

ANTECEDENTES DEL TEMA

INTRODUCCIÓN

La respuesta inflamatoria ocupa un lugar fundamental en el conjunto de mecanismos de defensa del organismo contra agentes externos, así como en los procesos de reparación tisular. En determinadas circunstancias, no obstante, se puede producir un trastorno en la regulación de estos mecanismos, causando lesión en los tejidos y disfunción orgánica. Un ejemplo de este hecho lo constituye la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en la que una excesiva activación de estos elementos defensivos acaba produciendo lesiones intestinales por motivos no bien conocidos¹⁻⁴.

La EII, que incluye la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la colitis indeterminada, es una enfermedad relativamente frecuente. El hecho de que se trate de una enfermedad crónica, que a menudo aparece en las primeras décadas de la vida, y con una mortalidad prácticamente nula, hace que la prevalencia de la EII en nuestro medio sea superior a los 250 casos/100.000 habitantes⁵. Dado su curso crónico y su evolución en brotes, condiciona la calidad de vida de los pacientes jóvenes de manera muy importante⁶. Clásicamente, el tratamiento de estas enfermedades se ha basado en el uso de aminosalicilatos, esteroides e inmunosupresores^{7,8}. No obstante, tan sólo los dos últimos son eficaces en el tratamiento de los brotes de intensidad moderada o grave y su uso se puede asociar a efectos adversos importantes. Además, una proporción considerable de pacientes con brotes graves no responde al tratamiento médico intensivo, requiriendo cirugía para el control de su enfermedad⁹.

Para mejorar los resultados obtenidos en el tratamiento de la EII hemos de profundizar en el conocimiento de su fisiopatología y, por tanto, de los mecanismos moleculares implicados en la respuesta inflamatoria. Sólo así se podrán desarrollar nuevos fármacos dirigidos específicamente a modular alguno de los determinantes de la reacción inflamatoria intestinal. En teoría, estos agentes aportarán una mayor potencia de acción y se acompañarán de menos efectos indeseables que los fármacos habituales, dada su especificidad.

En la presente tesis doctoral se han estudiado los mecanismos moleculares implicados en la fisiopatología de la colitis experimental que están relacionados con las moléculas de adhesión endotelial. Asimismo, se han evaluado los efectos sobre

las mismas de tres tipos de tratamientos: anticuerpos monoclonales (AcM) contra las moléculas de adhesión endotelial, los péptidos trébol y la ciclosporina A (CsA).

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La EII parece ser el resultado de una activación continua e inapropiada del sistema inmune de la mucosa, desencadenada por la presencia de la flora intestinal normal.

Varias observaciones clínicas sugieren que los factores genéticos contribuyen a la susceptibilidad para sufrir esta enfermedad¹⁰. Así, existe concordancia respecto a padecer la enfermedad de Crohn hasta en el 45% de las parejas de gemelos idénticos. Además, el mapeo detallado del cromosoma 16 ha permitido identificar un gen con polimorfismos relacionados con la enfermedad de Crohn^{11,12}. Este gen codifica una proteína citoplásmica denominada NOD2 (también llamada CARD15, de *caspase activation and recruitment domain*), que se expresa en los macrófagos y que podría servir como receptor del proteoglicano bacteriano y actuar, quizá, regulando la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B) y la apoptosis de los macrófagos. Se sabe que las personas homocigóticas o heterocigóticas compuestas para determinadas variantes de NOD2 tienen una susceptibilidad hasta 20 veces superior de padecer la enfermedad de Crohn, con una particular predilección por la afectación ileal¹³⁻¹⁵; sin embargo, sólo un 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn son portadores de alguna variante de NOD2.

Aunque los factores genéticos contribuyen a la susceptibilidad de padecer esta enfermedad, los estudios en gemelos idénticos dejan claro que el desarrollo de la EII depende también de otros factores adicionales¹⁶. Entre la miríada de factores estudiados, los más consistentes son la apendicectomía en edades precoces, que se asocia a una incidencia menor de colitis ulcerosa^{17,18}, y el hábito tabáquico. Fumar puede modificar el fenotipo; protege frente al riesgo de padecer colitis ulcerosa y, en cambio, incrementa el riesgo de padecer la enfermedad de Crohn^{19,20}. Otro factor importante, aunque menos estudiado, parece ser el uso de antiinflamatorios no esteroideos, que podrían desencadenar un brote de la enfermedad al alterar la barrera intestinal.

La evidencia acumulada sugiere que la flora intestinal es un requisito y, quizá, un factor central en el desarrollo de la EII (Figura 1a)²¹. Así, para que se produzca una colitis “espontánea” en ratones y ratas con deficiencia genética de determinadas citocinas (interleucina 2 -IL-2-, IL-10) o en modelos de transfección de células

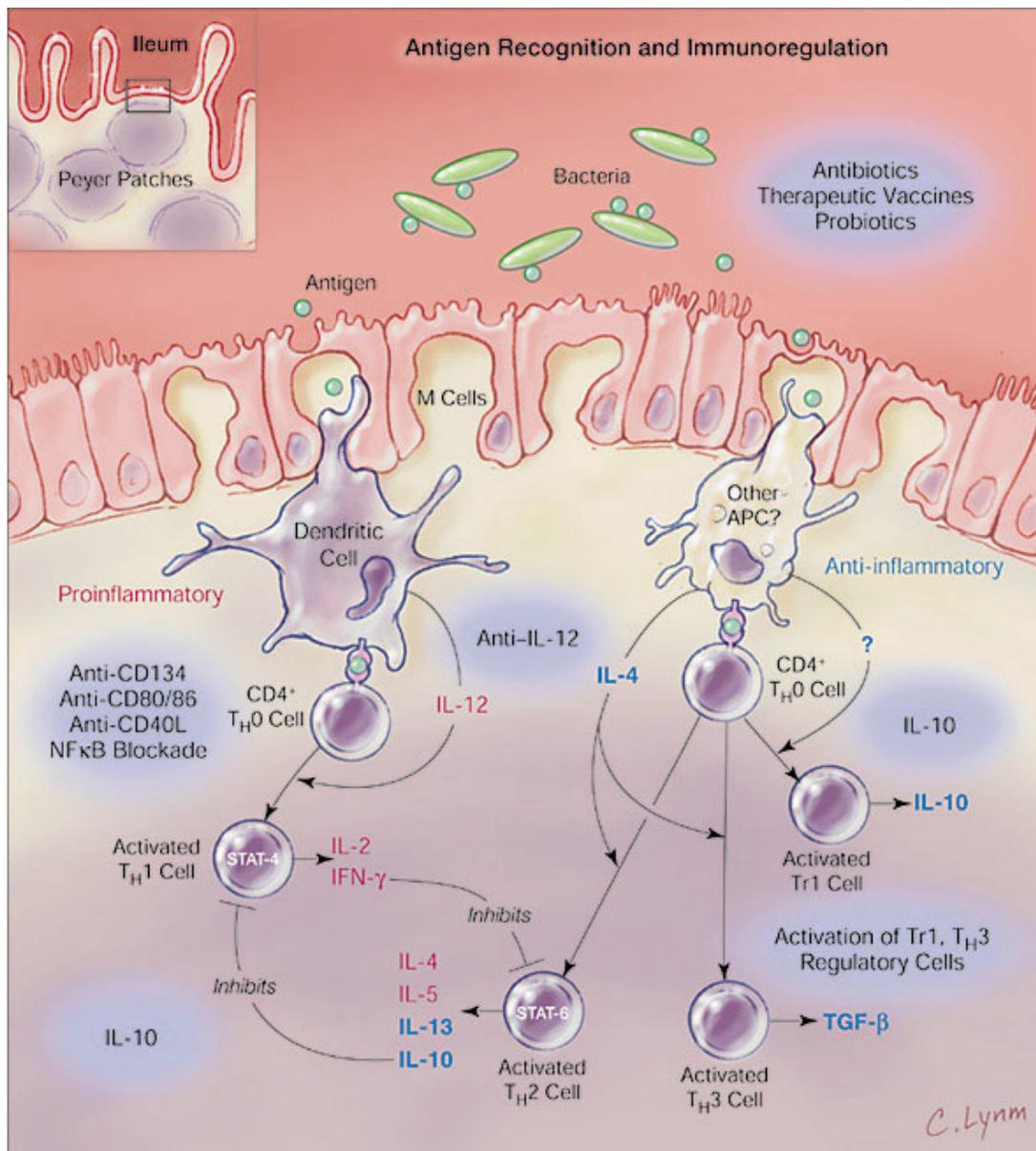
inmunes, se requiere de la flora luminal; la colitis no se desarrolla en ninguna de las cepas de animales mutantes cuando se mantienen en ambientes libres de gérmenes, pero sí cuando éstos son colonizados por bacterias comensales²². Además, los antibióticos de amplio espectro y los probióticos han demostrado su eficacia clínica en subgrupos específicos de pacientes con EII. También se ha observado un incremento en el número de bacterias adheridas a la superficie epitelial o intracelulares en el colon de estos enfermos^{23,24}.

