

FUNCIÓN BARRERA INTESTINAL Y SALUD

MARÍA DOLORES SUÁREZ ORTEGA*

Discurso de Ingreso como Académica de Número en la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental

Ilmo. Sr. Presidente del Colegio Oficial de Veterinarios de Granada

Ilmos. Sres. Académicos,

Querida familia, queridos amigos y compañeros

Señoras y Señores:

Comparezco ante Vds. para presentar el preceptivo discurso de ingreso en esta Real Corporación. Debo comenzar expresando mi alegría y mi agradecimiento a los miembros de la misma, al ofrecerme la posibilidad de incorporarme a ella como Académico Numerario por la sección de Granada, por su generosa acogida y por el honor que me hacen con su elección. Quiero mostrar en particular mi agradecimiento al Excmo. Sr. Presidente de la misma, D. Antonio Marín Garrido, por haberme propuesto, así como a los tres Sres. académicos que con su firma avalaron mi candidatura. Asimismo, quiero agradecer al Dr. Parrón Carreño por haber aceptado responder a mi discurso. Debo comunicarles que es para mí un orgullo incorporarme a esta Real Academia, dado que mis raíces familiares están muy vinculadas al mundo de la agricultura y la ganadería. Ingresar a esta Real Academia tiene además, para mí, un

* Catedrática y Vicerrectora de Investigación de la Universidad de Granada.

importante componente afectivo ya que durante muchos años fue su Presidente mi querido y admirado amigo, el profesor Dr. D. Julio Boza López.

Me desplazé a Granada desde mi Jaén natal, al terminar el curso, preuniversitario para realizar los estudios de la licenciatura de Farmacia y en esta universidad realicé mi Tesis Doctoral y me incorporé como profesora hace ya 47 años.

Es el momento de mostrar mi gratitud a todas aquellas personas que me han ayudado a recorrer este largo camino, tanto en los aspectos familiares como profesionales. Lo haré en orden cronológico, citando en primer lugar a mis padres, a mi padre que por desgracia hoy ya no está con nosotros, quién se hubiera emocionado y disfrutado en el día de hoy. Ellos, con su esfuerzo, sacrificio y su constante aliento me permitieron no solo realizar mis estudios universitarios sino también continuar con lo que era mi vocación, la docencia y la investigación. Junto a mis padres quiero mostrar mi agradecimiento a mis hijos, María del Mar, Alfonso y Juan José quienes, aún teniendo una madre siempre ocupada, han sabido ser responsables y aprovechar todas las oportunidades, también a Francisco y a Tania que son parte de mi familia desde hace ya muchos años; y a mis nietos Javier, Alejandro, Juan, Jaime y Laura de los que me siento muy orgullosa y en quienes tengo depositadas muchas esperanzas. Y, en especial, a mi marido, con quién he compartido, además, mi aventura científica, cuyo apoyo constante ha sido determinante tanto en el aspecto profesional como en el familiar. Asimismo, quiero recordar a mis hermanos y al resto de mi familia que siempre me han alentado en mi trabajo.

Y cómo no recordar en esta ocasión a mis maestros, los profesores Mayor Zaragoza, García Peregrin y Sánchez de Medina por sus buenos consejos y magníficas enseñanzas. También a mis compañeros y amigos del grupo de investigación, departamento, facultad y universidad. Muchas gracias a todos por vuestra ayuda.

A lo largo de mi vida académica he dedicado muchos años a la gestión en mi Universidad y quiero también dejar constancia de mi agradecimiento a los Rectores Rivas Carrera, Morillas Cueva y González Lodeiro por haber confiado en mí y permitirme, junto con mis compañeros de los distintos equipos, dedicar mi tiempo y esfuerzos al servicio de una gran Universidad como es la Universidad de Granada.

El discurso cuya lectura inicio seguidamente se titula “Función barrera intestinal y salud”

¿Por qué he elegido este tema? ¿Por qué es importante la función barrera intestinal para la salud? Parecería un tema poco vinculado al ámbito veterinario. Sin embargo, a lo largo de la exposición, trataré de poner de manifiesto, cómo la función de barrera

del intestino permite mantener una vida saludable y cómo su mal funcionamiento, puede dar lugar a numerosas enfermedades, tanto en el ser humano como en los animales. Además hay otra razón; en nuestro grupo de investigación se viene trabajando durante los últimos 20 años en experimentación animal, sobre los mecanismos moleculares que subyacen en enfermedades con una base inflamatoria y el mecanismo de acción y la función que determinados alimentos funcionales o fármacos pueden ejercer sobre su tratamiento.

FUNCIÓN BARRERA INTESTINAL

El intestino tiene como función la digestión y absorción de nutrientes y el transporte bidireccional de agua y electrolitos. Además, el intestino coexiste con la microbiota intestinal, al tiempo que lucha contra microorganismos invasores, toxinas, antígenos y factores proinflamatorios. Así pues, en condiciones normales el intestino actúa como una barrera selectiva, que regula el paso de sustancias a la vez que evita reacciones inmunológicas exacerbadas, frente al contenido del lumen. El mantenimiento y la regulación de esta barrera es esencial y sus alteraciones dan lugar a la aparición de enfermedades intestinales y sistémicas.

La barrera intestinal cuenta con distintos elementos, el más importante de los cuales es el epitelio, una monocapa celular que constituye la interfase entre el ambiente externo y el interior del organismo, y que, por tanto, constituye el núcleo de la barrera. Además, contribuye decisivamente en otros aspectos, como la secreción de moco o de péptidos antimicrobianos. Los propios enterocitos, las células epiteliales más abundantes, participan en la respuesta inmunológica.

Por supuesto, los enterocitos son además los encargados de la función primordial del intestino, es decir, la absorción de agua, electrolitos y nutrientes. Dicha absorción puede llevarse a cabo por vía intracelular, a través de los enterocitos, o paracelular, entre células. El proceso de transporte paracelular y el mantenimiento de la función de barrera, son posibles gracias a la presencia de uniones entre las membranas laterales de las células que componen el epitelio. Estas uniones están formadas por complejos proteicos de 3 tipos: las uniones estrechas, las uniones adherentes y los desmosomas. Este conjunto hace que el epitelio pueda controlar la permeabilidad paracelular. De ellas, las uniones estrechas son muy dinámicas y están sometidas a una regulación estricta. Además de la función de barrera, estos complejos de unión mantienen la polaridad celular mediante la separación de la membrana apical basolateral. La cara apical se caracteriza por unas estructuras denominadas microvellosidades que forman

el denominado borde en cepillo y cuyo objetivo es aumentar la superficie de absorción. En concordancia con su función absorbente, presenta distintas enzimas implicadas en el proceso de digestión (oligosacaridasas, fosfatasa alcalina, leucín aminopeptidasa...).

Los uniones estrechas están constituidas por proteínas transmembrana (claudinas, ocludina, moléculas de la unión adhesiva [JAM] y tricelulina) y proteínas citosólicas de andamiaje (zonulae occludens [ZO] 1-3, AF-6, y cingulina). Hay diferentes tipos de claudinas; unas disminuyen la permeabilidad paracelular y potencian la función de barrera, mientras que otras están relacionadas con la formación de poros y por tanto la debilitan.

Los ataques a la monocapa epitelial por microorganismos, inflamación, sustancias tóxicas lumenales y otros, imponen la necesidad de mecanismos adecuados para preservar la función barrera intestinal a pesar de la aparición de brechas. La respuesta inicial e inmediata a la lesión epitelial es la restitución: las células circundantes se aplanan y migran rápidamente para cubrir la brecha. El segundo mecanismo es el aumento de la proliferación, que tarda desde horas hasta días.

