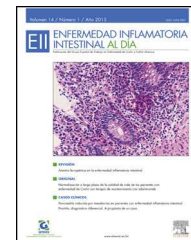




Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



EDITORIAL

SMAD7: un oligonucleótido antisentido oral para el tratamiento de la enfermedad de Crohn



SMAD7: Oral antisense oligonucleotide for treatment of Crohn's disease''

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad granulomatosa crónica y recidivante del tubo digestivo, de etiología desconocida. Afecta toda la pared del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, con localización preferente en íleon terminal, colon y ano.

Una reacción inapropiada del sistema inmune adaptativo causada por un reconocimiento defectuoso o tolerancia de la microbiota en una persona que es genéticamente susceptible conduce a la inflamación transmural crónica y es la causa del daño intestinal progresivo que se produce en más de dos tercios de los pacientes.

Los objetivos del tratamiento son controlar la enfermedad activa, mantener la remisión a largo plazo, limitar la necesidad de cirugía y mejorar la calidad de vida. El mejor conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal ha contribuido al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, cuya acción va dirigida contra diferentes factores inmunológicos e inflamatorios implicados en la regulación y mantenimiento de la enfermedad.

El factor de necrosis tumoral es una citoquina con propiedades proinflamatorias que desempeña un papel importante en el inicio y la perpetuación del proceso inflamatorio de la EC.

La introducción de las terapias biológicas está destinada a neutralizar el factor de necrosis tumoral α , como el infliximab y el adalimumab, entre otros. Sin embargo, más de un tercio de los pacientes no tienen una respuesta a estas terapias; el 40% de los pacientes que reciben mantenimiento pierden su eficacia a largo plazo y el riesgo anual de pérdida de respuesta por paciente año está en alrededor del 13%. A pesar del tiempo transcurrido no se ha observado una franca disminución de la progresión de la enfermedad ni del porcentaje del tratamiento quirúrgico³.

La inflamación intestinal asociada con la EC se caracteriza por una disminución anormal en la actividad de la citoquina inmunosupresora transformante del factor de crecimiento (TGF)- β 1⁶. Esto es causado por el aumento de los

niveles de SMAD7, una proteína intracelular que se une al receptor y al TGF- β , impidiendo la asociación TGF- β 1 y la señalización del SMAD¹. En resumen, la inflamación relacionada con la EC se caracteriza por una menor actividad de la TGF- β 1 debido a los altos niveles de SMAD7, un inhibidor de la señalización de TGF- β 1. En consecuencia, SMAD7 es un objetivo potencial para la supresión de la inflamación asociada a la EC⁴.

Un oligonucleótido antisentido oral llamado *Mongersen* (antes GED0301) se une y produce la degradación de SMAD7 ARN mensajero; por lo tanto, tiene el potencial para restaurar la señalización de TGF- β y reducir la producción de citoquinas proinflamatorias². *Mongersen* fue desarrollado en un comprimido de liberación modificada, para liberar la sustancia activa principalmente en la luz del íleon terminal y el colon derecho. Esto se logra a través del recubrimiento dependiente del pH de la tableta, que consiste en copolímeros de acrilato-acetato de ácido metacrílico.

Monteleone et al. publican los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 2 que evalúa la eficacia de *Mongersen* en pacientes con EC activa moderada a grave⁵. Un total de 160 pacientes, reclutados en 16 centros italianos, fueron tratados con una de las 3 dosis de *Mongersen* (10, 40, o 160 mg) o con placebo durante 2 semanas. Los pacientes recibieron tratamiento diario durante 2 semanas y fueron evaluados en los días 15, 28 y 84. El «end point» primario del estudio fue el porcentaje de los pacientes que estaban en remisión el día 15 (definida como una puntuación de CDAI < 150) y que permanecieron en remisión durante al menos 2 semanas. Los objetivos secundarios fueron las tasas de respuesta clínica, definida como una disminución del CDAI de 100 puntos o una disminución de 70 puntos o más, en los días 15 y 28, así como los porcentajes de los pacientes con una puntuación de CDAI menor de 150 en los días 15, 28 y 84. También evaluaron la puntuación CDAI y sus variaciones antes del tratamiento y durante la semana anterior a los días 15, 28 y 84.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eii.2015.07.001>

