

**Universidad de Chile**

Facultad de Medicina  
Escuela de Postgrado

# Señalización en preacondicionamiento isquémico tardío en un modelo de isquemia-reperfusión hepática en la rata

Título para optar al grado de Doctor en Ciencias Biomédicas

**Pamela Romanque Ulloa**

**Profesor es:** Dr. Luis A. Videla C. Dr. Mario O. Uribe M.

**Santiago, Chile 2007**

Texto completo en: [www.cybertesis.uchile.cl/tesis/  
uchile/2007/me-romanque\\_p/pdfAmont/me-romanque\\_p.pdf](http://www.cybertesis.uchile.cl/tesis/uchile/2007/me-romanque_p/pdfAmont/me-romanque_p.pdf)



<b>Resumen . .</b>	<b>4</b>
<b>Disponible a texto completo . .</b>	<b>5</b>

## Resumen

El daño por Isquemia-Reperusión (IR) es un fenómeno de acentuación del daño celular en un órgano isquémico después del reestablecimiento del flujo sanguíneo. En el hígado va asociado a la cirugía que se realiza bajo exclusión vascular, al trasplante del órgano y a estados de shock o trauma con compromiso multisistémico. La isquemia induce un estado proinflamatorio que aumenta la vulnerabilidad del tejido durante la reperusión. Cursa en dos fases: temprana y tardía, que se asocian a la activación de las células de Kupffer y a la llegada, infiltración y activación de linfocitos polimorfonucleares, respectivamente. La exposición a un período breve de isquemia previo a un período de isquemia más prolongado, resulta en protección tisular; fenómeno que se conoce como preconditionamiento isquémico (PI). El PI otorga dos ventanas de protección: temprana y retardada. La fase protectora retardada o segunda ventana de protección (SVP) del PI no se ha descrito en el hígado. Los objetivos de este estudio fueron: (i) desarrollar un modelo de IR hepática parcial en la rata, (ii) determinar la existencia de la SVP del PI en el hígado, (iii) evaluar el efecto del pretratamiento con antioxidantes sobre el PI y (iv) comprobar la aparición de respuestas protectoras dependientes del factor de transcripción redox sensible NF- $\kappa$ B inducidas por el PI. Se realizó PI a ratas Sprague Dawley machos, para lo cual se las sometió a un período de 10 minutos de isquemia 72 horas antes de la isquemia prolongada (60 minutos). El PI fue precedido una hora antes de una dosis de NAC o su vehículo. Se obtuvieron muestras de sangre y tejido durante la reperusión de 0 a 72 horas para los animales de los grupos que caracterizaron el modelo de daño por IR y a las 3 y/o 20 horas de reperusión post isquemia prolongada, para los animales sometidos a PI+IR.

El modelo de daño por IR con 60 minutos de isquemia hepática parcial en la rata, que se describe en este estudio, presenta dos fases: temprana y tardía, que coinciden en los marcadores enzimáticos e histológicos de daño. El factor de transcripción NF- $\kappa$ B tiene un comportamiento bifásico durante el período postreperusión de 0 a 72 horas que sigue a 60 minutos de isquemia. Se comprobó la existencia de la SVP en el hígado y ésta se caracteriza por: (i) una disminución de la actividad sérica de AST, ALT y LDH, y (ii) una disminución en el estrés oxidativo tisular hepático. Durante la SVP se encontró disminución de los niveles séricos de citoquinas proinflamatorias y activación temprana de NF- $\kappa$ B, además de modulación de la respuesta de fase aguda y disminución de la expresión del mRNA de iNOS. El pretratamiento con antioxidante no modifica la protección mediada por el PI.

Se concluye la existencia de la SVP en el hígado, ventana que se desarrollaría al menos después de 48 horas del estímulo preconditionante. La protección desencadenada por el PI tardío no dependería de la generación de ROS durante la isquemia breve o preconditionante y cursaría con disminución de la respuesta inflamatoria y modulación de la respuesta de fase aguda, entre otros efectores.

# Disponible a texto completo

Texto completo en: [www.cybertesis.uchile.cl/tesis/uchile/2007/me-romanque\\_p/pdfAmont/me-romanque\\_p.pdf](http://www.cybertesis.uchile.cl/tesis/uchile/2007/me-romanque_p/pdfAmont/me-romanque_p.pdf)