El efecto conjunto de los factores genéticos y ambientales provoca una activación sostenida de la respuesta inmune mucosa (Figura 1b). Lo que aún no se conoce con exactitud es si esta activación inmune es el resultado de un defecto intrínseco (activación constitutiva o fallo en los mecanismos reguladores) o de una estimulación continua promovida por los cambios en la barrera epitelial de la mucosa^{25,26}. En la actualidad se han realizado progresos sustanciales en la caracterización de las poblaciones de células inmunes y de los mediadores inflamatorios implicados en la inflamación de la pared intestinal en pacientes con EII y en modelos murinos²⁷. Existe un razonable consenso en que la mucosa de los pacientes con enfermedad de Crohn está dominada por linfocitos CD4+ con un fenotipo de célula T *helper* tipo 1 (Th1), caracterizado por la producción de interferón- γ e IL-2. Por el contrario, en la mucosa del colon de los pacientes con colitis ulcerosa abundan los linfocitos CD4+ con un fenotipo atípico de célula T *helper* tipo 2 (Th2), caracterizado por la producción de factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) e IL-5, pero no IL-4²⁸. Los efectos de la activación de las células Th1 pueden potenciarse con la disminución concomitante de algunos subgrupos de células T supresoras, denominadas Th3 o Tr1, que producen las citocinas antiinflamatorias IL-10 y TGF- β . Los estudios en animales sugieren que las citocinas producto de la respuesta Th1 activan a los macrófagos, que producen IL-12, IL-18 y factor inhibidor de la migración de los macrófagos, lo que a su vez estimula la respuesta Th1 en un ciclo autosostenido. Igualmente, los macrófagos activados producen una amplia mezcla de citocinas inflamatorias que incluye el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-1 e IL-6.

La activación de las poblaciones fundamentales de células inmunes en la mucosa del colon se suele acompañar de la producción de una amplia variedad de mediadores no específicos de la inflamación. Entre estos se incluyen muchas otras citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, así como metabolitos del ácido

araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) y metabolitos reactivos del oxígeno, como el óxido nítrico^{24,27}. Estos mediadores potencian los procesos inflamatorios por sí mismos y la destrucción tisular, lo que da lugar a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El reclutamiento de nuevos leucocitos desde el espacio vascular hacia los lugares de actividad de la enfermedad es un proceso crucial en el mantenimiento de la inflamación y depende tanto de la expresión de las moléculas de adhesión celular (MAC) en la microvasculatura local como de la expresión de sus ligandos en las diferentes poblaciones leucocitarias (Figura 1c)^{29,30}.

Figura 1a. Patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal: reconocimiento antigénico e inmunorregulación. En azul, los mediadores que disminuyen la inflamación y en rojo los que la promueven. Las posibles intervenciones terapéuticas están representadas en los óvalos azules. Los antígenos, como los de la flora microbiana intestinal, son analizados continuamente por las células M de las placas de Peyer. Estos antígenos son reconocidos por las células presentadoras de antígeno (APC), como las células dendríticas, que dirigen la diferenciación de las células CD4⁺ Th0 vírgenes hacia uno de los múltiples estados de producción específica o polarizada de citocinas, bajo la influencia de citocinas y sus rutas de señalización intracelular asociadas (IL-12 → STAT 4 → INF-γ; IL-4 → STAT6 → IL-4). En condiciones normales se establece un balance entre la generación de células proinflamatorias (Th1 y Th2) y antiinflamatorias (Th3 y Tr1). Estas células T activadas diseminan ampliamente por el sistema linfático hacia la lámina propia y el epitelio intestinal. IL, interleucina; INF, interferón; NF-κB, factor nuclear kappa B; STAT, transductor de señal y activador de la transcripción; TGF, factor de crecimiento transformador; Tr1, célula T reguladora.



Blumberg RS, JAMA 2001²¹

Figura 1b. Patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal: inducción de la cascada inflamatoria. En un primer tiempo, los antígenos bacterianos atraviesan, de manera inapropiada, la barrera epitelial de la mucosa intestinal. Los macrófagos tisulares y las células dendríticas (DC) presentan estos antígenos a las células T CD4⁺ residentes y activan a las células T proinflamatorias más que a las células T reguladoras (Tr1, Th3, y células T *natural killer*), lo que conduce a un exceso de liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF- α) por los macrófagos. La activación del sistema inmune y del sistema vascular está regulada por las células nerviosas y sus mediadores (sustancia P). NK-T cell, célula T *natural killer*; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa. Véase la leyenda de la Figura 1a para otras abreviaturas y para la explicación de símbolos.

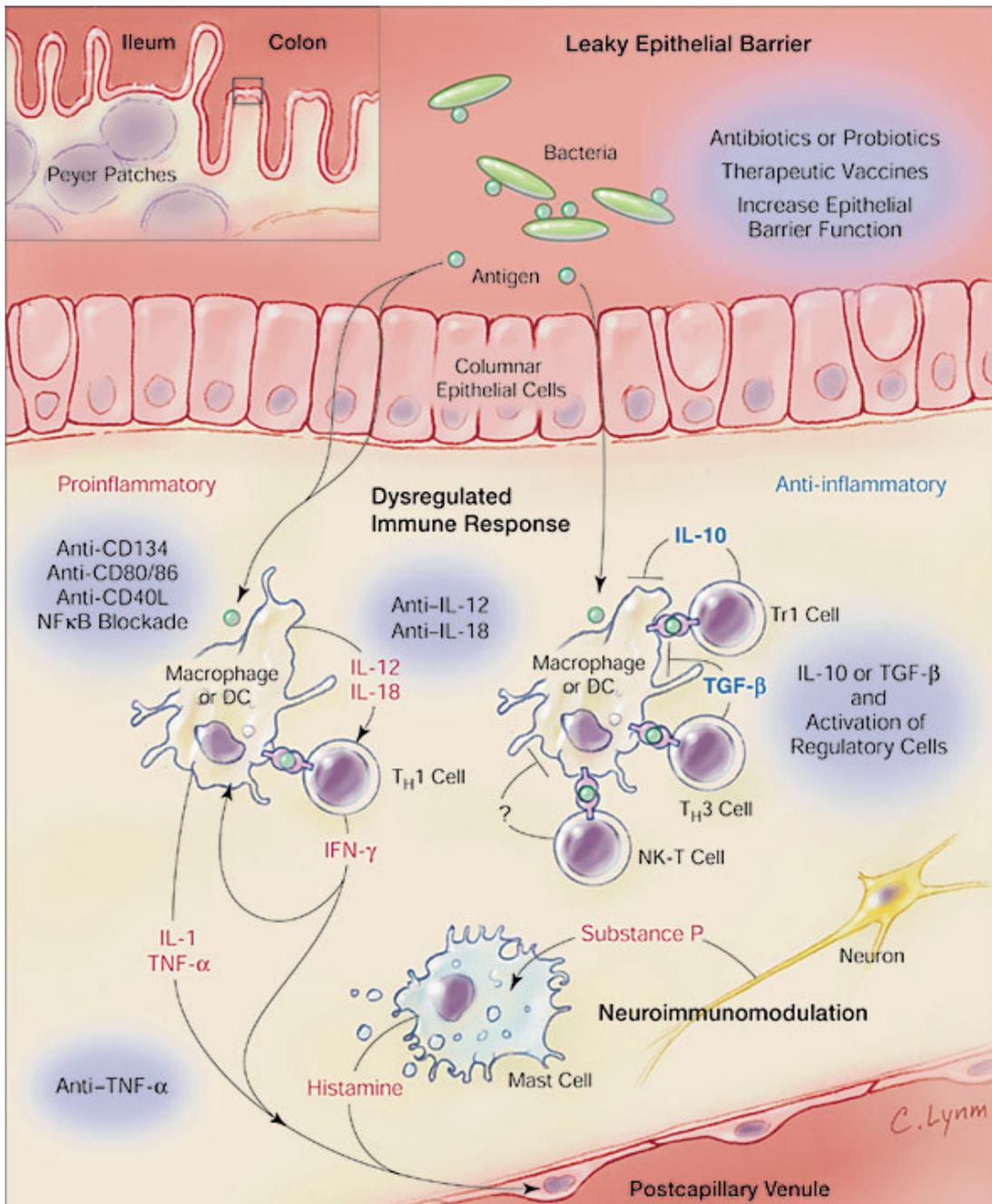
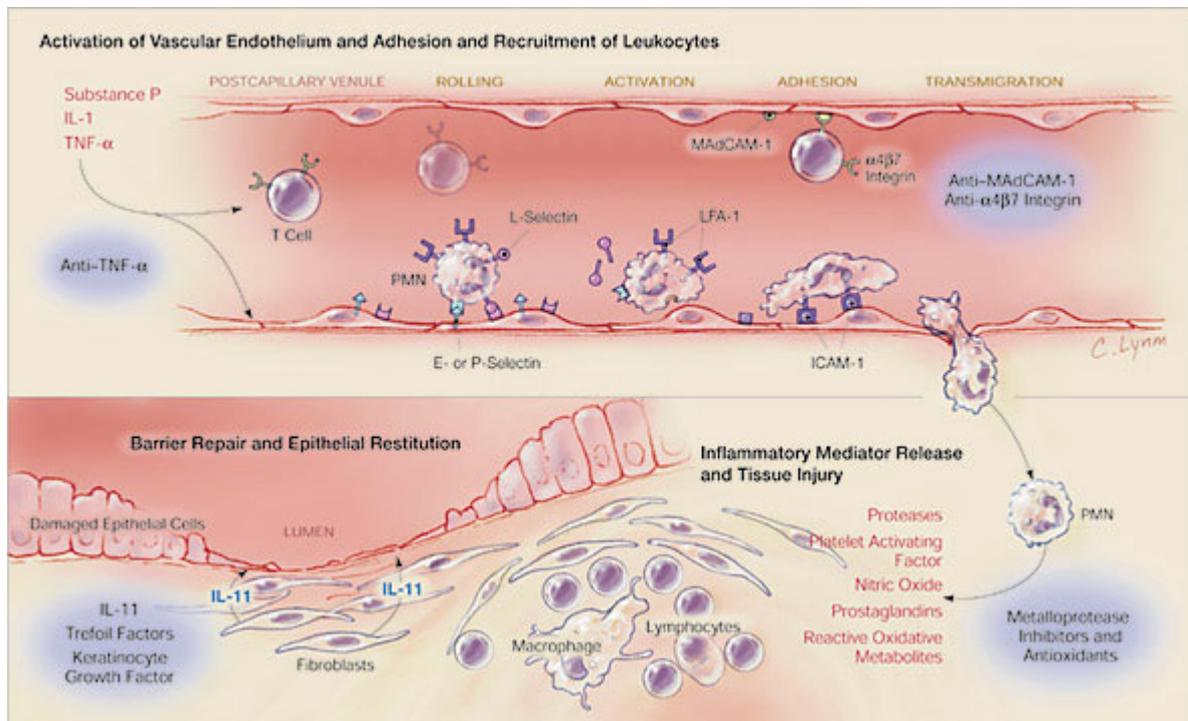
Blumberg RS, JAMA 2001²¹

