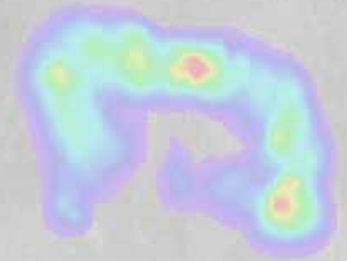
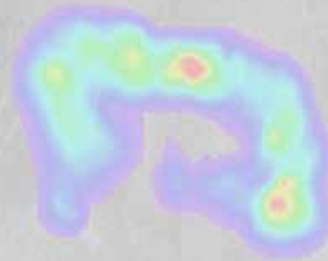


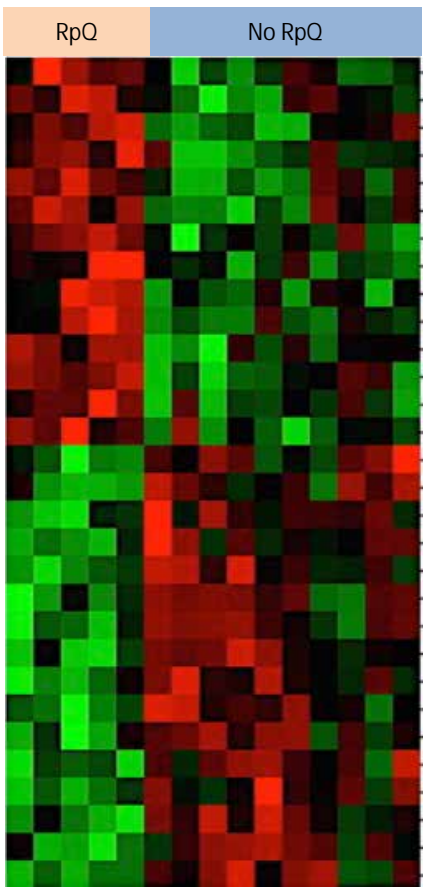
# Efectes pro-inflamatoris de la inhibició de NOTCH a la colitis induïda per TNBS.

Violeta Lorén <sup>1,2</sup>, **Arce Garcia-Jaraquemada**<sup>1</sup>, Farah Kamberovic<sup>1</sup>, Anna Garcia <sup>3</sup>,  
Eugeni Domènech<sup>1,2</sup>, Eduard Cabré<sup>1,2</sup>, Josep Manyé<sup>1,2</sup>.

1.Servei d'Àparell Digestiu, Unitat de Malaltia Inflamatòria Intestinal. Hospital i Institut Germans Trias i Pujol; 2.CIBERehd; 3. Unitat de Bioimatge de l'Institut Germans Trias i Pujol



