

# Enfermedad inflamatoria intestinal

Stephanie Mathisen, Universidad de Oxford, Reino Unido

Traducción: Isabel Caragol, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, ES (SEI)

British Society for  
immunology  
**BITESIZED  
IMMUNOLOGY**

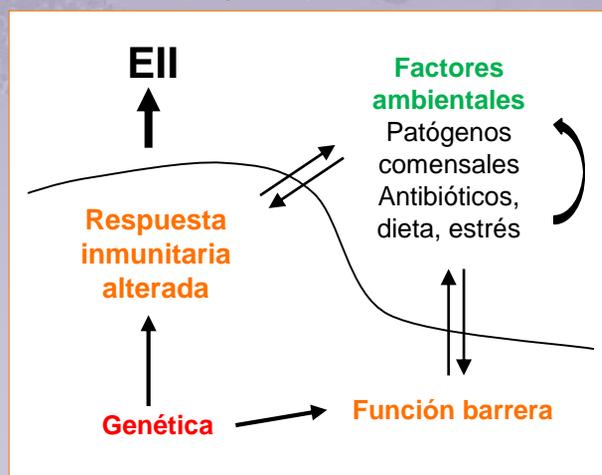
La **enfermedad inflamatoria intestinal** (EII), que comprende la **Enfermedad de Crohn** (EC) y la **Colitis Ulcerosa** (CU), es una alteración inflamatoria, recurrente-remitente y crónica del tracto digestivo. La EC y la CU varían en la región que afectan, la extensión de la inflamación, la lesión tisular resultante y los síntomas asociados. La CU tiende a mostrar una inflamación superficial continuada que se extiende desde el recto y se limita al colon (intestino grueso), con diarrea sanguinolenta como síntoma más frecuente. La inflamación asociada a la EC es transmural (afecta a todas las capas del tejido intestinal), irregular (se entremezclan áreas de inflamación con tejido sano no afectado) y se puede presentar en cualquier parte del tracto gastrointestinal y en algunos casos en la piel y articulaciones. Los síntomas de la EC son más variados que en la CU e incluyen diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso. La causa exacta de la EII no es del todo conocida. Parece que hay cuatro factores principales que intervienen en la enfermedad: susceptibilidad genética del huésped, alteración de la regulación de la respuesta inmunitaria, alteración y disfunción de la barrera epitelial intestinal y factores ambientales (**Figura 1**).

## Susceptibilidad genética

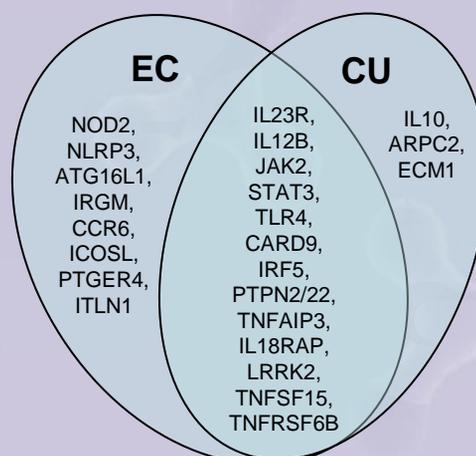
Estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado un número de *loci* genéticos asociados a la EII, incluyendo genes específicos para la EC o la CU y algunos comunes a ambas (**Figura 2**). El riesgo que confieren las variantes de cada locus para desarrollar la EII es pequeño para todos los genes, salvo algunos (p.ej. IL-10RA e IL10RB). Puede darse el caso de que la EII solo ocurra cuando las múltiples variantes genéticas asociadas a la enfermedad estén presentes. Otra posibilidad es que se requieran los factores ambientales para desencadenar el inicio de la enfermedad, en personas genéticamente susceptibles.

## Factores ambientales

Se piensa que factores ambientales como la **microflora comensal**, infecciones por patógenos y factores metabólicos juegan un papel en el desarrollo y persistencia de la EII. La **microbiota intestinal**, dominada por **bacterias**, pero que incluye asimismo **virus**, **hongos** y **protozoos**, es crucial para el desarrollo del sistema inmunitario del huésped, pero también parece ser la diana de la respuesta inflamatoria en el transcurso de la EII. La composición de la microbiota intestinal parece estar alterada durante la enfermedad, aunque no queda claro si esto es la causa o el resultado. El efecto que puedan tener sobre la EII los antibióticos, las infecciones por patógenos y la dieta, podría explicarse por su impacto sobre la microflora comensal.



**Figura 1.** Factores internos y externos del huésped que influyen la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).



**Figura 2.** Genes asociados con la enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU) o ambos tipos de EII, descubiertos mediante el uso de estudios de asociación de genoma completo y su posterior meta-análisis.