Figura 1c. Patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal: amplificación de la cascada inflamatoria y reparación. Las citocinas proinflamatorias activan el endotelio de las vénulas postcapilares, lo que provoca el incremento de las moléculas de adhesión tanto endoteliales como leucocitarias, y el reclutamiento de leucocitos (linfocitos, polimorfonucleares y monocitos) hacia la lámina propia a través de una serie de interacciones entre el endotelio y las células reclutadas. El flujo de leucocitos activados conduce a la producción de más mediadores inflamatorios que amplifican la inflamación y causan daño tisular. En una fase final se pondrán en funcionamiento los procesos encaminados a restablecer la integridad del epitelio intestinal. E-selectina, selectina del endotelio; ICAM-1, molécula de adhesión intracelular; LFA-1, antígeno asociado a la función leucocitaria; L-selectina, selectina del leucocito; MAdCAM-1, molécula de adhesión celular adresina de la mucosa 1; P-selectina, selectina plaquetaria y endotelial. Véase la leyenda de la Figura 1a para otras abreviaturas y para la explicación de símbolos.



Blumberg RS, JAMA 2001²¹

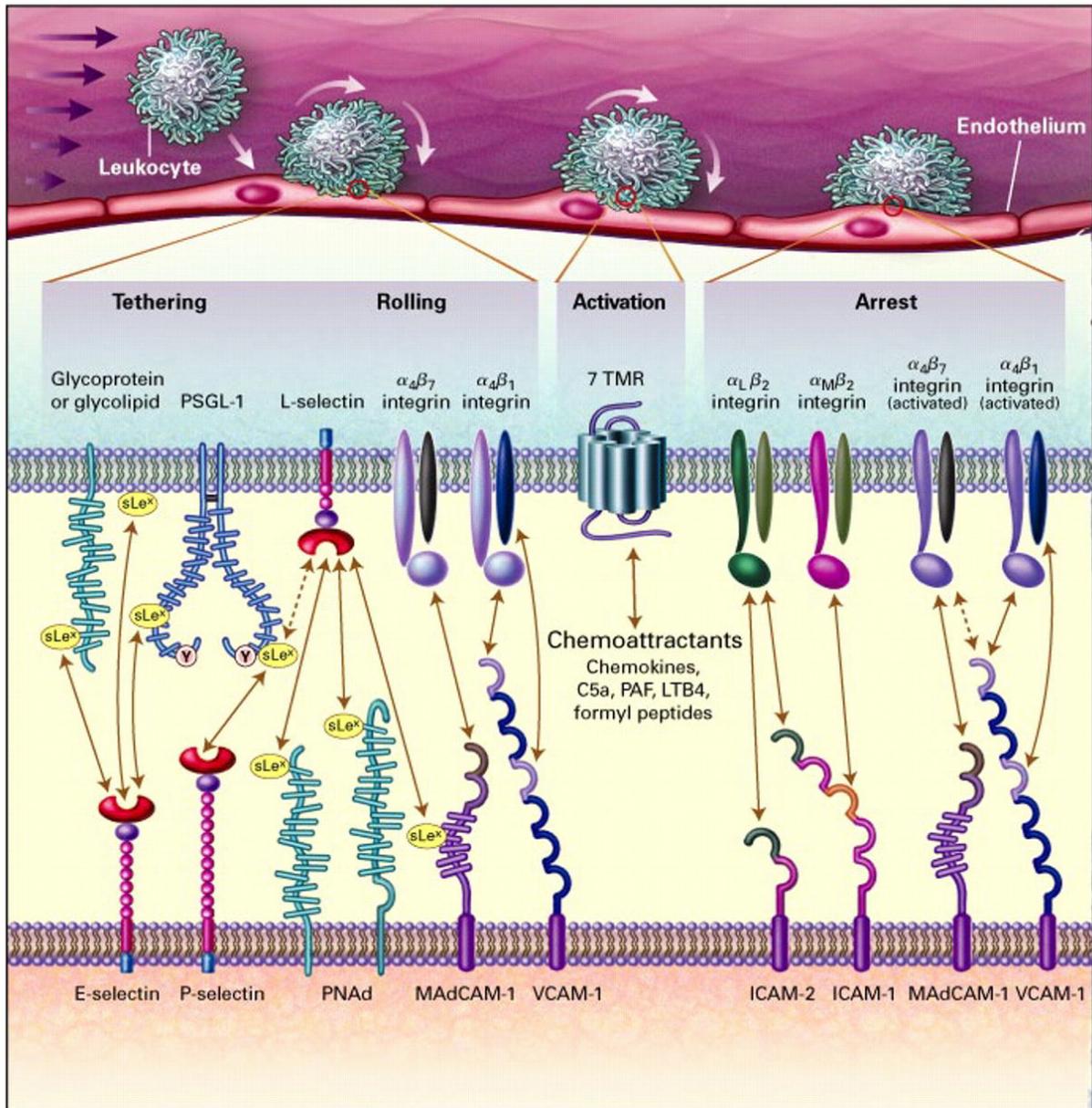
MECANISMOS MOLECULARES RESPONSABLES DEL RECLUTAMIENTO LEUCOCITARIO EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA

El componente celular esencial de la reacción inflamatoria, sea cual sea el contexto en el se produzca, es el reclutamiento de leucocitos hacia el foco inflamatorio. No obstante, para que tenga lugar la extravasación de leucocitos hacia el área inflamada se deben de establecer una serie de interacciones entre los leucocitos y las células endoteliales (Figura 2). Estas interacciones leucocito-endotelio constan de varias fases que están estrechamente reguladas por una serie de moléculas situadas en la superficie de los leucocitos y de las células endoteliales, denominadas MAC (Tabla 1).

