

Intestinal alkaline phosphatase: an enzyme with anti-inflammatory properties[✉]

Fosfatasa alcalina intestinal: una enzima con propiedades antiinflamatorias

Fosfatasse alcalina intestinal: uma enzima com propriedades anti-inflamatórias

Jean-Paul Lallès¹, Zoot, MSc, Dr Sci; Jaime Parra Suescún^{2*}, Zoot, MSc, Dr Sci.

**Autor para correspondencia: Jaime Parra Suescún. Calle 59A No.63-20, Autopista Norte; Bloque 50, Piso 2, Oficina 202, Medellín, Antioquia, Colombia. Tel: +57 44309043; Fax: +57 443090425. A.A. 1779, Medellín, Colombia. Email: jeparrasu@unal.edu.co*

¹Director de Investigaciones, Institut National de la Recherche Agronomique, UR1341, Alimentation et Adaptations Digestives, Nerveuses et Comportementales (ADNC), 35590 Saint-Gilles, France. ²Profesor. Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Grupo BIOGEM. Colombia.

(Recibido: 20 de enero, 2013; aceptado: 25 de abril, 2014)

Abstract

One of the main functions of Intestinal Alkaline Phosphatase (FAI) is to detoxify bacterial lipopolysaccharides (LPS) to control intestinal inflammation. Recent data indicate that FAI participates in the detoxification of other bacterial compounds (flagellin and DNA CpG motifs) and many free nucleotides (ATP, UDP). FAI is directly involved in the resolution of tissue inflammation mediated by Resolvin E1. The anti-inflammatory action of FAI indirectly improves the intestinal barrier function and affects the diversity of microbiota. Various intestinal diseases, including necrotizing enterocolitis, celiac disease and chronic intestinal inflammation (inflammatory bowel disease) are related to a decrease in the expression and activity of FAI. Furthermore, a high FAI activity in the colon is related with inflammatory processes due to high concentration of tissue nonspecific alkaline phosphatase isoform (FANE) and tissue infiltration by neutrophils, which also contain FANE. Exogenous administration of FAI reduces intestinal and/or systemic inflammation (depending on the route of administration). In conclusion, intestinal homeostasis and health largely depend on the capacity of FAI to detoxify LPS and remove LPS-induced metabolic inflammation. However, how our diets can actually limit gut pools of pro-inflammatory bacterial compounds and maximize IAP activity needs more in-depth investigations.

[✉]Para citar este artículo: Lallès JP, Parra Suescún J. Fosfatasa alcalina intestinal: una enzima con propiedades antiinflamatorias. Rev CES Med Zootec. 2014; Vol 9(1): 94-103.

Key words

Intestinal health, inflammation, LPS, microbiota.

Resumen

Una de las principales funciones de la Fosfatasa Alcalina Intestinal (FAI) es la detoxificación de los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos para controlar la inflamación intestinal. Recientes publicaciones indican que FAI participa en la detoxificación de otros compuestos bacterianos (flagelina y motivos CpG de DNA) y de muchos nucleótidos libres (ATP, UDP). FAI está involucrada de manera directa en la recuperación tisular de la inflamación por la Resolución E1. La acción antiinflamatoria de FAI mejora indirectamente la función de la barrera intestinal e impacta la diversidad y la composición de la microbiota. Diversas enfermedades intestinales, incluyendo enterocolitis necrótica, enfermedad celíaca y la inflamación crónica intestinal (o inflammatory bowel disease, IBD) están relacionadas con disminuciones en la expresión y actividad de FAI. Por otro lado, una elevada actividad de FAI en colon es sinónimo de procesos inflamatorios, debido a la elevada concentración de la isoforma tisular de Fosfatasa Alcalina no específica (FANE), y a la infiltración tisular por los neutrófilos (que también contienen FANE). En algunos ensayos en humanos se ha observado que la administración exógena de FAI reduce la inflamación intestinal/sistémica (dependiendo de la vía de administración). En conclusión, la homeóstasis intestinal y la preservación de la salud dependen en gran medida de la capacidad de FAI para detoxificar los LPS y suprimir la inflamación metabólica inducida por estos. Sin embargo, es necesario realizar investigaciones a fondo sobre como los hábitos alimenticios pueden modificar la detoxificación de los diferentes compuestos proinflamatorios bacterianos y maximizar la actividad de FAI.

Palabras clave

Inflamación, LPS, microbiota, salud intestinal.

