

Permeabilidad intestinal y eje intestino–hígado

RESUMEN

El eje intestino-hígado se ha relacionado con la progresión de diferentes enfermedades, tanto hepáticas como del metabolismo general. El intestino es una barrera biológica semipermeable, selectiva, constituida de complejos de proteínas de unión intercelular y diferentes sistemas de transporte con capacidad de regulación por factores internos y externos. Las moléculas que ingresan a la circulación porta estimulan las poblaciones celulares del hígado, que originan o amplifican respuestas adaptativas de protección o daño. Esta comunicación está determinada por procesos como inflamación subclínica, estrés oxidativo, señales de proliferación, apoptosis o fibrogénesis. Intervenciones como el uso de probióticos han mostrado beneficios clínicos; sin embargo, se requieren más estudios translacionales y ensayos clínicos para hacer recomendaciones específicas para un mayor impacto terapéutico.

Palabras clave: permeabilidad intestinal, hígado.

Intestinal permeability and gut-liver axis

ABSTRACT

The liver-gut axis has been related with the progression of several diseases, including liver or general metabolic abnormalities. The gut provides a semi-permeable physiological barrier, mainly composed of proteins supporting cell-cell interactions as well as different transport systems regulated by internal and external factors. The molecules that reach portal blood trigger the response of the liver cell population; as a result, diverse protective and adaptive mechanisms or cell damage can be observed. This cell-cell communication is regulated by different physiological processes such as subclinical inflammation, oxidative stress, activation of proliferative pathways, apoptosis and/or fibrogenesis. Clinical benefits have been reported derived of the use of probiotic agents. Nevertheless, more robust translational research and clinical trials are required in order to establish specific recommendations with a higher therapeutic impact.

Keywords: leaky gut, liver.

Eduardo Gómez-Cortés¹
Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca²
José Enrique Martínez-Hernández³
Nuria Guerrero-Celis⁴
Paul Mondragón-Terán⁵
Sofía Lizeth Alcaráz-Estrada⁶
Luz Berenice López-Hernández⁷
Juan Antonio Suárez-Cuenca⁸

¹ Químico Fármaco-Biólogo. Pasante de Servicio Social.

² Maestra en Ciencias Bioquímicas. Candidata a D. en C. Bioquímicas.

³ Médico Cirujano. Pasante de Servicio Social.

⁴ Licenciada en Biología.

⁵ Doctor en Ciencias. Bioingeniería y Medicina Regenerativa.

⁶ Doctora en Ciencias Genómicas.

⁷ Doctora en Genética.

⁸ Doctor en Ciencias Biomédicas.

^{1-5,7,8} División de Investigación Biomédica.

⁶ División de Medicina Genómica.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 2 enero, 2015

Aceptado: 20 enero, 2015

Correspondencia: Juan A. Suárez Cuenca
Laboratorio de Metabolismo Experimental e Investigación Clínica
División de Investigación Biomédica
CMN 20 de Noviembre, ISSSTE
San Lorenzo No. 502, Edif. „D“ 2º piso
CP 03100, México D.F.
Tel. (00525) 52005003 ext. 14661

Este artículo debe citarse como

Gómez-Cortés E, Pérez-Cabeza de Vaca R, Martínez-Hernández JE, Guerrero-Celis N, Mondragón-Terán P, Alcaráz-Estrada SL y col. Permeabilidad intestinal y eje intestino–hígado. Rev Esp Med Quir 2015;20:83-89.

INTRODUCCIÓN

El intestino posee la superficie de revestimiento epitelial más grande del cuerpo y funciona como una interfase entre el medio externo y el medio interno del organismo. La permeabilidad intestinal es un proceso biológico que incluye la interacción del sistema inmunitario con varias sustancias en la región luminal, así como su ingreso altamente regulado a través del tracto digestivo y acompañado de una variedad de efectos metabólicos particularmente relevantes para el hígado. El epitelio del intestino constituye una barrera dinámica, semipermeable y reversible que permite el paso de moléculas por difusión facilitada o diferencia de gradientes, que es capaz de adaptarse en respuesta a cambios ambientales e internos como estados de enfermedad, efecto de fármacos u hormonas o modificaciones en la dieta.¹⁻⁶

Debido a que la permeabilidad intestinal dirige la absorción selectiva e involucra a mecanismos de la respuesta inmunitaria⁷ se considera que juega un papel central dentro del eje intestino-hígado y participa activamente en la patogenia del hígado graso.