Además, la función barrera intestinal depende exquisitamente de un equilibrio adecuado de la proliferación de células epiteliales, su migración y diferenciación, es decir, la dinámica epitelial que está influenciada en gran medida por la microbiota. En los animales libres de gérmenes, el recambio epitelial está reducido y las células muestran una mayor expresión de los marcadores de diferenciación. Esta regulación parece mediar por receptores de reconocimiento de patrones de los componentes moleculares de la microbiota.

Un segundo elemento de la barrera intestinal es la capa de moco, generado por el propio epitelio a través de las células caliciformes, productoras de mucinas, glucoproteínas altamente glucosiladas que se polimerizan para formarla. Constituye una barrera físico/bioquímica que limita la penetración de los microorganismos, al tiempo que permite la absorción de nutrientes. La fracción rica en carbohidratos de las mucinas es capaz de adherirse a la superficie de distintos microorganismos, evitando su unión a la monocapa. El moco desciende a lo largo del tracto intestinal hasta que es eliminado, facilitando así la eliminación de los distintos componentes bacterianos adheridos a él.

En los seres humanos, la familia de mucinas se compone de hasta 20 miembros, que abarcan tanto formas secretadas como unidas a la membrana. Las mucinas secretadas forman estructuras de tipo gel que constituyen la capa mucosa, mientras que las mucinas transmembrana son parte del glicocálix, implicado en procesos de

señalización celular y en la interacción con el medio ambiente, sin formación de gel. Mucinas similares se han encontrado en otras especies de vertebrados, incluyendo el ganado vacuno, cerdos y pollos.

La capa de moco varía en composición a lo largo del tracto gastrointestinal. En el estómago y el intestino grueso se distinguen dos capas: una capa externa “suelta” y una capa interna “gruesa”. La capa de moco externa es un polímero suelto similar a una red que ocupa aproximadamente 4 veces el volumen que la capa interna, es mucho más soluble que ésta debido a las divisiones proteolíticas que permiten que la capa de moco se expanda sin interrumpir los polímeros de mucina. Esta capa externa proporciona un hábitat para que las bacterias comensales se unan a través de adhesinas específicas y para prosperar mediante la descomposición de los glicanos de mucina como fuente de alimento. Se especula que la especificidad de las bacterias para diferentes glicanos es importante para el desarrollo de una microbiota especie-específica. Por esta razón, la colonización por microbiota intestinal comensal se limita normalmente a la capa externa, que está formada por la degradación proteolítica y glucosídica de MUC2, mientras que la capa interna es esencialmente estéril.

Algunos microorganismos patógenos han desarrollado estrategias para penetrar en las capas de moco, bien produciendo y secretando proteasas diferentes, lo que les permite, al degradar proteínas de la mucosa, acceder a la superficie de las células epiteliales o como en el caso de *Salmonella enterica* que penetra el moco cecal usando quimiotaxis y flagelos. La N-acetilcisteína utilizada como mucolítico debilita la barrera intestinal, una acción que es potenciada por las proteasas. Bajo las condiciones altamente ácidas del estómago, el *Helicobacter pylori* puede reducir la viscosidad del moco a través de la alcalinización del medio, permitiendo la adhesión al epitelio mediante la adhesina SabA.

Un tercer elemento de la barrera intestinal es la secreción, principalmente por las células de Paneth, localizadas en las criptas intestinales, de diferentes péptidos antimicrobianos, esenciales para limitar el acceso de las bacterias a las proximidades del epitelio. Son un componente importante de la inmunidad innata de los animales, y la mayoría de ellos se expresan en las superficies mucosas, entre ellas el tracto gastrointestinal. Con potentes actividades antimicrobianas e inmunomoduladores, estos péptidos antimicrobianos ejercen un efecto pleiotrópico en las respuestas inmunitarias innatas. La producción de péptidos antimicrobianos por la mucosa intestinal está regulada, en buena medida, por los receptores de reconocimiento de patrones, receptores TLR o las proteínas NOD1 y NOD2.

Debido a las propiedades catiónicas y anfipáticas de la mayoría de los péptidos antimicrobianos, matan a las bacterias principalmente a través de la interacción con macromoléculas intracelulares o por la interrupción de las membranas celulares lo que les permite destruirlas. Intracelularmente, ciertos péptidos antimicrobianos también son capaces de inhibir la síntesis de proteínas, de ADN y de ARN o la unión a objetivos específicos.

Varios péptidos antimicrobianos facilitan en humanos y en animales la resolución de la inflamación mediante la promoción de la reepitelización y la curación de heridas, así como la autofagia y la apoptosis; unidos directamente a los lipopolisacáridos bacterianos, neutralizan su potencial inmunogénico; son quimiotácticos para neutrófilos y activan macrófagos, induciendo la síntesis de citoquinas y quimioquinas inflamatorias y potenciando la respuesta a anticuerpos.

Aunque no se conoce el mecanismo molecular mediante el cual algunos péptidos antimicrobianos epiteliales regulan tanto la expresión de mucina en células epiteliales epidérmicas e intestinales, como de proteínas de uniones estrechas e influyen en la composición de la microbiota. Se sabe que, en muchos casos, se comportan como agentes quimiotácticos, induciendo la diferenciación y activación de macrófagos y células dendríticas, etc...

Algunas cepas bacterianas han desarrollado mecanismos por los que pueden eludir algunas de las propiedades antimicrobianas de estos péptidos. Por ejemplo, la resistencia de *Salmonella typhimurium* surge a consecuencia de modificaciones del lipopolisacárido de superficie, lo que disminuyen la afinidad por dichos péptidos.

En cuarto lugar, los vertebrados limitan el acceso de las bacterias lumbales mediante la síntesis por las células B de IgA y su secreción como dímeros. Ésta evita que los patógenos invasores penetren en el plasma, actuando como una barrera protectora, y bloqueando proteínas bacterianas implicadas en la unión epitelial, induciendo la aglutinación bacteriana y facilitando su contención en la capa de moco.

Uno de los elementos más importantes de la barrera es por supuesto la inmunidad innata y la adaptativa. Debajo del epitelio intestinal se encuentra la lámina propia que contiene células dendríticas, macrófagos, células linfoides innatas, linfocitos T y células plasmáticas, que articulan la respuesta inmune, conjuntamente con el epitelio, el intestino de los vertebrados es, en la actualidad, el tejido linfoide más grande del cuerpo. El sistema inmune intestinal se encuentra en un estado de activación basal que ha sido denominado como "inflamación fisiológica", y que es el resultado de la estimulación permanente por la microbiota local. En animales libres de gérmenes, se

produce un estado de atrofia inmunológica intestinal, con menor ritmo de proliferación epitelial y una menor resistencia al daño mucosal.

La activación de los mecanismos de defensa depende, en primer lugar, del reconocimiento rápido de riesgo a través de receptores innatos o preformados, que detectan componentes estructurales comunes a bacterias y virus. El sistema inmune innato es capaz de reconocer patrones moleculares asociados a microbios, que están presentes en muchas especies bacterianas, como los componentes de la membrana bacteriana y la flagelina. Esto se realiza en el medio extracelular por los receptores análogos a Toll de la membrana y en el medio intracelular mediante las proteínas tipo NOD, del citosol.

En general, el sistema inmune intestinal limita la llegada y penetración de microorganismos al interior de la mucosa y, los que consiguen acceder, son rápidamente fagocitados y neutralizados por macrófagos intersticiales, sin producir en cambio una reacción inflamatoria. De esta forma, la homeostasis intestinal está basada en la tolerancia inmunológica a la microbiota, y la pérdida de dicha tolerancia conduce a la inflamación intestinal.

