

LA BARRERA Y MICROBIOTA INTESTINAL Y SU CONTRIBUCIÓN A NUESTRA SALUD

M.^a Anunciación Ana Ilundáin Larrañeta

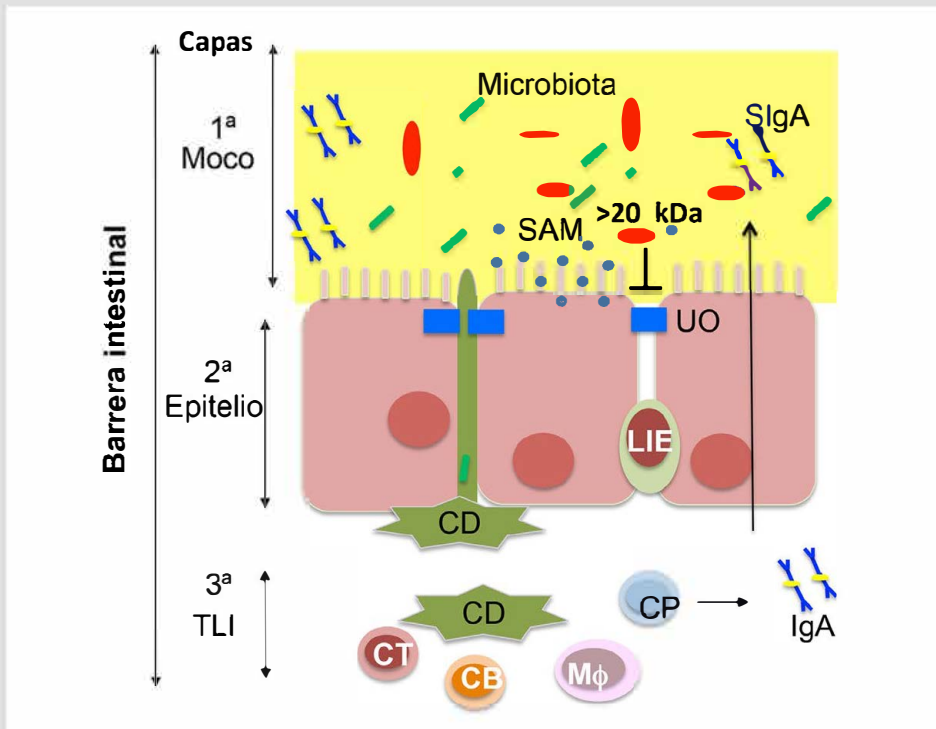


ESTRÉS

DEPORTE



ALCOHOL



Editorial Universidad de Sevilla

LA BARRERA Y MICROBIOTA INTESTINAL
Y
SU CONTRIBUCIÓN A NUESTRA SALUD

M.^a ANUNCIACIÓN ANA ILUNDÁIN LARRAÑETA

LA BARRERA Y MICROBIOTA INTESTINAL
Y
SU CONTRIBUCIÓN A NUESTRA SALUD

 EDITORIAL
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Sevilla 2025

Colección Ciencias
Núm.: 90

COMITÉ EDITORIAL
DE LA EDITORIAL DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Araceli López Serena
(Directora de la Editorial Universidad de Sevilla)
Elena Leal Abad
(Subdirectora)

Concepción Barrero Rodríguez
Rafael Fernández Chacón
María Gracia García Martín
María del Pópulo Pablo-Romero Gil-Delgado
Manuel Padilla Cruz
Marta Palenque
María Eugenia Petit-Breuilh Sepúlveda
Marina Ramos Serrano
José-Leonardo Ruiz Sánchez
Antonio Tejedor Cabrera

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin permiso escrito de la Editorial Universidad de Sevilla.

© Editorial Universidad de Sevilla 2025
C/ Porvenir, 27 - 41013 Sevilla.
Tfnos.: 954 487 447; 954 487 451
Correo electrónico: info-eus@us.es
Web: <https://editorial.us.es>

© M.^a Anunciación Ana Ilundáin Larrañeta 2025

ISBN: 978-84-472-2573-6

DOI: <https://dx.doi.org/10.12795/9788447225736>

Realización de Pdf interactivo: ed-Libros. Fernando Fernández

Índice

Prólogo.....	13
Siglas.....	15

PARTE I

CONSIDERACIONES GENERALES, PRIMERA Y SEGUNDA CAPA DE LA BARRERA INTESTINAL

CAPÍTULO I.1. LA BARRERA INTESTINAL: CONSIDERACIONES GENERALES	23
1. Componentes de la barrera intestinal	24
2. Morfología del intestino delgado y grueso.....	25
3. Morfología del epitelio intestinal	26
3.1. Uniones intercelulares.....	27
4. La renovación epitelial	28
5. Las funciones de las células epiteliales.....	29
6. El transporte a través del epitelio o transepitelial	29
Referencias	31
CAPÍTULO I.2. PRIMERA CAPA DE LA BARRERA INTESTINAL: EL MOCO Y LAS SUSTANCIAS ANTIMICROBIANAS	33
1. El moco	33
1.1. Las células caliciformes o goblet.....	33
1.2. Las mucinas	34
1.2.1. Estructura de las mucinas	34
1.2.2. Síntesis, secreción y degradación de las mucinas.....	36
1.2.3. Regulación de la síntesis y secreción de las mucinas	38

1.3. Organización del moco en el intestino.....	39
1.3.1. El moco en el intestino delgado	39
1.3.2. El moco en el intestino grueso	39
1.4. Funciones del moco.....	40
1.5. La microbiota y la formación del moco	42
1.6. Funciones de las mucinas transmembranales	43
1.7. Función inmunitaria de las células caliciformes	43
1.8. Estrategias de los microorganismos para burlar la capa de moco	44
2. Las sustancias antimicrobianas.....	45
2.1. Regulación de la secreción de las células Paneth.....	45
2.2. Tipos de sustancias antimicrobianas.....	47
2.3. Acciones y mecanismos de acción de las sustancias antimicrobianas	48
2.4. Las sustancias antimicrobianas, la microbiota comensal y el hospedador	50
2.5. Estrategias de los microorganismos para burlar las sustancias antimicrobianas.....	51
3. Los ácidos biliares	52
Referencias	53

CAPÍTULO I.3. EL EPITELIO INTESTINAL, LAS UNIONES OCLUYENTES Y LA BARRERA VASCULAR

1. El epitelio intestinal y sus funciones	57
1.1. Barrera física	57
1.2. Barrera inmunitaria	58
1.2.1. Capta y presenta los antígenos al sistema inmunitario	58
1.2.2. Reconocer los microorganismos mediante los receptores innatos PRRs.....	59
1.2.3. Detecta y elimina los parásitos	59
1.2.4. Secreta la SIgA	60
1.2.5. Secreción de péptidos	60
2. Las uniones ocluyentes.....	61
2.1. Estructura y modelos de las uniones ocluyentes.....	61
2.2. Las proteínas y el citoesqueleto de las uniones ocluyentes.....	63
2.3. Funciones de las uniones ocluyentes y su regulación	65
2.3.1. Función de barrera de permeabilidad.....	65
2.3.2. Barrera intramembrana o función de cerca.....	68
2.3.3. La regulación celular.....	69
2.4. Medida de la permeabilidad intestinal.....	69
2.5. Mecanismos de regulación de las uniones ocluyentes	70
2.6. Formación de las uniones ocluyentes.....	72
2.7. Modificantes de las uniones ocluyentes.....	74
2.7.1. Las citocinas y factores de crecimiento.....	74
2.7.2. Las hormonas y proteasas.....	75

