

Fibrosis intestinal y Enfermedad de Crohn

Carolina Figueroa C.⁽¹⁾

INTESTINAL FIBROSIS AND CROHN'S DISEASE

Fibrogenesis in Crohn's disease (CD) leads to intestinal stricture and fibrostenosing phenotype. Despite the remarkable success in the last years in medical therapies for CD, fibrostenosing phenotype is still difficult to deal with. Most of these patients need surgery trough their lives. There is a lot of information of fibrogenesis process on liver, lung or skin but we have fewer knowledge about the mechanisms involved in intestinal fibrosis. This article aims to review some of this factors and mechanisms associated to the development of fibrosis in CD. Probably, the identification of more elements that contribute to fibrogenesis in CD allow us in the future to have better treatments on patients and eventually to prevent this complication.

Key words: Crohn's disease, fibrosis, fibrogenesis.

Introducción

La Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y más específicamente la enfermedad de Crohn (EC) es una entidad cuya incidencia ha ido en aumento en los últimos años. En Chile no existe un catastro de la enfermedad, pero es probable que también esté aumentando su incidencia ya que este cambio se ha relacionado en otras regiones con la mejoría del nivel socioeconómico. Clínicamente la EC se clasifica en 3 fenotipos principales: inflamatorio, estenosante y fistulizante^{1,2}. En los pacientes con EC estenosante se produce una disminución progresiva del lumen intestinal secundario a fibrosis localizada, proceso que puede ser inicialmente asintomático hasta que aparecen manifestaciones clínicas como dolor, distensión abdominal, náuseas y vómitos. Esta sintomatología puede presentarse incluso en ausencia de actividad inflamatoria^{3,4}. En la colitis ulcerosa (CU) también puede aparecer el fenómeno de fibrosis, pero el hecho de que el com-

promiso es sólo de mucosa y submucosa la traducción clínica de la fibrosis intestinal es de menor importancia. Al momento de realizar el diagnóstico de EC sólo un 10% de los pacientes presentan estenosis, sin embargo, cerca del 50% de los pacientes portadores de EC sufrirán esta complicación a lo largo de su vida⁵.

El desarrollo del fenotipo estenosante complica el manejo de la enfermedad ya que no existe un tratamiento específico. Por otro lado, predispone al desarrollo de cuadros de obstrucción y sub-oclusión intestinal siendo la alternativa quirúrgica y la resección del segmento comprometido el recurso terapéutico más utilizado. Desgraciadamente la resolución quirúrgica tampoco es definitiva y cerca del 40% de estos pacientes requerirán de una segunda intervención, lo que a largo plazo determina un deterioro en la calidad de vida de los pacientes y un aumento considerable en los costos de la enfermedad⁶.

En los últimos años se ha avanzado en dilu-

⁽¹⁾ Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile.

cidar los mecanismos subyacentes al desarrollo de la fibrosis intestinal en la EC, sin embargo, aún tenemos preguntas sin resolver. Por ejemplo: *¿Qué factores determinan que un paciente portador de EC desarrolle un fenotipo estenosante? ¿Será posible prevenir el desarrollo de fibrosis en estos pacientes? ¿Qué factores involucrados en el desarrollo de este fenómeno son modificables y de qué manera?* El avance en el tratamiento de la EC, especialmente con la incorporación de los medicamentos biológicos, ha representado un importante logro y ha significado un cambio en el curso de la enfermedad de un grupo de pacientes. En nuestro medio aún el acceso a estas terapias es limitado por su alto costo. Sin embargo, a pesar de estos cambios la incidencia de estenosis no ha variado⁷.

El fenómeno de fibrosis intestinal en la EC es secundario al proceso inflamatorio crónico de la mucosa. Durante un brote o crisis de EC se producen lesiones ulcerativas de la mucosa y pared intestinal que estimulan mecanismos de reparación tisular. Es probable que estos mecanismos se encuentren alterados generando un desbalance entre la producción de matriz extracelular (MEC) y su degradación llevando a desarrollar zonas de estenosis. En este proceso hay múltiples factores involucrados los que serán detallados a continuación.

