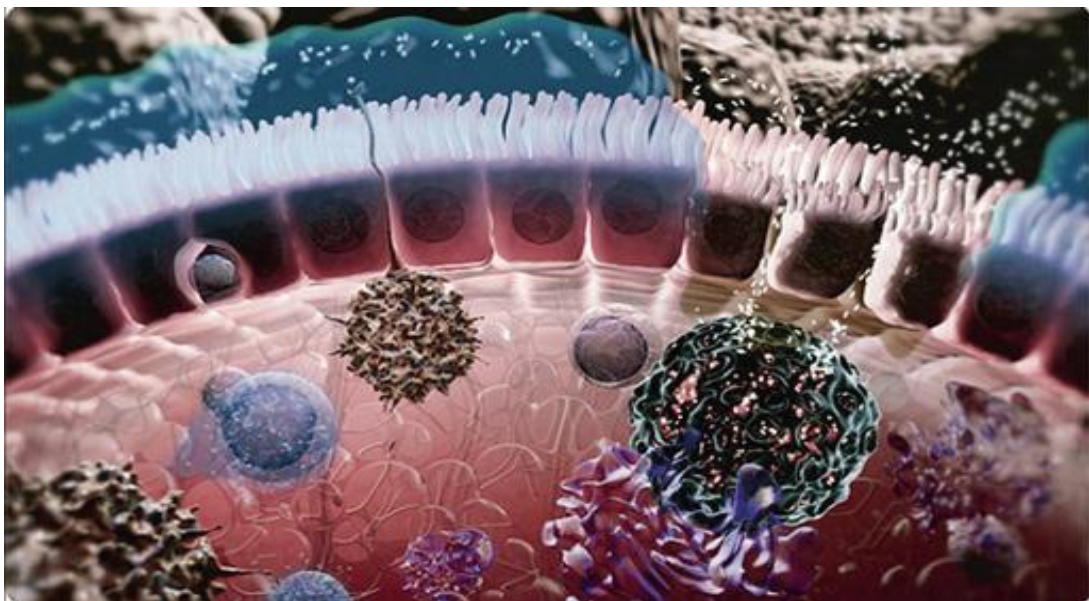




EPITELIO INTESTINAL Y ALERGIAS ALIMENTARIAS



Trabajo Fin de Grado, Junio 2018

Carmen Molina Aroba



Facultad de Farmacia

Trabajo de Fin de Grado

Título del trabajo: Epitelio Intestinal y Alergias Alimentarias.

Tipo de trabajo Fin de Grado: Revisión bibliográfica

Autor: Carmen Molina Aroba

Presentación: día 5 de Julio 2018

Departamento de Fisiología

Tutora: María Luisa Calonge Castrillo

RESUMEN

El intestino tiene dos funciones principales, la primera es procesar el alimento ingerido para absorber los nutrientes, y la segunda es prevenir la entrada de patógenos al organismo. Para ello, el intestino ha desarrollado la llamada “barrera intestinal”, un sistema defensivo compuesto por diferentes elementos, tanto extracelulares como celulares, que actúan de forma coordinada, a la vez que mantiene el correcto desarrollo de la barrera epitelial, el sistema inmunitario y la adquisición de tolerancia hacia los antígenos de la dieta y a la microbiota intestinal.

Una característica crítica del epitelio es la permeabilidad intestinal, ya que debe permitir un paso eficiente de nutrientes y restringir la entrada a moléculas de mayor tamaño, como los antígenos proteicos. Para ello, se reviste la superficie del tracto gastrointestinal de una capa de moco y las células epiteliales presentan uniones intercelulares que realizan un papel fundamental. La organización estructural de estas uniones es dinámica y su permeabilidad varía de un individuo a otro ya que afectan diferentes sustancias como por ejemplo mediadores inflamatorios. La regulación adecuada de la barrera epitelial se basa en múltiples mecanismos fisiológicos e inmunológicos. En personas con alergias alimentarias, se produce una inhibición de la tolerancia oral, lo que conduce a la producción inadecuada de IgE específica alérgica y al reclutamiento de mastocitos en la mucosa gastrointestinal.

Las enfermedades alérgicas constituyen una de las patologías más frecuente en los niños, desarrollándose la sensibilización a determinados alimentos en el primero y segundo año de vida. Cualquier alimento puede desencadenar una respuesta alérgica dando lugar a reacciones mediadas por IgE, sin embargo, la mayor parte de dichas reacciones son causadas por un número pequeño de alimentos como son el cacahuete, el huevo, la leche, el pescado, los crustáceos, las nueces y el trigo.

Palabras clave: epitelio intestinal, uniones intercelulares, inmunoglobulina E, tolerancia, alergia alimentaria.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS DEL TFG	8
3. METODOLOGÍA	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
4.1 ESTRUCTURA DE LA PARED INTESTINAL	10
4.2 EL EPITELIO INTESTINAL	11
4.2.1 Funciones del epitelio intestinal.....	11
4.2.2 Tipos de células del epitelio intestinal.....	11
4.2.3 Tipos de uniones presentes en el epitelio intestinal	12
4.2.3.1 <i>Las uniones estrechas</i>	13
4.2.3.2 <i>Las uniones adherentes y los desmosomas</i>	15
4.2.4 Las primeras líneas de defensa del epitelio intestinal	16
4.3 INGRESO DE ANTIGENOS DESDE EL LUMEN HACIA EL INTERIOR DE LA MUCOSA	20
4.3.1 A través del epitelio intestinal.....	20
4.3.2 A través de las células M	21
4.4 TOLERANCIA ORAL VS ALERGIAS ALIMENTARIAS	22
4.5 MECANISMOS DE LA ALERGIA ALIMENTARIA	24
4.5.1 Fase de sensibilización	25
4.5.2 Fase efectora	25
4.6 MECANISMOS MOLECULARES POR LOS QUE SE AUMENTA LA PERMEABILIDAD INTESTINAL DURANTE LA REACCIÓN ALÉRGICA	26
4.6.1 Defecto del epitelio intestinal y aumento de la permeabilidad.....	28
5. CONCLUSIONES	30
6. BIBLIOGRAFÍA	31

1. INTRODUCCIÓN

Una persona come durante su vida aproximadamente unas 2-3 toneladas de cientos de alimentos diferentes, que constituyen una gran diversidad de macromoléculas biológicas. El sistema digestivo los procesa y los convierte en material útil para el crecimiento y mantenimiento de las células del organismo. En condiciones normales, el epitelio intestinal es crucial para mantener la homeostasis y prevenir el paso de antígenos alimentarios y bacterias luminales, teniendo gran relevancia las uniones estrechas (TJ), complejos multiproteicos que sellan las uniones intercelulares.

Las alergias alimentarias se asocian con una permeabilidad intestinal elevada a las macromoléculas (Condette et al., 2014), incluso en ausencia de alérgenos alimentarios, produciéndose una activación de los mastocitos e inflamación (Salvo-Romero et al., 2015). Debido a esto, las estrategias terapéuticas dirigidas al restablecimiento de esta función defensiva son una vía prometedora para la recuperación de la homeostasis intestinal y la salud.

La barrera física constituida por el epitelio intestinal está reforzada por el sistema inmune de la mucosa gastrointestinal que tiene la difícil tarea de mantener la homeostasis, no produciendo, en condiciones normales, respuesta hacia los antígenos de la dieta y permitiendo mantener una relación simbiótica con las bacterias comensales, mientras que debe iniciar una protección adecuada contra posibles patógenos para prevenir la infección del huésped (Perrier y Corthesy, 2011).

Las alergias alimentarias son reacciones de hipersensibilidad mediadas por el sistema inmune, por lo que también se conocen como hipersensibilidad alimentaria. Cuando algunas proteínas presentes en los alimentos son capaces de atravesar el epitelio intestinal, el sistema inmune responde desencadenado una respuesta alérgica (Chinthrajah et al., 2016). En general, el sistema inmune tolera los alimentos y al mismo tiempo es capaz de reaccionar de forma rápida y efectiva frente a agentes potencialmente patógenos (McDermott y Huffnagle, 2014). En la gran mayoría de las alergias alimentarias está involucrada la IgE, que reacciona frente a las proteínas de los alimentos ingeridos produciendo una variedad de síntomas que afectan a la piel, al

tracto gastrointestinal y las vías respiratorias (Sicherer y Sampson, 2006), afectando a la calidad de vida de los individuos que la padecen.

La prevalencia de las alergias alimentarias ha aumentado considerablemente en los últimos años reconociéndose como un importante problema de seguridad alimentaria (Barror y Cosme, 2013). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que entre el 1 y el 3% de los adultos y entre el 4 y el 6% de los niños la padecen. Esta mayor incidencia en la infancia puede ser debida a la inmadurez inmunológica de los recién nacidos, que favorece una mayor sensibilización e inflamación (Lorente et al., 2001). Por estos motivos, la Unión Europea obliga a etiquetar los ingredientes alimentarios alergénicos para evitar su consumo a los consumidores alérgicos.

