

ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Aditivos Mucogénicos para el Control de *Caligus rogercresseyi* en Salmón del Atlántico (*Salmo salar*)**

**MUCOGENIC ADDITIVES FOR THE CONTROL OF *Caligus rogercresseyi* IN ATLANTIC SALMON (*Salmo salar*)**

**Keila Concha<sup>2</sup>, Pamela Olivares<sup>1,3</sup>, Flery Fonseca-Salamanca<sup>1</sup>, Rodrigo Sanchez<sup>4</sup>, Felipe Serrano<sup>3</sup>, Jorge Parodi<sup>1,5,6</sup>**

RESUMEN

El mucus es uno de los componentes más importantes de la inmunidad del pescado, contiene componentes de la inmunidad innata como glicoproteínas, lisozima, proteínas del complemento, enzimas proteolíticas, péptidos antimicrobianos e inmunoglobulinas. Se revisa información actualizada concerniente a la generación, fisiología y efectos del mucus en el salmón del Atlántico, así como de posibles aditivos mucogénicos para el control de parásitos que puedan ser atractivos para ser utilizados a futuro en la disminución de *Caligus rogercresseyi*. En virtud del cometido se realizó una búsqueda de datos multidisciplinarios de texto completo. Los tópicos incluidos en el proceso de investigación corresponden al salmón, al mucus y a los aditivos mucogénicos. Se encontró que el aditivo que genera un mayor aumento de los componentes del mucus es el probiótico *Bacillus* sp. Los hallazgos sugieren que se necesita más investigación para desentrañar las implicaciones de la inmunidad de la mucosa de la piel sobre el bienestar de los peces y las enfermedades de importancia biológica.

**Palabras clave:** mucus; salmón; aditivo mucus

ABSTRACT

Mucus is one of the most important components of fish immunity, it contains components of innate immunity such as glycoproteins, lysozyme, complement proteins, proteolytic enzymes, antimicrobial peptides and immunoglobulins. Current information

<sup>1</sup> Laboratorio de Inmunoparasitología Molecular, Centro de Excelencia en Medicina Traslacional, Departamento de Ciencias Preclínicas, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

<sup>2</sup> Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Católica de Temuco, Temuco, Chile

<sup>3</sup> Laboratorio de Investigación y Educación Tonalli Ltda, Temuco, Chile

<sup>4</sup> Empresa Vitapro, Castro, X Región de Los Lagos, Chile

<sup>5</sup> Laboratorio de Biología Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor, Temuco, Chile

<sup>6</sup> E-mail: jparodi2010@gmail.com

Recibido: 11 de enero de 2017

Aceptado para publicación: 5 de mayo de 2017

concerning the generation, physiology and effects of mucus in Atlantic salmon is reviewed, as well as possible mucogenic additives for the control of parasites that may be attractive for future use in the reduction of *Caligus rogercresseyi*. A full-text multidisciplinary data search was carried out. The topics included in the research process correspond to salmon, mucus, and mucogenic additives. It was found that the additive that generates a greater increase of the mucus components is the probiotic *Bacillus* sp. The findings suggest that more research is needed to unravel the implications of skin mucosal immunity on fish welfare and diseases of biological importance

**Key words:** mucus; salmon; additive mucus

## INTRODUCCIÓN

### Antecedentes Generales

Chile juega un papel preponderante en las exportaciones del salmón a nivel mundial, ubicándose, tras Noruega, como el segundo país con mayores exportaciones (Lyon, 2015). Para ocupar este lugar, debió incrementar la producción de las especies cultivadas, incrementando la carga o densidad de peces por unidad de superficie, pero esto a su vez, en situaciones de estrés, trajo como consecuencia la infestación con parásitos y otros tipos de patógenos (Sarasquete, 2013).

*Caligus rogercresseyi*, más conocido como piojo de mar, es el principal ectoparásito que ataca los cultivos de salmones en el mundo. Este piojo parasita la piel, alimentándose de mucus y escamas, produciendo lesiones por erosión que favorecen la entrada de otros agentes patógenos como virus y bacterias (Lyon, 2015). Afortunadamente, el mucus cumple un rol importante en la relación huésped-parásito, por lo que estudios centralizados en descubrir los cambios que este sufre en respuesta a alimentos funcionales resultan altamente relevantes (Provan *et al.*, 2013; Koshio, 2015). El fortalecimiento de la piel a través de la modulación de la dieta podría desempeñar un papel en la prevención de daños, apego del parásito y promover una recuperación más rápida de la piel dañada (Jensen, 2015).

### Estructura de la Piel

El tegumento de los peces está constituido por diversas capas que se pueden ordenar en: cutícula, epidermis, membrana basal, dermis e hipodermis (Sierra *et al.*, 2011). Las primeras dos capas son esenciales para la protección contra el medio ambiente. La cutícula está formada por las secreciones de las células epiteliales y células caliciformes (Elliot, 2011), que contiene mucopolisacáridos, inmunoglobulinas específicas, lisozimas y ácidos grasos libres (Sierra *et al.*, 2011). Esta es, por excelencia, una barrera físico-química de protección en la piel de los peces. Por otro lado, la epidermis está formada por un epitelio plano estratificado no queratinizado, que es esencialmente celular en estructura (Elliott, 2011).

