

Activación de mastocitos en el intestino, una de las causas orgánicas en el síndrome de intestino irritable

Caroll Beltrán M.^(1,2), Beatriz Lobo A.⁽³⁾, Glauben Landskron R.⁽²⁾, Claudia Defilippi G.⁽²⁾, Ana María Madrid S.⁽²⁾

⁽¹⁾*Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

⁽²⁾*Unidad de Trastornos Funcionales Digestivos, Sección Gastroenterología, HCUCH.*

⁽³⁾*Laboratorio de Neuroinmunogastroenterología, Unidad de Investigación de Enfermedades Digestivas, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.*

SUMMARY

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common digestive health conditions in Chile as in the Western society, which is characterized by abdominal discomfort associated with alterations in bowel habit, that lead to increased visceral hypersensitivity. It has a significant impact on our country's social welfare and economic development, due to great deterioration in the patient's quality of life. Although the pathophysiology of IBS is unclear, the gut-brain axis disequilibrium is involved in the disease onset. Psychosocial factors, such as stress and depression, have been linked to altered immune responses as enhanced intestinal mast cell activation, in proximity to colonic nerves, correlate with abdominal pain in IBS. This review is a brief summary of the role of increased mast cell activity in IBS, focusing specifically on influences over epithelial and neural function at the intestinal mucosa. The most promising preliminary therapeutics approaches, directed to reduce mast cell activation, are also included in this review.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) pertenece al grupo de trastornos funcionales del sistema gastrointestinal que se caracterizan por la presencia de síntomas crónicos y recurrentes sin asociación a causas biológicas claramente identificadas, por lo que su diagnóstico se basa en criterios clínicos y por exclusión. Es uno de los trastornos de salud digestiva más frecuentes en el mundo,

con una prevalencia entre un 10-20%^(1,2). En nuestro país, estudios realizados en la Región Metropolitana han reportado una prevalencia para SII de un 26% de la población con predominio en el sexo femenino⁽³⁾. Si bien es una enfermedad que no produce mortalidad, causa un gran deterioro en la calidad de vida de los pacientes y, por lo tanto, una gran repercusión en el bienestar social y económico de un país⁽⁴⁾.

El SII se caracteriza por la presencia de molestias y dolores abdominales crónicos, asociado a cambios en la frecuencia y consistencia de las deposiciones lo que da a lugar a las diferentes formas de presentación clínica: predominio de diarrea (SII-D), constipación (SII-C) y alternantes o mixta (SII-A/M). En algunos pacientes se puede observar un aumento en la sensibilidad a la distensión colónica lo que contribuye a las molestias y al dolor⁽⁵⁾. Si bien este trastorno es complejo, ya que involucra la interacción de factores psicosociales, culturales y biológicos, muchos de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes no están claramente establecidos. Debido a ello se desconocen los biomarcadores específicos que ayuden en su diagnóstico. Numerosas investigaciones otorgan un papel importante a episodios previos de gastroenteritis aguda que llevan a la consecuente activación del sistema inmuno-intestinal. La alteración en los niveles de citoquinas, producto de la activación de diversos tipos celulares y de receptores que participan en el sistema inmune, así como la asociación de diversos polimorfismos genéticos tanto de citoquinas, como de receptores de reconocimiento de patrones (PRR, *pattern recognition receptors*) de patógenos, demuestran que la presencia de un bajo grado de inflamación es un factor cardinal en este síndrome⁽⁶⁻⁹⁾.

La población inmune más estudiada hasta el momento en el SII es el mastocito, células relacionadas principalmente con procesos inflamatorios de mucosas y en el desarrollo de diferentes patologías gastrointestinales crónicas⁽¹⁰⁾. Su papel fisiopatológico en el SII ha sido demostrado a través de distintos estudios en los cuales se observan beneficios clínicos en pacientes tratados con diferentes estabilizadores de mastocitos^(11,12). Esta revisión tiene como objetivo realizar una actualización respecto a la participación del mastocito en el SII, en cuanto a su relación con el sistema inmune intestinal y el sistema nervioso entérico, y cómo estas relaciones se ven afectadas en este desorden.

