

## Desarrollo del epitelio del tracto intestinal y su participación en la defensa del organismo en mamíferos - Development of the epithelium of the intestinal tract and its participation in the defense of the organism in mammals

Vásquez Cachay, María: FMV-UNMSM, Perú,  
[evasquezc@gmail.com](mailto:evasquezc@gmail.com), [evasquezc](mailto:evasquezc) | Vega Acosta, Hernán: FMV-UNMSM, Perú

---

### RESUMEN

El presente trabajo se planteó con el objetivo de revisar los mecanismos de desarrollo y diferenciación del epitelio intestinal (EI) y su participación en la defensa del organismo. Se sabe que el EI tiene como función principal la absorción de nutrientes, se encuentra expuesto a una gran variedad de microorganismos que llegan con el alimento, lo cual puede alterar la barrera intestinal; por tal motivo el epitelio cuenta con mecanismos conservados evolutivamente que se encargan de la defensa inmediata según la etapa de desarrollo del individuo, llamado sistema inmune innato. El EI cuenta con medios físicos, químicos y biológicos que mantienen la integridad de la barrera defensiva frente a patógenos, tales como uniones estrechas, capa de mucosidad, interacción con péptidos antimicrobianos, células del sistema inmune, células epiteliales absorptivas y secretoras, que tienen un rol importante como presentadores de antígenos, lo cual podría estar relacionado con la presentación de la microflora comensal para generar el estado de tolerancia. Por otro lado, el sistema inmune innato del intestino, cuenta con una variedad de componentes dentro los cuales se incluyen la presencia de sensores (TLRs y NOD) en células epiteliales que tiene como función reconocer estructuras microbianas, estimulando la producción de sustancias antimicrobianas inespecíficas para el control de la población microbiana. Se concluye que el epitelio intestinal presenta mecanismos complejos que ayudan al mantenimiento del equilibrio homeostático del organismo, a través de la producción de sustancias que se encargan de regular los procesos de absorción de nutrientes y del mantenimiento de la flora bacteriana.

**Palabras clave:** epitelio intestinal| desarrollo| defensa| inmunidad.

---

## ABSTRACT

This document aims was review the mechanism of development and differentiation of intestinal epithelium (IE) and is participation in the defense of the organism. The IE has as main function the absorption of nutrients, it is exposed to a wide variety of microorganisms that come with the food, and could alter the intestinal barrier, for this reason the epithelium has evolutionarily conserved mechanisms dealing with the immediate defense depending on the stage of development of the individual, called innate system, as well as of a specific immune system. The epithelium has physical, chemical and biological means to maintain the integrity of the defensive barrier against pathogens, such as tigh junctions, layer of mucus, interaction with antimicrobial peptides, immune cells, absorptive and secretory cells, which seem to have an important role as presenters of antigens, which could be linked to the presentation of the microflora to generate tolerance state. On the other hand, the innate immune system of the intestine has a variety of components inside which included the presence of sensors (TLRs and NOD) in epithelial cells whose function recognize microbial structures, leading the production of multiple non-specific antimicrobial substances for controlling pathogenic and non-pathogenic microbial population. We concluded that intestinal epithelium presents complex mechanisms that help maintaining the homeostatic balance of the body, through the production of substances that are responsible for regulating the processes of absorption of nutrients and the maintenance of the microflora.

**Key words:** intestinal epithelium| development| defense| immunity.

---

## INTRODUCCION

En los sistemas productivos modernos las exigencias para una mayor producción se fundamentan en una búsqueda de animales con una mayor tasa de crecimiento, lo cual debe ir de la mano con una nutrición y alimentación adecuadas que permitan explotar las potencialidades metabólicas de los mismos. El rol fisiológico fundamental del intestino es de facilitar la digestión y absorción de nutrientes y servir como barrera frente a los microorganismos presentes en el lumen. Estos mecanismos de defensa se dan por activación de un equilibrio entre la barrera intestinal y una respuesta inmune innata. Estudios realizados en diferentes especies animales, han demostrado que los enterocitos son células presentadoras de antígeno y que existe intercambio de señales moleculares entre la microflora luminal y el epitelio intestinal que regula no sólo la respuesta inmune sino también los procesos de diferenciación celular.

Dentro del intestino, el sistema inmunológico innato se caracteriza por la capacidad para reconocer microorganismos y presentar una defensa inmediata ante ellos evitando infecciones constantes. La secreción de sustancias por parte de las células del epitelio intestinal es un proceso codificado genéticamente y son parte funcional de estas células, además utiliza cientos de productos codificados que funcionan como sensores para estructuras de señalización microbianas y como efectores con actividad antimicrobiana, tales como los receptores tipo Toll (TLRs) y NOD.

## DESARROLLO DEL EPITELIO INTESTINAL

El desarrollo ontogénico del tracto intestinal es un proceso muy organizado desde el punto de vista temporal y espacial, dando como resultado células especializadas en absorción de nutrientes y secreción de sustancias con funciones endocrinas e inmunológicas. Este proceso ha sido dividido en 5 fases: 1) morfogénesis, 2) citodiferenciación y preparación del epitelio fetal para absorción de calostro y leche, 3) nacimiento y periodo temprano, 4) periodo de lactancia y 5) crecimiento y destete; periodos en los cuales se dan modificaciones en las funciones digestivas y de transporte, para que al final éste obtenga características de órgano adulto (Henning, 1981; Menard y Calvert, 1991).

El tracto digestivo está formado por tres capas: una capa interna o túnica mucosa formada por un epitelio que representa al parénquima del órgano cuyo origen es endodérmico (Rings *et al.*, 1992), en el embrión las células endodermales primordiales que migran dentro del tejido mesodérmico son denominadas células madre (Kaeffer, 2002), mientras el tejido ectodérmico forma el tapiz epitelial del proctodeum (parte final del canal anal) y stomadeum (boca y glándulas salivales) (Fletcher, 2003). Por otro lado presenta una capa media o túnica muscular que consiste en varios estratos de tejido muscular liso derivado del mesodermo esplácnico que envuelve el tubo endodérmico y la capa externa o túnica serosa formada por peritoneo visceral (Rings *et al.*, 1992), mientras que el sistema nervioso entérico es derivado de la cresta neural vagal y sacral de origen ectodérmico (Bates *et al.*, 2006)

Los procesos de morfogénesis y diferenciación intestinal son similares en las diferentes especies de mamíferos variando solo en el ritmo y tiempo (De la Torre, 2006) por lo que se ha propuesto que en la histogénesis del epitelio intestinal ocurren tres fases principales: una fase temprana de proliferación y morfogénesis epitelial, una fase intermedia de diferenciación celular en el que aparecen los tipos celulares distintivos que caracterizan el epitelio intestinal y una fase posterior de maduración fisiológica de los diferentes tipos de células epiteliales (Rings *et al.*, 1992).

En la etapa temprana del desarrollo, se observan células indiferenciadas con núcleos grandes, pocas mitocondrias y componentes membranosos que luego son sustituidos por células con núcleos mas pequeños, estructuras citoplasmáticas mas numerosas y con microvellosidades que se desarrollan en la pared apical (Karlsson, 1972). Estos cambios han sido observados por varios investigadores en diferentes especies tales como el ovino, donde se observa el principio de la formación de las vellosidades a los 50 días de gestación (Trahair y Robinson, 1986), en la rata esto se observa recién dentro de los 5 días previos al nacimiento, en humanos es entre la novena y décima semana de gestación (Trier y Moxey, 1979); mientras que en el conejo se observa una verdadera vellosidad a los 24 días (Toofanian y Targowsky, 1982) y en el cobayo a partir de los 40 días de gestación (Bayley *et al.*, 1984). Este proceso de formación de vellosidades tiene como paso principal la transición de epitelio estratificado a columnar simple (Dekaney *et al.*, 1997), lo cual se observa en la rata entre los 18 a 19 días de gestación (Quaroni, 1985) y en el cerdo entre 10 a 14 semanas (Karlsson, 1972).

La mucosa del duodeno está lista para la actividad digestiva desde los primeros meses del desarrollo, lo cual se hace obvio en la diferenciación temprana de la mucosa intestinal fetal (Schwarz *et al.*, 1984; Engelhardt *et al.*, 1989; Schwarz *et al.*, 1989; Alessandri *et al.*, 1991), mientras que la aparición prenatal de transportadores apicales de aminoácidos y azúcares proporciona un mecanismo para la absorción de nutrientes diluidos en el líquido amniótico, los cuales son críticos para el crecimiento normal y maduración del intestino del feto (Buddington *et al.*, 2001). La importancia de la ingestión fetal fue comprobada por Trahair *et al.*, (1993) quienes demostraron que al obstruirse una porción de intestino se observa un retraso en la aparición de la red endocítica apical, microvellosidades interrumpidas o ausentes, acumulación de glicógeno y protuberancia celular inadecuada. Por otra parte Totzauer (1991) señala que las células enterocromafines, productoras de serotonina, 5 hidroxitriptamina (5-HT), aparecen en el feto bovino a los tres meses, lo cual guarda relación con los primeros movimientos gastrointestinales, lo cual indica el rol de 5-HT en la inducción de la motilidad del intestino en desarrollo.

En fetos de cerdos y corderos de segundo trimestre de gestación se pueden observar enterocitos formados y localizados en la parte superior de la vellosidad en la región proximal del intestino delgado fetal y posteriormente en el medio y regiones distales (Skrzypek *at al.*, 2007); además en cerdos, en etapas tan tempranas (40 días de gestación) es posible encontrar células caliciformes y enterocrinas primitivas en el duodeno (Dekaney *et al.*, 1997); mientras que en bovinos esto se observa entre los 4 a 5 meses de gestación (Asari *et al.*, 1987).

En cuanto a la formación de tejido linfoide subyacente al epitelio, en fetos porcinos se ha podido observar formaciones de placas de Peyer desde los 50 días de gestación, sin embargo la división cortico medular recién se hace evidente después del nacimiento (Chapman *et al.*, 1974). En fetos ovinos se observa a partir del día 60 de gestación (Reynols y Morris, 1983; Aleksandersen *et al.*, 1991) y en el bovino se puede observar a partir del quinto mes de gestación (placa de Peyer yeyunal) (Carlens, 1928; Doughri *et al.*, 1972); mientras que en los porcinos las placas de Peyer crecen rápidamente hacia los últimos 10 días de la gestación (Kruml *et al.*, 1970; Chapman *et al.*, 1974)

En las ratas la formación de las placas de Peyer se da antes del estímulo antígeno y de la llegada de células linfoides y macrófagos hacia esta región de manera secuencial (Adachi *et al.*, 1997), por otra parte Beyaz y Asti (2004) sugieren que las placas de Peyer ileales y los folículos asociados al epitelio son histológica y funcionalmente maduros antes del nacimiento.

La señalización de la proteína Hedgehog (Hh) juega un papel crítico en la regulación de las interacciones epitelio-mesénquima durante la morfogénesis del intestino embrionario. En estudios previos el bloqueo de la señalización de Hh resulta en un incremento de la proliferación de células de la cripta y la alteración en la absorción de grasa y morfología del enterocito (Tang *et al.*, 2006). El factor de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ) desempeña un papel esencial en el inicio de la formación intestinal desde etapas embrionarias tempranas de formación del endodermo hasta las etapas sucesivas de diferenciación del mismo, formación del tubo intestinal primitivo y la especialización regional del intestino (Kimelman y Griffin, 2000; Belaguli *et al.*, 2007).

En los animales recién nacidos se puede observar que el intestino delgado presenta proyecciones parecidas a dedos que sobresalen del piso del intestino formando las vellosidades, y teniendo alrededor de la base múltiples criptas proliferativas que rodean cada base y dan origen a las células de las vellosidades (Rizvi y Wong, 2005). En este proceso de desarrollo de la mucosa intestinal se puede definir al menos tres fases importantes:

- a. Formación de vellosidades primitivas, las cuales provienen del pliegue del endodermo embrionario debido a la presencia de invaginaciones en el mesenquima. Estudios con  $^3\text{H}$ -Timidina demostraron el confinamiento gradual de la proliferación celular al espacio intervellosidades de las criptas primordiales (Pácha, 2000).
- b. Diferenciación progresiva de las células del endodermo en células especializadas del intestino. Este proceso se da con cambios morfológicos que son acompañados por la aparición de enzimas

típicas del borde de cepillo (fosfatasa alcalina, lactasa, maltasa) que son consideradas marcadores de células absortivas en las vellosidades intestinales del recién nacido y del adulto (Quaroni, 1985). Es probable que el retiro del ciclo celular sea un requisito previo a la diferenciación del enterocito tal como lo sugiere Hodin *et al.*, (1996) quienes demostraron que el butirato de sodio causa disminución dramática del crecimiento de células HT-29 (células colónicas que se comportan como intestinales) junto con la inducción de marcadores de diferenciación celular.

- c. Formación de criptas. Posteriormente, este epitelio sufre una reformación para formar las criptas por penetración de las células epiteliales hacia el mesenquima subyacente. En la etapa post natal las criptas contienen células de genotipo variado (policlonales), en contraste, las criptas de individuos adultos están compuestas por células de un genotipo derivado de un único progenitor (Schmidt *et al.*, 1985; Schmidt *et al.*, 1988).

Dekaney *et al.*, (1997), en fetos de cerdos y humanos, encontraron similitud entre ambos en los tiempos relativos a la gestación y los procesos de desarrollo y diferenciación celular del epitelio intestinal, mientras que Fan *et al.*, (2001) indican que las regiones proximales de cada porción intestinal maduran antes que las regiones distales.

