



Sistema Digestivo

Intestino III
Ephedra Formación

Glòria Santaeulàlia

Contenido

Barrera intestinal.....	3
Sistema inmunitario en intestino	10
Elementos de la defensa innata	11
Sistemas de defensa específicos	13
Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)	14
Tejido linfoide asociado a intestino (GALT).....	15
Permeabilidad intestinal	25
Inmunoregulación y permeabilidad intestinal	32
Situaciones fisiopatológicas asociadas a la hiperpermeabilidad intestinal..	34
Modulación nutricional de la permeabilidad intestinal y abordaje integrativo	39
Bibliografía	48

Barrera intestinal

El intestino como ya sabemos constituye la superficie de contacto y de intercambio más importante en el ser humano y su función es primordial para el buen funcionamiento de nuestro organismo. Tiene la función de filtro, permite el paso y la absorción de nutrientes y, además, bloquea el paso de las sustancias dañinas, es decir, actúa como barrera selectiva ante posibles patógenos siendo así nuestro intestino semipermeable.

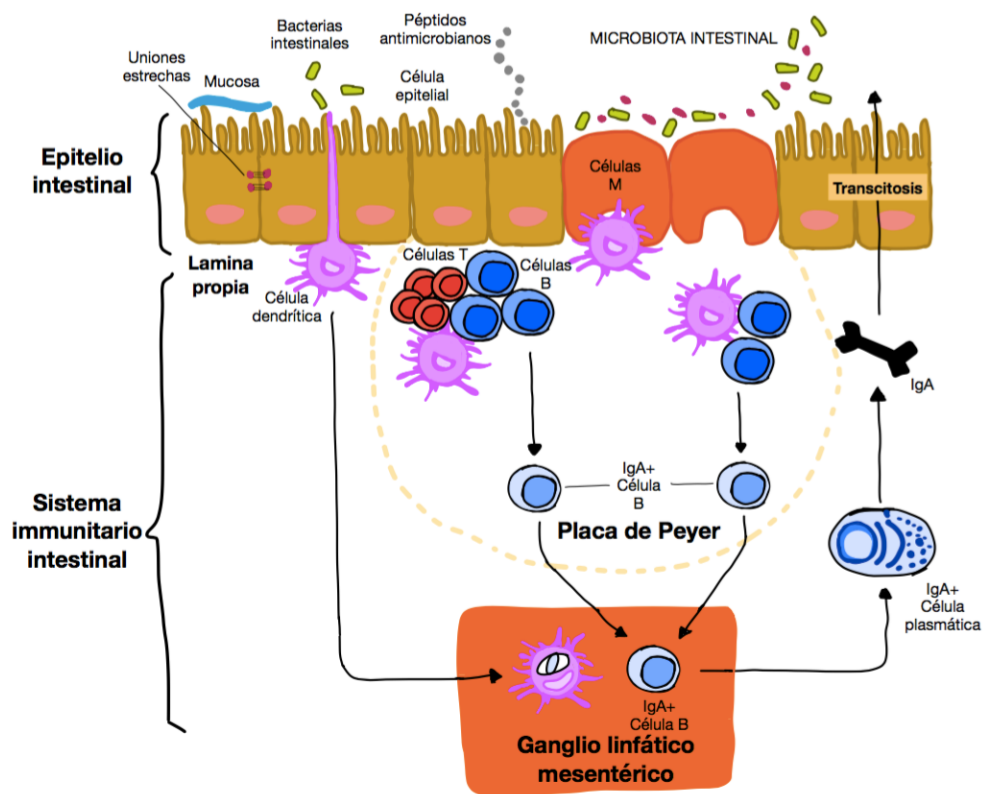
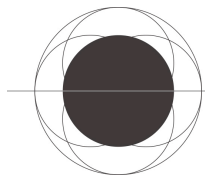


Figura 1. Fuente: Glòria Santaaulàlia

Dicho de otra manera, el intestino asegura la fase previa del metabolismo ya que permite el paso de los nutrientes exógenos, pero posee al mismo tiempo un mecanismo de defensa muy significativo al impedir el paso de agentes patógenos de cualquier origen (alimentario, bacteriano, viral, xenobiótico...). A esta función también se la conoce como la función inteligente del intestino y concretamente consta de cuatro líneas de defensa naturales:

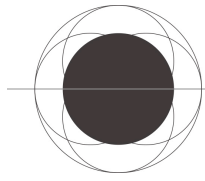


- Una barrera física representada por los movimientos peristálticos del intestino que impiden la retención y la proliferación de bacterias en el intestino, así como su absorción a través de la mucosa intestinal.
- La microbiota intestinal que contribuye a la absorción de los nutrientes, inhibe la invasión de patógenos y participa al mismo tiempo en el desarrollo y funcionamiento óptimo del sistema inmunitario del huésped.
- El epitelio intestinal formado aproximadamente por una superficie de 300 m² y 300 millones de enterocitos, los cuales, se renuevan en su totalidad cada cuatro o seis días. Este epitelio es el encargado de regular el paso selectivo de moléculas y la secreción del mucus y de los péptidos antimicrobianos tales como las beta-defensinas. Además, está polarizado y una de las principales funciones es la de separar los espacios del tejido y regular los intercambios de materiales entre ellos. Para llevar a cabo esta función, existen unas estructuras llamadas uniones cerradas o uniones estrechas, que son estructuras proteicas macromoleculares y que lo que hacen es ligar las células epiteliales entre ellas formando una barrera intracelular. Esta barrera contribuye al mantenimiento de una permeabilidad intestinal equilibrada.
- El sistema inmunitario intestinal, está formado por el 60-70% de la totalidad de las células linfoides del organismo. Es el encargado de llevar a cabo principalmente dos funciones esenciales para el mantenimiento de la homeostasis intestinal: una función de defensa contra los microorganismos potencialmente dañinos y una función de tolerancia al impedir respuestas inmunes excesivas contra las proteínas alimentarias y contra los componentes bacterianos de la propia microbiota intestinal.

La función de barrera mecánica del intestino frente a las sustancias potencialmente tóxicas o antigénicas, es decir, no inmunitaria, se resume a menudo con el término de permeabilidad intestinal. El intestino tiene una permeabilidad selectiva, conocido también como semipermeable ya que no todo lo que se encuentra en la luz intestinal se absorbe a través de los enterocitos, sino que la entrada es selectiva evitando el paso de patógenos como las toxinas, antígenos y flora bacteriana. Por supuesto, permite la entrada de nutrientes, electrolitos y agua.

Esta permeabilidad intestinal la podemos definir como la facilidad con la cual el epitelio intestinal permite el flujo pasivo de moléculas y se puede dar por dos vías:

- **Vía transcelular**, es decir, a través de la célula y está formada por dos barreras físicas: la membrana apical y la membrana basolateral del enterocito. Las propiedades biofísicas de las membranas son las que van a



marcar el comportamiento del paso de las moléculas y estas son relativamente impermeables, en particular a los solutos hidrófilos de gran tamaño y a los de tamaño intermedio así como al paso de los iones. El 85% de los solutos que atraviesan el epitelio no lo hacen por esta vía, sino por la que veremos a continuación, la vía paracelular. Los solutos que utilizarán la vía transcelular lo harán con la ayuda de un transportador ya que se trata de un epitelio polarizado, es decir, con una clara diferenciación de los dos dominios y además estos dos dominios están separados por unas uniones estrechas entre células que iremos viendo.

En general los mecanismos de difusión son a través de la bicapa lipídica. A través de esta bicapa van a pasar sustancias lipófilas mientras que las hidrófilas van a tener que pasar a través de canales que se encuentran sobre de esta bicapa. Por aquí por lo tanto van a pasar grasas, vitaminas liposolubles y gases como el O_2 y el CO_2 , mientras que el resto van a necesitar de algún tipo de estructura de transporte. Algunos iones lo que hacen es pasar por difusión a través de canales.

- **Vía paracelular:** va a permitir el paso de las moléculas de tamaño intermedio y el de las moléculas pequeñas y lo harán con la implicación de las uniones intercelulares y del espacio entre las membranas laterales de los enterocitos. Esta vía tiene una cierta permeabilidad, muy poca, siendo en el caso del colon muy baja, las uniones estrechas que veremos a continuación en este caso son muy estrechas, mientras que en intestino delgado son estrechas, pero no tanto, permitiendo así el paso de iones pequeños y agua, mientras que las de tamaño más grande van a poder pasar muy poco. Esta vía veremos que está muy bien regulada, entre otros por hormonas como la aldosterona y todas las sustancias que van a poder pasar a través de esta vía lo harán por mecanismos pasivos, es decir, a favor de gradiente.

Estas dos vías están en permanente equilibrio, no son completamente independientes, sino que contribuyen con el mantenimiento del equilibrio osmótico a ambos lados del epitelio. El paso paracelular juega un papel decisivo en el mantenimiento del transporte epitelial continuo ya que previene de la aparición de un gradiente electroquímico susceptible de detener el transporte transcelular.

En consecuencia, las células epiteliales interactúan fuertemente entre ellas por medio de varios complejos de uniones intercelulares cuyo conjunto constituye la verdadera frontera entre la luz intestinal y el medio interior. Las uniones intercelulares favorecen la comunicación entre las células y permiten el

mantenimiento de la coherencia mecánica y química. Existen cuatro tipos de uniones intercelulares:

- Uniones estrechas o cerradas (tight junctions): garantizan la estanqueidad entre dos capas de tejido epitelial. Tienen un papel esencial en el mantenimiento de la función de filtro selectivo del epitelio y a nivel molecular, las uniones estrechas se componen de aproximadamente cincuenta **proteínas transmembranales** como son las claudinas, ocludinas y JAM-A (Junctional Adhesion Molecule) y además, a estas se les adhieren las **proteínas intracelulares** como por ejemplo las ZO (*Zonulina Occludens*). Las ZO aseguran el enlace con las proteínas del citoesqueleto, es decir, los filamentos de actina.

Estas uniones estrechas, por su localización a nivel del polo apical de la célula, constituyen la frontera y garantizan por si mismas la permeabilidad del epitelio intestinal ya que impiden el paso de cualquier molécula entre la membrana luminal y la membrana basolateral. Esta estanqueidad es necesaria a la altura del tubo digestivo para evitar que las moléculas de la alimentación penetren directamente en el organismo. Concretamente sellan y regulan el transporte de solutos iónicos.

- Uniones intermedias o adherentes (adherent junctions): tienen una función importante en la cohesión de los tejidos epiteliales.
- Desmosomas: garantizan la solidez mecánica y el reparto de las fuerzas en los tejidos epiteliales. Permiten la comunicación celular, proliferación, polarización y diferenciación.
- Uniones comunicantes (gap junctions): permiten la comunicación entre el citoplasma de dos células adyacentes y aseguran el acoplamiento eléctrico.

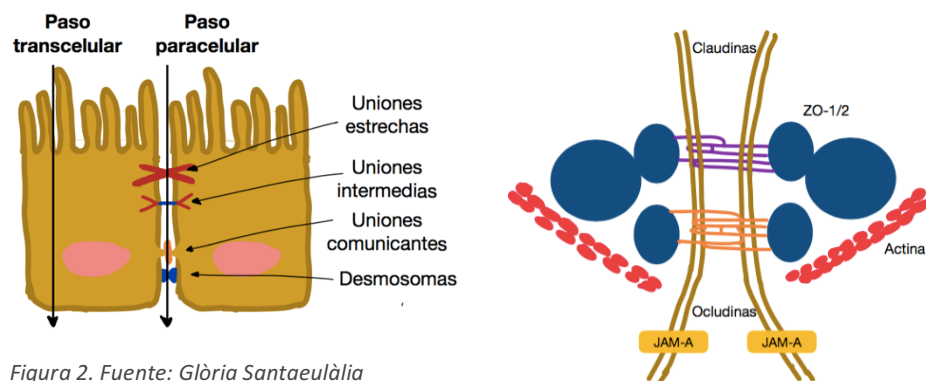


Figura 2. Fuente: Glòria Santaaulàlia

¿Cómo nos protege el intestino de la invasión de agentes extraños?

Tenemos un tipo de células llamadas dendríticas, que con sus dendritas llegan a la luz intestinal para captar el antígeno y presentarlo a un linfocito inmaduro (T native) del sistema inmunitario. Este linfocito madurará de una forma u otra en función de lo que les hayan presentado:

- Virus: el linfocito madurará a Th1
- Bacteria: el linfocito madurará a TH17
- Hongo: el linfocito madurará a Th2

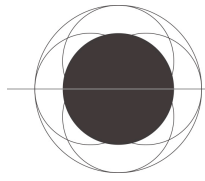
Una parte de los linfocitos siempre maduraran a T reguladores (T reg) que tienen la función de regular la respuesta inmunitaria para que no sea desmesurada. A parte de solucionar procesos inflamatorios intestinales, viajan a circulación sistémica para solucionar alergias o inflamaciones a otras partes del cuerpo.

La homeostasis intestinal es la que nos permite tener el intestino sano y regular procesos inflamatorios o alergias a otras partes del cuerpo.

El intestino ha ido evolucionando porque haya tolerancia ("tolerancia oral") a los antígenos y flora bacteriana creando un ambiente antiinflamatorio que nos es vital.

¿Cuáles son las funciones de las células dendríticas?

- Mantenimiento local de las placas de Peyer (tejido linfoide asociado al intestino):
 - o Condiciones de inmunosupresión.
 - o Prevención inflamaciones no deseadas.
 - o Prevención de la fatiga del sistema inmunitario "in situ".
- Establecen los T reguladores que mantienen el sistema inmunitario estancado.
- Producen citocinas moduladoras.
- Presentan los antígenos de una forma que inducen la formación de t reguladores gracias a mediadores químicos.
- Inducen la expresión de factores que permiten a los T reguladores viajar a otros lugares.
- Son mediadores inespecíficos, tienen efecto supresor sin presentación de antígenos.
- Los T reguladores previenen inflamaciones no deseadas a los estadios finales de una infección y también al principio de la respuesta inmunitaria.



- Tiene que haber un equilibrio entre la tolerancia y la inmunidad que permita el ataque a patógenos peligrosos y células transformadas mientras que tiene que ser ignorado frente a nuestros tejidos, la flora intestinal, los antígenos de los alimentos y del medio ambiente.

Las células dendríticas ayudan a tener una mejor tolerancia oral mediante:

1. Inducción de T reguladores: el ácido retinoico (vitamina A) tiene un papel muy importante porque ayuda a las células dendríticas a presentar los antígenos.
2. Clonación anérgica: las células dendríticas son capaces de encontrarse con otras células del sistema inmunitario. Si perciben que estas no están actuando correctamente, inducen su muerte para evitar procesos autoinmunitarios.
3. Selección negativa: relacionada con el timus.
4. Inhibición por feedback: la célula dendrítica conecta con un linfocito que le da información de tranquilidad. Ésta hace que la célula dendrítica induzca al linfocito a convertirse en T regulador.

Vitamina A

La vitamina A en la tolerancia oral tiene un papel muy importante. La célula dendrítica madura a la médula ósea y si lo hace en un entorno pobre en vitamina A, esta célula dendrítica tendrá menor capacidad para presentar los antígenos de una manera tolerogénica, es decir, menor capacidad de inducir T reguladores.