2.7.3. El estrés y el nervio vago	76
2.7.4. Las sustancias antimicrobianas	77
2.7.5. Los microorganismos	77
2.7.6. La dieta	80
2.7.7. La zonulina	83
2.7.8. Otros factores exógenos	84
Conclusión	85
3. La barrera vascular intestinal	85
Referencias	85

PARTE II

TERCERA CAPA DE LA BARRERA INTESTINAL

CAPÍTULO II.1. LOS RECEPTORES DE LA INMUNIDAD INNATA:

LOS PRRs	95
1. Familias y ligandos de los PRRs.....	95
2. Localización de los PRRs	96
3. Acciones generales de los PRRs	97
4. Los receptores tipo Toll (TLRs).....	98
4.1. Localización y ligandos de los TLR	99
4.2. Mecanismos de acción de los TLRs y respuestas celulares.....	99
5. Los receptores NLRs y sus ligandos	101
5.1. Mecanismos de acción de los NLRs	102
6. Receptores lectina tipo C (RLCs)	104
7. Receptores de ácidos nucleicos citosólicos.....	106
7.1. Receptores de RNA citosólico o RLRs.....	106
7.2. Receptores citosólicos del DNA	108
8. ¿Cómo distingue el hospedador entre simbioses y patógenos?	109
Conclusión	111
Referencias	112

CAPÍTULO II.2. EL TEJIDO LINFOIDE INTESTINAL: CONSIDERACIONES

GENERALES	115
1. El tejido linfoide asociado al intestino o TLI	115
2. Componentes del TLI	116
3. Tejido linfoide organizado o secundario y los nódulos linfáticos secundarios	117
4. Las células captadoras de antígenos	119
4.1. Las células M	119
4.2. Las células dendríticas.....	121
4.3. Los macrófagos	121
5. Células presentadoras de antígenos	123
6. Los linfocitos o células t intestinales.....	124
7. Los linfocitos b intestinales.....	127

8. Los receptores de alojamiento y localización de los linfocitos en la mucosa intestinal	127
Referencias	129
CAPÍTULO II.3. LA IgA INTESTINAL	133
1. Estructura, isotipos y unión al antígeno de la IgA Intestinal	133
2. Secreción intestinal de la SIgA	136
3. La SIgA Natural.....	137
4. Inducción de la IgA y características de las células plasmáticas.....	138
5. Características de la respuesta IgA.....	141
6. La SIgA que recubre el microbioma intestinal	142
7. Acciones de la SIgA.....	142
7.1. La SIgA confina los microorganismos en la luz intestinal....	143
7.2. La SIgA y la homeostasis del microbioma intestinal	144
7.3. La SIgA, la inflamación y la celiaquía	145
7.4. Sinergia entre el sistema de defensa innato y la SIgA	145
8. La SIgA de la leche materna	146
Conclusión	148
Referencias	148
CAPÍTULO II.4. LOS LINFOCITOS INTRAEPITELIALES	151
1. Características generales	152
2. Subgrupos	153
3. Los LIEs naturales	154
4. Los LIEs inducidos.....	156
5. Distribución de los LIEs.....	157
Referencias	158
CAPÍTULO II.5. LAS CÉLULAS LINFOIDES INNATAS	161
1. Tipos, desarrollo y localización de las CLIs intestinales	161
2. Funciones de las CLIs.....	164
2.1. La defensa frente a los patógenos y el mantenimiento de la barrera intestinal	164
2.2. Las CLIs y el tejido linfoide	167
3. La microbiota, la dieta y las CLIs.....	169
Referencias	169

PARTE III

LA MICROBIOTA

CAPÍTULO III.1. LA MICROBIOTA INTESTINAL: COMPOSICIÓN, LOCALIZACIÓN Y ADQUISICIÓN.....	173
1. Composición del microbioma intestinal	174
2. Localización del microbioma en el tracto gastrointestinal	176
2.1. Motilidad, sustancias antimicrobianas y morfología intestinal	177

2.2. El oxígeno y los nutrientes sólidos	178
3. La microbiota a lo largo de la vida.....	179
3.1. Feto y neonato	179
3.2. Primeros años de vida	179
3.3. Preadolescencia, edad adulta y vejez	181
Referencias	182
CAPÍTULO III.2. BENEFICIOS QUE PROPORCIONA LA MICROBIOTA	
AL HOSPEDADOR	185
1. La microbiota intestinal y el desarrollo gastrointestinal	186
2. La microbiota como órgano metabólico.....	186
2.1. La microbiota y el metabolismo de los ácidos biliares primarios.....	187
2.2. El metabolismo microbiano del triptófano	189
2.3. Metabolismo microbiano de los carbohidratos complejos ...	190
2.4. Metabolismo microbiano de las proteínas.....	193
4. La microbiota y el sistema inmunitario	193
5. La microbiota y la resistencia a la colonización por intrusos.....	196
5.1. Mecanismos directos.....	197
5.1.1. Competir por los nutrientes y el espacio.....	197
5.1.2. Armas contra los extraños	198
5.2. Mecanismos indirectos	198
Referencias	199
CAPÍTULO III.3. FACTORES QUE MODIFICAN LA MICROBIOTA	
INTESTINAL. LA DISBIOSIS	203
1. Modificantes del microbioma intestinal.....	203
1.1. Factores externos.....	204
1.2. Factores internos.....	207
2. La manipulación terapéutica del microbioma	209
Referencias	210
CAPÍTULO III.4. EL EJE MICROBIOTA INTESTINAL-CEREBRO	
1. El eje microbiota intestinal-cerebro	215
2. La barrera hematoencefálica y el microbioma intestinal.....	218
3. Rutas aferentes del eje microbiota intestinal-cerebro.....	220
3.1. Las células enteroendocrinas (CEE)	221
3.2. Señalización por los metabolitos de la microbiota	222
3.3. Señalización inmunitaria	226
3.4. Señalización nerviosa: el nervio vago.....	227
4. Comunicación eferente cerebro-microbiota	229
4.1. Los ejes HAA, sistema nervioso simpático-médula adrenal (SNS-MA) y cerebro-mastocitos	229
4.2. La respuesta al estrés y la barrera intestinal	231
4.3. El nervio vago y la barrera intestinal	233
Conclusión	233
Referencias	233

PARTE IV**LA MICROBIOTA, LA BARRERA INTESTINAL Y LA SALUD**

1. El síndrome de intestino permeable (SIP)	242
2. La disbiosis como agente causal de la enfermedad	244
2.1. Estudios comparados del microbioma intestinal	244
2.2. Fenotipo de los animales axénicos	244
2.3. Los probióticos, prebióticos, trasplante fecal y los antibióticos en la enfermedad crónica	247
2.4. ¿Por qué la disbiosis afecta a la homeostasis del hospedador?	248
3. La permeabilidad de la barrera intestinal y la enfermedad	249
4. Estilo de vida postindustrial, la barrera intestinal, el microbiona y la salud	250
4.1. Estilo de vida y el microbioma intestinal en los primeros años de vida	251
4.2. La dieta occidental, la barrera intestinal y el microbioma..	253
4.3. El estrés y el ejercicio intenso.....	253
4.4. El envejecimiento y otras actuaciones de la vida moderna	255
4.5. La vida moderna y el desarrollo del hospedador	255
5. El nervio vago y la enfermedad.....	257
Referencias	259
Conclusión	277

Prólogo

La microbiota, microflora o flora normal es el conjunto de microorganismos que coloniza las superficies de nuestro cuerpo expuestas al exterior; se estima que su número es similar al de células de nuestro cuerpo. A lo largo de millones de años de coevolución, hemos generado con la microbiota una relación de mutuo beneficio, en la que esta se ha hecho imprescindible para el buen funcionamiento de nuestro organismo. De hecho, muy probablemente, el ser humano como hoy lo conocemos no existiría sin ella. El buen entendimiento con la microbiota no significa que la entrada de sus componentes a nuestro organismo sea siempre inocua; al contrario, puede provocar enfermedad e incluso la muerte.

