



Respostes adaptatives sanguínies i musculars en condicions d'arribada limitada d'oxigen

Santiago Esteva i Gras

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.



UNIVERSITAT DE BARCELONA



FACULTAT DE BIOLOGIA
DEPARTAMENT DE FISIOLOGIA

**RESPOSTES ADAPTATIVES SANGUÍNIES I
MUSCULARS EN CONDICIONS D'ARRIBADA
LIMITADA D'OXIGEN.**

Tesi Doctoral

Santiago Esteva i Gras

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE BIOLOGIA
DEPARTAMENT DE FISIOLOGIA

RESPOSTES ADAPTATIVES SANGUÍNIES I MUSCULARS EN CONDICIONS D'ARRIBADA LIMITADA D'OXIGEN.

Memòria presentada per
Santiago Esteva i Gras
per optar al Grau de
Doctor per la Universitat de Barcelona

Tesi realitzada sota la direcció de la Dra. Teresa Pagès i Costas i del Dr. Ginés Viscor i Carrasco del Departament de Fisiologia, Facultat de Biologia.

Adscrita al Departament de Fisiologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, programa de Fisiologia (bienni 2005-2007).

Teresa Pagès i Costas

Ginés Viscor i Carrasco

Santiago Esteva i Gras

Barcelona, Abril 2010

Agraïments

Un treball com aquest que teniu entre les mans, sempre se sap quan es comença però mai se sap si algun dia tindrà un final degut a la seva llarga durada. Puc afirmar amb coneixement de causa que ha estat un camí dur i ple d'entrebancs però, gràcies al fet d'haver estat acompanyat de les persones adequades, aquest ha esdevingut molt productiu i gratificant. És en aquest punt on m'agradaria fer esment de les persones que, d'una forma més o menys desinteressada, m'han ajudat a tirar endavant tota aquest treball, en Rafi, la Núria, en Marc, en Dani, la Teresa, en Ramon i en Pere. Una menció a part es mereix el director del treball, en Ginés, el qual a part de ser el meu guia a través d'aquest món de la fisiologia, ha estat un amic amb qui sempre he pogut comptar, compartir i debatre qualsevol tipus de qüestió científica i de la vida en general. Ell sempre ha cregut en les meves possibilitats i li ho agraeixo moltíssim. És per això que desitjo que, aquest treball, sigui un reconeixement a la feina feta pel grup de FEH durant aquests darrers anys.

Per finalitzar, m'agradaria agrair als meus pares i a l'Olga la paciència, els ànims i l'ajuda que m'han facilitat quan ho he necessitat. Sempre han estat al meu costat i m'han sabut comprendre. Sense ells, de ben segur, tot aquest camí hagués estat molt més feixuc.

Moltes gràcies a tothom.

Abreviatures

En aquesta tesi s'han utilitzat acrònims corresponents a la terminologia anglosaxona amb la finalitat d'utilitzar la nomenclatura internacional.

A:	anemitzats. Animals sotmesos a anemització, article 2.
ADN:	àcid desoxiribonucleic.
ARNT:	<i>aryl hydrocarbon receptor nuclear transporter</i> .
ATP:	adenosina trifosfat.
C/F:	densitat capil·lar/densitat fibril·lar.
C:	animals controls, articles 1, 3, 4 i 5.
CAT:	catalasa.
CCA:	nombre de capil·lars per àrea.
CCP:	nombre de capil·lars per perímetre.
CD:	densitat capil·lar.
CO₂:	diòxid de carboni.
Cr:	creatina.
CS:	citrat sintasa.
DG:	diafragma.
e-ATPasa:	endoteli capil·lar ATPasa.
EDL:	<i>Extensor digitorum longus</i> .
EPO:	eritropoetina.
FCSA:	àrea de la secció transversal de cada fibra.
FD:	densitat fibril·lar.
FPER:	perímetre de les fibres musculars.
H:	grup hipòxic, articles 1, 3, 4, 5.
Hb:	hemoglobina.
Hc:	hematòcrit.
HHI:	hipòxia hipobàrica intermitent.
HIF:	factor induïble per hipòxia.
Lac:	àcid làctic.
LDH:	lactat deshidrogenasa.
m-ATPasa:	miosina ATPasa.
Mb:	mioglobina.
MC:	miocardi.
MCH:	hemoglobina corpuscular mitja.
MCHC:	concentració mitja d'hemoglobina dels eritròcits.
MCV:	volum corpuscular mig.
MDD:	màxima distància de difusió.
MET:	microscopi electrònic de transmissió.
NA:	animals no anemitzats, article 2.
NCF:	nombre de capil·lars en contacte amb cada fibra.
O₂:	oxigen.
OSA:	síndrome de l'apnea de la son.
P20:	animals Post 20 dies, articles 1, 3, 4 i 5.
P40:	animals Post 40 dies, articles 1, 3, 4 i 5.
PCr:	fosfocreatina.
Pi:	fosfat inorgànic.