Es una vitamina liposoluble y a dosis elevadas puede afectar al hígado. Está demostrado que, para tener efectos inmunitarios, las dosis de vitamina A tienen que ser elevadas. Por otra parte, una falta de vitamina A dará problemas de inmunoregulación afectando mucosas y, por ejemplo, podría generar xeroftalmia y problemas de piel (psoriasis, dermatitis...).

¡Importante!

Suplementar con vitamina A tiene su riesgo y tenemos que saber siempre con qué fin la damos y como la damos.

Se tiene que tener en cuenta que, a una dosis de 50.000 UI, al paciente no le puede tocar mucho el sol ya que la vitamina A frena el reciclaje de la piel.

También tenemos que ir con cuidado con las mujeres embarazadas porque a dosis elevadas se asocian a malformaciones embrionarias.

Alimentos ricos en vitamina A:

- Aceite de hígado de bacalao
- Frutas y vegetales amarillos / naranjas / rojos / de hoja verde oscura: diente de león, zanahoria, calabaza, moniato, pimiento, papaya, mango, albaricoque, espinacas, acelgas, perejil...
- Alfalfa germinada
- Alga nori
- Yema de huevo
- Hígado de animales ecológico
- Lácteos

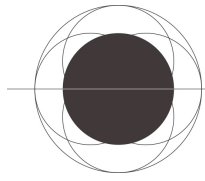
Hay que recordar que la fuente vegetal de vitamina A es pro-vitamina A (beta-carotenos) mientras que la fuente animal de vitamina A es ácido retinoico (Vitamina A).

Si tenemos un proceso inflamatorio o autoinmunitario activado puede ser a causa de una pérdida de inmunoregulación o bien porqué nuestro cuerpo ha decidido que no es un buen momento por inmunoregular. En cualquier caso, nuestro cuerpo no produce suficientes T reguladores y la respuesta inmunitaria es excesiva. Hay tres factores básicos que influyen en la inmunidad:

- Dieta
- Vitaminas
- Flora bacteriana

La vitamina A tiene mucha importancia a la parte alta del sistema digestivo (estómago e intestino delgado). En cambio, los ácidos grasos de cadena corta son sustancias producidas por la flora bacteriana y actúan sobretudo a la parte baja del sistema digestivo (colon). Por lo tanto, podemos tener:

- Paciente con un sistema inmunitario activado y sospechamos que tiene que ver con su nutrición, es probable que tengamos que suplementar con vitamina A.
- Paciente que ha tomado muchos antibióticos y tiene problemas de flora al colon, es probable que tengamos que suplementar con probióticos
- Situación mixta: vitamina A + probióticos.



Sistema inmunitario en intestino

El sistema inmunitario, también conocido como nuestro sistema de defensa, es un poco difuso y está formado por un conjunto de estructuras distribuidas a lo largo del organismo. No hay un único órgano y estas estructuras tienen como función común la defensa del organismo frente a elementos patógenos o elementos extraños.

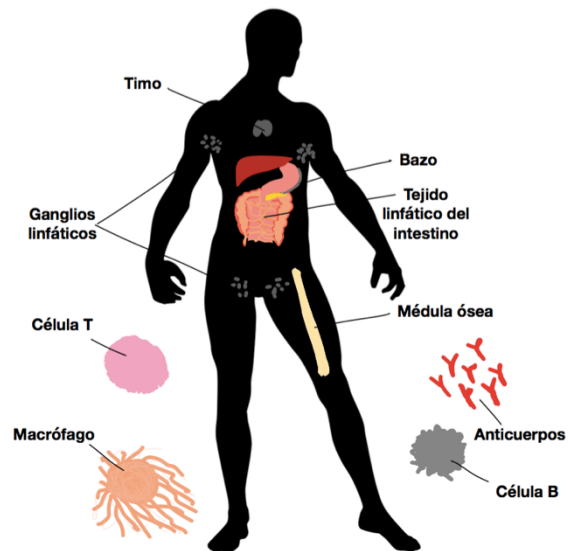


Figura 3. Fuente: Glòria Santaaulàlia

Hay órganos que tienen actividad propia como puede ser el bazo o el timo, mientras que luego hay multitud de estructuras distribuidas por todo el organismo como los ganglios linfáticos y células inmunocompetentes que forman parte también de este sistema inmunitario.

Todo este sistema juntamente con otros elementos, determinan la respuesta inmunitaria siendo los mecanismos de que dispone nuestro cuerpo para estar preparado para cuando sustancias u organismos patógenos entren a nuestro organismo, los podamos combatir.

Con todo esto, el sistema digestivo es un sistema muy expuesto a microorganismos y agentes patógenos, y se ha visto que es el lugar donde hay más células inmunocompetentes, de aquí que vamos a ver que el sistema inmunitario del tracto gastrointestinal es importantísimo.

Los sistemas de defensa los podemos clasificar y ordenar en **sistemas inespecíficos o innatos** que son mecanismos generales que se van desarrollando pero que desde el nacimiento los tenemos independientemente de si estamos en contacto con

microorganismos o no, y son inespecíficos, es decir, son estructuras y mecanismos que pueden actuar contra cualquier agente invasor.

Después hay mecanismos **específicos o adaptativos**, es decir, que se van desarrollando específicamente para actuar contra un determinado patógeno y adaptativos quiere decir que no son sistemas ya preparados para cualquier agente, sino que a medida que nos vamos poniendo en contacto con estas sustancias, se van desarrollando.

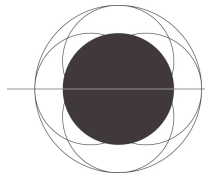
Elementos de la defensa innata

Barreras naturales:

- **Epitelio o barrera epitelial (física)**, la cual se encuentra en el tracto intestinal mayoritariamente en intestino delgado y grueso. La propia estructura del epitelio intestinal con las uniones intercelulares, ya es una barrera física pero después tenemos otra capa que veremos a continuación llamada capa de moco. Esta barrera epitelial está formada por los enterocitos que están unidos entre ellos por complejos de unión que ya hemos visto.
- **Capa de moco:** capa donde el moco ha estado producido por las células caliciformes o Goblet y esta capa forma como un gradiente, de aquí que se distinga entre la capa de moco interna y la externa. La interna está directamente en contacto con las células epiteliales, es más espesa mientras que a su exterior hay otra capa más en contacto con la luz intestinal. Las sustancias que hay en esta capa de moco hace que la capa más externa haya una concentración microbiana relativamente baja mientras que estas bacterias (agentes patógenos e invasores), están más concentrados en la capa de moco interna.

A medida que se va produciendo el avance del material por este intestino, esto arrastra las bacterias, microorganismos y sustancias de desecho que nosotras ya no podemos utilizar y van en sentido distal hacia abajo.

Las propiedades de la capa de moco interna son determinadas por las mucinas que veremos a continuación y aquí será también donde encontraremos sustancias antimicrobianas o sustancias que pueden neutralizar los antígenos o sustancias que pueden ser nocivas para nosotros y sobre los que se desarrolla la respuesta inmunitaria.



- **Defensinas:** son unos péptidos antimicrobianos secretados por unas células, y estos péptidos nos quedaran en esta capa de moco. Las defensinas son producidas por las células de Paneth y son las encargadas de lisar las bacterias.

En resumen, tenemos una capa de moco, sobretudo la interna que es la barrera física pero además tenemos también una barrera química formada por unas sustancias diversas como pueden ser inmunoglobulinas o péptidos antimicrobianos que ayudan a neutralizar estas sustancias patógenas o posiblemente patógenas.

Capa de moco – mucinas:

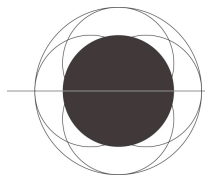
Las mucinas son un conjunto de sustancias diferentes entre las cuales hay que son sustancias libres, dispersas en esta capa formando el moco, pero también hay que están ancoradas en la membrana, justo en las microvellosidades. Estas mucinas son glicoproteínas, hay una estructura proteica unánime en que tenemos muchas unidades y ramificaciones que son glicosilaciones, es decir, carbohidratos muy largos que hacen que todo adquiera una estructura como de cepillo, de escurridor.

Esto pasa porque normalmente predominan mucho las cargas negativas en general en estas glicosilaciones y como que negativo y negativo se repelan, todas las vellosidades están separadas al máximo haciendo que la estructura ocupe el espacio máximo. Esto, además, hace que se puedan atrapar muchas moléculas de agua entre las diferentes glicosilaciones. Tenemos, por lo tanto, el agua atrapada que sería lo mismo que gelatina o estructura hielo. Para buscar una similitud, el ácido hialurónico tiene una estructura similar a esto y también acumula mucha agua.

Por lo tanto, tenemos mucinas de dos tipos, las unidas en la membrana y las que son secretadas.

Defensinas:

Están producidas por las células de Paneth, situadas sobretudo en la base de la cripta. Los péptidos antimicrobianos son anfipáticos (hidrófoba e hidrófila) y estos péptidos son capaces de introducirse en la membrana bacteriana y cuando se ponen en esta membrana, se van uniendo unos con los otros y la parte hidrófila queda en el exterior y la hidrófoba en contacto con la parte lipídica. Esta disposición hace que formen unos canales en esta pared que permitirá el movimiento del agua y de este modo el patógeno morirá.



Células de la inmunidad innata o inespecífica:

Estas son células que se encuentran distribuidas en general por todo el tracto digestivo. Éstas estarán en la lámina propia, formando parte de la mucosa, en este tejido conectivo que hay por debajo del epitelio, y también tendremos células con capacidad fagocítica como pueden ser los macrófagos. Los macrófagos muy a menudo vienen de los monocitos y también encontramos las células NK, también conocidas como células asesinas.

Fagocitosis:

Las células con capacidad fagocítica lo que hacen es fagocitar, es decir, eliminar el microorganismo o la partícula. Las células que son muy grandes por endocitosis cogen esta partícula o microorganismo y esta vesícula con el microbio en su interior se une y se fusiona con un lisosoma, orgánulo intracelular muy rico con enzimas digestivas. Entonces, estas enzimas atacan al microorganismo de manera que lo eliminan y de este modo los que tienen capacidad de fagocitar pueden eliminar estos agentes invasores. Muy a menudo estas células colaboran y participan en la activación de otras células inmunitarias porque secretan unas sustancias que quedan en este espacio que hay alrededor de la propia célula y por lo tanto podrán interactuar con otras células que haya por ahí.

Células NK

Son células que interactúan con un agente invasor y frecuentemente son células en las que ha entrado un virus y que expresan en la membrana receptores que se podrán unir con otras proteínas que están en la membrana de la propia célula NK y cuando esto se produzca, se generaran unas sustancias llamadas perforinas, las cuales perforaran la membrana de la célula y así la célula morirá.

Sistemas de defensa específicos

Estos son mecanismos de defensa que proporcionan una respuesta concreta delante de los agentes patógenos.

Tenemos en primer lugar la **respuesta humoral** llevada a cabo por los anticuerpos. La función de los anticuerpos es neutralizar el agente patógeno que ha entrado en el organismo o a veces se secretan directamente anticuerpos a la luz intestinal, los

cuales quedan en la capa de moco y de esta manera interactúan con los agentes patógenos y los eliminan.

En segundo lugar, hay la **respuesta celular** en que hay células que se activan y al activarse hacen un papel tóxico sobre este patógeno.

En los dos casos, tanto en la respuesta humoral como en la celular, implica de forma general linfocitos diferentes. Tenemos los de tipo B implicados en la respuesta humoral y los de tipo T implicados en la respuesta celular.

Otra característica de la respuesta específica es la memoria, la cual consiste en que cuando se han activado poblaciones de linfocitos B o T porque ha habido un antígeno que se ha activado de forma específica, estos grupos de células o células que han podido reconocer al antígeno, no solo van a desarrollar la respuesta que les toca sino que además se multiplican y se quedan unos clones de células que estarán ya preparados o semi-preparados para dar respuesta cuando el mismo patógeno vuelva a aparecer. Se quedan por lo tanto grupos de células de memoria preparados para actuar rápidamente.

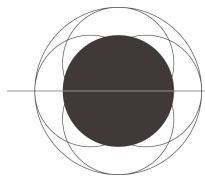
Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)

Hasta ahora hemos visto que el tracto gastrointestinal es la puerta de entrada de agentes posiblemente patógenos, pero esto también pasa en cualquier otra estructura mucosa. Encontramos mucosas en tracto respiratorio (nariz, tráquea, bronquios), en el tracto genitourinario, por lo tanto, en todos estos sitios se ha desarrollado el sistema inmunitario de una forma especial y globalmente se habla del MALT.

En cada zona en concreto, pero, tiene un nombre específico y en el caso del tracto gastrointestinal se llama GALT, es decir, tejido linfoide asociado al intestino (intestino = gut).

Funciones del MALT:

- Prevenir la entrada de microorganismos patógenos a través de las mucosas.
- En el caso del GALT, evitar una respuesta inmunitaria frente antígenos no patogénicos. Las proteínas o fragmentos de proteínas son las que suelen



tener carácter antigénico y por lo tanto capacidad de estimular la respuesta inmunitaria y esta respuesta siempre es para eliminar el agente patógeno. En los alimentos, pero, hay muchas proteínas o trozos de proteínas que no son nocivos para nosotros sino todo lo contrario, por lo tanto, el sistema inmunitario en los primeros meses de vida del individuo, va a aprender que hay muchas proteínas o trozos de proteína que no son nocivas para nosotros, sino todo lo contrario.

Tejido linfoide asociado a intestino (GALT)

Dentro del GALT veremos dos tipos de áreas o de tejidos:

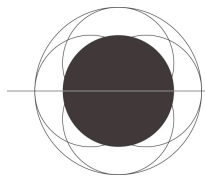
- **Áreas efectoras o tejido difuso:**

Son áreas donde se ejecuta la respuesta inmunitaria. Esto quiere decir que es donde se inician y por lo tanto será donde mayoritariamente se pondrán en contacto directamente en nuestro organismo todas aquellas sustancias o microorganismos potencialmente patógenos.

- **Áreas inductoras o de tejido organizado:** áreas donde se genera la respuesta inmunitaria.

Estas zonas están localizadas sobretodo en las placas de Peyer y en los ganglios linfáticos mesentéricos.

Las placas de Peyer son unas pequeñas estructuras que forman parte de la mucosa intestinal y se van encontrando a lo largo de ésta generando unas zonas más o menos ovaladas, rugosas, de rugosidad diferente, tienen además unas acumulaciones más o menos bien estructuradas de linfocitos tipo B y después también hay muchas células entre estas acumulaciones, como pueden ser los linfocitos T. El conjunto de todas estas células forma esta placa de Peyer. El epitelio que cubre la placa de Peyer tiene un tipo de células llamadas células M y se denominan así de “microfold” que quiere decir micro pliegue. Las células M son unas células bastante llanas en comparación con los enterocitos y en lugar de tener las microvellosidades, tienen unos micropliegues y, además, tienen un grosor pequeño de manera que los antígenos pueden travesar fácilmente estas células y



entrar en esta zona de aquí. De este modo la sustancia antigénica, el microorganismo que entra con una cierta facilidad, pondrá en marcha la respuesta inmunitaria en esta zona.

