

El efecto de la microbiota sobre la fisiología de las barreras hematotisulares

Effect of microbiota on the physiology of blood-tissue barriers

Nohemí García-Esquivel¹, Lorena González-López², Iliana Patricia Vega-Campos³, Ramona Armida Medina-Barragán³, María de Jesús Medina-Sánchez³, Daniela Lizbeth Salas-Medina³, Ana Beatriz Montero-Castillo³, María Elena Rivera-Pérez⁴, Wendy Guadalupe Lomelí-Miramontes⁵ y Pablo Benito Bautista-García^{6*}

Resumen

Las uniones estrechas (UE) son estructuras altamente complejas que se localizan en la porción más apical de la membrana basolateral y están compuestas por una serie de proteínas, como claudinas, ocludinas y proteínas de la familia ZO. Las UE restringen el paso de sustancias potencialmente dañinas o microorganismos a lo largo del espacio paracelular, y participan de manera importante en procesos de mecanotransducción y señalización intercelular. Aunque la ultraestructura de las UE les permiten funcionar como una barrera en varios tejidos, como en la barrera hematoencefálica y la barrera hematotesticular, estas son propensas a cambios en su composición, lo cual podría disminuir sus características de permeabilidad. En este sentido, se ha demostrado que ciertos microorganismos enteropatógenos son capaces de desensamblar o modificar las propiedades de permeabilidad de las UE en las barreras hematotisulares. En particular, se ha estudiado cómo la microbiota contribuye a la formación, la función y el mantenimiento de las UE en varios nichos inmunitariamente privilegiados, tales como el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso central y los testículos. Por lo tanto, resulta primordial comprender los mecanismos fisiológicos por los cuales la microbiota puede modificar la función de las barreras hematotisulares, con el objetivo de diseñar nuevas estrategias terapéuticas que mejoren los efectos dañinos de varias enfermedades sobre nichos inmunitariamente privilegiados en el humano.

Palabras clave: Microbiota; Uniones Estrechas; Ácidos Grasos Volátiles

Abstract

Tight-junctions (TJ) are a highly complex structure located in the most apical portion of the basolateral membrane, composed of series of proteins, such as claudins, occludins and proteins of the ZO family. TJ restrict the passage of potentially harmful substances or microorganisms through paracellular space and participate importantly in the mechanotransduction and intercellular signaling processes. Although the complex structure of TJ, allow them function as barrier in various tissues, such as brain-blood-barrier and testicular-blood-barrier, these barriers are prone to changes decreasing its permeability features. The contribution of microbiota in the formation, function and maintenance of TJ in various immunologically privileged niches, such as gastrointestinal tract, central nervous system and testicles have been recently studied. Nevertheless, it has been demonstrated that certain pathogenic microorganisms are able to disassemble or modify the permeability of TJ in blood-tissue barrier. Thereby, it is central to understand the physiological mechanisms of how microbiota could modify the function of epithelial blood barriers in order to design new therapeutic strategies to ameliorate harmful effects of many human diseases.

Keywords: Microbiota; Tight Junctions; Fatty Acids, Volatile

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Iztacala, Facultad de Medicina, Departamento de Enseñanza, Tlalnepantla de Baz, Estado de México; ²Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Ciudad Universitaria, Facultad de Medicina, Departamento de Microbiología, Ciudad de México; ³Universidad Autónoma de Nayarit, Escuela de Enfermería, Departamento de Docencia e Investigación, Tepic, Nayarit; ⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 1 Luis Ernesto Miramontes Cárdenas, Departamento de Enseñanza, Tepic, Nayarit; ⁵Universidad Vizcaya de las Américas, Campus Tepic, Escuela de Enfermería, Departamento de Enseñanza, Tepic, Nayarit; ⁶Universidad La Salle, Campus Santa Teresa, Escuela de Altos Estudios en Salud, Departamento de Fisioterapia-Enfermería, Ciudad de México. México

Correspondencia:

*Pablo Benito Bautista-García

E-mail: pablobautista1973@hotmail.com

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 20/05/2019

Fecha de aceptación: 05/05/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000074

