

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Efecto patológico de las alteraciones estructurales
en la barrera intestinal

Pathological effect of structural alterations in the
intestinal barrier

Autor/a: Paula Calle Ruiz

Director/es: Iñigo Casafont Parra
Víctor Jacinto Ovejero Gómez

Santander, Junio 2024

ÍNDICE

1.	RESUMEN	5
1.1.	GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	6
2.	OBJETIVOS.....	7
3.	METODOLOGÍA.....	7
4.	INTRODUCCIÓN.....	8
4.1.	ANATOMIA DEL INTESTINO.....	8
4.2.	ANATOMIA DE LA BARRERA INTESTINAL.....	10
A)	ELEMENTOS EXTRACELULARES.....	10
B)	ELEMENTOS CELULARES.....	10
➤	Funciones de las células epiteliales intestinales.....	15
C)	UNIONES INTESTINALES.....	17
D)	SISTEMA INMUNOLÓGICO.....	24
E)	MICROBIOTA.....	29
4.3.	ENFERMEDADES DE LA BARRERA INTESTINAL.....	31
A)	EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES (EII).....	31
B)	EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA.....	32
5.	RESULTADOS DE LAS ENFERMEDADES CON AFECTACION DE LA BARRERA INTESTINAL.....	33
5.1.	PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES DE LA BARRERA INTESTINAL.....	33
A)	ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII).....	33
➤	Vías de afectación en la patogenia de las EII.....	34
❖	Afectación en los elementos estructurales.....	35
❖	Afectación del sistema inmune (SI).....	37
B)	LA ENFERMEDAD CELIACA.....	41
❖	Papel de la vía de la zonulina en la enfermedad celiaca.....	42
❖	Papel del Sistema inmune en la patogénesis de la enfermedad celiaca.....	44
C)	AFECTACIÓN DE LA BARRERA INTESTINAL EN LAS INFECCIONES BACTERIANAS....	47
5.2.	PAPEL DE LA MICROBIOTA EN ENFERMEDAD DE LA BARRERA INTESTINAL.....	49
5.3.	DATOS HISTOLOGICOS DE LAS ENFERMEDADES DE LA BARRERA INTESTINAL.....	50
A)	HISTOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES (EII).....	50
B)	HISTOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA.....	53
6.	TABLA RESUMEN.....	54
7.	DISCUSIÓN.....	55

8.	CONCLUSIONES	56
9.	AGRADECIMIENTOS.....	56
10.	BILBIOGRAFIA.....	58

EFFECTO PATOLÓGICO DE LAS ALTERACIONES ESTRUCTURALES EN LA BARRERA INTESTINAL

1. RESUMEN

La barrera intestinal es una entidad estructural y funcional en la que participan elementos endoluminales y parietales a modo de barrera mecánica e inmunológica con el fin de regular la homeostasis con respecto al medio exterior. Se ha realizado una revisión de los elementos celulares más importantes implicados como son los enterocitos, células M o el tejido linfoide asociado a la mucosa, así como la microbiota y su interacción funcional. Se resalta la relevancia de la integridad física de la barrera celular denotando la influencia de las uniones intercelulares y el sistema inmunológico intestinal. Además, se examinan diversas enfermedades implicadas que cursan con trastornos morfológicos y funcionales de la misma como las enfermedades inflamatorias intestinales, la enfermedad celíaca y algunas infecciones bacterianas. Se destacará por un lado la pérdida de la función de la barrera secundaria a la regulación positiva de la zonulina en la enfermedad celíaca, mientras que por otro lado, tendremos un aumento de regulación de proteínas de las uniones estrechas, como la claudina-2, en las enfermedades inflamatorias intestinales. El objetivo principal de este estudio ha sido enfatizar la importancia crucial del correcto funcionamiento de la barrera intestinal a partir de sus estructuras morfofuncionales y mostrar su correlación patológica.

Palabras clave: Barrera intestinal. Unión intercelular. Sistema inmunológico: GALT. Células M. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad celíaca.

ABSTRACT

The intestinal barrier is a structural and functional entity in which luminal and parietal elements participate as a mechanical and immunological barrier in order to regulate homeostasis with respect to the external environment. A review has been conducted of the most important cellular elements involved, such as enterocytes, M cells, or mucosa-associated lymphoid tissue, as well as the microbiota and its functional interaction. The relevance of the physical integrity of the cellular barrier is highlighted, indicating the influence of intercellular junctions and the intestinal immune system. Additionally, various implicated diseases are examined that manifest with morphological and functional disorders of the barrier, such as inflammatory bowel diseases, celiac disease, and some bacterial infections. On one hand, the loss of barrier function due to the positive regulation of zonulin in celiac disease will be highlighted, while on the other hand, an increase regulation in tight junction proteins, such as claudin-2, will be observed in inflammatory bowel diseases. The main objective of this study has been to emphasize the crucial importance of the proper functioning of the intestinal barrier based on its morphofunctional structures and to show its pathological correlation.

Key Words: Intestinal barrier. Tight junctions. Claudin-2. Zonulin. Immune system. GALT (Gut-associated lymphoid tissue). M cells. Inflammatory bowel disease. Celiac disease.

1.1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AGCC= ácidos grasos de cadena corta

APC = Célula Presentadora de Antígeno

BA= Acidos biliares

CD = Células Dendríticas

CU= Colitis Ulcerosa

CXCR3 = Receptor de quimiocinas

Dcs2= Desmocolina 2

Dsg2= Desmogleína 2

EC= Enfermedad de Crohn

EII= Enfermedad Inflamatoria Intestinal

FAE=Follicle-Associated Epithelium

FI= Factor Intrínseco

GALT= Gut-Associated Lymphoid Tissue

GLUT=Glucose-Transporter

GNA12= gen codificante de la proteína G α 12

GP2= glicoproteína 2

HLA= antígenos leucocitarios humanos

ID= Intestino Delgado

IEC= células epiteliales intestinales

IEL = Linfocitos IntraEpiteliales

IFN γ = Interferón γ

Ig= Inmunoglobulina

IG=Intestino Grueso

IL= InterLeucina

JAM= Junction Adhesion Molecules

LPL= Linfocitos de la Lamina Propia

MHC= Complejo Mayor de Histocompatibilidad

MICA = proteína A encadenada a MHC clase I

MOG= microorganismos

NKG2D = Receptor Activador Células NK Grupo 2 Miembro D

pIgR= receptor polimerico de inmunoglobulinas IgA

SGLT=Sodium-Glucose Linked Transporter

SigA= Inmunoglobulina Ig A secretora

SII= Síndrome del Intestino Irritable

TCR= Receptor de Células T

TGF= factor de crecimiento tumoral

TGF β = Factor de Crecimiento Transformante β

TJ= Tight Junction

TLR = Receptor tipo Toll

TNF= Factor de Necrosis Tumoral

tTG2 = TransGlutaminasa tisular 2

ZO= Zona Occludens

2. OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica sobre la implicación de los efectos en la barrera intestinal sobre las enfermedades intestinales. Los objetivos principales en esta revisión son:

- Realizar un análisis conceptual de la barrera intestinal a partir de sus componentes y organización de la barrera intestinal.
- Correlacionar el papel de las uniones intercelulares y el sistema inmunológico local como barreras defensivas.
- Describir las alteraciones intercelulares e inmunológicas en el desarrollo de patologías digestivas.
- Relacionar la microbiota como elemento estructural y funcional de la barrera intestinal.
- Comprender como los elementos de la barrera intestinal trabajan de forma coordinada para mantener la integridad y función adecuada del tracto gastrointestinal, entendiendo así la barrera intestinal como una entidad funcional.

3. METODOLOGÍA

Para la elaboración de este trabajo de fin de grado se han consultado diversas fuentes, entre ellas; libros de textos y artículos científicos recogidos desde 2004 hasta 2023.

La búsqueda de artículos se ha realizado a través de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos llamada NCBI (The National Center for Biotechnology Information) y dentro de la misma en las bases de datos "PubMed" (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). También se ha utilizado como fuente de artículos Up To Day (<https://sso.uptodate.com/contents/search>) y antiguos trabajos de revisión de fin de carrera.

Se realizó una búsqueda inicial en bases de datos como PubMed o Up To Day utilizando términos de búsqueda amplios relacionados con la barrera intestinal y sus componentes. Se consultaron los artículos (1)(2) como referencia inicial para comprender los aspectos fundamentales de la barrera intestinal y su relación con enfermedades digestivas. Se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos (3)(4)(5) para identificar términos clave relacionados con la barrera intestinal como "tight junctions", "mucosal disease", "intestinal permeability" y "intestinal barrier regulation". Además, se agregaron términos específicos relacionados con el microbiota intestinal y su influencia en la integridad de la barrera intestinal, utilizando información de artículos como (6)(7)(8) que incluyen palabras clave como "disbiosis de la microbiota" o "sistema inmune intestinal". A partir de esta búsqueda se profundizó en los elementos estructurales e inmunológicos de las diferentes enfermedades filtrando el término "Claudina-2" en las EII, usando artículos como (9)(10) y la palabra clave "Zonulina" en la enfermedad celiaca así como los artículos (11)(12)(13). Se limitó la búsqueda a estudios y revisiones publicadas en los últimos 10-15 años para garantizar la relevancia actual de la literatura revisada, siguiendo algunas sugerencias del

artículo (1), aunque se incluyeron 3 artículos de más de 15 años. Se ha hecho hincapié en revisiones sistemáticas y metaanálisis como las citas (1) y (6), respectivamente.

4. INTRODUCCIÓN

La superficie del tracto gastrointestinal está formada por una monocapa revestida de células epiteliales cuya función principal es establecer una barrera efectiva gracias a las uniones intercelulares, evitando así el paso de sustancias potencialmente perjudiciales y manteniendo la polaridad celular de la monocapa. Para ello, el intestino ha desarrollado la “función barrera intestinal”, un sistema defensivo compuesto por diversos elementos intra y extracelulares, que en colaboración con el sistema inmunitario, trabajan de forma coordinada para prevenir la entrada de antígenos, toxinas y productos microbianos del medio externo.

4.1. ANATOMIA DEL INTESTINO

El sistema intestinal puede dividirse en varios segmentos, con morfología y funciones específicas que permite su análisis concreto desde el punto de vista macro y microscópico, con el objetivo de entender la configuración y localización de la barrera intestinal.

En el intestino delgado (ID), la disposición espacial está estratégicamente diseñada para aumentar la superficie total de la mucosa mejorando así la función absorbente. Este aumento se logra a través de cuatro niveles de plegamiento; pliegues circulares, vellosidades intestinales, glándulas intestinales y microvellosidades, como se representa en la Figura 1.

Desde el punto de vista histológico, la pared intestinal consta de cuatro capas diferenciadas y ordenadas, que de interna a externa son: mucosa, submucosa, capa muscular y serosa o peritoneo. Las dos primeras muestran diferencias microscópicas según el segmento considerado, mientras que las dos últimas muestran similitud a lo largo del órgano (1).

El ID se divide en 3 segmentos anatómicos con características diferentes que pueden ser reconocidas mediante microscopía óptica. Comenzando con el duodeno, éste se extiende desde la región pilórica del estómago hasta la unión al yeyuno en el ángulo de Treitz. La mucosa está formada por vellosidades intestinales anchas y cortas así como por glándulas tubuloacinares propias de la submucosa, que son exclusivas de este segmento digestivo, llamadas las glándulas de Brunner. Estas se encargan de alcalinizar el quimo procedente del medio ácido gástrico.

El yeyuno muestra un incremento en el número de las vellosidades, siendo más finas y largas con forma digitiforme. Este cambio se traduce en un aumento significativo de su función absorbente, alcanzando hasta 30 veces más de eficacia. Además, cada vellosidad contiene un vaso quilífero central bien diferenciado. Puede empezar a contener placas de Peyer de tejido linfóide.

Finalmente, en el íleon predominan las placas de Peyer que son folículos linfoides propios de la lámina propia. La mucosa exhibe vellosidades digitiformes más cortas en comparación a los segmentos anteriores(14).

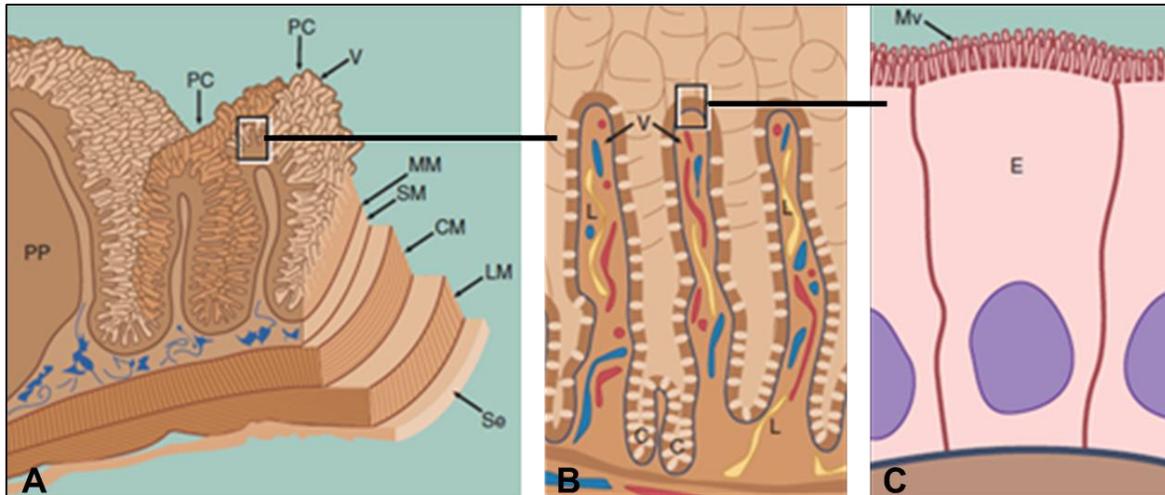


Figura 1. Representación esquemática de las diferentes subdivisiones del ID. **A.** Primera subdivisión, los pliegues circulares. Consta de pliegue de la mucosa y submucosa. **B.** Segunda subdivisión, vellosidades intestinales con evaginaciones digitiformes de la mucosa que recubren toda la superficie del ID. Se complementan con las glándulas intestinales. **C.** Microvellosidades. Superficie apical del epitelio de revestimiento de los enterocitos(15). Fuente (15).

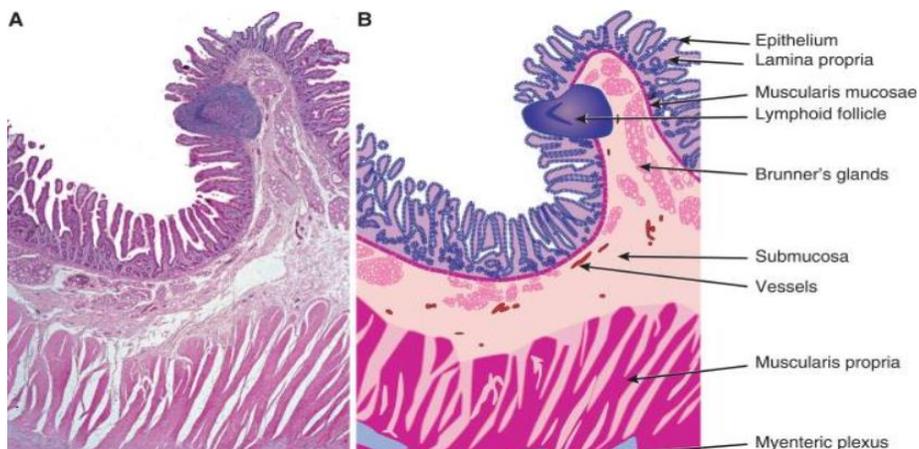


Figura 2.A. Microscopía Óptica de Duodeno (Hematoxilina-Eosina). Muestra las características estructurales de la pared intestinal. **B.** Representación esquemática de las estructuras específicas que componen la pared intestinal. Fuente(3).

4.2. ANATOMIA DE LA BARRERA INTESTINAL

La comprensión microscópica del ID es esencial para adentrarnos en la complejidad de la barrera intestinal, un sistema vital que resguarda nuestro organismo de diversas amenazas. Disponer de una visión general de las diferentes capas y estructuras del intestino nos proporcionará el contexto necesario para apreciar la importancia de esta barrera multifuncional, en la que participan elementos celulares y extracelulares(1).

A) ELEMENTOS EXTRACELULARES

La luz intestinal representa la primera línea de defensa del tracto gastrointestinal, en la que encontramos secreciones gástricas, pancreáticas y biliares, que son necesarias para la digestión de nutrientes al crear un ambiente con pH ácido. Sin embargo, muchas de las enzimas presentes en estas secreciones, como proteasas, lipasas o amilasas, son capaces de ejercer una función defensiva contra diferentes microorganismos gracias a su acción de lisis sobre las paredes celulares de los mismos.

Otro elemento extracelular contribuyente en esta barrera intestinal es la microbiota, que influye, no solo en el metabolismo de ciertas sustancias mejorando la absorción, sino que favorece la proliferación y mantenimiento de la barrera. Por otro lado, tiene un papel defensivo contra agentes patógenos al limitar su colonización mediante la modificación del pH y la secreción de sustancias antimicrobianas. Por último, destaca su participación en procesos como la respuesta inmunitaria, la reparación epitelial y la angiogénesis. Estas funciones cruciales se ven afectadas en la patología intestinal, por lo que la microbiota juega un papel importante en enfermedades de la barrera, donde más adelante se profundizará.

Más próximo a la monocapa epitelial encontramos un “microclima” que se subdivide en dos partes. La capa externa, formada por la secreción de moco y agua por células caliciformes para evitar la adhesión de patógenos, mediante propiedades hidrófobas y tensoactivas. Además, consta de la presencia IgAs, péptidos y productos antibacterianos, que pueden producir la lisis bacteriana por diferentes mecanismos, como por ejemplo la formación de poros en la pared celular (1,6). Más internamente y adherida al epitelio, encontramos la segunda capa del microclima compuesta principalmente por la glicocálix. Sus principales funciones son la absorción de nutrientes, el mantenimiento de la hidratación epitelial, la protección de los enzimas y las fuerzas mecánicas lumbales, así como la renovación y diferenciación epitelial(1).

B) ELEMENTOS CELULARES

En un plano profundo con respecto a los elementos lumbales, encontramos un revestimiento interno del intestino formado por una sola capa de células de espesor que a su vez contiene diferentes tipos de células epiteliales. Se trata de una capa epitelial monoestratificada muy dinámica con un reemplazo celular cada 4-6 días. El mantenimiento de esta renovación de la capa epitelial requiere una estricta regulación a

través de factores de expresión específicos para evitar cualquier desequilibrio en la homeostasis(4).

Esta monocapa abarca tanto las vellosidades como las glándulas o criptas de Lieberkühn, siendo estas últimas el sitio de residencia de las células madre pluripotenciales del epitelio intestinal. Aproximadamente, el 80% de las células se diferencian a enterocitos que siguen un trayecto ascendente hacia la vellosidad, igual que las células caliciformes, mientras que otras como las células de Paneth migran a la base glandular con una renovación más lenta(1,14).

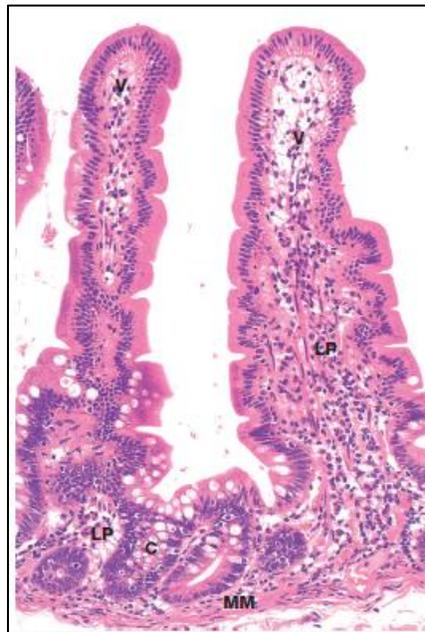


Figura 3. Microscopía óptica Duodeno (Hematoxilina-Eosina). Detalle de las vellosidades (V) y criptas intestinales (C) donde se puede apreciar un epitelio monoestratificado prismático con diferentes elementos celulares. Fuente(15).

Atendiendo a los tipos celulares del epitelio intestinal desde las criptas de Lieberkühn podemos encontrar:

Células de Paneth

Ubicadas en la base de las criptas. A la microscopía óptica presentan una morfología piramidal, con el núcleo posicionado de manera basal y gránulos de secreción. Se encargan de sintetizar sustancias bactericidas como lisozimas, defensinas y TNF-alfa. De especial relevancia son las defensinas, proteínas con actividad antimicrobiana que aumentan la permeabilidad frente a gérmenes como bacterias o parásitos mediante la formación de canales iónicos(1,14).

Células Madre Pluripotenciales

Se localizan en la región superior de las criptas. A la microscopía óptica se identifican como células en división que pueden estar en cualquier fase de la mitosis. Su función principal es renovar el epitelio intestinal cada 4-5 días, migrando hacia las vellosidades o hacia la profundidad de la cripta según el tipo de célula que se trate (15,16).