Resumo

Uma das principais funções da Fosfatase Alcalina Intestinal (FAI) é a detoxificação dos lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos para controlar a inflamação intestinal. Recentes publicações indicam que a FAI participa na detoxificação de outros compostos bacterianos (flagelina e motivos CpG do DNA) e de muitos nucleotídeos livres (ATP, UDP). A FAI está involucrada de forma direita na recuperação tissular da inflamação pela Resolução E1 (RvE1). A ação antiinflamatória da FAI melhora indiretamente a função da barreira intestinal e impacta a diversidade e a composição da microbiota. Diversas doenças intestinais, incluindo enterocolitis necrótica, doença celíaca e a inflamação crônica intestinal (inflammatory bowel disease, IBD) estão relacionados com diminuições na expressão e atividade da FAI. De outro jeito, uma elevada atividade da FAI no cólon é sinônimo de processos inflamatórios, devido a elevada concentração da isoforma tissular da Fosfatase Alcalina não específica (FANE), e a infiltração tissular pelos neutrófilos (que também contém FANE). A administração exógena da FAI reduz a inflamação intestinal/sistêmica (dependendo da via de administração) incluindo uns poucos testes no homem. Em conclusão, a homeostase intestinal e a preservação da saúde dependem em grande medida da capacidade da FAI para detoxificar os LPS e suprimir a

inflamação metabólica induzida por estes. Embora, é preciso realizar pesquisas bem feitas sobre como os costumes alimentares podem modificar a detoxificação dos diferentes compostos proinflatórios bacterianos e maximizar a

Palavras-chave

Inflamação, LPS, microbiota, saúde intestinal.

Introducción

La obesidad y algunos trastornos metabólicos (resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular), continúan creciendo a nivel mundial debido principalmente a los estilos de vida asociados al consumo incontrolado de dietas desequilibradas y ricas en lípidos-carbohidratos (“dietas Western»), y a la reducción significativa de la actividad física³⁸. Una de las posibles causas de estas enfermedades metabólicas podría ser el lipopolisacárido (LPS) bacteriano intestinal, cuyo ingreso al organismo se ve favorecido después del consumo de dietas tipo “Western”, y sus efectos a nivel fisiológico están caracterizados por el desarrollo-crecimiento del tejido adiposo y sus propiedades proinflatórias⁷.

El LPS puede ser desfosforilado en su porción lipídica (lípidio A) por la fosfatasa alcalina intestinal (FAI), eliminando su capacidad de activar el TLR-4 («Toll- like receptor-4»), y a su vez la vía celular NFkB que conduce a la expresión y producción de citoquinas proinflatórias^{23, 34}. En el trabajo realizado por Moreira *et al*³⁴, se encontró que FAI puede desempeñar un papel protector frente al síndrome metabólico y la obesidad. Esta hipótesis fue confirmada en estudios realizados recientemente en ratones, en donde además se demostró que FAI es capaz no sólo de prevenir el desarrollo del síndrome metabólico, sino que a su vez, podría ser considerada como un posible tratamiento¹⁸.

En resumen, todos los datos disponibles actualmente, incluyendo algunos estudios en humanos, coinciden en indicar que FAI es una poderosa enzima antiinflamatoria que controla la homeostasis intestinal y preserva la salud del organismo. Por lo anterior, se hace necesario recopilar nuevos datos e investigaciones acerca de cómo la alimentación modula la actividad de FAI, y cuáles son sus implicaciones en el síndrome metabólico y la obesidad.

Secreción intestinal de FAI

Después de la síntesis intracelular de FAI, esta enzima es transportada al borde apical de los enterocitos, donde es insertada a la membrana del celular través de moléculas de anclaje. Hasta hace poco, se pensaba que esta enzima era liberada directamente en el lumen intestinal después de la hidrólisis de la moléculas de anclaje²³; sin embargo, trabajos recientes indican que las microvellosidades de los enterocitos secretan pequeñas vesículas luminales enriquecidas con FAI y otras proteínas funcionales, localizadas principalmente en las balsas lipídicas, las cuales son estructuras de la membrana apical de las células epiteliales intestinales (CEI)³⁰, y son endocitadas hacia la superficie apical del enterocito tras la absorción de ácidos grasos provenientes de la dieta¹⁵.

En la actualidad, el papel desempeñado por las balsas lipídicas en la dinámica de FAI es claro; no obstante, estudios recientes sugieren que la ruptura de las balsas lipídicas ricas en FAI, preceden a alteraciones en la barrera intestinal y al desarrollo de la inflamación en diferentes modelos animales y en seres humanos². Lo anterior podría deberse a que las vesículas luminales no solo tienen la capacidad de desfosforilar los LPS de las bacterias gram-negativas, sino además, de evitar la adhesión de bacterias comensales o patógenas a las CEI. La secreción de estas vesículas desde las microvellosidades es estimulada por la presencia de bacterias patógenas como *E. coli* enteropatógena (ETEC)⁴⁶. Además, en el borde basolateral del enterocito, FAI puede ser secretada a la circulación sanguínea unida a partículas con características tensoactivas (“surfactant-like particles») durante la absorción intestinal de ácidos grasos²³.

Recapitulando, FAI circula dinámicamente alrededor y a través del enterocito por los diferentes mecanismos mencionados anteriormente, protegiendo la mucosa intestinal (y el organismo) de estímulos proinflatórios causados por LPS bacterianos (y posiblemente por otros estimuladores de TLR-4). Por todo lo anterior, la circulación de FAI implica probablemente la utilización de balsas lipídicas; no obstante, los mecanismos precisos son desconocidos actualmente.

