



Original

Papel de las interacciones entre el receptor de hidrocarburos de arilo y la microbiota en la salud de las crías y precebas porcinas

The Role of Aryl Hydrocarbon Receptor-Microbiota Interactions in the Health of Piglets and Pre-Fattening Pigs

Oscar Guillermo Collado García ^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5351-7140>

Herlinda de la Caridad Rodríguez Torrens ² <https://orcid.org/0000-0002-1964-6640>

Guillermo Barreto Argilagos ³ <https://orcid.org/0000-0002-0963-0733>

¹ Dpto. Química. Facultad de Ciencias Aplicadas. Universidad de Camagüey "Ignacio Agramonte Loynaz". Camagüey. Cuba.

² Dpto. Veterinaria. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Universidad de Camagüey "Ignacio Agramonte Loynaz". Camagüey. Cuba.

³ Dpto. Ingeniería Química. Facultad de Ciencias Aplicadas. Universidad de Camagüey "Ignacio Agramonte Loynaz". Camagüey. Cuba.

*Autor para la correspondencia(email): ogcolladogarcia@gmail.com

RESUMEN

Antecedentes: la industria porcina está expuesta a pérdidas económicas asociadas a patógenos gastrointestinales cuya presentación va en ascenso. El uso profiláctico y terapéutico de antibióticos no es la solución.

Objetivo. analizar las interacciones entre el receptor de hidrocarburos de arilo (AHR) y la microbiota (favorecida por el uso de probióticos) en una mejoría de los indicadores de salud y productivos en cerdos (crías y precebas).

Desarrollo: Las enteropatías (colibacilosis y salmonelosis) son una causa importante y frecuente de mortalidad de crías y precebas en los sistemas intensivos de crianza porcina. El receptor "aryl hydrocarbon" (AHR) es un factor de transcripción (dependiente de ligandos) que se expresa ampliamente en las células inmunes, epiteliales, endoteliales, estromales y en tejidos. Es un

Como citar (APA)

Collado García, O., Rodríguez Torrens, H., & Barreto Argilagos, G. (2022). Papel de las interacciones entre el receptor de hidrocarburos de arilo y la microbiota en la salud de las crías y precebas porcinas. *Revista de Producción Animal*, 34(1). <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/e4156>



El (los) autor (es), Revista de Producción Animal 2020. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Attribution-NonCommercial 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), asumida por las colecciones de revistas científicas de acceso abierto, según lo recomendado por la Declaración de [idapest](https://www.budapestopenaccessinitiative.org/), la que puede consultarse en: Budapest Open Access Initiative's definition of Open Access.

Papel de las interacciones entre el receptor de hidrocarburos de arilo y la microbiota en la salud de las crías y precebas porcinas

regulador de la simbiosis microbio-huésped por su activación por los ligandos de la dieta. El eje AHR-IL-22 (eje aryl hydrocarbon – interleucina -22) en el intestino desempeña un papel importante en la defensa del huésped contra los patógenos microbianos, al mismo tiempo que garantiza la resistencia a estas enfermedades.

Conclusiones: los receptores AHR son importantes para restaurar los daños que pueden deberse a patógenos o a dietas indebidas en cerdos luego del destete al propiciar el restablecimiento y estabilidad de la microbiota intestinal que asociado al uso de los probióticos pueden promover respuestas favorables en los indicadores productivos y de salud de las crías y precebas porcinas.

Palabras claves: Cerdos, Enfermedades gastrointestinales, Microbiota, Probióticos, Receptor de Hidrocarburo de Arilo (Fuente: *MeSH*)

ABSTRACT

Background: the presence of an ever-growing number of gastrointestinal pathogens is causing economic losses to the swine industry. The prophylactic and therapeutic uses of antibiotics is not the solution. Aim. To analyze the interactions between the aryl hydrocarbon receptor (AHR) and the microbiota (enhanced through probiotic use), which have improved the health and production indicators of pigs (piglets and pre-fattening).

Development: Enteropathies (colibacillosis and salmonellosis) are a significant and frequent cause of mortality of piglets and pre-fattening pigs in intensive breeding systems. The aryl hydrocarbon receptor (AHR) is a transcription factor (ligand-dependent) which is widely expressed in immune, epithelial, endothelial, stromal cells, and tissue. It regulates the microbe-host symbiosis by ligand activation in the diet. The AHR-IL-22 axis (aryl-hydrocarbon receptor-inteleukin-22 axis) in the intestine plays an important role in the defense of the host against microbial pathogens, while providing resistance to these diseases.

Conclusions: the AHR receptors are important in the restoration of damage possibly caused by pathogens or an inappropriate diet in postweaning pigs, by re-establishing and creating stability in the intestinal microbiota; the utilization of probiotics, may lead to favorable responses of the production and health indicators of piglets and pre-fattening pigs.

Keywords: Pigs, gastrointestinal diseases, microbiota, probiotics, aryl hydrocarbon receptor (Source: *MeSH*)

Recibido: 13/1/2022

Aceptado: 24/1/2022

INTRODUCCIÓN

La industria porcina destaca entre las más promisorias para dar respuesta a las necesidades de alimentos que demanda la humanidad. Su producción mantuvo una tendencia de incremento hasta

2016, año en el que se produjo una disminución de 0,9 % de la tasa anual de crecimiento. Este viraje, entre otras, se debió a pérdidas económicas asociadas a patógenos respiratorios y gastrointestinales cuya presentación va en ascenso. También a estas causas se suman otras mermas, por lo general asociadas a un deficiente manejo. Precisarlas es esencial para adoptar medidas que reduzcan su impacto negativo (Rodríguez *et al.*, 2020).

Las enteropatías (colibacilosis y salmonelosis) son una causa importante y frecuente de mortalidad en crías y precebas en los sistemas intensivos de crianza porcina (Barreto *et al.*, 2020a), pese a lo cual persisten (Barreto, Rodríguez y Campal, 2020b). Un problema que se agrava con el uso de antibióticos, tanto de forma profiláctica como terapéutica, ya que los mismos afectan la microbiota intestinal, pobre en las crías y alterada luego del destete en las precebas (Rodríguez *et al.*, 2020; Barreto y Rodríguez, 2021). Esta opción impone un riesgo a la salud de los consumidores y del entorno, y, además, potencia la selección y propagación de cepas antibiótico-resistentes (Espinosa *et al.*, 2019). Solo los tratamientos que estabilicen una microbiota normal son efectivos al respecto. En este sentido destacan los basados en el empleo de prebióticos, probióticos y microorganismos eficientes (EM) (Barreto, Rodríguez y Campal, 2020b).

