



## PSICOLOGÍA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

# Bases celulares y moleculares de la disfunción de la barrera intestinal inducida por estrés experimental

Luis Menchén

Sección de Gastroenterología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, y CIBEREHD, Madrid, España

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Barrera intestinal;  
Mastocitos;  
Células epiteliales intestinales;  
CRF;  
PPAR $\gamma$

### Resumen

Existe la impresión generalizada de que las situaciones vitales estresantes influyen en el curso clínico de una amplia variedad de enfermedades gastrointestinales, entre las que se encuentra la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, la demostración causal de esta asociación resulta compleja y los resultados obtenidos en estudios clínicos son discordantes. En los últimos años, la utilización de modelos experimentales de estrés en animales de laboratorio ha proporcionado una sólida evidencia acerca de las consecuencias fisiopatológicas del estrés en el tubo digestivo así como de los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a la relación entre el estrés físico y/o psicológico y las enfermedades gastrointestinales. En el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, la marcada disfunción de barrera intestinal relacionada principalmente con el incremento de la permeabilidad epitelial paracelular inducida por estrés podría ser responsable, al menos en parte, de la reactivación y del incremento de la gravedad de la enfermedad inflamatoria intestinal que se ha observado en varios modelos experimentales de estrés. © 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;  
Intestinal barrier;  
Mastocytes;  
Intestinal epithelial cells;  
CRF;  
PPAR $\gamma$

### Cellular and molecular bases of intestinal barrier dysfunction induced by experimental stress

### Abstract

There is a widespread impression that stressful life situations influence the clinical course of a wide variety of gastrointestinal disorders, including inflammatory bowel disease. However, demonstrating a causal relationship is complex and the results obtained in clinical studies are contradictory. In the last few years, the use of experimental stress models in laboratory animals have provided solid evidence of the physiopathological effects of stress on the digestive tract as well as of the cellular and molecular mechanisms

underlying the association between physical and/or psychological stress and gastrointestinal disorders.

In inflammatory bowel disease, the marked intestinal barrier dysfunction, which is mainly related to the stress-induced increase in paracellular epithelial permeability, could be partially responsible for the reactivation and increase in the severity of inflammatory bowel disease observed in various experimental stress models.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El término estrés fue introducido desde el campo de la física de materiales—donde se aplica a la descripción entre la fuerza empleada y la tensión en un cuerpo elástico—a la medicina y la psicología a principios del siglo xx, a partir de estudios clásicos de los fisiólogos Walter Cannon y Hans Selye, que como principio general determinaron la presencia de una respuesta fisiológica específica del estrés relacionada en gran parte con la función de las glándulas suprarrenales<sup>1,2</sup>. En la actualidad, el término estrés se utiliza ampliamente en la literatura científica. Una de las definiciones más recientes es la formulada por McEwen a finales de la década de los noventa: “el estrés se puede definir como una amenaza real o imaginaria a la integridad fisiológica o psicológica de un individuo, que produce una respuesta psicológica y/o comportamental. En biomedicina, el estrés también se refiere a situaciones en las cuales los glucocorticoides de origen adrenal y las catecolaminas se encuentran elevados como consecuencia de una experiencia”<sup>3</sup>.

Es un hecho ampliamente aceptado por médicos y por los propios pacientes que el estrés, tanto físico (una intervención quirúrgica, una enfermedad intercurrente grave, unas condiciones medioambientales extremas) como psicológico, puede actuar como desencadenante y/o modificador del curso clínico de una amplia variedad de enfermedades gastrointestinales, como el síndrome del intestino irritable, la úlcera péptica o la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Pero, a pesar de que la relación entre estrés y enfermedades digestivas, en particular EII, es un hecho que resulta evidente en apariencia, la demostración científica de una relación causal no es sencilla. Y esto se debe, al menos en parte, a dificultades metodológicas obvias en los estudios clínicos llevados a cabo en seres humanos, en los que la percepción de las situaciones estresantes puede ser enormemente variable; dicho de otra forma, cada individuo puede experimentar una reacción diferente ante un mismo acontecimiento vital estresante. Sin embargo, hay una creciente información acerca de los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a la relación entre el estrés físico y/o psicológico y las enfermedades gastrointestinales, proveniente de estudios experimentales llevados a cabo en animales de laboratorio, y se ha demostrado la capacidad del estrés de inducir una amplia variedad de alteraciones digestivas en condiciones experimentales: formación de erosiones y úlceras gástricas, alteración de la absorción y secreción de agua y electrolitos, disfunción de las neuronas entéricas encargadas de regular

la motilidad y la sensibilidad del tubo digestivo, y fundamentalmente una marcada disfunción de barrera intestinal relacionada, entre otros factores, con el incremento de la permeabilidad epitelial paracelular; este fenómeno podría ser responsable, al menos en parte, de la reactivación y del incremento de la gravedad de la colitis experimental que se ha observado en varios modelos experimentales de estrés<sup>4</sup>.

