

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El papel de la investigación translacional en la enfermedad inflamatoria intestinal[†]

Dra. María T. Abreu,* Dr. Miles P. Sparrow**

* Directora, Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Profesor Asociado de Medicina, ** Fellow Present-Levinson de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Escuela de Medicina Mount Sinai, Nueva York, NY.

Correspondencia: Maria T. Abreu, M.D., Director, Inflammatory Bowel Disease Center, Associate Professor of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, 1 East 100th Street, Box 1069, New York, NY 10029. Correo electrónico: maria.abreu@mssm.edu

Recibido para publicación: 19 de junio de 2007.

Aceptado para publicación: 19 de junio de 2007.

[†] Presentado en el Departamento de Medicina, Escuela de Medicina Mount Sinai, Nueva York, NY el 5 de abril de 2005 y actualizado en septiembre 2006.

RESUMEN. Las enfermedades inflamatorias intestinales idiopáticas, clasificadas de manera general como enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, son causadas por una respuesta inmune mal regulada de la mucosa a un antígeno luminal, posiblemente una bacteria, en un huésped genéticamente predisposto. Una rápida expansión del conocimiento en años recientes ha aumentado enormemente nuestro entendimiento de la patofisiología de estos trastornos. Por ejemplo, el descubrimiento relativamente reciente del gen NOD2, una proteína involucrada en la percepción bacteriana, ha proporcionado mayor evidencia de la compleja interacción entre huéspedes y microbios en la enfermedad de Crohn. También han ocurrido avances recientes significativos con el descubrimiento del papel de los receptores tipo Toll y de las células dendríticas en el desarrollo de la inflamación intestinal, y el papel de citoquinas proinflamatorias en el desarrollo y la potenciación de la inflamación intestinal. Este artículo presenta una actualización de estos desarrollos clave y enfatiza los aspectos translacionales de la investigación básica que están directamente relacionados con la atención del paciente.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, inmunidad innata, inmunidad adaptativa, terapias biológicas.

SUMMARY. The idiopathic inflammatory bowel diseases, broadly classified as either Crohn's disease or ulcerative colitis, are caused by a dysregulated mucosal immune response to a luminal antigen, possibly a bacterium, in a genetically predisposed host. A rapid expansion of knowledge in recent years has greatly increased our understanding of the pathophysiology of these disorders. For example, the relatively recent discovery of the NOD2 gene, a protein involved in bacterial sensing, has provided further evidence of the complex interplay between hosts and microbes in Crohn's disease. Significant recent advances have also occurred with the discovery of the role of Toll-like receptors and dendritic cells in the development of gut inflammation, and the role of proinflammatory cytokines in the development and potentiation of gut inflammation. This article presents an update on these key developments and emphasizes the translational aspects of research that are directly related to patient care.

Key words: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, innate immunity, adaptive immunity, biological therapies.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) de naturaleza idiopática pueden ser clasificadas de manera general en la enfermedad de Crohn (EC) o la colitis ulcerativa (CU). La enfermedad de Crohn puede afectar

cualquier parte del aparato gastrointestinal y se caracteiza por una inflamación potencialmente granulomatosa, en parches, transmural, mientras que la colitis ulcerativa se manifiesta como una inflamación difusa de la mucosa que se extiende proximalmente desde el recto, que siempre está involucrada. Sin embargo, la investi-

gación reciente sugiere que está presente un espectro de trastornos, compuesto de subtipos o variantes de enfermedades inflamatorias intestinales.

Actualmente se entiende que no hay una causa única que sea responsable de la activación de la inflamación intestinal en la EII. En vez de ello, se cree que la EII resulta de una respuesta inmune intestinal alterada a un antígeno luminal, posiblemente una bacteria, en un huésped genéticamente susceptible (*Figura 1*). Lo distintivo en la EII es la inflamación intestinal que da lugar a la alteración de la función de la barrera protectora del intestino y a la exposición directa de la bacteria luminal al sistema inmune de la mucosa. En un paciente con intestino sin afectación, la inflamación se tolera y se controla, mientras que en un paciente con EII hay una disfunción de uno o más de los elementos críticos responsables de la regulación atenuada de la inflamación y ocurre un ciclo perpetuado de inflamación activa continuo.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Aproximadamente 10-15% de los casos de EII son familiares, con agregación familiar en la EC y CU de tal modo que 75% de las familias son concordantes para el tipo de enfermedad y el 25% tienen tanto EC como CU dentro de la misma familia.¹ El índice de concor-

