

LA BARRERA INTESTINAL: INTERFÍCIE ENTRE SALUT I MALALTIA

Discurs llegit en l'acte de recepció de
l'Acadèmica Corresponent

Il·ltre. Dra. Joana M. Planas i Rosselló
celebrat el dia 17 de maig de 2004

Barcelona
2004

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les
publicacions de les que és responsable
l'autor.*

Al meu pare,
Miquel Planas i Ordinas
(Santa Margalida, 1903 - Palma, 1986),
in memoriam

PARAULES DE PRESENTACIÓ

de l'Acadèmica Numerària
Molt Il·lustre Dra. M. Assumpció Alsina i Esteller

**Excel·lentíssim Senyor President,
Digníssimes Autoritats,
Molt Il·lustres senyores i senyors acadèmics,
Senyores i senyors,
Amics i amigues;**

La recepció d'un nou Acadèmic constitueix un acte enriquidor i de profunda significació per aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Avui tinc l'honor i la satisfacció, com a signant de la proposta d'admissió com Acadèmica corresponent, presentar i donar la benvinguda a la Dra. Joana M. Planas. És un honor pel fet d'haver estat designada pels meus companys acadèmics per portar a terme aquesta comesa que em dóna l'ocasió de posar de manifest la brillant trajectòria científica de la nova acadèmica. També és una satisfacció perquè em brinda l'oportunitat de testimoniar públicament l'encert de la seva elecció i la meva amistat des de fa més de 15 anys.

Joana M. Planas va néixer a Palma de Mallorca i va realitzar els estudis de Farmàcia a la Universitat de Barcelona, acabant-los el juny de 1974, amb Premi Extraordinari de Llicenciatura. Durant els següents tres anys va incorporar-se com a professora ajudant a l'actual Departament de Fisiologia, on va realitzar la

tesi doctoral, mereixedora del Premi Extraordinari de Doctorat. Des del gener de 1977, va desenvolupar el càrrec de professora titular, primer com a contractada i, posteriorment, com a ordinària i des de juny de 2001 és catedràtica.

Va fer la tesi sobre malalties nutricionals de la infància i, en acabar-la, va continuar treballant en un camp molt concret de la nutrició que és l'absorció intestinal de nutrients, i en particular, en el transport intestinal de monosacàrids i els mecanismes que el regulen. Ha complementat la seva activitat científica amb estades a diferents centres d'investigació. Entre aquests cal destacar el King's College London (Gran Bretanya) on va realitzar una estada postdoctoral, iniciant una col·laboració que encara dura. També ha realitzat diferents estades a centres d'investigació com són el Centre de Recherches sur la Nutrition (CNRS) a Meudon (França), el Laboratorium für Biochemie del Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) de Zürich (Suïça) o el Department of Biochemistry de la University of Wales a Aberystwyth (Gran Bretanya).

La Dra. Joana M. Planas ha realitzat una intensa activitat científica plasmada en més de 80 articles científics en revistes d'alt índex d'impacte i en la presentació de més de 130 comunicacions a congressos nacionals i internacionals. Ha dirigit 16 tesis de llicenciatura i 10 tesis doctorals. Actualment, és la investigadora responsable del grup de recerca consolidat de la Generalitat de Catalunya "*Fisiologia i Nutrició Experimental*" i en reconeixement a la seva tasca, forma part del comitè editorial de l'*European Journal of Nutrition*.

En el camp de la docència, la Dra. Joana M. Planas sempre hi ha estat molt interessada i ha participat en diferents projectes

d'innovació docent. Forma part del grup d'innovació pedagògica de la Universitat de Barcelona "*Alternatives Metodològiques en Fisiologia i Fisiopatologia*".

És tota aquesta feina la que l'ha feta mereixedora de l'honor de ser anomenada acadèmica corresponent.

Avui i des d'aquesta tribuna em complau de forma extraordinària felicitar a la nova acadèmica, amb la confiança absoluta que sabrà respondre complidament a l'honor que avui rep.

