

Enfermedad de Crohn

FISIOPATOLOGÍA

AVANCES DIAGNÓSTICO pág. 324

TRATAMIENTO pág. 331

ENFERMEDAD PERIANAL pág. 338

NATALIA BORRUEL
Y FRANCISCO GUARNER

Unidad de Investigación de
Aparato Digestivo. Hospital
General Universitario Vall
d'Hebron. Barcelona. España.

Fisiopatología de la enfermedad de Crohn

Puntos clave

Diferentes mutaciones en un gen del locus IBD1 en el cromosoma 16, el NOD2 (CARD15), confieren un aumento en la susceptibilidad para la enfermedad de Crohn.

Los datos de la investigación en pacientes y en modelos animales sugieren la existencia de una alteración global en la interacción y reconocimiento huésped-bacteria.

La alteración en el reconocimiento de la propia flora conduce a una situación de activación no controlada de los linfocitos T con la liberación de citocinas (TNF- α) que estimulan procesos de destrucción tisular y amplifican la respuesta inflamatoria.

Por tanto, en la enfermedad de Crohn, la inflamación intestinal se produce a partir de una reactividad anormal de los linfocitos T a la flora bacteriana entérica en individuos genéticamente susceptibles.

La enfermedad de Crohn es una entidad compleja cuya etiología es aún desconocida. No se ha identificado relación causa-efecto con un único agente o alteración celular o molecular que explique todos los aspectos de la enfermedad. La teoría etiopatogénica que actualmente cuenta con más aceptación sugiere que la inflamación intestinal se produce a partir de una reactividad anormal de los linfocitos T hacia la flora bacteriana entérica en individuos genéticamente susceptibles¹. El reconocimiento de los tres factores principales involucrados (genes, bacterias y sistema inmune) permite profundizar en la fisiopatología de la enfermedad y aplicar nuevas estrategias terapéuticas².

Susceptibilidad genética

Los datos epidemiológicos conocidos desde hace años como las diferencias étnicas en la incidencia de la enfermedad ya sugerían que la enfermedad de Crohn podía tener un componente genético³. Los estudios familiares demostraron la existencia de agregación familiar (mayor para la enfermedad de Crohn que para la colitis ulcerosa), cuyo riesgo de presentarla es hasta diez veces mayor que el de la población general entre familiares de primer grado^{4,5}. Por otra parte, los estudios en gemelos han evidenciado un porcentaje de concordancia para la enfermedad de Crohn alrededor del 20-58% para los monozygotos y del 5% para los dizigotos⁶⁻⁸. Basándose en los datos epidemiológicos, los estudios genéticos se han dirigido a identificar genes de susceptibilidad para presentar la enfermedad de Crohn, que condicionarán una respuesta inflamatoria inadecuada ante ciertos factores ambientales. El primer gen de susceptibilidad para la enfermedad de Crohn descubierto se encuentra en la región pericentromérica del cromoso-

ma 16 en el locus designado IBD1⁹. Diferentes mutaciones en un gen de este locus, el NOD2 (CARD15), confieren un aumento en la susceptibilidad para la enfermedad de Crohn¹⁰⁻¹² y no para la colitis ulcerosa. El riesgo relativo de presentar la enfermedad es en torno a 3 para los heterocigotos de alguna mutación y de 10-30 para los homocigotos o dobles heterocigotos. Este gen codifica la proteína NOD2 que se expresa en los monocitos y puede tener un papel importante en el reconocimiento de los productos microbianos y en las respuestas de inmunidad innata frente a bacterias a semejanza de los *toll-like receptors* (TLR) con los que comparte estructuralmente una región rica en leucina. Las proteínas NOD y los TLR reconocen productos bacterianos y activan el NF- κ B, factor de transcripción nuclear crucial en la iniciación de las respuestas inmunoinflamatorias que promueve la producción de citocinas proinflamatorias como el TNF- α ¹³. Sin embargo, las mutaciones consideradas como principales o que confieren susceptibilidad para la enfermedad aparecen sólo entre el 10 y el 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn^{14,15}, por lo que se están investigando y describiendo nuevas mutaciones en otros genes¹⁶ y otros cromosomas como, entre otros, el locus IBD2 en el cromosoma 12, el locus IBD3 en el cromosoma 6 (región HLA) o el locus IB4 en el cromosoma 14¹⁷. Otro aspecto importante si se tiene en cuenta la enorme heterogeneidad en las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Crohn, es la relación entre las alteraciones en el genotipo y su relación con el fenotipo. De este modo, los hallazgos de diferentes trabajos demuestran una asociación entre las principales mutaciones del gen NOD2 y la enfermedad de afectación ileal¹⁸⁻²⁰. Sin embargo, la falta de concordancia total para la enfermedad de Crohn en los gemelos monozygotos, la variación del riesgo en un mismo grupo étnico según la región geográfica en la