CARACTERÍSTICAS Y FUNCIÓN DEL MASTOCITO

Los mastocitos son células leucocitarias que derivan de la médula ósea y que residen en tejidos de la interface organismo-medio ambiente, como piel y mucosas. Se les reconoce como células efectoras de la respuesta alérgica y anti-parasitaria, capaces de promover inflamación y proteólisis⁽¹³⁾, y participar en mecanismos inmunes de regulación y reparación tisular⁽¹⁴⁾. Con diferentes fenotipos, han sido observados no sólo en mamíferos, sino ampliamente en diversos organismos del reino animal, lo que permite identificarlas como parte de mecanismos inmunes conservados durante la evolución⁽¹⁵⁾. A nivel de la circulación sanguínea se les encuentra como precursores inmaduros, caracterizados por sus receptores de superficie: *c-kit+*, CD34+, CD13+, FcεRI, adquiridos durante el inicio de su proceso de maduración en médula ósea. Una vez que el mastocito alcanza el tejido, su proceso de maduración es finalizado con la adquisición de su fenotipo efector, que dependerá del tipo de tejido residente, debido a su grado de interacción con el microambiente local.

Durante procesos inflamatorios tisulares los mastocitos maduran rápidamente. Esto permite fortalecer su participación, ya sea potenciando la inflamación a través de la liberación rápida y drástica de mediadores químicos inflamatorios, como también iniciando procesos de regulación, liberando mediadores responsables del control inmune (citoquinas reguladoras). Si bien los mediadores químicos pueden estar preformados y almacenados en las vesículas del mastocito esperando que el estímulo específico induzca su liberación, muchos de los productos granulares son producidos *de novo* en respuesta a señales de activación específicas. Entre ellas, los mastocitos responden a: factores solubles del complemento, citoquinas inflamatorias, neurotransmisores, hormonas e interacción de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, *pathogen-associated molecular pattern*) con PRRs.

MASTOCITOS INTESTINALES Y SU RELACIÓN CON EL EPITELIO

Los mastocitos se clasifican de acuerdo al tipo de contenido en sus gránulos citoplasmáticos, compuesto de moléculas biológicamente activas tales como histamina, serotonina y proteasas. En humanos se han descrito tres tipos: mastocitos que contienen solo triptasa (MCT, *mast cell tryptase*), mastocitos que contienen triptasa, quimasa, carboxipeptidasa y catepsina G (MCCT, *mast cell chymase/tryptase*); y mastocitos que contienen sólo quimasa (MCC, *mast cell chymase*). En ratón, a diferencia de humanos, se les clasifica en: mastocitos del tejido conectivo (CTMC, *connective tissue mast cell*) y mastocitos de mucosas (MMC, *mucosal mast cell*)⁽¹⁶⁾.

La función del mastocito (ver Tabla 1) depende de su localización tisular y de su composición granular. Se les encuentran distribuidos a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, aunque en mayor cantidad en el intestino delgado. En humanos, los mastocitos positivos para triptasa se encuentran principalmente en mucosas, siendo localizados en el intestino en la lámina propia, como también a nivel peri-epitelial; y los positivos para quimasa, ubicados preferentemente en la submucosa. Pese a que ambos fenotipos difieren en la producción de mediadores químicos y citoquinas, su heterogeneidad funcional se caracteriza por ser plástica, variable e intercambiable dependiendo de la señales paracrinias del entorno⁽¹⁷⁾.

Tabla 1. Resumen de las funciones fisiológicas de los mastocitos ⁽¹⁻³⁾.

- Respuesta inmune innata y adaptativa contra bacterias, parásitos y virus.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Respuestas de estrés.
- Inmuno-vigilancia de tumores.
- Regulación de las funciones epiteliales (secreción, permeabilidad).
- Regulación de funciones neurológicas (peristaltismo intestinal, dolor).
- Angiogénesis y aterogénesis.
- Reparación y remodelamiento de tejidos.

La barrera intestinal está compuesta por diferentes sistemas de defensa que en conjunto son responsables de mantener en equilibrio la vigilancia y eliminación de agentes patógenos del lumen, con la relación de mutualismo entre el organismo y el microbioma comensal. Dentro de los componentes que la integran se incluyen: el epitelio intestinal, las células del sistema inmune y el sistema nervioso entérico. El funcionamiento normal de cada uno de estos componentes es determinante para la homeostasis intestinal.

