

Terapias biológicas en la enfermedad inflamatoria intestinal

E. Ricart

Servicio de Patología Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades inflamatorias crónicas que afectan al tracto gastrointestinal. El tratamiento médico clásico de estas enfermedades incluye mesalazina, corticoides e inmunosupresores como la azatioprina, el metotrexato o la ciclosporina. En la última década se ha producido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos de inflamación crónica que ha permitido desarrollar una serie de moléculas biológicas que actúan de forma específica sobre vías inflamatorias determinadas.

Los datos obtenidos a partir de modelos con enfermedad inflamatoria intestinal tanto experimentales como humanos apuntan a que la respuesta inmunológica en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa es distinta. Así, se considera que la respuesta inmunológica en la enfermedad de Crohn es de tipo Th1. Este tipo de respuesta se caracteriza por expresión de interferón γ , interleucina (IL) 2, IL-12 e IL-18^{1,2}, seguida de la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral

(TNF) e IL-1 β , y finalmente de NF- κ B^{3,4}. En la colitis ulcerosa, en cambio, se produce una respuesta inmunológica tipo Th2 modificada asociada a una menor respuesta Th1^{1,2}. La respuesta Th2 se caracteriza por la expresión de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13^{1,2,5}. Todas estas citocinas, las vías sobre las que actúan y los diferentes tipos de linfocitos T constituyen objetivos potenciales para el desarrollo de tratamientos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. Algunos agentes biotecnológicos ya han demostrado su eficacia o ineficacia en la clínica práctica y muchos otros están siendo evaluados en la actualidad (tabla I)⁶.

Los agentes biológicos que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Crohn en estudios controlados incluyen los anticuerpos monoclonales anti-TNF, infliximab⁷⁻⁹ y CDP571¹⁰, y los anticuerpos anti- α 4 integrina (natalizumab)¹¹. En cambio, han demostrado ser ineficaces en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal la IL-10^{12,13}, la IL-11¹⁴, la molécula ISIS-2302

TABLA I. Terapias biológicas evaluadas en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU)⁶

Molécula	Indicación	Fase de investigación
Dirigidas contra TNF		
Infliximab	EC/CU	Fase IV/fase II-III
CDP-571	EC/CU	Fase III/fase IIa
Etanercept	EC	Fase II
Onercept	EC	Fase II
CNI-1493 ^a	EC	Fase II
Talidomida	EC	Fase IIa
Dirigidas contra la circulación de linfocitos		
Natalizumab	EC/CU	Fase III/fase IIa
LDP-2 ^b	EC/CU	Fase II/fase II
Isis 2302	EC/CU	Fase III/fase II
Diferenciación de linfocitos T CD4		
Anticuerpos antiinterferón γ	EC	Fase II
Anticuerpos antirreceptor IL-2	CU	Fase IIa
Anticuerpos anti-IL-12	EC	Fase II
IL-10	EC/CU	Fase III/fase II
Miscelánea		
Leucocitoaféresis	EC/CU	
Interferón β -1a	EC/CU	Fase II/fase II
GM-CSF ^c	EC	Fase II
EGF ^d	CU	Fase II
Repifermina ^e	CU	Fase II
IL-11	EC	Fase III
Anticuerpos anti-CD40	EC	Fase II

^aInhibidor MAP-kinasa; ^banticuerpos anti- α 4 β 7 integrina; ^cfactor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; ^dfactor de crecimiento epidérmico; ^efactor 2 de crecimiento de queratinocitos.

(oligonucleótido antisentido anti-ICAM-1)¹⁵ y el etanercept¹⁶.

Además del avance en el conocimiento sobre la inflamación e inmunología, la reciente descripción del primer gen de susceptibilidad en la enfermedad de Crohn, *NOD2*¹⁷, abre nuevas expectativas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Otras aproximaciones incluyen la eliminación de células inflamatorias mediante leucocitoaféresis¹⁸ o la reducción de la carga antigénica mediante probióticos^{19,20}.

BIBLIOGRAFÍA

- McDonald TT, Monteleone G, Pender SL. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 2000;51:2-9.
- Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 2000;51:289-98.
- Van Deventer SJ. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut* 1997;40:443-8.
- Neurath MF, Becker C, Barbulescu K. Role of NF-kappaB in immune and inflammatory responses in the gut. *Gut* 1998;43:856-60.
- Schreiber S. Interleukin-10 in the intestine. *Gut* 1997;41:274-5.
- Sandborn WJ, Targan SR. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:1592-608.
- Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezaan RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Present DH, Sutherland LR, Kamm MA, et al. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;120:1330-8.
- Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, Allison MC, Srivastava ED, Fouweather MG, et al. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha4 integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;121:268-74.
- Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, Rutgeerts P, Schreiber S, Wild G, et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:1473-82.
- Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, Wild G, Williams CN, Nikolaus S, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:1461-72.
- Sands BE, Winston BD, Salzberg B, Sufdi M, Barish C, Wruble L, et al. Randomized controlled trial of recombinant human interleukin 11 in patients with active Crohn's disease. *Aliment pharmacol Ther* 2002;16:399-406.
- Schreiber S, Nikolaus S, Malchow H, Kruis W, Lochs H, Raedler A, et al. Absence of efficacy of subcutaneous antisense ICAM-1 treatment of chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;120:1339-46.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-94.
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
- Kashiwagi N, Sugimura K, Koiwai H, Yamamoto H, Yoshikawa T, Saniabadi AR, et al. Immunomodulatory effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis as a treatment for patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2002;47:1334-41.
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9.
- Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, Venturi A, Palmonari V, Morselli C, et al. Probiotics: role in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2002;34(Suppl 2):58-62.