Interacciones leucocito-endotelio: fenómenos de rodamiento, adhesión y migración leucocitaria

Las interacciones leucocito-endotelio se inician con el desplazamiento de los leucocitos hacia la periferia de las vénulas potcapilares, donde interaccionan de forma débil con las células endoteliales (Figura 2). Esta interacción hace que los leucocitos presenten un movimiento de rotación a lo largo de la pared de las vénulas, que denominamos *rolling* ó rodamiento. En una segunda fase se puede producir la activación de los leucocitos por la acción de diferentes mediadores proinflamatorios. Esta estimulación de los leucocitos consigue que uno de los tipos de moléculas de adhesión leucocitaria, las integrinas, que se encuentran habitualmente inactivas en la superficie del leucocito, pasen a su forma activa. Una vez activados los leucocitos, tendrá lugar la adhesión firme de éstos en el endotelio. El paso final de esta secuencia se produce cuando los leucocitos adheridos migran hacia el espacio intersticial, a través de las uniones existentes entre las células endoteliales.

Figura 2. Proceso secuencial y moléculas de adhesión implicadas en las interacciones leucocito-entotelio. En la parte superior de la figura están representadas las moléculas dependientes del leucocito y en la parte inferior las moléculas que se encuentran en la célula endotelial. Las interacciones leucocito-entotelio se producen en un proceso secuencial que consta de 3 pasos fundamentales: rodamiento, adhesión y migración (no representada en la figura).



Von Andrian UH, N Engl J Med 2000³¹

Moléculas de adhesión endoteliales y leucocitarias

Las diferentes familias de MAC que participan en las interacciones leucocito-endotelio son las selectinas y sus ligandos, las integrinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas (Tabla 1).

Tabla 1. Moléculas de adhesión implicadas en las interacciones leucocito-endotelio.

Molécula de adhesión	Localización	Expresión		Ligando	Función
		Constitutiva	Inducible		
Familia de las selectinas					
P-selectina	Células endoteliales Plaquetas	Sí	Sí	L-selectina PSGL-1 CD24	Rolling
E-selectina	Células endoteliales	No	Sí	PSGL-1 ESL-1 L-selectina	Rolling
L-selectina	Todos los leucocitos	Sí	No	P-selectina E-selectina GlyCAM CD34 MAdCAM-1 PSGL-1 PCLP-1	Rolling
Familia de las integrinas					
CD11a/CD18 (LFA-1, $\alpha_L\beta_2$)	Todos los leucocitos	Sí	No	ICAM-1 ICAM-2	Adhesión Emigración
CD11b/CD18 (Mac-1, $\alpha_M\beta_2$)	Granulocitos Monocitos	Sí	Sí	ICAM-1	Adhesión Migración
CD11c/CD18 ($\alpha_X\beta_2$)	Granulocitos Monocitos	Sí	Sí	Fibrinógeno C3b	Activación Adhesión?
$\alpha_4\beta_1$ (VLA-4)	Linfocitos Monocitos Granulocitos activados	Sí	Sí	VCAM-1 Fibronectina	Adhesión
$\alpha_4\beta_7$	Linfocitos	Sí	No	MAdCAM-1 VCAM-1 Fibronectina	Rolling Adhesión
Superfamilia de las inmunoglobulinas					
ICAM-1 (CD54)	Endotelio Monocitos	Sí	Sí	CD11a/CD18 CD11b/CD18	Adhesión Migración
ICAM-2 (CD102)	Endotelio	Sí	No	CD11a/CD18	Adhesión Migración
VCAM-1 (CD106)	Endotelio	Sí	Sí	$\alpha_4\beta_1$ $\alpha_4\beta_7$	Adhesión Migración
MAdCAM-1	Endotelio intestinal	Sí	Sí	$\alpha_4\beta_7$ L-selectina	Adhesión Migración
PECAM-1 (CD31)	Endotelio Leucocitos Plaquetas	Sí	No	PECAM-1 aVb3?	Adhesión Migración

Selectinas

Son las MAC responsables de los fenómenos de rodamiento leucocitario. En la actualidad se conocen 3 selectinas: la P-selectina, expresada a nivel del endotelio y de las plaquetas; la E-selectina, presente únicamente en la superficie endotelial; y la L-selectina, que se encuentra en los neutrófilos, monocitos y eosinófilos circulantes, y en la mayoría de los linfocitos B y T vírgenes^{32,33}. A diferencia de las integrinas o de los miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas que median interacciones célula-célula en todo el organismo, la función de las selectinas está exclusivamente restringida al sistema vascular.

La P-selectina se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales y en los gránulos alfa de las plaquetas. En respuesta a un estímulo activador, la P-selectina es movilizada hacia la membrana celular, expresándose en la superficie de la célula pocos minutos después³³. Posteriormente, la P-selectina puede ser otra vez dirigida hacia el interior de la célula y reutilizada, o bien puede desprenderse y ser liberada al plasma, dando lugar a la P-selectina soluble, que puede ser cuantificada³⁴. Las células endoteliales, además de movilizar hacia su superficie los depósitos de P-selectina preformada, pueden también sintetizar de nuevo P-selectina, activando la transcripción, en respuesta a determinados estímulos como la endotoxina o ciertas citocinas. Esta síntesis se traduce en un segundo pico de expresión, que se detecta en la superficie de las células 4-5 horas después del estímulo^{35,36}.

En cambio, la E-selectina no se encuentra de forma constitutiva en la superficie de las células endoteliales. Al no existir E-selectina preformada, la síntesis y la expresión de esta molécula están totalmente reguladas a nivel transcripcional. Se ha demostrado que la expresión de E-selectina en las células endoteliales puede ser inducida por diversos estímulos, como IL-1 o TNF- α . La expresión de E-selectina puede ser detectada en la superficie de las células a las 2 horas del estímulo, disminuyendo a las 8 horas³⁷⁻³⁹.

A diferencia de las dos anteriores, la L-selectina es una molécula de adhesión leucocitaria. Las interacciones entre la L-selectina y el endotelio no requieren la activación del leucocito, ya que la L-selectina se expresa en su superficie de manera constitutiva. La L-selectina se ha implicado en los fenómenos de adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales ya activadas, pero no a las células endoteliales quiescentes. Este hecho hace suponer que el ligando de la L-selectina no se

encuentra en la superficie endotelial de forma constitutiva y que, en cambio, se expresa como resultado de la activación de estas células⁴⁰. Contrariamente a lo que sucede con la P-selectina y la E-selectina, la activación de los leucocitos por citocinas u otros agentes proinflamatorios se acompaña de una disminución en la expresión de L-selectina, como resultado de su liberación de la membrana de los leucocitos^{41,42}.

Ligandos de las selectinas

Se trata de una familia de moléculas de adhesión que se localizan en la superficie de las células endoteliales y de los leucocitos, y que pertenecen al grupo de las mucinas. Las mucinas son proteínas ricas en serina y treonina, con un alto grado de glicosilación de su molécula por carbohidratos sulfatados, que parecen ser los que posibilitan la interacción con otras moléculas de adhesión³³. Estas proteínas contienen, entre otros, los tetrasacáridos sLex, sLea, o bien sus formas sulfatadas, que tienen actividad de ligando para las tres selectinas⁴³. Además, en la superficie de las células endoteliales se han descrito ligandos específicos para la L-selectina⁴⁴ y en la superficie leucocitaria otros ligandos específicos para la P-selectina^{45,46} o la E-selectina⁴⁷.

Integrinas

Las integrinas son proteínas con una estructura heterodimérica, resultante de la unión no covalente de una subunidad α y una subunidad β . Los leucocitos pueden expresar en su superficie 13 integrinas diferentes, todas ellas pertenecientes a las familias β_1 , β_2 y β_7 . Las integrinas de la familia β_2 están formadas por una subunidad β común (CD18), que se une a una subunidad α , que puede ser CD11a, CD11b, o CD11c. La mayoría de los leucocitos expresan en su superficie y, de manera basal, CD11a/CD18, con la que interactúan con la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) e ICAM-2. Los linfocitos periféricos expresan fundamentalmente CD11a/CD18, mientras que los neutrófilos, monocitos y células *natural killer* pueden expresar cualquiera de las 3 integrinas de la familia β_2 ⁴⁸. Una segunda familia de integrinas resulta de la combinación de la subunidad β_1 con diversas subunidades α . Así, la integrina $\alpha_4\beta_1$ (también denominada VLA-4), interaccionando con la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), interviene en la adhesión firme de linfocitos, monocitos, eosinófilos y células *natural killer* a las células endoteliales activadas^{49,50}. Finalmente, la integrina $\alpha_4\beta_7$, que se expresa selectivamente en una subpoblación de

leucocitos que coloniza el tejido linfoide asociado a la mucosa del intestino, reconoce al ligando endotelial conocido como molécula de adhesión celular endotelial de la mucosa 1 (MAdCAM-1). Esta interacción es esencial para la recirculación de los linfocitos en la mucosa intestinal en condiciones fisiológicas⁵¹⁻⁵³. Además de unirse a MAdCAM-1, $\alpha_4\beta_7$ también puede interactuar con VCAM-1, aunque lo hace con menor afinidad y, a diferencia de lo que ocurre con MAdCAM-1, estas interacciones $\alpha_4\beta_7$ /VCAM-1 sólo ocurren durante condiciones inflamatorias, no fisiológicas.