pO₂:	pressió d'oxigen.
ppO₂:	pressió parcial d'oxigen.
RBC:	eritròcits.
ROS:	espècies reactives de l'oxigen.
SDH:	succinat deshidrogenasa.
SNC:	sistema nerviós central.
SOD:	enzim superòxid dismutassa.
SOL:	<i>Soleus</i> .
TA:	<i>Tibialis anterior</i> .
TBARS:	substàncies reactives a l'àcid tiobarbitúric.
WBC:	glòbuls blancs.
η_a:	viscositat aparent.
η_{plasma}:	viscositat del plasma.
η_r:	viscositat relativa.
γ:	gradient de velocitat.
τ:	tensió tangencial.

CONTINGUT

1. Introducció	1
1.1. Els primers estudis hipòxics	6
1.2. Varietats i classes d'hipòxia.....	6
1.3. Per què hipòxia intermitent? Interès i hipòtesi de l'estudi.....	9
1.4. Poblacions a gran altura. Mecanismes compensatoris.....	12
1.5. Material biològic estudiat.....	16
1.5.1. Hematologia.....	16
1.5.2. Miocardi.....	18
1.5.3. Diafragma.....	19
1.5.4. <i>Tibialis anterior</i>	20
1.5.5. <i>Extensor digitorum longus</i>	20
1.5.6. <i>Soleus</i>	20
1.5.7. Tipus de musculatures i fibres musculars.....	21
1.6. La reologia.....	24
1.6.1. Principis bàsics de la reologia dels líquids.....	25
1.6.2. Líquids newtonians.....	26
1.6.3. Líquids no-newtonians.....	27
1.6.4. Comportament reològic de la sang.....	29
1.6.4.1. Factors hemoreològics no vasculars.....	30
1.6.4.2. Factors hemoreològics vasculars.....	35
1.7. L'estrès oxidatiu.....	36
2. Objectius	45
3. Materials i mètodes	49
3.1. Animals de laboratori.....	51
3.1.1. Condicions d'estabulatge.....	52
3.2. Protocol experimental HHI.....	54
3.2.1. Cambra hipobàrica.....	57
3.3. Tipus de mostres estudiades.....	58
3.3.1. Extracció i emmagatzematge de les mostres.....	59

3.3.2. Processament mostres i paràmetres analitzats.....	61
3.3.2.1. Hematològics.....	61
3.3.2.2. Reològics.....	62
3.3.2.3. MET - Volum Mitocondrial.....	64
3.3.2.4. Histoquímics.....	64
3.3.2.5. Bioquímics.....	67
3.3.2.6. Indicadors d'estrès oxidatiu.....	71
3.4. Anàlisi estadístic.....	74
4. Discussió General.....	75
5. Conclusions.....	87
6. Bibliografia.....	93
7. Publicacions.....	113
• <i>Capillary supply, fibre types and fibre morphometry in rat tibialis anterior and diaphragm muscles after intermittent exposure to hypobaric hypoxia.</i>	
• <i>Morphofunctional responses to anaemia in rat skeletal muscle.</i>	
• <i>Enzyme activity and myoglobin concentration in rat myocardium and skeletal muscles after passive intermittent simulated altitude exposure.</i>	
• <i>Blood rheology adjustments in rats after a program of intermittent exposure to hypobaric hypoxia.</i>	
• <i>Oxidative stress markers status in rats after intermittent exposure to hypobaric hypoxia (IHH).</i>	
8. Annexos.....	119
Annex 1: Acreditació del procediment d'experimentació animal.....	121
Annex 2: El reòmetre.....	123
Annex 3: Model de Casson.....	131