## FACTORES INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO Y DIFERENCIACIÓN DEL EPITELIO INTESTINAL

Muchos factores han sido implicados en el proceso de diferenciación celular, tales como las proteínas Fkh6, Cdx, Wnt, Hh, Notch y múltiples factores de crecimiento.

**Factor de transcripción mesenquimal Fkh6:** El factor de transcripción Fkh6 es expresado en el mesodermo directamente relacionado al epitelio derivado del endodermo en el tracto gastrointestinal. Ratones homocigotes sin expresión de Fkh6 mostraron un retardo en el crecimiento postnatal a anomalías secundarias en el estómago e intestino delgado. Existe una disregulación en la proliferación celular de estos órganos lo que resulta en un incremento desmedido del número de células epiteliales en división y una marcada expansión de la zona de proliferación, por lo cual hay una distorsión de la arquitectura del estómago e intestino delgado, con criptas anormales, con un abundante presencia de mucina y un alargamiento de las vellosidades. La disminución de Fkh6 afecta la localización de los diferentes tipos celulares o el proceso de diferenciación celular. La reducción de expresión de Fkh6 reduce también la expresión de Bmp2 y Bmp4, lo cual sugiere que el Fkh6 dirige una cascada de señalización que media la comunicación entre el mesenquima y el endodermo del intestino para regular la proliferación celular (Kaestner *et al.*, 1997).



**Cdx:** La familia de factores Cdx son reguladores críticos de la expresión de genes en el epitelio intestinal y están implicados en la proliferación epitelial (Wang *et al.*, 2004). La ubicación del factor de transcripción Cdx2, normalmente se encuentra restringido a las células epiteliales intestinales y está relacionado con la diferenciación de estas células, al parecer Cdx2 participa en la activación de la expresión de Math1 en las células intestinales (Mutoh *et al.*, 2006).

**Proteínas Wnt:** Son una familia de proteínas secretadas y conservadas evolutivamente y participa en actividades específicas en los procesos de embriogénesis y desarrollo del tracto gastrointestinal en crías y adultos (Bommer y Fearon, 2006). Gregorieff *et al.*, (2005) demostraron la expresión de Wnt en células epiteliales de la cripta, enterocitos y células mesenquimales del intestino delgado y colon; siendo su función regular la proliferación de las células madre en la criptas intestinales durante el desarrollo embrionario, morfogénesis y mantenimiento de la homeostasis del tejido adulto, así como desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de cáncer (Vidrich *et al.*, 2003). La expresión génica de las proteínas de las uniones estrechas (tight junctions), claudina-1 y claudina-2, están bajo el control de la vía de transducción del Wnt y la activación de esta vía promueve la diferenciación celular (Mankertz *et al.*, 2002). La vía de señalización de Wnt activa a los factores de transcripción High Mobility Group (HGM)-box que pertenecen a la subfamilia de Factor de células T (Tcf)/Factor Mejorador Linfoide (LEF) y media diversas funciones del desarrollo, incluyendo la diferenciación del endodermo y del intestino, lo cual fue identificado como rol importante en el intestino del ratón (Lee *et al.*, 1999).

**Tcf-4:** Es un factor de transcripción conocido por ser necesario para la proliferación de las células madre a nivel intestinal (Jones *et al.*, 2006). En la etapa fetal la expresión de mRNA de Tcf-4 es restringida al epitelio intestinal y regiones específicas del cerebro, talamo y techo del cerebro medio (Lee *et al.*, 1999). Estudios en ratones carentes de este alelo mostraron depleción del compartimiento de las células madre en las criptas del intestino delgado (Bach *et al.*, 2000).

**Vía de Señalización del Hedgehog (Hh):** Juega un papel importante en el desarrollo del intestino embrionario, y regulando el proceso de migración de las células epiteliales desde la cripta hacia la punta de la vellosidad y mejora los procesos de apoptosis (Tang *et al.*, 2006). En ratones tratados con anticuerpos contra Hh, se observó una estructura anormal de la vellosidad, enterocitos llenos de grasa y heces grasas lo cual indica un papel para la señalización de Hh en la morfogénesis intestinal y el transporte de lípidos en ratones en el periodo postnatal (Wang *et al.*, 2002).

**Notch:** Se encarga de regular el desarrollo intestinal adulto controlando el equilibrio entre los tipos celulares secretorios y absortivos (Wang *et al.*, 2004). En el embrión, la activación de Notch altera la morfogénesis, posiblemente por efectos sobre las células madre o progenitoras (Stanger *et al.*, 2005).

**Pdx1:** Es la encargada de regular los procesos de diferenciación hacia células enteroendocrinas; donde se observa que el aumento en la expresión del gen Pdx1 incrementa la producción de hormonas por estas células (Yamada *et al.*, 2001).

**Factor tipo Krüppel (KLF):** Pertenece a la familia de factores de transcripción y está relacionado con la inhibición de los procesos de proliferación celular. Sun *et al.*, (2001) demostró aumento en la expresión de KLF-5 criptas intestinales en proceso de proliferación; sin embargo se ha demostrado que KLF-4 inhibe la proliferación celular, pero es necesario para la diferenciación de las células caliciformes en el intestino de ratón, lo cual es inhibido por Notch (Ghaleb *et al.*, 2008).

**Factores de crecimiento:** Diferentes estudios sugieren que las hormonas presentes en la leche, así como los factores de crecimiento pueden sobrevivir a la digestión y ser absorbidos por las células epiteliales del intestino neonatal mamífero, debido a que la secreción ácida gástrica y pancreática de proteasas están disminuidas durante el periodo neonatal y de lactación, lo cual permite que las hormonas peptídicas y otras proteínas sean capaces de alcanzar los enterocitos absortivos del intestino delgado proximal (Collins *et al.*, 2006), donde influyen en la proliferación y diferenciación de los enterocitos (Burrin *et al.*, 1996).

Las concentraciones de factores no nutricionales, como el factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1), en el calostro bovino son altas y pueden modular el desarrollo y función del tracto gastrointestinal neonatal, lo cual se observa como un aumento del tamaño de la vellosidad intestinal, con disminución temporal de la capacidad absortiva (Roffler *et al.*, 2003) y aumento de la supervivencia de los enterocitos por reducción de la tasa de renovación (Blättler *et al.*, 2001). La insulina de la leche suprime la expresión de receptores de IGF-1, lo cual puede ser el resultado de un feedback negativo causado cuando la insulina se une a receptores de IGF-1 (Huo *et al.*, 2006).

Mayer *et al.*, (2002) reportaron en un cordero neonato, expresión fuerte del FcRn (receptor neonatal Fc) en la zona apical de las células de cripta duodenales; células que son consideradas como secretoras de inmunoglobulina-G1 (IgG1) en ruminantes recién nacidos; mientras que el FcRn no fue encontrado en enterocitos duodenales encargados de absorber



IgG intacta del calostro; lo cual sugiere que FcRn está implicado en el transporte de IgG1 en células epiteliales de rumiantes.

En porcinos el péptido tipo glucagon – 2 (GLP-2) incrementa el peso intestinal y la altura de las vellosidades en neonatos, asimismo incrementa la actividad de mRNA de aminopeptidasa N en fetos y la actividad de la enzima maltasa en neonatos, lo cual está relacionado a cambios en el desarrollo normal del crecimiento y función del intestino y una maduración de las vías de señalización del receptor de GLP-2 lo cual se da alrededor del nacimiento (Petersen *et al.*, 2001). En general, las actividades de todas las enzimas aumentan marcadamente en las células de cripta desde el fondo de la cripta hacia la punta de la vellosidad, consecuente con la diferenciación del enterocito (Ayabe *et al.*, 2002). Sin embargo, la eritropoyetina es considerado como un factor trófico del intestino, incrementa su longitud y el área superficial de las vellosidades, principalmente en el íleon, no obstante parece ser un factor no esencial en el desarrollo intestinal (Juul *et al.*, 2001).

En roedores, el aumento de glucocorticoides en la circulación durante la tercera semana de la vida postnatal está relacionado con la maduración final del intestino e inicio de funciones especializadas de digestión e inducción de la expresión de la enzima sucrasa-isomaltasa en el intestino delgado (Schaeffer *et al.*, 2000). Por otro lado, se sabe que la arginina es necesaria para la reparación de epitelio intestinal (Rhoads *et al.*, 2004), al igual que las poliaminas (putrescina, espermidina y espermina) son esenciales para la proliferación, diferenciación, migración y reparación de las células epiteliales intestinales (Wu *et al.*, 2000).

## PROCESOS DE PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN CELULAR

El epitelio del tracto gastrointestinal prolifera, diferencia, madura, y se renueva constantemente debido a que las células madre mantienen su capacidad ilimitada de auto replicación a lo largo de la vida del individuo y pueden dividirse para producir células hijas, comprometidas en la formación de cada linaje celular. Debido a esto se puede dividir al epitelio en dos regiones, una región funcional que aloja a las células diferenciadas (vellosidad) y una región proliferativa (criptas de Lieberkühn) que representa el nicho epitelial de las células madre (Brittan y Wright, 2004).

Según Hellmich y Evers (2006), el proceso de proliferación y diferenciación se da mediante una combinación de mitosis simétricas y asimétricas, donde las células madre se dividen y diferencian en cinco estadios principales:

1. Las células madre intestinales se dividen simétricamente para producir nuevas células madre y/o asimétricamente para producir

un segundo estadio de células precursoras de los diferentes linajes celulares.

2. Las células precursoras se someten a mitosis para ampliar su población y dar pase a la formación de células de tránsito.
3. Las células de tránsito gradualmente adquieren un fenotipo especializado (absortivo o secretor) por síntesis e incremento de productos génicos específicos para el tipo celular.
4. Las células completan su maduración según su tipo celular y cumplen funciones específicas en cada porción del intestino
5. Las células diferenciadas se deterioran gradualmente para entrar en proceso de apoptosis y eliminación hacia el lumen intestinal (Fan *et al.*, 2001).

Al final de estos procesos, quedan cuatro linajes epiteliales diferenciados: enterocitos, células caliciformes, células enteroendocrinas y células de Paneth; de los cuales, las células caliciformes, enterocitos y enteroendocrinas migran de las criptas hacia la vellosidad, proceso que se da entre 3 a 5 días; y donde se observa que el enterocito sufre modificaciones progresivas en su estructura y función, siendo el rasgo más significativo el cambio fenotípico observado en la unión de la cripta y la vellosidad (Shaoul *et al.*, 2005). Por otro lado, las células de Paneth migran hacia la base de las criptas, donde residen, con una vida promedio de 18 a 23 días. Estas células están implicadas en la inmunidad de la mucosa y secretan varias proteínas que incluyen al factor de necrosis tumoral (TNF), lisozima y criptidinas (Rizvi y Wong, 2005).

Basado en estudios *in vivo*, Hodin *et al.* (1996) demostraron que la fosfatasa alcalina y la villina, proteína estructural de la vellosidad, están implicados en el crecimiento endotelial, y afirman que la diferenciación del enterocito ocurre en la unión de la cripta y la vellosidad. Por otro lado, demostraron que la fosfatasa alcalina intestinal (FAI) altera el proceso de diferenciación en criptas inactivas.

Stanger *et al.*, (2005) indican que la señalización del Notch regula el desarrollo intestinal en el adulto controlando el equilibrio entre células secretorias y absortivas; por otro lado, Yang *et al.*, (2001) demuestran que altos niveles de Notch regulan negativamente la transcripción del gen *Math1*, vía incremento del represor transcripcional *Hes1*, y esto se observó en ratones con delección del gen *Math1*, quienes no desarrollaron los linajes secretorios.

El factor de crecimiento del keratinocito (KGF) estimula la proliferación y diferenciación de las células epiteliales, especialmente células caliciformes. Asimismo KGF incrementa la expresión del péptido *Trefoil 2* (TFF2) en el intestino delgado proximal y el contenido de proteína TFF3 a lo largo de

todo el intestino independientemente del consumo de alimento (Fernandez-Estivariz *et al.*, 2003).

La proliferación celular puede ser inhibida por sustancias específicas locales, tales como TGF- $\beta$  o por la carencia de sustratos de energía esencial como butirato en el colon y glutamina en el intestino delgado (Gibson, 1996, Bogunovic *et al.*, 2007). El rol del TGF- $\beta$  es mediar la salida de las células de la cripta hacia la vellosidad (Belaguli *et al.*, 2007). Esta función se ve apoyada por la proteína tirosina kinasa 6 (PTK6, Brk o Sik) quien regula negativamente al Akt en el intestino delgado y se asocia con la salida de las células del ciclo celular y la diferenciación de éstas en células epiteliales intestinales normales (Haegebarth *et al.*, 2006).

**Células blásticas pluripotenciales o células madres:** Las células blásticas o células madre son células primitivas localizadas en un "nicho" mesenquimal especializado, carecen de expresión para algún marcador definitivo de linaje celular adulto, por lo cual son difíciles de definir e identificar (Brittan y Wright, 2004) ocupan sobre todo el tercio inferior de las criptas y son imprescindibles en el epitelio, puesto que la continua pérdida celular a la que esta sometida la vellosidad intestinal requiere una renovación constante; estas células se encuentra en un estado de división permanente (Ross *et al.*, 1992) encontrándose en número de 4 a 6 células por cripta (Freeman, 2008).

Las células madre dan origen, mediante un proceso de división y diferenciación, a los distintos tipos de células observadas en el epitelio. Los descendientes inmediatos de estas células madres sufren varias rondas de división celular en la parte media de la cripta (Salmon, 1999). La compleja regulación de las células madre involucra la expresión de una amplia serie de factores señalizadores como Wnt, BMP, PI3K/Akt controlados por PTEN y Notch (Freeman, 2008).

