

Efectos inmunomoduladores de los fitogénicos en pollos y cerdos

- Una revisión

CM Huang¹ y TT Lee^{1,2,*}

* Autor correspondiente: TT Lee

Tel: + 886-4-2287-0613, Fax: + 886-4-2286-0265,

Correo electrónico: tlee@dragon.nchu.edu.tw

¹ Departamento de Ciencia Animal, Universidad Nacional Chung Hsing,
Taichung 402, Taiwán
² El IIEGG y el Centro de Biotecnología Animal, Universidad Nacional
Chung Hsing, Taichung 402, Taiwán

ORCID

CM Huang

<https://orcid.org/0000-0001-7692-5542>

TT Lee

<https://orcid.org/0000-0002-0063-5714>

Recibido el 4 de septiembre de 2017; Revisado el 17 de octubre
de 2017; Aceptado el 17 de noviembre de 2017

Resumen: Los factores de estrés ambientales como los patógenos y las toxinas pueden deprimir el sistema inmunológico animal a través de la invasión del tracto gastrointestinal (GIT), donde pueden afectar el rendimiento y la producción, así como conducir a un aumento de las tasas de mortalidad. Por lo tanto, la protección del tracto gastrointestinal y la mejora de la salud animal son las principales prioridades en la producción animal. Al ser materiales de origen natural, los fitoquímicos son posibles aditivos alimentarios que poseen múltiples funciones, que incluyen: propiedades antiinflamatorias, antifúngicas, antivirales y antioxidantes. Este artículo se centra en los parámetros fisiológicos relacionados con la inmunidad regulados por fitoquímicos, como carvacrol, cinamaldehído, curcumina y timol; Muchos estudios han demostrado que estos fitoquímicos pueden mejorar el rendimiento y la producción de los animales. A nivel molecular,

Palabras clave: Fitogénicos; Fitoquímicos; Respuesta inmune; Citocinas inflamatorias; Animales domesticos

INTRODUCCIÓN

Los patógenos como virus, bacterias, hongos y otros estímulos ambientales son factores estresantes latentes que pueden dañar los tejidos y células animales. Los factores de estrés excesivos pueden aumentar la concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS), provocando peroxidación de lípidos y daño oxidativo a las membranas celulares. La falta de antioxidantes suficientes para eliminar la RRO conducirá a daño oxidativo y desencadenará inflamación [13]. Cuando ocurre la inflamación, las células tienen que reclutar otras células en sitios locales secretando más citocinas y quimiocinas inflamatorias; este es un proceso necesario para que el huésped luche contra la infección y repare el tejido. Sin embargo, la inflamación prolongada puede conducir a un gasto energético innecesario. Como tal, el alivio y la prevención de la sobreinflamación y el retorno del estado inmunológico a la condición normal beneficiarán a la producción animal.

Como primera línea de defensa, el tracto gastrointestinal (TGI) tiene una gran superficie donde tiene lugar la degradación y absorción de los alimentos; los patógenos y las toxinas también pueden acceder al cuerpo a través del tracto gastrointestinal al destruir la capa de moco [4]. En consecuencia, la protección del TGI contra la incursión de patógenos y toxinas es de vital importancia. Las toxinas comunes, como la aflatoxina y el lipopolisacárido (LPS), pueden causar un gran daño a las células intestinales, inducir inflamación y respuesta inmunitaria y alterar la producción [5,6]. Los gases tóxicos transportados por el aire, como el amoníaco, pueden dañar el sistema respiratorio de los animales y reducir el rendimiento [7,8]. Los factores estresantes exógenos pueden exacerbar la invasión patógena en el intestino de los animales, indicada por la disminución del peso corporal y la ingesta de alimento, la infiltración de heterófilos en

el intestino y aumentado *Salmonella* nmeros en los bazos de pollos estresados por calor despus *Salmonella* infección [9]. La iosis coccida, una enfermedad parasitaria en aves infectadas principalmente con *Eimeria* spp., es un problema importante en las industrias avícolas de todo el mundo, lo que genera enormes pérdidas anuales [10]. Estos factores estresantes imponen respuestas inmunitarias de la mucosa a otros patógenos y causan daño intestinal y un rendimiento deficiente del crecimiento [6,11]. Por lo tanto, se han agregado a los alimentos animales muchos aditivos alimentarios diferentes, como antibióticos, probióticos, prebióticos y fitogénicos, para mejorar la capacidad de los huéspedes de eliminar la influencia negativa de los factores ambientales estresantes y mejorar el rendimiento del crecimiento [1217].

Los antibióticos se habían utilizado ampliamente en la industria ganadera, pero los efectos adversos, incluida la resistencia a los medicamentos y la reducción del recuento de bacterias endógenas beneficiosas, llevaron a la posterior prohibición de la suplementación con antibióticos por parte de la Unión Europea en 2006. Muchos otros gobiernos también empezaron a restringir la suplementación con antibióticos, lo que provocó una gran cantidad de nuevas investigaciones sobre fitoquímicos como aditivos alimentarios alternativos. Se observó que la suplementación con fitoquímicos tuvo efectos positivos sobre la secreción de enzimas pancreáticas e intestinales en pollos de engorde [18,19], y mejoró la digestibilidad de materia seca y proteína cruda en cerdos [20]. Aunque los resultados inconsistentes de la ingesta de alimento sugirieron que los fitogénicos podrían no mejorar la palatabilidad del alimento, la alimentación con fitogénicos promovió la absorción de nutrientes y el índice de conversión alimenticia (FCR) en las aves de corral [21]. Muchos autores han señalado que los fitogénicos en la dieta animal mejoraron la respuesta inmunitaria y la capacidad protectora del TGI frente a factores estresantes exógenos [2226]; sin embargo, los mecanismos por los cuales los fitoquímicos actúan sobre las células huésped aún no estaban claros. En esta revisión, resumimos los mecanismos relevantes conocidos en mamíferos y aves de corral, y sugerimos los posibles efectos inmunomoduladores de los fitoquímicos en pollos y cerdos.

EFFECTOS DE LOS FITOQUÍMICOS SOBRE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Los fitoquímicos, los componentes activos de los fitogénicos, pueden dividirse aproximadamente en dos grupos según las diferentes vías sintéticas de las plantas: terpenos y terpenoides, o compuestos aromáticos y alifáticos [27]. Se ha informado que algunos compuestos fenólicos y terpenos exhiben actividad antiinflamatoria [28, 29]. Sin embargo, como todos los fitoquímicos se extrajeron en diferentes condiciones o utilizando diferentes partes de la planta, es difícil evaluar su efecto. Los fitogénicos se han utilizado tradicionalmente en forma de polvo, pero pueden producirse reacciones antagonistas o aditivas entre compuestos en un único fitogénico, ya que se encontraron resultados inconsistentes de la acción inmunorreguladora entre los tratamientos del fitogénico y su componente individual [30,31]. Es difícil estudiar las posibles interacciones entre compuestos en fitogénicos, no para

mencionar la diversidad de fitogénicos y fitoquímicos. Como tal, la complejidad de las acciones inmunorreguladoras de los fitógenos limita el progreso de la investigación relacionada. No obstante, los fitogénicos y los fitoquímicos siguen estando entre los aditivos alimentarios más prometedores gracias a su efecto positivo en la regulación de la respuesta inmunitaria en pollos y cerdos. Aquí revisamos los efectos de algunos fitogénicos aplicados popularmente sobre la respuesta inmune en animales, incluyendo *Equinácea purpurea*

L. (EP), orégano, canela, *Curcuma longa*, y tomillo (Cuadro 1).

Equinácea purpurea L.