Factores genéticos

En el último tiempo se han logrado identificar múltiples variantes genéticas involucradas tanto en la susceptibilidad (riesgo de desarrollar la enfermedad), como en el fenotipo o curso clínico seguido por la EC. En el meta-análisis publicado por Economou et al, se estudiaron las tres variantes más frecuentes del gen NOD2/CARD15 (SNP8, SNP12 y SNP13) y se pudo demostrar que la presencia de éstas constituye un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de estenosis⁸.

Otro factor genético estudiado en EC son los polimorfismos de los receptores Toll-like (TLR). Los TLR se encuentran presentes en distintos tipos celulares y forman parte del sistema inmune innato. Se han descrito al menos

nueve TLR diferentes y cada uno de ellos se une a un ligando diferente o combinación de éstos. Los fibroblastos expresan en su membrana múltiples TLR y se activan cuando estos receptores unen moléculas de origen bacteriano (DNA bacteriano, lipoproteínas, etc)⁹. Ciertamente en el intestino humano existen múltiples moléculas capaces de activar al sistema inmune innato, pero fisiológicamente esta respuesta es controlada, manteniendo la homeostasis. Es probable que en el subgrupo de pacientes que desarrollan una EC de fenotipo estenosante exista alguna mutación puntual en estos receptores que determine una respuesta alterada del sistema inmune innato. Esta respuesta alterada, desencadenada por la flora comensal, puede traducirse en un proceso de reparación de la lesión intestinal anómalo, conduciendo finalmente a una excesiva proliferación de fibroblastos y de otras células mesenquimales. Esta proliferación de este tipo celular generaría una mayor producción y depósito de colágeno y fibronectina, lo que acaba causando, en última instancia, la fibrosis intestinal. Asociado a esto, el proceso inflamatorio estimula la angiogénesis lo que facilita la llegada de otras células proinflamatorias contribuyendo a la cronicidad de la alteración.

Factores celulares

Durante la inflamación crónica o aguda, macrófagos y neutrófilos secretan radicales libres y enzimas degradadoras generando daño local. A esto le sigue la liberación de citoquinas proinflamatorias así como de activadores celulares y quimiotácticos. Otro grupo celular participante son los miofibroblastos. Una de las funciones principales de estas células es la de migrar al sitio de daño y luego contraerse disminuyendo el área afectada. También son productoras de MEC por lo que son fundamentales en el proceso reparativo de la lesión tisular. En la inflamación crónica estas funciones están alteradas, por lo que la lesión se perpetúa activando una reparación anómala generando una cicatrización que determina una pérdida de las características y la función del tejido sano primario.

El fibroblasto es la principal célula efectora en el proceso. Puede ser una célula residente en el intestino o puede provenir de un tejido extraintestinal como por ejemplo la médula ósea. Es sabido que las células madres presentes en este órgano son capaces de migrar, colonizar tejidos no hematopoiéticos y diferenciarse por ejemplo en fibroblastos. Estas células se denominan fibrocitos y coexpresan CD14, CD45 (marcadores hematopoiéticos) y CD34 (marcador mesenquimático)^{10,11}. Los pericitos son células de origen mesenquimático que se ubican en los capilares. Estas células también pueden diferenciarse a fibroblastos y contribuir al proceso de fibrosis^{12,13}. Es posible que estas células también participen en el desarrollo de fibrosis intestinal, pero este hecho aún no se encuentra confirmado. Los fibroblastos tienen una alta capacidad de respuesta ante estímulos pro-inflamatorios. La exposición de fibroblastos provenientes del intestino de pacientes con EC estenosante y CU (cultivos primarios) a mediadores de la inflamación como insulín-like growth factor (IGF-1), basic fibroblast growth factor (bFGF), platelet-derived growth factor (PDGF) y citoquinas pro-inflamatorias como interleuquina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) genera una respuesta de proliferación en estas células.¹⁴ Los cultivos primarios de fibroblastos intestinales han permitido caracterizar a esta población celular y a descubrir los factores moleculares involucrados en el proceso. Se han descrito 2 técnicas para la obtención de fibroblastos intestinales para su cultivo. Una técnica es a través de la obtención de un fragmento de mucosa, ya sea de una pieza quirúrgica o de biopsias endoscópicas que se cultiva sobre una placa plástica con un medio adecuado. Los fibroblastos en estas condiciones migran del tejido y se adhieren al fondo de la placa permitiendo su expansión^{15,16}. Otra opción es la obtención de las células luego de un proceso de triturado mecánico y digestión enzimática del tejido¹⁷. Una vez adheridos los fibroblastos en la placa por cualquiera de estos métodos es posible expandir el cultivo y permitir su manipulación para diferentes ensayos (Figura 1). Es importante confirmar que el tipo celular en cuestión corresponde a fibroblastos. Para esto