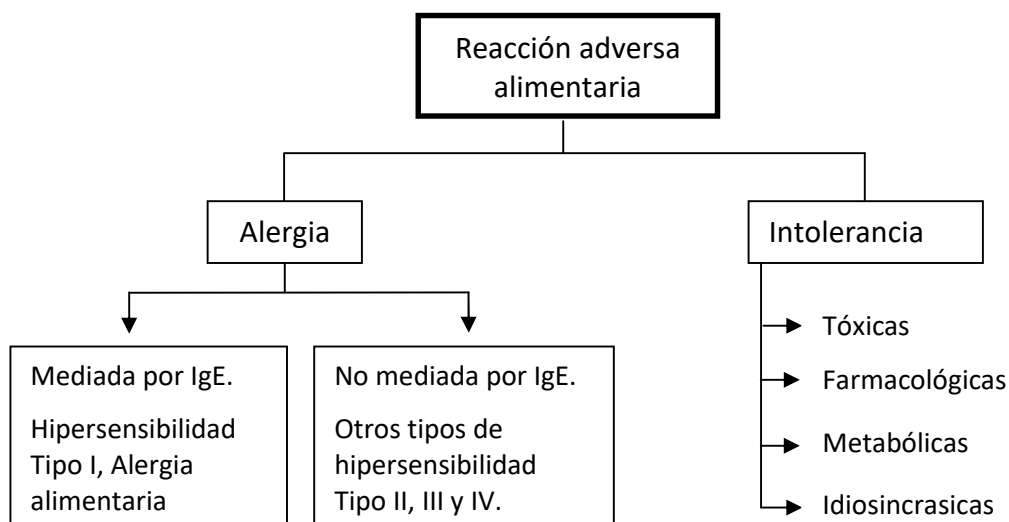
Los alérgenos alimentarios son proteínas o glicoproteínas hidrosolubles con un tamaño entre 10-70 Kda y los más comunes son las proteínas de la leche, los huevos, los frutos secos, los cacahuetes, la soja, el trigo, el pescado y los mariscos (Barror y Cosme, 2013). Los alimentos principales que causan reacciones alérgicas en los niños son el huevo y la leche, en cambio en los adultos son los frutos secos, el marisco y la fruta (Sampson, 2004). La capacidad alergénica de ciertas proteínas de los alimentos puede ser disminuida con su procesamiento, ya que se relaciona con la termoestabilidad que presentan cada una de las proteínas involucradas; y en el caso de las frutas y verduras con el grado de maduración (Barror y Cosme, 2013). En la Tabla 1 se resumen los principales alimentos comunes y proteínas contenidas en los mismos que producen alergias alimentarias.

ALIMENTOS	PROTEÍNAS ALERGÉNICAS
Leche	Caseína, β -lactoglobulina, α -lactalbúmina
Huevo	Ovomucoide, ovoalbúmina, conalbúmina, lisozima
Pescados	Parvalbúmina
Mariscos	Tropomiosina
Cacahuetes	Globulina y albúmina
Soja	Globulina
Trigo	Prolaminas

Tabla 1. Principales proteínas de los alimentos más comunes que producen alergias alimentarias.

Actualmente, el tratamiento y la profilaxis de las alergias alimentarias consisten en educar al paciente para evitar la ingesta del alérgeno. Aunque este tipo de patología se estudia desde hace mucho tiempo, debido a la creciente incidencia, cada vez es mayor el interés por conocer mejor los factores etiopatogénicos implicados, con la finalidad de prevenir su aparición y mejorar el tratamiento. Las estrategias terapéuticas en estudio incluyen la inmunoterapia oral y sublingual, la medicina herbal china, los anticuerpos anti-IgE y las vacunas modificadas con alérgenos modificados (Valenta et al., 2015).

Por último, es importante diferenciar entre alergia e intolerancia alimentaria, ya que estos términos a menudo se confunden. En la alergia alimentaria, como antes se ha mencionado, está implicado el sistema inmune mientras que las causas de la intolerancia a los alimentos pueden ser diversas, como por ejemplo, un déficit enzimático y no se ha demostrado la intervención del sistema inmunológico. Las alergias alimentarias normalmente están mediadas por IgE y se conocen como hipersensibilidad tipo I, algunas puede no estar mediadas por IgE y se conocen como hipersensibilidad tipo II, III, mediadas por la IgG y la de tipo IV, en las que están implicadas las células T e incluyen la enfermedad celiaca (**Esquema 1**) (Esteban et al., 2007).



Esquema 1. Tipos de reacciones alimentarias adversas, diferenciándose las alergias e intolerancias alimentarias.

2. OBJETIVOS DEL TFG

Dada la alta prevalencia de las alergias alimentarias, el objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la implicación del epitelio intestinal en el desarrollo de las mismas, de acuerdo con los siguientes objetivos específicos:

1. Describir la estructura del epitelio intestinal, especialmente los principales tipos de células y las uniones intercelulares, que sellan el epitelio.
2. Estudiar los mecanismos por los que los sustratos pueden atravesar dicho epitelio.
3. Analizar los mecanismos que permiten una correcta tolerancia alimentaria.
4. Analizar los mecanismos que intervienen en las alergias alimentarias, principalmente las alteraciones que se producen en el epitelio intestinal de pacientes con alergias alimentarias.

3. METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se han utilizado diversas fuentes:

- Libros de textos de Fisiología y de Histología.
- Artículos científicos: la búsqueda de los artículos se ha realizado a través de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, NCBI, en la base de datos online “PubMed” y “Fama+” y el catálogo de la Universidad de Sevilla, de donde he obtenido la mayor parte de la información.

Se emplearon para la búsqueda las palabras clave: “intestinal epithelium”, “food allergy”, “intercellular junctions”, “antigen transport”.

Se seleccionaron los artículos cuyo resumen se adecuaba a los objetivos de la revisión y que hayan sido publicados en los últimos 10 años, si bien en algunos casos se consultaron los artículos donde se describió por primera vez un determinado mecanismo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 ESTRUCTURA DE LA PARED INTESTINAL

El aparato gastrointestinal está formado por un tubo muscular que recorre desde la boca al ano y está revestido por una membrana mucosa la cual presenta variaciones según la función ejercida en cada punto de su trayecto. Además presenta órganos y glándulas accesorias que principalmente segregan enzimas digestivas. El tubo o tracto gastrointestinal posee distintas capas funcionales, así desde el exterior hacia la luz se diferencian: la capa adventicia, la muscular, la submucosa y la mucosa (**Figura 1**). La mucosa a su vez consta de tres componentes, una capa fina de músculo liso llamada *muscularis mucosae*, una lámina propia de sostén y un revestimiento epitelial.

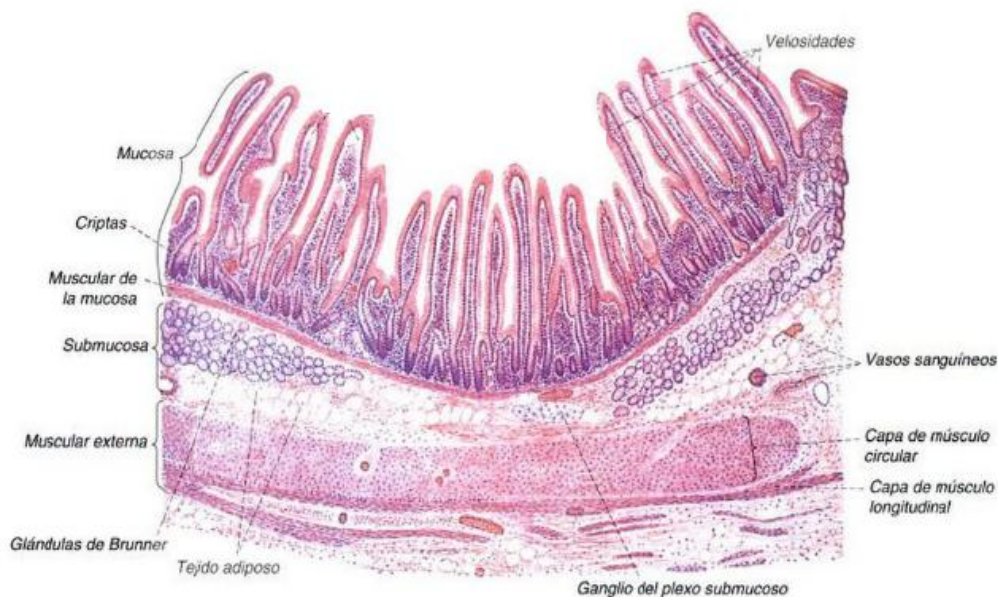


Figura 1. Capas de la pared del duodeno humano: capa mucosa, en contacto con la luz, que posee velosidades y criptas, capa submucosa, capa muscular y capa adventicia o serosa (Modificado de Welsch, 2008).

La mucosa puede realizar distintas funciones: protectora, secretora y absorbente. La mucosa del intestino delgado forma velosidades y criptas. Las velosidades son evaginaciones que sobresalen en la luz intestinal formando unas estructuras digitiformes y las criptas son invaginaciones, ambas están tapizadas por un epitelio de revestimiento simple cilíndrico (Welsch, 2008).

4.2 EL EPITELIO INTESTINAL

4.2.1 Funciones del epitelio intestinal

El epitelio intestinal actúa como una interfase entre el medio externo y el medio interno y presenta una **doble función**, por un lado participa en la digestión y absorción de nutrientes, mediada por transportadores y canales que se encuentran en las membranas apicales y basolaterales de las células absortivas. Por otro lado, debe prevenir la entrada de patógenos al cuerpo, proporcionando protección como barrera contra agentes infecciosos e inmunogénicos (Snoeck et al., 2005). Cualquier situación patológica que altere estas funciones, puede desencadenar procesos con una amplia diversidad de síntomas. Por lo tanto, la función de barrera del epitelio es crucial para mantener la homeostasis y prevenir el paso de antígenos alimentarios y bacterias lumbinales. Esta función se consigue gracias, en parte, a las uniones estrechas (TJ), complejos multiproteicos ubicados en la zona más apical de las uniones intercelulares. Algunos estados de enfermedad gastrointestinal se asocian con una permeabilidad intestinal elevada a las macromoléculas (Condette et al., 2014).