Células Enterocromafines

Presentes tanto en las vellosidades como en las criptas intestinales. Desempeñan un papel crucial como secretoras de hormonas y neuropéptidos. En la microscopía óptica, se caracterizan por su forma triangular, con núcleo y gránulos basales prominentes (1,14).

Células Caliciformes

También conocidas como células Goblet. Ubicadas entre los enterocitos de las vellosidades y las criptas. En la observación microscópica, adquieren una forma de cáliz con un núcleo basal y estrecho. En su región apical, albergan una teca cargada de gránulos de secreción de moco, identificables mediante la tinción PAS (Figura 4). Estas células desempeñan un papel fundamental en la producción de moco compuesto por glucoproteínas. La liberación del moco por exocitosis contribuye a la hidratación y formación de una capa protectora, salvaguardando así al epitelio contra la abrasión mecánica y la invasión bacteriana. Es importante destacar que estas células cumplen sus funciones tanto en las vellosidades como en las criptas, contribuyendo activamente a la homeostasis y protección del tejido intestinal (15,16).

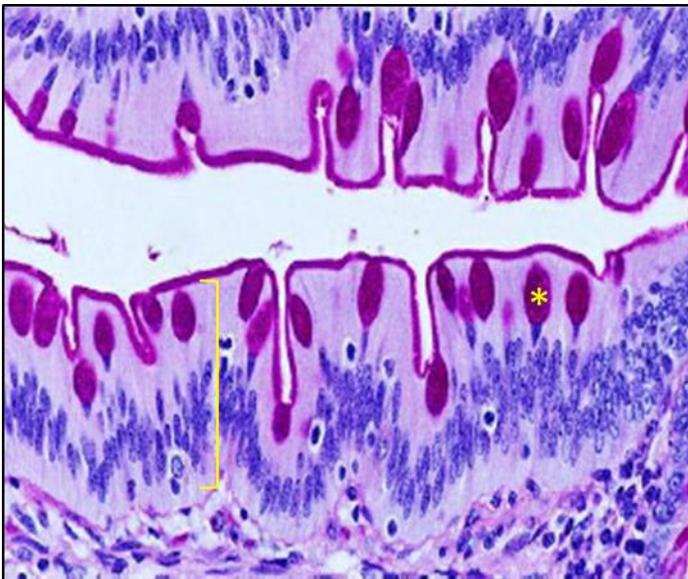


Figura 4. Imagen en microscopio óptico con tinción PAS + donde se aprecia el epitelio monoestratificado prismático de enterocitos (Corchete) entre los cuales encontramos numerosas células caliciformes con sus tecas (Asterisco) teñidas en color fucsia, captadora de PAS+. Fuente(17).

Células M

Las células M están especializadas en la captación de antígenos en la luz intestinal, localizándose en la superficie de los agregados linfoides, específicamente en el epitelio intestinal asociado a folículos (FAE). Desde el punto de vista morfológico, estas células carecen de microvellosidades las cuales son reemplazadas por micropliegues. Su membrana plasmática basal presenta una estructura en forma de saco denominada "bolsa de células M", facilitando el movimiento y el contacto con células dendríticas y linfocitos. Además, las células M exhiben un bajo contenido de lisosomas y, en consecuencia, una actividad enzimática lisosomal reducida, lo que les permite presentar antígenos prácticamente intactos de manera efectiva(7).

Enterocitos

Los enterocitos o células epiteliales intestinales (IEC), son células especializadas que revisten las vellosidades, desempeñando funciones importantes como la absorción de nutrientes, sobre todo; pero también la secreción y el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal epitelial. En microscopía óptica vemos que forman una única capa de células de morfología cilíndrica con núcleos ovales en posición basal junto a abundantes mitocondrias para proporcionar energía en los procesos activos de absorción. Su estructura única caracterizada por microvellosidades en la superficie apical (ribete en cepillo) es esencial para maximizar la superficie de absorción y facilitar el transporte activo y pasivo de nutrientes (1,14).

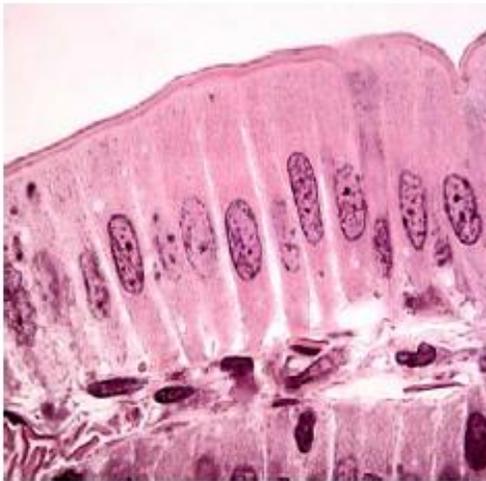


Figura 5. Imagen Histológica del epitelio monoestratificado prismático característico del intestino delgado formado por enterocitos que presentan en su polo apical el ribete en cepillo. Fuente(17).

Esta porción apical presenta un borde en cepillo, conocido también como borde estriado, que consiste en el entramado final de una red filamentosa que contiene filamentos del citoesqueleto transverso. Este borde en cepillo está compuesto por aproximadamente 3000 microvellosidades por célula, multiplicando por 30 la superficie absorptiva(14). La porción central de cada microvellosidad se compone de un haz de 20-40 filamentos de

actina, dispuestos de forma paralela y unidos por enlaces cruzados mediante fimbrina y villina. Este haz de actina está anclado a la membrana plasmática mediante la formina, la miosina I, y la proteína de unión al calcio, calmodulina. La porción terminal de la rejilla se une a filamentos intermedios que contienen citoqueratina y espectrina, elementos cruciales para mantener la posición vertical y la forma de las microvellosidades, así como para anclar las raicillas de actina(14).

La superficie apical de los enterocitos está recubierta por una capa superficial, también llamada glicocálix, compuesta por glicoproteínas. Esta estructura única y altamente organizada permite a los enterocitos cumplir eficazmente su función esencial en el proceso de absorción intestinal(14).

Células Inmunes

Dentro de los elementos celulares que componen la barrera intestinal encontramos también células inmunes que se pueden presentar en dos distribuciones linfoides, que como luego veremos, pueden ser agrupadas (placas de Peyer) o dispersas (2).

Entre las células dispersas podemos señalar las células plasmáticas o plasmocitos que se encuentran en la lámina propia donde finalizan su maduración a células secretoras de IgA. Los linfocitos Th que también permanecen en la lámina propia y se distribuyen uniformemente a lo largo de las vellosidades y criptas, mientras que los linfocitos T citotóxicos migran preferentemente al epitelio, convirtiéndose así en linfocitos intraepiteliales (IEL)(2).

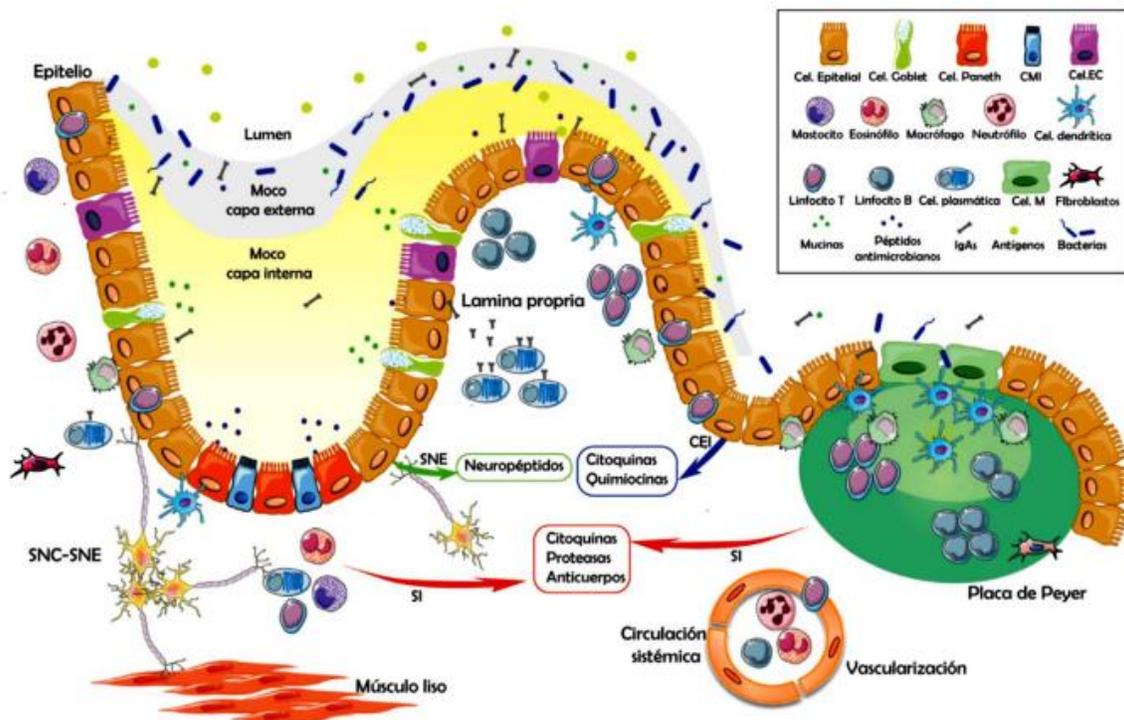


Figura 6. Representación ilustrativa de los componentes de la barrera intestinal. La capa de moco con sustancias antimicrobianas recubre un epitelio simple con enterocitos, células Goblet

(segregan mucina), células Paneth (segregan péptidos antimicrobianos), células enterocromafines, (producen hormonas) y células madre intestinales. La lámina propia contiene tejido linfoide con macrófagos, células dendríticas, células plasmáticas, linfocitos y neutrófilos. Fuente (1).

➤ Funciones de las células epiteliales intestinales

Las IEC poseen diversas funciones, entre las cuales destacan las funciones inmunológicas, como la fagocitosis de bacterias y la neutralización de toxinas. Además, reconocen moléculas bacterianas mediante receptores en su superficie y citoplasma, activando mecanismos de defensa, como la secreción de péptidos antimicrobianos y mantienen una comunicación con células inmunes para regular respuestas inflamatorias contra las toxinas. Junto con la capa mucosa, forman una barrera efectiva, regulada y vigilada por células inmunes para crear un entorno inmunológico eficaz (4).

Otra de las principales funciones del enterocito es la absorción de los diferentes nutrientes, los cuales son digeridos por actividad enzimática. A través de la acción de las enzimas pancreáticas el quimo procedente de la cavidad gástrica se va descomponiendo poco a poco hasta llegar al proceso de la digestión de membrana, que se lleva a cabo por enzimas ubicadas en la membrana plasmática apical de los enterocitos y que permitirán la posterior absorción de los nutrientes(15).

Entre los muchos nutrientes que se absorben, tenemos las proteínas, las cuales sufren un proceso de desnaturalización al entrar en contacto con el ácido gástrico y luego sufren un proceso de hidrólisis por la enzima pepsina. En el duodeno, las enzimas pancreáticas, incluyendo tripsina, quimotripsina, elastasa y carboxipeptidasas, hidrolizan las proteínas a pequeños fragmentos de péptidos los cuales se transforman en aminoácidos, gracias a las peptidasas de membrana, para su posterior absorción. La absorción se realiza por transporte activo, con un sistema de transporte particular para cada aminoácido. En los lactantes, algunas proteínas se absorben sin una digestión previa mediante el proceso de endocitosis(15).

Los carbohidratos se encuentran en la dieta principalmente en forma de almidones o disacáridos, como la sacarosa o la lactosa. Estos carbohidratos empiezan su hidrólisis con la amilasa salival, que se continua con la amilasa pancreática, hidrolizando los grandes azúcares en pequeños fragmentos, los cuales gracias a las disacaridasas y oligosacaridasas de membrana convierten los azúcares en monosacáridos, principalmente glucosa, galactosa y fructosa, que son absorbidos por difusión facilitada(15). No obstante, el mecanismo típico de absorción de glucosa implica un cotransporte de sodio-glucosa desde la luz del intestino hacia el enterocito. La molécula de membrana responsable de este cotransporte se llama SGLT (transportador de sodio-glucosa). En la membrana basolateral, prevalece el transportador GLUT2, que facilita el transporte bidireccional de glucosa entre ambos lados de la membrana, siempre a favor del gradiente de concentración de glucosa (18).

Los lípidos, predominantemente triglicéridos, se convierten en una emulsión fina en el duodeno por los ácidos biliares. Cada molécula de triglicérido se descompone en un monoglicérido y dos ácidos grasos libres mediante lipasas pancreáticas. Estas moléculas lipídicas más pequeñas son luego absorbidas y resintetizadas en triglicéridos dentro de los enterocitos(15).

El enterocito también desempeña un papel crucial en la absorción de otras sustancias vitales para el funcionamiento del organismo, como vitaminas y minerales. Es importante destacar el proceso de absorción de la vitamina B₁₂, que ocurre en el íleon distal del intestino delgado. La vitamina B₁₂ se une al factor intrínseco (FI), una proteína producida en las células parietales del fundus gástrico. El complejo B₁₂-FI se une a receptores en las células ileales y es absorbido por endocitosis. Posteriormente, se transporta al torrente circulatorio unida a la transcobalamina II, que la lleva al hígado y a otras áreas del organismo(19). El enterocito juega un papel vital en la absorción del hierro dietético, esencial para la formación de hemoglobina y otras funciones biológicas. El hierro de la dieta, presente como hemo o unido a ferritina y en forma Fe³⁺, se transporta hacia los enterocitos a través de DMT1, que requiere un gradiente de protones generado por bombas de Na⁺/H⁺. Para facilitar su absorción, este hierro Fe³⁺ se reduce a Fe²⁺ mediante una enzima reductasa localizada en la superficie apical. El hierro hemo se absorbe mediante endocitosis mediada por receptor. Una vez en el citoplasma, el hierro está disponible para su uso celular (18).

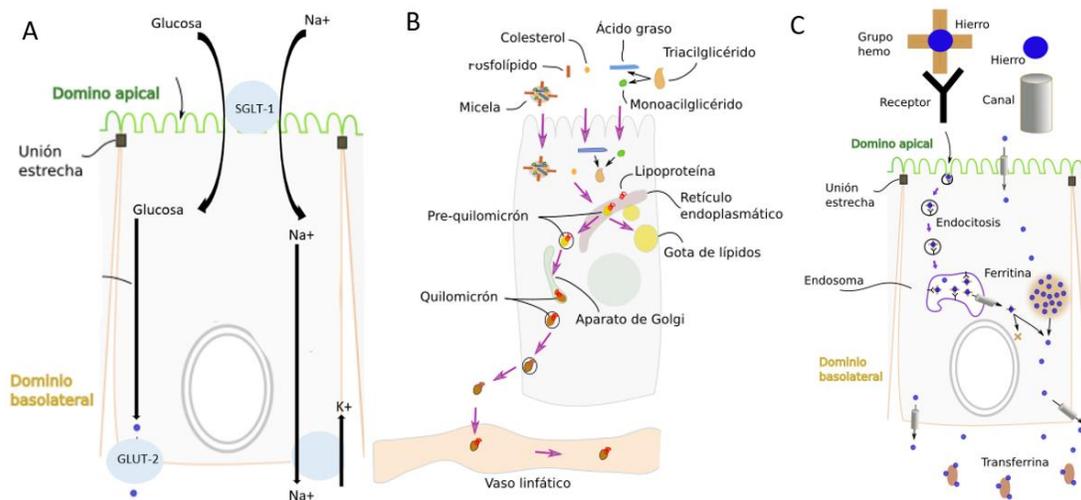


Figura 7. A. Esquema de la absorción de hidratos de carbono. **B.** Esquema de la absorción de lípidos. **C.** Esquema de la absorción del hierro. Fuente(18).

En resumen, el transporte de moléculas a través de la capa epitelial intestinal se produce a través de tres vías principales: la vía transcelular (difusión pasiva a través de las membranas celulares), la vía mediada por receptores (vía transcelular mediada por

receptores) y la vía paracelular (difusión pasiva entre los espacios a través de células adyacentes) (4).

La mayoría de los nutrientes de la dieta cruzan la barrera intestinal mediante la vía transcelular, atravesando la célula epitelial intestinal mediante endocitosis. Este proceso permite la degradación lisosomal de los nutrientes en moléculas más pequeñas, evitando así la activación del sistema inmunológico(13).

No obstante, el enterocito permite el paso selectivo de iones, nutrientes y agua, mientras que restringe la entrada de toxinas bacterianas y patógenos gracias a la integridad de las uniones intercelulares (13).

Colectivamente, estas diferentes células forman una capa polarizada para establecer una barrera firme en virtud de uniones estrechas intracelulares, uniones adherentes y desmosomas (4).

C) UNIONES INTESTINALES

Los componentes que conforman la monocapa continua y polarizada de la barrera intestinal, están interconectados y unidos a la membrana basal mediante complejos proteicos que aseguran la integridad estructural y funcional de la barrera intestinal. Las uniones intercelulares ayudan a mantener la separación entre el medio externo y el interno y pueden clasificarse de acuerdo con su función: i) las uniones estrechas permiten un cierre hermético entre las células que forman el epitelio; ii) las uniones adherentes, los desmosomas y hemidesmosomas representan uniones mecánicas resistentes y iii) las uniones comunicantes o uniones “gap “constituyen un tipo de comunicación entre células vecinas (1,10,20).

Dentro de todos los componentes de la barrera intestinal, el elemento principal para mantener la hermeticidad de la barrera son las uniones intercelulares, y en concreto, las uniones estrechas. Estas uniones representan el punto neurálgico de la barrera a nivel fisiológico tanto en la impermeabilidad plena como en la permeabilidad selectiva, y al fallar en su composición y regulación promueven el desarrollo de las enfermedades de la barrera intestinal.

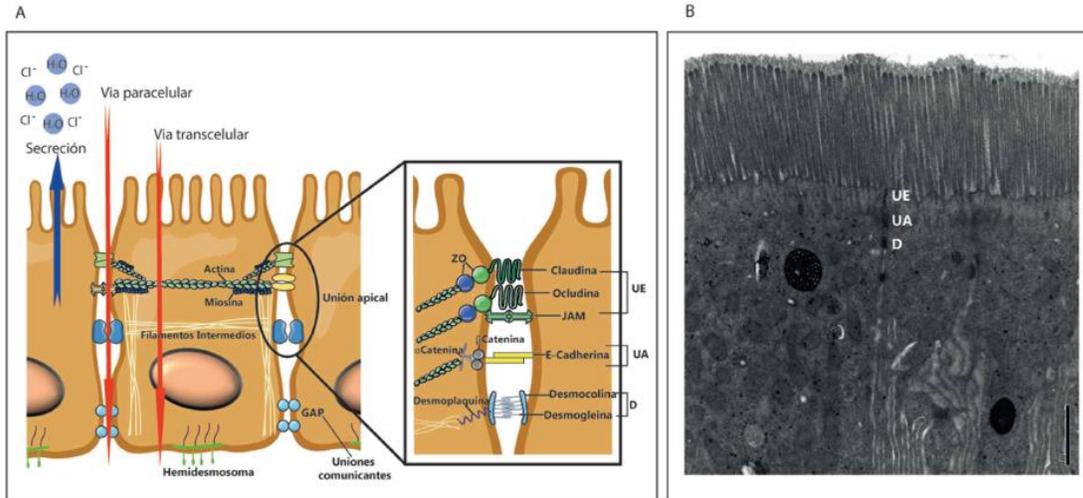


Figura 8. A. Esquema de los diferentes elementos que conforman las distintas uniones celulares. **B.** Microscopía electrónica de las uniones celulares (Estrecha, Adherens y Desmosoma) entre dos enterocitos. Fuente(1).

En primer lugar, las uniones comunicantes, también conocidas como *GAP junctions*, están compuestas por seis proteínas transmembrana llamadas conexinas, que forman canales que permiten la comunicación directa entre citoplasmas celulares vecinos. Las conexinas desempeñan un papel crucial en el desarrollo, crecimiento y diferenciación de las células epiteliales. Además, contribuyen de manera sinérgica al mantenimiento de la barrera intestinal, junto con las uniones adherentes y las uniones estrechas(1).

Por otro lado, las uniones de anclaje desempeñan un papel crucial al conectar el citoesqueleto celular entre células vecinas o con la matriz extracelular. Se pueden distinguir varios componentes, como los desmosomas. Estos están compuestos por desmogleínas (Dsg2), desmocolina (Dcs2) y desmoplaquina. Estas uniones, caracterizadas por su fuerza y dinámica propia, pueden cambiar su adhesividad de estados de alta a baja afinidad durante procesos como la curación de heridas. Además, los desmosomas vinculan los filamentos intermedios entre células vecinas, proporcionando resistencia mecánica a los tejidos y contribuyendo a la morfología estructural de las células. Se sabe que la pérdida de Dsg2 contribuye a la ruptura de la integridad de la barrera intestinal inducida por la inflamación en las enfermedades inflamatorias del intestino (EII)(1,10).