En los ganglios linfáticos mesentéricos se encuentran acumulaciones de linfocitos B, grupos de linfocitos T que son estructuras preparadas para recibir estos antígenos, activarse y desarrollar una respuesta inmunitaria, por eso se les dicen zonas inductoras porque se iniciará el proceso.

Por lo tanto, la respuesta se materializará en estas zonas efectoras donde hay estructuras concretas muy desarrolladas, por esto se llama tejido difuso, y este está formado por linfocitos que están dispuestos entre las propias células intestinales, entre los enterocitos y por esto se dicen linfocitos intraepiteliales y finalmente, tenemos los linfocitos situados en la lámina propia. Estos linfocitos provienen de las áreas inductoras que envían información con señales químicas que hacen que estas células hagan su función. Estas células son las que realmente tienen el papel efector.

El antígeno atraviesa la célula M cuando está cerca de la placa de Peyer y a partir de aquí puede ser reconocido por las células dendríticas, descritas anteriormente. Estas células pueden formar parte de la placa de Peyer pero también podemos encontrarlas en las vellosidades intestinales. Las células dendríticas emiten como un pseudópodo, una prolongación que es capaz de pasar entre las células epiteliales y el extremo de esta prolongación lo encontramos ya fuera del epitelio. Entonces esta una vez fuera podrá hacer el reconocimiento del antígeno porque hay una proteína en la membrana de esta célula donde se podrá unir. Las células dendríticas, ya sea las que forman parte de la placa de Peyer o las que salen a través de las células intestinales, lo que hacen es procesar este antígeno. El antígeno entra dentro de la célula y la célula lo procesa ya sea hidrolizándolo o rompiéndolo. Estas nuevas moléculas que pueden ser más pequeñas, lo que hacen es pasar a formar parte de un complejo de esta propia célula que lo que hará será un proceso que se llama presentación, y lo que hará será presentar el antígeno al linfocito. Ésta es una de las funciones de las placas de Peyer, de servir de soporte en este proceso de presentación de antígeno. La presentación por lo tanto consiste en que la célula presentadora extrae, muestra el antígeno a un linfocito, el cual puede ser tanto del tipo B como del tipo T, y en este proceso de presentación el linfocito correspondiente sufrirá un proceso de activación.

Los linfocitos a menudo lo que hacen es pasar o ir hacia los ganglios linfáticos mesentéricos y en estos o hasta en la placa de Peyer, es donde los linfocitos que se

les ha presentado el antígeno se activan. Los linfocitos activados empiezan su función y normalmente lo que hacen es ir hacia el torrente circulatorio y esta ida hacia el torrente puede ser directa, pero a menudo también pasa por el sistema linfático. Encontramos linfocitos activados que pasarán a través del sistema linfático, irán a torrente circulatorio, se distribuirán en circulación sanguínea y volverán a la mucosa intestinal donde se han originado. También hay, pero, comunicación entre las diferentes áreas mucosas que tenemos en el organismo, de manera que una respuesta iniciada o un proceso iniciado en el tracto gastrointestinal, puede tener efectos sobre otros sistemas de mucosas. Esto quiere decir que antígenos que han llegado al tracto digestivo y ha estado aquí donde han empezado a inducir la respuesta inmunitaria, podemos llegar a detectar inmunoglobulinas o sustancias activadas a otros lugares como la mucosa del tracto respiratorio.

Este es el circuito que se sigue cuando hay esta inducción de la respuesta inmunitaria a nivel del sistema inmunitario intestinal.

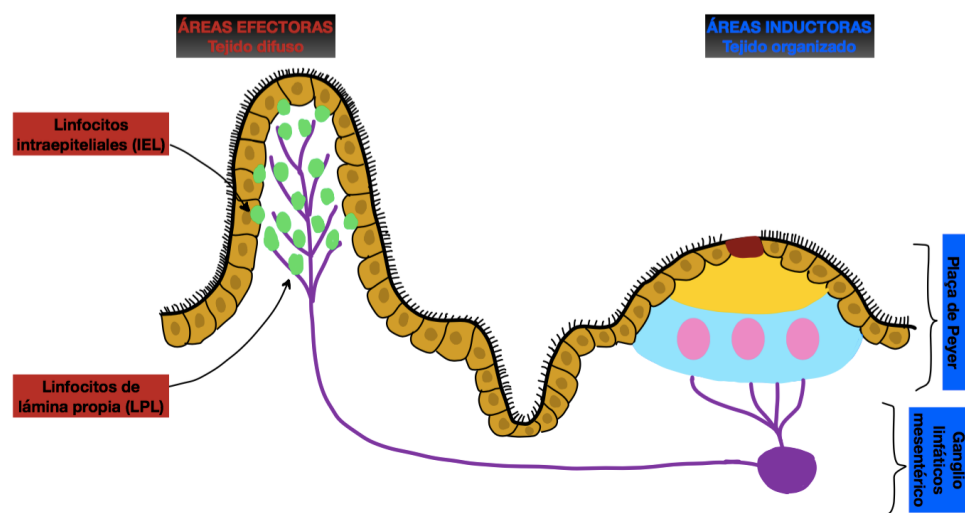
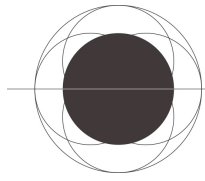


Figura 4. Fuente: Glòria Santaaulàlia

Respuesta inmunitaria:

Si tenemos como antígeno una bacteria con algunas proteínas o trozos de proteínas que son reconocidas por este receptor que hay en las células dendríticas y de esta manera la célula dendrítica, una vez procesada la sustancia antigénica, la podrá presentar con una célula que se llama *Native* o *Th0*. Son las células que no han estado activadas y no han puesto en marcha todo esto. Los linfocitos T y B tienen proteínas en la membrana, receptores contra millones de sustancias diferentes,



todas las sustancias posibles que nos podamos imaginar. Hay pequeñísimos cambios que harán que estos receptores puedan reconocer de forma más o menos específica, sustancias diferentes. Hasta que no haya podido haber esta interacción, la célula no empezará el proceso de activación y cuando se active, será cuando habrá este proceso de expansión clonal, multiplicación y reserva de unas cuantas células que se llaman de memoria, y algunas de ellas diferenciarse en linfocitos que serán los que podrán dar lugar a la respuesta efectora. Esto pasa tanto en los linfocitos B como en los linfocitos T.

Producción de IgA contra bacterias intestinales:

Como hemos dicho, las células dendríticas las podemos encontrar entre las células epiteliales emitiendo la prolongación hacia el exterior o bien justa debajo de las células M, donde tenemos las placas de Peyer y son estas las que presentaran el antígeno a los linfocitos. Los linfocitos B están agrupados en las propias placas de Peyer mientras que los T están más dispersos. Estas células después se pueden activar aquí o pasar a los ganglios mesentéricos que es donde tendrá lugar la activación. Cuando los linfocitos B se activan, cambia un poco su estructura y pasan a llamarse células plasmáticas, las cuales son las células que sintetizaran y secretaran las inmunoglobulinas en general, pero en el epitelio intestinal secretan las inmunoglobulinas A.

Esto pasa en todas las mucosas donde las células plasmáticas secretan las IgA y estas, tienen un papel un poco inespecífico, por lo tanto, se mezcla la respuesta específica con la inespecífica. Con esto queremos decir que muchas IgA pueden interactuar con antígenos concretos (específica) pero también tienen un papel general de eliminar y neutralizar cualquier patógeno que pueda haber en la luz intestinal. Aquí cuando hablamos de luz intestinal hablamos de la capa de moco que es donde hay más concentración de las inmunoglobulinas y es donde van llegando los agentes patógenos. Estas células plasmáticas las encontramos en la lámina propia y la inmunoglobulina será secretada hacia el espacio externo.

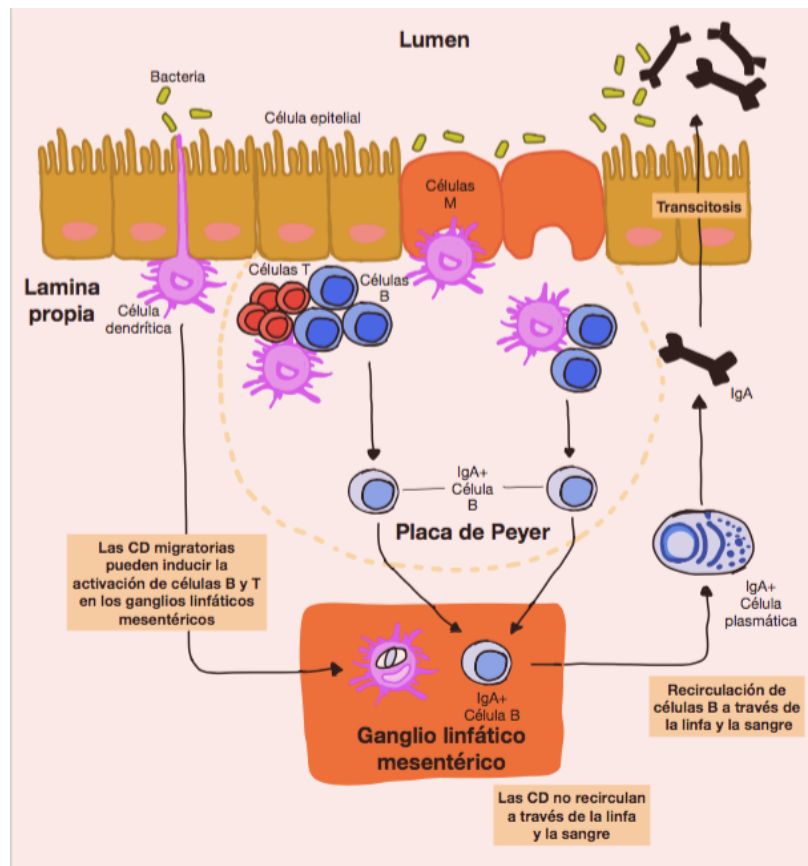


Figura 5. Fuente: Glòria Santaaulàlia

Activación de linfocitos:

A continuación, vemos un pequeño resumen de los distintos tipos de linfocitos que podemos encontrar en las placas de Peyer:

- Linfocitos B, implicados en la secreción de anticuerpos y en la mucosa los más característicos son los anticuerpos tipo A, es decir las IgA.
- Linfocitos T citotóxicos (CD8+), los cuales al activarse dan lugar a una respuesta celular y actuaran sobre células que se han infectado. Estos destruyen directamente células y microorganismos y las destruyen a través de la secreción de sustancias y activación de la apoptosis. Estas sustancias secretadas son las que de una manera global se dicen citocinas, de las cuales hay muchas de diferentes, unas tienen efectos inflamatorios, dando lugar a procesos de inflamación y hay otras que no, que tienen también un papel antiinflamatorio.

No solo hay linfocitos T de este tipo, de los que pueden destruir directamente células, pero en aquí, cuando hablamos de estos linfocitos y respuesta, estamos hablando de respuestas específicas, es decir, células que se han activado delante de una respuesta determinada y no de otra.

También tenemos otros tipos de linfocitos que lo que hacen es colaborar en la respuesta inmunitaria en general:

- Linfocitos T colaboradores (Thelper, CD4+), los cuales aparte de participar en el desarrollo de los linfocitos T citotóxicos, también pueden colaborar con la activación de linfocitos B o hasta de células que actúan de manera inespecífica. Hay células fagocíticas como los macrófagos que actúan de manera inespecífica cuando entra un antígeno o patógeno que puede llegar a la estructura interna de la mucosa intestinal. Hay linfocitos T que cuando son activados, y en este caso se activaran por procesos específicos, lo que hacen es ayudar a que los macrófagos entren en situación activada y también ayuden a eliminar estas sustancias que han entrado, aquellas células infectadas que han estado destruidas pero que hace falta eliminar. Dentro de los linfocitos colaboradores, hay de distintos tipos que hemos visto antes:
- Linfocitos Th1, responsables de activar las células fagocíticas (macrófagos).
- Linfocitos Th2, responsables de activar los linfocitos B.
- Linfocitos Th17, los mediadores en reacciones alérgicas.

La manera de comunicarse y activar los unos a los otros es a través de la secreción de citocinas.

A partir de aquí se desarrollan los fenómenos de tolerancia que quiere decir que desde el momento en que el bebé nace, el sistema inmunitario aprende a reconocer cuáles son aquellas sustancias que son buenas para el organismo. Al principio podríamos pensar que un trozo de proteína podría ser reconocida como a una sustancia extraña para nosotros y ser rechazada por esto no es así porque muchas sustancias son buenas para nosotros, y esto pasa porque los linfocitos T están preparados para atacar a la posible sustancia patógena, hay muchos grupos de poblaciones que simplemente son eliminados, cambian y esto pasa porque se desarrolla el proceso de tolerancia, reconocimiento, aprendizaje que hay sustancias que son buenas para el organismo. Esto se desarrolla en base a que poco a poco el bebé se va poniendo en contacto con aquella sustancia y de manera compleja son eliminadas las células que podrían dar una respuesta negativa contra la proteína o transportador.

Tenemos, por lo tanto, otros dos tipos de linfocitos que son:

- Linfocitos T de memoria.
- Linfocitos T reguladores.

¿Qué mecanismos tiene el intestino para detoxificar?

Cuando hablamos del intestino lo solemos hacer como un órgano absorbente, de absorción de nutrientes y sabemos que en general, todo lo que llega al tracto digestivo terminará absorbiéndose y pasará a torrente circulatorio. En los sistemas de protección, pero, hay sistemas para rechazar directamente sustancias que puedan ser potencialmente nocivas, las cuales son las sustancias muy raras respecto nuestras sustancias químicas, llamadas xenobióticos.

Como xenobióticos tenemos a la mayoría de los fármacos, sustancias del medio ambiente que no son propias y que están producidas por síntesis (insecticidas, compuestos químicos tóxicos...) y también hay muchas sustancias que encontramos en las plantas en pequeñas cantidades pero que tienen composición química también compleja, las cuales suelen ser derivadas del metabolismo secundario de estas plantas (algunas con efecto beneficioso para el organismo).

Todas estas sustancias son metabolizadas por nuestro organismo, pero este metabolismo, que tiene lugar mayoritariamente en el hígado, antes ya en nuestro intestino tiene lugar un proceso de estas sustancias con el objetivo de eliminarlas.

En el intestino tenemos el epitelio intestinal, el borde en cepillo donde hay la luz del intestino por un lado y el proceso de absorción. Los nutrientes y sustancias entran por la membrana apical y salen por la basolateral y des de aquí van a torrente circulatorio hacia la vena porta. Hay sustancias pero que entran dentro de la célula y al cabo de muy poco son secretadas, sacadas y rechazadas directamente. Esto pasa porque en la membrana del enterocito también hay transportadores que son especiales, que lo que hacen es eliminar. Hay, por lo tanto, un gran movimiento de sustancias hacia dentro y hacia fuera, los cuales se llaman proteínas ABC.

