

## IBD: malattia di Crohn

FRANCESCO PALLONE<sup>1</sup>, EMMA CALABRESE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata.

*Pervenuto su invito il 6 marzo 2016.*

**Riassunto.** La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria cronica che coinvolge l'intestino tenue e il colon, determinando danno tissutale. L'eziologia della malattia di Crohn è sconosciuta, ma numerose osservazioni suggeriscono che il processo patologico sia guidato da una risposta immunitaria diretta contro elementi presenti nel lume intestinale e alimentata da un difetto dei meccanismi di regolazione e contro-regolazione della flogosi. Il processo patologico porta a un danno strutturale irreversibile che a sua volta induce stenosi del lume e lesioni fistolizzanti e/o ascessi. Gli obiettivi clinici della terapia nella malattia di Crohn sono: 1) l'induzione della remissione; 2) il suo mantenimento; 3) il miglioramento della qualità di vita; 4) la prevenzione/trattamento delle complicanze di malattia; 5) la prevenzione degli effetti collaterali a breve e a lungo termine delle terapie. Il raggiungimento di tali obiettivi richiede un approccio individuale per ogni paziente, cercando di riconoscere i possibili rischi di trattamento nel singolo paziente stesso, di ottimizzare la terapia a seconda della risposta e monitorare l'efficacia del trattamento in base alla guarigione delle lesioni infiammatorie. Sebbene il numero delle terapie disponibili sia aumentato negli ultimi 15 anni, in particolar modo quello delle terapie biologiche con infliximab, adalimumab, certolizumab pegol e più recentemente vedolizumab, lo sviluppo di nuovi farmaci è auspicabile.

**Parole chiave.** Malattia di Crohn, malattie infiammatorie croniche intestinali, terapia biologica.

### Malattia di Crohn: cosa abbiamo imparato e cosa stiamo imparando per l'immediato futuro

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria cronica (IBD) che coinvolge l'intestino tenue e il colon, determinando danno tissutale in tutte le tuniche che costituiscono la parete intestinale. La malattia è caratterizzata da una flogosi cronica granulomatosa con tipica distribuzione focale e transmurale e altrettanto tipico andamento progressivo. Il processo patologico porta a un danno strutturale irreversibile che a sua volta induce stenosi del lume e lesioni fistolizzanti e/o ascessi.

L'eziologia della malattia di Crohn è sconosciuta, ma numerose osservazioni suggeriscono che il processo patologico sia guidato da una risposta immunitaria diretta contro elementi presenti nel lume intestinale e alimentata da un difetto dei meccanismi di regolazione e contro-regolazione della flogosi. Vi

*IBD: Crohn's disease.*

**Summary.** Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory disorder that primarily affects small intestine and colon and causes tissue damage. The aetiology of CD is unknown, but a large body of evidence suggests that the pathological process is driven by excessive immune response, which is directed against components of the luminal flora and sustained by defects in counter-regulatory mechanisms. CD is a transmural progressive and destructive disease leading to irreversible bowel damage characterized by stenosis of the intestinal lumen and penetrating lesions such as fistulas and abscesses. The goals of medical therapy in CD are to: 1) induce symptomatic remission; 2) maintain steroid-free remission; 3) enhance quality of life; 4) prevent/treat complications of disease; 5) avoid short and long term toxicity of therapy. Achieving these goals requires a sophisticated approach that tailors therapy to each patient, involving attempts to risk stratify the patient, optimizing each therapy, and monitoring for objective evidence of resolution of inflammation. Although the number of medications available to treat CD has increased in the last 15 years, with the important addition of biologic therapies, including anti-TNF antibodies such as infliximab, adalimumab, and certolizumab pegol, and more recently, vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$  integrin antibody, the number of agents remains relatively small.

**Key words.** Biological therapy, Crohn's disease, IBD, ulcerative colitis.

sono ormai dati consistenti sulla rilevanza di una suscettibilità genetica, condizionata da loci diversi che sono in parte condivisi con altre patologie immuno-mediate come la psoriasi, ma anche con malattie da infezione batterica<sup>1</sup>. La dissezione ulteriore dei meccanismi di immunoregolazione a livello mucosale, le interazioni con la flora batterica e l'ambiente luminale, le analisi comparative su vasta scala dei pattern genetici di suscettibilità sono le aree nelle quali attendersi sviluppi interessanti nei prossimi anni<sup>2</sup>.