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(4):486-493

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

Introducción

El tracto gastrointestinal despliega diferentes funciones para digerir y absorber los nutrientes presentes en los alimentos. Debido a su disposición anatómica y su conexión directa con el medio externo, se encuentra expuesto a una gran variedad de microorganismos que incluyen bacterias, hongos, parásitos y virus. Por lo tanto, el tubo digestivo debe poseer propiedades de barrera selectiva, las cuales previenen la translocación de antígenos y microorganismos potencialmente dañinos al interior del organismo, y al mismo tiempo producen un microambiente adecuado para la reproducción y el mantenimiento de los microorganismos comensales que habitan a lo largo del tracto gastrointestinal. El humano promedio alberga cerca de 10^{14} bacterias de aproximadamente 500 especies diferentes. Sin embargo, este número varía dependiendo de la localización anatómica; por ejemplo, el contenido de bacterias en el área del píloro es relativamente bajo debido al ácido gástrico, con cerca de 1000 bacterias/ml, a diferencia de otras porciones del tubo digestivo, como el duodeno proximal, en donde se han reportado 10^4 bacterias/ml, o el íleon terminal, que puede contener hasta 10^7 bacterias/ml. Además, la población de microorganismos en el colon aumenta de manera logarítmica hasta alcanzar 10^{11} bacterias/ml, lo que representa una masa biológica de 300-600 g de peso, que es más del 95% de la microbiota total del hospedero.^{1,2} Por otra parte, se ha descrito la existencia de vías de intercomunicación entre el epitelio intestinal y la microbiota, las cuales afectan de manera sustancial las propiedades de la barrera del tracto gastrointestinal, el metabolismo celular, la síntesis de oligoelementos, la inmunotolerancia y la resistencia a las infecciones.^{3,4}

Estructura del complejo de unión

Las UE son estructuras complejas que están formadas por más de 50 proteínas que se localizan en la porción más apical de la membrana basolateral. Estas proteínas forman estructuras filamentosas que atraviesan la membrana plasmática interactuando con la célula adyacente. Las UE están constituidas por dos grupos principales de proteínas: las que cruzan la membrana plasmática (proteínas integrales) y las que se localizan en un lado de la membrana plasmática (proteínas periféricas). Entre las proteínas integrales pueden distinguirse dos subgrupos principales: en el primero están las proteínas que cruzan la membrana

plasmática en cuatro ocasiones, caracterizadas como tetraspaninas, las cuales incluyen a las claudinas y ocludinas; en el otro subgrupo se encuentran aquellas proteínas que solo atraviesan la membrana plasmática en una ocasión, caracterizadas como monospaninas, y que incluyen la molécula de adhesión intercelular. En contraste, las proteínas periféricas o de andamiaje están representadas por la familia de la *zonula occludens* (ZO), que incluye las ZO 1, 2 y 3. Desde un punto de vista estructural, las ocludinas y las claudinas interactúan con el citoesqueleto a través de su asociación con ZO 1, 2 o 3, facilitando así la estabilidad de la UE. Una vez integradas, las proteínas de las UE regulan la adhesión célula-célula y sellan el espacio paracelular entre las dos células epiteliales, lo que permite el paso selectivo de varias moléculas de la parte apical a la basolateral de la célula^{5,6,7} (Fig. 1).

Funciones de barrera del tracto gastrointestinal

El tracto gastrointestinal consta de una monocapa de células epiteliales que delimitan la luz intestinal de la lámina propia adyacente. Esta monocapa posee diferentes tipos celulares, entre los que se encuentran los enterocitos, mismos que se encargan de la absorción de nutrientes de la dieta; las células de Goblet, que son las encargadas de la secreción que recubre la mucosa intestinal para disminuir el daño causado por elementos externos; y las células de Paneth, involucradas en la defensa y la protección del tracto gastrointestinal mediante la secreción de varias enzimas, como las lisozimas, la fosfolipasa A2 secretora y las defensinas⁸. Estas células están firmemente adheridas entre sí por una estructura especializada, que se localiza en la porción más apical de la membrana basolateral, caracterizada como UE y que es parte del complejo de unión, compuesto por la UE, las uniones *gap* (UG), las uniones adherentes (UA) y los desmosomas. Con respecto a su distribución espacial, tanto los desmosomas como las UG se encuentran en la porción inferior de la cara basolateral, y su función es la de regular los procesos de adhesión célula-célula, y la comunicación intracelular, respectivamente. En contraste, las UA y las UE están localizadas en la cara más apical de la membrana celular, y están involucradas en los procesos de adhesión intercelular y la regulación de vías de señalización intracelulares. Estas estructuras son esenciales para mantener la integridad de la barrera intestinal^{9,10} (Fig. 2).

