

Efectos del 5-fluoruracilo sobre la actividad disacaridásica intestinal en ratas

Por los Dres.:

TROADIO L. GONZALEZ PEREZ,* MERCEDES GAMEZ FONSECA,**
ANA MARIA DIAZ-CANEL NAVARRO** Y MARIA ELENA IDUATE CALVERA***

González Pérez, T. L. y otros. *Efectos del 5-fluoruracilo sobre la actividad disacaridásica intestinal en ratas.* Rev Cub Med 16: 5, 1977.

Se estudia la actividad disacaridásica intestinal (sacarasa, maltasa y lactasa) en ratas tratadas con 5-fluoruracilo (5FU) y se encuentra que la actividad de la sacarasa y de la maltasa disminuyen significativamente, mientras que la actividad de la lactasa, si bien sufre una disminución, la misma no es significativa.

INTRODUCCION

Las enzimas intestinales con actividad hidrolítica de disacaridásicas se encuentran localizadas en la membrana externa de las microvellosidades intestinales, donde desempeñan una doble función: estructural y funcional [Fichholtz 1967].³

La actividad disacaridásica intestinal puede ser de dos tipos: a) alfa-glucosidásica, consecuencia de la cual la sacarosa, maltosa, isomaltosa y dextrinas límites se desdoblan en sus componentes monoméricos sencillos; y b) beta-glucosidásicas mediante la cual son desdobladas la lactosa y otros beta-glucósidos sintéticos (Gray y Santiago).²

Estudios sobre la incorporación y velocidad de recambio de aminoácidos en fracciones de membranas obtenidas de microvellosidades intestinales han evidenciado que las disacaridásicas, en general, tienen una velocidad de recambio mayor que la observada para los ribetes estriados íntegros (Gray y Santiago, 1966) lo que condiciona un activo recambio de proteínas durante la maduración y migración de las células epiteliales desde las criptas de Lieberkühn donde se originan, hasta el vértice de la vellosidad intestinal donde son eliminadas constantemente hacia la luz del intestino delgado.

El hecho de que tanto la sacarasa como la maltasa se sintetizan y catabolizan durante la migración de las células epiteliales, sugiere que hay factores que pueden influir en la síntesis, la degradación o en ambas, de las disacaridasas en cuestión, explicando de esta

- 3 Moore, F. D. *Homeostasis*. Tratado de Patología Quirúrgica de Davis-Christopher. D.C. Sabiston. Edit. Interamericana Cap. 2: págs. 25-52, 1974.
- 2 Floom, C. *Acid Base and Electrolyte Balance*. 1 and 2: *Studentlitteratur*. Luni Sweden, 1972.
- 3 Guerisoli, J. M. *Equilibrio Acido Base*. G. F. Fernández. Editor. Buenos Aires, 1970.
- 4 Davenport. H. W. *El ABC de la química ácido-base*. Eudeba, 1971.

Profesor auxiliar de fisiología humana normal. Centro de Ciencias Básicas "Victoria de Girón". ISCMH.

Profesora asistente de fisiología humana normal. Centro de Ciencias Básicas "Victoria de Girón". ISCMH.

Técnica de laboratorio de investigación de fisiología humana normal. Centro de Ciencias Básicas "Victoria de Girón". ISCMH.

forma los cambios adaptativos de sus actividades frente a la administración de los substratos adecuados y de otras sustancias [Gray y Santiago, 1966].

Al contrario de las disacaridasas maltasa y sacarasa, la lactasa no es claramente inducible, siendo éste un tema aún polémico (Asp, 1971).

Hipótesis de trabajo y objetivos

Teniendo en cuenta lo expresado anteriormente y el hecho de que la velocidad de recambio de las células epiteliales de la mucosa del intestino delgado es del orden de 1,35 días (Leblond y Stevens, 1948),⁴ y que las mismas experimentan un importante proceso de diferenciación estructural y funcional en su migración hacia el vértice de la vellosidad, desde el fondo de las criptas o glándulas de Lieberkühn donde se originan, fue que se pensó en la posibilidad de que la administración de una sustancia como el 5FU, capaz de interferir los sutiles mecanismos de la división y diferenciación celular (Goodman y Gilman, 1970) pudiera modificar la actividad disacaridásica intestinal (sacarasa, maltasa y lactasa); demostrar esto es el objetivo de este trabajo.

MATERIAL Y METODO

Se empleó un total de 10 ratas albinas, machos, de la variedad Wistar de peso comprendido entre 250 y 260 gramos, a las cuales se les administró 5FU en disolución en cloruro de sodio al 0,85%, a razón de 12 mg por kg de peso corporal, por vía intramuscular hasta completar 15 dosis consecutivas. Estos animales tuvieron libre acceso al consumo del agua y de los alimentos.

El grupo control estuvo constituido por 10 animales de peso corporal promedio equivalente, sometidos al mismo régimen de vida, manipulación y alimentación que los animales experimentales, los cuales se diferencian de estos últimos, prácticamente en que no recibieron la administración del 5FU.