La storia naturale della malattia di Crohn è caratterizzata oltre che da un periodo subclinico precedente la diagnosi, da una fase di malattia conclamata in cui si manifestano con variabile e polimorfa espressività clinica i sintomi legati al tipo, alla sede, all'estensione, alla floridezza delle lesioni flogistiche intestinali. Il decorso della malattia nella fase sintomatica conclamata è più frequentemente di tipo cronico intermittente, ma in una non piccola proporzione di pazienti esso assume un andamento di tipo cronico continuo<sup>3</sup>. Tale lunga fase sintomatica è poi inevita-

bilmente seguita da una fase di malattia complicata in cui si rendono clinicamente evidenti le conseguenze del danno strutturale della parete intestinale (stenosi, fistole, ascessi)<sup>4</sup>. Tutta la storia naturale della malattia è segnata dalla grande eterogeneità e complessità del fenotipo di malattia: da un lato l'estensione, la localizzazione e il tipo prevalente delle lesioni valutabili e dall'altro l'espressività clinica, il tipo di decorso clinico e i suoi tempi, l'attività e la severità di malattia possono variare grandemente e sostanzialmente da paziente a paziente e nello stesso paziente più volte nel lungo decorso della malattia. Ognuna di queste variabili ha in sé attributi e caratteristiche tali da condizionare le scelte e gli obiettivi di ogni aspetto della gestione clinica. L'approccio al paziente con malattia di Crohn deve quindi ineludibilmente prevedere un'accurata valutazione dello stato di malattia che esplori, con i mezzi più idonei, le variabili anatomiche e cliniche attuali contestualizzandone la valutazione nell'ambito della storia clinica precedente<sup>5</sup>. Vi sono sufficienti indicazioni, anche alla luce di quanto derivabile dal comportamento clinico dei pazienti arruolati nel gruppo placebo nell'ambito di trial clinici sui diversi farmaci più innovativi, che un'adeguata caratterizzazione dello stato di malattia, sia pure limitata a semplici valutazioni morfologiche e cliniche, costituisca *per se* un elemento di miglioramento della prognosi a breve termine<sup>6</sup>.

## Gli obiettivi clinici

Gli obiettivi clinici della terapia nella malattia di Crohn sono:

1. l'induzione della remissione;
2. il suo mantenimento;
3. il miglioramento della qualità di vita;
4. la prevenzione/trattamento delle complicanze di malattia;
5. la prevenzione degli effetti collaterali a breve e a lungo termine delle terapie.

Nel corso degli ultimi anni si è compreso che i soli obiettivi clinici non sono sufficienti a definire, anche in termini comparativi, l'efficacia e l'utilità dei farmaci e delle diverse opzioni terapeutiche<sup>5,7</sup>. Si è compreso, anche alla luce di studi preliminari risalenti agli anni '80, che una valutazione dello stato di malattia che si limiti a una pur accurata e sofisticata misura dei sintomi e delle manifestazioni cliniche è da ritenersi incompleta. Si ritiene conseguentemente, e di questo esistono evidenze preliminari ma convincenti, che qualunque terapia medica che si limiti a una pur efficace correzione dei sintomi non è seguita di solito da una stabile remissione, mentre vi è qualche ragione per ritenere che qualora alla risposta clinica sia associata una pari risposta in termini di profilo bioumorale e di danno lesionale visibile ci si possa attendere una più stabile e duratura fase di quiescenza della malattia. Si è così maturato il concetto di "deep remission", la cui implicazione è che, nel definire l'o-

biiettivo del trattamento medico, si debbano affiancare alla risoluzione dei sintomi clinici la normalizzazione di marcatori biologici di infiammazione e la cicatrizzazione parziale o totale delle lesioni lumentali esplorabili<sup>8</sup>. Questa è un'area in cui la ricerca clinica è ancora attivamente impegnata, e nel prossimo futuro gli studi clinici che saranno disegnati per valutare l'efficacia di farmaci nella malattia di Crohn includeranno obbligatoriamente la valutazione di almeno un marcatore di flogosi e la valutazione endoscopica del danno lumentale, almeno per quanto esplorabile. In analogia con quanto avviene per altre patologie immunomediate, quali l'artrite reumatoide e la psoriasi, ci si propone di raggiungere una definizione oggettiva riproducibile e generalizzabile dell'obiettivo della terapia nelle diverse fasi di malattia. Da questo punto di vista, mentre per la quantificazione del giudizio clinico ci si giova di indici validati, non si è ancora identificato un biomarcatore che rifletta con sufficiente sensibilità e specificità l'entità e l'andamento del processo infiammatorio intestinale. Vi è in quest'ambito la necessità di perseguire linee di ricerca traslazionale che, partendo dall'analisi dei meccanismi patogenetici del danno intestinale ai vari livelli in cui esso si esprime, consentano di identificare possibili marcatori di malattia fra i quali selezionare il/i più utile/i alla pratica clinica.

