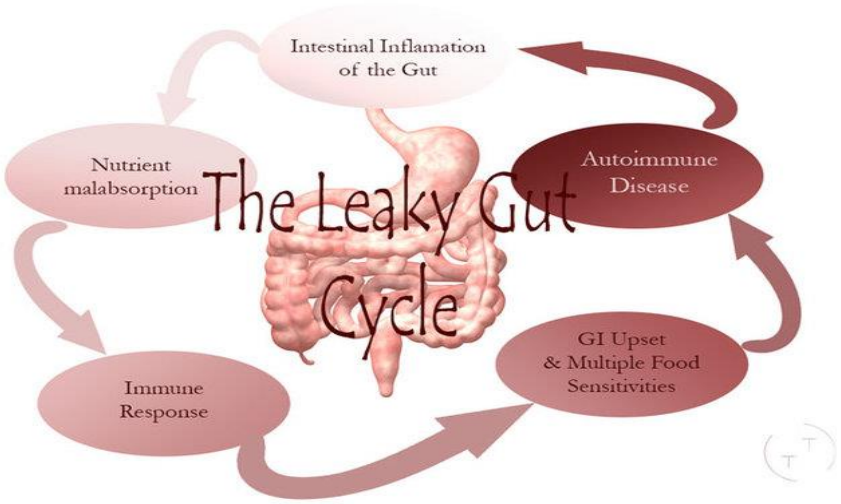
ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

«*ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ*»



ΚΡΕΟΥΖΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ

ΑΜ: 2639

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

ΣΠΥΡΙΔΑΚΗ ΑΣΠΑΣΙΑ (επιβλέπουσα)

ΣΦΑΚΙΑΝΑΚΗ ΕΙΡΗΝΗ

ΤΣΙΚΑΛΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΣΗΤΕΙΑ, ΜΑΙΟΣ 2022

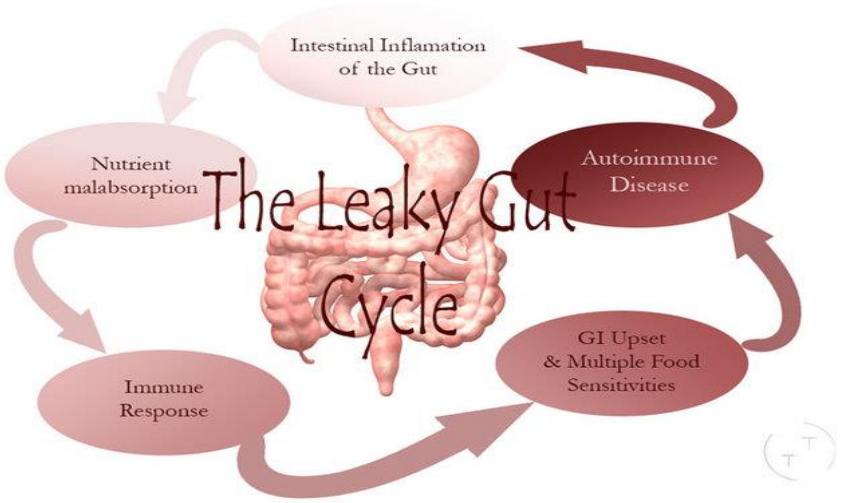
HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS SCIENCES

Undergraduate Thesis

«THE RELATIONSHIP BETWEEN LEAKY GUT SYNDROME AND AUTOIMMUME DISEASES: THE ROLE OF NUTRITION»



«KREOUZIS VASILEIOS»
YD: 2639

Three-member Examination Committee

SPYRIDAKI ASPASIA (supervisor)

SFAKIANAKI EIRHNH

TSIKALAKIS GEORGIOS

SITIA, MAY 2022

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.

Αποδέχομαι ότι η Βιβλιοθήκη μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο, καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

«Η ολοκλήρωση της παρούσας πτυχιακής εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την πολύτιμη υποστήριξη της καθηγήτριας μου, Ασπασία Σπυριδάκη, πόσο μάλλον την ευκαιρία που μου πρόσφερε να ασχοληθώ και να αναπτύξω ένα τόσο σημαντικό θέμα, το οποίο κάλλιστα αποτελεί πιθανόν την χρυσή τομή. Την ευχαριστώ θερμά. Επίσης, να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου και στους φίλους που πίστεψαν και συνεχίζουν να πιστεύουν σε εμένα!»

Περίληψη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Το έντερο εξαιτίας της επίδρασης πολλών επιβλαβών παραγόντων χάνει την λειτουργικότητα του. Κατά αυτόν τον τρόπο το Σύνδρομο Διαπερατού ή Διαρρέοντος Εντέρου έχει φανεί ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη ποικίλων αυτοάνοσων νοσημάτων. Έτσι, μειώνεται σημαντικά η ποιότητα ζωής του πάσχοντος και η ευελιξία κινήσεων του σε όλους τους τομείς της ζωής του.

ΣΚΟΠΟΣ: Θα εξετάσουμε και αναλύσουμε το μηχανισμό, τη φυσιολογία και την παθογένεση του συνδρόμου, καθώς και διατροφικούς τρόπους υποστήριξης του. Ταυτόχρονα θα αναφερθούμε σε συγκεκριμένα αυτοάνοσα νοσήματα που θεωρείτο ότι συσχετίζονται άμεσα με την διαρροή του εντέρου. Ενώ θα αποσπάσουμε πληροφορίες για τον ρόλο της ζονουλίνης στη μεταξύ σχέση συνδρόμου και αυτοανοσίας.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ: Η αναζήτηση των δεδομένων αποτέλεσε τη μέθοδο για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας, συλλέγοντας τα δεδομένα μέσα από δημοσιευμένες μελέτες από τις ηλεκτρονικές βάσεις PUBMED και GOOGLE SCOLAR σε συνδυασμό με την κατάλληλη βιβλιογραφική ανασκόπηση. Τα χρονολογικά όρια 2016-2021 θα βοηθήσουν για μια πιο σύγχρονη εκδοχή της εργασίας βάση νεότερων πληροφοριών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Κατευθυντήριες οδηγίες, συστάσεις και επιστημονική τεκμηρίωση, όλα συγκεντρωμένα σε ένα πρόσωπο. Ο ρόλος του Διαιτολόγου είναι σημαντικός για να βοηθήσει τον ασθενή να οργανώσει ένα πλάνο διατροφής, να τον εκπαιδεύσει και να αποτελέσει το έναυσμα για την αλλαγή. Πρόληψη, αντιμετώπιση και ύφεση συμπτωμάτων για ένα πιθανόν καλύτερο βιοτικό επίπεδο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Για την αντιμετώπιση του συνδρόμου και την αποφυγή ανάπτυξης αυτοάνοσου νοσήματος, αν και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, η προσκόλληση στη Μεσογειακού τύπου διατροφή με την έμφαση σε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της είναι δυνατόν να αποτελεί την λύση.

Λέξεις – Κλειδιά

Σύνδρομο διαπερατού εντέρου, διατροφή, αυτοάνοσα νοσήματα, ζονουλίνη.

