

2010 Octubre, 2(1): 1-1

## **AFECTACION DE VÍAS DE APOPTOSIS CUANDO SE ADMINISTRA INMUNOSUPRESIÓN A LOS DONANTES: ROL DE TNFA, BAX Y BCL-2.**

Cicora F\*, Lausada N\*, Gonzales P.<sup>§</sup>, Zalazar G\*, Stringa P\*, Vásquez D\*, Raimondi C\*

\*Laboratorio - Programa de Trasplante de Órganos y Tejidos, Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de La Plata. <sup>§</sup>FINAER. Mail de Contacto: nlausada@gmail.com

### **Introducción**

El trasplante renal en ratas isogénicas es el modelo más ampliamente usado para el estudio de factores de daño no-inmunológicos. TNF $\alpha$  es una citokina pro inflamatoria que esta up-regulada en el proceso de injuria por isquemi-reperfusión (IRI) y está involucrada en la vía extrínseca de apoptosis. Bcl-2 y Bax son genes anti y pro apoptóticos involucrados en la vía intrínseca. Nuestro objetivo fue determinar cuáles vías apoptóticas están afectadas por la administración de diferentes drogas inmunosupresoras (sirolimus y FK506) al donante.

### **Materiales y Métodos**

Fueron evaluadas 24 ratas distribuidas al azar en los siguientes grupos:

#### **Grupo 1 Sham.**

**Grupo 2 Control:** el riñón izquierdo del donante fue extraído posteriormente al lavado con 3 ml de Ringer Lactato heparinizado y preservado en la misma solución durante 3 horas. En el receptor el riñón fue implantado a los vasos abdominales con nefrectomía bilateral de los riñones propios del receptor en el mismo acto quirúrgico. Los animales fueron sacrificados a las 24 hs de trasplantados.

**Grupo 3 Sirolimus:** Comparte el protocolo quirúrgico del grupo 2 control, no obstante los donantes son medicados 6 a 12 hs previas al trasplante con una monodosis de Sirolimus 2 mg/kg.

**Grupo 4 Fk506:** Comparte el protocolo quirúrgico del grupo 2 control, no obstante los donantes son medicados 6 a 12 hs previas al trasplante con una monodosis de Fk506 0.3 mg/kg. Los receptores no recibieron terapias inmunosupresoras en el postoperatorio. Las muestras histológicas fueron analizadas por un patólogo, que fue ciego a los grupos (Apop Tag Kit). La apoptosis fue evaluada por el número de núcleos apoptóticos en 10 campos de 1mm<sup>2</sup>. Fueron extraídas muestras de sangre basales y previo al sacrificio de los animales (24 horas post tx renal). La expresión de TNF $\alpha$ , Bax y Bcl-2 fue calculada mediante la evaluación en 10 campos consecutivos de 1 mm<sup>2</sup> con una escala semicuantitativa. Cada score por campo refleja la extensión más que la intensidad de la marcación, dependiendo del porcentaje túbulo-intersticial afectado. Escala Semicuantitativa: 0 (<5%), 1 (5-25%), 2 (25-50%), 3 (51-75%), 4(>75%).

### **Resultados**

Apoptosis G2: 138 +/- 10,123, G3: 22,33 +/- 1,84, G4: 59,5 +/- 13,75. G2 vs G3 p <0.01, G2 vs G4 p <0,05 y G3 vs G4 p >0,05. **TNF $\alpha$  in situ** G2: 3,67 (3-4), G3 0,5 (0-1), G4: 1,5 (1-2). G2 vs G3 y G4 p <0.01 y G3 vs G4 p <0.01. **Bcl-2 in situ** G2: 1,83 (1-2), G3 4 (3-5), G4: 3 (2-4). G2 vs G3 y G4 p <0,01 y G3 vs G4 p <0,01. **BAX in situ:** G2: 0,5 (0-1); G3 0,5 (0-1); G4 0,5 (0-1). G2 vs G3 Vs G4 p >0,05.

### **Conclusión**

La administración de Sirolimus o FK506 al donante atenúa la apoptosis inducida por el proceso de IRI en modelo de ratas isogénicas en el trasplante renal. El Sirolimus, respecto al FK506, up regula el Bcl-2 y atenúa la producción in situ de TNF $\alpha$  en forma significativa.