La presencia de Dsg2 en los bordes celulares es crucial para inhibir la regulación positiva de Claudin2, que más adelante veremos que provoca un aumento de permeabilidad de la barrera intestinal. La pérdida de Dsg2, causada por la inflamación crónica, en pacientes con enfermedad de Crohn, activa la señalización de PI-3-quinasa, conduciendo a una regulación positiva de Claudin2 (10).

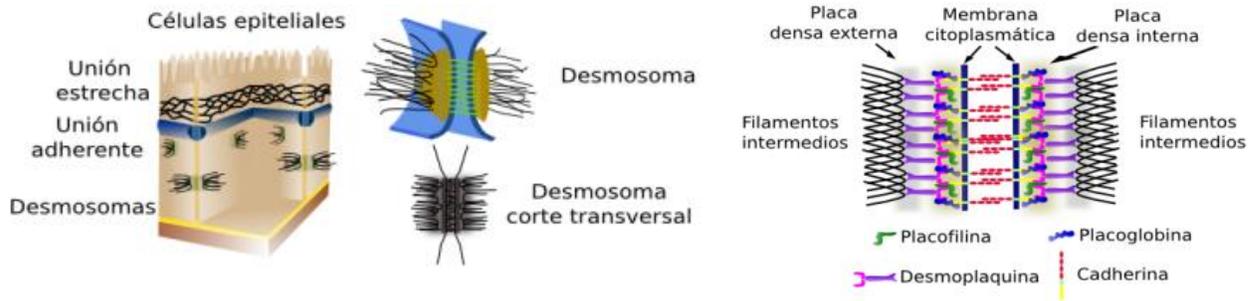


Figura9. Representación esquemática sobre los elementos que configuran los desmosomas. Fuente(21).

Por otro lado, dentro de las uniones de anclaje encontramos las uniones adherentes, que regulan la adhesión celular mediante receptores transmembrana y proteínas de regulación actínica. Estas uniones implican la conexión del citoesqueleto de actina a través de moléculas transmembrana de la familia de las E-cadherinas y cateninas, formando complejos proteicos asociados(1,10).

La disfunción de la proteína E-cadherina puede provocar una aceleración en la migración celular y desencadenar su diferenciación anormal, pérdida de la polaridad y muerte prematura de las células.

Cuando la E-cadherina se elimina por completo en las células epiteliales del intestino, se observa un fenotipo más severo, que se manifiesta en un embotamiento de las vellosidades, indicativo de una muerte celular prematura antes de que estas alcancen su madurez, y un desarrollo incompleto del borde en cepillo. Además, los epitelios intestinales con deficiencia de E-cadherina muestran una disminución en la proteína claudina-1 y un aumento en la expresión de claudina-4. Esto sugiere que la falta de E-cadherina no solo afecta a la expresión de proteínas relacionadas con el transporte transcelular, sino que también altera las vías de transporte paracelular(3).

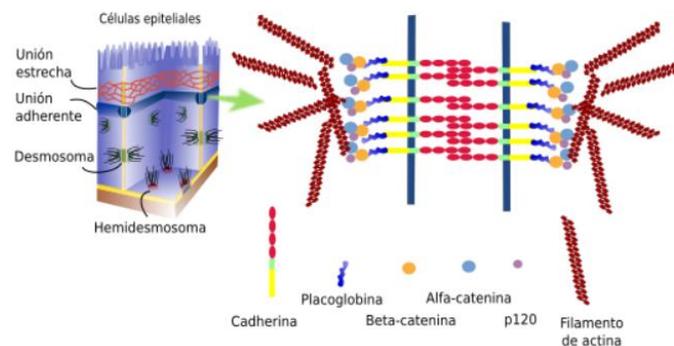


Figura 10. Representación esquemática de la organización y composición de las uniones adherentes. Fuente (21).

Por último, las uniones estrechas (*tighjunction* o TJ), localizadas en la región apical de la célula, son fundamentales para mantener la polaridad epitelial al restringir la difusión de iones. Estos complejos de uniones estrechas son el factor limitante de la permeabilidad paracelular. Están programados para abrir y sellar rápidamente la barrera en caso de lesión y recepción de señales específicas. Además, desempeñan un papel defensivo crucial al prevenir la translocación de antígenos luminales. Forman una entidad altamente dinámica, que transmite continuamente señales a los componentes individuales que se someten a una serie de regulaciones para mejorar o modular la integridad de la barrera intestinal (1,4).

La unión estrecha está compuesta por varias proteínas transmembrana y citosólicas, incluidas ocludina, claudina, zonula ocludens (ZO), tricelulina, cingulina y moléculas de adhesión de unión (JAM), que interactúan entre sí, así como con el citoesqueleto, y forman una arquitectura compleja. La mayoría de estas proteínas, excepto la cingulina y la ZO, son proteínas integrales de membrana que se extienden hacia los espacios paracelulares entre las células. La cingulina y las ZO son proteínas enlazadoras con el citoesqueleto (4). Este complejo multiproteico se representa en la Figura 11 (1,4).

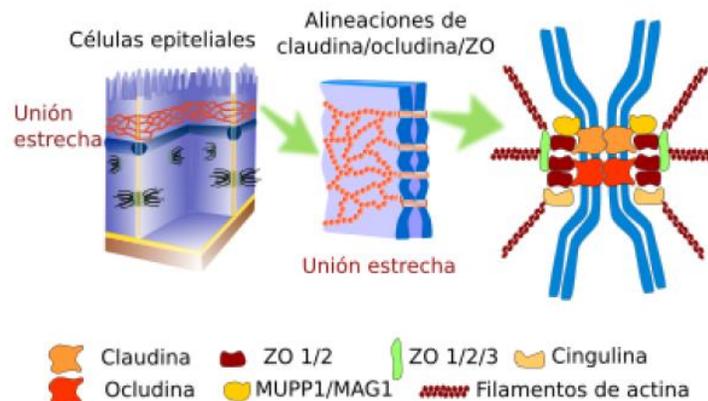


Figura 11. Representación esquemática de los diferentes elementos del complejo proteico de las uniones estrechas(21).

- La ocludina desempeña un papel crucial en el ensamblaje y desensamblaje de las uniones estrechas (TJ). Su localización en la membrana celular está directamente vinculada al estado de fosforilación de sus residuos Ser, Thr y Tyr. Cuando se encuentra fosforilada, se ubica en las UE, mientras que en su estado desfosforilado, se redistribuye en el citoplasma. Este concepto reviste vital importancia, ya que cualquier alteración en el patrón de fosforilación de esta proteína conduce a un desequilibrio en las TJ, aumentando la permeabilidad paracelular(1).

Funcionalmente regula la permeabilidad selectiva paracelular. El extremo carboxilo terminal intracelular interacciona con los dominios de la proteína ZO-1, la cual liga la ocludina al citoesqueleto de actina. Aunque la función de la ocludina no está

totalmente definida, se ha descrito que una de las principales sustancias alérgicas, los ácaros, hidrolizan la ocludina produciendo una alteración de la unión estrecha y un aumento de la permeabilidad paracelular(20).

- La claudina, considerada la proteína más crucial en este contexto, ejerce un control preciso sobre el paso iónico a través del espacio paracelular. Sus canales, con propiedades biofísicas específicas, posibilitan un paso preferente de ciertos iones. Esta proteína sigue el mismo mecanismo de regulación que las ocludinas mediante la fosforilación de sus residuos Ser, Thr y Tyr(1).

Hasta la actualidad se han identificado 24 isoformas de la familia de las claudinas en humanos pero se pueden dividir dependiendo de su función en isoformas formadoras de barrera selectiva e isoformas formadoras de poro. En condiciones fisiológicas, la claudina predominante en el intestino es la isoforma formadora de barrera, como las claudinas 1, 3, 4, 5, 7 y 8, que actúan fortaleciendo la barrera intestinal. Sin embargo, en situaciones de inflamación intestinal, como en las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), la claudina 2 experimenta una regulación positiva que actúa generando poros, incrementando así la permeabilidad a cationes como Na^+ , K^+ , Li^+ y agua; mientras que la claudina 3, 4, 5 y 8 presentan una regulación negativa (10).

La elevación de los niveles de claudina 2 está asociada comúnmente con la manifestación de diarreas, indicativo de alteraciones en la barrera intestinal. Estudios recientes han confirmado que la activación de los enterocitos mediante ciertas citocinas, como la $\text{TNF}\alpha$, produce un incremento en la expresión de Claudina 2. Por lo tanto, resulta de interés dirigir esfuerzos de investigación hacia estas moléculas, las cuales desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de las EII(10).

- Las moléculas de adhesión, conocidas como *Junctional Adhesion Molecules* (JAM), son proteínas integrales que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas que se asocian con las proteínas anteriores, facilitando así el ensamblaje y la formación de las Uniones Estrechas (TJ). Estas moléculas desempeñan un papel crucial en la regulación de la permeabilidad intestinal y en la respuesta inflamatoria(1).
- La tricelulina, además de contribuir a la formación de la barrera epitelial, se especializa en impedir el paso de macromoléculas, sin tener un papel destacado en la regulación de la permeabilidad iónica(1)
- Proteínas intracelulares: zona ocludens (ZO) y cingulina. Son proteínas enlazadoras del citoesqueleto. Regulan el ensamblaje y la estabilización de las estructuras de las TJ así como el mantenimiento de la polaridad de enzimas en la región apical.

La ZO tiene dos terminales; N-terminal que contiene un multidominio con Guanilato quinasa inactivo que se une a la claudina y ocludina, mientras que el C-terminal se une al citoesqueleto de actina (22).

En relación con las proteínas ZO, existen 3 isoformas: ZO-1, ZO-2, ZO-3, que se caracterizan por su capacidad para interactuar con diferentes proteínas celulares uniéndose al citoesqueleto e interactuar con proteínas que intervienen en procesos de proliferación y diferenciación celular(20).

Las ZO son proteínas efectoras de diferentes vías de señalización y pueden alterar el mantenimiento y la función de barrera de las uniones estrechas, como ocurre en la enfermedad celiaca donde los péptidos de gliadina inducen una liberación de zonulina, la reorganización del citoesqueleto, el desplazamiento de ZO-1 del complejo y el desmontaje de TJ (12).

En resumen, las uniones intercelulares desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal. La unión estrecha, al formar una capa epitelial entre células vecinas, impide la filtración de moléculas a través de ellas, mientras que la unión adherente y el desmosoma proporcionan una estructura de soporte al unir los filamentos de actina e intermedios de las células, respectivamente. Por otro lado, la unión comunicante facilita el paso selectivo de iones y moléculas hidrosolubles entre las células, contribuyendo así a la homeostasis del entorno intracelular. Finalmente, los hemidesmosomas anclan los filamentos intermedios de las células a la lámina basal, proporcionando estabilidad y firmeza al conjunto de la estructura epitelial. Por consiguiente, estas uniones intercelulares aseguran la función adecuada de la barrera intestinal, protegiendo el organismo de la entrada no deseada de sustancias y microorganismos nocivos.

Tabla 1. Tipos y funciones de las uniones intercelulares epiteliales.

TIPO DE UNION	FUNCIONES
Unión estrecha	Sella las células vecinas en su segmento apical para evitar el paso de moléculas entre ellas
Unión adherente	Une los filamentos de actina de una célula con los de la célula vecina
Desmosomas	Une los filamentos intermedios de una célula con los de la célula vecina
Unión comunicante	Forma canales que permiten el pasaje de iones y moléculas hidrosolubles pequeñas entre células
Hemidesmosomas	Ancla los filamentos intermedios de una célula con la lámina basal

Cuando las TJ se ven comprometidas, moléculas inflamatorias como las endotoxinas pueden difundirse a través de la circulación, desempeñando un papel en la patogénesis de trastornos no intestinales, como enfermedades hepáticas, diabetes, obesidad y enfermedades crónicas. Recientes estudios han revelado que la permeabilidad intestinal está estrechamente vinculada a factores dietéticos. Por ejemplo, la glucosa luminal puede aumentar la permeabilidad intestinal activando la quinasa de cadena ligera de miosina(22).

Por otro lado, la disminución de la glutamina puede aumentar la permeabilidad intestinal, afectando negativamente a proteínas clave como ZO-1, ocludina y claudina-1. En casos específicos, como el síndrome del intestino irritable (SII-D) postinfeccioso, la suplementación con glutamina ha demostrado reducir la hiperpermeabilidad intestinal y mejorar los síntomas clínicos(22).

Además, las grasas dietéticas, especialmente los ácidos grasos de cadena larga, pueden desencadenar respuestas inflamatorias que afectan las TJ. La liberación de mediadores inflamatorios por células inmunitarias, como interferón- γ , TNF- α , e IL-6, puede disminuir los niveles de proteínas de las TJ y aumentar la MLCK, contribuyendo a la hiperpermeabilidad. La dieta rica en ácidos grasos n-3, como EPA y DHA, es controvertida pues puede incrementar la permeabilidad de las TJ a través de la formación de eicosanoides, como la prostaglandina E3; mientras que, por otro lado, puede disminuir la permeabilidad neutralizando IL-4 o restaurando los niveles de ZO u ocludina en la membrana celular. Estos hallazgos destacan la importancia de considerar la dieta como un factor crucial en la modulación de la barrera intestinal y la prevención de enfermedades asociadas(5,22).

Por otro lado, la renovación frecuente de las IEC exige una coordinación estricta en la regulación de las proteínas de unión estrecha para evitar cualquier efecto perjudicial sobre la integridad de la membrana. No obstante, estas proteínas son capaces de adaptarse eficientemente a las diferentes demandas de la célula sellando, abriendo y manteniendo el transporte paracelular bajo diversas condiciones fisiológicas y patológicas (4).

Tabla 2. Permeabilidad de la Barrera Intestinal según diferentes factores inflamatorios (5,22).

PERMEABILIDAD		MECANISMO	
Citocinas y factores de crecimiento	↑	TNF α	Incrementa expresión claudina-2
		IFN-gamma	Disminuye expresión de JMA-A, ocludinas, claudina 1 y 4
		IL-4, IL-6, IL-13	Incrementan expresión de Claudina2
	↓	IL-10	Inhibe acción IFN-gamma
		TGF-beta	Aumenta expresión de claudina1 y claudina 4
		EGF	Neutraliza radicales libres, restaura zona ocludens, ensambla citoesqueleto de actina

D) SISTEMA INMUNOLÓGICO

La barrera intestinal juega un papel fundamental en mantener la homeostasis. Como hemos visto, las uniones estrechas que conectan las células epiteliales forman una barrera estructural crucial, separando efectivamente el sistema inmunitario subepitelial del microbioma presente en la luz intestinal. Esta separación es esencial para el adecuado funcionamiento del sistema inmunológico y para prevenir posibles desequilibrios o respuestas inapropiadas frente a la microbiota luminal(23).

Dentro del complejo entramado que conforma la barrera intestinal, el sistema inmunitario emerge como un elemento esencial, cuya influencia resulta crucial en la fisiopatología de numerosas enfermedades que impactan en esta barrera. Nuestro organismo rechaza la entrada de los microorganismos que componen la microbiota, lo cual sugiere el desarrollo de un sistema inmunológico especializado en el tracto gastrointestinal, destinado a contener o eliminar aquellos agentes extraños para el intestino. Este sistema está compuesto por células inmunitarias y estructuras linfoides que se encuentran asociadas a la mucosa intestinal, formando así una red de tejido linfoide, también conocida como *Gut-Associated Lymphoid Tissue* (GALT), el cual se divide en GALT difuso o efector y GALT organizar o inductor(2,7).

El GALT recibe los antígenos directamente desde la superficie de la mucosa que reviste los folículos linfoides. Esta capa celular se conoce como epitelio asociado a folículos (FAE), caracterizado por la ausencia de células caliciformes y una menor cantidad de células de Paneth. Esta particular configuración promueve una estrecha asociación entre las bacterias luminales y el FAE, lo que mejora la entrega bacteriana al GALT (7).

Dentro de la FAE encontramos las células M, un subconjunto de células especializadas en la captación de antígenos gracias a sus características morfológicas y funcionales. Estas células son capaces de captar organismos de la microbiota gracias a su receptor de membrana “glicoproteína 2” (GP2). La GP2 actúa como un receptor para FimH, un componente importante del pilus tipo I de la membrana externa de los enterobacilos gramnegativos, como la E. coli o la Salmonella entérica. La unión al receptor da como resultado su absorción eficiente en las células M y su subsiguiente respuesta inmune intestinal (7,24).

Por tanto, la GP2 puede usarse como un marcador universal de células M y nos indica el grado de inmunovigilancia en la superficie de mucosa al iniciar respuestas mucosas eficientes contra bacterias comensales y patógenas (7).

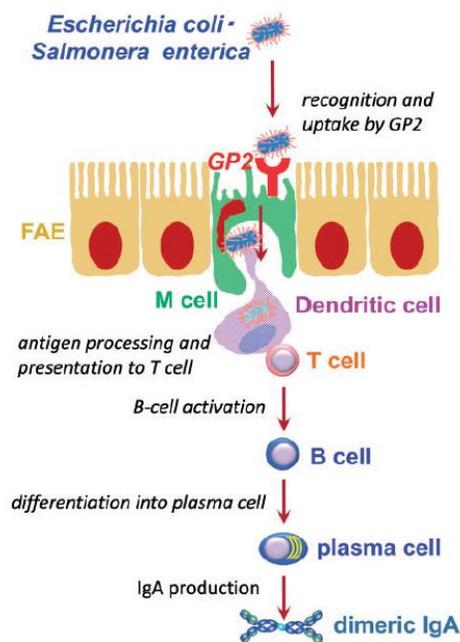


Figura 12. Representación esquemática de la captación de las bacterias mediadas por GP2 para una respuesta inmune en las mucosas intestinales. Fuente(7).

En la región subepitelial de la FAE, se encuentra el GALT organizado, cuya principal función es la inducción de la respuesta inmunitaria intestinal. Está constituido por las placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos(2).

Dentro de las placas de Peyer podemos diferenciar varias regiones:

- La cúpula subepitelial que destaca por ser una zona rica en células dendríticas y macrófagos.
- Los folículos propios de la placa de Peyer, que se encuentran más internamente, y donde podemos encontrar células B IgM⁺, generadoras de células plasmáticas productoras de IgA y células B de memoria.
- El área interfolicular donde encontramos linfocitos T que, en su mayoría, son Linfocitos T de tipo helper.

En conexión con las placas de Peyer, encontramos vasos linfáticos que se dirigen a los ganglios mesentéricos situados en el mesenterio intestinal(2).

Estas poblaciones están influenciadas por la microbiota presente en el intestino, de tal modo que los microorganismos comensales interactúan con células presentadoras de antígeno de la lámina propia, generando una respuesta única en los linfocitos Th, que inducen activación de células reguladoras contribuyendo así al desarrollo de tolerancias frente a dichos MOG (1).

Por otro lado, tenemos el GALT difuso o sistema efector de la respuesta inmunitaria, compuesto por linfocitos dispersos en el entramado de la barrera epitelial (IEL) o en la lámina propia intestinal (LPL) (2).

- El IEL se ubica por encima de la membrana basal, integrado en la mucosa intraepitelial y consta de Linfocitos T tipo citotóxico (CD8α+) que junto al resto de subpoblaciones de IEL desempeñan la sensibilización a antígenos lumbinales y son mediadores del proceso de tolerancia oral.
- El LPL, comprendida entre el epitelio y la muscularis mucosa, es rica en células plasmáticas generadoras de IgA, linfocitos T tipo Th y otras estirpes celulares, como macrófagos o células dendríticas (2)

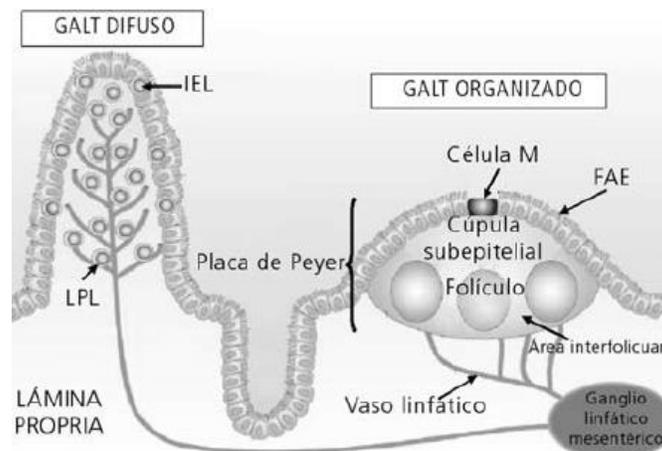


Figura 13. Esquema de *Gut-Associated Lymphoid Tissue*, o GALT, donde se representa el GALT difuso y el GALT organizado. Fuente(2).