Abstract

INTRODUCTION: The intestine loses its functionality due to the effect of many harmful factors. In this way, Leaky Gut Syndrome has been shown to be associated with the development of a variety of autoimmune diseases. Thus, the quality of life of the patient and the flexibility of his movements in all areas of his life are significantly reduced.

PURPOSE: We will review the current literature on the mechanism, physiology and pathogenesis of the syndrome, as well as dietary strategies to treat it. At the same time, we will focus on specific autoimmune diseases that are thought to be directly related to intestinal leakage. While we will extract information about the role of zonulin in the relationship between syndrome and autoimmunity.

MATERIAL – METHOD: The data search was the method for the elaboration of the present work, collecting the data through published studies from the electronic databases PUBMED and GOOGLE SCHOLAR in combination with the appropriate bibliographic review. The chronological limits 2016 – 2021 will help for a more modern version of the work based on newer information.

RESULTS: Guidelines, recommendations and scientific documentation, all concentrated in one person. The role of the Dietician is important to help the patient organize a diet plan, educate him and be the trigger for change. Prevention, treatment and remission of symptoms for a possibly better standard of living.

CONCLUSION: To treat the syndrome and avoid the development of autoimmune disease, although it needs further investigation, adherence to the Mediterranean diet with emphasis on its specific characteristics may be the solution.

Keywords

Leaky gut syndrome, diet, autoimmune diseases, zonulin

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ……V

ABSTRACT……..Vi

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ/ΣΧΗΜΑΤΩΝ…….Viii

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ……..X

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ/ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ…….Xi

ΕΙΣΑΓΩΓΗ……...1

ΚΕΑΦΑΛΑΙΟ 1^{Ο}: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΝΤΕΡΟΥ…….3

1,1 ΛΕΠΟ ΕΝΤΕΡΟ……..3

1,1,1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ…….4

1,1,2 ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ…….5

1,1,3 ΑΙΜΑΤΩΣΗ…….7

1,1,4 ΝΕΥΡΩΣΗ……..8

1,1,5 ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ…….10

1,1,6 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ……..11

1,2 ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ……..11

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^{Ο}: ΕΝΤΕΡΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ……..13

2,1 ΦΥΣΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ……13

2,2 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ…….23

2,3 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ……24

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^{Ο}: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ……...27

3.1 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ……..27

3.1.1 ΔΙΑΤΡΟΦΗ…….27

3.1.2 ΑΛΚΟΟΛ……..28

3.1.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ…….29

3.1.4 ΚΑΠΝΙΣΜΑ……30

3.1.5 ΑΓΧΟΣ……..31

3.1.6 ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΥΣΒΙΩΣΗ……..32

3.1.7 ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ……..33

3.2 ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ……..34

3.2.1 ΦΥΛΛΟ……..34

3.2.2 ΗΛΙΚΙΑ……..35

3.2.3 ΓΟΝΙΔΙΑ……36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^{Ο}: ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΔΙΑΡΡΕΟΝΤΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ……37

4,1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΔΕ……37

4.2 ΔΙΑΡΡΟΗ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ……38

4.3 ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ……..39

ΚΕΑΦΑΛΑΙΟ 5^{Ο}: ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ……..47

5.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1……48

5.2 ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ……50

5.3 ΑΓΚΥΛΩΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΗΤΙΔΑ……53

5.4 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ……54

5.5 ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΕΝΤΕΡΟΥ……56

5.6 ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ……59

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^{Ο}: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΖΟΝΟΥΛΙΝΗΣ……67

6.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ……67

6.2 ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΖΟΝΟΥΛΙΝΗ……67

6.2.1 ΑΠΤΟΣΦΑΙΡΙΝΗ……..68

6.3 ΟΔΟΣ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ & ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ……69

6.4 ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΕ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ……71

6.5 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ……73

6.6 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ……..73

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^{Ο}: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΥΞΗ……77

7.1 ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ……77

7.1.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α……77

7.1.2 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D……78

7.1.3 ΒΙΤΑΜΙΝΗ C……78

7.2 ΠΡΕ – ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ……..79

7.2.1 ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ……79

7.2.2 ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ……80

7.3 ΦΥΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ ΚΑΙ SCFAs……..81

7.4 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ……..83

7.4.1 LCFAs……..83

7.4.2 MCFAs……83

7.5 ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ – ΑΜΙΝΟΞΕΑ……84

7.5.1 ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗ……84

7.5.2 ΑΡΓΙΝΙΝΗ……85

7.5.3 ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗ……85

7.6 ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΕΣ……86

7.6.1 ΚΕΡΣΕΤΙΝΗ……86

7.6.2 ΝΑΡΙΝΓΕΝΙΝΗ……87

7.6.3 ΚΑΙΜΠΦΕΡΟΛΗ……87

7.6.4 ΡΕΣΒΕΡΑΤΡΟΛΗ……..88

7.7 ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ……88

7.7.1 ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ……88

7.7.2 ΣΕΛΗΝΙΟ……89

7.8 ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ……90

ΚΕΑΦΑΛΑΙΟ 8^{Ο}: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ……..91

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ……..92

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ/ΣΧΗΜΑΤΩΝ

ΕΙΚΟΝΑ 1: ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ……..σελ.3
ΕΙΚΟΝΑ 2: ΤΜΗΜΑΤΑ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ…….σελ.4
ΕΙΚΟΝΑ 3: Η ΝΗΣΤΙΔΑ……σελ.5
ΕΙΚΟΝΑ 4: Ο ΕΙΛΕΟΣ……..σελ.5
ΕΙΚΟΝΑ 5: ΣΤΙΒΑΔΕΣ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ……σελ.6
ΕΙΚΟΝΑ 6: ΝΕΥΡΩΣΗ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ……σελ.9
ΕΙΚΟΝΑ 7: ΤΟ ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ……σελ.12
ΕΙΚΟΝΑ 8: ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ……σελ.15
ΕΙΚΟΝΑ 9: ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΒΛΕΝΝΑΣ……..σελ.16
ΕΙΚΟΝΑ 10: ΔΟΜΗ ΒΛΕΝΝΙΝΗΣ…….σελ.17
ΕΙΚΟΝΑ 11: ΕΝΤΕΡΙΚΑ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ…….σελ.18
ΕΙΚΟΝΑ 12: ΣΥΝΔΕΣΕΙΣ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ……σελ.23
ΕΙΚΟΝΑ 13: LAMINA PROPIA……σελ.26
ΕΙΚΟΝΑ 14: Η ΠΟΡΕΙΑ ΠΡΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΔΕ…….σελ.39
ΕΙΚΟΝΑ 15: ΑΙΜΑΤΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ……σελ.41
ΕΙΚΟΝΑ 16: Η ΠΟΡΕΙΑ ΠΡΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ……σελ.49
ΕΙΚΟΝΑ 17: ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ Β- ΚΥΤΤΑΡΩΝ…….σελ.51
ΕΙΚΟΝΑ 18: ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ Π.Σ……..σελ.53
ΕΙΚΟΝΑ 19: ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΕ CD & UC……...σελ.58
ΕΙΚΟΝΑ 20: ΓΛΙΑΔΙΝΗ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ……σελ.63
ΕΙΚΟΝΑ 21: GFD……..σελ.66
ΕΙΚΟΝΑ 22: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ…….σελ.71
ΕΙΚΟΝΑ 23: ΔΙΑΤΑΡΑΓΜΕΝΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ……σελ.72
ΕΙΚΟΝΑ 24: ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΟΔΟΚΙΜΑΣΙΑ…….σελ.74
ΕΙΚΟΝΑ 25: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ…….σελ.79
ΕΙΚΟΝΑ 26: ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ vs ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ……σελ.81