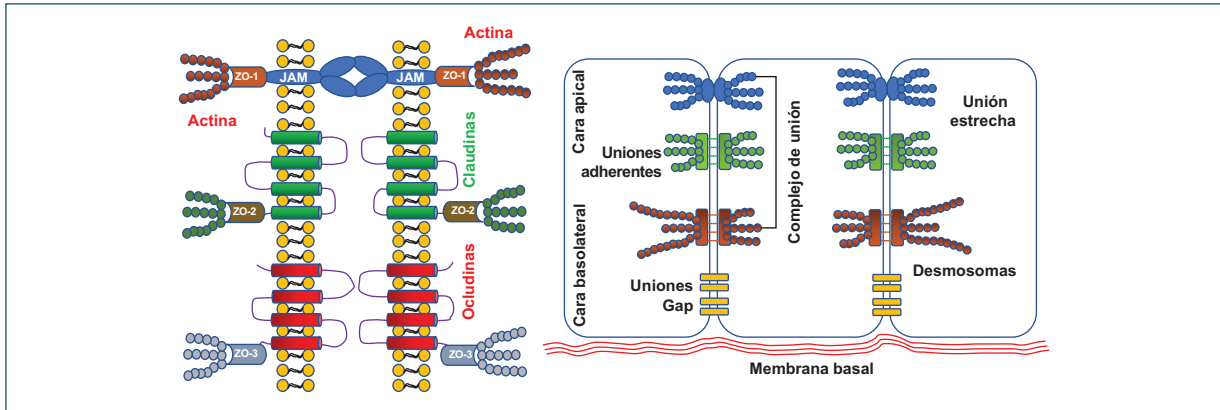


Figura 1. Estructura de la unión estrecha y del complejo de unión.

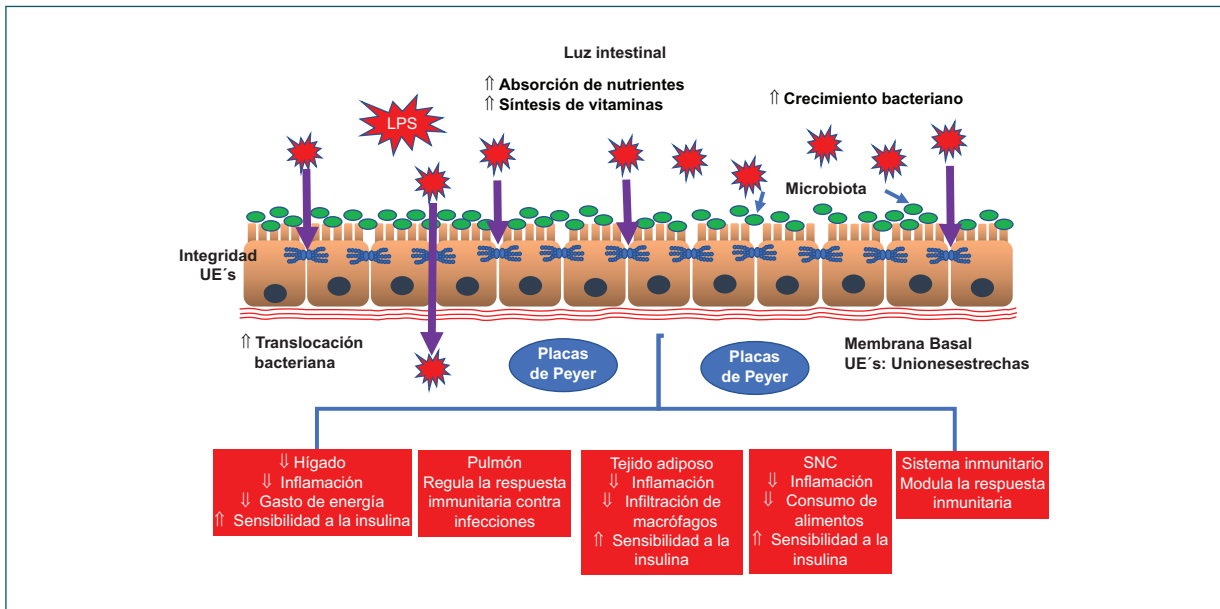


Figura 2. Efectos fisiológicos regulados por la microbiota. SNC: sistema nervioso central.

Sin embargo, a pesar de que el epitelio intestinal muestra una serie de mecanismos que conservan la integridad de la barrera y mantienen una relación simbiótica entre la microbiota y el sistema inmunitario del hospedero, estos mecanismos pueden ser afectados por el desequilibrio de la microbiota, como resultado de malos hábitos alimenticios, enfermedades crónicas, diabetes, obesidad, etc.¹¹ Debido a la importancia de estas relaciones, en el presente trabajo discutiremos los conocimientos actuales sobre la microbiota intestinal y su papel en la formación, la función y la integridad de las diferentes barreras epiteliales.