En nuestros estudios anteriores, se evaluó la actividad antioxidante en pollos de engorde del extracto de EP, la medicina a base de hierbas normalmente utilizada para prevenir las infecciones respiratorias en humanos [3235]. Los resultados demostraron que los extractos de etanol EP no tenían una influencia importante sobre la viabilidad de las células mononucleares en sangre periférica [32]. La suplementación dietética con EP seca mejoró tanto la FCR como la calidad de la carne [33,34]. También se informó que la suplementación con 5,0 g / kg de EP en pollos de engorde podría aumentar el título de anticuerpos contra los glóbulos rojos de oveja (SRBC) y el virus de la enfermedad de Newcastle (NDV) [35]. El EP, que se administró a gallinas ponedoras y cerdos de engorde como jugo exprimido conservado con etanol, aún mostró efectos inmunomoduladores, como lo indica el aumento en el recuento de linfocitos y anticuerpos del NDV en la sangre [36]. El 0. La suplementación al 1% de extracto acuoso de EP en la dieta mejoró la hipersensibilidad de los basófilos cutáneos y la respuesta de anticuerpos contra las SRBC en pollos de engorde [37]. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en cerdas alimentadas con 1,2% y 3,6% de mazorcas EP durante la gestación, en cerdas alimentadas con 0,5% y 1,5% de mazorcas durante la lactancia, o en lechones alimentados con 1,8% de mazorcas en comparación con el grupo control, mientras que el FCR y la erisipela Los anticuerpos mejoraron en cerdos de engorde y engorde suplementados con mazorcas al 1,5% o de 4 a 6 ml de zumo prensado al día [38]. En consecuencia, la suplementación con EP puede promover la inmunidad del huésped en pollos de engorde y cerdos de engorde, pero la determinación de su efecto inmunomodulador y dosis efectiva en cerdas y lechones requiere más investigación. no se observaron diferencias significativas en las cerdas alimentadas con mazorcas EP al 1,2% y 3,6% durante la gestación, en las cerdas alimentadas con mazorcas al 0,5% y 1,5% durante la lactancia, ni en lechones alimentados con mazorcas al 1,8% en comparación con el grupo control, mientras que los anticuerpos FCR y erisipela fueron mejorado en cerdos de engorde y

Orégano

El orégano pertenece a la familia Labiatae. Orégano es el nombre popular de una variedad de especies de plantas ampliamente distribuidas, que incluyen *Origanum vulgare* Tierra *O. onitas* L., y se caracteriza por contener grandes cantidades de carvacrol como fuente principal de su fragancia. Otra planta llamada orégano es *Coriandrum capitatus* (L.) Reichenb. fil. (Orégano español) [39]; Se ha estudiado ampliamente como aditivo alimentario en animales. Mohiti Asli y GhanaatparastRashti [40] informaron que la suplementación dietética con 300 ppm de aceite esencial de orégano (OEO) mejoró el factor de eficiencia de producción europea en pollos de engorde, que se calculó de acuerdo con el peso corporal, la habitabilidad, la FCR y la duración del ensayo; 500 ppm de OEO no tuvo ningún efecto positivo, mientras que

Tabla 1. Efecto de cinco fitogénicos, *Equinácea purpurea* L., orégano, canela, cúrcuma y tomillo, sobre las respuestas inmunitarias de pollos y cerdos

Fitogénico materiales	Especies de experimental animales	Suplementado formulario	Dosificaciones efectivas	Componentes bioactivos	Mejorado rendimiento/ producción	Respuestas inmunes	Referencias
<i>Equinácea purpurea</i> L.	Pollos de engorde	Polvo de parte aérea	Dieta de 5 y 10 g / kg		AWG, FI y FCR	Títulos de anticuerpos más altos contra SRBC y NDV	Landy y col. [35]
	Gallinas ponedoras y cerdos de jugo exprimido		0,25 ml / kg de peso corporal ¹⁰⁰		Sin efecto	Mayor recuento de linfocitos y anticuerpos del NDV en la sangre.	Böhmer y col. [36]
	Pollos de engorde	Extracto acuoso	1 mL / L de agua potable		Sin efecto	Título de anticuerpos más alto contra SRBC	Rahimi y col. [37]
	Mazorcas de crecimiento / acabado o jugo exprimido 1,5% de mazorcas en la dieta o 4-6 cerdos		mL de jugo por día		FCR	Anticuerpo de erisipela superior	Maass [38]
Orégano	Pollos de engorde	<i>Aceite esencial</i>	300 ppm en la dieta		AWG y FI	Anticuerpo secundario superior	Mohiti-Asli y Ghanaat-parast-Rashti [40]
	Pollos de engorde	<i>Aceite esencial</i>	50 y 100 ppm en agua potable con carvacrol y timol		BW	Mayor título de anticuerpos contra el virus de la influenza aviar y el virus de la	Galal y col. [41]
	Cerdas	<i>Aceite esencial</i>	250 ppm en la dieta 60-200	Carvacrol y timol	Consumo de energía	influenza aviar Mayor linfocitos del timo	Ariza-Nieto y col [43]
Canela	Pollos de engorde	<i>Aceite esencial</i>	ppm en la dieta	Carvacrol y timol	AWG y FCR	Mayor anticuerpo total y anticuerpo IgG, menor proporción H / L Mayor proporción	Hashemipour y col. [44]
	Pollos de engorde	Polvo	4 y 8 g / kg en la dieta 100 y		FCR	de linfocitos	Najafi y Taherpour [51]
	Pollos de engorde	Extracto de aceite	200 ppm en la dieta		WG, FI y FCR	Relación H / L más baja, glóbulos blancos más altos	Al-Kassie [52]
	Pollos de engorde	Polvo	5 g / L en el agua potable		Efecto negativo sobre el peso corporal	Mayor título de anticuerpos contra NDV	Sadeghi y col. [53]
Cúrcuma (<i>Curcuma longa</i>)	Pollos de engorde	Polvo de rizoma	2,5, 5 y 7,5 g / kg de dieta		No detectado	Niveles más altos de IgA, IgG e IgM y menor proporción de monocitos	Emadi y Kermanshahi [55]
	Pollos de engorde	Polvo de rizoma	2 g / kg de dieta		AWG y FCR	Mayor título de anticuerpos secundarios totales y disminución de la relación H / L	Akhavan-Salamat y Ghasemi [56]
	Pollos de engorde	Extracto seco de rizoma 35 mg / kg dieta			BW	Mayor nivel de anticuerpos contra la proteína micronema de Eimeria	Kim y col. [23]
Tomillo	Pollos de engorde	Extracto de aceite	100 y 200 ppm en la dieta		AWG, FI y FCR	Relación H / L más baja, glóbulos blancos más altos	Al-Kassie [52]
	Pollos de engorde	<i>Aceite esencial</i>	0,1% en el deit		No detectado	Mayor cantidad de glóbulos blancos y menor proporción H / L	Khaksar y col. [60]
	Pollos de engorde	<i>Aceite esencial</i>	0,02% en la dieta		FCR	Título de anticuerpo primario más alto	Najafi y Torki [64]
	Pollos de engorde	Polvo	2, 5 y 8 g / kg de dieta	Aceites esenciales: timol, γ -terpineno, P-cimeno, carvacrol Ácidos fenólicos: ácido salicílico, ácido elálgico, ácido benzoico, ácido clorogénico, ácido cafeico, ácido gálico, ácido vainílico, ácido cinámico Flavonoides: peridina, rosmarinico, quercitrina, naringina, rutina, quercetina, naringinina, kaempferol, epicatequina, luteolina	BW, AWG y FI	Niveles más altos de linfocitos, glóbulos blancos e IgG	Hassan y Awad [119]

BW: peso corporal; AWG, aumento de peso medio; FI, ingesta de alimento; FCR, índice de conversión alimenticia; SRBC, glóbulo rojo de oveja; NDV, virus de la enfermedad de Newcastle; Ig, inmunoglobulina; Relación H / L, relación entre heterófilos y linfocitos.

300 ppm de OEO en la dieta produjeron un título de anticuerpo total secundario más alto contra los SRBC; Además, el título de inmunoglobulina G (IgG) fue más alto que en el grupo de control. Otro estudio informó que dosis más altas (500 y 1000 ppm) de suplementación con OEO condujeron a respuestas inmunes positivas en pollos de engorde vacunados contra el virus del NDV y la influenza aviar [41]. Los recuentos de heterófilos en suero y la relación de heterófilos a linfocitos (relación H / L), ambos considerados indicadores de estrés [42], disminuyeron en las aves alimentadas con 300 ppm de OEO. El día 14 de la lactancia, se observaron concentraciones más altas de linfocitos musculares en la leche de las cerdas después de agregar 250 ppm de OEO a su dieta, lo que indica el efecto inmunoestimulador de OEO [43]. Otros estudios también

informó que 300 ppm de OEO o 300 ppm de una mezcla de carvacrol y timol podrían mejorar el rendimiento del crecimiento o la respuesta inmune, como lo indican los recuentos reducidos de oocistos excretados de coccidios [24] y el aumento de la respuesta de hipersensibilidad, el título total de anticuerpos y la relación H / L [44]. Sin embargo, los efectos promotores del crecimiento de la OEO fueron inconsistentes [45], probablemente porque las acciones inmunomoduladoras de la OEO no pudieron mejorar el rendimiento del crecimiento en un ambiente experimental menos severo en comparación con las condiciones prácticas de cría.