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Αιμάτωση λεπτού εντέρου……σελ.8

Πίνακας 2: Τύποι κυττάρων πεπτικού συστήματος…….σελ.20

Πίνακας 3: Συστατικά AJC……σελ.22

Πίνακας 4: Δείκτες μέτρησης εντερικής διαπερατότητας……σελ.45

Πίνακας 5: Βασικά σημεία GFD……..σελ.66

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

ΣΔΕ	Σύνδρομο Διαπερατού Εντέρου
ΕΝΣ	Εντερικό Νευρικό Σύστημα
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΑΝΣ	Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
ΠΝΣ	Περιφερικό Νευρικό Σύστημα
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΙΦΝΕ - IBD	Ιδιοπαθής Φλεγμονώδη Νόσοι Εντέρου
ΣΕΛ	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
HT	Σεροτονίνη
Cr-EDTA	Ραδιενεργό χρώμιο με Εθύλενο Διάμινο Τετραιδρικό Οξύ
AMPs	Αντιμοκροβιακές Πρωτεΐνες
CLCA1	Ρυθμιστής καναλιών χλωρίου, ενεργοποιημένο με ασβέστιο
CeD	Κοιλιοκάκη
FABP	Πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων
IECs	Εντερικά επιθηλιακά κύτταρα
IgA	Ανοσοσφαιρίνη Α
JAM	Συνδετικό μόριο προσκόλλησης
LPS	Λιποπολυσακχαρίτης
PEG	Πολυαιθυλενογλυκόλη
TLR	Υποδοχέας σαν δίοδος
TNF-a	Νεκρωτικός παράγοντας όγκου α
ZG16	Κοκκώδη πρωτείνη ζυμοτζεν 16
ZO	Ζονουλίνη οκλλουδίνη

INF-γ	Ιντερφερόνη γ
IL	Ιντερλευκίνη
LCFAs	Μακριάς αλύσου λιπαρά οξέα
MCFAs	Μεσαίας αλύσου λιπαρά οξέα
SCFAs	Μικρής αλύσου λιπαρά οξέα
TJ	Στενές συνδέσεις

Εισαγωγή

Η μονή στρώση του επιθηλίου του εντέρου αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη βλεννογόνο επένδυση που έχει ως κύρια δράση του, τον φραγμό μεταξύ του σώματος του ξενιστή και του εξωτερικού περιβάλλοντος. (Camilleri et al. 2020) Ο αυλός του εντέρου που φιλοξενεί τρισεκατομμύρια μικροβιακούς οργανισμούς, παίζει ζωτικό ρόλο στην πέψη και επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα. (Paray et al. 2020)

Ένας συνδυασμός μεταξύ υιοθέτησης ανθυγιεινών διατροφικών προτύπων, όπως η Δυτική τύπου διατροφή, εμπεριέχοντας δηλαδή λιγότερο από τις συνιστώμενες ποσότητες πρεβιοτικά και προβιοτικά, φυτικές ίνες και απαραίτητα λιπαρά οξέα (Venter et al. 2020), εξωτερικούς – περιβαλλοντικούς παράγοντες και τη ψυχοσωματική σύνθεση του ατόμου (Paray et al. 2020), δηλαδή συγκεκριμένα γονίδια που έχουν ταυτοποιηθεί για την εμπλοκή τους, οξειδωτικό στρες και εθιστικές ουσίες, έχουν φανεί ότι επηρεάζουν την διαπερατότητα του εντέρου (Smyth 2017).

Συγκεκριμένα όμως, αλλαγές στην διαπερατότητα της επιθηλιακής επένδυσης του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως βλάβη του ιστού και καταστροφή των λειτουργιών του, ελλοχεύουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση του Συνδρόμου Διαρρέοντος ή Διαπερατού Εντέρου (ΣΔΕ). (Mu et al. 2017)

Η διαρροή του εντέρου, όπως αυτή αναφέρεται, δημιουργεί μία προσβάσιμη οδό για μία μεγάλη ποικιλία σε εξωγενείς ουσίες, οι οποίες αποικίζουν τον εντερικό αυλό, όπως κοινά βακτήρια και παραπροϊόντα τους, τοξίνες και αντιγόνα. Τρωτό, φθαρτό και μερικώς λειτουργικό πλέον το εντερικό φράγμα, το διαπερνούν οι παραπάνω ουσίες, διεισδύουν στους ιστούς, διαχέονται στο αίμα και την κυκλοφορία και διαταράσσουν την ομοιόσταση μας. (Smyth 2017)

Με την προαναφερθείσα κατάσταση να επικρατεί και με την λειτουργικότητα του εντέρου να έχει λάβει εκπτωτική πορεία, το ανοσοποιητικό σύστημα προσπαθεί να προστατευτεί αλλά με λανθασμένο τρόπο όμως καθώς αντιμάχεται τον ίδιο του τον εαυτό. (Fasano 2020) Συνεπώς, η ασπίδα κατακερματίζεται και εξαιτίας της ανώμαλης ανοσοαπόκρισης, δηλαδή παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι του αυτό-ιστού, δηλώνουν την παρουσία τους τα λεγόμενα Αυτοάνοσα νοσήματα. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1, Πολλαπλή Σκλήρυνση, Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδη Νόσοι Εντέρου, Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και Κοιλιοκάκη

αποτελούν μερικά παραδείγματα. (Sturgeon and Fasano 2016a). Ο επιπολασμός των αυτοάνοσων νοσημάτων σε παγκόσμια κλίμακα, υπολογίζεται σε ένα εύρος μεταξύ 7,6% έως 9,4% και είναι πιο κοινά στο γυναικείο φύλλο.

Παρ' όλα αυτά, μία καλά ισορροπημένη και υγιεινή διατροφή στο ένα και πολυαναφερόμενο Μεσογειακό Διατροφικό Πρότυπο έχει προταθεί για την αποτελεσματικότητα του στην υποστήριξη της πεπτικής μας υγείας. (Leech, McEwen, and Owusu Sekyere 2020).

