

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

IMPLICANCIA DE LAS VÍAS DE MUERTE CELULAR PROGRAMADA PROINFLAMATORIAS EN INTESTINO DELGADO

Ruera, Carolina

Fernando Chirido (Dir.)

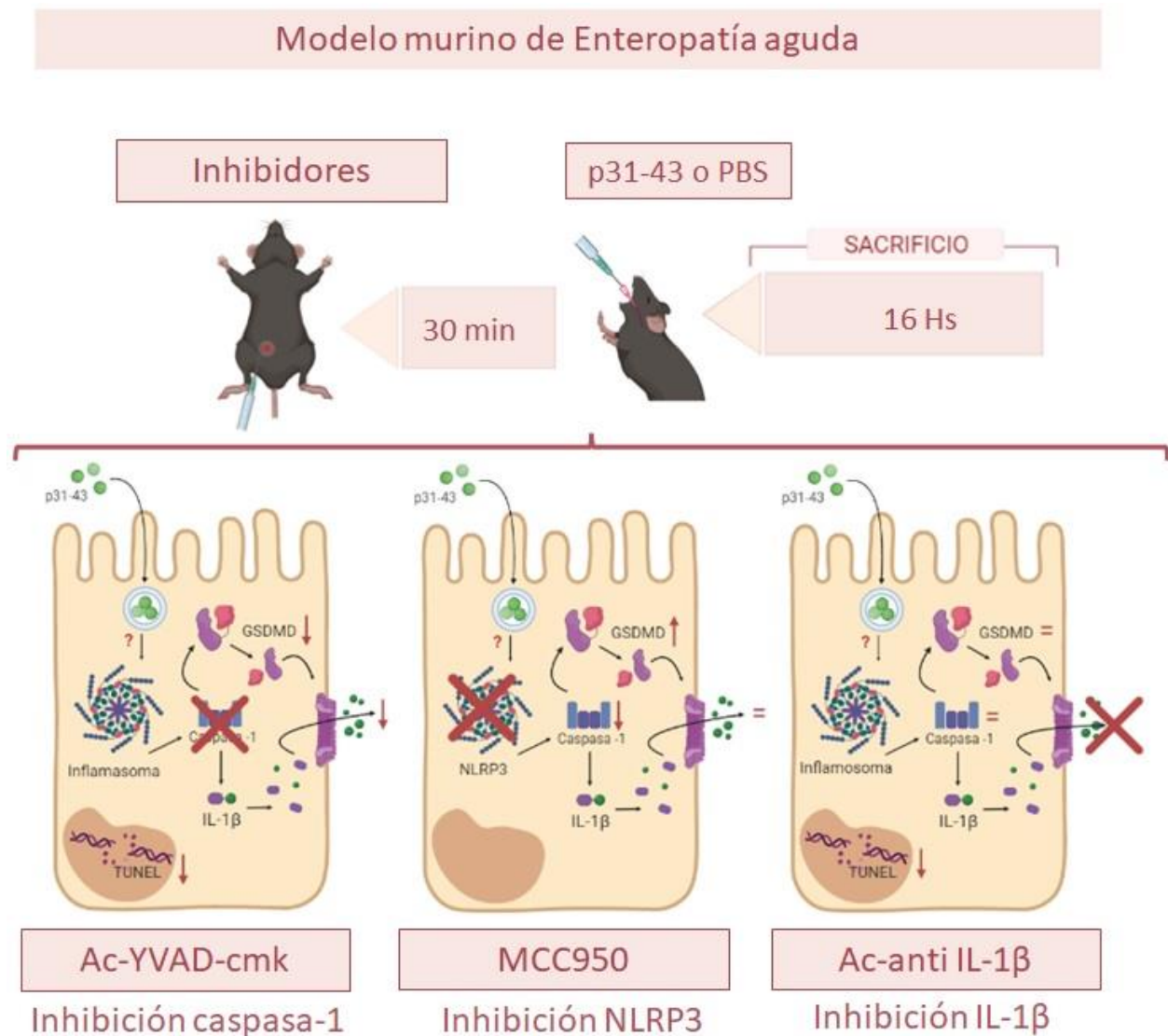
Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP)
ruera@biol.unlp.edu.ar

PALABRAS CLAVE: enfermedad celiaca, muerte celular, inflamacion

IMPLICATION OF PROINFLAMMATORY PROGRAMMED CELL DEATH PATHWAYS IN THE SMALL INTESTINE

KEYWORDS: celiac disease, cell death, inflammation

Resumen gráfico





Resumen

La mucosa intestinal presenta un permanente recambio celular acompañado de una alta tasa de muerte en el epitelio. La apoptosis es la vía de muerte celular predominante tanto en situaciones homeostáticas como en el contexto de la enfermedad celíaca (EC), ya que permite la eliminación masiva de enterocitos envejecidos que son extruidos hacia la luz intestinal, manteniendo la integridad de la barrera epitelial, sin provocar inflamación. Sin embargo, otras vías de muerte celular proinflamatorias, como la piroptosis, cumplen un rol crítico en la defensa contra patógenos y si bien han sido estudiadas en diferentes modelos de infección, sus mecanismos son menos conocidos en condiciones no infecciosas.

En el contexto de inflamación crónica, como sucede en EC, la muerte celular proinflamatoria, asociada a la liberación de mediadores como IL-1 β e IL-18, y especialmente señales de daño (DAMPs) potencia el reclutamiento y la activación de los mecanismos inflamatorios y de daño tisular. Por lo tanto, es importante comprender cómo mueren las células, principalmente las epiteliales en respuesta a la inflamación.

El objetivo de nuestro proyecto es estudiar las vías de muerte celular proinflamatorias en un modelo de enteropatía en ratón que permite caracterizar el efecto in vivo de la administración intragástrica del p31-43, un péptido derivado de gliadinas con propiedades proinflamatorias.

Este modelo a su vez posibilita estudiar los eventos más tempranos desencadenados en intestino delgado que no han podido ser evaluadas debido a que el material de estudio son piezas de biopsias de pacientes de largo desarrollo con la patología, y caracterizar las vías inflamatorias y de muerte celular involucradas. Para confirmar este mecanismo, utilizamos bloqueos in vivo del inflamasoma con inhibidores selectivos de NLRP3 y caspasa-1, y el bloqueo funcional con un ac anti-IL-1 β . De esta forma, demostramos que el bloqueo in vivo de la vía de la piroptosis, impide la inducción de daño mediante el estímulo inflamatorio.

Estos estudios permiten mejorar nuestra comprensión sobre la inmunobiología de la mucosa del intestino delgado en situaciones normales y en el contexto de la enteropatía. En especial, permiten comprender mecanismos inflamatorios poco estudiados en condiciones no infecciosas. El conocimiento generado puede tener un alto impacto ya que podría ser utilizado en la prevención y en la implementación de estrategias terapéuticas combinadas que aumenten la eficiencia de los tratamientos convencionales y reduzcan la progresión o severidad de las complicaciones a largo plazo de EC y enfermedades asociadas, así como en otras patologías inflamatorias.