La barrera intestinal

Las células epiteliales de la pared intestinal se mantienen en contacto íntimo mediante proteínas de sellado localizadas en los espacios intercelulares. Su función bioquímica primordial es la absorción selectiva de moléculas. Otras poblaciones celulares en la pared intestinal tienen función de presentadoras de antígenos y constituyen la primera línea de defensa frente a sustancias reconocidas por los linfocitos B y T. Finalmente, el epitelio intestinal también posee células Paneth y células caliciformes que secretan péptidos antimicrobianos a la luz intestinal.⁶⁻⁷

Respecto de la permeabilidad intestinal se han descrito dos rutas básicas de transporte de moléculas: la vía transcelular y la vía paracelular. La vía transcelular permite el paso de moléculas a través de la membrana de las células epiteliales en la región luminal y hacia la región basolateral. Esta vía comprende los transportes pasivo y pasivo facilitado que no dependen de gasto energético; así como el transporte activo, dependiente de hidrólisis de ATP. Por otro lado, la vía transcelular incluye la difusión selectiva de moléculas a través de los espacios intercelulares, cuya eficiencia depende de un poro formado por complejos de proteínas de uniones estrechas también conocidas como "tight junctions"⁸ (Figura 1) por convencionalismo anglosajón.⁸

Entre las proteínas que integran los complejos de uniones estrechas se encuentran las claudinas, las moléculas adhesivas de unión (*junctional adhesion molecules*, JAM), ocludinas, cingulina

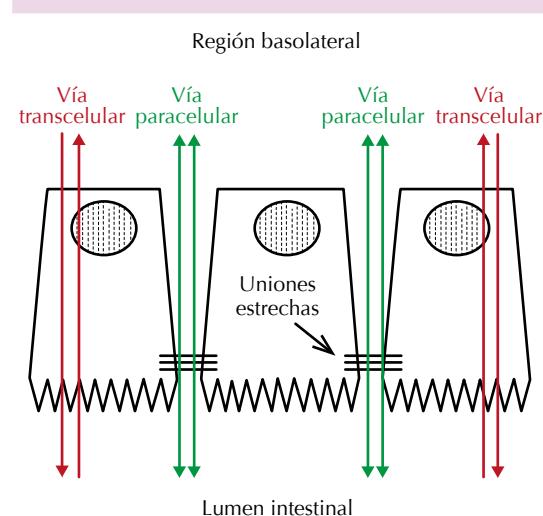


Figura 1. Vías de transporte intestinal. Se esquematizan las vías de absorción y secreción del epitelio intestinal (vía transcelular [flechas rojas] y paracelular [flechas verdes]), así como la disposición de los complejos de uniones estrechas. Basado en: Anderson JM. Molecular structure of tight junctions and their role in epithelial transport. News Physiol Sci 2001;16:126-30.

y zonulinas. Particularmente, la proteína zolunina-1 (ZO-1) ha despertado gran interés debido a su potencial de regulación e impacto clínico. ZO-1 forma parte de la familia de proteínas MAGUK (*membrane-associated guanylate kinases*) y constituye una base estructural que confiere resistencia a la barrera intestinal (Figura 2). Sus dominios SH₃ le permiten funcionar como una reclutadora de complejos multiproteínicos transmembranales al interior celular⁹ desde dónde ejerce adherencia con otras proteínas intercelulares como cadherina u ocludina. Además, los extremos COOH-terminales de ZO-1 pueden influir activamente en la dinámica del citoesqueleto mediante su interacción con F-actina.¹⁰ Finalmente, ZO-1 muestra capacidad para responder a la vía de señalización JNK respecto a los cambios de crecimiento y morfología celular; así como a la vía de fosforilación de distintas tirosina-cinasa, incluyendo PKC, que se asocia con la disrupción de la barrera intestinal en el

caso de diarreas infecciosas como la provocada por *Vibrio cholerae*.¹¹

Factores modificadores de la permeabilidad intestinal

Por razones didácticas podemos dividir los estímulos que afectan la permeabilidad intestinal en factores externos e internos. A continuación se describirán algunos factores externos. La flora intestinal juega un papel importante en el metabolismo y absorción de moléculas, permitiendo su ingreso al interior del cuerpo. Estas bacterias luminales constituyen verdaderas defensas que previenen los efectos de microorganismos patógenos en la mucosa intestinal. Las alteraciones del equilibrio de la microbiota intestinal normal (disbiosis) resultan en el sobrecrecimiento de microorganismos nocivos y en la liberación de una variedad de mediadores con potencial antigénico como endotoxinas y patrones moleculares asociados con patógenos que contribuyen al incremento de la permeabilidad intestinal asociado con inflamaciones local y sistémica. Estos cambios permiten el acceso de moléculas como lipopolisacáridos, patrones moleculares asociados con patógenos, ADN bacteriano, adhesinas e invasinas, cuya liberación en la circulación portal desencadena la respuesta inmunológica del hígado, induciendo mecanismos de defensa y eliminación de daño; así como mecanismos de reparación que pueden mantenerse a mediano y largo plazos.¹²