# Enfermedad inflamatoria intestinal

Stephanie Mathisen, Universidad de Oxford, Reino Unido

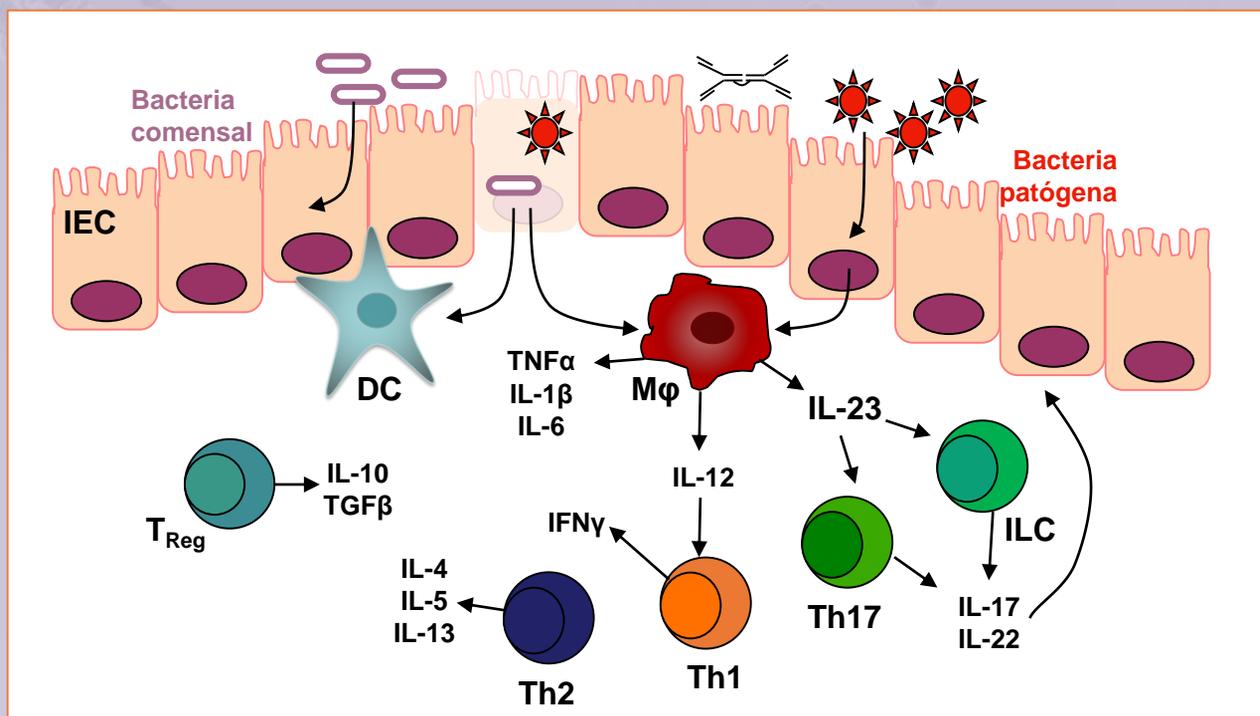
Traducción: Isabel Caragol, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona,ES (SEI)

British Society for  
immunology  
**BITESIZED  
IMMUNOLOGY**

## Respuesta inmunitaria alterada

La EII es una **enfermedad mediada por el sistema inmunitario**, pero no se considera una patología autoinmune. El intestino contiene una enorme carga antigénica derivada de la dieta y la flora intestinal. De las aproximadamente  $10^{14}$  bacterias en el intestino, la mayoría son comensales (inocuas), que benefician nuestra salud de muchas maneras, ayudando en la digestión y previniendo la colonización por especies patógenas. El sistema inmunitario intestinal está separado del lumen por una única capa de células epiteliales y debe iniciar una respuesta apropiada – tolerancia o inmunidad protectora – ante la exposición a cada antígeno. Se cree que la EII aparece cuando se produce una respuesta anómala frente a bacterias comensales. Los resultados experimentales y de GWASs han mostrado distintos mecanismos de alteración del sistema inmunitario, por ejemplo: vías proinflamatorias dirigidas por la IL-23, disminución de mecanismos reguladores de la inmunidad y un defecto en la función de barrera del epitelio intestinal. En la **Figura 3** se muestran algunas poblaciones celulares y mediadores clave que podrían intervenir en la inflamación intestinal. El bloqueo de la citocina proinflamatoria  $TNF\alpha$  mediante anticuerpos monoclonales, es muy efectivo en la reducción de enfermedad en muchos casos, resaltando el papel crucial de esta molécula en la inflamación intestinal. Los pacientes refractarios a este tratamiento, que sólo se utiliza cuando han fallado otras terapias como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoides e inmunosupresores, no disponen de más alternativas, por lo que deben esperar a nuevos avances en el descubrimiento y desarrollo de estrategias terapéuticas.

© Los derechos de este documento corresponden a su autor.



**Figura 3.** Poblaciones celulares clave y mediadores de la homeostasis del intestino y patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal. DC: células dendríticas, IEC: células del epitelio intestinal, ILC: células linfoides innatas, Mφ: macrófagos, sIgA: IgA secretada, Th: células T helper, Treg: célula T reguladora.

## Referencia importante

Maloy and Powrie. 2011. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*.  
Kaser, Zeissig and Blumberg. 2010. Inflammatory Bowel Disease. *Annu. Rev. Immunol.*