

TEMA 1. ACTUALIZACIÓN FISIOPATOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

María Gómez García

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

1. Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad compleja, que incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), cuyo desarrollo requiere la interacción entre factores ambientales y la flora gastrointestinal en un individuo genéticamente susceptible.

Dentro de los factores genéticos actualmente conocidos, tienen relevancia los relacionados con la inmunidad innata y con la barrera epitelial, que se tratarán en el capítulo 3. Los factores ambientales como el tabaco, las infecciones gastrointestinales y los AINE desempeñan probablemente un rol iniciador o modificador de la enfermedad. Por último, la flora gastrointestinal ejerce un papel clave pues, sin ésta, no se desarrolla la enfermedad¹⁻³.

2. Genética: se desarrolla en el capítulo 3

3. Flora y factores ambientales

3.1 Flora gastrointestinal:

El tracto gastrointestinal se encuentra poblado por una rica flora microbiana con diferentes tipos y concentraciones de bacterias que aumentan de forma progresiva desde los tramos altos hasta el intestino delgado y grueso. Ya que las bacterias intestinales son fundamentales para la vida, debe de existir un equilibrio entre una cantidad masiva de microorganismos y el sistema inmunológico local que se traduce en un estado de "inflamación fisiológica" necesario para la protección contra agentes potencialmente dañinos que puedan alcanzar la luz intestinal⁴. Este equilibrio inmunológico comienza de forma temprana en la vida, cuando las células inmunes de la mucosa reconocen por primera vez los múltiples componentes de la flora microbiana normal y establecen un estado de tolerancia hacia ella que, bajo circunstancias normales, prolonga a lo largo de toda la vida (tolerancia inmune)⁵.

3.2. Factores ambientales:

3.2.1. Tabaco: la aparición de la EC se asocia al hábito tabáquico, de forma que los pacientes fumadores activos tienen un riesgo dos veces mayor que los no fumadores de padecer la enfermedad. Además, mantener el hábito tabá-

quico se asocia a un mayor riesgo de recidiva, mayor tasa de cirugía y de recurrencia postquirúrgica y necesidad incrementada del uso de corticoides e inmunosupresores, así como de progresión del fenotipo inflamatorio al fistulizante o estenotante, mientras que dejar de fumar tiene un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad; en cambio, en la CU se observa una asociación negativa entre el hábito tabáquico y la posibilidad de desarrollar la enfermedad^{6,7}. La nicotina actuaría por un mecanismo inmunosupresor no bien conocido, afectando la función de los linfocitos, macrófagos y células dendríticas, no estando claro por qué resulta beneficiosa en la CU y tremendamente perjudicial en la EC

3.2.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): se ha sugerido que el consumo de AINE puede desencadenar brotes de actividad en los pacientes con EII. Los pacientes con EC y CU no activa que consumen AINE no selectivos durante cuatro semanas, tienen entre un 17 y un 28% de posibilidad de presentar una recaída clínica. Los metabolitos del ácido araquidónico sintetizados por las ciclooxigenasas (COX) 1 y 2 controlan diversas funciones en el tracto digestivo: la COX-1 modula la producción de moco y la secreción de bicarbonato y la COX-2 modula la proliferación epitelial e inhibe la adherencia leucocitaria. La PGE2 es producida en forma constitutiva por las células estromales de la lámina propia, aumentando la IL-10 de las células dendríticas, lo que armoniza la respuesta inmune hacia un tipo preferentemente Th2. Por tanto, la inhibición de una o ambas isoenzimas puede causar o retrasar la cicatrización de lesiones a lo largo del tracto digestivo y condicionar la respuesta inmune, sobre todo en un individuo genéticamente dispuesto al daño de la mucosa⁸.