La participación del mastocito en diversas funciones gastrointestinales ha sido ampliamente descrita. Se ha visto que la triptasa, una serino-proteasa abundante en el mastocito, es capaz de modular la neurotransmisión entérica, participando en la sensibilidad visceral, la motilidad, la secreción e inflamación, a través de la activación del receptor activado por proteasa 2 (PAR2, *protease-activated receptor 2*) ubicado en diversas células del intestino^(18,19). La relación del mastocito con la permeabilidad epitelial además ha sido reportada por numerosos estudios relacionados con inflamación, alergia, infecciones parasitarias y estrés agudo, entre otros⁽²⁰⁻²²⁾. Numerosos trabajos describen la acción de proteasas secretadas por el mastocito en el aumento de la permeabilidad paracelular en el intestino. En el SII, la acción de triptasa en conjunto con la tripsina a través de la activación de PAR2, degrada y produce cambios en la distribución de uniones estrechas, aumentando la permeabilidad paracelular⁽¹⁹⁾. La quimasa es otra serino-proteasa secretada por el mastocito descrita por participar en el remodelamiento estructural del tejido mediante la degradación de la matriz celular⁽²³⁾. Pese a que su papel homeostático en la permeabilidad epitelial ha sido bien descrito, en el SII se desconoce su par-

ticipación. Se ha reportado que la histamina, mediador abundantemente liberado en el intestino, también participa en el aumento de la permeabilidad paracelular a través de la reorganización las proteínas de las uniones estrechas⁽²⁴⁾. Sin embargo, estudios *in vitro* de resistencia transepitelial realizados en la línea celular de epitelio de colon Caco2, utilizando histamina y sus antagonistas, no logran confirmar su papel en la permeabilidad epitelial colónica⁽²⁵⁾.

En relación a la respuesta secretora epitelial, la participación de los mastocitos también ha sido confirmada. El uso del estabilizador de mastocito, doxantrazol y el antagonista del receptor H1 diphenhidramina, logró disminuir el efecto secretor inducido por agentes luminales⁽²⁶⁾, a pesar de la ausencia de efecto mediante el uso de cromoglicato y cimetidina⁽²⁷⁾. Tanto el estrés agudo como el crónico incrementan la secreción de agua y electrolitos a través del aumento de la permeabilidad intestinal en modelos animales como en humanos⁽²⁸⁾. La disfunción de la barrera epitelial mediada por la acción del mastocito es observada en estados de estrés psicosocial crónico, en donde altos niveles de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) están relacionados a una aumentada actividad mastocitaria^(29,30). La activación de canales de cloruro en células epiteliales es parte de los mecanismos de control del transporte de fluidos en el colon. Diversas aproximaciones experimentales han permitido confirmar que la activación de mastocitos está relacionada con la secreción de cloruro por el epitelio^(31,32) y la conexión neuro-masto resulta fundamental en el mecanismo secreto motor de la mucosa intestinal⁽³³⁾. Ha sido descrito que la activación de PAR2 en el epitelio por mediadores de mastocitos, induce secreción a través de la activación de canales cloruro y potasio, acción que se potencia por la propia expresión de PAR2 en el mastocito⁽³⁴⁾.

MASTOCITO Y SU RELACIÓN CON EL SISTEMA NERVIOSO

En las últimas décadas se ha desarrollado un especial interés en torno a la relación mastocito intestinal y sistema nervioso entérico, principalmente en lo relacionado a hipersensibilidad visceral. La activación del mastocito puede ser a través de una vía no inmunogénica, mediante la interacción con neurotransmisores, neuropéptidos y otros estímulos nerviosos a través de receptores localizados en su superficie, entre ellos el receptor para la sustancia P (SP), NK1R (neurokinin 1)⁽³⁵⁻³⁷⁾. Este mecanismo ha permitido postular al mastocito como célula efectora del eje cerebro-intestino.

