



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina Veterinaria

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

**Rol de la microbiota sobre la integridad intestinal en
pollos de carne**

TESINA

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Giancarlo PASACHE LEIVA

ASESOR

Fernando Demetrio CARCELÉN CÁCERES

Lima, Perú

2022



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Pasache G. Rol de la microbiota sobre la integridad intestinal en pollos de carne [Tesina de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2022.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Giancarlo Pasache Leiva
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	73050882
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Fernando Demetrio Carcelén Cáceres
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07933087
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-1299-1679
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	María Elith Vásquez Cachay
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09945245
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Fernando Demetrio Carcelén Cáceres
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07933087
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Jimmy Yoel Nuñez Delgado
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	44411070
Miembro del jurado 3	

Nombres y apellidos	Sandra Gracia Bezada Quintana
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07630662
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.4.2.1. Producción avícola y especies menores
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	No aplica
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Universidad Nacional Mayor de San Marcos País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima Centro poblado: Urbanización: Manzana y lote: Calle: Av. Carlos Germán Amezaga 375 Latitud: -12.05663 Longitud: -77.08171
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Noviembre 2021 - febrero 2022
URL de disciplinas OCDE	Ciencia veterinaria https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#4.03.01



**PROGRAMA DE TUTORÍA EN INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL
TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIO POR LA MODALIDAD DE
EXAMEN DE APTITUD PROFESIONAL
Autorizado por R.D N° 304-D-FMV-2020**

1. FECHA DE LA SUSTENTACIÓN 25/02/2022

HORA INICIO: 12:00 horas

HORA TÉRMINO: 13:02 horas

2. MIEMBROS DEL JURADO

PRESIDENTE: **MV. Mg. Dra. Vásquez Cachay, María Elith**

MIEMBRO: **MV. Mg. Nuñez Delgado, Jimny Yoel**

MIEMBRO: **MV. Mg. Bezada Quintana, Sandra Gracia**

ASESOR: **MV. Mg. Dr. Carcelén Cáceres, Fernando Demetrio**

3. DATOS DEL TESISISTA

APELLIDOS Y NOMBRES: **PASACHE LEIVA, GIANCARLO**

CÓDIGO: **11080048**

R.R. DE GRADO DE TESISISTA NÚMERO: **06623-R-17**

TÍTULO: **“ROL DE LA MICROBIOTA SOBRE LA INTEGRIDAD INTESTINAL EN POLLOS DE CARNE”**

4. RECOMENDACIONES

Datos de la plataforma virtual institucional del acto de sustentación:

<https://meet.google.com/akd-momn-dzj>

ID: akd-momn-dzj

Grabación archivada en: <https://drive.google.com/file/d/1kOkChX1rkiqjgOy-ko7r205xqDfdHx4/view?usp=drivesdk>

5. NOTA OBTENIDA: 17, diecisiete.

6. PÚBLICO ASISTENTE: (Nombre, apellido y DNI)

Luis Cerro Temoche	41341572	lcerrot@unmsm.edu.pe
Faride Altamirano Zevallos	43695598	faltamiranoz@unmsm.edu.pe
Virginia Rivadeneria	48367422	vrivadeneira@unmsm.edu.pe
Carlos Amaringo Cortegano	46304475	camaringoc@unmsm.edu.pe
Nadia Fuentes Neira	10501310	nfuentesn@unmsm.edu.pe
Joel Jefferson Cuenca Chacca	48667693	joel.cuenca@unmsm.edu.pe
Melanie Perales Guerrero	71260394	melanie.perales@unmsm.edu.pe
Kiara Cáceres Bautista	75503719	kiara.caceres@unmsm.edu.pe
Fiorella Ebelyn Montero Rojas	72564493	Fiorella.montero@unmsm.edu.pe
Ada Pilar Lescano Cuya	41919229	0810245@unmsm.edu.pe
Angie Harmi Escobar Gambini	61344773	angie.escobar@unmsm.edu.pe
Ana Dhalal Corso Guisabalo	71618364	ana.corso@unmsm.edu.pe
Mary Consuelo Sánchez	72217008	mary.sanchez@unmsm.edu.pe
Ruby Jahaira Gomez Rios	73176170	ruby.gomez@unmsm.edu.pe

7. FIRMAS DE LOS MIEMBROS DEL JURADO

 <p>Firmado digitalmente por VASQUEZ CACHAY Maria Elith FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 10.04.2022 23:46:23 -05:00</p>
Firma
MV. Mg. Dra. Vásquez Cachay, María Elith
Apellidos y Nombres
PRESIDENTE

 <p>Firmado digitalmente por CARCELEN CACERES Fernando Demetrio FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 10.04.2022 07:08:36 -05:00</p>	 <p>Firmado digitalmente por NUÑEZ DELGADO Jimmy Yoel FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 10.04.2022 07:54:19 -05:00</p>	 <p>Firmado digitalmente por BEZADA QUINTANA Sandra Gracia FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 11.04.2022 11:22:19 -05:00</p>
Firma	Firma	Firma
MV. Mg. Carcelén Cáceres, Fernando Demetrio	MV. Mg. Nuñez Delgado, Jimmy Yoel	MV. Mg. Bezada Quintana, Sandra Gracia
Apellidos y Nombres	Apellidos y Nombres	Apellidos y Nombres
ASESOR DE LA TESIS	MIEMBRO JURADO	MIEMBRO JURADO

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por brindarme tiempo y espacio y poder lograr cambiar mi modo de pensar y sentir todos estos años.

Agradezco a mis hermanas que me dieron el mejor regalo que se le puede dar al ser humano en estos tiempos, el tiempo, haciéndose cargo de mi gran pasatiempo y responsabilidad.

Agradezco a mi tutor, M.V. Fernando Carcelén, y a los doctores, María Elith Vásquez Cachay, Jimny Yoel Nuñez Delgado y Sandra Gracia Bezada QuintanaRosa, quienes, sin su apoyo y conocimiento, no habrían sido posibles realizar este proyecto.

Agradezco a mis amigos Mario Monteza, Mahony Rivera y Victor Mejía quienes no participaron en la redacción de este documento, pero me brindaron tiempo alejado de él.

Agradezco a mi familia Brenda, Macarena, Rolando, Carmen, Alonso, Ramón, Cristina, Pepe por continuar con su papel en la vida y hacer un espacio en ella y dejarme entrar.

Agradezco a todos los médicos veterinarios con lo que he trabajado en especial a Eder Fonseca Sifuentes por mostrarme que puede uno sonreír sin importar quien se encuentre frente a uno.

Agradezco a todas mis mascotas en especial a Valentina, que es el reflejo de mi personalidad.

INDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	iii
RESUMEN.....	v
LISTA DE CUADROS.....	vi
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1 MICROBIOTA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL.....	3
2.1.1 Funciones de la microbiota intestinal.....	6
2.1.1.2 Función metabólica.....	8
2.1.1.3 Función barrera.....	11
2.1.1.4 Función defensa.....	12
2.1.1.5 Función mantenimiento.....	14
2.2 LA PARED INTESTINAL.....	17
2.2.1 Capa mucosa.....	17
2.2.2 Capa epitelial.....	18
2.2.3 Proteínas estrechas.....	21
2.2.4 Barrera selectiva.....	22
II.3 INTERACCIÓN ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL HOSPEDERO.....	25
2.3.1 Integridad intestinal.....	26
2.3.2 Efecto del cambio de la permeabilidad intestinal.....	27
2.3.3 Alteración de la integridad intestinal.....	28
2.4 MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA GASTROINTESTINAL EN POLLOS.....	29
2.4.1 Antibióticos.....	29
2.4.2 Prebióticos.....	30
2.4.3 Probióticos.....	31
2.4.4 Ácidos orgánicos.....	31
III. CONCLUSIONES.....	32
IV. BIBLIOGRAFÍA CITADA.....	33

RESUMEN

El Perú se ha caracterizado por ser uno de los países con mayor consumo de productos avícolas, el ha crecido a lo largo de los años. Esto también sucede en el resto del mundo y se ve reflejado en las proyecciones de la OECD-FAO la cual sitúa a la carne de pollo como la más consumida en el mundo para el 2021. Con el reto de incrementar la producción y asegurar la salida de animales conlleva la aparición de diversas enfermedades o problemas en el crecimiento del ave. La aparición de bacterias resistentes a los antibióticos representa una mayor amenaza, tanto para salud animal como para la salud pública (Ganewatta et al., 2017). Frente a esta problemática la industria avícola se ha visto en la necesidad de buscar nuevas alternativas para poder modular la microbiota intestinal ya que esta última representa una gran oportunidad para el desarrollo inmunológico, productivo y bienestar del ave. La microbiota es una gran comunidad de bacterias, las cuales brindan un beneficio al hospedero y viceversa, la mayor parte de los segmentos del tracto gastrointestinal están colonizados por microorganismos los cuales dependiendo del medio y el sustrato van a dar como resultado la fermentación de carbohidratos, proteínas cuyo producto final puede ser aprovechado por el hospedero, como es el caso de los ácidos grasos, los cuales son fuente de energía. Participa en el desarrollo del sistema inmune el cual se inicia desde la eclosión y va madurando a través de la vida del ave. El ave nace con un epitelio intestinal que falta organizar y diferenciar, este proceso de maduración y diferenciación se da por diversos factores, uno de ellos es la microbiota intestinal. En estudios realizados en pollos libres de microorganismos se observa un menor número de vellosidades, así como una menor longitud de vellosidades y criptas a comparación de aquellas aves que sí tuvieron contacto con microorganismos. Todos estos aspectos positivos pueden ser controlados, ya que la microbiota intestinal responde a diversos factores tales como la dieta, aditivos en la dieta (probióticos, prebióticos), manejo de desechos, antibióticos, etc. Un buen manejo de estos factores y la elaboración de un protocolo de alimentación eficaz se van a ver reflejado en los índices de productividad del ave. Si bien nuestro conocimiento de la microbiota intestinal aún es limitado, esto debido a la variedad de la composición de ella misma, diversos estudios genómicos están dando nuevas luces acerca de su composición y posterior manejo de la microbiota intestinal.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 01. Distribución espacial de los taxones bacterianos más comunes y abundantes (filo, orden (o), familia (f), género) en el tracto gastrointestinal de los pollos, independientemente de las diferencias de edad, dieta y técnica (Shang et al., 2018).....	4
Cuadro 02. Taxones microbianos asociados con alta y baja productividad en pollos (Carrasco et al., 2019).....	27

I. INTRODUCCIÓN

El consumo de productos avícolas se ha incrementado de forma exponencial en las últimas décadas y según datos de la OECD-FAO se proyecta una producción de 124 millones de toneladas de carne de pollo en el 2021 y con lo cual pasará a ser la carne de origen animal de mayor consumo en el mundo (OECD-FAO, 2017). En el Perú la producción de carne de pollo total del año 2020 fue de 1,616.4 millones de toneladas, el valor total de la producción de pollo en el año 2020 fue de 7,416 mil millones de soles y un consumo per cápita durante todo el año 2020 de 49.73 kg/hab (MIDAGRI, 2020).

Entre la variedad de especies destinadas al consumo humano, las aves de corral son las que aprovechan mejor el alimento, con una tasa de conversión alimenticia que va de 1.6 a 2.0 (Diaz *et al.*, 2019). El mantenimiento de la eficiencia en la tasa de conversión de alimento tiene un rol fundamental en la capacidad del sector avícola para cumplir con la creciente demanda de productos avícolas, como también representa un gran desafío, debido a que la producción intensiva es propensa a brotes de enfermedades infecciosas.

La aparición de bacterias resistentes a los antibióticos cada vez más representa una mayor amenaza, no solo para salud animal sino también para la salud pública (Ganewatta *et al.*, 2017). Ante esto la Unión Europea ha tomado algunas decisiones políticas como la prohibición de antibióticos promotores de crecimiento (APC) en la alimentación animal. Ante esta prohibición, Europa manifestó un pico de la enfermedad enteritis necrótica producida por *Clostridium perfringens*. Es probable que la enfermedad pase a ser un problema mayor en la industria avícola mundial a medida que diversos países vayan adoptando medidas similares a las europeas (Moore *et al.*, 2015).

Las exigencias de las políticas europeas han permitido el desarrollo de investigaciones encaminadas a buscar alternativas a los APC. Estas investigaciones han ido marcando una línea de investigación que involucra una visión más integral buscando “la salud intestinal”. La “salud intestinal” se basa en el mantenimiento del delicado equilibrio entre el huésped, la microbiota intestinal, los compuestos dietéticos y el ambiente en el tracto gastrointestinal (Conway, 1994; Duarte y Kim, 2021).

Dentro del tracto gastrointestinal existen diversas interacciones entre las células que conforman la pared intestinal, el ambiente intestinal, la microbiota intestinal y los componentes de la dieta, desarrollando un papel fundamental en la salud y bienestar del animal. Tanto la estructura y función de la microbiota intestinal son esenciales para la salud de las aves en producción, debido a que la colonización, adaptación y maduración de la microbiota intestinal a través del crecimiento y desarrollo de las aves tiene una influencia en los procesos de proliferación, diferenciación y maduración del epitelio intestinal y la regulación de las funciones fisiológicas indispensables para conservar la homeostasis intestinal (Kers *et al.*, 2018).

Cambios en la microbiota puede ocasionar diversas alteraciones morfológicas y funcionales del intestino, por lo tanto, en la salud y valores productivos del ave. Conocer la microbiota intestinal, su establecimiento, desarrollo, maduración y las interacciones que realiza con su entorno es fundamental para establecer un protocolo de manejo eficaz en la crianza de ave. En consecuencia, el objetivo de este trabajo es documentar una descripción general del estado actual de los conocimientos de la microbiota del tracto gastrointestinal, la interacción entre microorganismos y la interacción de estos con el epitelio intestinal, así como los procesos sobre la integridad intestinal del pollo de engorde.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 MICROBIOTA DEL TRACTO DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Las bacterias se encuentran en diferentes lugares del planeta de manera agrupada, adaptándose y desarrollándose a diversas condiciones de temperatura, pH y presión (von Mering *et al.*, 2007, Yang *et al.*, 2020). Uno de esos lugares es el tracto gastrointestinal (TGI) del pollo el cual alberga una gran cantidad de bacterias dentro de los diferentes segmentos que lo componen, los cuales forman un ambiente diferente en composición y estructura. El ambiente intestinal da lugar a una microbiota diversa y única, la cual está conformada por bacterias, arqueas, virus y hongos (Kollarcikova *et al.*, 2020).

La comunidad de bacterias está representada por 4 principales filos que colonizan el TGI del pollo. Las actinobacterias son bacterias Grampositivas estrictamente anaerobias, no móviles, no formadoras de colonias, las familias más comunes que pertenecientes a este filo son Corynebacteriaceae y Bifidobacteriaceae. El filo proteobacterias son bacterias Gramnegativas, no formadoras de esporas. Estas bacterias colonizan el ciego, dentro de este filo tenemos a *Escherichia coli* y anaerobias estrictas (*Desulfovibrio*, *Sutterella*, *Parasutterella*, *Anaerobiospirillum* y *Succinatomonas*). Un tercer filo es el Firmicutes que está representado por las siguientes familias Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Lactobacillaceae, Veillonellaceae y Erysipelotrichaceae. El filo Bacteroidetes son un grupo de bacterias gramnegativas, las familias Rikenellaceae, Bacteroidaceae, Prevotellaceae y Porphyromonodaceae son las más representativas en el TGI del pollo (Rychlik, 2020). (Cuadro 1).

Cada ave tiene una comunidad de bacterias que pueden ser del mismo enterotipo, pero existe una gran variación entre individuos de la misma línea, o en individuos que reciben la misma dieta o en individuos que se encuentran sometidos a condiciones experimentales (Stanley *et al.*, 2013). Esta variación entre individuos se podría explicar debido a que en las crianzas modernas los huevos eclosionan en incubadoras completamente higiénicas y no están expuestos a las bacterias provenientes de la madre. La colonización aleatoria por bacterias que se encuentran en

el medio ambiente puede ser la clave de la gran variación de la microbiota entre individuos (Stanley et al., 2013).

Desde el primer contacto del ave con su medio ambiente es cuando se inicia la relación microbiota-hospedero en el tracto gastrointestinal (TGI) y se va desarrollando a lo largo de su vida, tanto en las etapas de crecimiento como de desarrollo en las cuales el ave está sometida a diversos tipos de manejos asociados a la productividad (Stanley et al., 2014). Debido a que los objetivos de la producción están enfocados en un alto rendimiento, crecimiento rápido, rendimiento de carne, eficiencias en la tasa de conversión alimenticia, calidad del esqueleto, funcionalidad cardiaca y pulmonar (Arif et al., 2021), deben recibir una dieta balanceada que debe ser aprovechada por el ave, como también por la microbiota intestinal la cual puede utilizarla como sustrato y producir productos beneficiosos para el hospedero. Esta dieta también puede servir como fuente de alimento para los microorganismos patógenos (Borda, 2018).

Una de las funciones que tiene la microbiota es su participación en la nutrición, es cuando la microbiota entra en contacto con los alimentos y posteriormente los degrada. Por ejemplo, la microbiota produce la hidrólisis de carbohidratos y polisacáridos no digeribles por el hospedero, también de su fermentación de productos para obtener productos finales como ácidos grasos de cadena corta que podrán ser absorbidos por el hospedero (Borda, 2018). La microbiota se asocia a cambios en la morfología y fisiología del TGI, estos cambios toman mucha importancia en el ave después de la eclosión, al continuar el desarrollo del TGI (Uni et al., 1999) Diversos autores señalan cambios morfológicos en el ave como el aumento del tamaño y proliferación de los enterocitos (Fukunaga et al., 2003), las aves libres de patógenos presentan vellosidad intestinal más corta y criptas menos profundas a comparación de las aves convencionales (Gabriel L et al., 2006).

Una de las funciones más importantes de la microbiota en el TGI es la proliferación, maduración y diferenciación de las diversas células que componen el epitelio intestinal. Por ejemplo existe una mayor cantidad de mucina y en el número de células caliciformes en pollos de engorde criados de forma convencional a comparación de pollos criados en completo aislamiento (Forder et al., 2007), también se ha reportado un mayor número de células de linfocitos intestinales y conjuntos de células linfoides en pollos criados de manera convencional que en aquellos libres de patógenos (Honjo et al., 1993). La microbiota intestinal interactura con su medio ambiente para desarrollar diversas vías bioquímicas que les permita evitar, alterar o sobrevivir a la destrucción inmunitaria por parte del huésped. Uno de los mecanismos por el cual el sistema inmune tolera a la microbiota es por medio de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) (Kogut et al., 2019). De esta manera la presencia de la microbiota y su interacción constante con el sistema inmune innato del ave se mantiene alerta y detecta el

ambiente intestinal para determinar el estado metabólico y el de colonización como también a la maduración del tejido linfoide (Hedge et al., 1982; Levy et al., 2016).

Cuadro 1. Distribución espacial de los taxones bacterianos más comunes y abundantes filo, orden (o), familia (f), género en el tracto gastrointestinal de los pollos, independientemente de las diferencias de edad, dieta y técnica (Shang et al., 2018).

