

Función de barrera intestinal: alteración e implicancias en las enfermedades inflamatorias intestinales

Intestinal barrier function: alteration and implications in inflammatory bowel diseases

Título abreviado: Regulación de la barrera intestinal

Laura Lis Ricardi^a, Felipe Zecchinati^a, Maite Rocío Arana^a, Silvina Stella Maris Villanueva^a

^a Instituto de Fisiología Experimental (IFISE-CONICET)-Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas-Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.

Autor por correspondencia:

Silvina Stella Maris Villanueva — villanueva@ifise-conicet.gov.ar

Conflicto de intereses: no presenta

Resumen

La barrera intestinal cumple un rol importante en la defensa contra toxinas, xenobióticos y moléculas potencialmente dañinas, al tiempo que permite la absorción de nutrientes, electrolitos y agua. Estas funciones son llevadas a cabo por células epiteliales especializadas, en las cuales la permeabilidad selectiva se logra a través de dos vías: paracelular y transcelular. La primera comprende el ingreso de moléculas a través del espacio entre las células, mientras que la vía transcelular implica el movimiento de moléculas a través de las membranas celulares y está mediado por transportadores transmembrana apicales y basolaterales. La desregulación de estas vías está implicada en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

En esta revisión se describen los avances en el conocimiento de los componentes de la barrera intestinal, su regulación y su implicancia en las enfermedades inflamatorias intestinales. Esto es de gran relevancia para comprender los mecanismos involucrados en la fisiopatología y para el desarrollo de futuras terapias para estas afecciones.

Palabras clave: Barrera Intestinal; regulación; implicancias; Enfermedades Inflamatorias Intestinales

Abstract

The intestinal barrier plays an important role in defending against toxins, xenobiotics and potentially harmful molecules, while allowing the absorption of nutrients, electrolytes and water. These functions are carried out by specialized epithelial cells, in which selective permeability is achieved through two pathways: paracellular and transcellular. The first involves the entry of molecules through the space between cells, while the transcellular pathway involves the movement of molecules across cell membranes and is mediated by apical and basolateral transmembrane transporters. Deregulation of these pathways is implicated in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases, including Crohn's disease and ulcerative colitis.

This review describes the advances in understanding the components of the intestinal barrier,

Cita sugerida: Villanueva, S., Ricardi, L. L., Zecchinati, F., & Arana, M. R. (2025). Función de barrera intestinal: Alteración e implicancias en las enfermedades inflamatorias intestinales. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.119>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.119

their regulation, and their implications in inflammatory bowel diseases. This is highly relevant for understanding the mechanisms involved in the pathophysiology and for the development of future therapies for these conditions.

Key words: Intestinal barrier; regulation; implications; Inflammatory Bowel Disease

1. Barrera intestinal

El epitelio intestinal es la interfaz más grande del cuerpo con el ambiente externo. Actúa como una barrera protectora, desempeñando un papel en la defensa contra la absorción de moléculas dañinas, como toxinas y xenobióticos, y permite al mismo tiempo la permeabilidad selectiva para la absorción de nutrientes, electrolitos y agua (1). Para llevar a cabo estas funciones, el epitelio presenta una capa unicelular compuesta por diferentes subtipos de células epiteliales intestinales especializadas, incluidas las células absorbentes (enterocitos), las células caliciformes, las células enteroendocrinas, las células de Paneth, las células M, las células en copa y las células en penacho, todas las cuales se diferencian a partir de las células madre epiteliales (2). La permeabilidad selectiva está determinada por estas células a través de dos vías: la vía paracelular y la vía transcelular (Figura 1).

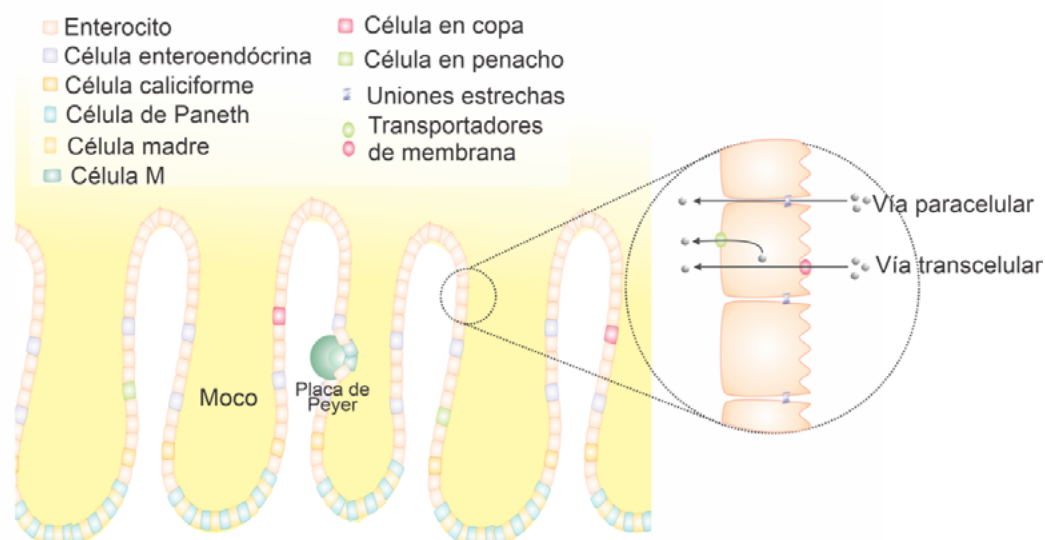


Figura 1. Representación esquemática de la barrera intestinal, los diferentes tipos de células que la componen y las vías paracelular y transcelular.

1.1. Vía paracelular

La vía paracelular es el paso a través del espacio entre las células epiteliales. A través de las células intestinales, las moléculas se mueven pasivamente a favor de un gradiente de concentración. Este gradiente puede ser establecido por proteínas transportadoras dentro de las células, o por factores externos como los solutos que ingerimos en el tracto digestivo (3). La vía paracelular está regulada por complejos de unión localizados en las membranas apical-laterales y a lo largo de la membrana lateral de las células epiteliales intestinales, que están compuestos por uniones estrechas (TJs), uniones adherentes (AJs) y desmosomas (3). Aunque las AJs y los desmosomas intervienen en la comunicación intercelular y mantienen las células epiteliales unidas por fuertes enlaces adhesivos, no determinan la permeabilidad paracelular (4). Las TJs, por otro lado, determinan la selectividad paracelular actuando como un poro para la permeación de iones, solutos y agua; mientras que también funcionan como una barrera para compuestos dañinos (4).