### Secreción de Mucus

Las células mucosas epidermales son las responsables de la formación de la capa mucosa que cubre a los peces. En general, la dermis secreta diversos tipos de moléculas, pero en peces se hace a través de la secreción holocrina de mucina. Las secreciones mucosas están compuestas primariamente por glicoproteínas (Sandoval *et al.*, 2015), carbohidratos, péptidos anti-bacterianos (defensinas), proteínas, precipitinas, aglutininas, proteína C reactiva y lisozima, las cuales constituyen una barrera de defensa química primaria (Vega *et al.*, 2010); además de las inmunoglobulinas (Sandoval *et al.*, 2015), principalmente IgM y enzimas rela-

cionadas con la inmunidad peroxidasa, fosfatasa alcalina, esterases, proteasas y antiproteasas (Guardiola *et al.*, 2014). Esta mezcla está en una solución acuosa, que permite dar una protección física y química a la piel del pez. Es una barrera primaria común con los mamíferos, pero especializada para su ambiente acuoso. Sin embargo, el entendimiento de su fisiología y modulación es aún pregunta de investigación.

### Aditivos Mucogénicos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado la resistencia a los antibióticos como un importante y creciente problema de salud pública a escala mundial, tanto en medicina humana como veterinaria. Por lo cual, un enfoque alternativo para superar la resistencia a los antibióticos podría ser utilizando productos naturales y fitoquímicos (Reverter *et al.* 2014), así como buscar formas más completas y de menor invasión. La industria está evaluando diversas estrategias que incluyen el ambiente, la nutrición, el uso de aditivos y otros. En el caso de aditivos, se utilizan fuentes naturales y que al ser usados en las dietas podrían modular la barrera de protección.

Entre los principales productos naturales se encuentra el extracto de menta (*Mentha piperita*), que genera un aumento de los componentes del moco epidérmico, entre ellos, proteínas, fosfatasa alcalina, actividad antimicrobiana, lisozima e IgM (Adel *et al.*, 2015). De igual forma, se descubrió que el ajo (*Allium sativum*) en la dieta de alevines Caspio Roach (*Rutilus rutilus caspicus*) beneficia el rendimiento y crecimiento de los parámetros inmunes de la mucosa en la piel, produciendo un aumento de la fosfatasa alcalina, los niveles de proteína y la actividad antimicrobiana (Ghehdarijani *et al.*, 2016). Otra de las dietas estudiadas fue el extracto de fruta de palma (*Phoenix dactylifera* L.), que genera un incremento de IgM, carbohidratos y proteasa (Cerezuela *et al.*, 2016).

Entre las nuevas alternativas para controlar el uso indiscriminado de antibióticos se tiene el uso de vitaminas y minerales, existiendo estudios que demuestran que la alteración de los niveles dietéticos de minerales y vitaminas provocan cambios en la concentración de componentes del moco en la piel (Jensen, 2015). Es por esto que al evaluar la vitamina C, se descubrió que beneficia los parámetros inmunológicos del mucus de la piel de alevines de Caspio Roach (Roosta *et al.*, 2014).

Se han hecho investigaciones sobre el uso de probióticos, especialmente *Shewanella putrefaciens* y *Bacillus* sp, habiéndose demostrado que favorecen la producción de carbohidratos, IgM, actividad peroxidasa, proteasa y antiproteasa en las secreciones de la piel (Cerezuela *et al.*, 2016).

Es así que los productos más utilizados e incluidos en las dietas son los ácidos grasos, vitaminas, minerales, acidificantes, enzimas, aromatizantes, antioxidantes, fungistáticos y probióticos. Además de estos compuestos, habría que añadir productos como los activadores del sistema inmunitario, las inmunoglobulinas orales y los oligosacáridos bloqueadores de la adhesión de bacterias patógenas y estimuladores de la flora intestinal beneficiosa (Santomá, 1998).

### Generación de Mucus en el Epitelio

La cutícula contiene inmunoglobulinas específicas, lisozimas y ácidos grasos libres, todos ellos dotados de una gran capacidad antipatógena (Elliot, 2011). La epidermis está compuesta fundamentalmente por las células de Malpighi. Estas células son redondeadas, excepto en la zona más superficial, donde son horizontales y aplanadas, con citoplasma formado esencialmente por la acumulación de largas vacuolas, mitocondrias degeneradas y haces de fibrillas intracelulares (Sierra *et al.*, 2011).

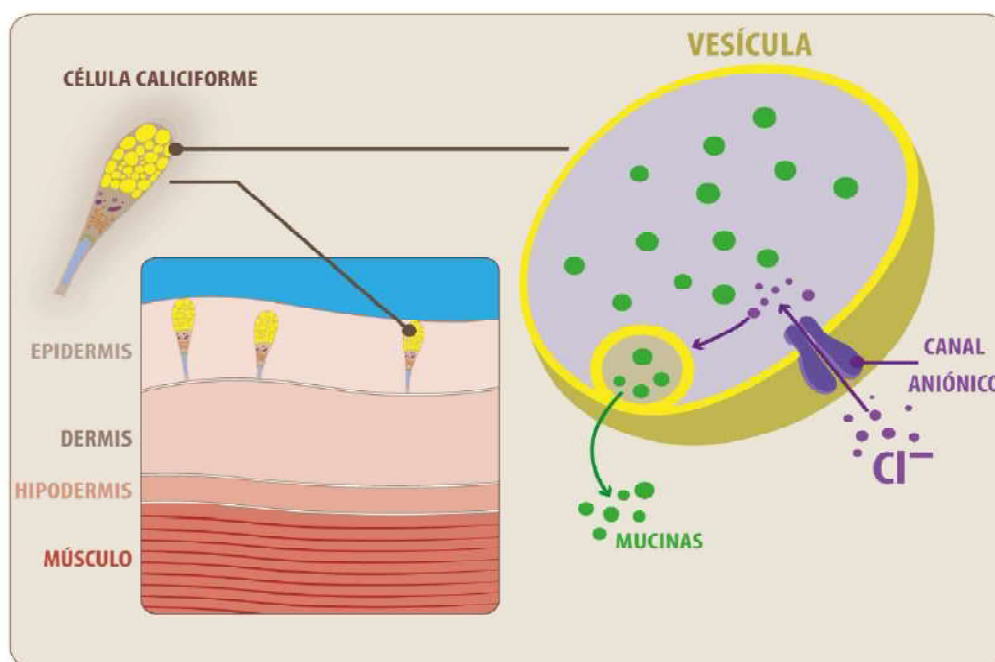


Figura 1. Síntesis de mucus epitelial en peces. Epidermis con células epiteliales y células caliciformes con vesículas que contienen gránulos de mucina en su interior