El receptor de hidrocarburos de arilo (AHR) es un factor de transcripción (dependiente de ligandos) que se expresa en las células inmunes, epiteliales, endoteliales, estromales y en tejidos. Una de sus funciones más relevantes y que se aviene al caso, es su papel como sensor central de diversos componentes de la dieta. Una interacción que condiciona la homeostasis intestinal y favorece la sinergia hospedero – microbiota, a la par que estimula una respuesta inmune local más efectiva (Stockinger *et al.*, 2014; Mahringer *et al.*, 2018; Avilla *et al.*, 2020).

El eje AHR-IL-22 (eje aryl hydrocarbon – interleucina -22) en el intestino desempeña un papel importante en la defensa del huésped contra los patógenos microbianos. La señalización del AHR, a través de IL-22, inhibe la inflamación y la colitis en el tracto gastrointestinal de los ratones. La modulación de las vías de AHR es una estrategia terapéutica atractiva (Monteleone *et al.*, 2011; Murray *et al.*, 2016; Boule *et al.*, 2018; Cervantes-Barragan y Colonna, 2018; Ehrlich *et al.*, 2018). Varias evidencias indican que los indoles de la microbiota intestinal pueden alterar las respuestas a los factores estresantes agudos. Los derivados del indol pueden inducir IL-22 a través del AHR, lo que inicia un programa de reparación epitelial (Powell *et al.*, 2020), que de conjunto con el empleo de prebióticos y probióticos, resultaría de gran utilidad para el tratamiento y control de las enfermedades gastrointestinales en cerdos.

El presente trabajo tiene como objetivo analizar las interacciones entre el AHR y la microbiota (favorecida por el uso de probióticos) en una mejoría de los parámetros de salud y productivos en cerdos (crías y precebas).

DESARROLLO

Papel de las interacciones entre el receptor de hidrocarburos de arilo y la microbiota en la salud de las crías y precebas porcinas

La producción porcina requiere especialistas veterinarios con conocimiento y las habilidades prácticas necesarias para el correcto desempeño de esa labor. Existen explotaciones que, en aras de un mayor rendimiento económico, no satisfacen los requerimientos mínimos básicos en cuanto a instalaciones, alimentación balanceada y manejo zootécnico veterinario (Barreto *et al.*, 2020a) que asociados a las pérdidas por concepto de mortalidad tienen un impacto económico negativo considerable (Barreto, Rodríguez y Campal, 2020b; Rodríguez *et al.*, 2020), por lo que disminuyen las posibilidades de cumplir los parámetros productivos establecidos para los cerdos al final del ciclo productivo.

Las enteropatías en los cerdos

Las enteropatías resultan muy frecuentes, y son un serio problema de salud en las unidades de cría y preceba porcinas ya que influyen significativamente en la mortalidad al ser la primera de sus causas (Rodríguez *et al.*, 2020; Bárzaga, Alcolea y Rosell, 2021). En tales casos, múltiples enteropatógenos, a los que están expuestos estos animales desde el nacimiento, encuentran la brecha para afectar a las categorías más sensibles. Dos de los principales agentes bacterianos involucrados son *Escherichia coli*, en sus diversos patotipos, algunos de los cuales son zoonóticos y *Salmonella*. El patotipo enterotoxigénico de *E. coli* (ECET) ocasiona grandes pérdidas económicas, y *E. coli* productoras de toxina Shiga (ECST) provoca las diarreas postdestete, aunque ya se han aislado cepas híbridas ECET/ECST, tanto en casos de diarreas neonatales como pos destete. Las cepas del patotipo ECET provocan la mayoría de los casos y brotes de colibacilosis en los sistemas intensivos porcinos de todo el planeta (Barreto *et al.*, 2020a; Guillén y Ríos, 2020). Razón por la que esta especie *Escherichia* figura entre los 40 patógenos que afectan a los cerdos con un síndrome gastrointestinal que tiene como dianas a crías lactantes y cerditos luego del destete (Barreto, Rodríguez y Campal, 2020b; Guillén y Ríos, 2020).

Por su parte, las salmonelosis septicémicas en cerdos son ocasionadas mayormente por *Salmonella* serovar Choleraesuis y, en menor grado, por *Salmonella* serovar Typhimurium; ambos zoonóticos. En los cuadros diarreicos por lo general se invierte su orden. También constituyen una importante causa de pérdidas en la producción porcina por concepto de tratamientos e incumplimientos con los compromisos asociados a ventas de carne y subproductos (Pastrana, Mogollón y Rincón, 2014; Barreto y Rodríguez, 2012; Barreto *et al.*, 2020a).

Salmonella constituye una de las causas más frecuentes de gastroenteritis porcina en los países industrializados. Este agente llega al consumidor a través de alimentos de origen porcino, y con ello las zoonosis asociadas. Los productos de origen porcino por años han sido una importante causa de salmonelosis en Camagüey. Vale destacar que los cerdos pueden estar infectados por una cantidad inmensa de serovares, pero sólo son clínicamente afectados por *S. Choleraesuis*, *S. Typhisuis* y *S. Typhimurium* (Rodríguez *et al.*, 2011; Barreto y Rodríguez, 2012; Pastrana, Mogollón y Rincón, 2014).

La tendencia por años para prevenir estos problemas han sido la suplementación de antibióticos en los piensos o la administración de los mismos al animal. Sin embargo, el empleo de antibióticos como profilácticos y promotores del crecimiento o como terapia no resuelve el problema y lo

complica al alterar la microbiota intestinal, clave en el desarrollo y ulterior estado de salud del animal (Barreto, Rodríguez y Campal, 2020b). Por el contrario, el uso de prebióticos y probióticos, tanto en su forma comercial pura o como mezclas de los mismos como es el caso de los microorganismos eficientes (EM –del inglés *efficient microorganims*) o microorganismos autóctonos multipropósito (MAM) contribuyen al desarrollo de una microbiota en crías y al restablecimiento de la misma luego del estrés del destete (Barreto *et al.*, 2015).

