

# Alimentos funcionales

## – Su relación con la Inmunonutrición –

Gabriela Perdigón<sup>1</sup>, Alejandra de Moreno de LeBlanc<sup>1</sup>,  
Carolina Maldonado Galdeano<sup>1</sup>, Silvina Chaves<sup>1</sup>,  
Esteban Carmuega<sup>2</sup> y Ricardo Weill<sup>3</sup>

- En base al concepto de que un estilo de vida y dieta saludables contribuyen al bienestar general de las personas, es que surgen los llamados alimentos funcionales. Estos son considerados como alimentos o componentes de la dieta, que se consumen como parte de una dieta normal y que más allá de la nutrición básica aportan componentes biológicamente activos, que ofrecen beneficios para la salud y reducen el riesgo de sufrir enfermedades.
- Puede tratarse de un alimento natural, un alimento al que se ha añadido, eliminado o modificado un componente por medios biotecnológicos, un alimento en el que se ha modificado la biodisponibilidad de uno o más de sus componentes o una combinación de las anteriores.

### Dieta y alimentos funcionales

La principal función de la dieta es aportar los nutrientes necesarios para satisfacer las necesidades nutricionales de las personas. Desde el punto de vista general el alimento se relaciona con la salud a través de los siguientes eventos: disponibilidad de alimentos, ingesta de nutrientes, estado nutricional, vulnerabilidad a las enfermedades, expresión clínica de las enfermedades y sus consecuencias.

Entre los alimentos funcionales, se destacan aquellos que contienen determinados minerales, vitaminas, ácidos grasos o fibra alimenticia, los alimentos que han sido adicionados de sustancias biológicamente activas como los fitoquímicos u otros antioxidantes, y los probióticos que tienen cultivos vivos de microorganismos beneficiosos.

Existen muchos componentes de alimentos para los que se ha demostrado su efecto benéfico sobre determinadas funciones del organismo. De este modo la importancia de la industria alimentaria en la salud pública ha crecido con el fin de proporcionar una alimentación equilibrada (a través de la adición de ingredientes como fibra, calcio, bacterias, oligosacáridos y ácidos grasos insaturados).

Se podría entonces definir al **alimento funcional** como “todo aquel alimento semejante en apariencia física al alimento convencional, consumido como parte de la dieta diaria, pero capaz de producir demostrados efectos metabólicos o fisiológicos, útiles en el mantenimiento de una buena salud física reduciendo el riesgo de enfermedades además de mantener sus funciones nutricionales básicas”. No existe en la actualidad consenso a

nivel mundial para definir a los alimentos funcionales.<sup>(1,2)</sup>

La definición de alimento funcional como aquel alimento que mejora el estado de salud mediante un beneficio funcional adicional específico, puede llevarnos a cometer el error de incluir en esta definición también a otros alimentos como los dietéticos o los enriquecidos.

El término **alimento dietético** se refiere a “alimentos envasados preparados especialmente y que están modificados en su composición original y/o en sus características físicas, químicas, biológicas o de otra índole, resultantes de un proceso de fabricación o de la adición, sustracción o sustitución de determinadas sustancias componentes”. Estos alimentos están destinados a satisfacer necesidades particulares de nutrición y alimentación de determinados grupos poblacionales (Ej. lactantes y niños de corta edad, celíacos, hipertensos, deportistas que requieren suplementos dietarios especiales).<sup>(3)</sup> En cuanto a los **alimentos enriquecidos** son “alimentos a los que se han adicionado nutrientes esenciales con el objeto de resolver deficiencias de la alimentación que se traducen en fenómenos de carencia colectiva”. Ejemplo de estos alimentos son la sal de mesa enriquecida con yodo, las harinas enriquecidas con hierro y ácido fólico, entre otros.<sup>(4)</sup> Los alimentos funcionales en cambio, se hallan dirigidos a la población en general.

<sup>1</sup> Centro de Referencias para Lactobacilos UNT Chacabuco 145 4000 Tucumán Argentina

<sup>2</sup> Nutritia Argentina

<sup>3</sup> Danone-Argentina  
perdigon@cerela.org.ar

### Prebióticos y probióticos

Entre la gran variedad de alimentos funcionales se destacan no solamente los que contienen minerales, vitaminas, ácidos grasos o fitonutrientes sino también los **prebióticos y probióticos**.