Ubicación GIT	Filos bacterianos	Géneros bacterianos	Técnica usada
Intestino delgado (mayoría de estudios está enfocado en el íleon; 10 ⁸ -10 ⁹ /g)	Firmicutes/menos G+C, bacterias grampositivas	Enterococcaceae (f.), <i>Enterococcus</i> , Clostridiaceae (f.), <i>Clostridium</i> , Lactobacillaceae (f.) <i>Lactobacillus</i> , <i>Candidatus Arthomitus</i> , <i>Weisella</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Bacillus</i> , Staphylococcaceae (f.), <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Turicibacter</i> , <i>Methylobacterium</i> Bacteroidaceae (f.), <i>Bacteroidetes</i> , <i>Flavibacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> <i>Ochrobacterium</i> , <i>Alcaligenes</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Hafnia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Corynebacterium</i>	Huella digital: T-RFLP, ARNr PCRq 16S, clonación y secuenciación y secuenciación de siguiente generación
	Cytophaga/ Flexibacter/ Bacteroides/ más G+C, Bacterias grampositivas Protobacteria		
Ciego	Actinobacteria/ Cyanobacteria		
	Archaea metanogénica (0.81%)	<i>Methanobrevibacter</i> , <i>Methanobacterium</i> , <i>Methanothermobacter</i> , <i>Methanosphaera</i> , <i>Methanopyrus</i> , <i>Methanothermus</i> , <i>Methanococc</i> <i>Anaerotruncus</i> , Ruminococcaceae (f) <i>Ruminococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , Clostridiales (o), <i>Clostridium</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Weisella</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> ,	Huella digital: T-RFLP, ARNr PCRq 16S, clonación y secuenciación y secuenciación de siguiente generación
	Firmicutes/ menos G+C, bacterias grampositivas (44–56%)	Rikenellaceae (f), <i>Bacteroidetes</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Flavibacterium</i> , <i>Odoribacter</i> , <i>Corynebacterium</i> <i>Ochrobacterium</i> , <i>Alcaligenes</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Campylobacter</i>	
	Bacteroides/ Cytophaga/ Flexibacter/más G+C, bacterias Grampositivas (23–46%)		
	Actinobacteria Proteobacteria (1–16%)		
Intestino grueso	Firmicutes Proteobacteria	<i>Lactobacillus</i> <i>Escherichia</i>	Secuenciación y clonación del ADNr de 16 S

En el intestino delgado de las aves se encuentra principalmente bacterias del género *Enterococcus*, *Clostridium sensu stricto*, lactobacilos, estafilococos y bacteroides (Dumonceanx et al., 2006; Kollarcikova, 2019), pero su cantidad varía dependiendo del individuo (El Aidy et al., 2015; Shang et al., 2018). El intestino delgado de las aves tiene una gran longitud comparado al intestino grueso, sin embargo la población bacteriana es reducida alrededor de 10^5 UFC (unidades formadoras de colonias) por gramo de alimento (Kollarcikova et al., 2019).

En el yeyuno la diversidad microbiana es bastante reducida, y puede estar habitado solo por cinco géneros de bacterias (Kollarcikova et al., 2019, Rychlik, 2020). En yeyuno se puede dar un ejemplo de simbiosis entre *Lactobacillus* y el hospedero, específicamente *Lactobacillus plantarum* que tiene una actividad antioxidante, protección de la integridad intestinal tanto a nivel estructural como funcional en pollos de carne (Wu et al., 2018; Yang et al., 2020). En el caso del íleon la presencia de *Lactobacillus reuteri*, bacteria Gram positiva que sobrevive a bajos niveles de pH y a grandes concentraciones de bilis, demuestra una actividad antimicrobiana contra *Escherichia coli* y *Salmonella* spp. (Nitisinprasert et al., 2000).

En las aves, el ciego se caracteriza por tener una baja tasa de peristaltismo el cual brinda un espacio estable y propicio para el desarrollo de una microbiota bacteriana diversa y abundante (Vispo y Karasow, 1997; Huang et al., 2021). La población aproximada total de bacterias en el ciego es de 10^{10} UFC por gramo de alimento y distribuida en aproximadamente 1000 especies diferentes (Rychlik, 2020). En un estudio de secuenciamiento con 972 muestras, se demostró que el 92.8% de las bacterias están agrupadas dentro de 10 filos, de los cuales los más predominantes son *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Dentro de estos filos hay una diversidad de 50 géneros bacterianos, en el caso del filo *Firmicutes* está representado por 31 géneros, *Ruminococcus*, *Clostridium* y *Eubacterium* abarcan hasta $\geq 5\%$ de las muestras secuenciadas con una mayor presencia de bacterias del género *Clostridium* (Wei et al., 2013; Rychlik, 2020).

La microbiota del colon varía dependiendo del origen del contenido. Algunos autores nos muestran una microbiota compuesta por bacterias principales del género *Lactobacillus* y *Escherichia* (Shang et al., 2018). Otros autores nos señalan que la microbiota va depender del origen del contenido. Por ejemplo, cuando se da la expulsión del contenido del ciego, la microbiota del colon va a ser similar a la del ciego, si el contenido pasa del íleon hacia el colon, la microbiota va a ser idéntica a la del íleon, mientras que si se vacía el contenido cecal y hay pasaje del contenido del íleon al mismo tiempo, la microbiota del colon va a ser una mezcla de ambos (Stanley et al., 2015; Yan et al., 2019).

2.1.1 Funciones de la microbiota intestinal

Antiguamente cualquier microorganismo era un potencial agente de daño, hoy en día, esa idea ha sido cambiada. Actualmente, se tiene conocimiento que la mayoría de las interacciones entre la microbiota y el hospedero son de tipo comensales, es decir que existe un beneficio para el microorganismo y no hay daño alguno para el huésped, o incluso regularmente estas interacciones son mutualistas, con beneficios para ambos (Dethlefsen et al., 2007; Hoye y Fenton, 2018). La microbiota intestinal tiene una relación muy estrecha con su hospedero que le ha permitido crecer y desarrollarse junto al tracto gastrointestinal, participando en funciones fisiológicas como las protectivas (desplazamiento de patógenos, competencia por nutrientes, competencia por receptores y producción de factores antimicrobianos), estructurales (fortificación de la barrera gastrointestinal, inducción de la IgA, endurecimiento apical de las uniones estrechas, desarrollo del sistema inmune) y metabólicas (fermentar residuos de la dieta no digeribles y el moco derivado del epitelio, síntesis de vitaminas, controlar la diferenciación y proliferación de células epiteliales intestinales y la absorción de hierro) (Celi et al., 2017).

Una de esas funciones esta asociada a la protección, por ejemplo, con la prevención de la infección de bacterias patógenas a través de la competición por el nicho (Goyal et al., 2021). Una de las vías se podría dar a través de las células que componen la mucosa intestinal, especialmente aquellas que componen el tejido linfoide asociado al intestino (Roda et al., 2010). Estas células inmunes cuentan con receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), que reconocen a los diversos agentes microbianos y ayudan a mantener un microambiente estable y una homeostasis inmunológica (Boureima et al., 2022). El mantenimiento de este equilibrio intestinal también se da por la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son metabolitos provenientes de la microbiota por la fermentación de carbohidratos no digeribles (Akhtar et al., 2021). Los AGCC ayudan a mantener el equilibrio entre la inflamación y la microbiota, debido a que los AGCC están asociados al desarrollo y supervivencia de leucocitos y mantener un pH bajo en el colon, todo esto promueve el crecimiento de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (McLoughlin et al., 2017)

Resultado de estas interacción entre la microbiota y las bacterias patógenas ocasiona una competencia por el alimento, como es el caso de la competencia por el Zinc, el cual es un elemento esencial para el desarrollo de las eucariotas y procariotas (Gielda y DiRita, 2012; Pajarillo et al., 2021). La producción de componentes antimicrobianos como las bacteriocinas perteneciente a determinado grupo como las bacterias ácido lácticas del género *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus* y *Carnobacterium* son otras de las actividades que puede realizar la microbiota con el objetivo de brindar protección al hospedero (Józefiak et al., 2013; Proszkowiec-Weglarz et al., 2020).

Otra de las funciones a la cual esta asociada la microbiota es la estructural la cual comprende el desarrollo de la barrera gastrointestinal; es uno de los factores que participa en los procesos de regulación de la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal (Allaire et al., 2018). Las aves que no han sido expuestas a agentes externos o en aves que tienen una baja carga de microorganismos en el tracto gastrointestinal (TGI) presentan un menor desarrollo de las vellosidades y criptas (Forder et al., 2007; Cheled-Shoval et al, 2014). La mucosa intestinal esta conformada por células inmunológicas que se encuentran ahí por la estimulación de la microbiota, la presencia de estas bacterias inducen la secreción de IgA, la cual puede llegar a ser hasta el 70% de la producción total del cuerpo de inmunoglobulinas (Mcpherson y Uhr, 2004). Las bacterias comensales expresan patrones moleculares al igual que su contraparte patógena, estas moléculas pueden ser detectadas por el sistema inmune a través de los receptores tipo Toll. Sin embargo, si bien se estimula la producción de células B y T intestinales, no se da el infiltrado de neutrófilos ni la cadena de eventos sucesivos propios de una infección patógena, manteniendo así una estructura epitelial en estado de alerta antes cualquier patógeno (Mcpherson y Uhr, 2004; Wilmore et al., 2018).

La fermentación de los residuos de la dieta que no son digeribles por el hospedero, es una función metabólica. Muchas bacterias son capaces de hidrolizar determinados azúcares los cuales son indigeribles por el hospedero, para luego ser fermentados por otro grupo de bacterias, con lo cual se logra producir ácidos grasos de cadena corta que pueden ser utilizados como energía por el hospedero o como fuente de carbono (Tellez et al., 2006; Liao et al., 2020). También la utilización del moco y componentes del epitelio como fuente de nutrientes para las bacterias, implica que las bacterias que tienen esta habilidad puedan superponerse a aquellas que no la tienen y pueden tener un potencial patógeno (Pan y Yu, 2013). Dentro de esta función también podemos considerar bacterias que tienen la capacidad de producir vitaminas y absorción de iones (Celi et al., 2017).

2.1.1.1 Función metabólica

La relación microbiota-hospedero en los mamíferos revela una función metabólica en el TGI, esta función ayuda a complementar la actividad de las enzimas endógenas con otras actividades enzimáticas ejercidas por enzimas que no están codificados en el genoma del hospedero, como es el caso de descomposición de polisacáridos, polifenoles y síntesis de vitaminas (Rowland et al., 2018). Algunos estudios en pollos han demostrado que solo se requiere de azúcares simples y péptidos los cuales pueden ser procesados por la microbiota para poder producir ácidos grasos que están disponibles como fuente de energía (Liao et al., 2020; Lan et al., 2021). En el caso del cerdo puede llegar a obtener hasta un 30% de su energía a través de los ácidos grasos de cadena corta obtenidos por la fermentación en el intestino grueso (Bergman, 1990; Lachica et al., 2021). En las aves domésticas, los productos finales de la fermentación

pueden llegar a suministrar hasta el 10-20% de la energía total para el hospedero (Józefiak et al., 2004; Stanley et al., 2013).

Metabolismo de los carbohidratos

La microbiota se comporta como un órgano que cumple una determinada función teniendo como fuente de nutrientes a los residuos celulares que se desprenden del epitelio intestinal y de la dieta no digerible del hospedero. Los alimentos no digeridos son en su mayoría polisacáridos complejos que no pueden ser degradados por las enzimas digestivas, los nutrientes que aprovecha la microbiota provienen en su mayoría del intestino proximal y es aprovechado en su mayoría en el intestino grueso, donde se encuentra la mayor cantidad de población bacteriana (Ilhan, 2018).

La gran población de bacterias, localizada en el intestino grueso, es capaz de hidrolizar aquellos carbohidratos como los polisacáridos, oligosacáridos y disacáridos que no fueron degradados en el intestino proximal, convirtiéndolos en azúcares simples. La mayoría de esta fermentación se realiza en el ciego ya que este segmento posee la mayor cantidad de bacterias del TGI (Rehman et al., 2007; Qaisrani et al., 2015). Un ejemplo de esto son las bacterias sacarolíticas que se encuentran en esta parte del TGI, las cuales permiten la fermentación de almidones y azúcares simples que aportan energía al hospedero (Vispo y Karasov, 1997; Stevens y Hume, 2004).

Uno de los metabolitos más importantes resultante de la fermentación de azúcares por parte de la microbiota son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el acetato, propionato y butirato (Pan y Yu, 2013), principalmente producidos por *Roseburia* spp. y *Enterobacterium rectale* (Louis et al., 2010). Los AGCC pueden ser utilizados como fuente de energía del epitelio intestinal y también participar en el control del flujo sanguíneo intestinal, crecimiento y desarrollo de los enterocitos, producción de mucina y en la respuesta del sistema inmunológico intestinal (Tellez et al., 2006; Wang et al., 2021), a través de la reducción del pH del medio intestinal tornándolo ácido y hostil para aquellas bacterias patógenas ácidos sensibles como es el caso de las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* (van Der Wielsen, 2000). Todas estas funciones a través de su absorción pasiva por los enterocitos y su distribución a diversas rutas metabólicas (Hooper et al., 2002).

Metabolismo de las proteínas y aminoácidos: cierto grupo de bacterias del intestino pertenecientes a la familia *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Bifidobacteriaceae* y *Coriobacteriaceae* necesitan azúcares, minerales para sus requerimientos metabólicos y así poder sobrevivir en el medio (Biddle et al., 2013; Matínez et al., 2013), al contrario de otras bacterias del género *Lactobacillus* que tienen requerimientos más complejos (Morishita et al., 1981), las cuales si no están en presencia de aminoácidos o vitaminas no logran crecer y desarrollarse en el

medio intestinal (Apajalahti y Vienola, 2016). Cabe resaltar que el intestino delgado está en su mayoría habitado por bacterias del género *Lactobacillus*, este género se caracteriza por sus requerimientos complejos de nutrientes como los aminoácidos y vitaminas (Morishita et al, 1981; Wu et al., 2019). Estudios basados en la densidad bacteriana y el tamaño físico de las células, estiman que las bacterias del género *Lactobacillus* asimilan aproximadamente el 3-6% de las proteínas disponible en la dieta (Apajalahti y Vienola, 2016).

Si bien los aminoácidos y proteínas representan una fuente escasa de energía, la importancia del metabolismo de estos por parte de la microbiota radica en la producción de metabolitos provenientes de la fermentación que pueden ser potencialmente tóxicos para el ave (Rinttilä y Apajalahti, 2013). Ejemplos de estos metabolitos tóxicos son los fenoles, índoles, amonio y aminos (Macfarlane S. y Macfarlane G. 1997) esta última se absorbe por los enterocitos pasando al torrente sanguíneo pudiendo llegar a tener efectos tóxicos en la funcionalidad del ave (Phear y Ruebner, 1956).

La orina que se dirige a través del tracto urogenital y desemboca en la cloaca se mezcla con las heces y llega al ciego por los movimientos peristálticos retrógrados. Uno de sus componentes, el ácido úrico puede ser catalizado por las bacterias del ciego y pasa a convertirse en amonio, el cual es metabolizado por las bacterias y parcialmente por el ave a glutamina (Vispo y Karasow, 1997). Si bien el nitrógeno presente en la dieta puede ser utilizado por las bacterias para la síntesis de aminoácidos, no todas estas proteínas bacterianas van a poder ser aprovechadas por las bacterias presentes en el ciego ya que no disponen de la función de absorción y digestión de proteínas. Estas proteínas de origen bacteriano pueden ser utilizadas en el caso de crías en el suelo y en animales que usen la coprofagia (Koutsos y Arias, 2006).

Síntesis de vitaminas: la función que cumplen las vitaminas dentro de la célula y órganos es indispensable para su correcto funcionamiento. Múltiples enfermedades han sido asociadas a la falta de determinadas vitaminas (Shapiro et al., 2014; Shojadoost et al., 2021). Algunos géneros de bacterias como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* sintetizan determinadas vitaminas y la disminución o ausencia esta asociada a una baja circulación de células T, disminución en la secreción de moco por parte de las células caliciformes como en el caso de la vitamina A (Rojanapo et al., 1980) y la vitamina B asociada al crecimiento y una buena producción de carne y huevo (Pal, 2017). Debido a esto se ha venido incluyendo en la dieta del ave determinadas vitaminas que ayudan a complementar el trabajo de las vitaminas ya sintetizadas en el hospedero, con lo cual se aumenta el rendimiento en la producción como también contribuyen al mejoramiento de la habilidad antioxidante, inmunidad, la composición de la microbiota, incrementado la cantidad de bacterias benéficas como el *Lactobacillus* en el íleon (Gan, et al., 2020).

Algunas de las bacterias asociadas a la síntesis de vitaminas son las del género *Lactobacillus* en el íleon, *Megamonas*, *Phascolarctobacterium* en el ciego (Gan et al., 2020). Parecido al aprovechamiento de las proteínas de origen bacteriano, las vitaminas sintetizadas por la microbiota son eliminadas en las heces y solo logran ser utilizadas por aquellas aves coprofágicas, también se ha demostrado que las aves criadas en jaula necesitan mayor suplementación de vitaminas en comparación con las que son criadas en pisos (Vispo y Karasow, 1997).

Alimentación de las bacterias: las bacterias obtienen parte de su alimentación a través de la mucina, producida por las células caliciformes, la mucina sirve como fuente de carbono, nitrógeno y energía (Pan y Yu, 2013). El desarrollo de determinadas enzimas por parte de la microbiota como las glucosidasas permite la degradación de oligosacáridos de la mucina y dejan expuesto el esqueleto peptídico a las proteasas microbianas (McGuckin et al., 2011). La capa mucosa sirve como escudo de protección del epitelio intestinal para no permitir el ingreso de microorganismo patógenos, por lo tanto, un reemplazo constante de la capa mucosa es una fuente de nutrientes para la microbiota y ayuda a mantener una capa mucosa en óptimas condiciones (Pan y Yu, 2013; Sicard et al., 2017). En otras especies esta actividad está relacionada a bacterias de la especie *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Akkermansia muciniphila*, las cuales tienen enzimas específicas que degradan la mucina. Si bien no se ha demostrado esta actividad en las aves en producción, algunos individuos tienen algunas de estas especies de bacterias con lo cual podemos intuir que esta actividad puede realizarse en el tracto gastrointestinal del ave. (Derrien et al., 2008; Arike y Hansson, 2016)

2.1.1.2 Función barrera

Los nichos bacterianos se empiezan a formar de forma natural después de la eclosión o incluso antes a través de los poros del huevo (Lee et al., 2019). Dentro del sistema crianza en producción, la higiene que se suele manejar no permite una colonización bacteriana adecuada durante la eclosión, en estos casos toma mayor relevancia la colonización bacteriana cuando el ave se encuentra en la granja (Donaldson et al., 2017). Una vez eclosionado, el ave es colonizado el primer día por la familia Enterobacteriaceae y 7 días después por Firmicute (Ballou et al., 2016). Sin embargo, la colonización de la microbiota se da por un proceso al azar producido por el contacto de las bacterias presentes en el suelo, el agua y el alimento (Kubasova et al., 2019).

Después de la colonización temprana del intestino, la microbiota se va enriqueciendo con diversidad de especies y va aumentando la complejidad de la composición de la microbiota a medida que el ave va creciendo para tonarse una microbiota madura y estable. Este proceso toma en pollos comerciales de carne aproximadamente 3 semanas (Johnson et al., 2018). Durante este tiempo la microbiota se encuentra en constante interacción con el sistema inmune para poder

llegar a una homeostasis. La primera interacción de la microbiota con el ave se da por el sistema inmune innato y puede llegar a tener una respuesta inmune adaptativa a través de las células B o de las células T (Pan y Yu, 2014). Esta primera interacción con el sistema inmune innato va a moldear la composición de la microbiota para luego pasar a una inmunidad adaptativa la cual le dará estabilidad (Díaz et al., 2019).

La microbiota intestinal se establece en el lecho formado por el moco, que se encuentra por encima de los enterocitos, la cual forma una barrera de protección junto al epitelio intestinal. Estos nichos bacterianos se establecen a través de la “exclusión competitiva”, la microbiota del TGI aprovecha mejor los nutrientes presentes en la dieta del ave por diferentes mecanismos metabólicos, ausentes o que no están desarrollados en otras especies bacterianas (Callaway et al., 2008; Soler et al., 2010). Estas colonias bacterianas forman microambientes estables debido a la comunicación cruzada que hay entre ellas y al reconocimiento por parte del sistema inmune del ave, estos mecanismos dejan en alerta constante al sistema inmune del ave ante cualquier bacteria ajena a la microbiota (Yegani y Korver, 2008; Paone y Cani, 2020).

La microbiota intestinal compuesta por bacterias entre otros microorganismos envía señales entre sí a través de moléculas, que les permite optimizar su composición y número de individuos presentes en el ecosistema microbiano. Esta comunicación bacteriana puede darse entre bacterias de la misma especie o diferentes con el objetivo de regular diversas funciones de la microbiota intestinal, este mecanismo de comunicación recibe el nombre de detección de quorum (Kaper y Sperandio, 2005; Uhlig et al., 2020). Las moléculas que participan en la señalización bacteriana son diversas, por ejemplo, los oligopeptidos son moléculas pertenecientes a las bacterias grampositivas, N-acil homoserina lactonas pertenece a las gram-negativas y autoinductores tipo 2 que se encuentran tanto en grampositivas como gram-negativas (Miller y Bassler, 2001; Walters y Sperandio, 2006).