El AHR y las enteropatías porcinas

Un receptor es una molécula o una estructura polimérica que se localiza en la superficie o dentro de una célula que reconoce y se une a un compuesto endógeno. Los sitios de unión son estructuras tridimensionales que forman bolsas o ranuras en la superficie de la proteína que permiten interacciones específicas con compuestos conocidos como ligandos, que son moléculas de forma complementaria al sitio de unión a la proteína. Los receptores poseen un sistema efector (también denominadas vías de transducción de señales) (Rang *et al.*, 2016; Riviere y Papich, 2018; Katzung y Trevor, 2019; Visovsky *et al.*, 2019).

Un agonista es una sustancia que actúa activando o desbloqueando receptores celulares que provocan cambios y acciones en la función celular del cuerpo (respuesta) (Rang *et al.*, 2016, Riviere y Papich, 2018; Katzung y Trevor, 2019; Visovsky *et al.*, 2019), por lo que actúa como ligando de los receptores.

En los últimos 15 años se ha revelado que el AHR está involucrado en varios procesos fisiológicos como la homeostasis celular, la proliferación y diferenciación celular, la embriogénesis, la carcinogénesis, la inflamación y la inmunidad del huésped (Rademacher *et al.*, 2018). Estudios recientes ponen de manifiesto las funciones moleculares del AHR en el sistema inmunológico durante el estado de equilibrio y durante la infección y la inflamación (Zhu *et al.*, 2018). La capacidad del intestino para regenerarse mediante la proliferación y diferenciación de las células madre de las criptas sigue siendo vital para reparar el epitelio dañado y facilitar las respuestas al patógeno (Powell *et al.*, 2020).

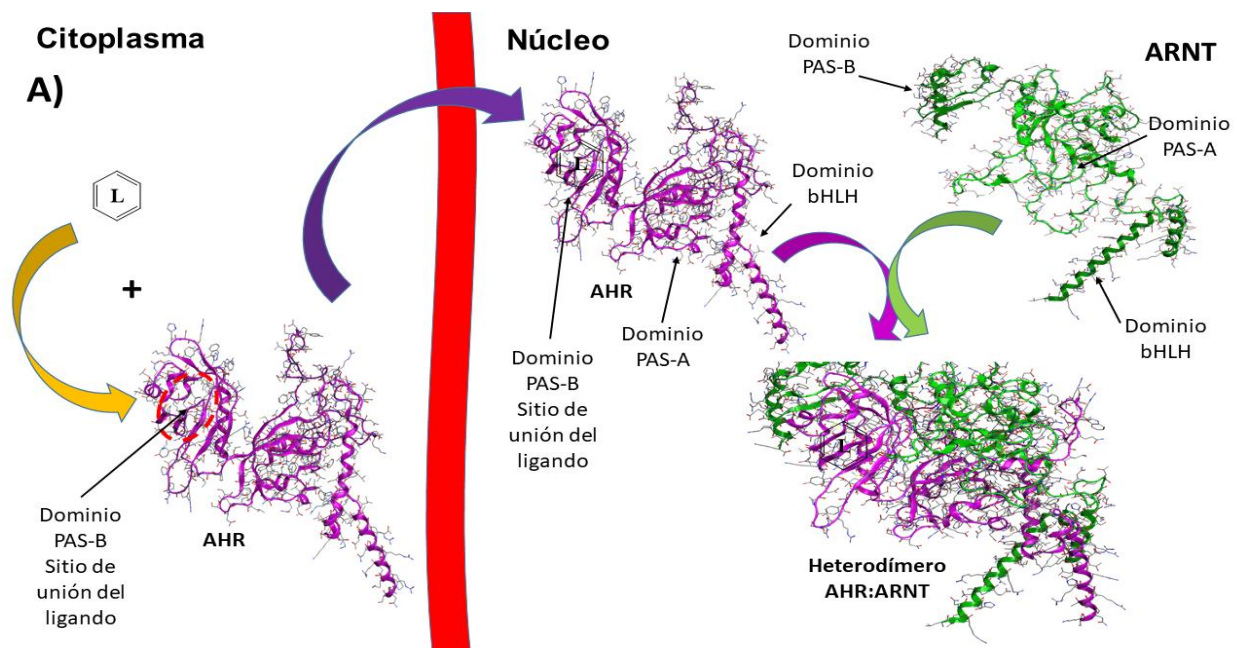
El AHR reside en el citoplasma y tras la unión del ligando, se traslada al núcleo donde heterodimeriza con el translocador nuclear del AHR (ARNT). El trímero AHR: ligando: ARNT se une a los elementos de respuesta de dioxinas (DRE) o de respuesta a xenobióticos (XRE) en las regiones reguladoras de los genes diana de AHR, que incluyen la monooxigenasa Cyp1a1 dependiente del citocromo P450, el represor AHR (AHRR) y la interleucina IL-22 (**Fig. 1**).

También se han informado vías de señalización de AHR no canónicas, ya sea a nivel genómico por asociación con otros factores de transcripción como el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B), o a nivel no genómico (por ejemplo, a través de la liberación de la tirosina quinasa c-SRC) (Gutiérrez-Vásquez *et al.*, 2018; Lamas *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2020). Además de los xenobióticos (que incluyen el agonista prototípico de AHR 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) se han identificado ligandos de AHR derivados de la

Papel de las interacciones entre el receptor de hidrocarburos de arilo y la microbiota en la salud de las crías y precebas porcinas

dieta, muchos de los cuales son subproductos del metabolismo del aminoácido triptófano (Trp) (Hubbard *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2020).

El metabolismo del Trp por la microbiota intestinal genera ligandos agonistas de AHR que apoyan el desarrollo y mantenimiento de células linfoides innatas de tipo 3 intestinales. La señalización de AHR también es necesaria para el mantenimiento de linfocitos intra-epiteliales productores de IL-22. La IL-22 participa en la cicatrización de heridas de la mucosa y en la producción de péptidos anti microbianos por parte de las células epiteliales intestinales. El eje AHR-IL-22 en el intestino desempeña un papel importante en la defensa del huésped contra los patógenos microbianos, al mismo tiempo que garantiza la resistencia a la enfermedad (Cervantes-Barragan y Colonna, 2018; Ehrlich *et al.*, 2018; Boule *et al.*, 2018) (**Fig. 2**).