FAI: Efectos sobre la inflamación, el síndrome metabólico y la obesidad

FAI y su relación con la absorción intestinal de ácidos grasos libres

Recientemente, estudios realizados en ratones han demostrado que FAI fosforila/desfosforila el transportador intestinal de ácidos grasos CD36, siendo el mecanismo de desfosforilación el que favorece la capacidad de absorción de ácidos grasos libres (AGL) ²⁷. Sin embargo, el papel de CD36 en el transporte de AGL parece ser secundario, debido a que a la supresión del gen de este transportador no afecta significativamente la absorción de AGL en ratones ⁴⁷. Lo anterior podría deberse a que el aumento en la absorción de AGL observada en ratones podría provocar una disminución en el pH de la superficie intestinal y una alta concentración de ATP ²⁰. Por lo anterior, el papel de FAI en la modulación de la absorción intestinal de AGL vía receptor CD36 es probablemente condicionado.

FAI controla la obesidad e inflamación inducida ocasionada por los ácidos grasos

Como se ha venido mencionando, el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos aumenta la expresión y actividad de FAI en ratones, y esto puede ser interpretado como una respuesta adaptativa a la mayor entrada de LPS al intestino ¹⁸. En un estudio realizado por de la Serre *et al.* ⁹ utilizando ratas como modelo, los animales resistentes a la obesidad que consumían una dieta rica en ácidos grasos, mostraron una actividad más elevada de FAI que sus congéneres de la misma línea genética pero propensos a la obesidad. Debido a que la disminución o ausencia en la expresión génica y actividad de FAI en los animales propensos a la obesidad no es causado por condiciones genéticas, se podría sugerir que la respuesta inflamatoria local a la absorción de AGL es la responsable de este hecho ⁹, ya que algunas citoquinas inflamatorias, entre ellas IL-1 β y TNF- α , tienen un efecto depresor sobre la expresión y actividad de FAI en CEI ²³.

FAI y su papel en la reparación intestinal

La reparación tisular posinflamatoria es regulada por una serie de lípidos insaturados, las Resolvinas. Dentro de este grupo de lípidos, la Resolvin E1 (RvE1) es un metabolito del ácido eicosapentaenoico (EPA), que interactúa con el

receptor de leucotrieno B4 en las células inmunes para reducir la inflamación ⁴⁵. Además, RvE1 se une al receptor ChemR23 que es altamente expresado en neutrófilos, células epiteliales orales, y en el borde apical de CEI, estimulando la expresión celular de FAI ⁶. Campbell *et al.* ⁶ utilizando murinos como modelo, observaron que RvE1 estimuló la expresión específica de FAI, reduciendo la inflamación (inducida químicamente) del colon, tejido en el cual FAI es levemente expresada bajo situaciones normales. En resumen, la disminución de la inflamación intestinal opera a través de dos mecanismos de protección complementarios: la detoxificación de LPS por FAI, y la inducción específica de la expresión celular de FAI por RvE1.

Participación de FAI sobre el control de la permeabilidad intestinal

El intestino proporciona el transporte bidireccional de nutrientes, vitaminas, minerales y agua; mientras que excluye la entrada de patógenos y sustancias tóxicas al organismo: esta es la función de barrera intestinal. Las alteraciones de ésta barrera están involucradas en muchas enfermedades del tracto gastrointestinal y otros órganos ⁵. Lo anterior podría sugerir un papel protector indirecto de FAI sobre la barrera intestinal ^{18, 24}, debido a su capacidad para reducir la inflamación, tal y como se ha demostrado en modelos animales de enterocolitis necrótica (ECN) después de la administración exógena de FAI (de origen bovino) ^{10, 42}.

FAI y su interacción con la microbiota intestinal

Recientes publicaciones sugieren que FAI es una enzima clave en la interacción entre la microbiota intestinal y el hospedador, debido a que esta enzima inactiva diversos nucleótidos y compuestos bacterianos proinflamatorios (o PAMP, patrones moleculares asociados a patógenos), y además modula la composición de la población bacteriana. Por lo anterior, se podría dilucidar que la expresión y actividad de FAI depende de la presencia de la microbiota ²³.

FAI detoxifica los nucleótidos libres y diversos compuestos bacterianos proinflamatorios

En el medio extracelular varios nucleótidos libres poseen efecto proinflamatorio sobre el hospedero, mientras que el nucleótido adenosina tiene un efecto antiinflamatorio ³. FAI

es conocida por desfosforilar algunos nucleótidos, entre ellos ATP, ADP y AMP²³; no obstante, una publicación más reciente indica que FAI también desfosforila UTP³⁵. Con respecto a los PAMP, FAI es actualmente reconocida por su capacidad para desfosforilar e inactivar LPS²³. Además, esta enzima puede desfosforilar la flagelina (ligando de TLR-5) y algunos motivos CpG en el ADN bacteriano (ligandos de TLR-9). Sin embargo, FAI no afecta el ligando sintético Pam-3-Cys (ligando de TLR-1/2)⁸. Estos resultados son particularmente importantes debido a que los PAMP y nucleótidos libres están implicados en diferentes enfermedades del tracto gastrointestinal, tales como la inflamación intestinal crónica (o inflammatory bowel disease, IBD) y en las manifestaciones intestinales de fibrosis quística²⁰. Por lo anterior, FAI es una enzima importante para el buen funcionamiento del aparato digestivo (y organismo), debido a que detoxifica, y reduce la expresión y actividad perjudicial de PAMP y nucleótidos libres.