El hombre desde siempre ha consumido productos fermentados para transformar materias primas perecederas en alimentos con un gusto satisfactorio, microbiológicamente estables, y con un elevado valor nutricional (vino, cerveza, quesos, yogur). Todo este proceso de fermentación es llevado a cabo por bacterias en general productoras de ácido láctico, muchas de las cuales tienen la capacidad de sobrevivir a través del tracto gastrointestinal logrando así ejercer su efecto benéfico a ese nivel. Así se puede definir a los **prebióticos** como “microorganismos vivos que en concentraciones óptimas, ejercen un efecto benéfico en la salud del huésped”. La mayoría de los probióticos se hallan dentro del grupo de los microorganismos conocidos como bacterias lácticas y se consumen normalmente en forma de yogur y leches fermentadas.

Por otro lado, el término **prebiótico** hace referencia a un ingrediente alimentario que no se digiere y afecta selectivamente al huésped promoviendo de forma selectiva el crecimiento y/o actividad de una o un número limitado de microorganismos en el colon, es decir, se trata de influir positivamente en la microbiota intestinal mediante la dieta, mejorando la salud del huésped.<sup>(5)</sup>

El efecto principal de los prebióticos es el de estimular el desarrollo de la microbiota benéfica como la flora bifida; lo que va a permitir una mejor absorción de los oligoelementos y de las vitaminas, cumpliendo un papel esencial en la defensa del huésped, favoreciendo el efecto barrera y con ello la prevención contra las enfermedades intestinales.

### Inmunonutrición

Dentro de este contexto debe entenderse a la Inmunonutrición como un área actual de estudio con importancia en salud pública debido a que los alimentos contribuyen a mejorar el ecosistema intestinal

influyendo tanto la microbiota como el sistema inmune asociado a mucosa intestinal.

En relación al Sistema Inmune Mucoso, un alimento funcional podría funcionar como paliativo o preventivo de algunas enfermedades de variadas etiologías como el cáncer, las enfermedades inflamatorias intestinales y las infecciones, en las que la dieta puede estar implicada en su desarrollo. En este sentido, la inclusión en la dieta diaria de los alimentos funcionales, puede tener un efecto importante reforzando el Sistema Inmune Mucoso intestinal y de ese modo prevenir enfermedades como las mencionadas, en las que la participación del Sistema Inmune es innegable.

Dentro del grupo de alimentos funcionales, como se expresó anteriormente, se encuentran las leches fermentadas y se destaca de manera especial el yogur. Este producto, se obtiene al fermentar la leche por acción de bacterias: *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii sbsp. bulgaricus*, pudiendo además estar adicionado a no de otras bacterias reconocidas como probióticas. Estas bacterias probióticas, ingeridas con los productos fermentados han alcanzado gran importancia por sus efectos benéficos ya que se mantienen activas en el intestino aún cuando no lo colonizan y pueden ejercer importantes efectos fisiológicos, entre los que se destaca: la atenuación de la intolerancia a la lactosa, efectos preventivos y terapéuticos contra la diarrea, estreñimiento y tiempo de tránsito intestinal, efecto sobre el sistema inmune,<sup>(6,7)</sup> reducción del colesterol plasmático,<sup>(8)</sup> prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales y mediante su efecto sobre la microbiota intestinal podrían evitar la mutagénesis y carcinogénesis,<sup>(9)</sup> reduciendo el nivel de enzimas procarcinogénicas lo que se traduce en prevención de cáncer intestinal.<sup>(10)</sup>

Un alimento funcional probiótico para ejercer su efecto benéfico debe poseer microorganismos viables con las siguientes características:

- ser capaces de resistir a la acidez del estómago,
- estar presentes en dicho alimento en cantidad alta para evitar ser eliminadas por el peristaltismo intestinal,

**ACTIREGULARIS®**

**ACTIVIA**

Ayuda a regularizar el tránsito intestinal y reduce la hinchazón abdominal.

**2 nuevos estudios muestran que el consumo de Activia se asoció con:**

- Mejoría del malestar
- Disminución de la sensación de hinchazón
- Reducción objetiva de la distensión abdominal
- Mejoría de la sintomatología de Síndrome de Intestino Irritable

UNICO CIENTÍFICAMENTE COMPROBADO

0800 8003

DANONE

www.danone.com.ar

1 Guyonnet D, Chassany D, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Meier C and Matuschansky C. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium Animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2007; 26 (3): 473-486.

2 Agawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Gaspil Feuilletat N, Schlumberger A, Jakob S, Whorwell PJ. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium Lactis DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2008; 29: 104-114.