Núcleo
B)

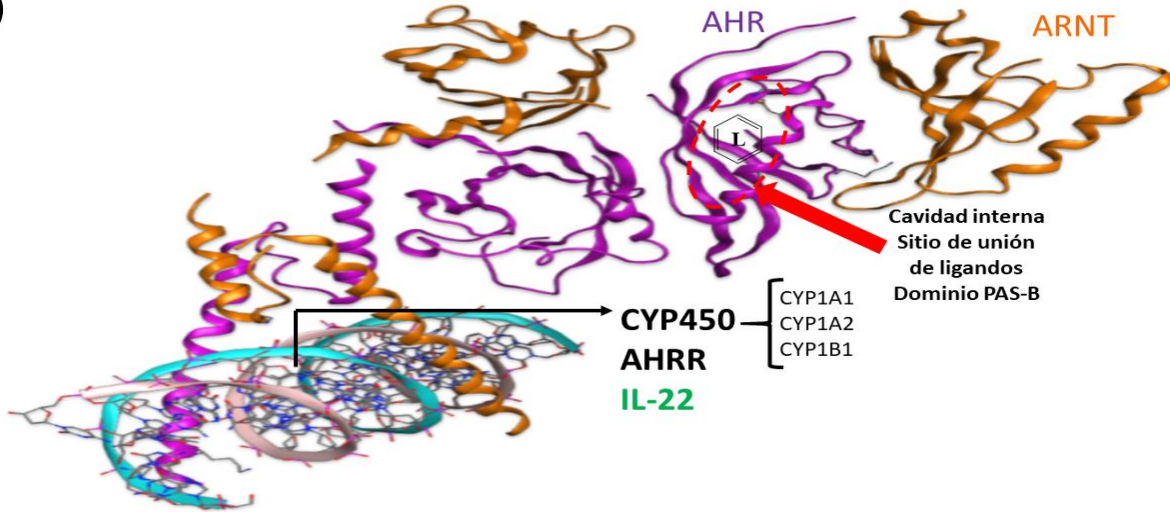


Fig. 1. Representación esquemática de la arquitectura estructural de la interacción de los monómeros AHR y ARNT para la formación de la región relacionada con la dimerización y unión de ligandos para el heterodímero funcional AHR: ARNT modelado por SwissModel (A), activación de genes y síntesis de proteínas tras la unión a los DRE o XRE (B). L: ligando para AHR.

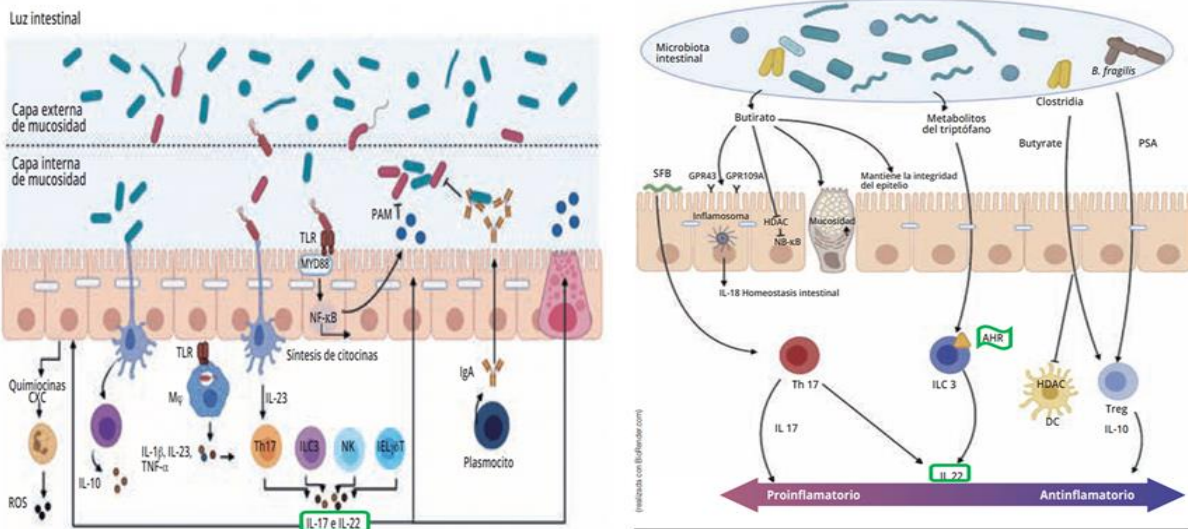


Fig. 2. Representación esquemática de la mediación de los receptores y ligandos en la modulación de la respuesta inflamatoria al nivel intestinal (Fuente: Czerucka, 2021).

El papel clave de AHR en la microbiota intestinal e inmunidad del cerdo

El tracto gastrointestinal (TGI) ha desarrollado mecanismos de defensa frente a agentes ambientales adversos a los que está expuesto por vía oral (alérgenos, contaminantes, patógenos,

Papel de las interacciones entre el receptor de hidrocarburos de arilo y la microbiota en la salud de las crías y precebas porcinas

etc.). Los microorganismos intestinales influyen en el desarrollo y en la función del sistema inmunológico. La rotura de este equilibrio con su anfitrión puede dar lugar a desregulación inmunológica y contribuir a la aparición de trastornos inflamatorios y autoinmunes crónicos (Álvarez *et al.*, 2021). El AHR está involucrado en la regulación de las respuestas pro-inflamatoria y de tolerancia pues en las células inmunes intestinales el AHR estimula la producción de IL-22 (Bessede *et al.*, 2014), e inhibe la inflamación inducida por la colitis experimental, sugiriendo esto que el AHR juega un papel clave en la resolución de la inflamación intestinal (Basson *et al.*, 2021) (**Fig. 2**). El efecto supresor lo ejerce mediante la producción de la citocina antiinflamatoria IL-10 a través de c-SRC asociado a AHR (Zhu *et al.*, 2018).

¿Por qué son importantes las IL-17 e IL-22?

Es importante la IL-22 para lograr la homeostasis a nivel intestinal. Se induce rápidamente en la mucosa del intestino en respuesta a IL-23, y a través de la activación del AHR para restaurar los daños debidos a patógenos o a dietas indebidas luego del destete. Se ha demostrado que la IL-22 juega un papel protector durante la infección con algunos patógenos, incluyendo *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter rodentium*, *Enterococcus* resistente a la vancomicina y *Plasmodium chabaudi*. Uno de los mecanismos postulados por los que la IL-22 mejora la función de barrera de la mucosa es a través de la inducción de proteínas antimicrobianas a este nivel. Una función que explica en parte su papel en la contención de comensales al nicho intestinal. Por ejemplo, en ratones, el tratamiento con IL-22 disminuyó la abundancia de *Escherichia coli* de una manera dependiente de la dosis, lo que se correlacionó con la disminución de los niveles de endotoxina sérica (Basson *et al.*, 2021).