3.2.3. Infecciones gastrointestinales: las infecciones del tracto digestivo se asocian con una mayor posibilidad de desarrollar EII. Después de un episodio de gastroenteritis existe un riesgo relativo (RR) mayor de desarrollar EII que es mayor para la EC (RR 4.1) especialmente durante el año siguiente a la infección (RR 6.6). Desde el punto de vista fisiopatológico, los microorganismos patógenos poseen diversos mecanismos de invasión de la mucosa intestinal y alteración de la inmunidad que, en un individuo genéticamente susceptible, pueden desencadenar un proceso inflamatorio local.

4. Inmunidad innata

El sistema inmune innato es aquella porción del sistema inmune encargada de una respuesta rápida frente a una agresión, así como de coordinar la respuesta inmune adquirida (humoral y celular) y mantener la inmunotolerancia frente a la flora y nutrientes. Para ello cuenta con un componente celular integrado por la barrera mucosa epitelial (enterocitos, células de Paneth, células troncales, células M), células dendríticas, macrófagos, células B y tejido linfóide asociado a la mucosa (MALT). También cuenta con barreras como el moco, péptidos antimicrobianos como las defensinas y el peristaltismo. Todos ellos, de forma coordinada, mediante los receptores de inmunidad innata, generarán una respuesta inflamatoria ante una señal de peligro o, si el microambiente no presenta alteración significativa, generarán señales de inmunotolerancia¹.

4.1 Receptores de inmunidad innata:

Los receptores de la inmunidad innata pertenecen a varias familias proteicas (receptores Toll Like (TLR), NOD, proteínas de unión a péptidoglicano, lectinas-C, receptores Fc y otros) que reconocen estructuras conservadas de los microorganismos (lipopolisacáridos, péptidoglicano, ADN y ARN viral, etc.).

4.1.1. Las células dendríticas y los receptores Toll Like (TLR): las células dendríticas de la mucosa son de las primeras en entrar en contacto con las bacterias intestinales, existiendo varios subtipos diferentes en el intestino y en los ganglios mesentéricos, cuya función es reconocer las bacterias intestinales, usando una serie de receptores de reconocimiento de patrones, siendo los más conocidos los TLR, que también se expresan en varias células presentadoras de antígenos (CPA) y epiteliales⁹. Hasta este momento se han descrito 12 TLR, cuyo homólogo o heterodímero se une a diferentes productos bacterianos que parecen esenciales para el reconocimiento de la flora microbiana comensal y la homeostasis intestinal, además de estar implicados en las vías de señalización intestinales, tanto en la salud como en la enfermedad¹⁰.

Se han descrito algunas alteraciones de la expresión de los TLR en la EII: el TLR-3 presenta una expresión reducida en las células epiteliales intestinales de la EC, pero no de la CU, mientras que el TLR-4 tiene una expresión fuertemente aumentada tanto en EC como en CU¹¹. También se han comunicado múltiples polimorfismos genéticos de varios TLR asociados con la EII, incluyendo el TLR-1, -2, -3, -4 y -6¹².

4.1.2. Receptores NOD: los receptores NOD1 o CARD4 y NOD2 o CARD15 pertenecen a la familia CATERPILLER (CARD, transcription enhancer, R (purine) binding, pyrin, lots of leucine repeats) y se caracterizan estructuralmente por presentar tres dominios: uno aminoterminal efector, que activa distintos factores de transcripción nuclear (NF- κ B, AP-1 y Elk 1) y modula la expresión de genes de la respuesta inflamatoria y apoptosis; otro, central (NOD) regulador, y el tercero, carboxiterminal, rico en leucinas (LRR) e implicado en el reconocimiento del ligando¹³. Ambos receptores (NOD1 y NOD2) son intracelulares: el NOD1 tiene una distribución ubicua, mientras que NOD2 se expresa constitutivamente en las células mielomonocíticas, células dendríticas y células de Paneth y, de forma inducible, en el epitelio intestinal. Su estimulación induce la secreción de múltiples mediadores inflamatorios que modularán la respuesta inflamatoria; en las

células de Paneth, el receptor NOD2 está implicado en la secreción de péptidos antibióticos (defensinas)¹³. Los polimorfismos del gen NOD2 (R702W, G908R y el 1007fs) confieren a los individuos portadores de un alelo un riesgo relativo para desarrollar la enfermedad de Crohn entre dos y cuatro veces mayor que el de la población general y, cuando son homocigotos o heterocigotos compuestos, un riesgo relativo entre quince y cuarenta veces superior¹⁴.