- ser capaces de permanecer viables durante el periodo de estante del producto.

Está comprobado científicamente que la ingesta de alimentos funcionales probióticos puede tener efecto en los tres niveles de defensa intestinal: microbiota intestinal, epitelio intestinal y células productoras de mucus, y células inmunes asociadas a la mucosa. Por lo cual, los microorganismos presentes en el alimento funcional deben además de mantenerse viables:

- adherirse al epitelio intestinal,
- contactar y enviar señales a las células inmunes asociadas.

Los estudios previos hacen que el área del conocimiento sobre Inmunonutrición se encuentre en un desarrollo destacable, incluyendo tópicos que van más allá de la Nutrición y activación inmune, como lo es el estudio de la compleja red de señales que los alimentos inducen para activar genes, que le permiten a las células tanto procariotas (bacterias de la microbiota) como eucariotas (células que conforman el tejido) sintetizar aquello que resulta benéfico. Estos conceptos han abierto un extenso campo de estudio como es la Nutrigenómica y que aportará las bases científicas para el desarrollo de nuevos alimentos funcionales.

### Bacterias probióticas

#### *L. casei* DN 114-001 y *L. casei* CRL 431

El ecosistema intestinal es una compleja red de señales entre células eucariotas (célula epitelial intestinal) y procariotas (bacterias de la microbiota intestinal). La microbiota es responsable de mantener las señales indispensables que llevan a la maduración y activación de las células inmunes asociadas a intestino manteniendo la homeostasis intestinal. También la microbiota intestinal es importante para mantener la tolerancia oral a antígenos alimentarios. Ambos procesos: activación inmune y tolerancia son ejercidos fundamentalmente por bacterias benéficas como lactobacilos y bifidobacterias involucradas en la inducción de respuesta y las enterobacterias con el proceso de tolerancia oral.

Si bien los lactobacilos de la microbiota pueden mantener una activación inmune fisiológica, existen lactobacilos probióticos como el *L. casei* DN 114-001 y *L. casei* CRL 431 con capacidad de interaccionar con la célula epitelial intestinal y enviar señales de mayor intensidad, dada su capacidad de adherirse al epitelio.

La célula epitelial activada como consecuencia de esta interacción produce moléculas biológicamente activas (citoquinas) que son los verdaderos mensajeros biológicos de la inmunidad que a su vez activan a las células inmunes asociadas a intestino ya sea para inducir la expansión clonal de los linfocitos B (LB) o para producir un mayor número de citoquinas por otras células inmunes, (linfocitos T, macrófagos y células dendríticas) sin alterar la homeostasis intestinal. Es decir que no afecta la

microbiota normal y no induce modificaciones estructurales en las vellosidades intestinales.

El efecto probiótico característico de algunos lactobacilos como *L. casei* DN114-001 y *L. casei* CRL 431 no requiere una microbiota intacta para influenciar la inmunidad de mucosa intestinal, ya que hemos demostrado su efectividad en un modelo experimental de sub-nutrición, donde como se sabe, existe una gran alteración de la microbiota intestinal. La capacidad inmune de las bacterias probióticas, está íntimamente relacionada con la posibilidad de estas bacterias exógenas, de interaccionar con las células epiteliales e inmunes del intestino delgado, en el sitio efector e inductor de la respuesta inmune de mucosas.

La activación inmune en mucosa intestinal inducida por *L. casei* CRL 431 y una leche fermentada probiótica conteniendo *L. casei* DN114-001 y los mecanismos por los cuales ejerce su efecto, ha sido medida empleando ratones BALB/c convencionales que albergan en el intestino una microbiota completa, sin interferir con los microorganismos de la microbiota normal.

Estudios sobre la actividad inmune realizados con las bacterias *L. casei* CRL 431 y *L. casei* DN114-001 en intestino delgado, por ser ese sitio del intestino, el de mayor importancia para estudiar el Sistema Inmune de Mucosas (SIM) asociado a intestino, mostraron que la inmunidad innata mediada por macrófagos y células dendríticas, como así también la expansión clonal de LB IgA+ es la mayor respuesta inducida. La inmunidad adaptativa mediada por LT es ligeramente estimulada mediante el aumento de células productoras de citoquinas activadoras y reguladoras. El aumento de las barreras inespecíficas (aumento de células caliciformes productoras de mucus) también ha sido demostrado para la leche fermentada probiótica conteniendo *L. casei* DN114-001.