AGRAÏMENTS

**Excel·lentíssim Senyor President,
Digníssimes Autoritats,
Molt Il·lustres senyores i senyors acadèmics,
Senyores i senyors,
Amics i amigues;**

Abans de procedir a la lectura preceptiva del meu discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya voldria agrair als molt il·lustres membres d'aquesta Reial Corporació que em permeten ser-hi acollida com a acadèmica corresponent i, de manera molt especial, als qui varen formalitzar la meva proposta, les professores Alsina i Morales i el professor Cemeli, la qual cosa representa un honor per a mi donada la seva categoria professional i humana.

En el moment de redactar aquest discurs, vénen a la meva memòria un gran nombre de persones a les quals, en justícia, he d'expressar el meu agraïment. Recordo els meus mestres de l'Escola Graduada Annexa a l'Escola del Magisteri i els meus professors de l'Institut Joan Alcover de Palma de Mallorca, que varen fer que cristal·litzés en mi la vocació tant docent com farmacèutica. També els meus professors de la Universitat, i especialment, aquells que actualment són membres de la Reial Acadèmia

i de qui sempre he rebut bons consells i recolzament, les professores De la Torre i Morales i els professors Adzet, Bolós, Cemeli, Iglesias i Suñé.

A la professora Alsina, a qui sempre he admirat per la seva professionalitat i capacitat de tenir cura de tots els qui estem al seu voltant, expresso el meu més sincer agraïment.

Referent a la meva activitat investigadora he de citar els meus mestres, els professors Bolufer, Goñalons, Naftalin i Torralba, com també totes les persones amb qui he col·laborat durant aquests anys i que m'han ajudat a realitzar la investigació que he portat a terme, principalment a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona.

En el terreny particular, hauria de citar moltes persones, familiars i amics, però em limitaré als qui han estat prioritaris en la meua vida afectiva. En primer lloc, els meus pares, que amb el seu afecte i exemple em varen saber transferir l'entusiasme per l'estudi i per la meua professió. En segon lloc, i no per això menys important, el meu espòs, Miquel Moretó, a qui vaig conèixer d'estudiant, quan vàrem començar a treballar a l'antiga Càtedra de Fisiologia Animal de la nostra Facultat de Farmàcia. Des d'aleshores hem conviscut i hem treballat plegats, i també hem resolt tot el que ens ha portat la vida; ell m'ha donat el suport necessari per a poder-me bolcar en la meua professió, malgrat que això suposés una menor dedicació a la família. Per últim, els nostres fills, Miquel i Laura, de qui sempre he rebut amor, comprensió i recolzament.

També vull donar les gràcies a tots els que sou aquí presents, companys i amics, per haver deixat les vostres activitats i venir-me a fer costat en un acte tan especial per a mi.

ÍNDEX

Introducció	15
La barrera intestinal	16
Funcions de digestió i absorció	19
Funcions de defensa	21
Funcions neuroendocrines	24
Funcions metabòliques	25
Conclusions i perspectives	26
Bibliografia	29

INTRODUCCIÓ

Ja des d'abans d'acabar la llicenciatura de Farmàcia vaig començar a treballar a la Càtedra de Fisiologia Animal de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona. L'experiència prèvia com alumna interna a les càtedres de Microbiologia i Bioquímica m'havia servit per a estar segura que volia estudiar com funcionava el cos humà i així ho vaig dir al professor Torralba, aleshores catedràtic de Fisiologia de la nostra facultat. D'aquesta manera és com vaig ser admesa al seu laboratori, primer com a alumna interna i, després, com a doctoranda. El meu interès sobre com els nutrients i medicaments eren absorbits va fer que comencés a col·laborar amb Miquel Moretó, que en aquell moment es trobava ocupant una plaça de professor agregat interí de Fisiologia, constituint així el nucli del que seria, posteriorment, el grup de Transport Intestinal. Un any després es va incorporar a la nostra facultat, el Dr. Bolufer, com a professor agregat, que tenia una reconeguda trajectòria investigadora dins el camp de l'absorció intestinal. La seva arribada va suposar la consolidació del nostre grup d'investigació, que fou anomenat d'una manera afectuosa pel professor Torralba com el "Grupo de la Tripilla". En aquells moments, en el país, hi havia poca infraestructura científico-tècnica i les dificultats eren molt grans, però el desig d'aprendre, de

fer les coses ben fetes i, sobretot, la il·lusió ens va moure a continuar treballant. D'aquesta manera, el grup va anar creixent i amb els anys ha estat reconegut com a Grup Consolidat per la Generalitat de Catalunya, forma part del Centre Especial de Recerca de la Nutrició i Ciències dels Aliments i, també, del Centre Català de la Nutrició.