Εν κατακλείδι, άξιο αναφοράς αποτελεί ένα ενδογενές ανθρώπινο ανάλογο της βακτηριακής εντεροτοξίνης που παράγεται από το Vibrio Cholera, την πρωτεΐνη Ζονουλίνη, μέσω της οποίας φυσιολογικά διαμορφώνονται οι ενδοκυτταρικές στενές συνδέσεις και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην ύφεση των συμπτωμάτων όσο και στην ισχυροποίηση του εντερικού φραγμού. (Ajamian et al. 2019)

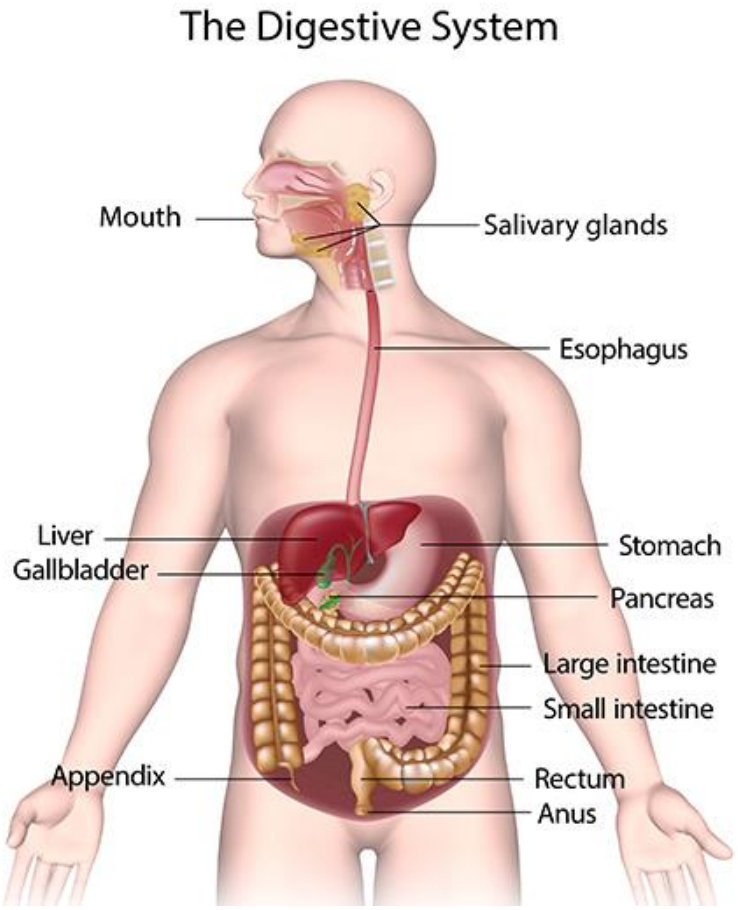
Δεδομένου, ότι το διαρρέον έντερο αποτελεί το κατώφλι για την ανάπτυξη ποικίλων νοσημάτων, σκοπός της πτυχιακής μου εργασίας είναι η κατανόηση του ρόλου της διατροφής η οποία κατέχει κεντρική θέση στην λειτουργία του εντερικού φραγμού σε σχέση με την ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^{Ο}: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το γαστρεντερικό σύστημα στην πραγματικότητα είναι ένα χημικό διυλιστήριο που παρασκευάζει τα δικά του καύσιμα και παράγει ενέργεια από τις πρώτες ύλες που παρέχονται από τα μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά.

Οι τέσσερις βασικές διαδικασίες που συνιστούν τις λειτουργίες της γαστρεντερικής οδού είναι η κινητικότητα, η έκκριση, η πέψη και η απορρόφηση. (Jarvis, 2015 & Scanlon, 2015)

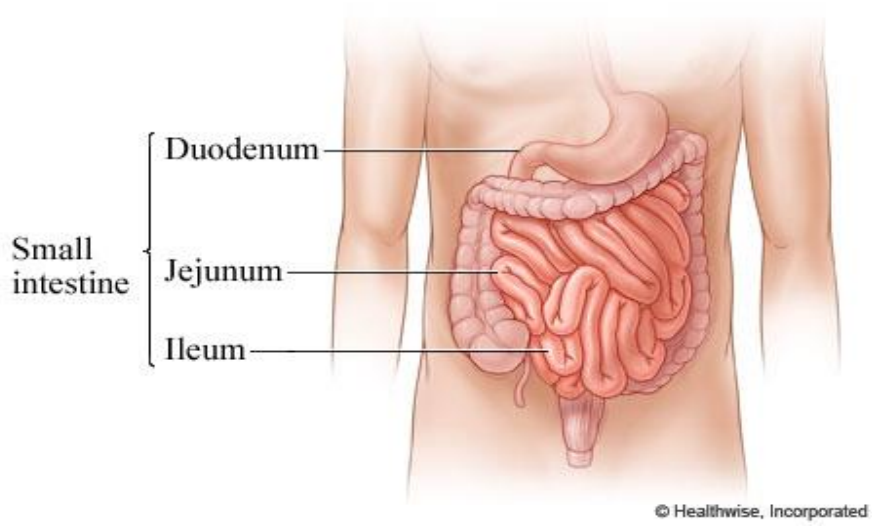
Τα συστατικά του γαστρεντερικού συστήματος περιλαμβάνουν το στόμα, τον οισοφάγο, το στομάχι, το λεπτό έντερο, το παχύ έντερο. Τα βοηθητικά όργανα του γαστρεντερικού σωλήνα περιλαμβάνουν το ήπαρ, το πάγκρεας και τη χοληδόχο κύστη. (Cheng et al. 2010)



Εικόνα 1 : Απεικόνιση Γαστρεντερικού Συστήματος

1.1 ΛΕΠΤΟ ΕΝΤΕΡΟ

Το λεπτό έντερο είναι το πρώτο τμήμα της κατώτερης γαστρεντερικής οδού και το μεγαλύτερο σε μήκος όργανο ολόκληρου του γαστρεντερικού συστήματος. Στο πιο βασικό του επίπεδο, το λεπτό έντερο είναι ένας 6 - 7 μέτρα κοίλος σωλήνας ο οποίος ξεκινάει από το πυλωρικό στόμιο του στομάχου και καταλήγει στην ειλεοτυφλική πτυχή. (Volk and Lacy 2017)



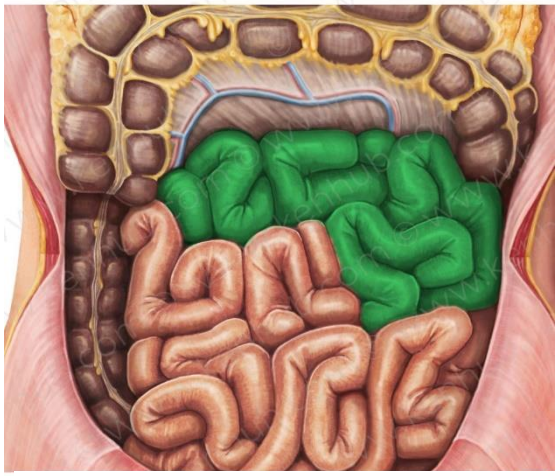
Εικόνα 2 : Τα τμήματα του Λεπτού Εντέρου

1.1.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ

Το λεπτό έντερο διαχωρίζεται σε 3 βασικά τμήματα, τον Δωδεκαδάκτυλο, την Νήστιδα και τον Ειλεό.