Lectura rápida



La teoría etiopatogénica de la enfermedad de Crohn que actualmente cuenta con más aceptación argumenta que la inflamación intestinal se produce a partir de una reactividad anormal de los linfocitos T hacia la flora bacteriana entérica en individuos genéticamente susceptibles.

Las diferencias étnicas en la incidencia de la enfermedad, la agregación familiar y los estudios en gemelos sugieren que la enfermedad de Crohn tiene un componente genético.

Diferentes mutaciones de un gen (*NOD2*) localizado en el cromosoma 16 confieren un aumento de la susceptibilidad para la enfermedad de Crohn sobre todo de afectación ileal, siendo el riesgo mayor para los homocigotos y los dobles heterocigotos.

La mutación en el gen *NOD2*, que aparece sólo en el 10-30% de los pacientes con enfermedad de Crohn, podría estar relacionada con una alteración en las respuestas de inmunidad innata frente a las bacterias.



que vivan y el aumento en la incidencia de la enfermedad en los últimos años sugieren la influencia de factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad.

Flora intestinal

Diferentes cambios en los elementos ambientales, como la mejora en las condiciones higiénicas y sanitarias, el aumento en el consumo de productos estériles y no fermentados o la universalización de la vacunación, podrían alterar la flora, el sistema inmune intestinal o ambos. Además, el intestino es el órgano más directamente expuesto a la acción de los microorganismos (flora intestinal), por lo que buena parte de la investigación sobre la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal se ha dirigido a determinar su influencia en la iniciación y perpetuación del proceso inflamatorio.

Estudios realizados en pacientes con enfermedad de Crohn sometidos a una resección ileal y anastomosis ileocolónica demuestran que algún elemento en el contenido intestinal determina la aparición de las lesiones de la mucosa intestinal. La falta de contacto de la mucosa con el contenido intestinal en pacientes con ileostomía previene la recurrencia, y ésta reaparece cuando el tránsito intestinal se restablece^{21,22}. La teoría de un patógeno específico como causante de la enfermedad no ha sido demostrada nunca y se ha implicado a distintos microorganismos, como *Mycobacterium paratuberculosis*²³⁻²⁵, *Escherichia coli*^{26,27} o el virus del sarampión^{28,29}. En un estudio reciente³⁰, utilizando cultivos convencionales y nuevas técnicas de biología molecular, se ha investigado la flora asociada a la mucosa en biopsias de 305 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y en 40 controles. No se pudo encontrar diferencias entre el grupo control y el grupo de enfermedad inflamatoria intestinal en lo que se refiere a las diferentes especies aisladas, la mayoría de ellas del género *Bacteroides* entre las anaerobias o *E. coli* entre las aerobias. Por tanto, ha cobrado cada vez más relevancia la posibilidad de que los que inicien o perpetúen la enfermedad sean los componentes de la flora intestinal normal y no un microorganismo patógeno. Diferentes estudios, tanto en animales de experimentación como en enfermos, sugieren un mecanismo de falta de tolerancia a bacterias que deberían reconocerse como "propias". Los ratones deficientes selectivamente en IL-10 o IL-2 (citocinas antiinflamatorias y promotoras de tolerancia), sanos en condiciones *germ-free*, desarrollan una colitis espontáneamente cuando son colonizados con bacterias^{31,32}. En el mismo sentido, Duchmann et al³³ demostraron que las células mononucle-

ares de la mucosa intestinal inflamada de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal proliferan cuando se exponen *in vitro* a antígenos bacterianos de la flora autóloga; sin embargo, no lo hacen las células de las áreas de mucosa no afectada de los mismos pacientes, de pacientes en remisión y de controles sanos. Además, la reducción de la carga bacteriana intestinal con antibióticos de amplio espectro ha demostrado su eficacia, en el control del proceso inflamatorio intestinal tanto en modelos animales como en pacientes con enfermedad de Crohn³⁴⁻³⁸.