No és d'estranyar, doncs, que com a discurs d'ingrés a aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya hagi escollit un tema relacionat amb la recerca que he portat a terme a la nostra facultat durant més de vint-i-cinc anys. Tot i que en un principi vaig estar temptada de parlar dels mecanismes de transport intestinal de monosacàrids i la seva regulació, vaig canviar d'opinió en començar a preparar el discurs. En part, a causa de l'especificitat del tema, però, sobretot, per fer palès el gran canvi que ha sofert el contingut de la fisiologia del sistema digestiu i, en concret, de la funció intestinal, en aquest últim quart de segle. Per aquesta raó, el meu discurs versarà sobre "La barrera intestinal: interfície entre salut i malaltia" en el qual revisaré breument el paper que té l'intestí com a barrera així com les funcions que porta a terme: absorció i digestió, de defensa, endocrina i metabòlica, per tal d'avaluar la importància que aquest òrgan té en l'homeòstasi del nostre organisme.

LA BARRERA INTESTINAL

Les definicions de sistema digestiu que es troben en consultar diccionaris i enciclopèdies ens diuen que es tracta d'un "conjunt d'estructures que s'estenen des de la boca fins a l'anús que tenen la funció de digerir i absorbir els aliments" i, per a l'in-

testí, que és un "conduite músculo-membranós que constitueix la part distal del tub digestiu". Aquestes definicions, tot i la necessitat que hagin de ser simples i entenedores, fan que es pugui pensar que el tub digestiu és un òrgan molt senzill i, fins i tot, de no gaire importància. Però ben al contrari, el sistema digestiu i, en particular, l'intestí estan molt especialitzats i són d'una gran complexitat. A les funcions, per tots conegudes, de l'intestí de ser capaç d'extreure els nutrients dels aliments ingerits i absorbir-los d'acord amb les necessitats de l'organisme, se n'hi han d'afegir d'altres tan importants com aquestes.

És el sistema digestiu i no el sistema tegumentari, com es podria pensar, la part del nostre organisme que conté la major superfície que delimita l'ésser viu i el medi que l'envolta. I és a través d'aquesta superfície que es porta a terme la funció d'absorbir els nutrients com ja s'ha comentat. Tanmateix, en realitzar aquesta funció, l'intestí queda exposat a una àmplia varietat d'antígens derivats dels mateixos aliments, als microorganismes que són ingerits i als bacteris que formen la flora intestinal. És per aquesta raó que l'intestí ha de constituir una barrera de permeabilitat selectiva que permeti l'entrada de molècules fisiològicament importants i, a la vegada, impedeixi la d'agents nocius. Per tant, la barrera intestinal es pot considerar com una interfície o zona limitant entre el medi extern i l'intern, a través de la qual es comuniquen i estableixen els intercanvis necessaris per a mantenir la vida del nostre organisme.

Per a portar a terme la seva funció de barrera, l'intestí necessita una complexa organització en què intervenen la mateixa estructura de l'intestí i tot un conjunt de components que restringeixen l'arribada d'antígens i bacteris al torrent sanguini.

Pel que fa a l'estructura de l'intestí, és format per un conjunt de capes concèntriques, les quals, de la llum intestinal cap a l'interior de l'organisme, són la mucosa, la làmina pròpia, dues capes musculars i la serosa. La paret de l'intestí es troba molt ben innervada pel sistema nerviós autònom i per una xarxa neuronal pròpia i independent que constitueix el sistema nerviós entèric. Si bé és la mucosa la capa que té el paper més important en la funció de barrera intestinal, cal la participació de totes les capes per al bon funcionament de l'intestí. Així, és gràcies al teixit muscular, mitjançant les seves contraccions i relaxacions, que es produeix la mescla i la propulsió del contingut intestinal, a fi que pugui tenir lloc tant la digestió com l'absorció de nutrients.