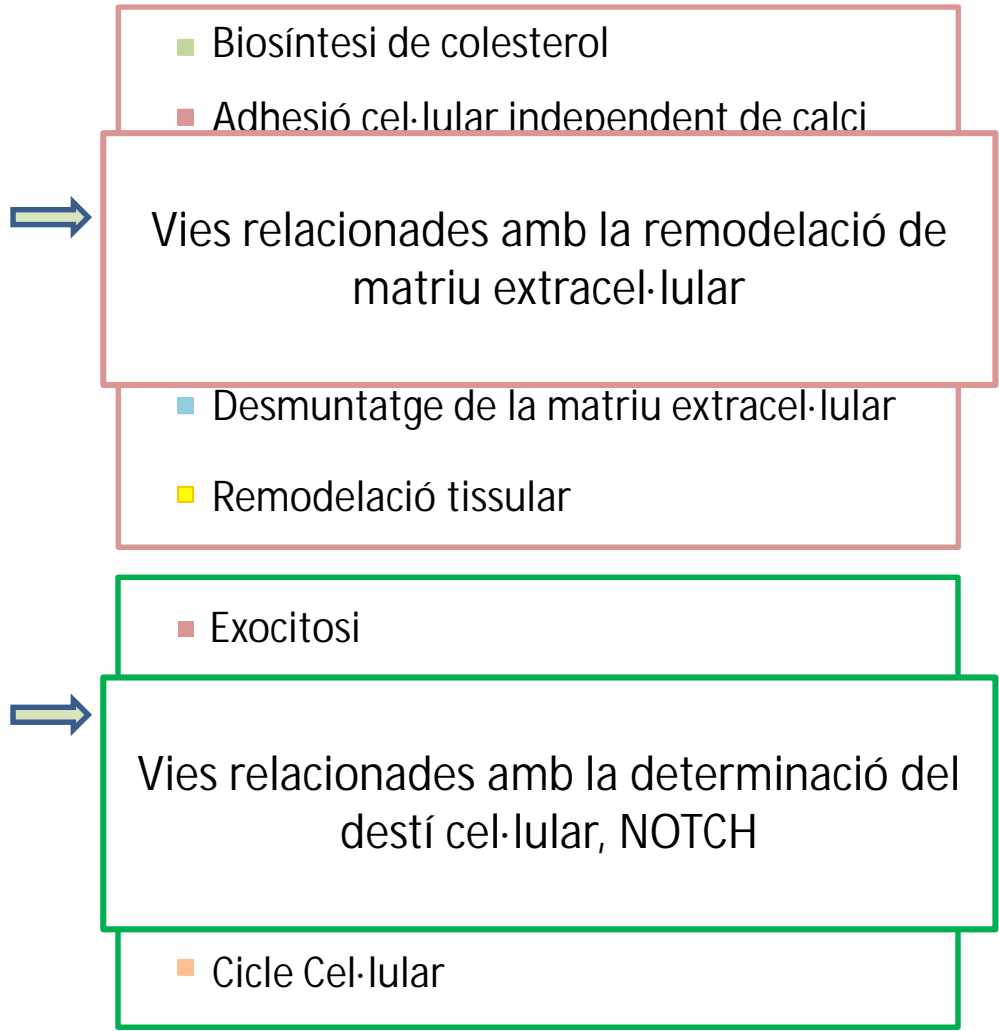
## Estudi d'expressió gènica RpQ vs noRpQ



CUTL2	-1,92
MAML2	-1,75
CABYR	-1,64
UNC13C	-1,59
TRIM51	-1,52
MGC45922	-1,51
UBE2Z	1,53
SOLE	1,61
DNAH3	1,65
PLG	1,66
GOLGA1	1,73
C10orf112	1,74
C14orf118	1,76
MED9	1,77
ASTN	1,78
C6orf208	1,84
PPAPDC1A	1,88
C10orf9	1,91
MST1	2,10
AKR1C2	2,31
CLDN2	2,32
PKIB	2,81

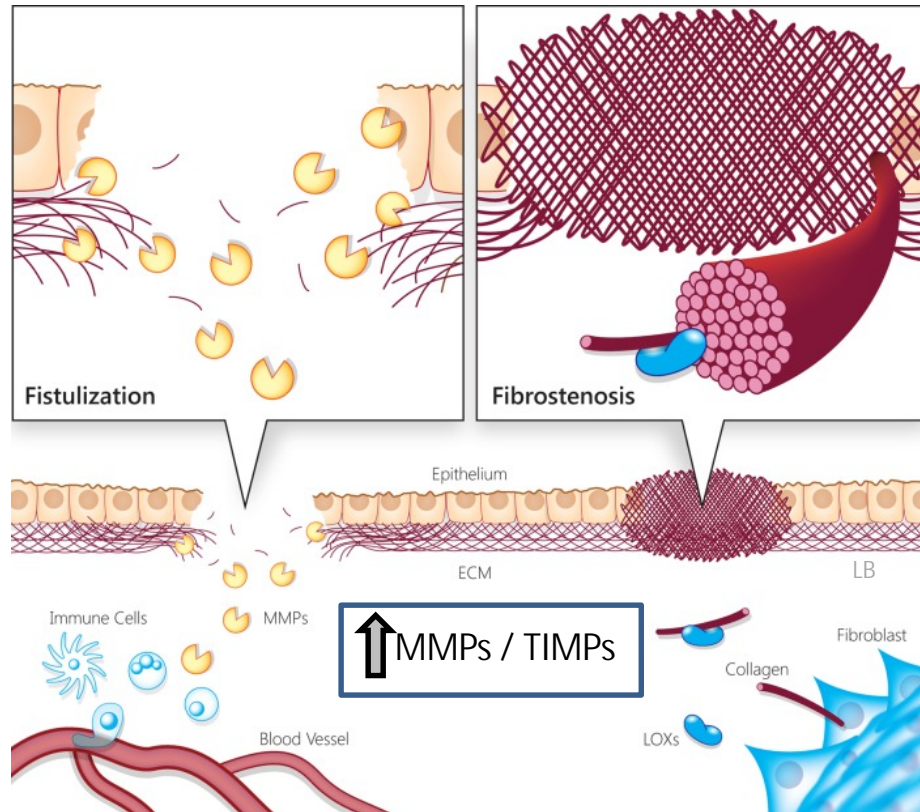
Gene selection with **FDR ≤ 0.05**  
**FC > 1,5 o < -1,5**