**Enterocito vacuolado fetal (EVF):** El enterocito tipo fetal o enterocito vacuolado fetal (VFE) se caracteriza por la presencia de la red endocítica bajo la membrana de la zona apical y presenta el sistema canalicular apical. Los EVF preceden a los enterocitos de tipo adulto en mamíferos (incluso en humanos), y muestran un alto nivel de semejanzas de aspecto estructural a través de las especies (Skrzypek *at al.*, 2007). La vacuolación de los enterocitos ocurre en todas las regiones del intestino delgado en alguna etapa durante el desarrollo (Fan *et al.*, 2001), aunque la frecuencia de vacuolas se incrementa de craneal a caudal (yeyuno a ileon) y desde la base a las puntas de las vellosidades (Kaup *et al.*, 1996), al igual que la maduración de los enterocitos que sigue el mismo sentido, siendo maduros en el borde superior de la vellosidad. Después del nacimiento los EVF son sustituidos por enterocitos que carecen del sistema canalicular apical que originan las grandes vacuolas (Skrzypek *at al.*, 2007).

Se puede observar enterocitos vacuolados en yeyuno próximal de caninos y ovinos hasta 3 días después del nacimiento, mientras que en el yeyuno distal se observan hasta el día 14; sin embargo el recambio en el duodeno es rápido, observándose solo en las primeras 24 horas post nacimiento (Paulsen *et al.*, 2003; Skrzypek *at al.*, 2007); sin embargo en bovinos estas células vacuoladas desaparecen después del día 7 post nacimiento (Asari *et al.*, 1987). Por otro lado, en lechones de un día de vida, aparte de las vacuolas, se observan gránulos bajo el núcleo que se transforman en cristales de inclusión que contienen altas concentraciones de inmunoglobulina G (Kömüves *et al.*, 1993).

**Enterocitos:** Son las células principales del intestino delgado, cuya función es la absorción de nutrientes. Tapizan la superficie luminal desde la base de la cripta hasta la punta de las vellosidades. Tienen morfología cilíndrica alta, su citoplasma es débilmente acidófilo y el núcleo oval situado en la mitad inferior de la célula. Su borde apical presenta una estructura continua llamada ribete en cepillo o microvellosidades, el cual se tiñe de manera positiva con el método PAS debido a la presencia de glucocalix y del mucus producido por las células caliciformes (Gasquez y Blanco, 2004). Cada enterocito tiene alrededor de 3000 microvellosidades en su superficie luminal, los cuales están compuestos por un centro de actina que descansa sobre una red de microfilamentos horizontales (red terminal) ubicados en la porción apical y que se insertan en las zónulas adherentes del complejo de unión intercélula apical. Bajo la red terminal el citoplasma apical contiene un corpúsculo de Golgi bien desarrollado, abundantes cisternas de retículo endoplásmico rugoso (RER), ribosomas libres, mitocondrias y muchas vesículas y túbulos del retículo endoplasmático liso (REL) y en el citoplasma basal hay RER, ribosomas libres y mitocondrias (Vieites, 2002).

**Celulas de Paneth:** Este linaje celular surge paralelo a la citodiferenciación del intestino del feto, formación de criptas, intervellosidad y el establecimiento de una jerarquía célula madre. Tienen forma piramidal y se ubican aisladas o formando grupos en la base y región del cuello de la cripta de Lieberkühn en el yeyuno e íleon (Ergün *et al.*, 2003). El núcleo está situado en el polo basal y en posición supranuclear presenta granulaciones citoplasmáticas redondas, PAS positivas y que se colorean de rosa vino con hematoxilina-eosina (Gasquez y Blanco, 2004); estos gránulos son heterogéneos y contienen lisozima y péptidos de acción antibacteriana, implicados en la defensa de la mucosa intestinal (Ross *et al.*, 1992; Rizvi y Wong, 2005); también son responsables de la eliminación de metales pesados y fagocitosis de bacterias (Ergün *et al.*, 2003).

El programa inicial de diferenciación implica la expresión secuencial de defensinas, fosfolipasa A<sub>2</sub> y lisozima, siendo la acumulación de glucoconjugados, fucosilatos y sialatos el final de la evolución de este linaje

(Bry *et al.*, 1994), sin embargo la secreción de defensinas puede contribuir a la inmunidad innata del intestino antes que las células de Paneth sean distinguibles histológicamente (Darmould *et al.*, 1997). El gen de criptidina-4 de ratón es expresado con especificidad posicional a lo largo del eje intestinal longitudinal y los genes de criptidina son activos en el epitelio intestinal antes de la diferenciación de la célula de Paneth; en consecuencia, las defensinas de las células de Paneth son marcadores tempranos de la ontogenia de la cripta y por lo tanto podría ser útil en estudios de la determinación de linaje en el epitelio intestinal (Ouellette y Selsted, 1996).

**Células enteroendocrinas:** Se localizan en las criptas de manera dispersa y en proporción inferior al resto de tipos celulares del epitelio intestinal. Son identificables por su citoplasma claro, núcleo esférico, vesiculoso y pequeños gránulos acidófilos de localización basal (Ross *et al.*, 1992). En fetos porcinos se puede observar desde los 40 días de gestación (Dekaney *et al.*, 1997), mientras que en bovinos se han detectado fetos de 3 meses (Totzauer, 1991).

La secreción de las células enteroendocrinas esta compuesta por diferentes hormonas y péptidos reguladores que coordinan la fisiología digestiva a través de su influencia sobre la secreción gástrica, motilidad intestinal, secreción pancreática y contracción de la vesícula biliar (Gasquez y Blanco, 2004), pero además han sido implicadas en la detección y neutralización o expulsión de patógenos, ya que expresan TLR 4, 5 y 9 con lo cual liberan quimiocinas y defensinas y quizás la eliminación de los patógenos por acción de la colecistokinina (CCK) que induce la contracción de la túnica muscular, favoreciendo el vaciado del intestino delgado distal (Palazzo *et al.*, 2007).

La diferenciación de este tipo celular se puede dar por la sobreexpresión del gen Pdx1, así como la expresión de sustancia P, serotonina y secretina (Roth y Gordon, 1990; Yamada *et al.*, 2001) y se pueden encontrar hasta 15 tipos diferentes que pueden ser clasificadas en base a su morfología, expresión de productos secretorios y la abundancia de moléculas marcadoras específicas (Höker y Wiedenmann, 2006).

**Células Caliciformes:** Se localizan tanto en el epitelio de las vellosidades como en el de las criptas. Son células con un citoplasma apical ensanchado, repleto de gránulos de secreción mucosa y base estrecha que asienta sobre la membrana basal, dispuestas a intervalos entre los enterocitos. El número de células caliciformes disminuye en el extremo apical de la vellosidad y su densidad es mayor hacia las porciones caudales del intestino delgado (Ross *et al.*, 1992, Gasquez y Blanco, 2004).

Su rol principal es la producción de mucina, el cual es aportado al lumen por medio de exocitosis o exfoliación de células completas, produciendo de esta manera lubricación y protección a la mucosa intestinal, interactuando con el glucocalix para facilitar la incorporación de moléculas (Dellman, 1994). Por otro lado, producen péptidos *trefoil* que desempeñan un papel central en defensa de la mucosa y en la reparación del epitelio (Wong *et al.*, 1999).

## PROCESOS SECRETORES DEL EPITELIO INTESTINAL

Los procesos secretores del intestino abarcan la secreción de moco y bicarbonato por parte de las glándulas de Brünner; secreción de bicarbonato por el epitelio duodenal, secreción de moco por las células caliciformes, así como la secreción de cloruro por las células de las glándulas intestinales, secreción de péptidos antimicrobianos por las células de Paneth y hormonas intestinales por las células enteroendocrinas, cuya función principal es proporcionar una barrera de defensa al epitelio contra agentes nocivos.

**Glándulas de Brünner:** Son histológicamente glándulas mucosas, que en el caballo, conejo y el cerdo tienen componentes serosos asociados. Su secreción viscosa y alcalina, protege la mucosa intestinal del contenido gástrico y proporciona un medio adecuado para la actividad de las enzimas pancreáticas (Engelhart y Breves, 2005). Se estima que en el caballo y cerdo, estas secreciones también podrían contribuir al proceso digestivo (Gasquez y Blanco, 2004). La secreción de moco se produce por exocitosis y es de tipo ácido y neutro en rumiantes, mientras que en los carnívoros la tendencia es a producir mucina tipo neutral (Ohwada y Suzuki, 1992) y es estimulada por el sistema parasimpático y secretina, mientras que es inhibida por el simpático (Engelhart y Breves, 2005, Englander y Greeley, 2006).

**Secreción de moco de las células caliciformes:** La secreción de moco se produce mediante una forma especial de exocitosis (exocitosis colectiva), en la que se vacían simultáneamente todos los gránulos de secreción almacenados (Engelhart y Breves, 2005). Adicionalmente la capa de mucosidad contiene péptidos como un escudo físico y bioquímico combinado que es producida por células caliciformes y enterocitos, y cuya estimulación depende de una serie de factores bioactivos (Meyer-Hoffert *et al.*, 2008), como la acetilcolina y la prostaglandina E, que son liberadas por estímulos luminales mecánicos y químicos como el pH bajo. El incremento de toxinas bacterianas (*E. coli*) estimulan la secreción de moco; así como la invasión por parásitos incrementa el número de células caliciformes, observándose así un aumento de la secreción de moco (Engelhart y Breves, 2005), que a la vez tiene una acción sinérgica con péptidos *trefoil* en la reparación de epitelio y su interacción con otros componentes protectores



como la inmunoglobulina A (IgA), factores de crecimiento o citoquinas (Oswald, 2006).

**Secreción de las glándulas intestinales:** El epitelio de las criptas cumple funciones secretorias principalmente, pueden segregar  $\text{Cl}^-$  mediante un proceso dependiente de energía. Este mecanismo hace ingresar  $\text{Cl}^-$  en la célula mediante un gradiente de  $\text{Na}^+$  electroquímico transmembrana, activado por un cotransporte de  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  a través de la membrana basolateral, contra un gradiente de potencial eléctrico, después, a través de un canal de  $\text{Cl}^-$  de la membrana apical será transportado hacia la luz de la cripta. El  $\text{Na}^+$  que llega al interior de la célula por efecto del cotransporte es utilizado para mantener el gradiente de  $\text{Na}^+$  transmembrana y por efecto de la ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  que hay en la membrana basolateral se vuelve a expulsar. El  $\text{K}^+$  vuelve a circular a través de los canales  $\text{K}^+$  de la membrana basolateral. A la secreción activa y secundaria del  $\text{Cl}^-$  le siguen la de  $\text{Na}^+$  y en menor medida  $\text{K}^+$ , lo cual influye sobre la gradiente osmótica para el movimiento de agua (Gasquez y Blanco, 2004; Engelhart y Breves, 2005).

**Productos de las células enteroendocrinas:** Esta compuesta por diferentes hormonas y péptidos reguladores que coordinan la fisiología digestiva a través de su influencia sobre la secreción gástrica, motilidad intestinal, secreción pancreática y contracción de la vesícula biliar (Gasquez y Blanco, 2004).

**Secretina:** Producida por la célula S de la mucosa intestinal en duodeno, yeyuno e íleon, siendo mayor su producción en el íleon. Los receptores para secretina están relacionados estructuralmente a los receptores de péptido vasoactivo intestinal (VIP), hormona paratiroidea y calcitonina (Liddle, 2006).

La secretina afecta la maduración de la función gastrointestinal en ratas en lactación, mediante la supresión de la absorción de IgG a nivel intestinal e incremento en la actividad de la enzima maltasa (Harada y Syuto, 1993); presenta un rol inhibitorio en la regulación del vaciado gástrico en perros y humanos. La secretina también estimula la secreción de pepsina en el perro, gato y humano y estimula la secreción de pepsinogeno de las células cultivadas de perro (Englander y Greeley, 2006).

**Somatostatina intestinal (SRIF):** Producida por las células D, distribuidas en todas las porciones intestinales; así como por los nervios intestinales y plexos nerviosos. En el intestino, aproximadamente 90% de la somatostatina es encontrada en la mucosa y 10% en la capa muscular; siendo su función regular el reflejo inhibitorio descendente de la peristalsis (Englander y Greeley, 2006) e inhibir la liberación de grelina, secretina, CCK, GIP y motilina.

**Péptido vasoactivo intestinal (VIP):** Pertenece a la familia de las secretinas, es exclusivamente un neurotransmisor de motoras inhibitorias, es liberado al torrente sanguíneo siendo su acción primaria la relajación del músculo liso vascular y no vascular, como en los esfínteres esofágico inferior y anal interno; estimula la secreción de electrolitos del páncreas exocrino e intestino y es un potente estimulador para la secreción de secretina y glucagon (Englander y Greeley, 2006). Su secreción es estimulada por la ingestión de alimentos y la activación de receptores muscarínicos y nicotínicos en las neuronas mientéricas del intestino delgado (Kimura, 1993).

**Peptido Histidina Isoleucina y Peptido Histidina Metionina (PHI/PHM):** Es cosintetizado con VIP desde un precursor común. Su función es mejorar, el transporte de agua y electrolitos en el yeyuno y ha sido considerado un agonista débil de VIP, también estimula la secreción pancreática de glucagon (Englander y Greeley, 2006).

**Neurotensina:** Producida por las células N en la mucosa ileal, yeyuno, estómago, duodeno y mucosa del colon (Englander y Greeley, 2006), tiene como función mediar la secreción gástrica de cloruro, la motilidad y el crecimiento celular, también esta involucrada en la patogénesis de la inflamación del colon por *Clostridium difficile* y la activación de mastocitos (Castagliuolo *et al.*, 1999). Su secreción es estimulada principalmente por la grasa de la dieta, y en menor proporción por glucosa y aminoácidos (Englander y Greeley, 2006).