FAI contribuye a modular la microbiota intestinal y a evitar la translocación bacteriana en ratones

Trabajos pioneros realizados en peces cebrá y ratones, introdujeron el concepto de que FAI participa en la modulación de la microbiota intestinal²³, y nuevos resultados encontrados en la literatura, así lo confirman y aclaran. FAI puede desfosforilar bacterias gram-negativas o gram-positivas destruidas por calor, pero parece incapaz de influir en el crecimiento de bacterias vivas tales como *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* y *Salmonella typhimurium*²⁸. En contraste, cuando FAI es expresada en CEI cultivadas, puede retrasar selectivamente el crecimiento de ciertas bacterias (*E. coli*), sin afectar el crecimiento de otras bacterias (*Clostridium difficile*, *S. typhimurium* y *Enterococcus faecalis*)⁶. Cuando la producción celular de FAI es estimulada, las CEI pueden reducir la producción celular de IL-8 inducida por bacterias gram-negativas (*E. coli*, *S. typhimurium*), pero no la producida por algunas bacterias gram-positivas (*E. faecalis*, *L. monocytogenes* o *Staphylococcus aureus*)²⁸.

Ratones con el gen de FAI (*Akp-3*) inhibido, poseen una microbiota muy diferente a la de los ratones control de la misma línea genética⁸. En particular, los ratones *knockout* no poseen poblaciones de *E. coli* y presentan un reducido número de bacterias aeróbicas y anaeróbicas; sin embargo, aún no está claro si esto es debido a los efectos directos resultantes de la ausencia de FAI, o a los efectos indirectos debidos al aumento de la inflamación

en ausencia de FAI. De hecho, la inflamación intestinal afecta la composición de la microbiota intestinal, y por ende, la cantidad y diversidad de PAMP^{12, 25}.

Estudios histológicos realizados en ratones *knockout* para el gen *Akp-3* no revelaron ninguna inflamación intestinal; sin embargo, se han reportado signos de inflamación hepática⁸. Otros factores, como el pH de la superficie de los enterocitos podría ayudar a explicar los cambios en la composición de la microbiota por FAI, ya que esta enzima regula directamente el pH. Asimismo, utilizando ratones como modelo de lesión isquémica, se ha determinado que FAI restringe la translocación de bacterias intestinales²³. Además, este efecto protector se ha evidenciado en un modelo de inflamación en ratas suplementadas con FAI exógeno²⁹. Sin embargo, este efecto puede pasar a un segundo plano si se reducen los procesos de inflamación en colon. Estas observaciones indican que FAI contribuye a modular la composición de la microbiota intestinal, pero el papel directo de esta enzima en dicho proceso, se desconoce tanto en animales como en seres humanos.

FAI y su relación con enfermedades inflamatorias a nivel intestinal

Como se ha indicado anteriormente, FAI desempeña un papel importante en el control de la inflamación intestinal. Diversas publicaciones demuestran una disminución en la expresión o actividad de FAI en diversas enfermedades inflamatorias y señalan el papel de FAI en estas enfermedades.

La disminución en la actividad de FAI favorece el desarrollo de ciertas enfermedades intestinales

La enterocolitis necrótica (ECN) es una enfermedad multifactorial común que afecta el íleon y el colon de bebés de bajo peso al nacer. La ECN involucra factores genéticos, anormal colonización microbiana intestinal, isquemia, inmadurez intestinal, y el consumo de leche de fórmulas infantiles, siendo los dos últimos factores los que exacerbaban dicho problema. Recientemente, utilizando ratas como modelo, se observó una disminución en la expresión y actividad de FAI en animales con ECN que en animales control⁵⁰. Los autores sugirieron que la disminución en la actividad de la enzima precede al desarrollo de la enfermedad, pero en la actualidad no se cuenta con evidencia experimental real. Sin embargo, Rentea *et al.*⁴² administrando exógenamente FAI encontraron que esta podría disminuir la ECN.

La enfermedad celíaca es una inflamación crónica del intestino delgado causado por el gluten de trigo y otros cereales. En pacientes jóvenes con casos más severos de la enfermedad, se ha encontrado una reducción duodenal de FAI. No obstante, la expresión y actividad de FAI podrían ser restauradas después de iniciar un régimen alimentario libre de gluten³³. Con respecto a IBD (intestinal bowel disease) en humanos, los estudios han reportado una menor actividad de FAI en el tejido intestinal inflamado, en comparación con el tejido no inflamado en pacientes jóvenes o adultos con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa^{23, 26, 32}.