4.2.2 Tipos de células del epitelio intestinal

El epitelio intestinal está formado por una capa simple de diferentes tipos de células (**Figura 2**), cada una de las cuales tienen una función específica. Tanto en el intestino delgado como en el grueso, las células más abundantes son los **enterocitos y los colonocitos**, respectivamente, cuya función principal es la absorción de nutrientes desde la luz interior del organismo (Fukata y Arditi, 2013). Estas células presentan microvellosidades en su superficie apical, que se conoce como borde en cepillo y tienen la finalidad de incrementar la superficie de absorción. También presenta células secretoras, como las células **goblet o caliciformes**, que secretan moco; **las enteroendocrinas**, productoras y secretoras de hormonas y neuropéptidos (péptidos similares al glucagón 1 y 2, la colecistoquinina, el péptido insulino-trópico dependiente de glucosa y la somatostatina) que tienen funciones importantes en el control de la ingesta y en la homeostasis de la glucosa; **las células de Paneth**, productoras y secretoras de péptidos antimicrobianos hacia la luz (Noah et al., 2011) y que solo están

presentes en el intestino delgado. Otras células presentes en el intestino delgado y grueso son las **células M** que son células de tráfico microbiano, presentes principalmente en el epitelio asociado al folículo, que recubre las placas de Peyer y los folículos linfoides (Mach et al., 2005). Estas células son imprescindibles para el sistema inmunitario porque presentan unas estructuras de membrana que captan los antígenos luminales para transportarlos a las células inmunitarias (linfocitos, macrófagos y células dendríticas) localizadas por debajo del epitelio (Noah et al., 2011). Hay otro tipo de células, las Brush, Tuft o caveoladas que parecen actuar como quimiorreceptores de azúcares y en la homeostasis del metabolismo de la glucosa (Gerbe y cols., 2011).

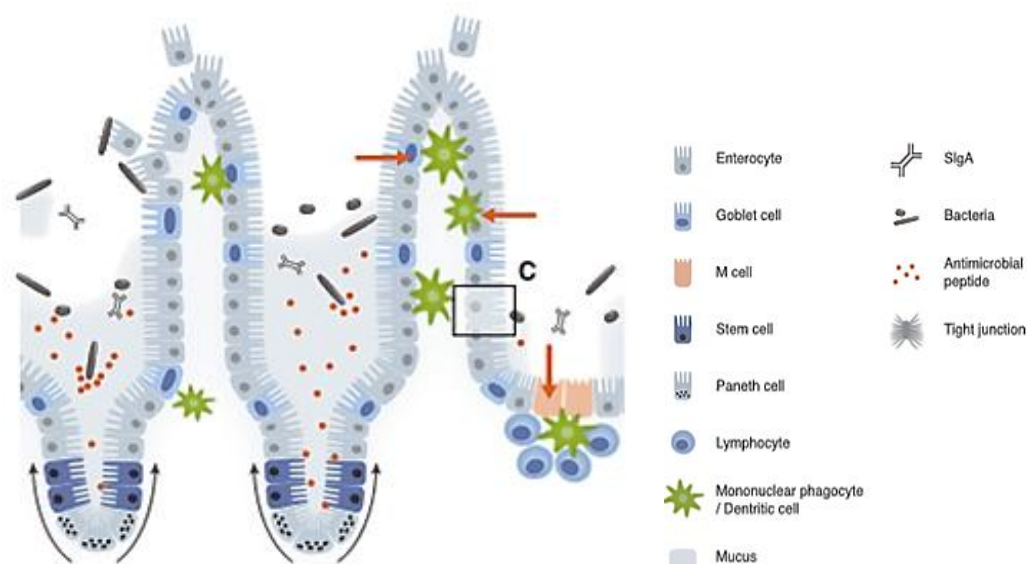


Figura 2. Principales tipos de células presentes en el epitelio: enterocitos, células goblet, células enterocromafines, células de Paneth y células madre intestinales. La lámina propia contiene, entre otras, células dendríticas y macrófagos. En la luz intestinal se distinguen el moco, péptidos antimicrobianos, IgA y bacterias comensales (Modificada de Zhang et al., 2015).

4.2.3 Tipos de uniones presentes en el epitelio intestinal

Las células del epitelio intestinal se encuentran unidas formando una monocapa que reviste todo el tubo, mediante uniones que sellan el espacio intercelular y evitan el paso de moléculas por la vía paracelular (entre las células). La permeabilidad intestinal excesiva a macromoléculas puede favorecer el paso incontrolado de antígenos y la aparición de enfermedades gastrointestinales (Condetto et al., 2014). Por lo tanto, la

integridad de la capa protectora de células epiteliales es fundamental para conseguir la función de barrera hermética intestinal y se consigue principalmente mediante complejos de unión y adherencia intercelulares formados por las uniones estrechas (TJ), las uniones adherentes y los desmosomas, mientras que las uniones gap proporcionan canales para la comunicación intercelular (Ichikawa-Tomikawa et al., 2011). No son estructuras estáticas, sino que los contactos célula-célula se someten a un remodelado constante sin pérdida de la función de barrera (**Figura 3**).

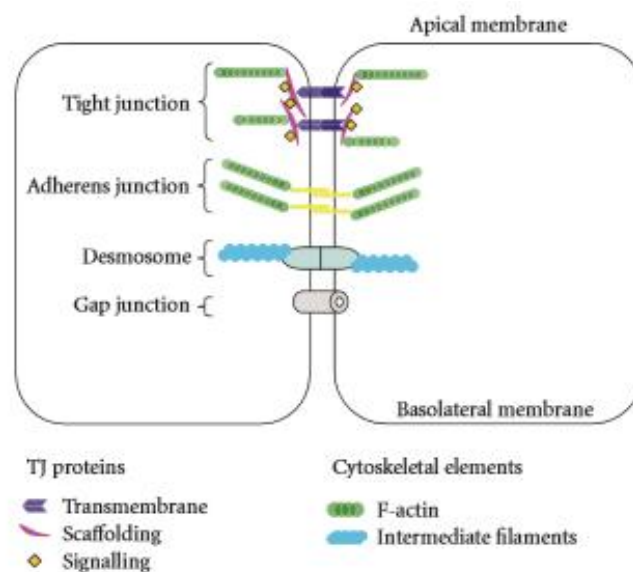


Figura 3. Tipos de uniones intercelulares. Las más próximas a la membrana apical son las uniones estrechas y las uniones adherentes, ambas unidas a los filamentos de actina, por debajo se encuentran los desmosomas unidos a los filamentos intermedios y las uniones gap o comunicantes (Brennan et al., 2010).

4.2.3.1 Las uniones estrechas

Desde la luz hacia la zona basal, las uniones más apicales son las uniones estrechas o zonula occludens (Chang et al., 2012). Forman una estructura continua en forma de anillo, en el límite entre los dominios de la membrana apical y basolateral de las células epiteliales (Föster, 2004). Están principalmente involucradas en la regulación de la permeabilidad paracelular y regulan la formación y el mantenimiento de la polaridad de las células epiteliales (Brennan et al., 2010). Por la vía paracelular se regula la difusión de las moléculas y partículas desde la luz del intestino al medio interno, impidiendo el paso de sustancias extrañas y patógenos (Chang et al., 2012). Estas

uniones están formadas por diferentes tipos de proteínas transmembrana de las cuales destacan: claudinas, ocludinas, moléculas de adhesión intercelular (JAMs) y tricelulinas (Ichikawa-Tomikawa et al., 2011). Estas proteínas transmembrana se unen a proteínas adaptadoras o periféricas como cingulinas y ZO (Zonula ocludens), que a su vez, contactan con los filamentos de actina del citoesqueleto (**Figura 4**) (Edelblum y Turner, 2009). La unión entre las proteínas transmembrana con las proteínas ZO se realiza a través de dominios PDZ (“Post synaptic density-95/Drosophila disc large/Zonula ocludens-1 protein”) (Brennan et al., 2010).

La expresión de los diferentes tipos de uniones estrechas (más o menos permeables) en el intestino varía según la localización y las propiedades funcionales del intestino.

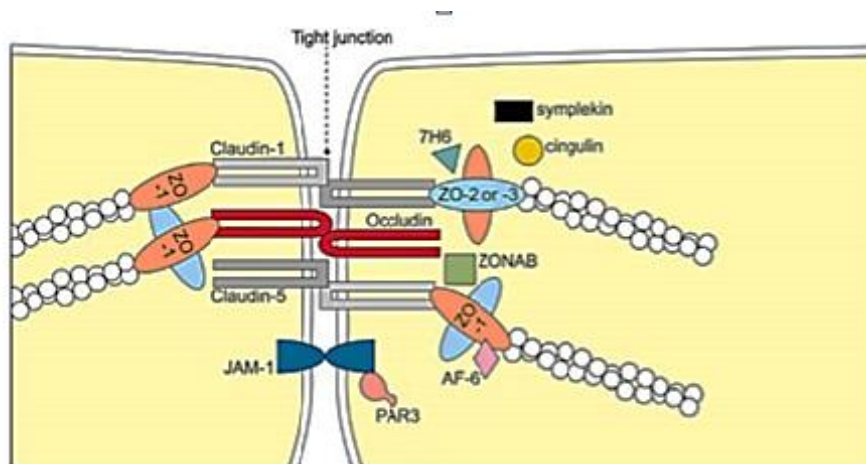


Figura 4. Composición molecular de las uniones estrechas. Las proteínas transmembranas ocludinas, claudinas y las moléculas de adhesión de unión (JAM) constituyen la barrera formada por TJs que sellan el espacio paracelular. La cingulina y ZO son proteínas que se asocian con el citoesqueleto de actomiosina (Modificada de Föster, 2008).

