

**Cenni sulle caratteristiche funzionali dell'intestino: enterociti, giunzioni strette, zonuline, danni ossidativi, infiammazione, ruolo del calcio, tipologia degli alimenti: acidogeni e alcalogeni, equilibrio acido-base, ruolo del glutine, delle caseine e degli zuccheri raffinati, ruolo dei microbioti: cenni sulla tipologia e loro azione chelante.**

L'enterocita è una cellula epiteliale di aspetto cilindrico o prismatico. Sono cellule alte, prismatiche, provviste di orletto striato con nucleo ovoidale posto nella parte media o profonda; il complesso di Golgi si trova sui lati del nucleo, tra questo e la superficie libera della cellula. Ricopre tutti i villi intestinali ed è deputato all'assorbimento delle sostanze nutritive.



Fig.1 Epitelio cilindrico semplice

Epitelio di villo intestinale; questo preparato è un esempio di epitelio cilindrico (o prismatico) semplice (o monostratificato).

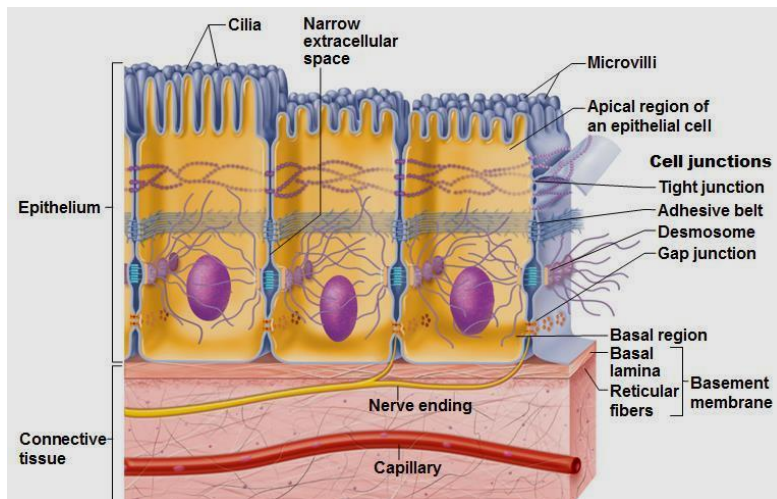
Colorazione: Mallory.

Gli enterociti sono uniti tra di loro verso l'apice da piccoli filamenti detti *desmosomi*: nella stessa sede si trovano anche una *zonula aderente* e una *zonula occludente*. Profondamente a questo complesso giunzionale apicale, le superfici laterali degli enterociti contigui si interdigitano delimitando uno spazio intercellulare irregolare, che si amplia considerevolmente nella fase di assorbimento, in particolar modo a seguito di un pasto lipidico. Microfilamenti più sottili, di 5-6 nm di spessore, si dispongono, in corrispondenza dell'estremità apicale della cellula, a formare la cosiddetta *trama terminale*. Filamenti provenienti dalla trama formano il sostegno di ciascuno dei microvilli che sporgono dalla superficie cellulare nel lume. Tali microfilamenti sono composti dalla proteina contrattile *actina*.

A questo proposito è bene ricordare che la superficie del nostro apparato digerente copre circa 400 mq, che su ogni cmq sono situati circa tremila villi e su ogni villo sono distribuiti circa un milione di microvilli. Negli organismi multicellulari, le cellule interagiscono in maniera specifica e si organizzano per formare tessuti e organi. I tessuti *epiteliali ed endoteliali* sono di particolare importanza in quanto costituiscono le barriere necessarie al passaggio controllato di acqua, soluti e cellule da un compartimento ad un altro. Gli epiteli, come quello del tratto respiratorio o del tratto gastrointestinale, formano inoltre

l'interfaccia tra gli ambienti esterno ed interno dell'organismo costituendo la prima linea di difesa da patogeni, tossine e allergeni. L'epitelio intestinale rappresenta la più ampia area del corpo in contatto con l'ambiente. È costituito, come abbiamo visto, dagli enterociti, cellule *fondamentali per l'assorbimento*, dotate di una membrana cellulare a doppio strato fosfo-lipidico permeabile ai composti lipofili, ma non ai composti idrofili senza specifici trasportatori. Ne deriva che l'epitelio intestinale, oltre a essere responsabile dell'assorbimento dei nutrienti, regola anche l'omeostasi di acqua e ioni e funge da barriera protettiva per impedire ai patogeni, che arrivano nel lume intestinale, di superare la barriera epiteliale e provocare infiammazioni della mucosa. In condizioni normali con lo strato epiteliale intatto, le cellule sono connesse, come detto, da due principali tipi di giunzioni intercellulari, le *giunzioni serrate* (**tight junctions, TJ**) e le *giunzioni aderenti* (**adherens junctions, AJ**), che controllano la permeabilità paracellulare attraverso gli spazi intercellulari. Nelle barriere epiteliali, le TJ e le AJ sono ben definite e distribuite: le TJ costituiscono la parte apicale, mentre le AJ sono localizzate nella parte basolaterale sotto le TJ (Figura 2). Entrambe sono connesse al citoscheletro dall'actina.