se utilizan tinciones específicas que los caracterizan: 1) los fibroblastos, que son vimentina (+), α -actina (-) y desmina (-); 2) los miofibroblastos, que se diferencian de los anteriores por ser α -actina (+), lo cual les confiere capacidad contráctil y 3) las células musculares lisas, que son positivas para los tres marcadores mencionados y suponen sólo un pequeño porcentaje del total de células aisladas^{18,19}.

Factores solubles

Aunque la inflamación típicamente precede a la fibrosis, los resultados de estudios con modelos experimentales señalan que la cantidad de fibrosis no se relaciona necesariamente con la severidad de la inflamación. En estos modelos la respuesta de los linfocitos T CD4 es crucial. Estudios realizados en fibrosis en otros tejidos humanos, y también utilizando cepas de ratón knock-out (genéticamente deficientes) para distintas citoquinas, señalan que la fibrogénesis está fuertemente relacionada con el desarrollo de una respuesta tipo T HELPER (Th2), que involucra las interleuquinas 4, 5 y 13²⁰⁻²⁵. En cambio, las respuestas inflamatorias de tipo Th1 no generan el desarrollo de fibrosis, por el contrario han sido utilizadas como una estrategia terapéutica antifibrótica²⁶. Cada una de las citoquinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) cumple un rol diferente

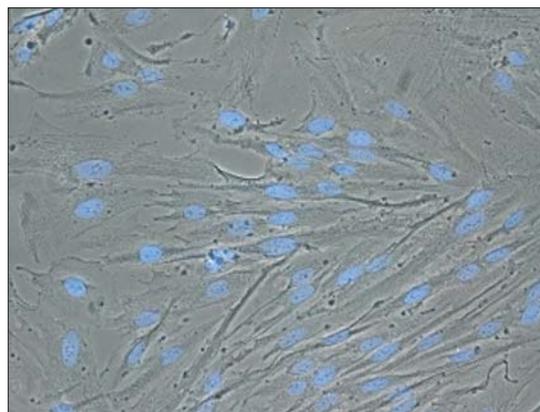


Figura 1. Fibroblastos intestinales de un paciente portador de EC estenosante. Microscopía campo claro y confocal, tinción DAPI.

en la regulación del remodelado tisular y la fibrosis.

La IL-4 se ha encontrado en elevadas concentraciones en lavados bronquioalveolares de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, en el intersticio pulmonar de pacientes con alveolitis fibrosante criptogénica y en sangre periférica de pacientes con fibrosis periportal²⁷⁻²⁹. El desarrollo de fibrosis post-irradiación también se relaciona con las concentraciones de IL-4³⁰. En algunos estudios se ha demostrado que la IL-4 un mediador de fibrosis dos veces más eficiente que TGF- β , otra potente citoquina profibrótica. Se han encontrado receptores específicos de IL-4 en varios subtipos de fibroblastos humanos y murinos. IL-4 además es capaz de estimular la síntesis de colágeno *in-vitro*³¹.