La adherencia y la rotura del epitelio intestinal son los pasos que tiene que dar una bacteria patógena para poder colonizar el intestino. A lo largo del intestino las bacterias van formando nichos los cuales bloquean la adherencia y posterior colonización de las bacterias patógenas (Gabriel et al., 2006; Arshad et al., 2021). La diversidad de la microbiota intestinal y su presencia en el tracto gastrointestinal son fundamentales para tener una barrera intestinal, aquellas aves que su exposición a bacterias se ve retrasada o disminuida en composición van a ser vulnerables a la invasión de bacterias patógenas, por ejemplo las aves que recién han eclosionado y se encuentran en un sistema de jaulas donde el contacto con microorganismos externos es más reducido (Kabir, 2009; Kogut et al., 2020).

2.1.1.3 Función de defensa

El tracto gastrointestinal alberga una gran cantidad de microorganismos, los cuales se han ido instalando desde etapas tempranas de la vida del ave, debido a esto la microbiota y el sistema inmunológico mantienen una interacción compleja y extensa a lo largo de la vida del ave. La colonización temprana por parte de los microorganismos en el epitelio intestinal determina en parte el futuro de esa interacción y de la salud intestinal en el pollo. A través de diversos estudios se demuestra que la microbiota intestinal juega un rol importante en el desarrollo y maduración del sistema inmune, y no solo cumple la función de mantener en estado de alerta al sistema inmune intestinal, también se ve involucrado en la estimulación del sistema inmune humoral y celular en las etapas tempranas de la vida (Cebra, 1999; Rodrigues et al., 2020).

Está información se respalda por estudios realizados en pollos libres de gérmenes, que ha demostrado la necesidad de la exposición a microorganismos para un buen desarrollo y maduración del sistema inmunológico (Dibner et al., 1998; Broom y Kogut, 2018). Estas aves tienen una menor vascularización intestinal, menor espesor de la pared muscular, menor número de placas de Peyer y linfocitos intraepiteliales, así como menor actividad de enzimas digestivas, menor producción de citoquinas y menor nivel de inmunoglobulinas séricas en comparación con aves con microbiota intestinal presente (Shanahan, 2002; Cheled-Shoval et al., 2014).

En la primera etapa de vida de las aves hay una baja cantidad de microorganismos y también poca variedad, es por eso que las aves después de la eclosión son muy susceptibles a infecciones ya que no presentan una microbiota madura y desarrollada como si la tiene un ave adulta (Koenen et al., 2002). La composición de la microbiota intestinal depende de diferentes factores (sistema desechos del piso que manejan, alimentación, modelo de crianza y el material de la cama), las variaciones en ellos van a dar diferencias en su composición (Torok et al., 2009; De Cesare et al., 2019). Desde el momento de la eclosión se necesita un aproximado de tres semanas para la maduración del sistema inmune adaptativo del pollo (Beal, et al., 2006; Smith et al., 2014). Mientras esto sucede el pollo nace con anticuerpos de la madre IgY transmitidos desde la yema de la gallina y también se protegen mediante los péptidos antimicrobianos (Lee et al., 2011; Elliot et al., 2018).

El desarrollo del sistema inmune y el establecimiento de la microbiota del ave se van a dar desde el primero contacto del ave con los microorganismos. En este primer contacto es la inmunidad innata la cuál a través de las moléculas péptidas antimicrobianas, presentes en la superficie del epitelio intestinal, como las β -defensinas, producidas ante la exposición con lipopolisacáridos, asociados a receptores tipo Toll (TLR-4) y factores de transcripción NF- κ B (Shimizu et al., 2008; Hong et al., 2020). La expresión de defensinas se ve reducida tanto en el duodeno como en el ciego cuando en etapas tempranas de la vida del ave, cuando estas no se ven

expuestas o se ve reducida la exposición a agentes microbianos (Butler et al., 2016). La respuesta inicial del sistema inmune puede moldear la composición de la microbiota intestinal y definir una inmunidad adaptativa, la cual puede ser dependientes de células B o dependientes de células T (Diaz et al., 2019).

Como se ha mencionado las β -defensinas forman parte de la inmunidad innata y su expresión y desarrollo se ha visto influenciada por la microbiota. Las β -defensinas son péptidos antimicrobianos, pequeños péptidos catiónicos producidos por macrófagos, heterófilos y células epiteliales, ellas pueden destruir diferentes patógenos, alterando la permeabilidad de la membrana celular y produciendo su lisis (Derache et al., 2009). Los macrófagos y heterófilos pertenecen a la inmunidad innata celular están capacitados para proteger al hospedero de una infección entérica, se encuentran principalmente en circulación periférica y la lámina propia. En el caso de un agente infeccioso pase el epitelio intestinal, estas células son reclutadas y mediante la fagocitosis y reducción oxidativa entre otros mecanismos destruyen al agente invasor (Crhanova et al., 2011; Zahoor et al., 2018). En el caso de la inmunidad adaptativa está representada por dos tipos de linfocitos que son los linfocitos tipo B y los linfocitos tipo T, que están ubicados en la placa de Peyer, tonsilas y la bursa de Fabricio entre otras áreas de la lámina propia y el epitelio (Brisbin et al., 2008; Wigley. 2013). La respuesta inmune adaptativa también se ve afectada por la microbiota, el suministro de probióticos en la dieta tiene una influencia sobre la respuesta inmune mediada por anticuerpos (Mwangi et al., 2010; Lee et al., 2018)

La microbiota funciona como un sistema de defensa frente a microorganismos ajenos al microambiente ya formado. Como es el caso de las infecciones virales, en donde la microbiota puede causar un efecto positivo o negativo en el desarrollo de la infección (Robinson y Pfeiffer, 2014). Por ejemplo en el caso del virus de la influenza, la microbiota cumple un rol protector contra el virus en pollos, la bacteria *Enterococcus faecium* fagocita este virus de manera directa previniendo la infección (Wang et al., 2013). También se ha comprobado en pollos los cuales reciben un tratamiento con antibióticos o que no han sido expuestos a microorganismos tienden a tener una concentración menor de INF I (Interferon tipo 1), proteína importante en la lucha contra la infección viral (Yitbarek et al., 2018). Sin embargo, estudios realizados en humanos nos muestran un efecto negativo de la microbiota en el desarrollo de infecciones causadas por virus como poliovirus y reovirus (Robinson y Pfeiffer, 2014).

Una característica única del sistema inmune del ave es la presencia de la bolsa de Fabricio, el cual es un divertículo que se encuentra en el intestino y que es colonizado con microbiota después de la eclosión (Kimura et al., 1986). Al interactuar la microbiota con las células de la bolsa de Fabricio, estos actúan como antígenos o induciendo la producción de citoquinas, incrementando la proliferación y maduración de las células B de la bolsa de Fabricio (Ekino y Sonoda, 2014; Ekino et al., 2015).

2.1.1.4 Función de mantenimiento

La medición del rendimiento de los animales en producción, en este caso de las aves de corral se puede medir a través de diferentes parámetros como lo son la tasa de conversión alimenticia (TCA), consumo residual de alimento (CRA), ganancia de peso corporal (GPC), energía metabolizable aparente (EMA) y el tiempo requerido para alcanzar el peso venta hacia los mercados (Stanley et al., 2013; Cui et al., 2021). Uno de los parámetros que se usan con más frecuencia es la tasa de conversión alimenticia (TCA), esta se obtiene mediante la división entre el alimento consumido y el peso ganado. La microbiota intestinal participa en diferentes funciones en el tracto gastrointestinal una de ellas es mantener un epitelio intestinal sano con lo cual se podrá realizar una absorción de nutrientes eficientemente, por lo tanto, una modificación en la microbiota lleva consigo una alteración en el rendimiento del ave y su productividad (Diaz et al., 2019).

Si bien una microbiota diversa es favorable para un buen desarrollo del sistema inmune, no es tan claro esta información en el caso de la asociación de una microbiota diversa y la eficiencia alimentaria en las aves en producción. En el caso de la producción del ganado vacuno, un estudio demuestra que en un rumen con una menor diversidad microbiana está asociado a animales con una mejor eficiencia alimentaria, esto podría darse por una microbiota ruminal más especializada en la producción de productos finales de su metabolismo que sean más indispensables para el hospedero en cuanto a fuente de energía como es el caso de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que son usados como energía y carbono para el desarrollo de los animales en producción (Shabat et al., 2016).

Cada segmento del tracto gastrointestinal está conformado por diferentes especies y géneros de bacterias que se comporta como uno solo debido a que están constantemente en comunicación e interacción. En el cuadro 2 se muestra diferentes taxones bacterianos asociados con una alta y baja productividad en cada sección del tracto gastrointestinal. Dos estudios demuestran una asociación de alta productividad con la presencia de enterobacterias y una presencia de lactobacilos con una baja productividad a pesar de que se asocia a un estado saludable y una alta productividad. Una microbiota con una baja variedad de bacterias conlleva a una sobreexposición y aumento en la población de bacterias patógenas, degradación de la mucosa por parte de ellas, ingreso al enterocito y una disminución del lecho (Ocejo et al., 2019).

Algunas de las bacterias asociadas a un buen rendimiento del ave son *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus aviarius*, *Lactobacillus crispatus*, *Clostridium lactatifermentans*, diferentes miembros de la familia *Ruminococcaceae*, *Bacteroides vulgatus*, *Akkermansia* y *Faecalibacterium*, entre otros (Diaz et al., 2019). Por el contrario, la presencia de

Escherichia/Shigella se ha asociado a una relación negativa con el rendimiento del ave en producción (Rubio., 2015). Del mismo modo la presencia de *Campylobacter* en pollos de engorde se ha asociado a un incremento de la TCA acumulada (Awad et al., 2015). La microbiota intestinal y la productividad del ave están muy relacionadas, y esta asociación ha sido largamente estudiada. Sin embargo, los hallazgos son a veces contradictorios o no concluyentes y es difícil de identificar poblaciones específicas de bacterias que podrían mejorar la productividad de forma reproducible y modular la microbiota a una deseada.

Cuadro 2. Taxones microbianos asociados con alta y baja productividad en pollos (Diaz et al., 2019).

Muestra	Parámetro de rendimiento	Taxones microbianos identificados	
		Alta Productividad	Baja Productividad
Buche	PC	Bacteroidetes, Euryarchaeota, Ruminococcus, Faecalibacterium	Actinobacteria, Bifidobacterium, Lactobacillus Enterobacteria, E. coli, Shigella
	PC	Clostridium coccoides	
Duodeno Yeyuno	IAR	Lactobacillus	Bacteroides
	TCA	Sin diferencias	
	TCA	E. coli, Gallibacterium anatis Euryarchaeota,	L. salivarius, L. aviarius, L. crispatus
Íleo	PC	Spirochaetes, Bifidobacterium, Methanobrevibacter	Streptococcus, Akkermansia
	IAR, APCT, ITA	Enterobacteriaceae	Lactobacillus, Ruminococcus, Turicibacter
	IAR	Turicibacter, Ruminococcus, Coprococcus	Clostridiales, Proteobacteria
Íleo-cecal	PC	Firmicutes, Lactobacillus, Tenericutes, Actinobacteria	Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, Clostridium
	PC	Bacteroides, Bilophila, Butyrivimonas, Faecalibacterium	Anaerotruncus, Bacteroides, Clostridium, Coprobacillus, Coprococcus, Enterococcus, Lactobacillus, Staphylococcus, Ruminococcus, Streptococcus, unclassified Enterobacteriaceae
	TCA	B. fragilis, Bacteria desconocida	Ruminococcus, L. crispatus, Clostridiales, bacteria desconocida
Ciego	IAR	Akkermansia, Prevotella, B. coprophilus, L. delbrueckii, Veillonella dispar, L. reuteri, Prochlorococcus marinus	F. prausnitzii, Parabacteroides distasonis, Thermobispora bispora, Helicobacter
	TCA	F. prausnitzii, C.	B. vulgatus, Alistipes finegoldii
	PC	lactatifermentans, R. torques Lactococcus	Lentisphaerae, Verrucomicrobia, Akkermansia, Anaerovibrio, Prevotella
	PC	Lactobacillus	Escherichia / Shigella
	PC		Campylobacter
	EMA, TCA, EB, TG	Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Erysipelotrichaceae, Catabacteriaceae, Ruminococcus, Faecalibacterium, Clostridium	
	IAR, APCT, ITA		Anaerotruncus, Enterobacteriaceae, Ruminococcus, Clostridiales Lactobacillus, Acinetobacter
Heces	EMA PC	Lachnospiraceae, Dorea	Sin diferencias
	EMA IAR, APCT, ITA	Helicobacter Enterobacteriaceae, Lactobacillaceae Enterobacteriaceae, Victivallaceae, Synergistaceae, Prevotellaceae, Rikenellaceae, Ruminococcaceae	Lactobacillus, Clostridium Comamonadaceae, Moraxellaceae, Acinetobacter Fusobacteriaceae, Flavobacteriaceae, Rhizobiaceae, Vibrionaceae, Xanthomonadaceae, Comamonadaceae, Campylobacteraceae, Incertae Sedis XIII
	TCA	Lactobacillaceae, Bacteroidaceae: sin diferencias	
	TCA IAR, APCT, ITA	L. salivarius, L. crispatus, Anaerobacterium	Klebsiella

2.2 PARED INTESTINAL

El intestino es un órgano tubular compuesto por 4 túnicas que son la serosa, muscular, la submucosa y mucosa (Turk, 1982; Metzler et al., 2018). La serosa es la túnica más externa de la pared intestinal, está compuesta por un mesotelio, epitelio simple plano, y tejido conectivo que en su interior existen vasos sanguíneos y nervios. La túnica muscular está compuesta por dos capas una longitudinal (externa) y otra circular (interna), y entre ambas capas se ubica el plexo de Auerbach. La submucosa es una capa irrigada por capilares y vasos sanguíneos de mayor calibre como también vasos linfáticos, los cuales dan sostén nutricional a la mucosa y muscular (Ferrufino et al., 1996; Cao et al., 2019).

La túnica mucosa esta compuesta por el epitelio, lámina propia y muscular de la mucosa (Turk, 1982; Klasing, 1999). Existe una capa de moco que recubre toda la luz intestinal esta formada por secreciones del epitelio intestinal y forma parte de la barrera intestinal (Zhang et al., 2015)

2.2.1 Túnica Mucosa

La mucosa está formada por la muscular de la mucosa, lámina propia y el epitelio intestinal. La muscular de la mucosa da soporte a las vellosidades intestinales está conformada por fibras elásticas disopuestas en una capa circular interna y una capa longitudinal externa. La lámina propia se encuentra por debajo del epitelio de las vellosidades y las criptas, en su interior está compuesto por fibras colágenas y elásticas en una matriz fundamental amorfa, a este nivel podemos encontrar algunas células inflamatorias como las células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos, histiocitos y células cebadas (Ferrufino et al., 1996; Lefrançois y Lycke, 1996).

2.2.1.1 El epitelio intestinal

Es la parte más externa de la pared intestinal y se encuentra en contacto con el contenido del lumen intestinal. Está compuesta por un epitelio cilíndrico simple formado por enterocitos, células caliciformes, células de Paneth, células enteroendocrinas, células sensoriales y células M. El epitelio se va invaginando a los largo de todo el TGI y va formando las vellosidades, las cuales aumentan la superficie de absorción para los nutrientes. En la parte final de las vellosidades se encuentran las criptas de Lieberkuhn que son invaginaciones de la lámina propia (Allaire et al., 2018). En el caso del pollo la producción de células epiteliales no solo se da en la cripta de Lieberkuhn sino también en las vellosidades, sin embargo, la mayor cantidad se da en las criptas (80%) (Uni et al., 1998; Hiramatsu y Yasugi, 2004).

Es en las criptas dónde se produce la diferenciación celular de los enterocitos, células caliciformes, células de Paneth y células endocrinas a partir de las células madre, que tiene las propiedades de autorrenovación, proliferación y diferenciación (Zhang et al., 2019). Las células van migrando hacia el ápice de las vellosidades, es en el ápice dónde las células de absorción presentan un borde en cepillo lo cual aumenta mucho más la superficie de absorción. La diferencia entre el epitelio intestinal grueso y delgado es que el último presenta gran cantidad de vellosidades mientras que en el primero la cantidad se reduce o se hace nula en algunos segmentos del intestino para facilitar el transporte de las heces (van der Flier y Clevers 2009; Allaire et al., 2018).

Las células que integran el epitelio intestinal cumplen diferentes funciones y se encuentran en diversas partes del epitelio dependiendo del segmento dónde se encuentren. Los enterocitos son las células más predominantes y se encargan de la absorción de nutrientes, las células caliciformes de la secreción de mucina, las células endocrinas de la secreción de hormonas y la de Paneth de la liberación de factores antimicrobianos que protegen a las células madre en las criptas del intestino. La interacción entre las células del epitelio intestinal, las células inmunológicas y la microbiota permiten una comunicación interactiva la cual ayuda a la protección del hospedero contra patógenos que podrían causar una infección (Zhang et al., 2019).

Las células epiteliales regulan la colonización y crecimiento de la microbiota regulando su estructura. Al momento de que las células epiteliales reconocen a un agente patógeno a través de patrones moleculares, se da una serie de reacciones que impiden la filtración de patógenos mediante el aumento de AMP (péptidos antimicrobianos), secreción de moco, mejora la integridad de las uniones estrechas y la proliferación y desarrollo de las células epiteliales intestinales (Soderholm y Pedicord, 2019).

La diversidad de la microbiota también se ve influenciada por las células epiteliales intestinales, una de sus componentes, la célula de Paneth asociada a la inmunidad innata contribuye al equilibrio y la composición de la microbiota intestinal a través de la secreción de proteínas y péptidos antimicrobianos como losozimas, defensinas y fosfolipasa A2 secretora (Keshav, 2006; Noah et al., 2011; Yu et al., 2021). La producción de serotonina por parte de las células enterocromafines está asociada a la modulación de la composición de la microbiota intestinal a través de la inhibición indirecta de la producción de β -defensinas de las células epiteliales del colon (Kwon, 2019).

La capa de moco que recubre todo el tracto gastrointestinal, se encuentra sobre la monocapa de células epiteliales intestinales (CEI), cumple una función de protección, aislamiento y también sirve como fuente de nutrientes para los microorganismos que habitan en esta superficie. La capa mucosa, el epitelio intestinal y la lámina propia junto a su tejido linfóide asociado a intestino (GALT) conforman la barrera del tracto gastrointestinal (Celi et al., 2017).

2.2.1.1.1 Enterocitos

Los enterocitos son células epiteliales que se encuentran distribuidas por toda la vellosidad intestinal. Cumple una función digestiva (absorción), metabólica y defensiva (Lilburn y Loeffler, 2015). Frente a un agente infeccioso, los enterocitos expresan receptores asociados a la respuesta inmune innata, puede llegar a modular la respuesta inmune. Al tener contacto con los agentes infecciosos se comporta como una célula presentadora de antígeno produciéndose la liberación de citoquinas y quimiocinas, pequeñas moléculas que ayudan al reclutamiento y activación de leucocitos (Salvo et al., 2015).

Proteínas estrechas: la túnica mucosa como se ha mencionado tiene como uno de sus componentes al epitelio intestinal, que es una monocapa de células que están comunicadas mediante conexiones proteicas a la membrana basal. Estas conexiones son un complejo proteico que brinda el soporte estructural para que las células del epitelio intestinal puedan desarrollar sus actividades de forma natural. Este complejo proteico se divide en tres grupos que son las uniones estrechas (occludina, claudina, JAM, tricelulina), uniones de anclaje (uniones adherente y desmosomas) y uniones comunicantes (Salvo et al., 2015). Las uniones estrechas y desmosomas se encuentran muy asociadas estructuralmente y ambas se ubican en el extremo apical de la membrana lateral ambas son denominadas complejo de unión apical (Zihni et al., 2016).

Las uniones estrechas (tight junction) forman una barrera impenetrable contra macro moléculas y bacterias, sin embargo, la organización estructural es altamente dinámica y proteínas inflamatorias como TNF- α , agentes estimulantes de la inmunidad innata alteran la permeabilidad del epitelio intestinal (Zhang et al., 2015). La función principal es bloquear el paso de agentes exógenos en base a su carga y tamaño. El mantenimiento de esta actividad de bloqueo y el paso por difusión son esenciales para mantener una homeostasis entre componentes que integran el tracto gastrointestinal (Zihni et al., 2016).