La zonulina se considera como el regulador endógeno de la permeabilidad paracelular, ya que modula las uniones estrechas intercelulares (Wang et al., 2000).

Se descubrió a través de los estudios realizados sobre la toxina de la “zonula ocludens” (Zot), una enterotoxina elaborada por *Vibrio cholerae*. Se demostró que Zot modificaba la permeabilidad intestinal mediante la apertura reversible de las uniones estrechas intercelulares (Fasano et al., 1991). Investigaciones posteriores demostraron

la complejidad de las cascadas de señalización desencadenadas por Zot e involucradas en la regulación de la vía paracelular (Fasano, 2011). Dada la complejidad de la señalización activada por Zot, que conduce a la modulación de la unión estrecha, se planteó la hipótesis de que la toxina podría imitar una proteína endógena capaz de regular las uniones estrechas epiteliales. La combinación de experimentos de permeabilidad “in vitro” y experimentos utilizando los anticuerpos anti-Zot condujeron a la identificación de un análogo humano a Zot de ~ 47 kDa, denominado zonulina (Fasano, 2011).

4.2.3.2 Las uniones adherentes y los desmosomas

Por debajo de las uniones estrechas, se localizan las uniones intercelulares de anclaje formadas por las uniones adherentes y los desmosomas, que unen mecánicamente las células vecinas. **Las uniones adherentes** dan estabilidad estructural y son muy importantes para determinar la estructura y la función normal de los tejidos epiteliales. Conectan los haces de filamentos de actina de una célula con los de la célula adyacente mediante interacciones homofílicas o heterofílicas (Brennan et al., 2010). Las principales moléculas de adhesión celular son las cadherinas, que son proteínas transmembranas que están unidas al citoesqueleto a través de proteínas asociadas a su cola citoplasmática llamadas cateninas, formando interacciones cadherinas-cateninas (**Figura 5**). **Los desmosomas** están formados por diferentes miembros de la familia de las cadherinas y están anclados a los filamentos intermedios de las células vecinas (Alberts et al., 2011).

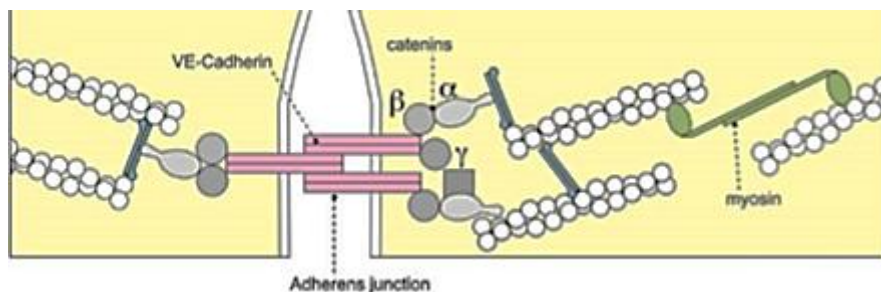


Figura 5. Estructura de las uniones adherentes donde se muestra la interacción cadherina-catenina (Modificada de Föster, 2008).

Las uniones formadoras de canales, son **las uniones gap** o de comunicación que permiten el paso de pequeñas moléculas hidrosolubles de una célula a otra, por medio de canales intercelulares formados por la unión de dos conexones que a su vez están formados cada uno por 6 conexinas (**Figura 6**). Estos canales pueden cambiar su conformación reversiblemente en respuesta a señales celulares, como por ejemplo cambios en el pH (Goodenough y Paul, 2009).

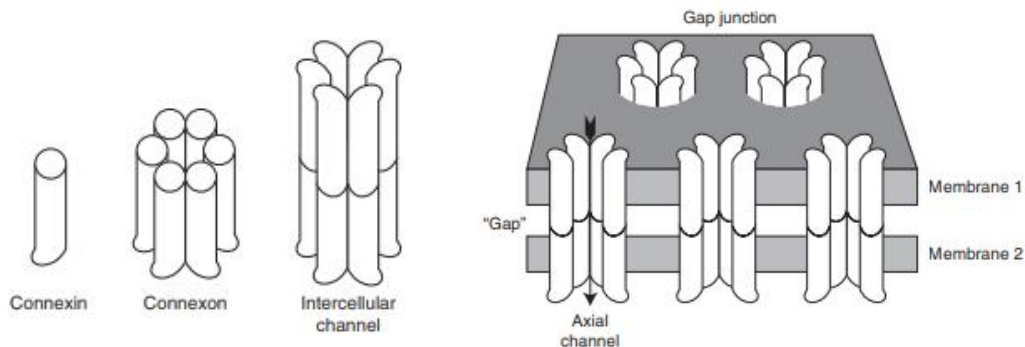


Figura 6. Estructura de las uniones gap. Cada unión forma un canal intercelular y presenta dos conexones, cada uno formado por 6 conexinas (Goodenough y Paul, 2009).

4.2.4 Las primeras líneas de defensa del epitelio intestinal

A nivel del epitelio, la primera línea de defensa con la que nuestro organismo responde ante la invasión de un antígeno es mediante la respuesta innata llevada a cabo por las propias células epiteliales, y por las células inmunes, localizadas por debajo del epitelio: las células dendríticas, los macrófagos y las células *Natural killer* (NK). Como respuesta se desencadena la activación secuencial de las vías de señalización intracelulares que inducen una respuesta inflamatoria, la cual actúa en la defensa del organismo.

Las células epiteliales del intestino expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRRs, "Pathogen-associated molecular patterns") que reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, "Pathogen-associated molecular patterns") presentes en los microorganismos patógenos. Estos receptores están de forma permanente expuestos en las células, lo que explica su necesidad de controles estrictos para evitar una estimulación inmune e inflamación inadecuadas (Pott y

Hornef, 2012). Hay dos tipos de receptores, TLRs (“Toll-like receptors”) y NOD (“nucleotid binding oligomerisation domain”). Los TLRs se expresan en el epitelio tanto en la superficie apical, basolateral e intracelularmente, permitiendo el reconocimiento de un amplio espectro de productos derivados de patógenos e iniciando una respuesta inmunitaria a través de la secreción de citocinas pro-inflamatorias y péptidos antimicrobianos de las células de Paneth. Además, en las células de Paneth, el receptor NOD2 está implicado en la secreción de péptidos antimicrobianos (Pott y Hornef, 2012).

Por otro lado, entre las células epiteliales se localizan linfocitos intraepiteliales que participan en la inmunidad adaptativa (Sampson, 2004).

Además, en la propia luz intestinal se encuentra la defensa inespecífica, que permite la degradación de los microorganismos y antígenos de manera inespecífica por acción del pH, las secreciones gástricas, pancreáticas y biliares, que contienen enzimas digestivas (proteasas, amilasas, lipasas y nucleasas) y consiguen eliminar, en un primer paso, una gran parte de los antígenos procedentes de la dieta (Salvo-Romero et al., 2015).

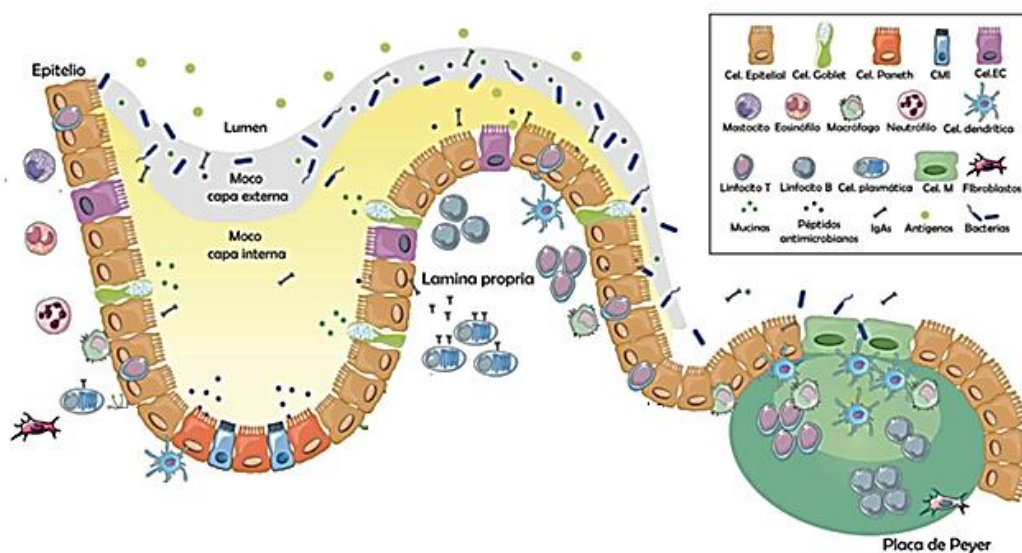


Figura 7. Barrera intestinal. La capa de moco secretada por las células de goblet y la presencia de péptidos antimicrobianos derivados de células de Paneth y enterocitos, así como, la IgA segregada generan una barrera físicoquímica que se superpone al epitelio (Modificada de Salvo-Romero et al., 2015).