## Fisiopatología intestinal en condiciones de estrés experimental

La exposición de animales de experimentación a situaciones de estrés ha demostrado inducir una amplia variedad de modificaciones en la fisiología intestinal, que pueden agruparse en 4 apartados: alteraciones de la sensibilidad visceral, alteraciones de la motilidad, alteraciones de la secreción y disfunción de la barrera intestinal.

Una sólida evidencia basada en estudios en animales de experimentación apoya el hecho de que la respuesta inflamatoria de la mucosa intestinal desencadenada en diversos modelos de estrés psicológico y físico está determinada, al menos en parte, por la disfunción de la barrera intestinal; ésta, a su vez, es responsable del paso a la lámina propia de la mucosa y a la submucosa de una enorme carga antigénica en forma de antígenos alimentarios y bacterias comensales que desencadenan la activación de los sistemas inmunes innato y adaptativo locales e incluso sistémicos<sup>4</sup>. Asimismo, la disfunción de la barrera intestinal podría estar relacionada con la hipersensibilidad visceral que se observa en diversos modelos experimentales de estrés y en el síndrome de intestino irritable postinfeccioso en humanos. La disfunción de la barrera intestinal tras exposición a estrés ha sido demostrada en diferentes modelos animales de estrés agudo y crónico, y mediante diversas aproximaciones experimentales dirigidas, en general, a determinar la permeabilidad intestinal paracelular, ya que uno de los principales elementos reguladores de la permeabilidad intestinal está constituido por las uniones intercelulares estrechas entre las células epiteliales contiguas (v. más adelante).

Además de los efectos sobre la función de barrera, el estrés experimental incrementa la sensibilidad visceral a estímulos que provocan distensión del tubo digestivo—una de las características fisiopatológicas más relevantes del síndrome de intestino irritable—, inhibe el vaciado gástrico mientras que estimula la motilidad del intestino delgado y del colon, y estimula la secreción neta intestinal de agua y cloro<sup>5,6</sup>.

## Disfunción de la barrera intestinal: nexo de unión entre el estrés y la enfermedad inflamatoria intestinal

La función de barrera del intestino es esencial para limitar el contacto del sistema inmune gastrointestinal con la infinidad de antígenos que entran en contacto con el organismo a través del tubo digestivo. La barrera intestinal es una estructura dinámica constituida no sólo por elementos celulares propiamente dichos (células epiteliales intestinales, las propias células del sistema inmune innato y adaptativo, además de las bacterias comensales entéricas que ejercen exclusión competitiva sobre microorganismos patógenos) sino también por un conjunto de elementos moleculares, entre los que destacan la mucina, los péptidos antimicrobianos, la inmunoglobulina A (IgA) secretada, así como las uniones intercelulares estrechas apicales entre células epiteliales contiguas<sup>7</sup>; estas últimas están formadas por varios elementos proteicos citoplasmáticos y transmembrana (ZO-1, occludinas, claudinas, entre otras), y constituyen el principal elemento limitante de la permeabilidad paracelular; su integridad y su estado de apertura están determinadas por cambios conformacionales del citoesqueleto subyacente que apenas comienzan a conocerse, pero en los que parece jugar un papel importante la cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK)<sup>8</sup>, enzima que regula la permeabilidad intestinal mediante la fosforilación de la cadena ligera de miosina y la consiguiente apertura de las uniones intercelulares estrechas. En este sentido, la activación de MLCK inducida por interferón gamma (IFN $\gamma$ ) se ha descrito en el epitelio intestinal de roedores expuestos a estrés experimental<sup>9</sup>. Por otra parte la IgA—sintetizada por las células plasmáticas de la lámina propia y transportada a la luz intestinal a través de las CEI tras su unión con el receptor polimérico de inmunoglobulinas (pIgR) en la membrana basolateral de éstas—constituye uno de los principales mecanismos moleculares de defensa en las superficies mucosas merced a su capacidad de aglutinar bacterias o neutralizar virus y toxinas<sup>10</sup>; experimentos llevados a cabo en nuestro laboratorio demostraron, recientemente y por primera vez, la disminución de la secreción de IgA en la mucosa intestinal de roedores expuestos a estrés por inmovilización<sup>11</sup>.