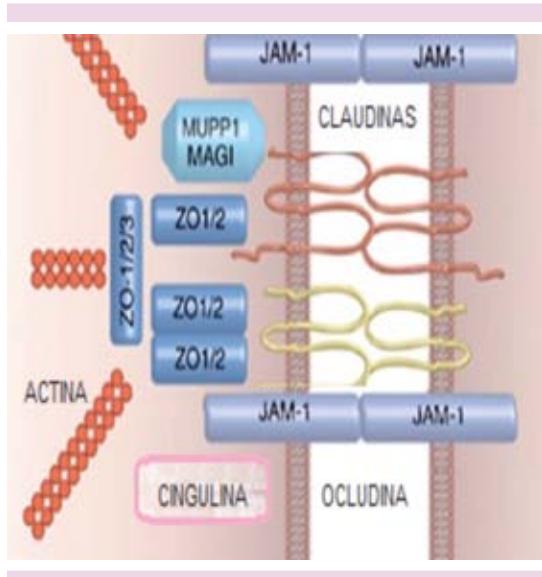


Figura 2. Uniones estrechas del intestino. Se muestran los complejos de proteínas que componen las uniones estrechas intercelulares (“tight junctions”) en el epitelio intestinal. Basado en: Carien M. Niessen. Tight Junctions/adherence junctions: basic structure and function. Journal Invest Dermatol 2007;127:2525-32.

Los mediadores proinflamatorios que se producen a nivel luminal inducen cambios en la organización de las proteínas de las uniones estrechas. La síntesis del factor de necrosis tumoral alfa, (TNF- α , por sus siglas en inglés), mediada por la vía de NF- κ B, aumenta paralelamente a la permeabilidad intestinal cuando se presentan cuadros inflamatorios a nivel intestinal. Este cambio coincide con modificaciones en los niveles de expresión y distribución de proteínas

de uniones estrechas como ZO-1 y ocludina;¹³⁻¹⁴ además de que TNF- α muestra efectos *in vitro* sobre el estado de fosforilación y actividad de proteínas de uniones estrechas. Por otro lado, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) promueve la liberación de neutrófilos adheridos al endotelio vascular con la consecuente la síntesis de óxido nítrico y de radicales libres en modelos animales; favoreciendo por igual la vasodilatación local y la permeabilidad intestinal. Finalmente, la concentración luminal de gases como el NO₂ y otras moléculas contaminantes del aire, provenientes de fuentes inhalatorias o de la ingesta de alimentos contaminados, activan vías de estrés oxidativo con efectos nocivos sobre las células del epitelio intestinal.¹⁵

Dentro de los factores internos que afectan la permeabilidad intestinal se cuentan entidades como la enfermedad de Crohn, el síndrome metabólico y la obesidad;¹⁶ así como ciertas enfermedades episódicas como la colitis y las alergias a los alimentos con hipersecreción de IgE, que tienen en común la asociación con mecanismos proinflamatorios que modifican la permeabilidad intestinal.¹⁷⁻¹⁹

Efecto de la permeabilidad intestinal en el eje intestino-hígado

El estudio de la permeabilidad intestinal cobra importancia en función de su potencial para inducir una respuesta hepática adaptativa dirigida a mantener la homeostasis frente a los antígenos provenientes de la circulación porta. Los factores externos e internos que alcanzan la circulación porta son transportados al hígado y se distribuyen en los espacios sinusoidales. Estas moléculas son capaces de activar una serie de cascadas de señalización que inducen respuestas proinflamatorias y profibrogénicas. Efectos que suceden después de su interacción con los receptores tipo Toll (*Toll-like receptors*, TLR) presentes en

las células mesenquimales del hígado como las células de Kupffer. En respuesta, dichas células sintetizan y liberan mediadores proinflamatorios como IL-1 β y TNF α , así como profibrogénicos TGF β 1 y PDGF, que secundariamente promueven tanto una respuesta inflamatoria sostenida (la liberación de factores antiapoptóticos mediante la expresión de proteínas de la familia Bcl-2) como la transformación de las células estelares hepáticas (principales fibroblastos del hígado) de un estado quiescente a un estado activado en el que producen una mayor cantidad de matriz extracelular con características estructurales que pueden ser más complejas.

