



## La Sulfasalazina en pacientes Crohn, renacer del Ave Fénix?

J Doering. Induction of T Lymphocyte apoptosis by Sulphasalazine in Crohn patients GUT 2004,53 ! 1632-1638. doi! 10.1136/gut.2003.037911. J Doering, B Begue, MJ Lentze, F Rieux-Laucat, O Goulet, J Schmitz, N Cerf Bensussan, FM Ruemmele/  
Van den Brande JM, Braat H, Van den Brink GR. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in LPL from Crohn patients. Gastroenterology 2003, 124, 1774-85/  
Tiede I, Fritz G, Strand S. CD 28 dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary CD4+ T Lymphocytes. J Clin Invest 2003, 111, 1.  
Goyal L Cell death inhibition, keeping Caspases in check. Cell 2001, 104, 805-8  
Bourviant M, Marini M, Di Felice G. LPL in Crohn's Disease show defective CD28 pathway-induced apoptosis. Gastroenterology 1999, 116, 557-65.  
Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn Disease, A Prospective Multicentre Study. Groupe de Etudes Therapeutiques des affections Inflammatoires du tube digestif (GETAID). Gut 1989; 30: 983-9.

Por mucho tiempo, la sulfasalazina fue considerada una Pro-droga con muchos efectos colaterales, en relación a uno de sus componentes la fracción 5 ASA.

En el pasado próximo, la sulfasalazina fue considerada una pro droga, con la fracción activa representada por 5/ASA.

Sin embargo, los últimos trabajos multinacionales indican que la sulfasalazina es en realidad una sustancia biológicamente activa con un potente efecto anti inflamatorio sobre las células epiteliales/linfocitos T.

A través de esta inhibición del patrón inflamatorio de las NFkB, la sulfasalazina demostró interferir con la regulación de la apoptosis. En cambio los derivados 5 ASA y su transportador la sulfapiridina lograron demostrar esa actividad apoptótica sobre los linfocitos T.

Esta información resulta sin lugar a dudas que altera los esquemas actuales más aun si se nos señala que su inducción sobre la apoptosis en pacientes con Enfermedad de Crohn, es significativamente mejor que los derivados 5 ASA. Más aun si se nos demuestra que su efecto antiinflamatorio en relación al efecto de inducción apoptótica de los linfocitos T y Monocitos del Infliximab, al igual que el efecto inducido por la Azathioprina/6-Mercaptopurina, es incluso más sostenido en pacientes portadores de Enfermedad de Crohn.

Los Linfocitos T de la Lamina propia (LPL) de la mucosa intestinal se presentan crónicamente activados en pacientes con Enfermedad de Crohn. La acción defectuosa de la apoptosis por parte de los linfocitos T de la Lamina Propia se ha propuesto como la clave para comprender el mecanismo patogénico.

De hecho, el incremento en la expresión antiapoptótica se ha comparado entre la sulfasalazina, sulfapiridina y el 5-Aminosalicilico (5-ASA) y sus efectos en los LPL y en los Linfocitos de la sangre periférica (PBL), de pacientes normales, pacientes con Colitis Ulcerosa y pacientes con la Enfermedad de Crohn.

Gracias al gran adelanto que representa la Citometría de Flujo (Benxton Dickinson/según el método del propidium yodado) (Kawaguchi et al Rev Medica de Chile 1993, Castillo et al. Rev. Médica de Chile 1999), los LPL y los PBL se aislaron desde un centrifugado de Ficoll-H y según Método de la colagenasa/EGTA, respectivamente.



PBL/LPL fueron estimulados con FasL, 5-ASA, Sulfapiridina y Sulfasalazina por 24/48 horas y la apoptosis fue cuantificada mediante la Técnica de Citometría de Flujo mediante el Propidium Yodado, (una sustancia que debe ser manejada con mucho cuidado sobre todo para aquellos que hemos trabajado con esta sustancia, debido a su hiperestimulación del ADN de las células en las manos de quien lo manipula por su efecto cancerígeno, en particular en ciertos órganos como el Cáncer Vesical.).

Además debe ser protegida de la luz mediante papel aluminio y luego guardarlo en freezer a menos 80 idealmente.

En relación a los mecanismos moleculares de la inducción de apoptosis fue analizada mediante WESTERN BLOTS Y ENSAYOS DE CASPASA.

Los resultados demostraron que mientras los PBL presentaron un patrón apoptótico normal luego de la Fas estimulación en pacientes con pacientes con Enfermedad de Crohn Activos, los LPL desde áreas con signos inflamatorios del colon, esta fue altamente resistente a la apoptosis. Una resistencia apoptótica similar fue detectada en el LPL de pacientes con Colitis Ulcerosa.

En contraste con los derivados 5-ASA, los cuales no lograron inducir apoptosis en los linfocitos, la Sulfasalazina demostró ser un potente agente pro apoptótico. La Sulfasalazina que indujo la apoptosis de los Linfocitos T, demostró ser independiente del patrón Fas, con una marcada disminución del efecto antiapoptótico bcl-xl y bcl2, junto a una activación de las señales de apoptosis mitocondrial y con una subsecuente activación de la Caspasa -9 y de la Caspasa-3.

Como conclusión, se desprende que el efecto antiinflamatorio en pacientes Crohn es debido al efecto pro apoptótico de los LPL, condición que determina la inactivación final de los Linfocitos involucrados con la Mayor Actividad de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

**FERNANDO KAWAGUCHI MD PhD  
UNIDAD GASTROENTEROLOGIA  
DEPARTAMENTO MED INTERNA  
FAC MED UNIV CONCEPCION  
HOSP TRABAJADOR CONCEPCION**