Ocludina: es una proteína localizada en el espacio paracelular del epitelio intestinal, forma parte del complejo de unión y tiene como función el acoplamiento y desacoplamiento de las uniones estrechas. La presencia de estas proteínas en el complejo está bajo el control de determinadas enzimas, las cuales a través de la fosforilación de aminoácidos presentes en la ocludina como la treonina y tirosina terminan de constituir la estructura de las uniones. Mientras que aquellas ocludinas desfosforiladas se encuentran en el citoplasma. Debido a esto, cualquier agente que pueda modificar el patrón de desfosforilación va conllevar a un incremento de la permeabilidad paracelular del epitelio intestinal (Dörfel y Hurber, 2012; Buckley y Turner, 2018).

Claudina: es una proteína que modula el paso de iones del lumen al epitelio intestinal, siendo la absorción de iones uno de los principales eventos que ocurren en el TGI, estas proteínas son consideradas esenciales para el correcto funcionamiento de las uniones estrechas (Laukoetter

et al., 2007). La funcionabilidad de la claudina se ve afectada al estar en contacto con las enterotoxinas provenientes de *Clostridium perfringens*, el cual una vez en contacto con el epitelio intestinal termina formando poros. Estos cambios en la permeabilidad van a dar como resultado una alteración en la salud e integridad intestinal. El aumento de estas proteínas se ha asociado a un efecto positivo en la salud intestinal (Khododambashi y Çalik, 2019).

La formación y desarrollo de las distintas variantes de claudina no se conocen del todo, pero si se sabe que cada claudina tiene propiedades que permiten la filtración, algunas proteínas permiten el paso de aniones, otras de cationes y otros de agua, cualquier variación en su composición o desarrollo puede alterar la permeabilidad del epitelio intestinal (Yu et al., 2009; Günzel et al., 2010).

Moléculas de adhesión (JAM): esta proteína corresponde a una subfamilia de inmunoglobulinas presentes en el epitelio, endotelio, leucocitos y plaquetas, estas inmunoglobulinas son JAM-A, JAM-C, CAR, ESAM y JAM. Estas proteínas se asocian con la formación de una barrera de defensa y cumplen la función de soporte estructural para las uniones estrechas (Liu et al., 2000; Hartmann et al., 2020).

Tricelulina: al igual que las otras proteínas, su ubicación y función va a determinar su actividad, en este caso está asociado a la organización estructural de las uniones estrechas. Regula el paso de macro moléculas sin afectar al de iones y permite el acoplamiento de la barrera (Ikenouchi et al., 2005; Ayala-Torres et al., 2019).

2.2.1.1.2 Células enteroendocrinas

Para que el tracto gastrointestinal pueda realizar todas sus funciones de una manera adecuada es necesario una serie de señalizaciones que parten desde el mismo intestino hacia el cerebro y viceversa a través del intercambio de información. Si bien solo representa el 1% de toda la población celular en la mucosa, cumple diversas funciones como la secreción de hormonas, actividad enzimática gastrointestinal y modulación de la conducta a la hora de alimentación (Rehfeld, 2004). La célula enteroendocrina I libera colecistoquinina (CCK) que regula la liberación de bilis, enzimas pancreáticas y controla la ansiedad, otras células enteroendocrinas son las células K (péptido inhibidor gástrico), célula S (secretina), célula D (somatostatina) (Latorre et al., 2016), y la célula L, la cual secreta péptidos tipo glucagón 1 (GLP-1) y 2 (GLP-2) (Varndell et al., 1985) y cumple la función de regular la glucosa, estimular la secreción y biosíntesis de insulina en las células β en el páncreas (Müller et al., 2019).

2.2.1.1.3 Células de Paneth

Son células que se ubican en las criptas de Lieberkühn (Humphrey y Turk, 1974) y en su interior tienen gránulos en todo el citoplasma que está compuesto de proteínas y péptidos

antimicrobianos (Keshav, 2006). Cumplen una función de protección en las primeras fases de la inflamación, renovación del epitelio intestinal. La protección que ofrece la célula es en base a la liberación de péptidos antimicrobianos que se encuentran los gránulos del citoplasma. La lisozima, α -defensinas/criptidinas y fosfolipasa A2 secretora, inmunomoduladores (IgA) y factores de crecimiento (hidrolasa de éter carboxílico) (van Es y Clevers, 2014).

2.2.1.1.4 Células caliciformes

Esta célula está involucrada en mantener la homeostasis de las vellosidades y de las criptas de Lieberkühn. Probablemente su principal función es la liberación de mucina, capa de moco viscoso que protege a los enterocitos, otras funciones son la amortiguación del pH y la lubricación del contenido intestinal (Allaire et al., 2018). Una capa de moco deteriorada o disminuida puede afectar la inmunidad, pérdida de peso y una pobre conversión alimenticia. El espesor de la capa de moco y su calidad va a variar entre los segmentos del intestino, pero se alterada o modificada con la aparición de una enfermedad (Tarabova et al., 2016).

2.2.1.2 Mucosa

Se encuentra sobre todo en la superficie del intestino en contacto con el lumen, cubre todo el espacio entre las vellosidades como también la superficie de ellas (Birchenough et al., 2015), esto la hace la primera barrera de defensa. El moco es producido por células secretoras que se encuentran en la túnica mucosa del tracto gastrointestinal (Tarabova et al., 2016). La mucosa cubre a la túnica mucosa protegiéndola de la deshidratación y las fuerzas mecánicas que actúan en el lumen intestinal, también actúa como una barrera frente a las actividades digestivas que se realizan principalmente en los segmentos proximales del intestino como la actividad de las hidrolasas, enzimas digestivas, bacterias patógenas, virus, parásitos y otros eventos químicos (Tarabova et al., 2016).

La mucosa está compuesta principalmente por la glicoproteína mucina 2 (MUC2) embebida en una matriz hidrófila (Zhang et al., 2015), antimicrobianos no específicos y inmunoglobulinas microbianas específicas (McGuckin et al., 2011). La mucina es producida por las células caliciformes, las células de Paneth también participan en la formación de esta capa, pero en menor medida (McGuckin et al., 2011).

El moco esta constituido por alrededor de 50 proteínas, de las cuales la principal es la MUC2 (mucina), ya que ha sido más estudiada y se conoce las funciones que cumple, no siendo así con el resto de proteínas que componen el moco las cuales sus funciones siguen siendo desconocidas. Estas mucinas esta compuesta estructuralmente por glicoproteínas de gran tamaño, muy O-glicosiladas, las cuales se juntan y forman homooligómeros lo cual le da al moco sus propiedades viscosas (Thornton et al., 2008). Estructuralmente esta compuesta por dos bastones rígidos y extendidos después de pasar por el proceso de glicosilación, los cuales reciben el nombre

de dominios de mucina, son estos los que van a llegar a formar grandes láminas de polímeros en forma de red (Barker, 2014).

La capa mucosa brinda un ambiente positivo para los microorganismos comensales que forman la microbiota, lo cual contribuye a formar a la simbiosis con el hospedero. El entorno que forma la capa mucosa funciona como un medio por el cual se transmiten señales de comunicación entre las células inmunitarias presentes en el moco y las células epiteliales del intestino. El moco establece un medio lubricado para el paso de materia digestiva y también es un medio estable y propicio para el desarrollo de ciertas bacterias que vendrían a formar la microbiota. (Rodrigues et al., 2020)

El moco tiene diferentes mecanismos de protección contra las bacterias patógenas una de ellas esta basado en la unión de la mucina con el agua lo cual limita y dificulta el movimiento descendente de los agentes patógenos. Otro de los mecanismos más importantes son los péptidos antimicrobianos y las proteínas secretadas por las células de Paneth y los enterocitos. Junto a estos mecanismos existe también la renovación constante del moco que se da por parte de las células caliciformes, el moco se mueve hacia la luz intestinal y junto con él las bacterias (Birchenough et al., 2015).

La regulación de la secreción de moco está influenciada por el sistema nervioso, hormonal, paracrino y sistema inmunológico. La presencia de un agente potencialmente patógeno altera la composición de la mucosa esto se da mediante la hiperplasia de células caliciformes, aumento de la secreción de mucina y cambios en la adhesión de carbohidratos a la mucina (glicosilación), todos estos cambios están dirigidos con el objetivo de eliminar al patógeno y la infección causada (Kim y Khan, 2013; Zhang, 2015).

Otra de las funciones importantes que cumple el moco en el intestino es la permeabilidad selectiva la cual se adapta y regula en respuesta a estímulos externos como los nutrientes, citoquinas y bacterias. Evita la colonización de bacterias bloqueando el sitio de unión de las bacterias mediante una alta concentración de moléculas secretoras de IgA (SIgA) y lisozimas. Las moléculas SIgA provienen del epitelio intestinal y llegan a la capa mucosa mediante señales quimiotácticas y se unen a los antígenos derivados de bacterias y antígenos (Zhang K et al., 2015; Tarabova et al., 2016). La diferenciación entre un microorganismo patógeno y uno comensal se da mediante el reconocimiento de patrones moleculares presentes en los microbios como los patrones moleculares asociados a microbios y patrones asociados a patógenos, al unirse a receptores que reconocen estas moléculas como receptores tipo Toll en la superficie células y receptores de unión a nucleótidos citoplasmáticos (Fukata y Abreu, 2009; Tarabova et al., 2016).

2.2.1.3 Barrera selectiva

El epitelio intestinal es una barrera que limita el paso a una diversidad de solutos y agua, sin embargo, en algunas ocasiones permite el libre tránsito de ciertos solutos a través canales, mensajeros y transportadores de ATPasas ubicados en las membranas celulares. Otra ruta por la cual pueden ingresar es la paracelular, ubicada entre los bordes laterales de las células, por este medio podemos encontrar a las uniones estrechas (tight junction-TJ) que se oponen al ingreso ilimitado (Krug et al., 2014). Existen también caminos por donde los iones pueden difundir de manera libre, esto se da en los espacios paracelulares a través de “poros”, en general en los mamíferos estos “poros” se encuentran en mayor cantidad en los segmentos distales del tracto gastrointestinal (Frömter y Diamond, 1972; Suzuki, 2020).

Las criptas, las vellosidades y las microvellosidades en el ápice de la célula forman la estructura del tejido mucoso del tracto intestinal, esta conformación está hecha para aumentar la superficie de absorción, por lo tanto, el tracto intestinal es un órgano cuya principal función es la absorción de nutrientes. La absorción que se produce en el epitelio intestinal se da a través de las células presentes en la monocapa y se puede dividir en dos: la primera es a través de las células y se denomina vía transcelular y la segunda es a lo largo de las células la cual toma el nombre de vía paracelular. Ambas vías de absorción son funcionales, sin embargo, la mayor cantidad de absorción por área de superficie ocupada se da por la vía transcelular (99.9%), la vía paracelular (0.1%) (Duizer, 1999; Suzuki, 2020).

La absorción de moléculas lipofílicas se da de forma pasiva por difusión, debido a que son solubles en la bicapa lipídica, mientras que las moléculas hidrofílicas no pasan la membrana tan fácilmente, su paso se da a través de transportadores activos específicos del sustrato, proteínas transportadoras, difusión pasiva por medio de canales en la membrana apical o basolateral. La absorción de monosacáridos, aminoácidos, péptidos y electrolitos (Na, Cl y K) es de forma activa con gasto de energía a través de transportadores específicos y saturables. Es importante recalcar que la difusión pasiva se da a favor de la gradiente de concentración, por lo tanto, puede ser bidireccional, mientras que la difusión activa va en contra de la gradiente de concentración (Sadée et al., 1995; Konishi et al., 2015).

El ingreso de macromoléculas, proteínas, bacterias y virus se puede dar a través de la vía transcelular por difusión pasiva por la membrana, sin embargo, se ve disminuida ya que dentro del enterocito se dan actividades citoplasmáticas y lisosomales que destruyen estos sustratos que provienen del lumen (Gardner, 1994; Konishi et al., 2015). El paso de macromoléculas por la vía paracelular va a depender de la carga y tamaño de la molécula y se encuentra restringido por el complejo proteico denominado uniones estrechas (Tight junction-TJ), los cuales van a filtrar el

contenido que puede pasar a través de ellos. El tamaño de filtración va a variar dependiendo del segmento del TGI en del cual estemos hablando (Duizer, 1999; Dubreuil, 2017).

Se ha demostrado que el bloqueo de la proteína ocludina da como consecuencia el aumento de la permeabilidad paracelular a las macromoléculas, también se asocia a las ocludinas como parte importante en la estructura de las uniones estrechas (Al-Sadi et al., 2011; Zuo et al., 2020). Las claudinas son esenciales en la conformación del complejo proteico que es la unión estrecha, cualquier alteración en su composición o actividad va a conllevar a un incremento de la permeabilidad (Furuse et al., 1998; Meoli y Günzel, 2020). La modificación en la estructura y permeabilidad de las uniones estrechas se viene a dar en respuesta a un estímulo externo, el buen funcionamiento de las uniones estrechas está muy relacionado con la salud intestinal y la susceptibilidad a determinadas enfermedades (Nusrat et al., 2000; Turner, 2009; Suzuki, 2013). Un daño en las uniones estrechas con un cambio en su constitución va a llevar a un aumento en la permeabilidad paracelular y acto seguido un aumento en el ingreso de moléculas proinflamatorias, las cuales activan la inmunidad de mucosa y poniendo en alerta a la barrera intestinal hacia un estado de inflamación y daño tisular (Lee, 2015).

El rol que cumplen las citoquinas en la permeabilidad del intestino está bien establecido en diferentes estudios. La alteración de la integridad de la barrera intestinal en respuesta a las citoquinas conlleva a una respuesta inmunológica e inflamación del tejido (Lee, 2015). Este evento está presente al inicio o durante el desarrollo de una enfermedad intestinal o sistémica. El interferón- γ altera la conformación y distribución de las proteínas que integran el complejo uniones estrechas, lo cual aumenta la permeabilidad paracelular (Bruewer et al., 2005; Bardenbacher et al., 2019). El TNF- α produce la apoptosis de las células intestinales y una respuesta inflamatoria, como también a través de diversos mecanismos llega a alterar el complejo de uniones estrechas (TJ) intestinales (Schulzke et al., 2009; Al-Sadi et al., 2016).

La interleucina-1 β disminuye TER (resistencia eléctrica transepitelial) con lo cual aumenta el flujo de inulina (carbohidrato no digerible), este evento se da por una disminución de la expresión de ocludina y distribución en el complejo TJ (Al-Sadi et al., 2008; Al-Sadi et al., 2011). El factor de crecimiento epidérmico (EGF) está involucrado en varios procesos fisiológicos como proliferación y diferenciación celular. La activación de EGF permite proteger a la barrera intestinal del estrés oxidativo mediante la activación de diversos receptores (Basuroy et al., 2006). El factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) está involucrado en la mejora de la barrera intestinal, asociado al incremento del TER y a la protección contra *Escherichia coli* (Lee, 2015).

La barrera intestinal comprende también el sistema inmune que está presente en la capa mucosa como en el epitelio intestinal. La interacción entre el sistema inmune y los distintos agentes externos que se encuentran en el lumen va a tener que ocasionar una respuesta inflamatoria. Unos de estos agentes externos pueden ser bacterias patógenas las cuales pueden ocasionar un daño al epitelio intestinal, es por eso que el sistema inmune debe reaccionar, pero ya que dentro del lumen intestinal se encuentra la microbiota esta respuesta tiene que ser una respuesta modulada que logre inducir una tolerancia a ciertos microorganismos comensales. La tolerancia y modulación del sistema inmunológico con la microbiota conlleva al mantenimiento del homeostasis intestinal (Ruiz et al., 2018).

El monitoreo constante del sistema inmune se da por la inmunoglobulina A secretora (S-IgA), la cual cumple diversas funciones dentro de la capa mucosa y el espacio intracelular del enterocito. Una de esas funciones es mantener en equilibrio a la microbiota intestinal a través de diversos mecanismos como la unión de S-IgA al receptor variable del antígeno lo cual no permite la unión de las bacterias comensales a la superficie epitelial y previniendo la penetración y el sobre crecimiento. También limita su movimiento a través de la unión al flagelo bacteriano patógeno. La S-IgA actúa además en el espacio intracelular neutralizando toxinas o bacterias intracelulares. Todas estas actividades se realizan sin la necesidad de activar al complemento, con lo cual no hay respuesta inflamatoria exacerbada y un daño al tejido (Alarcón et al., 2016).

La S-IgA forma complejos con las bacterias comensales, que son presentados selectivamente a las células dendríticas. Las células dendríticas van a producir una respuesta, que va depender del componente que le sea presentado, se va a dar la producción de interleucinas que permite el cambio de clase de S-IgA a IgA., esta última produce una respuesta inflamatoria más específica. De esta manera se permite un monitoreo de las bacterias comensales, haciendo una diferencia y respuesta seguida en caso sea detectada una bacteria patógena (Sun et al., 2007; Bunker y Bendelac, 2018).

La primera respuesta que se activa es de característica inespecífica y depende del sistema inmune innato, en las cuales participan las células epiteliales, células dendríticas y células natural killer (NK). Todas estas células pueden llegar a reconocer a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que se encuentran en la estructura de las bacterias, virus, hongos. Bajo condiciones normales, la activación de receptores apicales por la microbiota intestinal permite la liberación de sustancias antimicrobianas y el mantenimiento de cierta tolerancia a la inflamación. Mientras no haya cambios estructurales en el epitelio intestinal la inflamación tolera el contacto de la microbiota intestinal, una vez este equilibrio se rompe se inicia una activación de receptores basolaterales y de las células del mismo sistema inmunológico. Es por eso que existen diferentes señales de activación tanto para las bacterias comensales como para las patógenas que el sistema

inmunológico tiene que ser capaz de reconocer para poder modular su respuesta al agente (Blander J. y Sander L. 2012; Kabat et al., 2014).

2.3 INTERACCIÓN ENTRE LA MICROBIOTA DEL TGI Y EL HOSPEDERO

La interacción microbiota hospedero cumple una relación simbiótica, es decir existe un beneficio tanto para el hospedero cómo para los microorganismos comensales. Mientras que el hospedero brinda un ambiente y sustratos para los microorganismos, las bacterias proveen nutrientes para el hospedero y actúan como defensa contra patógenos mediante la exclusión competitiva (Lumpkins, 2007; Chambers y Gong, 2011). Para que se pueda dar esta interacción la mucosa necesita estar en contacto con la microbiota, la cual junto a sus productos producen un efecto en el hospedero y viceversa. Uno de esos efectos que se da por la asociación bacteria-moco es la estimulación del sistema inmune y también la conservación de la integridad intestinal (Bergmann et al, 2013).

Esta interacción es en sí, un sistema que se encuentra en equilibrio, en donde el huésped al estar en contacto con las bacterias comensales no debe de inducir una inflamación, ya que un estado de inflamación constante en el intestino, va a llevar a un deterioro de la integridad intestinal y una alteración en sus funciones del intestino como es la absorción de nutrientes. Sin embargo, el sistema inmune debe de responder ante una invasión bacteriana, por lo tanto, el sistema inmune debe de reconocer cuales bacterias pertenecen a la microbiota intestinal y cuales no (Ruiz et al., 2018).

El moco que se extiende sobre el epitelio intestinal permite la colonización de bacterias. La superficie externa de la capa mucosa le da un medio para el desarrollo de la microbiota intestinal, en la cual pueden encontrar nutrientes y un medio estable para su desarrollo. La capa interna repele la mayoría de bacterias presentes a este nivel a través de una respuesta del sistema inmune. El monitoreo e interacción con las bacterias comensales modulan la respuesta inmune y permite una tolerancia y homeostasis entre el hospedero y microbiota (Johansson y Hansson, 2010; Broom y Kogut, 2018).

Las células epiteliales intestinales y las células dendríticas tienen receptores como los receptores tipo Toll (TLR) y receptores para dominios de oligomerización para la unión a nucleótidos (NOD). TLR se encuentra localizado en la superficie de la célula epitelial, tanto en el extremo apical como basolateral, y NOD está localizado dentro del citoplasma celular, estos receptores permite a las células reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), estas son peptidoglucanos, lipoproteínas, flagelinas, lipopolisacáridos (LPS) y ácidos teicoicos (Fukata y Arditi, 2013). Por lo tanto, las células del huésped reconocen a las bacterias pertenecientes a la microbiota en función a los diferentes componentes que presentan en su estructura.