Efectos fisiológicos mediados por la microbiota

Dentro del tracto gastrointestinal se han descrito dos poblaciones de microorganismos: *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, con variaciones en sus proporciones desde el esófago hasta el recto. Por ejemplo, las porciones altas del tracto gastrointestinal son relativamente escasas en microbiota; sin embargo, el género *Streptococcus* parece ser el dominante en el esófago distal, el duodeno y el yeyuno, mientras que *Helicobacter* es el género dominante en el estómago, y finalmente los *phyla* que predominantemente habitan el intestino

grueso son *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Es el intestino grueso donde la microbiota muestra su densidad más alta y desarrolla parte de sus beneficios funcionales, como inhibir el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos, ayudar al desarrollo adecuado del sistema inmunitario y promover la absorción de nutrientes y la síntesis de vitaminas.¹²

No obstante, los efectos de la microbiota no solo están restringidos al ambiente local, sino que también influyen en el funcionamiento normal de otros órganos distantes, como los pulmones, regulando la respuesta inmunitaria a las infecciones virales;¹³ el sistema nervioso central, donde puede afectar el comportamiento al reducir la conectividad sináptica entre las neuronas;¹⁴ y el hígado, donde puede modular el metabolismo al reducir el gasto de energía y promover la adiposidad.¹⁵ Sin embargo, uno de los aspectos biológicos más importantes regulados por la microbiota es la capacidad de influir en la formación, la permeabilidad y el transporte vectorial de solutos, no solo de la barrera intestinal, sino de prácticamente todas las barreras epiteliales que delimitan de manera espacial la sangre de los tejidos circundantes. En las siguientes secciones mencionaremos los efectos de la microbiota sobre las barreras hematotisulares y su trascendencia fisiológica.

Efecto de la microbiota en el epitelio intestinal

En la figura 1 se muestra la estructura de las UE, que constan de proteínas transmembrana y de anclaje. Estas proteínas están asociadas entre ellas y el citoesqueleto, formando una estructura muy compleja con diferentes propiedades de permeabilidad, dependiendo de las proteínas que se encuentren en el complejo. Así, la integridad de las UE depende de manera directa en la expresión y la distribución de estas proteínas.

Efectos de la microbiota sobre las proteínas de las uniones estrechas en la barrera intestinal

A pesar de que en varios estudios se han observado efectos positivos sobre la integridad de la barrera intestinal secundarios a la administración de probióticos, los mecanismos involucrados en dicho efecto no se comprenden en su totalidad. Los primeros indicios estuvieron relacionados con los estudios en cultivos celulares, en los que una cepa de *Escherichia coli* aislada de heces de humanos y usada ampliamente

como probiótico (*E. coli* Nissle 1917) produjo un aumento en la expresión de ZO 2. Además, la microbiota también indujo la redistribución de ZO 2 del citoplasma a las UE.¹⁶ En otro estudio realizado en monocapas de células humanas derivadas de colon, las cuales fueron tratadas con metabolitos secretados por *Bifidobacterium infantis* Y1, estas produjeron un aumento en la expresión de ZO 1 y claudina 2, y simultáneamente una disminución en la síntesis de ocludina, mostrando que los productos derivados de la microbiota son capaces de modificar los patrones de expresión de las proteínas en las UE, promoviendo cambios en las propiedades de permeabilidad de la barrera epitelial.¹⁷ Además, se ha observado que diferentes cepas de microorganismos residentes en el intestino pueden modificar el grado de expresión del ARNm de varias proteínas que se encuentran en las UE. Por ejemplo, en cultivos celulares derivados de colon humano, la administración de probióticos (*Lactobacillus plantarum* MB452) resultó en un incremento en el ARNm de ocludina y cingulina,¹⁸ así como en un aumento de la expresión de ZO 1 y de ocludina en el duodeno de sujetos sanos. Dichos cambios en la abundancia de las proteínas de las UE pueden estar relacionados con la disminución en la cantidad de ARNm de tubulina, así como con modificaciones en diferentes unidades del proteasoma, lo que podría retrasar la degradación de proteínas y el desensamblado de las proteínas de UE.¹⁹ Más aún, se ha demostrado que algunos probióticos y microorganismos que integran la microbiota del hospedero son capaces de prevenir y revertir los efectos adversos sobre el grado de expresión de las proteínas de las UE producidos después de la colonización por patógenos enteroinvasivos. En este sentido, el cultivo simultáneo de cepas enteroinvasivas de *E. coli* (EIEC O124: NM) con cepas de *L. plantarum* (CGMCC No. 1258) previno la pérdida de expresión y la distribución incorrecta de las proteínas asociadas a la UE, así como cambios en la resistencia transepitelial (RETT: resistencia eléctrica transepitelial/transendotelial), que es un parámetro útil para evaluar cambios en la permeabilidad epitelial.²⁰

Aunque la microbiota puede inducir cambios en el patrón de expresión de las proteínas que integran la UE, también se ha demostrado que es capaz de utilizar las mismas vías de señalización para regular la distribución de las proteínas de la UE en las células epiteliales. Estas vías de señalización incluyen a la familia de las Rho GTPasas, PKC y MAPK,^{21,22} que pueden modificar la estructura de las UE fosforilando diferentes dominios importantes para su integridad.