La interacción e internalización de *L. casei* DN114-001 y *L. casei* CRL 431 a placa de Peyer y nódulo de intestino grueso (región altamente colonizada) y el tiempo de permanencia de dicha bacteria (72 hs similar a cualquier antígeno particulado) también fue determinada.

Las bacterias probióticas capaces de influenciar el comportamiento del SIM, también tienen un efecto sobre la respuesta inmune sistémica, ya que al inducir la producción de citoquinas en las células inmunes asociadas a intestino, estas citoquinas, verdaderos mensajeros biológicos, pueden activar células inmunes a distancia como células de bazo o macrófagos peritoneales.

Hemos demostrado que una leche fermentada conteniendo *L. casei* DN114-001 y *L. casei* CRL 431 influencia al SIM e induce un aumento de células IgA+ en sitios distantes de intestino como bronquios y glándula mamaria y activa los macrófagos peritoneales aumentando su capacidad fagocítica.<sup>(11)</sup>

Otros estudios realizados en ratones BALB/c utilizando la leche fermentada que contiene *L. casei*

DN114-001 mostraron los efectos beneficiosos de su administración a las madres durante el periodo de lactancia así como a sus hijos después del destete y hasta llegar a la adultez. Este efecto estuvo relacionado con cambios beneficiosos en la microbiota intestinal de los hijos (incrementos de bifidobacterias y lactobacilos), lo que a su vez se relacionó con una modulación de la respuesta inmune intestinal, con estimulación de células IgA+, macrófagos y células

dendrítica. El aumento de las barreras inespecíficas (células caliciformes productoras de mucus) también ha sido demostrado.<sup>(12)</sup>

Evidencias científicas para esta y otras bacterias probióticas y su efecto sobre el SIM están ampliamente documentadas y son motivo de constante investigación para el empleo como terapia alternativa en diferentes patologías.

### Bibliografía

- 1- Ashwell, M. (2001). Functional Foods: a simple scheme for establishing the scientific basis for all claims. Public Health Nutrition, 4:859-863.
- 2- ILSI-Europe. (1995). "Concepts of Functional Foods."
- 3- Código Alimentario Argentino. Capítulo XVIII. Alimentos de Régimen o Dietéticos. Art. 2 Resolución Conjunta SPRI N° 94/2008 y SAGPA N° 357/2008. Sustitución el artículo 1339 del Capítulo XVII del Código Alimentario Argentino. "Alimentos dietéticos" o "Alimentos para regímenes especiales"
- 4- Código Alimentario Argentino. Capítulo XVIII. Alimentos de Régimen o Dietéticos Artículo 1369 (Res 1505, 10.08.88)
- 5- Gibson, G.R. and Roberfroid, M.B. 1995 Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr 125, 1401-1412
- 6- Maldonado Galdeano, C.M., de Moreno de LeBlanc, A., Vinderola, G., Bonet, M.E. and Perdigon, G. 2007 Proposed model: mechanisms of immunomodulation induced by probiotic bacteria. Clin Vaccine Immunol 14, 485-492.
- 7- Maldonado Galdeano, C.M. and Perdigon, G. 2006 The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. Clin Vaccine Immunol 13, 219-226.
- 8- Taranto, M.P., Medici, M., Perdigon, G., Ruiz Holgado, A.P. and Valdez, G.F. 2000 Effect of *Lactobacillus reuteri* on the prevention of hypercholesterolemia in mice. J Dairy Sci 83, 401-403.
- 9- de Moreno de LeBlanc, A., Matar, C. and Perdigon, G. 2007 The application of probiotics in cancer. Br J Nutr 98 Suppl 1, S105-110.
- 10- de Moreno de LeBlanc, A. and Perdigon, G. 2005 Reduction of beta-glucuronidase and nitroreductase activity by yoghurt in a murine colon cancer model. Biocell 29, 15-24
- 11- de Moreno de LeBlanc, A., Chaves, S., Carmuega, E., Weill, R., Antoine, J. and Perdigon, G. 2008. Effect of long-term continuous consumption of fermented milk containing probiotic bacteria on mucosal immunity and the activity of peritoneal macrophages. Immunobiology 213, 97-108
- 12- de Moreno de LeBlanc, A., Dogi, C.A., Galdeano, C.M., Carmuega, E., Weill, R. and Perdigon, G. 2008. Effect of the administration of a fermented milk containing *Lactobacillus casei* DN-114001 on intestinal microbiota and gut associated immune cells of nursing mice and after weaning until immune maturity. BMC Immunol 9, 27.



