

# Papel de la plasticidad celular en la regeneración intestinal inducida por lesiones

## Role of cell plasticity in injury-induced intestinal regeneration

Aponte, Nicole; Rodríguez, Oriana; Rodríguez, Valeria; Zambrano, Dariela; Ortiz, Diana



 Nicole Aponte

nicole.aynnoa@gmail.com

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Oriana Rodríguez

orianamedicinaucv@gmail.com

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Valeria Rodríguez

valerivalentina2606@gmail.com

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Dariela Zambrano

darielazambranoz@gmail.com

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Diana Ortiz

dprincz@gmail.com

Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”, Venezuela

### Revista Digital de Postgrado

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

ISSN-e: 2244-761X

Periodicidad: Cuatrimestral

vol. 12, núm. 1, e353, 2023

revistadpmeducv@gmail.com

Recepción: 09 Diciembre 2022

Aprobación: 08 Enero 2023

URL: <http://portal.amelica.org/amei/journal/101/1013831004/>

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2023.12.1.e353>

Autor de correspondencia: [dprincz@gmail.com](mailto:dprincz@gmail.com)

©Los autores, 2023



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Cómo citar: Aponte N, Rodríguez O, Rodríguez V, Zambrano D, Ortiz D. Papel de la plasticidad celular en la regeneración intestinal inducida por lesiones. Rev. Digit Postgrado.2023;12(1):e353.doi:10.37910/RDP.2023.12.1.e353

**Resumen:** El sistema intestinal posee una capacidad regenerativa intrínseca y fisiológica que tiene lugar a partir de las células madre Lgr5+ ubicadas en el fondo de las criptas intestinales, las cuales se diferencian hacia las células progenitoras secretoras y absortivas con sus respectivas células especializadas mediante la activación de señalizaciones intracelulares como Wnt, Hippo y Notch. Condiciones adversas como lesiones e infecciones tisulares inducen esta actividad regenerativa promovida por variados mecanismos que influyen en el microambiente celular. El sistema inmunológico detecta alteraciones en el tejido intestinal y, a través de la activación de células inmunocompetentes y la secreción de citoquinas proinflamatorias, favorece la desdiferenciación de células especializadas hacia células madre para desencadenar la respuesta regenerativa. En cuanto al sistema nervioso entérico, su influencia está sujeta a modificaciones en la microbiota y los hábitos alimenticios, y se encuentra determinada en gran parte, por las células gliales entéricas y la expresión de distintos marcadores de plasticidad, que permiten limitar la lesión y reparar el tejido. Por su parte, la epigenética modifica la expresión genética y consecuentemente, la capacidad regenerativa intestinal, variando de acuerdo a cada paciente por la influencia de factores externos como la dieta o el estado psicobiológico. De esta forma, la respuesta regenerativa intestinal inducida por lesiones, integra múltiples mecanismos y posee importantes repercusiones clínicas en cuanto a EII, disbiosis e incluso tumorigénesis; conocer los mecanismos que regulan esta actividad puede sentar las bases para la creación de terapias innovadoras en el mismo ámbito.

**Palabras clave:** Intestino, Plasticidad, Regeneración, Lesiones, Sistema inmunológico, Sistema nervioso entérico, Epigenética, Células madre.

**Abstract:** The intestinal system has an intrinsic and physiological regenerative capacity that takes place from the Lgr5+ stem cells located at the bottom of the intestinal crypts, which differentiate into secretory and absorptive progenitor cells with their specialized cells by activating intracellular signals like Wnt, Hippo and Notch. Adverse conditions such as injuries and tissue infections induce this regenerative activity promoted by various mechanisms that influence the cellular microenvironment. The immune system senses disturbances in the intestinal tissue and, through the activation of

immunocompetent cells and the secretion of proinflammatory cytokines, favors the dedifferentiation of specialized cells into stem cells to trigger the regenerative response. Regarding the enteric nervous system, its influence is subject to modifications in the microbiota and dietary habits, and is largely determined by enteric glial cells and the expression of different plasticity markers, which enable to limit injuries and repair tissue. On the other hand, epigenetics modifies genetic expression and, consequently, intestinal regenerative capacity, varying according to each patient due to the influence of external factors such as diet or psychobiological status. Therefore, the intestinal regenerative response induced by lesions integrates multiple mechanisms and has important clinical repercussions in terms of IBD, dysbiosis, and even tumorigenesis; knowing the mechanisms that regulate this activity can lay the foundations for the creation of innovative therapies in the same field.

**Keywords:** Gut, Plasticity, Regeneration, Injury, Immune system, Enteric nervous system, Epigenetics, Stem cells.

## INTRODUCCIÓN

El organismo está compuesto por una serie de estructuras y sistemas que le permiten realizar sus funciones vitales y mantener la homeostasis. Entre estas estructuras, el tejido intestinal cumple un papel fundamental, puesto que participa en la digestión, absorción de nutrientes, barrera inmunitaria, equilibrio de la microbiota intestinal saludable, entre otras actividades fisiológicas esenciales <sup>(1)</sup>. Sin embargo, el intestino es una gran puerta de entrada que comunica al individuo con su medio externo, por lo que suele ser afectado por diversas condiciones, entre las que se incluyen infecciones producidas por agentes patógenos, algunos metabolitos, enfermedad intestinal inflamatoria aguda o crónica, disbiosis e incluso estrés celular asociado a tratamientos de quimioterapia y radioterapia, entre otros <sup>(2)</sup>.

