



P245 - Estudio preliminar del tratamiento con Everolimus de la neumonía intersticial asociada a esclerosis sistémica en ratones PSGL-1 KO

M.E. González Sánchez, A. Muñoz Callejas, E. Vicente Rabaneda, S. Castañeda Sanz y A. Urzainqui

Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune de tejido conectivo de etiología desconocida. Es una enfermedad rara que afecta al 0,03% de la población, siendo más común en mujeres. La enfermedad pulmonar intersticial (ILD) aparece frecuentemente en pacientes con SSc, lo que provoca altas tasas de morbilidad y mortalidad. Se caracteriza por la presencia de fibrosis del intersticio pulmonar y aumento de células inflamatorias en el lavado broncoalveolar (BAL). Los tratamientos disponibles son escasos, inadecuados o asociados a una elevada toxicidad sistémica. El diagnóstico se realiza, principalmente, mediante tomografía computarizada de alta resolución, pruebas de función respiratoria y análisis del BAL. En el BAL se observa un aumento de macrófagos alveolares (MA), eosinófilos, neutrófilos, células T CD8+, mastocitos y basófilos, siendo los MA el tipo celular más frecuente en el infiltrado inflamatorio de pacientes con ILD. P-selectin Glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) (receptor que se expresa en todas las poblaciones de leucocitos) y P-selectina (principal ligando de PSGL-1 que se expresa en endotelio vascular y plaquetas) son responsables de la extravasación de leucocitos hacia el foco. Los ratones deficientes en PSGL-1 desarrollan un síndrome autoinmune similar a la SSc humana, con daño vascular, fibrosis en piel y órganos y autoinmunidad, y desarrollo de ILD con el envejecimiento. Por ello, se han utilizado estos ratones PSGL-1 KO para la realización de un estudio preliminar del tratamiento de la ILD asociada a SSc con el fármaco everolimus (Ev) encapsulado en liposomas (Lip), con o sin ácido hialurónico (HA) en su superficie, para aumentar su tropismo hacia el receptor CD44, que se expresa tanto en leucocitos como en fibroblastos en ILD.

Métodos: Se utilizaron ratones macho C57Bl/6 WT o deficientes en PSGL-1, mayores de 15 meses. El Ev se administró por vía intratraqueal encapsulado en liposomas, con (Lip-HA+Ev) o sin (Lip+Ev) ácido hialurónico (HA) en su superficie. Se realizaron diferentes tratamientos: Lip+Ev 295,67 µg/mL; Lip+Ev 82,73 µg/mL; Lip-HA+Ev 82,73 µg/mL. Se administró una dosis por semana durante cuatro semanas. Los animales fueron sacrificados entre 3 y 5 días después de la última administración y se obtuvieron muestras de BAL y diferentes órganos (pulmón, corazón, riñón y bazo). Nuestro estudio se centró en la valoración del BAL por citometría de flujo, dada la dificultad para realizar en ratón las otras técnicas diagnósticas recomendadas.

Resultados: Los ratones PSGL-1 KO tienen aumentados los leucocitos totales y MA en el BAL respecto a los ratones WT. El tratamiento con liposomas sin fármaco mostró, en todos los casos, valores similares a los de los ratones PSGL-1 KO sin tratar. En los ratones tratados con Ev,

independientemente del liposoma utilizado, se obtuvo una reducción de los MA y de los leucocitos totales hasta niveles similares a los observados en los ratones WT. El tratamiento intratraqueal indujo un aumento del recuento de eosinófilos en el BAL. Este aumento se redujo en los grupos a los que se les había administrado Lip+Ev a dosis elevadas o Lip-HA+Ev, pero no en los animales tratados con Lip y la dosis baja de fármaco.

Conclusiones: En nuestro modelo de ratón con neumonía intersticial asociada a esclerosis sistémica, everolimus normaliza las poblaciones leucocitarias en el BAL de dichos ratones.