## ACTIMEL Y LAS TRES LÍNEAS DE DEFENSAS

### Efectos sobre la microbiota

Actimel modula la flora de modo favorable y restaura su equilibrio. El consumo regular de Actimel aumenta el número de bacterias probióticas en la flora intestinal. Se sabe que esto disminuye el desarrollo de un amplio espectro enteropatógeno<sup>(1)</sup>

### Efectos sobre la mucosa intestinal

Al actuar sobre distintos niveles del epitelio intestinal, Actimel mejora la calidad de la mucosa y dicho epitelio. Hay estudios en modelos animales que han demostrado su capacidad para mejorar el crecimiento<sup>(2)</sup> y diferenciación<sup>(3)</sup> (4) de células epiteliales en roedores. Así confieren una mejor protección contra bacterias dañinas<sup>(5)</sup>. Estudios *in vitro* con células humanas confirmaron el efecto benéfico sobre la permeabilidad y sobre la inhibición de la adherencia microbiana<sup>(6)</sup> (7).

### Sistema inmune intestinal (GALT\*)

En modelos animales, la colonización de la mucosa con *L.casei* DN 114 001 moduló la respuesta inflamatoria en ratas<sup>(8)</sup>, y la suplementación con Actimel resultó en una mejora de la respuesta inmune, y así una prevención de la infección por *E.coli*<sup>(9)</sup>. Estudios *ex vivo* con Actimel demostraron su capacidad para interactuar con células inmunocompetentes de la mucosa intestinal, modulando así la respuesta inmune local<sup>(10)</sup> (11), incluso contra bacterias patógenas como *Shigella*<sup>(12)</sup>.

\*Tejido Linfóide Asociado al Intestino.

**Más de 30 estudios científicos a nivel mundial avalan los beneficios de Actimel**

Actimel ayuda a reforzar las defensas naturales del organismo, para estar mejor protegido de las agresiones de todos los días. Este beneficio se logra y se mantiene consumiéndolo diariamente<sup>(13)</sup>.



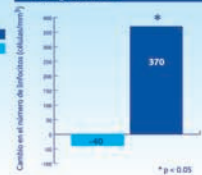
Tomá uno cada día

# Actimel ayuda a reforzar las defensas naturales del organismo

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Los efectos de Actimel sobre los parámetros inmunes en humanos.

Cambios en el recuento de glóbulos blancos a lo largo del estudio



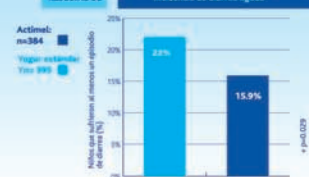
**Estrés: las situaciones estresantes podrían disminuir los marcadores biológicos de las defensas naturales.**<sup>(14)</sup> Marcos et al.

Se realizó un estudio prospectivo, monocéntrico, doble ciego, randomizado y controlado en 155 estudiantes universitarios y demostró que Actimel aumenta significativamente el número de linfocitos y células CD56 (NK-células T citotóxicas) en sujetos sometidos a estrés previo a exámenes.

### Estudios clínicos hechos en niños con diarrea aguda.

#### RESULTADOS

#### Incidencia de diarrea aguda



• Actimel podría reducir la incidencia de diarrea en niños.<sup>(15)</sup> Pedone et al.

#### Protocolo:

Se realizó un estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego y randomizado durante 4 meses en 928 niños de entre 6 y 24 meses de edad que asisten a jardines maternales con el objetivo de determinar si la suplementación con Actimel podría afectar la incidencia de diarrea aguda en comparación con el yogur estándar.

#### Conclusión:

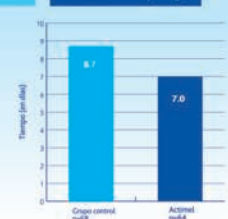
Los resultados de este estudio sugieren que Actimel tiene un beneficio adicional comparado con el yogur estándar en la prevención de la diarrea aguda. Este beneficio podría estar relacionado con su capacidad de reducción de la mutación del rotavirus.

### Estudio clínico hecho sobre el mejoramiento de la inmunidad general.

Actimel podría reducir la duración de infecciones invernales en adultos mayores.<sup>(16)</sup> Turchet et al.