1.1.1. Características y mecanismos de regulación de las TJs

Las TJs están formadas por casi 40 proteínas diferentes, incluyendo cuatro proteínas transmembrana: tricelulina, claudinas, ocludinas y moléculas de adhesión de la unión (JAMs) (4), así como proteínas citoplasmáticas que cumplen roles en andamiaje, unión al citoesqueleto, polaridad celular, señalización y tráfico de vesículas (3). Estas proteínas transmembrana están involucradas en la barrera selectiva a través de los dominios extracelulares, que se conectan con células adyacentes mediante interacciones homofilicas y heterofilicas. Los dominios intracelulares, por otro lado, juegan un papel en el anclaje de estas proteínas al anillo perifuncional de actomiosina, a través de interacciones con proteínas de andamiaje citosólicas, como la zonula occludens (ZO) (4).

Tricelulina

La tricelulina es una proteína transmembrana de aproximadamente 64 kilodaltons (kDa), con un bucle intracelular, dos bucles extracelulares, y dominios citoplasmáticos C-terminal y N-terminal que, junto con la ocludina, pertenece al grupo de proteínas del dominio MARVEL (proteínas relacionadas con el tráfico de vesículas y la unión a la membrana) (5). La tricelulina se localiza tanto en las uniones tricelulares como bicelulares, donde regula la barrera de las TJ epiteliales de manera diferencial. Algunos estudios sugieren que la tricelulina forma una barrera efectiva contra macromoléculas en las uniones tricelulares y contra todos los solutos en las uniones bicelulares (4). La tricelulina parece ser regulada por fosforilación, como una modificación postraducciona (5).

Claudinas

Las claudinas (20–27 kDa) son proteínas de membrana que poseen cuatro dominios transmembrana, un bucle intracelular, dos bucles extracelulares, y dominios citoplasmáticos C-terminal y N-terminal. Todas las claudinas (excepto la claudina-12) terminan en motivos de unión a PDZ, los cuales interactúan con dominios PDZ en las proteínas de andamiaje citoplasmático ZO-1, -2 y -3; proteína de múltiples dominios PDZ 1 (MUPPI), proteína asociada a la unión estrecha de Pals1 (PATJ); y posiblemente con otras proteínas (3) que a su vez anclan las claudinas al citoesqueleto de actina.

En cuanto a la regulación transcripcional, se ha reportado que factores de transcripción como Snail y GATA-4 se unen a los promotores de las claudinas e influyen en la expresión de los genes de claudinas (3).

Las claudinas pueden sufrir además varias modificaciones postraduccionales. La fosforilación en sitios específicos de serina y/o treonina en sus dominios citoplasmáticos C-terminales se vio asociada con el aumento o la disminución de la función de barrera (1,3). Procesos tales como la palmitoilación y la glicosilación también han sido reportados (3).

Ocludina

La ocludina es una proteína encontrada en la membrana celular, la cual posee cuatro dominios transmembrana y tiene un tamaño que varía entre 60 y 82 kDa. Tiene dos bucles extracelulares, un N-terminal y un C-terminal citoplasmáticos (1).

Se ha reportado que la posición de la ocludina dentro del complejo TJ es controlada por un proceso de fosforilación, que involucra a quinasas y fosfatasas específicas que modifican la interacción ocludina-ZO-1, conduciendo a la disociación del complejo de unión o bien al mantenimiento de complejos TJ intactos y la función de la barrera paracelular (1,4).

Moléculas de adhesión de unión

Las moléculas de adhesión de unión (JAMs) son proteínas integrales de membrana que pertenecen a la superfamilia de inmunoglobulinas (Ig). Se caracterizan por tener dos dominios Ig extracelulares, un dominio transmembrana y un dominio C-terminal intracelular; y se dividen en dos subfamilias basadas en la expresión de motivos de unión a PDZ de tipo I o II en el C-terminal intracelular (1). En cuanto a las JAMs que juegan un papel en la función de la barrera epitelial, se ha informado de JAM-A, JAM-4 y el receptor de virus coxsackie y adenovirus (CAR) (4).

La regulación de las JAMs se lleva a cabo a través de mecanismos postranscripcionales y modificaciones postraduccionales. En cuanto al primer mecanismo, se han identificado varios miRNAs

que regulan la expresión de JAM-A (6). Respecto a las modificaciones postraduccionales, se han identificado varios sitios de glicosilación y fosforilación que están críticamente involucrados en la función de JAM-A, así como de S-palmitoilación (6).

Zonula occludens (ZO)

Las proteínas ZO fueron las primeras proteínas TJ identificadas. Se conocen a la fecha 3 ZO, ZO-1 (~220 kDa), ZO-2 (~160 kDa), y ZO-3 (~130 kDa) (7–9) y son asociadas con los miembros de la familia de homólogos de guanilato quinasa asociados a membrana (MAGUK) (10). Poseen 3 dominios PDZ, un dominio de homología Src-3 (SH3) y una región de homología con GUK. Estas estructuras multidominio proporcionan un andamio intracelular en las TJ y son necesarias para la regulación y el mantenimiento de la estructura de las TJ. Muchas proteínas TJ se unen a la región media N-terminal de las proteínas ZO, mientras que la región C-terminal interactúa con el citoesqueleto de actina y las proteínas asociadas al citoesqueleto (11).

Respecto a su regulación, se ha descrito que el ARNm de ZO-1 muestra afinidad por la proteína relacionada con TIA-1 (TIAR), AUF1 y HuR a través de su extremo 3'. La UTR y ese complejo aumentado [TIAR/ZO-1 mRNA] reprimen la traducción de ZO-1 (12). Asimismo, el factor de transcripción AP-1 JunD inhibe la traducción de ZO-1 al mejorar la interacción de ZO-1 3'-UTR con TIAR. Otro de los reguladores de ZO-1 es el miR-212, el cual también se ha reportado como represor de la expresión (13).

1.2. Vía transcelular

La vía transcelular se refiere al transporte a través de las membranas celulares, en la cual los compuestos pueden ser absorbidos por difusión pasiva o por transporte facilitado a través de canales o transportadores específicos asociados a la membrana. Dentro de esta vía nos focalizamos en la denominada “barrera bioquímica intestinal”. Este concepto surgió a partir de los recientes avances en el conocimiento de la fisiología intestinal y está asociado con el metabolismo celular de compuestos seguido de la excreción de metabolitos hacia la luz intestinal. Con más detalles, dentro del enterocito, estos compuestos pueden sufrir biotransformación por enzimas de fase I como las enzimas del citocromo P450 (CYPs), conduciendo a la oxidación (principalmente hidroxilación) de moléculas (14). El metabolismo de fase I suele ir seguido de varios pasos de conjugación denominados metabolismo de fase II. Esta es llevada a cabo por varios sistemas enzimáticos diferentes, como las UDP-glucuronosiltransferasas, glutatión-S-transferasas, sulfotransferasas y acetiltransferasas, lo que resulta en la formación de compuestos más hidrofílicos y por lo tanto más adecuados para la excreción (14).