## Vies sobre i infraexpressades



# Origen de l'estudi

## Remodelació de la matriu extracel·lular (ME)



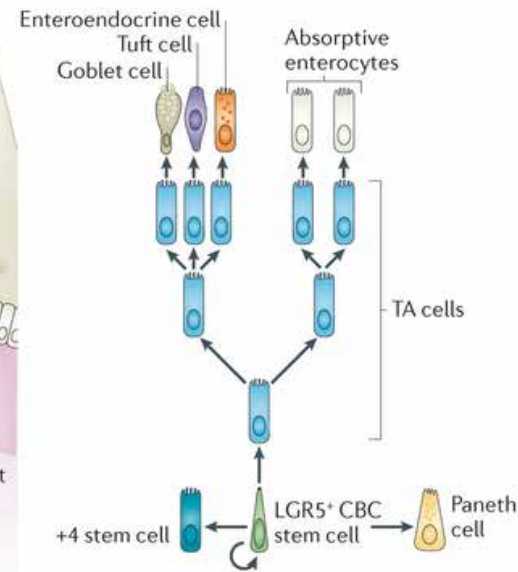
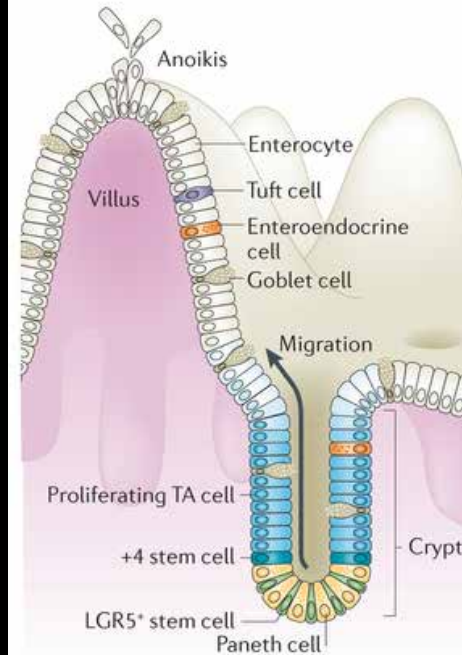
[Gut. 2015 Mar; 64\(3\): 367-372.](#)

- Activitat ME es bàsica a la cicatrització intestinal
- Actuen col·lagenases (MMPs) i és regulada pels seus inhibidors (TIMPs).
- Quan ↓MMPs/TIMPs es fomenta la neoformació de làmina basal (LB).
- Desequilibris d'aquesta activitat poden derivar en diverses complicacions a la malaltia de Crohn.

# Origen de l'estudi

*Diferenciació i destí cel·lular: NOTCH*

- **NOTCH** participa a la **diferenciació cel·lular** a partir de les **cèl·lules mare**
- Influeix sobre l'aparició de **cèl·lules absorbents o secretores**
- El correcte funcionament d'aquesta activitat biològica **beneficia la funció barrera epitelial**.



[Nat Rev Mol Cell Biol. 2014, 15: 19-33](#)

## Hipòtesi

La inestabilitat a la membrana basal acompanyada de desequilibris a la via Notch podria tenir una rellevància important en les complicacions post-quirúrgiques als malalts de Crohn.

