

Índice general

Índice de Tablas	XXI
Índice de Figuras	XXIV
Abreviaturas	XXIX
Introducción	1
1. Características generales del mercurio	3
2. Fuentes de emisión de mercurio	4
3. Ciclo del mercurio	5
4. Exposición humana a mercurio	7
5. Toxicocinética del mercurio inorgánico y metilmercurio.....	10
6. Toxicidad del mercurio.....	11
6.1. Mecanismo de acción	12
6.2. Toxicidad gastrointestinal	13
7. Estrategias encaminadas a reducir la toxicidad intestinal.....	15
8. Estructura y fisiología de la mucosa intestinal	17
8.1. Epitelio intestinal.....	18
8.2. Sistema inmunitario intestinal	21
9. Microbiota intestinal.....	24
10. Modelos para el estudio de la toxicidad intestinal.....	25
Objetivos	33
Metodología	37
1. Especies mercuriales.....	39

Índice general

2.	Modelos celulares y animales.....	39
2.1.	Modelos celulares	39
2.2.	Modelos animales	41
3.	Evaluación <i>in vitro</i> del efecto de una exposición subcrónica a mercurio inorgánico y metilmercurio sobre el epitelio intestinal	41
3.1.	Estudios preliminares para determinar las condiciones de exposición subcrónica a mercurio inorgánico y metilmercurio.....	41
3.2.	Evaluación de la toxicidad subcrónica del mercurio inorgánico y metilmercurio	44
4.	Evaluación <i>in vivo</i> de la toxicidad subcrónica del mercurio sobre el epitelio intestinal	50
4.1.	Tratamiento y recolección de muestras.....	50
4.2.	Determinación de la respuesta pro-inflamatoria	50
4.3.	Determinación del estrés oxidativo del tejido intestinal	51
4.4.	Evaluación de la estructura de la mucosa intestinal.....	53
4.5.	Evaluación de rutas de señalización implicadas en la toxicidad intestinal generada por el mercurio.....	54
4.6.	Permeabilidad intestinal.....	55
4.7.	Evaluación de la composición de la microbiota intestinal	55
4.8.	Determinación de los contenidos fecales de ácidos grasos de cadena corta	57
5.	Evaluación <i>in vitro</i> de la idoneidad de determinadas cepas de bacterias ácido lácticas (BAL) para reducir la toxicidad intestinal del mercurio.....	59
5.1.	Mantenimiento y cultivo de las cepas de BAL	59

5.2. Ensayos para determinar las condiciones de exposición de las células a mercurio en presencia de BAL.....	60
5.3. Condiciones de coexposición del tricultivo a BAL y mercurio	60
6. Evaluación <i>in vivo</i> de la idoneidad de las cepas LE1 y LE2 como estrategias de protección frente a la toxicidad intestinal del mercurio.....	61
7. Extracción de ARN, retrotranscripción (RT) y cuantificación de la expresión génica mediante reacción en cadena de la polimerasa (qPCR)	62
8. Análisis estadístico	64
Capítulo 1	69
RESULTADOS	73
1. Establecimiento de las condiciones para el tricultivo Caco-2/HT29-MTX/THP-1 y la exposición a mercurio durante tiempos prolongados	73
2. Distribución del mercurio durante el ensayo	77
3. Respuesta pro-oxidante causada por la exposición a mercurio	78
4. Respuesta pro-inflamatoria causada por la exposición a mercurio.....	82
5. Efectos del mercurio sobre la morfología de las uniones estrechas	89
6. Efectos del mercurio en la producción y secreción de mucus	91
7. Efectos del mercurio en la permeabilidad paracelular	93
8. Efectos del mercurio en el proceso de reparación celular	94
DISCUSIÓN	97
CONCLUSIONES	103
Capítulo 2	105
RESULTADOS	108
1. Evaluación de la respuesta pro-inflamatoria en el intestino	108

Índice general

2. Evaluación del estrés oxidativo en el intestino	111
3. Efecto de la exposición a mercurio sobre la fosforilación de la proteína JNK y p38 MAPK.....	114
4. Análisis de la estructura del epitelio intestinal	116
5. Evaluación de la función barrera del intestino.....	120
6. Evaluación de la exposición a mercurio sobre la microbiota intestinal.....	120
7. Análisis del perfil de ácidos grasos de cadena corta.....	125
DISCUSIÓN.....	127
CONCLUSIONES	133
Capítulo 3	135
RESULTADOS	138
1. Optimización de las condiciones de coexposición con mercurio y BAL ..	138
2. Quelación de mercurio por las cepas de BAL	138
3. Efecto de las cepas de BAL sobre la respuesta pro-inflamatoria.....	138
4. Efecto de las cepas de BAL sobre la respuesta pro-oxidante	142
5. Efecto de las cepas de BAL sobre la estructura de la monocapa intestinal	145
6. Efecto de las cepas de BAL sobre la permeabilidad intestinal	149
7. Efecto de las cepas de BAL sobre la regeneración celular	150
DISCUSIÓN.....	152
CONCLUSIONES	154
Capítulo 4	157
RESULTADOS	160
1. Modulación <i>in vivo</i> de la respuesta pro-inflamatoria por las cepas de BAL	160

2. Efecto <i>in vivo</i> de las cepas de BAL sobre la respuesta pro-oxidante.....	162
3. Efecto <i>in vivo</i> de las BAL sobre la estructura de la mucosa intestinal	163
4. Efecto <i>in vivo</i> de las cepas de BAL sobre la permeabilidad intestinal	166
5. Evaluación de las posibles rutas de señalización implicadas en la protección frente a la toxicidad inducida por MeHg.....	167
6. Cambios en el perfil de ácidos grasos de cadena corta en presencia de las cepas BAL	170
DISCUSIÓN	172
CONCLUSIONES	177
Conclusiones generales	179
Referencias bibliográficas	183
Anexo	203