Canela

Los aceites esenciales de algunos *Cinnamomum* las especies contienen

grandes cantidades de transcinamaldehído (*C. burmannii*), mientras que otras especies no (*C. tamala*, *C. pauciflorum*, y *C. zeyl-anicum*) [46,47]. Se ha demostrado que la suplementación dietética con hojas de canela o aceite extraído mejora el rendimiento del crecimiento en pollos de engorde [48,49] y reduce las bacterias coliformes en el yeyuno y el intestino grueso [50]. Najafi y Taherpour [51] informaron que la inclusión de 0,4% y 0,8% de canela en las dietas de pollos de engorde mejoraba la FCR y aumentaba la concentración de hemoglobina y la proporción de linfocitos en la sangre. Las dosis de 100 y 200 pp de aceite esencial de canela mejoraron la FCR y el aumento de peso corporal de 1 a 6 semanas, redujeron la relación H / L y aumentaron el nivel de glóbulos blancos en los pollos de engorde [52]. Por el contrario, se detectaron respuestas inmunitarias moduladas positivamente y un rendimiento de crecimiento deficiente en pollos de engorde de 21 días que recibieron 5,0 g / L de canela en el agua de bebida [53]. Esta discrepancia puede deberse a que la mayoría de los estudios suministraron canela a los animales a través de su dieta versus su agua potable. Además, la variedad de especies utilizadas en los diferentes experimentos hace que sea difícil determinar la dosis efectiva de canela o aceite de canela, o hacer comparaciones válidas entre estudios, especialmente si no se midió el contenido de los principales compuestos bioactivos.

Cúrcuma (*Curcuma longa*)

Hay muchas especies en el género *Curcuma*, dentro de las cuales *C. longa* (cúrcuma) es el más estudiado. Los principales fitoquímicos en el rizoma de *C. longa* varían drásticamente con el entorno y la ubicación. Li et al [54] concluyeron que el curcumin, la demetoxicurcumina y la bisdemetoxicurcumina son los principales compuestos en los rizomas, polvos y extractos, mientras que las concentraciones de arturmerona, curcumerona y β turmerona están relacionadas con la calidad de los aceites de cúrcuma y los productos de oleoresina. La mayoría de los estudios evaluaron este fitogénico en forma de polvo de rizoma de cúrcuma (TRP). La inclusión de TRP en la dieta aumentó significativamente los niveles de IgA, IgG e IgM en sangre, y disminuyó la proporción de monocitos en pollos de engorde de 42 días desafiados con SRBC [55]. Similitud,

La suplementación con TRP al 0,2% disminuyó la relación H / L y aumentó el título de anticuerpos secundarios totales contra las SRBC en pollos de engorde sometidos a tratamiento de estrés por calor [56]. Además, la adición de 0,33% y 1,0% de TRP, que contenía 1,16% de curcumin, mejoró la FCR en los pollos de engorde durante todo el período de alimentación [57]. Las inclusiones de TRP al 0,33%, 0,66% y 1,0% redujeron significativamente el contenido de grasa abdominal y la concentración sérica de triglicéridos [57]. Por lo tanto, la curcumin dietética podría regular las respuestas inmunitarias en los animales; tiene el potencial de mejorar el rendimiento del crecimiento.

Tomillo

Tomillo es el nombre popular para *Thymus* spp.; timol, carvacrol, p-cimeno y terpineno son los principales componentes activos

en el aceite esencial [58,59]. La suplementación dietética de tomillo estaba en forma de aceite esencial o polvo de hojas. Se ha demostrado que la suplementación con aceite esencial de tomillo mejoró la hipersensibilidad de los basófilos cutáneos a la fitohemaglutininaP (PHAP) y redujo la relación H / L. También produjo una microbiología intestinal más equilibrada, como lo indica una mayor *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* cuenta y baja *Escherichia coli* (*E. coli*) niveles en el ileon [60]. Estudios previos sugirieron que el estrés por calor puede afectar la respuesta inmune mediada por células al PHAP en pollos [61], destacando el beneficio de alimentar a las aves con aceite esencial de tomillo. La relación H / L es un indicador de estrés, como se mencionó anteriormente. Una relación H / L reducida demuestra la capacidad inmunorreguladora mejorada del huésped. La microbiota intestinal juega un papel importante en el sistema inmunológico de los pollos [62]. Los factores de estrés ambientales pueden cambiar la microbiota intestinal y aumentar la susceptibilidad a la colonización por patógenos en el intestino [63]. También se informó que el aceite esencial de tomillo mejoró la ganancia de peso corporal y la FCR en pollos de engorde [52,64]. Como tal, el tomillo tiene potencial como aditivo alimentario en la producción avícola.

INTERACCIONES ENTRE FITOQUÍMICOS Y TEMA VÍAS REGULADAS POR ANDNF κ B EN POLLOS Y CERDOS

NF κ B y MAPK en las respuestas inmunitarias

La inmunidad innata, también conocida como inmunidad inespecífica, incluye la activación y el reclutamiento de leucocitos innatos como los macrófagos, mejorando así la fagocitosis. A medida que los patógenos invaden, los leucocitos innatos los identifican y los engullen mientras expresan citocinas, iniciando así la respuesta inmunitaria y provocando una reacción inflamatoria [65]. La inmunidad adaptativa es un proceso específico del sistema inmunológico iniciado por la presentación de antígenos. Los patógenos y los estímulos exógenos son identificados y eliminados por las células B y las células T. Entre estos, las células T colaboradoras son inducidas por citocinas efectoras para diferenciarse en tipos de células Th1 o Th2 y, posteriormente, enviar señales a macrófagos o células B, respectivamente [66]. Por lo tanto, la homeostasis se mantiene a través de las acciones mutuas de los sistemas inmunológico innato y adaptativo.

En el sistema inmunitario innato, los receptores de tipo toll (TLR) son los receptores de reconocimiento de patrones más estudiados en las aves de corral y el ganado [67,69]. A medida que se estimulan los TLR, muchas vías de señalización se activan simultáneamente a través de proteínas adaptadoras, como la respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88) y el adaptador que contiene el dominio de resistencia toll1, que induce el interferón β [70]. La Src quinasa juega un papel vital en la activación de las proteínas quinasas activadas por microorganismos (MAPK) y el factor nuclear kappa B (NF κ B), las dos vías principales que modulan las respuestas inmunitarias [71,73]. Las MAPK son un grupo de proteínas quinasas que regulan las actividades celulares. Entre

Se ha informado que las MAPK, la proteína quinasa p38, la proteína quinasa regulada por señales extracelulares (ERK1 / 2) y la quinasa cJun Nterminal están asociadas con la regulación de la inflamación y la inmunidad en respuesta al estrés ambiental [7476]. La vía mediada por NFκB implica muchas reacciones físicas y es extremadamente importante en la modulación de la inmunidad, la inflamación y la apoptosis [71]. Es bien sabido que NFκB es un dímero que consta de diferentes subunidades [71]. En condiciones físicas normales, el dímero se une al inhibidor de kappa B (IκB) y se presenta como una forma inactiva en el citosol. Cuando la célula es activada por estímulos exógenos, NFκB se libera de su forma inhibida por IκB. El inhibidor de la kappa B quinasa (IKK) fosforila el IκB enlazado, lo que lleva a la ubiquitinación del IκB fosforilado, y la posterior identificación y degradación por el proteasoma 26S [77]. El NFκB desconectado ingresa al núcleo, se une a una región específica de ADN y promueve la expresión de genes posteriores. Las proteínas traducidas se secretan en el espacio extracelular para modular el sistema inmunológico y en la respuesta inflamatoria [78]. Dependiendo de la fuerza, el momento y el sitio de estimulación, se generan diferentes productos posteriores y ejercen diversas funciones, incluido el crecimiento celular, la diferenciación, la reparación de tejidos y la síntesis de colágeno de tejidos. Por lo tanto, los estudios sobre la señalización de NFκB incluyen su inicio y terapias para muchas enfermedades, así como la apoptosis de las células cancerosas [79]. Citocinas proinflamatorias, ROS y mi togenos generados por infecciones bacterianas o virales, daño tisular químico y biológico u otros factores estresantes. inducir la activación de la señalización de NFκB [80,81], seguida de la expresión de más citocinas y quimiocinas inflamatorias. La interleucina 1 (IL1), IL6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) son las tres citocinas proinflamatorias más investigadas que pueden ser expresadas por monocitos y macrófagos después de que se identifican los patógenos invasores. Estas citocinas median cambios metabólicos, que mejoran la respuesta inmunitaria y la resistencia a las enfermedades, lo que retrasa el crecimiento [82,83]. El TNFα puede ser secretado por macrófagos activados y conducir a la quimiotaxis de los monocitos [84]. Las expresiones de IL1β, IL6 y TNFα están altamente asociadas con el estado inmunológico de las aves de corral y el ganado [85]. y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) son las tres citocinas proinflamatorias más investigadas que pueden ser expresadas por monocitos y macrófagos después de que se identifican los patógenos invasores. Estas citocinas median cambios metabólicos, que mejoran la respuesta inmunitaria y la resistencia a las enfermedades, lo que retrasa el crecimiento [82,83]. El TNFα puede ser secretado por macrófagos activados y conducir a la quimiotaxis de los monocitos [84]. Las expresiones de IL1β, IL6 y TNFα están altamente asociadas con el estado inmunológico de las aves de corral y el ganado [85]. y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) son las tres citocinas proinflamatorias más investigadas que pueden ser expresadas por monocitos y macrófagos después de que se identifican los patógenos invasores. Estas citocinas median cambios metabólicos, que mejoran la respuesta inmunitaria y la resistencia a las enfermedades, lo que retrasa el crecimiento [82,83]. El TNFα puede