Los compuestos originales o sus metabolitos pueden luego ser absorbidos en la circulación sanguínea o linfática con la mediación de transportadores de absorción localizados en la membrana basolateral (15); o devueltos al lumen intestinal. Esto último es llevado a cabo por transportadores de la familia ABC (cassette de unión a ATP) localizados en la membrana apical del enterocito (14). De estos, la proteína asociada a la resistencia a multidroga 2 (ABCC2, MRP2), la proteína de resistencia al cáncer de mama (ABCG2, BCRP) y la P-glicoproteína (ABCB1, P-gp) son las más relevantes debido a su capacidad para excretar una gran variedad de endo y xenobióticos; desempeñando un papel clave en la limitación de la absorción de drogas y de tóxicos ambientales (16). Lo que sigue es una revisión sobre la regulación de estos componentes de la barrera transcelular.

1.2.1. Características y mecanismos de regulación de los transportadores ABC

La estructura prototípica de los transportadores ABC consiste en cuatro dominios: dos dominios de membrana (MSD) y dos dominios de unión a nucleótidos (NBD). El MSD está formado por alfa-hélices que determinan la especificidad del sustrato, mientras que el NBD actúa como el sitio de unión y posterior hidrólisis del ATP, lo que proporciona la energía necesaria para el transporte.

Algunos miembros de la familia ABC, como el ABCG2, contienen solo un MSD y un NBD. En estos casos, los transportadores requieren homo o heterodimerización para su función de transporte (17).

BCRP (ABCG2)

BCRP es un transportador de 72 kDa que forma un homodímero para su función de transporte.

Está codificado por el gen ABCG2 en humanos y el gen *Abcg2* en roedores (18–20).

Aunque BCRP se expresa de manera ubicua, es más abundante en la placenta, intestino delgado, hígado y tejido mamario; donde protege a los tejidos contra compuestos potencialmente dañinos (17,21). En el intestino humano, los estudios indican que la expresión de ARNm de BCRP es máxima en el duodeno y disminuye progresivamente hasta el recto (22).

La regulación transcripcional de BCRP está mediada por varios receptores nucleares, que se activan bajo ciertas condiciones fisiológicas. La transcripción de BCRP, así como su expresión proteica, se han visto aumentadas por la unión de ligandos del receptor de hidrocarburos arilo (AHR) en líneas de adenocarcinoma de colon humano Caco-2 (23). El factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2), también está involucrado en la regulación positiva de BCRP mediante la interacción con el elemento ARE de ABCG2 (24,25). La expresión de BCRP intestinal se vio también modulada por la vía de señalización de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR). Estudios en ratones, así como en células Caco-2, con agonistas de PPARα resultaron en una regulación positiva de la expresión de *Bcrp*/BCR intestinal (26,27).

En relación a la regulación postranscripcional, se ha identificado que la fosforilación mediada por la quinasa Pim-1 es necesaria para la localización en la membrana plasmática de BCRP (28,29). La N-glicosilación participa en la distribución apical en células polarizadas (30), y puede ser importante para la regulación negativa de BCRP inducida por la degradación asociada a ubiquitina del RE durante el proceso de tráfico (31,32). La vía PI3K/AKT también juega un papel en la localización de este transportador en la membrana celular (33).

P-gp (ABCB1)

La glicoproteína P (P-gp) es un transportador de 170 kDa de membrana codificado en humanos por el gen de resistencia a multidrogas MDR1/ABCB1 y en ratón por *Mdr1a*/*Abcb1a* y *Mdr1b*/*Abcb1b* (34–37). Se expresa en gran medida en las membranas apicales de órganos barrera como el intestino, hígado, testículos, colon, placenta y cerebro (17,21). En el intestino, la expresión de P-gp es máxima en el duodeno y disminuye gradualmente hasta el íleon terminal (38), lo que sugiere que participa como agente protector contra xenobióticos potencialmente tóxicos.

En cuanto a la regulación transcripcional, tanto los genes humanos como los de ratón contienen varios elementos de respuesta que permiten la unión de factores de transcripción. ABCB1 tiene una caja CCAAT invertida o caja Y, un sitio de unión para el factor de transcripción nuclear Y (NF-Y), que interactúa al mismo tiempo con el factor asociado a P300/CBP (PCAF), un coactivador transcripcional (39). Las cajas GC son otros elementos importantes en la interacción con los factores de transcripción Sp1 y Sp3 (40–43), así como un sitio de respuesta AP1 (44). Dentro del promotor de ABCB1, se ha descrito la presencia de motivos de unión para reguladores inducidos por estrés como NF-κB y p53 (45–49). También se han reportado elementos de respuesta para factores de transcripción activados por xenobióticos, incluidos sitios de unión para los heterodímeros de AHR/ translocador nuclear del AHR (40,50–52) y PXR inducido por rifampicina (53). La señalización ERK y AKT también está involucrada en la regulación transcripcional.

A nivel postraducciona, se ha informado que la localización en la membrana plasmática de P-gp está regulada por fosforilación a través de la quinasa Pim-1 (28).

MRP2 (ABCC2)

MRP2 es una proteína de 190 kDa previamente conocida como transportador canalicular de aniones orgánicos multispecífico (cMOAT), que tiene afinidad por sustratos estructuralmente diversos, incluyendo compuestos grandes y lipofílicos y conjugados de glutatión (21). Las investigaciones han demostrado que esta proteína tiene múltiples sitios de unión al sustrato, ya que la actividad de transporte puede ocurrir de manera cooperativa y el transporte de sustratos es estimulado por la presencia de otros sustratos (54).

MRP2 es único entre los transportadores de drogas ABCC, ya que se localiza en las membranas plasmáticas apicales de células polarizadas, como hepatocitos, neumocitos, riñón túbulo proximal, y células especializadas en el intestino y cerebro (55). En el caso del intestino delgado, MRP2 se concentra en la punta de la vellosidad, y se distribuye según un gradiente decreciente desde el píloro hacia la válvula íleo-cecal y desde la punta de la vellosidad hacia la cripta (56). Esta distribución le confiere a MRP2 un papel importante y diferenciado en la extrusión de compuestos y drogas ingeridas por vía oral, en comparación con otros transportadores MRP.