IL-13 comparte muchas funciones con IL-4 porque ambas citoquinas utilizan la misma cadena alfa en su receptor (IL-4R α), activando la vía de señalización de STAT6³². Esta citoquina ha sido señalada como la interleuquina dominante en la patogénesis de fibrosis pulmonar y su inhibición con anticuerpos específicos, reduce marcadamente el depósito de colágeno pulmonar en modelos animales tratados con *Aspergillus fumigatus* o bleomicina³³. Considerando que IL-4 e IL-13 utilizan la misma vía de señalización no queda claro porqué IL-13 es más fibrogénica. Es probable que se deba a que se producen mayores concentraciones de IL-13 que de IL-4 *in vivo*.³²

En un modelo murino de fibrosis intestinal generado mediante la exposición repetida de la mucosa intestinal a ácido trinitro benceno (TNBS) se demostró que inicialmente el proceso inflamatorio está determinado por un patrón de tipo Th1, sin embargo, este patrón va virando hacia Th2 en la medida que se cronifica la inflamación y se desarrolla la fibrosis. En este modelo la presencia de IL-13 fue fundamental y se relacionó directamente con el grado de fibrosis³⁴⁻³⁶.

Otra citoquina Th2 involucrada en la fibrogénesis es la IL-5. Un estudio demostró que la inhibición de esta citoquina podría disminuir la fibrosis hepática en un modelo animal³⁷. Además IL-5 participa en la diferenciación, activación y reclutamiento de eosinófilos y este tipo celular puede ser una fuente importante de

citoquinas pro-fibróticas como TGF- β e IL-13³⁸.

TGF- β es sin duda, el regulador de la MEC más estudiado, lo que ha permitido relacionar la producción de TGF- β con el desarrollo de fibrosis en distintas patologías. Se han encontrado 3 isotipos de TGF- β en mamíferos TGF- β 1, - β 2 y - β 3 con similares funciones, siendo TGF- β 1 la que más se ha relacionado con la fibrosis tisular por su acción a diferentes niveles³⁹.

Los miofibroblastos aislados del intestino de pacientes con EII y controles, expresan el transcrito de las 3 isoformas TGF- β . El tejido sano y de CU expresa principalmente TGF- β 3, en cambio los de EC expresan TGF- β 1, grandes cantidades de TGF- β 2 y bajos niveles de TGF- β 3. Este patrón diferencial puede estar involucrado en la fibrogénesis de la EC.⁴⁰ Además los receptores TGF- β están upregulados en este grupo de pacientes⁴¹.

Paradojalmente hay consenso de que en la Enfermedad de Crohn existe una respuesta inmune de tipo Th17, patrón descrito recientemente, y Th1^{42,43}. La relación entre el patrón inmune Th17 y el desarrollo de fibrosis intestinal aún no ha sido estudiado. Es probable que la combinación y la relación entre un patrón predominante Th17 y un perfil Th2 alterado determine en la EC el desarrollo de estenosis.

Existe una estrecha relación entre las citoquinas Th2 y las quimioquinas. Es conocido el rol que tienen las quimioquinas sobre la quimiotaxis de los linfocitos. El bloqueo de los receptores de quimioquinas CC y CCX disminuye la progresión de la fibrosis en otros órganos, asociado a una disminución de la producción de IL-4 e IL-13⁴⁴. Es importante considerar que las quimioquinas CC se encuentran elevadas en el intestino de pacientes con EII⁴⁵.

Otros mecanismos involucrados

El estado dinámico de la MEC está dada, entre otros elementos, por el equilibrio entre las enzimas degradadoras del colágeno y su síntesis. Una alteración en la degradación del colágeno, función dependiente de las metalosomas (MMPs), puede llevar al desarrollo de fibrosis en el intestino. En condiciones normales la actividad destructiva de las MMPs es

contrarrestada por la acción de los *inhibidores celulares de las MMPs* (TIMPS). Tanto en EC como CU se ha observado un aumento en la producción y en la actividad de las MMPs y TIMPs⁴⁶. La relación entre ambas puede influir en el desarrollo de estenosis en la EC, sin embargo, esto no ha sido aclarado totalmente.