La función principal de IL-17 (también inducida en respuesta a IL-23) es orquestar el reclutamiento de neutrófilos al sitio de la infección mediante la inducción de quimiocinas CXC (CXC porque tienen un aminoácido intermedio entre las dos primeras de cuatro cisteínas, como CXCL1 y CXCL8) (Soler, 2021), y mediante la mejora de granulopoyesis, que explica su función protectora durante la infección con una variedad de patógenos (**Fig. 2**).

Ligandos y metabolitos de triptófano de la dieta que interaccionan con el AHR

Los ligandos de AHR se clasifican en dos clases fisiológicas: "xenobióticos" y "endobióticos". Se designa el término xenobiótico para aquellos compuestos que se encuentran en un organismo y que no se producen dentro de ese organismo. Su presencia en el organismo es "ajena" o de una fuente ajena ("xeno"). Las fuentes comunes de ligandos xenobióticos incluyen por ejemplo las Dioxinas y sus congeneres. Por el contrario, reservamos el término ligando endobiótico para indicar cualquier ligando AHR que se produce fácilmente en un sistema biológico dado, incluso dentro del tracto gastrointestinal. Algunos ligandos endógenos ampliamente estudiados son 6-formilindolo [3,2- b]carbazoles (FICZ), éster metílico del ácido 2- (1 ' H -indol-3-carbonil) -tiazol-carboxílico (ITE), índigo, indirrubina, y bilirrubina (Avilla *et al.*, 2020).

El agonista de AHR prototípico de alta afinidad, la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina xenobiótica (TCDD), muestra una afinidad 10 veces mayor por el AHR de ratón en comparación con el AHR

humano. Por el contrario, los metabolitos del indol derivados de la dieta tienen una mejor afinidad por el AHR humano, como una posible consecuencia de la evolución (Hubbard *et al.*, 2015; Murray *et al.*, 2016; Lamas *et al.*, 2018).

Entre los ligandos endógenos de AHR se encuentran una serie de productos metabólicos del triptófano como la indirrubina, quinurenina y 6-formilindolo [3,2-b] carbazol (FICZ). Además de los metabolitos del triptófano, el Lumichrome, un metabolito de la riboflavina, se identifica como ligando AHR endógenos en ratas ya en la década de 1980. Además, los productos de degradación del hemo, la bilirrubina y su precursor metabólico, la biliverdina, se reconocen como ligandos endógenos del AHR para la transformación AHR directamente activa y la transcripción de isoenzimas CYP. En el modelo de ratón con hiperhomocisteinemia, se ha encontrado que la lipoxina A4 (un metabolito del ácido araquidónico) aumenta notablemente la actividad de AHR y regula al alza la expresión de CD36. Estos metabolitos, junto con los metabolitos del triptófano, tienen un impacto importante en la homeostasis al regular la actividad de AHR (Kawajiri y Fujii-Kuriyama, 2017; Hattori *et al.*, 2018; Larigot *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2020; Furue *et al.*, 2021; Goya-Jorge *et al.*, 2021; Kou, 2021).

El Trp es un aminoácido esencial que se obtiene a través de la dieta. La microbiota intestinal (*Lactobacillus reuteri* y *Allobaculum*) podrían catabolizar el triptófano en derivados de indol que son agonistas de AHR y en respuesta hay aumento en la producción de IL-22 que protege contra la inflamación en el colon (colitis), ya que los enteropatógenos bacterianos no son capaces de degradar a estos derivados (Marsland, 2016) (Fig. 2 y 3).

Agonistas de AHR derivados de Trp

Los ligandos de AHR derivados del Trp incluyen a compuestos como el FICZ (6-formilindolo [3,2-b] carbazol), que es un ligando agonista muy potente de AHR endógeno, pero que requiere el aminoácido triptófano (Trp) derivado de la dieta. Resulta de la conversión del Trp por fotooxidación dependiente de UV o estrés oxidativo mediado por H₂O₂ (Wincent *et al.*, 2009). El siguiente ligando agonista endógeno de AHR identificado es la indirrubina (2-(2-oxo-1H-indol-3-iliden)-1H-indol-3-ona), pero su síntesis requiere del triptófano (Trp) derivado de la dieta. Es el resultado del metabolismo de Trp por la microbiota intestinal comensal y los hepatocitos del huésped. Se demostró que la indirrubina es más potente para activar el AHR humano que la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), el agonista del AHR prototípico, y es también un agonista más potente del AHR humano que el AHR murino (Adachi *et al.*, 2001; Hubbard *et al.*, 2015). El tercer compuesto de este grupo lo constituye el ITE (éster metílico del ácido 2-(1'H-indol-3'-carbonil)-tiazol-4-carboxílico). Se ha planteado como hipótesis que se obtiene de la conversión gástrica de las glucobrasincinas, una familia de metabolitos altamente concentrados en las verduras crucíferas (como el brócoli y las coles de Bruselas), o de una reacción de condensación entre dos aminoácidos, el triptófano y la cisteína. ITE es un potente agonista de AHR tanto "in vitro" como "in vivo" y, a diferencia de la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), no induce toxicidad (Henry *et al.*, 2010; Hubbard *et al.*, 2015; Lamas *et al.*, 2018). Por último, la L-quinurenina (Beta-Antraniloil-L-Alanina) fue el primer subproducto del metabolismo del Trp generado a través de la

Papel de las interacciones entre el receptor de hidrocarburos de arilo y la microbiota en la salud de las crías y precebas porcinas

“vía de la quinurenina” enzimática. El modo de acción de la L-quinurenina en AHR aún no está claro. De hecho, podría ser un pro-ligando de AHR de baja afinidad que se convierte lentamente en compuestos de alta afinidad que actúan como agonistas de AHR a concentraciones subnanomolares (Bessede *et al.*, 2014; Hubbard *et al.*, 2015; Seok *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2020) (Fig. 3).