Cuando las PAMPs son reconocidos por sus respectivos receptores se desencadena una serie de eventos y señales que involucran al factor de necrosis tumoral kappa β (NF- κ B). Estas señales van a conducir hacia una respuesta, pero esta respuesta va estar condicionada por el tipo de PAMPs, en el caso se de por un estímulo proinflamatorio, se va a desencadenar una serie de fosforilaciones, la ubiquitinación y degradación del inhibidor de proteína unido a NF- κ B (I κ B). El NF- κ B libre es traslocado al núcleo de la célula y empieza la transcripción de factores proinflamatorios (Ismail y Hooper, 2005).

Un ejemplo de esta actividad es dada por las bacterias del género *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Ruminococcus*, las cuales inducen la respuesta inmune y no afectan la actividad dada por el NF- κ B. En el caso de la *Salmonella* inhibe la degradación de I κ B lo cual puede limitar la activación de NF- κ B (Neish et al., 2000). Mientras que la bacteria *Collisella aerofaciens* inhibe la actividad del NF- κ B (Lakhdari et al., 2011). En el caso de la bacteria *Bacteroides thetaiotamicron*, induce un estado antiinflamatorio al estimular la salida de NF- κ B del núcleo, con lo cual limita el efecto proinflamatorio del NF- κ B (Kelly et al., 2004).

2.3.1 Integridad intestinal

La palabra integridad por definición comprende un todo unido y funcional. Al aplicar esta definición al intestino podemos definir que que la barrea intestinal está conformado por la capa de moco, las células epiteliales y la conexión entre células epiteliales intestinales y las uniones estrechas. El mantenimiento de la barrera intestinal protege a las células epiteliales intestinales y permite el buen funcionamiento de las actividades que realiza el intestino como la protección contra las injurias (bacterias, parásitos), transporte de alimento ingerido, digestión en el TGI, digestión y absorción de nutrientes y energía, secreción de material endógena, colonización de la microbiota intestinal y la excreción de los alimentos no digeridos y desechos metabólicos (Adedokun y Olojede, 2018).

Los términos permeabilidad intestinal e integridad intestinal, se suelen usar de forma indiscriminada. La permeabilidad del intestino conlleva dos ingresos el transcelular y el paracelular, ambas vías pueden verse afectadas. La integridad intestinal está conformada por la capa de moco, el epitelio intestinal y las uniones estrechas, mientras que en la permeabilidad intestinal no tiene influencia sobre la absorción, sin embargo, la alteración de la permeabilidad conlleva a la alteración de la integridad intestinal. Los factores que pueden modificar la permeabilidad intestinal son mediadores inmunológicos, bacterias, toxinas, estos pueden alterar la conformación de las proteínas del complejo de unión estrecha o inhibir su actividad (Christensen, 2014).

Mantener una integridad intestinal favorece a una buena producción animal. La salud del TGI, especialmente del epitelio intestinal controla de manera eficaz la sobrepoblación de bacterias

limitando su colonización y replicación. Esta acción mantiene al margen a las bacterias patógenas y las enfermedades entéricas que causan, mejora el rendimiento animal, reduce la mortalidad y la contaminación de los productos animales (Duarte y Kim, 2021).

2.3.2 Efecto del cambio de permeabilidad intestinal

En la industria avícola de estos tiempos los índices de producción son analizados de manera exhaustiva para que se desarrolle una crianza sostenible a nivel económico como de bienestar para el ave. La salud intestinal está muy estrechamente relacionado con el bienestar, consumo de alimento y la eficiencia de absorción de alimentos. En la producción intensiva se ha optado por seleccionar animales con una mayor ganancia de peso y menor índice de conversión alimenticia, cómo resultado tenemos animales con un alto consumo de alimento. Debido a esto el TGI se encuentra expuesto a grandes cantidades de nutrientes tanto como para el hospedero cómo para la microbiota, cualquier disfunción en la barrera intestinal va a llevar a cambios que van a repercutir en la producción (Diaz, 2019).

El daño o interrupción de la integridad intestinal están asociados a la inflamación y a los desórdenes intestinales (Lee, 2015). Ambos pueden ocasionar un aumento de la permeabilidad intestinal lo que conlleva al ingreso de agentes patógenos, los cuales pueden producir destrucción de enterocitos entre otras células epiteliales intestinales. Esto trae como consecuencia una menor absorción de nutrientes, salida de solutos y agua lo que puede llevar a una diarrea. El estado de inflamación constante altera la estructura de los uniones estrechas y también producción de moco todo estos cambios pueden llevar a la muerte del animal o una alteración de los índices productivos del ave (Diaz et al., 2019)

La degeneración de las uniones estrechas y su consecuente cambio estructural son factores que pueden ser el inicio o una consecuencia de la enfermedad. Los cambios a este nivel se pueden dar: reduciendo el transporte de solutos (riñón), incrementando el transporte de solutos y agua (diarreas) e incrementando la permeabilidad a las grandes moléculas (antígenos alimentarios y lipopolisacáridos bacterianos) (Krug et al., 2014)

La alteración de la barrera intestinal implica el ingreso o translocación de las bacterias y una respuesta inflamatoria que puede finalizar en una necrosis entérica (Rodgers et al., 2015). En el caso de una infección por *Eimeria maxima*, los efectos que causa sobre la permeabilidad intestinal están bien estudiados. Una disminución de la expresión de las proteínas del complejo TJ (uniones estrechas) o el cambio en su conformación, estos cambios disminuyen la absorción de nutrientes, aumentan la salida de solutos y agua hacia el lumen ocasionando una diarrea, a la par hay un aumento del ingreso de macromoléculas (bacterias) que ocasiona una respuesta inflamatoria que empieza a dañar el tejido intestinal (Barmeyer et al., 2015).

2.3.3 Alteración de la integridad intestinal

Cómo se mencionó anteriormente la integridad intestinal está estrechamente relacionada con la permeabilidad intestinal. La modulación de la integridad intestinal puede realizarse a través de la interacción con las proteínas del complejo de unión, espesor de la capa mucosa, proliferación y muerte de las células epiteliales intestinales entre otros. Dentro del lumen intestinal se encuentra una gran cantidad de bacterias, las cuales pueden modificar la integridad intestinal por ellas mismas o a través de sus metabolitos en cada nivel mencionado al inicio (Sekirov et al., 2010; Yamashiro, 2017).

La alteración de la integridad intestinal se puede dar en cada uno de sus componentes como las proteínas de uniones estrechas, que pueden ser moduladas por cambios químicos en el bolo alimenticio, estado de inflamación intestinal de la mucosa y la composición de la microbiota. Existen varios agentes externos y moduladores fisiológicos que pueden modificar la integridad intestinal a través de la supresión de algunas proteínas o modificación en la composición del complejo de unión. Uno de esos agentes son las bacterias (Paradis et al., 2021).

Otro de los componentes de la integridad intestinal es la capa de moco que protege al epitelio intestinal. En asociación con el moco se encuentran las bacterias las cuales presentan un flagelo que le permite el movimiento a través de su entorno, en este caso a través de la viscosidad del moco intestinal. A la vez que el flagelo se adhiere a las células intestinal, esta acción permite su reconocimiento y la consecuente activación de las respuestas inmunitarias (Ramos et al., 2004). La viscosidad del moco intestinal representa un mecanismo de defensa que no permite una libre motilidad de los agentes patógenos, pero algunos de ellos han desarrollado determinadas capacidades que les permite moverse modificando el ambiente del moco intestinal. Por ejemplo en el caso de los humanos la *Helicobacter pylori* que puede aumentar el pH del moco circundante, con lo cual disminuye la viscosidad del moco y mejora su motilidad a través de él (Celli et al., 2009).

Un segundo mecanismo que han desarrollado las bacterias para mejorar sus posibilidades de penetración, son el desarrollo de determinadas enzimas, las cuales permiten la degradación del moco. Una de estas enzimas son las glucosidasas que degradan los oligosacáridos de la mucina y dejan expuesto el esqueleto peptídico a las proteasas como también eliminan determinados carbohidratos que activan la respuesta inmune con su contacto con las adhesinas microbianas. Estos cambios en la estructura de la mucina dan como resultado una disminución de la viscosidad del moco, dispersión del moco y la dilución y dispersión de las moléculas antimicrobianas (McGuckin et al., 2011).

Otro mecanismo que se observa en las bacterias es la secreción de toxinas las cuales pueden alterar las células epiteliales con las células caliciformes, consecuentemente alterar la

producción de mucina y péptidos antimicrobianos. Las toxinas pueden producir estos efectos a través de lisis celular, activación de la apoptosis, inhibición del crecimiento, detención del ciclo celular, modificación de las uniones estrechas intracelulares y alteración de la respuesta inflamatoria (McGukin et al., 2011).

2.4 MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL EN POLLOS

Como ya se ha descrito la microbiota intestinal juega un rol importante en el desarrollo del tracto gastrointestinal ya sea con su interacción con la mucosa, epitelio intestinal o sistema inmunológico, todos ellos necesarios para conservar la integridad intestinal (Kohl, 2012; Cisek y Binek, 2014). La modulación de la microbiota tiene como objetivo la conservación de la salud intestinal, esto se realiza mediante la adición de componentes en la dieta o aditivos alimenticios que funcionan como sustrato para las bacterias benéficas o como inhibidores de patógenos entéricos (Torok et al., 2011; Rubio, 2019).

Es importantes conocer los diferentes componentes y aditivos que se pueden agregar a la dieta y su impacto en la microbiota como en el huésped para la elaboración de diferentes protocolos de alimentación con el objetivo de mejorar la salud intestinal, prevenir la colonización de bacterias patógenas y mejorar el rendimiento del animal en crianza intensiva.

2.4.1 Antibiótico

El uso de antibióticos en la industria animal ha ido creciendo en las últimas décadas, desde 1940 se viene usando a los antibióticos con fines profilácticos, terapéuticos y como promotores de crecimiento (Gustafson y Bowen, 1997; Nosrati et al., 2017). Los antibióticos pueden ser sintéticos o naturales y pueden actuar matando a la bacteria o produciendo su inhibición el crecimiento de bacterias (Yadav y Jha, 2019). En el caso de los antibióticos promotores de crecimiento (APC) son usados ampliamente en la crianza de aves, los APC son un grupo de antibióticos que se incluyen en la dieta a dosis subterapéuticas y son asociados al aumento de la ganancia de peso y la eficiencia alimentaria en la industria animal (Cervantes, 2012; Manafi et al., 2019).

La exposición a antibióticos (amoxicilina) en una etapa temprana después de la eclosión tiene repercusiones en la etapas tardías, dos semanas después de la eclosión, efectos como en la colonización microbiana, expresión de genes para el desarrollo de la capa de moco y el desarrollo del sistema inmune (Schokker et al., 2017). Para el hospedero los antibióticos aumentan la disponibilidad de nutrientes con lo cual se hace un mejor uso de las proteínas y enzimas intestinales, otro beneficio es la mejor absorción de los nutrientes y la utilización de nutrientes por el epitelio intestinal como también una disminución de los nutrientes usados por la microbiota

lo que conlleva a una mayor disponibilidad de nutrientes para los tejidos intestinales (Niewold, 2007; Hamid et al., 2019).

La forma cómo actúan los antibióticos promotores de crecimiento no está totalmente esclarecida pero se postula que al mantener bajo control la microbiota en algunos casos reduciendo su cantidad y dejando solo microorganismo eficientes, esta acción permite un mayor ahorro de energía para el ave ya que el consumo de energía para mantener a esa microbiota decrece, a esto hay que añadir el hecho de que se tienen bajo control las infecciones intestinales con lo cual conlleva un ahorro de energía también (Collier et al., 2003; Backhed et al., 2005).

Como lo es la inclusión de disalicilato de metileno de Bacitracina (DMB) en la dieta produjo un incremento de la altura y ancho de las vellosidades y un aumento de bacterias comensales benéficas como Firmucutes en pollos de carne (Adewole y Akinyemo, 2021). La suplementación con virginiamicina a pollos disminuye la colonización intestinal por *Clostridium perfringes*, como también decrece la severidad y mortalidad de la enteritis necrótica causada por *Clostridium perfringes* (Gadde et al., 2018).

2.4.1.1. Efecto de los antibióticos sobre la integridad intestinal

Los efectos de los antibióticos sobre la composición de la microbiota y la integridad intestinal han sido estudiados. Algunos de los beneficios sobre la integridad intestinal que se le atribuye a los antibióticos son el aumento del rendimiento del ave, a través de sus efectos antiinflamatorios sobre el epitelio intestinal como en la estructura y diversidad de la microbiota.

El establecimiento de promotores de crecimiento como las tetraciclinas en estudios in vivo e in vitro en pollos demostró propiedades antiinflamatorias, como la inhibición de la biosíntesis de óxido nítrico (NO), participa en la inflamación, como también efectos inmunosupresores principalmente sobre los macrófagos (Khadem et al., 2014). En el caso de cerdos también se observa una reducción de proteínas inflamatorias en el suero luego de ser suplementados con antibióticos promotores de crecimiento en el alimento (oxitetraciclinas) (Soler et al., 2016).

Uno de los efectos adversos de los antibióticos que se observa sobre la integridad intestinal en ratones, previos a ser infectados con *Critobacter rodentium*, es el deterioro de la integridad intestinal al administrar metronidazole, asociado a una reducción en la expresión de RNAm para MUC2 que forma parte de la capa de moco (Wlodarska et al., 2011).

2.4.2 Prebióticos

Los prebióticos son ingredientes como la fibra y los oligosacáridos que se adicionan a la dieta del animal los cuales no son digeribles para el hospedero pero sirven como sustrato para la microbiota intestinal. La interacción entre el prebiótico y la microbiota causa cambios en su conformación y metabolismo, no en todas las bacterias que conforman la microbiota sino de forma

selectiva algunas especies se ven beneficiadas. El consumo de prebióticos aumenta el número de Bifidobacterias y otras especies que tienen una gran repercusión en la salud intestinal del hospedero de forma positiva (Huyghebaert et al., 2011; Froebel et al., 2019).

La exclusión por competencia que se da con los microorganismos en el intestino permite que las bacterias patógenas no colonicen el intestino y puedan causar enfermedad, esto se logra por la presencia de bacterias comensales. Estas ocupan un espacio en la mucosa y compiten por los nutrientes con las bacterias patógenas, los prebióticos incrementan el número de bacterias ácido láctico en el intestino con lo cual disminuyen el riesgo de colonización por bacterias patógenas a través de la exclusión competitiva (Alloui et al., 2013; Ricke et al., 2020).

2.4.2.1 Efecto de los prebióticos sobre la integridad intestinal

El consumo de β -glucano, carbohidrato, está asociado a un mejor sistema inmune en el pollo. Algunos β -glucano están relacionados a la mejora de la salud intestinal, aumenta el flujo de nuevos inmunocitos, incremento de la función de los macrófagos, estimular la fagocitosis, afecta la morfología intestinal, aumenta el número de células caliciformes y la producción de mucina-2, la expresión del complejo de proteínas que forman las uniones estrechas y la función del efecto de inmunomoduladores antiinflamatorios (Schwartz y Vetvicka, 2021). En pollos alimentados con β -glucano se reportó propiedades de acción en contra de la *Salmonella*, como el aumento de las células secretoras de IgA, IgG y de células caliciformes que permiten la inmunomodulación (Teng y Kim, 2018).

En el caso de los oligosacáridos de manano (MOS), se ha reportado un incremento en el tamaño de las vellosidades y el área de superficie, disminución de la profundidad de la cripta, aumentar el número de células caliciformes y regula al alza la expresión génica de MUC (Yang et al., 2008; Chee et al., 2010).

La inulina (fructuosa) se ha reportado en su administración a través de la inyección en el huevo, un incremento en el tamaño de las vellosidades en pollos al día siguiente después de la eclosión. También se menciona el incremento de la expresión de RNAm de la mucina para producir más moco (Huang et al., 2015; Xu et al., 2013)

2.4.3 Probióticos

La Organización Mundial de la Salud define como probióticos a un conjunto de microorganismos vivos, los cuales en adecuadas cantidades tienen un beneficio positivo para la salud del hospedador, son denominados microbianos de alimentación directa (MAD). Estos microorganismos son vivos pero no son patógenos para el hospedero y en adecuadas cantidades permiten un efecto beneficioso para el hospedero (Akande et al., 2021). Una especie que se usa como probiótico son generalmente bacterias ácido lácticas (BAL), por ejemplo *L. bulgaricus*, *L.*

acidophilus, *L. casei*, *L. lactis*, *L. salivarius*, *L. plantarum*), *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*, *Bifidobacterium sp* (Huang et al. 2004; Bilal et al., 2021).

2.4.3.1 Efectos de los probióticos sobre la integridad intestinal

Algunos de los beneficios que brinda el uso de probióticos son promoviendo la maduración del tracto gastrointestinal y su integridad, regula el sistema inmune, previene la inflamación, incrementa el metabolismo, mejora el crecimiento, también la calidad de los ácidos grasos, brinda estabilidad oxidativa en carnes frescas y neutraliza enterotoxinas. Estos beneficios se logran en su mayoría por un mecanismo que se denomina exclusión competitiva que consiste en competir contra bacterias patógenas por nutrientes y espacio en el intestino (Hossain et al., 2012; Schneitz et al., 2016).

La maduración de las células dendríticas a través de diferentes vías y la producción de IL-10 pueden ser inducidas por bacterias del género *Lactobacillus*. Los probióticos pueden ser usados como profilácticos o como terapéutico para aumentar la expresión de citoquinas y modular el sistema inmune del hospedero (Khan et al., 2020).

2.4.4 Ácidos grasos

Los ácidos grasos son alternativas para la modulación de la microbiota debido a que el uso de antibióticos en la industria está siendo rechazado por el consumidor debido a su asociación con la resistencia a antibióticos. Los ácidos grasos son cadenas de carbono que se asocian a una mejor salud intestinal, mejor productividad (Han et al., 2020).

En las aves de producción, la ventaja del uso de aceites en la dieta conlleva a una reducción del polvo en el alimento y una mejoría en la hidrólisis y la absorción de lipoproteínas que aportan ácidos grasos (Nobakht A. et al. 2011; Pérez et al., 2021). Los aceites también son la fuente primaria de energía para las aves y tienen el valor calórico más alto entre todos los nutrientes. Ellos también pueden mejorar la absorción de vitaminas solubles en grasas, incrementan la palatabilidad de la dieta y mejora la utilización del consumo de energía (Poorghasemi M. et al. 2013)

Existen varios ácidos grasos, omega-6 (ω -6) y omega-3 (ω -3) que están demostrando ser indispensables en una proporción adecuadamente mantenida para numerosas funciones biológicas (Simopoulos 2011), fisiológicas (Simopoulos, 2016), de desarrollo (Kalakuntla S. et al. 2017), reproductivas y beneficiosas para la salud (Feng Y. et al. 2015).

Glicerol monolaurato (GML) es un monoéster compuesto por 12 átomos de carbono provienete de la unión de glicerol y ácido laúrico, posee propiedades bactericidas, fungicidas y antivirales y antiinflamatorias (Hornung et al., 1994; Projan et al., 1994, Anang et al., 2007).

2.4.4.1 Efectos de los ácidos grasos sobre la integridad intestinal

El glicerol monolaurato (GML) cumple una función importante en el mantenimiento de la homeostasis intestinal debido a sus propiedades antiinflamatorias. Por ejemplo reduciendo la liberación de macrófagos (Huang et al., 2012). También se ha reportado un incremento de los niveles de globulinas y proteínas totales en pollos suplementados con GML, lo cual nos indica una mejora en la respuesta inmune (Fortuoso et al., 2019).

La inmonoglobulina Y, es el principal anticuerpo presente en el pollo, que se encuentra en grandes cantidades en la yema. Se ha descrito propiedades inhibitorias contra el crecimiento de bacterias y la infección por parásitos (Zhang et al., 2017; Yang et al., 2020). Al recibir una dieta con α -GML se ha observado un incremento de IgM y IgY en pollos, también se ha reportado un incremento en los ácidos grasos volátiles los cuales tienen propiedades como la regeneración y reparación del epitelio intestinal, disminución del Ph y la inhibición del crecimiento de ciertos microorganismos dañinos (Lan et al., 2021).