Los fibroblastos y los miofibroblastos aislados de segmentos estenóticos de pacientes con EC son diferentes de aquellos obtenidos de intestino sano. Algunos estudios han demostrado una sobre-expresión constitutiva de la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) en fibroblastos obtenidos de estenosis comparado con fibroblastos controles. TNF- α aumenta esta sobre-expresión y el reclutamiento de células proinflamatorias en el tejido dañado^{47,48}.

Conclusión

El fenotipo estenosante de la EC sigue siendo un problema clínico sin solución definitiva actual. La resección quirúrgica del segmento intestinal afectado es una medida paliativa ya que no previene la reaparición de nuevas estenosis. La calidad de vida de los pacientes portadores de EC estenosante se ve disminuida debido a hospitalizaciones repetidas secundarias al cuadro clínico. Si bien ha habido un aumento en el conocimiento de la patogenia de la fibrogénesis intestinal aún es menor comparado con el avance en los estudios de fibrosis en otros órganos. Esto es en gran parte debido a que los modelos animales de fibrosis intestinal son complejos y de difícil reproducción. La posibilidad cercana de identificar factores genéticos de riesgo para el desarrollo de estenosis en la EC permitirá tratar a estos pacientes en forma precoz y agresiva y eventualmente atenuar la fibrogénesis. La terapia de la EC debe tener como objetivo la curación de la mucosa a fin de disminuir la activación de las células pro-inflamatorias subyacentes a través del contacto con la flora comensal. La posibilidad de una terapia específica para las estenosis se visualiza algo compleja debido a la gran cantidad de factores involucrados en el proceso, pero optimizar la acción anti-inflamatoria local podría disminuir la respuesta fibrogénica celular y modificar el curso de la enfermedad.

Resumen

El fenómeno de fibrogénesis en la Enfermedad de Crohn determina el desarrollo de estenosis intestinal en un subgrupo de pacientes. A pesar del avance en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn, el fenotipo estenosante sigue siendo de difícil manejo, requiriendo cirugía en la mayoría de los casos. Existe mucha información acerca de este proceso en otros tejidos como hígado, pulmón o piel. Sin embargo, a nivel del intestino, contamos con poco conocimiento acerca de los factores involucrados. Este artículo pretende hacer una revisión de algunos de los mecanismos involucrados en el desarrollo de la fibrosis intestinal en la Enfermedad de Crohn. Es probable que la identificación de más elementos que contribuyen al desarrollo de estenosis en EC, permitan a futuro un mejor manejo de estos pacientes y eventualmente en algunos casos la prevención de esta complicación.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, fibrosis, fibrogénesis.

Bibliografías

- 1.- Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer S B, Irvine E J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 8-15.
- 2.- Silverberg M S, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I D, Bernstein C N, Brant S R, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5-36.
- 3.- Sicilia B, Vicente R, Arroyo MT, Arribas F, Gomollon F. Surgery at follow-up in an incidence cohort of patients with Crohn's disease in Aragon (Spain): etiology, type of surgery and associated epidemiological factors. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 105-109.
- 4.- Domenech E, Scala L, Bernal I, García-Planella E, Casalots A, Pinol M, et al. Azathioprine and mesalazine in the prevention of postsurgical recurrence of Crohn's disease: a retrospective study. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 563-567