Por último, en modelos animales con IBD inducida químicamente, algunos productos (sulfato de dextrano sódico, DSS) reducen la expresión de FAI en intestino delgado, mientras que otras sustancias (ácido trinitrobenceno sulfónico) inducen preferentemente la expresión tisular de la forma de FA no específica (FANE) en colon²⁹. En el trabajo realizado por Bours *et al.*³ utilizando ratones *knockout* para el gen de FAI (*Akp-3*), se encontró que estos ratones son más sensibles a la colitis inducida por DSS que los ratones control, demostrando el papel antiinflamatorio de FANE⁴⁰. En otros estudios se ha observado ausencia en la expresión de FANE cuando se utilizó DSS^{6, 23}; no obstante, la inflamación inducida por DSS en el colon estimula la expresión y actividad de FANE²⁹. En este último caso, FANE podría ser considerada como un indicador de la inflamación. La ausencia de FAI puede estar involucrada en el desarrollo de ciertas enfermedades inflamatorias intestinales; sin embargo, hasta el momento no hay evidencia tangible de este hecho. FAI es un potente anti-inflamatorio a nivel intestinal, mientras que FANE es un signo de inflamación a nivel de colon.

FAI exógena posee efecto antiinflamatorio local y sistémico

Todos los trabajos publicados hasta la fecha indican que FAI exógena (de origen bovino) administrada por vía oral, enteral, intravenosa o intraperitoneal tiene potentes efectos antiinflamatorios tanto a nivel intestinal (adicionada a nivel oral) como a nivel sistémico (todas las rutas de administración). Sin embargo, la magnitud de la protección puede depender de la vía de administración.

La adición de FAI exógena tiene efecto antiinflamatorio

En modelos de roedores, FAI bovina administrada oralmente previene el desarrollo de ECN^{41, 43, 50}, peritonitis¹¹ y fibrosis quística¹⁰. FAI exógena también reduce la inflamación en pacientes con colitis ulcerosa²⁶.

La sepsis es causada por infecciones e inflamaciones provocadas generalmente por altas concentraciones plasmáticas de LPS. El papel antiinflamatorio de FAI exógena en varios modelos de shock séptico ha sido documentada²³. Estudios recientes en humanos demuestran que FAI exógena puede reparar el daño renal asociado con sepsis, ya que en este órgano se expresa FANE como sistema de detoxificación a las alteraciones tisulares y funcionales después de una sepsis aguda^{36, 37}. Estos mecanismos de protección involucran la desfosforilación de LPS y de nucleótidos libres (específicamente ATP extracelular) por FAI, tal y como se mencionó con antelación³⁶. Además, FAI exógena reduce la inflamación durante cirugías cardiovasculares (bypass coronario) en seres humanos⁴². Aunado a lo anterior, FAI exógena tiene un efecto protector en contra de enfermedades neuroinflamatorias (encefalomielitis autoinmune) en murinos¹⁷.

El efecto antiinflamatorio de FAI exógena depende de la vía de administración

Según Kempson *et al.*²¹ y Mineo *et al.*³¹, sólo la vía oral o enteral reduce la inflamación intestinal y sistémica en modelos de ECN. La administración oral o enteral de FAI estimula la producción endógena de FAI por los enterocitos, sin que se obtenga ningún efecto sobre la producción de FANE en colon³⁷; sin embargo, la vía intrarectal es más eficaz que la vía oral para reducir la inflamación de colon en ratones²⁹. La diferencia encontrada en estos resultados puede deberse a que la enzima administrada oralmente durante su tránsito por el tracto gastrointestinal sufre una digestión parcial en estómago o intestino delgado²³. No obstante, la administración intraperitoneal o intravenosa de FAI exógena, sólo reduce la inflamación sistémica. Finalmente, la administración sistémica de FAI durante cirugías cardiovasculares estimula la liberación de FANE en la circulación, desconociéndose hasta el momento los mecanismos precisos de este fenómeno³⁷. Por lo anterior, los resultados encontrados en diferentes fuentes bibliográficas no sólo reconocen el papel antiinflamatorio de FAI exógena a nivel intestinal y sistémico en varios modelos inflamatorios, sino también en seres humanos.

Efecto de la alimentación sobre la modulación de FAI

Como se mencionó anteriormente, algunos componentes alimenticios, como lípidos, proteínas, carbohidratos, y algunas vitaminas y minerales modulan la expresión o actividad de FAI²³. Sin embargo, recientemente se han publicado investigaciones que aportan nueva información sobre el tema.

Minerales y vitaminas

Recientes investigaciones han demostrado que el aporte diario de calcio aportado desde la dieta (a través del consumo de productos lácteos) estimula la actividad de FAI *in vivo*. Además, debido a que los efectos beneficiosos del calcio sobre la inflamación del colon en ratones han sido documentados, se podría pensar que esta protección es en parte debido al aumento en la producción de FAI⁴. Sin embargo, el efecto protector del calcio requiere una concentración suficiente de fósforo en el colon⁴⁹. Investigaciones recientes, concluyen que el fósforo libre es por sí mismo inhibidor de FAI en intestino grueso; por el contrario, el fósforo ligado o esterificado (a residuos de glucosa de algunas variedades de patatas) estimula la producción de FAI en ratas⁴⁰.