En este contexto, el epitelio intestinal se caracteriza por su gran flexibilidad y capacidad de regeneración ante lesiones que alteren su estructura y funcionalidad, ya que cuenta con múltiples mecanismos de plasticidad celular; descritos como la capacidad que tienen ciertas células para adaptar sus funciones a las condiciones de cambio o lesiones presentes en el microambiente donde se encuentran, así como también propiciar la regeneración tisular en caso de ser necesario, considerando la inmensa variedad de desafíos a los cuales el organismo debe hacer frente constantemente <sup>(1)</sup>.

La regeneración intestinal y la plasticidad celular de las células epiteliales están íntimamente relacionadas con las células madre ubicadas al fondo de las criptas de la mucosa del intestino, quienes le otorgan a este tejido la capacidad de reaccionar ante diversos mecanismos de daño y regenerarse. En este proceso intervienen, además, numerosas vías de señalización celular, así como también las condiciones microambientales y la epigenética, estos factores, en condiciones ideales, favorecen la regeneración intestinal gracias a la capacidad multipotente de dichas células madres y a la capacidad de ciertas células diferenciadas de retornar a un estadio indiferenciado <sup>(3)</sup>.

**Población celular y plasticidad intestinal:** El epitelio intestinal está formado por una población celular diversa compuesta por enterocitos, células caliciformes, células enteroendocrinas, células de Paneth,

---

## NOTAS DE AUTOR

dprincz@gmail.com

fibroblastos, trofocitos, células en penacho y células de músculo liso cuyas funciones se especifican en la Tabla 1. Es un epitelio cilíndrico ciliado que se compone de dos partes, la parte vellosa que se encuentra hacia el lumen intestinal, está compuesta por células diferenciadas y tiene un papel importante en la digestión y absorción de los alimentos, y la parte de las criptas que forma invaginaciones, la cual está compuesta por células madre y células progenitoras que actúan en el recambio epitelial. Las células madre intestinales (ISCs, del inglés *Intestinal Stem Cells*), residen en las criptas y se encargan de producir células hijas diferenciadas constantemente <sup>(2)</sup>. Las células hijas diferenciadas son recambiadas en un lapso de 3 a 5 días, mientras que las células madre intestinales tienen una vida larga y son capaces de autorrenovarse. Las células columnares de la base de la cripta (CBC, del inglés *Crypt Base Columnar Cells*) positivas para el receptor 5 acoplado a una proteína G que contiene repeticiones ricas en leucina (LGR5 por sus siglas en inglés *Leucine Rich Repeat Containing G Protein-Coupled Receptor 5*), continuamente recambian las células hijas en los procesos de regeneración celular <sup>(2)</sup>. Al unirse el receptor LGR5 a su ligando R-spondin, éste activa y fortalece las señales intracelulares de las vías de señalización Wnt, que constituyen un grupo de vías de señales de transducción, que están formadas por proteínas que transfieren las señales del exterior de la célula, a su interior, a través de la superficie receptora de la misma. Este mecanismo es estabilizado por  $\beta$ -catenina <sup>(4)</sup>. La vía Wnt/ $\beta$ -catenina es una vía de señalización celular importante en el desarrollo embrionario, así como en la vida adulta de mamíferos, teniendo grandes implicaciones en el desarrollo intestinal y el mantenimiento del homeostasis, funcionamiento de las células madre intestinales y diversas enfermedades. Otro tipo de células ubicadas en la cripta intestinal entre la célula madre y la zona progenitora, son las denominadas células madre inactivas  $Lgr5^+$  que actúan como una reserva de células madre y pueden activarse cuando ha ocurrido la pérdida de células  $Lgr5^+$ .

TABLA 1.  
Tipos celulares que conforman el epitelio intestinal y sus funciones

Célula	Función
Enterocitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Forman la mayor parte del epitelio intestinal con la función principal de absorción de nutrientes y agua.</li> </ul>
Células caliciformes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Secretan una capa protectora de moco sobre el epitelio.</li> </ul>
Células enteroendocrinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tienen un papel clave en el control de la función gastrointestinal, incluyendo la secreción, la motilidad y la regulación de la ingesta de alimentos, los niveles de glucosa postprandiales y el metabolismo.</li> </ul>
Células de Paneth	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se encuentran entre las células <i>Lgr5+</i> o células CBC.</li> <li>Pueden actuar como células madres del nicho para mantener las funciones de las células CBC.</li> <li>Expresan el receptor c-Kit.</li> </ul>
Fibroblastos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contribuyen a la formación de tejido conectivo, el material celular fibroso que soporta y conecta al tejido.</li> <li>Los fibroblastos secretan colágeno, ayuda a mantener estructuralmente al tejido.</li> </ul>
Células en penacho ( <i>Tuft cells</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Son células que actúan como quimiosensores.</li> <li>El término <i>tuft</i> hace referencia al movimiento de brocha de las microvellosidades proyectadas desde las células.</li> </ul>
Células de músculo liso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Son un componente crucial del tracto gastrointestinal y apoyan la diferenciación intestinal, permiten los movimientos del peristaltismo y la homeostasis epitelial durante el desarrollo.</li> </ul>
Telocitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presentes en la lámina propia entre las células de músculo liso.</li> <li>Poseen largas prolongaciones denominadas telópodos.</li> <li>Los telocitos tienen un papel fundamental en la señalización intracelular y el control local de la homeostasis del tejido.</li> </ul>

*Lgr5*: receptor 5 acoplado a proteína G que contiene repeticiones ricas en leucina.