Raggiungere gli obiettivi clinici della terapia richiede quindi di adattare ogni terapia a ogni paziente, tenendo in considerazione, oltre tutte le variabili fin qui citate, anche il rischio del paziente e l'ottimizzazione della terapia. Personalizzare il trattamento per ogni paziente nella malattia di Crohn presenta diversi aspetti: può implicare una selezione individuale dei farmaci a disposizione, decidere un differente timing per il follow-up del paziente e, più recentemente, adattare la terapia per ogni paziente in base al dosaggio del farmaco nel siero. Questo significa che i farmaci disponibili potranno ottenere un effetto ottimale soprattutto se utilizzati con la più corretta indicazione e nella più appropriata sottopopolazione di pazienti. Conseguono da quanto sopra esposto che per gestire al meglio i pazienti affetti da malattia di Crohn la mappatura completa della malattia prima di iniziare la terapia è indispensabile<sup>9</sup>. L'ecografia intestinale e l'entero-risonanza magnetica (in aggiunta alla risonanza magnetica della pelvi per la malattia perianale) in associazione con la colonscopia con ileoscopia sono le metodiche di scelta per la valutazione della malattia e delle sue complicanze<sup>10-12</sup>. Inoltre, gli obiettivi ideali di ogni trattamento dovrebbero essere la remissione clinica completa senza steroidi e la guarigione mucosale e tali risultati devono essere raggiunti in un tempo opportuno. Recenti trial clinici hanno chiaramente definito che i trattamenti con anti-TNF in combinazione con l'azatioprina in una fase iniziale della malattia induce una maggiore remissione priva di steroidi e guarigione mucosale<sup>13</sup>. Tuttavia, intolleranza, controindicazioni, perdita di risposta, effetti collaterali sono tutti aspetti che rendono il trattamento a volte difficile e di esito non sempre prevedibile.

## Target terapeutici

L'analisi delle più significative acquisizioni nella malattia di Crohn illustra anche con chiarezza come dalla ricerca traslazionale finalizzata alla descrizione e alla comprensione dei meccanismi patogenetici della malattia possa venire l'identificazione dei possibili e più rilevanti target terapeutici, consentendo conseguentemente lo sviluppo di nuovi farmaci che siano caratterizzati da una migliore efficacia, da una maggiore selettività e da un migliore profilo di sicurezza. Da tale tipo di ricerca clinica sono venuti negli ultimi due decenni significativi contributi all'ampliamento dell'armamentario terapeutico, alla diversificazione delle opzioni di cura e al miglioramento della prognosi.

Un primo significativo progresso è derivato dall'avere compreso la centralità della citochina TNF- $\alpha$  nella genesi del danno tissutale mediato dalla risposta immunoinfiammatoria, e nell'agosto 1998 l'infliximab, un anticorpo monoclonale anti-TNF, è stato il primo trattamento biologico a essere approvato nella terapia delle malattie infiammatorie croniche intestinali. Negli anni sono stati introdotti i trattamenti con anticorpi anti-TNF totalmente umanizzati, che hanno consentito un miglioramento sia nella modalità di somministrazione (per via endovenosa e per via sottocutanea), sia in una riduzione delle reazioni allergiche. Attualmente, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol e golimumab sono stati tutti approvati per le malattie infiammatorie croniche intestinali. Una recente meta-analisi, che ha comparato tutti gli anti-TNF, ha concluso che il trattamento con adalimumab e la terapia combinata dell'IFX con azatioprina sono risultate le terapie più efficaci per indurre e mantenere la remissione in pazienti affetti da malattia di Crohn<sup>14</sup>. Sebbene i farmaci anti-TNF siano efficaci in una rilevante porzione di pazienti, ci sono numerosi punti di discussione. In termini di efficacia, solo il 30-50% di pazienti raggiunge la remissione clinica e la guarigione mucosale, che è considerata essere il target terapeutico attuale, lasciando ampi margini di miglioramento. I tassi di remissione clinica senza utilizzo di steroidi sono ancora piuttosto bassi e non superano il 20-30%.