Los antígenos pueden llegar al GALT a través de diversas vías, aunque la función de captación de las células M destaca como la principal. Además, los enterocitos, a pesar de la presencia del glicocálix, que les presenta dificultades, tienen la capacidad de captar, procesar y presentar antígenos solubles a los linfocitos T. Por último, se observa un mecanismo paracelular facilitado por las prolongaciones de las células dendríticas, que se extiende entre los enterocitos, contribuyendo así al proceso(2).

Tras la presentación antigénica, este será reconocido, a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), por los receptores de los linfocitos T (TCR) y como consecuencia, se activarán. En función del tipo de estímulo producido, se secretará un perfil de citocinas que determinarán la diferenciación hacia subpoblaciones efectoras (Th1 o Th2) o reguladoras (Tr1 o Th3). De esta manera, cada subtipo se amplificará así mismo y además ejercerá un papel regulador sobre la otra subpoblación (2,25).

Cabe destacar la importancia de las células Th17 en el proceso inflamatorio y respuesta en la superficie de las mucosas. Estas células se diferencian gracias a los estímulos ejercidos por las citocinas IL-12 e IL23. En este sentido, una mutación en el receptor IL23 se asocia a una mayor predisposición a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Recientemente se ha visto en ensayos clínicos la eficacia de la terapia contra estas IL tanto para la enfermedad de Crohn como para la colitis ulcerosa(25).

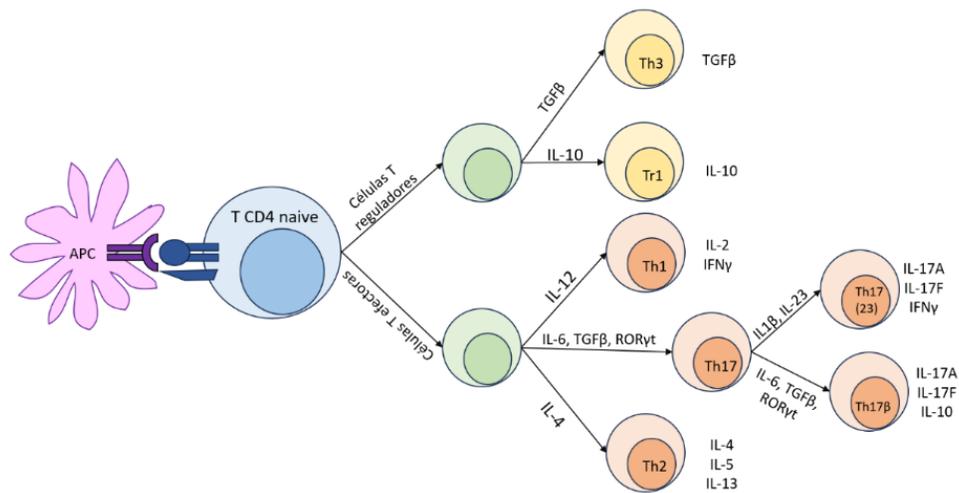


Figura14. Esquema adaptado que resume la diferenciación celular de la estirpe linfoide. La diferenciación hacia Th1 requiere la presencia de IFN γ e IL-12. En el caso de Th2, se necesita IL-4. La diferenciación de Th17 incluye las Th17(β), dependientes de IL-6 y TGF β , y el factor de transcripción ROR γ t, y las Th17(23), que requieren la presencia de IL-1 β e IL-23, además de IL-6, junto con el TGF β y ROR γ t. Para las células reguladoras, se necesita TGF β para las TH3, e IL-10 para las Tr1. Fuente(26).

Sin embargo, la respuesta inmune no culmina únicamente en la diferenciación y activación de los linfocitos T. Específicamente, los linfocitos T_{CD4}⁺ vírgenes se transforman en células T auxiliares foliculares (Células T FH), las cuales migran hacia el interior de los folículos donde están las células B para iniciar su activación. Esta interacción es fundamental para

convertir las células B vírgenes $Ig M^+$ en precursores de las células plasmáticas productoras de $Ig A^+$. Además, esta diferenciación puede ocurrir de manera independiente a través de la interacción directa de las células dendríticas en la lámina propia con las células B, para generar las precursoras de las células plasmáticas de $Ig A^+$. Estas células, provenientes tanto de las placas de Peyer como de la lámina propia, se dirigen a los ganglios linfáticos mesentéricos donde proliferan y se diferencian en plasmoblastos. Estos últimos llegan de nuevo a la lámina propia a través de la circulación hemática o linfática, donde se diferencian en plasmocitos mediante diferentes estímulos de citocinas. En este punto se secretan monómeros de $Ig A$, que se unen de manera covalente entre sí a través de la cadena J y el componente secretor (SC). La $Ig A$ de las mucosas es una $Ig A$ secretora que se forma durante el transporte a través de células de la mucosa. Esta $Ig A$ se une al receptor poli- Ig (pIgR). La unión con pIgR permite su transporte a través de las células epiteliales hasta las superficies mucosas. La $Ig A$ secretora presente en la luz intestinal contiene un polipéptido derivado de SC-pIgR que estabiliza la $Ig A$ en el moco(27).

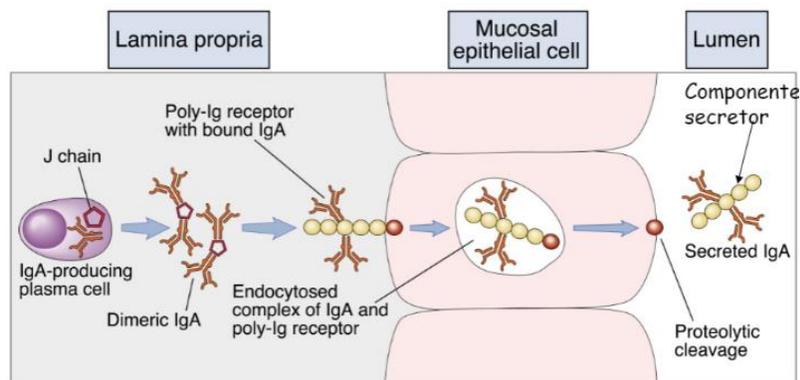


Figura 15. Mecanismo de síntesis y secreción de las IgA hacia la superficie mucosa (27). Fuente (27)

Por lo tanto, es importante mantener un buen estado del sistema inmunológico pues su disfunción puede tener un impacto en la permeabilidad intestinal y en la composición de las comunidades microbianas del intestino, que a su vez, pueden desencadenar el desarrollo de la inflamación intestinal.

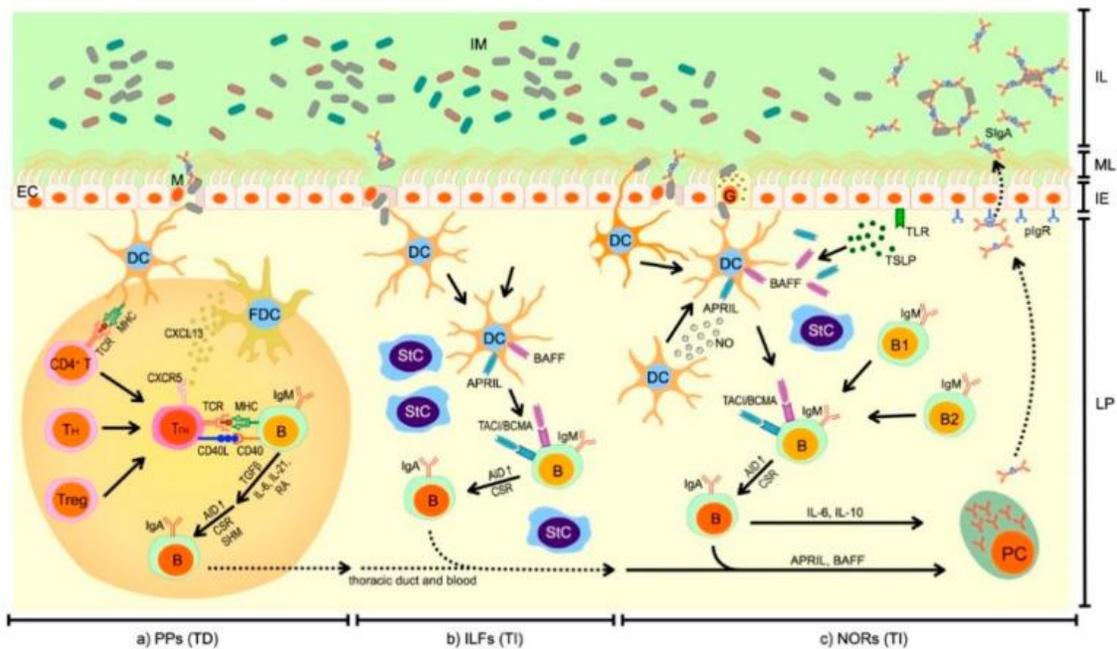


Figura 16. Esquema de la regulación dependiente de células T (TD) e independiente (TI) de la producción de inmunoglobulina secretora de clase A (SigA) en el epitelio intestinal (IE) estructuras organizadas subyacentes: **(a)** placas de Peyer (PP), **(b)** linfocito aislado foliculo (ILF) y **(c)** regiones no organizadas (NOR) ubicadas en la lámina propia intestinal (LP). A través de varias vías de señalización entre células inmunes y no inmunes se produce una activación de las células B hacia células plasmáticas las cuales secretan la Ig A a la lámina propia la cual será secretada a través del receptor polimérico de inmunoglobulinas (pIgR-IgA) por endocitosis a la luz intestinal. Fuente(27).

E) MICROBIOTA

La integridad de los elementos de la barrera intestinal tiene como objetivo mantener la homeostasis y funciones intestinales. La uniformidad de las uniones estrechas y el correcto funcionamiento de sistema inmune intestinal mantiene el equilibrio de la microbiota intestinal. Se trata del conjunto de microorganismos que reside en nuestro cuerpo, no obstante, no es propia y sería eliminada si el sistema inmunológico los reconociera como extraños. Esta respuesta inmunitaria contra ellos se evita gracias a los elementos de la barrera intestinal al actuar como contención química y física entre las células epiteliales intestinales y los microorganismos, creando así una relación de mutualismo huésped-comensal(6).

La aparición, composición y organización de la microbiota en cada segmento intestinal depende del predominio de mecanismos de supresión o separación. En regiones donde prevalece la supresión, las bacterias son ocasionales, presentan composición variable y se encuentran en concentraciones bajas. En cambio, en zonas donde predominan los mecanismos de separación bacteriana de la mucosa, se desarrolla un reservorio intestinal

(6). Cada segmento cuenta también con la interacción de distintos tipos celulares. Así, los linfocitos intraepiteliales $CD_8\alpha\beta^+$ tipo A protegen contra microorganismos invasivos y suprimen directamente el crecimiento bacteriano en el intestino delgado. Por otro lado, los linfocitos intraepiteliales $TCR\delta\sigma^+$ tipo B limitan la diseminación de las bacterias comensales en el colon(26).

La microbiota intestinal desempeña múltiples funciones, incluida la protección contra los patógenos intestinales y la absorción de nutrientes. Su interacción con la mucosa intestinal es fundamental para regular la respuesta inmunitaria, y su desequilibrio puede contribuir al desarrollo de enfermedades como la EII. Algunos microorganismos, como *Lactobacillus* o *Faecalibacterium*, ejercen efectos protectores contra la inflamación de la mucosa, mientras que otros pueden desencadenar una respuesta inflamatoria. En enfermedades como la EII se cree que la predominancia de microorganismos proinflamatorios sobre los reguladores está relacionada con la patogénesis. Por ejemplo, los pacientes de EII tienen tendencia a una menor diversidad microbiana y una sobreabundancia de ciertas especies, como *Ruminococcus* o miembros de la familia *Enterobacteriaceae*(26).

Hasta ahora sabemos que la microbiota intestinal interactúa con la respuesta inmunitaria y promueve a mejorar las funciones de los elementos de la barrera intestinal gracias a tres tipos principales de señales: metabolitos bacterianos, componentes bacterianos y las propias bacterias. En primer lugar, tenemos los metabolitos, donde se han identificado tres tipos:

- Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que son la principal fuente de energía del IEC modulando tanto su función fisiológica como la proliferación celular.
- Los ácidos biliares secundarios (BA) involucrados en la proliferación de la IEC.
- El triptófano que es convertido por la microbiota en indol y este activa receptores de IEC mejorando así la función de barrera y contribuyendo a la diferenciación celular.

Estos metabolitos son esenciales para mantener la homeostasia intestinal y discriminar entre bacterias comensales y patógenas(6).

Las células epiteliales intestinales (IEC) interactúan con la microbiota gracias a la interacción de los receptores de reconocimiento de patrones, como los tipo NOD, que tienen la capacidad de detectar componentes bacterianos como el muramil dipéptido (MDP). La activación de estos receptores desencadena señales que contribuyen a la proliferación celular, producción de citoquinas y moléculas antimicrobianas(6).

Por tanto, los receptores tipo NOD juegan un papel crucial en la función de la barrera mucosa al reconocer componentes bacterianos y modular la respuesta inmune, destacando su relevancia en condiciones como la enfermedad de Crohn. La deficiencia de este tipo de señalización predispone a una mayor susceptibilidad a la inflamación,

llevando a una reducción en la producción de péptidos antimicrobianos y moco, lo que crea un ambiente propenso a la inflamación e infecciones bacterianas entéricas (6).

Cuando la relación huésped-microbiota está alterada, aparecen enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios crónicos intestinales. En estas condiciones patológicas se produce una alteración en la microbiota intestinal que conlleva a una pérdida de la integridad de la barrera intestinal, lo que permite que las bacterias migren hacia la mucosa y se adhieran en capas densas a las células epiteliales. Esta migración y adhesión bacteriana desencadenan efectos citopatológicos significativos(6).

4.3. ENFERMEDADES DE LA BARRERA INTESTINAL

El estudio de la patogénesis de las enfermedades de la barrera intestinal, como la enfermedad celiaca o las enfermedades inflamatorias intestinales, cobra especial relevancia para comprender la importancia de los elementos de la barrera intestinal que hemos explorado hasta ahora. Estas enfermedades crónicas no solo afectan a la calidad de vida de los pacientes, sino que también generan una carga significativa en los sistemas de atención sanitaria. En este contexto, exploraremos con detalle la patología, epidemiología, factores desencadenantes e histología de estas enfermedades, buscando no solo comprender su impacto, sino también exponer las múltiples dianas y las futuras estrategias terapéuticas que cada vez son más personalizadas y eficaces.

A) EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES (EII)

La incidencia global de las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII) ha experimentado un notable aumento a lo largo del tiempo, mostrando variaciones significativas según la ubicación geográfica. En los últimos 27 años, el número de personas afectadas por EII ha aumentado de 3,7 millones a 6,8 millones a nivel mundial, lo que refleja una creciente carga de estas enfermedades en la salud pública. Aunque las tasas más altas se encuentran en América del Norte, Reino Unido y el norte de Europa, se están observando aumentos en los países en desarrollo a medida que estas regiones se industrializan. Se ha sugerido que factores ambientales, como el saneamiento, la dieta y la exposición microbiana, podrían estar involucrados en esta tendencia ascendente (28)(29).

Al analizar las tasas de prevalencia estandarizadas en diferentes regiones, América del Norte destaca como la zona con la incidencia más alta, registrando 422 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que en el Caribe presenta las tasas más bajas, con solo 6,7 casos por 100.000 habitantes. Esta disparidad geográfica podría relacionarse con factores ambientales, como la exposición solar y la síntesis de vitamina D, que se han identificado como posibles factores de riesgo para las EII (28)(29).

Además de las tendencias geográficas, factores demográficos como la edad, el sexo y la etnia también juegan un papel crucial en la epidemiología de las EII. Estas enfermedades pueden manifestarse a cualquier edad, pero la edad de inicio predominante suele ser entre los 15 y 30 años, con la posibilidad de un segundo pico entre los 50 y 80 años. En

cuanto al sexo, hay un ligero predominio femenino en la EC y una mayor incidencia de CU en hombres según el Proyecto de Epidemiología de Rochester (28)(29).

Los factores de riesgo asociados con las EII son fundamentales, ya que pueden desencadenar y contribuir al desarrollo de estas enfermedades en personas con predisposición genética. Aspectos como la exposición al tabaco, la actividad física, los factores dietéticos y las infecciones interactúan en una red complicada que configura la vía patogénica de las EII. Por ejemplo, el tabaquismo se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad de Crohn, mientras que puede actuar como un factor protector contra la colitis ulcerosa. La actividad física está inversamente asociada al riesgo de enfermedad de Crohn, pero no parece tener un efecto significativo en la colitis ulcerosa. Los factores dietéticos, como la ingesta de fibra y grasas, y las infecciones agudas del tracto gastrointestinal pueden influir en el riesgo de desarrollar estas enfermedades (28)(29).

Por tanto, la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal implica la interacción compleja entre infecciones, factores microbianos y ambientales y el sistema inmune del huésped. Aunque no se ha asociado sistemáticamente un patógeno específico con la EII, se ha observado una posible conexión entre la gastroenteritis aguda y el riesgo aumentado de EII, según evidencian algunos estudios. Se han investigado varios agentes infecciosos, como micobacterias, virus y hongos, pero ninguno ha sido identificado de manera concluyente como un factor causal específico en la patogénesis de la EII (29).

B) EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

La enfermedad celíaca es otra enfermedad relevante en la práctica clínica diaria. Está presente en el 1% de la población mundial, aunque la mayoría de las personas que la padecen no están diagnosticadas. Se trata de una enfermedad autoinflamatoria del intestino delgado, mediada por el sistema inmunológico y desencadenada por la sensibilidad al gluten en individuos genéticamente predispuestos. Esta enfermedad se caracteriza por una amplia gama de síntomas, tanto intestinales como extraintestinales, y está asociada con la aparición de otras enfermedades autoinmunes concomitantes, como la diabetes tipo 1, y procesos genéticos como el síndrome de Down, lo que subraya la importancia de considerar estos factores de riesgo a lo largo de la vida del individuo(30).

Todos los pacientes celíacos comparten la peculiaridad de tener genes heterodímeros para la molécula HLA; HLA-DQ2 o HLA-DQ8. Al igual que las EII, los determinantes genéticos no son suficientes para desencadenar la enfermedad, sino que hace falta la exposición adicional a factores ambientales. Esto se ve respaldado por el hecho de que el 30% de la población posee los genes de HLA asociados con la enfermedad celíaca, y, sin embargo, solo un 2-5% de estas personas desarrollan la enfermedad(31).

En términos epidemiológicos, se ha observado un notable aumento en la prevalencia de la enfermedad celíaca en las últimas décadas, posiblemente debido a cambios en los criterios de diagnóstico y una mayor conciencia pública, así como el incremento en la exposición a microorganismos y el uso extendido de antibióticos. Esta tendencia ha

generado preocupación debido al subdiagnóstico y la falta de tratamiento adecuado, lo que puede aumentar el riesgo de morbilidad y complicaciones malignas (30).

La distribución mundial de la enfermedad celíaca parece estar vinculada a la presencia de ciertos genotipos del HLA asociados con esta condición, especialmente en regiones donde la población está expuesta al gluten. Se observa una mayor prevalencia en Europa y Estados Unidos en comparación con regiones como China, posiblemente debido a la escasez de los haplotipos de HLA en esta última(32)(30).

Los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad celíaca incluyen la exposición temprana de los lactantes al gluten alimentario, cesáreas electivas, infección temprana con virus enteropáticos o el cambio en la flora bacteriana. Todos ellos están involucrados en la patogénesis de la enfermedad celiaca por una exposición facilitada del gluten a la lámina propia. La presentación del Ag desencadena una diferenciación y activación de linfocitos CD₄⁺ Th1 procedentes de la lamia propia, produciendo una inflamación intestinal con hiperplasia de criptas y atrofia de las vellosidades (31).

Como ocurre con muchas enfermedades intestinales, existe una estrecha relación entre los microorganismos que habitan el lumen intestinal y su impacto en la barrera intestinal. Mientras que en el caso de las enfermedades inflamatorias intestinales se ha destacado la influencia de la microbiota en el desencadenamiento de la enfermedad, en el caso de la enfermedad celíaca, las infecciones virales, especialmente las gastrointestinales, han sido vinculadas aunque la evidencia aún no es concluyente. Se ha sugerido que la colonización gástrica por el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) podría ejercer un efecto protector en la enfermedad celiaca, aunque se necesita más investigación para confirmarlo (32). No obstante, se han hecho estudios más aproximados de la influencia del *H.pyloris* obre la enfermedad de Crohn (EC), que demostraron una menor prevalencia de EC en personas infectadas por el *H.pylori*. Se desconoce el mecanismo por el cual el *H.pylori* protege contra la enfermedad pero se ha sugerido que este microorganismo induce el desarrollo de células T reguladoras FoxP3⁺ y alteran la maduración de las células dendríticas, lo que podría contribuir a la disminución de la inflamación. Por otro lado, este estudio no consiguió confirmar una asociación firme entre el *H.pylori* y la colitis ulcerosa, lo cual puede representar una diferencia biológica entre la EC y la CU, ya que el *H. pylori* infecta el tracto gastrointestinal superior y la CU se limita al segmento colorrectal(33).