La microbiota intestinal está compuesta por eucariotas, virus y bacterias. En los seres humanos, el tracto gastrointestinal representa un gran ecosistema mamífero-microbio que ha coevolucionado durante más de mil millones de años hasta llevar a una relación simbiótica. El intestino adulto humano contiene cerca de 10^{14} (100 billones) de bacterias y hasta 1000 especies bacterianas diferentes, lo que constituye la mayor asociación microbiana del cuerpo humano. La microbiota intestinal sana de adultos, está dominada por Bacteroidetes (Gram negativas) y Firmicutes (Gram positivas), pero también incluye proporciones más pequeñas de otras bacterias, así como de arqueas metanogénicas y múltiples fagos.

La microbiota intestinal contribuye a la adquisición de nutrientes esenciales, entre ellos las vitaminas, al metabolismo de xenobióticos y a la regulación energética y se beneficia, a cambio, por la aportación de un medio acogedor. Además, influye en procesos tales como la respuesta inflamatoria, la reparación epitelial y la angiogénesis. Ha pasado de considerarse un comensal acompañante, a considerarse un «órgano metabólico», con funciones en la nutrición, la regulación de la inmunidad y la inflamación sistémica. La microbiota no es necesaria para la vida, sin embargo, los mamíferos que crecen libres de gérmenes tienen un desarrollo corporal anormal, con pared intestinal atrófica, corazón, pulmones e hígado de bajo peso y sistema inmune inmaduro con niveles bajos de inmunoglobulinas.

El ambiente en el útero ha sido, hasta hace relativamente poco tiempo, considerado estéril. Sin embargo, estudios basados en ADN de microbiota han detectado especies bacterianas en las placentas de madres sanas, en líquido amniótico de recién nacidos prematuros y en meconio. El modo de parto influye en la exposición microbiana postnatal. Un estudio de muestras fecales recogidas en varios tiempos, de díadas madre-bebé suecas mostró que la microbiota intestinal de los recién nacidos vaginales es taxonómicamente similar al del intestino materno y a la microbiota vaginal. Este estudio también mostró que la composición de la microbiota intestinal en los lactantes cambia para parecerse a la microbiota de adultos al cesar la lactancia materna (no a la introducción de alimentos sólidos).

Durante los tres primeros meses de vida, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* colonizan el tracto intestinal en mamíferos debido a la ingestión de leche materna. Al principio de la vida del lactante, las comunidades microbianas son muy variables y relativamente inestables en comparación con la microbiota de los adultos que tiene una complejidad y diversidad filogenética mucho mayor. Se cree que la estabilización/maduración de la microbiota ocurre aproximadamente a los 2-3 años de edad y que la microbiota puede anticiparse para el metabolismo de los alimentos que aún no se consumen por el lactante, como por ejemplo mediante la expresión de genes responsables de la degradación de polisacáridos vegetales. Se ha demostrado que el establecimiento temprano de las comunidades microbianas en la vida no es aleatorio, sino que se produce por sucesiones bacterianas específicas, debido a diferentes eventos de la vida. Sabemos que los efectos de la colonización del ser humano en etapas tempranas no son reversibles y tenemos algunas preguntas por resolver: ¿tendremos la capacidad de evitar las alteraciones en la microbiota debidas al exceso de higiene y a la falta de contacto con los microorganismos saludables? ¿Podremos manipular la microbiota de un individuo de manera permanente o por lo menos a largo plazo?

La microbiota intestinal de los adultos, en comparación con la de los lactantes, es estable, pero las especies y subespecies microbianas específicas y sus proporciones varían enormemente de una persona a otra. Cada individuo alberga una colección de bacterias única que es bastante estable a lo largo del tiempo y depende del modo del parto al nacer, la predisposición genética, la edad, la nutrición, la actividad física, los factores ambientales, el estrés, las infecciones, otras enfermedades y el uso de antibióticos. Algunos de estos factores pueden provocar cambios fuertes y profundos en la microbiota, mientras que otros como el uso de antibióticos a corto plazo o cambios en la dieta, pueden provocar cambios temporales en las diferentes poblaciones bacterianas y que son capaces de regresar a su estado original, hecho conocido como resiliencia.

Se ha demostrado que la composición de la microbiota intestinal de matrimonios que viven en el mismo ambiente y tienen hábitos alimenticios similares tiene un bajo grado de similitud, sin embargo entre hermanos sí es mayor. Curiosamente la microbiota de gemelos idénticos tiene un elevado grado de similitud, aunque es aun diferente. Estos hallazgos resaltan la importancia de los factores genéticos en el desarrollo de la microbiota intestinal.

A pesar de la variación taxonómica interindividual, la capacidad funcional de la microbiota intestinal adulta, es relativamente consistente entre personas sanas. Sin embargo en los ancianos, la microbiota intestinal se vuelve composicionalmente inestable y menos diversa, eventos que están asociados con condiciones tales como la dieta, el ejercicio, la movilidad, la medicación y la inmunosenescencia.

La microbiota intestinal tiene enzimas que transforman los polisacáridos complejos de la dieta, que el intestino humano no puede digerir ni absorber, en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta, principalmente acético, propiónico y butírico. Los 2 primeros se absorben a la circulación portal y el tercero es empleado por los colonocitos como fuente de energía. Los ácidos grasos de cadena corta, pueden ser transportados al hígado para ser usados en la síntesis lipídica; de hecho, se estima que las calorías derivadas de esta digestión bacteriana, constituyen alrededor del 10% de toda la energía que absorbemos. La cantidad de ácidos grasos de cadena corta en el colon y en la sangre son importantes para la inmunorregulación del hospedador. Algunos estudios, reportan efectos positivos de estos ácidos grasos en pacientes con alteraciones inflamatorias del intestino, dado que dichos individuos tienen concentraciones menores de lo normal. Además, parece ser que la microbiota es capaz de modular los genes que afectan la provisión de la energía en los adipocitos.

La alteración en la composición y/o la actividad normal de la microbiota intestinal, disbiosis, conduce a diferentes patologías tales como infecciones gastrointestinales, diarrea asociada a antibióticos, colitis pseudomembranosa, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pouchitis, enterocolitis necrotizante y cáncer colorrectal, e incluso, enfermedades extraintestinales, como el asma, enfermedades inflamatorias crónicas, obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica. Es importante considerar que esta asociación no implica per se una relación causa-efecto, la cual se sospecha en muchos casos, en los cuales la alteración de la microbiota puede provocar o prolongar la enfermedad. Una reducción global de los niveles de ácidos grasos de cadena corta, por ejemplo, puede contribuir a la producción de diarrea, reduciendo la absorción de agua y sodio. Esto puede inhibir el crecimiento de microbios beneficiosos y por lo tanto retrasar el restablecimiento de un perfil de microbiota sana. Es más, es posible

que los efectos antiinflamatorios postulados del butirato produzcan disbiosis y por lo tanto puedan contribuir a un exceso de inflamación.

También la inflamación puede ser un factor desencadenante de disbiosis. Bacterias específicas, como los miembros de la familia Enterobacteriaceae, parece que son capaces de sobrevivir mejor bajo condiciones de inflamación colónica que los comensales anaerobios, que son los que predominan en los adultos sanos.

Finalmente, la disbiosis puede también provocar que el hospedador esté expuesto a más compuestos dañinos. Entre las sustancias tóxicas producidas por la microbiota intestinal se encuentran compuestos como amoniaco, fenoles e indoles. Si una de las bacterias que produce estas sustancias está en disbiosis, siendo o no la causante de la enfermedad, se podría afectar a la salud del hospedador a largo plazo.

La pérdida de tolerancia a la microbiota induce la inflamación intestinal. El hecho de que los vertebrados permanezcan saludables a pesar de la presencia continua de un enorme número de microorganismos potencialmente dañinos, atestiguan la notable capacidad del sistema inmune intestinal para mantener la tolerancia a las bacterias no patógenas/comensales. Cada vez se da más importancia a la pérdida de tolerancia a la microbiota comensal, como un mecanismo patogénico importante responsable de la inducción de la inflamación intestinal.