Óxido nítrico (NO) y prostaglandina E₂ (PGE2) son importantes mediadores inflamatorios que modulan el desarrollo de inflamación [86,87]. Después de que se activa el NFκB, las moléculas de señalización mediadas por NFκB regulan positivamente la expresión del gen descendente COX-2, sintetizando ciclooxigenasa 2, que convierte el ácido araquidónico en PGE2. También se activa la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), que posteriormente aumenta la producción de NO [88]. El aumento de la producción de histamina y PGE2 en respuesta a factores estresantes no solo induce la fagocitosis de los macrófagos, sino que también afecta la producción de citocinas por las células T, los macrófagos y las células dendríticas [87,89]. Estas citocinas incluyen IL1 e IL6, que se transportan

a través del sistema circulatorio hasta el cerebro, activando el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA) [90]. En respuesta a la inflamación aguda, el eje HPA se estimula para secretar más glucocorticoides, que se cree que elevan la proporción H / L en aves y la proporción de neutrófilos a linfocitos en mamíferos. Los glucocorticoides también inducen a los heterófilos (neutrófilos) a expresar citocinas proinflamatorias, incluidas IL1β, IL6, IL10, IL12α e IL18 [91]. El aumento de heterófilos (neutrófilos) y la disminución de linfocitos en el sistema circulatorio representan el desarrollo de la respuesta innata en el huésped cuando se desencadena la inflamación. La relación H / L elevada se considera un marcador de estrés. Las sustancias exógenas se eliminan a través de la inflamación aguda en los organismos. Sin embargo, en condiciones estresantes, el sistema inmunológico suprimido no puede hacer frente, que conduce a una inflamación crónica [92]. Se ha demostrado que la inflamación crónica está asociada con enfermedades bacterianas y estrés por calor en animales [9,93,94]. En la sección anterior, revisamos que los fitogénicos, como la oregano, la canela, la cúrcuma y el tomillo, pueden modular las respuestas humorales en pollos y cerdos. Se ha informado que sus componentes principales regulan las vías de señalización de NFκB y / o MAPK en roedores [9597]. Por tanto, se introdujeron fitoquímicos que modulan la respuesta inmune y regulan la expresión de mediadores inflamatorios en pollos y cerdos (Figura 1); se enumeran a continuación. canela, cúrcuma y tomillo, son capaces de modular las respuestas humorales en pollos y cerdos. Se ha informado que sus componentes principales regulan las vías de señalización de NFκB y / o MAPK en roedores [9597]. Por tanto, se introdujeron fitoquímicos que modulan la respuesta inmune y regulan la expresión de mediadores inflamatorios en pollos y cerdos (Figura 1); se enumeran a continuación. canela, cúrcuma y tomillo, son capaces de modular las respuestas humorales en pollos y cerdos. Se ha informado que sus componentes principales regulan las vías de señalización de NFκB y / o

Carvacrol

El carvacrol (2metil5 (1metiletil) fenol), el principal componente activo de los aceites esenciales de orégano y tomillo, es un monoterpeno fenólico. En ratones, el carvacrol redujo los niveles locales de IL1β y PGE2, y los niveles de ARNm de COX2 e IL1β [98]. Los niveles de ARNm y proteínas de TNFα, IL6, Inos y COX2 también se regularon negativamente en ratas hepatotóxicas inducidas por Dgalactosamina después del tratamiento con carvacrol. La supresión de la producción de citocinas proinflamatorias puede atribuirse a la inhibición de la señalización mediada por TLR2 y TLR4 [99]. Zou et al [100] informaron que OEO, que contiene 81,92% de carvacrol, redujo el nivel de proteína de MAPK y NFκB, y disminuyó la expresión de las citocinas proinflamatorias IL1β, IL6, interferon (IFNγ), TNFα y proteína quimiotáctica de monocitos1 en la yeyuna de los cerdos. , demostrando sus efectos

antiinflamatorios. En ratones, los niveles de ARNm de occludina y zonula occludens1, dos proteínas epiteliales de unión estrecha, aumentaron, lo que demuestra que el carvacrol puede mejorar la integridad del epitelio intestinal. Se observó una expresión reducida de IL6 y factor TNFα inducido por LPS en *Eimeria*

pollos de engorde desafiados por oocistos suplementados con aceites esenciales que contienen un 81,89% de carvacrol [101]. Se especula que el carvacrol puede suprimir las vías de señalización de TLR y / o MAPK y NFκB en animales; sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar sus mecanismos en detalle.

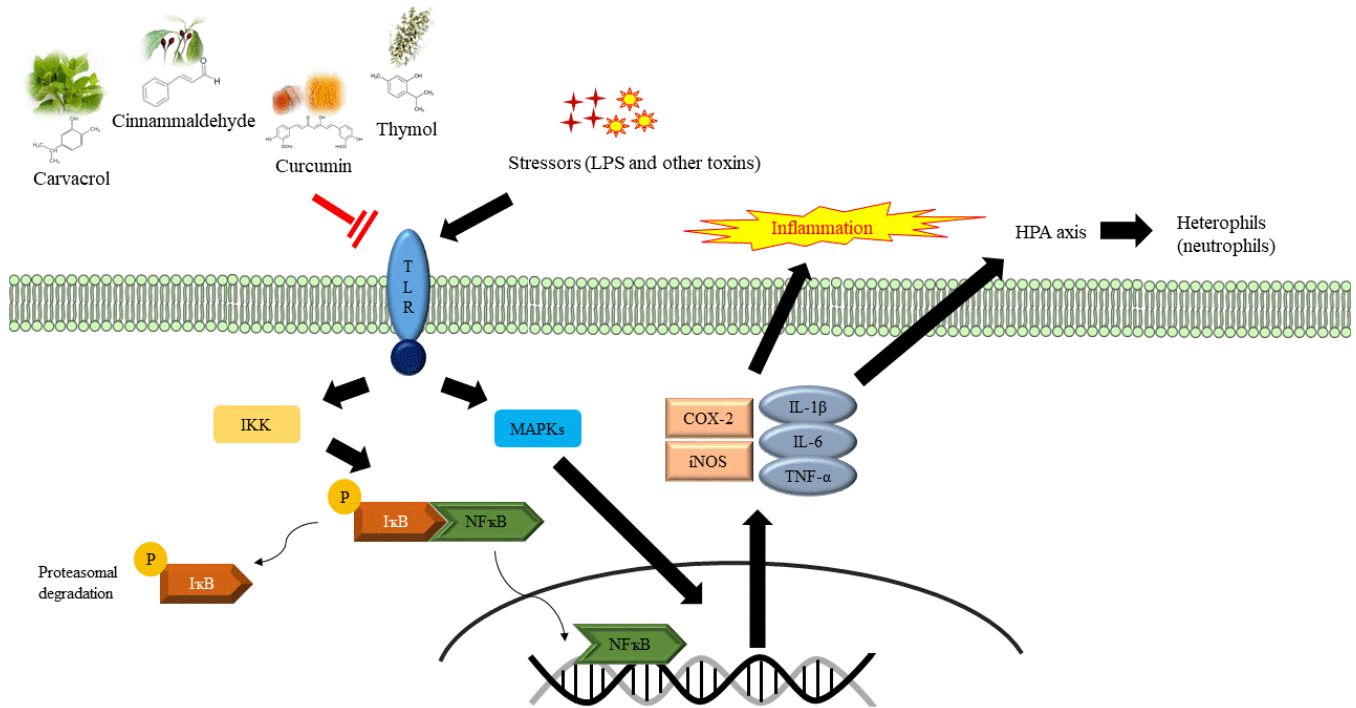


Figura 1. La posible acción inmunomoduladora del carvacrol, cinamaldehído, curcumina y timol regulando la expresión de mediadores proinflamatorios y enzimas involucradas en el factor nuclear kappa B (NF-κB) y rutas de señalización de proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK), inflamación y respuesta inmune en pollos y cerdos.