La capacidad del SNC de alterar las funciones gastrointestinales es demostrada a través de diferentes modelos de estrés animal y en humanos^(28,38). Se ha visto que la activación del mastocito en el intestino produce alteraciones en el transporte iónico y en la motilidad intestinal⁽³⁹⁾, así como en la activación de terminaciones nerviosas aferentes (sensoriales) involucradas en la hipersensibilidad visceral, síntoma común en diferentes patologías funcionales gastrointestinales. Tanto el estrés agudo como crónico da lugar a la liberación de CRH hacia la periferia, la que interacciona con receptores en la superficie del mastocito intestinal, induciendo su degranulación y consecuentemente hipersensibilidad visceral. Aunque por ahora se desconocen cuáles son los mediadores específicos del mastocito que median los efectos del estrés, es sabido que triptasa, prostaglandina E2 y el factor de crecimiento neuronal (NGF) tienen la capacidad de activar las terminaciones nerviosas aferentes sensoriales del SNE⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Por otra parte, debido a que las neuronas sensitivas son una fuente importante de SP en el intestino, se sugiere también a este mecanismo como el responsable de la activación persistente de mastocito postestrés. Estudios *in vitro* han demostrado que la expresión en el mastocito de moléculas de adhesión (N-cadherina,

CADM1) también son necesarias para establecer la interacción mastocito-terminación nerviosa y, por ende, su activación⁽⁴³⁾.

MASTOCITO Y SII

El papel del mastocito en el SII se relaciona con múltiples alteraciones en las funciones gastrointestinales. Pese a los controversiales reportes que indican la presencia de un mayor número de mastocitos en mucosa de intestino en pacientes SII en relación con controles sanos, el aumento de actividad mastocitaria intestinal es ampliamente reconocido. Los cambios en la permeabilidad paracelular en el SII, relacionadas con la disminución de proteínas que forman parte de las uniones estrechas han sido vinculados a una alta actividad de mastocitos en la mucosa^(25,44). El alto nivel de degranulación del mastocito también ha sido relacionado con un mayor grado de activación de neuronas entéricas, debido a estar localizados en estrecho contacto con terminaciones nerviosas sensoriales en el intestino^(45,46). Los receptores PARs están involucrados en la patología del SII, debido a su capacidad de activar vías nociceptivas en fibras nerviosas intestinales⁽⁴⁷⁾. Estos receptores son estimulados por proteasas del mastocito^(48,49). Se ha visto que el balance de la activación PAR4/PAR-2 es crucial en la fisiopatología de la hipersensibilidad visceral de los pacientes con SII. En pacientes con SII postinfeccioso, la menor expresión de PAR4 en mucosa intestinal y los efectos mitigantes sobre la respuesta viceromotora intestinal con el uso de agonistas de PAR4, indican la existencia de una relación inversa entre ambos receptores⁽⁵⁰⁾. Se ha visto que la expresión de PAR2 en mastocitos peritoneales y el aumento de su degranulación es inducido por especies reactivas de oxígeno (ROS) contenidas en los sobrenadantes de pacientes con SII postinfeccioso⁽⁵¹⁾. Esto sugiere que la liberación de ROS producto de injuria celular, debido a estímulos infecciosos, pueden contribuir en la hiperalgesia persistente por la estimulación por proteasas liberadas por los mastocitos.

Los efectos del mastocito sobre la motilidad intestinal en el SII también han sido bien descritos. Mediante la acción de serotonina e histamina se pueden activar mecanismos de peristalsis propulsiva a nivel del intestino delgado y grueso, los que serían responsables de la diarrea⁽⁵²⁾. Cremon y cols. demostraron que el incremento en los niveles de serotonina en los sobrenadantes de biopsias de pacientes con SII estaban relacionados con la densidad de mastocitos por área de tejido colónico⁽⁵³⁾.