La mucosa intestinal és formada per una única capa de teixit epitelial que es troba replegada formant criptes i vellositats. A més, les cèl·lules que formen el teixit epitelial es caracteritzen per presentar unes projeccions de la membrana plasmàtica en contacte amb la llum intestinal que s'anomenen microvellositats o vora en raspall. Si es pogués desplegar tota la superfície de la mucosa d'una persona adulta, l'àrea obtinguda equivaldria a uns 350 m², és a dir, l'equivalent a una pista de tennis. Per tant, la mucosa intestinal és un dels exemples més extraordinaris, del nostre organisme, d'adaptació de l'estructura a la funció per tal d'augmentar la superfície efectiva d'absorció. L'epiteli intestinal és format per diversos tipus de cèl·lules, entre les quals cal destacar els enteròcits o cèl·lules absorbents, les cèl·lules M que tenen una elevada capacitat per a transportar macromolècules i que estan relacionades amb el sistema immunitari, les cèl·lules caliciformes que secreten mucus, les cèl·lules de Paneth que alliberen agents antimicrobians i les cèl·lules enteroendocrines que secreten factors hormonals. Totes elles estan unides entre si per unions

intercel·lulars formant una barrera. La situació estratègica d'aquesta barrera, juntament amb les seves propietats funcionals, li confereixen un paper decisiu per a garantir la salut, però, alhora, qualsevol pertorbació serà origen de diferents patologies. Així doncs, la barrera intestinal es pot considerar també com una interfície entre la salut i la malaltia.

FUNCIONS DIGESTIVA I D'ABSORCIÓ

Referent a la funció d'absorció, els nutrients travessen l'epiteli intestinal per dues rutes diferents: la via paracel·lular i la transcel·lular. El pas per la via paracel·lular té lloc a través d'un complex conjunt d'estructures que es troben entre les cèl·lules epitelials que formen les unions intercel·lulars i que estan principalment controlades per les unions estretes. Clàssicament es pensava que la unió estreta era una estructura estàtica, però ara se sap que es tracta d'una via molt dinàmica que pot modificar la seva amplada deixant passar determinats substrats d'una manera totalment regulada. S'ha demostrat el seu paper crucial en situacions patològiques en què augmenta la seva permeabilitat deixant passar agents patògens (Berin *et al*, 1998).

El pas per la via transcel·lular té lloc a través dels enteròcits i consisteix en l'entrada dels nutrients a la cèl·lula a través de la membrana de vora en raspall i la sortida a través de la membrana basolateral per a arribar a la sang. Aquesta via ha estat molt estudiada i se sap que el pas a través de les membranes depèn del pes molecular i de les propietats físico-químiques de les substàncies. Els substrats liposolubles i de baix pes molecular poden travessar les membranes per un procés de difusió simple a través de la

bicapa lipídica o de proteïnes de membrana que formen canals. Tanmateix, quan es tracta de substrats essencials per al nostre organisme, molt sovint polars o d'alt pes molecular, es disposa de transportadors a la membrana que en faciliten el pas, ja sigui per mecanismes de transport actiu o bé de difusió facilitada. Aquests transportadors són proteïnes de membrana que tenen especificitat per determinats substrats i una distribució asimètrica a les dues membranes per tal de donar lloc a un moviment net del substrat des de la llum intestinal a la sang. La majoria de les proteïnes conegudes relacionades amb el transport intestinal de sucres, aminoàcids i electròlits no han estat identificades i clonades fins a la darrera dècada, i encara avui en queden per identificar (Montrose, 2003). També s'ha pogut establir, en alguns casos, la relació entre alteracions de proteïnes transportadores i patologies hereditàries. Un dels exemples més coneguts és la malabsorció congènita de la glucosa i la galactosa, que és una alteració genètica produïda per un defecte en el gen que codifica el transportador de Na⁺-glucosa. El mal funcionament d'aquest transportador fa que no puguin ser absorbits aquests sucres per transport actiu, donant lloc a fortes diarrees osmòtiques.