Actualmente hay una creciente evidencia que indica que es necesario un delicado equilibrio de microorganismos intestinales para la salud, habiéndose asociado su alteración incluso a trastornos neuropsiquiátricos. El eje intestino-microbiota-cerebro implica un flujo de información bidireccional, que comprende moléculas inmunitarias y neuroreguladoras, lo que constituye un nuevo campo excitante.

Además, en la producción ganadera, el deterioro de la función de barrera intestinal conduce también a enfermedades y a un descenso del crecimiento. Por lo tanto, es de importancia crítica entender cómo se mantiene y se regula la función de barrera intestinal con el fin de lograr animales con una óptima salud y productividad.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN BARRERAR INTESTINAL Y SU TRATAMIENTO.

Las enfermedades originadas por la alteración de la función barrera intestinal se pueden relacionar con incrementos de la permeabilidad intestinal, con procesos inflamatorios que implican al sistema inmune y con alteraciones de la microbiota. Se

conoce que un número cada vez mayor de enfermedades implica alteraciones en la permeabilidad intestinal, relacionadas con cambios en la capacidad de las uniones estrechas. Entre ellas se incluyen enfermedades autoinmunes, tales como diabetes tipo 1, esclerosis múltiple y artritis reumatoide, en las que las uniones estrechas intestinales permiten el paso de antígenos desde el intestino, desafiando al sistema inmune a producir una respuesta inmune que puede dirigirse a cualquier órgano o tejido en individuos predispuestos genéticamente. Las uniones estrechas también están involucradas en el desarrollo del cáncer, infecciones y alergias.

Se acepta generalmente que es la interacción entre factores ambientales y genes específicos de susceptibilidad la que subyace a la respuesta inmune aberrante, responsable de la aparición de estas enfermedades. Menos del 10% de individuos, con susceptibilidad genética aumentada, progresan a la enfermedad clínica, lo que sugiere un fuerte desencadenante ambiental en el estado pre-enfermedad. Una teoría es que los antígenos absorbidos a través del intestino pueden estar involucrados. En un estado sano, los antígenos cuantitativamente pequeños, pero inmunológicamente activos pueden cruzar la barrera mucosa. Estos antígenos se absorben por dos vías funcionales, la gran mayoría de las proteínas absorbidas (hasta el 90%) atraviesan la barrera intestinal a través de la vía transcelular, seguida por la degradación lisosomal que convierte las proteínas en péptidos no inmunogénicos más pequeños. La porción restante de péptidos se transporta como proteínas intactas, dando como resultado respuestas inmunitarias específicas del antígeno. Este último fenómeno utiliza la vía paracelular que implica una regulación sutil pero sofisticada de las uniones estrechas intercelulares que conduce a la tolerancia antigénica.

Entre los factores ambientales que aumentan la permeabilidad intestinal se encuentran el consumo de alcohol, el uso prolongado de antibióticos, el abuso de antiinflamatorios no esteroídicos y también, en algunos casos, las alergias alimentarias. También la radioterapia y quimioterapia, herramientas terapéuticas fundamentales en el tratamiento del cáncer, favorecerían el intestino permeable. Otros causantes son los edulcorantes artificiales, como el aspartamo y la sucralosa, los pesticidas, algunos detergentes domésticos, los contaminantes ambientales, el gluten en los enfermos celíacos y el consumo de metales pesados. Dentro de los metales pesados están: el mercurio, que se concentra en algunos peces como el atún; el aluminio, que se desprende de las ollas en que cocinamos y de recipientes para almacenar alimentos, así como de láminas de aluminio para protegerlos. También se usa el aluminio en la fabricación de cosméticos, desodorantes y filtros solares.

Cuando la integridad del sistema de uniones estrechas se ve comprometida, como se observa durante la prematuridad o la exposición a radiación, quimioterapia o toxinas, puede desarrollarse una respuesta inmune a antígenos ambientales. Las células específicas que son claves para esta respuesta inmune se encuentran muy próximas a la barrera epitelial intestinal.

Otro factor crítico para la respuesta inmunológica intestinal es el complejo principal de histocompatibilidad mayor, ya que la susceptibilidad a, al menos, 50 enfermedades se ha asociado con alelos específicos de HLA clase I o clase II. Por tanto, estas enfermedades pueden relacionarse con disbiosis, alteraciones de la función de barrera, susceptibilidad genética, etc.

La Enfermedad celiaca es una de las enfermedades intestinales asociadas a la disfunción de la barrera intestinal. Es un proceso de naturaleza autoinmune, producido por intolerancia al gluten y que aparece, normalmente, en individuos genéticamente susceptibles. La celiacía puede causar una enteropatía como consecuencia de la respuesta anómala de linfocitos T intestinales a la gliadina, proceso al que contribuye el sistema inmunitario innato, mediante el reclutamiento activo y procesamiento de los antígenos del gluten por parte de las células dendríticas. Esta respuesta causa alteraciones estructurales en las uniones estrechas, lo que permite la entrada de esta proteína a la mucosa, provocando una respuesta inmune sostenida que facilita el incremento en la permeabilidad intestinal. Se ha observado que estos pacientes presentan una reorganización de las proteínas de uniones estrechas y la proteína de unión adherente junto a un aumento en la proteína zonulina.

La alteración en la barrera intestinal también se ha involucrado en la fisiopatología de la alergia alimentaria, ya que estos pacientes muestran un aumento de la permeabilidad intestinal, incluso en ausencia de alérgenos alimentarios. Aunque se postula que no es la causa primaria de la alergia, la presencia de ciertos factores ambientales (infección, estrés), aumenta la permeabilidad intestinal y el paso de sustancias que, en condiciones normales, no atravesarían la barrera epitelial. Ello puede favorecer la respuesta alérgica a antígenos alimentarios en individuos susceptibles.

En la Enfermedad inflamatoria intestinal, aunque se desconoce su etiología, los pacientes presentan mayor permeabilidad intestinal que los sujetos sanos. Se ha identificado que ello es debido a alteraciones estructurales en las proteínas de las uniones estrechas debido a una respuesta inflamatoria exagerada, así como al aumento de IFN- γ y TNF en estos pacientes, y al efecto que estas citoquinas presentan sobre la barrera epitelial. Por lo tanto, se especula que la conjunción de factores, genéticos,

medioambientales y defectos en la función barrera son los que finalmente conducen al individuo a una respuesta inmunológica anómala y a una mayor susceptibilidad genética para desarrollar inflamación intestinal. Muchos estudios han puesto de manifiesto la presencia de disbiosis en el intestino de pacientes con enfermedad de Crohn, en comparación con los individuos sanos. Los gemelos sanos suelen tener una microbiota intestinal muy parecida, pero cuando uno de los gemelos tiene enfermedad de Crohn, la composición intestinal cambia mucho, sobre todo en pacientes con inflamación ileal.

Se han demostrado diferencias importantes en la microbiota de los pacientes con Síndrome de intestino irritable, en comparación con los controles sanos, lo que permite la adhesión de bacterias patógenas. Se trata de un trastorno funcional crónico con diferentes subtipos clínicos con un denominador común, el aumento de la permeabilidad intestinal, asociado a cambios en la integridad de las uniones estrechas debido a cambios en la expresión de proteínas de uniones estrechas.

La Esteatohepatitis no alcohólica o hígado graso no alcohólico se ha asociado con la sobrepoblación bacteriana y el incremento de la permeabilidad intestinal, aunque no todos los estudios son concordantes. Varios productos bacterianos pueden ser potencialmente hepatotóxicos: fenoles, amoníaco, etanol y otros. En pacientes obesos se ha descrito un incremento en la producción de etanol. Se piensa que el principal producto bacteriano implicado en estas enfermedades es el lipopolisacárido bacteriano, componente activo de las endotoxinas de la pared bacteriana, liberado con la muerte bacteriana en el intestino. Este sufre translocación capilar y es absorbido junto con los lípidos de la dieta. Las señales que despierta el TLR-4 promueven la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática, la inflamación y la fibrogénesis.