Podemos decir por lo tanto que el epitelio intestinal constituye una barrera selectiva para la entrada de compuestos.

Metabolismo de xenobióticos:

La detoxificación se lleva a cabo mayoritariamente por hígado, pero luego tenemos otros órganos que también pueden ejercer estos procesos metabólicos de

detoxificar como pueden ser los riñones, los pulmones y el intestino. Lo que permiten realizar son transformaciones mediante sistemas enzimáticos especializados con la finalidad de convertir los compuestos en productos polares más fáciles de excretar.

Estas reacciones suelen ser relativamente sencillas como la oxigenación, reducción, hidrólisis, las cuales implican pocos grupos funcionales, cambios relativamente pequeños, y estas son las reacciones de fase I en que a nivel intestinal cuando entran las sustancias dentro de la célula, son las primeras reacciones que tienen lugar. Como hemos dicho, este metabolismo de fase I implican reacciones que introducen o desenmascaran un grupo funcional como puede ser la oxigenación, reducción o hidrólisis. En segundo lugar, se ponen en marcha otras reacciones que conjugan compuestos con estas sustancias xenobióticas (potencialmente extrañas y nocivas), formando sustancias derivadas altamente polares, llamados conjugados. Muchas de estas sustancias potencialmente nocivas son poco polares, tienen una naturaleza tirando a lipófila y para poder ser eliminadas a través de la orina, necesitamos que sean polares y por lo tanto se generan productos conjugados. Se conjuga, combina la sustancia con glucuronidos, sulfatos, entre otros y de esta manera aumenta su afinidad por el agua y se excretan por orina o bien a través de un transportador.

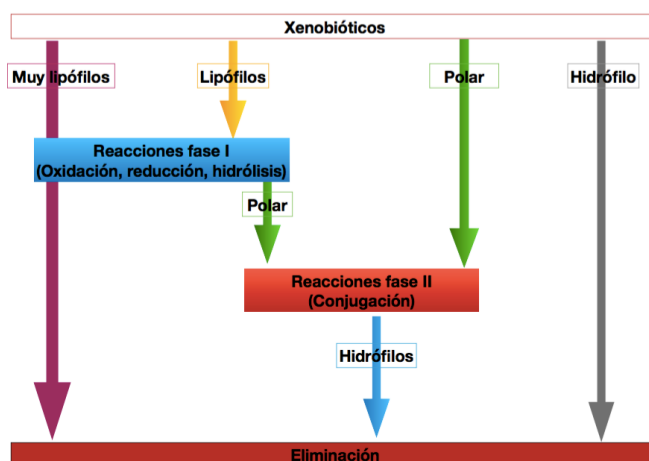


Figura 6. Fuente: Glòria Santaaulàlia

¿Qué es lo que sucede en el enterocito?

Estas reacciones tienen lugar porque hay enzimas que las pueden llevar a cabo.

- Reacciones de fase I: hay los citocromos que son enzimas que permiten todas estas reacciones y estas se encuentran en los enterocitos. El citocromo P450 permite la reacción de oxidación, hidroxilación y reducción.
- Reacciones de fase II: se suele producir conjugación con un grupo glucurónico, y en cada caso necesitamos la enzima correspondiente que catalice la reacción.

Estas enzimas no las encontramos todas distribuidas homogéneamente a lo largo del intestino, pero sí que a medida que vamos avanzando por el tracto gastrointestinal, se van encontrando dentro de los enterocitos estas enzimas que podrán conjugar sustancias que habrán entrado y será más fácil eliminarlas.

Estos compuestos después serán eliminados y secretados hacia la luz intestinal.

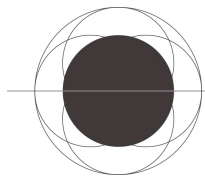
Gracias a la existencia de estas reacciones nos encontramos en la transformación de los xenobióticos que de entrada pueden ser sustancias muy lipófilas, que finalmente se transforman en sustancias más eliminables, y esta eliminación va a tener lugar a través de proteínas que están en la membrana apical de los enterocitos llamadas proteínas ABC.

Proteínas ABC:

Son unas proteínas de transporte que hidrolizan directamente el ATP, por lo tanto, van a gastar energía y forman parte de lo que se conoce como transporte activo primario. Es un proceso costoso pero que ha desarrollado la célula, han desarrollado los enterocitos y el epitelio intestinal para protegerse.

Estas proteínas ABC que eliminan sustancias potencialmente tóxicas, pueden eliminar muchos tipos de sustancias, a diferencia de los sistemas de transporte que hemos visto de monosacáridos, péptidos, los cuales son bastante específicos y vimos que transportaban poca variedad de sustancias. Por otra parte, estos transportadores pueden transportar muchísimos tipos de sustancias diferentes, entre ellas fosfolípidos, iones, péptidos, esteroides, polisacáridos, aminoácidos, iones orgánicos, ácidos biliares, fármacos y xenobióticos.

En intestino, no hay un solo tipo de transportadores ABC, sino que hay de diferentes tipos y en conjunto pueden transportar muchas cosas diferentes, pero si se va más al detalle, hay proteínas que transportan, excretan y secretan grupos de sustancias más determinantes. Se ha visto que hay una distribución paralela entre las enzimas intracelulares que transforman las sustancias para ser eliminadas y los transportadores capaces para eliminarlas.



Permeabilidad intestinal

Nuestro intestino es la barrera más perfecta que hay ya que nada que circule en nuestro sistema digestivo se va a colar en nuestra sangre, solo lo que nuestro sistema inmunitario diga que es bueno, solo lo que se haya podido digerir y sea capaz de entrar dentro de los receptores que existen en la pared.

Por la boca entran todas las toxinas, con los alimentos, aditivos, entre otros y todo esto ha de pasar un filtro donde nuestras bacterias buenas y el sistema inmunitario van a decir qué es bueno y que por lo tanto puede pasar. Es una pared semipermeable, no va a pasar nada que nuestro cuerpo no permita y como sabemos la pared del aparato digestivo a nivel intestinal está formada por varias capas. La primera capa es la capa de las células epiteliales o enterocitos pero hay que destacar que en esta pared también hay otras células como las productoras de sustancias microbianas, las productoras de moco que ya sería la siguiente capa, etc. Pero los que realmente van a hacer de transporte son los enterocitos. Estos enterocitos vimos que tienen microvellosidades a través de las cuales van a pasar las sustancias entre otros a nivel de absorción.

Debajo de esta capa de células, tenemos el sistema inmunitario del sistema digestivo donde sabemos que hay el 70% de los linfocitos del cuerpo. Por encima de esta pared, está la famosa mucosa intestinal, donde la capa más cercana al epitelio es estéril, y la capa más externa es donde viven las bacterias buenas, recordando que hay en menor proporción en intestino delgado ya que donde realmente están es en intestino grueso. Toda esta capa está totalmente en funcionamiento, las células epiteliales están pegadas la una con la otra como cemento a través de las proteínas selectivas, dejando pasar determinadas sustancias y otras no. Todo está cerrado con la capa de moco que protege el epitelio por encima y el sistema inmunitario por debajo porque no haya una estimulación constante de éste. La mucosa a modo de resumen, ayuda a digerir, es hábitat de bacterias y aísla a la pared de los alimentos y sustancias que circulan por el tubo.

Esta barrera al ser cerrada y selectiva, permite el paso de las sustancias que están digeridas como el aminoácido y no la proteína, algunos péptidos, los azúcares en su mínima versión, no cadenas largas de almidones, etc. Van a pasar por lo tanto alimentos digeridos y sustancias que les está permitido pasar y así el sistema inmunitario está totalmente aislado y no está expuesto a todo lo que circula a

través del sistema digestivo porque si no estaría todo el día trabajando y tendríamos reacciones de inflamación constantes.

Este intestino por lo tanto vemos que deja pasar sustancias, pero no toxinas, ni patógenos, ni sustancias o alimentos sin digerir. Cualquier factor que altere este equilibrio tan perfecto, esta barrera y la rompa, va a generar un fenómeno conocido como **permeabilidad**. Permeabilidad significa que se van a colar a través del intestino cosas que no deberían, producida por una separación entre células.

Si el epitelio intestinal pierde su estructura integral, las bacterias que están en el lumen tienen mayor capacidad de travesar la barrera y entonces es cuando hay esta permeabilidad y el cuerpo va a inmunoregular menos produciéndose como consecuencia una mayor respuesta inflamatoria. Al tener el sistema inmunitario constantemente activado porque tiene que estar defendiendo de todo lo que está entrando de más, deja de producir linfocitos T reguladores.

Lo que se produce es que, si tenemos un patógeno en intestino con una barrera intestinal dañada y pocos T reguladores, las células del sistema inmunitario saldrán a eliminar este patógeno y para hacerlo, abrirán las uniones celulares y esto aún incrementa más la entrada masiva de determinados antígenos.

La propia actividad inmunitaria mantendrá una alta permeabilidad intestinal generando así problemas digestivos, alergias e intolerancias para la entrada masiva de antígenos, respuestas inmunitarias anormales o autoinmunitarias y puede terminar afectando incluso a la barrera hematoencefalica produciendo problemas centrales.

Tal y como hemos ido comentando, el intestino es un órgano muy importante para la inmunoregulación y para que el sistema inmunitario pueda ejercer esta función de regular, necesita tres condiciones:

- Integridad de la barrera intestinal.
- Presencia de nutrientes que siempre tienen que estar como la vitamina A y la vitamina D.
- Convivencia con las bacterias que siempre han estado en nuestro intestino.

Causas de la permeabilidad intestinal:

- No tener una flora intestinal adecuada: estas bacterias son productoras de sustancias que utilizan los enterocitos para recuperarse.
- Falta de sustrato energético.
- Falta de bilis.

- Antinutrientes.
- Estrés por su elevada influencia a nivel circulatorio, liberación de ciertas sustancias y en definitiva la relación intestino-cerebro.
- Falta de cofactores de las uniones.
- Hiper-hipoclorhídria: nicotina + cafeína + alcohol.
- AINE's: disminuyen las prostaglandinas, aumentan el NO, bloquean las mitocondrias y disminuyen las claudinas (tight junctions).

Dicho de otra manera, la permeabilidad intestinal es generada por:

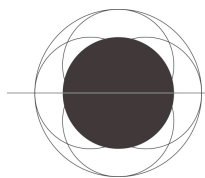
- Una dieta rica en azúcares, procesados, harinas y aditivos ya que son el caldo de cultivo de esta permeabilidad.
- Abuso de antibióticos y ciertos medicamentos ya que va a producir una desregulación a nivel de la flora y, en consecuencia, una permeabilidad intestinal. Estas suelen ser personas que han tenido muchas infecciones desde pequeños y por lo tanto han tenido que tomar antibióticos por mil cosas.
- Tener intolerancias y sensibilidades alimentarias no detectadas como problemas con el gluten y los lácteos, los cuales van favoreciendo esta permeabilidad intestinal.
- Padecer sobrecrecimientos de microorganismos como son las candidiasis, SIBO, parásitos, etc. que al final solo hacen daño a esta pared y la vuelven más permeable de la cuenta.

Síntomas y consecuencias de esta permeabilidad intestinal:

- Problemas cutáneos como eccema, urticaria, entre otros.
- Migrañas.
- Infecciones urinarias y vaginales de repetición.
- Síndrome de la fatiga crónica.
- Problemas digestivos como distensión, diarrea, estreñimiento, colon irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn.
- Desarrollo de enfermedades autoinmunes como psoriasis, artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo 1, etc.

Se ha observado un aumento de esta permeabilidad intestinal en pacientes con por ejemplo intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, alergias alimentarias, entre otros.

Podríamos decir por lo tanto que esta permeabilidad excesiva puede producir:



- Alteraciones intestinales y problemas digestivo: hinchazón, flatulencia, dolor abdominal y diarrea / estreñimiento.
- Sobrecarga de diferentes órganos del cuerpo por exceso de entrada de sustancias tóxicas, sobretodo del hígado ya que las macromoléculas que pasan a la sangre van directamente a este órgano por vía porta, provocando así fatiga y sobrecarga hepática.

Estos niveles altos de toxicidad son consecuencia de tener estos poros o agujeros en el intestino, donde los residuos o sustancias tóxicas que nunca deberían estar a sangre, sustancias que el cuerpo no acepta y que directamente irían a colon para excretarse por las heces, ahora si están. Estos tóxicos entran a sangre y van a ir a hígado, gran órgano trabajador y que efectivamente hace su trabajo pero que una sobrecarga de toxinas lo que produce es que este hígado deje de funcionar bien o que no pueda con todo. Si no tienen sitio aquí, se quedan circulando y llegan al cerebro generando dolores de cabeza, cansancio, etc. y toda esta sintomatología puede venir simplemente de estar cargado de tóxicos y que a tu sistema de depuración que es perfecto no le dé tiempo a depurar al tener lo que ya tiene en un día normal, más lo que le está entrando por el intestino.

- Alergias e intolerancias por una entrada masiva de antígenos.

A través de los poros del intestino se pueden colar microorganismos, incluso microorganismos vivos si han podido escapar de las barreras que tenemos como puede ser la acidez del estómago, los jugos pancreáticos, etc. y si queda alguno de estos con vida, pueden pasar e incluso en casos de sobrecrecimiento de microorganismos como las candidas, estos pueden incluso moverse al resto del organismo. Pueden entrar también microorganismos muertos pero nuestro sistema inmunitario no sabe que lo están porque detecta las mismas proteínas, antígenos o lo que sea que estas bacterias o patógenos tengan y cree que están vivos poniendo en marcha un proceso inflamatorio para salvarnos de esta infección. Realmente esto no es una infección porque los microorganismos no están vivos, no van a causar ningún daño, pero el sistema inmunitario no lo sabe, detecta altas cargas de microorganismos en sangre y pone en marcha todo el funcionamiento para matarlos. Que el cuerpo esté luchando contra una supuesta infección cuando realmente no existe, provoca un agotamiento del sistema inmunitario y luego a parte puede generar otros problemas paralelos como la resistencia a la insulina, fabricación de grasa corporal, elevación del colesterol, etc.

- Respuestas inmunitarias anormales o autoinmunitarias por la pérdida de la inmunoregulación provocando la aparición de patologías como la artritis reumatoide, colitis ulcerosa, espondilo-artritis anquilosante, etc.

En este caso al tener alterado el sistema inmune, entra a la sangre de todo y más lo que provoca hacer trabajar en exceso el sistema inmunitario. Estas cosas como por ejemplo restos de proteínas o sustancias que nunca deberían entrar y ahora han entrado, hacen que el sistema inmunitario tenga que generar muchos anticuerpos, se estimula y por lo tanto haya una mayor probabilidad de sufrir, por ejemplo, reacciones alérgicas. El sistema inmunitario en este caso al generar tantos anticuerpos, hay mucha más probabilidad de que algún día alguno de estos anticuerpos acabe atacando a una proteína del organismo y esto es el origen de la aparición de las patologías autoinmunes. El sistema inmunitario es una máquina perfecta hecha para matar bichos externos, pero en este caso se vuelve contra nosotros y acaba atacándonos a nosotros mismos. Está demostrado que la gran mayoría de los problemas de autoinmunidad vienen de aquí.