5. RESULTADOS DE LAS ENFERMEDADES CON AFECTACION DE LA BARRERA INTESTINAL

5.1. PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES DE LA BARRERA INTESTINAL

A) ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

La colitis ulcerosa se caracteriza por una inflamación del tracto digestivo inferior a nivel colorrectal. Desde una perspectiva histológica, la colitis ulcerosa exhibe cambios inflamatorios superficiales limitados a la mucosa y submucosa, caracterizados por criptitis

y abscesos en las criptas. Es una inflamación crónica extendida y uniforme, sin áreas exentas de inflamación, que abarca principalmente el recto y se extiende hacia proximal de manera gradual, disminuyendo en intensidad. La demarcación entre la mucosa afectada y la sana es claramente definida (34)(35). A diferencia de la CU, la EC presenta inflamación de cualquier segmento del tubo digestivo, siendo más común en el íleon terminal o la región perianal, y manifestándose de manera parcheada y discontinua con complicaciones como estenosis, abscesos y fístulas. Por otro lado, la enfermedad de Crohn presenta a nivel microscópico una submucosa engrosada, inflamación transmural, ulceración fisurante y la presencia de granulomas no caseosos (36). Los segmentos enfermos frecuentemente están separados por áreas de intestino normal y la transición de las áreas involucradas a las no involucradas suele ser abrupta (35).



Figura 17. Imagen 1: Esquema que representa el compromiso segmentario de la EC que alterna con áreas sanas. Corresponde a segmento de intestino grueso con área de engrosamiento de la pared y mucosa irregular en “empedrado” y eritematosa. **Imagen 2:** Inflamación difusa y continua de la mucosa desde el recto hacia proximal, con un límite abrupto entre la mucosa alterada y la sana correspondiendo una resección de un paciente con CU. Fuente(34).

Los estudios genéticos junto a estudios epidemiológicos han resaltado que la patogenia de las EII involucra una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales que determinan una alteración en elementos de la barrera intestinal. Los recientes estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado más de 240 loci de riesgo genético, de los cuales el 70% son compartidos entre la EC y la CU (37). Esta coincidencia de los genes afectados entre ambas EII sugiere mecanismos de acción comunes(36).

Entre los análisis de los loci genéticos implicados en estas enfermedades muestran varias vías que son cruciales para la homeostasis intestinal: “función de barrera, la restitución epitelial, la defensa microbiana, la regulación inmune innata, la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la autofagia, la regulación de la inmunidad adaptativa, la regulación del estrés del retículo (RE) y vías metabólicas asociadas con la homeostasis celular” (36,37).

- Vías de afectación en la patogenia de las EII

Tanto la EC como la CU son trastornos inflamatorios intestinales graves que se originan a partir de una respuesta proinflamatoria desregulada hacia los componentes de la microflora intestinal en individuos genéticamente predisuestos. Esta respuesta descontrolada conlleva una activación encadenada de diferentes vías y un aumento en la

expresión de citocinas proinflamatorias en las áreas afectadas. La influencia directa de estas citocinas en el intestino se ha asociado con la generación de lesiones tisulares, incluida la destrucción del tejido. Las vías involucradas en estas enfermedades podrían diferenciarse a nivel didáctico según el elemento de la barrera intestinal afectado (38):

❖ Afectación en los elementos estructurales

Como se ha señalado, una de las funciones vitales del correcto funcionamiento de la barrera intestinal es mantener un equilibrio funcional con el medio luminal, por lo que alteraciones que afectan a las uniones intercelulares provocaran una permeabilidad intestinal anormal. La presencia de genes mutados como CDH1, GNA12 y PTPN2 están involucrados en la patogenia de las EII (38).

- Las alteraciones en el gen CDH1 (gen codificante de la proteína de unión adherente E-cadherina), producen una endocitosis y acumulación citosólica de esta proteína, desestabilizando la integridad de las uniones en la EC. (38).
- La mutación del gen GNA12 (gen codificante de la proteína G α 12) induce una fosforilación de las proteínas de la unión estrecha ZO-1 y ZO-2, desencadenando la desestabilización de las uniones celulares en la colitis ulcerosa a nivel experimental(38).
- Una mutación del gen PTPN2 produce una disfunción de la integridad intestinal al inhibirse su papel protector contra la permeabilidad epitelial inducida por interferón- γ (IFN- γ)(38).

En la EC, se encontró que la arquitectura de las TJ se ve muy alterada cuando la enfermedad se encuentra activa (Figura 17). Dicha alteración consiste principalmente en una reducción del número de hebras de unión y una disminución de la profundidad del entramado principal de las TJ. El aumento de la claudina 2 formadora de poros y la disminución de las claudinas 3, 5 y 8 de sellado, representan la base molecular de los filamentos discontinuos en la EC activa, lo que puede conducir a que las TJ presenten fugas (39).

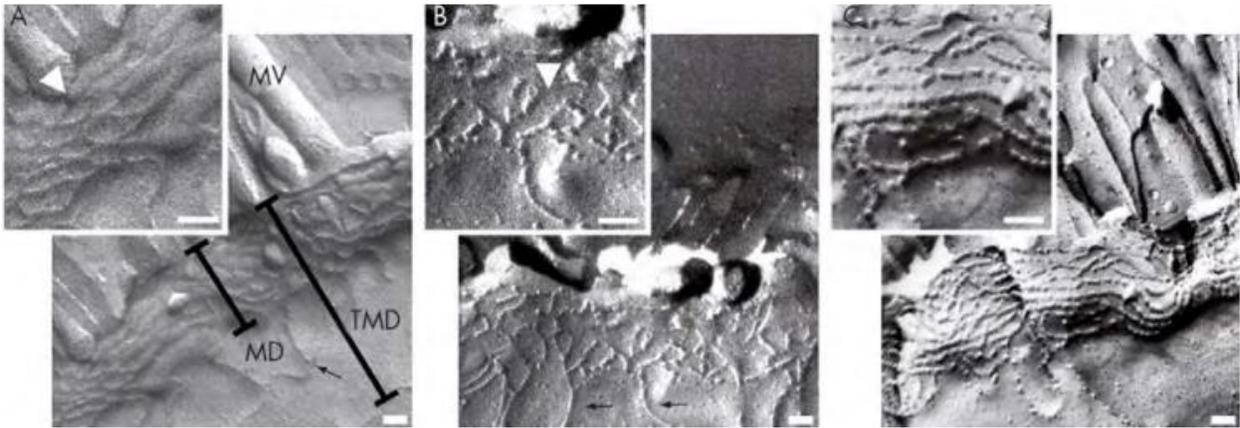


Figura 17. Imágenes de criofractura TJ en la EC. **A.** Control, **B.** EC leve y **C.** con inflamación moderada. El control presenta uniones continuas, sin casi ninguna rotura de cadena. Por el contrario, las muestras con EC mostraron un número reducido de hebras y un aumento de roturas (punta de flecha en B), o una red compleja pero discontinuada (C). Fuente (39).

En concreto, el papel patogénico principal en las EII recae sobre la Claudin-2. Es una proteína que forma un canal de agua para permitir su paso paracelular a través de su poro entre las células. Por lo tanto, el aumento de Claudin-2 tiende a hacer que las células epiteliales intestinales tengan más “fugas”, lo cual traduce un mayor grado de permeabilidad e inflamación (40).

Se ha visto en varios estudios que esta claudina-2 está regulada positivamente por citocinas como el TNF- α , IL6 o IL2. Por otro lado, se ha visto que la disminución de proteínas de anclaje, como la Dsg2, conduce un aumento de la claudina-2. Además, se ha demostrado una participación de la vitamina D sobre esta proteína, pues el déficit de esta vitamina conduce a una hiperfunción de Claudin-2 y a una alteración de las funciones de barrera que llevan a infecciones y respuestas inflamatorias(40).

Por último, encontramos variantes genéticas, como HNF-4 α , implicadas en la regulación de la proliferación de las células de las criptas que participan en la re-epitelización intestinal. En la ausencia de HNF-4 α , se produce una alteración en la expresión de proteínas de uniones estrechas (TJ), como la claudina 2 que experimenta una regulación positiva, mientras que claudina 4 y 7 muestran una regulación negativa. Esto conduce a un incremento en la permeabilidad intestinal y al desarrollo espontáneo de una inflamación crónica (9). Se afecta más frecuentemente en la CU contribuyendo así en el desarrollo de la enfermedad(36).

En la enfermedad de Crohn, las áreas inflamatorias afectan a segmentos dispares del tubo digestivo, especialmente el íleon distal y el colon. Esto se manifiesta clínicamente como diarrea por fuga debido a una barrera intestinal comprometida, caracterizada por un aumento en la expresión de claudina-2 y una regulación negativa de proteínas selladoras de uniones estrechas como las claudinas-3, 4, 5 y 8, y la ocludina. Esta regulación negativa

conduce a la redistribución de estas proteínas fuera del dominio de las uniones estrechas, promoviendo la traslocación bacteriana. Por otro lado, en la colitis ulcerosa, se observa un aumento en la expresión de claudina-2 y una mayor permeabilidad intestinal, asociada con una regulación negativa y relocalización en el citosol celular de las claudina-1, 4 y 7, y ocludina. Estos cambios estructurales en las hebras de las uniones estrechas, que pueden manifestarse como hebras discontinuas con forma de perlas, contribuyen a una mayor tasa de apoptosis y lesiones epiteliales, complicando aún más la situación. Es importante destacar que, a pesar de tener menos roturas de hebras de las uniones estrechas en la colitis ulcerosa en comparación con la enfermedad de Crohn, se observan niveles más altos de claudina-2 en la colitis ulcerosa (9).

Dentro de las citocinas que producen una regulación positiva de la claudina-2, destacamos la IL-13 pues tiene un papel clave en la colitis ulcerosa, y es la responsable de la inducción de la apoptosis epitelial y de la inhibición de los procesos de recuperación epitelial. Estos eventos contribuyen al desarrollo de microerosiones y lesiones celulares(9)(41).

Por otro lado, aparte de la afectación de los elementos de las uniones intercelulares, la barrera intestinal se ve reforzada por la presencia de una capa pre-epitelial formada principalmente por glicoproteínas mucosas, péptidos trébol, Ig A y péptidos antimicrobianos (AMP). En los pacientes con EII, la capa mucosa generada por las células caliciformes, que en condiciones normales es rica en polisacáridos y proteínas catiónicas, está comprometida por un aumento de bacterias mucolíticas. En este sentido, se ha observado que algunos pacientes con colitis ulcerosa muestran una O-glicosilación intestinal defectuosa(36).

❖ Afectación del sistema inmune (SI)

Un desequilibrio en la estructuración de la barrera intestinal, como acabamos de ver, podría conllevar a una mayor exposición de elementos intraluminales hacia el sistema inmunológico intestinal. En condiciones normales, el sistema inmune desarrolla una tolerancia eficiente hacia nuestra microbiota, manteniendo, al mismo tiempo, una respuesta apropiada ante patógenos externos. Un desequilibrio en este sistema estructural e inmunológico podría resultar en una respuesta inflamatoria desmedida ante antígenos inocuos o, por el contrario, en una falta de respuesta ante un patógeno, estableciendo así la base etiopatogénica de la enfermedad inflamatoria intestinal (26).

En la patogénesis de las EII, las células de Paneth adquieren una importancia particular. Estas mantienen la homeostasis de las criptas y el nicho de células madre intestinales, controlando la composición de la microflora intestinal y secretan efectores antimicrobianos que previenen la invasión microbiana, entre ellos AMP, la cual está regulada por señales del receptor tipo Toll (TLR) y NOD2. Cuando las células de Paneth están defectuosas hay un aumento de susceptibilidad a la inflamación intestinal por alteración en varios genes asociados sobre todo a la enfermedad de Crohn(36).

En el desarrollo de la EC, el receptor tipo NOD2 es muy importante pues su mutación se posiciona como el factor de riesgo primario para el desarrollo de la enfermedad, aumentando significativamente las complicaciones en comparación con aquellos sin mutaciones en NOD2 (14). Además, incrementa la probabilidad de su aparición a edades tempranas. Según los últimos metaanálisis, se revela que la herencia de un solo alelo NOD2 mutante está asociada con un riesgo de padecer la enfermedad de Crohn de 1,5 a 3,7 veces mayor. En contraste, la herencia de dos alelos NOD2 mutantes eleva este riesgo a entre 17 y 40 veces mayor (36)(42).

Dicho receptor NOD2 desempeña un papel crucial en la respuesta inmunológica intestinal reconociendo el peptidoglicano MDP (muramil dipéptido), un componente de la pared celular bacteriana, y activando las vías de señalización que conducen a la producción de citoquinas para la eliminación de bacterias, influyendo así en la Inmunidad Innata (RII) y en la Inmunidad Adaptativa (RIA). En condiciones normales NOD2 interviene en diferentes vías(36).

En primer lugar, su estimulación por la vía dependiente de MDP induce la autofagia (un proceso que controla la replicación bacteriana), mejora la presentación de antígenos y promueve la diferenciación de células TH17 contribuyendo en la tolerancia inmune para mantener la homeostasis en el intestino. De forma independiente a la vía MDP, es capaz de regular la respuesta de las células T(36).

Las variantes asociadas con la enfermedad de Crohn provocan una pérdida de estas vías funcionales. Algunos estudios han observado que los ratones con deficiencia de NOD2 son susceptibles a patógenos entéricos y tienen cambios en sus bacterias luminales intestinales(37).

En condiciones normales, la estimulación de los receptores NOD2 en las células epiteliales intestinales (IEC) desencadena la fosforilación de una proteína ATG16L1, la cual evita el estrés del retículo endoplásmico (ER) durante la inflamación y activa las proteínas encargadas del montaje de la maquinaria central de autofagia, promoviendo así la degradación de bacterias intracelulares a través de la autofagia. Por lo tanto, controla el equilibrio redox intestinal el cual está regulado por la interacción entre oxidantes y antioxidantes. Este equilibrio redox conlleva a una actividad antimicrobiana significativa y contribuye en la señalización intracelular del sistema inmune innato(36).

Cuando nos encontramos una inhibición de la fosforilación de ATG16L1 se produce un aumento del estrés del ER y una disfunción de la autofagia. Esta autofagia defectuosa produce una disbiosis intestinal con un aumento de la cantidad de bacterias recubiertas de Ig A, una acumulación de mitocondrias dañadas y un aumento de ROS, lo que aumenta la inflamación y como consecuencia agrava la muerte celular inducida por ROS (43).

Además, el papel de la autofagia es importante para mantener unos niveles adecuados de Claudina-2 mediante la inducción de su degradación lisosomal en caso de hiperfunción. Sin embargo, si nos encontramos con una autofagia disfuncional, se produce una

inhibición de la degradación lisosomal y un aumento del nivel de CLDN2 asociado con una mayor permeabilidad intestinal(43).

Por otro lado, la activación de NOD2 en las células de Paneth por bacterias comensales desencadena un proceso de reclutamiento de quinasas y lisozimas en gránulos para su posterior liberación junto a otros péptidos antimicrobianos con el objetivo de eliminar esos componentes bacterianos. Sin embargo, cuando existen defectos en NOD2 y en la capacidad de autofagia por la mutación de la proteína ATG16L1 (variante T300A), se compromete la secreción de las lisozimas y el contenido de los gránulos produciendo una disminución en la secreción de péptidos antimicrobianos(36,37,43).

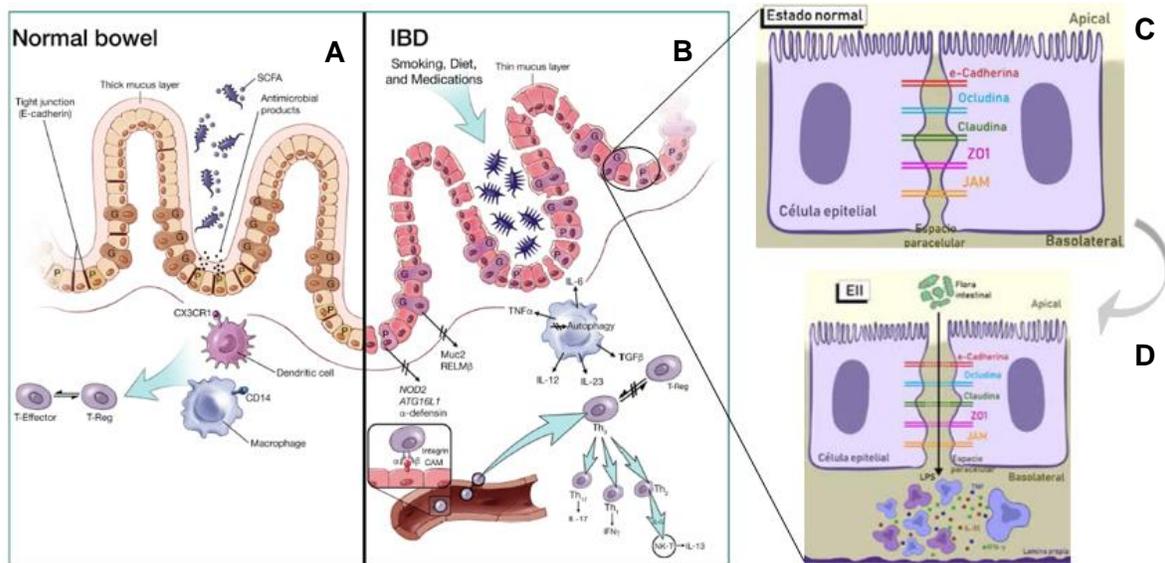


Figura 18. A y B. Representación esquemática de la patogénesis de las EII donde se aprecia alteración de las células caliciformes con disminución de secreción de Muc2 hacia el moco luminal o la afectación del receptor tipo NOD2 que produce disfunción de las células de Paneth. Fuente (44). **C y D.** Representación de las uniones intercelulares, que, en condiciones normales, el epitelio intestinal expresa varias proteínas de uniones estrechas en el espacio paracelular. En la EII, la barrera intestinal se ve comprometida, con una expresión disminuida y una distribución diferente de éstas. La ausencia o disminución de estas moléculas, produce una pérdida de la integridad intestinal, que junto a otros mecanismos conduce al estado inmune inflamatorio característico de cada EII. Fuente (42).

Por tanto, el debilitamiento de las primeras defensas de la mucosa, como el déficit de antimicrobianos en el moco o el déficit de autofagia celular, contribuye a la permeabilización del epitelio intestinal. Esto da como resultado un aumento de los contactos entre las bacterias de la flora comensal y el sistema inmunológico de las mucosas donde se ponen en marcha mecanismos para la eliminación de las bacterias como la autofagia. En la EII existe un defecto funcional en la barrera constituida por péptidos antimicrobianos. Algunos estudios sugieren que, los cambios en la expresión de

la defensina en la CU son secundarios a la inflamación, mientras que en la EC ileal podrían ser la causa de una alteración de la inmunidad innata de la mucosa (45).

En condiciones fisiológicas, la interacción entre bacterias y el sistema inmune activa a las células dendríticas (DC) de la mucosa. Estas células presentan antígenos a los linfocitos T auxiliares CD_4^+ vírgenes (Th0) cuya diferenciación promueve la aparición de linfocitos T reguladores (Treg), garantizando así la tolerancia a la flora comensal. No obstante, en la EII, se observa una activación excesiva de las células dendríticas y produce un desequilibrio en la liberación de citocinas que da como resultado una diferenciación muy fuerte hacia los linfocitos efectoras de tipo CD_4^+ y CD_8^+ y otras células efectoras como las *natural killer* (NK y NKT), y una abolición de la producción de células Treg. Esta ruptura de la tolerancia periférica perpetúa la inflamación(45).

Por tanto, cuando la EII está activa, existe un desequilibrio entre el número de células T efectoras (Th) y células T reguladoras (Treg). En la EC predominan los linfocitos Th1, caracterizados por una alta producción de IL-2 e IFN γ . Por el contrario, en la CU, la mucosa de los pacientes está infiltrada principalmente por linfocitos Th2 y natural killer caracterizados por la producción de IL-5, IL-10, IL-13 y TGF β (43)(45).

La liberación de estas citocinas también afecta a elementos estructurales clave de la barrera intestinal. Por ejemplo, las citoquinas pueden influir en las uniones estrechas (TJ) mediante regulación transcripcional o reorganización subcelular dentro de los enterocitos. En el caso de la enfermedad de Crohn (EC), la liberación de Th1 induce IFN- γ , que reduce las claudinas-1, 5 y 7, importantes para la función de sellado, y estimula cambios en la barrera al promover la macropinocitosis de ocludina. El TNF α , por otro lado, produce la estimulación de la expresión de la claudina-2 (9).

En definitiva, un control adecuado del sistema inmunológico es fundamental en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), ya que su activación crónica no solo perpetúa, sino que también agrava la disfunción de la barrera intestinal al afectar las uniones estrechas.