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica del sistema nervioso central, con una patogénesis que implica una barrera hematoencefálica disfuncional y células T autorreactivas específicas de la mielina. Aunque la microbiota comensal parece afectar a su patogenia, la regulación de las interacciones entre los antígenos lumenales y los elementos inmunes de la mucosa aún no está clara. Se ha descrito que la interrupción de la homeostasis intestinal es un evento precoz e inmunomediado, en la encefalomiелitis alérgica experimental. Se ha propuesto que la disfunción intestinal puede actuar para apoyar la progresión de la enfermedad y, por lo tanto, representa un potencial objetivo terapéutico en la esclerosis múltiple. En particular, una mejor comprensión de la regulación de las uniones estrechas en la barrera hematoencefálica y en la pared intestinal, puede ser crucial para el diseño de futuras terapias innovadoras. La esclerosis múltiple se precipita o empeora con el

estrés, que también afecta al intestino. De hecho, la exploración de la alteración del estómago inducida por el estrés afecta al cerebro y al comportamiento.

Se ha descrito que los trastornos de la función de barrera pueden influir también en el sistema nervioso central a través de la conexión con el sistema nervioso entérico o mediante mecanismos inmunes y hormonales. Las sustancias neuro-inmunitarias derivadas de la luz intestinal pueden penetrar en la mucosa intestinal, transportarse por sangre, cruzar la barrera hematoencefálica y afectar al SNC. La microbiota intestinal puede influir por su capacidad de sintetizar o imitar una serie de moléculas neuroactivas tales como acetilcolina, catecolaminas, ácido gamma-aminobutírico, histamina, melatonina y serotonina.

Al mismo tiempo, la composición de la microbiota intestinal está influenciada por el estrés emocional y fisiológico. En los últimos años, la irrupción de la microbiota en esta relación ha cambiado la forma de entender estas conexiones dando lugar a revelaciones sorprendentes, sobre la influencia de las bacterias intestinales en nuestras emociones, desde su posible conexión con la tristeza a patologías como la depresión o el autismo. ¿Pueden las bacterias del intestino producirnos tristeza o alegría? Aunque suene disparatado, la evidencia científica apunta a que sí.

En un estudio se ha descrito que estudiantes sanos, durante un tiempo extremadamente estresante, tenían menos lactobacilos presentes en sus heces en comparación con períodos menos estresantes. En otro estudio se evidenció que el estrés agudo aumentaba la permeabilidad gastrointestinal y la de la barrera hematoencefálica a través de la activación de mastocitos, que expresan receptores de alta afinidad para la hormona liberadora de corticotropina. También el estrés por separación materna, entre los 6-9 meses de edad en monos Rhesus, dio lugar a la disminución de los lactobacilos fecales.

Un número creciente de estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que los niños y adultos con alergias alimentarias, eczema o asma pueden tener, además, trastornos como el autismo, la depresión y alteraciones del comportamiento, unido a patologías digestivas en forma de diarreas frecuentes e inflamación, que según lo observado en análisis recientes estarían vinculadas a modificaciones en la microbiota.

Se sabe que la microbiota intestinal participa en la susceptibilidad a las alergias, especialmente a los alérgenos alimentarios. Los niños con Trastorno de hiperactividad por déficit de atención mejoraron sustancialmente con una dieta libre de colorantes alimentarios artificiales o bien con suplementos dietéticos de ácidos grasos poliin-

saturados, hierro y zinc. De hecho, los niveles de ácidos grasos poliinsaturados en el plasma de estos niños son bajos.

Muchos niños con Trastorno del Espectro Autista presentan alteraciones gastro-intestinales y de la microbiota, tienen autoanticuerpos contra proteínas cerebrales, cuya presencia se correlaciona fuertemente con los síntomas alérgicos. Además, se ha demostrado que los niveles del neurotensina, neuropéptido que se encuentran tanto en el cerebro como en el intestino, y de la hormona liberadora de corticotropina, están elevadas en el suero de estos niños. El aumento de la permeabilidad intestinal permitiría que los productos bacterianos, las citoquinas y las quimioquinas entraran en la circulación y cruzaran la barrera hematoencefálica influenciando el cerebro y el comportamiento. Además, tenían niveles altos de inmunoglobulinas contra los alérgenos derivados de la leche de vaca, y la ingesta de leche por estos pacientes empeoró significativamente algunos de sus síntomas de comportamiento, la eliminación de casomorfin, gliadorfina, colorantes, edulcorantes y conservantes produjo un beneficio significativo.

Los genes implicados en la formación de sinapsis entre las neuronas del cerebro y las del tracto gastrointestinal son bastante similares y cualquier mutación podría conducir a anomalías en ambos. Estudios recientes que analizan el genoma humano en cerebros de individuos enfermos con trastornos psiquiátricos han descrito sólo dos grupos de genes afectados: en primer lugar los relacionados con el aumento de la inflamación y en segundo lugar con la disminución de la función mitocondrial. La depresión se asocia con un aumento en los biomarcadores inflamatorios, y la esquizofrenia se ha relacionado con inflamación intestinal y úlceras gastroyeyunales.

A todo esto se suman los estudios epidemiológicos que parecen indicar que la occidentalización de la dieta habría aumentado la prevalencia de enfermedades mentales como el autismo y la depresión, lo que para algunos investigadores podría deberse al cambio drástico producido en la microbiota por la adopción progresiva de hábitos alimentarios caracterizados por un elevado consumo de grasas y la vida urbanita. Estudios en ratones publicados recientemente, parecen apoyar la conexión entre microbiota y salud mental. Un trabajo de este mismo año muestra cómo las crías de ratones procedentes de madres alimentadas con dietas altas en grasa mostraban comportamientos alterados que podrían considerarse el equivalente murino del autismo, a la vez que una microbiota desequilibrada.

De manera similar, se ha descrito recientemente cómo nuestros microbios intestinales regulan las cantidades, mediante su producción o degradación o incitando a

nuestras células a producirlas, de sustancias relacionadas con la felicidad, como la serotonina o el ácido γ -aminobutírico (GABA), influenciando nuestro estado anímico y muy posiblemente haciéndonos más o menos proclives a la ansiedad o la depresión. Estos nuevos descubrimientos abren la puerta al uso de nuevas estrategias antidepressivas y ansiolíticas, basadas en dietas que favorezcan la proliferación de bacterias “alegres” o en probióticos que, una vez en nuestro intestino, actuarían a modo de prozac microbianos mejorando nuestro estado de ánimo pero sin los inconvenientes adictivos de los ansiolíticos y antidepressivos tradicionales.

Se han utilizado diversos enfoques para modular la función de barrera intestinal, entre los que destacan los dirigidos a modificar la microbiota, mediante la utilización de antibióticos, probióticos (organismos no patógenos benéficos para el hospedador) y prebióticos (compuestos químicos que inducen el crecimiento y la actividad de los organismos comensales).

Los prebióticos pueden beneficiar a la mucosa intestinal y a la inmunidad sistémica porque alcanzan el intestino grueso no hidrolizados y estimulan el crecimiento de la microbiota intestinal beneficiosa. Los prebióticos más estudiados son la inulina y diversos tipos de fructo-oligosacáridos y galacto-oligosacáridos. Numerosos estudios en modelos animales mostraron que modifican la composición microbiana intestinal, potenciando el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos beneficiosos aunque resultados recientes revelaron que los prebióticos afectan a muchos más taxones bacterianos de lo que anteriormente se pensaba. Además, la modulación de la microbiota se ha asociado con una reducción en el peso corporal, la grasa corporal y el tamaño de los adipocitos al disminuir el apetito y la ingesta de alimentos, así como del almacenamiento de ácidos grasos. También la mejora de la integridad de la barrera intestinal conduce a una mejor tolerancia a la glucosa y mayor sensibilidad a la insulina.