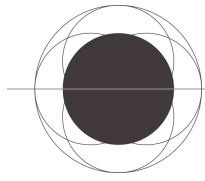
- Afectación de la BHE produciendo problemas centrales: confusión, fatiga...

En resumen, por lo tanto, tener poros en el intestino, también conocido como permeabilidad intestinal, provoca que se tenga la puerta abierta a diferentes cosas como toxicidad, infecciones o reacciones inflamatorias sin razón y obviamente todo lo que viene después provocado por estas respuestas inmunitarias.

A nivel de sintomatología, hemos visto que puede ser muy diversa desde temas inmunes, infecciosos, aumento de peso sin sentido, picores y ronchas por todo el cuerpo, gases, entre otros. Lo más importante aquí es valorar si tienes problemas inmunes raros, si estás agotado sin sentido, si no tienes energía, te pasan cosas raras, infecciones recurrentes, problemas digestivos, etc. empezar a sospechar que puede haber esta permeabilidad intestinal.

¿Cómo se diagnostica la permeabilidad intestinal?

El mejor marcador de esta permeabilidad son las **zonulinas**, unas proteínas que unen las células intestinales, los enterocitos, y por lo tanto permiten la generación de las uniones estrechas. Si los enterocitos están demasiado separados, es decir, hay apertura, estas proteínas se van al sistema digestivo y pueden ser detectadas a través de las heces. Si la zonulina está elevada en heces, nos indica directamente que existe permeabilidad intestinal.



Otros marcadores u otras indicaciones de permeabilidad puede ser la presencia de algunas cepas bacterianas en estas heces, incremento de inmunoglobulinas que nos indica que hay un proceso infeccioso, marcadores inflamatorios, etc. pero realmente la prueba que más se utiliza es la de detectar zonulina en las heces.

En estos mismos tests de disbiosis realizados a partir de una muestra de heces para detectar permeabilidad, aparte de la zonulina también se suele mirar la **alfa-1-antitripsina**. Esta alfa-1-antitripsina fecal es una glicoproteína que representa el 90% de la alfa 1 globulina, su función es inhibir enzimas proteolíticas como elastasa, colagenasa y tripsina y es considerado un marcador de pérdida proteica en las heces y sobretodo de inflamación de la mucosa gástrica e intestinal. Niveles altos de esta glicoproteína en heces indica en primer lugar procesos que incrementan la permeabilidad de la mucosa intestinal e incluso sirve de diagnóstico en enteropatías con pérdida de proteínas. En pacientes con enteropatía alérgica sus cifras se elevan en forma directamente proporcional a la respuesta inmunológica.

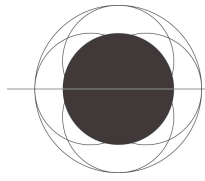
¿Cuáles son los antinutrientes que pueden afectar la barrera intestinal?

En general, las semillas de las plantas leguminosas tienen efectos sobre nuestro epitelio intestinal ya que llevan toxinas, son la parte del embrión de la planta y la liberación de estos antinutrientes es su forma de protegerse. Dentro del grupo de estos antinutrientes encontramos:

- Legumbres
- Judía verde
- Guisantes
- Cacahuets

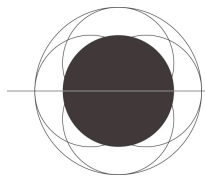
Realmente son antinutrientes porque contienen:

- Inhibidores de proteasas, los cuales afectan a las proteasas pancreáticas inhibiendo así la unidad funcional duodenal.
- Lectinas. Su producción es un mecanismo tóxico de la planta para protegerse de los depredadores. La mayoría de lectinas son benignas y no tóxicas para los humanos a excepción de las lectinas de los cereales (fibra) y de las legumbres, las cuales tienen las propiedades de:
 - o Ser irritantes potentes que afectan a las enzimas digestivas.
 - o Ser responsables de la disminución del crecimiento de los enterocitos.
 - o Dificultar la correcta función del sistema inmunitario.
 - o Dar problemas de malabsorción de nutrientes.



- Saponinas. Se unen a las moléculas de colesterol que hay en la membrana celular y las deforma y aglutina hasta que las separa de las células. De este modo forman agujeros en los enterocitos favoreciendo la permeabilidad intestinal. Los alimentos más ricos en saponinas son: soja, piel de la patata, legumbres, avena, espinacas, tomate, vino tinto, cebollas rojas...
- Gliadina (gluten): es una proteína que genera una respuesta inflamatoria al 100% de los intestinos.

Las peptidasas, enzimas que hidrolizan los péptidos, no son capaces de romper determinadas secuencias de la gliadina y quedan cadenas demasiado largas. Entonces el sistema inmunitario, concretamente las células dendríticas, no lo reconoce como alimento y reacciona inflamándose. Además, la gliadina cuando es captada por los enterocitos es capaz de expresar la zonulina (proteína) que abre las uniones celulares y de aquí la permeabilidad intestinal. Por lo tanto, si siempre estamos comiendo gluten, al final el cuerpo deja de producir T reguladores y no hay tolerancia, lo que puede generar procesos inmunitarios más graves. Se ha visto en varios estudios que elevación de la zonulina está relacionada con la regulación de la barrera intestinal, la inflamación, la autoinmunidad y el cáncer. Además, se ha demostrado que no se puede desarrollar autoinmunidad sin permeabilidad intestinal siendo el principal factor conocido hasta ahora causante de esta permeabilidad intestinal, el consumo de gluten.



Inmunoregulación y permeabilidad intestinal

Todo lo explicado a nivel de los antinutrientes nos viene a decir que, si comemos demasiadas legumbres, lácteos y sobretodo demasiado gluten, perdemos la capacidad inmunoreguladora que tenemos. Esto provoca un aumento de la probabilidad de sufrir una patología inmunitaria e incluso autoinmunitaria. Cuando se pierde la inmunoregulación, el sistema inmunitario se vuelve más intolerante e inespecífico. Esto pasa por dos motivos:

- En situación de buena inmunoregulación, a la membrana de la luz intestinal hay marcadores de diferentes sustancias que se parecen mucho entre ellos. Si estamos bien inmunoregulados gracias a los T reguladores, la presentación de antígenos por parte de la célula dendrítica al linfocito inmaduro, será muy específica y habrá tolerancia.
- Cuando perdemos la inmunoregulación, el sistema inmunitario pierde especificidad para ser tolerante con determinados marcadores y atacará a los marcadores que se parecen.

Esto hace que, si el marcador de un patógeno que se presenta al linfocito se parece mucho a los marcadores de las células de algún tejido propio, nuestro sistema inmune atacará a este tejido mientras seguimos ingiriendo este patógeno, de aquí la autoinmunidad.

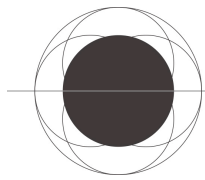
Esto lleva a un término conocido como **mimetismo molecular**, “**mimicrí autoinmunitario**”:

- Pérdida de tolerancia oral, llamado también inmunoregulación.
- Infección por un patógeno
- Susceptibilidad genética a través del sistema HLA “Human Leucocyte Antigen”.

HLA es un conjunto de moléculas que se encargan del reconocimiento inmunológico y de la señalización entre células del sistema inmune. HLA es el encargado de diferenciar aquello que es propio de lo que es alieno y se transmite de padres a hijos. Si nuestro linfocito no es capaz de diferenciar entre el patógeno y el tejido propio con secuencias de aminoácidos parecidos, estamos hablando de **autoinmunidad**.

Entrando un poquito en el mundo de las HLA, hay estudios que asocian el tipo de HLA con diferentes patologías y el antígeno infeccioso que las provoca. Las más comunes hasta ahora son:

Infección	Asociación HLA	Consecuencia
Streptococcus (grupo A)	HLA-CW6	Fiebres reumáticas Psoriasis guttata (vulgaris)
Shigella flexneri Salmonella typhimurium Salmonella enteritidis Yersinia enterocolitica Campylobacter jejuni	HLA-B27	Artritis reactiva
Borrelia burgdorferi	HLA-DR2, DR4	Crohn, artritis y enfermedad de Lyme
EBV		Esclerosis múltiple



Situaciones fisiopatológicas asociadas a la hiperpermeabilidad intestinal

Hay que recordar que múltiples factores fisiológicos y patológicos influyen en la estanqueidad de las uniones estrechas. Esto hace que, en situaciones patológicas, ya sea las células que intervienen en la inflamación, los mediadores de la inflamación (TNF-alfa, IL-4, IL-31...) o los patógenos (*E. Coli*, toxinas de *C. Difficile*...), aumentan la permeabilidad intestinal paracelular. Todos estos factores pueden actuar ya sea directamente sobre las proteínas de las uniones estrechas, es decir, modificando la estructura o la distribución de las proteínas, o bien sobre el citoesqueleto de actina que las sujeta. Otro factor que hemos visto es el estrés, el cual genera una distensión de las uniones estrechas que aseguran la integridad física de la barrera epitelial. La permeabilidad paracelular colónica aumenta de forma significativa tanto en los modelos de estrés agudo como en los cuadros de estrés crónico. Este efecto produce una activación de los mastocitos de la submucosa, capaces de liberar productos de degranulación que activarían la secreción del interferón gamma (IFN-gamma), como por ejemplo la histamina.

Hiperpermeabilidad e infecciones intestinales

En varios estudios se ha demostrado que las gastroenteritis infecciosas aumentan la permeabilidad intestinal y este aumento puede prolongarse hasta 24 meses después de la infección. Varios patógenos como *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* o incluso los rotavirus tienen un impacto sobre la permeabilidad intestinal por medio de una alteración en la distribución de las proteínas de las uniones estrechas. In vitro se ha visto que infecciones por *E. Coli* (cepa enterohemorrágica o enteropatógena) y por rotavirus Rhesus, vienen acompañadas de una perturbación de las uniones estrechas que se caracteriza por una alteración en la localización de la proteína ZO-1, Claudina-1 y ocludina. Otra toxina como es la toxina A de *C. Difficile* también se ha visto que tiene capacidad para generar translocación de ZO-1 desde las uniones estrechas hasta el citoplasma de las células.

Hiperpermeabilidad y síndrome del intestino irritable

Uno de los trastornos funcionales gastrointestinales más frecuentes es el síndrome del intestino irritable del cual hablaremos en detalle más adelante. Se ha observado pero un aumento de la permeabilidad intestinal y colónica durante este síndrome del intestino irritable tanto en la persona adulta como en el niño, y especialmente

en pacientes con un síndrome del intestino irritable post infeccioso o un síndrome del intestino irritable que cursa con diarrea.

Durante este síndrome del intestino irritable que cursa con diarrea, también conocido como SII-D, la permeabilidad colónica está totalmente asociada, de manera muy significativa, a la frecuencia de las deposiciones, así como a la severidad de los síntomas.

Un aumento de la permeabilidad paracelular, viene acompañado generalmente de alteraciones estructurales en las uniones estrechas, junto con un incremento de la fosforilación de las cadenas cortas de miosina, con una reducción en la expresión del ARN mensajero de ZO-1 y un retraso en su internalización. Además, a parte de esta alteración a nivel de la ZO-1, la expresión de la claudina-1 y de la ocludina también se ha visto que disminuye de forma muy significativa en los pacientes con el SII-D y además la cantidad de ocludina viene asociada negativamente con la severidad de los dolores abdominales. En los pacientes de este SII-D se ha visto un incremento a nivel fecal de serinas proteasas, ácidos biliares y también de algunos ácidos orgánicos. También en estos mismos pacientes se ha observado en biopsias de duodeno y yeyuno, un aumento significativo del número de células mastocitarias intestinales y de su capacidad para liberar grandes cantidades de histamina. Finalmente se ha constatado que alteraciones en los proteasomas colónicos, complejos enzimáticos capaces de degradar las proteínas aisladas o desnaturalizadas, en la mucosa del colon de estos pacientes con el SII, podría contribuir a este síndrome al incrementar la degradación de la ocludina.

Hiperpermeabilidad en las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino

Las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino las veremos más adelante en detalle, pero ya hay que saber que incluyen la enfermedad de Crohn (EC) y la rectocolitis hemorrágica (RCH).

Las enfermedades inflamatorias intestinales en general se caracterizan por una desregulación de la respuesta inmunitaria de la mucosa, dirigida contra componentes de la microbiota intestinal y que afecta a pacientes determinados genéticamente.

Durante la enfermedad de Crohn, la función de la barrera mucosa del intestino se ve afectada y la presencia de anticuerpos séricos anti proteínas de la alimentación, anti bacterias intestinales, complejos antígeno-anticuerpos circulantes y de un incremento en el número de translocaciones bacterianas, representa cada uno de ellos un marcador indirecto del aumento de la permeabilidad intestinal.

Un porcentaje de aproximadamente el 90% de los afectados por Crohn localizada en intestino delgado, han presentado marcadores de la permeabilidad paracelular tanto en adultos como en niños, y también los han presentado aproximadamente la mitad de los afectados exclusivamente de colitis.

Habitualmente la permeabilidad intestinal se ve más alterada cuando la enfermedad inflamatoria intestinal está activa y va en aumento en función del grado de severidad de la enfermedad. En el caso de la RCH, en un estudio se ha mostrado que los pacientes que están en remisión, la permeabilidad es mucho más significativa a nivel intestinal y en menor grado a nivel colónico.

Este aumento de la permeabilidad durante el transcurso de las enfermedades inflamatorias intestinales, viene asociado a una disminución en la expresión de las proteínas de las uniones estrechas, en particular de la ocludina y de las proteínas de las uniones intermedias. El papel de la E-cadherina ha sido especialmente bien documentado en el desarrollo de estas EII, la cual al experimentar una disminución la enfermedad empeora. Además, en las lesiones intestinales se observa un porcentaje elevado de TNF-alfa y de IL-1, moléculas responsables de aumentar la permeabilidad intestinal, así como también de aumentar la producción de moléculas quimiotácticas como la IL-8 responsable de la estimulación de la migración de células inflamatorias.

Hiperpermeabilidad en las enfermedades inflamatorias extraintestinales

Es muy frecuente la hiperpermeabilidad del intestino delgado durante el transcurso de enfermedades inflamatorias no localizadas en el intestino. Entre ellas cabe destacar las enfermedades inflamatorias articulares como poliartritis reumatoide, espondilitis anquilosante, espondilartropatía, entre otras. No se conoce muy bien el mecanismo, pero parece ser que la alteración de la barrera se asocia a una intensa penetración antigénica intestinal y esto contribuye al desarrollo de las manifestaciones intestinales articulares. Otras causas de esta permeabilidad intestinal que está directamente relacionada con estas inflamaciones extraintestinales también pueden ser la alimentación o factores infecciosos.

Hiperpermeabilidad en las alergias alimentarias

Varios estudios han demostrado un aumento de la permeabilidad intestinal en personas con alergias alimentarias. La alteración de la permeabilidad intestinal paracelular es la consecuencia de una reacción alérgica inflamatoria realizada por las células mastocitarias y además se ha puesto de manifiesto que el aumento de la permeabilidad paracelular depende de la sensibilidad y la presencia de células

mastocitarias activadas. Las células mastocitarias segregan una gran variedad de citocinas tales como la IL-13, TNF-alfa y la IL-8 que intervienen en la regulación de la permeabilidad de las células epiteliales.