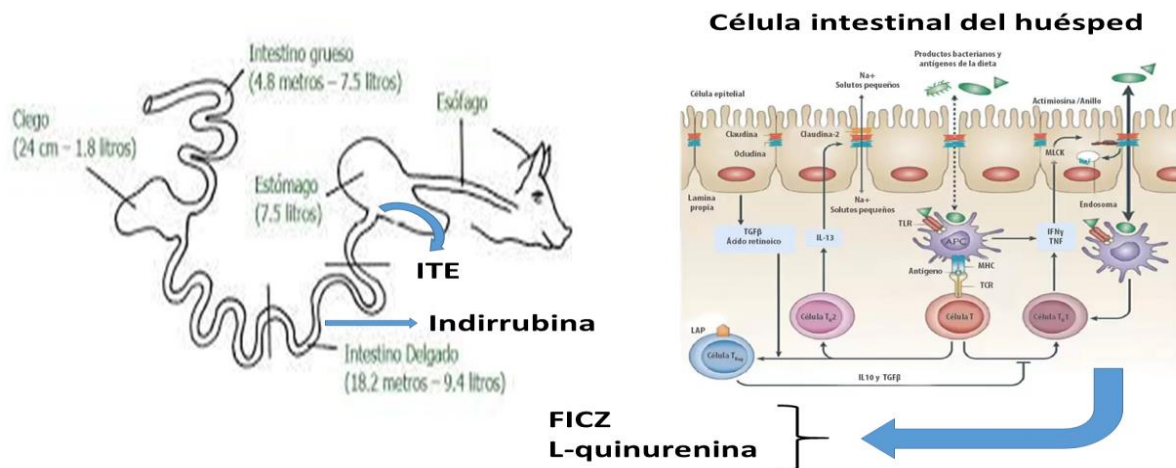


Fig. 3: Señalización de la formación de metabolitos derivados del triptófano. (Fuentes: www.elsitioporcino.com ; nutriNews, la revista de nutrición animal).

La solución conveniente para restaurar los daños debidos a patógenos o a dietas indebidas consiste en propiciar a través del alimento una microbiota adecuada durante la etapa de cría; luego, ayudar a restablecer la misma al destete, mediante formulaciones alimenticias líquidas que favorezcan el rápido restablecimiento de las microvellosidades, para lo cual son útiles los prebióticos y probióticos, los cuales constituyen opciones factibles a cualquier unidad especializada en crías y precebas porcinas (Barreto, Rodríguez y Campal, 2020b).

Un prebiótico es un sustrato que es selectivamente utilizado por microorganismos del hospedador y confiere beneficios para la salud. Este concepto sería aplicable a diferentes sustancias, incluyendo hidratos de carbono, polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados, etc. (Álvarez *et al.*, 2021). Por su parte, los probióticos pueden definirse como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedador”. Los microorganismos comercializados como probióticos incluyen levaduras (*Saccharomyces*, *Kluyveromyces*) y bacterias de diferentes géneros (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Bacillus*), tienen beneficio demostrado para una condición de salud concreta (p. ej., diarrea aguda) (Álvarez *et al.*, 2021).

Los probióticos deben presentar propiedades científicamente probadas tales como: 1) inhibición de los patógenos intestinales y extra intestinales; 2) inhibición de toxinas derivadas de patógenos y de los propios alimentos; 3) aumento de la capacidad de absorción de nutrientes, y 4) producción de sustancias con efectos bioactivos para el hospedero (Delgado, Barreto y Rodríguez, 2014). La alimentación adecuada con suplementación de nutrientes ricos en Trp o en sus derivados aquí

mencionados, al actuar sobre el AHR tienen un papel estabilizador de la microbiota y del mejoramiento de la respuesta inmunitaria frente a las infecciones causadas por agentes patógenos en estas etapas de desarrollo y crecimiento, que, de conjunto con el empleo de prebióticos, probióticos y MAM mejoraran la salud y los rendimientos productivos del rebaño.

CONCLUSIONES

Queda evidenciada la importancia los receptores AHR para restaurar los daños que pueden deberse a patógenos o a dietas indebidas en cerdos luego del destete por medio del aumento de IL-22, y propiciar el restablecimiento y estabilidad de la microbiota intestinal con el uso de los probióticos para promover respuestas favorables en los indicadores productivos y de salud de las crías y precebas porcinas.

REFERENCIAS

- Adachi, J., Mori, Y., Matsui, S., Takigami, H., Fujino, J., & Hiroko Kitagawa, H. *et al.* (2001). Indirubin and Indigo Are Potent Aryl Hydrocarbon Receptor Ligands Present in Human Urine. *Journal of Biological Chemistry*, 276(34), 31475–31478. DOI:[10.1074/jbc.C100238200](https://doi.org/10.1074/jbc.C100238200)
- Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., & Saenz de Pipaon, M. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519–535. DOI:[10.1016/j.gastrohep.2021.01.009](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009)
- Avilla, M.N., Malecki, K.M.C., Hahn, M.E., Wilson, R.H., & Bradfield, C.A. (2020). The Ah Receptor: Adaptive Metabolism, Ligand Diversity, and the Xenokine Model. *Chemical Research in Toxicology*, 33(4), 860–879. DOI:[10.1021/acs.chemrestox.9b00476](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00476)
- Basson, A. R., Chen, C., Sagl, F., Trotter, A., Bederman, I., & Gomez-Nguyen, A. (2021). Regulation of Intestinal Inflammation by Dietary Fats. *Frontiers in Immunology*, 11, 604989. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604989>
- Barreto Argilagos, G., Rodríguez Torrens, H. de la C., Vázquez Montes de Oca, R., & Junco Pichardo, Y. (2020a). Mortalidad por colibacilosis y salmonelosis en crías y precebas porcinas en una unidad especializada. *Rev. prod. anim.*, 32(1), <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/e3408>
- Barreto Argilagos, G., Rodríguez Torrens, H., & Campal Espinosa, A. (2020b). Cuatro elementos contribuyen a que la colibacilosis porcina persista en Camagüey. *Revista de Producción Animal*, 32(3). <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/e3550>

Papel de las interacciones entre el receptor de hidrocarburos de arilo y la microbiota en la salud de las crías y precebas porcinas