La regulación de MRP2 puede ocurrir al menos a tres niveles, que comprenden la regulación transcripcional, postranscripcional y postraducciona. Con respecto a la regulación transcripcional, varios receptores nucleares como el receptor de pregnano X (PXR), el receptor activado por el farnesoide X (FXR), el receptor constitutivo de androstano (CAR) (57)ABCC2 y el receptor X del hígado (LXR) (58) están involucrados en la inducción por xenobióticos de MRP2, tanto a nivel del ARNm como de su síntesis proteica. Otra forma en que los xenobióticos participan en la regulación transcripcional es a través de la unión a receptores de membrana o mediante la interacción con proteínas de membrana (59).

Respecto a la regulación postraducciona, diferentes estudios han demostrado la internalización de MRP2 desde la membrana apical a compartimentos subapicales tanto en el hígado como en el intestino en diferentes condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. En estas, la proteína quinasa C dependiente de calcio clásica (cPKC) se activa, conduciendo a cambios en el estado de fosforilación de la radixin o la ezrina, proteínas de andamiaje que anclan el MRP2 al citoesqueleto de actina F y, en última instancia, afectando su actividad de transporte (60,61).

2. Enfermedades inflamatorias intestinales

2.1. Características generales

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son un conjunto heterogéneo de enfermedades inflamatorias que comprenden principalmente a la enfermedad de Crohn (EC) y a la colitis ulcerosa (CU). La EC afecta el intestino delgado y el intestino grueso, así como la boca, el esófago, el estómago y el ano, mientras que la CU afecta principalmente el colon y el recto (62). Sin embargo, también pueden presentarse manifestaciones extraintestinales que afectan la piel, el sistema musculoesquelético, los ojos y otros órganos (63). Si bien son enfermedades diferentes, tanto la EC como la CU pueden desarrollar cualquiera de los siguientes síntomas: dolor abdominal, diarrea, sangrado rectal, calambres internos severos/espasmos musculares en la región de la pelvis y pérdida de peso (64). El curso clínico de estas enfermedades varía de un paciente a otro, mostrando remisiones persistentes, o remisiones y recaídas alternantes debido a infecciones, eventos estresantes, factores ambientales y medicamentos (63).

2.2. Fisiopatología

Si bien hasta el día de hoy no se ha elucidado la etiología de las EII, los estudios sugieren que una actividad inmunológica exagerada es la causa de las alteraciones digestivas. La susceptibilidad genética y diversos factores ambientales, así como la sobreexpresión de bacterias patógenas, lo que conduce a la disbiosis y posterior alteración de la función de barrera intestinal, pueden actuar como desencadenantes en la patogénesis (65). Las implicancias de la alteración de la barrera intestinal se discuten en las secciones 2.4 y 2.5. A su vez, se han identificado más de 200 genes que predisponen al individuo a un mayor riesgo de padecer EII, muchos de los cuales se asocian con otras patologías autoinmunes, y están involucrados en el reconocimiento microbiano, la inmunidad innata, la activación y proliferación de linfocitos, la producción de citoquinas y la función de barrera intestinal (66). La exposición a antibióticos y emulsionantes dietéticos se han reportado como factores que pueden conducir a la disbiosis (67–69). Asimismo, cambios en la dieta influyen en la composición de la microbiota intestinal, lo que puede generar un desbalance entre bacterias beneficiosas y patógenas, resultando en una respuesta inmune anormal.

2.3. Epidemiología

En cuanto a la epidemiología de la enfermedad, los estudios indican una notable heterogeneidad entre países, posiblemente impulsada por factores como la colonización histórica, la cultura, el estatus socioeconómico, el origen genético, el estilo de vida y la dieta. Durante gran parte del siglo XX, las EII fueron casi exclusivamente reconocidas en áreas industrializadas de Europa occidental y del norte, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda. Sin embargo, en los últimos 50 años, las EII se han convertido en enfermedades globales (68,70,71). Desde finales del siglo XX, se ha visto un marcado aumento en la incidencia de las EII en países industrializados y en desarrollo de Asia, América Latina, Sudamérica y África (67,72). Este incremento en la incidencia de las EII conduce primero al desarrollo de la CU seguida por la EC, la cual con el tiempo pasa a predominar (72).

En América del Norte, las tasas de incidencia para EC varían de 0 a 20.2 por 100,000 personas/año y de 0 a 19.2 por 100,000 personas/año para CU. La prevalencia varía de 25.9 a 318.5 casos por 100,000 personas para EC y de 37.5 a 248.6 casos por 100,000 personas para CU.(73). En Asia, América del Sur y el sur y este de Europa, la prevalencia de EII es, en promedio, menor (73,74). Respecto a Argentina, un estudio realizado en 655 pacientes de la ciudad de Córdoba (561 con CU y 88 con EC) arrojaron una tasa de incidencia de 0.68 por 100,000 personas/año para EC y 2.99 por 100,000 personas/año para CU, mientras que la prevalencia fue de 9.23/100,000 para EC y de 58.9/100,000 para CU (75).

2.4. Regulación e implicancias de la barrera paracelular en las EII

La pérdida de función de la barrera intestinal se ha asociado con un evento primario en la patogénesis de la EC. Estudios en familiares sanos de primer grado de pacientes con EC indicaron un aumento en la permeabilidad intestinal, la cual estuvo asociada además con una reducción en la diversidad microbiana y alteraciones en géneros específicos y vías metabólicas microbianas (76). Esta pérdida de la barrera desencadena la activación de eventos intermedios, como la activación inmune mucosal, los cuales resultan finalmente en la enfermedad.

La disrupción de la barrera en las EII se ha asociado con cambios en las TJs, dentro de las cuales se reporta la desregulación de tricelulina, claudina-4, claudina-7, claudina-2, ocludina y ZO-1 (77-81) ulcerative colitis (UC). La regulación negativa de la tricelulina sería la causante de un aumento en el paso paracelular de macromoléculas, resultando en una mayor captación de antígenos en las EII (77). En cuanto a las claudinas, tanto la claudina-4 como la claudina-7 se vieron disminuidas en la CU (78). La claudina-2, en cambio, se regula de manera positiva (80). Se ha demostrado que la transcripción de esta proteína es sensible a la estimulación por citoquinas y se incrementa en trastornos relacionados con la inflamación de la mucosa, entre ellas las EII. Estudios de sobreexpresión de claudina-2 en ratones exacerbó la colitis mediada por el sistema inmunitario y se asoció con una pérdida de peso severa, aumento de la producción de citoquinas, infiltración de células T en la mucosa y daño histopatológico (82). La ocludina, por su parte, se ha visto reducida en el epitelio de pacientes con CU o EC, correlacionándose con una disminución de la expresión de caspasa 3 (80). Asimismo, Poritz y col. demostraron que uno de los eventos más tempranos en la colitis inducida por DSS es la pérdida de ZO-1, provocando un aumento de la permeabilidad y finalmente inflamación intestinal (81)

