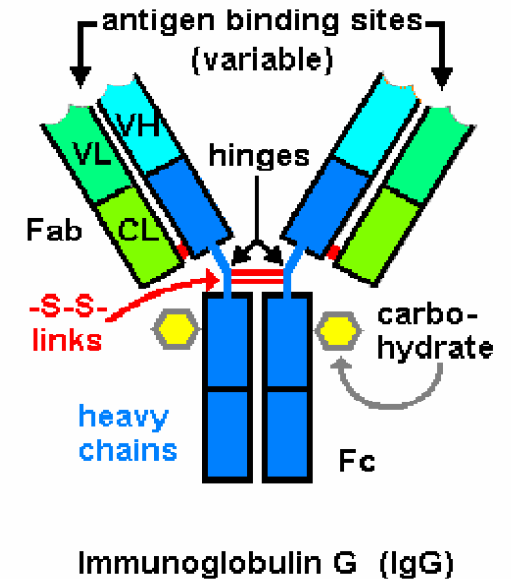


## BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE. ASPECTE GENETICE ȘI IMUNOLOGICE

## INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. GENETICS & IMMUNOLOGICAL ASPECTS

Bogdan Ionuț Pițuș, Florin Adrian Beuca  
dr.Carmen Maler, dr.Ioana Haiduc, prof.dr.Eftimie Miulescu

Universitatea de Vest "Vasile Goldiș" din Arad  
Facultatea de Medicină Generală



### 1. INTRODUCERE

Bolile inflamatorii intestinale, boala Crohn (BC) și rectocolita ulcero-hemoragică (RCUH), reprezintă afecțiuni inflamatorii idiopatice ale tractului gastrointestinal. În absența unui agent etiologic cunoscut, BC și RCUH sunt diagnosticate pe baza unui set operativ de caracteristici clinice, endoscopice și histologice (Stenson WF, 1996).

Boala Crohn este o afecțiune idiopatică caracterizată prin inflamația cronică transmurală segmentară și, ocazional, granulomatoasă a tractului gastrointestinal, cu potențial major pentru variate complicații intestinale și extraintestinale, putându-se extinde în țesuturile peri-intestinale și

ganglionii limfatici sateliți. Rectocolita ulcero-hemoragică reprezintă o afecțiune inflamatorie cronică idiopatică, interesând exclusiv colonul, limitată la mucoasă, (rar se extinde la submucoasă) grevată de numeroase complicații intestinale/extraintestinale (Liana Gheorghe, C. Gheorghe, 2001).

## 2. FACTORI GENETICI

Numeroase observații clinice și epidemiologice demonstrează intervenția factorilor genetici în patogeneza BII (tabelul 2).

BC și RCUH nu sunt afecțiuni clasice genetic transmisibile. Este postulat un model de susceptibilitate poligenic interesând câteva gene predispozante. O serie de gene și familii de gene implicate în reglarea răspunsului imun au fost propuse ca susceptibile pentru bolile inflamatorii intestinale: genele complexului major de histocompatibilitate HLA clasa a II-a situate pe cromozomul 6 (BC se asociază cu haplotipul DR<sub>1</sub>/DQw<sub>5</sub>, iar RCUH cu haplotipul HLA-DR<sub>2</sub>) (Neigut-D; Pronjansky R, Trucco M *et all* 1992; Toyada H, Wang S-J, Yang H *et all*, 1992), genele pentru lanțul greu (localizate pe cromozomul 14) și ușor (pe cromozomul 2) al imunoglobulinelor, genele reglatoare ale expresiei complementului (pe cromozomii 6, 19), genele care codifică receptorul antigenic al celulelor T (de pe cromozomii 7, 14), sau cele care codifică imunodeterminanți ca factorul de necroză tumorală TNF (tumor necrosis factor), raportul dintre antagonistul receptorului interleukinei 1 și interleukina 1 (IL-1RA/IL-1), molecule de adeziune intercelulară.

## 3. FACTORI AUTOIMUNI

Dintre criteriile de încadrare a unei boli ca autoimună, în BII se întâlnesc mai ales dovezi secundare: asocierea cu alte boli autoimune (hipo/hipertiroidism, anemie hemolitică, vitiligo, colangită sclerozantă pimitivă), asocierea cu molecule ale MHC, evoluția și răspunsul favorabil la tratament imunosupresor.