III. CONCLUSIONES

El desarrollo y crecimiento de la microbiota intestinal se va a realizar junto al del hospedero, a medida que este se vea sometido a las diversas necesidades de un sistema de crianza intensivo, la microbiota se va a ir adaptando a estas tanto de forma estructural como fisiológica. Este desarrollo y crecimiento se va a ir estableciendo dependiendo del espacio y alimento que el hospedero consuma. Debido a esto, la microbiota intestinal como producto final se ve influenciado por diversos factores que aparecen desde el nacimiento del hospedero y a lo largo de su crecimiento, por lo tanto existe una variación en diversidad y cantidad de microorganismos en cada segmento intestinal.

La microbiota intestinal una vez establecido en el intestino, va a participar en diferentes funciones. Estas funciones están destinadas a mantener con vida la microbiota dando soporte nutricional, un espacio y defensa contra patógenos. Estas mismas funciones que cumple la microbiota tienen una repercusión en el hospedero la cual en la mayoría de casos es beneficiosa, estos beneficios comprenden desde la parte estructural, inmunológica y metabólica del intestino. Esta relación que existe entre las funciones donde participa la microbiota y sus efectos en el hospedero han permitido su establecimiento como también un mejor desarrollo del intestino tanto a nivel estructural como fisiológico. El manejo de la microbiota teniendo en cuenta su ubicación y el tipo de microorganismo, va a brindar al hospedero una modificación en la parte estructural, inmunológica o metabólica del intestino.

La presencia de microorganismos desde las primeras etapas de la vida va a determinar el desarrollo del sistema inmunológico y estructural del intestino. En aquellas aves libres de patógenos existe un menor desarrollo de los sistemas de defensa ya sea a nivel celular como estructural. La misma presencia de los microorganismos en el epitelio intestinal puede llegar a moldear la estructura del intestino incentivando el constante cambio en el tejido a la vez que estimula el sistema inmune, manteniéndolo alerta y optimizando sus funciones. Es determinante en el desarrollo del ave la presencia de microorganismos desde el primer día de nacimiento porque

es la microbiota la que va llevar a un desarrollo eficiente y eficaz del intestino tanto de forma estructural como de defensa.

Las estructuras que albergan a la microbiota intestinal cumplen una función de protección del intestino, de tolerancia contra la microbiota y de defensa contra agentes patógenos. Todas las proteínas que conforman la estructura del intestino las cuales albergan a los microorganismos son susceptibles a cambios en su estructura ante diferentes eventos que puedan ocurrir en el hospedero. Las alteraciones que se produzca en las paredes intestinales pueden llevar a un cambio en la microbiota y en la permeabilidad de la pared lo cual puede ser perjudicial para el hospedero. El mantenimiento de este equilibrio entre la pared intestinal del hospedero y la microbiota es indispensable para no llegar a un enfermedad del tracto gastrointestinal.

Los cambios en la permeabilidad intestinal están asociados a la composición de la microbiota, dependiendo de la cantidad y tipo de microorganismo presente en el intestino la permeabilidad del intestino puede verse alterada. La modificación de la microbiota con bacterias benéficas altera la composición de la pared intestinal manteniendo al margen el potencial ingreso de bacterias patógenas, la interrupción de la integridad intestinal conlleva al ingreso de bacterias patógenas y la modificación de la permeabilidad con efectos secundarios como la diarrea intestinal.

La modulación de la microbiota intestinal se puede realizar a través del uso de diferentes aditivos que funcionan incrementando la cantidad de ciertas bacterias benéficas que ayudan al desarrollo del intestino a través de sus efectos en la pared intestinal como también disminuyendo el riesgo de un aumento de la población de bacterias patógenas debido a la competición que se da entre la microbiota.

IV. BIBLIOGRAFÍA

1. Adedokun SA, Olojede OC. 2019. Optimizing gastrointestinal integrity in poultry: the role of nutrients and feed additives. *Frontiers in veterinary science* 5: 348.
2. Adewole D, Akinyemi F. 2021. Gut Microbiota Dynamics, Growth Performance, and Gut Morphology in Broiler Chickens Fed Diets Varying in Energy Density with or without Bacitracin Methylene Disalicylate (BMD). *Microorganisms* 9(4): 787.
3. Akande KE, Alabi OJ, Fasanya O, Adigun I. 2021. Effect of dietary probiotics on the growth performance of Cobb 500 broiler chickens. *Animal-science proceedings* 12(1): 80.
4. Akhtar M, Chen Y, Ma Z, Zhang X, Shi D, Khan JA, Liu H. 2021. Gut microbiota-derived short chain fatty acids are potential mediators in gut inflammation. *Animal Nutrition*.
5. Alarcón, P, González M, Castro É. 2016. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Revista médica de Chile* 144(7): 910-916.
6. Allaire, JM, Crowley SM, Law HT, Chang, SY, Ko HJ, Vallance BA. 2018. The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity. *Trends in immunology* 39: 677-696.
7. Alloui MN, Szczurek W, Swiatkiewicz S. 2013. The Usefulness of Prebiotics and Probiotics in Modern Poultry Nutrition: a Review. *Annals of Animal Science* 13(1): 17.
8. Anang DM, Rusul G, Bakar J, Ling FH. 2007. Effects of lactic acid and lauricidin on the survival of *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enteritidis* and *Escherichia coli* O157: H7 in chicken breast stored at 4 C. *Food Control*, 18(8): 961-969.
9. Apajalahti J, Vienola K. 2016. Interaction between chicken intestinal microbiota and protein digestion. *Animal Feed Science and Technology* 221: 323-330.
10. Arif M, Akteruzzaman M, Islam SS, Das BC, Siddique MP, Kabir SL. 2021. Dietary supplementation of *Bacillus*-based probiotics on the growth performance, gut morphology, intestinal microbiota and immune response in low biosecurity broiler chickens. *Veterinary and Animal Science* 14: 100216.

11. Arike L, Hansson GC. 2016. The densely O-glycosylated MUC2 mucin protects the intestine and provides food for the commensal bacteria. *Journal of molecular biology* 428(16): 3221-3229.
12. Arshad MA, Hassan FU, Rehman MS, Huws SA, Cheng Y, Din AU. 2021. Gut microbiome colonization and development in neonatal ruminants: Strategies, prospects, and opportunities. *Animal Nutrition*.
13. Awad WA, Molnár A, Aschenbach JR, Ghareeb K, Khayal B, Hess C, Liebhart D, Dublec K, Hess, M. (2015). *Campylobacter* infection in chickens modulates the intestinal epithelial barrier function. *Innate immunity* 21(2): 151-160.
14. Ayala-Torres C, Krug SM, Schulzke JD, Rosenthal R, Fromm M. 2019. Tricellulin effect on paracellular water transport. *International journal of molecular sciences* 20(22): 5700.
15. Al-Sadi R, Ye D, Dokladny K, Ma TY. 2008. Mechanism of IL-1 β -induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *The Journal of Immunology* 180(8): 5653-5661.
16. Al-Sadi R, Khatib K, Guo S, Ye D, Youssef M, Ma T. 2011. Occludin regulates macromolecule flux across the intestinal epithelial tight junction barrier. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 300(6): G1054-G1064.
17. Al-Sadi R, Guo S, Ye D, Rawat M, Ma TY. 2016. TNF- α modulation of intestinal tight junction permeability is mediated by NIK/IKK- α axis activation of the canonical NF- κ B pathway. *The American journal of pathology* 186(5): 1151-1165.
18. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. 2005. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *science* 307(5717): 1915-1920.
19. Ballou AL, Ali RA, Mendoza MA, Ellis JC, Hassan HM, Croom WJ, Koci MD. 2016. Development of the chick microbiome: how early exposure influences future microbial diversity. *Frontiers in veterinary science* 3: 2.
20. Bardenbacher M, Ruder B, Britzen-Laurent N, Schmid B, Waldner M, Naschberger E, Scharl M, Müller W, Günther C, Becker C, Stürzl M, Tripal P. 2019. Permeability analyses and three dimensional imaging of interferon gamma-induced barrier disintegration in intestinal organoids. *Stem cell research* 35: 101383.
21. Barker N. 2014. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. *Nature reviews Molecular cell biology* 15(1): 19-33.
22. Barmeyer C, Schulzke J, and Fromm M. 2015. "Claudin-related intestinal diseases." *Seminars in cell & developmental biology*: 42. Academic Press,
23. Basuroy S, Seth A, Elias B, Naren AP, Rao R. 2006. MAPK interacts with occludin and mediates EGF-induced prevention of tight junction disruption by hydrogen peroxide. *Biochemical Journal* 393(1): 69-77.

24. Beal RK, Powers C, Davison TF, Smith AL. 2006. Immunological development of the avian gut. In *Poult Sci Symposium Series* 28: 85-103.
25. Bergman EN. 1990. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiological reviews* 70: 567-590.
26. Bergmann KR, Liu SX, Tian R, Kushnir A, Turner JR, Li HL, Chou PM, Weber CR, De P, I. 2013. Bifidobacteria stabilize claudins at tight junctions and prevent intestinal barrier dysfunction in mouse necrotizing enterocolitis. *The American Journal of Pathology* 182:1595-1606.
1. Bergström A, Kristensen MB, Bahl MI, Metzdorff SB, Fink LN, Frøkiær H, Licht TR. 2012. Nature of bacterial colonization influences transcription of mucin genes in mice during the first week of life. *BMC research notes* 5(1): 1-7.
2. Biddle A, Stewart L, Blanchard J, Leschine S. 2013. Untangling the genetic basis of fibrolytic specialization by Lachnospiraceae and Ruminococcaceae in diverse gut communities. *Diversity* 5(3): 627-640.
3. Bilal M, Si W, Barbe F, Chevaux E, Sienkiewicz O, Zhao, X. 2021. Effects of novel probiotic strains of *Bacillus pumilus* and *Bacillus subtilis* on production, gut health, and immunity of broiler chickens raised under suboptimal conditions. *Poultry Science* 100(3): 100871.
4. Birchenough GM, Johansson ME, Gustafsson JK, Bergström JH, Hansson GC. 2015. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal immunology* 8(4): 712-719.
5. Blander JM, Sander LE. 2012. Beyond pattern recognition: five immune checkpoints for scaling the microbial threat. *Nature Reviews Immunology* 12(3): 215-225.
6. Borda MD, Seifert J, Camarinha SA. 2018. Current perspectives of the chicken gastrointestinal tract and its microbiome. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 16: 131-139.
7. Boureima C, Petraccione K, Nibar S, Hight R, Caudle W, Countiss T, Drouin A, Duda M, Earley M, Finn R, Guess T, Howard A, Hunt K, Kirkbride A, Kusluch A, Lehmann E, Lopes S, Mezzeo R, Patel A, Tancini M, Young S, Gamberi C. 2022. The human gut microbiota-lymphocyte crosstalk. En: *Comprehensive gut microbiota*. 1^a ed. Serbia. Elsevier. p 168-174.
8. Broom L J, Kogut MH. 2018. The role of the gut microbiome in shaping the immune system of chickens. *Veterinary immunology and immunopathology* 204: 44-51.
9. Bruewer M, Utech M, Ivanov AI, Hopkins AM, Parkos CA, Nusrat A. 2005. Interferon- γ induces internalization of epithelial tight junction proteins via a macropinocytosis-like process. *The FASEB Journal* 19(8): 923-933.
10. Buckley A, Turner JR. 2018. Cell biology of tight junction barrier regulation and mucosal disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 10(1): a029314.

11. Bunker JJ, Bendelac A. 2018. IgA responses to microbiota. *Immunity* 49(2): 211-224.
12. Butler VL, Mowbray CA, Cadwell K, Niranji SS, Bailey R, Watson KA, Ralph J, Hall J. (2016). Effects of rearing environment on the gut antimicrobial responses of two broiler chicken lines. *Veterinary immunology and immunopathology* 178: 29-36.
13. Callaway TR, Edrington TS, Anderson RC, Harvey RB, Genovese KJ, Kennedy CN, Venn DW, Nisbet DJ. 2008. Probiotics, prebiotics and competitive exclusion for prophylaxis against bacterial disease. *Animal health research reviews* 9(2): 217-225.
14. Cao G, Huang Y, Li K, Fan Y, Xie H, Li X. 2019. Small intestinal submucosa: superiority, limitations and solutions, and its potential to address bottlenecks in tissue repair. *Journal of Materials Chemistry B* 7(33): 5038-5055.
15. Cebra JJ. 1999. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *The American journal of clinical nutrition* 69(5): 1046s-1051s.
16. Celi P, Cowieson AJ, Fru NF, Steinert RE, Kluentner AM, Verlhac V. 2017. Gastrointestinal functionality in animal nutrition and health: new opportunities for sustainable animal production. *Animal Feed Science and Technology* 234: 88-100.
17. Celli JP, Turner BS, Afdhal NH, Keates S, Ghiran I, Kelly CP, Ewoldt RH, McKinley GH, Erramilli PS, Bansil R. 2009. Helicobacter pylori moves through mucus by reducing mucin viscoelasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(34): 14321-14326.
18. Cervantes HM. 2012. The future of antibiotic growth promoters in poultry production. En XXIV WPC, Athens: Worlds Poultry Congress
19. Chambers JR, Gong J. 2011. The intestinal microbiota and its modulation for Salmonella control in chickens. *Food Research International* 44(10): 3149-3159.
20. Chee SH, Iji PA, Choct M, Mikkelsen LL, Kocher A. 2010. Characterisation and response of intestinal microflora and mucins to manno-oligosaccharide and antibiotic supplementation in broiler chickens. *British poultry science*, 51(3): 368-380.
21. Cheled-Shoval SL, Gamage NW, Amit-Romach E, Forder R, Marshal J, Van Kessel A, Uni Z. 2014. Differences in intestinal mucin dynamics between germ-free and conventionally reared chickens after mannan-oligosaccharide supplementation. *Poultry Science*, 93: 636-644.
22. Christensen, EG. (2014). Effect of gut microbiota on intestinal integrity. Tesis Doctoral. Dinamarca: National Food Institute. 175p
23. Cisek AA, Binek M. 2014. Chicken intestinal microbiota function with a special emphasis on the role of probiotic bacteria. *Polish journal of veterinary sciences* 17: 385-394.
24. Collier CT, Smiricky-Tjardes, MR, Albin DM., Wubben JE, Gabert VM., Deplancke B, Bane D, Anderson DB, Gaskins, H. R. (2003). Molecular ecological analysis of porcine ileal

- microbiota responses to antimicrobial growth promoters. *Journal of animal science* 81(12): 3035-3045.
25. Conway PL. 1994. Function and regulation of the gastrointestinal microbiota of the pig. *Publication-European Association For Animal Production* 80: 231-231.
 26. Crhanova M, Hradecka H, Faldynova M, Matulova M, Havlickova H, Sisak F, Rychlik I. 2011. Immune response of chicken gut to natural colonization by gut microflora and to *Salmonella enterica* serovar enteritidis infection. *Infection and immunity* 79(7): 2755-2763.
 27. Cui L, Zhang X, Cheng R, Ansari AR, Elokil AA, Hu Y, Chen Y, Nafady AA, Liu, H. 2021. Sex differences in growth performance are related to cecal microbiota in chicken. *Microbial Pathogenesis* 150: 104710.
 28. De Cesare A, Caselli E, Lucchi A, Sala C, Parisi A, Manfreda G, Mazzacane S. 2019. Impact of a probiotic-based cleaning product on the microbiological profile of broiler litters and chicken caeca microbiota. *Poultry science* 98(9): 3602-3610.
 29. Derache C, Esnault E, Bonsergent C, Le Vern Y, Quéré P, Lalmanach AC. 2009. Differential modulation of β -defensin gene expression by *Salmonella* Enteritidis in intestinal epithelial cells from resistant and susceptible chicken inbred lines. *Developmental & Comparative Immunology* 33(9): 959-966.
 30. Derrien M, Collado MC, Ben-Amor K, Salminen S, de Vos, WM. 2008. The Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract. *Applied and environmental microbiology* 74(5): 1646-1648.
 31. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. 2007. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature*, 449: 811-818.
 32. Diaz JM, Casanova NA, Fernández ME. 2019. Microbiota, gut health and chicken productivity: what is the connection?. *Microorganisms* 7: 374.
 33. Dibner JJ, Knight CD, Kitchell ML, Atwell CA, Downs AC, Ivey FJ. 1998. Early feeding and development of the immune system in neonatal poultry. *Journal of applied poultry research*, 7(4): 425-436.
 34. Donaldson EE, Stanley D, Hughes RJ, Moore RJ. 2017. The time-course of broiler intestinal microbiota development after administration of cecal contents to incubating eggs. *PeerJ* 5: e3587.
 35. Dörfel M. y Hurber O. 2012. Modulation of tight junction structure and function by kinases and phosphatases targeting occludin. *Journal of Biomedicine and Biotechnoloy* 2012:807356.

36. Duarte ME, Kim SW. 2021. Intestinal microbiota and its interaction to intestinal health in nursery pigs. *Animal Nutrition*.
37. Dubreuil JD. 2017. Enterotoxigenic *Escherichia coli* targeting intestinal epithelial tight junctions: An effective way to alter the barrier integrity. *Microbial pathogenesis* 113: 129-134.
38. Duizer, E. (1999). *Permeability and modulation of the intestinal epithelial barrier in vitro*. 1st ed. he Netherlands: Wageningen University and Research.
39. Dumonceaux, TJ, Hill JE, Hemmingsen SM, Van Kessel AG. 2006. Characterization of intestinal microbiota and response to dietary virginiamycin supplementation in the broiler chicken. *Applied and environmental microbiology* 72(4): 2815-2823.
40. El Aidy S, Van Den Bogert B, Kleerebezem M. 2015. The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. *Current opinion in biotechnology* 32: 14-20.
41. Ekino S, Sonoda K. 2014. New insight into the origin of IgG-bearing cells in the bursa of Fabricius. *International review of cell and molecular biology* 312: 101-137.
42. Ekino S, Sonoda K, Inui S. 2015. Origin of IgM+ IgG+ lymphocytes in the bursa of Fabricius. *Cell and tissue research* 362(1): 153-162.
43. Elliott EC, Branton SL, Evans JD, Peebles ED. 2018. Early post-hatch survival and humoral immune response of layer chickens when in ovo vaccinated with strain F *Mycoplasma gallisepticum*. *Poultry science* 97(11): 3860-3869.
44. Enss ML, Cornberg M, Wagner S, Gebert A, Henrichs M, Eisenblätter R., Beil W, Kownatzki R, Hedrich HJ. 2000. Proinflammatory cytokines trigger MUC gene expression and mucin release in the intestinal cancer cell line LS180. *Inflammation Research* 49(4): 162-169.
45. Fan X, Liu S, Liu G, Zhao J, Jiao H, Wang X, Song Z, Lin H. 2015. Vitamin A deficiency impairs mucin expression and suppresses the mucosal immune function of the respiratory tract in chicks. *PloS one* 10(9): e0139131.
46. Feng Y, Ding Y, Liu J, Tian Y, Yang Y, Guan S, Zhang, C. (2015). Effects of dietary omega-3/omega-6 fatty acid ratios on reproduction in the young breeder rooster. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 1-7.
47. Ferrufino JC, Taxa L, Angeles G. 1996. Histología normal del intestino delgado. *Revista Medica Herediana*, 7(1): 46-57.
48. Forder EA, Howarth GS, Tivey DR, Hughes RJ. 2007. Bacterial modulation of small intestinal goblet cells and mucin composition during early posthatch development of poultry. *Poultry Science*, 86: 2396-2403.

