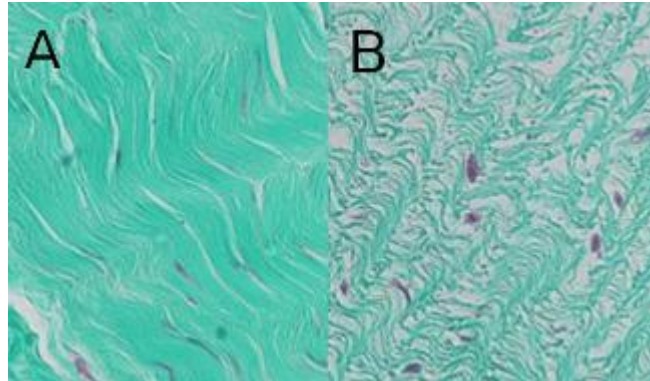


Com es forma una hèrnia incisional?

06/2013 - **Medicina i Salut.** Una tesi llegida a la UAB ha buscat millorar el coneixement del procés d'iniciació i formació de l'hèrnia incisional (HI) abdominal, una de les complicacions més freqüents que apareixen posteriorment a una intervenció quirúrgica abdominal de qualsevol tipus. Aquest treball es va realitzar mitjançant la identificació de les alteracions al nivell cel·lular i molecular que afecten els teixits que conformen la paret abdominal. Aquest és un desordre que genera una despesa econòmica important, ja que es dona en un gran nombre de pacients després d'intervencions quirúrgiques abdominals.



Desestructuració del teixit aponeuròtic de la paret abdominal dels pacients amb HI (B) en comparació amb el dels pacients sense HI (A).

L'hèrnia incisional (HI) abdominal és una de les complicacions més freqüents que apareixen posteriorment a una intervenció quirúrgica abdominal de qualsevol tipus. Es dona quan els teixits de la paret abdominal cedeixen a la pressió intraabdominal i les vísceres emergeixen de la cavitat en forma de protuberància.

Es tracta d'un desordre que genera una despesa econòmica important per al Sistema Nacional de Salut, ja que es donen un gran nombre de casos, doncs es realitzen una quantitat considerable d'intervencions quirúrgiques abdominals anualment als hospitals. A més, comporta una disminució important en la qualitat de vida del pacient. El tractament més utilitzat és l'ús de malles quirúrgiques, que han aconseguit reduir les taxes de recurrència, però encara segueixen essent elevades i no acaben de reduir les complicacions post-operatòries i els efectes secundaris.

Generalment, l'aparició de l'HI s'associa a factors tècnics relacionats amb l'operació (com el tipus d'incisió practicada o el tipus de tancament aplicat) i a factors intrínsecs propis del pacient (com el tabaquisme, l'obesitat i/o la infecció de la ferida). De tota manera, hi ha un subgrup de pacients que encara que no presenten aquestes causes, acaben desenvolupant una HI. Hi ha dues hipòtesis que, tot i recolzar-se en pocs estudis, pretenen explicar aquests casos. La hipòtesi d'alteracions en la mecano-transducció postula que la ruptura mecànica produïda durant la intervenció provoca la pèrdua de l'estímul cel·lular necessari per a la reparació del teixit danyat. En canvi, la hipòtesi de la biologia de l'hèrnia postula que l'aparició tardana (sovint, dos o més anys després de l'operació inicial) suggereix una anomalia inherent al pacient que es posa de manifest després de la intervenció.

Estudis recents han evidenciat l'associació entre malalties relacionades amb alteracions en el col·lagen i una major probabilitat d'aparició de l'HI. En aquest sentit, s'han analitzat algunes molècules relacionades amb el metabolisme de la matriu extracel·lular (MEC) secretada per les cèl·lules dels teixits de la paret abdominal, però sense arribar al coneixement d'altres tipus d'hèrnies. La paret abdominal té la funció principal de mantenir les vísceres en la seva posició i està formada per teixits de diversa naturalesa.