Ca și element de bază în BII, în cadrul imunității umorale, au fost propuse, mai ales în RCUH (Folwaczny CN, Nohel N, Tschoz K, 1997; Khoo UY, Bjarnason I, Donaghy A, 1995, MacDonald T, Monteleone G, Pender SLF, 2000; Onuma EK, Amenta PS, Ranaswamy K 2000) un răspuns inflamator cu caracter distructiv îndreptat direct asupra unor antigene proprii, self, ca de exemplu: mucina, celulele caliciforme, colonocite.

Studiul autoanticorpilor anticolon, a imunoglobulinelor s-a efectuat atât seric cât și la sediul procesului inflamator local.

Anticorpilor anti citoplasmatici neutrofilici (ANCA) și anticorpilor anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) reprezintă cei mai studiați markeri imunologici în BC și RCUH. Prin imunofluorescență indirectă (IFI) sunt puse în evidență trei pettern-uri principale ale ANCA: citoplasmatic (c-ANCA), perinuclear (p-ANCA) și atipic (a-ANCA sau x-ANCA), p-ANCA fiind asociați în mod specific cu RCUH. Prevalența ANCA, determinați prin IFI sau imunoenzimatic (ELISA), este de 45-82% în RCUH și 2-28% în BC. Prevalența ASCA, determinați prin ELISA, este de 48-69% în BC și 5-15% în RCUH (Reumaux D, Paulain D *et al* 2003). Datorită sensibilității reduse, determinarea ANCA și ASCA nu este utilă pentru screeningul BII la adulți. Utilitatea ANCA și ASCA ca markeri subclinici pentru diagnosticul predispoziției pentru BII este în curs de a fi definită.

În mucoasa intestinală normală, lamina proprie conține mai ales plasmocite secretoare de IgA. IgA rezultat din cuplarea dimerului IgA cu SC, reprezintă prima linie de apărare a mucoaselor față de antigenii bacterieni. În cadrul BII crește numărul celulelor producătoare de IgG, cantitate ce depășește de 30 de ori limita normală. În BC predomină IgG2, iar în RCUH IgG1, IgG1 fiind un activator puternic al căii complementare clasice în inflamație conducând mai departe spre cascada mecanismelor inflamatorii: producerea de C3b, C3a și C5a care sunt factori chemotactici puternici. În BC se constată și o creștere marcată a secreției de IgM.

#### 4. IMUNITATEA CELULARĂ

Limfocitele CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, în procesele experimentale la animale, par a avea un rol cheie în procesul de inflamație al mucoasei intestinale în BII, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> par a avea o importanță mai mică (Kirsner JB, Shorter RG 1982). În lamina propria predomină fenotipul CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, 95% fiind CD<sub>4</sub>RO<sup>+</sup>, celule cu memorie, marker al activării prin contactul anterior cu antigenul. Celulele epiteliale pot acționa ca APC (antigen-presenting cells); la persoanele sănătoase prezintă antigenul limfocitelor CD<sub>8</sub><sup>+</sup>, în BII îl prezintă limfocitelor CD<sub>4</sub><sup>+</sup>.

Populația limfocitară T care pare să medieze inflamația intestinală este cea de tip Th<sub>1</sub> care produce IL12, IFN- $\gamma$  și factorul de necroza tumorală (TNF) (MacDonald T, Monteleone G, Pendre SLF 2000; Onuma EK, Amenta PS, Ranaswamy K 2000; Merger M, Croitoru K 1998). În unele studii sunt incriminate și Th<sub>2</sub> ca având un rol proinflamator în intestinul cu BII (Mizouchi A, Mizouchi E, Bham AK 1999).

În infiltratul inflamator din BII predomină celulele limfoplasmocitare B imature (CD<sub>38</sub><sup>+</sup>) care se diferențiază ulterior în plasmocite producătoare de anticorpi. Limfocitele CD<sub>5</sub><sup>+</sup>, care constituie subpopulația corelată cu sinteza imunoglobulinelor sunt reduse în BC, mai ales în fazele de activitate, sugerând un rol patogenetic direct.