La superficie intestinal es una de las más extensas y “contaminadas” de nuestro cuerpo, al albergar como el 70% de la microbiota y estar en contacto con unas 60 toneladas de comida, acompañada de patógenos, a lo largo de una vida media. Todo ello supone para el intestino una enorme y continua carga de agentes proinflamatorios que, si alcanzan el torrente circulatorio, generarán enfermedad. La barrera intestinal los mantiene en el intestino y un componente esencial de ella es el epitelio (una capa de células unidas entre sí) con sus uniones ocluyentes, que a modo de solería tapiza la superficie externa de la pared del intestino, siendo las células las losas y las uniones ocluyentes el material que sella las ranuras entre ellas. En condiciones fisiológicas, estas uniones no permiten el paso de los microorganismos o sus componentes, pero su apertura desregulada sí lo hace.

El epitelio, demasiado endeble para formar una barrera eficaz, está reforzado por diversas estructuras, que sucesivamente obstaculizan la penetración de los agentes nocivos intestinales y en conjunto forman la barrera intestinal. Por encima del epitelio está la primera capa de vigilancia, constituida por secreciones epiteliales (el moco y las sustancias antimicrobianas) y la propia microbiota, que ofrece resistencia a la colonización intestinal por

microorganismos foráneos. La segunda la forma el epitelio y la tercera el tejido linfoide intestinal, componente que, neutralizando los agentes nocivos que atravesaron el epitelio, evita su diseminación por todo el organismo, siempre y cuando la entrada de invasores no supere la defensa inmunitaria.

¿Por qué una monografía sobre la microbiota y la barrera intestinal? La motivación surgió al descubrir la existencia de una extensa información bibliográfica que relaciona la apertura desregulada de las uniones ocluyentes con el desarrollo de enfermedades crónicas, como la diabetes *mellitus* 1, el Alzheimer, el Parkinson, la esclerosis múltiple, etc. Todas ellas destacan por sus efectos sobre nuestro organismo, prevalencia e impacto social. Uno de los factores que controla la apertura de las uniones ocluyentes es la microbiota. Si abundante es la bibliografía que relaciona las uniones ocluyentes con la enfermedad crónica, todavía lo es más y continúa en aumento, la que relaciona la microbiota insana o disbiótica con la desregulación de las uniones ocluyentes y el desarrollo de las enfermedades ya mencionadas, habiéndose observado la secuencia temporal: disbiosis- uniones ocluyentes desreguladas-enfermedad. Estas observaciones me fascinaron y consideré relevante el compilarlas en una monografía, junto con una recopilación de la información disponible sobre la organización y funcionamiento de la barrera intestinal. La obra no busca ser una exposición exhaustiva de la barrera y microbiota intestinal, más bien ofrece una breve visión de su complejidad, relación entre ambos y cómo influyen en nuestra salud y enfermedad.

El volumen comienza con el listado de siglas y el resto se ha dividido en cuatro apartados. El primero estudia la barrera intestinal y consta de tres capítulos, uno introductorio (I.1) y los dos siguientes estudian las barreras formadas por las secreciones epiteliales (capítulo I.2) y el epitelio en sí (capítulo I.3), haciendo hincapié en las uniones ocluyentes y los factores que las modifican. El apartado II aborda el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal e incluye cinco capítulos, que estudian los receptores que detectan los microorganismos e inician las respuestas a ellos de la barrera intestinal (II.1); los componentes y organización del tejido linfoide intestinal (II.2); la inmunoglobulina A intestinal (II.3); los linfocitos intraepiteliales (II.4), y las células linfoides innatas (II.5). El apartado III incluye 4 capítulos dedicados a la microbiota, comenzando con su composición, distribución y adquisición (III.1), los beneficios que nos proporciona (III.2), los factores que la modifican (III.3) y su comunicación con el cerebro (III.4). En el último apartado (IV) se recogen observaciones que relacionan las actuaciones de la vida moderna que desestructuran la barrera y microbiota intestinal con el aumento en la incidencia de las enfermedades crónicas. Cada capítulo se acompaña de la bibliografía, si bien la indicada es muy inferior a la existente. Para facilitar su consulta se ha organizado por apartados, aunque una misma referencia puede haber sido utilizada en más de un capítulo. Su mención en el texto se acompaña del apartado en el que se encuentra. Algunas citas carecen de DOI por ser antiguas o ser novedades científicas no publicadas como artículos.

Siglas

5-HT, serotonina o 5-hidroxi-triptamina
AB, ácidos biliares
AB2º, ácidos biliares secundarios
AC, ácido cólico
ACD, dominio ácido transactivador
ACDC, ácido quenodexosicólico
Ach, acetilcolina
ACTH, adrenocorticotropina
ADC, ácido deoxicólico
AG, ácidos grasos
Ag, antígeno
AGCC, ácidos grasos de cadena corta
AGMI, ácidos grasos monoinsaturados
AGR, anterior gradient protein 2 homologue
AID, deaminasa de citidina inducida por activación
AIM2, ausente en melanoma
ALC, ácido litocólico
APRIL, ligando A inductor de la proliferación
AR, ácido retinoico
ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain
BAFF, factor activador de la célula B
BHE, barrera hematoencefálica
C, colonocitos
CAR, receptor del adenovirus Coxsackie
CARD, dominios de reclutamiento y activación de caspasas
CC-CXC, quimiocinas
CC, célula caliciforme
CCK, colecistocinina