Numerosos estudios en modelos animales de inflamación intestinal han demostrado que los prebióticos pueden ejercer efectos antiinflamatorios incrementando la producción de IL-10, antiinflamatoria e inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-2 e IFN- γ), acciones que podrían contribuir al control de la inflamación.

Los oligosacáridos de la leche materna pueden inhibir la unión de organismos patógenos a células epiteliales, actuando como análogos de receptores de patógenos. Se ha demostrado que ejercen efectos beneficiosos para el recién nacido no sólo por su carácter prebiótico, sino también por su capacidad para modular la respuesta inmunitaria. La leche de cabra es la más parecida a la materna en cuanto a concen-

tración, composición y complejidad de los oligosacáridos, lo que sugiere que estos podrían tener efectos fisiológicos similares a los de la leche materna. Su actividad antiinflamatoria intestinal y su efecto prebiótico han sido demostrados en distintos modelos animales. También los galactooligosacáridos han sido objeto de estudio en virtud de su semejanza con los oligosacáridos de la leche materna.

Además de lo anterior, nuestro grupo ha demostrado que los oligosacáridos no digeribles presentan acciones no prebióticas biológicamente relevantes a nivel del tracto gastrointestinal. Estas acciones implican al menos parcialmente cambios en el comportamiento del epitelio y son de naturaleza compleja. Además, parece existir una interacción significativa entre dichas acciones y los componentes normales de la microbiota.

Los β -galactomananos vegetales son la fuente más rica en mananos disponible. Estos mananos son muy eficaces en el bloqueo de enterobacterias como *Salmonella*, impidiendo así que invadan la mucosa intestinal. Además, estos componentes hidrolizados tienen propiedades prebióticas e inmunoestimulantes y protegen la integridad de la pared intestinal en las aves. La administración de suplementos de β -galactomananos hidrolizados a pollos produce un marcado aumento de células caliciformes con lo que se incrementa la producción de moco que recubre el epitelio intestinal y que contribuye a su protección frente a la adhesión de agentes patógenos.

Los probióticos se han utilizado durante décadas en la ganadería por sus efectos promotores del crecimiento. Varios estudios han demostrado que los probióticos pueden controlar la obesidad y los trastornos metabólicos asociados tanto en modelos animales como en humanos. En particular, se ha demostrado que los probióticos que contienen *Bifidobacterium* ejercen efectos beneficiosos en ratones y ratas alimentados con una dieta alta en grasa, principalmente por el aumento de la función barrera intestinal, lo que conduce a una menor translocación bacteriana y endotoxemia y la mejora de la inflamación, la sensibilidad a la insulina y la acumulación de grasa, así como de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. De forma similar, se ha demostrado que los probióticos que contienen cepas de *Lactobacillus* son eficaces para reducir la masa grasa corporal y mejorar los perfiles lipídicos y la homeostasis de la glucosa en modelos animales de obesidad. En conclusión, a pesar de los resultados alentadores de los experimentos con roedores, la eficacia de los probióticos sigue siendo muy discutible y su utilización terapéutica para el manejo de la obesidad aún no puede recomendarse.

La ingestión de “psicobióticos” podría producir beneficios para la salud en pacientes que sufren trastornos del estado de ánimo. En un estudio con humanos voluntarios sanos, los que consumieron una mezcla de psicobióticos específicos (*Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum*) mostraron menor ansiedad y depresión. Se han obtenido resultados alentadores en modelos de depresión en rata.

Otros estudios mostraron efectos beneficiosos de los probióticos en modelos animales con fenotipos de conducta alterada, ya que redujeron la activación vagal-dependiente de los receptores de ácido γ -aminobutírico en respuesta al estrés físico y psicológico. Estudios en animales mostraron que ciertas especies bacterianas podrían reducir los cambios de humor.

Las fórmulas para lactantes a base de leche fermentada que contienen bacterias muertas y los productos resultantes del proceso de fermentación, han demostrado que son beneficiosas a nivel intestinal y para la función barrera intestinal de los niños. Un gran estudio con 971 lactantes (de cuatro a seis meses de edad), alimentados con una fórmula fermentada para lactantes, mostró una disminución en la gravedad de los episodios de diarrea en comparación con los lactantes alimentados con fórmula estándar. Debido a que la IgA secretora (sIgA) es bastante fácil de medir, este parámetro ha sido estudiado y se ha encontrado que se modifica mediante la administración de fórmulas infantiles fermentadas. En otro estudio aleatorizado y doble ciego, los lactantes pretérmino alimentados con una fórmula fermentada para lactantes mostraron mayores niveles sIgA fecales, pero sólo cuando habían sido parcialmente alimentados con leche materna, lo que sugiere que la fórmula fermentada puede aumentar la respuesta materna de IgA

Los productos obtenidos tras la fermentación por bacterias ácido lácticas y levadura de proteínas de la leche tales como yogur, kéfir y otros, contienen péptidos bioactivos junto con exopolisacáridos o bacteriocinas y a veces partes de bacterias o bacterias muertas. Por lo tanto, habrá que ser cautos al interpretar los datos ya que los propios péptidos pueden explicar los efectos reportados. Los productos obtenidos después de la fermentación bacteriana en los que se han eliminado o inactivado las bacterias se denominan con frecuencia postbióticos.

Diversos estudios sugieren que la administración de productos de fermentación que contienen bacterias vivas son más beneficiosos que los postbióticos. Sin embargo, la administración de postbióticos podría ser mejor y más segura que los probióticos o productos de fermentación que contienen bacterias vivas en los casos en que las bacterias pueden provocar reacciones como la inflamación aguda. Los mejores ejemplos

incluyen el estudio en el que los pacientes con pancreatitis aguda experimentaron una mayor mortalidad después de la administración de una combinación de tres probióticos y el estudio con un sistema de cultivo de órganos humanos sanos y mucosa intestinal de enfermos con enfermedad inflamatoria intestinal, donde los probióticos indujeron la destrucción de tejidos.

Otra nueva manera de tratar las alteraciones de la función barrera intestinal es el trasplante de microbiota fecal que tiene una larga historia, ya que aunque sin base científica clara, fue utilizado ya en el siglo IV para el tratamiento de diarrea severa. Dieciséis siglos más tarde, en 1958, su primer uso clínico ha sido para el tratamiento de una colitis pseudomembranosa. Recientemente ha incrementado su interés como un tratamiento efectivo para esta enfermedad, especialmente en casos recurrentes de *Clostridium difficile*.

Se ha sugerido que esta práctica se podría utilizar para otras enfermedades gastrointestinales y no gastrointestinales asociadas con disbiosis y cuya etiología es incierta, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal, colon irritable o enfermedades metabólicas. Es particularmente revelador el hecho de que los fenotipos metabólicos pueden transmitirse a los ratones libres de gérmenes a través de un trasplante de microbiota intestinal; se puede postular que el trasplante de microbiota fecal puede ser eficaz para mejorar la homeostasis de los lípidos y la glucosa en un futuro. En este sentido, se ha realizado un ensayo controlado aleatorio sobre el trasplante de microbiota fecal en el síndrome metabólico infundiendo microbiota de donantes delgados o de heces auto-recolectadas. Los pacientes trasplantados mostraron una mayor sensibilidad a la insulina junto con mayores niveles de microbiota intestinal productora de butirato, aunque los pesos corporales y la adiposidad no se modificaron.

Existen estudios prometedores también en la enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, distonía miocloniana, síndrome de fatiga crónica y púrpura trombocitopénica idiopática.