dancia en gemelos monocigóticos proporciona estimaciones de penetrancia y son más altas en EC (42-58%) que en la CU (6-17%). Las estrategias complementarias mediante el escaneo de asociación del genoma ampliado y el análisis de genes candidatos han permitido identificar dos genes asociados con la susceptibilidad a la EII en los loci IBD1 (cromosoma 16) y IBD5 (cromosoma 5). El primer gen, identificado en el año 2001 en el cromosoma 16, fue el gen del dominio 2 de la oligomerización enlazadora de nucleótidos (NOD2), que subsecuentemente fue renombrado dominio de reclutamiento de la caspasa de c-terminal 15 (CARD15). Este gen se encuentra presente en macrófagos, células dendríticas, células epiteliales intestinales y las células de Paneth, y codifica para una proteína que juega un papel importante en el reconocimiento de antígenos y la liberación del factor nuclear kappa β (NF κ β) con la subsecuente transcripción de citoquinas proinflamatorias. Las tres mutaciones más comunes de NOD2/CARD15 involucran alteraciones del gen dentro o cerca de la región de repetición rica en leucina (LRR), el cual es responsable del reconocimiento de antígenos bacterianos. Sin embargo, el portar estas variantes alélicas de NOD2/CARD15 está presente en sólo 27-39% de los pacientes con EC, en un 12-14% de los pacientes con CU y 14-16% de individuos control normales.² En líneas celulares que expresan NOD2, la activación del NOD2 mutante por el producto bacteriano muramil-dipeptido (MDP) da lugar a una producción aumentada del factor NF κ β y otras citoquinas proinflamatorias.³ Clínicamente, las mutaciones en el NOD2 se han asociado a ciertas características de la enfermedad como la forma fibroestenosante, a una menor edad al inicio de la enfermedad, a la localización de la enfermedad en el íleon y a una historia de cirugía.⁴

Recientemente, fue encontrado un segundo gen de susceptibilidad a la enfermedad de Crohn en el cromosoma 5; las proteínas codificadas por este gen son dos transportadores de cationes orgánicos (OCTN 1 y OCTN 2) que se cree son responsables del transporte de carnitina y otras sustancias a través de las membranas celulares. Se encontraron mutaciones en una de las dos proteínas en el 53% de pacientes con EC y 23% de controles saludables.⁵ Las mutaciones pueden causar enfermedad por medio de reducir el transporte de carnitina en las células epiteliales, alterando así la β -oxidación, o pueden dar lugar al transporte aumentado de antígenos bacterianos dañinos, potenciando la regulación de una respuesta inmune incrementada de la mucosa.

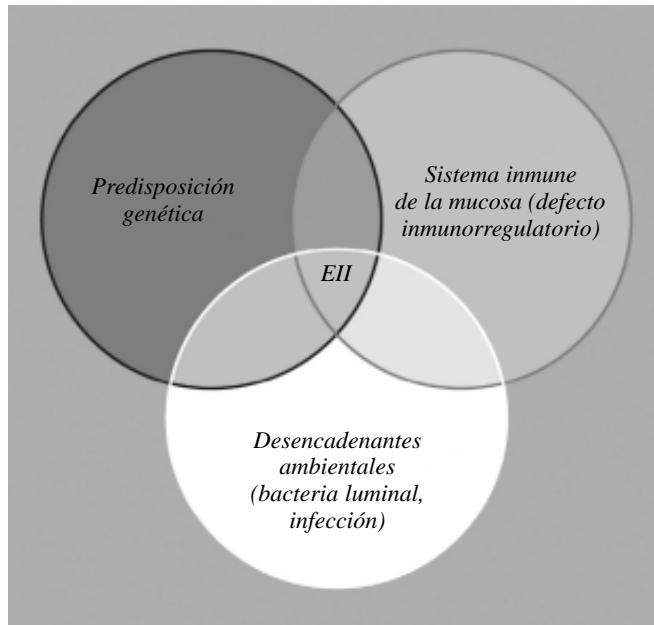


Figura 1. Patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal. La interacción de genes y el ambiente culmina en la inflamación intestinal crónica.