Además, en cultivos derivados de células de colon humanas cultivadas con cepas enteropatógenas de *E. coli*, la exposición de factores solubles producidos por la cepa *E. coli* Nissle 1917 redujo las propiedades de permeabilidad en el epitelio intestinal al regular de manera positiva la expresión de proteínas de las UE,²³ remarcando así el efecto de la microbiota intestinal comensal sobre las funciones normales del tracto gastrointestinal.

Sin embargo, el papel de la microbiota no solo se limita a la formación, la conservación y la integridad de la barrera intestinal. Desde esta perspectiva, varios estudios han evaluado su efecto en el desarrollo y en la función normal de otras barreras hematotisulares en el organismo, como la barrera hematoencefálica (BHE) y la barrera hematotesticular (BHT).

Efecto de la microbiota sobre la barrera hematoencefálica

La BHE es una estructura formada por células endoteliales especializadas, cuya función es evitar el paso de sustancias y microorganismos potencialmente dañinos al sistema nervioso central. La BHE también actúa como una interfaz que limita anatómicamente al parénquima cerebral de la sangre.²⁴

Las funciones de barrera que ejerce la BHE se llevan a cabo como resultado de la existencia de las UE localizadas entre las células endoteliales. Estas estructuras están constituidas por series de proteínas idénticas a aquellas que se encuentran en otras barreras epiteliales, que incluyen claudinas, tricelulinas, ocludinas y proteínas de la familia ZO.²⁵ Sin embargo, esta estructura es propensa a modificar su propia estructura a causa de efectos dañinos, como lo son las infecciones bacterianas, que cambian de manera importante las propiedades de permeabilidad de esta estructura modificando los patrones de expresión y localización de las proteínas que integran la BHE.²⁶ Por el contrario, a pesar de los efectos dañinos producidos por cepas patógenas sobre las proteínas de las UE en la BHE, se ha demostrado que la microbiota es capaz de mantener la integridad de esta barrera, incluso si los mecanismos involucrados en dicho efecto no se entienden por completo. En este aspecto, un estudio que usó dos tipos de poblaciones de ratones halló que los ratones no expuestos a microorganismos durante la vida extrauterina mostraron una disminución en el grado de expresión de ocludina y de claudina-5, sin cambios en la densidad de células endoteliales y pericitos. Sin embargo, cuando estos ratones fueron colonizados por

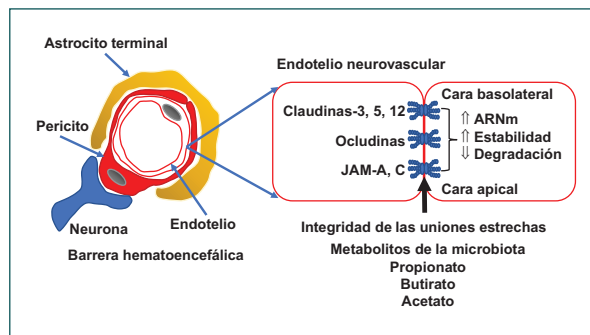


Figura 3. Efectos fisiológicos de los metabolitos de la microbiota sobre la barrera hematoencefálica.

microbiota no patógena, fueron capaces de restaurar la estructura y la función de la BHE.²⁷ Estos datos sugieren fuertemente que la microbiota residente dentro del tracto gastrointestinal puede generar metabolitos capaces de modificar de manera significativa la estructura y la función de las UE en sitios tan distantes como la BHE.

Aunque aún no se ha dilucidado el mecanismo por el que la microbiota promueve la integridad de las UE en diferentes barreras hematotisulares, se ha propuesto que algunos ácidos grasos de cadena corta producidos por la fermentación microbiana de los principales hidratos de carbono no digeridos de la dieta, específicamente almidones resistentes y fibra dietética, como el propionato, el butirato y el acetato, pueden modificar la estructura de las UE dentro de la BHE por los mecanismos mencionados en la última sección²⁸ (Fig 3).

