

Citocinas en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal



Alberto José León^a, José Antonio Garrote^{a,b} y Eduardo Arranz^a

^aÁreas de Pediatría e Inmunología. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid. Valladolid.

^bUnidad de Investigación. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se debe a una respuesta exagerada frente a la flora bacteriana en la mucosa intestinal, en la que intervienen factores ambientales y genéticos. Los linfocitos T actúan tanto en el origen como en el mantenimiento de la EII, y su patrón de citocinas es diferente en la enfermedad de Crohn, con predominio de citocinas Th1, y en la CU, donde el perfil es Th2. Una vez iniciado el proceso inflamatorio, el balance entre citocinas proinflamatorias y reguladoras determina el grado de afectación y la forma de presentación de la enfermedad. El conocimiento en los mecanismos inmunológicos que intervienen en la EII, ha abierto nuevas líneas de trabajo con fines terapéuticos como son: la neutralización de citocinas proinflamatorias mediante anticuerpos y la administración de citocinas antiinflamatorias, que se encuentran en diferentes fases de investigación.

Palabras clave: Citocinas. Linfocitos T. Enfermedad inflamatoria intestinal.

Cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases

Inflammatory bowel disease (IBD) is produced by an exaggerated response to bacterial flora within the intestinal mucous, in which both environmental and genetic factors are involved. T lymphocytes are involved during the genesis and maintenance of IBD, and their cytokine profile in Crohn's disease (mostly Th1 cytokines) is different from that in ulcerative colitis (mainly Th2 cytokines). After the inflammatory response has been established, the balance between proinflammatory and regulatory cytokines determines the degree of mucosal damage and the form of presentation. A deeper knowledge of the immunological mechanisms involved in IBD has opened new research lines aimed to the development of new therapies such as the neutralization of proinflammatory cytokines with antibodies and the administration of antiinflammatory cytokines, which are currently at different stages of research.

Key words: Cytokines. T lymphocytes. Inflammatory bowel diseases.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno caracterizado por una inflamación crónica del tracto intestinal que evoluciona de modo recurrente en forma de brotes y que se manifiesta como una o dos entidades clínicas normalmente distintas, colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC), aunque a veces se expresan de forma solapada. La primera afecta al colon y es una enfermedad ulcerati-

va superficial, mientras que la segunda es una enfermedad transmural de carácter granulomatoso que tiene predilección por el íleon terminal y el colon, aunque puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo¹. Ambas formas pueden asociarse con manifestaciones extraintestinales prominentes, como fiebre, pérdida de peso, retraso en el crecimiento, artralgias o artritis, lesiones mucocutáneas y una mayor incidencia de cáncer gastrointestinal, que se da especialmente en la CU². Además, estas enfermedades se presentan relativamente pronto en individuos jóvenes y persisten durante largos períodos, afectando de forma importante a la calidad de vida y aumentando la morbimortalidad. La EC y la CU podrían considerarse como síndromes heterogéneos que expresan un fenotipo clínico-patológico similar, y comparten determinados factores de riesgo genéticos y ambientales, pero difieren en otros³.

Causas de la enfermedad inflamatoria intestinal

Los datos experimentales y observacionales indican que la inflamación intestinal surge de una reacción inmunitaria anormal a la flora bacteriana en el intestino de personas genéticamente susceptibles (fig. 1)⁴. Sin embargo, la utilidad probada de los antibióticos en determinados grupos de pacientes con EC⁵, frente a su limitada eficacia en la CU, indica que el papel que desempeña la flora en los dos tipos de inflamaciones puede ser diferente⁶. Aunque no pueden excluirse patógenos específicos, el origen de la enfermedad no puede explicarse únicamente por la acción de ciertos microorganismos en el sentido tradicional de una infección entérica³. El estudio en las interacciones huésped-flora se ve frenado por los vacíos en el conocimiento de la flora normal, ya que al menos la mitad de las especies de bacterias de la flora no se puede cultivar y los estudios que muestran posibles cambios cualitativos son inconsistentes o contradictorios⁷. Diversos elementos en el medio ambiente podrían afectar al desarrollo del sistema inmunitario de la mucosa gastrointestinal y a la composición de la microflora, como por ejemplo, una mayor higiene, el consumo de comida no estéril fermentada, la vacunación y la edad de la primera exposición a patógenos intestinales³. El descenso en la frecuencia de infecciones por helmintos observada en el mundo más desarrollado forma parte de esta hipótesis de la higiene, y se ha asociado mecanísticamente con el aumento en la prevalencia de la EC⁸. Otro factor relacionado con el modo de vida y que influye decisivamente en la patogenia de la EII es el estrés, que hasta el 40% de los pacientes con CU lo sufre⁹. Además de la influencia del medio ambiente, diversos factores genéticos aumentan el riesgo de desarrollar EII, y éstos resultan más importantes en la EC que en la CU, como demuestra la mayor concordancia en gemelos homocigotos encontrada en la primera (44-50%) con respecto a la segunda (6-14%)^{10,11}. Ambos trastornos comparten algunos genes de susceptibilidad, mientras que otros son especifi-