La dermis en su mayor parte es una estructura fibrosa con pocas células (Elliot, 2011). Las células caliciformes (con forma de cáliz o copa) son responsables, junto a las de Malpighi, de la producción y secreción del mucus (Reyes, 2011). En especies como los salmónidos, el mayor volumen de secreciones mucosas epidérmicas es a partir de las células caliciformes (Elliot, 2011). Las glándulas son de forma esférica y están encerradas por una cápsula de tejido conectivo (Fundge *et al.*, 2011). Las células caliciformes liberan vesículas secretoras (Shephard, 1993) (Figura 1) debido al movimiento de carga de iones, como cloruros, a través de la membrana de la vesícula. Esto provoca una afluencia osmótica secundaria subsiguiente de moléculas de agua, además de alterar el potencial de membrana. El agua hace que la vesícula se hinche y ocurra la ruptura, liberándose el contenido (Fudge *et al.*, 2011). La secreción holocrina, con ruptura de la membrana celular y la liberación de los contenidos de la célula en la superficie de la piel, seguido de la

muerte celular, es el mecanismo descrito para la secreción del mucus en peces, y es uno de los mecanismos de liberación tónica de la secreción en este modelo (Elliott, 2011).

### Fisiología del Mucus y Efectos como Barrera

Las principales moléculas presentes en el moco son descritas como de alto peso molecular y glicoproteínas altamente glicosiladas llamadas mucinas. Estas son grandes moléculas que forman redes complejas mediante la conexión de las subunidades de mucina con enlaces disulfuro. Esta red de proteínas da la estructura de viscosidad al mucus (Padra *et al.*, 2014). También contienen uno o más dominios de proteína con sitios de unión extensa O-glicano (Gómez *et al.*, 2013). Están compuestas en un 70 a 90% de carbohidratos, que se pueden separar de otras proteínas sobre la base de la densidad (Padra *et al.*, 2014). Estas moléculas desempeñan un papel clave en la

defensa de la mucosa. Las propiedades de las capas de mucus confieren una importante facultad adhesiva, viscoelástica y reológica (Roussel y Delmotte, 2004).

Son pocos los genes de mucina (MUC) que se han identificado en teleósteos que codifican para estas proteínas (Micallef *et al.*, 2012). En la carpa, dos genes de mucina se han caracterizado: MUC2 y MUC5B, exhibiendo homología con las mucinas de mamíferos (Marel *et al.*, 2012). Estos avances en la comprensión de la respuesta inmune de las mucosas en peces teleósteos, abren el potencial de los teleósteos como modelos de investigación de animales para el estudio de enfermedades de las mucosas humanas (Gómez *et al.*, 2013). MUC2, MUC5AC y MUC5B se encuentra en la piel de salmón del Atlántico (Micallef *et al.*, 2012); sin embargo, la comprensión de cómo el pez huésped del parásito es capaz de regular la expresión génica de la mucina está lejos de ser completa (Gómez *et al.*, 2013). El conocimiento de la composición y la función de las mucinas en los peces para la defensa contra los patógenos es escaso (Padra *et al.*, 2014). Además, el transcriptoma de la piel del salmón del Atlántico está mal caracterizado (Micallef *et al.*, 2012).

En el estudio de Guardiola *et al.* (2014), para determinar los componentes del mucus de los peces, se observaron resultados de unión a lectina, indicando que el moco de la piel contiene en orden de abundancia, ácido, glucosa, N-acetil-glucosamina, galactosa, fructosa y residuos de N-acetilneuramínico; asimismo, se observó que algunas actividades inmunes fueron muy similares en los peces estudiados (actividad de la lisozima, por ejemplo, IgM), pero que otras, tales como proteasa, antiproteasa, fosfatasa alcalina, esterasas y peroxidasa variaban dependiendo de las especies.

### Componentes del Mucus

La lisozima es uno de los componentes mejor caracterizada (Esteban y Cerezuela,

2015). Es un agente antibacteriano endógeno representante, también llamado muramidasa, que catalíticamente hidroliza el vínculo entre el ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina en la pared celular de las bacterias (Loganathan *et al.*, 2013).

Los péptidos antimicrobianos, de 12 a 50 aminoácidos, tienen actividad sobre bacterias, hongos, virus y protozoarios. Estos péptidos también participan en la respuesta inflamatoria, incluyendo el reclutamiento de neutrófilos y fibroblastos, la desgranulación de células cebadas, el incremento de la actividad fagocítica y la disminución de la fibrinólisis (Vega *et al.*, 2010).