2.5. Regulación e implicancias de la barrera transcelular en las EII

La desregulación de los transportadores ABC juega un papel importante en el desarrollo de las EII, siendo una de las causas la entrada de moléculas generadas por microorganismos comensales o patógenos oportunistas. En este sentido, se ha investigado el rol de P-gp en la protección del enterocito contra estas toxinas, así como en la limitación de la diseminación e invasión de patógenos. Estudios en ratones knockout para el gen *mdr1a* demostraron alteraciones significativas en la microbiota, hallándose *Escherichia coli* y *Acinetobacter sp* en la etapa de progresión de la enfermedad (83-85). Asimismo, estudios en ratones *mdr1a*^{-/-} con *Helicobacter bilis* aceleró el desarrollo de colitis, lo que podría deberse a las acciones de las toxinas distendidas citoletales (86). Observaciones similares en cuanto a número de bacterias y diversidad de especies se han visto en pacientes con EII. (87,88) Crohn's disease (CD). Otras investigaciones en individuos con estas patologías indicaron una disminución significativa en la expresión de P-gp, lo cual se correlacionó negativamente con los niveles de ARNm de IL-6 (89).

Otro de los transportadores que ha sido foco de estudio en las EII es BCRP. La expresión de ARNm (90), así como la expresión proteica de BCRP en pacientes enfermos se ha visto reducida (89,91). En este sentido, análisis en biopsias de pacientes con CU reveló que la expresión de la proteína BCRP se redujo en un 89% en comparación con el grupo de control, lo que fue demostrado mediante técnicas de Western Blot e inmunohistoquímica. Al igual que P-gp, la expresión de este transportador tuvo una asociación inversa con los niveles de ARNm de IL-6 (89).

En cuanto a MRP2, las investigaciones en EII son escasas. Englund y col. (89) observaron que la expresión de ARNm en colon parece no verse afectada por los procesos inflamatorios asociados con la EC. Sin embargo, otros estudios reportan una disminución de ARNm de MRP2 en biopsias de colon en pacientes con CU, observándose además una marcada reducción o incluso la ausencia en algunos casos del receptor nuclear PXR respecto a individuos sanos (92). Contrariamente, Pazos y col. indicaron que la expresión proteica de MRP2 apical se vio incrementada en muestras de

pacientes con EII, pudiendo asociarse con un proceso inflamatorio inducido por patógenos (93).

3. Conclusiones

La barrera intestinal protege de la entrada de agentes externos al organismo y, al mismo tiempo, permite la absorción de nutrientes. Esta función de permeabilidad selectiva está determinada por las células que conforman el epitelio, a través de las vías paracelular y transcelular. En los últimos años, ha surgido creciente evidencia sobre la relación entre el correcto funcionamiento de la barrera intestinal y las enfermedades autoinmunes, aunque el mecanismo exacto que las vincula aún no se conoce. Numerosos estudios han sugerido que la regulación de la función de la barrera intestinal, incluyendo las proteínas de los complejos de unión intercelulares y los transportadores ABC, desempeñan un papel crucial en las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. La vía paracelular está regulada por complejas interacciones entre proteínas de unión y proteínas de unión estrecha. En condiciones normales, estas proteínas evitan el paso de antígenos y patógenos hacia la lámina propia. Sin embargo, en las EII, esta vía puede verse comprometida, permitiendo la infiltración de moléculas proinflamatorias y desencadenando respuestas inmunes inapropiadas. Por otro lado, los transportadores ABC juegan un papel crucial en el transporte de moléculas a través de la membrana celular. En el intestino, estos transportadores regulan principalmente la absorción y excreción de toxinas, así como de contaminantes ambientales y dietarios potencialmente tóxicos. En las EII, las alteraciones en estos transportadores pueden contribuir a la inflamación crónica al afectar la homeostasis intestinal y la respuesta inmune local. Por lo tanto, la alteración de la barrera intestinal se asocia con un aumento en la permeabilidad intestinal, facilitando la entrada de bacterias y antígenos ambientales al tejido subepitelial, lo que desencadena una respuesta inflamatoria exacerbada, característica de las EII. Las EII son enfermedades globales cuya prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, haciendo crucial la comprensión de estos mecanismos para desarrollar nuevas terapias. Estrategias que fortalezcan la función de la barrera intestinal mediante la modulación de la expresión y actividad de las proteínas de unión intercelulares y los transportadores ABC podrían representar enfoques terapéuticos prometedores y más efectivos para el tratamiento de las EII, complementando las terapias actuales centradas en la supresión de la respuesta inmune.

Fuente de financiamiento: Silvina Villanueva PICT 2021-I-A-00034 Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica; PIP N° 2022-0012 Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Referencias Bibliográficas

1. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):3-20. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.038>
2. Coskun M. Intestinal epithelium in inflammatory bowel disease. *Front Med*. 2014;1(AUG). <https://doi.org/10.3389/fmed.2014.00024>
3. Van Itallie CM, Anderson JM. Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:403-29. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.68.040104.131404>
4. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(4):631-59. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1070-x>
5. Mariano C, Sasaki H, Brites D, Brito MA. A look at tricellulin and its role in tight junction formation and maintenance. *Eur J Cell Biol*. 2011;90(10):787-96. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2011.06.002>
6. Ebnet K. Junctional adhesion molecules (JAMs): Cell adhesion receptors with pleiotropic functions in cell physiology and development. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1529-54. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2017>
7. Gumbiner B, Lowenkopf T, Apatira D. Identification of a 160-kDa polypeptide that binds to the tight junction protein ZO-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(8):3460-4. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.8.3460>
8. Willott E, Balda MS, Fanning AS, Jameson B, Van Itallie C, Anderson JM. The tight junction protein ZO-1 is homologous to the Drosophila discs-large tumor suppressor protein of septate junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Aug 15;90(16):7834-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.16.7834>
9. Haskins J, Gu L, Wittchen ES, Hibbard J, Stevenson BR. ZO-3, a novel member of the MAGUK protein family found at the tight junction, interacts with ZO-1 and occludin. *J Cell Biol*. 1998;141(1):199-208. <https://doi.org/10.1083/jcb.141.1.199>
10. González-Mariscal L, Betanzos A, Nava P, Jaramillo BE. Tight junction proteins. Vol. 81, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2003. p. 1-44. [https://doi.org/10.1016/S0079-6107\(02\)00037-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6107(02)00037-8)