**Neuropeptido Y (NPY):** Esta ampliamente distribuido en neuronas centrales y periféricas, especialmente en el tracto gastrointestinal. Es uno de los más potentes péptidos orexigénicos, y los niveles en cerebro son cambiados en condiciones donde la regulación del balance de energía esta alterado incluyendo anorexia, bulimia nerviosa y diabetes. NPY es encontrado dentro de neuronas intrínsecas de los plexos submucoso y mientérico y en fibras nerviosas de la mucosa, submucosa y capa muscular. Ejerce efectos inhibitorios primariamente sobre la motilidad, flujo sanguíneo y secreción intestinal (Englander y Greeley, 2006). El NPY modula el transporte de NaCl en la mucosa yeyunal en porcinos y su acción es mediada por nervios noradrenergicos así como neuronas entéricas (Brown *et al.*, 1990).

**Motilina:** Producida por las células M ó Mo de la mucosa duodenal principalmente. Su acción es mediada por receptores localizados en neuronas entéricas, conduciendo a la activación de neuronas colinérgicas muscarínicas en el *atrium* gástrico (Englander y Greeley, 2006). Su rol primario es la estimulación de la fase III de contracción que es originada durante el periodo interdigestivo en la región antroduodenal. En perros, la

regulación del ciclo mioeléctrico por la secreción biliar ácida es otra de sus funciones junto a los polipéptidos pancreáticos (Romanski y Peeters, 1989); mientras que en el caballo puede ocasionar contracciones fuertes en el yeyuno proximal (Sasaki y Yoshihara, 1999), sin embargo en estudios *in vitro* la motilina no tuvo efecto sobre la contracción y la modulación de la transmisión autonómica neuroefectora del músculo liso de tracto gastrointestinal del cerdo (Kitazawa *et al.*, 1996).

**Peptido YY (PYY):** Es producido por las células L del epitelio del íleon terminal y colon, y en menor cantidad por el antro estomacal, intestino delgado proximal y células endocrinas del páncreas; es secretada hacia la circulación sistémica en respuesta a la grasa dietaria y es un potente inhibidor de la secreción ácida gástrica, secreción pancreática exocrina y el vaciamiento gástrico de humanos (Onaga *et al.*, 2002; Englander y Greeley, 2006). De otro lado, Zhang *et al.*, (2008) demostraron en ratas que PYY puede inducir la proliferación de los enterocitos después de la resección de tejido intestinal.

**Secreción de las células de Paneth:** Sintetizan y liberan péptidos antimicrobianos y proteínas como  $\alpha$ -defensinas entéricas (también llamadas criptidinas en ratones), péptidos CRS (secuencias relacionadas a criptidinas), lisozima y fosfolipasa A<sub>2</sub> secretoria (Ayabe *et al.*, 2002; Meyer-Hoffert *et al.*, 2008), xantina oxidasa, CD95 ligando, CD15 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (Oswald, 2006); los cuales pueden ser liberados como respuesta a la presencia de LPS bacterial en el lumen intestinal (Qu *et al.*, 1996).

Los péptidos antimicrobianos activamente secretados son eficaces en la reducción de la densidad bacteriana en el intestino delgado (Ergün *et al.*, 2003), actúan interrumpiendo la integridad de las membranas microbianas (Oswald, 2006), y parecen estar implicados en el mantenimiento del ambiente simbiótico en el intestino y la protección de las células madres de la cripta frente a infecciones (Suzuki *et al.*, 2004). Ganz (1999), señala que en ratones las  $\alpha$ -defensinas ayudan en la defensa contra la invasión de patógenos intestinales como *Escherichia coli* y *Salmonella*, mientras que en humanos, dos  $\beta$ -defensinas pueden actuar como quimioatrayentes para células dendríticas y células T de memoria, también añade que una  $\theta$ -defensina cíclica identificada en monos tiene una poderosa actividad antimicrobiana.

Niveles deficientes de zinc, disminuyen la diferenciación de células de Paneth y el contenido de los gránulos secretorios (Giblin *et al.*, 2006). El TNF- $\alpha$  y LPS activan sinérgicamente a la fosfolipasa A<sub>2</sub> que participa en la formación del factor activador de plaquetas endógeno, el cual *per se* aumenta la actividad de fosfolipasa A<sub>2</sub>, sugiriendo que el factor activador

de plaquetas induce su propia síntesis, probablemente por activación de fosfolipasa A<sub>2</sub> (Sun *et al.*, 1995).

Hooper *et al.*, (2003) ha demostrado que las bacterias luminales, *Bacteroides thetaiotaomicron*, inducen la expresión de angiogeninas microbicidas por las células Paneth de ratón, lo cual implica de forma directa a los TLRs en la función antimicrobiana de células Paneth; mientras que el uso de péptido antibacteriano porcino (PABP) vía oral puede mejorar el performance de crecimiento, incrementar la capacidad intestinal para absorber nutrientes y mejorar la inmunidad de la mucosa del intestino de pollos (Bao *et al.*, 2009).

## RESPUESTA INMUNE INNATA

La defensa del organismo descansa en dos sistemas: el sistema inmunológico innato que se caracteriza por su rapidez para reconocer microorganismos, armar la defensa y mantener la homeostasis en el medio y el sistema adaptativo que genera una respuesta mas específica y duradera, que sin embargo tiene respuesta lenta (Eckmann, 2006).

La respuesta del sistema innato consta de multiples componentes que van desde barreras físicas, químicas y biológicas como la capa epitelial, secreción de enzimas, microflora comensal y medios químicos como las secreciones pancreáticas y mucinas (Collado *et al.*, 2008), también colaboran los factores solubles como las citoquinas y el sistema del complemento y el componente celular tales como las células fagocíticas, polimorfonucleares, mononucleares y células asesinas (Castellanos *et al.*, 2000); siendo la comunicación entre las células inmunes y las inflamatorias mediada por interleucinas que promueven el crecimiento, diferenciación y activación celular (Schaeffer *et al.*, 2000; Hernández-urzúa y Alvarado-Navarro, 2001) y que necesitan de moléculas sensoras y efectoras presentes en el epitelio intestinal, que se encargan del reconocimiento de bacterias entéricas mediante varios mecanismos, siendo el más importante la unión de receptores específicos del hospedero con estructuras propias de las bacterias que son llamadas patrones moleculares y presentan una estructura preservada y cuándo estan asociados a patógenos son conocidos como patron molecular asociado a patógenos (PAMPs), también los microorganismos comensales poseen PAMPs (Eckmann, 2006).

Los PAMPs incluyen componentes de la pared celular como lipopolisacáridos (LPS), peptidoglicanos y ácido lipoteicoico, así como flagelina y ADN bacteriana. Los receptores para PAMPs se mencionan como receptores del patrón de reconocimiento (PRR) que activan la vía de transducción celular y provocan mecanismos de defensa innatos (Eckmann, 2006) permitiendo la detección temprana de la infección (House *et al.*, 2008). Los dos grupos

principales de PRRs actualmente reconocidos son los receptores tipo Toll (TLRs) y las proteínas NOD.

### **Moléculas Sensoras:**

**Receptores Tipo Toll (TLRs):** Son glicoproteínas integrales de membrana y miembros de una superfamilia de receptores que también incluye los receptores para interleucina-1 (IL-1) e IL-18 (Eckmann, 2006). Los diferentes TLRs son expresados por diferentes tipos celulares en el tracto gastrointestinal, macrófagos, células dendríticas, células epiteliales, y la mayor parte de otros órganos; pueden reconocer distintas señales de estructuras microbianas y activar las vías innatas de defensa del hospedero (Shibolet y Podolsky, 2007). Bajo condiciones homeostáticas los TLRs actúan como receptores protectores del epitelio intestinal (Gomariz *et al.*, 2005) así TLR 2 y TLR 4 han sido identificados en células epiteliales intestinales (Chen *et al.*, 2007).

La unión de PAMPs al TLR induce la producción de sustancias intermediarias reactivas de oxígeno y nitrógeno, citoquinas proinflamatorias (Werling y Jungi, 2003) el sistema de complemento, quimiocinas, prostaglandinas, proteínas de fase aguda y péptidos antimicrobianos, defensinas y catelicidina (Oppenheim *et al.*, 2003), de esta manera los TLRs convierten el reconocimiento de moléculas asociadas a patógenos en señales para la expresión de péptidos antimicrobianos, fortalecimiento de la barrera intestinal y proliferación de células epiteliales (Abreu *et al.*, 2005; Menzies e Ingham, 2006).

Neal *et al.*, (2006) proponen que la activación de TLR4 por endotoxinas de superficie de bacterias gram negativas son requeridas para activar modificaciones en el citoesqueleto del enterocito lo cual conduce a fagocitosis, esto es consecuente con la localización de TLR4 en la superficie apical del enterocito *in vivo*. El TLR4, expresado en bajos niveles por los macrófagos intestinales, es requerido para el reconocimiento del LPS de la estructura bacteriana.

La señalización mediada por LPS a través de TLR4 estimula una quinasa asociada a IL-1R- (IRAK) vía MyD88 y MD-2 y el reclutamiento subsecuente del factor 6 asociado al receptor TNF que conduce a la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B y la liberación de citoquinas proinflamatorias (Beltran *et al.*, 2005; Neal *et al.*, 2006). La activación de TLR induce a células T helper 1 (Th1) a producir citocinas a través de un proceso dependiente de la activación del NF $\kappa$ B, siendo este mecanismo común a todos los TLRs (Peña, 2007).

La familia de factores de transcripción NF $\kappa$ B forma una de las primeras líneas de defensa contra las infecciones induciendo la expresión de genes

implicados en la respuesta inflamatoria e inmune (Hauf y Chakraborty, 2003) y puede ser inducido por la mayoría de tipos celulares bajo el tratamiento de un panel entero de ligandos, tales como IL-1, TNF- $\alpha$  y microorganismos. Esta activación induce la translocación de NF $\kappa$ B desde el citoplasma al núcleo y así iniciar la transcripción de los genes objetivo (MacDonald y Pettersson, 2000).

**NOD:** Tienen una arquitectura de dominio tripartito, consistiendo en un dominio efector N-terminal implicado en interacciones de proteína a proteína, un dominio nucleótido-ligando y una serie C-terminal de LRRs implicado en reconocimiento de ligando y su autorregulación (Eckmann, 2006).

Varias proteínas de NOD están implicadas en reconocimiento a estructuras de señal microbiana; pareciéndose a los TLRs, pero a diferencia de estos se encuentran localizadas en el citoplasma, constituyendo así un sistema de vigilancia citoplásmico de la inmunidad innata en el mamífero. El NOD2 es expresado predominantemente en células mieloides, en particular macrófagos, neutrófilos, y células dendríticas, así como en células Paneth en el intestino delgado. La expresión de NOD2 puede ser inducida por citocinas proinflamatorias, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , en células epiteliales intestinales cultivadas; en consecuencia, su expresión en enterocitos es baja en condiciones normales, pero aumentado en condiciones inflamatorias (Eckmann, 2006; Masumoto *et al.*, 2006).

El NOD2 es estimulado por productos bacterianos y ésta activa a la vía del NF- $\kappa$ B, de esta manera NOD2 está implicado en el reconocimiento del muramil dipéptido (MDP), un peptidoglicano presente en la pared celular de bacterias gram-positivas y gram-negativas (Girardin *et al.*, 2003).

**Moléculas efectoras:** La liberación de péptidos antimicrobianos endógenos por las células epiteliales mamíferas contribuye a la inmunidad innata (Eckmann, 2006), se han descubierto muchas sustancias que tienen acción antimicrobiana pero las más importantes pertenecen a dos familias, defensinas (tipos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\theta$ ) y las catelicidinas.

**Defensinas:** Son moléculas efectoras directas de la actividad antimicrobiana, pero también regulan la inmunidad antimicrobiana innata y adaptable. Realzan la fagocitosis, promueven el reclutamiento de neutrófilos, realzan la producción de citocinas proinflamatorias, suprimen a mediadores antiinflamatorios y regulan la activación del complemento; ellos también pueden ser quimiocinas y adyuvantes, facilitan la maduración así como el consumo de antígeno por las células dendríticas (Oswald, 2006). Las defensinas, también pueden modular la función y el movimiento de neutrófilos y monocitos (Shi, 2007) proporcionando una defensa local



rápida contra los organismos infecciosos (Stolzenberg *et al.*, 1997; Oswald, 2006).

La actividad bactericida de las criptidinas (defensinas de ratones) requiere la activación proteolítica de precursores por la matriz metaloproteinasa-7 (MMP-7; matrilisina). El inicio del procesamiento de procriptidina por MMP-7 no requiere la exposición bacteriana directa y del contenido basal de MMP-7 en células de Paneth. La activación de procriptidina dependiente de MMP-7 *in vivo* provee a las células de Paneth de ratón con péptidos funcionales para la secreción apical hacia el lumen del intestino delgado (Ayabe *et al.*, 2002). La secreción de defensinas puede ser activado por la estafiloquinasa, que es una exoproteína producida por el *Staphylococcus aureus* que activa al plasminógeno del anfitrión produciendo la formación de un complejo que puede inhibir casi por completo del efecto bactericida de  $\alpha$ -defensinas (Jin *et al.*, 2004).