49. Froebel, LK, Jalukar S, Lavergne TA, Lee JT, Duong T. 2019. Administration of dietary prebiotics improves growth performance and reduces pathogen colonization in broiler chickens. *Poultry science* 98(12): 6668-6676.
50. Fromter E, Diamond, J. 1972. Route of passive ion permeation in epithelia. *Nat New Biol* 235(53): 9-13.
51. Fortuoso BF, Reis JH, Gebert RR, Barreta M, Griss LG, Casagrande RA, Thierry GC, Santiani F, Campigotto G, Rampazzo L, Stefani L, Boiago M, Lopes L, Santos R, Baldissera M, Zanette RA, Tomasi T, Da Silva, A. S. 2019. Glycerol monolaurate in the diet of broiler chickens replacing conventional antimicrobials: Impact on health, performance and meat quality. *Microbial pathogenesis*, 129 161-167.
52. Fukata M, Abreu MT. 2009. Pathogen recognition receptors, cancer and inflammation in the gut. *Current opinion in pharmacology* 9(6): 680-687.
53. Fukata M, Arditi M. 2013. The role of pattern recognition receptors in intestinal inflammation. *Mucosal immunology* 6(3): 451-463.
54. Fukunaga T, Sasaki M, Araki Y, Okamoto T, Yasuoka T, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Bamba, T. 2003. Effects of the soluble fibre pectin on intestinal cell proliferation, fecal short chain fatty acid production and microbial population. *Digestion* 67(1-2): 42-49.
55. Furuse M, Fujita K, Hiiiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. 1998. Claudin-1 and-2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *The Journal of cell biology* 141(7): 1539-1550.
56. Gabriel I, Lessire M, Mallet S, Guillot JF. 2006. Microflora of the digestive tract: critical factors and consequences for poultry. *World's poultry science journal* 62(3): 499-511.
57. Gadde UD, Oh S, Lillehoj HS, Lillehoj EP. 2018. Antibiotic growth promoters virginiamycin and bacitracin methylene disalicylate alter the chicken intestinal metabolome. *Science Research* 2018: 8: 3592.
58. Gan L, Zhao Y, Mahmood T, Guo Y. 2020. Effects of dietary vitamins supplementation level on the production performance and intestinal microbiota of aged laying hens. *Poultry science* 99(7): 3594-3605.
59. Ganewatta MS, Rahman MA, Tang C. 2017. Emerging antimicrobial research against Superbugs: Perspectives from a Polymer Laboratory. *Journal of the South Carolina Academy of Science*, 15: 8-11.
60. Gardner MG. 1994. Absorption of intact proteins and peptides. *Physiology of the gastrointestinal tract* 3: 1795-1820.
61. Giolda LM, DiRita VJ. 2012. Zinc competition among the intestinal microbiota. *MBio*, 3: 00171-12.

62. Goyal S, Tsang DK, Maisonneuve C, Girardin SE. 2021. Sending Signals–The microbiota’s contribution to intestinal epithelial homeostasis. *Microbes and Infection* 23 (6-7): 104774.
63. Günzel D, Krug SM, Rosenthal R, Fromm M. 2010. Biophysical methods to study tight junction permeability. *Current Topics in Membranes* 65: 39-78.
64. Gustafson RH, Bowen RE. 1997. Antibiotic use in animal agriculture. *Journal of applied microbiology* 83(5): 531-541.
65. Haberecht S, Bajagai YS, Moore RJ, Van TH., & Staley D. 2020. Poultry feeds carry diverse microbial communities that influence chicken intestinal microbiota colonisation and maturation. *AMB Express* 10(1): 1-10.
66. Han Y, Zhan T, Zhao Q, Tang C, Zhang K, Han Y, Zhang J. 2020. Effects of mixed organic acids and medium chain fatty acids as antibiotic alternatives on the performance, serum immunity, and intestinal health of weaned piglets orally challenged with *Escherichia coli* K88. *Animal Feed Science and Technology* 269: 114617.
67. Han Z, Willer T, Pielsticker C, Gerzova L, Rychlik I, Rautenschlein S. 2016. Differences in host breed and diet influence colonization by *Campylobacter jejuni* and induction of local immune responses in chicken. *Gut pathogens* 8(1): 1-14.
68. Hamid H, Zhao LH, Ma GY, Li WX, Shi HQ, Zhang, J Y, Ma QG. 2019. Evaluation of the overall impact of antibiotics growth promoters on broiler health and productivity during the medication and withdrawal period. *Poultry science* 98(9): 3685-3694.
69. Hartmann C, Schwietzer YA, Otani T, Furuse M, Ebnet K. 2020. Physiological functions of junctional adhesion molecules (JAMs) in tight junctions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 1862(9): 183299.
70. Hegde SN, Rolls BA, Turvey A, Coates ME. 1982. Influence of gut microflora on the lymphoid tissue of the chicken (*Gallus domesticus*) and Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology* 72(1): 205-209.
71. Hiramatsu H, Yasugi S. 2004. Molecular analysis of the determination of developmental fate in the small intestinal epithelium in the chicken embryo. *International Journal of Developmental Biology*, 48(10): 1141-1148.
72. Hong Y, Lee J, Vu TH, Lee S, Lillehoj HS, Hong YH. 2020. Immunomodulatory effects of avian β -defensin 5 in chicken macrophage cell line. *Research in Veterinary Science* 132:81-
73. Honjo K, Hagiwara T, Itoh K, Takahashi E, Hirota Y. 1993. Immunohistochemical analysis of tissue distribution of B and T cells in germfree and conventional chickens. *Journal of Veterinary Medical Science* 55(6): 1031-1034.
74. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. 2002. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annual review of nutrition* 22(1): 283-307.

75. Hossain ME, Ko SY, Kim GM, Firman JD, Yang CJ. 2012. Evaluation of probiotic strains for development of fermented *Alisma canaliculatum* and their effects on broiler chickens. *Poultry Science*, 91(12): 3121-3131.
76. Hornung B, Amtmann E, Sauer G. 1994. Lauric acid inhibits the maturation of vesicular stomatitis virus. *Journal of General Virology* 75(2): 353-361.
77. Hoye BJ, Fenton A. 2018. Animal host-microbe interactions. *Journal of Animal Ecology* 87: 315-319.
78. Huang S, Rutkowsky JM, Snodgrass RG, Ono-Moore KD, Schneider DA, Newman JW, Adams S, Hwang DH. 2012. Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways [S]. *Journal of lipid research* 53(9): 2002-2013.
79. Huang Q, Wei Y, Lv Y, Wang Y, Hu T. 2015. Effect of dietary inulin supplements on growth performance and intestinal immunological parameters of broiler chickens. *Livestock Science* 180: 172-176.
80. Huang LvH, Song Y, Sun C, Zhang Z, Chen S. 2021. Community composition of cecal microbiota in commercial yellow broilers with high and low feed efficiencies. *Poultry science*, 100: 100996.
81. Huang MK, Choi YJ, Houde R, Lee JW, Lee B, Zhao X. 2004. Effects of Lactobacilli and an acidophilic fungus on the production performance and immune responses in broiler chickens. *Poultry Science* 83(5): 788-795.
82. Humphrey CD, Turk DE. 1974. The ultrastructure of normal chick intestinal epithelium. *Poultry science* 53(3): 990-1000.
83. Huyghebaert G, Ducatelle R, Van Immerseel F. 2011. An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. *The Veterinary Journal* 187(2): 182-188.
84. Ikenouchi J., Furuse M, Furuse K. 2005. Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *Journal of Cell Biology* 90: 787-796.
85. Ilhan N. 2018. Gut microbiota and metabolism. *International Journal Medical Biochemistry* 1: 115-128.
86. Ismail A S, Hooper LV. 2005. Epithelial cells and their neighbors. IV. Bacterial contributions to intestinal epithelial barrier integrity. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 289(5): 779-784.
87. Johansson ME, Hansson GC. 2016. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nature Reviews Immunology* 16(10): 639-649.
88. Johnson TJ, Youmans BP, Noll S, Cardona C, Evans NP, Karnezos TP, Ngunjiri JM, Abundo MC, Lee CW. 2018. A consistent and predictable commercial broiler chicken bacterial microbiota in antibiotic-free production displays strong correlations with performance. *Applied and environmental microbiology* 84(12): e00362-18.

89. Józefiak D, Rutkowski A, Fratzczak M, Boros D. 2004. The effect of dietary fibre fractions from different cereals and microbial enzymes supplementation on performance, ileal viscosity and short-chain fatty acids concentration in caeca of broiler chickens. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 13(3): 487-496.
90. Józefiak D, Kierończyk B, Juśkiewicz J, Zduńczyk Z, Rawski M, Długosz J, Sip A, Højberg, O. 2013. Dietary nisin modulates the gastrointestinal microbial ecology and enhances growth performance of the broiler chickens. *PloS one* 8: 85347.
91. Kabat, AM, Srinivasan N, Maloy KJ. 2014. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends in immunology* 35(11): 507-517.
92. Kabir SM. 2009. The role of probiotics in the poultry industry. *International Journal of Molecular Sciences* 10(8): 3531-3546.
93. Khan S, Moore RJ, Stanley D, Chousalkar KK. 2020. The gut microbiota of laying hens and its manipulation with prebiotics and probiotics to enhance gut health and food safety. [Internet] [24 abril 2020]. *Applied and environmental microbiology*, 86(13), e00600-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AEM.00600-20>.
94. Khadem A, Soler L, Everaert N, Niewold TA. 2014. Growth promotion in broilers by both oxytetracycline and *Macleaya cordata* extract is based on their anti-inflammatory properties. *British journal of nutrition* 112(7): 1110-1118.
95. Kalakuntla S, Nagireddy N K, Panda A K, Jatoth N, Thirunahari R, Vangoor RR. 2017. Effect of dietary incorporation of n-3 polyunsaturated fatty acids rich oil sources on fatty acid profile, keeping quality and sensory attributes of broiler chicken meat. *Animal Nutrition* 3(4): 386-391.
96. Kaper JB, Sperandio V. 2005. Bacterial cell-to-cell signaling in the gastrointestinal tract. *Infection and immunity*, 73(6): 3197-3209.
97. Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG, Pettersson S, Conway S. 2004. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR- γ and RelA. *Nature immunology*, 5(1): 104-112.
98. Kers JG, Velkers FC, Fischer EA, Hermes GD, Stegeman JA, Smidt H. 2018. Host and environmental factors affecting the intestinal microbiota in chickens. *Frontiers in Microbiology*, 9: 235.
99. Keshav S. 2006. Paneth cells: leukocyte-like mediators of innate immunity in the intestine. *Journal of leukocyte biology* 80(3): 500-508.
100. Kim JJ, Khan WI. 2013. Goblet cells and mucins: role in innate defense in enteric infections. *pathogens* 2(1): 55-70.
101. Kimura N, Yoshikane M, Kobayashi A. 1986. Microflora of the bursa of Fabricius of chickens. *Poultry science* 65(9): 1801-1807.

102. Khododambashi N. y Çalik A. 2019. Necrotic enteritis in broiler chickens: the role of tight junctions and mucosal immune responses in alleviating the effect of the disease. *Microorganisms* 07: 231.
103. Kohl KD. 2012. Diversity and function of the avian gut microbiota. *Journal of Comparative Physiology B* 182(5): 591-602.
104. Koenen ME, Boonstra-Blom AG, Jeurissen SH. 2002. Immunological differences between layer-and broiler-type chickens. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 89(1-2): 47-56.
105. Kogut, MH, Lee A, Santin E. 2020. Microbiome and pathogen interaction with the immune system. *Poultry science* 99(4): 1906-1913.
106. Kollarcikova M, Kubasova T, Karasova D, Crhanova M, Cejkova D, Sisak F, Rychlik I. 2019. Use of 16S rRNA gene sequencing for prediction of new opportunistic pathogens in chicken ileal and cecal microbiota. *Poultry science* 98: 2347-2353.
107. Kollarcikova M, Faldynova M, Matiasovicova J, Jahodarova, E, Kubasova T, Seidlerova Z, Babak V, Videnska P, Cizek A, Rychlik I. (2020). Different Bacteroides species colonise human and chicken intestinal tract. *Microorganisms*, 8:1483.
108. Konishi H, Fujiya M, Kohgo Y. 2015. Host–microbe interactions via membrane transport systems. *Environmental microbiology* 17(4): 931-937.
109. Koutsos EA, Arias VJ. 2006. Intestinal ecology: Interactions among the gastrointestinal tract, nutrition, and the microflora. *Journal of Applied Poultry Research* 15(1): 161-173.
110. Krug SM, Schulzke JD, Fromm M. 2014. Tight junction, selective permeability, and related diseases. En: *Seminars in cell & developmental biology*. Germany: Academic Press.
111. Kwon Y.H., Wang H., Denou E., Ghia J.E., Rossi L. y Fontes M.E. 2019. Modulation of gut microbiota composition by serotonin signaling influences intestinal immune response and susceptibility to colitis. *Cell and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 07: 709-728.
112. Kubasova T, Kollarcikova M, Crhanova M, Karasova D, Cejkova D, Sebkova A, Matiasovicova J, Faldynova M, Pokoma A, Cizek A, Rychlik, I. 2019. Contact with adult hen affects development of caecal microbiota in newly hatched chicks. *PLoS One* 14(3): e0212446.
113. Lachica M, Saro C, Mateos I, Gómez-García M, Ranilla MJ, Fernández-Fígares I. 2021. Betaine increases net portal absorption of volatile fatty acids in Iberian pigs. *Animal* 15: 100197
114. Lakhdari O, Tap J, Crespel F, Le Roux K, de Wouters T, Cultrone A, Nepelska M, Lefèvre F, Doré J, Blottiere HM. 2011. Identification of NF- κ B modulation capabilities within human intestinal commensal bacteria. *Journal of biomedicine and biotechnology* [Internet], [14 junio 2011]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2011/282356>.

115. Lan J, Chen G, Cao G, Tang J, Li Q, Zhang B, Yang C. 2021. Effects of α -glyceryl monolaurate on growth, immune function, volatile fatty acids, and gut microbiota in broiler chickens. *Poultry Science* 100: 100875.
116. Latorre R., Sternini C., De Giorgio R. y Greenwood-Van Meerveld B. 2016. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterology and Motility* 28: 620-630.
117. Laukoetter M., Nava P., Lee W. 2007). JAM-A regulates permeability and inflammation in the intestine in vivo. *Journal Experimental Medicine* 204: 3067-3076.
118. Lee KW, Lillehoj HS, Lee SH, Jang SI, Ritter GD, Bautista DA, Lillehoj EP. 2011. Impact of fresh or used litter on the posthatch immune system of commercial broilers. *Avian Diseases*, 55(4): 539-544.
119. Lee SH. 2015. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intestinal research* 13(1): 11.
120. Lee S, La TM, Lee HJ, Choi IS, Song CS, Park SY, Lee JB, Lee SW. 2019. Characterization of microbial communities in the chicken oviduct and the origin of chicken embryo gut microbiota. *Scientific reports* 9(1): 1-11.
121. Lefrançois L, Lycke N. 1996. Isolation of mouse small intestinal intraepithelial lymphocytes, Peyer's patch, and lamina propria cells. *Current protocols in immunology* 17(1): 3-19.
122. Levy M, Thaïss CA, Elinav E. 2016. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system. *Genes & development* 30(14): 1589-1597.
123. Li S, He Y, Mann DA, Deng X. 2021. Global spread of *Salmonella* Enteritidis via centralized sourcing and international trade of poultry breeding stocks. *Nature communications* 12(1): 1-12.
124. Liao X, Shao Y, Sun G, Yang Y, Zhang L, Guo Y, Luo X, Lu L. 2020. The relationship among gut microbiota, short-chain fatty acids, and intestinal morphology of growing and healthy broilers. *Poultry science* 99: 5883-5895.
125. Lilburn MS, Loeffler S. 2015. Early intestinal growth and development in poultry. *Poultry Science* 94(7): 1569-1576.
126. Liu Y, Nusrat A. y Schnell F. 2000. Human junction adhesion molecules tight junction resealing in epithelial. *The Journal of Cell Science* 113: 2363-2374.
127. Louis P, Young P, Holtrop G, Flint HJ. 2010. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene. *Environmental microbiology* 12(2): 304-314.
128. Lumpkins BS. 2007. Evaluation of intestinal development and the bacterial community in the gastrointestinal tract of poultry. Tesis doctoral. Athens: Universidad de Florida. 170p.

129. Martínez I, Perdicaro DJ, Brown AW, Hammons S, Carden TJ, Carr TP, Eskridge K, Walter J. 2013. Diet-induced alterations of host cholesterol metabolism are likely to affect the gut microbiota composition in hamsters. *Applied and environmental microbiology* 79(2): 516-524.
130. Macfarlane GT, Macfarlane S. 1997. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 32(222): 3-9.
131. McGuckin, MA Lindén, SK Sutton P, Florin TH. 2011. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nature Reviews Microbiology* 9(4): 265-278.
132. McLoughlin RF, Berthon BS, Jensen ME, Baines KJ, Wood LG. 2017. Short-chain fatty acids, prebiotics, synbiotics, and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition* 106(3): 930-945.
133. Mcpherson AJ, Uhr T. 2004. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 303(5664): 1662-1665.
134. Manafi M, Hedayati M, Pirany N, Omede AA. 2019. Comparison of performance and feed digestibility of the non-antibiotic feed supplement (Novacid) and an antibiotic growth promoter in broiler chickens. *Poultry science* 98(2): 904-911.
135. Meoli L, Günzel D. 2020. Channel functions of claudins in the organization of biological systems. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1862(9): 183344.
136. Mescher A. 2013. Junqueira's Basic Histology. 13th ed. EE.UU.: McGraw-Hill. 480p.
137. Metzler B. U, Magowan E, Hollmann M, Ball MEE, Molnár A, Witter K, Ertl R, Hawken RJ, Lawlor PG, O'Connell NE, Aschenbach J, Zebeli Q. 2018. Differences in intestinal size, structure, and function contributing to feed efficiency in broiler chickens reared at geographically distant locations. *Poultry science* 97(2): 578-591.
138. MIDAGRI. Ministerio de Desarrollo Agrario y Riego. 2020. Producción Ganadera y Avícola. Lima: MIDAGRI. Anuario Estadístico. 156p.
139. Miller MB, Bassler BL. 2001. Quorum sensing in bacteria. *Annual Reviews in Microbiology* 55(1): 165-199.
140. Moore JH, Pinheiro CC, Zaenker EI, Bolick DT, Kolling GL, van Opstal E, Warren CA. 2015. Defined nutrient diets alter susceptibility to *Clostridium difficile* associated disease in a murine model. *PLoS One* 10: 1-16.
141. Morishita T, Deguchi Y, Yajima M, Sakurai T, Yura T. 1981. Multiple nutritional requirements of lactobacilli: genetic lesions affecting amino acid biosynthetic pathways. *Journal of Bacteriology* 148(1): 64-71.
142. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, Holst JJ, Langhans W, Meier JJ, Nauck MA, Perez-Tilve D, Pocai A,

- Reimann F, Sandoval DA, Schwartz TW, Seeley RJ, Stemmer K, Tang-Christensen M, Woods SC, DiMarchi RD, Tschöp MH. 2019. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 30: 72-130.
143. Mwangi WN, Beal RK, Powers C, Wu X, Humphrey T, Watson M, Bailey M, Friedman A, Smith AL. 2010. Regional and global changes in TCR $\alpha\beta$ T cell repertoires in the gut are dependent upon the complexity of the enteric microflora. *Developmental & Comparative Immunology* 34(4): 406-417.
144. Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, Young AN, Hobert ME, Karmali V, Rao A, Madara JL. 2000. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I κ B- α ubiquitination. *Science*, 289(5484), 1560-1563.
145. Niewold TA. 2007. The nonantibiotic anti-inflammatory effect of antimicrobial growth promoters, the real mode of action? A hypothesis. *Poultry science* 86(4): 605-609.
146. Nitisinprasert S, Nilphai V, Bunyun P, Sukyai P, Doi K, Sonomoto K. 2000. Screening and identification of effective thermotolerant lactic acid bacteria producing antimicrobial activity against *Escherichia coli* and *Salmonella* sp. resistant to antibiotics. *Agriculture and Natural Resources* 34(3): 387-400.
147. Nobakht A, Tabatbaei S, Khodaei S. 2011. Effects of different sources and levels of vegetable oils on performance, carcass traits and accumulation of vitamin E in breast meat of broilers. *Current Research. J. Biol. Sci*, 3(6), 601-605.
148. Noah TK, Donahue B, Shroyer NF. 2011. Intestinal development and differentiation. *Experimental cell research*, 317(19): 2702-2710.
149. Nosrati M, Javandel F, Camacho LM, Khusro A, Cipriano M, Seidavi A, Salem ZM. 2017. The effects of antibiotic, probiotic, organic acid, vitamin C, and *Echinacea purpurea* extract on performance, carcass characteristics, blood chemistry, microbiota, and immunity of broiler chickens. *Journal of Applied Poultry Research* 26(2): 295-306.
150. Nusrat A, Turner JR, Madara JL. 2000. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions. IV. Regulation of tight junctions by extracellular stimuli: nutrients, cytokines, and immune cells. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 279(5): G851-7.
151. [OCDE-FAO] Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos-Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. 2017. *Perspectivas agrícolas 2017-2026*. París: Serie de informes técnicos. 25p.
152. Ocejo M, Oporto B, Hurtado A. 2019. 16S rRNA amplicon sequencing characterization of caecal microbiome composition of broilers and free-range slow-growing chickens throughout their productive lifespan. *Scientific reports* 9(1): 1-14.