EPITELIO, CÉLULAS T Y CITOQUINAS

A diferencia de los sistemas de defensa de la mucosa de otros órganos, que operan en condiciones estériles, el epitelio del intestino y su sistema inmune han desarrollado mecanismos para protegerse contra la inflamación crónica inducida por exposición continua a microbios luminales. El epitelio proporciona la primera barrera relativamente impermeable al contenido luminal, pero las bacterias luminales son continuamente muestreadas por células M y células dendríticas, y transportadas a los folículos linfoides o las placas de Peyer, donde son presentadas a células T inactivas. Estas células T producen entonces citoquinas antiinflamatorias tales como el factor de transformación de crecimiento (TGF)- β e interleucina (IL)-10, los cuales ayudan a regular una inflamación continua de bajo grado. Aunque este modelo está relativamente bien establecido para el intestino delgado, el muestreo del contenido luminal en el colon es menos claro. Múltiples niveles de evidencia apoyan la hipótesis de “no bacteria - no colitis,” incluyendo evidencia epidemiológica, reactividad inmunológica del suero a antígenos microbianos, identificación de bacterias más prevalentes en pacientes con EII (por ejemplo, *Pseudomonas fluorescens*, *Escherichia coli* adherente), un aumento en bacterias adherentes en pacientes con EII, y la mejoría clínica observada con antibióticos y probióticos.⁴ En el futuro, marcadores serológicos de anticuerpos a componentes microbianos pueden proporcionar pistas de la inmunopatología microbiana subyacente de fenotipos clínicos específicos, y actualmente son más útiles en la EC. Los anticuerpos dirigidos a la pared celular de levadura de *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA; anticuerpos anti-*saccharomyces cerevisiae*) están presentes en 55-65% de los pacientes con EC, y anticuerpos a la porina de la membrana externa de *E. coli* (OmpC) se encuentran en el 38-50% de los pacientes con EC. Anticuerpos anti-I2 (dirigido a una secuencia bacteriana en *P. fluorescens*) están presentes en 54% de los pacientes con EC, y recientemente fueron descritos anticuerpos a una flagelina entérica bacteriana, CBir 1, y estuvieron presentes en el 50% de una cohorte de pacientes con EC.⁶ En contraste, en la colitis ulcerativa, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares (pANCA) están presentes en 50-65% de los pacientes. Algunos datos clínicos sugieren que el expresar múltiples anticuerpos a títulos altos (como sucede en aproximadamente el 25% de la población de pacientes con EC) aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad de tipo inflamatorio al desarrollo de complicaciones fi-

broestenóticas o de perforación, y que estos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento médico más agresivo, más temprano en el curso de la enfermedad.⁷

Debajo de la capa epitelial, el sistema inmune de la mucosa activa varias señales que dan lugar a la producción de citoquinas pro- y antiinflamatorias. Las células T indiferenciadas son guiadas a convertirse en células T auxiliares o células T efectoras (Th1 o Th2) o células T reguladoras (Th3 y Tr1) en respuesta a la estimulación antigenica. Experimentalmente, la inflamación puede ser explicada por un desequilibrio entre las células efectoras y las células reguladoras. Un exceso de células efectoras da lugar a la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias, mientras que un exceso de células T reguladoras da lugar a un estado de tolerancia inmunológica y anergia. Otra dimensión de la función de la barrera epitelial está relacionada con la producción de moco de la célula epitelial del colon, la cual está reducida en pacientes con EII y esto contribuye a una hiperrespuesta del sistema inmune de la mucosa a las bacterias.⁸ Clásicamente, la EC tiene un perfil de citoquinas de tipo-Th1, dirigido por la exposición a IL-12, IL-18 o IL-23 y la producción de IL-2 e interferón (IFN)- γ , los cuales activan a los macrófagos y favorecen la liberación de IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α . En contraste, la CU tiene un perfil de citoquinas tipo-Th2 caracterizado por la producción de IL-4, IL-5, e IL-10,⁴ después de la activación de las células T asesinas naturales. En realidad, la distinción entre los immunofenotipos Th1 y Th2 para cada enfermedad es probablemente menos precisa y ahora se reconoce que existe un traslape significativo en la respuesta inmune de ambos trastornos.