Las defensinas interactúan y cruzan las membranas celulares vía el consumo autopromovido, interactúan con la superficie polianiónica del LPS y desplazan competitivamente a los cationes divalentes que hacen puentes neutralizan parcialmente al LPS, causando la disrupción de la membrana externa permitiendo el ingreso del péptido que llega a asociarse con la membrana fosfolipídica cargada negativamente y se insertan en la membrana de tal manera que ellos son orientados en paralelo a la membrana, para luego formar canales transmembrana alterando la permeabilidad de la membrana de la bacteria (Hancock y Scott 2000).

**Las catelicidinas:** Comprende una familia de proteínas mamíferas que contienen un dominio antimicrobiano catiónico C-terminal que se vuelve activo después de ser liberado de la porción N-terminal de la holoproteína. Las catelicidinas son producidas por los macrófagos, neutrófilos y células epiteliales y pueden ser activadas por los TLRs. Dentro de las catelicidinas encontramos el PR-39 porcino que ha estado implicado en una variedad de procesos, incluyendo la promoción de la reparación de tejidos, inducción de angiogenesis, quimiotaxis de neutrófilos e inhibición de la actividad de NADPH oxidasa de los fagocitos, mientras que el BMAP-28 bovino induce apoptosis en líneas celulares transformadas y linfocitos activados y puede ayudar así con el ingreso de células no deseadas en sitios de inflamación (Zanetti, 2004).

### Otras moléculas con efecto antimicrobiano

**Histona:** La histona H1 esta presente en el citoplasma y en el núcleo de las células de la vellosidad epitelial, proporcionando protección antimicrobiana dentro del tracto gastrointestinal. Además, las células de la vellosidad en proceso de apoptosis pueden liberar histona H1 con capacidad antimicrobiana (Rose *et al.*, 1998). Esto sugiere que además de

la protección por las defensinas clásicas localizadas en la cripta intestinal, las células de la vellosidad también están armadas con moléculas antimicrobianas. La presencia de histona H1 dentro del citoplasma de la célula puede ayudar a proteger contra la invasión de patógenos, mientras que la histona liberada de células apoptóticas exfoliadas puede proporcionar un nivel más amplio de protección contra microorganismos lumbinales (Hecht, 1999).

**Lectinas:** Dentro de estas tenemos a las intelectinas y las galectinas.

**Intelectinas (Itlns):** Son capaces de unirse a bacterias obligatorias vía residuos de galactofuranosa. Las Itlns también funcionan como receptores intestinales para glicoproteína antimicrobiana lactoferrina (Lf). Se han identificado dos intelectinas bovinas (Itln1 e Itln2) expresadas principalmente en abomaso y recto, y en menor cantidad en yeyuno (Blease *et al.*, 2009).

**Galectinas:** Se encargan de reconocer  $\beta$ -galactósidos de glicoconjugados y su expresión es abundante en el intestino. La galectina-2 es altamente expresada en todo el eje cripta vellosidad de todo el intestino y en células caliciformes del intestino delgado, mientras que la galectina-3 es expresada principalmente en la punta de la vellosidad de todas las porciones intestinales. Uno de los principales ligandos para las galectinas es la mucina; y su rol biológico incluye la modulación de adherencia celular, crecimiento celular, señalización intra/extracelular, e interacciones con patógenos (Nio *et al.*, 2005).

**Óxido Nítrico (NO):** Es una molécula tóxica del sistema inmune que contribuye al control de patógenos microbianos. Adicionalmente a la acción microbicida directa, el ON tiene efectos inmunoregulatorios relevantes al control de las infecciones; modula la respuesta de los linfocitos y regula la apoptosis inmune celular (Cerquetti *et al.*, 2002; Hostetter *et al.*, 2005).

**Fosfolipasa intestinal A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>):** es producida por las células de Paneth, y tiene acción antimicrobiana y cumple un rol importante en el mantenimiento del equilibrio en las criptas intestinales (Harwig *et al.*, 1995; Li *et al.*, 2001).

## **PARTICIPACIÓN DEL EPITELIO INTESTINAL COMO INDUCTOR DE LA RESPUESTA INMUNE**

El epitelio intestinal es más que sólo una barrera física, puede detoxificar xenobioticos, secretar factores de protección, incluyendo inmunoglobulinas, secreción mucosa, péptidos *trefoil* y defensinas; mientras que la liberación epitelial de quimiocinas, citocinas y otros mediadores inflamatorios pueden iniciar una respuesta inmune de la mucosa (Gibson *et al.*, 1996). El epitelio

intestinal posee mecanismos que trabajan de forma independiente y en conjunto con el sistema inmune local., teniendo como función evitar la adhesión y penetración de antígenos y fragmentos presentes en lumen intestinal (Vega, 1994).

La migración de linfocitos intraepiteliales (IEL) es un proceso importante para transportar información inmunológica entre los diferentes compartimentos del sistema inmune intestinal, debido a que deben distinguir entre los antígenos de los patógenos y aquellos de la flora comensal, sirviendo como un mecanismo detector. Gran número de linfocitos emigran desde las placas de Peyer y alcanzan la circulación sanguínea después de la multiplicación y maduración dentro de los linfonódulos mesentéricos (Guy-Grand *et al.*, 1993; Gaskins, 1997, Gaskins, 2001).

La integridad funcional de la barrera epitelial intestinal forma la defensa principal contra la invasión de patógenos, incluyendo la localización de nemátodos gastrointestinales. Un aumento en tasa de renovación de células epiteliales en el intestino grueso actúa como "una escalera mecánica epitelial" para expulsar parásitos tales como *Trichuris sp.* y este proceso está bajo control inmune por la interleucina-13 y la quimiocina CXCL10 (Cliffe *et al.*, 2005).

La inducción de la reacción inmune intestinal se inicia con la presentación del antígeno por las células presentadoras de antígeno de las placas de Peyer y los linfonódulos mesentéricos. Además, la lámina propia intestinal sirve como un compartimento para la regulación de las respuestas inmunes. Aquí especialmente las células T reguladoras (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) tienen su función para el mantenimiento de la homeostasis intestinal, que junto con la barrera mucosa y la Ig A forman una barrera eficaz a la entrada de antígenos potencialmente dañinos que se ingieren con los alimentos (Stokes *et al.*, 2004).

Suzuki *et al.*, (2004) señalan que la secreción de IgA y defensinas son claves en la regulación de la microflora comensal mientras que los antígenos segmentados de las bacterias filamentosas son un fuerte estímulo para el sistema inmunológico de las mucosas. Shin *et al.*, (2005) indican que la IgA secretoria antígeno-específica es el tipo de inmunoglobulina que generalmente se encuentra en secreciones de animales de laboratorio después de inmunización oral eficaz.

Las células presentadoras de antígenos (células dendríticas) que expresan MHC-II están presentes en la lámina propia del intestino de muchas especies y dentro de las vellosidades, localizados junto con células T que expresan el coreceptor CD4. Adicionalmente el endotelio del plexo capilar

subyacente a la membrana basal también expresa MHC-II (Haverson *et al.*, 2000).

Los enterocitos pueden movilizar vía transcitosis pequeñas cantidades de proteínas intactas y péptidos, lo cual puede ser inmunológicamente significativo, la importancia de este transporte es sugerida por la interacción de linfocitos intraepiteliales con enterocitos vía moléculas de adherencia basolateral, por el agrupamiento de macrófagos con antígenos de histocompatibilidad clase II bajo el epitelio y por el hecho que los enterocitos pueden servir como células que presentan antígenos *in vitro* (Neutra, 1998). En estado normal, esta interacción parece causar la activación selectiva de células T CD8+ reguladoras. En ciertos estados de enfermedad como ileítis, la activación de tales células es defectuosa, lo que puede explicar la inflamación persistente (Mayer, 2003).

Los enterocitos maduros constitutivamente expresan moléculas clase II, mientras que las células de la cripta pueden ser inducidas por citocinas incluyendo el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Los enterocitos *in vitro* son capaces de presentar antígenos pretratados a células T; sin embargo la respuesta de la célula T es represiva. Se ha propuesto que tal mecanismo puede desempeñar un papel en la tolerancia mucosa, un estado sistémico insensible a antígenos en la mucosa (Kraus *et al.*, 2005).

A diferencia de los hallazgos en roedores y seres humanos, el epitelio intestinal del cerdo no expresa antígenos de la clase II, aún así la expresión constitutiva de antígenos de clase I puede ser importante en la activación de células CD8 para generar respuestas citotóxicas; lo que se entiende que la respuesta inmune intestinal puede producirse por vías alternativas (Vega, 1994).

Estudios en gatos, mediante inmunohistoquímica, han demostrado que las células mononucleares MHC-II<sup>+</sup> eran más numerosas dentro del epitelio de la cripta que en las vellosidades, siendo lo contrario a lo registrado en cerdos. Las células MHC-II<sup>+</sup> observadas en el intestino delgado felino pueden ser macrófagos, células dendríticas, células B u otros tipos de célula localizados en el intestino pero no se encontró expresión en los enterocitos (Durgut, 2000).

En cuadros inflamatorios por nemátodos se observa una marcada hiperplasia de las células caliciformes e incremento de la secreción mucosa lo cual produce cambios en la capa de *mucus* del epitelio intestinal y en la glicosilación (Yamauchi *et al.*, 2006), asimismo se observa aumento del número de células de Paneth y células intermedias que expresan  $\alpha$ -defensinas en el intestino delgado del ratón (Cunliffe y Mahida, 2004). Esto mismo se observa en respuesta a la infección por *Trichinella spiralis* que puede ser independiente de IFN- $\gamma$ , TNF e IL-4 (Shekels *et al.*, 2001).

La expresión del TNF- $\alpha$  en la mucosa intestinal es un proceso necesario e importante durante el desarrollo postnatal, pero en animales adultos su sobreexpresión junto a IL-1 $\beta$  está relacionado a condiciones patológicas como la enfermedad de Crohn e inflamación intestinal inducida en ratones *knockout* IL-2 (Schaeffer *et al.*, 2000).

La Flagellina, que es una proteína bacteriana responsable de la activación del receptor tipo Toll 5 (TLR5), implicado en la inducción de proteínas de choque de calor citoprotectivas (Hsp25) por la *Salmonella* en células epiteliales intestinales, cuya inducción requiere la activación de p38 MAPK y sólo es observada cuando la flagellina es agregada al lado basolateral de las células epiteliales intestinales polarizadas, consecuentes con la posición conocida de TLR5. Esto sugiere que, este estado protege contra la alteración oxidativa, lo cual contribuye a la homeostasis intestinal (Petrof *et al.*, 2008). La activación de la vía p38 MAPK está involucrada en la modulación negativa de la expresión entérica de criptidina por *Salmonella* a través de la regulación de la transcripción o disminución de la estabilidad del mRNA (Salzman *et al.*, 2003).

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE NUEVAS INVESTIGACIONES

El proceso de ontogenia del epitelio intestinal abarca mecanismos de desarrollo, multiplicación y diferenciación del epitelio intestinal, y empieza durante la etapa fetal, dependiendo de la especie y del tiempo de gestación; éste es un proceso que tiene como etapas claves, la etapa perinatal y el destete porque son los periodos en los cuales suceden los cambios de alimento. Al nacimiento el animal nace con vellosidades capaces de absorber nutrientes que van a proveer al animal los requerimientos necesarios para su desarrollo. El epitelio intestinal es una parte de una barrera física que unida a las secreciones de este epitelio forman la primera defensa del organismo frente a la invasión de agentes que podrían ser patógenos, y se encarga de mantener el equilibrio de la homeostasis intestinal. Este epitelio es el encargado de iniciar y activar la respuesta inmune innata que es la encargada de mantener la salud intestinal.

Al entender estos procesos, nos da el camino para entender los mecanismos fisiopatológicos por los cuales las bacterias y los virus actúan sobre epitelio produciendo lesiones; pero aún así no existen estudios suficientes para entender la fisiopatología de muchas lesiones en especies de producción como los camélidos sudamericanos y los cuyes, lo cual hace necesario el desarrollo de investigaciones al respecto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abreu, M.T., Fukata, M., Arditi, M. TLR Signaling in the Gut in Health and Disease. *Journal of Immunology*, April 2005, Vol. 174, Nº 8, p. 4453-4460.
2. Adachi, S., Yoshida, H., Kataoka, H., Nishikawa, S.I. Three distinctive steps in Peyer's patch formation of murine embryo. *International immunology*, April 1997, Vol. 9, Nº 4, p. 507-514.
3. Aleksandersen, M., Nicander, L., Landsverk, T. Ontogeny, distribution and structure of aggregated lymphoid follicles in the large intestine of sheep, *Developmental & Comparative Immunology*, Autumn 1991, Vol. 15, p. 413-422.
4. Alessandri, J.M., Guesnet, P., Arfi, T.S., Durand, G. Changes in fatty acid composition during cell differentiation in the small intestine of suckling piglets. *Biochimica et Biophysica Acta*, November 1991, Vol. 1086, Nº 3, p. 340-348.
5. Asari, M., Kawaguchi, N., Wakui, S., Fukaya, K., Kano, Y. 1987. Development of the bovine ileal mucosa. *Acta Anatomica (Basel)*, 1987, Vol. 129, Nº 4, p. 315-324.
6. Ayabe, T., Satchell, D.P., Pesendorfer, P., Tanabe, H., Wilson, C.L., Hagen, S.J., Ouellette, A.J. Activation of Paneth cell alpha defensins in mouse small intestine. *The Journal of Biological Chemistry*, February 2002, Vol. 277, Nº 7, p. 5219-5228.
7. Bach, S.P., Renahan, A.G., Potten, C.S. Stem cells: the intestinal stem cells as a paradigm. *Carcinogenesis*, 2000, Vol. 21, Nº 3, p. 469-476.
8. Bao, H., She, R., Liu, T., Zhang, Y., Peng, K.S., Luo, D., Yue, Z., Ding, Y., Hu, Y., Liu, W., Zhai, L. Effects of pig antibacterial peptides on growth performance and intestine mucosal immune of broiler chickens. *Poultry Science*, February 2009, Vol. 88, Nº 2, p. 291-297.
9. Bates, M.D., Dunagan, D.T., Welch, L.C., Kaul, A., Harvey, R.P. The Hlx homeobox transcription factor is required early in enteric nervous system development. *BMC Developmental Biology*, July 2006, Vol. 6, p. 33.
10. Bayley, D.S., Cook, A., McAllister, G., Moss, M., Mian, N. Structural and biochemical differentiation of the mammalian small intestine during foetal development. *Journal of Cell Science*, December 1984, Vol. 72, p. 195-212.
11. Belaguli, N.S., Zhang, M., Rigi, M., Aftab, M., Berger, D.H. Cooperation between GATA4 and TGF-beta signaling regulates intestinal epithelial gene expresión. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology*, June 2007, Vol. 292, Nº 6, p. 1520-1533.
12. Beltran, C., Guerrero, J., Castro, P., Peralta, A., Figueroa, C., Quera, R., Valenzuela, J., Hermoso, M.A. Papel del sistema inmune en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias intestinales.