11. Fanning AS, Ma TY, Anderson JM. Isolation and functional characterization of the actin binding region in the tight junction protein ZO-1. *FASEB J*. 2002;16(13):1835-7. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0121fje>
12. Chen J, Xiao L, Rao JN, Zou T, Liu L, Bellavance E, et al. JunD represses transcription and translation of the tight junction protein zona occludens-1 modulating intestinal epithelial barrier function. *Mol Biol Cell*. 2008 Sep;19(9):3701-12. <https://doi.org/10.1091/mbc.e08-02-0175>
13. Vicario M, Martínez C, Santos J. Role of microRNA in IBS with increased gut permeability. *Gut*. 2010 Jun;59(6):710-2. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.203695>
14. Dietrich CG, Geier A, Oude Elferink RPJ. ABC of oral bioavailability: Transporters as gatekeepers in the gut. *Gut*. 2003;52(12):1788-95. <https://doi.org/10.1136/gut.52.12.1788>
15. Estudante M, Morais JG, Soveral G, Benet LZ. Intestinal drug transporters: An overview. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(10):1340-56. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.06.004>
16. Marquez B, Van Bambeke F. ABC Multidrug Transporters: Target for Modulation of Drug Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions. *Curr Drug Targets*. 2011;12(5):600-20. <https://doi.org/10.2174/138945011795378504>
17. Crawford RR, Potukuchi PK, Schuetz EG, Schuetz JD. Beyond Competitive Inhibition: Regulation of ABC Transporters by Kinases and Protein-Protein Interactions as Potential Mechanisms of Drug-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(5):567-80. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.080663>
18. Bailey-Dell KJ, Hassel B, Doyle LA, Ross DD. Promoter characterization and genomic organization of the human breast cancer resistance protein (ATP-binding cassette transporter G2) gene. *Biochim Biophys Acta - Gene Struct Expr*. 2001;1520(3):234-41. [https://doi.org/10.1016/S0167-4781\(01\)00270-6](https://doi.org/10.1016/S0167-4781(01)00270-6)
19. Tanaka Y, Slitt AL, Leazer TM, Maher JM, Klaassen CD. Tissue distribution and hormonal regulation of the breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) in rats and mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;326(1):181-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.11.012>
20. Natarajan K, Xie Y, Nakanishi T, Beck WT, Bauer KS, Ross DD. Identification and characterization of the major alternative promoter regulating Bcrp1/Abcg2 expression in the mouse intestine. *Biochim Biophys Acta - Gene Regul Mech*. 2011;1809(7):295-305. <https://doi.org/10.1016/j.bba-grm.2011.06.004>
21. Petrovic V, Teng S, Piquette-miller M. Regulation of drugs transporters during infection and inflammation. *Rev Lit Arts Am*. 2007;7(2):99-111. <https://doi.org/10.1124/mi.7.2.10>
22. Gutmann H, Hruz P, Zimmermann C, Beglinger C, Drewe J. Distribution of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) mRNA expression along the human GI tract. *Biochem Pharmacol*. 2005;70(5):695-9. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.05.031>
23. Ebert B, Seidel A, Lampen A. Identification of BCRP as transporter of benzo[a]pyrene conjugates metabolically formed in Caco-2 cells and its induction by Ah-receptor agonists. *Carcinogenesis*. 2005;26(10):1754-63. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi139>
24. Singh A, Wu H, Zhang P, Happel C, Ma J, Biswal S. Expression of ABCG2 (BCRP) Is Regulated by Nrf2 in Cancer Cells That Confers Side Population and Chemoresistance Phenotype. *Mol Cancer Ther*. 2010 Aug 1;9(8):2365-76. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0108>
25. Ryoo IG, Kim G, Choi BH, Lee SH, Kwak MK. Involvement of NRF2 signaling in doxorubicin resistance of cancer stem cell-enriched colonospheres. *Biomol Ther*. 2016;24(5):482-8. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2016.145>
26. Hirai T, Fukui Y, Motojima K. PPARα agonists positively and negatively regulate the expression of several nutrient/drug transporters in mouse small intestine. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(11):2185-90. <https://doi.org/10.1248/bpb.30.2185>
27. Wright JA, Haslam IS, Coleman T, Simmons NL. Breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2)-mediated transepithelial nitrofurantoin secretion and its regulation in human intestinal epithelial (Caco-2) layers. *Eur J Pharmacol*. 2011;672(1-3):70-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.10.004>
28. Natarajan K, Bhullar J, Shukla S, Burcu M, Chen ZS, Ambudkar S V., et al. The Pim kinase inhibitor SGI-1776 decreases cell surface expression of P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) and drug transport by Pim-1-dependent and -independent mechanisms. *Biochem Pharmacol*. 2013;85(4):514-24. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.12.006>
29. Xie Y, Xu K, Linn DE, Yang X, Guo Z, Shimelis H, et al. The 44-kDa Pim-1 kinase phosphorylates BCRP/ABCG2 and thereby promotes its multimerization and drug-resistant activity in human prostate cancer cells. *J Biol Chem*. 2008;283(6):3349-56. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707773200>
30. Draheim V, Reichel A, Weitschies W, Moenning U. N-glycosylation of ABC transporters is associated with functional activity in sandwich-cultured rat hepatocytes. *Eur J Pharm Sci*. 2010;41(2):201-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2010.06.005>
31. Nakagawa H, Wakabayashi-Nakao K, Tamura A, Toyoda Y, Koshida S, Ishikawa T. Disruption of N-linked glycosylation enhances ubiquitin-mediated proteasomal degradation of the human ATP-binding cassette transporter ABCG2. *FEBS J*. 2009 Dec;276(24):7237-52. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07423.x>
32. Sugiyama T, Shuto T, Suzuki S, Sato T, Koga T, Suico MA, et al. Posttranslational negative regulation of glycosylated and non-glycosylated BCRP expression by Derlin-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;404:853-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.12.074>
33. Caetano-Pinto P, Jamalpoor A, Ham J, Goumenou A, Mommersteeg M, Pijnenburg D, et al. Cetuximab Prevents Methotrexate-Induced Cytotoxicity in Vitro through Epidermal Growth Factor Dependent Regulation of Renal Drug Transporters. *Mol Pharm*. 2017 Jun 5;14(6):2147-57. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00308>
34. Croop J, Housman D. Mammalian Multidrug Resistance Gene: Complete cDNA Sequence Indicates Strong to Bacterial Transport Proteins. *1986*;47. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(86\)90594-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(86)90594-5)
35. Gros P, Croop J, Roninson I, Varshavsky A, Housman DE. Isolation and characterization of DNA sequences amplified in multidrug-resistant hamster cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(2):337-41. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(86\)90594-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(86)90594-5)
36. Ueda K, Cornwell MM, Gottesman MM, Pastan I, Roninson IB, Ling V, et al. The mdrl gene, responsible for multidrug-resistance, codes for P-glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1986;141(3):956-62. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(86\)80136-X](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(86)80136-X)