Cinamaldehído

In vitro Los estudios han demostrado que tanto *Cinnamomum cassia* El aceite y el cinamaldehído, el principal compuesto bioactivo de la canela, inhibieron la expresión de ARNm de citocinas proinflamatorias, incluidas IL1β, IL6 y TNFα, y aumentaron la producción de citocinas antiinflamatorias IL10 en células J774.1 activadas por LPS. Posteriormente, la expresión de iNOS y COX2 disminuyó, al igual que la producción de NO [102]. Youn et al [95] informaron que el cinamaldehído podría suprimir la activación inducida por LPS de NFκB y el factor regulador de interferón

3, lo que resulta en la disminución de la expresión de los genes diana de TLR4 *COX-2* y *IFN-β*. En pollos de engorde, un análisis de los perfiles de expresión génica global indicó que los efectos inmunomoduladores del cinamaldehído en la dieta estaban relacionados con la presentación de antígenos, la respuesta inmunitaria humoral y la enfermedad inflamatoria [25]. *In vitro* Las pruebas mostraron que los linfocitos del bazo de pollo tratados con cinamaldehído (25 a 400 ng / mL) promovieron significativamente la proliferación celular en comparación con el grupo de control. Las dosis de 1.2 a 5.0 μg / mL de cinamaldehído estimularon a los macrófagos para producir más NO, mientras que

0,6 a 2,5 μg / ml inhibieron el crecimiento de células tumorales de pollo; 10 y 100 μg / mL de cinamaldehído redujeron la viabilidad de *Eimeria tenella* [103]. En cambio, *en vivo* Los resultados de las pruebas mostraron que la suplementación dietética con 14,4 mg / kg de cinamaldehído aumentó la expresión de ARNm de las citocinas proinflamatorias IL1β, IL6, IL15 e IFNγ. Cinamaldehído

La suplementación también mejoró el aumento de peso corporal de *E. acervulina* o *E. maxima* pollos infectados [103]. Cabe señalar que la dosis de cinamaldehído utilizada en este estudio fue muy baja y el tratamiento con concentraciones bajas de cinamaldehído (0,01 a 0,5 μg / ml) aumentó la activación de NFκB en células humanas estimuladas con LPS. *in vitro* [104]. Se necesitan más experimentos para demostrar si el cinamaldehído tiene un efecto inmunorregulador dependiente de la dosis en las aves.

Curcumina

La curcumina (diferuloilmetano), uno de los componentes principales de la cúrcuma, se ha investigado ampliamente. Estudios previos han demostrado que la curcumina implicada en la vía de señalización de p38MAPK en macrófagos LPSstimulatedRAW264.7 [96], produjo resultados similares en células dendríticas [105], y en el tejido colónico de ratas con lesiones intracolónicas [106]. Además, Lubbad et al [107] informaron que la curcumina podría suprimir la inflamación mediante la reducción de los niveles de proteínas de TLR4, MyD88 y NFκB. MyD88 normalmente se recluta después de la activación de TLR4 y conduce al reclutamiento de más moléculas aguas abajo, así como a la activación de NFκB [108]. El daño hepático agudo inducido por tetracloruro de carbono también se alivió al reducir la producción de proteínas de TNFα e IL1β en ratas con tratamiento con curcumina [109]. En aves de corral, la expresión de ARNm de IL1β, IL6,

macrófagos tratados *in vitro* con extracto orgánico de cúrcuma [110]. La expresión de ARNm de IL6 en el hígado de pollos de engorde aumentó con el tratamiento con aflatoxina B1, pero se alivió con la suplementación de cúrcuma en polvo [111]. Los resultados de la hibridación de microarrays demostraron que la expresión génica de la mieloperoxidasa, el grupo de diferenciación 28 y la lactotransferrina están asociados con la respuesta inflamatoria en pollos de engorde [112-114], que fue regulada negativamente por el tratamiento con extracto orgánico de cúrcuma [23]. Se realizó una serie de estudios para evaluar el efecto de la oleoresina de cúrcuma, que contenía un 98% de curcuminoides, sobre la respuesta inmune de los cerdos [26,76,

115,116]. La suplementación redujo significativamente los niveles séricos de IL1 β y TNF α en cerdos desafiados por el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino [26] y contrarrestó los efectos de *E. coli*, como lo indica la expresión de ARNm marcadamente alterada de IL1 β , mucina 2, COX2 y p38MAPK en la mucosa ileal [76] y la concentración de TNF α en suero [115]. De acuerdo con los informes anteriores, en los animales, la curcumina moduló principalmente la vía de señalización de p38MAPK y regulaba los mediadores proinflamatorios posteriores, tales como IL1 β , IL6 y TNF α .

Timol

Como compuesto principal en los aceites esenciales de tomillo y orégano, el timol es el isómero del carvacrol; se ha demostrado que el timol posee propiedades antiinflamatorias; suprime la maduración de las células dendríticas y la activación de la proliferación de células T *in vitro* [117]. Las células dendríticas maduras desempeñan un papel importante en la promoción de la respuesta inmunitaria. Además, el timol inhibió la fosforilación de NF κ B y MAPK, y redujo la producción de IL6, TNF α , iNOS y COX2 en células epiteliales mamarias de ratón estimuladas con LPS [97]. También redujo la producción de NO y peróxido de hidrógeno en células estimuladas con LPS [118]. En la yeyuna de los pollos de engorde, la suplementación con tomillo en polvo, que contiene los aceites esenciales timol (50,48%), γ terpineno (11,03%), P α ymene (9,77%) y carvacrol (4,30%), redujo significativamente el factor de transcripción NF κ B. Las citocinas proinflamatorias como IL6, IFN γ y TNF α también se regularon negativamente en pollos de engorde después del tratamiento con tomillo en polvo [119]. Esto es consistente con los resultados mencionados anteriormente,

CONCLUSIÓN

Dado que es inevitable que los animales se enfrenten a factores ambientales estresantes como el calor, las enfermedades y las toxinas microbianas, el sistema de defensa del huésped juega un papel vital en el mantenimiento de la salud, así como del crecimiento y la producción. Según los informes anteriores, la respuesta inmune mejoró cuando las dietas de los animales se complementaron con productos de canela, orégano, cúrcuma o tomillo. La respuesta al estrés se alivió desde

se suprimieron las vías de señalización de NF κ B y MAPK, y aumentó la expresión de citocinas antiinflamatorias. Como resultado, se redujeron los niveles en sangre de células inmunes inespecíficas como los heterófilos (neutrófilos) y se promovió la producción de linfocitos y anticuerpos para defenderse de los patógenos invasores. Esencialmente, cuanto menos energía gastan los pollos y los cerdos en el sistema inmunológico inespecífico, más energía está disponible para el crecimiento y la producción. En conclusión, los fitoquímicos modularon las vías de señalización de NF κ B y / o MAPK en pollos y cerdos, pero los mecanismos detallados, incluida la expresión de moléculas aguas arriba que involucran la señalización de NF κ B y MAPK, así como la relación entre antioxidantes y antiinflamatorios, aún están bajo investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Certificamos que no existe ningún conflicto de intereses con ninguna organización financiera con respecto al material discutido en el manuscrito.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Los autores desean expresar su más sincero agradecimiento al Ministerio de Ciencia y Tecnología (MOST 1062313B005 048) y el iEGG y el Centro de Biotecnología Animal por apoyar financieramente el estudio al Prof. TzuTai Lee.

REFERENCIAS

1. LeeMT, LinWC, Yu B, Lee TT. Capacidad antioxidante de los fitoquímicos y sus posibles efectos sobre el estado oxidativo en animales: una revisión. AsianAustralas J Anim Sci 2017; 30: 299308.
2. Blackwell TS, Blackwell TR, HoldenEP, ChristmanBW, Christ man JW. *En vivo* El tratamiento antioxidante suprime la activación del factor nuclear kappa y la inflamación pulmonar neutrófila. J Immunol 1996; 157: 16307.
3. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Terapia antioxidante: un nuevo enfoque farmacológico en el choque, la inflamación y la lesión por isquemia / reperusión. Pharmacol Rev 2001; 53: 13559.
4. Tarabova L, Makova Z, Piesova E, Szaboova R, Faixova Z. Capa de moco intestinal y mucinas (una revisión). Folia Vet 2016; 60: 215.
5. Arce C, RamírezBooM, Lucena C, Garrido JJ. Activación inmune innata de líneas celulares epiteliales intestinales porcinas (IPECJ2 e IPI2I) en respuesta a LPS de *Salmonella typhimurium*. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2010; 33: 16174.
6. YunusAW, RazzaziFazeli E, BohmJ. La aflatoxina B1 afecta el rendimiento, la inmunidad y el tracto gastrointestinal de los pollos de engorde: una revisión de la historia y los problemas contemporáneos. Toxinas 2011; 3:

- 56690.
7. Miles DM, Branton SL, Lott BD. El amoníaco atmosférico es perjudicial para el rendimiento de los pollos de engorde comerciales modernos. *Poult Sci* 2004; 83: 16504.
8. Drummond JG, Curtis SE, Simon J, Norton HW. Efecto del amoníaco aéreo sobre el crecimiento y la salud de los lechones. *J Anim Sci* 1980; 50: 10859.
9. QuinteiroFilho WM, Gomes AVS, Pinheiro ML, et al. El estrés por calor afecta el rendimiento e induce inflamación intestinal en pollos de engorde infectados con *Salmonella enteritidis*. *Avian Pathol* 2012; 415: 4217.
10. Williams RB. Un modelo compartimentado para la estimación del costo de la coccidiosis para la industria de producción avícola mundial. *Int J Parasitol* 1999; 29: 120929.
11. McLamb BL, Gibson AJ, Overman EL, Stahl C, Moeser AJ. El estrés del destete temprano en los cerdos altera las respuestas inmunitarias innatemucoales a *E. coli* desafia y exacerba la lesión intestinal y la enfermedad clínica. *PLoS One* 2013; 8: e59838.
12. Lin WC, Lee MT, Lo CT, Chang SC, Lee TT. Efectos de la suplementación dietética de *Trichoderma pseudokoningii* enzima fermentada en polvo, rendimiento de crecimiento, morfología intestinal, estado antioxidante de la microflora y el suero en pollos de engorde. *Ital J Anim Sci* 2018; 17: 15364.
13. Lin WC, Lee MT, Chang YL, et al. Efectos de las hojas de morera sobre el rendimiento productivo y la posible modulación del estado antioxidante en ponedoras. *Poult Sci* 2017; 96: 1191203.
14. Teng PY, Chung CH, Chao YP, et al. Efectos de *Bacillus amyloliquefaciens* y *Saccharomyces cerevisiae* como se indica biales sobre el rendimiento, la microflora intestinal y la morfología intestinal en pollos de engorde. *J Poult Sci* 2017; 54: 13441.
15. Lin MJ, Chang SC, Jea YS, et al. *In vitro* capacidad antioxidante y evaluación del desempeño de White Roman goose suplementado con secado *Toona sinensis*. *J Appl Anim Res* 2016; 44: 359 402.
16. Lai LP, Lee MT, Chen J, Yu B, Lee TT. Efectos de cofermentados *Pleurotus eryngii* residuos de tallos y cáscaras de soja por *Aureobasidium pullulans* sobre el rendimiento y la morfología intestinal en pollos de engorde. *Poult Sci* 2015; 94: 295969.
17. Lin MJ, Chang SC, Jea YS, Chen WS, Lee TT. Efectos de la harina de escapes de ajo en la dieta sobre el crecimiento y las características de la carne de los gansos. *Br Poult Sci* 2015; 56: 71622.
18. Jang IS, Ko YH, Yang HY, et al. Influencia de los componentes del aceite esencial en el rendimiento del crecimiento y la actividad funcional del páncreas y el intestino delgado en pollos de engorde. *Asian Australas J Anim Sci* 2004; 17: 394400.
19. Jamroz D, Wiliczekiewicz A, Wiertelcki T, Orda J, Skorupińska J. Utilización de sustancias activas de origen vegetal en gallinero a base de maíz y cereales de cultivo local. *Br Poult Sci* 2005; 46: 485 93.
20. Li P, Piao X, Ru Y, et al. Efectos de la adición de aceite esencial a la dieta de los lechones destetados sobre el rendimiento, la utilización de nutrientes, la respuesta inmunitaria y la salud intestinal. *Asian Australas J Anim Sci* 2012; 25: 161726.
21. Fascina VB, Sartori JR, Gonzales E, et al. Aditivos fitogénicos y ácidos orgánicos en pollos de engorde. *R Bras Zootec* 2012; 41: 218997.
22. Kim DK, Lillehoj HS, Lee SH, et al. Efectos inmunitarios del anetol en la dieta sobre *Eimeria acervulina* infección. *Poult Sci* 2013; 92: 262534.
23. Kim DK, Lillehoj HS, Lee SH, et al. Dietético *Curcuma longa* mejora la resistencia contra *Eimeria maxima* y *Eimeria tenella* Infecciones en pollos. *Poult Sci* 2013; 92: 263543.
24. Alp M, Midilli M, Kocabağlı N, et al. Los efectos del aceite esencial de orégano en la dieta sobre la actuación en vivo, el rendimiento de la canal, el nivel de inmunoglobulina G en suero y el recuento de oocistos en pollos de engorde. *J Appl Poult Res* 2012; 21: 6306.
25. Lillehoj HS, Kim DK, Bravo DM, Lee SH. Efectos de los fitonutrientes derivados de plantas de la dieta sobre los perfiles de todo el genoma y la resistencia a la coccidiosis en los pollos de engorde. *BMC Proc* 2011; 5 (Supl. 4): S34.
26. Liu Y, Che TM, Song M, et al. Los extractos de plantas dietéticas mejoran la respuesta inmunitaria y la eficiencia del crecimiento de los cerdos infectados experimentalmente con el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino. *J Anim Sci* 2013; 91: 566879.
27. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Efectos biológicos de los aceites esenciales Una revisión. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 44675.
28. Fang SC, Hsu CL, Yen GC. Los efectos antiinflamatorios de los compuestos fenólicos aislados de los frutos de *Artocarpus heterophyllus*. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 44638.
29. Siani AC, Souza MC, Henriques MG, Ramos MF. Actividad antiinflamatoria de los aceites esenciales de *Syzygium cumini* y *Psidium guajava*. *Pharm Biol* 2013; 51: 8817.
30. Lin SJ, Chen CS, Ho CC, et al. *In vitro* antimicrobiano y *in vivo* Modulación de citocinas efectos de diferentes medicinas a base de hierbas chinas preparadas. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 207885.
31. Lin SS, Lu TM, Chao PC, et al. *En vivo* modulador de citoquinas efectos del cinamaldehído, el componente principal del aceite esencial de hojas de *Cinnamomum osmophloeum* Kaneh. *Phytother Res* 2011; 25: 15118.
32. Lee TT, Chen CL, Shieh ZH, Lin JC, Yu B. Estudio sobre la actividad antioxidante de *Equinácea purpurea* L. extractos y su impacto en la viabilidad celular. *Afr J Biotechnol* 2009; 8: 5097105.
33. Lee TT, Chen CL, Wang CC, Yu B. Rendimiento de crecimiento y capacidad antioxidante de pollos de engorde suplementados con *Equinácea purpurea* L. en la dieta. *J Appl Poult Res* 2012; 21: 48491.
34. Lea TT, Ciou JY, Chen CL, Yu B. Efecto de *Equinácea purpurea* L. Estado oxidativo y calidad de la carne en pollos de engorde Arbor Acres. *J Sci Food Agric* 2013; 93: 16672.
35. Landy N, Ghalamkari Gh, Toghiani M, Moattar F. Los efectos de *Equinácea purpurea* L. (equinácea morada) como un antibiótico que sustituye al promotor del crecimiento en el rendimiento, las características de la canal y la respuesta inmune humoral en pollos de engorde. *J Med Plants Res* 2011; 5: 23328.