CCL, quimiocina
CCR, receptor de quimiocina
CD, células dendríticas
CD1d, cúmulo de diferenciación
CEE, células entero-endocrinas y enterocromafínicas
CFTR, canal de Cl⁻ y bicarbonato
cfu, unidad formadora de colonias
cGAS, sintasa de cGMP-AMP
cGMP-AMP; c-di-GMP (3–5-diguanylate) y c-di-AMP (3–5 diadenylate)
CK, Cys-rich [cystin-rich]/CK [Cystin-Knot]
CLCA1, regulador 1 del canal de cloruro activado por el Ca²⁺
CLI, células linfoides innatas
RLCs, receptores lectina tipo C
CM, células M
CNK, cinasa supresora de Raf-1
CP, células plasmáticas
CPA, célula presentadora de antígenos
CPh, células Paneth
CRF, factor liberador de corticotropina o corticoliberina
cs, cadena sencilla
CX-CL, quimiocinas
DA, dopamina
dc, doble cadena
DHA, deacetilasas de histonas
DM1, diabetes *mellitus* tipo 1
DNA, ácido desoxirribonucleico
cs y dc, ácido nucleico de una o doble cadena
E, enterocitos
EGF, factor de crecimiento epidermal
EGFR, receptor del factor de crecimiento epidermal
ELA, esclerosis lateral amiotrófica
eomes, eomesodermina
ERK, cinasa regulada por señales extracelulares
ESAM, molécula de adhesión de la célula endotelial
FA, fosfatasa alcalina
FC3, factor de complemento C3
FCN, factor de crecimiento nervioso
Fcgbp, proteína que se une al segmento Fc de la Ig
FGF, factor de crecimiento fibroblástico
Fgl-2, proteína 2 parecida al fibrinógeno
FI2, factor de iniciación 2
FLA, folículos infoides aislados
FNDC, factor neurotrófico derivado del cerebro
Foxo4, factor de regulación
Foxp3, factor de regulación
FT3, factor trébol 3
GDNF, factor neurotrófico derivado de células gliales

GI, gastrointestinal
GLP-1, péptido 1 parecido al glucagón
GLP2, péptido 2 parecido al glucagón
GM-CSF, factor estimulante de la colonia granulocitos-macrófagos
GPR15, receptor ligado a proteína G
GZ16, proteína de los gránulos de zimógeno 16
HAA, eje hipotálamo- adenohipófisis-adrenes
HMS, hipermutación somática
HSB, hidrolasa de sales biliares
HSP, proteína de choque térmico
5-HTR, receptor de la 5-HT o serotonina
ICAM, molécula de adhesión intercelular
IFN, interferón
IL, interleucina o citocina
iNOS, sintasa de óxido nítrico inducida
IRAK-M, pseudocinasa asociada al receptor de interleucina I
IRAKs, cinasas asociadas con el receptor de la IL-1
IRF, factor de reguladores del interferón
ITAM, motivo activador basado en tirosina
JAM, molécula de adhesión de las uniones
JNK, c-Jun N- cinasa
KGF, factor 3 de crecimiento de queratinocito
KSR1, supresor de la cinasa de Raf-1
L, leucotrieno
LAG-3, proteína de membrana activadora de linfocitos-3
LFA1, Molécula-1 asociada a la función leucocitaria
LFas, ligando del receptor Fas
LGP2, laboratorio de Genética y Fisiología 2
LP, lámina propia
LPS, lipopolisacárido
LSP1, proteína 1 específica de linfocitos
Lypd8, dominio LY6/PLAUR que contiene 8
MADCAM1, molécula de adhesión mucosal
MAL, proteína adaptadora parecida a MyD88
MAPK, proteínas cinasas activadas por mitógenos
MARVELD2 y D3, dominio 2 y 3 de la proteína MARVEL
MAV, proteína de señalización mitocondrial antiviral
MB, microbiota
MDA5, gen 5 asociado con la diferenciación del melanoma
MDP, muramil dipéptido
M ϕ , macrófagos
MG, microglía
MHC I y II: complejos mayores de histocompatibilidad y el II
MICA y MICB, proteínas transmembranales con secuencias que se parecen a las MHCI
MLCK, cinasa de la cadena ligera de miosina
MO, microorganismos

MyD88, proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88
NA, noradrenalina
NC, núcleo coeruleus
NF- κ B, factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de células B activadas
NFAT, factor nuclear de células T activadas
NFG, factor de crecimiento nervioso
NFG, factor de crecimiento nervioso
NKG2A, receptor de las células asesinas inhibidor grupo 2
NKG2D, receptor de las células asesinas activador grupo 2
NLM, nódulos linfáticos mesentéricos
NLRs, Receptores parecidos a los NODs
NP, neurópodos
NTS, núcleo del tracto solitario
NV, nervio vago
OAS, 2-5-oligoadenilato sintetasa inducible por IFN
PAR2, receptor activado por proteasas
PC, policístico
PChIL, precursor de células linfoides innatas
PG2, prostaglandina E2
PGD2, prostaglandina D2
PGN, peptidoglucano
PKR, proteína cinasa de serina/treonina que responde al dcRNA
PLA, polisacárido A
Pol-III, RNA polimerase III dependiente del DNA
PPAR α , receptor activado por los proliferadores de los peroxisomas
PS, parasimpático
PU.1, factor de transcripción
PXR, receptor nuclear X de pregnano
Pyrin, dominio de pirina
PYY, péptido YY
QM, quilomicrones
RCT, receptor de la célula T
RHA, receptor nuclear del hidrocarburo de arilo
RE, retículo endoplasmático
RegIII proteína III regeneradora derivada del islote
RELM β , proteína β parecida a la resistina
RER, retículo endoplasmático rugoso
RFCE, receptor del factor de crecimiento epitelial
RFX, receptor nuclear farnexoide X
RHS, respuesta de choque térmico citoprotectora
RIG-I, gen I inducible por ácido retinoico
Rip2K, cinasa 2 de serina/treonina que interactúa con el receptor
RLR, receptores parecidos a RIG
RNK, receptor de células asesinas naturales
RNA, ácido ribonucleico
RNAm, RNA mensajero

ROR γ t, factor de transcripción
ROS, especies reactivas de oxígeno
RpIg, receptor de las Igs poliméricas
SAM, sustancias antimicrobianas
SEA, proteína del esperma de la estrella de mar
sFLA2, fosfolipasa A2 secretada
SGLT1, cotransportador Na⁺/glucosa 1
SIgA, inmunoglobulina A intestinal
SII, sistema inmunitario intestinal
SIP-CP, síndrome de intestino permeable-cerebro permeable
SIP, síndrome de intestino permeable
SMAD, traductores de la señalización del TGF β
SNA, sistema nervioso autónomo
SNC, sistema nervioso central
SNE, sistema nervioso entérico
SNPS, sistema nervioso parasimpático
SNS sistema nervioso simpático
SNS-MA, eje sistema nervioso simpático-médula adrenal
STING, proteína estimuladora de genes que codifican interferón
Syk, cinasa de tirosina del bazo
T-bet, factor de transcripción
TBK1, cinasa de serina/treonina
Tc, células T citotóxicas
TCD4, linfocitos T CD4
TEK, quimiocina tímica
Tfh, células T cooperadora folicular
TGF β , factor de crecimiento tisular transformante
Th, célula T cooperadora
TIR8, miembro de la familia de receptores de IL-1
TIRAP, proteína adaptadora con el dominio TIR
TLI, tejido linfoide intestinal
TL1A, citocina 1 A parecida al factor de necrosis tumoral
TLR, receptores tipo Toll
TNF α , factor de necrosis tumoral α
Tollip, proteína que interacciona con los receptores TOL
TRAM, molécula adaptadora relacionada con TRIF
Treg, células T reguladoras
TRIF, TIR domain-containing adaptor-inducing IFN- β
TSLP, linfopoyetina del estroma tímico
Ucn, urocortina
UO, uniones ocluyentes
VIP, polipéptido vaso intestinal
VNTR, número variable de las repeticiones PTS
VWD y VWC, secuencias homólogas al factor D y C de von Willebrand,
respectivamente
YY, péptido YY