Además, investigaciones recientes han descubierto una nueva población de células T llamada Th17 que puede contribuir al predominio de las poblaciones efectoras sobre las poblaciones reguladoras en la EII. La diferenciación desde linfocitos T vírgenes a linfocitos Th17 se produce por la co-expresión de IL-23 y TGF β . Estos producen la citoquina proinflamatoria IL-17, que se expresa en respuesta a la presencia de bacterias extracelulares, y produce respuestas inflamatorias y promueve patología autoinmune. Las proporciones de células Th17 y células reguladoras están asociadas inversamente, de modo que aumentos de las células Th17 suelen producir descensos de las células reguladoras(26)(43)(45).

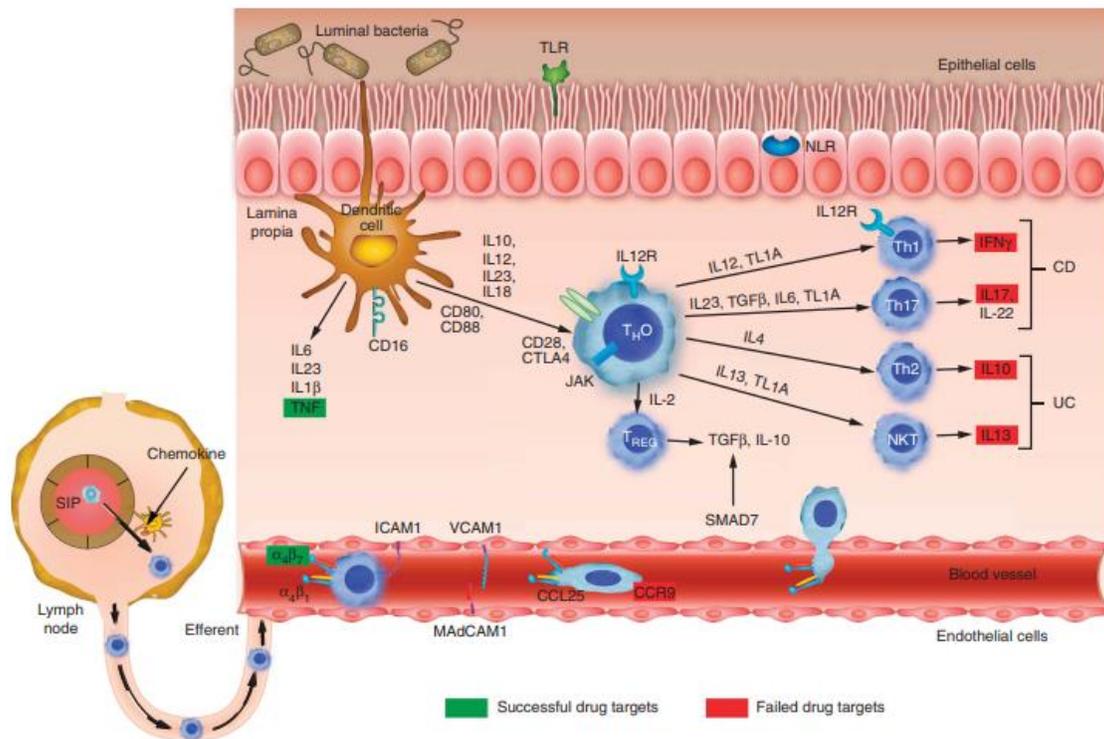


Figura 19. Representación esquemática del proceso inmunológico en la patogénesis de las EII. Las células dendríticas procesan los antígenos y los presentan a las células Th Vírgenes CD_4^+ para la posterior diferenciación en Th efectores predominando en la enfermedad de Crohn (EC o CD) la diferenciación a Th1 y Th17, mientras que en la colitis ulcerosa (UC) se predomina la diferenciación a Th2 y Natural Killer T (NKT). Fuente(46).

Finalmente, la CU y la EC se asocian con una respuesta humoral caracterizada por la infiltración de linfocitos B plasmáticos. En la mucosa, los niveles de inmunoglobulina G1 (Ig G1), IgG2, IgM e IgE aumentan mientras que la concentración de Ig A secretora disminuye. Además, la sobreactivación de las células B en la EII da como resultado una alta producción de autoanticuerpos mucosos de tipo Ig G dirigidos contra antígenos bacterianos comensales en la luz intestinal. Estas observaciones sugieren un desequilibrio a favor de los anticuerpos del subtipo agresivo (Ig G) que mantienen la inflamación de la mucosa(45).

B) LA ENFERMEDAD CELIACA

En la enfermedad celiaca también encontraremos un defecto en el componente estructural y una respuesta inmunológica al gluten alterada responsable de los síntomas de la enfermedad celiaca.

❖ Papel de la vía de la zonulina en la enfermedad celiaca

El gluten, presente en el trigo, el centeno y la cebada, contiene gliadina, una subunidad que es resistente a la digestión intestinal y desencadena efectos adversos en el cuerpo. Se han identificado al menos 50 epítomos tóxicos de la gliadina, entre ellos la α -gliadina P31-43 y P57-68. Estos péptidos persisten en el intestino delgado debido a su resistencia enzimática y su prolongada presencia en la luz intestinal permite su interacción con las células presentadoras de antígenos en la lámina propia, lo que desencadena una respuesta inflamatoria y un aumento de la permeabilidad intestinal (11)(47).

Algunos de los péptidos de gliadina no digeribles tienen la capacidad de unirse al receptor CXCR3, un receptor de la superficie apical de los enterocitos que se encuentra notablemente aumentado en pacientes con enfermedad celiaca y su activación conduce a la liberación de zonulina(11).

Esta liberación de zonulina produce diversos efectos por inestabilidad de la permeabilidad intestinal, como la desestructuración de las uniones estrechas y la modulación del citoesqueleto de actina.

En condiciones fisiológicas, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) entra en contacto con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un receptor de la membrana apical del enterocito que es dependiente del receptor *protease-activated 2* (PAR2). Esta unión ligando-receptor produce una activación de la fosfoquinasa- α (PKC- α). Esta enzima produce la fosforilación de la proteína 1 de la zona ocludens (ZO-1) y la miosina 1C, así como la polimerización de la actina G soluble en actina F. La combinación de la fosforilación de la proteína TJ y la polimerización de actina provoca la reordenación de los filamentos de actina y conduce al posterior desplazamiento de proteínas del complejo de unión provocando un defecto de la integridad fisiológica de la barrera intestinal que se pone en marcha para el recambio epitelial (13)(11)(48).

Este mecanismo cobra importancia en la enfermedad celiaca ya que la zonulina se compone de una secuencia peptídica específica, el AT1002, que se parece estructuralmente al motivo de anclaje del péptido activador de PAR2, por lo que activa al EGFR produciendo el mecanismo descrito anteriormente de forma no fisiológica, y por tanto, rompe la integridad de las uniones estrechas (11)(48).

En condiciones normales, la apertura de estas uniones es temporal y regulada, mientras que en un estado desequilibrado con liberación prolongada de zonulina causa una mayor permeabilidad, facilitando el paso de antígenos a través de las uniones estrechas. Este aumento del tráfico de antígenos puede desencadenar una respuesta inmune inapropiada, llevando a la autoinmunidad en personas con predisposición genética (13).

Este descubrimiento sobre la influencia de la zonulina en la patogenia de la enfermedad celiaca ha permitido estudiar nuevas hipótesis de tratamiento y nuevos estudios han relevado un nuevo ente terapéutico llamado AT1001 ó acetato de larazotide. Es un

antagonista del receptor de zonulina que previene eficazmente la apertura de las uniones estrechas intestinales. Los ensayos preclínicos han demostrado que puede prevenir la actividad de permeabilidad de la zonulina y los resultados en fase II han demostrado que ante una prueba de estimulación por gluten, el acetato de larazotide es capaz de disminuir la permeabilidad, los síntomas gastrointestinales y extraintestinales para así bloquear un exceso en la producción de los anticuerpos (11)(48).

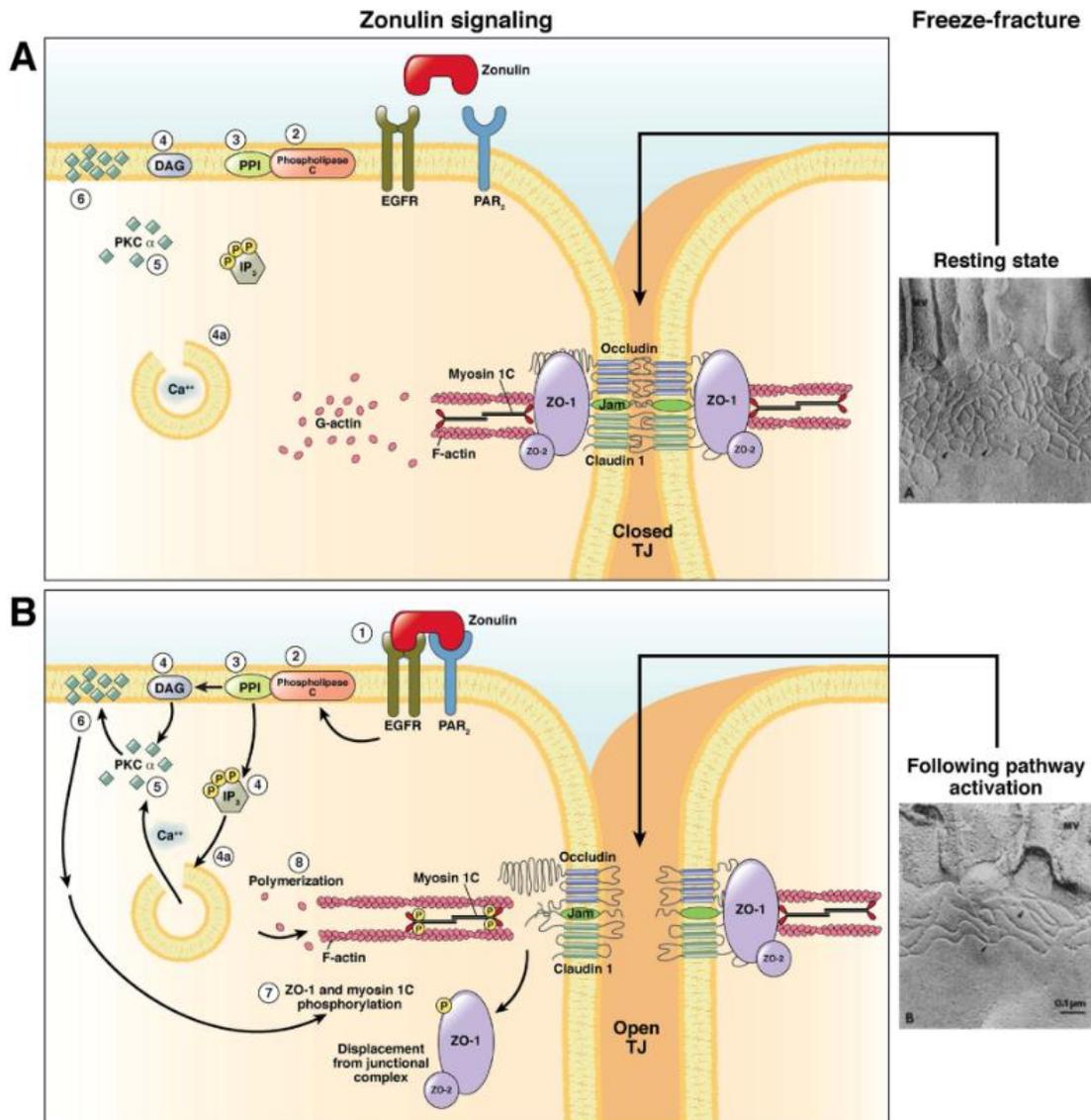


Figura 20. Mecanismo de acción de la zonulina en la destabilización de las uniones estrechas. **A.** Estado de reposo sin exposición al antígeno, donde el complejo de unión se mantiene íntegro, como se observa en la microscopía electrónica que muestra trazos de unión prominentes. **B.** Acción patológica de la zonulina sobre el complejo de unión, lo que resulta en la relajación de la barrera intestinal. Este cambio se refleja en la microscopía electrónica, donde se observa una disminución en los trazos de unión. Fuente (13).

Como hemos visto, el efecto de la gliadina en la enfermedad celíaca se caracteriza por cambios inflamatorios crónicos en el intestino delgado, que resultan en un aumento de la permeabilidad intestinal inmediatamente después de la exposición a este antígeno. En estos pacientes, la liberación de zonulina es más prolongada y exagerada, lo que conduce a una mayor permeabilidad intestinal que se correlaciona con la presencia de síntomas gastrointestinales, como diarreas voluminosas y flatulencias. Estos síntomas se ven agravados por la malabsorción de nutrientes, lo que conduce a la pérdida de peso, anemia severa y trastornos neurológicos por deficiencia de vitamina B, así como osteopenia por falta de vitamina D y calcio (30).

Estos enfermos también pueden presentar manifestaciones extraintestinales, a modo de afectaciones mucocutáneas, como la dermatitis herpetiforme. Los pacientes con enfermedad celíaca tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoma y cáncer gastrointestinal, aunque no está claro si el cumplimiento con una dieta sin gluten influye en la tasa de cáncer(30).

Por último, la enfermedad celíaca, como entidad autoinmune, está frecuentemente relacionada con otras enfermedades de la misma naturaleza, como la diabetes tipo 1, ya que la pérdida de la integridad de la barrera intestinal también se ha observado en este contexto, lo que sugiere un posible factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes tipo 1. En este sentido, el acetato de larazotida podría ser beneficioso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, como la diabetes tipo 1, al reducir la incidencia de la autoinmunidad. Esta relación refuerza la idea de que la permeabilidad intestinal desregulada, inducida por la zonulina, puede contribuir a la patogénesis de estas enfermedades(13).

❖ Papel del Sistema inmune en la patogénesis de la enfermedad celiaca

El incremento de la permeabilidad inducido por los péptidos de gliadina provoca la liberación de zonulina como causante del aumento de la permeabilidad intestinal. Sin embargo, el gluten también activa otro mecanismo de patogenia relacionado con el SI. Una vez el gluten llega a la luz intestinal, la enzima transglutaminasa tisular (tTG) entra en juego, en particular la tTG-2, y convierte los residuos de glutamina del gluten en residuos de ácido glutámico, lo que aumenta su inmunogenicidad y su capacidad de unión a las moléculas HLA clase II(47)(30)(31).

La llegada de los péptidos inmunogénicos del gluten a la lámina propia del intestino es un proceso que aún genera controversia a pesar de los numerosos estudios dedicados a esta enfermedad. Uno de los principales mecanismos estudiados implica la desestructuración de las uniones intercelulares debido a la liberación de zonulina, como se ha mencionado anteriormente. Además, se ha sugerido la posibilidad de transcitosis epitelial, especialmente en la mucosa inflamada. Por último, se ha planteado una tercera posibilidad en estudios con ratones, que implica el muestreo de péptidos del gluten por parte de las células dendríticas de la lámina propia (31).

Una vez el gluten llega a la lámina propia, las células presentadoras de antígeno producen epítomos que serán presentados por las moléculas HLA clase II y serán reconocidos por los linfocitos TH1 α/β +CD4⁺ reactivos al gluten ubicados en la lámina propia produciendo una respuesta inmune exacerbada. Estos linfocitos liberan citocinas como INF- γ e IL-21, que activan a los linfocitos T citotóxicos intraepiteliales (IEL citotóxicos) los cuales producen la muerte de células epiteliales y la atrofia de las vellosidades. Además, se han identificado células TH17 específicas de gliadina, que producen citocinas proinflamatorias como IL-17 que contribuyen a la inflamación intestinal (47)(49).

Por otro lado, las células T CD4⁺ interactúan con las células B autorreactivas a tTG, carentes de tolerancia, lo que lleva a la generación de autoanticuerpos. Las células T interactúan con las células B, y a su vez los autoanticuerpos tTG se unen y se presentan a las células T, lo que estimula la maduración y proliferación de las células B y plasmáticas, generando tTG-IgM y tTG-IgA (47)(49). En la enfermedad celíaca, aún no está claro si las células B actúan como células presentadoras de antígeno para activar las células T inflamatorias (47).

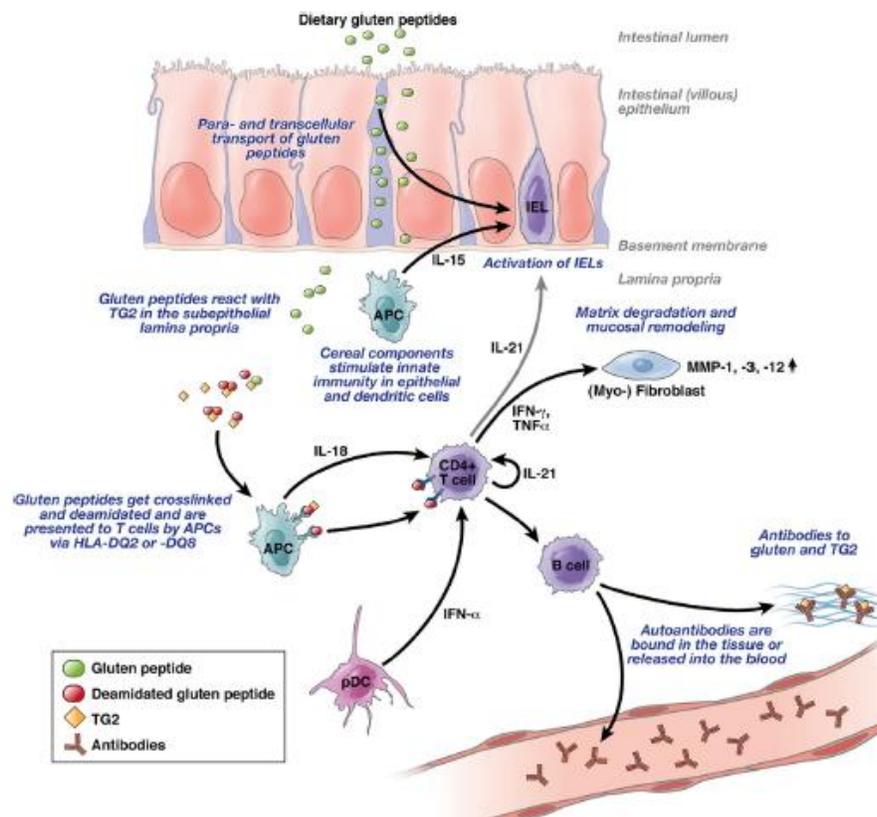


Figura 21. Efecto de la llegada del gluten a la lámina propia y la consiguiente activación de las células T CD4⁺ por parte de las células presentadoras de antígeno (APC). Esta activación desencadena la liberación de IL-21, lo que resulta en la activación de los linfocitos intraepiteliales citotóxicos y, como consecuencia, la atrofia de las vellosidades intestinales. Podemos apreciar además la sinapsis inmunitaria entre el linfocito T CD4⁺ y la célula B para la producción de anticuerpos auto-tTG. Fuente (31).

En resumen, el proceso desde la llegada del gluten a la lámina propia hasta la activación de los linfocitos T reactivos al gluten desempeña un papel crucial en la patogenia de la enfermedad celíaca, marcando el inicio de una cascada de respuestas inmunes que conducen al daño intestinal característico de esta enfermedad(31).

Dentro de los linfocitos intraepiteliales podemos encontrar diferentes tipos; como los IEL $CD8^+ \alpha/\beta$, IEL γ/δ y una subpoblación linfocitaria denominados linfocitos innatos, donde encontramos células *Natural Killer* (NK)(49).

Por otro lado, como se representa en la Figura 22, ciertos péptidos de gliadina, como el p31-49, tienen la capacidad de estimular a las células epiteliales, macrófagos y células dendríticas, las cuales secretan IL-15. El papel de esta interleucina es muy importante a la hora de activar los linfocitos intraepiteliales. Por tanto, los IEL se activan por la IL-15 secretada por las APC y la IL-21 secretada por los linfocitos $CD4^+$ de la lámina propia (31).