1696-7801/© 2015 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Las proporción de pacientes con remisión clínica en el día 15 y mantenimiento de la misma hasta el día 28, fueron en el grupo de 160 mg del 65%, en el grupo de 40 mg del 55%, en el grupo de 10 mg del 12% y en el grupo placebo del 10%. No hay diferencias significativas entre el grupo 160 mg y el grupo de 40 mg ni entre el grupo de 10 mg y el grupo placebo. Es decir que la proporción de pacientes que tenían respuesta clínica al día 15 fue significativamente mayor en los grupos de 160 mg y 40 mg que en el grupo de 10 mg ($p < 0,001$ y $p = 0,03$ respectivamente).

En el día 28, la proporción de pacientes con una respuesta clínica de 100 puntos (es decir, una reducción de la puntuación CDAI ≥ 100 puntos) fue significativamente más alta en el grupo de 160 mg (72%), en el grupo de 40 mg (58%) y en el grupo de 10 mg (37%) que en el grupo placebo (17%). Lo mismo se observó en los porcentajes de los pacientes que presentaron reducciones del CDAI de 70 puntos o más en los días 15 y 28.

Sin embargo, los criterios de inclusión utilizados por Monteleone et al. se basaron en la puntuación del score CDAI y no incluyeron criterios más objetivos para la enfermedad activa.

Además, la media del nivel de proteína C reactiva entre los pacientes en el inicio del estudio fue baja (4-5 mg/l) y el 39% de los pacientes no tenía niveles elevados. Los «end-point» merecen un comentario ya que la respuesta y la remisión clínica fueron medidas solo por los cambios en la puntuación del CDAI, pero hubiese sido importante poner un énfasis especial en otros puntos finales, tales como la curación de la mucosa demostrado por endoscopia o la normalización de biomarcadores como la calprotectina fecal.

Otro hallazgo interesante es que la remisión clínica se mantuvo durante casi 3 meses, a pesar de que el fármaco se administró solo durante 14 días. Un 83% de los pacientes completó el seguimiento a los 84 días; un 62% y un 67% de los pacientes en los grupos de 40 mg y 160 mg, respectivamente, se mantuvieron en remisión clínica en el día 84.

La ileocolonoscopia era opcional en el actual estudio, y a ningún paciente se le realizó ninguna al final del mismo. Las tasas de remisión estuvieron entre el 55 y 65% para las 2 dosis más altas, y tiene importancia cuando se compara con las reportadas en los estudios de inducción de infliximab (32,5%), adalimumab⁷ (36%) y, más recientemente, vedolizumab⁸ (un 14,5% remisión clínica en la semana 6 y un 39% en la semana 54), también con pacientes con EC activa moderada a grave.

Estudios a más largo plazo de *Morgensen* para el tratamiento de la EC serán necesarios para determinar el régimen más beneficioso de dosificación clínica, mayor duración de tratamiento, evaluación de la curación de la mucosa en la endoscopia, su eficacia y seguridad así como su comparación con las terapias existentes.

Bibliografía

1. Boirivant M, Pallone F, di Giacinto C, Fina D, Monteleone I, Marinaro M, et al. Inhibition of Smad7 with a specific antisense oligonucleotide facilitates TGF-beta1-mediated suppression of colitis. *Gastroenterology*. 2006;131:1786-98.
2. Monteleone G, Fantini MC, Onali S, Zorzi F, Sancesario G, Bernardini S, et al. Phase I clinical trial of Smad7 knock-down using antisense oligonucleotide in patients with active Crohn's disease. *Mol Ther*. 2012;20:870-6.
3. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:471-8.
4. Zorzi F, Calabrese E, Monteleone I, Fantini M, Onali S, Biancone L, et al. A phase 1 open-label trial shows that smad7 antisense oligonucleotide (GED0301) does not increase the risk of small bowel strictures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:850-7.
5. Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, di Sabatino A, Fantini MC, Castiglione F, et al. Morgensen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1104-13.
6. Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, Puri RK, Kitani A. IL-13 signaling through the IL-13alpha2 receptor is involved in induction of TGF-beta1 production and fibrosis. *Nat Med*. 2006;12:99-106.
7. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33.
8. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711-21.

A. Hadad

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva,
Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina
Correo electrónico: adrianhadad@gmail.com