Se han reconocido recientemente citoquinas adicionales que son importantes en la patogénesis de la EII: la IL-17, IL-12 e IL-23. La IL-17 se produce predominantemente por un subgrupo de células T recientemente reconocido que se conocen como células T_{IL-17}, pero también por monocitos y macrófagos. La IL-17 es una citoquina proinflamatoria potente, que se eleva tanto en el suero como en la mucosa inflamada en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa activa, especialmente esta última. En contraste, los niveles de IL-17 no se elevan en la mucosa colónica normal ni en la mucosa de pacientes con isquemia activa de una colitis infecciosa. La IL-17 activa las vías del NFκβ y la protein cinasa mitógeno-activado (MAPK) e induce la síntesis de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α , incrementa la expresión en la superficie de moléculas de adhesión tales como la mo-

lécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) e induce la producción elevada de óxido nítrico. Se han encontrado niveles elevados de IL-17 en varios trastornos inflamatorios crónicos, incluyendo la EII, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y asma bronquial. En la EII, los niveles séricos y en la mucosa de la IL-17 parecen correlacionar con la actividad de la enfermedad.⁹ En modelos murinos utilizando ratones deficientes en IL-10 y que desarrollan enterocolitis espontánea, se ha demostrado la atenuación de la inflamación intestinal con el uso de anticuerpos monoclonales anti-IL-17,¹⁰ haciendo así al IL-17 un blanco terapéutico potencialmente atractivo en la EII.

Las interleucinas 12 y 23 son dos citoquinas proinflamatorias heterodiméricas estructuradas de manera similar que comparten una subunidad p40 común y que actúan a través de un receptor $\beta 1$ común. Se cree que la interleucina-12 e IL-23 activan subgrupos específicos de células T para producir respuestas de tipo Th1, donde la IL-23 influye en la producción de IL-17 e IL-6, demostrando así su importancia en la iniciación y prolongación de la inflamación intestinal crónica de EII.¹¹ Se ha demostrado que la administración de anticuerpos monoclonales anti-p40 contra IL-12 e IL-23 mejoran la inflamación intestinal en modelos murinos de colitis deficientes de IL-10,¹² y más recientemente los anticuerpos anti-IL12 han demostrado ser exitosos en inducir la respuesta y remisión en seres humanos con enfermedad de Crohn.¹³ El papel central de la IL-23 en la patogénesis de la colitis mediado por células-T lo hace otro blanco terapéutico potencial en el tratamiento de estas enfermedades en los seres humanos. Ya que la IL-23 se compone de subunidades p40 y p19, los anticuerpos contra p19 inhibirían selectivamente IL-23 sin afectar a la IL-12.

Después de la liberación de citoquinas potentes tales como TNF- α o IL-1 β y la activación de las vías de NF κ B, ocurre un reclutamiento de células inflamatorias a la mucosa intestinal a través de la regulación incrementada de las moléculas de adhesión tales como la molécula de adhesión celular de la mucosa-1(MAdCAM-1) y la molécula de adhesión de célula vascular-1 (VCAM-1). Las citoquinas que regulan el incremento de la expresión de moléculas de adhesión sobre el endotelio vascular en el intestino influyen en el reclutamiento de células inflamatorias desde el torrente sanguíneo hasta la mucosa intestinal por medio de la interacción de moléculas de adhesión con los marcadores de superficie celular leucocitaria $\alpha 4\beta 7$ y $\alpha 4\beta 1$ (*Figura 2*).¹⁴ Las estrategias que buscan bloquear el marcador de superficie

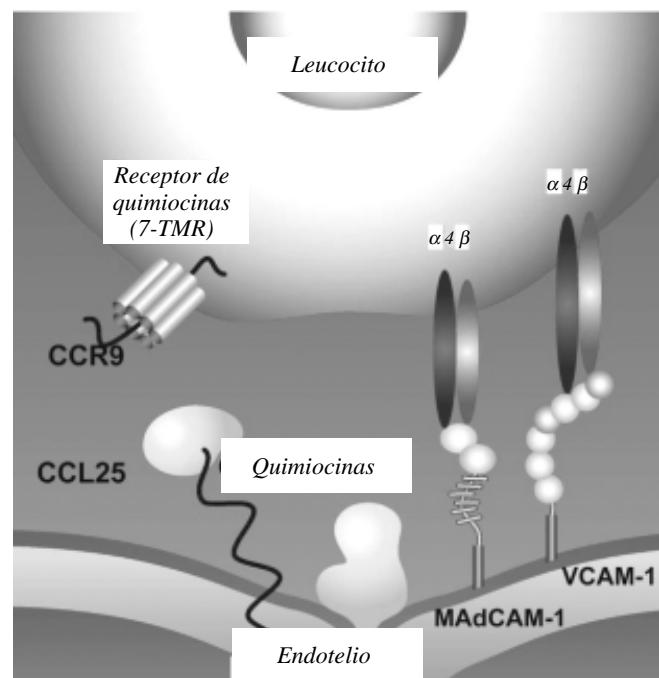


Figura 2. Molécula de adhesión y expresión de quimocina en el intestino. Leucocitos que expresan $\alpha 4\beta 7$ o $\alpha 4\beta 1$ enlazan las moléculas de adhesión MAdCAM-1 y VCAM-1. Las células epiteliales intestinales secretan CCL25, lo cual atrae químicamente a los leucocitos que expresan CCR9. Esta interacción da lugar a la activación de la integrina, con adhesión firme, y por último diapédesis de los vasos sanguíneos hacia la lámina propia.
7-TMR = receptor siete transmembrana.