Se ha demostrado que los cuadros como la alergia e hipersensibilidad mediada por IgE podrían cursar con síntomas funcionales asociados a SII. La asociación entre factores de alergia, la permeabilidad paracelular intestinal, la activación de mastocitos y la severidad y tipo de presentación del SII, ha sido también demostrado⁽⁵⁴⁾. En esta línea, en la población pediátrica una de las causas de estreñimiento crónico es la alergia alimentaria. En un estudio realizado por Borrelli O. y cols. se observó que niños con estreñimiento crónico, no respondedores a las medidas terapéuticas habituales y que fueron tratados con una dieta de exclusión de los alérgenos más comunes, lograron mejorar su respuesta clínica asociada a cambios en los registros de la manometría rectal, con cambios en la densidad de mastocitos por área de mucosa rectal y en la proximidad a terminaciones nerviosas⁽⁵⁵⁾.

POSIBLE TRATAMIENTO

En base a los antecedentes anteriormente expuestos, la presencia y activación de mastocitos en el intestino es una de las posibles explicaciones de la fisiopatología del SII. En los últimos años se han desarrollado e implementado estrategias terapéuticas dirigidas al bloqueo de la activación mastocitaria a través del uso de diferentes estabilizadores del mastocito, tanto en modelos de estrés en animales, como en estudios clínicos en humanos, con resultados prometedores. Se ha observado que la mejoría clínica de pacientes con SII puede ser lograda

con tratamiento basados en el uso de cromoglicato⁽¹¹⁾ y ketotifeno⁽¹²⁾. Estos resultados sugieren que el bloqueo de la actividad mastocitaria en el tejido intestinal constituyen blancos terapéuticos para el SII.

CONCLUSIONES

El SII es uno de los trastornos gastrointestinales más frecuentes en la población humana. Aunque los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad aun no están completamente resueltos, los estudios hasta ahora indican que trastornos en la comunicación del eje intestino-cerebro son fundamentales en la iniciación y mantenimiento de alteraciones fisiológicas del intestino, lo que induce cambios en su funcionamiento. Está demostrado que los factores psicosociales, tales como el estrés

y la depresión, afectan la respuesta inmune intestinal generando un estado de inflamación de bajo grado relacionada a la activación mastocitaria. El mastocito es uno de los componentes celulares mejor descrito hasta ahora en el SII describiéndose una aumentada actividad y cercanía a terminales nerviosos entéricos, en relación con la severidad de los síntomas de los pacientes, principalmente el dolor abdominal. La interacción recíproca de mediadores químicos inflamatorios y proteasas liberados por mastocitos, con neuronas entéricas inducen la activación de mecanismos responsables de la hipersensibilidad visceral, el aumento de la permeabilidad y de la secreción por el epitelio. Las aproximaciones terapéuticas en base al uso de estabilizantes de mastocitos, confirman su participación en el SII y sugieren que las investigaciones dirigidas hacia entendimiento de la relación del mastocito con el entorno intestinal nos permitirán comprender mayormente la fisiopatología del SII.

REFERENCIAS

1. Klinger, J. Irritable bowel syndrome. *Rev Med Chil* 2011;29:576-80.
2. Gwee, K.A. Irritable bowel syndrome in developing countries--a disorder of civilization or colonization? *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:317-24.
3. Madrid AM, Quera R, Defilippi CI, Defilippi C, Olguin F. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población chilena: Estudio preliminar. *Gastr Latinoam* 2005;16:392.
4. Maxison-Bergemann S, Thielecke F, Abel F, Bergemann R. Costs of irritable bowel syndrome in the UK and US. *Pharmacoeconomics* 2006;24:21-37.
5. Chang L, Toner BB, Fukudo S, Guthrie E, Locke GR, Norton NJ *et al.* Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1435-46.
6. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuro-immune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:163-73.
7. Van der Veek PP, Van den Berg M, De Kroon YE, Verspaget HW, Masclee AA. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2510-6.
8. Villani AC, Lemire M, Thabane M, Belisle A, Geneau G, Garg AX *et al.* Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* 2010;138:1502-13.
9. Brint EK, MacSharry J, Fanning A, Shanahan F, Quigley EM. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011;106:329-36.
10. Rao KN, Brown MA. Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1143:83-104.
11. Lobo B, Vicario M, Martinez C, Ramos L, Alonso C, Guilarte M *et al.* Clinical benefit in IBS after disodium cromoglycate involves mast cell mediated recovery of healthy-like innate immunity genes expression profile in the jejunal mucosa. *Gastroenterology* 2009;136 (Suppl 1):156.
12. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M *et al.* The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010;59:1213-21.
13. Bischoff SC. Physiological and pathophysiological functions of intestinal mast cells. *Semin Immunopathol* 2009;31:185-205.
14. Ribatti D, Crivellato E. The controversial role of mast cells in tumor growth. *Int Rev Cell Mol Biol* 2009;275:89-131.
15. Crivellato E, Ribatti D. The mast cell: an evolutionary perspective. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2010;85:347-60.
16. Irani AM, Schwartz LB. Human mast cell heterogeneity. *Allergy Proc* 1994;15:303-8.
17. Guy-Grand D, Dy M, Luffau G, Vassalli P. Gut mucosal mast cells. Origin, traffic, and differentiation. *J Exp Med* 1984;160:12-28.
18. Vergnolle N. Clinical relevance of proteinase activated receptors (PARs) in the gut. *Gut* 2005;54:867-74.
19. Jacob C, Yang PC, Darmoul D, Amadesi S, Saito T, Cottrell GS, Coelho AM *et al.* Mast cell tryptase controls paracellular permeability

