



PRINCIPE FELIPE

CENTRO DE INVESTIGACION

Doctoral Thesis

Caracterización de la neuroinflamación en modelos animales y en pacientes con encefalopatía hepática. Implicaciones terapéuticas.

Tiziano Balzano

Directores: Vicente Felipo, Marta Llansola y Jerónimo Forteza.

Place: Salón de Actos CIPF

22/09/2017 10:00am

Abstract: Varios millones de personas afectadas por enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis, hepatitis) muestran alteraciones neurológicas, denominadas encefalopatía hepática (HE) con alteraciones cognitivas y motoras que deterioran la calidad de vida y reducen la esperanza de vida. La carga económica de la encefalopatía hepática es sustancial, con un costo estimado entre mil y siete mil millones de dólares por año en los EE.UU.

La patogénesis de la encefalopatía hepática y los mecanismos que conducen a las alteraciones neurológicas aún no se entienden completamente. Algunos estudios sugieren la presencia de neuroinflamación en pacientes con cirrosis hepática o hepatitis C. Estudios en modelos animales demuestran que la neuroinflamación juega un papel principal en las alteraciones cognitivas y motoras en HE.

Los objetivos principales de la tesis son:

1. Caracterizar la neuroinflamación y las alteraciones estructurales en ratas con HE y en pacientes en diferentes estadios de enfermedad hepática crónica.
Para llevar a cabo este objetivo se han analizado la activación de las células gliales y los marcadores inflamatorios por inmunohistoquímica en ratas con anastomosis porto-cava (PCS) y en secciones post-mortem de pacientes con distintos grados de enfermedades hepáticas.
2. Evaluar si reduciendo la inflamación periférica en ratas PCS mediante la administración periférica de anti-TNF α , el infliximab, se previene la neuroinflamación y el deterioro cognitivo y motor.

Las ratas PCS muestran inflamación periférica, activación de astrocitos y microglía y niveles aumentados de TNF- α e IL-1 β en el cerebelo e hipocampo. Estos cambios conducen al deterioro de la coordinación motora y de la capacidad de aprendizaje. El tratamiento con infliximab reduce la inflamación periférica previniendo la activación de microglía y astrocitos y la neuroinflamación y normalizando la coordinación motora y la capacidad de aprendizaje.

En muestras de pacientes se ha visto que la neuroinflamación y la pérdida neuronal en cerebelo comienzan desde los primeros estadios de la enfermedad hepática. El análisis con marcadores de linfocitos T, sugiere que la infiltración de las células del sistema inmune en cerebelo podría desencadenar la respuesta neuro-inflamatoria.

En conclusión, estos datos representan un nuevo punto de vista sobre cómo los cambios periféricos afectan el SNC, lo que conduce a deterioro cognitivo y motor en HE. Además, elucidar el curso temporal de alteraciones en diferentes áreas cerebrales, permitirá diseñar

CON LA FINANCIACIÓN DE:



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA



Unión Europea

Fondo Europeo
de Desarrollo Regional



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

mejores tratamientos para prevenir las alteraciones neurológicas en las enfermedades hepáticas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CON LA FINANCIACIÓN DE:



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA



Unión Europea

Fondo Europeo
de Desarrollo Regional