## Objectius

1. Conèixer la influència de NOTCH i de ME sobre la inflamació induïda per **TNBS en ratolins**.
2. Identificar similituds entre el fenotip inflamatori del model animal i dels pacients amb **malaltia de Crohn complicada**.

# Model animal

## Manipulació de membrana basal

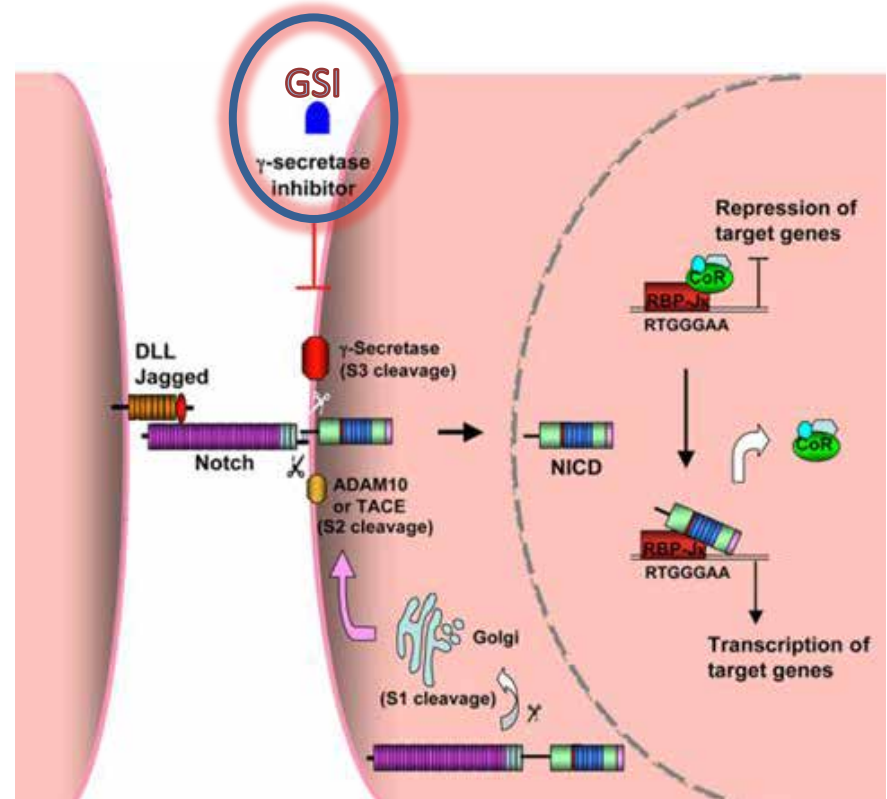