CBC: células columnares de la base de la cripta.

c-Kit: receptor del factor de células madre (SCF).

El tejido intestinal tiene la capacidad de autorregular su plasticidad y regeneración, posterior al sufrimiento de determinadas lesiones a través de diversas vías de señalización intracelular que se activan no sólo en células madre de la cripta, sino también en otras células progenitoras y diferenciadas que contribuyen a la regeneración epitelial, a través de la desdiferenciación. Estas células se exponen en la Tabla 2. Algunas de estas vías de señalización que se activan son: a) la vía de la proteína homóloga 2 del complejo Achaete-Scute (ASCL2), un factor de transcripción que actúa como un blanco para la vía de señalización Wnt, importante en la regulación de las células madre intestinales adultas, específicamente *Lgr5+*. En experimentos murinos, se ha reportado el incremento de la expresión de ASCL2 posterior a lesiones de las ISC lo que favorece la regeneración celular mediante la desdiferenciación de las células en las criptas intestinales<sup>(2)</sup>. b) la vía de señalización Hippo que promueve la regeneración y reparación tisular a través de cascadas de quinasas que fosforilan los factores de transcripción YAP y TAZ, los cuales inhiben los genes blanco de la señalización Wnt proporcionando una especie de balance<sup>(2)</sup>. c) la vía del factor de células madre (SFC) que actúa como ligando del receptor tirosín quinasa c-Kit, induciendo su autofosforilación, además de la activación de señales intracelulares que participan en la supervivencia, proliferación y migración celular en el intestino, sobre todo asociadas a condiciones de inflamación<sup>(2)</sup>. La actividad regenerativa del epitelio intestinal se representa esquemáticamente en la Figura 1.

TABLA 2  
Células progenitoras que contribuyen a la regeneración epitelial intestinal a través de la desdiferenciación

Célula	Función
<b>Células madres inactivas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Células Lgr5 + multipotentes, se diferencian a todos los tipos de células que podemos encontrar en el epitelio intestinal.</li> <li>• Existe una población inactiva, resistente al estrés celular que se activa en caso de lesión.</li> <li>• Marcadores asociados a la reserva de células madre: BMI1, LRIG1, HOPX y MTERT.</li> </ul>
<b>Células progenitoras</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Células ATOH1+ o DLL-1+ que se caracterizan por ser células progenitoras secretoras y enterocitos progenitores secretoras de fosfatasa alcalina intestinal (ALPI).</li> <li>• Todas las células diferenciadas pueden ser derivadas de enterocitos ALPI después de la ablación de células Lgr5+.</li> </ul>
<b>Células de Paneth</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las células de Paneth maduras contribuyen a la regeneración epitelial, estas son las células de Paneth 1+ y las células de Paneth α4 defensina +.</li> </ul>
<b>Células enteroendocrinas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Células enteroendocrinas maduras que expresan ChgA, Prox1 y Neurod1 y se encuentran involucradas en la regeneración intestinal inducida por lesión.</li> </ul>
<b>Células en penacho</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expresan DCLK1.</li> <li>• Contribuyen a la reparación del epitelio y en casos de atrofia de las criptas.</li> <li>• Pueden revertir su estado a células Lgr5 +.</li> <li>• Una subpoblación de células que expresan MEX3A es menos sensible a la radiación lo que permite que contribuyan a la regeneración del epitelio.</li> </ul>

*BMI1*: proteína del complejo Polycomb BMI-1.

*LRIG1*: proteína con repeticiones ricas en leucina y dominios de tipo inmunoglobulina 1, codificada en humanos por el gen LRIG1.

*HOPX*: proteína de solo homeodominio es una proteína, codificada en humanos por el gen HOPX.

*MTERT*: transcriptasa reversa telomerasa de ratones.

*ATOH1*: homólogo atonal de proteína 1, es una proteína que en humanos está codificada por el gen ATOH1.

*DLL-1*: proteína tipo delta 1 es una proteína que en humanos está codificada por el gen DLL1.

*ALPI*: enterocitos progenitores secretoras de fosfatasa alcalina intestinal.