Recubriendo el epitelio intestinal hay una **capa de moco (Figura 7)** con propiedades hidrófobas y tensoactivas cuyo principal componente, la mucina, es secretada por las **células goblet o caliciformes** (Salvo-Romero et al., 2015). El moco se compone principalmente de glicoproteínas y tiene mayor grosor en el colon que en el intestino delgado, actúa como un lubricante y proporciona protección contra los contenidos lumbinales nocivos. Se pueden diferenciar dos partes, una más externa conocida como capa de moco agitada, que es rica en péptidos antimicrobianos secretados por las células de Paneth con propiedades antiinflamatorias, por lo tanto, la capa de moco representa una barrera fisicoquímica con propiedad antibacterianas y antiinflamatorias (Zhang et al., 2015). Esta capa también contiene inmunoglobulina A sintetizada por células plasmáticas de la lámina propia. Por otro lado, la capa más interna constituye la capa de moco no agitada, llamada también glicocalix que facilita la absorción de nutrientes, mantiene la hidratación epitelial y protege el revestimiento del epitelio. También participa en la renovación y diferenciación epitelial, así como en el mantenimiento de la tolerancia a los alimentos (Salvo-Romero et al., 2015).

En la parte más externa, encontramos microorganismos con una función de defensa del epitelio intestinal que se conoce como **flora intestinal o microbiota**. Presenta una función esencial para limitar la colonización de agentes patógenos a través de la competencia por el espacio y los nutrientes (Gerbe et al., 2012). La presencia de bacterias comensales contribuye significativamente a la digestión de los nutrientes, maduración de tejidos y la síntesis de vitaminas, su alto número representa un desafío permanente a la integridad de la superficie epitelial manteniendo el sistema inmune local constantemente en alerta (Zhang et al., 2015).

Además el **peristaltismo** ejercido por las capas musculares del intestino, evita la colonización de patógenos o sustancias tóxicas que se encuentran en la luz del intestino ya que evacúa el contenido luminal, disminuyendo su tiempo de permanencia.

A pesar de todos los mecanismos, descritos en el apartado anterior, que protegen el epitelio intestinal, la continua agresión a la que se ve sometido, hace que las células epiteliales mueran y se descamen hacia la luz, por lo que el epitelio debe renovarse

cada 3-5 días. Las células madre pluripotentes residen en la base de las criptas de Lieberkühn (Snoeck et al., 2005), estas células proliferan continuamente y se diferencian, generando los distintos tipos de células epiteliales, a medida que migran hacia la punta de la vellosidad en el intestino delgado, donde eventualmente mueren y se descaman hacia la luz intestinal. En el intestino delgado, los enterocitos, las células goblet y las células enteroendocrinas migran hacia arriba de las vellosidades durante la diferenciación, en cambio, las células de Paneth se diferencian mientras migran hacia la base de las criptas donde residen alrededor de 23 días (Snoeck et al., 2005). Así se consigue una renovación completa del epitelio, siendo un proceso importante para la defensa contra patógenos (Zhang et al., 2015). Las criptas constituyen el compartimento proliferativo y las vellosidades el diferenciador (**Figura 8**) (Elliott y Kaestner, 2015).

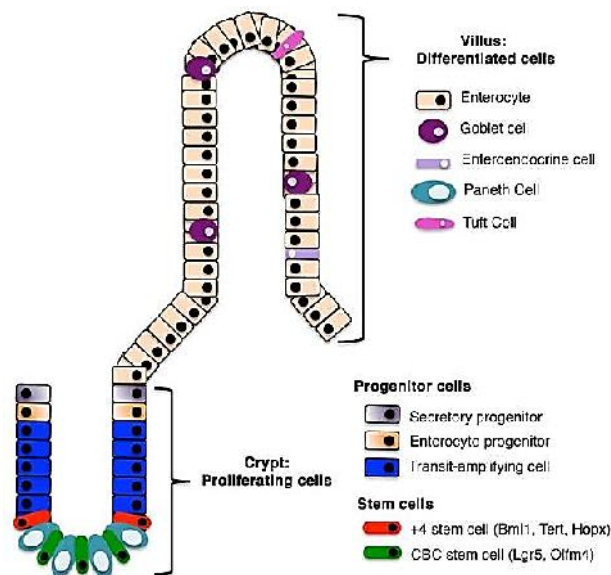


Figura 8. Las células madre intestinales se renuevan continuamente a lo largo de la vida y dan lugar a progenitores (células amplificadoras de tránsito) que se someten a una división celular adicional antes de la diferenciación y maduración terminal. Las células migran de la cripta a las vellosidades a medida que se diferencian de forma terminal, excepto las células de Paneth que residen intercaladas entre las células madre en la base de la cripta. Las células madre reciben señales para producir células absorbivas o secretoras (Elliott y Kaestner, 2015).

4.3 INGRESO DE ANTÍGENOS DESDE EL LUMEN HACIA EL INTERIOR DE LA MUCOSA

La entrada de los antígenos hacia el interior de la mucosa puede realizarse por diferentes vías.

4.3.1 A través del epitelio intestinal

Existen dos vías principales para el paso de nutrientes y sustancias beneficiosas desde el lumen intestinal a los vasos sanguíneos.

La vía paracelular, en la que se realiza el paso de moléculas por el espacio entre células vecinas, es aquí donde juegan un papel crucial las uniones estrechas, ya que establecen la integridad y la impermeabilidad del epitelio intestinal (Chang et al., 2012), y forman una barrera para la difusión a través de las proteínas integrales de las uniones estrechas (Turner, 2006). Ciertas claudinas participan en la formación de poros de diferente tamaño, limitando así la entrada de partículas mediante difusión selectiva, a iones y a pequeñas moléculas y péptidos (< 600 KDa) y determinando la permeabilidad de los epitelios (**Figura 9**) (Föster, 2008).

Por otro lado, las células dendríticas extienden sus dendritas a través de la vía paracelular y toman los antígenos directamente del lumen (Perrier y Corthesy, 2011).

La vía transcelular donde las sustancias atraviesan la membrana apical y luego la basolateral de los enterocitos (**Figura 9**). El transporte puede ser **pasivo**, si se trata de moléculas lipofílicas o hidrofílicas de pequeño tamaño que difunden libremente a favor de gradiente (difusión simple), o utilizan transportadores o canales (difusión facilitada), o **activo** a través de bombas o transportadores. Las moléculas de mayor tamaño, incluidas proteínas potencialmente alergénicas, son introducidas hacia el interior del organismo mediante transcitosis, atraviesan la membrana apical por endocitosis mediada por clatrina en la mayoría de los casos o mediada por caveolina y salen por exocitosis a través de la membrana basolateral. Pueden ser degradadas por las enzimas presentes en los lisosomas, teniendo como resultado la pérdida de propiedades potencialmente alergénicas. Cuando atraviesan el epitelio, estos

antígenos se unen principalmente a células presentadoras de antígenos presentes en la lámina propia y son llevados a las células T para su destrucción (Perrier y Corthesy, 2011). Los enterocitos también expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II y pueden presentar antígenos a los linfocitos intraepiteliales (Hershberg et al., 1998).

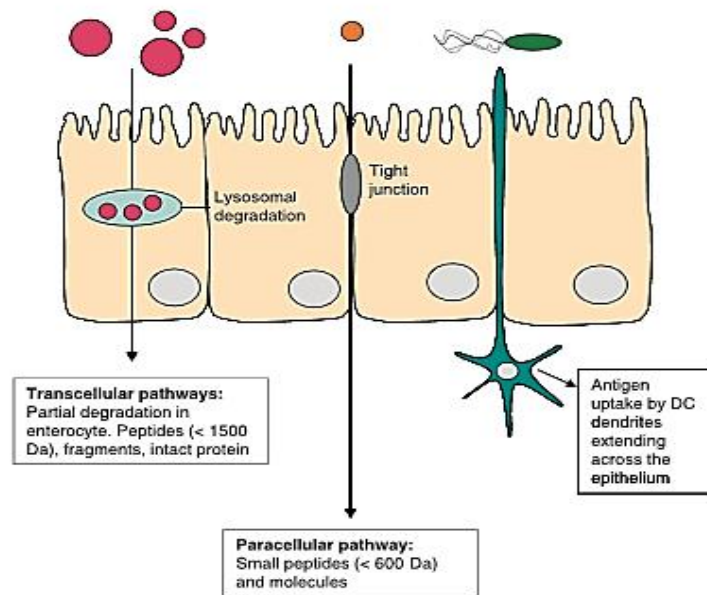


Figura 9. Transporte de antígeno desde el lumen hacia el interior por medio de diferentes vías; paracelular, transcelular y captación por células dendríticas (Modificado de Perrier y Corthesy, 2010).

4.3.2 A través de las células M

Como ya se ha descrito previamente en la presente memoria, las células M pertenecen al epitelio asociado al folículo que recubre las placas de Peyer. Tienen la capacidad de captar antígenos y proteínas para su presentación a las células dendríticas subyacentes al epitelio, donde se ponen en contacto con los linfocitos T que desencadenarán respuestas inmunes de varias intensidades. La IgA segregada a la luz forma complejos inmunes con los antígenos que son procesados de manera similar por las células M y promueven la liberación de citoquinas anti-inflamatorias, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y la interleucina-10 (IL-10), asegurando una baja reactividad contra el antígeno transportado (**Figura 10**) (Perrier y Corthesy, 2011).