Fig. 2

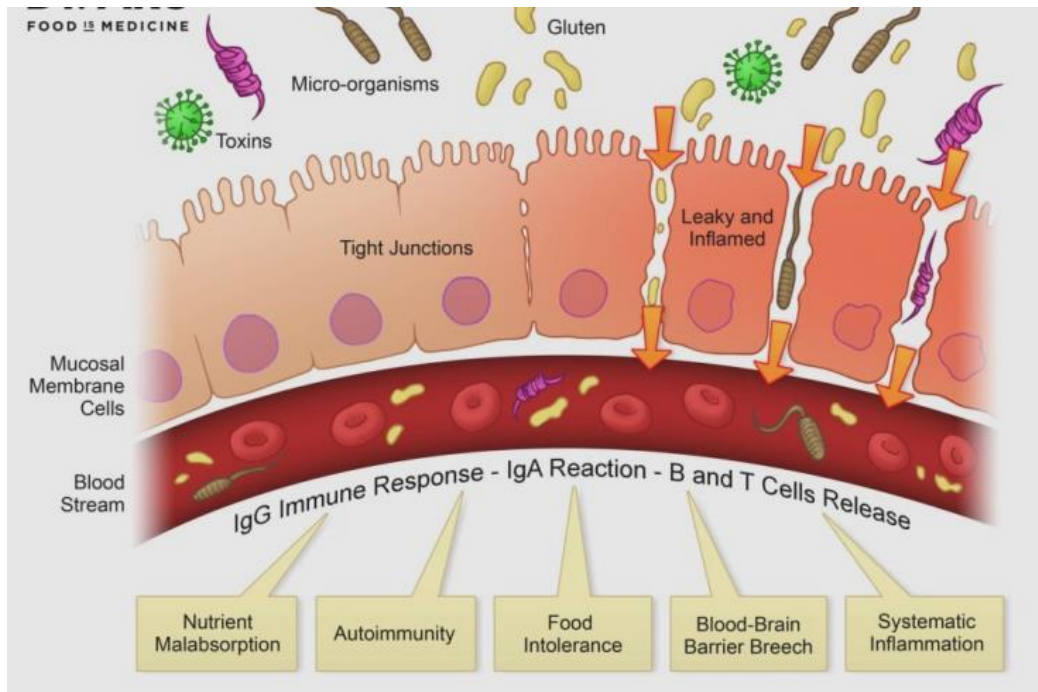


Le giunzioni aderenti sono il risultato di un'associazione complessa tra molteplici componenti e giocano un ruolo centrale nella formazione dei contatti tra cellule vicine e nella stabilizzazione dell'adesione. *Una perdita delle giunzioni aderenti* implica un'interruzione nei contatti cellula-cellula e cellula-matrice con una serie di conseguenze che portano all'apoptosi prematura. Le *caderine* (120 kDa) sono componenti delle AJ e sono proteine con un segmento transmembrana e 5 domini extracellulari ripetuti che mediano, attraverso interazioni omofiliche, l'adesione cellulare *Ca<sup>2+</sup>-dipendente* tra cellule adiacenti.

Variazioni del pH ambientale e di molti batteri, alterano lo stato delle TJ, questi ultimi probabilmente per favorire la propria crescita. Il *Vibrio cholerae* secerne diverse tossine e una di queste, la **tossina zonula occludens (ZOT)**, è in grado di aumentare reversibilmente la permeabilità paracellulare interagendo con un recettore di superficie e attivando la via della PKC- $\alpha$  (protein-chinasi C) con conseguente contrazione dell'actomiosina e disassemblaggio delle TJ. Questa tossina batterica è stata usata per identificare l'analogo endogeno di mammifero

che è stato definito *zonulina*. Zot e zonulina condividono una sequenza N-terminale conservata che corrisponde a un putativo sito di legame. Una glicoproteina di 45 kDa, in grado di legare Zot e zonulina, è stata ritrovata nei capillari cerebrali, nell'epitelio della *regione nasale* e *nell'intestino tenue*. Questo dato è confermato e rafforzato da risultati ottenuti in vivo che evidenziano la specificità tissutale della Zot risultata attiva sul lato mucosale delle **cellule endoteliali ed epiteliali** della regione nasale, nel digiuno e nell'ileo, ma non nel colon o nei reni. Zot e la zonulina si legano anche alla  $\beta$ -tubulina e questa interazione potrebbe contribuire alla regolazione delle TJ. Zot e i frammenti peptidici attivi ottenuti dalle Zot ( $\Delta G$  e AT1002) hanno effetti sulla modulazione delle TJ e sulla stimolazione dell'assorbimento. Questi effetti sono stati dimostrati su molti modelli tra cui gli epiteli nasale e intestinale e le cellule endoteliali cerebrali in coltura. (Fig.3) (1)

Fig.3



[1] J.L. Madara, Loosening tight junctions. Lessons from the intestine, *The Journal of clinical investigation* 83 (1989) 1089-1094.