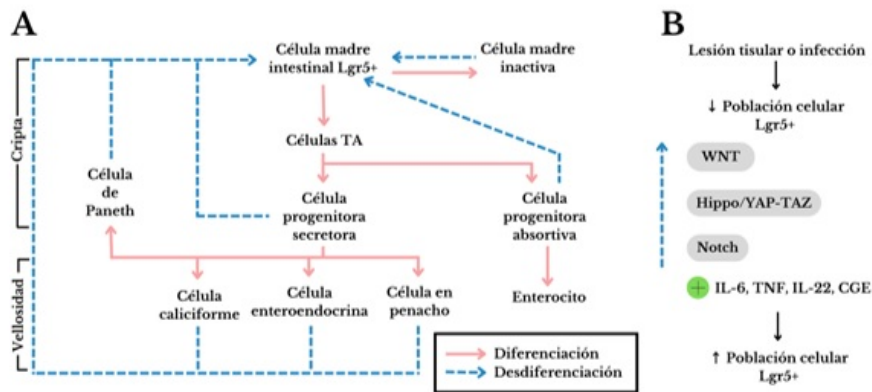
*ChgA*: cromogranina A o proteína secretora paratiroidea 1.

*Prox1*: proteína prospero homeobox 1.

*Neurod1*: diferenciación neurogénica 1.

*DCLK1*: serina/treonina-proteína quinasa DCLK1.

*MEX3A*: proteína unidora de ARN miembro de familia A.



**A.** Las células madre intestinales y progenitoras ubicadas en las criptas intestinales se encargan del recambio epitelial mediante su diferenciación hacia células especializadas. A su vez, estas últimas ubicadas en las vellosidades pueden desdiferenciarse hacia células madre *Lgr5*<sup>+</sup>, al igual que las células progenitoras y células madre inactivas. **B.** En respuesta a lesiones tisulares o infecciones donde disminuye la población celular *Lgr5*<sup>+</sup>, se favorecen procesos de desdiferenciación promovidos por las vías de señalización WNT, Hippo y Notch, estimuladas adicionalmente por citoquinas proinflamatorias y células gliales entéricas (CGE)

FIGURA 1.  
Epitelio intestinal y actividad regenerativa

**Lesiones y procesos inflamatorios:** Las lesiones son alteraciones en la morfología de los tejidos producidas por agentes tanto internos como externos, tal como se muestra en la Tabla 3, los cuales modifican la funcionalidad del organismo y generan problemas en la salud<sup>(5)</sup>. La alteración del tejido intestinal incrementa su permeabilidad y permite el paso de proteínas, moléculas y microorganismos que pueden ser patógenos, induciendo reacciones antigénicas y respuestas inflamatorias locales, así como de forma sistémica si dichas moléculas ingresan al torrente sanguíneo<sup>(6)</sup>.

TABLA 3  
Agentes causales de lesiones en el intestino

Agentes externos	Agentes internos
<b>Físicos:</b> traumatismos, radiaciones y la electricidad.	<b>Trastornos inmunológicos</b> como las enfermedades autoinmunes y las reacciones de hipersensibilidad.
<b>Químicos:</b> sustancias corrosivas.	<b>Hipoxia:</b> pérdida de riego sanguíneo y disminución de suministro de oxígeno al tejido.
<b>Biológicos:</b> corresponden a los agentes patógenos como virus, hongos, bacterias o parásitos.	Enfermedades hereditarias y malformaciones congénitas o del desarrollo.
	<b>Estrés oxidativo:</b> Especies reactivas de oxígeno.  Trastornos metabólicos como la diabetes mellitus o la enfermedad de Crohn.  Deficiencias nutricionales como la desnutrición y las avitaminosis.

**Sistema inmunológico:** El sistema inmunológico es crucial en el inicio de la respuesta regenerativa, ya que actúa como sensor de lesiones e infecciones por microorganismos en el tejido. Sin duda, las citoquinas proinflamatorias secretadas por las células linfoides innatas (ILCs), macrófagos y células dendríticas en respuesta a lesiones del tejido intestinal, participan en la regulación de la actividad de las células madre al actuar como ligandos de diversas vías de señalización intracelular. En modelos experimentales murinos se demostró que el TNF y la IL-6 secretados por los macrófagos en respuesta a un reto antigénico y lesiones del epitelio intestinal, activan las vías de señalización Wnt, YAP, Notch y JAK-STAT3<sup>(3,4)</sup>. Por su parte, la estimulación de las ILC3s permitió la secreción de IL-22, la cual actúa sobre las vías de señalización YAP y STAT3<sup>(3,4)</sup>. En ambos casos, se promueve la proliferación y supervivencia celular, así como el incremento en el número de células *Lgr5+*<sup>(2,3)</sup>. Asimismo, en modelos experimentales de ratones con ausencia de macrófagos o *knockout* para el gen de IL-22, mostraron lesiones tisulares exacerbadas y disminución de la capacidad regenerativa. Por otra parte, las células en penacho del epitelio intestinal secretan IL-25, que activan a las ILC2s a través del receptor IL-17RB. Estas células activadas a su vez secretan IL-13, estimulando las ISC para su diferenciación hacia células en penacho y células caliciformes<sup>(3,4)</sup>. Algunas ILC2s expresan neuromedina U (*NMU*) e inducen la expresión de citoquinas proinflamatorias involucradas en la reparación tisular; mientras que otras tantas expresan IL-5 y el péptido alfa relacionado con el gen de la calcitonina ( $\alpha$ -CGRP) después de una infección, inhibiendo la secreción de citoquinas del tipo 2 por parte de las ILC2s. Además, las ILC2s expresan el receptor  $\beta$ -2 adrenérgico, que suprime la actividad de las ILC2s y reduce la inflamación luego de la liberación de adrenalina<sup>(4)</sup>.