Superfamilia de las inmunoglobulinas

La característica común de este conjunto de moléculas de adhesión es la existencia de múltiples dominios tipo inmunoglobulina en su estructura (Figura 3). Cinco de estas moléculas intervienen en las interacciones leucocito-endotelio: ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, MAdCAM-1 y la molécula de adhesión celular endotelial y plaquetaria 1 (PECAM-1).

ICAM-1 reconoce a CD11a/CD18 y CD11b/CD18. Se expresa de forma constitutiva en células endoteliales, células epiteliales, leucocitos y fibroblastos^{39,54}. La activación del endotelio por medio de citocinas, lipopolisacáridos, u otros estímulos proinflamatorios, induce un incremento en la expresión de ICAM-1, cuya magnitud varía de forma muy marcada de un territorio vascular a otro⁵⁵.

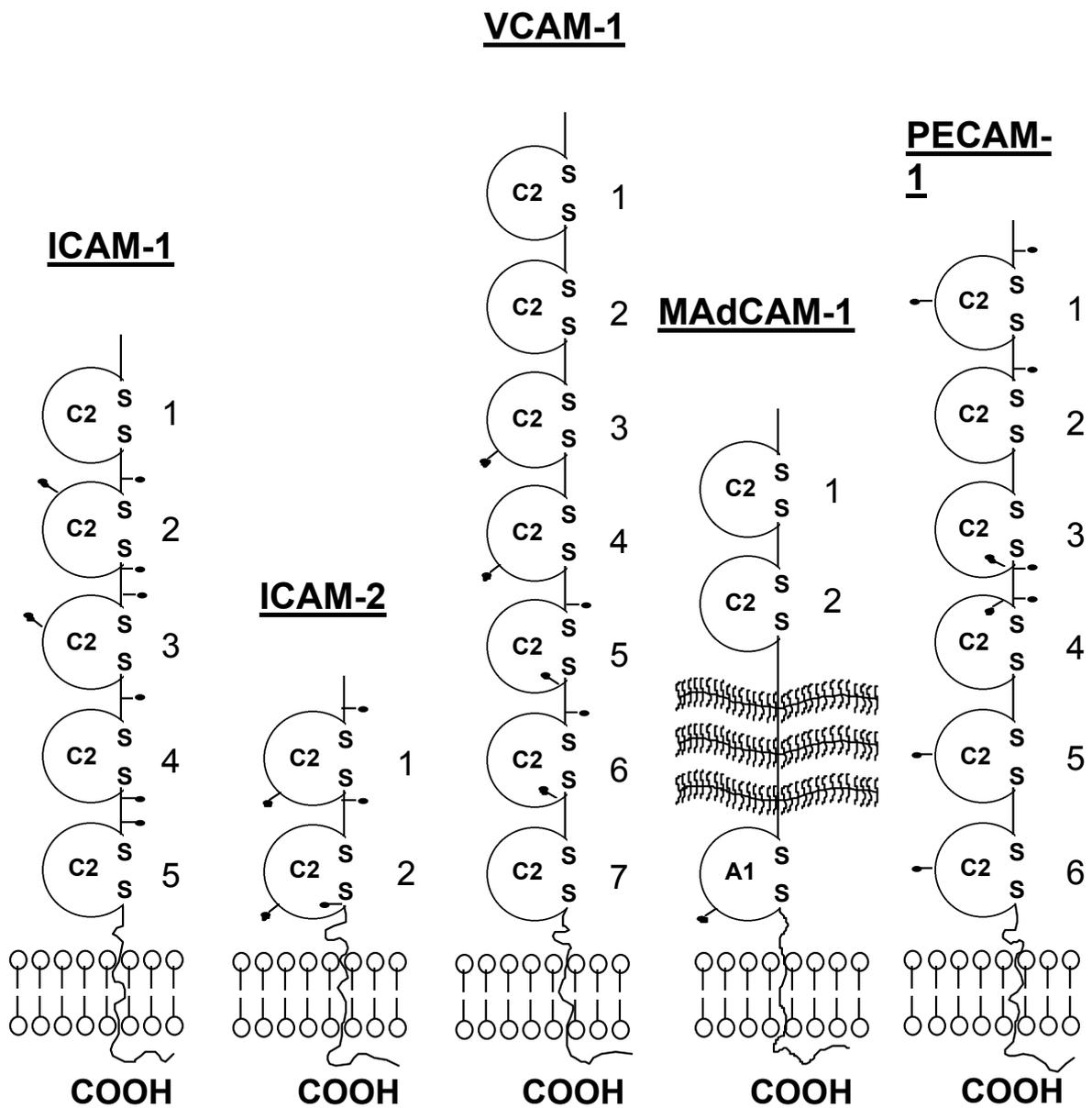
ICAM-2 es una forma truncada de la molécula ICAM-1, cuyo ligando es CD11a/CD18. Se expresa en las células endoteliales de forma basal también pero, a diferencia de ICAM-1, su expresión no se modifica después de la estimulación del endotelio⁵⁶.

VCAM-1 es una MAC endotelial cuya expresión constitutiva es mínima o inexistente. En cambio, su expresión se estimula por citocinas o lipopolisacáridos, con una cinética similar a la de ICAM-1. VCAM-1 es un ligando de las integrinas $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4) y $\alpha_4\beta_7$ y juega un papel muy importante como modulador del tráfico de linfocitos y monocitos^{57,58}.

MAdCAM-1 se expresa fundamentalmente en el endotelio de las vénulas de las placas de Peyer, así como en otras vénulas del intestino delgado y grueso⁵⁹. Esta molécula puede actuar como ligando de L-selectina y de la integrina $\alpha_4\beta_7$ y está implicada tanto en la recirculación de linfocitos hacia las placas de Peyer como en el reclutamiento de estas células hacia el tejido intestinal en condiciones de inflamación^{60,61}.

Finalmente, PECAM-1 es un mediador de la adhesión de leucocitos y plaquetas a las células endoteliales. Además, se ha postulado que puede intervenir en la migración de los leucocitos, a través de las células endoteliales, hacia el espacio intersticial^{62,63}. Esta molécula de adhesión se expresa en las plaquetas, en los leucocitos y en las células endoteliales. Al igual que ocurre con ICAM-2, su grado de expresión no se modifica de forma significativa después de la estimulación con citocinas. Por este motivo, la expresión de ICAM-2 y de PECAM-1 se ha utilizado como indicador de la superficie endotelial de un determinado órgano.

Figura 3. Estructura de las moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Estas moléculas son glicoproteínas, con un dominio citoplasmático (representado por COOH) y un número variable de dominios tipo inmunoglobulina (representados por círculos), unidos a cadenas laterales glicosiladas.



Regulación de la expresión de las moléculas de adhesión

La inducción de la expresión génica es un mecanismo regulador clave que requiere que proteínas activadoras de la transcripción se unan al ADN después de ser expuestas a un estímulo específico. De todos los factores de transcripción conocidos, NF- κ B y la proteína de activación 1 (AP-1) parecen ser los más relevantes en la regulación de los genes implicados en la respuesta inflamatoria. Se han identificado lugares de unión para NF- κ B en las regiones promotoras de los genes de la E-selectina, VCAM-1, MAdCAM-1 e ICAM-1 (que también cuenta con un lugar de unión para AP-1). El factor NF- κ B juega un papel muy importante en la inducción de estos genes en respuesta a citocinas proinflamatorias⁶⁴, habiéndose encontrado activado tanto en modelos animales de EII^{65,66} como en la EII humana^{66,67}. Esta activación de NF- κ B está restringida a las áreas con inflamación activa y tiene lugar tanto en las células mononucleares de la lámina propia como en las células epiteliales intestinales^{67,68}.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La importancia funcional de las MAC en el campo de la EII ha sido reconocida tanto en modelos animales de colitis como en pacientes y tiene una sólida base científica^{32,69}. Sin embargo, son escasos y muy recientes los estudios terapéuticos realizados en enfermos que han aprovechado los conocimientos básicos adquiridos en este campo.

