

ARTRITIS INDUCIDA POR COLÁGENO: UN MODELO TRASLACIONAL DEL DESARROLLO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE Y SU DOLOR ASOCIADO EN RATAS



Puerto-Moya, A. G.^{1,2}, Huerta, M. A.^{1,2}, Rickert-Llàcer, A.^{1,2}, Gómez-Navas, C.^{1,2}, Artacho-Cordón, A.^{1,2}, Cobos, E. J.^{1,2}, Nieto, F. R.^{1,2}
1. Departamento de Farmacología e Instituto de Neurociencias, Universidad de Granada, Granada, España; 2. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España.



INTRODUCCIÓN La artritis reumatoide (AR), patología autoinmune de origen desconocido, cursa con inflamación articular crónica y dolor incapacitante. Este dolor se manifiesta, en ocasiones, antes de que se instaure la inflamación o con esta controlada. El tratamiento se basa en Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAMEs) de forma crónica y antiinflamatorios (uso agudo).

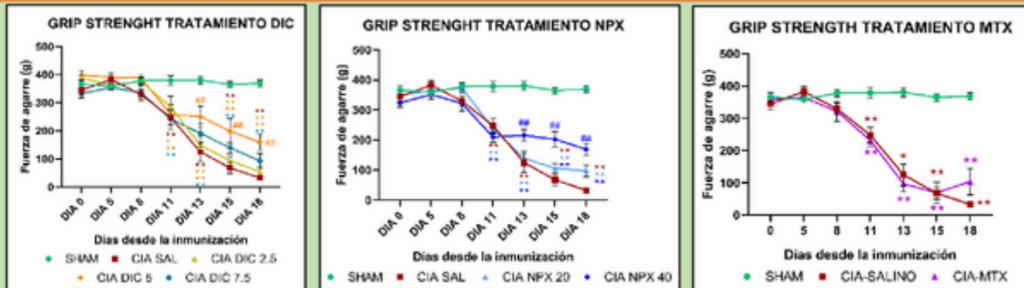
OBJETIVO Evaluación del daño en un modelo de AR en ratas: dolor, funcionalidad e inflamación. Evaluar estos parámetros en grupos con fármacos comunes: metotrexato (MTX, FAME de referencia), diclofenaco (DIC) y naproxeno (NPX), ambos antiinflamatorios y analgésicos.

METODOLOGÍA Usamos el modelo Artritis Inducida por Colágeno (CIA, siglas en inglés) en ratas Wistar como modelo de AR. Se hace un curso de 18 días, donde a día 11 se administra el tratamiento correspondiente mediante bombas osmóticas (salino, DIC 2.5, 5 o 7.5 mg/Kg, NPX 20 o 40 mg/Kg o MTX 0.25 mg/Kg). Evaluamos alodinia mecánica con el test de von Frey (método Up and Down), funcionalidad de la articulación mediante Grip Strength e inflamación medida con calibre. Además, para los grupos Sham, CIA SAL y CIA MTX, se ha llevado a cabo un estudio de imagen por resonancia magnética (MRI) donde evaluamos la intensidad de mapas T2, que muestran una relación directa con el edema (inflamación) y degeneración articular.

RESULTADOS COMPORTAMENTALES



VON FREY Se representan mediante * las diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto a SHAM y con # con respecto a CIA SAL. Como se ve en las gráficas, el grupo CIA SAL tiene un descenso significativo del umbral mecánico, por lo que estos animales presentan alodinia mecánica. La alodinia aparece a día 8 desde la inmunización. En cuanto a los fármacos ninguno de los empleados a ninguna dosis consigue reducir dicha alodinia de forma significativa.