En el contexto de la respuesta inmunológica innata, los receptores TLR4, que son expresados tanto en células inmunitarias (macrófagos y células dendríticas) como en células epiteliales y de Paneth del intestino<sup>(7)</sup>, pueden reconocer productos de bacterias gram negativas como el lípido A del lipopolisacárido (LPS), estimulando la respuesta regenerativa y la proliferación de las ISC tras la secreción de IL-10 y las señalizaciones intracelulares desencadenadas posteriores a dicho reconocimiento. Por su parte, los receptores

NOD expresados en las ISCs reconocen productos de bacterias que incluyen el dipéptido de muramilo (*MDP*), el cual promueve el crecimiento en el intestino y la reparación del mismo posterior a lesiones producidas por quimioterapia, al contribuir con la supervivencia de las ISCs a través de la eliminación de las especies reactivas del oxígeno (*ROS*) en las mitocondrias de estas células<sup>(4)</sup>.

**Sistema nervioso entérico:** El sistema nervioso entérico (SNE) constituye una de las divisiones del sistema nervioso autónomo ubicada en la pared del tubo digestivo, siendo su organización y estructura tan compleja que se le ha denominado incluso como “el segundo cerebro” del organismo<sup>(1)</sup>. Entre sus funciones se encuentran mediar el peristaltismo de la musculatura digestiva, secretar y reabsorber nutrientes y líquidos necesarios, estimular la producción y secreción de enzimas digestivas, regular el flujo sanguíneo adecuado y permitir la interacción entre las células epiteliales del aparato digestivo y las células inmunológicas<sup>(1,3)</sup> mediante diversos neurotransmisores<sup>(8-10)</sup>, descritos en la Tabla 4.

TABLA 4  
Principales neurotransmisores que actúan en el Sistema Nervioso Entérico

Neurotransmisor	Función
<b>Acetilcolina (Ach)</b>	Principal neurotransmisor parasimpático. Estimula la actividad gastrointestinal. Se ha asociado con funciones endocrinas, secretoras, de motilidad y con el nicho de las ISCs <sup>4</sup> .
<b>Óxido nítrico (NO)</b>	Parasimpático, importante en el vaciado gástrico, la relajación intestinal y la secreción electrolítica <sup>8</sup> .
<b>Serotonina (5HT)</b>	Inicia el reflejo peristáltico y controla las secreciones de electrolitos <sup>9</sup> .
<b>Péptido vasoactivo intestinal (VIP)</b>	Parasimpático, estimula la secreción de agua y electrolitos. Potente vasodilatador, relaja el músculo liso <sup>8</sup> .
<b>Noradrenalina (NA)</b>	Principal neurotransmisor simpático. Inhibe la actividad gastrointestinal: relaja el músculo liso y contrae esfínteres. Tiene efectos antiinflamatorios sobre las ILC <sup>4</sup> .
<b>Adenosín trifosfato (ATP)</b>	Simpático. Relaja el músculo liso y actúa sobre los vasos sanguíneos <sup>8</sup> .
<b>Ácido gamma-amino butírico (GABA)</b>	Neurotransmisor que inhibe las neuronas entéricas, disminuye el dolor y la inflamación.
<b>Neuromedina U (NMU)</b>	Neuropéptido que induce la producción de citoquinas proinflamatorias y reparadoras de tejido en ILC <sup>4</sup> .
<b>Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)</b>	Neuropéptido que inhibe la liberación de citoquinas de tipo 2 en ILC <sup>4</sup> .

Modificado de<sup>(10)</sup>

Plasticidad neuronal y remodelación inducida por citoquinas y modificaciones microambientales como lesión e inflamación

La plasticidad del SNE está asociada al dinamismo del tracto gastrointestinal y es máxima en el período perinatal. Su capacidad de regenerarse y adaptarse está sujeta a modificaciones microambientales como lo son cambios en la microbiota, en los hábitos alimenticios y las patologías que sufra el individuo<sup>(1)</sup>. El estrés, la dieta y el tratamiento con antibióticos pueden alterar la colonización bacteriana del intestino,