- Barreto Argilagos, G., & Rodríguez Torrens, H. (2021). *E. coli* diarrogénicos y comensales en bovinos, implicaciones en la salud y la antibioterapia contemporánea. *Revista de Producción Animal*, 33(2). <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/e3867>
- Barreto Argilagos, G., Rodríguez Torrens, H. de la C., Bertot Valdés, J.A., & Delgado Fernández, R. (2015). Microorganismos autóctonos multipropósitos para el tratamiento de la colibacilosis neonatal porcina. *Rev. prod. anim.*, 27(2). <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/1318>
- Barreto Argilagos, G., & Rodríguez Torrens, H. de la C. (2012). La nomenclatura científica en el caso particular de Salmonella. *Rev. prod. anim.*, 24(2). <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/download/2832/2567>
- Bárzaga González, R., Alcolea Fernández, R., & Rosell Pardo, R. (2021). Análisis de la mortalidad en la etapa de preceba de porcinos. *Vet. Arg.*, XXXVIII(396). <https://www.veterinariargentina.com/revista/2021/04/analisis-de-la-mortalidad-en-la-etapa-depreceba-de-porcinos/>
- Bessede, A., Gargaro, M., Pallotta, M.T., Matino, D., Servillo, G., & Brunacci, C. *et al.* (2014). Aryl hydrocarbon receptor control of a disease tolerance defence pathway. *Nature*, 511(7508), 184-190. DOI:[10.1038/nature13323](https://doi.org/10.1038/nature13323)
- Boule, L.A., Burke, C.G., Jin, G.B., & Lawrence, B. P. (2018). Aryl hydrocarbon receptor signaling modulates antiviral immune responses: ligand metabolism rather than chemical source is the stronger predictor of outcome. *Scientific Reports*, 8(1), 1826. DOI:[10.1038/s41598-018-20197-4](https://doi.org/10.1038/s41598-018-20197-4)
- Cervantes-Barragan, L., & Colonna, M. (2018). AHR signaling in the development and function of intestinal immune cells and beyond. *Semin. Immunopathol.* 40(4), 371-77. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-018-0694-9>
- Czerucka, D. (2021). Diálogo entre la microbiota intestinal y las respuestas inmunitarias del anfitrión para luchar contra las infecciones. BIOCODEX Microbiota Institute. <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/pro/dialogo-entre-la-microbiota-intestinal-y-las-respuestas-inmunitarias-del-anfitrion-para-luchar>
- Delgado Fernández, R., Barreto Argilagos, G., & Rodríguez Torrens, H. de la C. (2014). La antibiosis, génesis y componente de los probióticos; dos conceptos imperecederos. *Rev. prod. anim.*, 26(3). <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA466297686&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=02586010&p=AONE&sw=w&userGroupName=anon%7E29484503>
- Ehrlich, A.K., Pennington, J.M., Bisson, W.H., Kolluri, S.K., & Kerkvliet, N.I. (2018). TCDD, FICZ, and Other High Affinity AhR Ligands Dose-Dependently Determine the Fate of

- CD4+ T Cell Differentiation. *Toxicol Sci.*, 161(2), 310-320. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx215>
- Espinosa Castaño, I., Báez Arias, M., Hernández Fillor, R.E., López Dorta, Y., Lobo Rivero, E., & Corona-González, B. (2019). Resistencia antimicrobiana en bacterias de origen animal: desafíos para su contención desde el laboratorio. *Revista de Salud Animal*, 41(3). http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0253-570X2019000300008&script=sci_arttext&tlng=pt
- Furue, M., Ishii, Y., Tsukimori, K., & Tsuji, G. (2021). Aryl Hydrocarbon Receptor and Dioxin-Related Health Hazards— Lessons from Yusho. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 708. <https://doi.org/10.3390/ijms22020708>
- Guillén Amador, E.R., & Ríos Herrera, E.J. (2020). *Escherichia coli* en lechones en la granja Dirección de Unidades Educativas y Productivas DUEP-UNA, periodo marzo - abril 2020. (Trabajo de Graduación, Universidad Nacional Agraria de Nicaragua). <https://repositorio.una.edu.ni/4384/1/tnl73g958.pdf>
- Goya-Jorge, E., Jorge Rodríguez, M.E., Veitía, M.S.-I., & Giner, R.M. (2021). Plant Occurring Flavonoids as Modulators of the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Molecules* 26, 2315. <https://doi.org/10.3390/molecules26082315>
- Gutiérrez-Vázquez, C., & Quintana, F.J. (2018). Regulation of the Immune Response by the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Immunity*, 48(1), 19-33. DOI: [10.1016/j.immuni.2017.12.012](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.12.012)
- Hattori, Y., Takeda, T., Nakamura, Arisa., Nishida, K., Shioji, Y., & Fukumitsu, H. et al. (2018). The aryl hydrocarbon receptor is indispensable for dioxin-induced defects in sexually-dimorphic behaviors due to the reduction in fetal steroidogenesis of the pituitary-gonadal axis in rats. *Biochemical Pharmacology*, 154, 213–221. DOI:[10.1016/j.bcp.2018.05.008](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.05.008)
- Henry, E.C., Welle, S.L., & Gasiewicz, T.A. (2010). TCDD and a Putative Endogenous AhR Ligand, ITE, Elicit the Same Immediate Changes in Gene Expression in Mouse Lung Fibroblasts. *Toxicological Sciences*, 114 (1), 90-100, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp285>
- Hubbard, T.D., Murray, I.A., & Perdew, G.H. (2015). Indole and Tryptophan Metabolism: Endogenous and Dietary Routes to Ah Receptor Activation. *Drug Metab Dispos.*, 43(10), 1522-35. DOI:[10.1124/dmd.115.064246](https://doi.org/10.1124/dmd.115.064246)
- Kawajiri, K., & Fujii-Kuriyama, Y. (2017). The aryl hydrocarbon receptor: a multifunctional chemical sensor for host defense and homeostatic maintenance. *Experimental Animals*, 66(2), 75-89. DOI:[10.1538/expanim.16-0092](https://doi.org/10.1538/expanim.16-0092)
- Kou, Z., & Dai, W. (2021). Aryl hydrocarbon receptor: Its roles in physiology. *Biochemical Pharmacology*, 185, 114428. DOI:[10.1016/j.bcp.2021.114428](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114428)
- Lamas, B., Natividad, J.M. & Sokol, H. (2018). Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity. *Mucosal Immunol.* ;11(4):1024-1038. DOI:[10.1038/s41385-018-0019-2](https://doi.org/10.1038/s41385-018-0019-2)