leucocitaria o la molécula de adhesión en la superficie endotelial pueden inhibir el reclutamiento de linfocitos y monocitos a la mucosa intestinal. Otra manera en la cual las células inmunes salen de la circulación es a través de la acción de las quimocinas. Las células epiteliales producen CCL25, lo cual es quimoatractivo a linfocitos que expresan CCR9. En modelos animales, los antagonistas de CCR9 inhiben tanto la inflamación del intestino delgado como la del colon. En la actualidad se están llevando a cabo estudios en humanos de fase 1 y 2 con un inhibidor de molécula pequeña contra CCR9.

INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA

Hablando de manera general, la inmunidad puede ser clasificada como adaptativa o innata (*Figura 3*).¹⁵ La inmunidad adaptativa es mediada por linfocitos T y B que proliferan clonalmente en respuesta a un antígeno específico, esta respuesta requiere un par de días a través de la generación de linfocitos T y B de memoria. En contraste, el sistema inmune innato proporciona inmunidad en los primeros minutos a horas después de la in-

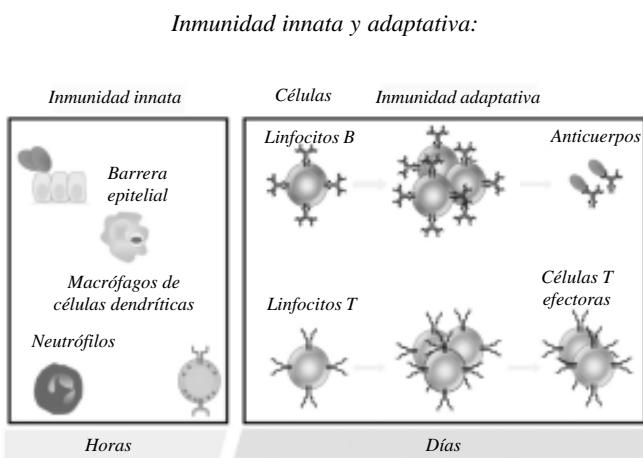


Figura 3. Las respuestas inmunes innata y adaptativa a la exposición a un antígeno exógeno. Adaptado con permiso de Abbas A, Lichtman A, Pober J. *Cellular and molecular immunology*. 4th ed. W.B. Saunders; 2000. Fig. 1.1. p. 4.¹⁵

fección. El entendimiento de la inmunidad innata aumentó dramáticamente en los 90s con el descubrimiento del grupo de proteínas del receptor tipo Toll (TLR). Se han descritos diez TLRs; estos receptores de superficie ayudan a proteger al huésped de patógenos por medio del reconocimiento de ligandos bacterianos tales como los patrones moleculares patógeno-asociados (PAMPs), los cuales son compartidos por muchos patógenos luminales. En el intestino, los TLRs están localizados en las células epiteliales, las células endoteliales, las células dendríticas, los macrófagos y otras células inmunes. La expresión de TLRs, especialmente TLR4 y TLR2, está aumentada en los macrófagos intestinales y en las células epiteliales intestinales de pacientes con EII. También, la evidencia de modelos animales de EII sugiere que la ausencia de expresión de TLR4 protege contra la colitis mediado por linfocitos Th1,¹⁶ proporcionando evidencia de que la presencia de una expresión alterada de TLR juega un papel en la patogénesis de la inflamación intestinal. La activación de TLR da lugar a una serie de eventos posteriores que culminan en la translocación nuclear de factor NF κ B, con la producción subsecuente de citoquinas proinflamatorias y por lo tanto de respuestas TH-específicas.