En este contexto, las especies reactivas de oxígeno originadas en los hepatocitos dañados, y como consecuencia de la hiperactividad de la NADPH oxidasa de las células de Kupffer, amplifican estímulos de proliferación o apoptosis que determinan el destino celular involucrando vías de señalización de NF- κ B y JNK.²⁰⁻²³

En el Cuadro 1 se muestra diferentes procesos que ocurren a nivel intestinal y que se han propuesto como factores de riesgo potencial para el desarrollo de daño hepático en distinta magnitud. Curiosamente, la menor expresión de ZO-1 a nivel intestinal parece asociarse tanto con enfermedades que cursan con permeabilidad intestinal aumentada, por ejemplo la enfermedad celíaca, como a la presencia de hígado graso no alcohólico en pacientes, de acuerdo con reportes previos y observaciones tempranas de corte translacional realizadas por nuestro grupo (Figura 3).

Evaluación de la permeabilidad intestinal y la progresión del daño hepático

Hoy en día se cuenta con diferentes técnicas no invasivas que permiten el estudio de la permeabilidad de la barrera intestinal, así como la progresión del daño hepático. La administración oroenteral de sustancias como carbohidratos que

Cuadro 1. Sucesos intestinales relacionados con daño hepático

Estímulo inductor	Mecanismo intestinal	Consecuencia hepática
Alcoholismo	Generación de ERO	Esteatohepatitis
Contaminación		
Obesidad	Estrés oxidativo, incremento de la flora bacteriana, activación de la inmunidad innata	HGNA
Sobre población microbiana		
Alcoholismo	Estrés oxidativo y generación de ERO	HGA
Alcoholismo	Estrés oxidativo y generación de ERO	Cirrosis hepática
Obesidad	Menor remoción de microbiota	
Diabetes Mellitus	Resistencia a insulina	
Infección (viral, bacteriana)	Activación de la inmunidad innata	
Consumo de hepatotóxicos		
Alcoholismo	Estrés oxidativo y generación de ERO	Hepatocarcinoma
Obesidad	Activación de la inmunidad innata en respuesta a toxinas y a hipersensibilidad a alimentos	
Diabetes mellitus		
Infección (viral)	Activación de tejido inmunitario en mucosa y producción de TNF- α	
Alergia alimentaria	con estímulo proliferativo	
Enfermedad de Crohn		

ERO: especie reactiva de oxígeno; HGNA: hígado graso no alcohólico; HGA: hígado graso alcohólico; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

atraviesan el epitelio intestinal, alcanzan la circulación sistémica y se excretan por vía urinaria, sigue siendo un método útil para la evaluación no invasiva del área intestinal de absorción.²⁴ El uso de manitol, validado por métodos cromatográficos con ajuste de parámetros, permite evaluar el grado de permeabilidad intestinal en niños con diarrea de diferentes comunidades.²⁵ Por otro lado, es posible evaluar el daño intestinal debido a sobre población de flora intestinal mediante la concentración de D-Lactato o LPS en sangre, ya que ciertos metabolitos se originan en la microbiota intestinal que posee enzimas requeridas en el metabolismo de estas molécula, a diferencia de los mamíferos,²⁶ y sus niveles se asocian con modificaciones concomitantes de la flora intestinal y la permeabilidad intestinal, como en el caso de isquemia, quemadura y pancreatitis necrosante aguda.²⁷⁻²⁸

La evaluación no invasiva de la progresión del daño hepático se realiza mediante la determinación de diferentes moléculas que intervienen en los mecanismos de daño como los marcadores α -SMA, desmina, GFAP que denotan la presen-

cia de células estelares hepáticas en un estado de mayor actividad fibrogénica; o componentes directos de la matriz extracelular como el ácido hialurónico,²⁹ la colágena tipos I, III, IV y laminina,³⁰ así como moléculas de adhesión celular vascular que reflejan neoangiogénesis.

Probióticos en el beneficio hepático

Los agentes probióticos son microorganismos vivos que se administran en cantidades controladas, resisten los efectos de la degradación digestiva y al alcanzar el intestino favorecen el equilibrio de la microbiota, poseen efectos anticáncer y suponen beneficios tanto metabólicos como para la salud en general de los individuos que los consumen.