En el campo veterinario se ha comprobado que animales tales como los elefantes, hipopótamos, koalas y pandas nacen con intestinos estériles. Para digerir la vegetación necesitan bacterias que obtienen comiendo las heces de sus madres, una práctica llamada coprofagia. Otros animales comen estiércol. En medicina veterinaria el trasplante de microbiota fecal se conoce como "transfaunación" y se utiliza para tratar rumiantes, como vacas y ovejas, alimentando con el contenido ruminal de un animal sano a otro individuo de la misma especie para colonizar su tracto gastrointestinal con bacterias normales. Un procedimiento basado en principios similares se ha

utilizado en la medicina veterinaria en animales durante siglos. Los ganaderos tratan la indigestión después de un cambio en la dieta en animales de pastoreo, tales como vacas, alimentando al animal enfermo con el líquido ruminal que ha sido aspirado del estómago de una vaca sana.

Se ha demostrado que una amplia gama de péptidos bioactivos derivados de alimentos ejercen acciones promotoras de la salud y por lo tanto se consideran alimentos funcionales o nutraceuticos. Algunas de estas acciones están relacionadas con el mantenimiento, refuerzo o reparación de la función de barrera intestinal, su uso en el manejo de enfermedades crónicas es atractivo debido a la posibilidad de evitar, al menos parcialmente, los efectos secundarios frecuentemente asociados con la farmacoterapia. Se han propuesto diferentes péptidos bioactivos para tratar la hepatitis y la colitis, en las que la alteración en la función barrera intestinal desempeña un papel importante. Nuestro grupo de investigación, utilizando modelos animales de colitis e ileítis, ha descrito la influencia de diferentes péptidos (glicomacropéptido bovino, un hidrolizado enzimático de gluten de maíz, piroglutamilleucina, un péptido bioactivo de hidrolizado de gluten de trigo y un hidrolizado de β -caseína). El hidrolizado de β -caseína redujo la translocación microbiana al hígado, lo que indica una mejor función de barrera mucosal intestinal. El glicomacropéptido bovino mostró actividad antiinflamatoria en varios modelos de colitis experimental e ileítis, si bien al estar glicosilado podría estar implicado un efecto prebiótico, aunque esta hipótesis no se ha probado. También se demostró que modulaba la respuesta inmune al aumentar la actividad de los macrófagos. El péptido derivado del gluten, piroglutamilleucina, mostró efectos antiinflamatorios en hígado.

Múltiples estudios han puesto de manifiesto los efectos beneficiosos de la alimentación directa con péptidos antimicrobianos sobre el crecimiento, la morfología intestinal y el estado inmune. Los suplementos dietéticos con una *E. coli* productora de bacteriocina, colicina E1, o la administración de diversos péptidos mejoró significativamente el aumento de peso y la eficiencia alimenticia de cerdos destetados infectados con una cepa de *E. coli enteroinvasiva*, también redujo los títulos de *E. coli* en muestras fecales e ileales, y mejoró la incidencia y la severidad de la diarrea. Además, en esas condiciones también se redujeron los niveles de expresión de citoquinas proinflamatorias en el íleon.

Cocretamente se ha descrito que la alimentación con una combinación de dos péptidos antimicrobianos y una levadura probiótica condujo a una mejora en la morfología intestinal y mejoró la eficiencia de la alimentación de los lechones inoculados con deoxinivalenol, una micotoxina que se encuentra comúnmente en los granos.

En la mayoría de los ensayos, los efectos de los péptidos antimicrobianos fueron indistinguibles de los de los antibióticos para promover el crecimiento, la eficiencia de la alimentación y la morfología intestinal. Los efectos beneficiosos de los péptidos antimicrobianos no se limitan a los cerdos también se extiende a pollos de engorde que incrementaron el peso y la eficiencia alimenticia frente a los controles, cuando se alimentaron con el antibiótico avilamicina. En conjunto, estos resultados en animales han sugerido los efectos beneficiosos de la alimentación con péptidos antimicrobianos, lo que justifica su suplementación dietética como una estrategia alternativa a los antibióticos en la promoción del crecimiento y control de enfermedades.

Sin embargo, debido a la propensión de los péptidos antimicrobianos a la degradación enzimática y sus altos costes de producción, ya sean en forma sintética o recombinante, puede que la administración directa de suplementos de péptidos antimicrobianos en las dietas de animales no sea biológicamente eficiente ni económicamente efectiva. Recientemente, se han encontrado varias clases de moléculas pequeña, tales como el butirato, que inducen la síntesis de péptidos antimicrobianos y mejoran el aclaramiento de bacterias en seres humanos, pollos, cerdos y ganado sin desencadenar la respuesta inflamatoria. La suplementación dietética de estos compuestos inductores de la formación de péptidos antimicrobianos o sus combinaciones puede llegar a ser una alternativa rentable a los antibióticos para las explotaciones de ganado mayor. Sin embargo, la eficacia de estos compuestos inductores de la síntesis de péptidos antimicrobianos en la promoción del crecimiento, la salud intestinal y el equilibrio de la microbiota aún no se ha demostrado en ensayos con animales.

También las algas marinas, y específicamente las algas rojas, son potencialmente buenos alimentos funcionales. Sus componentes únicos, proteínas y derivados peptídicos junto con polisacáridos y minerales tienen la capacidad de equilibrar la función barrera intestinal, actuando como prebióticos, regulando la proliferación y diferenciación de células epiteliales intestinales, macrófagos y linfocitos y modulando la respuesta inmune.

Además, el plasma de origen porcino y bovino seco por pulverización se ha utilizado ampliamente como suplemento dietético para animales de granja en el momento del destete al promover el crecimiento y reducir tanto la morbilidad como la mortalidad. Los concentrados dietéticos de inmunoglobulina preparados a partir de plasma animal pueden modular la respuesta inmune intestinal, reduciendo la intensidad de la colitis experimental.

Son todavía muchas las cuestiones sin respuesta, ... pero sin duda se trata de un campo de conocimiento en expansión; los resultados preliminares de los que disponemos son apasionantes, y ofrecen una perspectiva de aplicación en salud humana y animal, tanto preventiva como terapéutica, así como aplicaciones ganaderas e industriales diversas que pueden contribuir a generar empleo y riqueza ...

Muchas gracias por su atención

BIBLIOGRAFÍA

- Araya, M., Bascuñán, K. (2014). Enfermedad celíaca. Una mirada actual. *Revista Chilena de Pediatría*, 85(6), 658-665.
- Bellmann, S., Carlander, D., Fasano, A., Momcilovic, D., Scimeca, J. A., Waldman, W. J., Gombau, L., Tsytsikova, L., Canady, R, Pereira, D,I.A., Lefebvre, D. E. (2015). Mammalian gastrointestinal tract parameters modulating the integrity, surface properties, and absorption of food-relevant nanomaterials. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 7(5), 609-622.
- Breton J, Tennoune N, Lucas N, Francois M, Legrand R, Jacquemot J, Goichon A, Guerin C, Peltier J, Pestel-Caron M, et al: Gut Commensal E. coli Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. *Cell Metab* 2016, 23:324-334.
- Buffington, S.A., Di Prisco, G.V., Auchtung, T.A., Ajami, N.J., Petrosino J.F., Costa-Mattioli, M. (2016). **Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring**. *Cell*, 165:1762-1775.
- Camilleri, M., Madsen, K., Spiller, R., Van Meerveld, B. G., Verne, G. N. (2012). Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterology & Motility*, 24(6), 503-512.
- Carné, S., Zaragoza, A. (2014). B-Galactomananos vegetales hidrolizados para prevenir la invasión intestinal de Salmonella en avicultura: Publireportaje. *Seleccionesavícolas*, 56(9), 37-41.
- Cian, R.E., Drago, S.R., Sánchez de Medina, F., Martínez-Augustin, O. Proteins and Carbohydrates from Red Seaweeds: Evidence for Beneficial Effects on Gut Function and Microbiota. *Mar. Drugs* 2015, 13, 5358-5383; doi:10.3390/md13085358
- Chen, J., Tellez, G., Richards, J. D., Escobar, J. (2015). Identification of potential biomarkers for gut barrier failure in broiler chickens. *Frontiers in Veterinary Science*, 2.
- Sanchez de Medina F, Romero-Calvo I, Mascaraque C., Martinez-Augustin O. (2014). Intestinal inflammation and mucosal barrier function. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014;20:2394-2404
- De Medina, F., Ortega-González, M., González-Pérez, R., Capitán-Cañadas, F., Martínez-Augustin, O. (2013). Host-microbe interactions: The difficult yet peaceful coexistence of the microbiota and the intestinal mucosa. *British Journal of Nutrition*, 109(S2), S12-S20. doi:10.1017/S0007114512004035
- Evrensel, A., Ceylan, M. E. (2016). Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 14(3), 231.
- Fasano, A. (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological Reviews*, 91(1), 151-175.
- Fadini, G. P., Menegazzo, L., Scattolini, V., Gintoli, M., Albiero, M., Avogaro, A. (2016). A perspective on NETosis in diabetes and cardiometabolic disorders. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 26(1), 1-8.