afectando al eje intestino-cerebro y contribuyendo al desarrollo de enfermedades inflamatorias como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn. Incluso, en presencia de disbiosis intestinal, puede haber un desbalance de metabolitos y productos neuroestimuladores (glutamato, GABA y serotonina) sintetizados por la microbiota, que actúan como neurotransmisores sobre el SNE<sup>(4)</sup> y el Sistema Nervioso Central (SNC), involucrándose en enfermedades como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, el Alzheimer y trastornos del espectro autista<sup>(1)</sup>. De manera que ha sido bien establecido que la dieta influye en la plasticidad del SNE mediante la cooperación entre el epitelio intestinal, las toxinas y metabolitos neuroestimuladores de la microbiota y las citoquinas liberadas<sup>(1)</sup>. La interacción entre el sistema inmunológico, el SNE y el epitelio intestinal ha sido bien descrita en los trabajos de Progzky et al<sup>(11,12)</sup>, en los cuales se evidenció el papel clave de las células gliales entéricas (CGE) no solo en la defensa del organismo, sino también en la regeneración celular epitelial, en modelos murinos infectados con el helminto *Heligmosomoides polygyrus*. En este trabajo, se reportó que los linfocitos NK y las células ILC1 producen IFN $\gamma$ , el cual actúa sobre la glía y promueve la expresión de CXCL10 para reclutar linfocitos T CD8+ y así amplificar la producción de IFN $\gamma$  e inhibir la formación de granulomas. Además, se observó que al interrumpir la señalización del IFN $\gamma$  en las CGE, se inducen cambios transcripcionales en células mesoteliales, fibroblastos y macrófagos de la túnica muscular, que disminuyen la capacidad regenerativa del tejido.

De igual forma, experimentos in vitro demostraron que, al inducir lesiones en monocapas de células epiteliales intestinales en presencia de CGE, éstas liberaron factor de crecimiento epidérmico (EGF) que activa las quinasas en las células epiteliales asociadas a la vía de señalización YAP<sup>(3)</sup>, permitiendo el desarrollo de las células madre neurales intrínsecas del intestino, que pueden ser activadas y reclutadas cuando sea necesario para la regeneración del epitelio<sup>(1)</sup>. In vivo, tras desestabilizar la barrera epitelial con quemaduras de vapor, la estimulación del nervio vago activó a la glía y disminuyó el efecto de las lesiones<sup>(3)</sup>.

Algunos marcadores importantes de la plasticidad del SNE son: la GAP-43 (proteína 43 asociada al crecimiento), la cual se expresa en altas cantidades en todas las edades pero no se muestra elevada tras lesiones inflamatorias<sup>(1)</sup>, a diferencia de otros como el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF), la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), la nectina y el factor de crecimiento nervioso (NGF) que sí aumentan en patologías inflamatorias como la enfermedad de Crohn, la apendicitis aguda y la enfermedad de Hirschsprung<sup>(1)</sup>.

**Epigenética:** La epigenética es la ciencia que se encarga de estudiar las alteraciones de la expresión génica, potencialmente hereditaria, que no se acompaña de ninguna modificación en la secuencia del ADN y que además, son reversibles. Afectan al fenotipo y pueden estar involucradas en el desarrollo de enfermedades y trastornos genéticos<sup>(13)</sup>. Estos cambios producidos en el ADN pueden estar asociados a diversos mecanismos como la metilación del mismo, la modificación postraduccional de las histonas, el silenciamiento génico mediado por ARN no codificante, el remodelado de cromatina dependiente de ATP y los complejos proteicos Polycomb y Trithorax<sup>(13-15)</sup>. Los factores externos, como son la dieta, el medio ambiente, las enfermedades, los tratamientos farmacológicos y hábitos saludables o no, pueden afectar de manera permanente el estado epigenético de un individuo<sup>(16)</sup>. En principio, estos cambios ocurren durante el desarrollo embrionario, teniendo mayor peso en las modificaciones epigenéticas debido a que estas pueden ser transmitidas a través de divisiones mitóticas y meióticas consecutivas. Por lo que las alteraciones ocurridas en células madre embrionarias individuales, afectarán a muchas más células que en las células adultas del tallo y/o somáticas durante el desarrollo postnatal<sup>(16)</sup>.

*Influencia en el desarrollo y homeostasis del epitelio intestinal:* La homeostasis del epitelio del intestino delgado requiere de la regeneración rápida y continua de sus células. Múltiples trabajos basados en el mapeo del transcriptoma del genoma completo y de los estadios de la cromatina de enterocitos y las células de Paneth embrionarios, así como en las células madre del epitelio intestinal embrionario y adulto, han sido

desarrollados con el objeto de determinar factores epigenéticos que sean necesarios para que la célula madre adulta conserve su capacidad de diferenciarse <sup>(17)</sup>. De igual forma, estudios recientes se han enfocado en dilucidar y comprender los mecanismos epigenéticos que pueden tener un valor importante como contribución al desarrollo de tratamientos para contrarrestar los efectos de la pérdida de la homeostasis debido a procesos inflamatorios y/o metabólicos precursores de cáncer <sup>(17,18)</sup>.

#### *Epigenética y desarrollo de tratamientos*

La terapia epigenética está dirigida a inhibir enzimas que actúan en mecanismos epigenéticos, y ha sido utilizada como tratamiento en pacientes con leucemia, linfoma y mieloma múltiple, sin embargo, su administración única ha proporcionado respuestas moderadas, a partir de lo cual se han desarrollado terapias combinadas más efectivas. Diversos mecanismos epigenéticos tienen implicaciones importantes en el desarrollo de enfermedades, por ejemplo; la metilación de la proteína lisina es una modificación postraduccional crucial que regula las funciones de las proteínas histonas y no histonas. La desregulación de las enzimas de la metilación de la proteína lisina, la lisina metiltransferasas (KMT), está implicada en la causa de muchas enfermedades, como el cáncer, los trastornos de salud mental y los trastornos del desarrollo. En la última década se han logrado avances significativos en el desarrollo de medicamentos que tienen como blanco a los KMT involucrados en la metilación de histonas y la regulación epigenética en el tratamiento del sarcoma epitelioides y el linfoma folicular entre otros <sup>(17)</sup>.