36. Böhmer BM, Salisch H, Paulicks BR, Roth FX. *Puré de equinácea* puré como potencial aditivo inmunostimulador para piensos en gallinas ponedoras y cerdos de engorde mediante aplicación intermitente. *Livest Sci* 2009; 122: 815.
37. Rahimi S, Zadeh ZT, Torshizi MAK, Omidbaigi R, Rokni H. Efecto de los tres extractos de hierbas sobre el rendimiento del crecimiento, el sistema inmunológico, los factores sanguíneos y la población bacteriana seleccionada intestinal en pollos de engorde. *J Agric Sci Tech* 2011; 13: 527-39.
38. Maass N, Bauer J, Paulicks BR, Böhmer BM, RothMaier DA. Eficiencia de *Equinácea purpurea* rendimiento y estado inmunológico en cerdos. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2005; 89: 24452.
39. Lagouri V, Blekas G, Tsimidou M, Kokkini S, Boskou D. Composición y actividad antioxidante de los aceites esenciales de las plantas de orégano cultivadas en la naturaleza en Grecia. *Z Lebensm Unters Forsch* 1993; 197: 203.
40. MohitiAsli M, GhanaatparastRashti M. Comparación del efecto de dos compuestos fitogénicos sobre el rendimiento del crecimiento y la respuesta inmune de pollos de engorde. *J Appl Anim Res* 2017; 45: 6038.
41. GalalAAAE, ElAraby IE, HassaninO, ElSaidOmarA. Impacto positivo del aceite esencial de orégano en el rendimiento del crecimiento, las respuestas inmunitarias humorales y la vía de señalización del interferón alfa de pollo en pollos de engorde. *Adv Anim Vet Sci* 2016; 4: 5765.
42. GrossWB, Siegel HS. Evaluación de la relación heterófilo / linfocito como medida de estrés en pollos. *Avian Dis* 1983; 27: 972-9.
43. ArizaNietoC, BandrickM, Baidoo SK, et al. Efecto de la suplementación dietética de aceites esenciales de orégano en las cerdas sobre el calostro y la composición de la leche, el patrón de crecimiento y el estado inmunológico de los lechones. *J Anim Sci* 2011; 89: 107989.
44. HashemipourH, KermanshahiH, GolianA, VeldkampT. Efecto de la suplementación alimenticia con timol y carvacrol sobre el rendimiento, las actividades de las enzimas antioxidantes, la composición de ácidos grasos, las actividades de las enzimas digestivas y la respuesta inmune en pollos de engorde. *Poult Sci* 2013; 92: 205969.
45. Karimi A, Yan F, Coto C, et al. Efectos del nivel y la fuente de hoja de orégano en dietas de inicio para pollos de engorde. *J Appl Poult Res* 2010; 19: 13745.
46. Wang R, Wang R, Yang B. Extracción de aceites esenciales de cinco hojas de canela e identificación de sus composiciones de compuestos volátiles. *Innov Food Sci Emerg Technol* 2009; 10: 28992.
47. Schmidt E, Jirovetz L, Buchbauer G, et al. Composición y actividades antioxidantes del aceite esencial de canela (*Cinna- momum zeylanicum* Blume) sale de Sri Lanka. *J Essent Oil Bear PI* 2006; 9: 17082.
48. Shirzadegan K. Reacciones de los pollos de engorde modernos a la administración de canela en polvo en la dieta. *Irán J Appl Anim Sci* 2014; 4: 36771.
49. SangOh P, ChaeMin R, ByungSung P, Jong H. La calidad de la carne y el rendimiento del crecimiento en pollos de engorde alimentados con canela en polvo. *J Environ Biol* 2013; 34: 12733.
50. AlKassie GAM. El efecto del tomillo y la canela sobre el equilibrio microbiano en el tracto gastrointestinal en pollos de engorde. *Int J Poult Sci* 2010; 9: 4958.
51. Najafi S, Taherpour K. Efectos del jengibre dietético (*Zingiber Offi- cinale*), canela (*Cinnamomum*), Suplementos simbióticos y antibióticos sobre el rendimiento de los pollos de engorde *J Anim Sci Adv* 2014; 4: 65867.
52. AlKassie GAM. Influencia de dos extractos de plantas derivados del tomillo y la canela en el rendimiento de los pollos de engorde. *Pakistán Vet J* 2009; 29: 16973.
53. Sadeghi GH, Karimi A, Padidar Jahromi SH, Azizi T, Danesh mandA. Efectos de las infusiones de canela, tomillo y cúrcuma sobre el rendimiento y la respuesta inmune en pollos de engorde machos de 1 a 21 días. *Rev Bras Cienc Avic* 2012; 14: 1520.
54. Li S, YuanW, DengG, et al. Composición química y control de calidad del producto de la cúrcuma (*Curcuma longa* L.). *PharmCrop* 2011; 2: 2854.
55. EmadiM, KermanshahiH. Efecto del polvo de rizoma de cúrcuma sobre las respuestas inmunitarias de pollos de engorde. *J Anim Vet Adv* 2007; 6: 8336.
56. AkhavanSalamat H, Ghasemi HA. Alivio del estrés por calor crónico en pollos de engorde mediante la suplementación dietética de betaína y polvo de rizoma de cúrcuma: dinámica del rendimiento, perfil de leucocitos, inmunidad humoral y estado antioxidante. *Trop Anim Health Prod* 2016; 48: 1818.
57. NouzarianR, Tabeidian SA, ToghyaniM, Ghalamkari G, Toghyani M. Efecto del polvo de cúrcuma sobre el rendimiento, los rasgos de la canal, las respuestas inmunes humorales y los metabolitos séricos en pollos de engorde. *J Anim Feed Sci* 2011; 20: 389400.
58. Hudaib M, Speroni E, Pietra AMD, Cavrini V. GC / MS evaluación del tomillo (*Timo vulgar* L.) composición del aceite y variaciones durante el ciclo vegetativo. *J Pharm Biomed Anal* 2002; 29: 691700.
59. Senatore F. Influencia del tiempo de recolección en el rendimiento y composición del aceite esencial de tomillo (*Thymus pulegioides* L.) que crece de forma silvestre en Campania (sur de Italia). *J Agric Food Chem* 1996; 44: 132732.
60. Khaksar V, GolianA, Kermanshahi H. Respuesta inmune y microflora ileal en pollos de engorde alimentados con dieta a base de trigo o sin la enzima EndofeedWand suplementación de aceite esencial de tomillo o probiótico PrimaLac®. *Afr J Biotechnol* 2012; 11: 1471623.
61. JahanianR, Rasouli E. La suplementación con metionina de cromo en la dieta podría aliviar los efectos inmunosupresores del estrés por calor en pollos de engorde. *J Anim Sci* 2015; 93: 335563.
62. Brisbin JT, Gong J, Sharif S. Interacciones entre bacterias comensales y el sistema inmunológico asociado a la glucosa del pollo. *Anim Health Res Rev* 2008; 9: 10110.
63. Burkholder KM, Thompson KL, EinsteinME, Applegate TJ, Patterson JA. Influencia de los factores estresantes en la microbiota intestinal normal, la morfología intestinal y la susceptibilidad a *Salmonella enteritidis* colonización en pollos de engorde. *Poult Sci* 2008; 87: 173441.
64. Najafi P, Torki M. Rendimiento, metabolitos sanguíneos e im

- La monocompetencia de los pollos de engorde alimentados con dietas incluía aceites esenciales de hierbas medicinales. *J AnimVet Adv* 2010; 9: 11648.
65. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Reconocimiento de patógenos e inmunidad innata. *Celda* 2006; 124: 783801.
66. Medzhitov R, Janeway Jr CA. Inmunidad innata: impacto en la respuesta inmune adaptativa. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 49.
67. LiH, Zhang L, ChenL y col. *Lactobacillus acidophilus* alivia la respuesta inflamatoria a enterotoxigénica *Escherichia coli* K88 mediante la inhibición de las vías de señalización de la proteína quinasa activada por mitocondrias NFκB y p38 en lechones. *BMC Microbiol* 2016; 16: 273.
68. MacKinnonKM, He H, Nerren JR, et al. Perfil de expresión de receptores semejantes a tol en el tracto gastrointestinal de 2 días de edad *Enteriditis por Salmonella* pollos de engorde infectados. *Vet Microbiol* 2009; 137: 3139.
69. Ramasamy KT, Verma P, ReddyMR. Expresión de genes de receptores similares a toll en el tracto gastrointestinal de *Salmonella* pollo asado infectado con serovar Pullorum. *Appl Biochem Biotechnol* 2014; 173: 35664.
70. Zhu J, vías de señalización del receptor de Mohan C. Tolllike en las oportunidades terapéuticas. *Mediadores Inflamm* 2010; 2010: 781235.
71. Li Q, Verma IM. Regulación de NFκB en el sistema inmunológico. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 72534.
72. Byeon SE, Yi YS, Oh J, et al. El papel de la cinasa Src en las respuestas inflamatorias mediadas por macro fagos. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: ID de artículo 512926.
73. YuT, Yi YS, YangY, et al. El papel fundamental de TBK1 en las respuestas inflamatorias mediadas por macrófagos *Mediators Inflamm* 2012; 2012: Article ID 979105.
74. Raingeaud J, Gupta S, Rogers JS, et al. Las citocinas proinflamatorias y el estrés ambiental provocan la activación de la proteína quinasa activada por la proteína p38 por fosforilación dual en tirosina y treonina. *J Biol Chem* 1995; 270: 74206.
75. Genovese KJ, He H, Lowry VK, Kogut MH. Comparación de la señalización de MAP y tirosina quinasa en heterófilos de pavos comerciales y de tipo salvaje. *DevComp Immunol* 2007; 31: 92733.
76. LiuY, SongM, Che TM, et al. Los extractos de plantas dietéticas modulan los perfiles de expresión génica en la mucosa ileal de los lechones destetados *Escherichia coli* infección. *J AnimSci* 2014; 92: 205062.
77. Coux O, Tanaka K, Goldberg AL. Estructura y funciones de los proteasomas 20S y 26S. *AnnuRevBiochem* 1996; 65: 801 47.
78. Taofiq O, Martins A, Barreiro MF, Ferreira ICFR. Potencial antiinflamatorio de extractos de hongos y metabolitos aislados. *Trends Food Sci Technol* 2016; 50: 1932 10.
79. Ravi R, Bedi GC, Engstrom LW, et al. Regulación de la expresión del receptor de muerte y apoptosis inducida por TRAIL / Apo2L por NFκB. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 40916.
80. GessnerDK, Fiesel A, Most E, et al. La suplementación de una semilla de uva y un extracto de harina de orujo de uva disminuye las actividades de los factores de transcripción que responden al estrés oxidativo NFκB y Nrf2 en la mucosa duodenal de los cerdos. *Acta Vet Scand* 2013; 55:18.
81. Zhao FQ, Zhang ZW, Wang C, et al. El papel de las proteínas de choque térmico en la lesión inflamatoria inducida por el estrés por frío en corazones de pollo. *Chaperones de estrés celular* 2013; 18: 77383.
82. KlasingKC, Johnstone BJ. Monokines en crecimiento y desarrollo. *Poult Sci* 1991; 70: 17819.
83. Johnson RW. Inhibición del crecimiento por citocinas proinflamatorias: una visión integrada. *J AnimSci* 1997; 75: 124455.
84. KochAE, Kunkel SL, HarlowLA, et al. Aumento de la producción de proteína quimioatrayente de monocitos¹ en artritis reumatoide. *J Clin Invest* 1992; 90: 7729.
85. GhareebK, AwadWA, Soodoi C, et al. Efectos del deoxinivalenol, contaminante de los alimentos, sobre las citocinas plasmáticas y la expresión de ARNm de genes inmunes en el intestino de pollos de engorde. *PLoS One* 2013; 8: e71492.
86. Guzik TJ, Korbut R, AdamekGuzik T. Óxido nítrico y superóxido en la inflamación y la regulación inmunológica. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 46987.
87. Harizi H, Gualde N. Papel fundamental de la PGE2 y la IL10 en la regulación cruzada de los mediadores inflamatorios derivados de células dendríticas. *Cell Mol Immunol* 2006; 3: 2717.
88. Hseu YC, Wu FY, Wu JJ, et al. Potencial antiinflamatorio de *Antrodia Camphorata* mediante la inhibición de iNOS, COX2 y citocinas a través de la vía NFκB. *Int Immuno pharmacol* 2005; 5: 191425.
89. Dy M, Schneider E. Conexión de histaminécitocina en inmunidad y hematopoyesis. *CytokineGrowthFactor Rev* 2004; 15: 393410.
90. Besedovsky HO, del Rey A, Klusman I, et al. Citocinas como moduladores del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. *J Steroid BiochemMol Biol* 1991; 40: 6138.
91. Shini S, Shini A, Kaiser P. Perfiles de expresión génica de citocinas y quimioquinas en heterófilos de pollos tratados con corticoesterona. *Estrés* 2010; 13: 1859 4.
92. Shini S, Huff GR, Shini A, Kaiser P. Comprensión de la inmunosupresión inducida por estrés: exploración de perfiles de genes de citocinas y quimioquinas en leucocitos periféricos de pollo. *Poult Sci* 2010; 89: 84151.
93. Kabir SML. Colibacilosis aviar y salmonelosis: una mirada más cercana a la epidemiología, patogénesis, diagnóstico, control y preocupaciones de salud pública. *Int J Environ Res Salud Pública* 2010; 7: 89114.
94. Jin Y, Hu Y, Han D, Wang M. El estrés por calor crónico debilitó la inmunidad innata y aumentó la virulencia del virus de la influenza aviar altamente patógena H5N en ratones. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 367846.
95. YoungHS, Lee JK, Choi YJ, et al. El cinamaldehído suprime la activación del receptor 4 similar a un toldo mediada por la inhibición de la oligomerización del receptor. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 494502.
96. GuimarãesMR, LeiteFRM, SpolidorioLC, KirkwoodKL, Rossa

