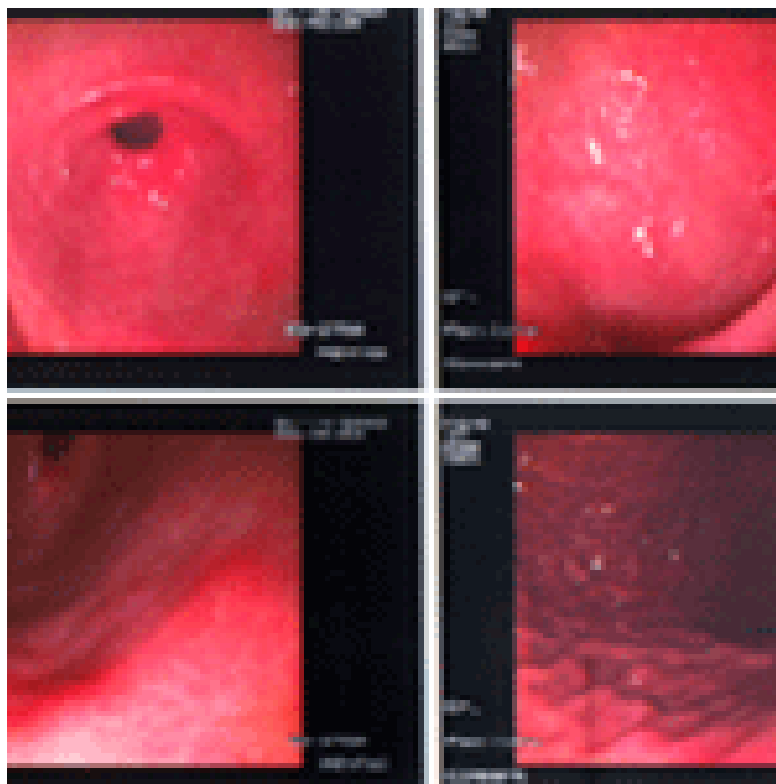


09/2006

Nuevo modelo experimental para estudiar las EII



La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son dos tipos de enfermedades inflamatorias intestinales (EII) crónicas de origen desconocido, que se caracterizan por fases de actividad y remisión que varían según los pacientes. En esta tesis, la autora ha definido un nuevo modelo experimental de enfermedad inflamatoria crónica en la rata que permite conocer mejor los cambios que la inflamación provoca durante su desarrollo y cronificación.

Bajo el nombre de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se agrupan dos patologías inflamatorias crónicas y recidivantes de etiología desconocida: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. La relativamente elevada incidencia de estas patologías hace que estudiar su

etiopatogenia sea un objetivo importante, ya que actualmente no existe ningún tratamiento curativo y/o que prevenga la recidiva. A pesar de que los pacientes afectados de EII presentan síntomas relacionados con alteraciones de la motilidad digestiva se desconoce la implicación que pueden tener estos desordenes en la patogénesis de la enfermedad.

Uno de los principales objetivos de esta tesis doctoral ha sido la obtención y caracterización de un nuevo modelo experimental de Enfermedad Inflamatoria Intestinal crónica en la rata, con el objetivo de valorar los cambios que la inflamación provoca sobre los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la regulación tanto de la actividad motora como de la función de la barrera intestinal, así como la implicación que tienen estas alteraciones en la cronificación del proceso inflamatorio.

Este nuevo modelo, que se ha obtenido a partir de la modificación realizada sobre el modelo clásico de enteritis inducida por indometacina en rata, ofrece una gran ventaja respecto al modelo clásico, ya que reproduce las recidivas de inflamación intestinal que se producen de forma espontánea en los pacientes humanos. Así, en este modelo los animales presentan una alternancia de fases de inflamación activa, caracterizadas por leucocitosis, incremento de TNF en suero y aumento de la actividad MPO, con otras de aparente recuperación de la normalidad. Estudios realizados en este modelo demuestran que las diferentes fases van acompañadas de cambios en la flora intestinal y alteraciones de la motilidad. Mientras que durante la fase activa se observa una hipomotilidad generalizada acompañada de sobrecrecimiento de bacterias lumenales, la fase de recuperación está asociada a un incremento en los parámetros motores y el restablecimiento de la carga microbiana.

La regulación de la síntesis de NO juega un papel clave en el curso de las alteraciones motoras asociadas al proceso inflamatorio. Mientras que el incremento de motilidad observado durante las fases de recuperación parece ser debido a la reducción del tono inhibitorio intestinal derivado de la inhibición de la expresión de nNOS, la disminución de motilidad y sobrecrecimiento bacteriano asociado a las fases activas parecen ser debidos a un incremento de la síntesis de NO producido por la sobre-expresión de iNOS.

Recientemente también hemos demostrado que los animales con inflamación inducida presentan un aumento sostenido de la permeabilidad intestinal, sugiriendo que la vulnerabilidad de la función de la barrera epitelial es uno de los factores involucrados en la cronificación del proceso inflamatorio. Además, durante las fases de inflamación activa se observa una estrecha correlación entre el aumento de la permeabilidad transcelular y la translocación de bacterias lumenales, sugiriendo que éste podría ser uno de los mecanismos involucrados en las recaídas cíclicas de inflamación intestinal.

De manera conjunta, todos estos resultados dan pie a la siguiente hipótesis: mientras que la carga antigénica se mantiene dentro de unos límites, debido a una normal o incrementada motilidad, no hay respuesta inflamatoria a pesar del incremento de permeabilidad intestinal. Sin embargo, cuando la actividad motora decrece, el incremento de la interacción antígeno-mucosa facilita el paso de moléculas a través del epitelio, incluidas bacterias, resultando en la activación del sistema inmune y la liberación de mediadores inflamatorios.

Mònica Porras

Universitat Autònoma de Barcelona

Monica.Porras@uab.es

Referencias

Tesis: "Inflamación intestinal y dismotilidad en un modelo experimental de enfermedad inflamatoria intestinal en la rata: mecanismos de acción implicados en la ciclicidad y cronicidad", leída por Mònica Porras Pardo y dirigida por Patrocinio Vergara Esteras y Maria Teresa Martín Ibáñez. Departamento donde está inscrita la tesis: Biología Cel·lular, Fisiología i Immunologia.

[View low-bandwidth version](#)