Los resultados de todos estos estudios sugieren la existencia de una alteración global en la interacción y reconocimiento huésped-bacteria que condicionaría una respuesta inmunológica anormal y el fenómeno inflamatorio crónico.

Interacción flora-sistema inmune

Desde el punto de vista fisiológico, el establecimiento de la microflora intestinal comienza ya en el nacimiento y determina el desarrollo del sistema inmune intestinal. Estudios en animales neonatos y en animales *germ-free* han demostrado que la interacción entre el epitelio y la flora es esencial para el desarrollo natural del sistema inmune normal³⁹. Asimismo, esta interacción mantiene una activación constante y dinámica del sistema inmune intestinal a lo largo de toda la vida, que responde y se adapta a la población bacteriana sin inducir enfermedad, lo que se conoce como "inflamación fisiológica". Probablemente el proceso de incorporación y presentación del antígeno en el epitelio intestinal sea el punto crítico para inducir tolerancia o una respuesta inmune específica⁴⁰. Por tanto, el reconocimiento y la discriminación entre la flora comensal y los microorganismos potencialmente patógenos puede ser la clave en la delicada homeostasis de la mucosa intestinal. Esta función se basa, al menos en parte, en la inmunidad innata cuyo principal fundamento es el reconocimiento innato de productos bacterianos. La sensibilidad y la especificidad de esta importante función se mantienen por la capacidad de reconocer los patrones específicos microbianos mediante receptores de membrana denominados TLR⁴¹. La activación del receptor de membrana inicia una cascada intracelular de cinasas que produce una translocación de factores de transcripción desde el citoplasma al núcleo. El factor de transcripción más importante es el NF- κ B, que estimula la producción de un gran número de mediadores y citocinas como el TNF- α , IL-6, IL-1, IL-8 o IL-12. En humanos, los TLR mejor conocidos son el

TLR4 y el TLR2 y se expresan no sólo en células del sistema inmune, sino también en el epitelio intestinal. El TLR4 funciona como un receptor para el lipopolisacárido (endotoxina) de las bacterias gramnegativas, mientras que el TLR2 reconoce múltiples productos de bacterias grampositivas, micobacterias y levaduras. La superficie luminal del intestino y del colon está continuamente expuesta a bacterias comensales gramnegativas, lo que debería inducir la activación de los TLR y la liberación de mediadores proinflamatorios. Sin embargo, las células epiteliales intestinales expresan niveles bajos de este tipo de receptores para mantener una situación de 'no respuesta'⁴². En la enfermedad inflamatoria intestinal existe una sobreexpresión de algunos TLR (TLR4) que provoca una reactividad anormal ante las bacterias de la propia flora⁴³. Este hecho y el descubrimiento de que las proteínas NOD podrían ser también receptores de productos bacterianos sugieren que una alteración en la inmunidad innata podría contribuir a la patogenia de la enfermedad de Crohn.

Respuesta inflamatoria crónica

En la enfermedad inflamatoria intestinal, la alteración en el reconocimiento de la propia flora desvía el sentido de la respuesta inflamatoria y conduce a una situación de activación no controlada de las células T CD4⁺ (helper) sobre todo Th1. La activación Th1 da lugar a la secreción de citocinas clave como el TNF- α que desencadena la respuesta inflamatoria con procesos de destrucción tisular mediados por metaloproteinasas, daño vascular, adhesión y reclutamiento de células inflamatorias, etc.⁴⁴. En condiciones normales, a pesar de estar continuamente estimulado, el sistema inmune intestinal ha desarrollado mecanismos para prevenir la inflamación excesiva y el daño tisular. En primer lugar, la producción de citocinas antiinflamatorias (TGF- β e IL-10) por linfocitos T reguladores y células epiteliales mantienen un estado de hiporrespuesta⁴⁵. En segundo lugar,

Modelo hipotético

Todos los aspectos que se han reseñado continúan siendo investigados en profundidad y todavía no hay una teoría definitiva. Sin embargo, parece claro que el daño tisular en la enfermedad de Crohn es consecuencia de la activación incontrolada de los linfocitos T de la lámina propia cuando interactúan con las células presentadoras de antígenos en respuesta a la exposición a bacterias de la propia flora en pacientes susceptibles genéticamente (fig. 1).