Las proteasas son enzimas capaces de actuar directamente sobre patógenos bacterianos mediante la escisión de sus proteínas, lo que lleva a la muerte de las bacterias (Esteban y Cerezuela, 2015). El salmón puede secretar proteasas en el moco superficial como un mecanismo de defensa del organismo invasor (Firth *et al.*, 2000). También protegen contra la invasión de patógenos de una manera indirecta mediante la alteración de la consistencia de la mucosa, lo que resulta en el aumento de la descamación de moco y la eliminación de patógenos de las superficies corporales. Estas enzimas, además, pueden activar y aumentar la producción de otros componentes de la inmunidad innata presentes en la mucosidad de peces, tales como péptidos antibacterianos e inmunoglobulinas (Esteban y Cerezuela, 2015). En un estudio del pez *Channa striatus*, se encontró que la actividad de la proteasa es mayor en el moco en comparación con cualquier otra actividad (Loganathan *et al.*, 2013).

En los peces, como en los mamíferos, se ha demostrado que la capa de moco es secretada continuamente y, por lo tanto, lava las partículas atrapadas con su fuerte actividad antibacteriana y antifúngica frente a diferentes patógenos (Padra *et al.*, 2014). Asimismo, otros estudios indican que la presencia de lisozima, proteasa, fosfatasa alcalina y esterasa de enzimas hidrolíticas en el moco

Cuadro 1. Fuente de alimentación administrada en peces y componente del mucus que se incrementa por efecto de su suplementación

Fuente	Carbohidrato	IgM	Peroxidasa	Proteasa	Antiproteasa	Fosfatasa alcalina	Proteína	Lisozima	Actividad antimicrobiana
<i>Shewanella Putrefaciens</i> <sup>1</sup>	ND	+++	+++	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Bacillus sp</i> <sup>1</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	ND	ND	ND	ND
Extracto de fruta de palma	+++	+++	---	+++	---	ND	ND	ND	ND
Extracto de ajo	ND	ND	ND	ND	ND	+++	+++	ND	ND
Extracto de menta ( <i>Mentha piperita</i> L)	ND	ND	ND	ND	ND	+++	+++	ND	+++

Fuente: Adel *et al.* (2015), Cerezuela *et al.* (2016), Ghehdarijani *et al.* (2016)

ND: No determinado; +++: Aumento significativo; ---: disminución significativa

<sup>1</sup> Probiótico

de la piel de los peces puede tener un efecto directo sobre la respuesta inmune innata contra microorganismos patógenos. (Loganathan *et al.*, 2013).

Es por esto que el moco de la piel en peces puede ser una fuente de aislamiento de los componentes antimicrobianos que pueden ser explorados como tratamientos contra patógenos, adyuvantes de vacunas inactivadas o vacunas. Se necesita más investigación para obtener resultados, pero mientras tanto, el control inmunoproliferativo por cebado de la barrera de la mucosa a través de la dieta podría ser útil (Jensen, 2015).

### Aditivos Mucogénicos

De acuerdo a lo observado en el Cuadro 1, se puede destacar que, dentro de la información recopilada, el aditivo probiótico *Bacillus sp* genera un mayor aumento en los componentes del mucus. Otros serían el ex-

tracto de menta y el extracto de fruta de palma.

### Probióticos

Los probióticos pueden ayudar a mejorar no solo la producción de mucosa, sino también la respuesta inmune global del pez (Gómez *et al.*, 2013). Cerezuela *et al.* (2016) estudiando el pez dorada (*Sparus aurata*) observaron a las dos semanas de administración oral del probiótico *Bacillus sp* un aumento significativo en hidratos de carbono  $\alpha$ -D-galactosa / N-acetil- $\alpha$ -D-galactosamina, niveles de IgM, peroxidasa, así como un aumento del nivel de antiproteasa (Figura 2). En el mismo estudio, los probióticos derivados de *Shewanella putrefaciens* suministrados en la dieta durante cuatro semanas aumentaron la actividad peroxidasa en la mucosidad, así como los niveles de IgM de los peces.

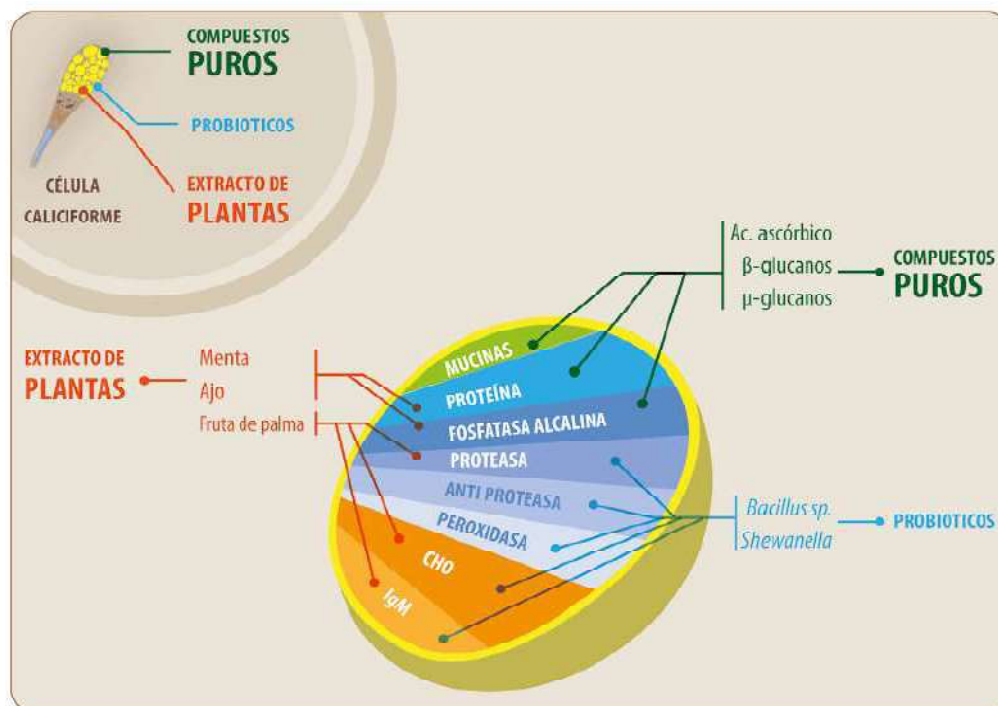


Figura 2. Componentes del mucus incrementados por aditivos: extractos de planta, probióticos y componentes puros