PARTE I
CONSIDERACIONES GENERALES,
PRIMERA Y SEGUNDA CAPA
DE LA BARRERA INTESTINAL

Capítulo I.1

La barrera intestinal: consideraciones generales

El sistema gastrointestinal se desarrolló para nutrir nuestro organismo, función que requiere una gran superficie de contacto con el alimento, siendo la intestinal una de las mayores de nuestro organismo. No hay consenso respecto a su extensión en ser humano adulto: en los trabajos de investigación se dan valores entre 250 y 400 m², pero estimaciones más recientes la reduce a 30-40 m², de los que el 95 % pertenecen al intestino delgado. Esta gran superficie asegura nuestra nutrición, pero supone una enorme extensión para la entrada a nuestro medio interno de los microorganismos, sus componentes y toxinas que acompañan a la comida: unas 60 toneladas de comida pasan por el tubo digestivo a lo largo de una vida media. A esto hay que añadir que alrededor de 10¹³ microorganismos habitan el intestino, formando la comunidad ecológica denominada microbiota o flora intestinal. La microbiota o microbioma representa una continua amenaza antigénica con potencial de producir inflamación, situación que no se desencadena mientras el microbioma o sus componentes permanezcan en la luz intestinal: es su paso al medio interno lo que puede generar respuestas inmunitarias exageradas con consecuencias indeseables.

El epitelio intestinal lleva a cabo la nutrición de nuestro organismo, pero es demasiado «endebles» para lidiar con la enorme carga antigénica intestinal, por lo que ha sido reforzado con diversos elementos que en conjunto constituyen la *Barrera intestinal*. La obra hace referencia a la función de defensa de la barrera intestinal.

En este capítulo se describen, a modo de introducción, los componentes de la barrera intestinal y la renovación epitelial. También se indican someramente las vías y mecanismos por las que los sustratos y el agua atraviesan el epitelio. La función nutritiva de la barrera intestinal no es objeto de la obra.

1. COMPONENTES DE LA BARRERA INTESTINAL

La barrera intestinal incluye elementos físicos, bioquímicos e inmunitarios generados por el epitelio y el sistema inmunitario asociado al intestino, que se organizan formando un sistema multicapas (Figura I.1.1). La primera capa de vigilancia con la que se encuentran los microorganismos es el moco junto con las sustancias antimicrobianas (SAM) secretadas por el epitelio, las sales biliares, la SIgA y el microbioma que alberga. La siguiente la forman el epitelio con sus uniones ocluyentes (UO), los linfocitos T intraepiteliales (LIE) y las células dendríticas (CD), que extienden sus prolongaciones (dendritas) hacia la luz intestinal. La tercera capa la constituye el tejido linfoide asociado al intestino (TLI) y localizado en la lámina propia. Las uniones ocluyentes impiden el paso de partículas mayores que 20 kDa y la degradación endosomal el paso transcelular de macropartículas. A pesar de que el microbioma representa una amenaza para nuestra salud, paradójicamente, se le considera parte de la barrera intestinal por contribuir a mantener su integridad y por tanto a su confinamiento en el medio intestinal, y proporcionar resistencia a la colonización intestinal por microorganismos intrusos.

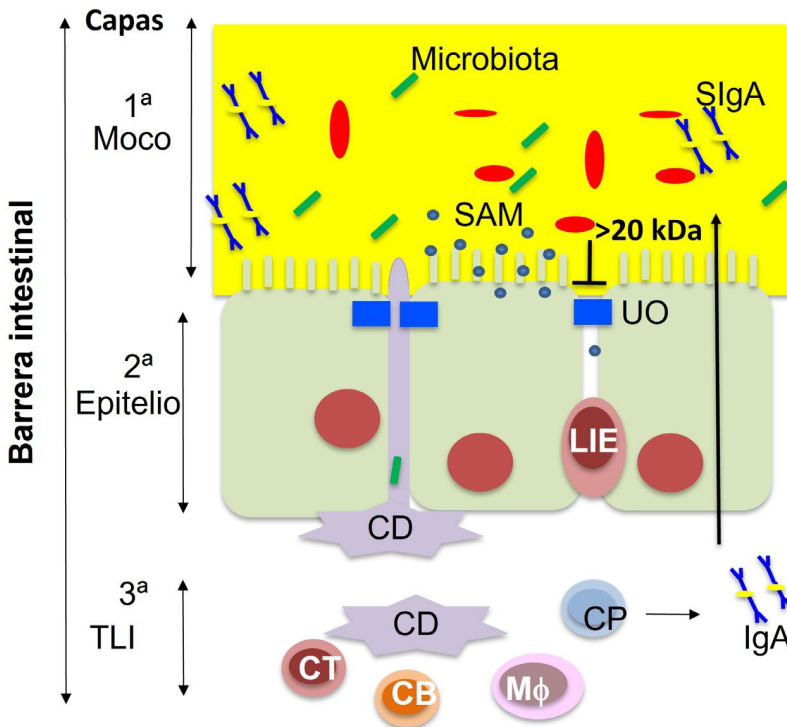


Figura I.1.1. Capas de la barrera intestinal (véase apartado de SIGLAS)
(basada en la de Yu L. C.-H. y col., 2012)

Además de sus funciones de nutrición y defensa, la barrera intestinal discrimina entre los microorganismos nocivos y saludables, permite la convivencia de la microbiota y el hospedador y organiza la tolerancia inmunitaria. La relevancia de cada mecanismo varía según la edad y los factores ambientales (Figura I.1.2).

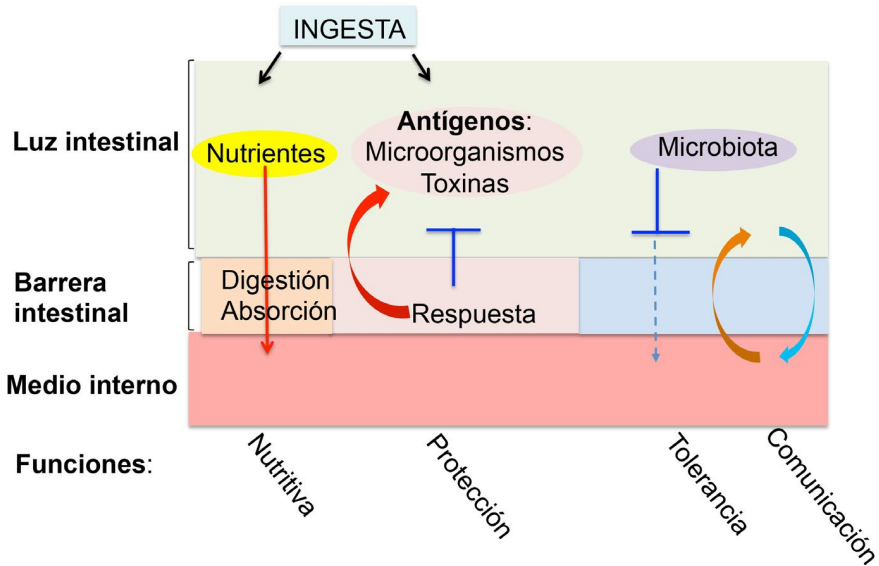


Figura I.1.2. Funciones de la barrera intestinal. Antígeno es cualquier sustancia que interacciona con el sistema inmunitario. Flecha punteada indica el paso de pequeñas cantidades de componentes microbianos

Por debajo del epitelio están los vasos del sistema circulatorio (sanguíneo y linfático), cuyo endotelio forma la barrera vascular, barrera que obstaculiza la diseminación sistémica de los microorganismos que atravesaron el epitelio y llegaron a la lámina propia. La motilidad intestinal impide el estancamiento y excesivo crecimiento de los microorganismos intestinales.