#### 5.ROLUL CITOKINELOR

În bolile inflamatorii intestinale se consideră că au rol patogenetic interleukinele (IL): IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL15, TNF- $\alpha$  și INF- $\gamma$ .

IL-1 este citokina semnal care activează un subset specific de limfocite T. Cantitatea de IL-1 este excesivă deoarece, este produsă și de macrofage și de celulele epiteliale, celule epiteliale care etalează antigenele HLA clasa a II-a, eliberând semnale accesorii alături de macrofage. Celulele epiteliale mai eliberează IL-6, IL-8 și peptida 1 chemotactică pentru macrofage.

IL-2 are un rol important în patogenia afecțiunilor inflamatorii cronice, fiind mult crescută în BC. Este secretată împreună cu IFN de către limfocitele Th<sub>1</sub>. IL-2 activează creșterea limfocitelor Tc (citotoxice), B și a celulelor NK (Natural Killer) favorizând astfel liza celulară.

IL-6 este secretată de macrofagele care vizează limfocitele T și B. Este implicată în procesele de fibrogenză.

IL-8 este sintetizată și eliberată tot de macrofagele activate și de celulele epiteliale, stimulând mecanismele nonimune care inițiază leziunile inflamatorii. IL-8 este cel mai puternic chemoattractant al neutrofilelor (Liana Gheorghe, Oproiu A, 1999).

IL-12 este podusă în cantitate mare de macrofagele mucoasei lezate în BC și este normală sau scăzută în RCUH. Legarea IL-12 de receptorii prezenți activează o cale de semnalizare care determină activarea limfocitelor de transcriere (STAT-4) și dezvoltarea unei infiltrații cu celule secretoare de TNF și IFN- $\gamma$  (Wirtz S, Finotto S, Kanzler S 1999).

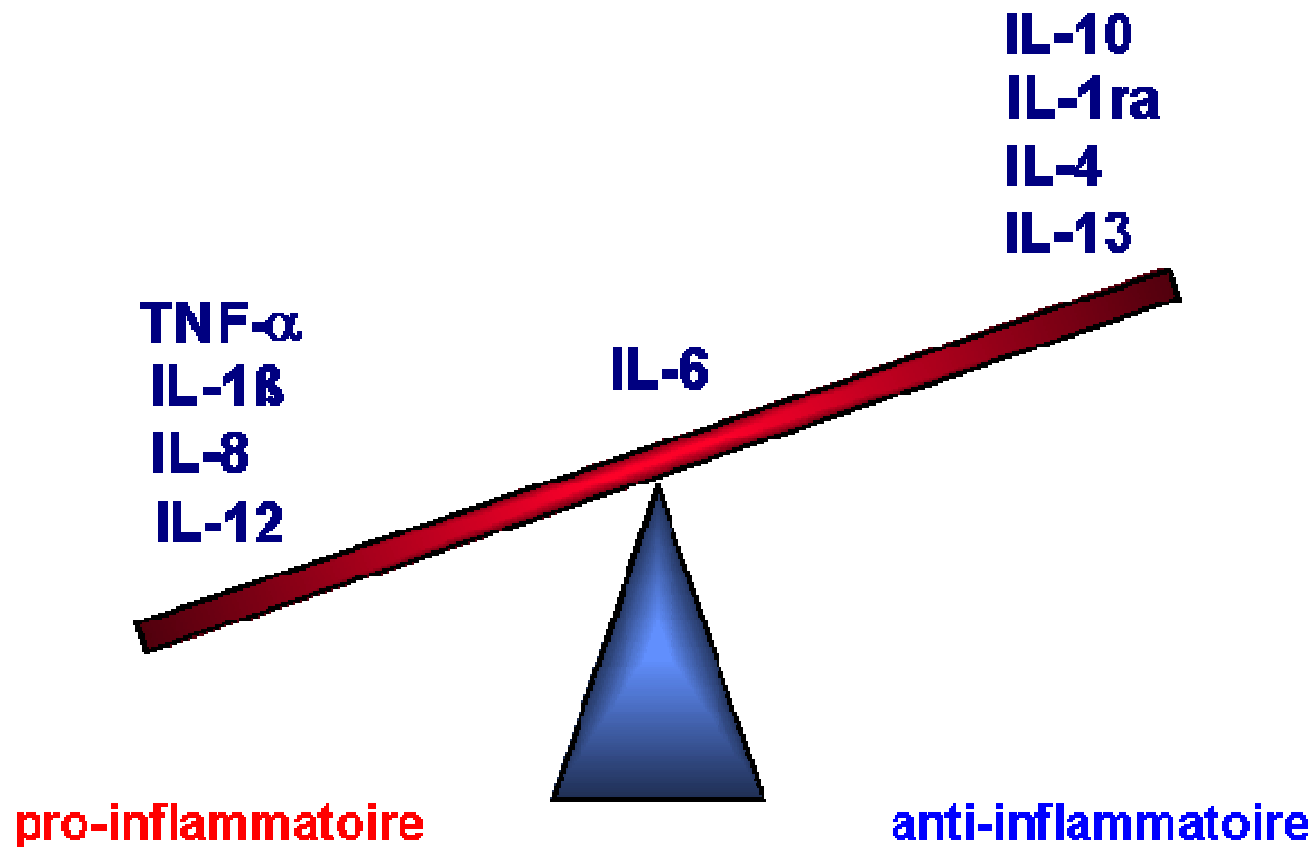
IL-15 este o citokină cu un număr mare de activități biologice incluzând stimularea proliferării celulelor T și migrarea la sediul inflamației. Este produsă în cantități crescute în BC, de către limfocitele T din lamina propria.