**Aplicaciones e Implicaciones clínicas:** Muchas de las patologías que se presentan en el intestino son debidas a desequilibrios de la microbiota, una dieta inadecuada e incluso una mala respuesta del sistema inmune, oponiéndose al mantenimiento de la homeostasis y causando respuestas inflamatorias crónicas que resultan en alteraciones de la estructura y componentes de la mucosa intestinal <sup>(19)</sup>. Incluso, bajo determinadas condiciones como daño tisular y alteraciones del microambiente, la plasticidad de las células en el fondo de las criptas intestinales se ha vinculado con la formación de tumores debido a la proliferación descontrolada de ISCs. En investigaciones recientes se ha establecido que mutaciones en la señalización Wnt, así como la pérdida del gen APC en las células Lgr5+ puede conducir a la formación de adenomas tempranos en las criptas intestinales. Además, las células cancerígenas pueden emplear los mecanismos de plasticidad como método evasivo y de resistencia a la terapia antitumoral <sup>(2)</sup>.

Por otra parte, en el ámbito de la medicina regenerativa es útil el conocimiento de los mecanismos de plasticidad celular para el tratamiento de diversas patologías, incluidas las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, considerando que éstas son patologías de afectación global con una incidencia creciente en los últimos años y graves repercusiones sobre la salud debido a la actividad inflamatoria persistente en el tejido <sup>(19)</sup>. En este sentido, una propuesta innovadora desarrollada por Centurión et al <sup>(20)</sup> es la terapia de luz infrarroja, que aún se encuentra en estudio y plantea la obtención de células madre adultas del tejido adiposo subcutáneo con la finalidad de emplearlas en procesos regenerativos del tubo digestivo de pacientes con EII. Siendo que la obtención de células madre multipotentes derivadas de ácidos grasos mediante la estimulación de los adipocitos con luz infrarroja, a través de la técnica de ingeniería de fotoestimulación selectiva en tejidos o STEP por sus siglas en inglés, permite la preservación de los adipocitos y su membrana citoplasmática, en contraste con otras técnicas como la liposucción convencional que resulta en la destrucción del tejido e inflamación, lo cual parece una terapia prometedora para diversas enfermedades <sup>(20,21)</sup>.

## CONCLUSIONES

La regeneración del sistema intestinal después de una lesión requiere cambios drásticos en el comportamiento celular; estos comprenden múltiples procesos de proliferación de células madre e involucran una población celular extremadamente diversa y con gran plasticidad celular. Las células madre Lgr5+ que se encuentran

en las criptas intestinales cooperan para mantener la homeostasis del sistema intestinal y el recambio celular; además, existen células progenitoras diferenciadas y subtipos específicos que no solo cumplen funciones de sostén, protección, absorción o secreción, sino que también contribuyen a la regeneración epitelial a través de la dediferenciación. Un componente importante del sistema intestinal es el sistema nervioso entérico, que no solo cumple con funciones digestivas, sino que permite la comunicación entre las células epiteliales y las células del sistema inmunológico mediante neurotransmisores como la acetilcolina y la noradrenalina, éste tiene la capacidad de regenerarse y adaptarse de acuerdo al microambiente al cual esté expuesto. Factores como la microbiota, la dieta, las lesiones y las patologías pueden afectar su desarrollo. La comunicación bidireccional entre el intestino y el sistema nervioso central, con la importante participación de los mecanismos y señales inmunológicas, es fundamental para la regulación de las células madre intestinales y su capacidad regenerativa. Adicionalmente, la epigenética y sus efectos en el intestino, tiene implicaciones importantes en el pronóstico, diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades. De esta manera, los distintos mecanismos epigenéticos pueden actuar sobre las células intestinales causando efectos positivos como el silenciamiento de oncogenes, evitando una proliferación de células malignas, o efectos negativos predisponiendo al padecimiento de ciertas enfermedades intestinales. Entender este sistema tan complejo de mantenimiento y sistemas regulatorios de las células madre intestinales es fundamental para la prevención, pronóstico y desarrollo de terapias innovadoras que se encarguen de tratar lesiones intestinales, enfermedades inflamatorias crónicas y formaciones neoplásicas.