2. MORFOLOGÍA DEL INTESTINO DELGADO Y GRUESO

La pared del intestino la forman distintas capas tisulares, que de fuera adentro son: la mucosa, la submucosa, la muscular y la serosa. La mucosa incluye el epitelio intestinal, la lámina propia y una fina capa de músculo liso, siendo el epitelio la capa más externa y, por tanto, la que contacta con el contenido luminal (Figura I.1.3).

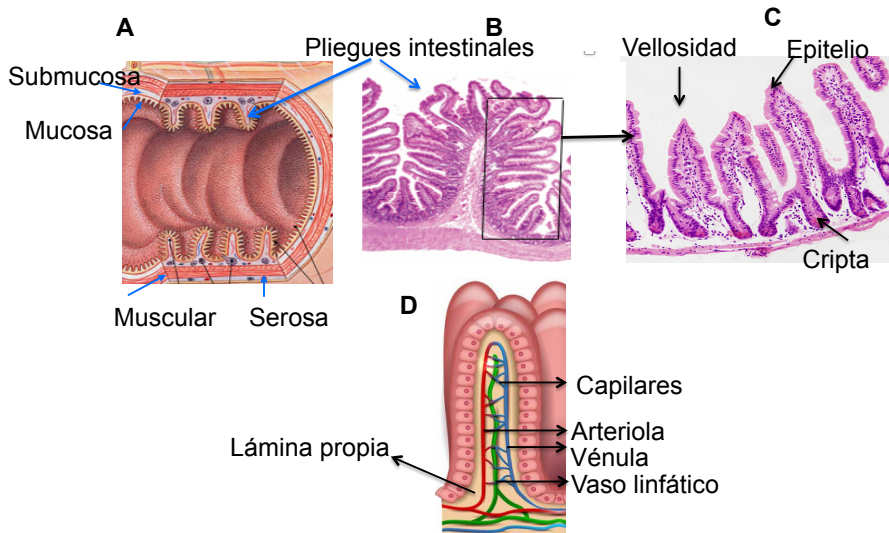


Figura I.1.3. Morfología del intestino delgado. A, corte longitudinal. B, pliegues intestinales (pliegues circulares, válvulas de Kerckring, válvulas conniventes o plicae circular). C, en cada pliegue, la mucosa emite grandes evaginaciones llamadas vellosidades, en cuya base hay invaginaciones o criptas de Lieberkühn. D, circulación sanguínea y linfática de la vellosidad. Lámina propia es el tejido que rellena la vellosidad

3. MORFOLOGÍA DEL EPITELIO INTESTINAL

El epitelio intestinal es una capa de células (epitelio simple) que desempeña dos funciones esenciales para nuestro organismo: nutrir y proteger. El del intestino delgado tiene cuatro tipos principales de células diferenciadas (enterocitos, caliciformes, enteroendocrinas y Paneth) (Figura I.1.4) y el del grueso tres (colonocitos, caliciformes y enteroendocrinas); ambas regiones intestinales tienen células madre en sus criptas. Otros tipos de células epiteliales del intestino delgado son las M y las mechón. En la membrana de las células se distinguen dos zonas o membranas: la apical que mira a la luz intestinal y la basolateral, separadas por las uniones ocluyentes (ver más adelante).

Los enterocitos (el 90 % de las células epiteliales) son células columnares de unos 20 μm de altura, cuya membrana apical emite multitud de evaginaciones a modo de dedo de guante, denominadas microvellosidades, y la basolateral es lisa, lo que se denomina polaridad morfológica. También poseen polaridad funcional por diferir ambas membranas en su composición proteica y lipídica. Los colonocitos que tapizan la superficie del colon poseen polaridad funcional, pero apenas tienen microvellosidades.

Los pliegues de la mucosa intestinal, las vellosidades y las microvellosidades van sucesivamente aumentando la superficie intestinal, para así realizar la función nutritiva.

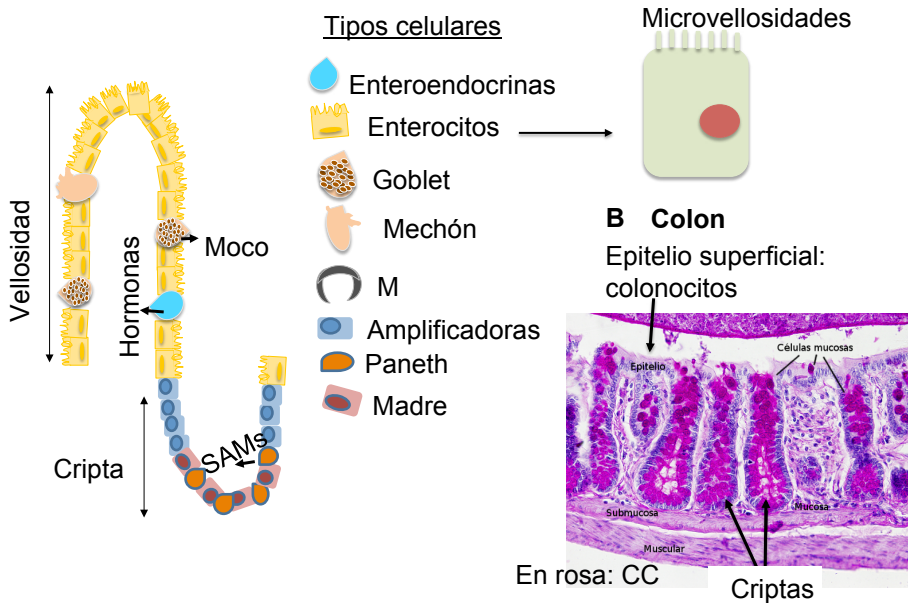


Figura I.1.4. Tipos celulares del epitelio intestinal. A, vellosidades y criptas del intestino delgado. B, corte de la mucosa del intestino grueso que muestra el epitelio superficial formado por los colonocitos y las criptas tapizadas por células caliciformes (CC) y enteroendocrinas. El colon carece de vellosidades

3.1. Uniones intercelulares

La formación de un epitelio requiere la unión de las células entre sí, mediante las uniones intercelulares, y con la membrana basal (estructura formada de matriz extracelular y localizada en la base del epitelio). Cada unión consta de: i) proteínas transmembranales, cuyos dominios extracelulares interactúan con los de la célula contigua o con la matriz extracelular, ii) la placa citosólica, formada por proteínas adaptadoras que conectan el dominio intracelular de las proteínas transmembranales con el citoesqueleto, y iii) el citoesqueleto. Las proteínas de la placa reclutan diferentes proteínas que regulan tanto el ensamblaje y función de las uniones como el comportamiento y función celular.