Además, las vitaminas K1 (filoquinona) y K2 (menaquinona-4) estimulan la expresión de los genes *Akp-3* y *Akp-6* y la actividad de FAI en ratones (yeyuno)¹⁶.

Lípidos

Como ya se ha comentado anteriormente, los lípidos contienen ácidos grasos (AG) saturados de cadena larga o AG de cadena media, que estimulan la expresión o la producción de FAI en ratones, mientras que los AG poliinsaturados de cadena larga tiene el efecto contrario. No obstante, una dieta rica en AG poliinsaturados de cadena larga (n-6) produjo la inflamación intestinal en ratones, mientras que una dieta abundante en AG poliinsaturados de cadena larga (n-3) redujo la inflamación, pero aumentó el número de muertes por sepsis en este grupo¹⁴. Debido a lo anterior, los autores plantearon la hipótesis de que el régimen alimentario rico en AG n-3 puede reducir la actividad de FAI y la detoxificación asociada a LPS, lo que puede promover la translocación bacteriana a nivel intestinal. En ratas con

IBD, la sustitución parcial del ácido α -linoléico (C18:2 n-6) por el ácido α -linolénico (C18:3 n-3) favorece la reducción en la actividad de FAI⁴⁸. Estos resultados sugieren que la modulación de FAI por los ácidos grasos de la dieta, es compleja y poco entendida.

Productos de origen vegetal

Diferentes especias y algunos ingredientes activos (pimienta negra o roja, jengibre, piperidina y la capsaicina) tienen la capacidad de estimular la actividad de FAI. La elevada actividad de FAI fue asociada con mayor elongación de las microvellosidades intestinales, elevado intercambio membranal y reducción en la relación colesterol/fosfolípidos³⁹. Diferentes plantas (*typha*, *Typha angustifolia* L.; Plátano verde Enano, *Musa* spp AAA) gracias a sus actividades antiinflamatorias o antioxidantes, podrían reducir la actividad de FAI en modelos de inflamación cólica o de cáncer colorrectal^{13,44}.

Bacterias probióticas y levaduras

Se ha demostrado en modelos de inflamación de colon o cáncer colorrectal, que ciertas bacterias probióticas administradas individualmente o en mezclas (*Lactobacillus plantarum* AS1; VSL#3) reducen la actividad de FAI en colon¹. Estos resultados podrían deberse a que la administración de probióticos disminuyen los procesos de apoptosis de CEI, favoreciendo el aumento en la secreción de FAI, y la disminución de la expresión de FANE en colon²². Además, hay que considerar que la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (subtipo *boulardii*) posee una FA específica con diferentes propiedades antiinflamatorias²³. Recientes investigaciones sugieren que varios compuestos bioactivos de plantas y probióticos específicos participan en la protección intestinal, modulando directa o indirectamente (a través de efectos anti-inflamatorios o prebióticos) la expresión y actividad de FAI o FANE.

Conclusiones

La información publicada recientemente sobre FAI por diferentes autores, coincide en reconocer el papel antiinflamatorio de FAI no solo por sus propiedades directas en la detoxificación de LPS bacteriano, sino además, por la reducción de la inflamación local y sistémica. Asimismo, FAI está implicada directamente en la reparación del tejido intestinal e indirectamente en el mantenimiento y regulación de

la función de la barrera intestinal. Por otro lado, Las bacterias del tracto gastrointestinal y sus compuestos proinflamatorios (PAMP), representan una amenaza permanente para el organismo.

Por lo anterior, FAI es una enzima clave en el control de la interacción entre dieta, microbiota, barrera intestinal e inflamación. FAI ayuda a preservar la salud con respecto al régimen alimentario, ya que algunos de sus factores nutricionales están implicados en la obesidad y en el desarrollo de enfermedades metabólicas. La alimentación es un factor que favorece la utilización y administración de FAI, minimiza la carga intestinal de PAMP bacterianos, y ayuda a preservar o restaurar la salud. Para finalizar, las actividades de FA en colon y plasma son reconocidas como marcadores de inflamación y deben ser interpretadas como tales. Sin embargo, la información sobre FAI tanto en animales como en seres humanos es escasa, por lo que se deberían realizar más estudios para mejorar la comprensión de sus diferentes mecanismos.