Los pacientes con afectación ileal tienen una expresión disminuida de las α defensinas (HD5 y HD6) en las células de Paneth en comparación con los controles sanos; estas diferencias son más marcadas en los pacientes portadores de alguno de los polimorfismos del gen NOD2 y sobre todo para los homocigotos del polimorfismo 1007fs.

4.1.3. Células epiteliales: la barrera que nos separa de la luz intestinal está compuesta mayoritariamente por enterocitos, que junto a otros tipos celulares (células troncales, células de Paneth, enterocromafines, células M, linfocitos intraepiteliales y células dendríticas), se encargan de desempeñar diversas funciones de la mucosa gastrointestinal: barrera, regeneración, absorción, secreción, defensa e inmunotolerancia. En pacientes afectados de EC y en sus familiares se ha encontrado un aumento en la permeabilidad epitelial; recientemente se ha descrito una alteración en las uniones fuertes en los pacientes con EC inactiva, que podría permitir el paso de antígenos desde la luz intestinal a la mucosa, activando así el sistema inmune y perdiendo la tolerancia oral¹⁵. En los pacientes con EII, las células epiteliales de zonas afectas y sanas activan linfocitos CD4, a diferencia de los controles sanos, que normalmente activan linfocitos CD8 supresores. Estos linfocitos CD8 suprimen la producción de inmunoglobulinas, sugiriendo todo ello la existencia de un defecto generalizado del epitelio en la regulación de la homeostasis inmune.

4.1.4. Macrófagos: son células del sistema inmune con un papel importante en la homeostasis de la mucosa gastrointestinal. A diferencia de los monocitos, poseen un fenotipo no inflamatorio (no producen interleucinas proinflamatorias) y tampoco actúan como células presentadoras de antígenos, pero mantienen su capacidad fagocítica y bactericida; controlan así localmente la invasión de microorganismos en la mucosa. Este fenotipo es determinado en parte por factores solubles, principalmente el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) derivado de mastocitos y células epiteliales; además, tienen un papel importante en la regeneración del epitelio a nivel de las criptas. En los pacientes con EII, los macrófagos de la lámina propia tienen un fenotipo inflamatorio, secretan interleucinas proinflamatorias y expresan moléculas de coestimulación como CD80 y CD86 en su superficie, lo que ayuda a perpetuar y aumentar la respuesta inflamatoria a nivel local¹.

4.1.5 Defecto sistémico: los pacientes afectados de EC poseen un defecto sistémico de la inmunidad innata (incapacidad de iniciar una respuesta inflamatoria aguda frente a una lesión), que los predispone a desarrollar la enfermedad. Sobre este defecto, otros polimorfismos ejercerían un papel modulador, como el caso de los polimorfismos del gen NOD2 que favorecen la localización ileal y el fenotipo estenosante, así como una mayor necesidad de cirugía¹⁶.

5. Inmunidad adquirida

La respuesta inmune adaptativa, y más concretamente las células T, juegan un papel importante en el desarrollo de la EII. En modelos experimentales se ha demostrado que el proceso inflamatorio puede estar condicionado por un exceso de la función T efectora o por una deficiente función T reguladora¹⁷.