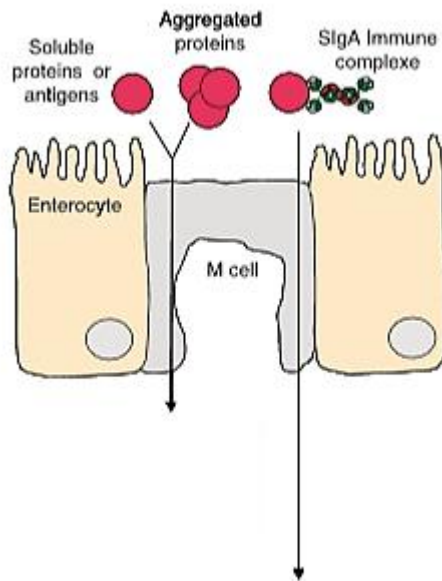


Figura 10. Transporte de antígenos luminales a través de las células M para su posterior presentación a las células dendríticas localizadas en las placas de Peyer (Modificado de Perrier y Corthesy, 2011).

En resumen, la absorción de antígenos se ve limitada por la estructura física del propio epitelio y sus uniones intercelulares, por la barrera inespecífica: el ácido gástrico, las enzimas digestivas, la flora intestinal, el moco y el peristaltismo, anteriormente descritas, y la barrera inmunológica, de la que hablaremos más adelante.

4.4 TOLERANCIA ORAL VS ALERGIAS ALIMENTARIAS

Para que se produzca la respuesta inmune frente a un antígeno inocuo, éste debe ser transportado desde la luz intestinal y ser presentado a los linfocitos T localizados en la lámina propia, en los folículos linfoides, en los nódulos linfáticos mesentéricos o bien, en las placas de Peyer (Perrier y Corthesy, 2011). Una vez que el antígeno atraviesa el epitelio, es capturado por las células dendríticas y procesado por el tejido linfoide asociado al intestino (GALT). En un ambiente tan rico a antígenos como el intestino, el sistema inmune intestinal debe dar prioridad a los mecanismos de tolerancia inmune respecto a la flora comensal y los antígenos de la dieta. Cuando el equilibrio entre inmunidad y tolerancia se altera, el sistema inmune puede desarrollar una respuesta excesiva desencadenando distintas enfermedades intestinales.

Las células dendríticas son las células presentadoras de antígenos más potentes que existen y, tras presentar el antígeno, controlan el tipo de respuesta inmune que se desarrollará: pro-inflamatoria, que podría llevar al desarrollo de alergias ó reguladora,

con el consiguiente proceso de tolerancia. Actúan como centinelas y como sensores, ya que presentan receptores PRRs, como los “Toll like receptors”, mediante los que detectan los antígenos intestinales (Benko et al., 2008).

En concreto, durante los procesos de tolerancia, las células dendríticas, CX3CR1-CD103, tienen una función reguladora y evitan el desarrollo de respuestas inmunes contra los antígenos alimentarios y la flora comensal, debido a varios factores: i) favorecen el desarrollo y diferenciación de linfocitos reguladores Tr1 y Th3 que aumentan la producción de citocinas anti-inflamatorias como la interleucina-10 (IL-10) y el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), respectivamente, cruciales para la inducción de la tolerancia oral (McDermott y Huffnagle, 2014); ii) estimulan el desarrollo de linfocitos B secretores de inmunoglobulina A; iii) inhiben la diferenciación de linfocitos Th1 y Th2 que favorecen el desarrollo de alergias (Valle Rodríguez et al., 2017) (**Figura 11**).

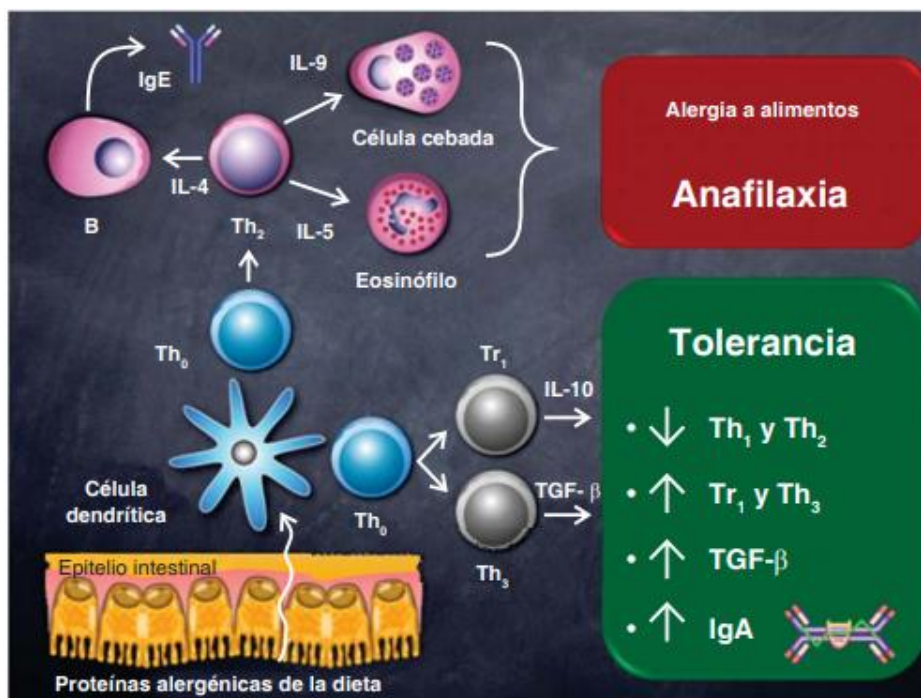


Figura 11. Mecanismos para desarrollar tolerancia oral o alergia a los alimentos. Tr1 y Th3: linfocitos T reguladores; Th1 y Th2: linfocitos T cooperadores; IL: interleucinas; TGF- β : factor de crecimiento transformante; Ig: inmunoglobulina (Huerta Hernández et al., 2013).

En condiciones patológicas, la respuesta de dicho sistema inmune intestinal reacciona frente a antígenos externos alimentarios inocuos desarrollando alergia alimentaria. Los linfocitos se diferencian en Th2, favoreciendo la liberación de citocinas pro-inflamatorias como IL-4, IL-9, IL-5, IL-13 (Yu, 2012). El aumento de estas citocinas estimula la producción de IgE específica del alérgeno por las células plasmáticas y un mayor reclutamiento y activación de eosinófilos, basófilos y células cebadas o mastocitos (Valle Rodríguez et al., 2017) (**Figura 11**). Los mastocitos, son las células efectoras claves en la alergia alimentaria, se reclutan en la lámina propia y se unen a la IgE específica del alérgeno a través de receptores específicos (Chinthrajah et al., 2016). Tras la segunda exposición al alérgeno, durante la fase efectora (que se explica más adelante), se produce la desgranulación de los mastocitos y como consecuencia, se liberan histamina y mediadores químicos responsables de los signos y síntomas del paciente (Perrier y Corthesy, 2011).

4.5 MECANISMOS DE LA ALERGIA ALIMENTARIA

En un primer contacto del antígeno con la mucosa intestinal no aparecen alteraciones ni síntomas. Es necesaria la fase de sensibilización para que, en un segundo contacto con el alérgeno, se desencadene la respuesta inmunitaria con la aparición de los síntomas de la reacción alérgica (**Figura 12**).

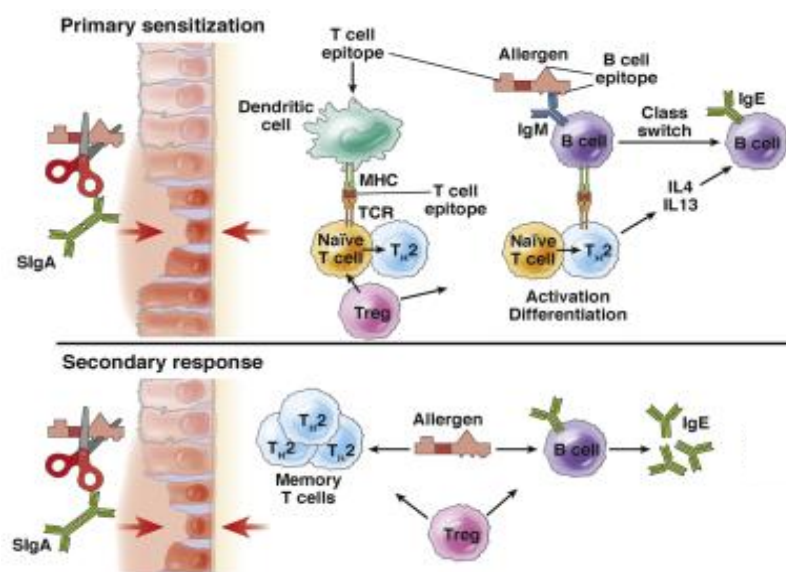


Figura 12. Sensibilización primaria y respuesta secundaria a los alérgenos alimentarios (Modificado de Valenta et al., 2015).

4.5.1 Fase de sensibilización

En la primera exposición con el antígeno, las células B sintetizan IgM específica frente al alérgeno. Los péptidos procesados son presentados a los linfocitos Th a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo II, produciendo la diferenciación de linfocitos Th2. Las células Th2 activadas secretan IL-4 e IL13 (**Figura 12**) que inducen el cambio de los linfocitos B de epítotipo de IgM a IgE específico para ese alérgeno (Lorente et al., 2001). Estas IgE se fijan sobre receptores de alta afinidad de la superficie de mastocitos y basófilos locales, quedando así sensibilizados, y otra parte de IgE pasa a la circulación sensibilizando a mastocitos y basófilos sistémicos. Además se generan células plasmáticas y células B memoria (McDermott y Huffnagle, 2014). Todo ello contribuye a la respuesta secundaria al antígeno.