- C. La curcumina anula las citocinas proinflamatorias inducidas por LPS en macrófagos RAW264.7. Evidencia de nuevos mecanismos que involucran SOCS1, 3 y p38MAPK. Arch Oral Biol 2013; 58: 130917.
97. Liang D, Li F, Fu Y, et al. El timol inhibe la respuesta inflamatoria estimulada por LPS mediante la regulación a la baja de las vías de señalización de NFκB y MAPK en las células epiteliales mamarias del ratón. Inflamación 2014; 37: 21422.
98. Lima Mda S, Quintans Júnior LJ, de Santana WA, et al. Efectos antiinflamatorios del carvacrol: evidencia de un papel clave de la interleucina 10. Eur J Pharmacol 2013; 699: 1127.
99. Cho S, Choi Y, Park S, Park T. Carvacrol previene la obesidad inducida por la dieta modulando las expresiones génicas involucradas en la adipogénesis y la inflamación en el alimento alimentado con una dieta alta en grasas. J Nutr Biochem 2012; 23: 192201.
100. Zou Y, Xiang Q, Wang J, Peng J, Wei H. El aceite esencial de orégano mejora la morfología intestinal y la expresión de proteínas de unión estrecha asociadas con la modulación de bacterias intestinales seleccionadas y el estado inmunológico en un modelo de cerdo. Biomed Res Int 2016; 2016: ID de artículo 5436738.
101. Lu H, Adedokun SA, Adeola L, Ajuwon KM. Los efectos antiinflamatorios de las alternativas no antibióticas en pollos de engorde afectados por coccidiosis. J Poult Sci 2014; 51: 1421.
102. Pannee C, Chandhane I, Wacharee L. Efectos antiinflamatorios del aceite esencial de las hojas de *Cinnamomum cassia* y cinamaldehído en células J774A.1 estimuladas con lipopolisacáridos. J Adv Pharm Technol Res 2014; 5: 16470.
103. Lee SH, Lillehoj HS, Jang SI. El cinamaldehído mejora *en vitro* parámetros de inmunidad y reduce *en vivo* infección contra la coccidiosis aviar. Br J Nutr 2011; 106: 8629.
104. RothWalter F, Moskovskich A, GomezCasado C, et al. Efecto inmunosupresor del cinamaldehído por inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis en células inmunes: implicaciones en el cáncer. PLoS One 2014; 9: e108402.
105. KimGY, KimKH, Lee SH y col. La curcumina inhibe la función inmunoestimuladora de las células dendríticas: MAPK y la translocación de NFκappa B como posibles dianas. J Immunol 2005; 174: 811624.
106. CamachoBarquero L, Villegas I, SánchezCalvo JM, et al. Curcumina, un *Curcuma longa* constituyente, actúa sobre la vía MAPK p38 modulando la expresión de COX2 e iNOS en la colitis experimental crónica. Int Immunopharmacol 2007; 7: 33342.
107. LubbadA, OriowoMA, Khan I. La curcumina atenúa la inflamación mediante la inhibición del receptor TLR4 en la colitis experimental. Mol Cell Biochem 2009; 322: 12735.
108. Karnati HK, Pasupuleti SR, Kandi R, et al. Vía de señalización de TLR4: regulación positiva de la vía independiente de MyD88 en razas de pollos tras el tratamiento con LPS. Vet Res Commun 2015; 39: 738.
109. ReyesGordillo K, Segovia J, ShibayamaM, et al. La curcumina protege contra el daño hepático agudo en la rata al inhibir la NF kappaB, la producción de citocinas proinflamatorias y el estrés oxidativo. BiochimBiophys Acta 2007; 1770: 98996.
110. Lee SH, Lillehoj HS, Hong YH y col. *In vitro* efectos de la planta y extractos de hongos sobre la función inmunológica de los linfocitos y macrófagos de pollo. Br Poult Sci 2010; 51: 21321.
111. Yarru LP, Settivari RS, Gowda NK, et al. Efectos de la cúrcuma (*Curcuma longa*) sobre la expresión de genes hepáticos asociados con la biotransformación, los antioxidantes y los sistemas inmunológico en pollos de engorde alimentados con aflatoxina. Poult Sci 2009; 88: 26207.
112. Che Z, LiuY, WangH, et al. Los efectos protectores de diferentes adsorbentes de micotoxinas contra los cambios patológicos sanguíneos y hepáticos inducidos por alimentos contaminados con moho en pollos de engorde Asian Australas J AnimSci 2011; 24: 2507.
113. Malek M, Hasenstein JR, Lamont SJ. Análisis de los genes TLR4, CD28, MIF, MD2 y LITAF de pollo en un *Salmonella enteritidis* población de recursos. Poult Sci 2004; 83: 5449.
114. Gilbert ER, Cox CM, Williams PM y col. *Eimeria* especies y los antecedentes genéticos influyen en el perfil de proteínas proteicas de los pollos de engorde con coccidiosis. PLoS One 2011; 6: e14636.
115. LiuY, SongM, Che TM, et al. Los extractos de plantas dietéticas alivian la diarrea y alteran las respuestas inmunitarias de los cerdos destetados infectados experimentalmente con un patógeno. *Escherichia coli*. J Anim Sci 2013; 91: 5294306.
116. Liu Y, SongM, Che TM, et al. Efectos de la capsicumoleoresina, el ajo botánico y la oleoresina de cúrcuma en el perfil de expresión génica de la mucosa ileal en lechones destetados. J Anim Sci 2014; 92: 342640.
117. Amirghofran Z, Ahmadi H, Karimi MH, et al. *In vitro* inhi efectos binarios del timol y el carvacrol sobre la activación y función de las células dendríticas. PharmBiol 2016; 54: 112532.
118. Kavooosi G, Teixeira da Silva JA, Saharkhiz, MJ. Efectos inhibidores de *Zataria multiflora* aceite esencial y sus componentes principales en la producción de óxido nítrico y peróxido de hidrógeno en macrófagos estimulados por lipopolisacáridos. J Pharm Pharmacol 2012; 64: 1491500.
119. Hassan FAM, Awad A. Impacto del tomillo en polvo (*Thymus vulgaris* L.) suplementación sobre perfiles de expresión génica de citocinas y eficiencia económica de dietas de pollos de engorde Environ Sci Pollut Res Int 2017; 24: 1581626.