Dichos efectos protectores se explican debido a que los probióticos promueven la reparación de la barrera intestinal, inhiben la apoptosis de los enterocitos, restablecen las uniones estrechas a nivel epitelial y controlan la absorción intestinal de amonio. Por lo que son capaces de regular la traslocación bacteriana y controlar el ingreso

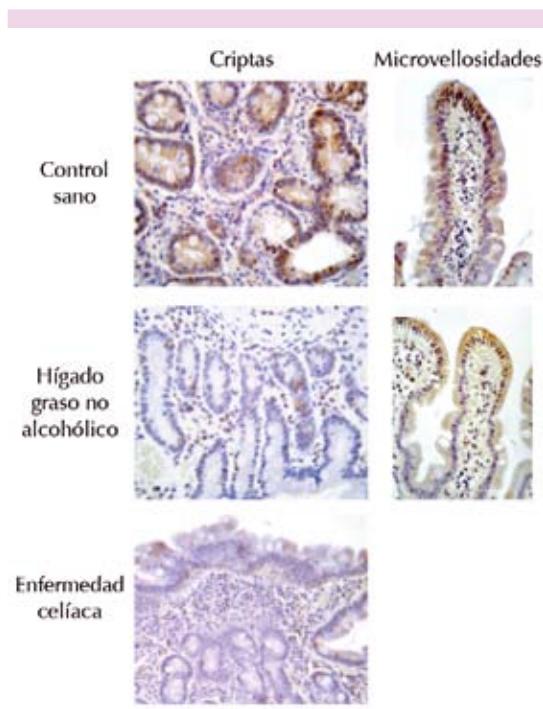


Figura 3. Zonulina-1 intestinal en distintas enfermedades. Se muestra la detección inmunohistoquímica de zonulina-1 en criptas y microvellosidades intestinales de individuos sanos, pacientes con hígado graso no alcohólico y pacientes con enfermedad celíaca. Basado en: Suárez-Cuenca JA, et al. (resultados no publicados aún) y Luca Miele L, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2009;49:1877.

de endotoxinas, moléculas hepatotóxicas y mediadores proinflamatorios derivados de la flora intestinal nociva.

Diferentes estudios clínicos han mostrado el beneficio de los probióticos en el manejo integral de la enfermedad hepática crónica en sus diferentes escenarios clínicos: hígado graso no alcohólico, daño hepático alcohólico, encefalopatía hepática e hipertensión portal.³¹ Sin embargo, se requiere de más ensayos clínicos para establecer una recomendación formal en guías de tratamiento de enfermedad hepática crónica.

Perspectiva para el futuro

El intestino representa un órgano de intervención potencial con las ventajas de una administración poco invasiva y con acceso a la circulación porta. Sin embargo, los procesos digestivos de degradación y la permeabilidad intestinal son dos factores limitantes mayores. El entendimiento y control consecuente de la permeabilidad intestinal permitirá el diseño de intervenciones terapéuticas más efectivas, al dirigirse hacia procesos fisiopatológicos asociados con el eje intestino-hígado que participan en el daño hepático, las alteraciones metabólicas y la progresión aterogénica.

REFERENCIAS

1. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2(9):416-22.
2. Menzies, I.S. Capítulo: Transmucosal passage of inert molecules in health and disease. In: Skadhauge, E. & Heintze, K., eds. *Intestinal absorption and secretion*. Falk Symposium 36. Lancaster: MTP Press Ltd, 1984: 527-43.
3. Travis S, Menzies I. Intestinal permeability: functional assessment and significance. *Clin Sci (Lond)* 1992;82(5):471-88.
4. Madara, J.L. Loosening Tight Junctions. *J. Clin Invest* 1989;83:1089-94.
5. Menzies I.S. Alimentary disacchariduria in adults related to the osmolality of ingested solutions. *Biochem J* 1972;126:19-20.
6. Fery, D.M., Butt, T.J., Broom, M.F., Hunter, J., Chadwick, V.S. Bacterial chemotactic oligopeptides and the intestinal mucosal barrier. *Gastroenterology* 1989;97:61-7.
7. Siebler J, Galle PR, Weber MM. The Gut-Liver axis: Endotoxemia, inflammation, insulin resistance and NASH. *J Hepatol* 2008;48:1030-1034.
8. Anderson, J. M., Van Itallie, C. M. Physiology and Function of the Tight Junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009;1(2):a002584.
9. Fuller E, Duckham C, Wood E. Disruption of epithelial tight junctions by yeast enhances the paracellular delivery of a model protein. *Pharm Res* 2007;24(1):37-47.
10. Alan S. Fanning, Brian J. Jameson, Lynne A. The Tight Junction Protein ZO-1 Establishes a Link between the Transmembrane Protein Occludin and the Actin Cytoskeleton. *J Biol Chem* 1998;273:29745-53.