4.5.2 Fase efectora

En la segunda exposición al mismo antígeno, los mastocitos sensibilizados, es decir, unidos mediante receptores FcεRII con IgE, se ponen en contacto con el alérgeno específico y se produce una estimulación de los receptores adyacentes dando lugar a la activación de los mastocitos y a continuación, se induce la liberación de mediadores como histamina, enzimas y factores quimiotácticos que dan los síntomas de la reacción alérgica de tipo inmediato (**Figura 13**) (Yu, 2012).

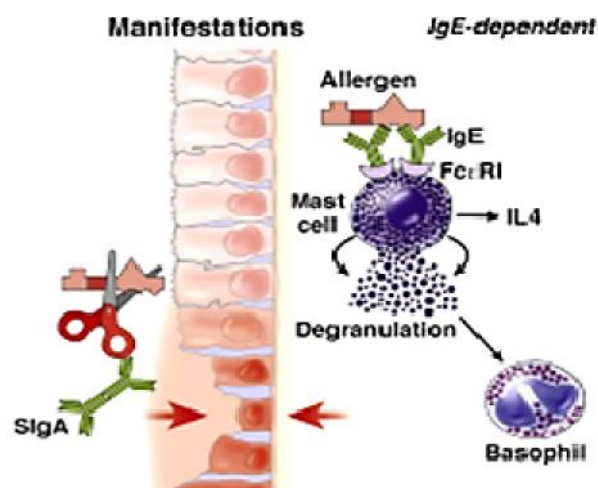


Figura 13. Fase efectora dependiente de IgE en las alergias alimentarias (Modificado de Valenta et al., 2015).

4.6 MECANISMOS MOLECULARES POR LOS QUE SE AUMENTA LA PERMEABILIDAD INTESTINAL DURANTE LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS

Estudios realizados con tejidos intestinales de ratas sensibilizadas confirmaron que las alteraciones de la permeabilidad intestinal se desarrollan en dos fases. Ambas están favorecidas con la sensibilización del animal y la segunda además, depende de la activación de los mastocitos (Perrier y Corthesy, 2011).

En la primera fase, es necesario el paso del alérgeno a través de los enterocitos por la **vía transcelular**, donde se distribuye de forma rápida en el compartimento endosomal hasta llegar a la lámina propia, para que se produzca posteriormente la desgranulación de los mastocitos (Berin et al., 1998). Este proceso está favorecido por el aumento de IL-4 presente en las personas alérgicas y por la sobreexpresión del número de receptores de baja afinidad (CD23, FcεRII) del lado apical y basalateral de las células epiteliales, necesarios para que interaccione la IgE y lleve a cabo su función, además de aumentar la secreción de IgE específica del alérgeno. La unión del antígeno de la dieta con IgE, en el lado apical, inicia el transporte transepitelial hacia la lámina propia donde el antígeno intacto es capaz de unirse y activar a los mastocitos (Yang et al., 2000). Además de la entrada del complejo alérgeno-IgE, también pueden atravesar el epitelio los alérgenos libres y desencadenar reacciones alérgicas.

Unos minutos después de la exposición al alérgeno se produce la **segunda fase** donde se produce la translocación masiva a través de la **vía paracelular (Figura 14)**. Cuando el mastocito es activado se produce la liberación de una serie de sustancias que producen la apertura de las uniones estrechas y el aumento de permeabilidad epitelial. Entre dichas sustancias destacan:

- **quinasas** que producen la apertura de las uniones estrechas permitiendo que los antígenos atraviesen el epitelio a través de la vía paracelular (Scudamore et al., 1995).
- **histamina** que promueve la secreción de electrolitos y de moco, repercutiendo en la fisiología de la mucosa (Bischoff y Kramer, 2007).

- **citocinas** como **TNF- α** (factor de necrosis tumoral α) e **IL-13**, implicadas todas ellas en la regulación de la permeabilidad del epitelio. El TNF-alfa afecta tanto a la permeabilidad transcelular como la paracelular (Wang et al., 2005). La IL-13 es una citocina que a través de la activación de la kinasa de fosfatidilinositol 3 (PI3K) y la inducción de la apoptosis, aumenta la permeabilidad (Weber et al., 2010).

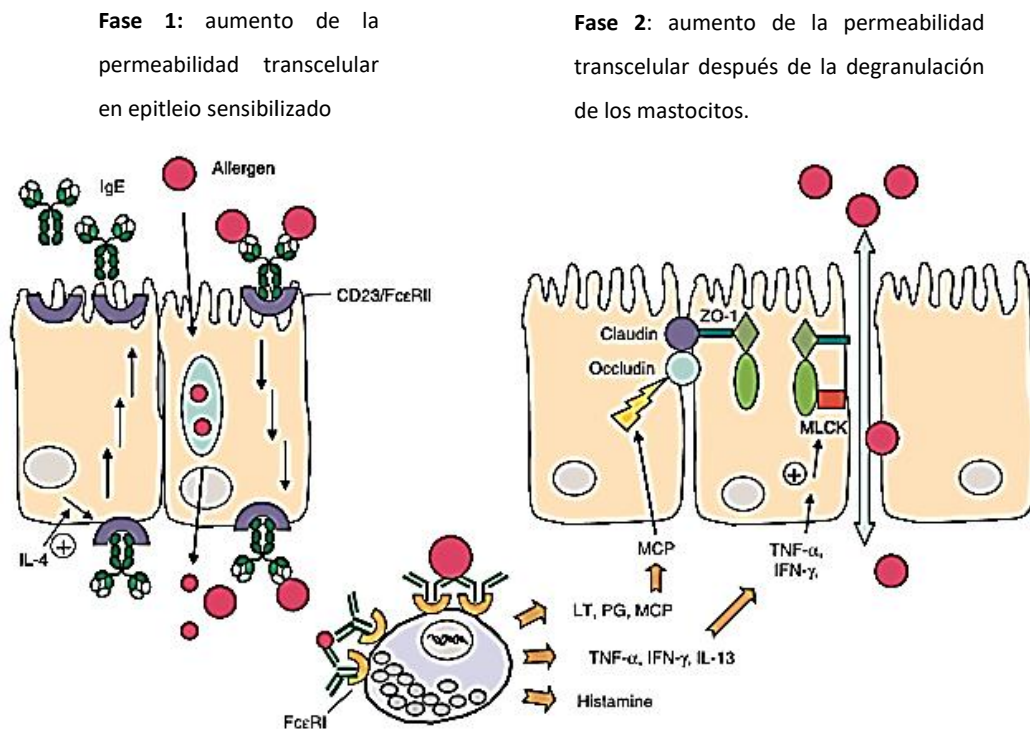


Figura 14. Mecanismos que aumentan la permeabilidad intestinal en el epitelio sensibilizado. Primero se produce el transporte transcelular (mediado por el receptor de IgE CD23/FcεRII). Los mastocitos activados segregan citoquinas pro-inflamatorias y mediadores que alteran las uniones estrechas y aumentan el transporte paracelular (Modificado de Perrier y Corthésy, 2011).

También se ha descrito que la IL-4, otra citocina secretada por los linfocitos Th2, produce también aumento de la permeabilidad intestinal (Wisner et al., 2008).

Se ha propuesto que tras la desgranulación de los mastocitos se lleva a cabo una combinación sinérgica de procesos que conllevan al aumento de la permeabilidad paracelular y al paso masivo de alérgenos, lo que produce reacciones locales más severas y posiblemente también reacciones sistémicas.

4.6.1 Defecto del epitelio intestinal y aumento de la permeabilidad

Generalmente las proteínas que no son digeridas en pequeños péptidos y aminoácidos por las enzimas no acceden a la lámina propia del intestino por la exclusión del epitelio. Sin embargo, en las alergias alimentarias se observa un defecto epitelial y un aumento de su permeabilidad.

Se han realizados estudios *in vitro* con muestras de biopsias intestinales expuestas a alérgenos alimentarios, que mostraron que tras la exposición se producía una disminución de la expresión de las proteínas de las uniones estrechas, es decir, de las ocludinas, las claudinas-1 y la ZO-1, en tejidos obtenidos de pacientes con alergia alimentaria en comparación con individuos sanos (Pizzuti et al., 2011). Por lo tanto, la exposición al alérgeno en individuos sensibilizados desencadena un aumento de la permeabilidad intestinal. Se llegó a la conclusión que este aumento de permeabilidad puede producirse como consecuencia de la activación de los linfocitos Th2 o de los mastocitos. Además la citocina IL-4 aumenta la formación de poros en las uniones estrechas (Wisner et al., 2008).

Con la utilización de modelos de cultivos celulares se han identificado en las vías de señalización de las citosinas, IL-4 e IL-13, la participación de PI3-K en el aumento de la permeabilidad intestinal (Di Leo et al., 2002). También algunos de los mediadores liberados por los mastocitos, como la triptasa y el TNF- α , contribuyen al aumento de la permeabilidad paracelular epitelial (Jacob et al., 2005).

La prueba de lactulosa/manitol (L/M) también ha demostrado que individuos con alergias alimentarias tienen aumentada la permeabilidad intestinal hacia los azúcares (Perrier y Corthesy, 2011). Se ha descrito que el aumento de la permeabilidad intestinal es una consecuencia específica de las reacciones alérgicas, ya que cuando se restringe la ingesta del antígeno la permeabilidad volvía a la normalidad. Además, se mostró una proporción aumentada de L/M, y por lo tanto, de la permeabilidad intestinal, en pacientes con alergia alimentaria tras 6 meses con una dieta restrictiva del alérgeno, lo que indica que el aumento de la permeabilidad intestinal podría ser una causa de la reacción alérgica, o que en el estado alérgico la mucosa intestinal

permanece alterada incluso después de la última exposición al alérgeno y, esto evita que la permeabilidad intestinal regrese a valores normales (Perrier y Corthesy, 2011).