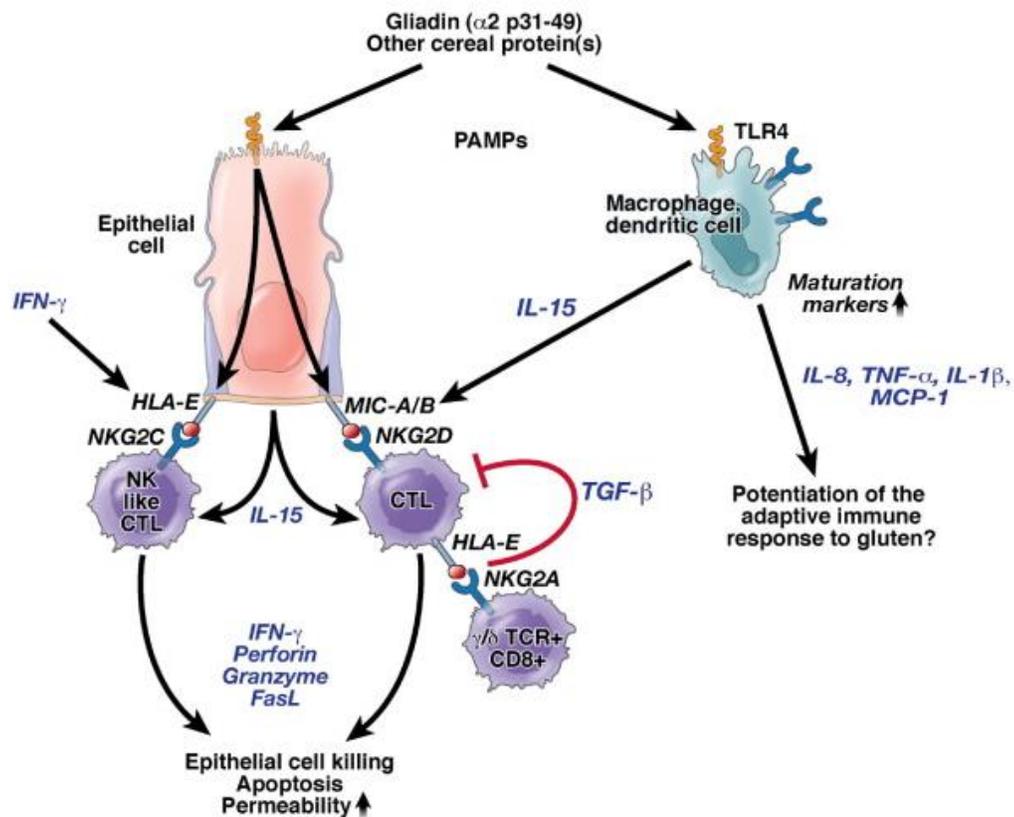


Figura 22. Representación de la activación de los diferentes linfocitos intraepiteliales por la acción de la IL-15, secretada por de las células presentadoras de antígenos (APC) o por las células epiteliales. Fuente(31).

Por tanto, en la enfermedad celíaca, la IL-15 cobra importancia por su acción sobre elementos inmunes ubicados entre la monocapa de enterocitos. Esta interleucina induce una regulación positiva de los receptores *natural killer* 2D (NKG2D) de los linfocitos

intraepiteliales citotóxicos (los cuales se unen al ligando del enterocito para inducir la apoptosis celular y un aumento de la permeabilidad), además de activar a los linfocitos intraepiteliales *Natural Killer "like"* (los cuales se unen al ligando del enterocito para producir su auto-proliferación y aumentar así la citotoxicidad mediada por estas células)(31).

Por último, hay linfocitos reguladores, los IEL $\gamma\delta + CD_8^+$, que inducen la liberación de TGF- β , generando un fenotipo inmunosupresor que ejerce efectos antiinflamatorios(31). Sin embargo, la IL-15 vuelve a actuar y contrarresta la vía inmunosupresora del TGF- β , contribuyendo así a la cascada patológica. Esto sugiere que el daño mediado por linfocitos en el intestino delgado celíaco puede requerir una desregulación de los subtipos de IEL, con un aumento del fenotipo citotóxico $\alpha/\beta+$ y una disminución del fenotipo regulador $\gamma/\delta+$ (49).

Por otro lado, durante la etapa inicial de la irritación causada por el gluten, se ha observado un notable aumento en el número de neutrófilos, llegando incluso a ser hasta 20 veces mayor que lo habitual, debido a la rápida producción de la quimiocina IL-8 por las células T activadas por el gluten, lo cual facilita la migración de los neutrófilos hacia la zona afectada. Además, algunos estudios han revelado un aumento significativo en los niveles de prostaglandina E2. Por último, los eosinófilos como los mastocitos pueden desempeñar un papel en las reacciones inducidas por la gliadina y contribuir a las lesiones observadas en la enfermedad celíaca (49).

Por tanto, las personas con predisposición genética (HLA-DQ2/8) en contacto con el gluten produce una activación conjunta de varios elementos que cooperando para provocar daño atrófico en las vellosidades de manera sinérgica (49).

C) AFECTACIÓN DE LA BARRERA INTESTINAL EN LAS INFECCIONES BACTERIANAS

Dentro de las enfermedades que afectan la barrera intestinal encontramos que muchas de ellas comparten vía de patogenias similares, como en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn. De igual forma, la enfermedad celíaca también comparte una vía de acción similar a las infecciones intestinales relacionada con la vía de la zonulina.

Se ha demostrado que la colonización bacteriana del intestino delgado por ciertos microorganismos entéricos desencadena la liberación de zonulina en el intestino delgado. El ejemplo clásico donde se encontró este mecanismo fue en las infecciones por *el Vibrio cholerae*. Es una bacteria patógena clave que expresa una toxina de la zonula occludens (Zot). Zot es una enterotoxina que abre reversiblemente las uniones estrechas del intestino delgado al unirse al receptor de zonulina, creando un "intestino permeable" a través de la ruptura de la barrera de las uniones estrechas, lo que resulta en una diarrea acuosa intensa y característica(13).

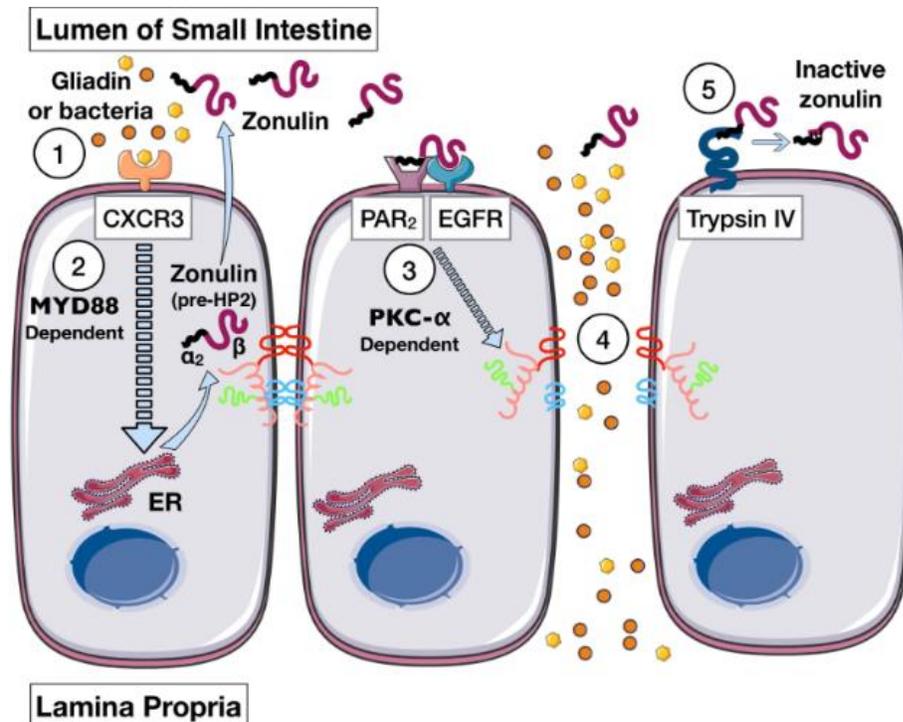


Figura 23. Representación de la vía patológica de la Zot en infección bacteriana. Fuente(13).

Por otro lado, serotipos de *Salmonella* entérica son patógenos entéricos invasivos que se transmiten a través de la contaminación fecal de alimentos y fuentes de agua. Esta bacteria induce la alteración de las barreras intestinales durante la infección. Estudios científicos han demostrado que *Salmonella* manipula la distribución de Claudin-2 y eleva su expresión de proteínas en el intestino, al igual que ocurre con las EII(40).

Por otro lado, otras bacterias como *Shigella*, destaca por su mecanismo de invasión de la mucosa a través de la célula M gracias al receptor GP2, y del microambiente de células inmunes existente a nivel de la membrana basal compuesto por macrófagos y células dendríticas que interactúan posteriormente con los linfocitos. La *Shigella* es fagocitada por estos macrófagos, pero gracias a un mecanismo proteico específico escapa del fagosoma e induce la apoptosis celular y su liberación en la superficie basolateral de la barrera epitelial, una ubicación beneficiosa para la invasión del enterocito. Una vez en el interior del enterocito la bacteria se multiplica en el citoplasma y libera toxinas; como la toxina Shiga o la toxina shigelosis, que causan destrucción celular produciendo los síntomas gastrointestinales como la diarrea. Por otro lado, produce diversas proteínas, como la llamada Ipa B que interactúa con la ZO-1 produciendo una disrupción de las uniones estrechas y destruyen la integridad de la barrera exponiendo así la submucosa al espacio luminal(50).

Estos hallazgos ayudan a establecer vías de afectación habituales dentro de la patogenia de las enfermedades de la barrera intestinal y poder focalizar un estudio hacia dianas terapéuticas comunes.

5.2. PAPEL DE LA MICROBIOTA EN ENFERMEDAD DE LA BARRERA INTESTINAL

Las enfermedades que afectan a la barrera intestinal comparten una característica común: cuando los componentes de esta barrera fallan, se produce un aumento en la permeabilidad, lo que resulta en un contacto excesivo entre la microbiota y el sistema inmunológico desencadenando una respuesta descontrolada.

Por este motivo, el equilibrio del microbioma intestinal es esencial para el desarrollo adecuado del sistema inmunológico en el intestino, promoviendo la maduración y la tolerancia inmunológica mediante la activación de respuestas que incluyen la expresión de diversas citocinas y la producción de inmunoglobulinas.

La microbiota comensal puede proteger al huésped contra la colonización de patógenos oportunistas y puede participar en el metabolismo de los alimentos y la producción de energía para suministrar nutrientes esenciales y degradar compuestos no digeribles. Además, la microbiota comensal también contribuye a la formación de la arquitectura intestinal y proporciona funciones inmunomoduladoras(8). Por lo tanto, alteraciones en la microbiota pueden influenciar en la patogénesis de las enfermedades de la barrera intestinal, no sólo asociándose con la inflamación crónica sino también con la infección.

En pacientes con EII se han descrito alteraciones tanto en la diversidad como en la densidad de las bacterias, en bacterias específicas directamente asociadas con la mucosa y en las funciones de las bacterias presentes. Aún no está claro si estas alteraciones microbianas son impulsoras principales de la EII o secundarias a la inflamación intestinal subyacente observada. Curiosamente, comunidades seleccionadas de bacterias de pacientes con colitis ulcerosa pueden inducir respuestas Th17 cuando se transfieren a ratones, lo que demuestra que estas bacterias pueden contribuir a las respuestas desreguladas de las células T observadas en los pacientes. No se ha demostrado que ningún agente tenga una relación constante con la EII. La hipótesis predominante en este momento es que los cambios en las comunidades de bacterias intestinales pueden contribuir al inicio y/o perpetuación de la inflamación asociada con la EII(37).

La disbacteriosis mucosa generalmente ocurre tanto en áreas inflamadas como no inflamadas en pacientes con EII. Se observa un agotamiento de los filos de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, junto con un aumento de los filos de *Proteobacteria* y *Actinobacteria*. Por otro lado, microbiota probiótica, como el *Faecalibacterium* y *Lactobacillus*, está disminuida en pacientes con EII. Entre las bacterias afectadas, destaca la disminución de *F. prausnitzii*, la cual es responsable de la producción de butirato, un metabolito esencial para mantener la salud intestinal humana(8).

Aunque no se ha establecido una relación definitiva entre la microbiota patógena y la EII, se sugiere que ciertas bacterias patógenas aumenten el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Se ha observado que la aparición de EII puede estar asociada con el estrés oxidativo tanto para el huésped como para la microbiota, lo que conduce a una disbiosis intestinal caracterizada por una disminución de la diversidad microbiana y un aumento de enterobacterias anaeróbicas facultativas y cepas invasivas-adherentes de *Escherichia coli*(51). Además, se ha observado que el riesgo de desarrollar EII aumenta después de una infección por *Salmonella* o *Campilobacter*(8).

Por último, se ha planteado la posibilidad de que las bacterias intestinales presentes en pacientes con enfermedad celíaca puedan desencadenar respuestas de células T CD₄⁺ y desregular la tolerancia al gluten. Algunos autores han demostrado que una microbiota intestinal alterada está asociada con las manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca, y que incluso una dieta libre de gluten no restaura completamente la composición "normal" de la microbiota en estos pacientes. La disbiosis intestinal, caracterizada por un aumento en la proporción de *Bacteroidetes*, ha sido identificada en pacientes con enfermedad celíaca tanto en estados activos como inactivos, lo que sugiere su contribución a la progresión de la enfermedad(47).

Se ha encontrado que los niveles elevados de IL 6, como citoquina proinflamatoria, junto a niveles plasmáticos de endotoxina lipopolisacárido (LPS), un marcador de translocación de bacterias gramnegativas, estaban elevados en una subpoblación de pacientes con enfermedad celíaca. Se plantea la hipótesis de que el estrés puede exacerbar la condición inflamatoria al permitir la translocación de productos bacterianos dañinos a través del epitelio intestinal. Conocida como "intestino permeable", una barrera epitelial comprometida permite que las toxinas y los antígenos de la luz gastrointestinal entren al torrente sanguíneo. Por tanto, resulta trascendental una flora intestinal sana para mantener la barrera intestinal de ahí la importancia de los probióticos, como el *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, ya que al promocionar un aumento en la expresión de proteínas de unión celular estrecha se contribuye a limitar el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes en individuos genéticamente susceptibles(51).

5.3. DATOS HISTOLOGICOS DE LAS ENFERMEDADES DE LA BARRERA INTESTINAL

A) HISTOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES (EII)

Las respuestas inmunológicas y las alteraciones estructurales de los elementos de la barrera intestinal son acontecimientos que suceden por la sobreexpresión de mediadores inmunes proinflamatorios que se pueden observar desde un punto de vista histológico.

A nivel microscópico, en la CU, se observa un aumento de la celularidad homogénea en la lámina propia, donde como hemos dicho anteriormente, predominará una celularidad de linfocitos tipo Th2 y *natural Killer* caracterizados por la producción de IL-5, IL-10, IL-13 y TGF β, además de células plasmáticas y neutrófilos. La presencia de neutrófilos dentro de las criptas causa lo que se conoce como "criptitas" que pueden evolucionar a abscesos de

éstas, definidos como la presencia de neutrófilos dentro de la luz de la cripta (52). Estos datos son indicadores de la actividad de la enfermedad. Por otro lado, la presencia predominante de células plasmáticas entre la base de las criptas y la muscular de la mucosa es una característica distintiva de la colitis ulcerosa (35).

Además, estas citocinas estimulan la síntesis de proteínas formadoras de poros como la claudina-2, a la vez que se produce una regulación negativa de proteínas selladoras de uniones estrechas como son la claudina-3, 4 5 y 8. Esta falta de unión condiciona una alteración de la arquitectura de la mucosa provocando una distorsión, ramificación e incluso atrofia de las criptas, que nos indican que las uniones intercelulares no están íntegras. Además, anomalías epiteliales de daño superficial, como la escasez de mucina y cambios metaplásicos, como la presencia de metaplasia de células de Paneth, apuntan a cambios indirectos de la falta de integridad de la barrera (35)(53).

La escasez de mucina, uno de los elementos que forman parte de la primera barrera física dentro de la barrera intestinal, produce una exposición mayor de los elementos de la barrera a la microbiota o entes patógenos que desencadenan respuestas inmunes exacerbadas, conllevando una desestructuración de la integridad de la barrera intestinal(35). Esta depleción de mucina se define como una reducción en el número de células caliciformes(52).

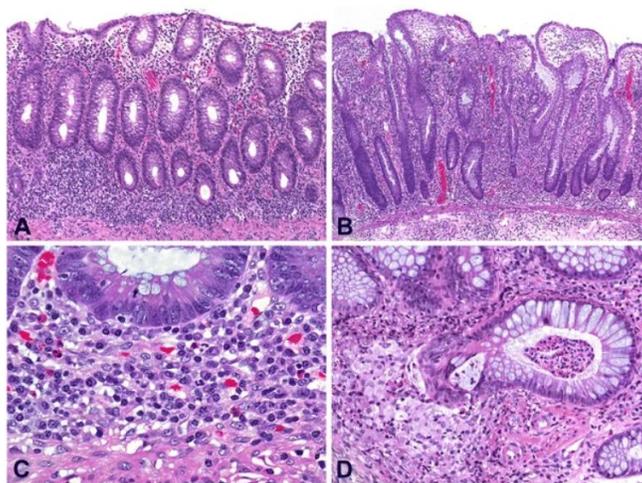


Figura 25. Microscopía óptica. **A.** Inflamación continua con plasmocitosis basal, pero solo atrofia leve de las criptas (acortamiento o "despegue de la glándula") en la CU temprana. **B.** Marcada distorsión arquitectónica de las criptas con ramificación de las criptas en pacientes de larga evolución. **C.** Las células plasmáticas se observan predominantemente entre la base de las criptas y la muscular de la mucosa ('plasmocitosis basal'). **D.** Detalle de Granuloma criptolítico. Fuente(35).

Al igual que en la CU, en la EC el proceso inflamatorio crónico induce alteraciones en la arquitectura de la mucosa. Generalmente son menos prominentes que en la CU además de ser lesiones discontinuas. En la EC es característico la presencia de los granulomas,

pero solo aquellos que no están relacionados con la lesión de las criptas ya que a este nivel también pueden estar presentes en la CU. En particular, son granulomas formados por pequeñas acumulaciones de histiocitos epitelioides con células gigantes o células gigantes aisladas. Este hallazgo también ocurre en la colitis infecciosa, diverticulitis, infecciones parasitarias y tuberculosis intestinal por lo que no debe considerarse una evidencia exclusiva de la EC (53)(35).

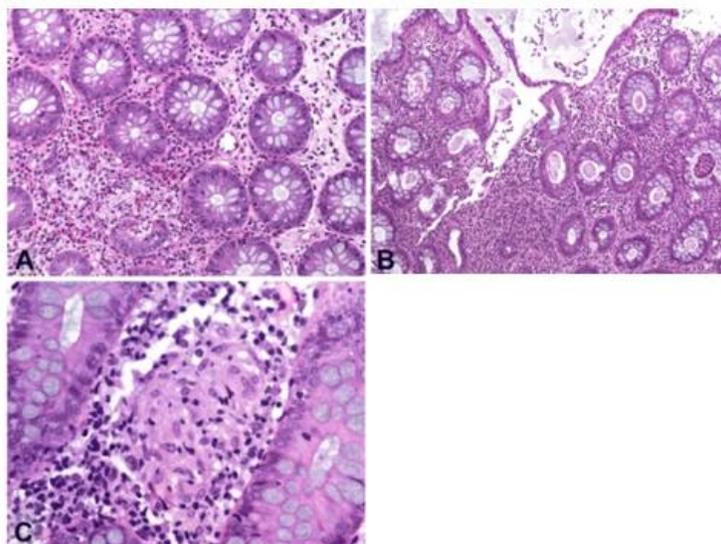


Figura 26.A. Inflamación discontinua de la mucosa en la EC. B. Con ulceración fisurante. C. Y granuloma no caseoso y no relacionado con lesión de la cripta. Fuente(35).

Por lo tanto, la liberación de citocinas como mediadoras de la patogenia de estas enfermedades ocasiona las respuestas inmunológicas que producen alteraciones arquitectónicas de la mucosa. Lo curioso de estas enfermedades recae en que esta sobreexpresión no se limita a las áreas con cambios histológicos sino que en zonas no afectadas también se observa un entorno proinflamatorio. Por ejemplo, en la EC citocinas como IFN γ , TNF α , IL-15, e IL-23 muestran niveles elevados tanto en áreas afectadas como no afectadas. Sin embargo, la mera presencia de estas citocinas en las regiones no afectadas podría no ser suficiente para desencadenar daño en la mucosa (38).

Aunque IFN γ y TNF α son cruciales en la patogénesis de la EII, su acción por sí sola no siempre es suficiente. A menudo se requiere la presencia de otras citocinas para activar todas las funciones que causan daño en las áreas afectadas. Por tanto, surge la pregunta de por qué áreas no afectadas en la EII liberan mediadores inmunes sin mostrar alteraciones histológicas. Una posible explicación se encuentra en la función de las proteínas inhibidoras de la señalización de citocinas (SOCS), que podrían estar mediando una actividad supresora intracelular. Sin embargo, algunos estudios indican que los SOCS no previenen que la activación inmune en áreas no afectadas se convierta en una respuesta dañina, destacando la necesidad de realizar más investigaciones (38).

B) HISTOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

La gravedad de los cambios en la histología del intestino delgado no siempre coincide con la severidad de los síntomas clínicos, lo que puede atribuirse a factores como la distribución variable de la inflamación en la mucosa o las diferencias individuales en la digestión del gluten. La biopsia del intestino delgado sigue siendo la prueba diagnóstica de referencia en la investigación de la enfermedad celiaca. La lesión puede presentar una variedad de anomalías. Se ha propuesto un sistema de clasificación de la severidad histológica que define una leve alteración con aumento de linfocitos intraepiteliales en las vellosidades (Lesión Marsh I), una hipertrofia de criptas (Lesión Marsh II) y una atrofia de las vellosidades e hinchazón de la lámina propia (Lesión Marsh II)(30)(49).