El epitelio intestinal tiene tres tipos de uniones intercelulares localizadas en la parte más apical de la membrana lateral: las ocluyentes, las adherentes y los desmosomas; las dos primeras forman el «complejo apical» (Figura I.1.5). Las tres uniones se diferencian en sus proteínas transmembranales y de la placa y en el tipo de citoesqueleto con el que interactúan: las del complejo apical lo hacen con los filamentos de actina (F-actina) y los desmosomas con los intermedios. Las uniones adherentes y los desmosomas son puntuales y confieren unión mecánica, mientras que las uniones ocluyentes rodean todas y cada una de las células, como el plástico de

un paquete de latas de cerveza, y controlan la permeabilidad epitelial. Otro tipo de uniones intercelulares son las comunicantes, morfológica y funcionalmente diferentes a las anteriores y cuyas proteínas forman poros que permiten el paso de pequeñas moléculas (iones, AMPc, etc.) de una a otra célula, pero no son necesarias para estructurar el epitelio.

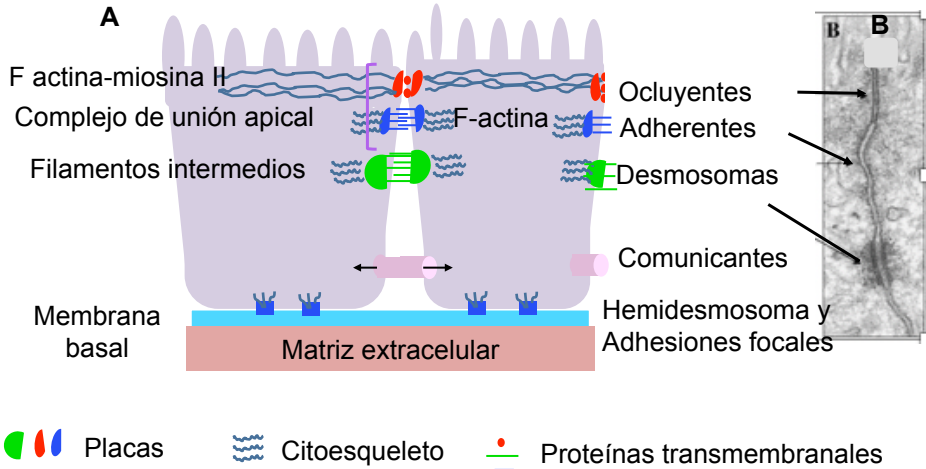
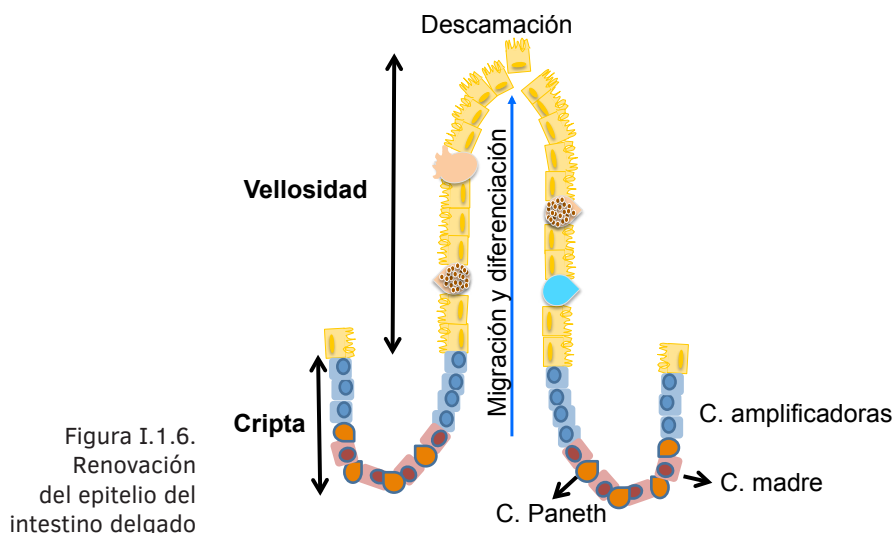


Figura I.1.5. Uniones entre las células epiteliales y con la matriz extracelular. A, esquema. B, las uniones intercelulares vistas al microscopio electrónico

4. LA RENOVACIÓN EPITELIAL

El epitelio intestinal está sometido a factores abrasivos que con el tiempo podrían dañarlo y a componentes del contenido luminal con potencial patogénico (inducir el desarrollo de tumores, por ejemplo), ambos incompatibles con la vida. El epitelio se defiende de estas agresiones mediante su continua renovación a partir de las células madre (Figura I.1.6), renovación regulada por una compleja red de vías de señalización.

Las células madre se localizan en las criptas y en el intestino delgado generan las células amplificadoras que son las precursoras de todos los tipos celulares del epitelio. Salvo las Paneth, las células hijas se diferencian en los tipos celulares mencionados con forme migran a lo largo de la vellosidad y al llegar a la punta de esta mueren por apoptosis o por anikis (apoptosis inducida por la falta de contacto entre la célula y la matriz extracelular), exfoliándose a la luz intestinal. Según el modelo propuesto para la localización de las células madre, las Paneth migrarían al fondo de la cripta o se quedarían donde se generaron. Lo primero ocurriría en el modelo «fl4» que coloca a las células madre en la posición 4, es decir, a la mitad de la cripta contando desde la base. El modelo aceptado en la actualidad coloca las células madre en la base de las criptas, entre las Paneth



(Figura I.1.6). La renovación epitelial dura de 3 a 6 días en el intestino delgado y algo menos en el colon, mientras que la vida media de las células Paneth es de unos 20 días.

5. LAS FUNCIONES DE LAS CÉLULAS EPITELIALES

Las distintas células del epitelio ejercen funciones diferentes. Los *enterocitos* realizan las últimas etapas de la digestión de los nutrientes y los transporta al espacio subepitelial, para luego pasar al sistema circulatorio (sangre y linfa). A este movimiento neto transepitelial de solutos y agua desde la luz intestinal al medio interno se denomina *absorción* y al de dirección opuesta *secreción*. Los *colonocitos* absorben algunos nutrientes, agua e iones. Enterocitos y colonocitos producen sustancias antimicrobianas y citocinas. La principal función de las *células caliciformes* es sintetizar y secretar los componentes del moco. Las *Paneth* tienen doble función: secretan sustancias antimicrobianas y son tróficas para las células madre que rodean. Las *células enteroendocrinas* producen gran variedad de péptidos que regulan la motilidad intestinal, el apetito, el metabolismo y la barrera intestinal. Las células *M* están especializadas en la captación de antígenos y las *mechón* (células quimiosensibles) nos defienden de los parásitos, como los helmintos.

6. EL TRANSPORTE A TRAVÉS DEL EPITELIO O TRANSEPITELIAL

Los solutos y el agua atraviesan el epitelio por dos rutas: a través de las células (transcelular) y entre ellas (paracelular) (Figura I.1.7). El movimiento

por la *ruta paracelular* es pasivo (no requiere energía), su dirección la determina el gradiente transepitelial químico, eléctrico o electroquímico del soluto y es mucho menos selectivo que el transcelular. Las uniones ocluyentes regulan este movimiento y seleccionan las moléculas a pasar por el tamaño y la carga. En condiciones fisiológicas, las bacterias y partículas mayores que 20 kDa no pueden atravesar las uniones ocluyentes.

