



## P-58 - HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN RATONES DEFICIENTES PARA LA INTERLEUCINA-10

B. López-Cauce<sup>1,2</sup>, M. Puerto<sup>1</sup>, J.J. García-Rodríguez<sup>3</sup>, J. Miranda-Bautista<sup>1</sup>, J.M. Lara<sup>4</sup>, I. Peligros<sup>4</sup>, J. Vaquero<sup>1</sup>, R. Bañares<sup>1,5</sup> y L. Menchén<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM-CIBERehd, Madrid.

<sup>2</sup>Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia; <sup>3</sup>Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia; <sup>5</sup>Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Madrid.

### Resumen

**Introducción:** Los ratones deficientes para la interleucina-10 (IL-10<sup>-/-</sup>) son un modelo de colitis espontánea ampliamente utilizado. El papel de la disfunción de la barrera intestinal en esta patología, así como en su historia natural no está claro. El objetivo de este trabajo es evaluar el curso de la inflamación intestinal en ratones IL-10<sup>-/-</sup> de 5, 10, 20 y 56 semanas de edad y analizar el rol de la disfunción de barrera en el desarrollo de la colitis.

**Métodos:** Ratones de genotipo salvaje (wild type, WT) e IL-10<sup>-/-</sup> de 5, 10, 20 y 56 semanas de edad fueron analizados en los siguientes aspectos: parámetros clínicos (peso corporal y la relación entre el peso y la longitud del colon, W/L), histología, análisis de la inflamación por expresión génica (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , óxido nítrico sintetasa Inducible (iNOS) y ciclooxigenasa-2 (COX-2)) y de moléculas de adhesión como E-cadherina, Ocludina y ZO-1 y Reticulón-4B en muestras de colon, y la permeabilidad intestinal in vivo por administración rectal de FITC-dextrano.

**Resultados:** En comparación con el WT, los ratones IL10<sup>-/-</sup> muestran una progresiva pérdida de peso, así como el aumento del ratio W/L desde las 5 hasta las 56 semanas. El análisis histológico mostró que la actividad inflamatoria fue mayor en las 20 semanas; además, los animales de edades avanzadas presentaban displasia moderada. Los animales deficientes en la interleucina-10 mostraron mayores niveles de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and iNOS en las 20 semanas de edad. La expresión de E-cadherina, Ocludina y ZO-1 fue significativamente menor desde la edad adulta (20 semanas). Sin embargo, los niveles de Reticulón-4B fueron menores desde las 5 semanas. La permeabilidad colónica in vivo se incrementó desde las edades jóvenes precediendo a la inflamación.

**Conclusiones:** La integridad de la barrera intestinal relacionada con una menor expresión de Reticulón-4B precede el desarrollo de la inflamación en este modelo murino de enfermedad inflamatoria intestinal. La mayor actividad inflamatoria fue vista a las 20 semanas de edad. Los ratones de mayor edad desarrollan inflamación crónica en relación con la displasia del epitelio colónico.