La disfunción de la barrera intestinal en la EI es un hecho descrito por primera vez en los años setenta y que, posteriormente, se ha refrendado por varios grupos de investigadores utilizando diferentes métodos analíticos<sup>12</sup>; el aumento de permeabilidad intestinal en la enfermedad de Crohn (EC) ocurre incluso en pacientes en remisión clínica y se ha descrito en algunos de sus familiares de primer grado, por lo que se propone como un hecho etiológico primario más que un epifenómeno secundario al proceso inflamatorio subepitelial<sup>13-16</sup>. La disfunción de la barrera intestinal que caracteriza la EC se ha relacionado tanto con un incremento de la permeabilidad paracelular secundario a la disrupción de las uniones intercelulares estrechas<sup>17</sup>, como con un descenso de la secreción de IgA<sup>18</sup>. Por tanto, la disfunción de la barrera puede asociarse al paso a la lámina propia intestinal y a la circulación portal de bacterias comensales capaces de desencadenar procesos inflamatorios locales y sistémicos. Así ocurre en una amplia variedad de enfermedades, tanto intestinales como sistémicas. A modo de ejem-

plo, la disfunción de la barrera intestinal y la consiguiente traslocación bacteriana es responsable directa de complicaciones de gran relevancia clínica, como la peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis o la infección de las colecciones fluidas intraabdominales en la pancreatitis aguda grave<sup>19</sup>. De igual manera, la disfunción de la barrera intestinal en la enfermedad inflamatoria intestinal permitiría la perpetuación del proceso inflamatorio local merced a la constante activación del sistema inmune gastrointestinal por antígenos de la flora bacteriana comensal<sup>20</sup>.

## Mecanismos de lesión

### Eje cerebro-intestino

El término eje cerebro-intestino (ECI) se refiere a las interacciones bidireccionales entre el sistema nervioso central y el aparato digestivo. El ECI ejerce un papel primordial en la regulación de la motilidad y la nociocepción gastrointestinal, la absorción de nutrientes y la secreción de agua y electrolitos, la regulación del flujo sanguíneo esplácnico, la regulación del apetito y el vómito y, finalmente, la modulación del sistema inmune mucoso<sup>21</sup>. Además de la inervación intrínseca provista por el sistema nervioso entérico, el tubo digestivo recibe una profusa inervación originada en el sistema nervioso central y vehiculada, principalmente, por los nervios de los sistemas simpático y parasimpático, que constituyen la base anatómica del ECI<sup>22</sup>. Como se ha referido previamente, entre las funciones del ECI no sólo está la regulación de la motilidad y la sensibilidad visceral; en los últimos años viene poniéndose de manifiesto el importante rol que ejerce el ECI en la regulación del sistema inmune mucoso gastrointestinal<sup>23</sup> con relación a una serie de hallazgos: en primer lugar, el incremento de la gravedad de la colitis experimental en animales expuestos a estrés por inmovilización así como su mayor susceptibilidad al desarrollo de inflamación intestinal inducida por dosis bajas de ácido trinitrobenzeno sulfónico, que en condiciones normales no la producen<sup>24,25</sup>; en segundo lugar, células del sistema inmune mucoso expresan en su superficie receptores funcionalmente activos para neuropéptidos, como la sustancia P, el neuropéptido Y y la hormona liberadora de corticotropina (CRH)<sup>26</sup>. Además, estudios anatómicos y farmacológicos demuestran la implicación de proyecciones neuronales simpáticas y parasimpáticas en la activación mastocitaria inducida por estrés (v. más adelante)<sup>27</sup>. Finalmente, el incremento de la permeabilidad intestinal y la alteración de la secreción hidroelectrolítica inducidos por estrés estarían relacionados con la activación de neuronas colinérgicas, ya que ambos fenómenos son abolidos tras tratamiento con atropina, un antagonista colinérgico muscarínico<sup>27-29</sup>.

### Efectores celulares

—*Mastocitos*. Los mastocitos de la lámina propia y la submucosa intestinal constituyen la principal estirpe celular del sistema inmune mucoso implicada en el desarrollo de disfunción intestinal inducida por estrés físico y psicológico<sup>30,31</sup>. Los mastocitos forman una subpoblación del sistema inmune innato implicada principalmente en la res-

puesta de defensa frente a alérgenos alimentarios y parásitos intestinales. Su vía de activación clásica tiene lugar merced a la unión de la IgE a un receptor específico localizado en la membrana celular, que da lugar a: a) la degranulación y liberación de histamina, heparina y proteasas; b) la producción de eicosanoides derivados del ácido araquidónico, y c) la regulación al alza de la expresión y posterior liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias<sup>32</sup>. Muchas de estas moléculas han demostrado alterar la secreción y la función de barrera intestinal en una amplia variedad de condiciones experimentales. Pero hay vías alternativas de activación mastocitaria independientes de IgE—estimulación neural directa y activación mediada por ciertos neuropéptidos—y que parecen ser las responsables de ésta en condiciones de estrés físico y psicológico. Así, puede concluirse a partir de estudios experimentales con aproximaciones tanto farmacológicas—inhibidores específicos de la degranulación—como genéticas—ratones modificados genéticamente que carecen de mastocitos—que el estrés induce activación e hiperplasia mastocitaria en todo el tracto gastrointestinal, y que los mastocitos constituyen la principal estirpe celular implicada de forma directa en el aumento de la permeabilidad intestinal y la hipersensibilidad visceral que se observa de manera uniforme en una amplia variedad de modelos experimentales de estrés psicológico<sup>33-35</sup>.