Referencias

1. Appleyard CB, Cruz ML, Isidro AA, Arthur JC, Jobin C, *et al.* Pretreatment with the probiotic VSL#3 delays transition from inflammation to dysplasia in a rat model of colitis associated cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301:G1004-G1013.
2. Bowie RV, Donatello S, Lyes C, Owens MB, Babina IS, *et al.* Lipid rafts are disrupted in mildly inflamed intestinal microenvironments without overt disruption of the epithelial barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302:G781-G793.
3. Bours MJ, Swennen EL, Di Virgilio F, Cronstein BN, Dagnelie PC. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 358-404.
4. Brun LR, Brance ML, Rigalli A. Luminal calcium concentration controls intestinal calcium absorption by modification of intestinal alkaline phosphatase activity. *Br J Nutr* 2012; 108: 229-233.
5. Camilleri M, Madsen K, Spiller R, Greenwood-Van Meerveld B, Verne GN. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 503-512.
6. Campbell EL, MacManus CF, Kominsky DJ, Keely S, Glover LE, *et al.* Resolvin E1-induced intestinal alkaline phosphatase promotes resolution of inflammation through LPS detoxification. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14298-14303.
7. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15:1546-1558.
8. Chen KT, Malo MS, Moss AK, Zeller S, Johnson P, *et al.* Identification of specific targets for the gut mucosal defense factor intestinal alkaline phosphatase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G467-G475.
9. De La Serre CB, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, Rutledge JC, *et al.* Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G440-G448.
10. De Lisle RC, Mueller R, Boyd M. Impaired mucosal barrier function in the small intestine of the cystic fibrosis mouse. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 371-379.
11. Ebrahimi F, Malo MS, Alam SN, Moss AK, Yasmine H, *et al.* Local peritoneal irrigation with intestinal alkaline phosphatase is protective against peritonitis in mice. *J Gastrointest Surg* 2011;15: 860-869.
12. Erridge C, Duncan SH, Bereswill S, Heimesaat MM. The induction of colitis and ileitis in mice is associated with marked increases in intestinal concentrations of stimulants of TLRs 2, 4, and 5. *PLoS One* 2010; 5(2): e9125.
13. Fruet AC, Seito LN, Rall VL, Di Stasi LC. Dietary intervention with narrow-leaved cattail rhizome flour (*Typha angustifolia* L.) prevents intestinal inflammation in the trinitrobenzene sulphonic acid model of rat colitis. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12: 62.
14. Ghosh S, Decoffe D, Brown K, Rajendiran E, Estaki M, *et al.* Fish oil attenuates omega-6 polyunsaturated fatty acid-induced dysbiosis and infectious colitis but impairs LPS dephosphorylation activity causing sepsis. *PLoS One* 2013; 8(2): e55468.

15. Hansen GH, Rasmussen K, Niels-Christiansen LL, Danielsen EM. Dietary free fatty acids form alkaline phosphatase-enriched microdomains in the intestinal brush border membrane. *Mol Membr Biol* 2011; 28:136-144.
16. Haraikawa M, Sogabe N, Tanabe R, Hosoi T, Goseki-Sone M. Vitamin K1 (phylloquinone) or vitamin K2 (menaquinone-4) induces intestinal alkaline phosphatase gene expression. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2011; 57: 274-279.
17. Huizinga R, Kreft KL, Onderwater S, Boonstra JG, Brands R, *et al.* Endotoxin- and ATP-neutralizing activity of alkaline phosphatase as a strategy to limit neuroinflammation. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 266.
18. Kaliannan K, Hamarneh SR, Economopoulos KP, Nasrin Alam S, Moaven O, *et al.* Intestinal alkaline phosphatase prevents metabolic syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 7003-7008.
19. Kats S, Brands R, Hamad MA, Seinen W, Scharnhorst V, *et al.* Prophylactic treatment with alkaline phosphatase in cardiac surgery induces endogenous alkaline phosphatase release. *Int J Artif Organs* 2012; 35: 144-151.
20. Kaunitz JD, Akiba Y. Purinergic regulation of duodenal surface pH and ATP concentration: implications for mucosal defence, lipid uptake and cystic fibrosis. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 201: 109-116.
21. Kempson SA, Kim JK, Northrup TE, Knox FG, Dousa TP. Alkaline phosphatase in adaptation to low dietary phosphate intake. *Am J Physiol* 1979; 237: E465-E473.
22. Kumar RS, Kanmani P, Yuvaraj N, Paari KA, Pattukumar V, *et al.* *Lactobacillus plantarum* AS1 isolated from south Indian fermented food Kallappam suppress 1,2-dimethyl hydrazine (DMH)-induced colorectal cancer in male Wistar rats. *Appl Biochem Biotechnol* 2012; 166: 620-631.
23. Lallès JP. Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in the maintenance of intestinal homeostasis, and modulation by diet. *Nutr Rev* 2010; 68: 323-332.
24. Liu Z, Shi C, Yang J, Zhang P, Ma Y, *et al.* Molecular regulation of the intestinal epithelial barrier: implication in human diseases. *Front Biosci* 2011; 16: 2903-2909.
25. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, *et al.* Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 119-129.
26. Lukas M, Drastich P, Konecny M, Gionchetti P, Urban O, *et al.* Exogenous alkaline phosphatase for the treatment of patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1180-1186.
27. Lynes MD, Widmaier EP. Involvement of CD36 and intestinal alkaline phosphatases in fatty acid transport in enterocytes, and the response to a high-fat diet. *Life Sci* 2011; 88: 384-391.
28. Malo MS, Alam SN, Mostafa G, Zeller SJ, Johnson PV, *et al.* Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota. *Gut* 2010; 59: 1476-1484.
29. Martinez-Moya P, Ortega-Gonzalez M, Gonzalez R, Anzola A, Ocon B, *et al.* Exogenous enzyme protection in colonic inflammation and reduces bacterial translocation in rats. *Pharmacol Res* 2012; 66: 144-153.
30. McConnell RE, Higginbotham JN, Shifrin Jr DA, Tabb DL, Coffey RJ, *et al.* The enterocyte microvillus is a vesicle-generating organelle. *J Cell Biol* 2009; 185: 1285-1298.
31. Mineo H, Morikawa N, Ohmi S, Ishida K, Machida A, *et al.* Ingestion of potato starch containing esterified phosphorus increases alkaline phosphatase activity in the small intestine in rats. *Nutr Res* 2010; 30: 341-347.
32. Molnar K, Vannay A, Szebeni B, Banki NF, Sziksz E, *et al.* Intestinal alkaline phosphatase in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3254-3259.
33. Molnar K, Vannay A, Sziksz E, Banki NF, Györffy H, *et al.* Decreased mucosal expression of intestinal alkaline phosphatase in children with coeliac disease. *Virchows Arch* 2012; 460: 157-161.