### Extractos de Plantas

Los productos vegetales han sido utilizados para estimular el apetito y promover el aumento de peso, actuar como inmunoestimulantes y tener efecto antibacterianos y antiparasitarios en la producción de peces y moluscos, debido a la actividad de moléculas tales como alcaloides, terpenoides, saponinas y flavonoides (Reverter *et al.*, 2014).

Cerezuela *et al.* (2016), en su estudio con dorada (*Sparus aurata*), administraron extracto de fruta de palma obteniendo un aumento en los niveles de IgM y una disminución de la actividad peroxidasa. A las dos semanas de la suplementación, los hidratos de carbono α-D-galactosa / N-acetil-α-D-galactosamina se incrementaron significativamente. Asimismo, se observó la disminución de los niveles de la actividad antiproteasa en el moco.

Adel *et al.* (2015) observaron aumentos dependientes de la administración de menta (*Mentha piperita* L) en concentración de proteínas y de fosfatasa alcalina, y de la actividad antimicrobiana en el moco de la piel y aumento en los niveles séricos de lisozima e IgM en alevines de pescado blanco del Caspio (*Rutilus kutum*) (Figura 2). Por otro lado, Ghehdarijani *et al.* (2016) determinaron que la fosfatasa alcalina, los niveles de proteína y la actividad antimicrobiana se incrementaron en las secreciones de la piel de alevines ‘Caspian Roach’ (*Rutilus caspicus*) después de la administración de ajo (Figura 2).

### La Vitamina C

Roosta *et al.* (2014) estudiaron los efectos de la vitamina C sobre la respuesta inmunológica del mucus y el comportamiento productivo del ‘Caspian Roach’ (Cuadro 2), aunque no encontraron diferencias en los niveles de proteína de moco en la piel. Asimismo,

Cuadro 2. Compuestos puros administrados en la dieta de peces que generan un aumento en la concentración de componentes del mucus de la piel en peces

Aditivo	IgM	Antiproteasa	Fosfatasa alcalina	Proteína	Lisozima	Actividad anti-microbiana	MUC5B	Referencia
Vitamina C	ND	ND	+++	+++	I	+++	ND	Roosta <i>et al.</i> (2014)
B-glucanos	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+++	Marel <i>et al.</i> (2012)

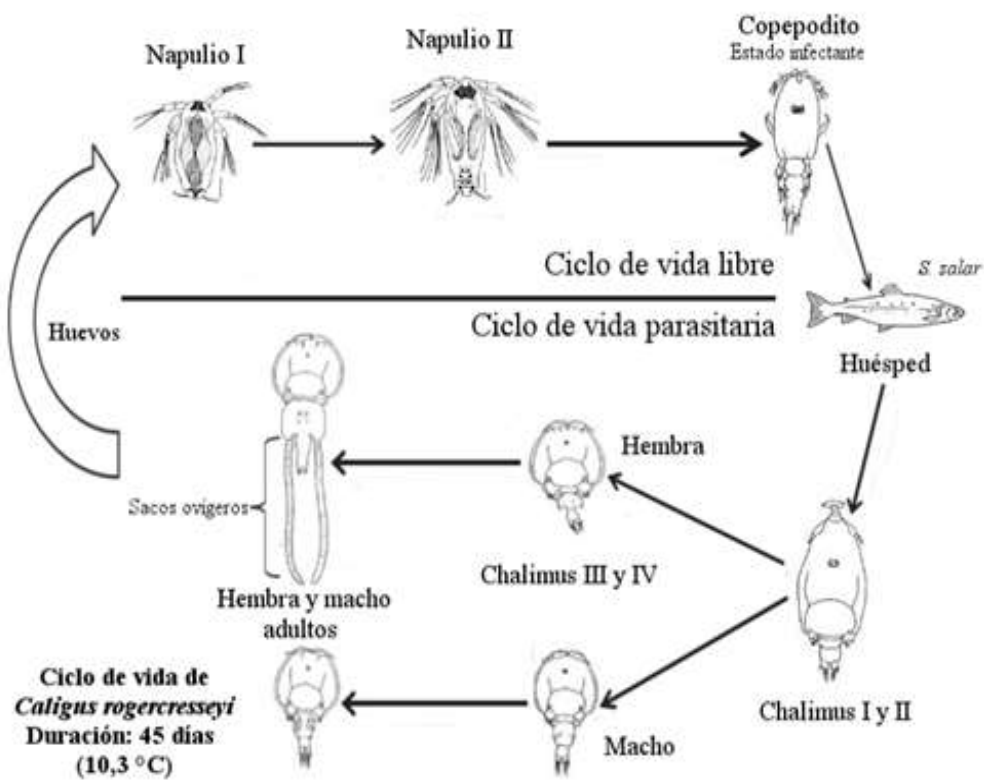


Figura 3. Ciclo de *Caligus rogercresseyi* (Fuente: Riquelme *et al.*, 2017)

mo, en un estudio con salmón del Atlántico se determinó un importante papel de la vitamina C en la lisozima, complemento de suero y hierro en la resistencia a enfermedades no específicas (Waagbo *et al.*, 1993).