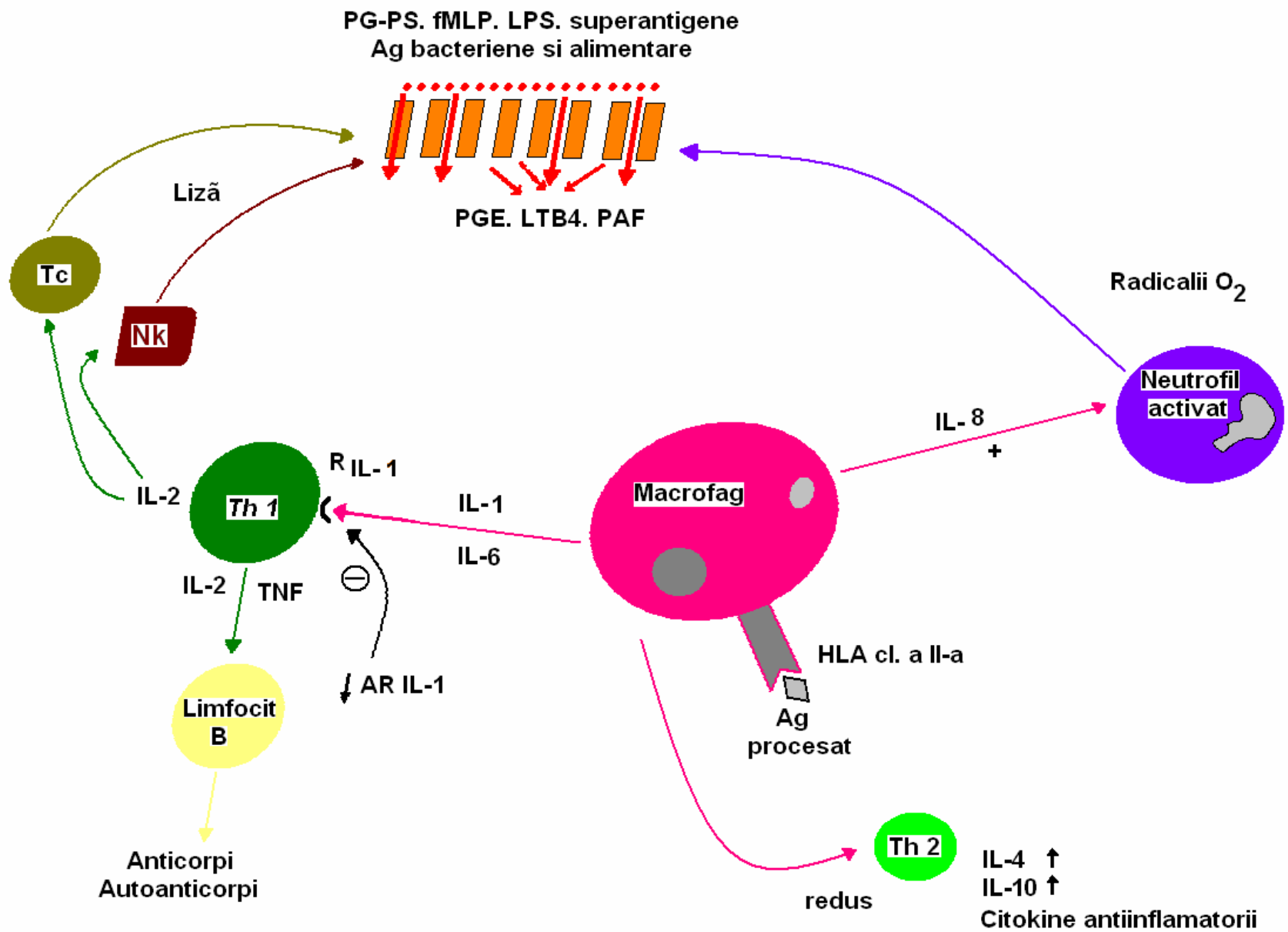
IFN- $\gamma$  stimulează sinteza antigenului HLA clasa a II-a, și etalarea sa pe membrana macrofagelor și a celulelor epiteliale împreună cu antigenele luminale. În acest fel se produce o augmentare a acțiunii limfocitelor Tc (citotoxice) asupra celulelor epiteliale.