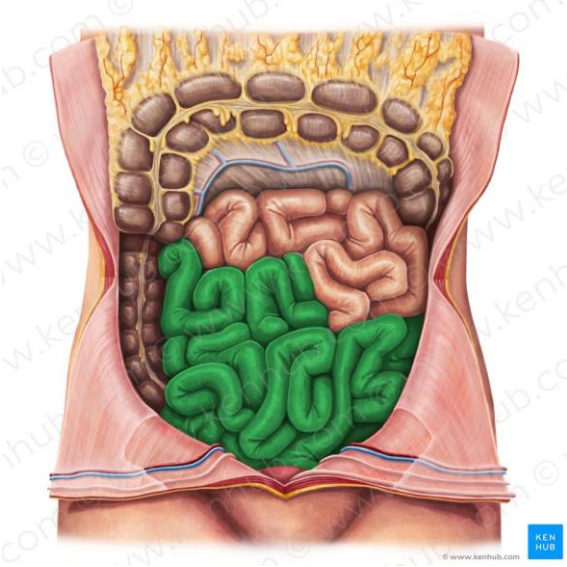
Το Δωδεκαδάκτυλο, είναι το πρώτο τμήμα του λεπτού εντέρου, που εκτείνεται από το πυλωρικό σφιγκτήρα του στομάχου, τυλίγεται γύρω από την κεφαλή του παγκρέατος και καταλήγει στην δωδεκαδακτυλική κάμψη. Χωρίζεται σε τέσσερα τμήματα, τα οποία και είναι το ανώτερο, το φθίνον, το οριζόντιο και το ανερχόμενο μέρος. Οι βασικές του λειτουργίες είναι να αραιώνουν και να εξουδετερώνουν τους πεπτικούς χυμούς, να αφομοιώνουν και να επεξεργάζονται το υγρό που μεταδίδεται από το στομάχι, να λαμβάνουν παγκρεατικά ένζυμα και χολή καθώς και να απορροφούν διάφορα θρεπτικά συστατικά. (Lopez, Gogna, and Khorasani-Zadeh 2021)

Η Νήστιδα, είναι το δεύτερο μέρος του λεπτού εντέρου. Αρχίζει από την δωδεκαδακτυλική κάμψη και βρίσκεται στο άνω αριστερό τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας. Κάποια βασικά της χαρακτηριστικά που την κάνουν να ξεχωρίζει είναι ότι τόσο η εξωτερική όσο και η εσωτερική διάμετρος είναι μεγαλύτερες από αυτές του ειλεού και τα τοιχώματα της φαίνονται παχύτερα. Οι βασικές λειτουργίες της είναι η διάσπαση θρεπτικών συστατικών, η απορρόφηση λιπόφιλων θρεπτικών συστατικών και η απορρόφηση περίπου του 90% του εκκρινόμενου νερού. (Collins, Nguyen, and Badireddy 2021)



Εικόνα 3: Η Νήστιδα

Ο Ειλεός, είναι το τελευταίο και το μεγαλύτερος μέρος του λεπτού εντέρου. Βρίσκεται στο κάτω δεξί τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας αν και μπορεί να επεκταθεί έως και την πυελική κοιλότητα. Τέλος, καταλήγει στην ειλεοτυφλική βαλβίδα, που σηματοδοτεί τη μετάβαση από το λεπτό έντερο στο παχύ έντερο. Η ειλεοτυφλική βαλβίδα είναι μία μονόδρομη δομή που εμποδίζει την παλινδρόμηση του βλωμού από το παχύ έντερο στο λεπτό. Οι βασικές λειτουργίες του είναι η ενζυμική διάσπαση θρεπτικών συστατικών, η απορρόφηση της βιταμίνης B12, λιπαρών οξέων, χολικών αλάτων και συμβάλλει στην ανοσολογική λειτουργία. (Volk and Lacy 2017)

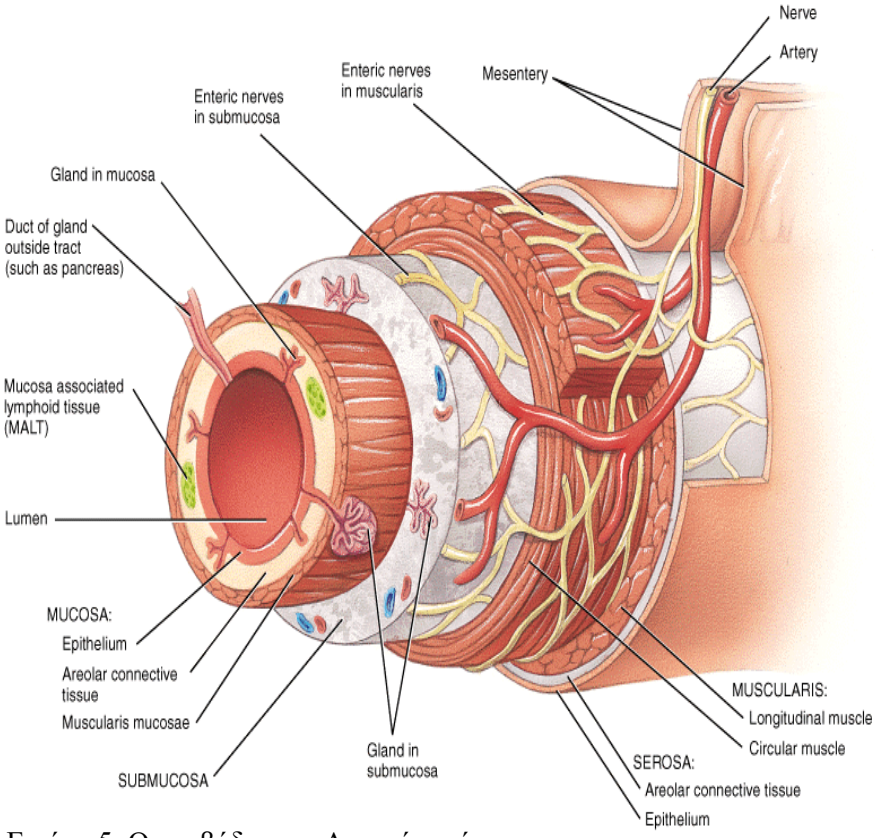


Εικόνα 4: Ο ειλεός

1.1.2. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

Κατασκευαστικά το λεπτό έντερο αποτελείται από τις εξής στιβάδες (από τα έξω προς τα μέσα):

- Ορογόνος χιτώνας, είναι το εξωτερικό στρώμα του λεπτού εντέρου και αποτελείται από το μεσοθήλιο και το επιθήλιο, που περικλείει τη νήστιδα και τον ειλεό και την πρόσθια επιφάνεια του δωδεκαδακτύλου αφού η οπίσθια πλευρά είναι οπισθοπεριτοναική. Τα επιθηλιακά κύτταρα στο λεπτό έντερο έχουν γρήγορο ρυθμό ανανέωσης με τα κύτταρα να διαρκούν μόνο 3 έως 5 ημέρες.
- Μυϊκός χιτώνας, ο οποίος αποτελείται από δυο στρώματα λείου μυός, ένα λεπτό εξωτερικό στρώμα που διαμήκεις βραχύνει και επιμηκύνει το έντερο και ένα παχύτερο εσωτερικό κυκλικό στρώμα λείου μυός, το οποίο προκαλεί συστολή. Τα νεύρα τα οποία βρίσκονται μεταξύ αυτών των δυο στρωμάτων και επιτρέπουν σε αυτά τα στρώματα των μυών να συνεργαστούν ούτως ώστε να διαδώσουν την τροφή σε μία εγγύς προς απομακρυσμένη κατεύθυνση. (Collins, Nguyen, and Badireddy 2021)