Ratolins KO per TIMP-1



TIMP1 és el factor més rellevant expressat a l'intestí de ratolins

## Modulació de la via NOTCH

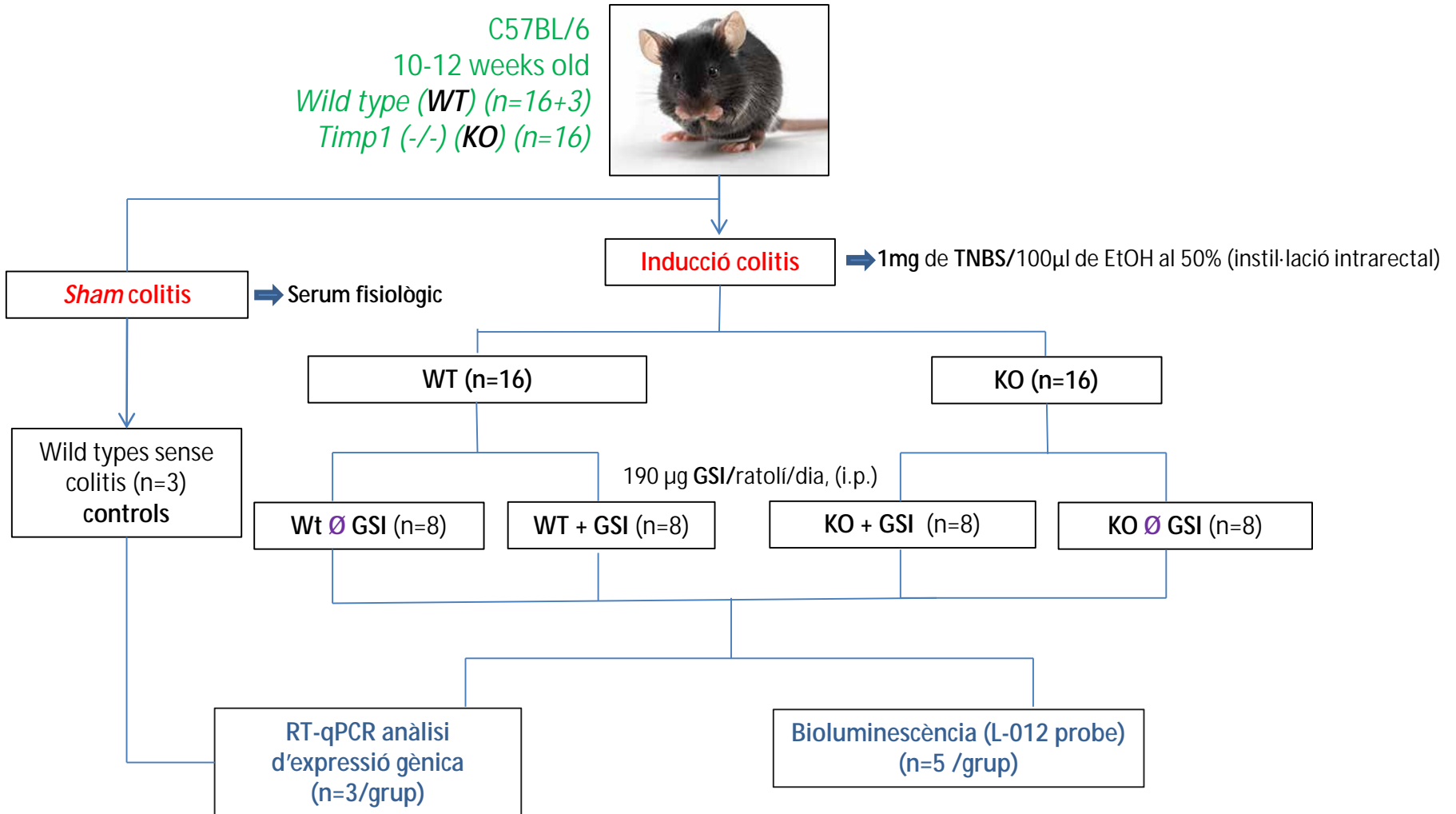
Inhibidor de la  $\gamma$ -secretasa



# Model animal

*Disseny experimental*

C57BL/6  
10-12 weeks old  
Wild type (WT) (n=16+3)  
Timp1 (-/-) (KO) (n=16)