### **β-glucanos**

Los β-glucanos de levadura son, probablemente, los inmunoestimulantes más utilizados en las dietas para peces (Jensen *et al.*, 2015). Al analizar la expresión de genes en la carpa con una alimentación β-glucano, se detectó un aumento de 2.7 veces de MUC5B ARNm en la piel (Cuadro 2). Asimismo, se encontró que los β-glucanos aumentan la expresión de mucina y dos genes β-defensina en el moco de la carpa, mostrando que el sistema de la mucosa se puede influir mediante la suplementación de β-glucanos (Marel *et al.*, 2012).

### *Caligus rogercresseyi*

En Chile, la especie parásita que adquiere mayor importancia en la crianza del salmón es *Caligus rogercresseyi*, presente en el 99% de las jaulas de los centros de cultivo del país (Villarroel, 2010). Su ciclo de vida consta de tres estadios de vida libre (dos naupulios y un copepodito), seguido de cuatro estadios de adhesión (chalimus, que van desde el I al IV) y, finalmente, los estadios móviles que comprenden a juveniles y adultos (Osorio, 2006). El estadio infestante es el de copepodito, el cual se adhiere al hospedero a través de su par de antenas y cono bucal. En el hospedero muda a chalimus I, desarrollando un filamento frontal el cual le permite la adhesión en los estadios siguientes hasta la etapa adulta, donde tiene la capacidad de desplazarse sobre el pez (Villarroel, 2010).

Los copépodos calígidos ectoparásitos de peces, generan daño mecánico por asentamiento y alimentación, dejando heridas abiertas que aumentan la susceptibilidad del pez para contraer enfermedades, como las producidas por bacterias (Valenzuela, 2009).

En el caso de las especies cultivadas, se identificó al salmón coho (*Oncorhynchus kisutch*) como la especie más resistente a la enfermedad, y a la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) y al salmón del Atlántico (*Salmon salar*) como las más susceptibles (Tayabe, 2009).

### *Lepeophtheirus salmonis*

La resistencia de salmón coho (*Oncorhynchus kisutch*) a la infección por el copépodo *Lepeophtheirus salmonis* puede ser debido a los agentes presentes en el moco que bloquean la secreción de proteasas o factores que pueden existir en el moco de las especies sensibles que estimulan su liberación (Fast *et al.*, 2003). Firth *et al.* (2000) encontraron que las proteasas similares a la tripsina presentes en la mucosa del salmón del Atlántico infectado fueron producidas por *L. salmonis*, posiblemente para ayudar en la alimentación y la evasión de la respuesta inmune del huésped.

Las dietas saludables se están volviendo parte de la estrategia integrada de manejo de plagas contra los piojos de mar (Provan *et al.*, 2013), aunque la información sobre la eficacia de la dieta y soluciones para reducir los niveles de infestación de piojos de mar en los salmónidos es aún limitada. En la actualidad, las dietas funcionales, incluyendo inmunoestimulantes o aceites esenciales derivados de extractos naturales, han sido tema de trabajos en el salmón del Atlántico, con resultados que indican una disminución de hasta el 20% de infestación por *L. salmonis* (Jensen *et al.*, 2015).

Últimamente se ha observado una tendencia hacia el uso de alimentos funcionales que contengan inmunoestimulantes, ya que se ha demostrado promueven un sistema inmune más robusto y, por ende, tienen el potencial de reducir las infestaciones por parásitos (Provan *et al.*, 2013). No obstante, en un estudio con salmón del Atlántico, el grupo alimentado con β-glucano presentó 24% más de infestación que el grupo control, posible-

mente debido a una dosis posiblemente inapropiada (Covello *et al.*, 2012). Por otro lado, el aceite esencial de orégano como suplemento dietético, aumenta la protección contra las infecciones mixtas de parásitos (piojos, copépodos) y bacterias del género *Vibrio* (Yiagnisis *et al.*, 2009).

En un estudio con una dieta en base a maravilla (*Helianthus annuus*), se observó un 27% menos de infestación y 42% menos de piojos *L. salmonis* por pez infestado (Refstie *et al.*, 2010). Esto resultaría en una reducción en el uso de químicos, con su asociado riesgo de generación de resistencia y su difícil y costosa aplicación en jaulas en mar (Provan *et al.*, 2013).

### Comentarios Finales

La presente revisión demuestra que aún persisten vacíos en la descripción del funcionamiento de la barrera piel de los peces y, en particular, en peces de interés productivo. Esto dificulta el poder conocer moléculas o procesos que sean moduladores.

Uno de los elementos descritos es la expresión del gen MUC en partículas del MUC5B, que podría ser un indicador a nivel celular y en peces de moléculas que generen más mucina y, por ende, un mejor mucus.