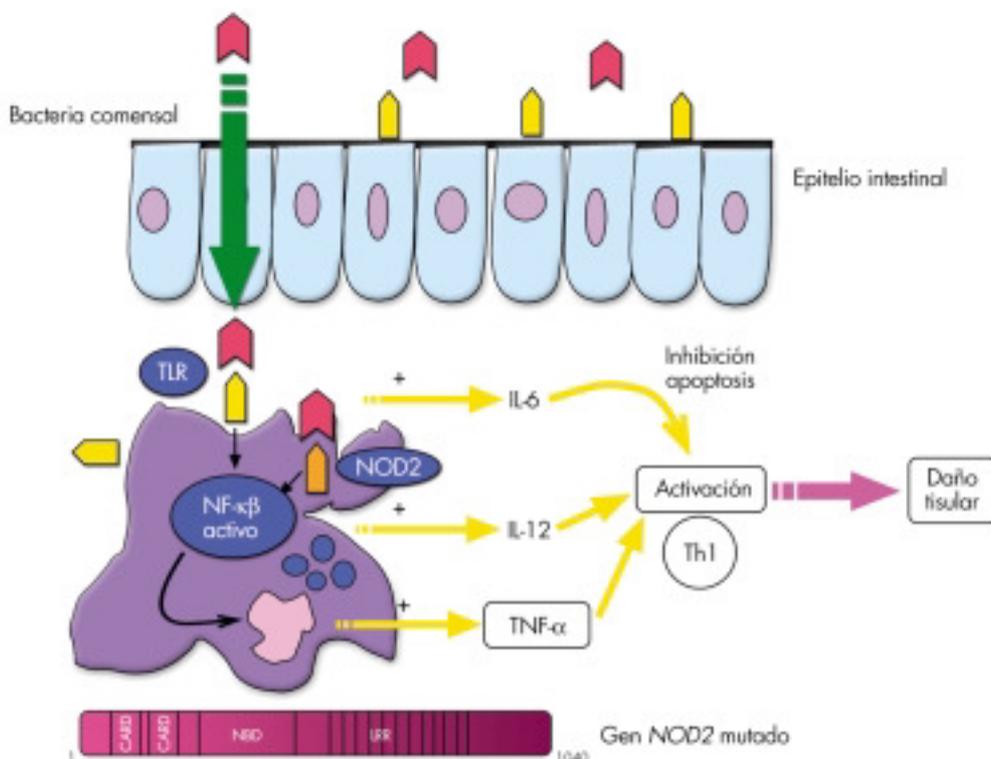


Figura 1. Factores implicados en la fisiopatología de la reacción inflamatoria en la enfermedad de Crohn.

Lectura rápida



La falta de concordancia total para la enfermedad de Crohn en los gemelos monozigotos, la variación del riesgo en un mismo grupo étnico según la región geográfica en la que viven y el aumento en la incidencia de la enfermedad en los últimos años sugieren la influencia de factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad.

En pacientes con enfermedad de Crohn sometidos a resección ileal y anastomosis ileocolónica, algún elemento en el contenido intestinal determina la aparición de las lesiones de la mucosa intestinal, ya que la ileostomía previene la recurrencia y ésta reaparece cuando el tránsito intestinal se restablece.

La teoría de un patógeno específico como causante de la enfermedad no ha sido demostrada nunca aunque se ha postulado para varios microorganismos.

En la enfermedad de Crohn, la sobreexpresión de los TLR podría inducir una alteración en el reconocimiento y discriminación de la propia flora y la activación de cascadas intracelulares de cinasas que, en último término, activan factores de transcripción nuclear como el NF- κ B.



Lectura rápida



Diferentes estudios, tanto en animales de experimentación como en enfermos, sugieren un mecanismo de falta de tolerancia a bacterias que deberían reconocerse como "propias".

En condiciones normales, la interacción y reconocimiento huésped-bacteria mantienen una activación constante del sistema inmune intestinal sin inducir enfermedad, lo que se conoce como "inflamación fisiológica". Este reconocimiento se basa en la inmunidad innata y en los receptores de productos bacterianos llamados *toll-like* receptors (TLR).

