



Título: PAPEL DE LAS UNIONES INTERCELULARES EN LA REGULACIÓN DEL TONO VASCULAR EN LA CIRROSIS

Nombre: GONZÁLEZ MÉNDEZ, YANIRA

Universidad: Universidad de La Laguna

Departamento: INVESTIGACION BIOMEDICA BASICA

Fecha de lectura: 23/01/2015

Programa de doctorado: Investigación biomédica básica

Dirección:

> **Director:** MANUEL HERNÁNDEZ GUERRA DE AGUILAR

> **Codirector:** ENRIQUE QUINTERO CARRION

Tribunal:

> **presidente:** JUAN JOSE CABRERA CABRERA

> **secretario:** Javier Crespo García

> **vocal:** IVAN JESUS ARTEAGA GONZALEZ

Descriptor:

> PATOLOGIA EXPERIMENTAL

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

Localización: PAPEL DE LAS UNIONES INTERCELULARES EN LA REGULACIÓN DEL TONO VASCULAR EN LA CIRROSIS

Resumen: Desde hace más de una década, se conoce la existencia de una vía moduladora del tono vascular, asociada a la existencia de uniones intercelulares (UIC) que comunican células del endotelio vascular, células musculares lisas y ambas entre sí. Estas uniones son canales entre células que al conducir a su través impulsos eléctricos o sustancias con propiedades vasoactivas, se convierten en piezas clave en la regulación del tono vascular. Estructuralmente estos canales están formados por proteínas, llamadas conexinas. La importancia funcional de las UIC han sido ampliamente reconocido a nivel vascular periférico y más recientemente se conoce la expresión de estas conexinas en las células intrahepáticas implicadas en el tono vascular, tales como, las células estrelladas y las células endoteliales. Métodos: En un grupo de ratas controles y cirróticas (mediante ligadura de colédoco y exposición a tetracloruro de carbono), tras el periodo de estabilización, se añadió al reservorio del sistema un inhibidor de conexinas, el 18-alfa-ácido glicirretínico, a dosis crecientes (20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$) previamente disuelto en dimetil sulfóxido (DMSO, 0.01%), que a su vez fue utilizado como vehículo. Posteriormente se obtuvieron curvas de dosis-respuesta con dosis crecientes de acetilcolina (vasodilatador endotelio dependiente) precontraído con metoxamina (agonista alfa-1 adrenérgico) para valorar la función endotelial. La expresión de Cx fue evaluada mediante Western Blot, reacción de transcripción inversa de la cadena de la polimerasa e inmunofluorescencia. Se estudió la expresión de estas conexinas en tejido hepático



total y células hepáticas aisladas (células estrelladas, células endoteliales y hepatocitos). También se determinó la expresión de estas conexinas en muestras de hígado cirrótico humano. Resultados: En el grupo control y cirróticas por ligadura de colédoco se observó una atenuación en la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina en presencia de un inhibidor de conexinas, que alcanzó diferencias estadísticamente significativas con respecto a vehículo. Además, tanto en muestras de hígado cirrótico humano como en el modelo de cirrosis mediante ligadura, se observó una sobreexpresión de estas conexinas. Por el contrario, en el modelo de cirrosis mediante exposición a tetracloruro de carbono la inhibición de estas UIC no ocasionó una atenuación de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina y la expresión de conexinas en este modelo fue significativamente menor en comparación con el grupo control. Conclusión: Las UIC participan en la regulación del tono vascular intrahepático. La mejora de la función de estas UIC puede representar un nuevo enfoque terapéutico en pacientes con cirrosis e hipertensión portal.