34. Moreira AP, Texeira TF, Ferreira AB, Peluzio Mdo C, Alfenas R de C. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr* 2012; 108: 801-809.
35. Moss AK, Hamarneh SR, Mohamed MM, Ramasamy S, Yammine H, *et al.* Intestinal alkaline phosphatase inhibits the proinflammatory nucleotide uridine diphosphate. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G597-G604.
36. Peters E, van Elsas A, Heemskerk S, Jonk L, van der Hoeven J, *et al.* Alkaline phosphatase as a treatment for sepsis-associated acute kidney injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 344: 2-7.
37. Pickkers P, Heemskerk S, Schouten J, Laterre PF, Vincent JL, *et al.* Alkaline phosphatase for treatment of sepsis-induced acute kidney injury: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Crit Care* 2012; 16: R14.
38. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev* 2012; 70: 3-21.
39. Prakash UN, Srinivasan K. Beneficial influence of dietary spices on the ultrastructure and fluidity of the intestinal brush border in rats. *Br J Nutr* 2010; 104: 31-9.
40. Ramasamy S, Nguyen DD, Eston MA, Alam SN, Moss AK, *et al.* Intestinal alkaline phosphatase has beneficial effects in mouse models of chronic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 532-542.
41. Rentea RM, Liedel JL, Fredrich K, Welak SR, Pritchard Jr KA, *et al.* Intestinal alkaline phosphatase administration in newborns decreases systemic inflammatory cytokine expression in a neonatal necrotizing enterocolitis rat model. *J Surg Res* 2012; 177: 228234.
42. Rentea RM, Liedel JL, Welak SR, Cassidy LD, Mayer AN, *et al.* Intestinal alkaline phosphatase administration in newborns is protective of gut barrier function in a neonatal necrotizing enterocolitis rat model. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 1135-1142.
43. Riggle KM, Rentea RM, Welak SR, Pritchard Jr KA, Oldham KT, *et al.* Intestinal alkaline phosphatase prevents the systemic inflammatory response associated with necrotizing enterocolitis. *J Surg Res* 2012; 180: 21-26.
44. Scarminio V, Fruet AC, Witaicenis A, Rall VL, Di Stasi LC. Dietary intervention with green dwarf banana flour (*Musa sp* AAA) prevents intestinal inflammation in a trinitrobenzene sulfonic acid model of rat colitis. *Nutr Res* 2012; 32: 202-229.
45. Serhan CN, Petasis NA. Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chem Rev* 2011; 111: 5922-5943.
46. Shifrin Jr DA, McConnell RE, Nambiar R, Higginbotham JN, Coffey RJ, *et al.* Enterocyte microvillus-derived vesicles detoxify bacterial products and regulate epithelial-microbial interactions. *Curr Biol* 2012; 22: 627-631.
47. Tran TT, Poirier H, Clement L, Nassir F, Pelsers MM, *et al.* Lumenal lipid regulates CD36 levels and downstream signaling to stimulate chylomicron synthesis. *J Biol Chem* 2011; 286 (28): 25201-25210.
48. Tyagi A, Kumar U, Reddy S, Santosh VS, Mohammed SB, *et al.* Attenuation of colonic inflammation by partial replacement of dietary linoleic acid with α -linolenic acid in a rat model of inflammatory bowel disease. *Br J Nutr* 2012; 108: 1612-1622.
49. van Ampting MT, Schonewille AJ, Vink C, Brummer RJ, van der Meer R, *et al.* Damage to the intestinal epithelial barrier by antibiotic pretreatment of salmonella infected rats is lessened by dietary calcium or tannic acid. *J Nutr* 2010; 140: 2167-2172.
50. Whitehouse JS, Riggle KM, Purpi DP, Mayer AN, Pritchard Jr KA, *et al.* The protective role of intestinal alkaline phosphatase in necrotizing enterocolitis. *J Surg Res* 2010; 163: 79-85.