante frente a la lesión por I/R. El PCI a través de la AMPK induce RBP4, lo cual estaría reduciendo la sobre-expresión de PPAR γ y la lesión por I/R hepática. En la presente tesis 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. De hecho, el tratamiento con el antagonista del receptor Mas de la Ang (1-7) es una opción terapéutica que reduce el daño hepático mediante una reducción en la generación de NO y del estrés oxidativo. Además, estrategias dirigidas a inducir RBP4, tales como el PCI o el tratamiento con RBP4, así como aquellas basadas en antagonistas del PPAR γ también protegen de manera efectiva a los injertos hepáticos esteatósicos sometidos a trasplante. Tales terapias podrían mejorar las condiciones iniciales de los injertos hepáticos que se someten a trasplante pero con deficientes resultados post-operatorios y podrían aumentar la disponibilidad de numerosos injertos esteatósicos que en la actualidad no son considerados aptos para trasplante por sus condiciones patológicas, reduciendo así la problemática en las listas de espera en trasplante hepático. Estos hallazgos también pueden contribuir a nuevas aplicaciones del PCI en la práctica clínica del trasplante hepático, ya que por un lado, los mecanismos del PCI que se han descrito refuerzan su papel como estrategia protectora y por el otro, se muestra al PCI como una estrategia quirúrgica sencilla que puede ejercer los mismos efectos beneficiosos que varias de las estrategias farmacológicas propuestas.

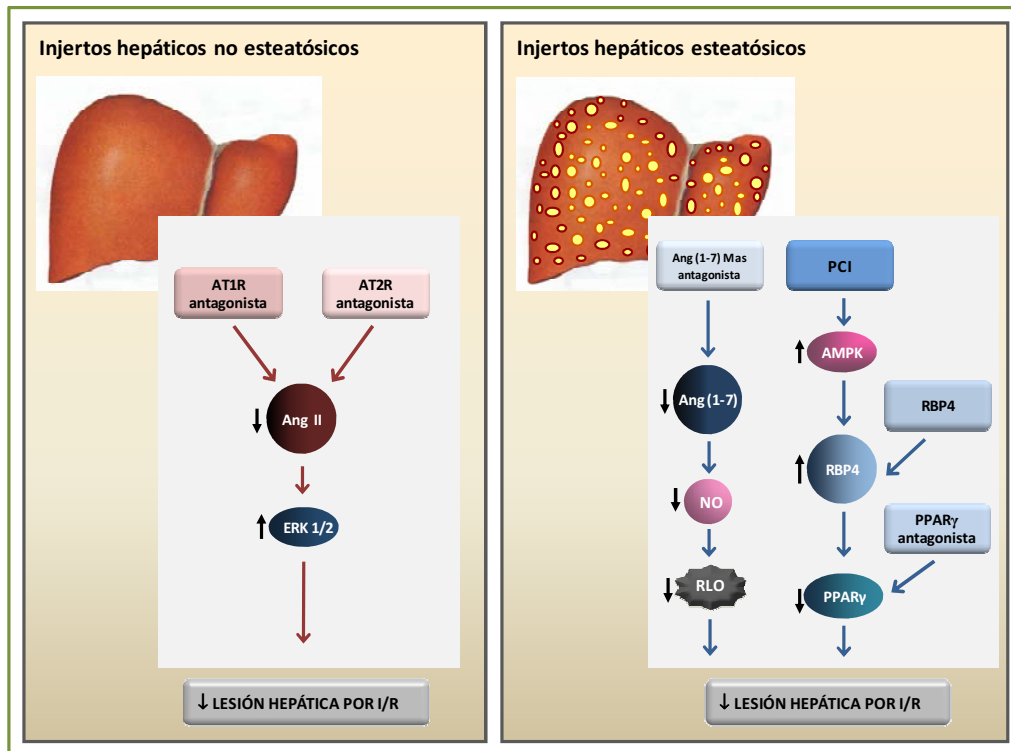


Figura 39. Estrategias para proteger a los injertos hepáticos frente a la lesión por I/R en el trasplante hepático.