Parece ser que uno de los requisitos previos para la degranulación de los mastocitos es el transporte de los alérgenos por vía transcelular y en niños con alergias se ha visto a través de biopsias duodenales que este flujo transcelular está aumentado.

Hiperpermeabilidad y enfermedades autoinmunes

La patología digestiva más estudiada a nivel de la permeabilidad intestinal es la enfermedad celíaca. En los adultos afectados de celiaquía no tratada, existe un aumento de la excreción urinaria de disacáridos, hecho que pone en evidencia una intensa permeabilidad paracelular. Del mismo modo, pero, la puesta en marcha de una dieta libre de gluten hace que la permeabilidad de los disacáridos se normalice en un plazo de 3-5 meses así como también disminuye la permeabilidad intestinal en general.

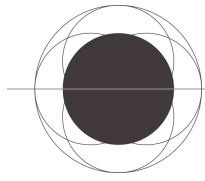
En niños y adultos afectados de celiaquía se ha observado una disminución significativa en la expresión de la proteína de unión estrecha 1 (TJP1) y una disminución en las concentraciones de proteínas en ZO-1 asociada a una redistribución de los filamentos de actina.

También se han observado alteraciones de la permeabilidad intestinal en pacientes con diabetes tipo I y parece ser que esta se debe a una disminución en los niveles proteicos de Claudina.

Finalmente, un estudio ha demostrado que en el 25% aproximadamente de los pacientes afectados de esclerosis múltiple, hay aumentada la permeabilidad intestinal.

Hiperpermeabilidad y obesidad

Los resultados en los seres humanos todavía son un poco contradictorios. Un estudio hecho con 40 mujeres, pero, ha puesto de manifiesto un incremento significativo en la excreción de lactulosa en estas mujeres obesas, lo que sugiere un incremento de la permeabilidad paracelular. Además, los parámetros de la permeabilidad intestinal estaban positivamente correlacionados con sus medidas antropométricas y con sus variables metabólicas de insulinemia e índice HOMA.



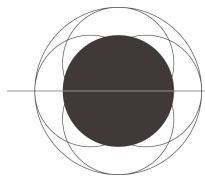
En estudios hechos con roedores obesos, las alteraciones de la permeabilidad intestinal vienen asociadas a alteraciones metabólicas. Existe una correlación entre el incremento de la permeabilidad intestinal y la disminución de la expresión de las proteínas de uniones estrechas como Claudina-1, Claudina-3, ocludina, JAM-1 y ZO-1. En un estudio se ha visto que ratones sometidos a una dieta grasa en comparación con los sometidos a una dieta control, presentaban un incremento de la permeabilidad paracelular de un 40% a nivel del colon proximal, una disminución del 40% en la expresión de los ARNm de ZO-1 y finalmente un incremento en el porcentaje de ARNm codificante para la citoquina proinflamatoria TNF-alfa.

Hiperpermeabilidad en la isquemia o hipoxia intestinal

La isquemia consiste en una disminución del aporte de oxígeno y de sustratos a las células que conduce de forma rápida a un déficit energético, caracterizado por una disminución de ATP. La hipoxia celular en cambio, es menos compleja ya que consiste únicamente en la disminución del aporte de oxígeno a los tejidos, mientras que el flujo circulatorio mantiene el aporte de sustratos energéticos.

Tanto la isquemia y la hipoxia provocan, al mismo tiempo, modificaciones en la estructura de las células epiteliales por la desorganización del citoesqueleto y modificaciones funcionales por la modulación de la expresión y de la síntesis de los genes, de los factores de crecimiento y de los mediadores intracelulares.

Gracias al desarrollo de las pruebas de permeabilidad paracelular, varias patologías han sido asociadas con anomalías en la permeabilidad intestinal. Esta permeabilidad intestinal ha sido observada en un % bastante elevado en pacientes cirróticos o con esteatosis hepática no alcohólica, en grandes quemados, en pacientes hospitalizados en reanimación, así como en autistas. La gran mayoría de ellos recuden los valores de permeabilidad intestinal al estar sometidos a dietas libres de gluten y caseína.



Modulación nutricional de la permeabilidad intestinal y abordaje integrativo

Después de todas las patologías y factores asociados a esta permeabilidad intestinal excesiva, va a ser de vital importancia el control de algunos de los que van a regular sobretodo la permeabilidad intestinal paracelular, así como también la inflamación asociada a esta ya que esto va a contribuir a una estrategia preventiva y terapéutica muy interesante.

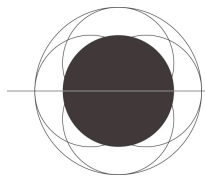
Tiene que quedar claro que no se puede trabajar intestino sin quitar aquello que lo está lesionando. El origen de esta permeabilidad intestinal puede ser la dieta, sensibilidad alimentaria, disbiosis intestinal, falta de energía, estrés, insuficiencia biliar, insuficiencia pancreática, antinutrientes, estrés, hiper-hipoclorhídria, consumo de medicamentos como AINEs y antibióticos, entre otros, como hemos estado viendo.

Entonces, es interesante entender qué está generando esta permeabilidad y eliminarlo. Hasta que no se elimine el problema o éste se haya empezado a trabajar, es imposible curar esta pared intestinal ya que sería lo mismo que intentar curar una herida cuando al mismo tiempo le pasas una navaja.

A **nivel alimentario**, algunos de los principales factores causantes de la permeabilidad intestinal que van a ser candidatos a ser sacados son el gluten, las legumbres, los lácteos, así como también todos los alimentos que ya conocemos como inflamatorios (procesados, azúcares, hidratos de carbono refinados, grasas de la mala calidad, entre otros).

A parte de la alimentación, como se ha visto en otros niveles, es importantísimo tener en cuenta otros factores relacionados con el estilo de vida:

- Hacer ejercicio moderado de forma regular.
- Hidratación suficiente, sobretodo entre comidas.
- Mantener unos buenos horarios que no alteren nuestro reloj interno (cronobiología), siendo bastante favorecedor mantener un ayuno de unas 12 horas entre la cena y el desayuno.
- Calidad del sueño adecuada y que éste sea reparador, suficiente y seguido para poder reparar todas las células intestinales y eliminar los tóxicos.



En casos de permeabilidad intestinal importante, pero, puede ser muy indicado dar algún complemento alimenticio. A continuación, hay determinadas sustancias que pueden ayudar a cerrar esta permeabilidad intestinal, como:

Glutamina en polvo:

La glutamina es el segundo sustrato energético de nuestro cuerpo después de la glucosa. Hay que tener en cuenta que por ejemplo un solo leucocito necesita mucha ATP para funcionar. El sistema inmunitario cuando está en reposo necesita 1600 Kj/día pero si este se activa, su consumo energético se puede multiplicar x3, x6 o incluso x10 veces en relación a su consumo en reposo, de aquí que sea muy común que el paciente tenga síntomas de fatiga.

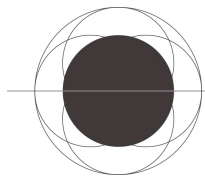
En jerarquía de prioridades, el sistema inmunitario es más importante que el sistema digestivo, por lo tanto, si tenemos un paciente con intestino mal y una hiperactividad del sistema inmunitario, tendremos que dar dosis muy elevadas de glutamina para poder llegar a subministrar este aminoácido a los dos sitios.

La glutamina la tenemos que ver como el cemento que va a volver a pegar los enterocitos. Ésta, además de pegar el epitelio intestinal, actúa sobre otra capa, concretamente la de moco que protege el epitelio intestinal, la cual también hay que ayudar a regenerarla. Esto es puro mucílago ayudando a crecer las bacterias productoras de moco, entre las cuales destaca la bacteria *Akkermansia*.

En este caso, para ayudar a regenerar la capa de moco, también ayuda incorporar mucílago directamente como puede ser el gel de aloe vera, semillas de chía y lino hidratadas, algas, champiñones, entre otros.

En tercer lugar, también será importante regenerar la microbiota que está en esta capa externa de moco ya sea con alimentos, suplementos probióticos y prebióticos, etc.

Siguiendo con la glutamina, es un aminoácido no esencial y concretamente el más abundante del organismo. Se conoce también como la primera lanzadera de nitrógeno entre los órganos, así como el principal carburante para las células de multiplicación rápida, entre ellas los enterocitos. La glutamina también es un factor esencial para la síntesis de las proteínas y en particular del ARN en el interior del enterocito. In vitro se ha observado que la ausencia de glutamina provoca una alteración de las actividades enzimáticas de las células epiteliales (actividad de las ATPasas, glucoamilasas y disacaridasas por ejemplo).



En modelos animales ha sido demostrada también la función de la glutamina en mejorar la troficidad de la mucosa del intestino delgado. En caso de infección y reposo digestivo ante una nutrición parenteral total, se ha visto que al añadirle a la nutrición parenteral total glutamina, se evita la rápida atrofia de la mucosa. Asimismo, esta acción trófica de la glutamina permite reducir el riesgo de translocación bacteriana del intestino al flujo sanguíneo, de aquí que se haya visto que evitar el déficit de glutamina durante una intervención quirúrgica o una sesión de radioterapia, ayuda a reducir este incremento anormal de la permeabilidad intestinal a las bacterias.

En varios estudios se ha visto también que este incremento de permeabilidad intestinal en déficits de glutamina, podrían explicarse por una consecuente disminución de las proteínas ZO-1, ocludina y Claudina. En células epiteliales ya dañadas, suplementar con glutamina ayuda a reducir permeabilidad intestinal y disminuir también la translocación bacteriana.

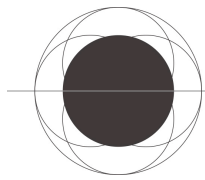
Finalmente, en pacientes con enfermedad de Crohn en fase de remisión y que presentan una permeabilidad intestinal anormal, la administración de glutamina por vía oral permite mejorar de forma significativa la permeabilidad paracelular y la arquitectura de la mucosa intestinal.

La glutamina por lo tanto ayuda a recuperar cualquier barrera corporal y tiene muchas funciones corporales como:

- Reparación del endotelio.
- Evita la acidosis de los riñones.
- Sustrato para la gluconeogénesis en deportistas
- Ayuda en la proliferación de las células del SI: es uno de los sustratos a través de los cuales nuestro SI obtiene energía.

A modo de recordatorio, además, la glutamina pasa fácilmente la barrera hematoencefálica y el cerebro la transforma en ácido glutámico o glutamato, un neurotransmisor neuro-excitador y glutamato con la ayuda de B3, B6, B12 y B9, puede convertirse en GABA (ácido amino-butírico), un neurotransmisor neuro-inhibidor. Si incrementan los niveles de GABA, este puede pasar a glutamato, el cual si está elevado es el responsable de generar procesos diarreicos.

Además, la glutamina combinada con N-acetil-cisteína forma parte del glutatión y del factor de tolerancia a la glucosa.



Hemos visto que la glutamina es crucial en el intestino para reparar la mucosa y la hiperpermeabilidad intestinal, sobre todo en épocas de estrés fisiológico. Esto pasa porque las células de la mucosa intestinal necesitan glutamina como donante de nitrógeno para la biosíntesis de diferentes compuestos importantes como nucleótidos, amino azúcares y muchos aminoácidos cruciales para la síntesis de proteínas.

Durante un estrés fisiológico como un adelgazamiento, deporte de alto rendimiento, trauma físico, cirugía, etc. el tracto gastrointestinal utiliza mucha glutamina, y por eso ésta pierde concentración en la sangre, lo cual conlleva a una pérdida de masa muscular (atrofia de la musculatura).

Además, cuando tenemos un traumatismo o una lesión, el nitrógeno es muy necesario para repararlas y mantener los órganos vitales en funcionamiento, donde una tercera parte de este nitrógeno viene de la glutamina.

Para terminar, las células del sistema inmunitario de la mucosa mesentérica y del hígado dependen de la glutamina como donante de nitrógeno y como fuente de energía.

Zinc:

El zinc es el segundo elemento traza más abundante del cuerpo, después del hierro y su absorción se realiza esencialmente en las regiones distal del duodeno y proximal del yeyuno. Su presencia influye en el estado del enterocito y en el estado fisiológico del sujeto. Para su absorción, el zinc penetra por los bordes en cepillo como un complejo molecular de bajo peso y la célula intestinal utiliza una parte que es fijada sobre los metaloenzimas o sobre proteínas membranales, mientras que la parte no utilizada es excretada por la membrana basolateral o bien fijada sobre proteínas de bajo peso molecular como son las metalotioneínas.

El zinc tiene funciones a nivel estructural, regulador y catalítico interviniendo en la actividad de alrededor de 200 enzimas, implicadas esencialmente en el metabolismo de los ácidos nucleicos, las proteínas, los glúcidos y los lípidos, pero también en la detoxificación de los radicales libres.

En segundo lugar, el zinc también es indispensable para procesos de reparación y cicatrización de tejidos, así como para moderar reacciones inflamatorias.

Se ha observado en varios estudios el importante papel del zinc en el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal. En experimentos en que

se ha hecho privación de zinc, se ve una alteración de las uniones estrechas y adherentes, con una deslocalización de ZO-1, de ocludina, Claudina, beta-catenina y de E-cadherina. Incluso se han observado modificaciones en el transporte del agua y de los electrolitos.

También podría tener un papel el zinc en la moderación de las reacciones inflamatorias al actuar sobre la liberación de histamina. Finalmente, tiene un papel en la protección contra los efectos de los radicales libres derivados del metabolismo del oxígeno y liberados durante el proceso inflamatorio. Tiene una actividad antioxidante, y actúa principalmente sobre la enzima superóxido dismutasa.

Para detectar carencia de zinc, es muy característico:

- Aparición de manchas blancas en las uñas.
- Problemas de olfato.
- Dificultad de reparación / cicatrización de heridas.

Cúrcuma (curcumina):

A parte de su actividad antibacteriana, antifúngica y antiparasitaria, últimamente varios estudios han demostrado su alta capacidad antiinflamatoria, sobre todo focalizada en el sistema gastrointestinal, piel, sistema respiratorio e hígado. Ésta actividad antiinflamatoria se debe a la modulación del metabolismo de los eicosanoides.

También se ha demostrado su capacidad inmunomoduladora, principalmente gracias a su capacidad de alterar el perfil de las citocinas Th1 de los linfocitos T helper.

Es muy importante recalcar que la curcumina tiene que tener estudios de absorción y biodisponibilidad para que ejerza realmente sus acciones y algunas de ellas ofrecen incluso efectos hipoglucemiantes, hipolipídicos y gastroprotectores.