- Fasano, A. (2008). Physiological, pathological, and therapeutic implications of zonulin-mediated intestinal barrier modulation: living life on the edge of the wall. *The American Journal of Pathology*, 173(5), 1243-1252.
- Groen, A. K., Nieuwdorp, M. (2016). An evaluation of the therapeutic potential of fecal microbiota transplantation to treat infectious and metabolic diseases. *EMBO Molecular Medicine*, e201607035.
- Groschwitz, K. R., Hogan, S. P. (2009). Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(1), 3-20.
- Halmos, T., Suba, I. (2016). Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes and metabolic síndrome. *Orvosi Hetilap*, 157(1), 13-22.
- Hollon, J., Puppa, E. L., Greenwald, B., Goldberg, E., Guerrero, A., Fasano, A. (2015). Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients*, 7(3), 1565-1576.
- Honda, K., & Littman, D. R. (2016). The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 535(7610), 75-84.
- Hudson, L. E., Anderson, S. E., Corbett, A. H., Lamb, T. J. (2017). Gleaning Insights from Fecal Microbiota Transplantation and Probiotic Studies for the Rational Design of Combination Microbial Therapies. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(1), 191-231.
- Lynch, S. V., Pedersen, O. *The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease* (2016). *N Engl J Med* 2016; 375:2369-2379 DOI: 10.1056/NEJMra1600266
- Marjoram, L., Alvers, A., Deerhake, M.E., Bagwell, J., Mankiewicz, J., Cocchiari, J.L., Beerman, R.W., Willer, J., Sumigray, K.D., Katsanis, N., Tobin, D.M., Rawls, J.F., Goll, M.G., Bagnat, M. (2015). Epigenetic control of intestinal barrier function and inflammation in zebrafish. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(9), 2770-2775.
- Marotz, C. A., Zarrinpar, A. (2016). Focus: Microbiome: Treating Obesity and Metabolic Syndrome with Fecal Microbiota Transplantation. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(3), 383.
- Martínez-Augustin, O., Rivero-Gutiérrez, B., Mascaraque, C., Sánchez de Medina, F. (2014). Food derived bioactive peptides and intestinal barrier function. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(12), 22857-22873.
- Martínez-Augustin, O., Daddaoua, A., Requena, P., Capitán-Cañadas, F., Suárez, M.D., Zarzuelo, A., Sánchez de Medina, F. (2011). Nueva percepción de los efectos inmunológicos de los péptidos bioactivos alimenticios en modelos animales de inflamación intestinal. En: *Inmunonutrición en la salud y en la enfermedad*. Ascensión Marcos, ED. Editorial Panamericana Madrid. ISBN: 978-84-9835-402-7, 590- 601. (2011).
- Nouri, M., Bredberg, A., Weström, B., Lavasani, S. (2014). Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. *PLoS One* 9(9): e106335.
- Odenwald, M. A., & Turner, J. R. (2016). The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*.
- Ohland, C. L., & MacNaughton, W. K. (2010). Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 298(6), G807-G819.
- Orrust, L., Ducatelle, R., Van Driessche, K., De Maesschalck, C., Vermeulen, K., Haesebrouck, F., Eeckhaut, V., Van Immerseel, F. (2015). Steering endogenous butyrate production in the intestinal tract of broilers as a tool to improve gut health. *Front Vet Sci*. 2: 75.
- Pérez-Bosque, A., Miró, L., Maijón, M., Polo, J., Campbell, J. M., Russell, L., Crenshaw, J.D., Weaver, E., Moretó, M. (2016). Oral Serum-Derived Bovine Immunoglobulin/Protein *PLoS One* , 11(5), e0154823.

- Pérez-Bosque, A., Miró, L., Amat, C., Polo, J., Moretó, M. (2016). The Anti-Inflammatory Effect of Spray-Dried Plasma Is Mediated by a Reduction in Mucosal Lymphocyte Activation and Infiltration in a Mouse Model of Intestinal Inflammation. *Nutrients*, 8(10), 657.
- Pearce S C, Mani V, Boddicker R L, Johnson J S, Weber T E, Ross JW, Rhoads RP, Lance H. Baumgard1, Nicholas K. Gabler N K. (2013). Heat stress reduces intestinal barrier integrity and favors intestinal glucose transport in growing pigs. *PLoS One*, 8(8), e70215.
- Peterson, L. W., & Artis, D. (2014). Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*, 14(3), 141-53.
- Petra, A. I., Panagiotidou, S., Hatziagelaki, E., Stewart, J. M., Conti, P., Theoharides, T. C. (2015). Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clinical Therapeutics*, 37(5), 984-995.
- Robinson K, Deng Z, Hou, Y, Zhang G. (2015). Regulation of the intestinal barrier function by host defense peptides. *Front Vet Sci*, 2.
- Rodriguez H. (2016) De tristeza microbiológica y prozacs bacterianos. Principia (Blog) 5 Diciembre 2016
- Ruggiero, M. Fecal Microbiota Transplantation and the Brain Microbiota in Neurological Diseases. *Clin. Endosc.* 2016;49(6):579-579.
- Salvo-Romero, E., Alonso-Cotoner, C., Pardo-Camacho, C., Casado-Bedmar, M., Vicario, M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Rev. Esp Enferm Dig (Madrid)* Vol. 107, N.º 11, pp. 686-696, 2015
- Schulz, M.D., Atay, Ç., Heringer, J., Romrig, F.K., Schwitalla, S., Aydin, B., Ziegler, P.K., Varga, J., Reindl, W., Pommerenke, C., Salinas-Riester, G., Böck, A., Alpert, C., Blaut, M., Polson, S.C., Brandl, L., Kirchner, T., Greten, F.R., Shawn W. Polson, S.W., Arkan, M.C. (2014). High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity. *Nature*, 514(7523), 508-512.
- Sonnenburg, J L, Bäckhed F. (2016). Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, 535(7610), 56-64.
- Thaiss, C. A., Zmora, N., Levy, M., Elinav, E. (2016). The microbiome and innate immunity. *Nature*, 535(7610), 65-74.
- Tremaroli, V., Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489(7415), 242-249.
- Webb, C. R., Kobozev, I., Furr, K. L., Grisham, M. B. (2016). Protective and pro-inflammatory roles of intestinal bacteria. *Pathophysiology*, 23(2), 67-80.
- Xu, M. Q., Cao, H. L., Wang, W. Q., Wang, S., Cao, X. C., Yan, F., & Wang, B. M. (2015). Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol*, 21(1), 102-11
- Yano, J.M., Yu, K., Donaldson, G.P., Shastri, G.G., Ann, P., Ma, L., Nagler, C.R., Ismagilov, R.F., Mazmanian, S.K., Hsiao, E.Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 161:264-276.