#### RESULTADOS

#### Duración media de las patologías



#### Protocolo:

Se realizó un estudio randomizado y controlado para evaluar el efecto de la suplementación con Actimel durante 3 semanas sobre la incidencia y severidad de las infecciones invernales (respiratorias y gastrointestinales) en adultos mayores, que no se encontraban internados.

#### Conclusión:

La suplementación con Actimel por un período de tres semanas reduce significativamente la severidad de infecciones invernales en personas de edad avanzada, aunque no se observó ninguna reducción en la incidencia de infección.

- Rochet Y, Rogier-Guis L, Surven M, et al. Effects of orally administered Lactobacillus casei DN 114 001 on the composition or activities of the dominant faecal microbiota in healthy humans. *Br J Nutr*. 2006; 95: 421-429.
- Thomas K, Bala D, Bouley C, et al. DHE supplemented with yogurt or milk fermented by Lactobacillus casei DN 114 001 stimulates growth and brush-border enzyme activities in mouse small intestine. *Digestion*. 1998; 59: 349-359.
- Thomas K, Sengupta B, Banerjee P, et al. Modulation of proliferation, second messenger levels, and neuropeptide expression of the rat intestinal epithelial cell line IEC by fermented milk. *Journal of Dairy Science*. 1996; 79:374-383.
- Tanabe H, Shirahata Y, Thomas K, et al. Lactobacillus casei DN 114 001 induces Paneth cell secretion and is sensitive to enteric - defensins. *Gastroenterol*. 2004; 126: 4324-4336.
- Frestas M, Tena S, Thomas K, et al. (2003). Host pathogens cross talk. Indigenous bacteria and probiotics also play the game. *Biol Cell*. 95: 503-506.
- Ingravallo L, Pellegrini A, Dall'Acqua M, et al. Lactobacillus casei DN 114 001 inhibits the ability of adherent - invasive E.coli isolated from Crohn's disease patients to adhere and to invade intestinal epithelial cells. *Appl Environ Microbiol*. 2005; 71(8): 2880-7.
- Pavoni N, Freitas M, Thomas K, et al. Lactobacillus casei DN 114 001 inhibits the increase of paracellular permeability in enteropathogenic Escherichia coli infected T84 cells. *Res Microbiol*. 2005; 156 (2): 256-262.
- López M, Aragón M, Guarnier E, et al. Mucosal colonization with Lactobacillus casei mitigates barrier injury induced by exposure to trinitrobenzene sulfonic acid. *Gut*. 2005; 54:955-959.
- Maldic N, Vindenes CG, West H, et al. Effect of fermented milk containing probiotic bacteria in the prevention of an enteroviral Escherichia coli infection in mice. *J Dairy Research*. 2005; 75: 343-349.
- Bonnet M, Cavallari S, Aronico M, López M, Card M, Eglin E, Navel J, Guarnier E, Malagelada JR. Effects of nonpathogenic bacteria on cytokine secretion by human intestinal mucosa. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(4): 865-70.
- Bonnet M, Card M, Cavallari S, Aronico M, de Lara E, Eglin E, Navel J, Guarnier E, Malagelada JR. Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be downregulated *ex vivo* by probiotic bacteria. *Gut*. 2002; 51:1059-1064.
- Tan MT, Garavito S, Regueira B, et al. Anti-inflammatory effect of Lactobacillus casei on Shigella-infected human intestinal epithelial cells. *J Immunol*. 2005; 176: 1228-1235.
- de Noronha do Lobato A, Chaves S, Camargo L, Lima R, Antonio J, and Pedreira G. Effect of long-term continuous consumption of fermented milk containing probiotic bacteria on mucosal immunity and the activity of gut-associated macrophages. *Immunobiology*. 2008; 211: 87-108.
- Marcos A, Wainberg J, Noya E, et al. The effect of milk fermented by yogurt culture plus Lactobacillus casei DN 114 001 on the immune response of subjects under academic examination stress. *Eur J Nutr*. 2004; 43: 381-389.
- Pedone CA, Annunzi CC, Postone ER, et al. Multicentric study of the effect of milk fermented by Lactobacillus casei on incidence of diarrhea. *Int J Clin Pract*. 2003; 54(8):568-571.
- Turchet P, Lavizziano M, Zubovics S, Aronico M. Effect of fermented milk containing the probiotic Lactobacillus casei DN 114 001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomized, controlled pilot study. *J Nutr Health Aging*. 2002; 7(2):75-77.



www.danone.com.uy