Las células dendríticas intestinales actúan como puente entre los sistemas inmune innato y adaptativa y son responsables de determinar si ocurre la tolerancia o la activación inmune y, si ocurre una activación, si predomina una respuesta de tipo Th1 o Th2. Las células den-

dríticas intestinales son células que presentan antígenos que se encuentran por debajo del epitelio en la lámina propia, en las placas de Peyer y los nódulos linfáticos mesentéricos. Las células dendríticas muestrean el contenido luminal directamente por medio de la extensión de proyecciones hacia el lumen intestinal entre las células epiteliales, o indirectamente por medio de las células M, que son células epiteliales especializadas que transportan antígenos luminales a los folículos linfoides intestinales y las placas de Peyer. Al muestrear el contenido luminal a través de sus TLRs de superficie, las células dendríticas expresan entonces citoquinas potentes de la variedad Th1 o Th2. Las células dendríticas exhiben motilidad en respuesta a diferentes estímulos y son capaces de migrar de la sangre periférica a la mucosa intestinal a las placas de Peyer y los nódulos linfáticos mesentéricos en respuesta a antígenos particulares. Las células dendríticas también estimulan a las células T intestinales y pueden influir en la migración linfocítica al intestino a través de la regulación incrementada de proteínas direccionales tales como CCR9 e integrina $\alpha 4\beta 7$.¹⁷ Adicionalmente, en la EII, las células dendríticas pueden jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad. En la mucosa inflamada de la EC, hay subgrupos específicos de células dendríticas que secretan muy altos niveles de TNF- α y niveles bajos de la citoquina antiinflamatoria IL-10 en respuesta a la estimulación antigénica por lipopolisacárido.¹⁸ Queda por resolverse si la manipulación terapéutica de estas subpoblaciones de células dendríticas puede ser beneficiosa en la EII.

DIRIGIENDO LA TERAPIA A LA PATOGÉNESIS DE LA EII

Nuestra visión actual del sistema inmune de la mucosa intestinal sugiere que para tratar a la EII se requiere restaurar el intrincado equilibrio de las citoquinas en competencia y/o de las células que las producen. Los métodos para controlar la inflamación intestinal mal regulada presente en la EII incluye bloquear los efectores presentes al final de la cascada inflamatoria como las citoquinas, inhibiendo la activación misma de las células T por medio de bloquear las moléculas de superficie coestimuladores, e inhibir la migración y permanencia de los leucocitos en la mucosa intestinal. La primera fase de las terapias biológicas ha utilizado los anticuerpos monoclonales para antagonizar una variedad de citoquinas Th1, con el anticuerpo monoclonal anti-TNF α infliximab siendo el agente prototípico utilizado exitosamente de manera inicial en la EC.¹⁹⁻²¹ Más recientemente, se ha

demostrado que el infliximab es casi tan eficaz para la inducción y mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerativa,²² demostrando nuevamente el traslape significativo que ocurre entre las citoquinas Th1 y Th2 en las dos condiciones. Posteriormente, se han intentado estrategias alternativas exitosas anti-TNF α para tratar a la EC, utilizando agentes con propiedades farmacocinéticas diferentes, incluyendo moléculas pegiladas más grandes tales como el certolizumab pegol (CDP 870),²³ utilizado para aumentar la vida media del fármaco y la duración de la respuesta, y agentes que se administran por rutas alternas como la vía subcutánea con el adalimumab.²⁴⁻²⁶ Este último ya está disponible comercialmente en la actualidad.

Siguiendo el éxito de infliximab, los investigadores buscaron antagonizar las citoquinas Th1 proinflamatorias en la enfermedad de Crohn, y demostraron la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el interferón gama (fontolizumab)²⁷ e IL-12.¹³ Sin embargo, el uso de estos agentes es experimental hasta el momento.

Además de antagonizar citoquinas individuales, el bloquear la activación de las células T constituye otra estrategia que se ha empleado más recientemente en pruebas clínicas de EII. Visilizumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD3 humanizado enlazador del receptor de dominio constante (no-FC) que se une al componente CD3 del complejo del receptor de células T e induce la apoptosis de las células T activadas, pero no aquellas que están en reposo. Después de demostrar su éxito en el tratamiento de la enfermedad aguda injerto-*versus*-huésped post trasplante,²⁸ el visilizumab se está probando actualmente en la colitis ulcerativa grave refractaria a esteroides como una alternativa a la colectomía. Los resultados iniciales son alentadores, aunque se requiere de datos a largo plazo para poder conocer bien el papel de este agente para esta indicación.