Modelos animales de enfermedad inflamatoria intestinal

En todos los modelos de colitis experimental analizados se ha detectado una expresión incrementada de las selectinas endoteliales. El aumento en la expresión de P-selectina se ha observado en la colitis inducida por ácido acético en ratones⁷⁰ y en la colitis por ácido sulfónico trinitrobenzeno (TNBS) en ratas⁷¹ y el de E-selectina se ha descrito en este último modelo y en la colitis inducida por sulfato sódico dextrano (DSS) en ratón⁷². Incrementos importantes en la expresión endotelial de VCAM-1 se han documentado en las colitis inducidas con TNBS, DSS y peptidoglicano/polisacárido^{29,65,73,74}, así como en la colitis que desarrollan los ratones deficientes en IL-10⁷⁵ y en la inducida por la transferencia de linfocitos CD45RB^{high} a ratones inmunodeficientes⁷⁶. En estos modelos animales la expresión de ICAM-1 no aumentó o sólo lo hizo de manera marginal, mientras que se observó un incremento uniforme en la expresión de MAdCAM-1, de magnitud similar a la observada con VCAM-1.

Para analizar la importancia funcional de las MAC también se ha empleado otro tipo de estudios en los que se utilizan animales genéticamente deficientes en una o más moléculas de adhesión. Se ha demostrado que los animales genéticamente deficientes en ICAM-1 o en P-selectina desarrollan una colitis más grave después de la administración de TNBS que los ratones que carecen de estas deficiencias genéticas^{70,77}. Esta mayor severidad se ha atribuido a una reacción inflamatoria sistémica asociada a la aparición de la colitis y a mecanismos compensatorios que aumentan la expresión de otras moléculas de adhesión, como VCAM-1.

Diversos trabajos han demostrado que el bloqueo selectivo mediante AcM de MAdCAM-1⁷⁸, de la integrina $\alpha_4\beta_7$ ⁷⁹, o de $\alpha_4\beta_1$ y $\alpha_4\beta_7$ mediante un AcM anti- α_4 ⁸⁰, atenúa de forma significativa la colitis experimental. Asimismo, el bloqueo selectivo

con AcM de ICAM-1⁸¹ o VCAM-1²⁹ mejora la colitis experimental inducida por ácido acético o TNBS, respectivamente.

Enfermedad inflamatoria intestinal en humanos

El concepto de que las células del endotelio vascular están activadas en el intestino inflamado de los pacientes con EII está basado en diversas evidencias. Por una parte, estas células tienen una gran capacidad para adherir leucocitos⁸². También se ha demostrado que el sobrenadante de los cultivos de biopsias de colon de pacientes con EII induce un aumento de E-selectina y de ICAM-1 en cultivos humanos de células endoteliales⁸³.

Los estudios de inmunohistoquímica en biopsias de la mucosa intestinal de pacientes con EII han demostrado un aumento en la expresión de varias moléculas de adhesión endotelial. En consonancia con los hallazgos descritos en los modelos animales, se ha apreciado un incremento en la expresión de P-selectina y de E-selectina en las vénulas y capilares de biopsias y piezas de resección quirúrgica de pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn^{30,84-86}. La caracterización de la expresión de ICAM-1 en la EII en humanos ha producido resultados discrepantes, con estudios iniciales donde se aprecia una expresión incrementada^{30,85} y otros más recientes donde esto no se confirma^{84,86}. Los resultados contradictorios de estos trabajos pueden ser debidos, en parte, a las limitaciones en la cuantificación de la expresión de las MAC por inmunohistoquímica. También se ha observado que la proporción de endotelio venular que expresa MAdCAM-1 dentro de la lámina propia está incrementado en los focos inflamatorios asociados a la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn⁸⁷. Sin embargo, estudios basados en técnicas de inmunohistoquímica han observado una expresión de VCAM-1 en la mucosa intestinal de pacientes con EII similar a la de los controles^{30,84,86}, un hallazgo que contrasta con las observaciones realizadas en la colitis experimental, donde, como se ha comentado ya, existe un incremento constante de la expresión de VCAM-1 en diversos modelos animales, y con los estudios de formas solubles en plasma de las MAC en EII humana, que muestran un aumento marcado de VCAM-1 soluble en pacientes con EII activa. Sobre la base de estos resultados, lo razonable sería no excluir completamente la posibilidad de que exista un aumento significativo en la expresión de VCAM-1 endotelial en la EII activa en humanos hasta que se desarrollen técnicas más precisas para evaluar la expresión de las MAC. Es importante resaltar que un

estudio realizado en células endoteliales de la microvasculatura intestinal humana ha demostrado que ICAM-1 se expresa de manera constitutiva y que VCAM-1, por el contrario, no se puede detectar en condiciones basales, aunque se observa un marcado incremento de ambas MAC tras incubar las células endoteliales con IL-1 β , TNF- α ó lipopolisacárido⁸⁸, factores que se han encontrado en elevadas concentraciones en tejidos humanos de EII.

Intervenciones terapéuticas basadas en la modulación de las moléculas de adhesión

En los últimos años se ha producido una verdadera “explosión” de nuevos agentes terapéuticos que podrían ser eficaces en el tratamiento de la EII (Tabla 2)⁸⁹⁻⁹². Estos agentes se encuadran dentro de lo que se conoce como terapias biológicas, que incluyen vacunas, extractos hormonales, péptidos o proteínas recombinantes, AcM, proteínas de fusión y oligonucleótidos antisentido. Todos ellos tienen en común que van dirigidos contra mecanismos de acción específicos, lo que los hace, en teoría, más efectivos y seguros para ser utilizados en enfermedades humanas. En cualquier caso, no debemos olvidar la posible toxicidad de la terapia biológica, que se puede manifestar como fenómenos de hipersensibilidad, enfermedad del suero, autoinmunidad, infección e inmunogenicidad. Entre los agentes biológicos que han demostrado tener valor terapéutico en la EII destaca infliximab, anticuerpo que bloquea de manera selectiva TNF- α ⁹³. Este tratamiento ha significado un importante progreso en la terapia de los pacientes con enfermedad de Crohn, aunque los buenos resultados obtenidos en este grupo de enfermos no se han podido extrapolar a los pacientes afectados de colitis ulcerosa. Hasta la fecha no ha sido aprobado ningún agente biológico para el tratamiento de esta última enfermedad.

La intervención en los pasos iniciales de la inflamación, cuando el leucocito se adhiere al endotelio venular y migra hacia los tejidos, representa una atractiva diana terapéutica en la EII⁹⁴⁻⁹⁶. Aunque hemos aprendido mucho de las moléculas de adhesión del leucocito y de la célula endotelial implicadas en las interacciones adhesivas entre estos tipos celulares en los modelos animales de EII, comparativamente se ha producido poca información del papel de estas moléculas en la EII humana. En la cascada inflamatoria que da lugar al reclutamiento leucocitario existen varios pasos claves que parecen susceptibles de inhibición farmacológica, a pesar del desafío que representa la interrupción de procesos fisiológicos y la supresión

Tabla 2. Estrategias terapéuticas con agentes biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Estrategia	Agente biológico	Composición	Indicación	Fase de investigación
Inhibición de agentes proinflamatorios Antirreceptor de IL-6	MRA	Ac humanizado	EC	2
Terapias anti-factor de necrosis tumoral (TNF)	Infliximab CDP571 CDP870 Etanercept Onercept Adalimumab RDP58	AcM IgG1 quimérico AcM IgG4 humanizado Fragmento Fab de Ac humanizado unido a polietilenglicol Proteína de fusión humana recombinante compuesta de un fragmento Fc de Ac IgG1 unido al receptor soluble p75 de TNF Receptor soluble p55 de TNF humano recombinante AcM IgG1 humano Péptido formado por ácidos D-amino y glicina	EC/CU EC/CU EC EC EC EC/CU	4/3 Fallo 3/fallo 2a 3 Fallo 2 Fallo 2 3 2/2
Citocinas antiinflamatorias	IL-10 IL-11		EC/CU EC	Fallo 3/fallo 2 2
Terapias antiadhesión leucocitaria Anti-integrina α_4 Anti-integrina $\alpha_4\beta_7$ ICAM-1 antisentido	Natalizumab MLN-02, LDP-02 Alicaforsen, ISIS 2302	AcM IgG4 humanizado AcM IgG1 humanizado Ácidos nucleicos antisentido	EC/CU EC/CU EC/CU/P	3/2a 2/2 3/3/2a
Inhibidores de la polarización T helper 1 Anti-IL-12 p40 Anti-interferón- γ	J695, ABT-874 Fontolizumab	AcM IgG1 humano Ac humanizado	EC EC	2 2
Inhibidores de proliferación de la célula T Antirreceptor de IL-2	Basiliximab Daclizumab	Ac quimérico Ac humanizado	CU CU	2a 2
Terapia anti-CD3	Visilizumab	AcM humanizado	CU	1/2a
Factores de crecimiento Factor de crecimiento epidérmico Factor de crecimiento de queratinocitos 2 Hormona de crecimiento	Repifermin Somatropin	Humano recombinante Humana recombinante	CU CU EC	2 Fallo 2 2
Inmunoestimulación Factor estimulante de colonias de granulocitos Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos	Filgrastim Sargramostim	Humano recombinante Humano recombinante	EC EC	2a 3
Inhibidores de MAP-kinasa	CNI-1493 BIRB-796		EC EC	2 Fallo 2

AcM, anticuerpo monoclonal; IL, interleucina; NF- κ B, factor nuclear κ B; EC, enfermedad de Crohn; CU, colitis ulcerosa; P, pouchitis.

del sistema inmune. En cualquier caso, estas limitaciones pueden ser superadas con la identificación y caracterización de interacciones moleculares y vías de señalización que únicamente estén implicadas en el proceso de la adhesión celular leucocito-endotelio y que actúen en la biosíntesis de las moléculas de adhesión y/o en la función de estas moléculas.