Εικόνα 5: Οι στιβάδες του Λεπτού εντέρου

- Υποβλεννογόνος χιτώνας, είναι ένα στρώμα συνδετικού ιστού που αποτελείται από ινοβλάστες, αιμοφόρα αγγεία και νεύρα. Μέσα στον υποβλεννογόνο υπάρχει ένα πυκνό δίκτυο αρτηριών και λεμφικού ιστού που βοηθούν το λεπτό έντερο στον απορροφητικό του ρόλο. Εξειδικευμένα κύτταρα στο υποβλεννογόνιο στρώμα του δωδεκαδακτύλου εκκρίνουν βλέννα και όξινο ανθρακικό για να εξουδετερώσουν τα όξινα γαστρικά

περιεχόμενα. Επιπρόσθετα, υπάρχει μία συλλογή νεύρων και γαγγλίων που ονομάζεται υποβλεννογόνιο πλέγμα που επικοινωνεί με το μυεντερικό πλέγμα με σκοπό να συντονίσει την περίσταλση.

- Βλεννογόνος χιτώνας, είναι το σημαντικότερο και λειτουργικότερο τμήμα του λεπτού εντέρου. Η ειδική του κατασκευή πολλαπλασιάζει την απορροφητική του ικανότητα. Αποτελείται από τρεις υποστιβάδες: α) τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, β) το βλεννογονικό χόριο και γ) ένα συνεχή στίβο κυλινδρικών επιθηλιακών κυττάρων. (Collins, Nguyen, and Badireddy 2021)

1.1.3. ΑΙΜΑΤΩΣΗ

Οξυγονωμένο- αίμα φτάνει στο δωδεκαδάκτυλο, τη νήστιδα και τον ειλεό κυρίως από την άνω μεσεντέρια αρτηρία. Ωστόσο εξαίρεση αποτελεί το δωδεκαδάκτυλο που όχι μόνο του παρέχεται αίμα από την άνω μεσεντέρια αρτηρία αλλά και από κλάδους της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας η οποία εμφανίζεται ως μέρος της ηπατικής αρτηρίας.

Η νήστιδα και ο ειλεός αιματώνονται από τις νήστιες και ειλεικές αρτηρίες αντίστοιχα οι οποίες προέρχονται εξίσου από την άνω μεσεντέρια αρτηρία.

Τέλος, υπάρχουν δυο συστήματα που αποστραγγίζουν τα όργανα της γαστρεντερικής οδού: α) το πυλαίο φλεβικό σύστημα και β) το συστηματικό φλεβικό σύστημα. Η φλεβική αποστράγγιση αντιμετωπίζεται αρχικά από την άνω μεσεντέρια φλέβα, η οποία τελευταία αργότερα ενώνεται με την σπληνική φλέβα για να σχηματήσει το πυλαίο σύστημα. (Volk and Lacy 2017)

ΣΗΜΕΙΑ ΚΛΕΙΔΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΟΧΗ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ (ΕΓΓΥΣ ΜΕΡΟΣ)	*ΚΥΡΙΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ:* Πρόσθια ανώτερη παγκρεατική δωδεκαδακτυλική, οπίσθια ανώτερη παγκρεατική δωδεκαδακτυλική
	ΑΛΛΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ:, Υπερδωδεκαδακτυλική, δεξιά γαστρική οπισθοδωδεκαδακτυλική, δεξιά γαστρεντερικές

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΟΧΗ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ (ΑΠΩ ΜΕΡΟΣ)	*ΚΥΡΙΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ:* Πρόσθια κατώτερη παγκρεατική δωδεκαδακτυλική, οπίσθια κατώτερη παγκρεατική δωδεκαδακτυλική
	ΑΛΛΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ: Πρώτη νηστιδική
ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΙΚΗ ΦΛΕΒΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΗ	*ΕΓΓΥΣ ΜΕΡΟΣ***:** Ανώτερη παγκρεατική δωδεκαδακτυλική φλέβα
	ΑΠΩ ΜΕΡΟΣ: Κάτω παγκρεατική δωδεκαδακτυλική φλέβα
ΝΗΣΤΙΔΙΚΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΑΡΟΧΗ	*ΑΡΤΗΡΙΕΣ:* Νηστιδικές έως ευθείες από άνω μεσεντερικές
	ΦΛΕΒΕΣ: Νηστιδικές από άνω μεσεντέριο
ΕΙΛΕΙΚΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΑΡΟΧΗ	*ΑΡΤΗΡΙΕΣ:* Ειλεικές σε ευθείες, ειλεοκολική από άνω μεσεντερικές
	ΦΛΕΒΕΣ: Ειλεικές, ειλεοκολική από άνω μεσεντέρια