Anche se questi farmaci presentano un'elevata velocità di azione, tuttavia inducono una significativa perdita di risposta che è largamente spiegata dalla formazione di anticorpi anti-farmaco e da un aumento della clearance dello stesso farmaco. Inoltre, sebbene il profilo di sicurezza di tali farmaci sia considerato alto, ci sono alcune preoccupazioni sullo sviluppo di alcuni tumori (in particolar modo linfomi epatosplenici a cellule T e melanomi)<sup>15</sup>. Inoltre, più frequentemente le lesioni psoriasiformi possono svilupparsi in più del 20% e possono rappresentare una causa di interruzione della terapia<sup>16</sup>. Da un punto di vista biopatologico, gli anticorpi anti-TNF riducono l'infiltrato infiammatorio, ma non alterano o bloccano il meccanismo sottostante che innesca l'infiam-

mazione. Da qui, l'interruzione del trattamento con anti-TNF determinerebbe un ritorno dell'infiammazione entro un anno nel 50% dei pazienti. Lo studio PREVENT ha analizzato se la somministrazione di anti-TNF nell'immediato periodo post-operatorio in pazienti sottoposti a resezione curativa potesse prevenire la recidiva di malattia. Sebbene la proporzione di pazienti con recidiva endoscopica nel braccio dei pazienti trattati sia stata significativamente inferiore rispetto al braccio placebo, i risultati hanno mostrato chiaramente che gli anti-TNF non sono in grado di arrestare la progressione di malattia. Vi sono evidenze<sup>17</sup> che nell'immediato periodo post-operatorio prima della comparsa delle lesioni endoscopiche la mucosa dell'ileo preanastomotico è sede di un elevato numero di linfociti T e macrofagi, elevati livelli di citochine Th1 relate e TNF- $\alpha$  e un aumento lieve dell'espressione di IL-17A. La transizione dallo stadio prelesionale a quello con lesioni endoscopiche è caratterizzata da un marcata presenza di citochine Th1 indotte, da un incremento nell'espressione di IL-17A, e nell'induzione di IL-6 e IL-23, che rappresentano 2 citochine coinvolte nel controllo della risposta cellulare Th17 mediata. In campioni di mucosa con lesioni definite è presente una risposta mista Th1/Th17 con assenza di induzione TNF- $\alpha$  mediata. L'analisi del profilo di citochine prodotte in differenti stadi della malattia di Crohn nell'immediato periodo post-operatorio potrebbe rendere ragione della diversa risposta alla terapia medica in questa fase di malattia e indica che con analisi di questo tipo si potrebbe contribuire a ottimizzare la terapia in questa fase di malattia anche in assenza di lesioni o sintomi clinici<sup>17</sup>.

Disponiamo oggi, dopo anni di attiva ricerca, di numerosi altri farmaci potenzialmente innovativi, sia anticorpi sia piccole molecole, che agiscono sulle cellule, e/o sui loro prodotti, attivamente coinvolte nel generare il danno infiammatorio. In linea con il bloccare il TNF, altre terapie sono state identificate con lo scopo di inibire altri meccanismi di infiammazione o cellule. Su questa scia sono state create nuove citochine inibitrici o di inibizione del segnale che porta alla produzione di citochine o di molecole di adesione che hanno mostrato risultati potenzialmente utili.

L'interleuchina 12 (IL-12) e IL-23 sono citochine pro-infiammatorie che appartengono alla superfamiglia della IL-12. Sono entrambe composte da una sub-unità p40 che consente l'inibizione simultanea di entrambe le IL. La loro associazione con le malattie infiammatorie croniche intestinali è stata mostrata per entrambe le citochine, la cui concentrazione è aumentata nella mucosa intestinale dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali e inoltre il polimorfismo genetico dei geni sia della IL-23 sia della sub-unità p40 è associata a tali malattie. Queste caratteristiche sono supportate dal fatto che IL-12 e IL-23 riducono la differenziazione dei linfociti naïve a linfociti Th1 e Th17 rispettivamente, contribuendo all'alterazione linfocitica che è associata alle malattie infiammatorie croniche intestinali<sup>18</sup>. Lo studio di fase