El trabajo en nuestro laboratorio está financiado con ayudas del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad (PI020895, 02/3068), Junta de Castilla y León (VA057/04), becas de Formación de Personal Investigador de la Junta de Castilla y León (O.C.-14/11/03-O.R.-26/01/0), y Sweden Diagnostics afiliada a Pharmacia Diagnostics.

Correspondencia: Dr. E. Arranz.
Áreas de Pediatría e Inmunología. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid.
Ramón y Cajal, 7. 47005 Valladolid. España.
Correo electrónico: earranz@med.uva.es

Recibido el 10-11-2005; aceptado para su publicación el 16-12-2005.

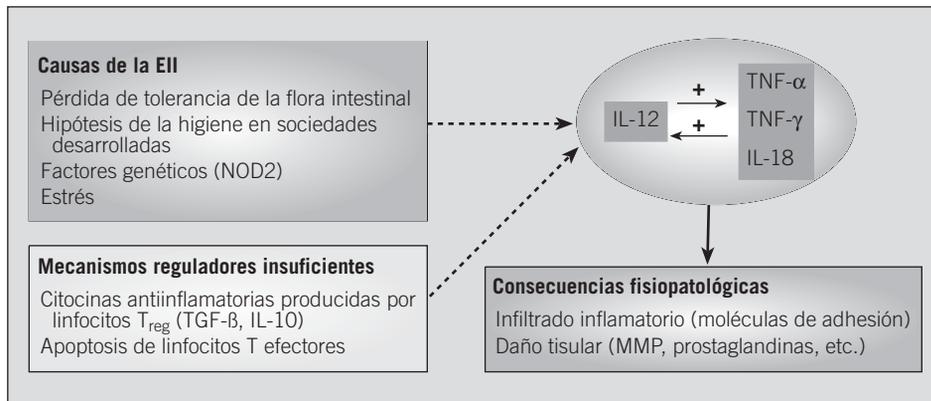


Fig. 1. Los factores ambientales y genéticos, junto con un déficit en los mecanismos reguladores, desencadenan la EII. Varias citocinas proinflamatorias actúan de forma sinérgica induciendo el infiltrado inflamatorio y el daño tisular. EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IL: interleucina; IFN-γ: interferón gamma; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; Treg: linfocitos T reguladores; TGF-β: factor transformador del crecimiento beta; MMP: metaloproteinasas.

cos de la EC o de la CU y determinan factores como la gravedad¹², forma de presentación¹³ y el grado de respuesta al tratamiento con glucocorticoides¹⁴. De todos los genes estudiados hasta el momento, el NOD2 es el que presenta una mayor asociación con la EC, aunque también se han realizado estudios en los genes del HLA (anticuerpos leucocitarios humanos) y del antagonista del receptor de la interleucina 1 (IL-1-Ra), entre otros³.

Inicio de la enfermedad: activación de las células T de la mucosa

En el hombre, la respuesta inmunitaria normal del intestino está dirigida hacia la vía Th1¹⁵, aunque probablemente esto puede variar dependiendo de la implicación de otros factores genéticos y ambientales, incluida la composición de la flora³. En condiciones normales, la actividad inflamatoria está regulada por el balance de citocinas producidas por los linfocitos T de la lámina propia mucosa con actividad proinflamatoria, como el interferón gamma (IFN-γ), el factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha*, TNF-α) y la interleucina (IL) 4, así como sus contrapartidas de moléculas antiinflamatorias, factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor beta*, TGF-β) e IL-10, de tal forma que se orquesta una respuesta eficaz frente a las agresiones en el ámbito local, al tiempo que se mantiene el nivel de actividad inflamatoria dentro de los valores fisiológicos¹⁶.