Por tanto, todos los datos descritos indican que la permeabilidad intestinal hacia moléculas pequeñas, azúcares y alérgenos está aumentada durante la fase efectora de las reacciones alérgicas (Perrier y Corthesy, 2011).

5. CONCLUSIONES

1. En condiciones normales, la barrera inespecífica presente en la luz intestinal formada por el ácido gástrico, las enzimas digestivas, la flora intestinal, el moco y el peristaltismo, el epitelio y sus uniones intercelulares dificultan la absorción de antígenos alimentarios.
2. Las células dendríticas, presentadoras de antígenos, determinan el desarrollo de tolerancia o de alergias alimentarias.
3. En la tolerancia alimentaria, se favorece la diferenciación de linfocitos T reguladores (Tr1 y Th3) que producen citocinas anti-inflamatorias y se estimula la secreción de IgA.
4. En la alergia alimentaria se favorece la diferenciación de linfocitos T colaboradores (Th1 y Th2) que segregan citocinas pro-inflamatorias y estimulan los mastocitos produciéndose la reacción anafiláctica.
5. Las alergias alimentarias normalmente están mediadas por la IgE y se conocen como hipersensibilidad tipo I.
6. Para que se desarrollen los síntomas característicos de las reacciones alérgicas es necesaria una fase de sensibilización, para que en una 2ª exposición al mismo antígeno se produzca la reacción alérgica de forma inmediata.
7. En un epitelio sensibilizado, el antígeno primero atraviesa el epitelio intestinal por transporte transcelular y tras activar a los mastocitos, éstos segregan citoquinas pro-inflamatorias y mediadores que alteran las uniones estrechas y aumentan el transporte paracelular.
8. La exposición al alérgeno en individuos sensibilizados desencadena un aumento de la permeabilidad intestinal, mediada por una alteración de las proteínas de las uniones estrechas.

6. BIBLIOGRAFÍA

Alberts B, Bray D, Hopkin k, Johnson A, Lewis J, Ralf M, Roberts K, Walter P. Introducción a la biología celular. 3º Ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2011.

Barros A, Cosme F. Allergenic proteins in foods and beverages. Food Technol Biotech. 2013; 51(2): 153.

Benko S, Magyarics Z, Szabó A, Rajnavölgyi E. Dendritic cell subtypes as primary targets of vaccines: the emerging role and cross-talk of pattern recognition receptors. Biol Chem. 2008; 389(5): 469-85.

Berin MC, Kiliaan AJ, Yang PC, Groot JA, Kitamura Y, Perdue MH. The influence of mast cells on pathways of transepithelial antigen transport in rat intestine. J Immunol. 1998; 161(5): 2561–2566.

Bischoff SC, Kramer S. Human mast cells, bacteria, and intestinal immunity. Immunol Rev 2007(1); 217: 329–37.

Brennan k, Offiah G, McSherry EA, Hopkins AM. Tight Junctions: A Barrier to the Initiation and Progression of Breast Cancer?. J Biomed Biotechnol. 2010; 2010: 460607.

Chang H, Zhang C, Cao Y. Expression and distribution of symplekin regulates the assembly and function of the epithelial tight junction. Histochem Cell Biol. 2012; 137(3): 319-327.

Chinthrajah S, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137 (4): 984-997.

Condette CJ, Khorsi-Cauet H, Morlière P, Zabijak L, Reygner J, Bach V et al. Increased gut permeability and bacterial translocation after chronic chlorpyrifos exposure in rats. PLoS One. 2014; 9(7): e102217.

Di Leo V, Yang PC, Berin MC, Perdue MH. Factors regulating the effect of IL-4 on intestinal epithelial barrier function. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002; 129(3): 219-227.

Edelblum KL, Turner JR. The tight junction in inflammatory disease: communication breakdown. *Curr Opin Pharmacol*. 2009; 9(6): 715-720.

Elliott EN, Kaestner KH. Epigenetic regulation of the intestinal epithelium. *Cell Mol Life Sci*. 2015; 72(21): 4139-4156.

Esteban MM, Navarro AA, Canales ET. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre alergias alimentarias. *Revista del Comité Científico de la AESAN*. 2007; 5: 19-76.

Fasano A, Baudry B, Pumplun DW, Wasserman SS, Tall BD, Ketley J, Kaper JB. *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88(12): 5242–5246.

Fasano A. Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. 2011; 91(1): 151-175.

Föster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease. *Histochem Cell Biol*. 2004; 130(1): 55-70.

Fukata M, Arditi M. The role of pattern recognition receptors in intestinal inflammation. *Exp Cell Res*. 2013; 6(3): 451-463.

Gerbe F, Legraverend C, Jay P. The intestinal epithelium tuft cells: specification and function. *Cell Mol Life Sci*. 2012; 69(17): 2907-2917.

Goodenough DA, Paul DL. Gap Junctions. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009; 1: a002576.

Hershberg RM, Cho DH, Youakim A, Bradley MB, Lee JS, Framson PE, et al. Highly polarized HLA class II antigen processing and presentation by human intestinal epithelial cells. *J Clin Invest*. 1998; 102(4):792–803.

Huerta Hernández RE, Huerta López JG, Martell JAO. Actualidades en alergia a alimentos. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2013; 22(2): 43-60.

Ichikawa-Tomikawa N, Sugimoto K, Satohisa S, Nishiura K, Chiba H. Possible Involvement of Tight Junctions, Extracellular Matrix and Nuclear Receptors in Epithelial Differentiation. *J Biomed Biotechnol*. 2011; 2011.

Jacob C, Yang PC, Darmoul D, Amadesi S, Saito T, Cottrell GS, et al. Mast Cell Tryptase Controls Paracellular Permeability of the Intestine role of protease-activated receptor 2 and β -arrestins. *J Biol Chem*. 2005; 280(36): 31936-31948.

Lorente F, Laffond E, Dávila I, Moreno E. Mecanismos de tolerancia inmunológica. Prevención primaria de la alergia a alimentos. *Alergología e Inmunología Clínica*. 2001:62-75.

Mach J, Hsieh T, Hsieh D, Grubbs N, Chervonsky A. Development of intestinal M cells. *Immunol Rev*. 2005; 206(1): 177–189.

McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunol*. 2014; 142(1): 24-31.

Noah TK, Donahue B, Shroyer NF. Intestinal development and differentiation. *Exp Cell Res*. 2011; 317(19): 2702–2710.

Perrier C, Corthesy B. Gut permeability and food allergies. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41(1): 20-28.

Pizzuti D, Senzolo M, Buda A, Chiarelli S, Giacomelli L, Mazzon E, et al. In vitro model for IgE mediated food allergy. *Scand J Gastroenterol*. 2011; 46(2): 177-187.

Pott J, Hornef M. Innate immune signalling at the intestinal epithelium in homeostasis and disease. *EMBO reports*. 2012; 13(8): 684-698.

Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015; 107(11): 686-696.

- Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 805-819.
- Scudamore CL, Thornton EM, McMillan L, Newlands GF, Miller HR. Release of the mucosal mast cell granule chymase, rat mast cell protease-II, during anaphylaxis is associated with the rapid development of paracellular permeability to macromolecules in rat jejunum. *J Exp Med*. 1995; 182(6): 1871–1881.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(2), S470-S475.
- Snoeck V, Goddeeris B, Cox E. The role of enterocytes in the intestinal barrier function and antigen uptake. *Microbes and Infection*. 2005; 7(7-8); 997-1004.
- Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol*. 2006; 169(6):1901– 1909.
- Valenta R, Hochwallner H, Linhart B y Pahr S. Food Allergies: The Basics *Gastroenterol*. 2015; 148(6): 1120–1131.
- Valle Rodriguez I, Huerta Hernández RE, Huerta López JG, Huerta Hernández E. Actualidades en alergia a alimentos. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2017; 26(1): 5-15.
- Wang F, Graham WV, Wang Y, Witkowski ED, Schwarz BT, Turner JR. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression. *Am J Pathol*. 2005; 166(2): 409–419.
- Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. 2000; 113(24): 4435–4440.
- Weber CR, Raleigh DR, Su L, Shen L, Sullivan EA, Wang Y, et al. Epithelial myosin light chain kinase activation induces mucosal interleukin-13 expression to alter tight junction ion selectivity. *J Biol Chem*. 2010; 285(16): 12037–12046.
- Welsch U, Sobotta J. *Histología*. 2ª Ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2008.

Wesemann DR, Nagler CR. The microbiome, timing, and barrier function in the context of allergic disease. *Immunity*. 2016; 44(4): 728-738.

Wisner DM, Harris LR, Green CL, Poritz LS. Opposing regulation of the tight junction protein claudin-2 by interferon- γ and interleukin-4. *Journal of Surgical Research*. 2008; 144(1): 1-7.

Yang PC, Berin MC, Yu LC, Conrad DH, Perdue MH. Enhanced intestinal transepithelial antigen transport in allergic rats is mediated by IgE and CD23 (Fc ϵ RII). *J Clin Invest*. 2000; 106(7): 879–86.

Yu LCH. Intestinal epithelial barrier dysfunction in food hypersensitivity. *J allergy*. 2012; 2012 (Yu, 2012)

Zhang k, Hornef MW, Dupont A. The intestinal epithelium as guardian of gut barrier integrity. *Cell Microbiol*. 2015; 17(11), 1561-1569.