Pel que fa a la funció de digestió, s'acaba de realitzar a nivell intestinal, gràcies fonamentalment a les secrecions gàstriques i pancreàtiques. La participació de la mucosa intestinal consisteix a acabar d'hidrolitzar les cadenes d'oligosacàrids i oligopèptids gràcies als enzims hidrolítics presents a la vora en raspall de l'enteròcit.

Durant molts d'anys els conceptes de digestió intestinal i absorció anaven junts, en el sentit que es pensava que els matei-

xos enzims podien, a la vegada, actuar com a proteïnes transportadores. Aquestes proteïnes transferirien els compostos hidrolitzats dins les cèl·lules intestinals perquè després arribessin al torrent circulatori o limfàtic. Avui se sap que a la vora en raspall hi ha diferents proteïnes: unes que intervenen en la digestió dels nutrients i unes altres, diferents de les anteriors, que s'encarreguen del seu transport.

Aquests enzims de la vora en raspall són de gran importància per a finalitzar la digestió, de mode que quan es produeix un dèficit es presenten alteracions digestives importants. Un dels exemples més coneguts és el dèficit de disacaridases i, entre elles, el dèficit de lactasa. La disminució o absència d'enzim dóna lloc a la intolerància a la lactosa que es manifesta amb diarrees i dolor abdominal.

FUNCIONS DE DEFENSA

També l'intestí té funcions de defensa ja que el disseny anatómic de l'epiteli intestinal, excel·lent per a realitzar les funcions d'absorció, no és sempre una barrera prou selectiva per a substàncies tòxiques, antígens o agents patògens que poden posar en perill la salut de l'individu. És per aquesta raó que l'intestí ha de disposar de mecanismes de defensa per tal d'impedir o contrarestar l'entrada d'aquestes substàncies. La barrera física constituïda pel mateix epiteli intestinal queda reforçada per un conjunt de recobriments que dificulten l'arribada dels agents patògens a l'epiteli. Així, en primer lloc, han de travessar una capa d'aigua que constitueix un pas limitant per als compostos hidrofòbics (Smithson, 1981) i, tot seguit, una capa de mucus, secretada per

les cèl·lules caliciformes, que evita que es puguin produir lesions mecàniques, digestió química i adherència de bacteris a l'epiteli intestinal (DeWitt i Kudsk, 1999). Per últim hi ha el glicocàlix, una xarxa de glicoproteïnes filamentoses de la capa externa de la membrana de les microvellositats que actua com a filtre dificultant l'entrada d'antígens.

També s'han descrit altres factors protectors com és la secreció de distintes substàncies amb activitat antimicrobiana secretades per les cèl·lules de Paneth (DeWitt i Kudsk, 1999) i la presència de la microflora intestinal, la qual intervé impedit el creixement d'altres microorganismes patògens (Guarner i Malagelada, 2003).

Qualsevol desestabilització d'aquestes capes o bé l'alteració de l'ecologia intestinal dona lloc a alteracions de la permeabilitat intestinal i a un augment en l'adhesió de bacteris facilitant el seu pas a la sang.

Malgrat la presència de tots els mecanismes de defensa esmentats, també calen mecanismes immunitaris per a defensar el nostre organisme enfront a l'entrada d'antígens. És per això que l'intestí disposa també d'un sistema immunològic propi que rep el nom de teixit limfoide associat a l'intestí o GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) i que actua amb certa independència de la immunitat sistèmica (Johnson, 1994). El paper cabdal del sistema immunitari intestinal radica a saber discriminar clarament entre els antígens patògens i els que no ho són, com ara els antígens alimentaris i els de la flora intestinal. Quan un agent patògen entra a l'organisme a través de l'intestí es genera una forta resposta immunològica per tal d'evitar la infecció, però, en

canvi, quan es tracta d'un antígen no patògen aleshores es produeix una supressió de la resposta immune a nivell general donant lloc al que s'anomena tolerància oral (Mayer, 2000).