Los linfocitos T de la lámina propia, que son en último término la causa de la regulación de la inflamación intestinal, se encuentran en la EII en un elevado grado de activación y presentan una mayor resistencia a la apoptosis, lo que conduce a una acumulación local de células T y a la perpetua-

ción de la respuesta inflamatoria¹⁷. Esta resistencia se ha atribuido a la IL-6, ya que estimula la cascada de expresión de genes de acción antiapoptótica en células T del intestino¹⁸. En cuanto a la población de células T CD8+ aislada de la lámina propia, que es comúnmente considerada como citotóxica, no presenta un alto grado de activación en la EII, como demuestra el hecho de que el nivel de expresión de perforina es semejante al encontrado en los controles sanos¹⁹. Por el contrario, en la EII se encuentran presentes poblaciones CD4+ con acción citotóxica, situación que sólo se encuentra en situaciones patológicas y no en condiciones normales. El efecto citotóxico de estas poblaciones CD4+ tiene importancia por las interacciones que éstas mantienen con las células que presentan el antígeno, y que podría ocasionar un daño directo en determinadas poblaciones, como los enterocitos¹⁹.

Hay poblaciones de linfocitos T reguladores encargados de suprimir la respuesta de otras poblaciones de linfocitos T efectores mediante la producción de citocinas de acción supresora²⁰. Se ha visto que las poblaciones de células CD4+CD25 (*Bright*) de la lámina propia ejercen una función supresora en la proliferación y la producción de citocinas de otros linfocitos T. A pesar del aumento de estas poblaciones supresoras en la lámina propia de pacientes con EC, el efecto de estas células podría no ser suficiente para controlar la inflamación²¹.

Además de un mayor nivel de activación, los linfocitos T presentes en la lámina propia en pacientes con EII producen diferentes perfiles de citocinas, lo que conduce en último término a la activación de mecanismos fisiopatológicos diferentes. Según Fuss et al²², los linfocitos T de la lámina propia activados *in vitro* ofrecen una respuesta distinta según procedan de pacientes con EC o CU^{19,22-25} (tabla 1): en

TABLA 1

Resumen de los estudios más relevantes sobre el perfil de citocinas producido por linfocitos T de la lámina propia procedentes de biopsias de intestino, tanto en pacientes con enfermedad de Crohn como de colitis ulcerosa*

Referencia	Estimulación	Población celular estudiada	Expresión de citocinas (respecto controles)
Agnholt y Kaitoft ²³	IL-12, superantígeno	Células T de LP cultivo con IL-2 + IL-4	Crohn: ↑IFN-γ, ↑TNF-α, ↑IL-10
Fuss et al ²²	Vía CD2/CD28	Células T de LP	Crohn: ↑IFN-γ, ↓IL-2, ↓IL-4, ↓IL-5 CU: ↑IL-5, = IFN-γ, ↓IL-4
Parronchi et al ²⁴	PMA+ anti-CD3	Clones derivados de células T de LP	Crohn: IFN-γ muy frecuente, poco IL-4 CU y control: en bastantes clones simultáneamente IFN-γ e IL-4
Van Damme et al ²⁵	PHA-ionomicina	Células T de LP	Crohn: ↓IFN-γ, ↓IL-2 CU: ↓IFN-γ, ↓IL-2
Mariani et al ¹⁹	PMA + anti-CD3	Células T de LP	Crohn: ↑IFN-γ, = IL-2, ↓IL-4, ↑TNF-α n.d. IL-5

CU: colitis ulcerosa; IL: interleucina; LP: lámina propia; IFN-γ: interferón gamma; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; PMA: *phorbol myristate acetate*; PHA: fitohemaglutinina. *Algunas diferencias en los resultados pueden deberse a las distintas aproximaciones experimentales utilizadas.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3803076>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3803076>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)