- 5.- Louis E, Collard A, Oger A F, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi F A, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49: 777-782.
- 6.- Álvarez-Lobos M, Arostegui J I, Sans M, Tassies D, Plaza S, Delgado S, et al. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005; 242: 693-700.
- 7.- Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre J P. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54: 237-241.
- 8.- Economou M, Trikalinos TA, Loizou K T, Tsianos E V, Ioannidis J P. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2393-2404.
- 9.- Pierer M, Rethage J, Seibl R, Lauener R, Brentano F, Wagner U, et al. Chemokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts stimulated by Toll-like receptor 2 ligands. *J Immunol* 2004; 172: 1256-1265.
- 10.- Bellini A, Mattoli S. The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses. *Lab Invest*. 2007; 87: 858-870.
- 11.- Quan T E, Cowper S, Wu S P, Bockenstedt L K, Bucala R. Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004; 36: 598-606.
- 12.- Sundberg C, Ivarsson M, Gerdin B, Rubin K. Pericytes as collagen-producing cells in excessive dermal scarring. *Lab Invest* 1996;74: 452-466.
- 13.- Rieder F, Fiocchi C. Intestinal fibrosis in IBD--a dynamic, multifactorial process. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 228-235.
- 14.- Lawrance I C, Maxwell L, Doe W. Altered response of intestinal mucosal fibroblasts to profibrogenic cytokines in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 226-236.
- 15.- Musso A, Condon T P, West G A, De La Motte C, Strong S A, Levine A D, et al. Regulation of ICAM-1-mediated fibroblast-T cell reciprocal interaction: implications for modulation of gut inflammation. *Gastroenterology* 1999; 117: 546-556.
- 16.- Vogel J D, West G A, Danese S, De La Motte C, Phillips M H, Strong SA, et al. CD40-mediated immune-nonimmune cell interactions induce mucosal fibroblast chemokines leading to T-cell transmigration. *Gastroenterology* 2004; 126: 63-80.
- 17.- Lawrance I C, Maxwell L, Doe W. Altered response of intestinal mucosal fibroblasts to profibrogenic cytokines in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 226-236.
- 18.- Lawrance I C, Maxwell L, Doe W. Inflammation location, but not type, determines the increase in TGF-beta1 and IGF-1 expression and collagen deposition in IBD intestine. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 16-26.
- 19.- Pucilowska J B, McNaughton K K, Mohapatra N K, Hoyt E C, Zimmermann E M, Sartor R B, et al. IGF-I and procollagen alpha 1 (I) are coexpressed in a subset of mesenchymal cells in active Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G1307-G1322.
- 20.- Sumida A, Hasegawa Y, Okamoto M, Hashimoto N, Imaizumi K, Yatsuya H, et al. TH1/TH2 immune response in lung fibroblasts in interstitial lung disease. *Arch Med Res* 2008; 39: 503-510.
- 21.- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210.
- 22.- Furuie H, Yamasaki H, Suga M, Ando M. Altered accessory cell function of alveolar macrophages: a possible mechanism for induction of Th2 secretory profile in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 787-794.
- 23.- Elsammak M Y, Al-Sharkaweey R M, Ragab M S, Amin G A, Kandil M H. IL-4 and reactive oxygen species are elevated in Egyptian patients affected with schistosomal liver disease. *Parasite Immunol* 2008; 30: 603-609.
- 24.- Hesse M, Modolell M, La Flamme A C, Schito M, Fuentes J M, Cheever AW, et al. Differential regulation of nitric oxide synthase-2 and arginase-1 by type 1/type 2 cytokines in vivo: granulomatous pathology is shaped by the pattern of L-arginine metabolism. *J Immunol* 2001; 167: 6533-6544.
- 25.- Mavalia C, Scaletti C, Romagnani P, Carossino A M, Pignone A, Emmi L, et al. Type 2 helper T-cell predominance and high CD30 expression in systemic sclerosis. *Am J Pathol* 1997; 151: 1751-1758.
- 26.- Bouros D, Antoniou K M, Tzouveleakis A, Siafakas N M. Interferon-gamma 1b for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 1051-1060.
- 27.- Jakubzick C, Kunkel S L, Puri R K, Hogaboam C M. Therapeutic targeting of IL-4 and IL-13-responsive cells in pulmonary fibrosis. *Immunol Res* 2004; 30: 339-349.