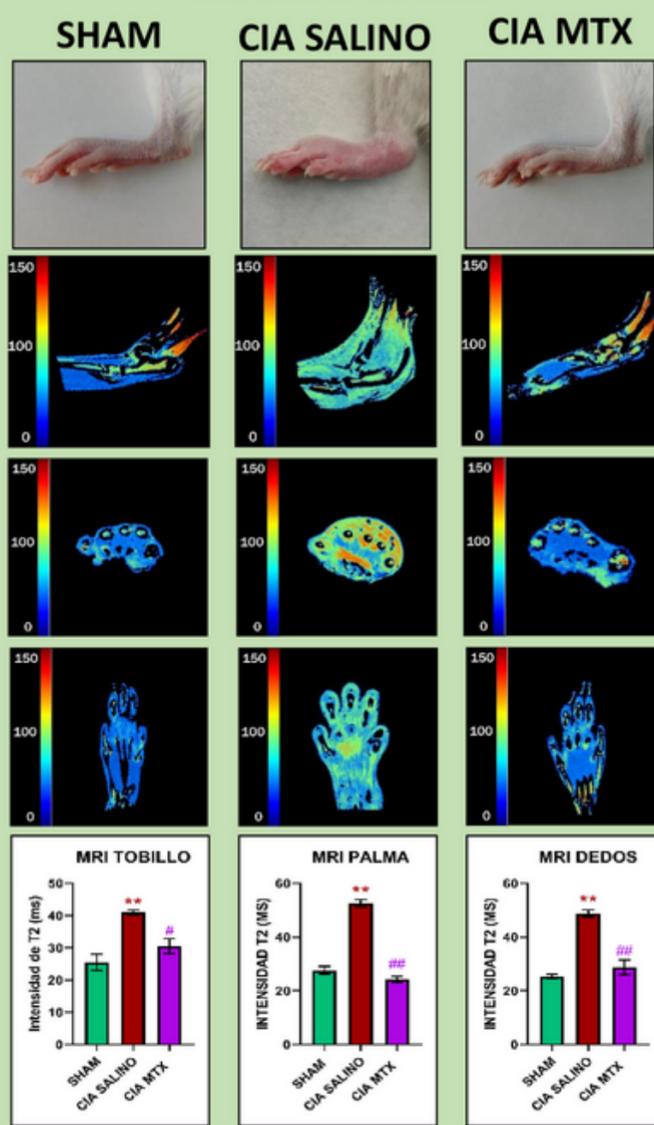


GRIP STRENGTH Se representan mediante * las diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto a SHAM y con # con respecto a CIA SAL. El grupo CIA SAL presenta una disminución de la funcionalidad y de la fuerza de agarre con el transcurso de la patología. La pérdida de función se manifiesta a día 11 desde el inicio. En este parámetro si se manifiesta mejora significativa para DIC 5 y NPX 40, aunque no se llegan a alcanzar valores normalizados.



INFLAMACIÓN Se representan mediante * las diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto a SHAM y con # con respecto a CIA SAL. Los animales CIA SAL presentan una potente inflamación articular, aumentando a casi el doble el grosor de la pata (inflamación significativa a día 11). En este caso, tanto el DIC como el NPX a todas las dosis ejercen un buen efecto antiinflamatorio. El MTX también produce una mejora significativa a día 18.

RESULTADOS MRI



MRI Se representan mediante * las diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto a SHAM y con # con respecto a CIA SAL. Evaluamos la inflamación mediante la intensidad de T2 en 3 planos que corresponden al tobillo, los dedos y la palma de la pata. En los tres ángulos obtenemos la misma información, donde vemos que el grupo con patología manifiesta una inflamación de casi el doble con respecto a SHAM y, a punto final, el MTX es capaz de reducir significativamente dicha inflamación. Estos datos se relacionan bien con los obtenidos para inflamación medida con calibre.

CONCLUSIÓN Nuestro modelo es adecuado para el estudio de la artritis reumatoide, ya que los animales manifiestan alodinia mecánica (dolor) junto a una pérdida de función articular y una potente inflamación. Además, el dolor aparece antes que la inflamación y se mantiene, aunque hayamos mejorado esta inflamación, al igual que ocurre en pacientes. La MRI es una buena técnica que nos permite tanto el estudio de la inflamación como de la degeneración articular y se trata de una técnica más traslacional que los métodos clásicos, ya que se emplea en el día a día de los pacientes. El tratamiento con fármacos comunes para esta patología (DIC, NPX y MTX) no son suficientes para cubrir todos los aspectos que componen esta patología, manifestando la necesidad de más investigación al respecto.

AGRADECIMIENTOS Y CONTACTO

Programa FPU (Ministerio de Universidades). Proyecto PID2021-123058NA-I00 de investigación financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033/ y por FEDER Una manera de hacer Europa. Proyecto P20_00132 (Proyectos de Excelencia de la Junta de Andalucía) y Proyecto B-CTS-642-UGR20 (Proyectos I+D+i del Programa Operativo FEDER Andalucía) y contrato FPI (PRE2023-001628).
E-mail: amadapm@ugr.es