- Gastroenterología Latinoamericana*, 2005, Vol. 16, Nº 3, p. 229-242.
13. Beyaz, F., Asti, R.N. Development of ileal Peyer`s patches and follicle associated epithelium in bovine fetuses. *Anatomia, histologia, embriología*, May 2004, Vol. 33, Nº 3, p. 172-179.
  14. Blättler, U., Hammon, H.M., Morel, C., Philipona, Ch., Rauprich, A., Romé, V., Le Huërou-Luron, I., Guilloteau, P., Blum, J.W. Feeding Colostrum, Its Composition and Feeding Duration Variably Modify Proliferation and Morphology of the Intestine and Digestive Enzyme Activities of Neonatal Calves. *Journal of nutrition*, April 2001, Vol. 131, Nº 4, p. 1256-1263.
  15. Blease, S., French, S., Knight, P., Gally, D., Pemberton, A. Bovine intelectins: cDNA sequencing and expression in the bovine intestine. *Research in Veterinary Science*, April 2009, Vol. 86, Nº 2, p. 254-256.
  16. Bogunovic, M., Davé, S.H., Tilstra, J.S., Chang, D.T., Harpaz, N., Xiong, H., Mayer, L.F., Plevy, S.E. Enteroendocrine cells express functional Toll-like receptors. *American Journal of Physiology Gastrointestinal Liver Physiology*, June 2007, Vol. 292, Nº 6, p. 1770-1783.
  17. Bommer, G.T., Fearon, E.R. Developmental signaling networks Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in the gastrointestinal tract. En Johnson L. eds. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 4ª ed. Academic Press. 2006, p. 248-270.
  18. Brittan, M., Wright, N.A. Stem cell in gastrointestinal structure and neoplastic development. *Gut*, June 2004, Vol. 53, Nº 6, p. 899-910.
  19. Brown, N.J., Read, N.W., Richardson, A., Rumsey, R.D., Bogentoft, C. Characteristics of lipid substances activating the ileal brake in the rat. *Gut*, October 1990, Vol. 31, Nº 10, p. 1126-1129.
  20. Bry, L., Falk, P., Huttner, K., Oullette, A., Midtvedt, T., Gordon, J.I. Paneth cell differentiation in the developing intestine of normal and transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Science of the United State of America*, October 1994, Vol. 91, Nº 22, p.10335-10339.
  21. Buddington, R.K., Elnif, J., Puchal-Gardiner, A.A., Sangild, P.T. Intestinal apical amino acid absorption during development of the pig. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, January 2001, Vol. 80, Nº 1, p. R241-R247.
  22. Burrin, D.G., Wester, T.J., Davis, T.A., Amick, S., Heath, J.P. Orally administred IGF-1increases intestinal mucosal growth in formula-fed neonatal pigs. *American Journal Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, May 1996, Vol. 270, Nº 5, Pt 2, p. 1085-1091.

23. Carlens, O. Studien über das lymphatische Gewebe des Darmkanals bei einigen Haustieren mit besonderer Berücksichtigung der embryonalen Entwicklung, der Mengenverhältnisse und der Altersinvolution dieses Gewebes im Dünndarm des Rindes. *Z Anat Entwicklungsgesch*, 1928, Vol. 86, p. 393-493.
24. Castagliuolo, I., Wang, C.C., Valenick, L., Pasha, A., Nikulasson, S., Carraway, R.E., Pothoulakis, C. Neurotensin is a proinflammatory neuropeptide in colonic inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, March 1999; Vol. 103, Nº 6, p. 843-849.
25. Castellanos, R., Guevara, M., Robinson, R., Vásquez, L. Respuestas inmunes innata y adaptativa. *Medisan*, 2000, Vol. 4, Nº 2, p. 64-74.
26. Cerquetti, M.C., Goren, N.B., Ropolo, A.J., Grasso, D., Giacomodonato, M.N., Vaccaro, M.I.. Nitric oxide and apoptosis induced in Peyer's patches by attenuated strains of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *Infection and Immunity*, February 2002, Vol. 70, Nº 2, p. 964-969.
27. Chapman, H.A., Johnson, J.S., Cooper, M.D. Ontogeny of Peyer's Patches and Immunoglobulin-Containing Cells in Pigs. *The Journal of Immunology*, February 1974, Vol. 112, Nº 2, p. 555-563.
28. Chen, J., Rao, J.N., Zou, T., Liu, L., Marasa, B.S., Xiao, L., Zeng, X., Turner, D.J., Wang, J.Y. Polyamines are required for expression of Toll-like receptors 2 modulating intestinal epithelial barrier integrity. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, September 2007, Vol. 293, Nº 3, p. 568-576.
29. Cliffe, L.J., Humphreys, N.E., Lane, T.E., Potten, C.S., Booth, C., Grecis, R.K. Accelerated intestinal epithelial cell turnover: a new mechanism of parasite expulsion. *Science*, June 2005, Vol. 308, Nº 5727, p. 1463-1465.
30. Collado, V.M., Porrás, R., Cutuli, M.T., Gomez-Lucia, E. El sistema inmune innato I: sus mecanismos. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, 2008, Vol. 2, Nº 1, p. 1-16.
31. Collins, J.F., Bai, L., Xu, H., Ghishan, F.K. Molecular aspects and regulation of gastrointestinal function during postnatal development: En *Physiology of the gastrointestinal tract*. Johnson L. Eds., 4<sup>ta</sup> ed., Academic Press. 2006, p. 376-394.
32. Cunliffe, R.N., Mahida, Y.R. Expression and regulation of antimicrobial peptides in the gastrointestinal tract. *Journal of Leukocyte Biology*, January 2004, Vol. 75, Nº 1, p. 48-58.
33. Darmould, D., Brown, D., Selsted, M.E., Ouellette, A.J. Cryptidin gene expression in developing mouse small intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, January 1997, Vol. 35, Nº 1, p. 197-206.
34. Dekaney, C.M., Bazer, F.W., Jaeger, L.A. Mucosal morphogenesis and cytodifferentiation in fetal porcine small

- intestine. *The Anatomical Record*, December 1997, Vol. 249, N° 4, p. 517-523.
35. De la Torre, R. Estudio de la regulación de la expresión de genes epiteliales intestinales en respuesta a los fenómenos de diferenciación y apoptosis. Tesis doctoral. Universidad de Granada, España, 2006, 227 pp.
  36. Dellman, H.D. Histología veterinaria. Edit Acribia, España, 2006, 408 p.
  37. Doughri, A.M., Altera, K.P., Kainer, R.A. Some developmental aspects of the bovine fetal gut. *Zentralblatt für Veterinärmedizin, Reihe A*, May 1972, Vol. 19, N° 5, p. 417-434.
  38. Durgut, R. Characterization of normal feline small intestine and associated lymph nodes by morphometric and immunohistochemical studies. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 2000, Vol. 55, N° 2, p. 51-54.
  39. Eckmann, L. Innate immunity. En *Physiology of the gastrointestinal tract*. Johnson L. eds, 4<sup>a</sup> ed. Academic Press, 2006, p. 1034-1057.
  40. Engelhardt, E.L., Neu, J., Sankar, M.B., Gimotty, P.A., Meyer, J.W. Changes in phospholipid and cholesterol concentrations of the rat microvillus membrane during maturation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, July 1989, Vol. 9, N° 1, p. 89-93.
  41. Engelhart, W.V., Breves, G. Fisiología digestiva. Ed. Acribia, España, 2005, 985 p.
  42. Englander, E.W., Greeley, G.H. Postpyloric gastrointestinal peptides. En *Physiology of the gastrointestinal tract*, Johnson L. eds., 4<sup>a</sup>ed. Academic Press. 2006, p. 121-148.
  43. Ergün, E., Ergün, L., Asti, R.N., Kürüm. Light and electron microscopic morphology of Paneth cells in the sheep small intestine. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 2003, Vol. 154, N° 5, p. 351-355.
  44. Fan, M.Z., Stoll, B., Jiang, R., Burrin, D.G. Enterocyte digestive enzyme activity along the crypt-villus and longitudinal axes in the neonatal pig small intestine. *Journal of Animal Science*, February 2001, Vol. 79, N° 2, p. 371-381.
  45. Fernandez-Estivariz, C., Gu, L.H., Gu, L., Jonas, C.R., Wallace, T.M., Pascal, R.R., Devaney, K.L., Farrell, C.L., Jones, D.P., Podolsky, D.K., Ziegler, T.R. Trefoil peptide expression and goblet cell number in rat intestine: effects of KGF and fasting-refeeding, February 2003, Vol. 284, N° 2, p. R564-R573.
  46. Fletcher, T.F. *Veterinary Developmental Anatomy*. University of Minnesota-USA. 2003, En <http://vanat.cvm.unm.edu/>.
  47. Freeman, H.J. Crypt region localization of intestinal stem cells in adults. *World Journal of Gastroenterology*, December 2008, Vol. 14 N° 47, p. 7160-7162.
  48. Ghaleb, A.M., Aggarwal, G., Bialkowska, A.B., Nandan, M.O., Yang, V.W. Notch inhibits expression of the Krüppel-like factor 4

- tumour suppressor in the intestinal epithelium. *Molecular Cancer Research*, December 2008, Vol. 6, Nº 12, p.1920-1927.
49. Ganz, T. Defensins and Host Defense. *Science*, October 1999, Vol. 286, Nº 5439, p. 420-421.
  50. Gaskins, H.R. Immunological aspects of host/microbiota interactions at the intestinal epithelium. En: *Gastrointestinal Microbiology*, Vol. 2. Mackie R.I., White B.A., Isaacson R.E. (eds.), New York, USA: Chapman and Hall. 1997, p. 537-587.
  51. Gaskins, H.R. Intestinal bacteria and their influence on swine growth. En: *Swine Nutrition*. Lewis AJ, Southern LL (eds.), Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2001, p. 585-608.
  52. Gasquez, A., Blanco, A. *Tratado de Histología veterinaria*. Ed. Masson. Barcelona. 2004.
  53. Gibson, P.R., Anderson, R.P., Mariadson, J.M., Wilson, A.J. 1996. Protective role of the epithelium of the small intestine and colon. *Inflammatory Bowel Diseases*, Winter 1996, Vol. 2, Nº 4, p. 279-302.
  54. Giblyn, L.J., Chang, C.J., Bentley, A.F., Frederickson, C., Lippard, S.J., Frederickson, C.J. Zinc-secreting Paneth Cells Studied by ZP Fluorescence. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, March 2006, Vol. 54, Nº 3, p. 311-316.
  55. Girardin, S.E., Boneca, I.G., Viala, J., Chamaillard, M., Labigne, A., Thomas, G., Philpott, D.J., Sansonetti, P.J. NOD2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *The Journal of Biological Chemistry*, March 2003, Vol. 278, Nº 11, p. 8869-8872.
  56. Gomariz, R.P., Arranz, A., Abad, C., Torroba, M., Martínez, C., Rosignoli, F., Garcia-Gómez, M., Leceta, J., Juarranz, Y. Time-course expression of Toll-like receptors 2 and 4 in inflammatory bowel disease and homeostatic effect of VIP. *Journal of Leukocyte Biology*, August 2005, Vol. 78, Nº 2, p. 491-502.
  57. Gregorieff, A., Pinto, D., Begthel, H., Destrée, O., Kielman, M., Clevers, H. Expression pattern of Wnt signaling components in the adult intestine. *Gastroenterology*. August 2005, Vol.129, Nº 2, p. 626-638.
  58. Guy-Grand, D., Rocha, B., Vassalli, P. Origin and development of gut intraepithelial lymphocytes. In: *Mucosal Immunology: Intraepithelial Lymphocytes*. Kiyono H., McGhee J.R. (eds.), New York, USA: Raven Press. 1993, p. 21-31.
  59. Haegerbarth, A., Bie, W., Yang, R., Crawford, S.E., Vasioukhin, V., Fuchs, E., Tyner, A.L. Protein Tyrosine Kinase 6 Negatively Regulates Growth and Promotes Enterocyte Differentiation in the Small Intestine. *Molecular and Cellular Biology*, July 2006, Vol. 26, Nº 13, p. 4949-4957.

