

Título: RELEVANCIA DE LA AUTOFAGIA EN LA TOXICIDAD DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS SOBRE EL EPITELIO DIGESTIVO

Nombre: VALLECILLO HERNÁNDEZ, JORGE

Universidad: Universitat de València (Estudi General)

Departamento: Farmacología

Fecha de lectura: 21/07/2017

Programa de doctorado: Programa Oficial de Doctorado en Biomedicina y Farmacia

Dirección:

> **Director:** SARA CALATAYUD ROMERO

> **Codirector:** Carlos Hernández Sáez

Tribunal:

> **presidente:** JUAN VICENTE ESPLUGUES MOTA

> **secretario:** ALEJANDRA SANJUAN PLÁ

> **vocal:** Lucrecia Moreno Royo

Descriptor:

> FARMACOLOGIA

> FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL

El fichero de tesis no ha sido incorporado al sistema.

Resumen: Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos farmacológicos más consumidos en el mundo. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas que produce un descenso en los niveles de prostanoïdes, y ello es tanto responsable de sus acciones farmacológicas (antiinflamatoria, analgésica y antipirética), como de sus reacciones adversas (como la toxicidad digestiva). Los AINE también presentan cierto efecto antitumoral a nivel gastrointestinal, y se han probado como coadyuvantes en tratamientos antineoplásicos. Tanto en sus reacciones adversas digestivas como en su acción antitumoral, podría jugar un papel importante la modulación de la autofagia, mecanismo celular de supervivencia que mantiene la homeostasis citoplasmática al degradar en los lisosomas los orgánulos dañados y agregados proteicos, y reciclar los nutrientes resultantes.

En nuestros estudios hemos visto que diferentes AINE pueden incidir de forma diversa sobre el proceso de la autofagia, y que la inhibición observada con algunos de ellos puede contribuir tanto a sus efectos adversos sobre el tracto digestivo como a su potencial actividad antitumoral. Por un lado, el ácido acetilsalicílico inhibe el proceso autofágico, tanto en un cultivo de células epiteliales como en un modelo de daño gástrico en animales, al activar la ruta de señalización PI3k/Akt-mTOR. En animales, la inhibición previa de la autofagia con 3-metiladenina aumenta el daño causado por el ácido acetilsalicílico, mientras que la activación de la autofagia con trehalosa protege de este daño. Por otro lado, la indometacina inhibe el flujo autofágico bloqueando la degradación lisosómica, y esto ocurre porque incrementa el pH del lumen lisosomal. Además, esta acción de la indometacina hace a las células epiteliales gástricas más sensibles a la acción citotóxica del antineoplásico

oxaliplatino al impedir que utilicen al proceso autofágico como un mecanismo de quimiorresistencia.