



P-52 - OPTIMIZACIÓN DE TERAPIAS BIOLÓGICAS ANTI-TNF?, ANTI-INTEGRINA ?4?7 Y ANTI-IL23P19 EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE COLITIS INDUCIDA POR DSS

Fabio Suárez-Trujillo¹, Macarena Orejudo¹, Irene Soletto¹, Cristina Ramírez¹, Montse Baldán-Martín¹, Paula J. Martínez¹, Carlos H. Gordillo-Vélez², Danay Cibrián³, Javier P. Gisbert¹ y María Chaparro¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid. ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ³Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid.

Resumen

Introducción: Los modelos experimentales de colitis son esenciales para el estudio de las terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal (EII), pero los datos sobre las dosis óptimas son escasos y variables. El objetivo fue optimizar las dosis de anti-TNF?, anti-?4?7 y anti-IL-23p19 en un modelo murino de colitis inducida por DSS.

Métodos: 93 ratones macho C57BL/6 fueron aleatorizados en grupos control y de tratamiento, recibiendo estos últimos DSS al 3% durante 5 días, seguidos de 3 días de agua sin detergente (modelo 5+3). Los anticuerpos neutralizantes se inyectaron intraperitonealmente en los días 2 y 5 de experimento. Las dosis evaluadas fueron las siguientes: 100, 250 y 500 ?g/ratón para anti-?4?7 y anti-IL-23p19, y de 10, 25 y 50 ?g/ratón para anti-TNF?, cubriendo los rangos de la bibliografía. Se calculó diariamente el índice de actividad de la enfermedad (DAI) que incluye la pérdida de peso, la consistencia fecal y la sangre oculta en heces. Tras la eutanasia, se extrajo la sangre para para obtención de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y el colon para evaluación histológica de la integridad tisular y estudio de marcadores inflamatorios en células mononucleares de la lámina propia (LPMC) por citometría de flujo. La mejoría histológica del colon se consideró la variable principal para la selección de la dosis.

Resultados: El análisis histológico del colon proximal y distal mostró mayor reparación tisular en ratones tratados con dos dosis de 10 ?g/ratón de anti-TNF?, 250 ?g/ratón de anti-?4?7 y 100 ?g/ratón de anti-IL-23p19. Estos grupos presentaron menor pérdida de peso, DAI y expresión de marcadores inflamatorios (fig.).

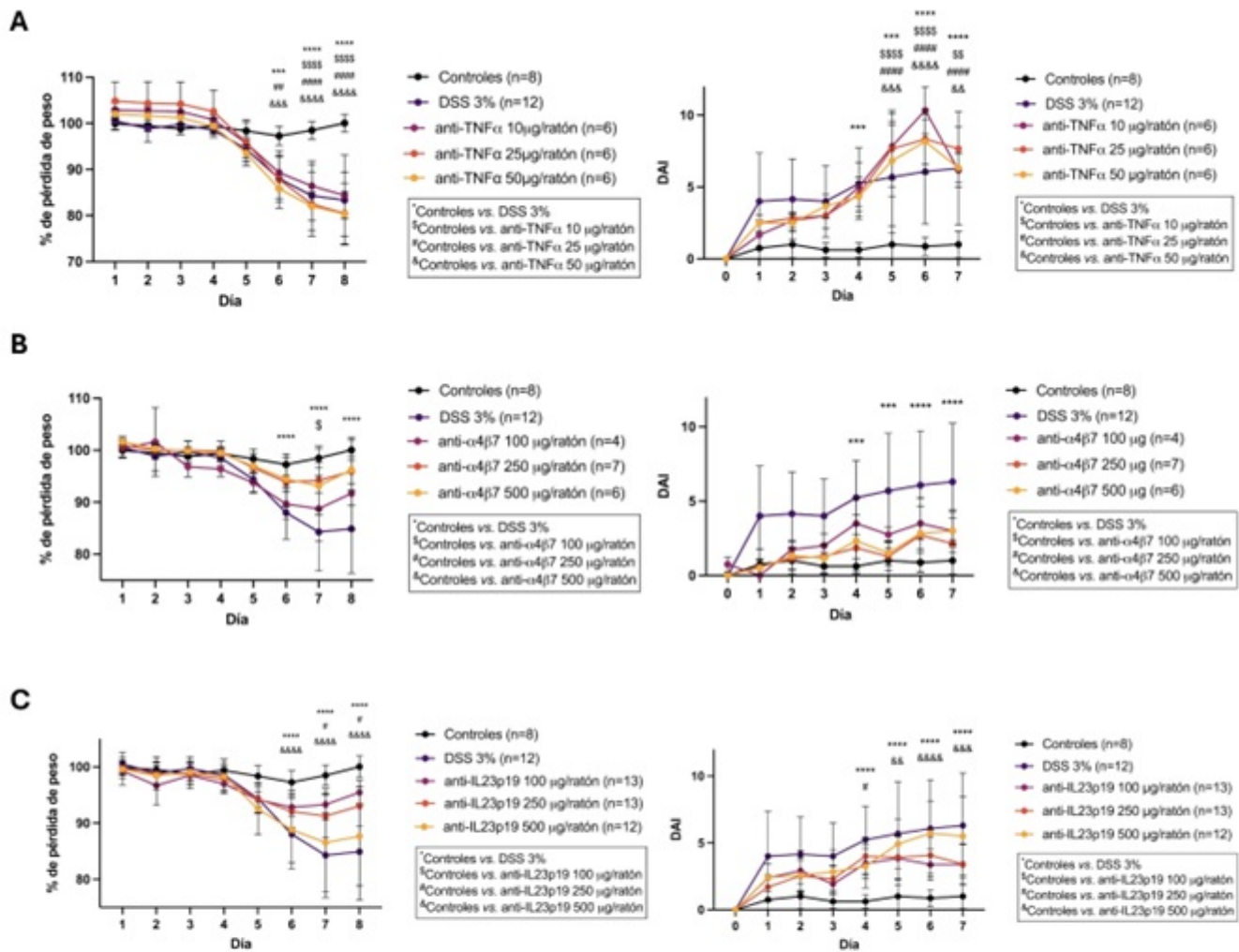


Figura 1. Curvas de pérdida de peso y DAI de los grupos de ratones tratados con DSS al 3% y anticuerpos bloqueantes anti-TNF α (A), anti- $\alpha 4\beta 7$ (B) y anti-IL23p19 (C) suministrados en diferentes dosis de manera intraperitoneal. Estos grupos se comparan con un grupo control (al que se suministró agua sin detergente) y un grupo DSS (al que se suministró DSS al 3% sin tratamiento bloqueante). El análisis estadístico se realizó mediante un test ANOVA de dos factores. */\$/#/ & $p < 0.05$, **/\$/##/ & $p < 0.01$, ***/\$\$/###/ & $p < 0.001$, ****/\$\$\$\$/####/ & $p < 0.0001$.

Conclusiones: Gracias a este estudio, hemos podido establecer las dosis óptimas de tratamiento biológico en un modelo murino de EII, proporcionando una información imprescindible para la investigación en los tratamientos para la EII a nivel preclínico.