Papel de las interacciones entre el receptor de hidrocarburos de arilo y la microbiota en la salud de las crías y precebas porcinas

- Larigot, L., Juricek, L., Dairou, J., & Coumoul, X. (2018). AhR signaling pathways and regulatory functions. *Biochimie Open*, 7, 1-9. DOI:[10.1016/j.biopen.2018.05.001](https://doi.org/10.1016/j.biopen.2018.05.001)
- Mahringer, A., Bernd, A., Miller, D.S., & Fricker, G. (2018). Arylhydrocarbon receptor ligands increase ABC transporter activity and protein expression in killifish (*Fundulusheteroclitus*) renal proximal tubules. *Biological Chemistry*. DOI:[10.1515/hsz-2018-0425](https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0425)
- Marsland, B.J. (2016). Regulating inflammation with microbial metabolites. *Nature Medicine*, 22(6), 581-583. DOI:[10.1038/nm.4117](https://doi.org/10.1038/nm.4117)
- Monteleone, I., Rizzo, A., Sarra, M., Sica, G., Sileri, P., & Biancone, L. (2011). Aryl hydrocarbon receptor-induced signals up-regulate IL-22 production and inhibit inflammation in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 141(1), 237-48, 248. DOI:[10.1053/j.gastro.2011.04.007](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.007)
- Murray, I.A., Nichols, R.G., Zhang, L., Patterson, A.D., & Perdew, G.H. (2016). Expression of the aryl hydrocarbon receptor contributes to the establishment of intestinal microbial community structure in mice. *Scientific Reports*, 6. DOI:[10.1038/srep33969](https://doi.org/10.1038/srep33969)
- Pastrana, A del P., Mogollón, J.D., & Rincón, M.A. (2014). La salmonelosis porcina y su importancia en la cadena de producción. https://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infecciosas/porcinas/57-Salmonelosis.pdf
- Powell, D.N., Swimm, A., Sonowal, R., Bretin, A., Gewirtz, A.T., & Jones, R.M. (2020). Indoles from the commensal microbiota act via the AHR and IL-10 to tune the cellular composition of the colonic epithelium during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(35), 21519-21526; DOI: [10.1073/pnas.2003004117](https://doi.org/10.1073/pnas.2003004117)
- Rademacher, F., Simanski, M., Hesse, B., Dombrowsky, G., Vent, N., & Gläser, R. (2018). *Staphylococcus epidermidis* Activates Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling in Human Keratinocytes: Implications for Cutaneous Defense. *Journal of Innate Immunity*. DOI:[10.1159/000492162](https://doi.org/10.1159/000492162)
- Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower R. J., & Henderson, G. Rang and Dale's Pharmacology Eighth Edition. 2016, Elsevier Ltd. International edition. <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=78nSDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=xfVF9BbJcC&sig=R12HODoYQsxWx7sc0Z5SBeodUDo#v=onepage&q&f=false>
- Riviere, J.E., & Papich, M.G. (2018). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Tenth edition. John Wiley & Sons. <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=rqVFDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT13&ots=0RiJ9wyU2L&sig=FzivrRx4D89bzIQQJ6xsEvKELKU#v=onepage&q&f=false>
- Rodríguez Torrens, H. de la C., Barreto Argilagos, G., Lapinet Cabrera, A.J., Vázquez Montes de Oca, R., Montejo Sierra, I.L., & Contino Esquijerosa Y. (2020). Causas que afectan la

- producción en una unidad empresarial de base porcina camagüeyana, categorías implicadas. *Rev. prod. anim.*, 33 (1). <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/e3944>
- Rodríguez Torrens, H. de la C., Barreto Argilagos, G., Sedrés Cabrera, M., Bertot Valdés, J., Martínez Sáez, S., & Guevara Viera, G. (2011). Los alimentos de origen porcino: vehículos predominantes en las salmonelosis camagüeyanas. *Rev. prod. anim.*, 23 (2). <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/2844>
- Seok, S.H., Ma, Z.X., Feltenberger, J.B., Chen, H., Chen, H., & Scarlett, C. (2018). Trace derivatives of kynurenine potently activate the aryl hydrocarbon receptor (AHR). *J Biol Chem.* 293(6), 1994-2005. DOI:[10.1074/jbc.RA117.000631](https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000631)
- Soler Noda, G. (2021). Implicaciones clínicas de las quimiocinas y sus receptores en la medicina transfusional y el trasplante. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892021000100011
- Stockinger, B., Di Meglio, P., Gialitakis, M., & Duarte, J.H. (2014). The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. *Annu Rev Immunol.*, 32, 403-32. DOI:[10.1146/annurev-immunol-032713-120245](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120245)
- Visovsky, C.G, Zambroski, C.H., Meier Hosler, S., & Linda Workman, M. (2019). Introduction to Clinical Pharmacology, Ninth edition. *Elsevier.* <https://www.studypool.com/documents/6040025/constance-g-visovsky-cheryl-h-zambroski-shirley-hosler-introduction-to-clinical-pharmacology-mosby-2018->
- Wang, Z., Snyder, M., Kenison, J. E., Yang, K., Lara, B., & Lydell, E. (2020). How the AHR Became Important in Cancer: The Role of Chronically Active AHR in Cancer Aggression. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 387. DOI:[10.3390/ijms22010387](https://doi.org/10.3390/ijms22010387)
- Wincent, E., Amini, N., Luecke, S., Glatt, H., Bergman, J., & Crescenzi, C. (2009). The suggested physiologic aryl hydrocarbon receptor activator and cytochrome P4501 substrate 6-formylindolo[3,2-b]carbazole is present in humans. *J Biol Chem.*, 30, 284(5), 2690-2696. DOI:[10.1074/jbc.M808321200](https://doi.org/10.1074/jbc.M808321200)
- Zhu, J., Luo, L., Tian, L., Yin, S., Ma, X., & Cheng, S. (2018). Aryl Hydrocarbon Receptor Promotes IL-10 Expression in Inflammatory Macrophages Through Src-STAT3 Signaling Pathway. *Frontiers in immunology*, 9, 2033. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02033>

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

La participación de los autores fue la siguiente: Concepción y diseño de la investigación: OGCG, HdCRT, GBA, redacción del artículo: OGCG, HdCRT, GBA.

Papel de las interacciones entre el receptor de hidrocarburos de arilo y la microbiota en la salud de las crías y precebas porcinas

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.