El incremento de linfocitos intraepiteliales ($>25/40$ por cada 100 células epiteliales), con predominio citotóxico ($CD_4^+ \alpha/\beta$), produce daño en el epitelio que produce una respuesta de hipertrofia. Se ha sugerido que la hiperproliferación de enterocitos es el principal evento patológico responsable de la aparente atrofia de las vellosidades en la mucosa de la enfermedad celiaca, en lugar de la destrucción directa de la estructura de las vellosidades. Se postula que el crecimiento excesivo de la población de células de la cripta rodea y empequeñece la estructura vellosa y provoca su apariencia encogida(49).

El aumento de la proliferación de células de las criptas puede deberse al proceso reparativo para reemplazar los enterocitos dañados. Sin embargo, también se ha informado que la proliferación puede deberse a un efecto directo de los péptidos de gliadina en la mucosa celíaca. En tejido de biopsia duodenal celíaca cultivada, se ha demostrado que el péptido de gliadina p31-43 aumenta la proliferación de células de las criptas, aparentemente a través de la vía del factor de crecimiento epidérmico. Se piensa que este efecto proliferativo se expresa más por el aumento de la producción de IL-15, estimulada por el péptido gliadina(49).

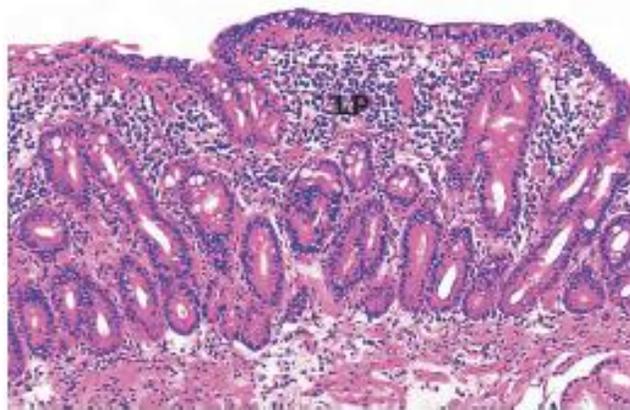


Figura 27. Biopsia del ID en la enfermedad celíaca que revela aplanamiento o pérdida de las vellosidades intestinales normales, así como un marcado aumento en el número de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia. Además, marcado aumento en el número de linfocitos T intraepiteliales en la superficie del epitelio. Fuente(15).

6. TABLA RESUMEN

Durante esta revisión se han expuesto las enfermedades más incidentes en la afectación de la barrera intestinal a fecha actual. No obstante, existen muchas otras enfermedades donde esta barrera tiene un papel importante. Su alteración también se ha involucrado en la fisiopatología de la alergia alimentaria, aunque se postula que la inestabilidad de dicha barrera no es la causa primaria de la alergia. La presencia de ciertos factores ambientales (infección, estrés) aumenta la permeabilidad intestinal y el paso de sustancias que, en condiciones normales, no atravesarían la barrera epitelial. Esto favorece la respuesta alérgica a antígenos alimentarios en individuos susceptibles (1).

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional crónico con diferentes subtipos clínicos que en función del patrón deposicional se divide en diarrea, estreñimiento o patrón mixto. Un denominador común es el aumento de la permeabilidad intestinal producido por cambios en la integridad de las UE en el que predomina la disminución de ZO y ocludina, así como un incremento en claudina-2(1).

Tabla 3. Enfermedades asociadas a la disfunción de la barrera intestinal

ENFERMEDAD	ALTERACIONES EN FUNCIÓN BARRERA	MECANISMO DE AUMENTO EN PERMEABILIDAD
Enfermedad inflamatoria intestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la claudina - 2 - Disminución de la claudina -3, claudina -4, claudina -5, claudina -8 - Mutación NOD-2 	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la tolerancia inmunitaria - Alteración de las uniones intercelulares asociado a un incremento del IFN- gamma
Enfermedad celiaca	<ul style="list-style-type: none"> - Expresión alterada de ocludina, claudina-3,4, ZO-1 	<ul style="list-style-type: none"> - Alteración de las uniones intercelulares asociado a la zonulina
Infecciones bacterianas	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de Zot (<i>vibreo colera</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Alteración de las uniones intercelulares asociado a la vía de la zonulina
	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento expresión de claudina-2 (<i>salmonella entérica</i>) - Aumento de IpaB con disminución ZO-1 (<i>Shigella sp</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Alteración de las uniones intercelulares
Síndrome intestino irritable	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución ZO-1 y ocludina - Aumento claudina-2 	<ul style="list-style-type: none"> - Alteración de las uniones intercelulares

7. DISCUSIÓN

La barrera intestinal juega un papel fundamental en la protección del organismo frente a elementos dañinos presentes en el lumen intestinal. Esta revisión bibliográfica se ha centrado en comprender como las alteraciones en esta barrera pueden desencadenar diversas enfermedades intestinales. Al analizar los componentes y la organización de la barrera intestinal, así como el papel crucial de las uniones estrechas y el sistema inmunológico, se revela una relación estrecha entre la integridad de esta barrera y la homeostasis intestinal.

Es interesante destacar que muchas de estas enfermedades revisadas comparten una correlación patogénica de las vías comunes afectas. Por ejemplo, el papel de la zonulina no solo se limita a la enfermedad celíaca, sino que también se ha observado una afectación similar en infecciones bacterianas como el *Vibrio Cholerae*. Por otro lado, la CU y la EC comparten mecanismos patogénicos similares, como el incremento de la claudina-2. No obstante, esta proteína también se ha identificado en infecciones bacterianas, como la provocada por la *Salmonella*. Esto resulta muy interesante de cara al manejo de las enfermedades ya que al compartir vías comunes de afectación podrían plantearse nuevas dianas terapéuticas que podrían usarse en las enfermedades con una patogenia similar.

Además, estas enfermedades involucran la participación del sistema inmune en el proceso inflamatorio. Al poder identificar las citocinas y los elementos que intervienen en este proceso, podemos investigar nuevos fármacos para mitigar los síntomas inflamatorios, aunque no resolvamos completamente la patogenia.

El estudio realizado para este trabajo de fin de grado ha sido revelador en muchos aspectos pues ha cambiado mi perspectiva sobre el tema, desafiando algunas ideas preconcebidas y ampliando mi comprensión de la complejidad de la barrera intestinal y su papel en diversas patologías. Los resultados han superado mis expectativas, ya que han proporcionado una visión más profunda y detallada de todos los elementos de la barrera intestinal, como las uniones estrechas. Se han podido entender conceptos, como el sistema inmunológico intestinal o el sistema GALT. Siempre he considerado el sistema inmune la joya de la corona de nuestro cuerpo y esta revisión me ha proporcionado los argumentos adecuados para confirmarlo.

Por otro lado, se debería de prestar una mayor atención al papel de la barrera intestinal debido a su elevado abanico de posibles alteraciones, no solo hablando de las enfermedades tratadas en esta revisión, sino a que una disfunción de la barrera intestinal puede ocasionar un gran número de patologías gastrointestinales.

Como en cualquier ámbito de la medicina, falta investigación. Durante esta revisión queda descrito cuanto hemos conseguido entender acerca de la barrera intestinal pero aun así no hemos llegado a discernir todos los factores que influyen sobre ella ni descifrar muchas vías patológicas. Ojalá este trabajo pueda contribuir a captar la atención en este campo tan importante para la medicina moderna.

8. CONCLUSIONES

1. Las uniones estrechas en condiciones fisiológicas regulan la permeabilidad paracelular del epitelio y mantienen la homeostasis intestinal.
2. Un sistema inmunológico intestinal sano persigue la tolerancia inmune de los elementos intraluminales.
3. La alteración de las uniones estrechas está implicada en el desarrollo de enfermedades de la barrera intestinal.
4. La alteración en la composición de los microorganismos de la microbiota está involucrada en la disfunción de la barrera intestinal.
5. La claudina-2 parece estar aumentada en la enfermedad inflamatoria intestinal, mientras que las claudinas con función selladora están disminuidas.
6. En las EII se observa un predominio del fenotipo efector inmunológico sobre el fenotipo regulador, desencadenando una respuesta inmunológica descontrolada, caracterizada por un fenotipo Th1 en la enfermedad de Crohn y un fenotipo Th2 en la colitis ulcerosa.
7. La participación del fenotipo Th17 en las EII se destaca como un fenotipo proinflamatorio, evidenciando su papel en la perpetuación de la inflamación asociada con estas enfermedades.
8. El aumento de permeabilidad del epitelio intestinal en la enfermedad celiaca se debe a un aumento de los niveles de zonulina.
9. El uso terapéutico de un antagonista de la zonulina, el acetato de Larazotide, parece mejorar las alteraciones propias de la enfermedad celiaca, aunque actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase III.
10. Existe un mecanismo de acción que puede ser el sustrato común de diversas enfermedades.
11. El aumento de la claudina-2 no solo se relaciona con las EII sino que también se puede ver, por ejemplo, en las infecciones por la *Salmonella*. La vía de la zonulina se activa en infecciones producidas por el *Vibrio Cholera*.
12. Los elementos de la barrera intestinal forman una entidad compleja que trabaja de forma coordinada para mantener la integridad y función adecuada del tracto gastrointestinal, entendiendo así la barrera intestinal como una entidad funcional.

9. AGRADECIMIENTOS

Llegó la entrega de este trabajo que hará cerrar un ciclo de seis años de trabajo duro, constante y con cierto grado de sacrificio pero que sin duda mirando atrás le diría a mi yo de hace 6 años: “merece la pena”.

Agradecer a mis tutores, Víctor e Íñigo, su profesionalidad, su disponibilidad, su responsabilidad y su ayuda que me han dado para hacer esto posible. Gracias por acogerme desde el minuto uno tan bien.

Mi familia requiere el primer agradecimiento, pues sin su apoyo diario no hubiera podido conseguir la meta año a año. Quiero expresar mi profunda gratitud a mi madre por brindarme un refugio donde me siento segura y por ser mi mayor admiradora en todo momento. Agradezco a mi padre por alentarme a explorar mi faceta más 'rockera' que me ha permitido adoptar una actitud más audaz ante la vida. Y por supuesto, no puedo olvidar a mi hermana, quien ha sido y será mi apoyo constante y mi cómplice en cada paso del camino. Gracias a todos por el amor que me dais, por los esfuerzos que habéis hecho por mí, por vuestra paciencia y comprensión durante todo el proceso. Sé que sin vosotros no lo hubiera conseguido.

Obviamente, quiero agradecer a mis amigos, a los de toda la vida por estar siempre ahí y a los que he conocido durante la carrera, en especial a Sarita y David. Gracias a Sarita, simplemente por ser ella y darlo todo por mí. Su capacidad de escuchar, aconsejar, sus palabras de ánimo y motivación y su buena intención de hacer lo mejor para todos es lo que me ha hecho ver que sin duda es una de las mejores personas que he conocido. Gracias a David, por nunca perder el humor y ser siempre el que nos hace reír, por recordarnos cada día lo que valemos e impulsarnos siempre a seguir, por tu cariño y tu confianza en nosotras. Eres de las personas más leales que conozco. Sois todo un ejemplo del que quiero seguir aprendiendo y sin duda sois lo mejor que me llevo de la carrera.

Para el final, quería agradecer a mi pareja todo, por ser no solo mi gran pilar, si no por todo lo que has hecho por mí para ayudarme y hacerme la vida más fácil, por comprenderme siempre y por tu incansable paciencia. Gracias por seguir siendo mi mejor amigo y mi confidente. Agradezco infinitamente cada detalle que tienes conmigo, los consejos y los abrazos. Sabias como hacer que un día de bajón y preocupaciones pasara a ser un día tranquilo y alegre, y eso es lo que más me has traído cada día, una paz para poder calmar todas las tormentas.

Por último, agradecer a dos personas muy especiales todo mi esfuerzo. En primer lugar, mi prima Covadonga, con su entusiasmo y su buena bondad, querida por todos sus pacientes, me hizo ver que yo quería descubrir este mundo y compartirlo con ella. Hoy en día no lo podré hacer, pero siempre la llevare en cada auscultación o cada palpación formando parte de mí. Por último, decirla desde aquí que tenía razón, "la medicina es super bonita".

Y en último lugar, agradecer a mi abuela, o como yo la llamaba "Guelita", porque sé que desde el cielo me ilumina el camino. Gracias por todo el amor y valores que me enseñó, pues sin ellos no sería lo que soy hoy en día y no tendría lo más importante que debe tener un médico, ser humanos. Así que, "Guelita, lo conseguí y esto te lo dedico a ti.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. Vol. 107, *Rev esp enferM dig (Madrid)*. 2015.
2. Ramiro-Puig E, Pérez-Cano F.J, Catellote C, Franch A, y Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. 2008.
3. Buckley A, Turner JR. Cell biology of tight junction barrier regulation and mucosal disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Jan 1;10(1).
4. Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. Vol. 50, *Experimental and Molecular Medicine*. Nature Publishing Group; 2018.
5. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. Vol. 70, *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013. p. 631–59.
6. Kayama H, Okumura R, Takeda K. Interaction Between the Microbiota, Epithelia, and Immune Cells in the Intestine. IY38CH02_Takeda ARjats.cls April [Internet]. 2020;5. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-070119->
7. Ohno H. Crosstalk between the Intestinal Immune System and Gut Commensal Microbiota. Intestinal M cells. *J Biochem*. 2015 Nov 1;159(2):151–60.
8. Dong LN, Wang M, Guo J, Wang JP. Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. Vol. 132, *Chinese Medical Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 1610–4.
9. Luettig J, Rosenthal R, Barmeyer C, Schulzke JD. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation. Vol. 3, *Tissue Barriers*. Taylor and Francis Inc.; 2015.
10. Burkard N, Meir M, Kannapin F, Otto C, Petzke M, Germer CT, et al. Desmoglein2 Regulates Claudin2 Expression by Sequestering PI-3-Kinase in Intestinal Epithelial Cells. *Front Immunol*. 2021 Sep 30;12.
11. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. Vol. 4, *Tissue Barriers*. Taylor and Francis Inc.; 2016.
12. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Clemente MG, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Mar;41(4):408–19.
13. Wood Heckman LK, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. Vol. 36, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.

14. Kierszenbaum AL, Tres LL. Histología y Biología celular. Introducción a la anatomía patológica. In: Elsevier, editor. Quinta. 2020. p. 543–74.
15. Young B, O'Dowd G, Woodford P. Wheater's Functional Histology: A Text and Colour atlas. Sixth Edition. 2014. 251–275 p.
16. Abraham L. Kierszenbaum MPLLTMP. Histología y Biología celular. Introducción a la anatomía patológica. Quinta Edición. Elsevier, editor. 543–574 p.
17. Román EH. Intestino delgado y patologías asociadas a la malabsorción intestinal. 2013 Feb.
18. Megías M, Molist P, Pombal MA. Tipos celulares ENTEROCITO [Internet]. Available from: www.texstudio.org/
19. J.E. Mariño Suáreza, I. Monedero Recuerob, C. Peláez Lagunob. Deficiencia de vitamina B12 y tratamiento por vía oral. Una opción tan eficaz como (todavía) poco utilizada.
20. Arenas Bazán MC. Importancia de las uniones estrechas en las enfermedades intestinales. 2017.
21. Megías M, Molist P, Pombal MA. MEMBRANA CELULAR [Internet]. Vigo; 2021. p. 34–5. Available from: <http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>.
22. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. Vol. 91, Animal Science Journal. Blackwell Publishing; 2020.
23. Horowitz A, Chanez-Paredes SD, Haest X, Turner JR. Paracellular permeability and tight junction regulation in gut health and disease. Vol. 20, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Nature Research; 2023. p. 417–32.
24. Hase K, Kawano K, Nochi T, Pontes GS, Fukuda S, Ebisawa M, et al. Uptake through glycoprotein 2 of FimH + bacteria by M cells initiates mucosal immune response. Nature. 2009 Nov 12;462(7270):226–30.
25. B. Pargo Scott MPACM. Mecanismos inmunológicos y microbianos en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal. UpToDate [Internet]. 2022 Feb 10 [cited 2023 Nov 20]; Available from: www.uptodate.com
26. Díaz-Peña R, Valdés E, Cofré C, Castro-Santos P. Respuesta Th17 y autofagia: principales vías implicadas en enfermedad inflamatoria intestinal por los estudios de asociación de genoma completo. Nuevos factores implicados en la susceptibilidad a enfermedad inflamatoria intestinal. Revista Española de Enfermedades Digestivas [Internet]. 2004 [cited 2024 Feb 2];107(9):560–6. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015000900007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
27. Pietrzak B, Tomela K, Olejnik-Schmidt A, Mackiewicz A, Schmidt M. Secretory iga in intestinal mucosal secretions as an adaptive barrier against microbial cells. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–15.

28. A Peppercorn Mark, S Chefetz Adam. Definiciones, epidemiología y factores de riesgo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Up to Day [Internet]. 2023 Sep 6; Available from: <https://www-uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease/print?searc...>
29. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus E V. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Jun 1;15(6):857–63.
30. Detlef Schuppan, Walburga Dieterich. Epidemiología, patogénesis y manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca en adultos. Up to day. 2023 Mar 1;
31. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. Vol. 137, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2009. p. 1912–33.
32. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity.
33. Bartels LE, Jepsen P, Christensen LA, Gerdes LU, Vilstrup H, Dahlerupa JF. Diagnosis of helicobacter pylori infection is associated with lower prevalence and subsequent incidence of crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Apr 1;10(4):443–8.
34. Carrasco-Avino G. Histology of Inflammatory Bowel Disease. Vol. 30, *Revista Medica Clinica Las Condes*. Ediciones Doyma, S.L.; 2019. p. 283–98.
35. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: A practice guide. Vol. 464, *Virchows Archiv*. Springer Verlag; 2014. p. 511–27.
36. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Vol. 474, *Nature*. 2011. p. 307–17.
37. B. Pargo S, Abraham. Clara. Mecanismos inmunológicos y microbianos en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria. intestinal. Up to Date [Internet]. 2022 Feb 10; Available from: <https://www-uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/immune-and-microbial-mechanisms-in-the-pathogenesis-of-inflammatory-bowel-disea...2/41>
38. Arranz E, León AJ, Gómez E, Garrote JA, Bernardo D, Barrera A, et al. High levels of proinflammatory cytokines, but not markers of tissue injury, in unaffected intestinal areas from patients with IBD. *Mediators Inflamm*. 2009;2009.
39. Díaz D, Dorelo R, Fleitas D, Chifflet S. Rol de las uniones estrechas en la Enfermedad de Crohn. *An Facultad Med*. 2015;(2):48–58.
40. Zhang YG, Lu R, Xia Y, Zhou D, Petrof E, Claud EC, et al. Lack of Vitamin D receptor leads to hyperfunction of claudin-2 in intestinal inflammatory responses. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jan 1;25(1):97–110.

41. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 Is the Key Effector Th2 Cytokine in Ulcerative Colitis That Affects Epithelial Tight Junctions, Apoptosis, and Cell Restitution. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):550–64.
42. Silva F, Gatica T, Pavez C. Etiology And Physiopathology Of Inflammatory Bowel Disease. *Revista Medica Clinica Las Condes*. 2019 Jul 1;30(4):262–72.
43. Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. Vol. 16, *Autophagy*. Taylor and Francis Inc.; 2020. p. 38–51.
44. Rivas I. Enfermedad inflamatoria intestinal: fisiopatología [Internet]. 2020 [cited 2024 May 6]. Available from: <https://www.ivanrivasmd.com/enfermedad-inflamatoria-intestinal-fisiopatologia/>
45. Matricon J. Immunopathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Vol. 26, *Medecine/Sciences*. Editions EDK; 2010. p. 405–10.
46. Bilsborough J, Targan SR, Snapper SB. Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease: Current and Future. *The American Journal of Gastroenterology Supplements*. 2016 Dec;3(3):27–37.
47. Aboulaghras S, Piancatelli D, Oumhani K, Balahbib A, Bouyahya A, Taghzouti K. Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease. Vol. 528, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2022. p. 74–83.
48. Fasano A. Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. 2011; Available from: www.prv.org
49. Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, Feighery C. Celiac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
50. Barrantes Jiménez Kenia, Achí Araya Rosario. Interacciones celulares en el proceso de invasión de *Shigella* sp. 2009 Nov 2;56–61.
51. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Vol. 11, *Clinical Journal of Gastroenterology*. Springer Tokyo; 2018.
52. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov 1;7(10):827–51.
53. Feakins RM. Ulcerative colitis or crohn's disease? Pitfalls and problems. Vol. 64, *Histopathology*. 2014. p. 317–35.