Té verde:

Al té verde se le atribuyen numerosas propiedades como antioxidante, hipocolesterolemizante, anticancerígeno y antiinflamatorio. Es muy rico en polifenoles diversos como flavonoides, flavan-3-ol y epicatequinas (EC), la epicatequina 3-O-galato (ECG), la epigallocatequina (EGC) y la epigallocatequina 3-O-galato (EGCG). Además, contiene flavonoles como quercetina, kaempferol, miricetina y sus glicósidos respectivos. Sus propiedades sobre la permeabilidad

intestinal se han documentado a partir de la incorporación de EGCG a una línea de células. La quercetina por ejemplo permite también incrementar la resistencia transepitelial y reducir los flujos paracelulares, y permite esencialmente la regulación en la expresión de la proteína Claudina-4.

Las propiedades antiinflamatorias de los polifenoles del té y en particular d la EGCG se traducen por el bloqueo del lanzamiento de diversas sustancias proinflamatorias principalmente el TNF-alfa y el INF-gamma mediante la inhibición de la actividad transcripcional del NF-kappabeta, factor de transcripción sensible al estrés oxidativo.

Los flavonoides del te podrían también desempeñar sus propiedades antiinflamatorias por medio de un efecto protector contra la liberación de la histamina y además tienen una acción sobre el metabolismo del ácido araquidónico y en consecuencia de las prostaglandinas y de los leucotrienos.

La quercetina inhibe la liberación de histamina a partir de mastocitos principalmente por una inhibición de la activación de la proteína quinasa C, importante enzima de activación del proceso secretor, bloqueando el sitio de fijación del ATP en la porción catalítica de la enzima, e inhibición del impulso de iones calcio. La quercetina además es un inhibidor muy eficaz de la fosfolipasa A2 a partir de leucocitos polimorfonucleares presentes en el ser humano.

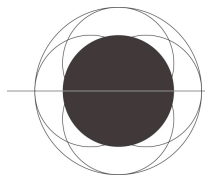
Junto con la **quercetina**, aparte de ser un bioflavonoide altamente anti-histaminico. La inmunoregulación, en función de la parte afectada del tubo digestivo, va a tener que ir acompañada con:

- Tubo digestivo alto: vitamina A y vitamina D.
- Tubo digestivo bajo: probióticos.

Prebióticos:

Los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles que estimulan de manera selectiva a la altura del colon la multiplicación o la actividad de un número limitado de grupos bacterianos susceptibles de mejorar el estado fisiológico del huésped. Para poder ser identificado como prebiótico, tiene que responder a cuatro criterios:

- No debe ser hidrolizado ni absorbido en la parte superior del tracto gastrointestinal.



- Debe ser selectivamente fermentado, en el colon, por una o por un número limitado de bacterias.
- Alterar positivamente la composición de la microbiota.
- Inducir efectos beneficiosos para la salud demostrados en voluntarios humanos.

Los prebióticos más utilizados son las dextrinas, así como los fructanos entre los cuales hay que señalar principalmente la inulina de achicoria y los fructooligosacáridos (FOS) u oligofructosas (OFS).

La fermentación a nivel del colon de los prebióticos por algunas cepas bacterianas se desarrolla principalmente en dos fases: bajo la influencia de las enzimas bacterianas el azúcar es hidrolizado en monómeros y, en segundo lugar, los monómeros libres son degradados por glucólisis anaeróbica, lo que conlleva a la producción de gas (CO_2 , H_2 y CH_4), ácidos orgánicos como el lactato y ácidos grasos volátiles de cadena corta (acetato, propionato y butirato). El incremento de ácidos grasos de cadena corta se mantiene si el consumo es regular y desaparece al cabo de algunos días tras suspender la toma de prebióticos.

Algunos prebióticos a parte de los efectos sobre la microbiota intestinal y sobre la producción de butirato que veremos a continuación, tienen también beneficios potenciales sobre la salud humana, en particular al estar implicados en procesos inflamatorios intestinales. Prebióticos como la inulina se ha visto que incrementan las bifidobacterias y los lactobacilos, aumentan el número de T reguladores y de citocinas antiinflamatorias, provocando así una disminución por ejemplo de los signos clínicos de colitis.

Butirato:

El butirato es un ácido graso de cadena corta que es utilizado mayoritariamente por los colonócitos a modo de sustrato energético ya que una vez es absorbido, los colonócitos oxidan rápidamente el 95% del butirato en cuerpos cetónicos para la síntesis de ATP.

El butirato tiene un papel muy importante en la salud intestinal debido a sus propiedades antiinflamatorias producidas por la inhibición del NF-kappa-beta, así como también a su capacidad para reducir la permeabilidad paracelular por medio de la modulación de las proteínas de uniones estrechas.

El uso del butirato ha permitido reducir la permeabilidad intestinal, así como la translocación bacteriana frente a ciertos patógenos como *Campylobacter jejuni* y

el *Escherichia coli* de manera dosis-dependiente. El butirato refuerza la función de la barrera epitelial intestinal mediante un incremento de la transcripción de la proteína Claudina 1 y el facilitar el ensamble de las proteínas de uniones estrechas por medio de la activación de la proteína quinasa dependiente de AMP.

Probióticos

Los probióticos, a diferencia de los prebióticos, son microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades adecuadas, otorgan beneficios sobre la salud. En la mayoría de los casos se trata de bacterias presentes en los alimentos, en particular en los productos lácteos fermentados, o en los complementos alimenticios liofilizados. Varios estudios han demostrado en hiperpermeabilidad intestinal que los probióticos son capaces de modular la permeabilidad intestinal a las proteínas, a las macromoléculas, a los antígenos y a las bacterias (translocación). Algunas de las cepas probióticas más estudiadas son *Bifidobacterium lactis* LA 303, *bifidobacterium lactis* LA 305, *Lactobacillus acidophilus* LA 201, *lactobacillus plantarum* LA 301 y *lactobacillus salivarius* LA 302.

Los probióticos también poseen un potencial en la modulación de la inflamación intestinal y colónica. En diferentes modelos de estrés inflamatorio agudo, la administración de determinadas mezclas probióticas previene la inflamación de la mucosa del colon y restaura el balance de citocinas hacia una respuesta antiinflamatoria.

Los mecanismos de acción de los probióticos son múltiples, ya que pueden actuar directamente sobre la integridad de la barrera epitelial colónica y en particular sobre la expresión de las proteínas del citoesqueleto de los colonitos como pueden ser la ZO-1, actina, ocludina, y, en consecuencia, también sobre las uniones estrechas.

Además, parece ser que ejercen una acción directa sobre el epitelio intestinal, y son capaces de inducir modificaciones bioquímicas en la mucosa que inhiben la adherencia de los antígenos a las células intestinales.

Por lo tanto, en definitiva, los probióticos pueden proteger el epitelio intestinal a través de la competición con respecto a los receptores (por exclusión competitiva), al inhibir la adherencia del patógeno al epitelio intestinal restringen cualquier incremento de la permeabilidad intestinal y finalmente, los probióticos también modulan la actividad de nuestro sistema inmunitario intestinal reforzándolo cuando está débil y también pueden reducir la sobre-activación de éste, por ejemplo, en casos de alergias o de enfermedades inflamatorias del intestino.

Vitamina A

Ésta ya ha salido a nivel de la tolerancia oral, pero ésta directamente o por medio de sus metabolitos activos, es un agente esencial en la diferenciación celular y en la organogénesis. Interviene en numerosas funciones del organismo, en particular en la regeneración de los tejidos y en el adecuado funcionamiento del sistema inmunitario. Varios estudios han puesto de manifiesto la importancia de la biodisponibilidad del ácido retinoico (que depende del estado nutricional de la vitamina A) sobre la totalidad de las células epiteliales y sobre la permeabilidad intestinal por vía paracelular. El ácido retinoico tiene un papel muy importante en la formación de las uniones estrechas y regula la expresión de las proteínas que componen éstas uniones estrechas como la ocludina y la Claudina.

Bibliografía

Disbiosis intestinal - Microbiota intestinal Barcelona [Internet]. Teletest.es. 2022 [cited 11 March 2022]. Available from: <https://www.teletest.es/subcategoria/24/disbiosis-intestinal.html>

Zonulina and its regulation of intestinal barrier function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. *Physiol Rev* 91: 151-175, 2011.

Welbourne, T.C. (1995) Increased plasma bicarbonate and growth hormone after an oral glutamine load, *The American Journal Of Clinical Nutrition*, Volume 61, issue 5, (pp. 1058-1061)

Bowtell, J.L., Gelly, K., Jackman, M.L., Patel, A., Simeoni, M. & Rennie, M.J. (1999) Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage during recovery from exhaustive exercise, *Journal of Applied Physiology*, Volume 86, issue 6, (pp. 1770-1777)

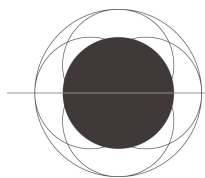
Prada, P.O., Hirabara, S.M., de Souza, C.T., Schenka, A.A., Zecchin, H.G., Vassallo, J., Velloso, L.A., Carneiro, E., Carnevali, J.B., Curi, R. & Saad, M.J. (2007) L-glutamine supplementation induces insulin resistance in adipose tissue and improves insulin signalling in liver and muscle with diet-induced obesity, *Diabetologia*, Volume 50, issue 9, (pp. 149-159)

Young, L.S., Bye, R., Scheltinga, M., Ziegler T.R., Jacobs, D.O. & Wilmore, D.W. (1993) Patients Receiving Glutamine-Supplemented Intravenous Feedings Report an Improvement in Mood, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Volume 17, issue 5, (pp. 422-427)

Hertz, L., Kvamme, E., McGeer, E.G. & Schousboe, A. (1983) *Glutamine, Glutamate, and GABA in the Central Nervous System*, Alan R Liss Inc., New York

Hasler, G., Van der Veen, J.W., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J. & Drevets, W.C. (2007) Reduced Prefrontal Glutamate/Glutamine and -Aminobutyric Acid Levels in Major Depression Determined Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy, *Archives of General Psychiatry*, Volume 64, issue 2, (pp. 193-200)

Arwert, L.I., Deijen, J.B. & Drent, M.L. (2003) Effects of an oral mixture containing glycine, glutamine and niacin on memory, GH and IGF-I secretion in middle-aged and elderly subjects, *Nutritional Neuroscience*, Volume 6, issue 5, (pp. 269-275)



Lavie, L., Hafetz, A., Luboshitzky, R. & Lavie, P. (2003) Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients, *Journal of Molecular Neuroscience*, Volume 21, issue 1, (pp. 57-63)

Ohtsuka Y., Nakaya J. (2000) Effect of oral administration of L-arginine on senile dementia *AmJ Med*, Vol. 108, (p. 439)

Efectos farmacológicos y nutricionales de los extractos de *Curcuma longa* L. y de los curcuminoides Pharmacological and nutritional effects of *Curcuma longa* L. extracts and curcuminoids

MESA, M. D.; RAMÍREZ-TORTOSA, M. C.; AGUILERA, C. M.; RAMÍREZ-BOSCÁ, A. Y GIL, A. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos. Ramón y Cajal, no 4. 18071 Granada.

Ammon HPT, Wahl MA. (1991). Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med*, 57: 1-7.

Ammon HPT, Safayhi H, Mark T, Sabieraj J. (1993). Mechanism of antiinflammatory actions of curcumin and boswellic acids. *J Ethnopharmacol*, 38: 113-119.

Anto RJ, George J, Babu KV, Rajasekhara KN, Kuttan RA. (1996). Antitumorigenic and anticarcinogenic activity of natural and synthetic curcuminoids. *Mutat Res*, 370(2): 127-131.

Antony S, Kuttan R, Kuttan G. (1999). Immunomodulatory activity of curcumin. *Immunol Invest*, 28(56): 291-303. Apisariyakal A, Vamittanakom N, Buddhasukh D. (1995).

Antifungal activity of turmeric oil extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae). *J Ethnopharmacol*, 49: 163-169. Awasthi S, Srivastava SK, Piper JT, Singhall SS, Chaubey M, Awasthi YC. (1996).

Curcumin protects against 4-hydroxy-2-trans-nonenal-induced cataract formation in rat lenses. *Am J Clin Nutr*, 64: 761-766. Azuine MA, Bhide SV. (1992).

Chemopreventive effect of turmeric against stomach and skin tumors induced by chemical carcinogens in Swiss mice. *Nutr Cancer*, 17(1): 77-83. Babu PS, Srinivasan K. (1995).

Influence of dietary curcumin and cholesterol on the progression of experimentally induced diabetes in albino rat. *Mol Cell Biochem*, 152: 13-21. Babu PS, Srinivasan K. (1997)

Salim, S. Y. & Soderholm, J. D. (2011) Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel. Dis* 17: 362-381.

Ulluwishewa, D., Anderson, R. C., McNabb, W. C., Moughan, P. J., Wells, J. M. & Roy, N. C (2011) Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr* 141: 769-776.

Artis, D. (2008) Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat. Rev. Immunol.* 8: 411-420.

Nusrat, A., Turner, J. R. & Madara, J. L. (2000) Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions. IV. Regulation of tight junctions by extracellular stimuli: nutrients, cytokines, and immune cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 279: G851-G857.

Anderson, J. M. (2001) Molecular structure of tight junctions and their role in epithelial transport. *News Physiol. Sci.* 16: 126.

Walsh, S. V., Hopkins, A. M. & Nusrat, A. (2000) Modulation of tight junction structure and function by cytokines. *Adv Drug Deliv Rev* 41: 303-313.

Yuhan, R., Koutsouris, A., Savkovic, S. D. & Hecht, G. (1997) Enteropathogenic *Escherichia coli*-induced myosin light chain phosphorylation alters intestinal epithelial permeability. *Gastroenterology* 113: 1873-1882.

Sears, C. L. (2000) Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions V. assault of the tight junction by enteric pathogens. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 279: G1129-G1134.

Camilleri, M., Madsen, K., Spiller, R., Van Meerveld, B. G. & Verne, G. N. (2012) Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 24: 503-512.

Guttman, J. A. & Finlay, B. B. (2009) Tight junctions as targets of infectious agents. *Biochim Biophys Acta* 1788: 832-841.

Chen, M. L., Pothoulakis, C. & Lamont, J. T. (2002) Protein kinase C signaling regulates ZO-1 translocation and increased paracellular flux of T84 colonocytes exposed to Clostridium difficile toxin A. *J Biol Chem.* 277: 4247-4254.

Hagege, H. (2009) [Alternative treatments in irritable bowel syndrome]. *Gastroenterol. Clin. Biol* 33 Suppl 1: S79-S83.

Drosman, D. A., Corazziari, E., Delvaux, M., Spiller, G., Talley, N. J., Thompson, W. G. & Whitehead, W. E. (2006) Rome III: The functional gastro-intestinal disorders., 3rd ed. ed..

Burning, C., Geissler, N., Prager, M., Surm, A., Baumgart, D. C., Buttner, J., Buhner, S., Haas, V. & Lochs, H. (2012) Increased small intestinal permeability in ulcerative colitis: rather genetic than environmental and a risk factor for extensive disease? *Inflamm. Bowel. Dis* 18: 1932-1939.

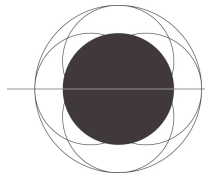
Camilleri, M., Lasch, K. & Zhou, W. (2012) Irritable Bowel Syndrome: Methods, Mechanisms, and Pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am. J Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 303: G775-G785.