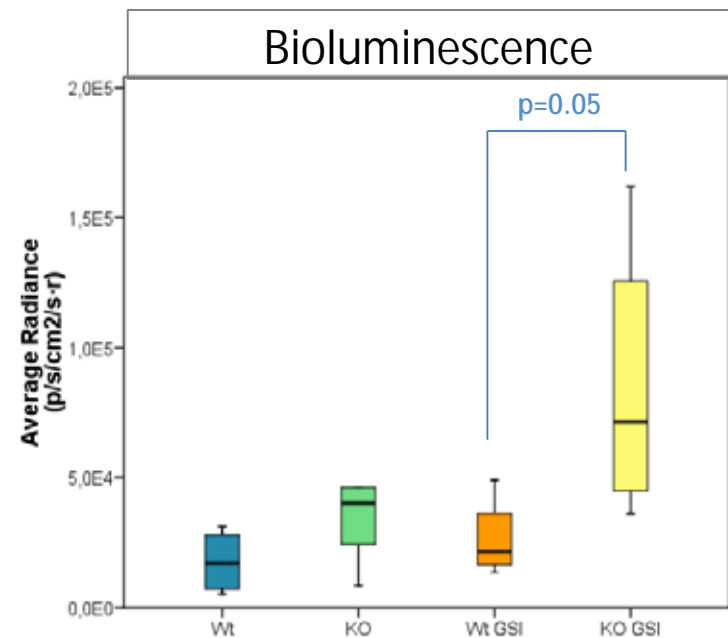
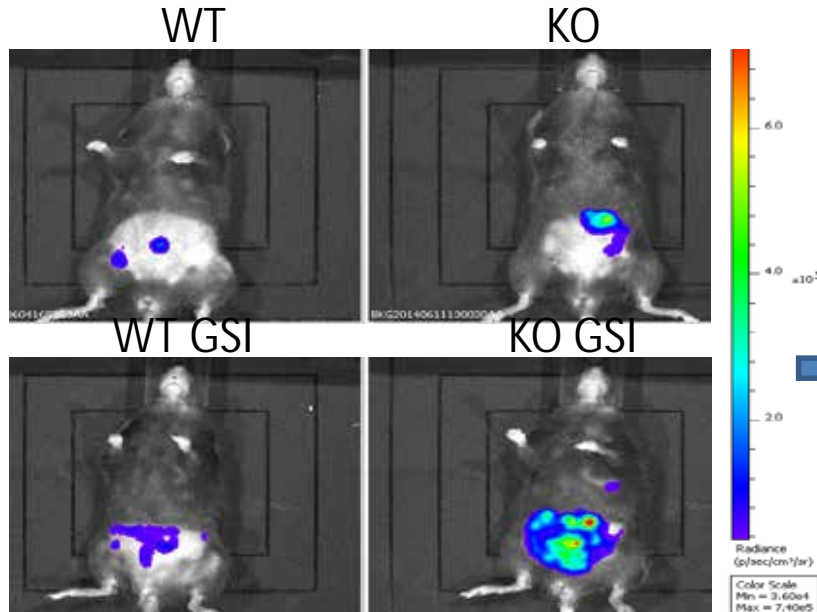
# Model animal

Resultats: Curs inflamatori per bioluminescència

## Avaluació de la inflamació intestinal als 8 dies post-TNBS

- WT
  - KO
  - WT + GSI
  - KO + GSI
- (n=5)/grup

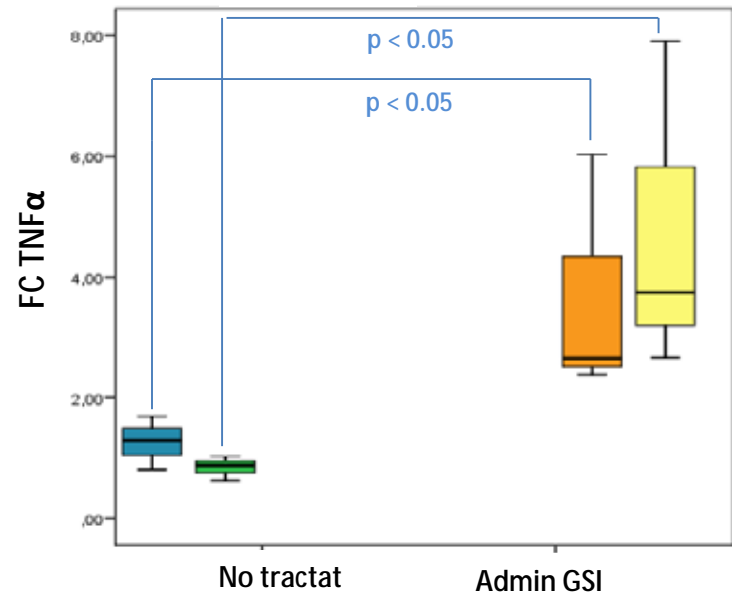
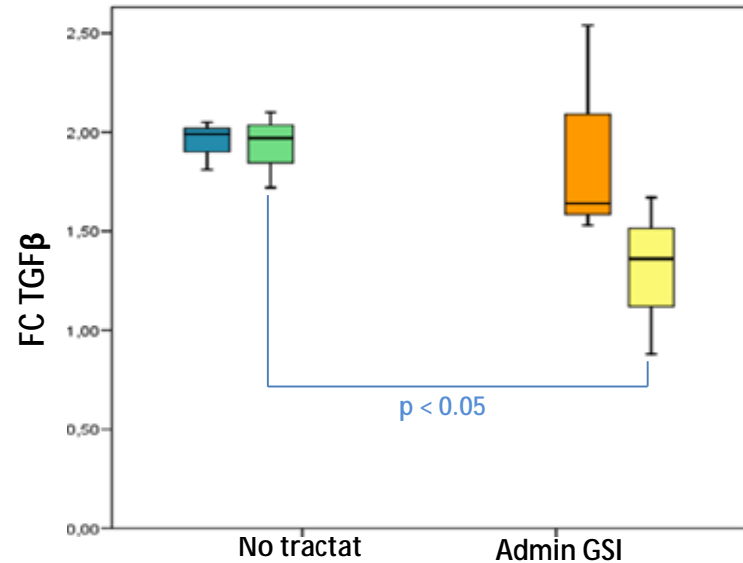
L-012  
(mieloperoxidasa)