L'aponeurosi o fàscia, un teixit eminentment connectiu, format principalment per fibres de col·lagen i fibroblasts, és el més estudiat en l'HI. De tota manera, el múscul esquelètic abdominal també presenta teixit connectiu entre les seves fibres musculars i podria tenir una funció destacada en el procés de l'HI. El fibroblast és la cèl·lula que secreta i regula la MEC i respon ràpidament al seu entorn. Durant el procés de cicatrització d'una ferida, s'activa per tal de sintetitzar nou teixit i remodelar-lo. Però si la ferida no es resol, pot comportar la fallida tissular. El fenotip del fibroblast procedent d'un teixit és un reflex de l'estat en què es troba aquest teixit i el seu estudi pot posar al descobert una sèrie de rutes i molècules implicades en un procés patològic com el de l'HI.

En aquesta tesi s'ha pretès millorar el coneixement del procés d'iniciació i formació de l'HI a través de la identificació de les alteracions al nivell cel·lular i molecular que afecten els teixits que conformen la paret abdominal. A més, també s'ha intentat millorar el coneixement de la resposta cel·lular al tractament amb malles quirúrgiques per identificar les rutes implicades en la biointegració.

Per dur a terme aquests objectius, es van analitzar biòpsies de múscul esquelètic i d'aponeurosi de la zona abdominal de pacients amb HI i es van comparar amb els de pacients sense HI. També es va comparar els perfils d'expressió gènica dels fibroblasts primaris procedents d'ambdós grups de pacients. Finalment, es va comparar el comportament dels fibroblasts procedents d'aponeurosi d'ambdós grups de pacients en contacte amb malles de polipropilè utilitzades per al tractament de l'HI.

Durant aquest procés es va observar una desestructuració dels teixits abdominals dels pacients amb HI, en comparació amb els de pacients sense HI, a més d'unes alteracions en el metabolisme de la MEC associades a una desregulació en

la senyalització molecular inflamatòria. Concretament, es va veure una relació entre els enzims que degraden la MEC i els seus inhibidors (MMPs/TIMPs) alterada en favor d'una major activitat proteolítica i una desregulació dels nivells i la regulació d'algunes citocines pro-inflamatòries.

Aquestes alteracions són teixit-específiques però desemboquen en conseqüències similars. A més, es va identificar un perfil d'expressió gènica diferencial mitjançant l'ús de xips d'expressió gènica en els fibroblasts procedents dels teixits abdominals. Així, es va apreciar que les rutes alterades en els fibroblasts procedents d'aponeurosi guarden relació amb el cicle cel·lular i la reparació del dany cel·lular, mentre que en el múscul esquelètic participen en la resposta immunològica.

A més, es va detectar un conjunt de gens que poden tenir una importància destacada en el procés de formació de l'HI.

Finalment, s'ha establert un model d'estudi *in vitro* de la interacció dels fibroblasts primaris procedents d'aponeurosi amb malles quirúrgiques de polipropilè. Destaca que l'adhesió cel·lular és feble i que podria produir canvis en l'organització de molècules del citoesquelet que podrien desencadenar la mort cel·lular. A més, la malla de polipropilè podria modificar el cicle cel·lular alterat dels fibroblasts de pacients amb HI fins a nivells similars als dels pacients sense HI.

En conjunt, es va observar una associació entre una desregulació en la senyalització inflamatòria i una desregulació en el metabolisme de la MEC que podria ser responsable de la desestructuració tissular de la paret abdominal dels pacients amb HI. Aquestes desregulacions produeixen un canvi en el fenotip del fibroblast que posa de manifest l'alteració en una sèrie de molècules i rutes que permeten millorar el coneixement del procés formació de la HI. Finalment, el coneixement de la interacció entre els fibroblasts i les malles quirúrgiques pot obrir noves vies d'estudi per a la millora del disseny de futures pròtesis.

Jordi Guillem Martí

"Desregulació proteolítica i inflamatòria tissular en l'hèrnia incisional abdominal humana. Paper del fibroblast com a possible factor de risc independent i nova diana terapèutica", tesi doctoral de Jordi Guillem Martí, llegida al Departament de Cirurgia de la UAB.