Gecse, K., Roka, R., Sera, T., Rosztoczy, A., Annahazi, A., Izbeki, F., Nagy, F., Molnar, T., Szepes, Z. et al. (2012) Leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and inactive ulcerative colitis. *Digestion* 85: 40-46.

Gecse, K., Roka, R., Ferrier, L., Leveque, M., Eutamene, H., Cartier, C., it-Belgnaoui, A., Rosztoczy, A., Izbeki, F. Et al. (2008) Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 57: 591-599.

Martinez, C., Vicario, M., Ramos, K., Lobo, B., Mosquera, J. L., Alonso, C., Sanchez, A., Guilarte, M., Antolin, M. et al. (2012) The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am. J Gastroenterol.* 107: 736-746.

Bertiaux-Vandaele, N., Youmba, S. B., Belmonte, L., Lecleire, S., Antonietti, M., Gourcerol, G., Leroi, A. M., Dechelotte, P., Menard, J. F. et al. (2011) The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am. J Gastroenterol.* 106: 2165-2173.



Foley, S., Garsed, K., Singh, G., Duroudier, N. P., Swan, C., Hall, I. P., Zaitoun, A., Bennett, A., Marsden, C. et al. (2011) Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation. *Gastroenterology* 140: 1434-1443.

Desreumaux, P. & Colombel, J. F. (2001) Flore intestinale et mala dies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 25: C89-C93.

Coeffier, M., Gloro, R., Boukhattala, N., Aziz, M., Lecleire, S., Vandaele, N., Antonietti, M., Savoye, G., Bole-Feysot, C. et al. (2010) Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am. J Gastroenterol.* 105: 1181-1188.

Miki, K., Moore, D. J., Butler, R. N., Southcott, E., Couper, R. T. & Davidson, G. P. (1998) The sugar permeability test reflects disease activity in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 133: 750-754.

Burning, C., Geissler, N., Prager, M., Sturm, A., Baumgart, D. C., Buttner, J., Buhner, S., Haas, V. & Lochs, H. (2012) Increased small intestinal permeability in ulcerative colitis: rather genetic than environmental and a risk factor for extensive disease? *Inflamm. Bowel. Dis* 18: 1932-1939.

Matricon, J. Barnich, N. & Ardid, D. (2010) Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Self. Nonself.* 1: 299-309.

Rodriguez-Reyna, T. S., Martinez-Reyes, C. & Yamamoto-Furusho, J. K. (2009) Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World. J Gastroenterol.* 15: 5517-5524.

Perrier, C. & Corthesy, B. (2011) Gut permeability and food allergies. *Clin. Exp Allergy* 41: 20-28.

Sapone, A., Lammers, K. M., Casolaro, V., Cammarota, M. Giuliano, M. T., De, R. M., Stefanile, R., Mazzearella, G., Tolone, C. et al. (2011) Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC. Med* 9:23.

Vorobjova, T., Uibo, O. Ojakivi, I., Teesalu, K., Panarina, M., Heilman, K. & Uibo, R. (2011) Lower expression of tight junction protein 1 gene and increased FOXP3 expression in the small bowel mucosa in coeliac disease and associated type 1 diabetes mellitus. *Int Arch Allergy Immunol.* 156: 451-461.

Vaarala, O. (2008) Leaking gut in type 1 diabetes. *Curr Opin Gastroenterol.* 24: 701-706.

Yacyshyn, B., Meddings, J., Sadowski, D. & Bowen-Yacyshyn, M. B. (1996) Multiple sclerosis patients have peripheral blood CD45RO+B cells and increased intestinal permeability. *Dig. Dis Sci* 41: 2493-2498.

Lam, Y. Y., Ha, C. W., Campbell, C. R., Mitchell, A. J., Dinudom, A., Oscarsson, J., Cook, D. I., Hunt, N. H., Caterson, I. D. et al. (2012) Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS. One.* 7: e34233.

Teixeira, T. F., Collado, M. C., Ferreira, C. L., Bressan, J. & Peluzio, M. C. (2012) Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability. *Nutr Res* 32: 637-647.

Moreira, A. P. Texeira, T. F., Ferreira, A. B., do Carmo Gouveia, P. M. & de Cassia Goncalves, A. R. (2012) Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br. J Nutr* 108: 801-809.

de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Froli A, Iardino P et al. Alterations of the Intestinal Barrier in Patients With Autism Spectrum Disorders and in Their First-degree Relatives. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* 2010;51(4):418-424.

Panigrahi, P., Gewolb, I. H., Bamford, P. & Horvath, K. (1997) Role o glutamine in bacterial transcytosis and epithelial cell injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 21: 75-80.

Foitzik, T., Kruschewski, M., Kroesen, A. J., Hotz, H. G., Eibl, G. & Buhr, H. J. (1999) Does glutamine reduce bacterial translocation? A study in two animal models with impaired gut barrier. *Int J Colorectal Dis* 14: 143-149.

Li, N., Lewis, P., Samuelson, D., Liboni, K. & Neu, J. (2004) Glutamine regulates Caco-2 cell tight junction proteins. *Am. J Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 287: G726-G733.

Benjamin, J., Makharia, G., Ahuja, V., nand Rajan, K. D., Kalaivani, M., Gupta, S. D. & Joshi, Y. K. (2012) Glutamine and whey protein improves intestinal permeability and morphology in patients with Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Dig. Dis Sci* 57: 1000-1012.

Krebs, N. F. (2000) Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr* 130: 1374S-1377S.

MacDonald, R. S. (2000) The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr* 130: 1500S-1508S.

Finamore, A., Massimi, M., Conti, D. L. & Mengheri, E. (2008) Zinc deficiency induces membrane barrier damage and increases neutrophil transmigration in Caco-2 cells. *J Nutr* 138: 1664-1670.

Rodriguez, P., Darmon, N., Chappuis, P., Candalh, C., Blaton, M. A., Bouchaud, C. & Heyman, M. (1996) Intestinal paracellular permeability during malnutrition in guinea pigs: effect of high dietary zinc. *Gut* 39: 416-422.

Sturniolo, G. C., Di Leo, V., Ferronato, A., D'Odorico, A. & D'Inca, R. (2001) Zinc supplementation tightens "leaky gut" in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 7: 94-98.

Sturniolo, G. C., Fries, W., Mazzon, E., Di Leo, V., Barollo, M. & D'Inca, R. (2002) Effect of zinc supplementation on intestine permeability in experimental colitis. *J Lab Clin Med* 139: 311-315.

Kazimierzczak, W. & Maslinski, C. (1974) The mechanism of the inhibitory action of zinc on histamine release from mast cells by compound 48-80. *Agents Actions* 4: 203-204.

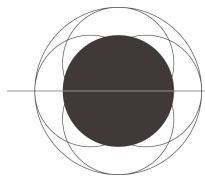
Marone, G., Findlay, S. R. & Lichtenstein, L. M. (1981) Modulation of histamine release from human basophils in vitro by physiological concentrations of zinc. *J Pharmacol Exp Ther* 217: 292-298.

Guerrier, G., Veyseyre, C., Nourian, A., Graveriau, D. & Carron, R. (1987) Inhibition in vitro par le gluconate de zinc de la dégranulation des basophiles humains sensibilisés au pollen des graminées. *Rev Fr Allergol* 27: 1-5.

Powell, S. R. (2000) The antioxidant properties of zinc. *J Nutr* 130: 1447S-1454S.

Suzuki, T. & Hara, H. (2011) Role of flavonoids in intestinal tight junction regulation. *J Nutr Biochem* 22: 401-408.

Balentine, D. A., Wiseman, S. A., Bouwens, L. & Malvy, D. (2000) Chimie des flavonoïdes du thé. *Cah Nutr Diét* 35: 13-21.



Watson, J. L. Ansari, S., Cameron, H. Wang, A., Akhtar, M. & McKay, D. M. (2004) Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate blocks epithelial barrier dysfunction provoked by IFN-gamma but not by IL-4. *Am. J Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 287: G954-G961.

Suzuki, T. & Hara, H. (2009) Quercetin enhances intestinal barrier function through the assembly of zonula [corrected] occludens-2, occludin, and claudin-1 and the expression of claudin-4 in Caco-2 cells. *J Nutr* 139: 965-974.

Byrav, D. S. Medhi, B., Vaiphei, K., Chakrabarti, A. & Khanduja, K. L. (2011) Comparative evaluation of different doses of green tea extract alone and in combination with sulfasalazine in experimentally induced inflammatory bowel disease in rats. *Dig. Dis Sci* 56: 1369-1378.

Yang, F., de Villiers, W. J., McClain, C. J. & Varilek, G. W. (1998) Green tea polyphenols block endotoxin-induced tumor necrosis factor-production and lethality in a murine model. *J Nutr* 128: 2334-2340.

Lin, Y. L. & Lin, J. K. (1997) (-)-Epigallocatechin-3-gallate blocks the induction of nitric oxide synthase by down-regulating lipopolysaccharide-induced activity of transcription factor nuclear factor-kappaB. *Mol Pharmacol* 52: 465-472.

Toyoda, M., Tanaka, K. Hoshino, K., Akiyama, H., Tanimura, A. & Saito, Y. (1997) Profiles of potentially antiallergic flavonoids in 27 kinds of health tea and Green tea infusions. *J Agric Food Chem* 45: 2561-2564.

Matsuo, N., Yamada, K., Yamashita, K., Shoji, K., Mori, M. & Sugano, M. (1996) Inhibitory effect of tea polyphenols on histamine and leukotriene B4 release from rat peritoneal exudate cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 32: 340-344.

Sano, M. Suzuki, M., Miyase, T., Yoshino, K. & Maeda-Yamamoto, M. (1999) Novel antiallergic catechin derivatives isolated from oolong tea. *J Agric Food Chem* 47: 1906-1910.

Middleton, E., Jr. (1998) Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol* 439: 175-182.

Middleton, E., Jr., Kandaswami, C. & Theoharides, T. C. (2000) The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 52: 673-751.

Middleton, E., Jr., Kandaswami, C. & Theoharides, T. C. (2000) The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 52: 673-751.

Katiyar, S. K., Agarwal, R., Wood, G. S. & Mukhtar, H. (1992) Inhibition of 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate-caused Tumor promotion in 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene-initiated SENCAR Mouse skin by a polyphenolic fraction isolated from green tea. *Cancer Research* 52: 6890-6897.

Hong, J., Smith, T. J., Ho, C. T., August, D. A. & Yang, C. S. (2001) Effects of purified green and black tea polyphenols on cyclooxygenase- and lipoxygenase-dependent metabolism of arachidonic acid in human colon mucosa and colon tumor tissues. *Biochem Pharmacol* 62: 1175-1183.

Agence française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Effets des prébiotiques et probiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. 2005.

Roberfroid, M. (2002) *Aliments fonctionnels*. Tec & Doc.

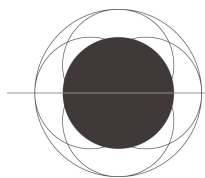
Van de, W. T., Boon, N., Possemiers, S., Jacobs, H. & Verstraete, W. (2007) Insulin-type fructans of longer degree of polymerization exert more pronounced in vitro prebiotic effects. *J Appl. Microbiol.* 102: 452-460.

Wang, H. B., Wang, P. Y., Wang, X., Wan, Y. L. & Liu, Y. C. (2012) Butyrate Enhances Intestinal Epithelial Barrier Function via Up-Regulation of Tight Junction Protein Claudin-1 Transcription. *Dig. Dis Sci.*

Ferreira, T. M., Leonel, A. J. Melo, M. A., Santos, R. R., Cara, D. C., Cardoso, V. N., Correia, M. I. & Varez-Leite, J. I. (2012) Oral supplementation of butyrate reduces mucositis and intestinal permeability associated with 5-Fluorouracil administration. *Lipids* 47: 669-678.

Peng, L., Li, Z. R., Green, R. S., Holzman, I. R. & Lin, J. (2009) Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr* 139: 1619-1625.

Bassaganya-Riera, J., DiGuardo, M., Viladomiu, M., de, H. A., Sanchez, S., Einerhand, A. W., Sanders, L. & Hontecillas, R. (2011) Soluble fibers and resistant starch ameliorate disease activity in interleukin-10-deficient mice with inflammatory bowel disease. *J Nutr* 141: 1318-1325.



Pouillart, P. R., Depeint, F., Abdelnour, A., Deremaux, L., Vincent, O., Maziere, J. C., Madec, J. Y., Chatelain, D., Younes, H. et al. (2010) Nutriose, a prebiotic low-digestible carbohydrate, stimulates gut mucosal immunity and prevents TNBS-induced colitis in piglets. *Inflamm. Bowel. Dis* 16: 783-794.

Welters, C. F., Heineman, E., Thunnissen, F. B., van den Bogaard, A. E., Soeters, P. B. & Baeten, C. G. (2002) Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 45: 621-627.

Lindsay, J. O., Whelan, K., Stagg, A. J., Gobin, P., Al-Hassi, H. O., Rayment, N., Kamm, M. A., Knight, S. C. & Forbes, A. (2006) Clinical, microbiological, and immunological effects of fructooligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* 55: 348-355.

Casellas, F., Borruel, N., Torrejon, A., Varela, E., Antolin, M., Guarner, 78. F. & Malagelada, J. R. (2007) Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 25: 1061-1067.

Theodorou, V., Vivinus-Nébot, M., Harkat, C., Bziouch, H., Euta mene, H., Seyrig, C., Bernard, G., Gonthier, N. & Piche, T. Lactibiane Tolérance renforce intégrité de la barrière épithéliale intestinale et diminue l'hyperalgésie viscérale induite par un stress chronique et l'exposition de la muqueuse au surnageant fécal des patients SII: approaches in vitro et in vivo. *JFHOD* 2012.

Quadro, L., Gamble, M. V., Vogel, S., Lima, A. A., Piantadosi, R., Moore, S. R., Colantuoni, V., Gottesman, M. E., Guerrant, R. L. & Blaser, W. S. (2000) Retinol and retinol-binding protein: gut integrity and circulating immunoglobulins. *J Infect. Dis* 182 Suppl 1: S97-S102.

Thurnham, D. I., Northrop-Clewes, C. A., McCullough, F. S., Das, B. S. & Lunn, P. G. (2000) Innate immunity, gut integrity, and vitamin A in Gabian and Indian infants. *J Infect. Dis* 182 Suppl 1: S23-S28.

Osanai, M., Nishikiori, N., Murata, M., Chiba, K., Kojima, T. & Sawada, N. (2007) Cellular retinoic acid bioavailability determines epithelial integrity: Role of retinoic acid receptor alpha agonists in colitis. *Mol. Pharmacol.* 71: 250-258.

Maciel, A. A., Oria, R. B., Braga-Neto, M. B., Braga, A. B., Carvalho, E. B., Lucena, H. B., Brito, G. A., Guerrant, R. L. & Lima, A. A. (2007) Role of retinolin protecting epithelial cell damage induced by *Clostridium difficile* toxin A. *Toxicon* 50: 1027-

1040.P., Zaitoun, A., Bennett, A., Marsden, C. et al. (2011) Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation. *Gastroenterology* 140: 1434-1443.