—*Linfocitos T (LT)*. La utilización de ratones con inmunodeficiencia combinada severa ha permitido demostrar que la presencia de LT es esencial para el desarrollo de disfunción de barrera intestinal inducida por estrés por inmovilización<sup>9</sup>. Es más, los LT CD4+ ejercen un papel central en la reagudización inducida por estrés de la colitis crónica experimental quiescente<sup>36</sup>. Por otra parte, y aunque es conocida la capacidad del estrés de suprimir la generación primaria de LT, así como la activación de LT memoria in vivo—en un efecto mediado, al menos en parte, por glucocorticoides<sup>26</sup>—, su efecto específico sobre los LT residentes en la mucosa intestinal no se ha evaluado.

—*Células dendríticas (CD)*. El efecto del estrés en la fisiología de las CD residentes en la mucosa gastrointestinal no se ha evaluado hasta la fecha; sin embargo, el hallazgo reciente de la alteración del procesamiento y presentación de antígenos por parte de CD periféricas inducida por corticosterona como responsable, en parte, de la disfunción inducida por estrés de la inmunidad antiviral mediada por LT<sup>37,38</sup>, pone de manifiesto la potencial relevancia de esta subpoblación de células inmunes de la mucosa en la disfunción intestinal inducida por estrés.

—*Neutrófilos*. El incremento en la mucosa intestinal de la actividad de la mieloperoxidasa—enzima presente en los neutrófilos y cuya actividad se correlaciona de forma lineal con la infiltración tisular por estas células—es un hallazgo frecuente en diversos modelos experimentales de estrés psicológico y físico<sup>11,25,39</sup>. Sin embargo, los mecanismos quimiotácticos implicados en el reclutamiento de neutrófilos en el intestino de animales sometidos a estrés experimental no se han dilucidado.

—*Células epiteliales intestinales (CEI)*. La misión primordial del tubo digestivo es la digestión y absorción de nutrientes, pero además su superficie luminal constituye el

principal punto de contacto entre el medio ambiente externo y el organismo. El sistema inmune gastrointestinal ha evolucionado hasta constituir un amplio y complejo entramado capaz de responder eficientemente ante agresiones externas, a la vez que convivir con los hasta  $10^{14}$  microorganismos repartidos en más 500 especies distintas que constituyen la flora entérica, así como desarrollar tolerancia inmune ante la presencia de moléculas con capacidad antigénica provenientes de los alimentos. Las CEI constituyen, junto con la capa de moco que recubre la superficie luminal del tubo digestivo, la primera barrera física frente a la agresión; además, son las responsables directas de iniciar la respuesta inmune innata y coordinar el desarrollo de la respuesta inmune adaptativa frente a la infección o el contacto con sustancias potencialmente lesivas para el huésped<sup>40</sup>. Con respecto a la respuesta inmune innata directa, las CEI sintetizan y secretan, tanto de manera constitutiva como inducible por ciertas citocinas y productos microbianos, una amplia variedad de moléculas con actividad antibiótica que incluye enzimas y péptidos antimicrobianos, proteínas que quelan nutrientes para impedir su utilización por bacterias, como la lactoferrina, o las histonas, que además de su función en la organización de la estructura del ADN tienen capacidad bactericida. La actividad inmune innata directa de las CEI juega un papel determinante en la prevención del sobrecrecimiento bacteriano en la superficie mucosa y en la protección del huésped frente a microorganismos de escasa virulencia, pero en general resulta insuficiente para hacer frente a infecciones por microorganismos patógenos de moderada o alta virulencia; por tanto, las CEI han adquirido a lo largo de la evolución la capacidad de coordinar—a través de la secreción de moléculas solubles y la expresión de moléculas de membrana—una respuesta innata y adaptativa llevada a cabo por células de estirpe inmune y, por tanto, más eficaz. En este sentido, uno de los hechos determinantes en la comprensión de las respuestas inmunes en la mucosa gastrointestinal ha sido el hallazgo de que las CEI son capaces de secretar quimiocinas (citocinas quimiotácticas) tanto de forma constitutiva como frente a numerosos estímulos, principalmente productos bacterianos, virales, parasitarios y fúngicos, y citocinas proinflamatorias secretadas por las propias CEI u otras estirpes celulares de la mucosa intestinal<sup>41</sup>. Las quimiocinas secretadas por las CEI dirigen de manera específica el movimiento de células de estirpe inmune hacia la mucosa, controlando así las subpoblaciones de células del sistema inmune innato (neutrófilos, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas) y adaptativo (linfocitos) que deben habitar la mucosa gastrointestinal en un momento dado. Asimismo, las CEI son capaces de secretar citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ) e IL-6 en respuesta a la infección o a estímulos nocivos de origen químico o físico. A su vez,  $\text{TNF}\alpha$  promueve la expresión de otras citocinas proinflamatorias, logrando una amplificación de la respuesta. Además de proteínas solubles, las CEI regulan al alza la expresión de moléculas de adhesión ( $\beta$ 7-integrinas, ICAM-1) implicadas en la interacción directa del epitelio con linfocitos, así como en la migración transepitelial de neutrófilos<sup>42</sup>, un fenómeno característico de diversas infecciones bacterianas intes-

nales y de enfermedades idiopáticas, como la colitis ulcerosa. El estrés psicológico experimental ha demostrado inducir la expresión de enzimas proinflamatorias (sintasa inducible de óxido nítrico [iNOS] y ciclooxigenasa 2 [COX2]) en las CEI, en un mecanismo que parece depender de la traslocación de bacterias comensales a la lámina propia secundaria a un aumento de la permeabilidad intestinal paracelular y una disminución de la secreción mucosa de IgA<sup>11,25</sup>.