## REFERENCIAS

- Schäfer KH, Van Ginneken C, Copray S. Plasticity and neural stem cells in the enteric nervous system. *Anat Rec (Hoboken)*. 2009;292(12):1940-52. doi: 10.1002/ar.21033. PMID: 19943347.
- Meyer AR, Brown ME, McGrath PS, Dempsey PJ. Injury-Induced Cellular Plasticity Drives Intestinal Regeneration. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;13(3):843-856. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.12.005.
- Hageman JH, Heinz MC, Kretschmar K, van der Vaart J, Clevers H, Snippert HJG. Intestinal Regeneration: Regulation by the Microenvironment. *Dev Cell*. 2020;54(4):435-446. doi: 10.1016/j.devcel.2020.07.009. PMID: 32841594.
- Kurokawa K, Hayakawa Y, Koike K. Plasticity of Intestinal Epithelium: Stem Cell Niches and Regulatory Signals. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):357. doi: 10.3390/ijms22010357. PMID: 33396437; PMCID: PMC7795504.
- Reisner HM. Lesión celular, muerte celular y envejecimiento. In: Reisner HM. eds. *Patología. Un estudio de caso moderno*, 2e. McGraw Hill [Internet]. 2021. [Consultado 22 Junio 2022]; Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3096&ionid=258855999>
- Punt J, Stranford SA, Jones PP, Owen JA. KUBY. *Inmunología*. 8va ed. USA: McGraw Hill; 2018.
- Taniguchi Y, Yoshioka N, Nakata K, Nishizawa T, Inagawa H, Kohchi C, et al. Mechanism for maintaining homeostasis in the immune system of the intestine. *Anticancer Res*. 2009;29(11):4855-60. PMID: 20032447. [Consultado 10 Jul 2022] Disponible en: <https://ar.iiarjournals.org/content/anticancer/29/11/4855.full.pdf>
- Gallego D, Mañé N, Gil V, Martínez-Cutillas M, Jiménez M. Mecanismos responsables de la relajación neuromuscular en el tracto gastrointestinal. *Rev Esp Enferm Dig*. [Internet]. 2016 [Consultado 3 Jul 2022]; 108(11): 721-731. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n11/es\\_revision.pdf](https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n11/es_revision.pdf)
- Sebastián-Domingo JJ, Sebastián-Sánchez B. La serotonina y los dos cerebros: Directora de orquesta de la fisiología intestinal y del estado de ánimo. Papel en el síndrome del intestino irritable. *Medicina Natur*. [Internet] 2018 [Consultado 3 Jul 2022]; 12 (7): 11-17. Disponible en: [https://zagan.unizar.es/record/75739/files/texto\\_completo.pdf](https://zagan.unizar.es/record/75739/files/texto_completo.pdf)
- Romero-Trujillo JO, Frank-Márquez N, Cervantes-Bustamante R, Cadena-León JF, Montijo Barrios E, Zárate-Mondragón F, et al. Sistema nervioso entérico y motilidad gastrointestinal. *Acta Pediatr Mex*.

2012;33(4):207-214. [Consultado 10 Jul 2022] Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2012/apm124h.pdf>

11. Wallrapp A, Yang D, Chiu IM. Enteric glial cells mediate gut immunity and repair. *Trends Neurosci.* 2022;45(4):251-253. doi: 10.1016/j.tins.2021.12.001. PMID: 34973845.
12. Progatzyk F, Shapiro M, Chng SH, Garcia-Cassani B, Classon CH, Sevgi S, et al. Regulation of intestinal immunity and tissue repair by enteric glia. *Nature.* 2021;599(7883):125-130. doi: 10.1038/s41586-021-04006-z. PMID: 34671159; PMCID: PMC7612231.
13. De Baun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet.* 2003;72(1):156-60. doi: 10.1086/346031. PMID: 12439823; PMCID: PMC378620.
14. Levy SI, Sutton G, Ng PC, Feuk L, Halpern AL, Walenz BP, et al. The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biol.* 2007;5(10):e254. doi: 10.1371/journal.pbio.0050254. PMID: 17803354; PMCID: PMC1964779.
15. Engel N, Huang, Litt MD, Blakey CA. *Epigenetic Gene Expression and Regulation*, Academic Press. Chapter 3 - Genomic imprinting in mammals memories of generations past Pages 43-61. ISBN 9780127999586. 2015. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780127999586000019>
16. Hood L, Rowen L. The Human Genome Project: big science transforms biology and medicine. *Genome Med.* 2013;5(9):79. doi: 10.1186/gm483. PMID: 24040834; PMCID: PMC4066586.
17. Bhat KP, Ümit Kaniskan H, Jin J, Gozani O. Epigenetics and beyond: targeting writers of protein lysine methylation to treat disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(4):265-286. doi: 10.1038/s41573-020-00108-x.
18. Jung G, Hernández-Illán E, Moreira L, Balaguer F, Goel A. Epigenetics of colorectal cancer: biomarker and therapeutic potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(2):111-130. doi: 10.1038/s41575-019-0230-y.
19. Silva F, Gatica t, Pavez C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2019;4:262-272. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.06.004>.
20. Centurión P, De Taboada M, Montenegro C, De la Cruz-Vargas J. Regeneración del tubo digestivo con células madre estimuladas por luz infrarroja. *Rev. Fac. Med. Hum.* [Internet]. 2018 [Consultado 8 Jul 2022]; 18(4): 12-15. doi: 10.25176/RFMH.v18.n4.1725. Disponible en: <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/1725/1635>
21. Crous A, Jansen van Rensburg M, Abrahamse H. Single and consecutive application of near-infrared and green irradiation modulates adipose derived stem cell proliferation and affect differentiation factors. *Biochimie.* 2022;196:225-233. doi: 10.1016/j.biochi.2021.07.009. PMID: 34324922.