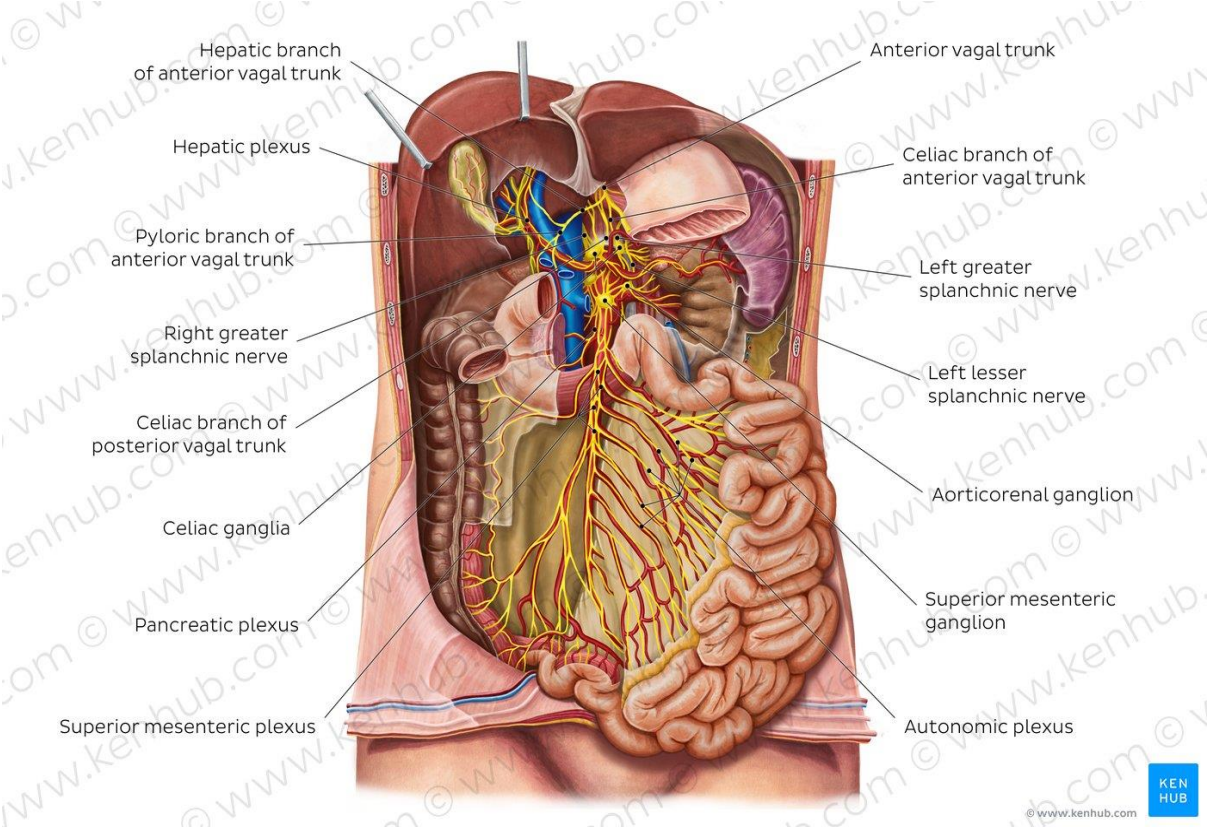
Πίνακας 1: Αιμάτωση λεπτού εντέρου

1.1.4. ΝΕΥΡΩΣΗ

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα όντας μέρος του περιφερικού νευρικού συστήματος, ρυθμίζει τις ακούσιες φυσιολογικές διεργασίες. Περιλαμβάνει τρία διακριτά ανατομικά τμήματα: α) το συμπαθητικό, β) το παρασυμπαθητικό και γ) το εντερικό. Με αυτόν τον τρόπο η νεύρωση του λεπτού εντέρου μπορεί να διακριθεί σε εξωγενή όπου περιλαμβάνει τα δυο πρώτα ανατομικά τμήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω και ενδογενή νεύρωση όπου και έγκειται το εντερικό νευρικό σύστημα.(Volk and Lacy 2017)

Η συμπαθητική νεύρωση στο λεπτό έντερο ξεκινάει με τα κύτταρα στη μεσοπλευρική κυτταρική στήλη του θωρακικού νωτιαίου μυελού. Πηγάζει κατά αυτόν τον τρόπο από τα κοιλιακό-πυελικά σπλαχνικά νεύρα. Τα συγκεκριμένα περιλαμβάνουν επίσης τα θωρακικά και οσφυϊκά σπλαχνικά νεύρα. Η εν λόγω νεύρωση αναστέλλει την περίσταλση, συστέλλει τα αιμοφόρα αγγεία και ανακατευθύνει το αίμα από το πεπτικό σύστημα στους σκελετικούς μύες και συστέλλει τους πρωκτικούς σφιγκτήρες. (Karemaker 2017)

Η παρασυμπαθητική νεύρωση στο πεπτικό σύστημα προέρχεται από το κεντρικό νεύρο και τα πυελικά σπλαχνικά νεύρα. Η συγκεκριμένη νεύρωση προάγει την έκκριση πεπτικών υγρών, χαλαρώνει τον εσωτερικό σφιγκτήρα του πρωκτού, συστέλλει το ορθό και αυξάνει την περισταλτική δραστηριότητα του εντερικού νευρικού συστήματος στο υποβλεννογόνιο και μυεντερικό πλέγμα του εντέρου.(Waxenbaum, Reddy, and Varacallo 2021)



Εικόνα 6: Η νεύρωση του λεπτού εντέρου

Το εντερικό νευρικό σύστημα (ΕΝΣ), που ονομάζεται επίσης και ως ‘μικρός εγκέφαλος’, είναι ενσωματωμένο στο τοίχωμα του εντέρου και είναι η πιο περίπλοκη υποδιαίρεση του περιφερικού νευρικού συστήματος. (Wood 2016) Βασικό συστατικό λοιπόν του εντέρου κατά το οποίο συντονίζονται άπειρες λειτουργίες όπως η ανάμειξη και διάδοση του περιεχομένου του γαστρεντερικού αυλού, η παροχή πεπτικών ενζύμων, η ανταλλαγή, η απορρόφηση, η αποθήκευση και η απέκκριση υγρών, η έκκριση εντερικών νευροενδοκρινικών και επιθηλιακών κυττάρων, η λειτουργία του ως φραγμός έναντι περιττών ουσιών, η συμμετοχή του σε ανοσολογικές αντιδράσεις και η συμβολή του στην ροή του αίματος.(Million and Larauche 2016)

Το ΕΝΣ αποτελείται από δυο γαγγλιασμένα πλέγματα: α) το υποβλεννογόνιο και β) το μυεντερικό. Το υποβλεννογόνιο πλέγμα βρίσκεται στον υποβλεννογόνο του λεπτού εντέρου και περιέχει μόνο παρασυμπαθητική είσοδο από το νεύρο.(Volk and Lacy 2017) Βασική του ρύθμιση είναι η κίνηση του νερού και των ηλεκτρολυτών στο τοίχωμα του εντέρου μέσω εγγενών αντανακλαστικών κυκλωμάτων που περιλαμβάνουν εκκριτικούς κινητήριους νευρώνες που νευρώνουν τον βλεννογόνο.(Million and Larauche 2016) Το μυεντερικό πλέγμα που βρίσκεται στο εξωτερικό μυϊκό τρήμα του λεπτού εντέρου και περιέχει τόσο συμπαθητικές όσο και παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες. (Volk and Lacy 2017) Από την άλλη πλευρά όμως, το μυεντερικό πλέγμα παίζει ρόλο στον συντονισμό της συσταλτικότητας των κυκλικών και διαμηκών λείων μυϊκών κυττάρων σε όλη την πεπτική οδό.(Million and Larauche 2016)

1.1.5. ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ

Ο λείος μυς του λεπτού εντέρου αναστέλλει τις συνεχείς διακυμάνσεις στο δυναμικό της μεμβράνης, με τις τελευταίες να ονομάζονται αργά κύματα και να εμφανίζονται με συχνότητα 11 έως και 12 φορές το λεπτό. Μία μικρότερη συχνότητα φαίνεται να παρατηρείται στο τελικό στάδιο του ειλεού, περίπου 7 έως και 8 ανά λεπτό.