Il randomizzato, controllato contro placebo effettuato in pazienti affetti da malattia di Crohn ha dimostrato che l'ustekinumab, anticorpo contro la sub-unità p40, è risultato efficace in pazienti già esposti a trattamento con anti-TNF<sup>19</sup>. I successivi studi hanno confermato questo dato; tuttavia, l'efficacia in pazienti naïve agli anti-TNF ancora non è conosciuta<sup>20,21</sup>. L'ustekinumab è stato efficace nel trattamento della psoriasi indotta da anti-TNF<sup>16</sup>. La funzione pro-infiammatoria delle citochine può anche essere bloccata inibendo i segnali intracellulari citochine mediato, tipicamente modulato dalla via Janus chinasi (Jak)-Stat. Le Jak e i segnali trasduttori, e attivatori di trascrittori di Stat, sono molecole di segnali intracellulari che mediano il segnale di legame del recettore per la modulazione dell'espressione genica. La famiglia delle Jak consiste di 4 membri, ognuno dei quali trasduce il segnale di uno specifico set di citochine che sono coinvolte nella risposta infiammatoria. Diverse piccole molecole con somministrazione orale sono state sviluppate. Alcune di queste (tofocitinib e filgotinib) hanno mostrato efficacia in studi preclinici e sono attualmente testati in studi sperimentali nelle malattie infiammatorie croniche intestinali<sup>22</sup>. Il tofocitinib è un inibitore orale di tutte le Jak che preferenzialmente legano Jak1 e 3 (e Jak2 ad alte dosi), diminuendo gli effetti successivi di numerose citochine prodotte nelle malattie infiammatorie croniche intestinali<sup>22</sup>. Il trial di fase II nella malattia di Crohn ha dato risultati meno soddisfacenti rispetto al trial eseguito nella rettocolite ulcerosa o in altre malattie immuno-mediate a seguito di un'elevata risposta al placebo<sup>23</sup>. Il profilo di sicurezza degli inibitori delle Jak, soprattutto nel mantenimento, deve essere ben caratterizzato. Sia il tofocitinib sia il filgotinib potrebbero ad alte dosi determinare un blocco dell'eritropoiesi attraverso la via Jak2 mediata, inducendo anemia che può essere già presente nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali<sup>24</sup>.

Alternativamente si può ora agire sulle componenti molecolari che regolano il reclutamento e la dislocazione delle cellule ad attività proinfiammatoria nel sito di flogosi attiva all'interno della parete intestinale lesa dalla malattia. Caratteristica della malattia di Crohn è un infiltrato leucocitario il cui reclutamento è mediato da molecole di adesione a livello mucosale. La VCAM-1, il ligando dell'integrina a4b1, è molto espresso nell'endotelio vascolare nell'infiammazione intestinale<sup>25</sup> e MADCAM, il ligando della a4b7, che è responsabile del traffico dei linfociti nell'intestino, è anch'essa molto espressa nella mucosa delle malattie infiammatorie croniche intestinali<sup>26</sup>. In tal senso sono stati sviluppati 2 farmaci, il natalizumab e il vedolizumab, approvati entrambi dalla FDA nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali. Sebbene i trial clinici (ENCORE e ENTACT) abbiano mostrato risultati incoraggianti per il natalizumab (anti-a4) in pazienti con malattia di Crohn<sup>27,28</sup>, si è assistito a un aumento di casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva, una patologia spesso mortale causata dalla riattivazione del JC virus nell'encefalo.

Il natalizumab è stato approvato solo negli USA e non in Europa<sup>29,30</sup>. Un profilo di sicurezza maggiore è stato ottenuto con il vedolizumab, un anticorpo umanizzato che selettivamente lega a4b7 integrina, il cui target è principalmente il flusso di leucociti nell'intestino. Il trial GEMINI 3 ha dimostrato la superiorità nell'induzione e nel mantenimento della remissione<sup>31</sup> e per tale motivo il vedolizumab è stato approvato sia dalla FDA sia dall'EMA per il trattamento della rettocolite ulcerosa e della malattia di Crohn.

Un interessante approccio terapeutico può consistere, anziché nell'antagonizzare cellule e mediatori a effetto proinfiammatorio, nel rendere più efficienti ed efficaci i meccanismi fisiologici di controregolazione della risposta infiammatoria immunomediata. La recente acquisizione di un farmaco antisenso contro SMAD7 può rappresentare il prototipo di nuove terapie che vadano in questa direzione. Il TGF- $\beta$  è una citochina pleiotropica responsabile dell'omeostasi cellulare, inducendo effetti anti-infiammatori. SMAD7 è un regolatore negativo del segnale del TGF- $\beta$  intracellulare interferendo con la fosforilazione di SMAD2 e 3. La somministrazione orale di un oligonucleotide anti-SMAD7 interferisce con il trasporto mRNA di SMAD7 nel nucleo, riducendo la colite nei topi. Queste scoperte hanno portato allo sviluppo di Mongersen, oligonucleotide anti-SMAD, per il trattamento della malattia di Crohn<sup>32</sup>. Il trial multicentrico di fase II concluso di recente ha evidenziato che la somministrazione di 2 settimane di trattamento ha indotto una remissione clinica definita con riduzione dello score CDAI al di sotto di 150, rispettivamente del 55% e 65% alla dose di 40 mg e 160 mg comparato al 10% nel gruppo placebo ( $p < 0,001$ )<sup>33</sup>. La somministrazione di Mongersen, inoltre, ha indotto una risposta clinica mantenuta nei 3 mesi successivi, indicando un effetto a lungo termine di tale farmaco. Successivi studi dovranno essere eseguiti con la valutazione endoscopica per la definizione dell'impatto del farmaco sulla guarigione mucosale delle lesioni.