Efecto de la microbiota en la barrera hematotesticular

La BHT separa anatómicamente dos contextos celularmente diferentes: aísla a las células germinativas (espermatogónicas) del sistema inmunitario y, al mismo tiempo, establece un microambiente celular propicio para la espermatogénesis. Esta barrera, al contrario de lo que sucede en el epitelio intestinal, está localizada en la cara basal de las células de Sertoli y está formada por ocludina, claudinas y moléculas de adhesión al complejo de unión que están asociadas con el citoesqueleto por proteínas de la familia ZO (SUN 1, ZO 2 y 3). La importancia de esta barrera anatómica reside en su capacidad de restringir completamente el transporte de sustancias en el epitelio seminífero. Sin embargo, la BHT está relacionada con otras funciones

vitales para la espermatogénesis, evitando la generación de una respuesta inmunitaria inadecuada dirigida contra la espermatogonia presente durante la primera fase del desarrollo testicular, misma que se logra evitando el contacto entre las células germinales altamente inmunógenas y el sistema inmunitario.^{29,30} Sin embargo, se ha estudiado el papel de la microbiota en la formación de la BHT en ratones, y los animales expuestos a un ambiente libre de patógenos muestran una disminución significativa en los grados de expresión de ocludina, ZO 2 y E-cadherina, que resulta en un aumento de la permeabilidad de la BHT, y por el contrario, cuando los ratones desarrollados en un ambiente libre de patógenos fueron colonizados por *Clostridium tyrobutyricum* se restablecieron las propiedades de barrera y los grados de expresión de las proteínas que forman las UE dentro de la BHT. Estos estudios muestran que la microbiota y sus productos participan en el establecimiento y el funcionamiento correcto de la BHT durante el desarrollo testicular³¹ (Fig. 4).

Efecto de la fibra sobre el metabolismo de la microbiota intestinal y su relación con la estructura y la función de las uniones estrechas

Debido a las características fisicoquímicas, la fibra ingerida en la dieta se ha clasificado de acuerdo con su solubilidad. En particular, la fibra insoluble, como la celulosa, la hemicelulosa y otros polifenoles, mejora la formación y el tránsito intestinal de las heces; sin embargo, es procesada de manera limitada por la microbiota residente del colon. Por el contrario, la fibra soluble incluye pectinas, resinas, algunas hemicelulosas y polisacáridos no almidones, que son compuestos muy hidratados que forman geles en el tracto digestivo, y esta característica induce la disminución de la motilidad intestinal y una reducción significativa en la absorción de los nutrientes que están contenidos en la dieta; sin embargo, el efecto más importante está relacionado con el alcance de las fibras solubles al colon. Este tipo de fibras experimenta un proceso de fermentación por la microbiota residente, lo que genera, entre otros, principalmente tres tipos de ácidos grasos de cadena corta: acetato, propionato y butirato, que después serán usados para la producción de energía por los colonocitos.^{32,33}

En este sentido, los ácidos grasos de cadena corta generados por la microbiota también pueden participar en procesos relacionados con la integridad de las UE

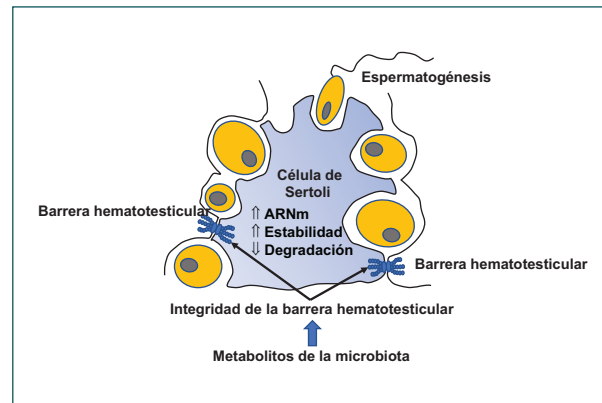


Figura 4. Efectos fisiológicos de los metabolitos de la microbiota sobre la barrera hematotesticular.