Un punto relevante de la revisión es que ciertas moléculas derivadas de extractos de plantas son solo presentadas a nivel experimental, no pudiendo hacerse una observación del potencial económico de su aplicación. El uso de extractos de palma y de menta como solución de aceite del extracto, aplicado sobre el alimento ya formado, lograron mejoras a nivel de mucus; sin embargo, faltan detalles claves para su aplicación comercial. En el tema de probióticos no está claro el mecanismo relacionado con la producción de mucus a nivel de piel y, por el momento, sugiere un proceso indirecto de mejoras nutricionales, que traen como consecuencia cambios a nivel de mucus y piel.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a Tonalli Ltda por el apoyo en el desarrollo de la tesis de la Srta. Kelia Concha, y a Salmofood por el apoyo a la tesis del Sr. Rodrigo Sánchez. El desarrollo de los modelos se hizo mediante <http://www.illustrative-science.com/>

### LITERATURA CITADA

1. **Adel M, Amiri A, Zorrihezhahra J, Nematolahi A, Esteban M. 2015.** Effects of dietary peppermint (*Mentha piperita*) on growth performance, chemical body composition and hematological and immune parameters of fry Caspian white fish (*Rutilus frisii kutum*). *Fish Shellfish Immunol* 45: 841–847. doi: 10.1016/j.fsi.2015.06.010
2. **Cerezuela R, Guardiola F, Cuesta A, Esteban A. 2016.** Enrichment of gilthead seabream (*Sparus aurata* L) diet with palm fruit extracts and probiotics: effects on skin mucosal immunity. *Fish Shellfish Immunol* 49: 100-109. doi: 10.1016/j.fsi.2015.12.028
3. **Covello J, Friend S, Purcell S, Burka J, Markham R., Donkin A, Groman D, Fast M. 2012.** Effects of orally administered immunostimulants on inflammatory gene expression and sea lice (*Lepeophtheirus salmonis*) burdens on Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Aquaculture* 366-367: 9-16. doi: 10.1016/j.aquaculture.2012.08.051
4. **Elliott D. 2011.** The skin functional morphology of the integumentary system in fishes. In: Farrell AP (ed). *Encyclopedia of fish physiology*. San Diego, USA: Academic Press (Elsevier). p 476-488.
5. **Esteban M, Cerezuela R. 2015.** Fish mucosal immunity: skin. In: Beck B, Peatman E (eds). *Mucosal health in aquaculture*. Murcia, España: Elsevier. p 67-92.

6. **Fast M, Burka J, Johnson S, Ross N. 2003.** Enzymes released from *Lepeophtheirus salmonis* in response to mucus from different salmonids. *J Parasitol* 89: 7-13. doi: 10.1645/0022-3395(2003)089[0007:ERFLSI]2.0.CO;2
7. **Firth K, Johnson S, Ross N. 2000.** Characterization of proteases in the skin mucus of Atlantic salmon (*Salmo salar*) infected with the salmon louse (*Lepeophtheirus salmonis*) and in whole-body louse homogenate. *J Parasitol* 86: 1199-1205. doi: 10.1645/0022-3395(2000)086[1199:-COPITS]2.0.CO;2
8. **Fudge D, Herr J, Windegrad T. 2011.** Hagfish slime. In: Farrell A (ed). *Encyclopedia of fish physiology*. Vancouver, Canada: Academic Press. p 504-515.
9. **Ghehdarjani S, Hajimoradloo A, Ghorbani R, Roohi Z. 2016.** The effects of garlic-supplemented diets on skin mucosal immune responses, stress resistance and growth performance of the Caspian roach (*Rutilus rutilus*) fry. *Fish Shellfish Immunol* 49: 79-83. doi: 10.1016/j.fsi.2015.12.021
10. **Gómez D, Sunyer JO, Salinas I. 2013.** The mucosal immune system of fish: the evolution of tolerating commensals while fighting pathogens. *Fish Shellfish Immunol* 35: 1729-1739. doi: 10.1016/j.fsi.2013.09.032
11. **Guardiola F, Cuesta A, Abellán E, Mesequer J, Esteban M. 2014.** Comparative analysis of the humoral immunity of skin mucus from several marine teleost fish. *Fish Shellfish Immunol* 40: 24-31. doi: 10.1016/j.fsi.2014.06.018
12. **Jensen L. 2015.** Nutritional and environmental impacts on skin and mucus condition in Atlantic salmon (*Salmo salar* L). PhD Thesis. Norway: University of Bergen. 78 p.
13. **Koshio S. 2015.** Immunotherapies targeting fish mucosal immunity – Current knowledge and future perspectives. *Front Immunol* 6: 643. doi: 10.3389/fimmu.2015.00643
14. **Lyon P. 2015.** Plan de contingencia Sernapesca para la industria del salmón. Tesis de Magíster. Santiago de Chile: Univ de Chile. 84 p.
15. **Loganathan K, Arulprakash A, Prakash M, Senthilraja P. 2013.** Lysozyme, protease, alkaline phosphatase and esterase activity of epidermal skin mucus of freshwater snake head fish *Channa striatus*. *Int J Pharma Res Bio Sci* 3: 17-20.
16. **Micallef G, Bickerdike R, Fernandes J, Bowman A, Martin S. 2012.** Exploring the transcriptome of Atlantic salmon (*Salmo salar*) skin, a major defense organ. *Mar Biotechnol (NY)* 14: 559-569. doi: 10.1007/s10126-012-9447-2
17. **Marel M, Ademek M, Gonzalez S, Frost P, Rombout J, Wiegertjes G, Savelkoul H, Steinhagen D. 2012.** Molecular cloning and expression of two  $\beta$ -defensin and two mucin genes in common carp (*Cyprinus carpio* L.) and their up-regulation after  $\beta$ -glucan feeding. *Fish Shellfish Immunol* 32: 494-501. doi: 10.1016/j.fsi.2011.12.008
18. **Osorio V. 2006.** Conducta de apareamiento y reproducción del ectoparásito *Caligus rogercresseyi* (Boxshall & Bravo, 2000) (Copepoda: Caligidae) en el hospedador *Eleginops maclovinus* (Valenciennes, 1840) (Pisces: Nototheniidae). Tesis de Biólogo Marino. Osorno, Chile: Universidad de los Lagos. 62 p.
19. **Padra J, Sundh H, Jin C, Karlsson N, Sundell K, Lindén S. 2014.** *Aeromonas salmonicida* binds differentially to mucins isolated from skin and intestinal regions of Atlantic salmon in an N-acetylneuraminic acid-dependent manner. *Infect Immun* 82: 5235-5245. Ddi: 10.1128/IAI.01931-14
20. **Provan F, Jensen L, Uleberg K, Larssen E, Rajalahti T, Mullins J, Obach U. 2013.** Proteomic analysis of epidermal mucus from sea lice-infected Atlantic salmon, *Salmo salar* L. *J Fish Dis* 36: 311-321. doi: 10.1111/jfd.12064