### Efectores moleculares

- **CRH.** Esta molécula, producida principalmente en las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo, está implicada de forma directa o indirecta en las múltiples facetas de la respuesta fisiológica y fisiopatológica a situaciones estresantes de cualquier origen<sup>43</sup>: a) *endocrina*, ya que constituye el principal estímulo para la síntesis y secreción hipofisaria de ACTH y la consiguiente activación de la secreción de glucocorticoides adrenales; b) *comportamental*, por su capacidad de desencadenar de forma directa, y merced a su unión en receptores específicos expresados en neuronas de estructuras superiores del sistema nervioso central, emociones relacionadas con el estrés, como la alerta y la ansiedad; c) *inmunológica*, actuando sobre receptores específicos expresados en la membrana de macrófagos y linfocitos T, y d) *visceral*, incluyendo las respuestas cardiovascular y gastrointestinal al estrés. En lo que respecta a esta última, es conocido que CRH altera la función motora gastrointestinal de forma diferencial en función del tramo del tubo digestivo: inhibe el vaciamiento gástrico actuando preferentemente sobre receptores CRH<sub>2</sub> encefálicos e incrementa la motilidad del colon mediante su unión a receptores CRH<sub>1</sub> en neuronas, tanto encefálicas como entéricas<sup>44,45</sup>. Pero además, estudios llevados a cabo mediante la administración tanto de CRH purificado como de antagonistas específicos de sus receptores, han demostrado con notable solidez que esta molécula contribuye de forma decisiva a la activación de los mastocitos y al subsiguiente incremento de la secreción de mucina, permeabilidad intestinal y secreción hidroelectrolítica, que como se ha referido previamente caracterizan la fisiopatología intestinal en condiciones de estrés<sup>34,46-48</sup>.
- **Glucocorticoides.** Mientras que el tratamiento con dexametasona incrementa la permeabilidad intestinal, el bloqueo farmacológico o quirúrgico de la secreción adrenal de corticoides en animales sometidos a condiciones de estrés ha mostrado normalizarla<sup>49</sup>. Los mecanismos íntimos responsables del efecto de los glucocorticoides sobre la barrera intestinal en condiciones de estrés no se han caracterizado.
- **Neurotransmisores y neuropéptidos.** La inhibición farmacológica de la neurotransmisión colinérgica en roedores expuestos a condiciones experimentales de estrés, disminuye la secreción intestinal de agua y cloro, inhibe la activación mastocitaria y restaura la alteración de la permeabilidad intestinal<sup>28,34</sup>; el mecanismo por el cual la acetilcolina da lugar a estas alteraciones fisiopatológicas se desconoce a día de hoy, pero podría implicar la activación de receptores muscarínicos. Por otra parte, se ha

descrito un incremento de la síntesis de sustancia P en el intestino en respuesta a situaciones de estrés; este neuropéptido estaría implicado en el incremento de la motilidad y de la secreción hidroelectrolítica en el colon, característica de esta circunstancia, mediante la activación de receptores de neuroquinina localizados en células musculares lisas y CEI, respectivamente<sup>50,51</sup>. Por su parte, la neurotensina<sup>52</sup> y el factor de crecimiento nervioso<sup>53</sup> también se han relacionado con la activación mastocitaria y la consiguiente hipersensibilidad visceral e incremento de la permeabilidad en modelos animales de estrés.

- **Citocinas proinflamatorias, óxido nítrico, prostaglandina E<sub>2</sub>.** El incremento de la secreción de IFN $\gamma$  por parte de LT de la lámina propia intestinal es un evento que ocurre de forma precoz en animales de experimentación expuestos a estrés, dando lugar a la activación de la MLCK, con el consiguiente aumento de la permeabilidad paracelular relacionado con la apertura de las uniones intercelulares estrechas<sup>9</sup>. Además, IFN $\gamma$  disminuye la expresión de los genes que codifican ZO-1 y occludina, 2 proteínas constituyentes de las uniones intercelulares estrechas. Asimismo, el TNF $\alpha$  disminuye la permeabilidad paracelular epitelial actuando de forma directa sobre las uniones intercelulares estrechas y de forma indirecta mediante su capacidad de regular al alza la expresión de iNOS y COX2. Por su parte el óxido nítrico (NO), a las elevadas concentraciones que sintetiza la isoforma inducible de la NOS, da lugar a efectos citotóxicos directos, mediante la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y la función mitocondrial, entre otros, así como a la disrupción de las uniones intercelulares estrechas con el consiguiente incremento de la permeabilidad paracelular. El papel de la iNOS en la EI humana y experimental está bien caracterizado<sup>54-58</sup>; su inducción en el epitelio y la lámina propia intestinal en animales expuestos a estrés por inmovilización ha sido demostrada por nuestro grupo<sup>11,25</sup>. Finalmente, la prostaglandina E<sub>2</sub>, producto de la inducción de la expresión y actividad de la COX2 en la mucosa intestinal en condiciones de estrés, parece mediar el incremento de la secreción hidroelectrolítica y de mucina observada en modelos experimentales de estrés.