60. Hancock, R.E., Scott M.G. The role of antimicrobial peptides in animal defenses. *Proceedings of the National Academy of Science of USA*, August 2000, Vol. 97, Nº 16, p. 8856-8861.
61. Harada, E., Syuto, B. Secretin induces precocious cessation of intestinal macromolecular transmission and maltase development in the suckling rat. *Biology of the neonate*, 1993, Vol. 63, Nº 1, p. 52-60.
62. Harwig, S.S., Tan, L., Qu, X.D., Cho, Y., Eisenhauer, P.B., Lehrer, R.I. Bactericidal properties of murine intestinal phospholipase A2. *The Journal of Clinical Investigation*, February 1995, Vol. 95, Nº 2, p. 603-610.
63. Hauf, N., Chakraborty, T. Suppression of NF- $\kappa$ B activation and proinflammatory cytokine expression by shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *The Journal of Immunology*, February 2003, Vol. 170, Nº 4, p. 2074-2082.
64. Haverson, K., Singha, S., Stokes, C.R., Bailey, M. Professional and non-professional antigen-presenting cells in the porcine small intestine. *Immunology*, December 2000, Vol. 101, Nº 4, p. 492-500.
65. Hecht, G. Innate mechanisms of epithelial host defense: spotlight on intestine. *American Journal of Physiology, Cell Physiology*, September 1999, Vol. 277, Nº 3, Pt.1, p. 351-358.
66. Hellmich, M.R., Evers, B.M. Regulation of Gastrointestinal Normal Cell Growth. En Johnson L eds. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 4ª ed. Academic Press. 2006, p. 435-453.
67. Henning, S.J. 1981. Postnatal development: coordination of feeding, digestion, and metabolism. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology*, September 1981, Vol. 241, Nº 3, p. G199-G214.
68. Hernández-Urzúa, M.A., Alvarado-Navarro, A. Interleucinas e inmunidad innata. *Revista Biomédica*, 2001, Vol. 12, p. 272-280.
69. Hodin, R.A., Meng, S., Archer, S., Tang, R. Cellular Growth State Differentially Regulates Enterocyte Gene Expression in Butyrate-treated HT-29 Cells. *Cell Growth & Differentiation*, May 1996, Vol. 7, Nº 5, p. 647-653.
70. Höker, M., Wiedenmann, B. Molecular mechanisms of enteroendocrine differentiation. Intestinal plasticity. *Health and disease*, 2006, Vol. 89, p.160-174.
71. Hooper, L.V., Stappenbeck, T.S., Hong, C.V., Gordon, J.I. Angiogenin: a new class of microbial proteins involved in innate immunity. *Nature immunology*, March 2003, Vol. 4, Nº 3, p. 269-273.
72. Hostetter, J., Huffman, E., Byl, K., Steadham, E. Inducible nitric oxide synthase immunoreactivity in the granulomatous intestinal lesions of naturally occurring bovine Johne's disease. *Veterinary Pathology*, May 2005, Vol. 42, Nº 3, p. 241-249.



73. House, A.K., Gregory, S.P., Catchpole, B. Pattern-recognition receptor mRNA expression and function in canine monocyte/macrophages and relevance to canine anal furunculosis. *Veterinary immunology and Immunopathology*, August 2008, Vol. 124 Nº 3-4, p. 230-240.
74. Huo, Y.J., Wang, T., Xu, R.J., Macdonald, S., Liu, G., Shi, F. Dietary insulin affects leucine aminopeptidase, growth hormone, insulin-like growth factor I and insulin receptors in the intestinal mucosa of neonatal pigs. *Biology of the Neonate*, 2006, Vol. 89, Nº 4, p. 265-273.
75. Jin, T., Bokarewa, M., Foster, T., Mitchell, J., Higgins, J., Tarkowski, A. 2004. Staphylococcus aureus resists Human Defensins by Production of Staphylokinase, a Novel Bacterial Evasion Mechanism. *The Journal of Immunology*, January 2004, Vol. 172, Nº 2, p. 1169-1176.
76. Jones, R.G., Li, X., Gray, P.D., Kuang, J., Clayton, F., Samowitz, W.S., Madison, B.B., Gumucio, D.L., Kuwada, S.K. Conditional deletion of beta1 integrins in the intestinal epithelium causes a loss of Hedgehog expression, intestinal hyperplasia, and early postnatal lethality. *Journal of Cell Biology*, November 2006, Vol. 175, Nº 3, p. 505-514.
77. Juul, S.E., Ledbetter, D.J., Joyce, A.E., Dame, C., Christensen, R.D., Zhao, Y., DeMarco, V. Erythropietin acts as a trophic factor in neonatal rat intestine. *Gut*, August 2001, Vol. 49, Nº 2, p. 182-189.
78. Kaeffer, B. Mammalian intestinal epithelial cells in primary culture: a mini-review. *In vitro cellular and developmental biology animal*, March 2002, Vol. 38, Nº 3, p. 123-134.
79. Kaestner, K.H., Silberg, D.G., Traber, P.G. 1997. The mesenchymal winged helix transcription factor Fkh6 is required for the control of gastrointestinal proliferation and differentiation. *Genes & Development*, June 1997, Vol. 11, Nº 12, p. 1583-1595.
80. Karlsson, B.W. Ultrastructure of the small intestinal epithelium of the developing pig foetus. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, 1972, Vol. 135, Nº 3, p. 253-264.
81. Kaup, F.J., Drommer, W., Jochims, K., Pickel, M. Ultrastructure of pre- and postcolostral enterocytes of the newborn calf. *Anatomía, Histología, Embryología*, December 1996, Vol. 25, Nº 4, p. 249-255.
82. Kimelman, D., Griffin, K.J. Vertebrate mesendoderm induction and patterning. *Current Opinion in Genetic & Development*, August 2000, Vol. 10, Nº 4, p. 350-356.
83. Kimura, H. 1993. Vip release from small intestine and membrane current responses in myenteric neurons in response to acetylcholine. *Japanese Journal of Veterinary Research*, 1993, vol. 41, Nº 1, p. 27-29.
84. Kitazawa, T., Kikui, S., Taneike, T., Ohaga, A. Does motilin stimulate the gastrointestinal motility of the pig? *In vitro* study using



- smooth muscle strips and dispersed muscle cells. *General Pharmacology*, June 1996, Vol. 27, Nº 4, p. 655-664.
85. Kömüves, L.G., Nicols, B.L., Hutchens, T.W., Heath, J.P. Formation of crystalloid inclusions in the small intestine of neonatal pigs: an immunocytochemical study using colloidal gold. *The Histochemical Journal*, January 1993, Vol. 25, Nº 1, p. 19-29.
86. Kraus, T.A., Brimnes, J., Muong, C., Liu, J.H., Moran, T.M., Tappenden, K.A., Boros, P., Mayer, L. Induction of mucosal tolerance in Peyer's patch deficient, ligated small bowel loops. *Journal of Clinical Investigation*, August 2005, Vol. 115, Nº 8, p. 2234-2243.
87. Kruml, J., Kováru, F., Ludvik, J., Trebichavský, I. The development of lymphoid and haemopoietic tissues in pig fetuses. *Folia Microbiologica*, 1970, Vol. 15, Nº 1, p. 17-22.
88. Lee, Y.J., Swencki, B., Shoichet, S., Shivdasani, R.A. A possible role for the High Mobility Group Box Transcription Factor Tcf-4 in vertebrate gut epithelial cell differentiation. *The Journal of Biology Chemistry*, January 1999, Vol. 274, Nº 3, p. 1566-1572.
89. Li, J.P., Chang, T.M., Wagner, D., Chey, W.Y. Pancreatic phospholipase A2 from the small intestine is a secretin-releasing factor in rats. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology*, August 2001, Vol. 281, Nº 2, p. 526-532.
90. Liddle, R.A. Regulation of pancreatic secretion En: Physiology of the gastrointestinal, Johnson L. eds. tract. 4<sup>a</sup> ed. Academic Press. 2006, p. 1397-1424.
91. MacDonald, T.T., Pettersson, S. Bacterial regulation of intestinal immune responses. *Inflammatory bowel diseases*, May 2000, Vol. 6, Nº 2, p.116-122.
92. Mankertz, J., Hillenbrand, B., Tavalali, S., Huber, O., Fromm, M., Schulzke, J.D. The human tight junction proteins claudin-1 and -2 are targets of the Wnt signaling transduction pathway. *European Intestinal Transport Group 18th meeting*, 2002, p. O-2.
93. Masumoto, J., Yang, K., Varambally, S., Hasegawa, M., Tomlins, S.A., Qui, S., Fujimoto, Y., Kawasaki, A., Foster, S.J., Horie, Y., Mak, T.W., Nuñez, G., Chinnaiyan, A.M., Fukase, K., Inohara, N. NOD1 acts as an intracellular receptor to stimulate chemokine production and neutrophil recruitment in vivo. *The Journal of Experimental Medicine*, January 2006, Vol. 203, Nº 1, p. 203-213.
94. Mayer, B., Zolnai, A., Frenyo, L., Jancsik, V., Szentirmay, Z., Hammarström, Z., Kacsokovics, I. Redistribution of the sheep neonatal Fc receptor in the mammary gland around the time of parturition in ewes and its localization in the small intestine of neonatal lambs. *Immunology*, November 2002, Vol. 107, Nº 3, p. 288-296.

95. Mayer, L. Mucosal immunity. *Pediatrics*, June 2003, Vol. 111, Nº 6, Pt. 3, p. 1595-1600.
96. Menard, D., Calvert, R. Fetal and postnatal development of the small and large intestine: patterns and regulation. En: *Growth of the Gastrointestinal Tract: Gastrointestinal Hormones and Growth Factors*. Edited by Morisset J and Solomon TE. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 1991, p. 159-174.
97. Menzies, M., Ingham, A. Identification and expression of toll-like receptors 1-10 in selected bovine and ovine tissues. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, January 2006, Vol. 109, Nº 1-2, p. 23-30.
98. Meyer-Hoffert, U., Hornef, M.W., Henriques-Normark, B., Axelsson, L.G., Midtvedt, T., Pütsep, K., Andersson, M. Secreted enteric antimicrobial activity localises to the mucus surface layer. *Gut*, June 2008, Vol. 57, Nº 6, p. 764-771.
99. Mutoh, H., Sakamoto, H., Hayakawa, H., Arao, Y., Satoh, K., Nokubi, M., Sugano, K. The intestine-specific homeobox gene Cdx2 induces expression of the basic helix-loop-helix transcription factor Math1. *Differentiation*, July 2006, Vol. 74, Nº 6, p. 313-321.
100. Neal, M.D., Leaphart, C., Levy, R., Prince, J., Billiar, T.R., Watkins, S., Li, J., Cetin, S., Ford, H., Schreiber, A., Hackam, D. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *The Journal of Immunology*, March 2006, Vol. 176, Nº 5, p. 3070-3079.
101. Neutra, M.R. Current concepts in mucosal immunity V. Role of M cells in transepithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immune system. *American Journal of Physiology*, May 1998, Vol. 274, Nº 5, Pt. 1, p. 785-791.
102. Nio, J., Kon, Y., Iwanaga, T. Differential Cellular Expression of Galectin Family mRNAs in the Epithelial Cells of the Mouse Digestive Tract. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, November 2005, Vol. 53, Nº 11, p. 323-334.
103. Ohwada, S., Suzuki, H. Lectin histochemistry on the Brunners glands of domestic ruminants. *Tohoku Journal of Agricultural Research*, March 1992, Vol. 42, Nº 3/4, p. 55-66.
104. Onaga, T., Zabielski, R., Kato, S. Multiple regulation of peptide YY secretion in the digestive tract. *Peptides*, February 2002, Vol. 23, Nº 2, p. 279-290.
105. Oppenheim, J.J., Biragyn, A., Kwak, L.W, Yang, D. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2003, Vol. 62, Suppl. 2, p. ii17-ii21.
106. Oswald, I.P. Role of intestinal epithelial cells in the innate immune defense of the pig intestine. *Veterinary Research*, May-June 2006, Vol. 37, Nº 3, p. 359-368.