Bloqueo de la síntesis

El bloqueo de la síntesis de las MAC tiene el potencial de inhibir la expresión de estas moléculas y, consecuentemente, de disminuir el reclutamiento leucocitario.

Los corticoides y los salicilatos, dos de los tratamientos más utilizados en los pacientes con EII, tienen entre sus múltiples efectos antiinflamatorios la habilidad de modular la síntesis de las MAC a través de inhibir la activación del factor de transcripción nuclear NF- κ B, que media, como hemos comentado ya, la expresión de E-selectina, ICAM-1, VCAM-1 y MAdCAM-1^{68,97,98}. Los inhibidores de la degradación del inhibidor de NF- κ B, I κ B, basados en el bloqueo del proteasoma, como MG-341, disminuyen la acumulación nuclear de NF- κ B y suprimen el incremento de VCAM-1 en el colon en modelos experimentales, lo que se asocia a una reducción en la inflamación⁶⁵.

Los problemas de los actuales inhibidores de los factores de transcripción son sus efectos secundarios potenciales y sus acciones no específicas, lo que ha conducido a la investigación de fármacos más selectivos, centrados en la regulación de la síntesis de proteínas relacionadas con los procesos inflamatorios. Una de estas estrategias es el uso de oligodeoxinucleótidos antisentido, que son cadenas simples de secuencias de ADN complementarias de un ARN mensajero específico, al que se unen, bloqueando de esta manera la expresión de los productos de ese gen. Las moléculas antisentido se han utilizado para bloquear la síntesis de subunidades específicas de NF- κ B o la síntesis de MAC^{66,99}. ISIS 3082, un oligodeoxinucleótido antisentido contra ICAM-1 de ratón, se ha mostrado efectivo en varios modelos animales de inflamación, incluyendo la colitis inducida por DSS¹⁰⁰. Su análogo humano, alicaforsen o ISIS 2302, parece inhibir específicamente la expresión de ICAM-1 inducida por citocinas (Tabla 2). Aunque un estudio piloto realizado en pacientes con enfermedad de Crohn activa mostró que la administración intravenosa de esta molécula reducía la expresión de ICAM-1 en la mucosa intestinal y disminuía el uso de corticoides con relación al grupo tratado con placebo¹⁰¹, en un estudio

controlado y ciego que utilizaba dosis fijas subcutáneas de ISIS 2302 no se obtuvo mayor eficacia que con el placebo¹⁰². De igual manera, un gran estudio controlado que incluía 299 pacientes con enfermedad de Crohn activa también mostró que el porcentaje de remisiones en el grupo tratado con ISIS 2302 y en el grupo tratado con placebo era similar¹⁰³. Sin embargo, el análisis farmacocinético de este último estudio indica que los pacientes con mayor exposición al fármaco obtienen mejores resultados, lo que sugiere que la utilización de dosis altas de ISIS 2302 puede tener un beneficio potencial. Esto se ha podido comprobar en un estudio piloto en el que se demuestra que dosis más elevadas de alicaforsen intravenoso pueden alcanzar niveles superiores del agente en sangre¹⁰⁴. En la actualidad se están llevando a cabo dos ensayos en fase 3 con alicaforsen intravenoso a dosis altas en pacientes con enfermedad de Crohn activa (comunicado de prensa de Isis Pharmaceuticals, 2002). En un estudio reciente se han publicado los primeros datos de la administración de alicaforsen en enemas en pacientes con colitis ulcerosa activa distal leve o moderada, demostrándose un beneficio clínico a corto y largo plazo y un buen perfil de seguridad¹⁰⁵. Por último, también se ha sugerido un papel terapéutico de alicaforsen en enemas en la pouchitis crónica en un estudio fase 2a¹⁰⁶.

Bloqueo de la función

La aproximación experimental que ha recibido mayor atención para atenuar la adhesión celular leucocito-endotelio es la inhibición de la función de las MAC. Esta estrategia ha demostrado ser muy eficaz en modelos animales, limitando tanto las formas agudas de inflamación como las crónicas, pero sólo en los últimos años se ha comenzado a estudiar su potencial clínico. En la mayoría de estos estudios la inhibición de la función de las MAC se ha conseguido empleando AcM específicos.

El valor terapéutico del inmunobloqueo de E-selectina se ha evaluado en la colitis del tití de cabeza de algodón⁷⁹, con resultados negativos. La inmunoneutralización de P-selectina se sigue de una marcada reducción en el rodamiento leucocitario en las vénulas cólicas de los animales colíticos, independientemente del modelo experimental testado^{71,77}, aunque su influencia en la adhesión leucocitaria subsiguiente y en el curso clínico de la colitis parece depender del tipo de inflamación intestinal. Así, la administración crónica de anticuerpos anti-P-selectina no ofrece una protección significativa contra la colitis inducida por TNBS en rata⁷¹, mientras que en la colitis inducida por DSS en ratón, tanto el tratamiento con

anticuerpos anti-P-selectina como la ablación genética de P-selectina disminuyen el rodamiento y la adhesión leucocitaria en las vénulas cólicas, mejorando los signos clínicos y el daño histológico⁷⁷. De acuerdo con estos datos, si el bloqueo de P-selectina fuese testado en humanos con EII, es más probable que fuese más efectivo en la colitis ulcerosa (imitada por el modelo del DSS) que en la enfermedad de Crohn (representada por el modelo del TNBS).

El tratamiento con AcM bloqueantes contra ICAM-1 en ratas con colitis inducida por ácido acético consigue una significativa reducción de los signos de inflamación, incluyendo el daño macroscópico y microscópico y la generación de metabolitos reactivos del oxígeno⁸¹. Idéntica protección se ha constatado con los AcM anti-CD18¹⁰⁷ o anti-CD11b¹⁰⁸ en un modelo de colitis por TNBS.

Se sabe que los AcM dirigidos contra la integrina α_4 tienen un potente efecto atenuando la colitis espontánea que se produce en el tití de cabeza de algodón^{79,80}. También se ha demostrado que los AcM que bloquean MAdCAM-1 o su ligando, $\alpha_4\beta_7$, impiden el reclutamiento de leucocitos y reducen la gravedad de la enfermedad inflamatoria del colon en ratones inmunodeficientes reconstituidos con linfocitos CD45RB^{high(78)}. En un modelo de colitis inducida por TNBS en rata, la administración crónica de AcM anti-VCAM-1 redujo de manera significativa el incremento de la adhesión leucocitaria en las vénulas cólicas y los signos clínicos de colitis²⁹. Lo que hace especialmente interesante el inmunobloqueo de VCAM-1, es que, en contraste con ICAM-1 o MAdCAM-1, esta molécula no está implicada en la recirculación fisiológica de los leucocitos, por lo que el bloqueo selectivo de su función podría atenuar la respuesta inflamatoria sin alterar los mecanismos inmunes fisiológicos.