Una vez concluida la administración del 5FU los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico a razón de 40 mg por kg de peso corporal, administrado por vía intraperitoneal, y una vez alcanzado el sueño anestésico se procedió a realizar una amplia incisión en la línea media del abdomen hasta penetrar en la cavidad peritoneal donde fue localizado el ángulo de Treitz, a partir del cual se tomaron 110 mg de intestino delgado. Cada muestra fue lavada en solución de cloruro de sodio al 0,85% a la temperatura de equilibrio de las fases hielo-agua, se procedió entonces a su apertura en sentido longitudinal y lavado suave subsiguiente en la misma solución. La muestra fue colocada en un tubo de vidrio apropiado, se le añadieron 2 ml de agua destilada fría, y se obtuvo inmediatamente después un homogeneizado a partir de la misma. Durante el tiempo de homogeneización, de 3 minutos, se mantuvo el tubo de vidrio introducido en un medio constituido por escarcha de hielo. El homogeneizador utilizado fue un dispositivo tipo Potter a 1 000 rpm.

El homogeneizado así obtenido fue centrifugado a -5°C por espacio de 10 minutos a 2 000 rpm. Con el sobrenadante se hicieron diluciones 1:5 y 1:15 para la determinación de las actividades sacarásica y maltásica respectivamente, según el método descrito por Dahlqvist (1964)."⁵

La determinación de la actividad lactásica se hizo por el mismo método y la muestra se procesó sin dilución alguna.

La concentración de proteínas fue determinada por el método de Lowry y colaboradores (1951).⁷

El método estadístico utilizado fue el de la comparación de medias a través del *test* "t" de Student previo estudio de homogeneidad de la varianza.

RESULTADOS

En los animales controles las actividades maltásica y sacarásica fueron de $3,86 \pm 0,54$ micromoles de glucosa por mg de proteína por

CUADRO

ACTIVIDAD DISACARIDÁSICA INTESTINAL

Enzima	Animales no tratados	Animales tratados
Maltasa	3,86 ± 0,54	1,25 ± 0,31
Sacarasa	1,26 ± 0,27	0,68 ± 0,02
Lactasa	0,36 ± 0,08	0,28 ± 0,09

por 10 minutos y 1,26 ± 0,27 micromoles de glucosa por mg de proteína por 10 minutos, respectivamente. La actividad lactásica fue de 0,36 ± 0,08 micromoles de glucosa por mg de proteína por 10 minutos (cuadro).

En los animales tratados con 5FU las actividades maltásica y sacarásica fueron de 1,25 ± 0,31 micromoles de glucosa por mg de proteína por 10 minutos y 0,68 ± 0,02 micromoles de glucosa por mg de proteína por 10 minutos, respectivamente. La actividad lactásica fue de 0,28 ± 0,09 micromoles de glucosa por mg de proteína por 10 minutos (cuadro).

La diferencia entre los valores promedio de las actividades maltásica y sacarásica correspondiente a los animales del grupo control y a los tratados con 5FU fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente) (gráfico).

La diferencia entre los valores promedio de la actividad lactásica entre el grupo control y el experimental no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (gráfico).