El GALT és constituït per abundants fol·licles limfàtics que es troben aïllats i formant agregats que reben el nom de plaques de Peyer, limfòcits intraepiteliais (IELs) i limfòcits de la làmina pròpia (LPLs). A l'intestí s'hi troben de l'ordre d'un bilió de limfòcits. La presència d'un nombre similar de limfòcits a un teixit distint a l'intestí indicaria la presència d'una alteració inflamatòria crònica. En canvi, en l'intestí, l'estat d'inflamació crònica és normal i és bàsic per tal d'evitar una resposta immunològica sistèmica en front dels antígens no patògens.

Una altra característica del GALT és una elevada secreció d'IgA a la llum intestinal que constitueix més del 80% de la produïda a tot l'organisme (Johnson, 1994). D'una manera molt senzilla es pot resumir que els antígens interactuen amb les cèl·lules M que es troben a la superfície dels fol·licles limfàtics. Són endocitats, transportats a través de la cèl·lula i alliberats per tal que les cèl·lules presentadores d'antígens el presentin a precursors immadurs de limfòcits B, que s'activen i migren als nòduls limfàtics mesentèrics. Un cop als nòduls, maduren, proliferen i entren al torrent circulatori a través del conducte toràcic. Des de la circulació retornen als espais subepiteliais de l'intestí on sintetitzen i secreten a la llum intestinal IgA específica contra l'antigen que ha iniciat la seqüència, de mode que el neutralitza i evita la seva entrada (DeWitt i Kudsk, 1999). El paper defensiu del sistema immunitari intestinal queda palès en persones amb immunodeficiències en les quals és habitual l'aparició d'infeccions gastrointestinals.

Les interaccions entre el contingut intestinal, la mateixa estructura de l'intestí i el GALT assegurin que hi hagi un balanç homeostàtic entre l'entrada d'antígens i la resposta immune. Tanmateix, a vegades es trenca el control de l'entrada d'antígens ja sigui per un augment de la permeabilitat intestinal deixant entrar major nombre d'antígens i/o per una resposta immunològica desproporcionada, donant lloc a trastorns inflamatoris intestinals o sistèmics. Aquestes patologies són de gran importància i entre les més estudiades es troben la malaltia celíaca i l'al·lèrgia alimentària i les malalties inflamatòries intestinals com la malaltia de Crohn.

L'activitat defensiva del GALT pot quedar afectada per diferents factors exògens com són la dieta o l'estrès oxidatiu per la qual cosa es recomana prendre tot un seguit de mesures preventives, com la de ingerir determinats ingredients funcionals o components dels aliments que poden millorar la resposta immunitària a nivell intestinal generant un augment de la secreció d'IgA i per tant, protegint la mucosa intestinal. Entre aquests ingredients funcionals es troben els àcids grassos poliinsaturats, alguns aminoàcids com la glutamina i l'arginina, antioxidants, prebiòtics i probiòtics.

FUNCIONS NEUROENDOCRINES

Totes aquestes funcions han d'estar molt ben regulades per la qual cosa a l'intestí s'estableixen tot un conjunt de mecanismes locals i generals en què participen els sistemes nerviós i endocrí mitjançant la secreció d'un gran nombre d'hormones, neuropèptids, citoquines i factors de creixement. A diferència del