Una estrategia biológica alternativa es el uso de anticuerpos monoclonales antiadhesión que pueden bloquear la incorporación de linfocitos en la lámina propia del intestino, ya que los linfocitos que migran al intestino comúnmente expresan el marcador de superficie celular integrina $\alpha 4$, habitualmente en combinación con $\beta 1$ o $\beta 7$. Tales moléculas antiadhesión incluyen al natalizumab (integrina anti- $\alpha 4$), que ha demostrado su eficacia en la EC,^{29,30} y MLN-02 (integrina anti- $\alpha 4\beta 7$), que ha logrado un éxito modesto en la CU.³¹ Sin embargo, recientemente hay inquietud acerca de la seguridad de natalizumab, con el descubrimiento de varios casos de leuкоencefalopatía multifocal progresiva (PML)

asociada con el poliomavirus humano asociado al virus JC en pacientes tratados con el fármaco para la enfermedad de Crohn y la esclerosis múltiple.³² Como resultado, los ensayos clínicos utilizando este agente han sido suspendidos hasta que se establezca su seguridad.

Además de buscar la modulación inmune con terapias biológicas, el tratamiento de la EII pretende restaurar la delicada relación huésped-microbio; utilizando los antibióticos y probióticos para este propósito. Los antibióticos metronidazol y/o ciprofloxacina pueden tratar la colitis de Crohn y la ileocolitis,³³⁻³⁵ fistulas perianales³⁶ y la pouchitis,³⁷ pero no la colitis ulcerativa³⁸ (idealmente, los pacientes con enfermedad “bacterianamente sensible” serían identificados por marcadores fenotípicos como una manera de incrementar el índice de respuesta a estos agentes). El reposar el lumen intestinal con probióticos, o las llamadas “bacterias buenas,” es una estrategia ampliamente usada en la EII, hasta en un grado mayor de lo que la evidencia de ensayos clínicos apoyan su uso. Los probióticos aumentan la función de barrera, protegen contra las infecciones por especies de *Salmonella*,³⁹ aumentan la secreción de IL-10⁴⁰ y reducen la respuesta de células plasmáticas a las bacterias comensales;⁴¹ se cree que actúan cuando menos parcialmente por medio de la señalización de los receptores de tipo TLR9. Los ensayos aleatorizados controlados apoyan el uso de los probióticos para la prevención de la pouchitis aguda⁴² y en el tratamiento de las formas de pouchitis crónica y refractaria,^{43,44} pero los resultados son heterogéneos en el tratamiento de la EC^{45,46} y la CU.⁴⁷

TECNOLOGÍAS EMERGENTES

La mayor parte de la investigación mencionada hasta aquí se centra en las alteraciones en la inmunología de la mucosa que contribuye a la EII, pero están apareciendo abordajes más nuevos para dilucidar la patogénesis de la enfermedad. Estos involucran nuevas tecnologías tales como la tecnología de arreglo de microchip y la espectrometría de masa para identificar genes o proteínas expresadas en la mucosa de los pacientes con EII. El “chip de EII” de un panel de genes que se sabe están asociadas a la EII y que puede en el futuro proporcionarnos un medio para identificar genes y poder predecir los resultados de la enfermedad desde el momento del diagnóstico. Estos desarrollos también pueden hacer posible la creación de moléculas pequeñas específicas o anticuerpos monoclonales para antagonizar la función de estas proteínas específicas. Las terapias futuras en la EII

seguramente podrían incluir una combinación de agentes que manipulan el ambiente microbiano y de agentes que reajustan el termostato inmunológico. Estas terapias estarán dirigidas a empatar el fenotipo patogénico específico de enfermedad en los pacientes individuales. Los fenotipos de enfermedad individuales serán establecidos por una combinación de medios clínicos, radiológicos y endoscópicos, como se hace actualmente, pero también se obtendrán perfiles genéticos y serológicos detallados, con tecnologías futuras que quizás incluyan la evaluación de los perfiles de citoquinas individuales para cada paciente, permitiendo una evaluación más exacta del pronóstico de la enfermedad y el uso de terapias específicas para antagonizar mediadores inflamatorios específicos.

AGRADECIMIENTO

Reconocimiento de apoyo económico para María T. Abreu, M.D.: Apoyo Económico de Investigación - Centocor, Proctor and Gamble; Consultor - Abbott, Proctor and Gamble, Prometheus; Conferencista - Proctor and Gamble, Salix, Centocor, Prometheus.