### Mecanismos adaptativos

Los organismos superiores han desarrollado a lo largo del proceso evolutivo complejos mecanismos homeostáticos que permiten a las células contrarrestar estímulos nocivos y que actúan como vías antiinflamatorias endógenas susceptibles de manipulación farmacológica; entre estos mecanismos está mereciendo especial atención en los últimos años una subfamilia de receptores nucleares, los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR). Los receptores PPAR son 3 factores de transcripción regulados por ligando implicados inicialmente en la diferenciación de los adipocitos y el metabolismo de la glucosa<sup>59</sup> y que han demostrado ejercer, en diversas circunstancias, un potente efecto antiinflamatorio. Uno de los miembros de este grupo, PPAR $\gamma$ , bloquea la cascada de la inflamación mediante la interferencia con la actividad de factores de transcrip-

ción claves de ésta, como AP-1 (*activator protein 1*), STAT (*signal transducers and activators of transcription*) y NFκB (*factor nuclear kappa B*)<sup>60,61</sup>. En humanos se ha descrito la expresión de 3 isoformas de PPARγ; PPARγ1, la isoforma predominante, está presente en un amplio abanico de tejidos, incluyendo el intestino delgado y el colon, donde llama la atención unos valores de expresión de su ARN mensajero muy elevados<sup>62</sup>. Por tanto, parece atractiva la hipótesis de que la activación de este receptor por agonistas naturales (butirato o prostaglandina J2) o sintéticos (rosiglitazona) resulta en una vía capaz de contrarrestar la respuesta inflamatoria tisular intestinal. De hecho, el tratamiento con ligandos de PPARγ ha demostrado reducir de forma marcada la inflamación del colon en modelos experimentales de colitis<sup>63</sup> así como en la colitis ulcerosa humana<sup>64</sup>, probablemente mediante la inhibición de la activación de NFκB y la consiguiente disminución de síntesis de citocinas, quimiocinas y enzimas proinflamatorias. Sin embargo, los mecanismos moleculares por los que la activación de PPARγ en las CEI resulta en un efecto antiinflamatorio no están completamente esclarecidos. En este sentido, nuestro grupo ha demostrado recientemente que el tratamiento con agonistas naturales y sintéticos de PPARγ es capaz de restaurar la función de barrera mucosa intestinal y disminuir la inflamación en ratas expuestas a estrés por inmovilización, actuando a 2 niveles: normalizando la permeabilidad intestinal paracelular mediante el reordenamiento de las uniones intercelulares estrechas, e incrementando los valores de inmunoglobulina A en la luz intestinal<sup>11</sup>.

## Conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936;138:32.
- Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J*. 1950;1:1383-92.
- McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*. 1998;338:171-9.
- Caso JR, Leza JC, Menchen L. The effects of physical and psychological stress on the gastro-intestinal tract: lessons from animal models. *Curr Mol Med*. 2008;8:299-312.
- Fioramonti J, Gebhart GF. In vivo and transgenic animal models used to study visceral hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19:20-8.
- Tache Y, Martínez V, Million M, Wang L. Stress and the gastrointestinal tract III. Stress-related alterations of gut motor function: role of brain corticotropin-releasing factor receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280:G173-7.
- Magalhaes JG, Tattoli I, Girardin SE. The intestinal epithelial barrier: how to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Semin Immunol*. 2007;19:106-15.
- Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol*. 2006;169:1901-9.
- Ferrier L, Mazelin L, Cenac N, Desreumaux P, Janin A, Emilie D, et al. Stress-induced disruption of colonic epithelial barrier: role of interferon-gamma and myosin light chain kinase in mice. *Gastroenterology*. 2003;125:795-804.
- Fagarasan S, Honjo T. Intestinal IgA synthesis: regulation of front-line body defences. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:63-72.
- Panferrada A, Caso JR, Alou L, Colon A, Sevillano D, Moro MA, et al. The role of PPARγ on restoration of colonic homeostasis after experimental stress-induced inflammation and dysfunction. *Gastroenterology*. 2007;132:1791-803.
- McGuckin MA, Eri R, Smms LA, Florin TH, Radford-Smith G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:100-13.
- Casellas F, Aguade S, Soriano B, Accarino A, Molero J, Guarner L. Intestinal permeability to 99mTc-diethylenetriaminopentacetic acid in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1986;81:767-70.
- Hollander D, Vadheim CM, Brettholz E, Petersen GM, Delahunty T, Rötter JI. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann Intern Med*. 1986;105:883-5.
- Katz KD, Hollander D, Vadheim CM, McEree C, Delahunty T, Dadufalza VD, et al. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their healthy relatives. *Gastroenterology*. 1989;97:927-31.
- Buhner S, Buning C, Genschel J, Kling K, Herrmann D, Dignass A, et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut*. 2006;55:342-7.
- Söderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzen LE, Lindmark T, Wiren M, et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut*. 2002;50:307-13.
- Marteau P, Colombel JF, Nemeth J, Vaerman JP, Dive JC, Flam- baud JC. Immunological study of histologically non-involved jejunum during Crohn's disease: evidence for reduced in vivo secretion of secretory IgA. *Clin Exp Immunol*. 1990;80:196-201.
- Balzan S, De Almeida Quadros C, De Cleve R, Zilberstein B, Ceccconello I. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:464-71.
- Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*. 2007;117:514-21.
- Aziz Q, Thompson DG. Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology*. 1998;114:559-78.
- Berthoud HR, Blackshaw LA, Brookes SJ, Grundy D. Neuroanatomy of extrinsic afferents supplying the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16 Suppl 1:28-33.
- Anton PA, Shanahan F. Neuroimmunomodulation in inflammatory bowel disease. How far from "bench" to "bedside"? *Ann N Y Acad Sci*. 1998;840:723-34.
- Gue M, Bonbonne C, Fioramonti J, More J, Del Río-Lacheze C, Comera C, et al. Stress-induced enhancement of colitis in rats: CRF and arginine vasopressin are not involved. *Am J Physiol*. 1997;272:G84-91.
- Colon AL, Madrigal JL, Menchen LA, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, et al. Stress increases susceptibility to oxidative/nitrosative mucosal damage in an experimental model of colitis in rats. *Dig Dis Sci*. 2004;49:1713-21.
- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:243-51.
- Saunders PR, Miceli P, Vallance BA, Wang L, Pinto S, Tougas G, et al. Noradrenergic and cholinergic neural pathways mediate stress-induced reactivation of colitis in the rat. *Auton Neurosci*. 2006;124:56-68.
- Saunders PR, Hanssen NP, Perdue MH. Cholinergic nerves mediate stress-induced intestinal transport abnormalities in Wistar-Kyoto rats. *Am J Physiol*. 1997;273:G486-90.