# Model animal

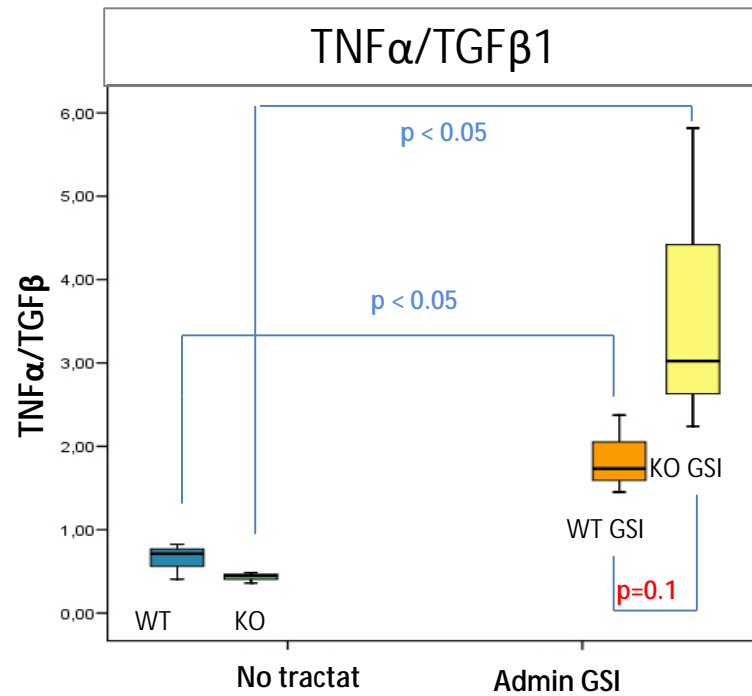
Resultats: *TGFβ* i *TNFα* per RT-qPCR

## Anàlisi de citocines intestinals 8 dies post-TNBS



Grup

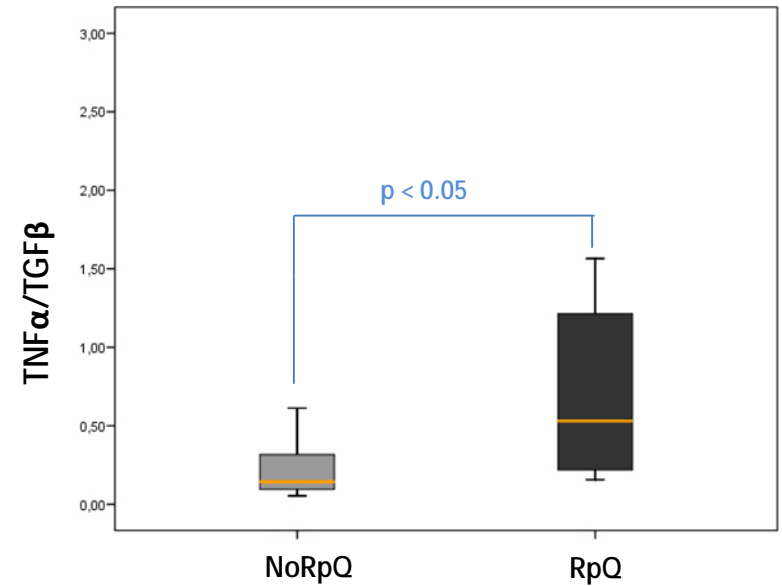
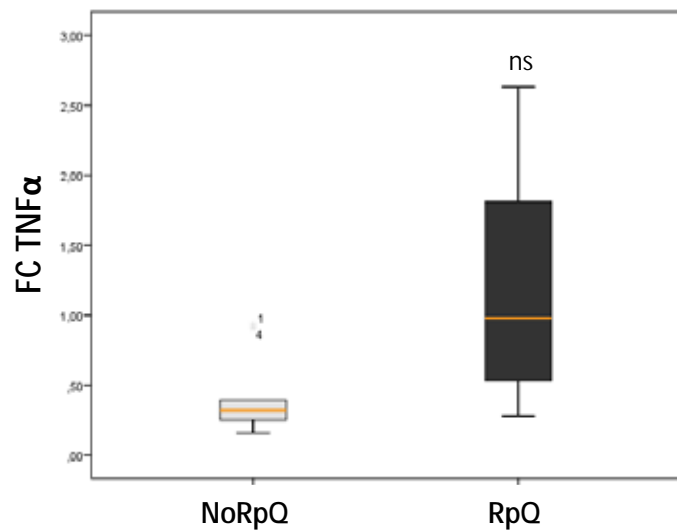
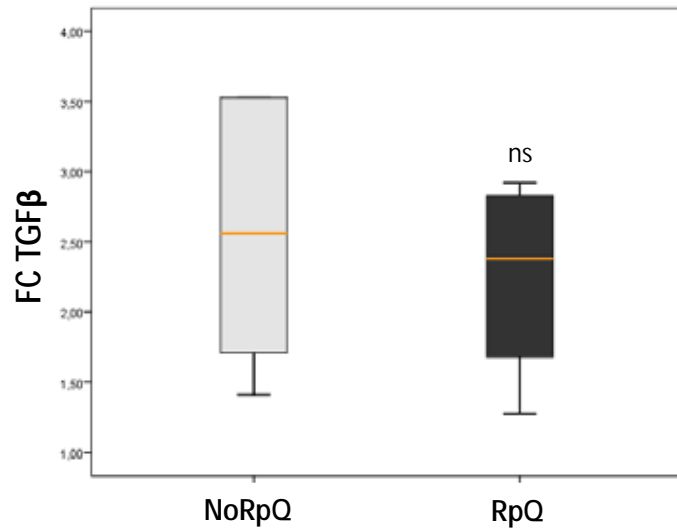
- Wt colitis
- KO colitis
- Wt GSI
- KO GSI



# Pacients amb malaltia de Crohn

Resultats:  $TGF\beta$  i  $TNF\alpha$  per RT-qPCR

## Expressió a la mucosa intestinal (RT-qPCR)



## Resum de resultats

1. El silenciament de TIMP1 en ratolins porta a un desequilibri de l'activitat ME i el conseqüent descens de la capacitat de reparació tissular, donant un pitjor progrés del curs inflamatori.
2. La inhibició de Notch genera un descens de TGF $\beta$ 1 i augment de TNF $\alpha$  contribuint a l'agreujament del procés inflamatori als ratolins Timp-1(-/-).
3. Els pacients amb RpQ van mostrar nivells més elevats del TNF $\alpha$ /TGF $\beta$ 1 a mucosa intestinal, seguint el mateix patró que els resultats dels ratolins TIMP1 (-/-) tractats amb GSI.

# Conclusions

---

---


Desequilibris en l'activitat ME acompanyats del bloqueig de la senyalització de Notch en ratolins provoquen un fenotip inflamatori similar al dels pacients amb MC complicada, el que suggereix que aquests pacients tenen menor capacitat reparativa després d'un procés inflamatori.

---

---

GRÀCIES PER LA VOSTRA ATENCIÓ



 **Germans Trias i Pujol**  
Hospital



Unitat de malaltia inflamatòria intestinal  
Servei d'Àparell Digestiu  
HUGTP i IGTP  
CIBERehd

<http://inflamatoriahugtp.blogspot.com.es/>