21. **Refstie S, Baeverfjord G, Ripman R, Elvebo O. 2010.** Effects of dietary yeast cell wall  $\beta$ -glucans and MOS on performance, gut health, and salmon lice resistance in Atlantic salmon (*Salmo salar*) fed sunflower and soybean meal. *Aquaculture* 305: 109-116. doi: 10.1016/j.aquaculture.2010.04.005
22. **Reverter M, Bontemps N, Lecchini D, Banaigs B, Sasal P. 2014.** Use of plant extracts in fish aquaculture as an alternative to chemotherapy: current status and future perspectives. *Aquaculture* 433: 50-61. doi: 10.1016/j.aquaculture.2014.05.048
23. **Reyes M, Díaz N, Fuentes A, Favi N, Vera E. 2011.** Aumentar la tasa regenerativa de tejido epitelial en pez cebra (*Brachydanio rerio*) y trucha arcoíris (*Onchorynchus mikiss*) con aditivo zootécnico enzimático. *Rev AquaTIC* 34: 12-19.
24. **Riquelme R, Olivares P, Fonseca F, Parodi J. 2017.** Aguas profundas, un efecto en la temperatura para el manejo de caligidosis en el salmón del Atlántico (*Salmo salar*). *Rev Inv Vet Perú* 28: 33-42. doi: 10.15381/rivep.v28i1.12938
25. **Roosta Z, Hajimoradloo A, Ghorbani R, Hoseinifar S. 2014.** The effects of dietary vitamin C on mucosal immune responses and growth performance in Caspian roach (*Rutilus rutilus caspicus*) fry. *Fish Physiol Biochem* 40: 1601-1607. doi: 10.1007/s10695-014-9951-6
26. **Roussel P, Delmotte P. 2004.** The diversity of epithelial secreted mucins. *Curr Org Chem* 8: 413-437.
27. **Sandoval C, Paredes E, Ulloa M, Llardí P, Valerio V. 2015.** Enfermedades emergentes en salmónidos en la etapa de agua dulce. *Salmonexpert.cl* [Internet]. Disponible en: <http://www.salmonexpert.cl/noticias/enfermedades-emergentes-en-salmonidos-en-la-etapa-de-agua-dulce/>
28. **Santomá G. 1998.** Estimuladores de la inmunidad. En: XIV Curso de Especialización. Avances en Nutrición y Alimentación Animal. FEDNA.
29. **Sarasquete C, Borrega B, Robles R, Núñez R, Bermúdez L, Ortiz B, Barríos M, García J. 2013.** Parásitos como bioindicadores de calidad y salud en cultivos semiintensivos en esteros. Diagnóstico y pronóstico de histopatologías branquiales en dorada, *Sparus aurata* y lubina, *Dicentrarchus labrax*. En: XIV Congreso Nacional de Acuicultura. Gijón, España.
30. **Shephard K. 1993.** Mucus on the epidermis of fish and its influence on drug delivery. *Advanced Drug Deliv Rev* 11: 403-417. doi: /10.1016/0169-409X(93)-90018-Y
31. **Sierra E, Espinosa A, Real F, Herráez P, Castro P, Fernández A. 2011.** Histología y patología de los peces. Parte 1: Biología y necropsia de los peces. *Rev Canaria Cienc Vet* 1: 44-51.
32. **Tayabe T. 2009.** Análisis de factores de riesgo para niveles de caligidosis (*Caligus rogercresseyi*), en salmónidos cultivados en el sur de Chile. Tesis de Médico Veterinario. Santiago de Chile: Universidad de Chile. 46 p.
33. **Valenzuela T. 2009.** Alimentación de los estadios chalimus del piojo del salmón, *Caligus rogercresseyi* Boxshall y Bravo 2000 y su relación con el daño ocasionado sobre el pez. Tesis de Biólogo Marino. Valdivia: Universidad Austral de Chile. 63 p.
34. **Vega M, Moreno M, García V, López R. 2010.** Respuesta inmune en peces. En: Gutiérrez P (ed). *Inmunología veterinaria*. México: El Manual Moderno. p 309-314.
35. **Villaruel C. 2010.** Evaluación de la efectividad de dos tratamientos farmacológicos sobre la carga de *Caligus rogercresseyi* en salmónidos de cultivo en Chile. Título de Médico Veterinario. Valdivia: Universidad de Chile. 49 p.

36. **Waagbo R, Glette J, Raa-Nilsen E, Sandnes K. 1993.** Dietary vitamin C, immunity and disease resistance in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Fish Physiol Biochem* 12: 61-73. doi: 10.1007/BF00004323
37. **Yiagnisis M, Alexis M, Bitchava K, Govaris A, Athanassopoulou F. 2009.** Effect of dietary oregano essential oil supplementation on combined infections by pathogenic bacteria-parasites (sea lice and copepods) in European sea bass *Dicentrarchus labrax* L. In: XIV EAFP International Conference «Diseases of Fish and Shellfish». Prague, Czech Republic.