que passa en altres òrgans, moltes d'aquestes substàncies són secretades per les mateixes cèl·lules que revesteixen el tub digestiu, com és el cas de les cèl·lules enteroendocrines de l'epiteli intestinal. El fet d'haver-se identificat més de trenta pèptids reguladors posa de manifest que el tracte gastrointestinal és un veritable òrgan endocrí. Cal destacar que moltes d'aquestes substàncies tenen mecanismes d'acció per via autocrina i/o paracrina i poden interactuar amb altres neuropèptids alliberats pel sistema nerviós entèric. També s'han descrit mecanismes més complexos, en què les hormones gastrointestinals actuen directament sobre el sistema nerviós central donant lloc a una acció sinèrgica entre la resposta endocrina i la nerviosa, en la regulació d'un procés digestiu. Així, la colecistocinina, secretada per les cèl·lules enteroendocrines a l'augmentar el contingut de proteïnes i greixos en el duodè, estimula la secreció pancreàtica i a la vegada té un efecte a nivell d'encèfal, donant la sensació de sacietat, i a nivell d'estómac, inhibint el buidament gàstric (Bourdon *et al.*, 1999). També s'ha trobat una acció conjunta entre el GALT i l'activitat endocrina del sistema digestiu. S'ha descrit que quan la resposta immunològica intestinal està deprimida durant la nutrició parenteral total, si s'administra el neuropèptid bombesina es recupera la capacitat antibacteriana i secretora de IgA per la mucosa intacta (DeWitt i Kudsk, 1999).

FUNCIONS METABÒLIQUES

El paper de la interfície intestinal com a barrera selectiva de l'entrada de substàncies a l'organisme inclou una última funció de l'epiteli intestinal que consisteix en la capacitat de metabolitzar fàrmacs i xenobiòtics per secretar-los a la llum intestinal (Lin

et al., 1999). Tot i que és el fetge l'òrgan principal en el metabolisme i detoxificació d'aquests compostos, s'ha demostrat que també l'intestí contribueix de forma important en el seu metabolisme. És a dir, que l'intestí té una funció protectora de l'organisme fent que substàncies que poden ser nocives o tòxiques siguin biotransformades en els enteròcits per nombrosos mecanismes (Lin *et al.*, 1999). Un cop modificades són generalment excretades pel mateix enteròcit mitjançant proteïna o proteïnes transportadora o transportadores cap a la llum intestinal. En els darrers anys s'ha descrit l'existència d'una família de proteïnes secretores que s'anomenen ABC (acrònim de l'anglès *ATP Binding Cassette*). Dins aquesta família es troben les proteïnes transportadores responsables de la resistència als fàrmacs, la glicoproteïna P i les MRP (acrònim de l'anglès *Multidrug Resistance Protein*). Aquests transportadors es localitzen a la membrana plasmàtica de l'enteròcit i actuen secretant activament el fàrmac, els seus conjugats o els seus metabòlits cap a la llum intestinal (Schinkel i Jonker, 2003). L'efecte dels transportadors d'aquesta família té un important ressò en el comportament terapèutic de molts fàrmacs donat que poden afectar la seva biodisponibilitat oral i, per tant, disminuir la seva efectivitat farmacològica.

CONCLUSIONS I PERSPECTIVES

Quan jo vaig començar a treballar en aquest camp de recerca, la mucosa intestinal tenia una funció de barrera merament passiva, amb unions intercel·lulars estàtiques que només deixaven passar algunes molècules petites. Tot i que se sabia que hi havia proteïnes transportadores, la teoria del transport actiu de nutrients acoblat a l'ió sodi no estava consolidada. Se sabia poc

de les interaccions entre els bacteris i l'epiteli intestinal així com de la tolerància oral i de les malalties inflamatòries intestinals. De l'intestí com a òrgan endocrí i detoxificador tot just se'n començava a parlar.

Avui, gràcies als avenços de la fisiologia molecular, sabem que les unions intercel·lulars són dinàmiques i que estan formades per nombroses proteïnes que regulen de forma precisa les propietats de permeabilitat de la mucosa. Coneixem la seqüència de la majoria de transportadors i els seus llocs de regulació. També sabem que la integritat de la mucosa intestinal és cabdal en el manteniment de la salut i que qualsevol bretxa en aquesta barrera pot originar alteracions que donaran lloc a malalties inflamatòries i a canvis a l'estructura intestinal, que originaran una malabsorció dels nutrients i alteracions de l'equilibri electrolític. Per tots aquests motius, el manteniment de la integritat de la mucosa intestinal mitjançant estratègies dietètiques i farmacològiques s'ha convertit, avui dia, en un important objectiu de la recerca per a la prevenció de patologies d'origen intestinal, essent un camp en el que es preveuen notables aportacions terapèutiques a molt curt termini.