TNF (tumor necrosis factor), în mod particular, are un amplu spectru de efecte proinflamatorii cu importanță deosebită pentru inflamația intestinală (Wirtz S, Finotto S, Kanler S 1999). Eliberarea TNF determină activarea macrofagelor prin mecanism autocrin. Legarea TNF de suprafața celulară reprezintă semnalul costimulator care augmentează răspunsul imun medial de limfocitele T (Schreibers, Raendler A, Stenson WK, MacDermott RP 1992). TNF împreună cu IL-1 induce expresia moleculelor de adeziune celulară la nivelul endoteliului vascular (ELAM-1: *Endothelial Cell Leucocyte Adhesion*) și de adeziune intercelulară (ICAM-1: *Intercellular Adhesion Molecule*), permițând recrutarea unor noi celule inflamatorii la nivelul mucoasei. De asemenea, TNF are efect procoagulant la nivelul endoteliului vascular și stimulează eliberarea locală de oxid nitric (NO), factor activator plachetar și prostaciclina (Sands BE 1996). În sfârșit, TNF stimulează producția de metaloproteine care participă direct la injuria tisulară locală (Bentler B 1995).

În concluzie, cele mai multe studii arată că la om BC este o boală Th<sub>1</sub>-mediată și activitatea excesivă a celulelor Th<sub>1</sub> este crucială (MacDonald T, Monteleone G, Pender SLF 2000; Papadakis KA, Targan SR 2000). BC este caracterizată prin creșterea numărului de limfocite T activate din mucoasa intestinală, care secretă IFN- $\gamma$ . În plus TNF este în mod clar un mediator important în inflamația din BC, lucru dovedit prin utilitatea pe care o poate avea un anticorp anti-TNF în tratamentul afecțiunii.

Celulele implicate în RCUH sunt mai ales de tip Th<sub>2</sub> dar și datele în legătură cu acestea sunt modeste (Papadakis KA, Targan SR 2000).





6.CONCLUZII

- Bolile inflamatorii intestinale (BC și RCUH) sunt afecțiuni cu patogenie incomplet elucidată
- Factorii genetici și imuni joacă un rol important
- **Boala Crohn se asociază cu haplotipul DR<sub>1</sub>/DQW<sub>5</sub>, iar RCUH cu haplotipul HLA-DR<sub>2</sub>**
- Populația limfocitară T, care mediază inflamația este de tip Th<sub>1</sub>, cu producerea citokinelor proinflamatorii: IFN, TNF
- În BII se consideră că au un rol patogen ic interleukinele (IL): IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15; TNF- $\alpha$  și IFN- $\gamma$
- **Înțelegerea mecanismelor imune implicate deschide noi perspective terapeutice**