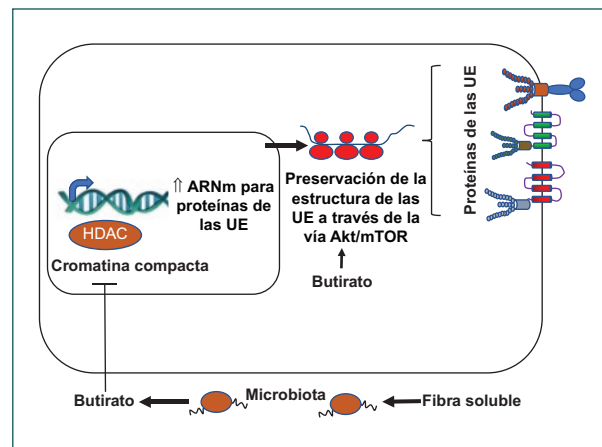


Figura 5. Integridad de las uniones estrechas (UE) inducida por el butirato. HDAC: desacetilasas de histonas.

en varias barreras hematotisulares. Previamente se demostró que altas concentraciones de butirato, generadas por la microbiota residente, son capaces de inhibir la actividad de las histonas desacetilasas,³⁴ lo que podría promover la apertura del ADN en regiones que codifican proteínas de la UE. Esto puede aumentar los grados de expresión de las proteínas de la UE, conservando las propiedades de barrera en varios tejidos (Fig. 5).

Por otra parte, Yan y Ajuwon³⁵ demostraron en cultivos de células epiteliales porcinas que tanto la pérdida de integridad de la barrera epitelial como la disminución del ARNm de las claudinas 3 y 4 se revirtieron con el tratamiento con butirato, de manera dosis dependiente de la dosis. Además, la administración de butirato también pudo evitar la inhibición de Akt y la fosforilación de 4E-BP1 inducidas por lipopolisacáridos, lo que

indica que el butirato puede facilitar la expresión de proteínas de la UE a través de un mecanismo mediado por la vía de señalización Akt/mTOR. Los datos antes mencionados demuestran la importancia de la microbiota y de sus metabolitos para mantener la integridad y la función de las barreras epiteliales.

Conclusiones

Uno de los procesos fisiológicos que tienen como objetivo mantener la homeostasis dentro de los organismos es el de separar varios contextos celulares, dado que varias sustancias y microorganismos que son potencialmente dañinos para los humanos deben excluirse. De esta manera, las barreras hematotísulas, como la BHE, la barrera intestinal y la BHT, desempeñan un papel importante en la conservación de un microambiente libre de patógenos.

Diversos estudios han demostrado que varios microorganismos enteropatógenos dentro del tracto gastrointestinal son capaces de modificar las estructuras de las UE en varias barreras hematotísulas. Lo anterior aumenta las características de permeabilidad para diversas sustancias, como antígenos, patógenos y citocinas, que pueden aumentar la aparición o agravar los procesos proinflamatorios; tal es el caso de aquellos que se encuentran en patologías como la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, alteraciones en la fertilidad en el sexo masculino y algunas enfermedades del sistema nervioso central.

Recientemente se ha reconocido que la microbiota intestinal tiene un papel fundamental en la homeostasis gastrointestinal, incluyendo el desarrollo, la formación, la estabilidad y la operación de las UE. En este sentido, estudios experimentales en animales han demostrado que el desarrollo de estos en ambientes libres de patógenos induce cambios en la expresión y en la localización de las proteínas que conforman las UE, lo que facilita su desensamblado o alteran su conformación correcta, aumentando su permeabilidad. Por el contrario, si los animales recibían cepas comensales se prevenían estos efectos deletéreos.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado ninguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(9):821-34. doi: 10.1080/17474124.2017.1343143
2. Hooper LV, Gordon GI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* 2001;292:1115-8.
3. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol.* 2017;18(1):2. doi: 10.1186/s12865-016-0187
4. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
5. Van Itallie CM, Anderson JM. Architecture of tight junctions and principles of molecular composition. *Semin Cell Dev Biol.* 2014;36:157-65. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.08.011
6. Shen L. Tight junctions on the move: molecular mechanisms for epithelial barrier regulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1258:9-18. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06613.x
7. González-Mariscal L, Betanzos A, Nava P, Jaramillo BE. Tight junction proteins. *Prog Biophys Mol Biol.* 2003;81(1):1-44.
8. Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Grundy D. Gastrointestinal physiology and function. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:1-16. doi: 10.1007/164_2016_118
9. Hand TW, Vujkovic-Cvijin I, Ridaura IC, Belkaid Y. Linking the microbiota, chronic disease, and the immune system. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(12):831-43. doi: 10.1016/j.TEM. 2016.08.003
10. Buckley A, Turner JR. Cell biology of tight junction barrier regulation and mucosal disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(1):a029314. doi: 10.1101/cshperspect.a029314
11. Takiishi T, Fenero CIM, Camera US. Intestinal barrier and gut microbiota: shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 2017;5(4):e1373208. doi: 10.1080/21688370.2017.1373208
12. Shortt C, Hasselwander O, Meynier A, Nauta A, Fernández-Noriega E, Putz P, et al. Systematic review of the effects of the intestinal microbiota on selected nutrients and non-nutrients. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):25-49. doi: 10.1007/s00394-017-1546-4
13. He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J. Gut-lung axis: the microbial contributions and clinical implications. *Cry Rev Microbiol.* 2017;43(1):81-95. doi: 10.1080/1040841X.2016.1176988