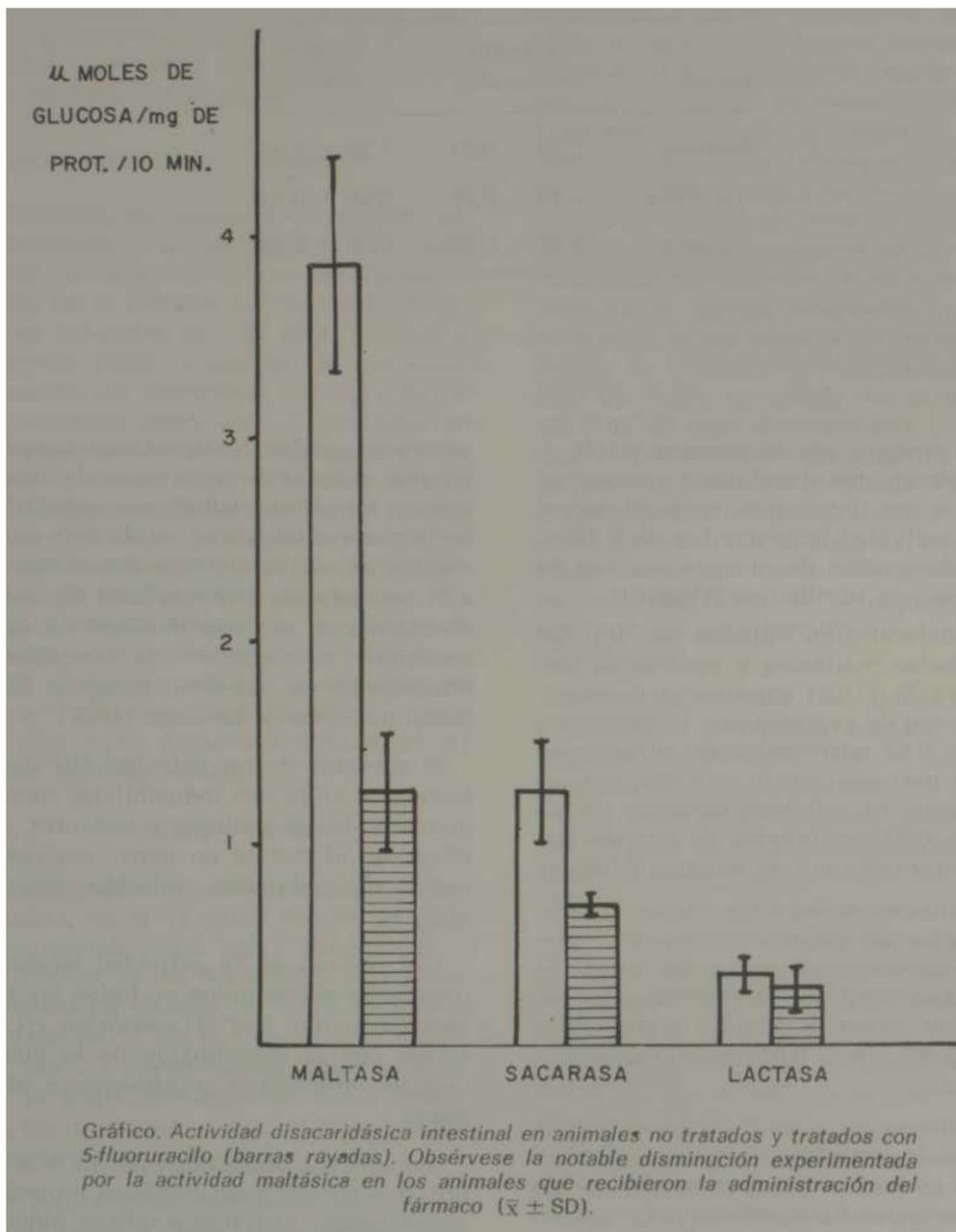
DISCUSION

Los resultados obtenidos en relación con las actividades de la maltasa y la sacarasa pueden interpretarse basados en una reducción importante de la población de células cilíndricas epiteliales de la mucosa intestinal, unida o no a una afectación de la síntesis (decremento) a la degradación (incremento) de estas disacaridasas durante la etapa de diferenciación y migración de las células intestinales en cuestión, según lo planteado por *Gray y Santiago* (1966).-

El carácter de no inducibilidad de la lactasa, o el de una inducibilidad menos marcada de las maltasa y sacarasa, explicarían, al menos en parte, los resultados obtenidos en relación con la misma.

Los valores de la actividad lactásica más bajos encontrados en todos los animales tratados con 5FU estarían en relación con la disminución de la población de enterocitos anteriormente planteada.

Los efectos producidos por el 5FU sobre la actividad disacaridásica intestinal encontrados, pudieran explicar algunas de las reacciones colaterales que interesan al aparato digestivo de los individuos a los cuales se les administra el referido fármaco como parte del tratamiento de la enfermedad cancerosa.



SUMMARY

González Pérez, T. L. et al. *Effects of 5-fluorouracil on intestinal disaccharidase activity in rats*. Rev Cub Med 16: 5, 1977.

The intestinal disaccharidase (saccharase, maltase and lactase) activity was studied in rats treated with 5-fluorouracil. It was found that saccharase and maltase activity decreased significantly while lactase activity decreased non-significantly.

RESUME

González Pérez, T. L. et al. *Effets du 5-fluoro-uracil sur l'activité de la saccharase, la maltase et la lactase intestinales chez des rats*. Rev Cub Med 16: 5, 1977.

On étudie l'activité de la saccharase, la maltase et la lactase intestinales chez des rats traités avec 5-fluoro-uracil (5FU) et on trouve que l'activité de la saccharase et de la maltase diminue significativement, tandis que celle de la lactase subit une diminution qui n'est pas significative.

BIBLIOGRAFIA

1. *Fichholtz, A.* Structural and functional organization of the brush border of intestinal epithelial cells. *Biochim biophys acta* 135: 473, 1967.
2. *Gray, G. M.; Santiago, N. A.* Disaccharide absorption in the normal and diseased human intestine. *Gastroenterology* 51: 489, 1966.
3. *Asp, N. G.* Human small-intestinal beta-galactosidases. *Biochem J* 121: 299, 1971.
4. *Leblond, C. P.; Stevens, C. E.* The constant renewal of the intestinal epithelium in the albino rat. *Anat Rec* 100: 357, 1948.
5. *Goodman, L. S.; Gilman, A.* Pharmacological basis of therapeutics. Fourth Edition. The Macmillan Company, pp. 1364-1369, 1970.
6. *Dahlqvist, A.* Method for assay of intestinal disaccharidases. *Anal Biochem* 7: 18, 1964.
7. *Lowry, D. H. et al.* Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265, 1951.