- of the intestine. Role of protease-activated receptor 2 and beta-arrestins. *J Biol Chem* 2005;280:31936-48.
20. Yu, L.C. Intestinal epithelial barrier dysfunction in food hypersensitivity. *J Allergy (Cairo)* 2012; Article ID 596081.
 21. Knight PA, Wright SH, Lawrence CE, Paterson YY, Miller HR. Delayed expulsion of the nematode *Trichinella spiralis* in mice lacking the mucosal mast cell-specific granule chymase, mouse mast cell protease-1. *J Exp Med* 2000;192:1849-56.
 22. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011;62:591-9.
 23. Groschwitz KR, Ahrensa R, Osterfeld H, Gurishc MF, Hand K, Åbrinke M *et al.* Mast cells regulate homeostatic intestinal epithelial migration and barrier function by a chymase/Mcpt4-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:22381-6.
 24. Gan LS, Yanni S, Thakker DR. Modulation of the tight junctions of the Caco-2 cell monolayers by H2-antagonists. *Pharm Res* 1998;15:53-7.
 25. Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, Cremon C *et al.* Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009;58:196-201.
 26. Crowe SE, Sestini P, Perdue MH. Allergic reactions of rat jejunal mucosa. Ion transport responses to luminal antigen and inflammatory mediators. *Gastroenterology* 1990;99:74-82.
 27. Perdue MH, Gall DG. Transport abnormalities during intestinal anaphylaxis in the rat: effect of antiallergic agents. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:498-503.
 28. Santos J, Saperas E, Nogueiras C, Mourelle M, Antolín M, Cadahia A *et al.* Release of mast cell mediators into the jejunum by cold pain stress in humans. *Gastroenterology* 1998;114:640-8.
 29. Teitelbaum AA, Gareau MG, Jury J, Yang PC, Perdue MH. Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G452-459.
 30. Larauche M. Novel insights in the role of peripheral corticotropin-releasing factor and mast cells in stress-induced visceral hypersensitivity. *Neurogastroenterology and motility. Neurogastroenterol Motil* 2012;24:201-5.
 31. Xu JD, Liu S, Wang W, Li LS, Li XF, Li Y *et al.* Emodin induces chloride secretion in rat distal colon through activation of mast cells and enteric neurons. *Br J Pharmacol* 2012;165:197-207.
 32. Schultheiss G, Hennig B, Schunack W, Prinz G, Diener M. Histamine-induced ion secretion across rat distal colon: involvement of histamine H1 and H2 receptors. *Eur J Pharmacol* 2006;546:161-70.
 33. Perdue MH, Masson S, Wershil BK, Galli SJ. Role of mast cells in ion transport abnormalities associated with intestinal anaphylaxis. Correction of the diminished secretory response in genetically mast cell-deficient W/W^v mice by bone marrow transplantation. *J Clin Invest* 1991;87:687-93.
 34. Kunzelmann K, Kunzelmann K, Sun J, Markovich D, König J, Müller B *et al.* Control of ion transport in mammalian airways by protease activated receptors type 2 (PAR-2). *FASEB J* 2005;19:969-70.
 35. Krumins SA, Broomfield CA. C-terminal substance P fragments elicit histamine release from a murine mast cell line. *Neuropeptides* 1993;24:5-10.