14. Quigley EMM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(12):94.
15. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1-24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8
16. Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKC ζ redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol.* 2007;9:804-16.
17. Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, Diederichs B, Dmytrash A, Backer J, et al. Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium* children enhance epithelial cell barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;295:G1025-34.
18. Anderson RC, Cookson AL, McNabb WC, Park Z, McCann MJ, Kelly WJ, et al. *Lactobacillus plantarum* MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *BMC Microbiol.* 2010;10:316. doi: doi.org/10.1186/1471-2180-10-316
19. Karczewski J, Troost FJ, Konings I, Covers J, Kleerebezem M, Brummer RJ, et al. Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects on the epithelial barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298:G851-9.
20. Qin H, Zhang Z, Hang X, Jiang Y. *L. plantarum* prevents enteroinvasive *Escherichia coli*-induced tight junction proteins changes in intestinal epithelial cells. *BMC Microbiol.* 2009;9:63.
21. Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, Govere G, Vinuesa CG, Mebius RE, et al. Dietary fiber and bacterial SCFA enhance oral tolerance and protect against food allergy through diverse cellular pathways. *Cell Rep.* 2016;15(12):2809-24. doi: 10.1016/j.celrep.2016.05.047
22. Llewellyn A, Foey A. Probiotic modulation of innate cell pathogen sensing and signaling events. *Nutrients.* 2017;9(10):1156. doi: 10.3390/nu9101156
23. Álvarez CS, Bay J, Bosch M, Giménez R, Baldomà L. Outer membrane vesicles and soluble factors released by probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 and commensal ECOR63 enhance barrier function by regulating expression of tight junction proteins in intestinal epithelial cells. *Front Microbiol.* 2016;7:1981. doi: 10.3389/fmicb.2016.01981
24. Keane J, Campbell M. The dynamic blood-brain barrier. *FEBS J.* 2015;282:4067-79.
25. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(1):a020412. doi: 10.1101/cshperspect.a020412
26. Coureuil M, Lécuyer H, Bourdoulous S, Nassif X. A journey into the brain: insight into how bacterial pathogens cross blood-brain barriers. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(3):149-59. doi: 10.1038/nrmicro.2016.178
27. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014;6(263):263ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.3009759
28. Logsdon AF, Erickson MA, Rhea EM, Salameh TS, Banks WA. Gut reactions: how the blood-brain barrier connects the microbiome and the brain. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018;243(2):159-65. doi: 10.1177/1535370217743766
29. Wen Q, Tang EI, Gao Y, Jesus TT, Chu DS, Lee WM, et al. Signaling pathways regulating blood-tissue barriers — lesson from the testis. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2018;1860(1):141-53. doi: 10.1016/j.bbamem.2017.04.020
30. Curmudgeon DD, Cheng CY. The mammalian blood-testis barrier: its biology and regulation. *Endocr Rev.* 2015;36(5):564-91. doi: 10.1210/er.2014-1101
31. Al-Asmakh M, Stukenborg JB, Reda A, Anuar F, Strand ML, Hedin L, et al. The gut microbiota and developmental programming of the testis in mice. *PLoS One.* 2014;9(8):e103809. doi: 10.1371/journal.pone.0103809
32. Sánchez-Almaraz R, Martín-Fuentes M, Palma-Milla S, López-Plaza B, Bermejo-López LM, Gómez-Candela C. Fiber-type indication among different pathologies. *Nutr Hosp.* 2015;31(6):2372-83. doi: 10.3305/NH.2015.31.6.9023
33. Fuller S, Beck E, Salman H, Tapsell L. New horizons for the study of dietary fiber and health: a review. *Plant Foods Hum Nutr.* 2016;71(1):1-12. doi: 10.1007/s11130-016-0529-6
34. Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, Ichimura A, Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients.* 2015;7(4):2839-49. doi: 10.3390/nu7042839
35. Yan H, Ajuwon KM. Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the Act signaling pathway. *PLoS One.* 2017;12(6):0179586. doi: 10.1371/journal.pone.0179586

Cómo citar este artículo:

García-Esquivel N, González-López L, Vega-Campos IP, Medina-Barragán RA, Medina-Sánchez MJ, Salas-Medina DL *et al.* El efecto de la microbiota sobre la fisiología de las barreras hematotisu-lares. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(4):486-493.