Existe un consenso razonable en cuanto a que la mucosa de pacientes con EC establecida está dominada por linfocitos CD4+ con fenotipo Th1, caracterizados por la producción de IFN- γ e IL-2¹⁸. La IL-12 y la IL-18 parecen las citoquinas principalmente responsables de la polarización a Th1, si bien la IL-21 puede ser también importante¹⁹. Por el contrario, en la CU, la mucosa estaría dominada por linfocitos CD4+ con fenotipo Th2, si bien algo atípico, caracterizado por la producción de TGF- β e IL-5, pero no IL-4²⁰. Investigaciones más recientes apuntan a la IL-13 secretada por células NK T no clásicas como posible responsable del daño epitelial en la CU²⁰.

En cuanto a un posible déficit de mecanismos reguladores, se ha apuntado que la inflamación mucosa puede ser resultado de una pérdida de la tolerancia de células T a la microflora, o de la disfunción de alguno de los compartimentos de células T reguladoras (CD4+CD25+, Tr1, CD8 supresoras) que se han visto podrían participar en la homeostasis de la mucosa^{17, 21}. Por otro lado, la apoptosis de las células T de la lámina propia parece ser crítica en la modulación de la respuesta inmune mucosa y en la eliminación de los clones reactivos, por lo que defectos de apoptosis pueden ser claves para la acumulación inapropiada de células T y la perpetuación de la inflamación crónica de la mucosa en la EII^{22, 23}. De hecho, el mecanismo por el cual el infliximab, la sulfasalazina y la azatioprina ejercen su acción beneficiosa consiste, en gran parte, en la inducción de muerte de células T activadas de la lámina propia²².

BIBLIOGRAFÍA

- Correa I, Sans M: Fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal: conceptos actuales. En: *Enfermedad inflamatoria intestinal. Avances en Patología Digestiva 2*. Ed: J. Balanzó. Edita ICG Marge, SL. Barcelona 2006. p. 17-34.
- Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev* 2005; 206: 296-305.
- Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev* 2005; 206: 277-295.
- Fiocchi C. The normal intestinal mucosa: A state of "controlled inflammation". In: Targan SR, Shanahan F, editors. *Inflammatory bowel disease. From bench to bedside*. 2ª ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2003. p. 101-120.
- Ogawa H, Fukushima K, Sasaki I, Matsuno S. Identification of genes involved in mucosal defense and inflammation associated with normal enteric bacteria. *Am J Physiol* 2000; 279: G 492-499.
- Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120: 1093-1099.
- Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 848-859.
- Harizi H, Gualde N. The impact of eicosanoids on the crosstalk between innate and adaptive immunity: the key roles of dendritic cells. *Tissue Antigens* 2005; 65: 507-514.
- Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 331-341.
- Van Heel DA, Gosh S, Butler M, et al. Muramyl dipeptide and toll-like receptor sensitivity in NOD2-associated Crohn's disease. *Lancet* 2005; 365: 1794-1796.
- Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000; 68: 7010-7117.
- Pierik M, Joossens S, van Steen K, et al. Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms influence disease extension in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1-8.
- Ting JP, Davis BK. CATERPILLER: a novel gene family important in immunity, cell death, and disease. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 387-414.
- Economou M, Trikalinos TA, Loyson KT, et al. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a misanalysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2393-2404.
- Peeters M, Geypens B, Claus D, et al. Clustering of increased small intestinal permeability in families with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 802-807.
- Álvarez-Lobos M, Aróstegui JI, Sans M, et al. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to structuring disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005; 24: 693-700.
- Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunol* 2003; 3: 521-533.
- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-429.
- Gordon JN, Sabatino AD, Macdonald TT. The pathophysiologic rationales for biological therapies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 431-437.
- Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1490-1497.
- Coombes JL, Robinson NJ, Maloy KJ, et al. Regulatory T cells and intestinal homeostasis. *Immunol Rev* 2005; 204: 184-194.
- Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. T cell apoptosis and inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 1556-1558.
- Neurath MF, Finotto S, Fuss I, et al. Regulation of T-cell apoptosis in inflammatory bowel disease: to die or not to die, that is the mucosal question. *Trends Immunol* 2001; 22: 21-26.