36. Cooke HJ, Fox P, Alferes L, Fox CC, Wolfe SA Jr. Presence of NK1 receptors on a mucosal-like mast cell line, RBL-2H3 cells. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76:188-93.
37. De Jonge F, De Laet A, Van Nassauw L, Brown JK, Miller HR, van Bogaert PP *et al.* In vitro activation of murine DRG neurons by CGRP-mediated mucosal mast cell degranulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G178-191.
38. Alonso C, Guilarte M, Vicario M, Ramos L, Ramadan Z, Antolín M *et al.* Maladaptive intestinal epithelial responses to life stress may predispose healthy women to gut mucosal inflammation. *Gastroenterology* 2008;135:163-72.
39. Marshall JS. Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2004;4:787-99.
40. Gué M, Del Rio-Lacheze C, Eutamene H, Théodorou V, Fioramonti J, Buéno L. Stress-induced visceral hypersensitivity to rectal distension in rats: role of CRF and mast cells. *Neurogastroenterol Motil* 1997;9:271-9.
41. Van den Wijngaard RM, Klooker TK, de Jonge WJ, Boeckxstaens GE. Peripheral relays in stress-induced activation of visceral afferents in the gut. *Auton Neurosci* 2010;153:99-105.
42. Vicario M, Alonso C, Guilarte M, Serra J, Martínez C, González-Castro AM *et al.* Chronic psychosocial stress induces reversible mitochondrial damage and corticotropin-releasing factor receptor type-1 upregulation in the rat intestine and IBS-like gut dysfunction. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:65-77.
43. Nakanishi M, Furuno T. Molecular basis of neuroimmune interaction in an in vitro coculture approach. *Cell Mol Immunol* 2008;5:249-59.
44. Gecse K, Róka R, Ferrier L, Leveque M, Eutamene H, Cartier C *et al.* Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008;57:591-9.
45. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D *et al.* Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693-702.
46. Park CH, Joo YE, Choi SK, Rew JS, Kim SJ, Lee MC. Activated mast cells infiltrate in close proximity to enteric nerves in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Korean Med Sci* 2003;18:204-10.
47. Gao C, Liu S, Hu HZ, Gao N, Kim GY, Xia Y *et al.* Serine proteases excite myenteric neurons through protease-activated receptors in guinea pig small intestine. *Gastroenterology* 2002;123:1554-64.
48. Zhang S, Zeng X, Yang H, Hu G, He S. Mast cell tryptase induces microglia activation via protease-activated receptor 2 signaling. *Cell Physiol Biochem*. 2012;29:931-40.
49. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G *et al.* Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;132: 26-37.
50. Han W, Wang Z, Lu X, Guo C. Protease activated receptor 4 status of mast cells in post infectious irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24:113-9,e82
51. Han W, Lu X, Jia X, Zhou T, Guo C. Soluble mediators released from PI-IBS patients' colon induced alteration of mast cell: involvement of reactive oxygen species. *Dig Dis Sci* 2012;57:311-9.
52. Wood JD. Histamine, mast cells, and the enteric nervous system in the irritable bowel syndrome, enteritis, and food allergies. *Gut* 2006;55:445-7.

53. Cremon C, Carini G, Wang B, Vasina V, Cogliandro RF, De Giorgio R *et al.* Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1290-8.
54. Vivinus-Nébot M, Dainese R, Anty R, Saint-Paul MC, Nano JL, Gonthier N *et al.* Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol* 2012;107:75-81.
55. Borrelli O, Barbara G, Di Nardo G, Cremon C, Lucarelli S, Frediani T *et al.* Neuroimmune interaction and anorectal motility in children with food allergy-related chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2009;104:454-63.

CORRESPONDENCIA



Dra. Caroll Beltrán Muñoz
Unidad de Trastornos Funcionales Digestivos
Sección Gastroenterología, Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 2978 8350
E-mail: cbeltran@med.uchile.cl