REFERENCIAS

- Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124(2): 521-36.
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411(6837): 599-603.
- Watanabe T, Kitani A, Murray PJ, et al. NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nat Immunol* 2004; 5(8):800-8.
- Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123(3): 679-88.
- Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet* 2004; 36(5): 471-5.
- Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem* 2006; 52(2): 171-81.
- Arnott ID, Landers CJ, Nimmo EJ, et al. Sero-reactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with disease severity and progression, but not NOD2/CARD15 genotype. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12): 2376-84.
- Sonnenburg JL, Angenent LT, Gordon JI. Getting a grip on things: how do communities of bacterial symbionts become established in our intestine? *Nat Immunol* 2004; 5(6): 569-73.
- Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52(1): 65-70.
- Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006; 116(5): 1310-16.
- Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(2): 133-46.
- Davidson NJ, Hudak SA, Lesley RE, et al. IL-12, but not IFNgamma, plays a major role in sustaining the chronic phase of colitis in IL-10-deficient mice. *J Immunol* 1998; 161(6): 3143-9.
- Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 351(20): 2069-79.
- van Assche G, Rutgeerts P. Antidiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8(4): 291-300.
- Abbas A, Lichtman A, Pober J. Cellular and molecular immunology. 4th ed. W.B. Saunders; 2000. Innate and adaptive immunity. Fig. 1.1, p. 4.
- Kobayashi M, Kweon MN, Kuwata H, et al. Toll-like receptor-dependent production of IL-12p40 causes chronic enterocolitis in myeloid cell-specific Stat3-deficient mice. *J Clin Invest* 2003; 111(9): 1297-1308.
- Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996; 272(5258): 60-6.
- de Baey A, Mende I, Baretton G, et al. A subset of human dendritic cells in the T cell area of mucosa-associated lymphoid tissue with a high potential to produce TNF-alpha. *J Immunol* 2003; 170(10): 5089-94.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(15): 1029-35.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340(18): 1398-1405.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9317): 1541-9.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353(23): 2462-76.
- Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129(3): 807-18.
- Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV Jr, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(10): 1984-9.
- Youdim A, Vasilakas EA, Targan SR, et al. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(4): 333-8.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130(2): 323-33; quiz 591.
- Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S, et al. Fontolizumab, a humanized anti-interferon {gamma} antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55(8): 1131-7.
- Carpenter PA, Appelbaum FR, Corey L, et al. A humanized non- FcR-binding anti-CD3 antibody, visilizumab, for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Blood* 2002; 99(8): 2712-19.
- Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353(18): 1912-25.
- Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(1): 24-32.
- Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2499-507.
- Van Assche G, van Ranst M, Sciot R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353(4): 362-8.
- Arnold GL, Beaves MR, Pryjdn VO, et al. Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002. 8(1): 10-15.
- Greenbloom SL, Steinhart AH, Greenberg GR. Combination ciprofloxacin and metronidazole for active Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1998; 12(1): 53-6.
- Sutherland L, Singleton J, Sessions J, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32(9): 1071-5.

36. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(11-12): 1113-20.
37. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7(4): 301-5.
38. Mantzaris GJ, Archavlis E, Christoforidis P, et al. A prospective randomized controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(3): 454-6.
39. Madsen K, Cornish A, Soper P, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001; 121(3): 580-91.
40. Pathmakanthan S, Li CK, Cowie J, et al. Lactobacillus plantarum 299v: beneficial in vitro immunomodulation in cells extracted from inflamed human colon. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(2): 166-73.
41. Shiba T, Aiba Y, Ishikawa H, et al. The suppressive effect of bifidobacteria on *Bacteroides vulgatus*, a putative pathogenic microbe in inflammatory bowel disease. *Microbiol Immunol* 2003; 47(6): 371-8.
42. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124(5): 1202-9.
43. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119(2): 305-9.
44. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53(1): 108-14.
45. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(9): 833-9.
46. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45(7): 1462-4.
47. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(6): 697-8.
48. Abreu MT, Ardití M. Innate immunity and toll-like receptors: clinical implications of basic science research. *J Pediatr* 2004; 144(4): 421-9.

Fe de erratas

Al volumen 72, número 1, enero-marzo de 2007

En el Contents, página 4, en el título que corresponde a la página 34 donde

Dice:

Efficacy of absorbance ratio of ELISA for hepatitis C virus of 3th generation in the prediction of viremia evaluated by PCR

Isidro Vázquez-Ávila,
Jorge Manuel Vera-Peralta,
José Álvarez-Nemegyei,
Otilia Rodríguez-Carvajal

Debe decir:

Efficacy of absorbance ratio of ELISA **antibodies** for hepatitis C virus of 3th generation in the prediction of viremia evaluated by PCR

Isidro Vázquez-Ávila,
Jorge Manuel Vera-Peralta,
José Álvarez-Nemegyei,
Otilia Rodríguez-Carvajal