29. Kiliaan AJ, Saunders PR, Bijlsma PB, Berin MC, Taminiua JA, Groot JA, et al. Stress stimulates transepithelial macromolecular uptake in rat jejunum. *Am J Physiol*. 1998;275:G1037-44.
30. Yu LC, Perdue MH. Role of mast cells in intestinal mucosal function: studies in models of hypersensitivity and stress. *Immunol Rev*. 2001;179:61-73.
31. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Corinaldesi R. Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18:6-17.
32. Lin T-J, Befus AD. Mast cells in mucosal defenses and pathogenesis. En: Mestecky J, Lamm ME, McGhee JR, Bienenstock J, Mayer L, Strober W, editors. *Mucosal Immunology*. Vol. 1. 3rd ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005. p. 703-15.
33. Santos J, Benjamin M, Yang PC, Prior T, Perdue MH. Chronic stress impairs rat growth and jejunal epithelial barrier function: role of mast cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;278:G847-54.
34. Castagliuolo I, Lamont JT, Qiu B, Fleming SM, Bhaskar KR, Nikulasson ST, et al. Acute stress causes mucin release from rat colon: role of corticotropin releasing factor and mast cells. *Am J Physiol*. 1996;271:G884-92.
35. Theoharides TC, Letourneau R, Patra P, Hesse L, Pang X, Boucher W, et al. Stress-induced rat intestinal mast cell intragranular activation and inhibitory effect of sulfated proteoglycans. *Dig Dis Sci*. 1999;44:87S-93S.
36. Qiu BS, Vallance BA, Blennerhassett PA, Collins SM. The role of CD4+ lymphocytes in the susceptibility of mice to stress-induced reactivation of experimental colitis. *Nat Med*. 1999;5:1178-82.
37. Truckenmiller ME, Princiotta MF, Norbury CC, Bonneau RH. Corticosterone impairs MHC class I antigen presentation by dendritic cells via reduction of peptide generation. *J Neuroimmunol*. 2005;160:48-60.
38. Eftman MD, Norbury CC, Bonneau RH, Truckenmiller ME. Corticosterone impairs dendritic cell maturation and function. *Immunology*. 2007;122:279-90.
39. Fazal N, Shamim M, Khan SS, Gamelli RL, Sayeed MM. Neutrophil depletion in rats reduces burn-injury induced intestinal bacterial translocation. *Crit Care Med*. 2000;28:1550-5.
40. Kagnoff MF, Eckmann L. Epithelial cells as sensors for microbial infection. *J Clin Invest*. 1997;100:6-10.
41. Jung HC, Eckmann L, Yang SK, Panja A, Fierer J, Morzycka-Wroblewska E, et al. A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. *J Clin Invest*. 1995;95:55-65.
42. Yu Y, Staraman S, Gewirtz AT. Intestinal epithelial cell regulation of mucosal inflammation. *Immunol Res*. 2004;29:55-68.
43. Bale TL, Vale WW. CRF and CRF receptors: role in stress responsiveness and other behaviors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:525-57.
44. Tache Y, Perdue MH. Role of peripheral CRF signalling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16 Suppl 1:137-42.
45. Tache Y, Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. *J Clin Invest*. 2007;117:33-40.
46. Gareau MG, Jury J, Yang PC, MacQueen G, Perdue MH. Neonatal maternal separation causes colonic dysfunction in rat pups including impaired host resistance. *Pediatr Res*. 2006;59:83-8.
47. Santos J, Saunders PR, Hanssen NP, Yang PC, Yates D, Groot JA, et al. Corticotropin-releasing hormone mimics stress-induced colonic epithelial pathophysiology in the rat. *Am J Physiol*. 1999;277:G391-9.
48. Lenz HJ. Regulation of duodenal bicarbonate secretion during stress by corticotropin-releasing factor and beta-endorphin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86:1417-20.
49. Meddings JB, Swain MG. Environmental stress-induced gastrointestinal permeability is mediated by endogenous glucocorticoids in the rat. *Gastroenterology*. 2000;119:1019-28.
50. Moriarty D, Selve N, Baird AW, Goldhill J. Potent NK1 antagonism by SR-140333 reduces rat colonic secretory response to immunocyte activation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280:C852-8.
51. Ikeda K, Miyata K, Orita A, Kubota H, Yamada T, Tomioka K. RP67580, a neurokinin1 receptor antagonist, decreased restraint stress-induced defecation in rat. *Neurosci Lett*. 1995;198:103-6.
52. Castagliuolo I, Leeman SE, Bartolak-Suki E, Nikulasson S, Qiu B, Carraway RE, et al. A neurotensin antagonist, SR 48692, inhibits colonic responses to immobilization stress in rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:12611-5.
53. Barreau F, Cartier C, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. Nerve growth factor mediates alterations of colonic sensitivity and mucosal barrier induced by neonatal stress in rats. *Gastroenterology*. 2004;127:524-34.
54. Middleton SJ, Shorthouse M, Hunter JO. Increased nitric oxide synthesis in ulcerative colitis. *Lancet*. 1993;341:465-6.
55. Rachmilewitz D, Stampler JS, Bachwich D, Karmeli F, Ackerman Z, Podolsky DK. Enhanced colonic nitric oxide generation and nitric oxide synthase activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 1995;36:718-23.
56. Zingarelli B, Cuzzocrea S, Szabo C, Salzman AL. Mercaptoethylguanidine, a combined inhibitor of nitric oxide synthase and peroxynitrite scavenger, reduces trinitrobenzene sulfonic acid-induced colonic damage in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;287:1048-55.
57. Menchen LA, Colon AL, Moro MA, Leza JC, Lizasoain I, Menchen P, et al. N-(3-(aminomethyl)benzyl)acetamide, an inducible nitric oxide synthase inhibitor, decreases colonic inflammation induced by trinitrobenzene sulphonic acid in rats. *Life Sci*. 2001;69:479-91.
58. Menchen L, Colon AL, Madrigal JL, Beltrán L, Botella S, Lizasoain I, et al. Activity of inducible and neuronal nitric oxide synthases in colonic mucosa predicts progression of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1756-64.
59. Heikkinen S, Auwerx J, Argmann CA. PPARgamma in human and mouse physiology. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1771:999-1013.
60. Blanchart C, Barbier O, Fruchart JC, Staels B, Glineur C. Peroxisome proliferator-activated receptors: regulation of transcriptional activities and roles in inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;85:267-73.
61. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol*. 2001;169:453-9.
62. Fajas L, Auboeuf D, Raspe E, Schoonjans K, Lefebvre AM, Saladin R, et al. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPARgamma gene. *J Biol Chem*. 1997;272:18779-89.
63. Su CG, Wen X, Bailey ST, Jiang W, Rongwala SM, Keilbaugh SA, et al. A novel therapy for colitis utilizing PPAR-gamma ligands to inhibit the epithelial inflammatory response. *J Clin Invest*. 1999;104:383-9.
64. Lewis JD, Lichtenstein GR, Deren JJ, Sands BE, Hanauer SB, Katz JA, et al. Rb5glitazone for active ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2008;134:688-95.