El bloqueo de las MAC con AcM en humanos se ha comenzado a estudiar recientemente (Tabla 2). Los resultados de un estudio controlado con placebo que evaluaba los efectos de un AcM humanizado contra la integrina α_4 , conocido como natalizumab, en pacientes con enfermedad de Crohn activa leve o moderada han demostrado que los pacientes tratados con natalizumab consiguen una mayor reducción en el índice de actividad de la enfermedad y una mayor proporción de ellos alcanza la remisión clínica, en comparación con el grupo tratado con placebo¹⁰⁹. La eficacia de natalizumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn se ha confirmado en otro estudio dosis-respuesta que muestra que la administración de dos infusiones de natalizumab separadas por cuatro semanas consigue respuestas y remisiones dos veces superiores a las del grupo placebo¹¹⁰. Sin embargo, en un gran

estudio en fase 3 en pacientes con enfermedad de Crohn activa no se ha podido demostrar beneficio con el empleo de natalizumab (300 mg/cada 4 semanas/x 3 dosis), posiblemente por una respuesta a placebo inusualmente alta¹¹¹. En un subanálisis posterior dentro de este mismo estudio, centrado en pacientes con cifras elevadas de proteína C reactiva o que estaban bajo tratamiento inmunosupresor, sí que se demostró un efecto significativo beneficioso. Los pacientes que respondieron a natalizumab en el estudio de inducción fueron re-aleatorizados para recibir terapia de mantenimiento con natalizumab 300 mg o placebo cada 4 semanas durante 12 meses. El estudio demostró un efecto beneficioso muy significativo del tratamiento de mantenimiento con este AcM a los 12 meses, al conseguir un 30% más de respuestas clínicas y un 20% más de remisiones que el placebo¹¹². También se ha estudiado el efecto de natalizumab en la colitis ulcerosa activa, donde los datos de un estudio piloto sugieren un beneficio clínico¹¹³.

Dado que natalizumab es un AcM anti- α_4 , bloquea tanto la integrina $\alpha_4\beta_1$ como la $\alpha_4\beta_7$, y por tanto, todas las interacciones leucocito-endotelio mediadas por VCAM-1 y MAdCAM-1¹¹⁴. MLN-02 o LDP-02 es un AcM humanizado específico contra la integrina $\alpha_4\beta_7$, por lo que inhibe sólo la adhesión leucocitaria en la mucosa gastrointestinal, donde se expresa MAdCAM-1 (Tabla 2). En un ensayo en fase 2, la administración intravenosa de MLN-02 en pacientes con enfermedad de Crohn activa no pudo conseguir la mejoría clínica de los enfermos, que era el objetivo fundamental del estudio, aunque se mostró eficaz para mantener la remisión a las dosis más altas analizadas¹¹⁵. En un estudio en fase 2 también se demostró que MLN-02 es eficaz en la colitis ulcerosa activa, consiguiendo mejorar los parámetros clínicos y endoscópicos¹¹⁶.

Algunos de los hallazgos negativos de los estudios anteriormente mencionados podrían deberse a no haber conseguido dosis bloqueantes de AcM *in vivo*. Los niveles que se consideran adecuados están generalmente basados en la mínima concentración de AcM requerida para conseguir la máxima inhibición de la adhesión leucocitaria *in vitro*. La experiencia aportada por los ensayos clínicos indica que las dosis bloqueantes son más difíciles de conseguir *in vivo* que lo que los estudios *in vitro* predicen. Otra limitación potencial del uso prolongado de AcM, al menos en los modelos crónicos de inflamación, es la inmunogenidad, es decir, el desarrollo de anticuerpos frente a los AcM administrados. Esta limitación ha promovido la investigación de otras alternativas para bloquear la función de las moléculas de

adhesión, incluyendo la administración de receptores solubles, péptidos pequeños y aptámeros (oligonucleótidos diseñados para unirse a proteínas específicas), que se han mostrado eficaces en el tratamiento de diversos procesos patológicos con componente inflamatorio en humanos, aunque no se han aplicado en el tratamiento de la inflamación intestinal todavía.

PÉPTIDOS TRÉBOL: INICIADORES DE LA CURACIÓN DE LA MUCOSA

El tracto gastrointestinal está constantemente expuesto a una compleja mezcla de agentes potencialmente lesivos, formada por ácido, bacterias y productos bacterianos¹¹⁷. El epitelio gastrointestinal, una simple capa de células que permanecen unidas por uniones semipermeables, forma una barrera física contra estos agentes. Sin embargo, con frecuencia se producen pequeñas roturas de la superficie epitelial, por lo que la rápida restitución de la continuidad epitelial es esencial. Aunque este proceso puede ser modulado por numerosos factores, las investigaciones más recientes indican que los péptidos trébol podrían tener un papel fundamental en la reparación del epitelio¹¹⁸⁻¹²⁰.

La familia de los factores trébol (TFF) está compuesta por los péptidos gástricos TFF1 y TFF2, y el factor trébol intestinal (TFF3). Son pequeñas proteínas resistentes a las proteasas, secretadas en la superficie mucosa por las células productoras de moco del tracto gastrointestinal y cuya síntesis aumenta en las zonas lesionadas del epitelio. La función principal conocida de estos péptidos es la de participar activamente en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal, tanto en condiciones fisiológicas como facilitando su reparación una vez que la inflamación o la ulceración han ocurrido. Estas moléculas llevan a cabo su acción protectora actuando como barrera física, al interactuar directamente con el moco en la superficie mucosa, incrementando su densidad óptica, viscosidad y estabilidad física¹²¹. Otro mecanismo adicional que pueden utilizar para desarrollar su acción es a través de su unión a receptores específicos en la superficie celular. Los péptidos trébol son motógenos *in vitro*, es decir, promueven la migración de las células epiteliales en cultivo. También parece que tienen un débil efecto mitógeno y que se relacionan de manera muy estrecha con los factores de crecimiento.

Se ha documentado una sobreexpresión de los péptidos trébol a nivel gastrointestinal en la enfermedad inflamatoria intestinal^{122,123}, en úlceras¹²², en la metaplasia gástrica¹²⁴ y en algunos tumores¹²⁵⁻¹²⁷. Recientemente se han podido cuantificar estos péptidos en el suero de pacientes afectados de EII, encontrándose incrementados TFF1 y TFF3¹²⁸.

Para comprobar su importancia en la reparación tisular gastrointestinal han sido decisivos los estudios en animales carentes o que sobreexpresan alguno de los factores trébol. La producción de ratones que carecen del gen que codifica TFF3 por

manipulación genética permitió comprobar que tenían deteriorada la capacidad reparativa de la mucosa²⁵, lo que les hacía más vulnerables a agentes lesivos como el DSS. La administración en enema de la proteína recombinante TFF3 a los animales deficientes en la misma aceleró la curación de la colitis. Además, en un modelo de colitis en rata por ácido sulfónico dinitrobenceno (DNBS), que se asemeja a la enfermedad de Crohn, se ha comprobado que la administración tópica de TFF2 mejora la reparación mucosa¹²⁹. Por el momento y, dada la dificultad de la síntesis de estos péptidos en grandes cantidades, aún no han sido administrados a humanos.

CICLOSPORINA A EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El papel de la CsA en la enfermedad de Crohn es muy limitado. Tres estudios controlados han demostrado que la CsA es ineficaz para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa con fenotipo inflamatorio, aunque observaciones no controladas sugieren que puede ser útil en el tratamiento del fenotipo fistulizante. Gracias al éxito conseguido con infliximab en la inflamación grave y en la enfermedad fistulizante, rara vez se recurre al uso de la CsA para el tratamiento de esta enfermedad^{130,131}. Sin embargo, la situación es diferente en la colitis ulcerosa, donde la CsA tiene aún un importante papel que cumplir en circunstancias específicas. Aunque la mayoría de los brotes de colitis ulcerosa suelen ser de intensidad leve o moderada, entre el 6-15% de los pacientes tendrán un brote grave que requerirá ingreso hospitalario en algún momento durante el transcurso de su enfermedad^{132, 133}. En estas circunstancias, hasta un 40% de pacientes no responde a los corticoides. La CsA es el primer fármaco (y el único hasta ahora) que permite controlar un brote de colitis grave no respondedora a los corticoides, evitando así una colectomía urgente, al menos a corto plazo^{134,135}. El principal problema de su uso clínico es su toxicidad, que puede ser grave, e incluso fatal, hasta en el 9% de los pacientes¹³⁶. Este inmunosupresor altera la cascada inflamatoria actuando como un potente inhibidor de la respuesta mediada por las células T, al impedir la producción de IL-2 por las células T *helper*¹³⁷. Aunque este parece ser su principal mecanismo de acción, en trabajos recientes encaminados a estudiar las bases moleculares de la inflamación se ha sugerido que las interacciones célula-célula mediadas por MAC específicas podrían ser dianas de los agentes inmunosupresores¹³⁸. La CsA reduce la expresión de ICAM-1 en la dermis de pacientes con prurito actínico¹³⁹ y disminuye la expresión de ICAM-1¹⁴⁰ y VCAM-1¹⁴¹ en situaciones experimentales concretas, aunque nada se conoce de su acción sobre las MAC en el contexto de la EII.