Esta alteración en la inmunidad innata conduce a una situación de activación no controlada de los linfocitos T helper, sobre todo Th1, y a la liberación de citocinas y mediadores proinflamatorios, como el TNF- α , que desencadenan los procesos de destrucción tisular.

En la enfermedad de Crohn, además, los mecanismos que limitan la inflamación, como la liberación de citocinas antiinflamatorias por los linfocitos T reguladores o la apoptosis linfocitaria, también están alterados.



los linfocitos de la lámina propia están sometidos a un proceso estrechamente controlado de apoptosis o muerte programada⁴⁶. Diferentes estudios en modelos animales sugieren que en la enfermedad inflamatoria intestinal existe una disminución en las citocinas antiinflamatorias como la IL-10. Además, los animales genéticamente deficientes desarrollan colitis mientras que la administración exógena de este mediador mejora la lesión⁴⁷. Por otra parte, en la enfermedad de Crohn los linfocitos T de la mucosa intestinal son resistentes a la apoptosis por un mecanismo que depende de la IL-6 y que perpetúa el proceso inflamatorio^{48,49}. Como consecuencia, se produce un estado de activación permanente de los linfocitos CD4⁺ y la síntesis de grandes cantidades de citocinas (IL-12, IL-1, IL-6, TNF- α) con un perfil polarizado Th1 que median la respuesta inflamatoria y el daño tisular.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002;359:62-9.
2. Elson CO. Genes, microbes, and T cells-new therapeutic targets in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2002;346:614-6.
3. Rozen P, Zonis J, Yekutieli P, Gilat T. Crohn's disease in the Jewish population of Tel-Aviv-Yafo. Epidemiologic and clinical aspects. *Gastroenterology* 1979;76:25-30.
4. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen IA, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-8.
5. Orholm M, Fonager K, Sorensen HT. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3236-8.
6. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Flieders-Myrhet B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1998;29:990-6.
7. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996;312:95-6.
8. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-81.
9. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-3.
10. ●● 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.
11. ●● Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:537-9.
12. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJP, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British population. *Lancet* 2001;357:1925-8.
13. Inohara N, Ogura Y, Nuñez G. Nods: a family of cytosolic proteins that regulate the host response to pathogens. *Curr Opin Microbiol* 2002;5:76-80.
14. Vermeire S, Louis E, Rutgeerts P, De Vos P, Van Gossum A, Belaiche S, et al. NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:106-11.
15. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, Colombel JF, Belaiche J, Allmer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002;50(Suppl 3):31-6.
16. Hampe J, Frenzel H, Mirza HM, Croucher PJ, Cuthbert A, Mascheretti S, et al. Evidence for a NOD2-independent susceptibility locus for inflammatory bowel disease on chromosome 16. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:321-6.
17. Watts DA, Satsangi J. The genetic jigsaw of inflammatory bowel disease. *Gut* 2002;50(Suppl 3):31-6.
18. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJP, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:867-74.
19. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:854-66.
20. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, et al. Association of NOD2 (CARD15) genotype with clinical course in Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002;359:1661-5.
21. Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neo-terminal ileum. *Lancet* 1991;2:771-4.
22. ●● D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;114:262-7.
23. Chiodini RJ, Kruijning HJV, Thayer WR, Merkal RS, Coutu JA. Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease. I. An unclassified mycobacterium species isolated from patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984;29:1073-9.
24. Sanderson JD, Moss MT, Tizard MLV, Hermon-Taylor J. Mycobacterium paratuberculosis DNA in Crohn's disease tissue. *Gut* 1992;33:890-6.
25. Swift GL, Srivastava ED, Stone R, Pullan RD, Newcombe RG, Rhodes J, et al. Controlled trial of anti-tuberculous chemotherapy for two years in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:363-8.
26. Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N, Lederman E, Di Martino P, Desreumaux P, et al. Presence of adherent Escherichia coli strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;115:1405-13.
27. Masseret E, Boudeau J, Colombel JF, Neut C, Desreumaux P, Joly B, et al. Genetically related Escherichia coli strains associated with Crohn's disease. *Gut* 2001;48:320-5.
28. Ekbohm A, Wakefield AJ, Zack M, Adami HO. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. *Lancet* 1994;334:508-10.
29. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995;345:1071-4.
30. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernhler A, Swidsinski S, Loenning-Baucke V, Ortner M, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:44-54.
31. Ehrhardt RO, Ludviksson BR, Gray B, Neurath M, Strober W. Induction and prevention of colonic inflammation in IL-2-deficient mice. *J Immunol* 1997;158:566-73.
32. Kühn R, Lohler J, Rennick D, Rajewski K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993;75:263-74.
33. Duchmann R, Neurath MF, Meyer zum Büschenfelde KH. Responses to self and non-self intestinal microflora in health and inflammatory bowel disease. *Res Immunol* 1997;148:589-94.
34. Videla S, Vilaseca J, Guarner F, Salas A, Treserra F, Crespo E, et al. Role of intestinal microflora in chronic inflammation and ulceration of the rat colon. *Gut* 1994;35:1090-7.
35. Casellas F, Borrueal N, Papo M, Guarner F, Antolin M, Videla S, et al. Antiinflammatory effects of enterically coated amoxicillin-clavulanic acid in active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:1-5.
36. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991;32:1071-5.
37. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for

- prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617-21.
38. Colombel JF, Lemman M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:674-8.
39. Elson OC, Cong Y, Iqbal N, Weaver CT. Immuno-bacterial homeostasis in the gut: new insights into an old enigma. *Semin Immunol* 2001;13(Suppl):187-94.
40. Shao L, Serrano D, Mayer LL. The role of epithelial cells in immune regulation in the gut. *Semin Immunol* 2001;13:163-75.
41. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* 2000;406:782-7.
42. Abreu MT, Vora P, Faure E, Thomas LS, Arnold ET, Arditi M. Decreased expression of toll-like receptor-4 and MD-2 correlates with intestinal epithelial cell protection against dysregulated proinflammatory gene expression in response to bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol* 2001;167:1609-16.
43. Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor-3 and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000;68:7010-7.
44. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-205.
45. Monteleone I, Vavassori P, Biancone G, Monteleone G, Pallone F. Immunoregulation in the gut: success and failures in human disease. *Gut* 2002;50(Suppl 3):60-4.
46. Boirivant M, Pica R, DeMaria R, Testi R, Pallone F, Strober W. Stimulated human lamina propria T cells manifest enhanced Fas-mediated apoptosis. *J Clin Invest* 1996;98:2616-22.
47. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neiryck S, Obermeier F, Falk W, et al. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting Interleukin-10. *Science* 2000;289:1352-5.
48. ● Boirivant M, Marini M, Di Felice G, Pronio AM, Montserani C, Tersigni R, et al. Lamina propria T cells in Crohn's disease and other gastrointestinal inflammation show defective CD2 pathway-induced apoptosis. *Gastroenterology* 1999;116:557-65.
49. Atreya R, Mudter J, Finotto S, Mullberg J, Jostock T, Wirtz S, et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in Crohn's disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med* 2000;6:583-8.

Bibliografía recomendada

Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002;359:62-9.

Revisión de las evidencias disponibles más recientes sobre la interacción de genes, bacterias e inmunidad en la fisiopatología de la enfermedad de Crohn y las implicaciones de estos avances sobre las estrategias terapéuticas a investigar.

Fiocchi C. Inflammatory Bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-205.

Revisión exhaustiva de la etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo en lo que se refiere a flora e inmunidad.

Watts DA, Satsangi J. The genetic jigsaw of inflammatory bowel disease. *Gut* 2002;50(Suppl 3):31-6.

Revisión muy reciente sobre los aspectos genéticos de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisa las evidencias que sugieren un componente genético en la enfermedad, la metodología del análisis genético y los hallazgos de los diferentes locus o genes de susceptibilidad en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Monteleone I, Vavassori P, Biancone G, Monteleone G, Pallone F. Immunoregulation in the gut: success and failures in human disease. *Gut* 2002;50(Suppl 3):60-4.

Revisión reciente de los aspectos inmunológicos de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisa el concepto de inflamación fisiológica y las alteraciones en las células inmunes y en los mediadores inflamatorios que conducen al daño tisular en la mucosa intestinal.