## Conclusioni

La comprensione, anche se parziale, dei meccanismi eziopatogenetici e le nuove opzioni terapeutiche hanno portato sostanziali modifiche nella gestione dei pazienti affetti da malattia di Crohn. L'identificazione di target specifici di trattamento, per esempio la guarigione mucosale delle lesioni infiammatorie e il raggiungimento della "deep remission", hanno portato a modificare l'approccio e la gestione del paziente, cercando di individualizzarlo e adattarlo in base alla localizzazione e severità di malattia, alla risposta ai farmaci, al rischio di effetti collaterali dei farmaci e di altre variabili. Lo sviluppo di nuovi farmaci sempre più specifici con un basso rischio di effetti collaterali è auspicabile nel prossimo futuro.

*Conflitto di interessi:* gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

## Bibliografia

1. MacDonald TT, Monteleone I, Fantini MC, Monteleone G. Regulation of homeostasis and inflammation in the intestine. *Gastroenterology* 2011; 140: 1768-75.
2. Monteleone G, Caruso R, Pallone F. Targets for new immunomodulation strategies in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 11-4.
3. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7-27.
4. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-50.
5. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1042-1050 e1042.
6. Calabrese E, Pallone F. Is it always necessary to treat CD patients? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 (suppl 2): S245-246.
7. Peyrin-Biroulet L, Panes J, Sandborn WJ, et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 348-54.
8. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 414-22.
9. Vermeire S, Ferrante M, Rutgeerts P. Recent advances: personalised use of current Crohn's disease therapeutic options. *Gut* 2013; 62: 1511-5.
10. Calabrese E, Zorzi F, Pallone F. Ultrasound in Crohn's disease. *Curr Drug Targets* 2012; 13: 1224-33.
11. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Bowel damage assessment in Crohn's disease by magnetic resonance imaging. *Curr Drug Targets* 2012; 13: 1300-7.
12. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 982-1018.
13. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.
14. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 148: 344-354.
15. Biancone L, Onali S, Petruzzello C, et al. Cancer and immunomodulators in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 674-98.
16. Lolli E, Saraceno R, Calabrese E, et al. Psoriasis phenotype in inflammatory bowel disease: a case-control prospective study. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 699-707.
17. Zorzi F, Monteleone I, Sarra M, et al. Distinct profiles of effector cytokines mark the different phases of Crohn's disease. *PLoS One* 2013; 8: e54562.
18. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1756-67.
19. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130-41.
20. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519-28.
21. Tuskey A, Behm BW. Profile of ustekinumab and its potential in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 173-9.
22. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol* 2011; 186: 4234-43.
23. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1485-93.
24. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, et al. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53: 1190-97.
25. Koizumi M, King N, Lobb R, et al. Expression of vascular adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992; 103: 840-7.
26. Souza HS, Elia CC, Spencer J. Expression of lymphocyte-endothelial receptor-ligand pairs, alpha4beta7/MAd-CAM-1 and OX40/OX40 ligand in the colon and jejunum of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1999; 45: 856-63.
27. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-25.
28. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672-83.
29. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362-8.
30. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870-80.
31. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618-27.
32. Monteleone G, Fantini MC, Onali S, et al. Phase I clinical trial of Smad7 knockdown using antisense oligonucleotide in patients with active Crohn's disease. *Mol Ther* 2012; 20: 870-6.
33. Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, et al. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1104-13.

Indirizzo per la corrispondenza:  
Prof. Francesco Pallone  
Gastroenterologia  
Dipartimento di Medicina dei Sistemi  
Università di Roma Tor Vergata  
Via Montpellier 1  
00133 Roma  
E-mail: pallone@uniroma2.it