- 28.- Majumdar S, Li D, Ansari T, Pantelidis P, Black C M, Gizycki M, et al. Different cytokine profiles in cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a quantitative study of open lung biopsies. *Eur Respir J* 1999; 14: 251-257.
- 29.- Farah IO, Mola PW, Kariuki TM, Nyindo M, Blanton RE, King CL. Repeated exposure induces periportal fibrosis in *Schistosoma mansoni*-infected baboons: role of TGF-beta and IL-4. *J Immunol*. 2000; 164: 5337-5343.
- 30.- Büttner C, Skupin A, Reimann T, Rieber EP, Unteregger G, Geyer P, et al. Local production of interleukin-4 during radiation-induced pneumonitis and pulmonary fibrosis in rats: macrophages as a prominent source of interleukin-4. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 315-325.
- 31.- Chomarat P, Banchereau J. An update on interleukin-4 and its receptor. *Eur Cytokine Netw* 1997; 8: 333-344.
- 32.- Hershey G K. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 677-690.
- 33.- Jakubzick C, Kunkel S L, Puri R K, Hogaboam C M. Therapeutic targeting of IL-4- and IL-13-responsive cells in pulmonary fibrosis. *Immunol Res* 2004; 30: 339-349.
- 34.- Fichtner-Feigl S, Fuss IJ, Young CA, Watanabe T, Geissler EK, Schlitt HJ, et al. Induction of IL-13 triggers TGF-beta1-dependent tissue fibrosis in chronic 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid colitis. *J Immunol* 2007; 178: 5859-5870.
- 35.- Fichtner-Feigl S, Young C A, Kitani A, Geissler E K, Schlitt H J, Strober W. IL-13 signaling via IL-13R alpha2 induces major downstream fibrogenic factors mediating fibrosis in chronic TNBS colitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 2003-2013.
- 36.- Fichtner-Feigl S, Strober W, Geissler E K, Schlitt H J. Cytokines mediating the induction of chronic colitis and colitis-associated fibrosis. *Mucosal Immunol* 2008; 1 (Suppl 1): S24-S27.
- 37.- Reiman R M, Thompson R W, Feng C G, Hari D, Knight R, Cheever A W, et al. Interleukin-5 (IL-5) augments the progression of liver fibrosis by regulating IL-13 activity. *Infect Immun*. 2006; 74: 1471-1479.
- 38.- Huaux F, Liu T, McGarry B, Ullenbruch M, Xing Z, Phan S H. Eosinophils and T lymphocytes possess distinct roles in bleomycin-induced lung injury and fibrosis. *J Immunol* 2003; 171: 5470-5481.
- 39.- Inn H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF-beta and CTGF. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 681-685.
- 40.- McKaig B C, Hughes K, Tighe P J, Mahida Y R. Differential expression of TGF-beta isoforms by normal and inflammatory bowel disease intestinal myofibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C172-C182.
- 41.- di Mola F F, Friess H, Scheuren A, Di Sebastiano P, Graber H, Egger B, et al. Transforming growth factor-beta and their signaling receptors are coexpressed in Crohn's disease. *Ann Surg* 1999; 229: 67-75.
- 42.- Monteleone I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-23 and Th17 cells in the control of gut inflammation. *Mediators Inflamm* 2009/297645.
- 43.- Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1152-1167.
- 44.- Wynn T A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210.
- 45.- Papadakis K A, Targan S R. The role of chemokines and chemokine receptors in mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 303-313.
- 46.- Rieder F, Brenmoehl J, Leeb S, Schölmerich J, Rogler G. Wound healing and fibrosis in intestinal disease. *Gut* 2007; 56: 130-139.
- 47.- Brannigan A E, Watson R W, Beddy D, Hurley H, Fitzpatrick J M, O'Connell P R. Increased adhesion molecule expression in serosal fibroblasts isolated from patients with inflammatory bowel disease is secondary to inflammation. *Ann Surg* 2002; 235: 507-511.
- 48.- Beddy D J, Watson W R, Fitzpatrick J M, O'Connell P R. Critical involvement of stress-activated mitogen-activated protein kinases in the regulation of intracellular adhesion molecule-1 in serosal fibroblasts isolated from patients with Crohn's disease. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 234-242.

Correspondencia a:

Dra. Carolina Figueroa Corona

E-mail: cfigueroacorona@yahoo.com