153. Pajarillo EA, Lee E, Kang DK. 2021. Trace metals and animal health: Interplay of the gut microbiota with iron, manganese, zinc, and copper. *Animal Nutrition*.
154. Pal M. 2017. The role of minerals and vitamins in poultry production. *Agriculture world* 3: 68-71.
155. Pan D. y Yu H. 2014. Intestinal microbiome of poultry and its interaction with host and diet. *Gut Microbes* 5: 108-119.
156. Paone P, Cani PD. 2020. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut* 69(12): 2232-2243.
157. Paradis T, Bègue H, Basmaciyan L, Dalle F, Bon F. 2021. Tight junctions as a key for pathogens invasion in intestinal epithelial cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5): 2506.
158. Pérez JA, Castro A, Rolo C, Torres A, Dorta-Guerra R, Acosta NG, Rodríguez C. 2021. Fatty acid profiles and omega-3 LC-PUFA biosynthesis capacity of three dual purpose chicken breeds. *Journal of Food Composition and Analysis* 102: 104005.
159. Phear EA, Ruebner B. 1956. The in vitro production of ammonium and amines by intestinal bacteria in relation to nitrogen toxicity as a factor in hepatic coma. *British journal of experimental pathology* 37(3): 253.
160. Poorghasemi M, Seidavi A, Qotbi A A, Laudadio, V, Tufarelli V. 2013. Influence of dietary fat source on growth performance responses and carcass traits of broiler chicks. *Asian-Australasian journal of animal sciences* 26(5): 705.
161. Projan SJ, Skrobot S, Schlievert PM, Vandenesch F, Novick RP. 1994. Glycerol monolaurate inhibits the production of beta-lactamase, toxic shock toxin-1, and other staphylococcal exoproteins by interfering with signal transduction. *Journal of bacteriology* 176(14): 4204-4209.
162. Proszkowiec-Weglarz M, Miska KB, Schreier LL, Grim CJ, Jarvis KG, Shao J, Vaessen S, Sygall R, Jenkins MC, Kahl S, Russell B. 2020. Research Note: Effect of butyric acid glycerol esters on ileal and cecal mucosal and luminal microbiota in chickens challenged with *Eimeria maxima*. *Poultry Science* 99: 5143-5148.
163. Qaisrani SN, Van Krimpen MM, Kwakkel RP, Verstegen WA, Hendriks WH. 2015. Diet structure, butyric acid, and fermentable carbohydrates influence growth performance, gut morphology, and cecal fermentation characteristics in broilers. *Poultry science* 94(9): 2152-2164.
164. Ramos HC, Rumbo M, Sirard JC. 2004. Bacterial flagellins: mediators of pathogenicity and host immune responses in mucosa. *Trends in microbiology* 12(11): 509-517.
165. Rehfeld J.F. 2004. A centenary of gastrointestinal endocrinology. *Hormone and Metabolic Research* 36: 735-741.

166. Rehman H, Rosenkranz C, Böhm J, Zentek J. 2007. Dietary inulin affects the morphology but not the sodium-dependent glucose and glutamine transport in the jejunum of broilers. *Poultry Science* 86(1): 118-122.
167. Ricke SC, Lee SI, Kim SA, Park SH, Shi Z. 2020. Prebiotics and the poultry gastrointestinal tract microbiome. *Poultry science* 99(2): 670-677.
168. Robinson CM, Pfeiffer JK. 2014. Viruses and the microbiota. *Annual review of virology* 1: 55-69.
169. Roda G, Sartini A, Zambon E, Calafiore A, Marocchi M, Caponi A, Belluzzi A, Roda E. 2010. Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology: WJG* 16(34): 4264.
170. Rodgers NJ, Swick RA, Geier MS, Moore RJ, Choct M, Wu SB. 2015. A multifactorial analysis of the extent to which *Eimeria* and fishmeal predispose broiler chickens to necrotic enteritis. *Avian Diseases* 59(1): 38-45.
171. Rodrigues DR, Wilson KM, Trombetta M, Briggs WN, Duff AF, Chasser KM, Bottje WG, Bielke L. 2020. A proteomic view of the cross-talk between early intestinal microbiota and poultry immune system. *Frontiers in physiology* 11: 20.
172. Rojanapo W, Lamb AJ, Olson JA. 1980. The prevalence, metabolism and migration of goblet cells in rat intestine following the induction of rapid, synchronous vitamin A deficiency. *The Journal of nutrition* 110(1): 178-188.
173. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, Tuohy K. 2018. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition* 57: 1-24.
174. Ruas-Madiedo P, Abraham A, Mozzi F, de Los Reyes-Gavilán CG. 2008. Functionality of exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria. *Molecular aspects of lactic acid bacteria for traditional and new applications* 165: 137-166.
175. Rubio LA, Peinado MJ, Ruiz R, Suárez-Pereira E, Ortiz Mellet C, García Fernández JM. 2015. Correlations between changes in intestinal microbiota composition and performance parameters in broiler chickens. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 99(3), 418-423.
176. Rubio LA. 2019. Possibilities of early life programming in broiler chickens via intestinal microbiota modulation. *Poultry science* 98(2): 695-706.
177. Ruiz BM, Reyes K, Zavala M, Hernández LA, Solano M, Villanueva JF. 2018. Homeostasis intestinal: colaboración del sistema inmune con la microbiota. *Revista Medica MD* 9(4): 337-340.
178. Rychlik I. 2020. Composition and function of chicken gut microbiota. *Animals* 10: 103.

179. Salvo E., Alonso C., Pardo C., Casado M. y Vicario M. 2015. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 107: 686-696.
180. Sadée W, Drübbisch V, Amidon GL. 1995. Biology of membrane transport proteins. *Pharmaceutical research* 12(12): 1823-1837.
181. Schneitz C, Koivunen E, Tuunainen P, Valaja J. 2016. The effects of a competitive exclusion product and two probiotics on *Salmonella* colonization and nutrient digestibility in broiler chickens. *Journal of Applied Poultry Research* 25(3): 396-406
182. Schokker D, Jansman AJ, Veninga G, de Bruin N, Vastenhouw SA, de Bree FM, Bossers A, Rebel MJ, Smits MA. 2017. Perturbation of microbiota in one-day old broiler chickens with antibiotic for 24 hours negatively affects intestinal immune development. *BMC genomics*, 18(1): 1-14.
183. Schulzke J. y Fromm M. 2009. Tight junctions: Molecular structure meets function. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1165: 1-6.
184. Schwartz B, Vetvicka V. 2021. β -glucans as Effective Antibiotic Alternatives in Poultry. *Molecules* 26(12): 3560.
185. Sekirov I, Russell SL, Antunes CM, Finlay BB. 2010. Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*
186. Shabat KB, Sasson G, Doron-Faigenboim A, Durman T, Yaacoby S, Miller EB, White BA, Shterzer N, Mizrahi I. 2016. Specific microbiome-dependent mechanisms underlie the energy harvest efficiency of ruminants. *The ISME journal* 10(12): 2958-2972.
187. Shanahan F. 2002. The host–microbe interface within the gut. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 16(6): 915-931.
188. Shang Y., Kumar S., Oakley B. y Kim K.W. 2018. Chicken gut microbiota: Importance and detection technology. *Frontiers in Veterinary Science* 5: 254.
189. Shapiro H, Thaiss CA, Levy M, Elinav E. 2014. The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. *Current opinion in immunology* 30: 54-62.
190. Shimizu M, Watanabe Y, Isobe N, Yoshimura Y. 2008. Expression of avian β -defensin 3, an antimicrobial peptide, by sperm in the male reproductive organs and oviduct in chickens: an immunohistochemical study. *Poultry science* 87(12): 2653-2659.
191. Shojadoost B, Yitbarek A, Alizadeh M, Kulkarni RR, Astill J, Boodhoob N, Sharif S. 2021. Centennial Review: Effects of vitamins A, D, E, and C on the chicken immune system. *Poultry Science* 100(4)
192. Sicard JF, Le Bihan G, Vogeleer P, Jacques M, Harel J. 2017. Interactions of intestinal bacteria with components of the intestinal mucus. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 7: 387.

193. Simopoulos AP. 2011. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Molecular neurobiology* 44(2): 203-215.
194. Simopoulos AP. 2016. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*, 8(3): 128.
195. Smirnova MG, Guo L, Birchall JP, Pearson JP. 2003. LPS up-regulates mucin and cytokine mRNA expression and stimulates mucin and cytokine secretion in goblet cells. *Cellular immunology* 221(1): 42-49.
196. Smith AL, Powers C, Beal RK. 2014. The avian enteric immune system in health and disease. 2nd ed. Oxford: Academic Press. 227-250p
197. Soderholm A. y Pedicord V. 2019. Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. *The Journal of Immunology Research* 158: 267-280.
198. Soler JJ, Martín-Vivaldi M, Peralta-Sánchez JM, Ruiz-Rodríguez M. 2010. Antibiotic-producing bacteria as a possible defence of birds against pathogenic microorganisms. *The Open Ornithology Journal*, 3(1): 93-100.
199. Soler L, Miller I, Hummel K, Fazeli E, Jessen F, Escribano D, Niewold T. 2016. Growth promotion in pigs by oxytetracycline coincides with down regulation of serum inflammatory parameters and of hibernation-associated protein HP-27. *Electrophoresis* 37(10): 1277-1286.
200. Stanley D, Geier MS, Denman SE, Haring VR, Crowley TM, Hughes RJ, Moore RJ. 2013. Identification of chicken intestinal microbiota correlated with the efficiency of energy extraction from feed. *Veterinary microbiology* 164(1-2): 85-92.
201. Stanley D, Hughes RJ, Moore RJ. 2014. Microbiota of the chicken gastrointestinal tract: influence on health, productivity and disease. *Applied microbiology and biotechnology* 98(10): 4301-4310.
202. Stanley D, Geier MS, Chen H, Hughes RJ, Moore RJ. 2015. Comparison of fecal and cecal microbiotas reveals qualitative similarities but quantitative differences. *BMC microbiology* 15: 1-11.
203. Stevens C.E. y Humes I.D. 2004. Comparative physiology of the vertebrate digestive system. 2nd ed. Sydney: Cambridge University. 420p.
204. Sun CM, Hall JA, Blank RB, Bouladoux N, Oukka M, Mora JR, Belkaid Y. 2007. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *The Journal of experimental medicine* 204(8):1775-1785.
205. Suzuki T. 2013. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cellular and molecular life sciences* 70(4): 631-659.
206. Suzuki T. 2020. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Animal Science Journal* 91(1): e13357.

207. Tarabova L, Makova Z, Piesova E, Szaboova R, Faixova Z. 2016. Intestinal mucus layer and mucins (a review). *Folia Veterinaria* 60(1): 21-25
208. Tellez G, Higgins SE, Donoghue AM, Hargis BM. 2006. Digestive physiology and the role of microorganisms. *Journal of Applied Poultry Research* 15: 136-144.
209. Teng PY, Kim WK. 2018. Roles of prebiotics in intestinal ecosystem of broilers. *Frontiers in Veterinary Science* 5: 245.
210. Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. 2008. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annual Review of Physiology* 70: 459-486.
211. Torok VA, Hughes RJ, Ophel-Keller K, Ali M, MacAlpine R. 2009. Influence of different litter materials on cecal microbiota colonization in broiler chickens. *Poultry science* 88(12): 2474-2481.
212. Torok VA, Hughes RJ, Mikkelsen LL, Perez-Maldonado R, Balding K, MacAlpine R, Percy NJ, Ophel-Keller K. 2011. Identification and characterization of potential performance-related gut microbiotas in broiler chickens across various feeding trials. *Applied and environmental microbiology* 77(17): 5868-5878.
213. Turk D.E. 1982. The anatomy of the avian digestive tracts as related to feed utilization. *Poultry Science* 61: 1225-1244.
214. Turner JR. 2009. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature reviews immunology* 9(11): 799-809.
215. Uhlig F, Grundy L, Garcia-Caraballo S, Brierley SM, Foster SJ, Grundy D. 2020. Identification of a quorum sensing-dependent communication pathway mediating bacteria-gut-brain cross talk. *Iscience* 23(11): 101695.
216. Uni Z., Platin R. y Sklan D. 1998. Cell proliferation in chicken intestinal epithelium occurs both in the crypt and along the villus. *Journal of Comparative Pathology* 168: 241-247.
217. Uni Z, Noy Y, Sklan D. 1999. Posthatch development of small intestinal function in the poult. *Poultry Science* 78(2): 215-222.
218. Uni Z, Zaiger G, Gal-Garber O, Pines M, Rozenboim I, Reifen R. 2000. Vitamin A deficiency interferes with proliferation and maturation of cells in the chicken small intestine. *British Poultry Science* 41(4): 410-415.
219. Van der Flier LG, Clevers H. 2009. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annual review of physiology* 71: 241-260.
220. Van Es J.H. y Clevers H. 2014. Paneth Cells. *Current Biology* 24: 547-548.
221. Varndell IM, Lloyd RV, Wilson BS, Polak JM. 1985. Ultrastructural localization of chromogranin: a potential marker for the electron microscopical recognition of endocrine cell secretory granules. *The Histochemical Journal* 17(9): 981-992.

222. Vispo, C, Karasov WH. 1997. The interaction of avian gut microbes and their host: an elusive symbiosis. *Gastrointestinal microbiology* 1: 116-155.
223. Von Mering C, Hugenholtz P, Raes J, Tringe SG, Doerks T, Jensen LJ, Ward N, Bork P. 2007. Quantitative phylogenetic assessment of microbial communities in diverse environments. *science* 315(5815): 1126-1130.
224. Walters M, Sperandio V. 2006. Quorum sensing in *Escherichia coli* and *Salmonella*. *International Journal of Medical Microbiology* 296(2-3): 125-131.
225. Wang J, Clark DL, Jacobi SK, Velleman SG. 2021. Supplementation of vitamin E and omega-3 fatty acids during the early posthatch period on intestinal morphology and gene expression differentiation in broilers. *Poultry Science* 100(3): 100954.
226. Wang Z, Chai W, Burwinkel M, Twardziok S, Wrede P, Palissa C, Esch B, Schmidt F. 2013. Inhibitory influence of *Enterococcus faecium* on the propagation of swine influenza A virus in vitro. *PloS one* 8(1): e53043.
227. Wei S, Morrison M, Yu Z. 2013. Bacterial census of poultry intestinal microbiome. *Poultry science*, 92: 671-683.
228. Wigley P. 2013. Immunity to bacterial infection in the chicken. *Developmental & Comparative Immunology* 41(3): 413-417.
229. Wilmore, JR, Gaudette BT, Atria DG, Hashemi T, Jones DD, Gardner CA, Cole SD, Mistic AM Beinting DP Allman, D. 2018. Commensal microbes induce serum IgA responses that protect against polymicrobial sepsis. *Cell host & microbe* 23: 302-311.
230. Whittaker L, Niu N, Temann UA, Stoddard A, Flavell RA, Ray A, Homer RJ, Cohn L. 2002. Interleukin-13 mediates a fundamental pathway for airway epithelial mucus induced by CD4 T cells and interleukin-9. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 27(5): 593-602.
231. Wlodarska M, Willing B, Keeney KM, Menendez A, Bergstrom KS, Gill N, Russell S, Vallance B, Finlay, B. B. 2011. Antibiotic treatment alters the colonic mucus layer and predisposes the host to exacerbated *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Infection and immunity* 79(4): 1536-1545.
232. Wu S, Liu Y, Duan Y, Wang F, Guo F, Yan F, Yang Xiaojun, Yang, Xin. (2018). Intestinal toxicity of deoxynivalenol is limited by supplementation with *Lactobacillus plantarum* JM113 and consequentially altered gut microbiota in broiler chickens. *Journal of animal science and biotechnology*, 9(1), 1-13.
233. Wu XZ, Wen ZG, Hua JL. 2019. Effects of dietary inclusion of *Lactobacillus* and inulin on growth performance, gut microbiota, nutrient utilization, and immune parameters in broilers. *Poultry science* 98(10): 4656-4663.

234. Xu ZR, Hu CH, Xia MS, Zhan XA, Wang MQ. 2003. Effects of dietary fructooligosaccharide on digestive enzyme activities, intestinal microflora and morphology of male broilers. *Poultry science*, 82(6): 1030-1036.
235. Yadav S, Jha R. 2019. Strategies to modulate the intestinal microbiota and their effects on nutrient utilization, performance, and health of poultry. *Journal of animal science and biotechnology*, 10(1): 1-11.
236. Yamashiro Y. 2017. Gut microbiota in health and disease. *Annals of Nutrition and Metabolism* 71(3-4): 242-246.
237. Yan W, Sun C, Zheng J, Wen C, Ji C, Zhang D, Chen Y, Hou Z, Yang N. 2019. Efficacy of fecal sampling as a gut proxy in the study of chicken gut microbiota. *Frontiers in microbiology* 10: 2126.
238. Yang Y, Iji PA, Kocher A, Mikkelsen LL, Choct M. 2008. Effects of mannanoligosaccharide and fructooligosaccharide on the response of broilers to pathogenic *Escherichia coli* challenge. *British poultry science* 49(5): 550-559.
239. Yang X, Liang S, Guo F, Ren Z, Yang X, Long F. 2020. Gut microbiota mediates the protective role of *Lactobacillus plantarum* in ameliorating deoxynivalenol-induced apoptosis and intestinal inflammation of broiler chickens. *Poultry science* 99(5): 2395-2406.
240. Yang X, Xu X, Hu D. 2020. Succession mechanism of microbial community with high species diversity in nutrient-deficient environments with low-dose ionizing radiation. *Ecological Modelling*, 435: 109270.
241. Yang C, Zhang L, Cao G, Feng J, Yue M, Xu Y, Dai B, Han Q, Guo X. 2019. Effects of dietary supplementation with essential oils and organic acids on the growth performance, immune system, fecal volatile fatty acids, and microflora community in weaned piglets. *Journal of animal science*, 97(1): 133-143.
242. Yegani M. y Korver D.R. 2008. Factors affecting intestinal health in poultry. *Poultry Science* 87: 2052-2063.
243. Yitbarek A, Alkie T, Taha-Abdelaziz K, Astill J, Rodriguez JC, Parkinson J, Nagy E, Sharif S. 2018. Gut microbiota modulates type I interferon and antibody-mediated immune responses in chickens infected with influenza virus subtype H9N2. *Beneficial microbes* 9(3): 417-427.
244. Yu AS, Cheng MH, Angelow S, Günzel D, Kanzawa SA, Schneeberger EE, Fromm M, Coalson RD. 2009. Molecular basis for cation selectivity in claudin-2-based paracellular pores: identification of an electrostatic interaction site. *The Journal of general physiology*, 133(1): 111-127.

245. Yu L, Xie X, Jiang K, Hong Y, Zhou Z, Mi Y, Zhang C, Li, J. 2021. Paneth cells mediated the response of intestinal stem cells at the early stage of intestinal inflammation in the chicken. *Poultry Science* 100(2): 615-622.
246. Zahoor I, Ghayas A, Basheer A. 2018. Genetics and genomics of susceptibility and immune response to necrotic enteritis in chicken: a review. *Molecular biology reports* 45(1): 31-37.
247. Zhang X, Calvert RA, Sutton BJ, Doré KA. 2017. IgY: a key isotype in antibody evolution. *Biological Reviews* 92(4): 2144-2156.
248. Zhang H., Li D., Liu L., Xu L., Zhu M., He X. y Liu Y. 2019. Cellular composition and differentiation signaling in chicken small intestinal epithelium. *Animals* 09: 870.
249. Zhang Q, Eicher SD, Applegate TJ. 2015. Development of intestinal mucin 2, IgA, and polymeric Ig receptor expressions in broiler chickens and Pekin ducks. *Poultry science* 94(2): 172-180.
250. Zihni C, Mills C, Matter K, Balda MS. 2016. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nature reviews Molecular cell biology* 17(9): 564-580.
251. Zuo L, Kuo WT, Turner JR. 2020. Tight junctions as targets and effectors of mucosal immune homeostasis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology* 10(2): 327-340.