LUZ INTESTINAL

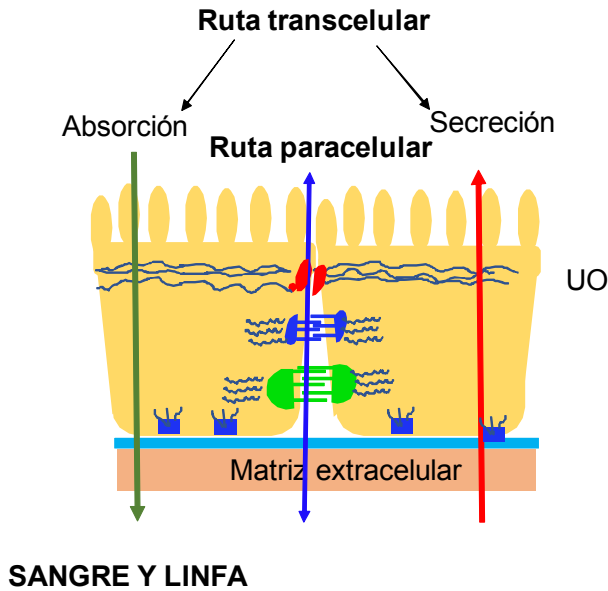


Figura I.1.7. Rutas epiteliales para el paso de solutos y agua. UO, uniones ocluyentes

La *ruta transcelular* requiere el paso de los sustratos por las dos membranas celulares: la apical y la basolateral. Las sustancias hidrosolubles de pequeño tamaño las atraviesan utilizando dos diferentes proteínas transmembranales o permeasas: una en cada membrana (polaridad funcional). Este transporte puede ser activo (con gasto de ATP) o pasivo (sin gasto de ATP). En el transporte activo transcelular el sustrato se acumula en el interior de la célula mediante un sistema de transporte activo en una de las membranas y luego abandona la célula por la otra membrana mediante una permeasa que no requiere energía. Las moléculas de gran tamaño atraviesan el epitelio por transcitosis (Figura I.1.8).

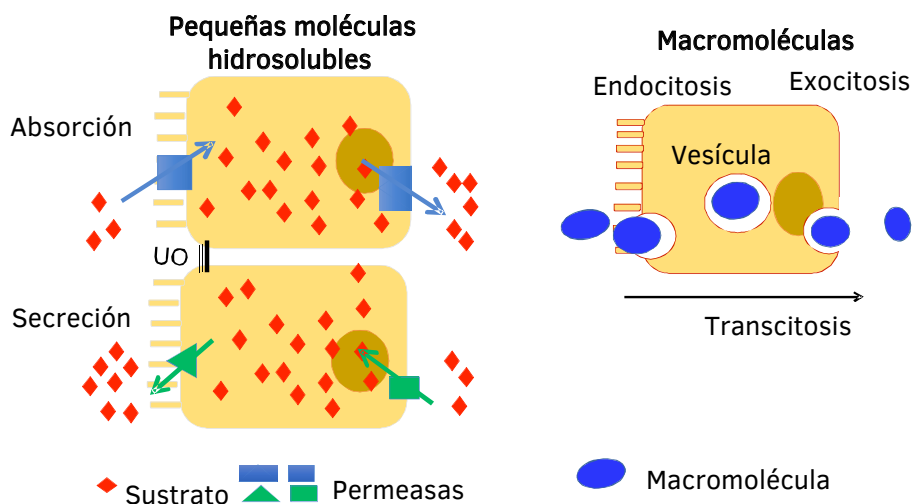


Figura I.1.8. Transporte transepitelial de pequeñas y grandes moléculas

REFERENCIAS

- Creamer, B.; Shorter, R. G. y Bamforth, J. (1961): «The turnover and shedding of epithelial cells. Part I: The turnover in the gastro-intestinal tract». *Gut*, 2, 110. DOI: 10.1136/gut.2.2.110.
- Fandriks, L. (2017): «Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview». *Journal of Internal Medicine*, 281, 319-336. DOI: 10.1111/joim.12584.
- van der Flier, L. G. y Clevers, H. (2009): «Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium». *Annual Review of Physiology*, 71, 241-260. DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163145.
- Wells, J. M. y col. (2017): «Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers». *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*, 312, G171-G193. DOI:10.1152/ajpgi.00048.2015.
- Yu, L. C.-H. y col. (2012): «Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: from physiology to pathology». *World Journal of Gastrointestinal. Pathophysiology*, 3, 27-43. DOI: 10.4291/wjgp.v3.i1.27.

MARÍA ANUNCIACIÓN ANA ILUNDÁIN LARRAÑETA nació en Huarte (Navarra) en 1950. Se licenció y doctoró en Ciencias (sección Biología) en la Universidad de Navarra en 1973 y 1977, respectivamente. Posteriormente, amplió sus estudios en el King's College (Universidad de Londres), donde impartió docencia práctica de Fisiología y de cuya residencia de estudiantes fue subdirectora. Asimismo, realizó estancias de investigación en el Instituto de Fisiología Animal de Cambridge (Gran Bretaña). Inició su labor docente e investigadora en el Departamento de Fisiología Animal de la Universidad de Navarra, actividad que continuó después en el de Fisiología Animal de la Facultad de Biología de la Universidad de Salamanca. En 1984 se trasladó a la Universidad de Sevilla, institución en la que ha desarrollado la mayor parte de su actividad académica. Ha sido miembro de diversas sociedades científicas, entre ellas, de The Physiological Society (Gran Bretaña) y de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas (SECF); ha colaborado en la organización de congresos y simposios de ámbito nacional e internacional y ha formado parte del comité editorial del *Journal of Physiology and Biochemistry* y de la revista de la SECF. De su carrera profesional también destaca el haber sido miembro de comisiones evaluadoras del profesorado universitario y de la comisión encargada de la elaboración del examen de Biólogos Internos Residentes (BIR) durante más de veinte años. Cuenta con una extensa producción científica, avalada por la obtención de varios reconocimientos académicos, entre ellos los Premios Fama y Antonio Gallego, otorgados, respectivamente, por la Universidad de Sevilla y la SECF.

Todos somos testigos del incremento en la incidencia de las enfermedades intestinales y no intestinales en los últimos cuarenta años, particularmente de la obesidad, las alergias alimenticias y ambientales, las autoinmunes (esclerosis múltiple y la diabetes mellitus tipo I), las neurodegenerativas (Alzheimer y Parkinson), las psiquiátricas (depresión y autismo), etc. Estas patologías tienen en común el hecho de ser crónicas y multifactoriales. Su aumento ha sido tan rápido que es difícil atribuirlos a factores genéticos; las observaciones apuntan más bien a los cambios en el estilo de vida inducidos por la revolución industrial (dietas inadecuadas, sustitución de la lactancia materna por la de leche artificial y del parto natural por la cesárea, uso y abuso de antibióticos, etc.), que están alterando las poblaciones microbianas (microbiota) de nuestro intestino y el funcionamiento de la barrera intestinal. A lo largo de esta obra se analizan los componentes y funciones de esta barrera y microbioma intestinal, así como los factores que los modifican, incluidos los provocados por el estilo de vida actual. Con ella también se pretende fomentar un buen estado de salud en todas sus manifestaciones.