37. Hsu SIH, Lothstein L, Horwitz SB. Differential overexpression of three *mdr* gene family members in multidrug-resistant J774.2 mouse cells. Evidence that distinct P-glycoprotein precursors are encoded by unique *mdr* genes. *J Biol Chem*. 1989;264(20):12053–62. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)80173-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)80173-9)
38. Mouly S, Paine MF. P-Glycoprotein Increases from Proximal to Distal Regions of Human Small Intestine. *Pharm Res*. 2003 Oct 1;20(10):1595–9.
39. Jin S, Scotto KW. Transcriptional Regulation of the MDR1 Gene by Histone Acetyltransferase and Deacetylase Is Mediated by NF- κ B. *Mol Cell Biol*. 1998 Jul;18(7):4377–84. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.7.4377>
40. Ueda K, Pastan I, Gottesman MM. Isolation and sequence of the promoter region of the human multidrug-resistance (P-glycoprotein) gene. *J Biol Chem*. 1987;262(36):17432–6. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)45397-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)45397-5)
41. Cornwell MM, Smith DE. SPI activates the MDR1 promoter through one of two distinct G-rich regions that modulate promoter activity. *J Biol Chem*. 1993 Sep 15;268(26):19505–11. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)36544-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)36544-5)
42. Sundseth R, MacDonald G, Ting J, King AC. DNA elements recognizing NF- κ B and Sp1 regulate the human multidrug-resistance gene promoter. *Mol Pharmacol*. 1997;51(6):963–71. <https://doi.org/10.1124/mol.51.6.963>
43. Gromnicova R, Romero I, Male D. Transcriptional Control of the Multi-Drug Transporter ABCB1 by Transcription Factor Sp3 in Different Human Tissues. *PLoS One*. 2012 Oct 25;7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048189>
44. Daschner, P. J., Ciolino, H. P., Plouzek, C. A., Yeh, G. C. Increased AP-1 activity in drug resistant human breast cancer MCF-7 cells. *Breast cancer research and treatment*, 1999;53,229–240. <https://doi.org/10.1023/a:1006138803392>
45. Chin K-V, Ueda K, Pastan I, Gottesman MM. Modulation of Activity of the Promoter of the Human MDR 1 Gene by Ras and p53. *Science* (80-). 1992;255(5043):459–62. <https://doi.org/10.1126/science.1346476>
46. Thottassery J V., Zambettii GP, Arimori K, Schuetz EG, Schuetz JD. p53-dependent regulation of MDR1 gene expression causes selective resistance to chemotherapeutic agents. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(20):11037–42. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.20.11037>
47. Deng L, Lin-Lee Y-C, Claret F-X, Kuo MT. 2-Acetylaminofluorene Up-regulates Rat *mdr1b* Expression through Generating Reactive Oxygen Species That Activate NF- κ B Pathway *. *J Biol Chem*. 2001 Jan 5;276(1):413–20. <https://doi.org/10.1074/jbc.M004551200>
48. Johnson RA, Ince TA, Scotto KW. Transcriptional Repression by p53 through Direct Binding to a Novel DNA Element * 210. *J Biol Chem*. 2001 Jul 20;276(29):27716–20. <https://doi.org/10.1074/jbc.C100121200>
49. Sampath J, Sun D, Kidd VJ, Grenet J, Gandhi A, Shapiro LH, et al. Mutant p53 Cooperates with ETS and Selectively Up-regulates Human MDR1 Not MRP1 *. *J Biol Chem*. 2001 Oct 19;276(42):39359–67. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103429200>
50. Denison MS, Fisher JM, Whitlock JP. Inducible, receptor-dependent protein-DNA interactions at a dioxin-responsive transcriptional enhancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(8):2528–32. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.8.252>
51. Madden MJ, Morrow CS, Nakagawa M, Goldsmith ME, Fairchild CR, Cowan KH. Identification of 5' and 3' sequences involved in the regulation of transcription of the human *mdr1* gene in vivo. *J Biol Chem*. 1993 Apr 15;268(11):8290–7. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)53095-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)53095-7)
52. Chan YY, Kalpana S, Chang WC, Chen BK. Expression of aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator enhances cisplatin resistance by upregulating MDR1 expression in cancer cells. *Mol Pharmacol*. 2013;84(4):591–602. <https://doi.org/10.1124/mol.113.087197>
53. Fromm MF, Kauffmann HM, Fritz P, Burk O, Kroemer HK, Warzok RW, et al. The effect of rifampin treatment on intestinal expression of human MRP transporters. *Am J Pathol*. 2000;157(5):1575–80. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64794-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64794-3)
54. Borst P, Zelcer N, Van De Wetering K, Poolman B. On the putative co-transport of drugs by multidrug resistance proteins. Vol. 580, *FEBS Letters*. 2006. p. 1085–93. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.12.039>
55. Haimeur A, Conseil G, Deeley RG, Cole SPC. The MRP-related and BCRP/ABCG2 multidrug resistance proteins: Biology, substrate specificity and regulation. *Curr Drug Metab*. 2004;5(1):21–53. <https://doi.org/10.2174/1389200043489199>
56. Mottino AD, Hoffman T, Jennes L, Vore M. Expression and Localization of Multidrug Resistant Protein *mrp2* in Rat Small Intestine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;293(3).
57. Kast HR, Goodwin B, Tarr PT, Jones SA, Anisfeld AM, Stoltz CM, et al. Regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) by the nuclear receptors pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor. *J Biol Chem*. 2002;277(4):2908–15. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109326200>
58. Chisaki I, Kobayashi M, Itagaki S, Hirano T, Iseki K. Liver X receptor regulates expression of MRP2 but not that of MDR1 and BCRP in the liver. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 2009;1788(11):2396–403. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2009.08.014>
59. Arana MR, Tocchetti GN, Domizi P, Arias A, Rigalli JP, Ruiz ML, et al. Coordinated induction of GST and MRP2 by cAMP in Caco-2 cells: Role of protein kinase A signaling pathway and toxicological relevance. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;287(2):178–90. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.06.003>
60. Chai J, Cai SY, Liu X, Lian W, Chen S, Zhang L, et al. Canalicular membrane MRP2/ABCC2 internalization is determined by Ezrin Thr567 phosphorylation in human obstructive cholestasis. *J Hepatol*. 2015 Dec 1;63(6):1440–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.016>
61. Nakano T, Sekine S, Ito K, Horie T. Correlation between apical localization of Abcc2/Mrp2 and phosphorylation status of ezrin in rat intestine. *Drug Metab Dispos*. 2009 Jul;37(7):1521–7. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.024836>
62. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007 Jul;448(7152):427–34. <https://doi.org/10.1038/nature06005>
63. Padoan A, Musso G, Contran N, Basso D. Inflammation, Autoinflammation and Autoimmunity in Inflammatory Bowel Diseases. Vol. 45, *Current Issues in Molecular Biology*. 2023. p. 5534–57. <https://doi.org/10.3390/cimb45070350>
64. Stürzl M, Kunz M, Krug SM, Naschberger E. Angiocrine Regulation of Epithelial Barrier Integrity in Inflammatory Bowel Disease. Vol. 8, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2021. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.643607>

65. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: Causation or correlation? Vol. 14, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2017. p. 573–84. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>
66. Peloquin JM, Goel G, Villablanca EJ, Xavier RJ. Mechanisms of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Vol. 34, *Annual Review of Immunology*. Annual Reviews Inc.; 2016. p. 31–64. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112151>
67. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus Jr E V, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *gut.bmj.com* SC Ng, CN Bernstein, MH Vatn, PL Lakatos, EV Loftus, C Tysk, C O'Morain, B MoumGut, 2013-*gut.bmj.com*. 2013 Apr;62(4):630–49. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303661>
68. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313–321.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020>
69. Sanmarco LM, Chao CC, Wang YC, Kenison JE, Li Z, Rone JM, et al. Identification of environmental factors that promote intestinal inflammation. *Nature*. 2022 Nov 24;611(7937):801–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05308-6>
70. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):56–66. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00360-x>
71. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
72. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 7;24(25):2741–63. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i25.2741>
73. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Aug 1;50(8):942–51. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1014407>
74. Da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. Vol. 20, *World Journal of Gastroenterology*. 2014. p. 9458–67. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9458>
75. Balderramo D, Trakal J, Herrera Najum P, Vivas M, Gonzalez R, Benavidez A, et al. High ulcerative colitis and Crohn's disease ratio in a population-based registry from Córdoba, Argentina. *Dig Liver Dis*. 2021;53(7):852–7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.01.006>
76. Turpin W, Lee SH, Raygoza Garay JA, Madsen KL, Meddings JB, Bedrani L, et al. Increased Intestinal Permeability Is Associated With Later Development of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;159(6):2092–2100.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.005>
77. Krug SM, Bojarski C, Fromm A, Lee IM, Dames P, Richter JF, et al. Tricellulin is regulated via interleukin-13-receptor $\alpha 2$, affects macromolecule uptake, and is decreased in ulcerative colitis. *Mucosal Immunol*. 2018;11(2):345–56. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.52>
78. Oshima T, Miwa H, Joh T. Changes in the expression of claudins in active ulcerative colitis. In: *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. Blackwell Publishing; 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05405.x>
79. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*. 2005;129(2):550–64. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.05.002>
80. Horowitz A, Chanez-Paredes SD, Haest X, Turner JR. Paracellular permeability and tight junction regulation in gut health and disease. Vol. 20, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2023. p. 417–32. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00766-3>
81. Poritz LS, Garver KI, Green C, Fitzpatrick L, Ruggiero F, Koltun WA. Loss of the Tight Junction Protein ZO-1 in Dextran Sulfate Sodium Induced Colitis. *J Surg Res*. 2007;140(1):12–9. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.07.050>
82. Raju P, Shashikanth N, Tsai PY, Pongkorsakol P, Chanez-Paredes S, Steinhagen PR, et al. Inactivation of paracellular cation-selective claudin-2 channels attenuates immune-mediated experimental colitis in mice. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5197–208. <https://doi.org/10.1172/JCI138697>
83. Dommels YEM, Butts CA, Zhu S, Davy M, Martell S, Hedderley D, et al. Characterization of intestinal inflammation and identification of related gene expression changes in *mdrla*^{-/-} mice. *Genes Nutr*. 2007 Nov;2(2):209–23. <https://doi.org/10.1007/s12263-007-0051-4>
84. Collett A, Higgs NB, Gironella M, Zeef LAH, Hayes A, Salmo E, et al. Early molecular and functional changes in colonic epithelium that precede increased gut permeability during colitis development in *mdrla*^(-/-) mice. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 May;14(5):620–31. <https://doi.org/10.1002/ibd.20375>
85. Nones K, Knoch B, Dommels YEM, Paturi G, Butts C, McNabb WC, et al. Multidrug resistance gene deficient (*mdrla*^{-/-}) mice have an altered caecal microbiota that precedes the onset of intestinal inflammation. *Journal Appl Microbiol*. 2009;107(2):557–66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04225.x>
86. Young VB, Chien CC, Knox KA, Taylor NS, Schauer DB, Fox JG. Cytolethal distending toxin in avian and human isolates of *Helicobacter pullorum*. *J Infect Dis*. 2000;182(2):620–3. <https://doi.org/10.1086/315705>
87. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 21;104(34):13780–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.070662510>
88. Huang B, Chen Z, Geng L, Wang J, Liang H, Cao Y, et al. Mucosal Profiling of Pediatric-Onset Colitis and IBD Reveals Common Pathogenics and Therapeutic Pathways. *Cell*. 2019 Nov;179(5):1160–1176.e24. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.027>
89. Englund G, Jacobson A, Rorsman F, Artursson P, Kindmark A, Rönnblom A. Efflux transporters in ulcerative colitis: Decreased expression of BCRP (ABCG2) and Pgp (ABCB1). *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(3):291–7. <https://doi.org/10.1002/ibd.20030>
90. Jahnelt J, Fickert P, Hauer AC, Högenauer C, Avian A, Trauner M. Inflammatory bowel disease alters intestinal bile acid transporter expression. *ASPETJ Jahnelt, P Fickert, AC Hauer, C Högenauer, A Avian, M TraunerDrug Metab Dispos 2014•ASPET*. 2014;42:1423–31. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.058065>
91. Erdmann P, Bruckmueller H, Martin P, Busch D, Haenisch S, Müller J, et al. Dysregulation of Mucosal Membrane Transporters and Drug-Meta-

- bolizing Enzymes in Ulcerative Colitis. *J Pharm Sci.* 2019;108(2):1035–46. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.09.024>
92. Langmann T, Moehle C, Mauerer R, Scharl M, Liebisch G, Zahn A, et al. Loss of detoxification in inflammatory bowel disease: Dysregulation of pregnane X receptor target genes. *Gastroenterology.* 2004;127(1):26–40. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.04.019>
 93. Pazos M, Siccardi D, Mumy KL, Bien JD, Louie S, Shi HN, et al. Multidrug Resistance-Associated Transporter 2 Regulates Mucosal Inflammation by Facilitating the Synthesis of Hepoxilin A3. *J Immunol.* 2008;181(11):8044–52. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.11.8044>