No és d'estranyar, doncs, el meu entusiasme davant del canvi que ha sofert l'estudi de la fisiologia intestinal en aquests últims anys i que he pogut viure en primera línia. Quan vaig començar eren molt pocs els grups d'investigació interessats en l'estudi de l'intestí i es tenien pocs medis i moltes dificultats per a poder interactuar amb altres grups. Actualment, en canvi, hi ha grups molt potents que treballen a Catalunya en cadascun dels aspectes del tub digestiu dels quals he parlat: digestió, transport intestinal, immunologia de la mucosa intestinal i motilitat, entre d'al-

tres. Per totes aquestes raons veig amb il·lusió el futur de la investigació en el camp de la fisiologia intestinal, la qual amb tota seguretat aportarà nous coneixements sobre el seu funcionament que seran la base de noves estratègies terapèutiques per a la prevenció de la malaltia i la millora de la salut de la nostra societat. Moltes gràcies.

BIBLIOGRAFIA

- Berin, M.C., Kiliaan, A.J., Yang, P.C., Groot, J.A., Kitamura, Y. i Perdue, M.H. (1998). The influence of mast cells on pathways of transepithelial antigen transport in rat intestine. *Journal of Immunology*, **161**, 2561-2566
- Bourdon, I., Yokoyama, W., Davis, P.A., Hudson, C., Backus, R., Richter, B.D., Knuckles, B. i Schneeman, B.O. (1999). Postprandial lipid, glucose, insulin, and cholecystokinin responses in men fed barley pasta enriched with b-glucan. *American Journal of Clinical Nutrition*, **69**, 55-63
- DeWitt, R.C. i Kudsk, K.A. (1999). The gut's role in metabolism, mucosal barrier function, and gut immunology. *Bacterial Sepsis and Septic Shock*, **2**, 465-481
- Calder, P.C. i Kew, S. (2002). The immune system: a target for functional foods?. *British Journal of Nutrition*, **88**, S165-S176
- Guarner, F. i Malagelada, J.R. (2003). Gut flora in health and disease. *Lancet*, **361**, 512-519
- Johnson, L.R. (1994), *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 3rd Ed. Raven Press, New York

- Lin, J.H., Chiba, M. i Baillie, T.A. (1999). Is the role of the small intestine in first-pass metabolism overemphasized?. *Pharmacological Reviews*, **52**, 135-157
- Mayer, L. (2000). Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **30**, S4-S12
- Montrose, M.H. (2003). The future of GI and Liver Research: editorial perspectives I. Vision of epithelial research. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, **284**, G547-G550
- Ogra, P.L., Mestecky, J., Lamm, M.E., Strober, W., Bienenstock, J. i McGhee, J.R. (1999). *Mucosal Immunology*, 2nd Ed., Academic Press, San Diego
- Planas, J.M., Ferrer, R., Amat, C. i Moretó, M. (1995). Absorció intestinal d'hexoses a través de l'epiteli intestinal, *Treballs de la Societat Catalana de Biologia*, **46**, 31-52
- Perdue, M.H. (1999). Mucosal immunity and inflammation III. The mucosal antigen barrier: cross talk with mucosal cytokines. *American Journal of Physiology*, **277**, G1-G5
- Salminen, S., Bouley, C., Boutron-Ruault, M.C., Cummings, J.H., Franck, A., Gibson, G.R., Isolauri, E., Moreau, M.C., Roberfroid, M. i Rowland, I. (1998). Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *British Journal of Nutrition*, **80**, S147-S171
- Schinkel, A.H. i Jonker, J.W. (2003). Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **55**, 3-29
- Schneeman, B.O. (2002). Gastrointestinal physiology and functions. *British Journal of Nutrition*, **88**, S159-S163
- Smithson, K.W., Millar, D.B., Jacobs, L.R. i Gray, G.M. (1981). Intestinal diffusion barrier: unstirred water layer or membrane surface mucous coat?. *Science*, **214**, 1241-1244.