107. Ouellette, A.J., Selsted, M.E. Paneth cell defensins: Endogenous peptide components of intestinal host defense. *FASEB Journal*, September 1996, Vol. 10, Nº 11, p. 1280-1289.
108. Pácha, J. 2000. Development of intestinal transport functions in mammals. *Physiological Reviews*, October 2000, Vol. 80, Nº 4, p. 1633-1667.
109. Palazzo, M., Balsari, A., Rossini, A., Selleri, S., Calcaterra, C., Gariboldi, S., Zanobbio, L., Arnaboldi, F., Shirai, Y.F., Serrao, G., Rumio, C. Activation of enteroendocrine cells via TLRs induces hormone, chemokine and defensin secretion. *The Journal of Immunology*, April 2007, Vol. 178, Nº 7, p. 4296-4303.
110. Paulsen, D.B., Buddington, K.K., Buddington, R.K. Dimensions and histologic characteristics of the small intestine of dogs during postnatal development. *American Journal of Veterinary Research*, May 2003, Vol. 64, Nº 5, p. 618-626.
111. Peña, A.S. El significado de las mutaciones de CARD15 en la enfermedad de Crohn. La Contribución Española. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2007, Vol. 99, Nº 10, p. 563-569.
112. Petersen, Y.M., Burrin, D.G., Sangild, P.T. GLP-2 has differential effects on small intestine growth and function in fetal and neonatal pigs. *American Journal of Physiology, Regulatory, integrative and comparative physiology*, December 2001, Vol. 50, Nº 6, p. 1986-1993.
113. Petrof, E.O., Musch, M.W., Ciancio, M., Sun, J., Hobert, M.E., Claud, E.C., Gewirtz, A., Chang, E.B. Flagellin is required for salmonella-induced expression of heat shock protein Hsp25 in intestinal epithelium. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology*, March 2008, Vol. 294, Nº 3, p. G808-G818.
114. Qu, X.D., Lloyd, K.C., Walsh, J.H., Lehrer, R.I. Secretion of type II phospholipase A2 and cryptdin by rat small intestinal Paneth cells. *Infection and Immunity*, December 1996, Vol. 64, Nº 12, p. 5161-5165.
115. Quaroni, A. Development of fetal rat intestine in organ and monolayer culture. *Journal of Cell Biology*, May 1985, Vol. 100, Nº 5, p. 1611-1622.
116. Reynolds, J.D., Morris, B. The evolution and involution of Peyer's patches in fetal and postnatal sheep. *European Journal of Immunology*, August 1983, Vol. 13, Nº 8, p. 627-635.
117. Rhoads, J.M., Chen, W., Gookin, J., Wu, G.Y., Fu, Q., Bliklager, A.T., Rippe, R.A., Argenzio, R.A., Cance, W.G., Weaber, E.M., Romer, L.H. Arginine stimulates intestinal cell migration through a focal adhesion kinase dependent mechanism. *Gut*, April 2004, Vol. 53, Nº 4, p. 514-522.
118. Rings, E.H., De Boer, P.A., Moorman, A.F., Van Beers, E.H., Dekker, J., Montgomery, R.K., Grand, R.J., Buller, H.A. Lactase gene

- expression during early development of rat small intestine. *Gastroenterology*, October 1992, Vol. 103, Nº 4, p. 1154–1161.
119. Rizvi, A.Z., Wong, M.H. Epithelial stem cells and their niche: There`s no place like home. *Stem Cells*, February 2005, Vol. 23, Nº 2, p. 150-165.
120. Roffler, B., Fäh, A., Sauter, S.N., Hammon, H.M., Gallmann, P., Brem, G., Blum, J.W. Intestinal morphology, epithelial cell proliferation, and absorptive capacity in neonatal calves fed milk-born insulin-like growth factor-I or a colostrum extract. *Journal of Dairy Science*, May 2003, Vol. 86, Nº 5, p.1797-1806.
121. Romanski, K., Peeters, T.L. Bile secretion and motilin and pancreatic polypeptide (PP) release in dogs during infusion of bile acids in the interdigestive period. *Polskie archiwum Weterynaryjne*, 1989, Vol. 29, Nº 1-2, p. 151-166.
122. Rose, F.R., Bayley, K., Keyte, J.W., Chan, W.C., Greenwood, D., Mahida, Y.R. Potential role of epithelial cell-derived histone 1 H1 proteins in innate antimicrobial defense in the human gastrointestinal tract. *Infection and Immunity*, July 1998, Vol. 66, Nº 7, p. 3255-3263.
123. Ross, M.H., Romrell, L.J., Kaye, G.I. *Histologia texto y atlas color*. 2ª Ed. España: Ed. Medica Panamericana. 1992.
124. Roth, K.A., Gordon, J.I. Spatial differentiation of the intestinal epithelium: analysis of enteroendocrine cells containing immunoreactive serotonin, secretin, and substance P in normal and transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Science of USA*, August 1990, Vol. 87, Nº 16, p. 6408-6412.
125. Salmon, H. The mammary gland and neonate mucosal immunity. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, December 1999, Vol. 72, Nº 1, p. 143-155.
126. Salzman, N.H., Chou, M.M., de Jong, H., Lui, L., Porter, E.M., Paterson, Y. Enteric Salmonella infection inhibits Paneth cell antimicrobial peptide expression. *Infection and immunity*, March 2003, Vol. 71, Nº 3, p.1109-1115.
127. Sasaki, N., Yoshihara, T. The effect of motilin on the regulation mechanism of intestinal motility in conscious horses. *The Journal of Veterinary Medical Science*, Vol. 61, Nº 2, p. 167-170.
128. Schaeffer, C., Diab-Assef, M., Plateroti, M., Laurent-Huck, F., Reimund, J.M., Kedinger, M., Foltzer-Jourdainne, C. Cytokine gene expression during postnatal small intestinal development: regulation by glucocorticoids. *Gut*, August 2000, Vol. 47, Nº 2, p. 192–199.
129. Schmidt, G.H., Wilkinson, M.M., Ponder, B.A. Cell migration pathway in the intestinal epithelium: an in situ marker system using mouse aggregation chimeras. *Cell*, February 1985, Vol. 40, nº 2, p. 425–429.
130. Schmidt, G.H., Winton, D.J., Ponder, B.A. Development of the pattern of cell renewal in the crypt-villus unit of chimaeric mouse

- small intestine. *Development*, August 1988, Vol. 103, Nº 4, p. 785–790.
131. Schwarz, S.M., Ling, S.D., Hostetler B, Draper JP, Watkins JB. Lipid composition and membrane fluidity in the small intestine of the developing rabbit. *Gastroenterology*, June 1984, Vol. 86, Nº 6, p. 1544–1551.
  132. Schwarz, S.M., Bostwick, H.E., Danziger, M.D., Newman, L.J., Medow, M.S. Ontogeny of basolateral membrane lipid composition and fluidity in small intestine. *American Journal of Physiology*, July 1989, Vol. 257, Nº 1, Pt. 1, p. G138–G144.
  133. Shaoul, R., Hong, D., Okada, Y., Cutz, E., Marcon, M.A. Lineage development in a patient without goblet, Paneth, and enteroendocrine cells: a clue for intestinal epithelial differentiation. *Pediatric Research*, September 2005, Vol. 58, Nº 3, p. 492–498.
  134. Shekels, L.L., Anway, R.E., Lin, J., Kennedy, M.W., Garside, P., Lawrence, C.E., Ho, S.B. Coordinated Muc2 and Muc3 mucin gene expression in *Trichinella spiralis* infection in wild-type and cytokine-deficient mice. *Digestive Disease and Sciences*, August 2001, Vol. 46, Nº 8, p. 1757–1764.
  135. Shi, J. 2007. Defensins and Paneth cells in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*, October 2007, Vol. 13, Nº 10, p. 1284–1292.
  136. Shibolet, O., Podolsky, D.K. TLRs in the Gut. IV. Negative regulation of Toll-like receptors and intestinal homeostasis: addition by subtraction. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology*, June 2007, Vol. 292, Nº 6, p. 1469–1473.
  137. Shin, S.J., Shin, S.W., Choi, E.J., Lee, D.Y., Ahn, J.M., Yang, M.S., Jang, Y.S., Yoo, H.S. A predictive model for the level of sIgA based on IgG levels following the oral administration of antigens expressed in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Veterinary Sciences*, December 2005, Vol. 6, Nº 4, p. 305–309.
  138. Skrzypek, T., Valverde Piedra, J.L., Skrzypek, H., Kazimierzak, W., Biernat, M., Zabielski, R. Gradual disappearance of vacuolated enterocytes in the small intestine of neonatal piglets. *Journal of Physiology and Pharmacology*, August 2007, Vol. 58, Nº 3, p. 87–95.
  139. Stanger, B.Z., Datar, R., Murtaugh, L.C., Melton, D.A. Direct regulation of intestinal fate by Notch. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, August 2005, Vol. 102, Nº 35, p. 12443–12448.
  140. Stokes, C.R., Bayley, M., Haverson, K., Harris, C., Jones, P., Inman, C., Pie, S., Oswald, I.P., Williams, B.A., Akkermans, A.D.L., Sowa, E., Rothkötter, H-J., Miller, B.G. Postnatal development of intestinal immune system in piglets: implications for the process of weaning. *Animal Research*, 2004, Vol. 53, p. 325–334.



141. Stolzenberg, E.D., Anderson, G.M., Ackermann, M.R., Whitlock, R.H., Zasloff, M. Epithelial antibiotics induced in states of disease *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, August 1997, Vol. 94, Nº 16, p. 8686-8690.
142. Sun, X., Caplan, M.S., Liu, Y., Hsueh, W. Endotoxin-resistant mice are protected from PAF-induced bowel injury and death. Role of TNF, complement activation, and endogenous PAF production. *Digestive and Disease Sciences*, March 1995, Vol. 40, Nº 3, p. 495-502.
143. Sun, R., Chen, X., Yang, V.W. Intestinal-enriched Krüppel-like factor (Krüppel-like factor 5) is a positive regulator of cellular proliferation. *Journal of Biology Chemistry*, March 2001, Vol. 276, Nº 10, p. 6897-6900.
144. Suzuki, K., Meek, B., Doi, Y., Muramatsu, M., Chiba, T., Honjo, T., Fagarasan, S. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, February 2004, Vol. 101, Nº 7, p. 1981-1986.
145. Tang, Y., Swietlicki, E.A., Jiang, S., Buhman, K.K., Davidson, N.O., Burkly, L.C., Levin, M.S., Rubin, D.C. Increased apoptosis and accelerated epithelial migration following inhibition of Hedgehog signaling in adaptive small bowel postresection. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology*, June 2006, Vol. 290, Nº 6, p. 1280-1288.
146. Trahair, J., Robinson, P. The development of the ovine small intestine. *The Anatomical Record*, March 1986, Vol. 214, Nº 3, p. 294-303.
147. Trahair, J., Rodgers, H.F., Cool, J.C., Ford, D.A. Altered intestinal development after jejunal ligation in fetal sheep. *Virchows Archives American Pathological Anatomy and Histopathology*, 1993, Vol. 423, Nº 1, p. 45-50.
148. Trier, J.S., Moxey, P.C. Morphogenesis of the small intestine during fetal development. *Ciba Foundation Symposium*, January 1979, Vol. 70, p. 3-29.
149. Totzauer, I. Development of the Bovine Duodenum with Reference to Enterochromaffin cells. *Journal of Veterinary Medicine*, March 1991, Vol. 20, Nº 1, p. 54-65.
150. Toofanian, F., Targowski, S.P. Morphogenesis of rabbit small intestinal mucosa. *American Journal of Veterinary Research*, December 1982, Vol. 43, Nº 12, p. 2213-2219.
151. Vidrich, A., Buzan, J.M., Cohn, S.M. Intestinal stem cells and mucosal gut development. *Current Opinion Gastroenterology*, November 2003, Vol. 19, Nº 6, p. 583-590.
152. Vieites, J. Análisis de la expresión de genes en la diferenciación de enterocitos y en la enfermedad inflamatoria intestinal. 2002. Tesis de Doctorado. España: Universidad de Granada.



153. Vega, M.A. Sistema inmune intestinal porcino. *Ciencia veterinaria*, 1994, Vol. 6, p. 145-172.
154. Wang, L.C., Nassir, F., Liu, Z.Y., Ling, L., Kuo, F., Crowell, T., Olson, D., Davidson, N.O., Burkly, L.C. Disruption of hedgehog signaling reveals a novel role in intestinal morphogenesis and intestinal-specific lipid metabolism in mice. *Gastroenterology*, February 2002, Vol. 122, Nº 2, p. 469-482.
155. Wang, M.L., Shin, M.E., Knight, P.A., Artis, D., Silberg, D.G., Suh, E., Wu, G.D. Regulation of RELM/FIZZ Isoform Expression by Cdx2 in Response to Innate and Adaptive Immune Stimulation in the Intestine. *American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology*, May 2005, Vol. 288, Nº 5, p. 1074-1083.
156. Werling, D., Jungi, T.W. Toll-like receptors linking innate and adaptative immune response. *Veterinary immunology and immunopathology*, January 2003, Vol. 91, Nº 1, p. 1-12.
157. Wong, W.M., Poulosom, R., Wright, N.A. Trefoil peptides. *Gut*, June 1999, Vol. 44, Nº 6, p. 890-895.
158. Wu, G., Flynn, N.E., Knabe, D.A., Jaeger, L.A. A cortisol surge mediates the enhanced polyamine synthesis in porcine enterocytes during weaning. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, August 2000, Vol. 279, Nº 2, p. 554-559.
159. Yamada, S., Kojima, H., Fujimiya, M., Nakamura, T., Kashiwagi, A., Kikkawa, R. Differentiation of immature enterocytes into enteroendocrine cells by Pdx1 overexpression. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal Liver Physiology*, July 2001, Vol. 281, Nº 1, p. 229-236.
160. Yamauchi, J., Kawai, Y., Yamada, M., Uchikawa, R., Tegoshi, T., Arizono, N. Altered expresión of globet cell-and mucin glycosylation-related genes in the intestinal epithelium during infection with the nematode *Nippostrongylus brasiliense* *Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 2006, Vol. 114, Nº 4, p. 270-278.
161. Yang, Q., Bermingham, N.A., Finegold, M.J., Zoghbi, H.Y. Requirement of Math 1 for secretory cell lineaje commitment in the mouse intestine. *Science*, December 2001, Vol. 294, Nº 5549, p. 2155-2158.
162. Zanetti, M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *Journal of Leukocyte Biology*, January 2004, Vol. 75, Nº 1, p. 39-48.
163. Zhang, W., Li, N., Zhu, W., Shi, Y., Zhang, J., Li, Q., Li, J. Peptide YY induces enterocyte proliferation in a rat model with total enteral nutrition after distal bowel resection. *Pediatric Surgery International*, August 2008, Vol. 24, Nº 8, p. 913-919.

## **REDVET: 2012, Vol. 13 Nº 7**

Recibido 21.06.2011 / Ref. prov. JUN1114B\_RED VET / Aceptado 22.06.2012  
Ref. def. 021206\_RED VET / Publicado: 01.07.2012

Este artículo está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n070712.html>  
concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n070712/071206.pdf>

**REDVET®** Revista Electrónica de Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®.

Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con **Veterinaria.org®** <http://www.veterinaria.org> y con  
**REDVET®**- <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>