11. Schmidt E, Kelly SM, van der Walle CF. Tight junction modulation and biochemical characterisation of the zonula occludens toxin C-and N-termini. *FEBS Lett* 2007;581(16):2974-80.
12. González Alonso R, González García M, Albillos Martínez A. Physiopathology of bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Gastroenterología y Hepatología* 2007;30(2):1-4.
13. Markus F, Neurath, Ivan Fuss. Cytokine Gene Transcription By NF- κ B Family Members in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Annals of New York Academy of Sciences* 1998;859:149-59.
14. Ma TY, Iwamoto GK, Hoa NT, Akotia V, Pedram A, Boivin MA, et al. TNF-alpha-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF- κ B activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286(3):G367-76.
15. Ece A Mutlu, Phillip A Engen. Particulate matter air pollution causes oxidant-mediated increase in gut permeability in mice. *Particle and fibre toxicology* 2011;8:19.
16. Bruno P, Castañojulo I, Di Leo V. Increased Intestinal Permeability on Obese Mice: New Evidence in the Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(2):G518-25.
17. Perrier C, Corthésy B. Gut permeability and food allergies. *Clin Exp Allergy* 2011;41(1):20-8.
18. Li Q, Zhang Q, Wang M, Zhao S, Ma J, Luo N, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha disrupt epithelial barrier function by altering lipid composition in membrane microdomains of tight junction. *Clin Immunol* 2008;126(1):67-80.
19. Porras M, Martín MT, Torres R, Vergara P. Cyclical upregulated iNOS and long-term downregulated nNOS are the bases for relapse and quiescent phases in a rat model of IBD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290(3):G423-30.
20. Hiroshi Kono, Ivan Rusyn. NADPH Oxidase-Derived Free Radicals are Key Oxidants in Alcohol-Induced Liver Disease. *J Clin Invest* 2000;106:867-72.
21. Jiang F, Zhang Y, Gregory J. NADPH Oxidase-Mediated Redox Signaling: Roles in Cellular Stress Response, Stress Tolerance, and Tissue Repair. *Pharmacol Rev* 2006;63:218-42.
22. Maeda S. NF- κ B, JNK, and TLR Signaling Pathways in Hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology Research and Practice* Vol 2010:1-10.
23. Chang YZ. Migration of Hepatic Stellate Cells in Fibrotic Microenvironment of Diseased Liver Model. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7(4):401-5.
24. Hollander D. Crohn's disease, TNF-alpha, and the leaky gut. The chicken or the egg? *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):1867-8.
25. Barboza Junior MS, Silva TM, Guerrant RL, Lima AA. Measurement of intestinal permeability using mannitol and lactulose in children with diarrheal diseases. *Braz J Med Biol Res* 1999;32(12):1499-504.
26. Diepenhorst GM, van Ruler O, Besselink MG, van Santvoort HC, Wijnandts PR, Renooij W, Gouma DJ, Gooszen HG, Boermeester MA. Influence of prophylactic probiotics and selective decontamination on bacterial translocation in patients undergoing pancreatic surgery: a randomized controlled trial. *Shock* 2011;35(1):9-16.
27. Ziegler TR, Cole CR. Small Bowel Bacterial Overgrowth in Adults: A Potential Contributor to Intestinal Failure. *Current Gastroenterol Rep* 2007;9(6):463-7.
28. Sun XQ, Fu XB. Relationship between plasma D(-)-Lactate and Intestinal Damage After Severe Injuries in Rats. *World J Gastroenterol* 2001;7(4):555-8.
29. Halfon P, Bourlière M. Accuracy of Hyaluronic Acid Level for Predicting Liver Fibrosis Stages in Patients with Hepatitis C virus. *Comp Hepatol* 2005;4:6.
30. Knittel T, Kobold D. Localization of Liver Myofibroblasts and Hepatic Stellate Cells in Normal and Diseased Rat Livers: Distinct Roles of (Myo-) Fibroblast Subpopulations in Hepatic Tissue Repair. *Histochem Cell Biol* 1999;112:387-401.
31. Lo RS, Austin AS, Freeman JG. Is There a Role for Probiotics in Liver Disease? *The Scientific World Journal* 2014;2014:1-7.a