Στη κατάλληλη νευροχημική ρύθμιση (ενδοκρινική και παρακρινική ρύθμιση) τα δυναμικά δράσης προκαλούνται με την μορφή έκρηξης ακίδας, με αποτέλεσμα σύσπαση των λείων μυών, η οποία εξαπλώνεται πρώτα περιφερειακά και στη συνέχεια απλώνεται κατά μήκος του λεπτού εντέρου. Διάφορες κλινικές διαταραχές είναι δυνατόν να επηρεάσουν τα λεία μυϊκά κύτταρα του εντέρου οδηγώντας κατά αυτόν τον τρόπο σε διαταραχές της κινητικότητας.(Volk and Lacy 2017)

Τα διάμεσή κύτταρα του cazal είναι μικρά εξιδεικευμένα κύτταρα που βρίσκονται στα μυϊκά στρώματα του γαστρεντερικού σωλήνα και θεωρούνται υπεύθυνα για την βηματοδότηση του εντέρου. Δημιουργούν αυθόρμητα ρυθμικά, αργά κύματα δραστηριότητας εκ πόλωσης του εντέρου. Διαφέρουν κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα ενώ στο στομάχι δίνουν πιο αργό ρυθμό κύματος από ότι στο λεπτό έντερο. Στην κλινική πράξη μία απώλεια των συγκεκριμένων κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε ψευδοαπόφραξη του εντέρου. (Foong et al. 2020)

Ένας από τους διαθέσιμους τρόπους μέτρησης της κινητικότητας του λεπτού εντέρου είναι η μανομετρία. Σύμφωνα με την οποία ανιχνεύει τα κύματα πίεσης που δημιουργούνται από το

κυκλικό μυϊκό στρώμα. Παράλληλα, το μεταναστευτικό μηχανικό σύμπλεγμα παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην κινητικότητα του λεπτού εντέρου ενώ η απουσία του θεωρείται δείκτης σοβαρής εντερικής νευρομυϊκής δυσλειτουργίας. (Spencer and Hu 2020)

1.1.6. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

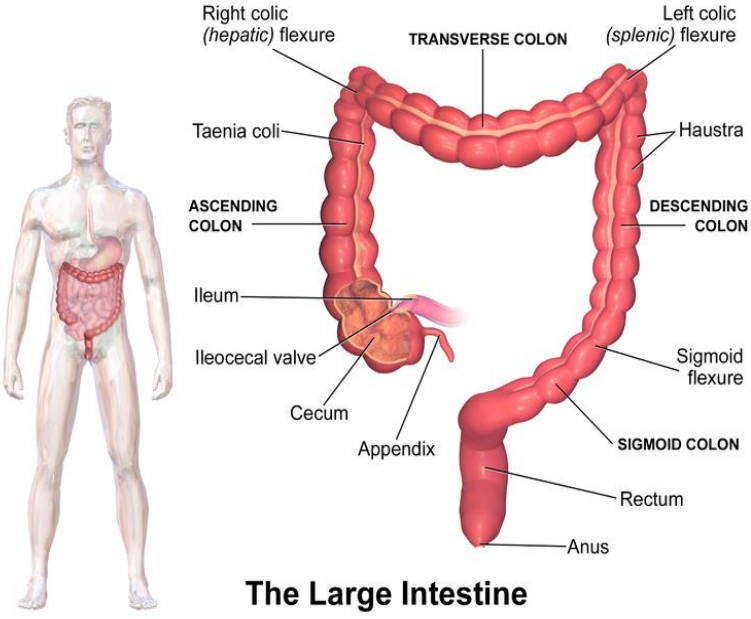
Οι κύριες λειτουργίες του λεπτού εντέρου είναι η έκκριση και η απορρόφηση. Τα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου εκκρίνουν ένζυμα που χωνεύουν το χυμό στα μικρότερα σωματίδια, καθιστώντας τα διαθέσιμα για απορρόφηση. Ταυτόχρονα, το δωδεκαδάκτυλο αναμειγνύει την τροφή με τη χολή και τα παγκρεατικά ένζυμα για να συνεχίσει την πέψη των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών.

Όσον αφορά την απορρόφηση, οι υδατάνθρακες και οι πρωτεΐνες απορροφώνται στο δωδεκαδάκτυλο και στην νήστιδα αντίστοιχα. Η νήστιδα λειτουργεί επίσης για να απορροφά τα περισσότερα λίπη. Η λειτουργία του ειλεού περιλαμβάνει την απορρόφηση της βιταμίνης B12, των χολικών αλάτων και όλων των προϊόντων πέψης που δεν απορροφήθηκαν στο δωδεκαδάκτυλο και την νήστιδα. Και τα τρία τμήματα του λεπτού εντέρου απορροφούν νερό και ηλεκτρολύτες. (Fish and Burns 2021)

1.2. ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ

Το παχύ έντερο είναι το τελευταίο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα του ανθρώπου. Εκτείνεται από το τελικό άκρο του ειλεού μέχρι και τον πρωκτό, σε μία απόσταση περίπου 1.5 μέτρα.

Αποτελείται από το τυφλό με την σκωληκοειδή απόφυση, το κόλον το οποίο διακρίνεται σε ανιόν, εγκάρσιο, κατιόν, σιγμοειδές κόλον και το ορθό.



Εικόνα 7: Το παχύ έντερο

Από ιστολογικής άποψης, το παχύ όπως και το λεπτό έντερο αποτελούνται από την έξω πλευρά προς την μέσα από:

- Ορογόνο χιτώνα
- Μυϊκό χιτώνα
- Υποβλεννογόνιο χιτώνα
- Βλεννογόνο χιτώνα (Kahai et al. 2021)

Η παροχή αίματος στο κόλον παρέχεται από την άνω και την κάτω μεσεντέρια αρτηρία. Η επικοινωνία μεταξύ αυτών των δυο αγγείων γίνεται μέσω της περιθωριακής αρτηρίας, η οποία εκτείνεται παράλληλα με το μήκος ολόκληρου του παχέος εντέρου.(Kahai et al. 2021)

Το ανιόν και τα 2/3 του εγκάρσιου κόλον λαμβάνουν παροχή παρασυμπαθητικού, συμπαθητικού και αισθητήριου νεύρου από το άνω μεσεντέριο πλέγμα.(Shaikh, Wehrle, and Khorasani-Zadeh 2021) Το εναπομίν 1/3 του εγκάρσιου, το κατιόν και το σιγμοειδές κόλον λαμβάνουν παρασυμπαθητική, συμπαθητική και αισθητική νεύρωση από το κατώτερο μεσεντέριο πλέγμα. (Skinner, Wehrle, and Fossen 2021)

Φυσιολογικά οι κινήσεις του κόλον είναι αργές. Αν και παρόμοιες με αυτές του λεπτού εντέρου, μπορούν να διακριθούν σε κινήσεις ανάμιξης και προώθησης. Στις κινήσεις ανάμιξης παρατηρούνται μεγάλες κυκλικές συστολές με τρόπο ώστε στα διάφορα αυτά σημεία να συσπάται η κυκλική μυϊκή στιβάδα, προκαλώντας στένωση του αυλού του κόλον ως την πλήρη απόφραξη. Σε αντίθεση με τις κινήσεις προώθησης που παρατηρούνται μαζικές κινήσεις που χαρακτηρίζουν μία αλληλουχία γεγονότων έως και την ώθηση μάζας κοπράνων στο ορθό.(Kahai et al. 2021)

Η κύρια και βασική λειτουργία του παχέος εντέρου είναι η απορρόφηση του νερού. Τυπικά, η απορρόφηση του νερού ανέρχεται στα 1.5 λίτρα ανά ημέρα, ωστόσο αυτό είναι λίγο μετέωρο καθώς είναι δυνατόν να απορροφά έως και 6 λίτρα συνολικά την ημέρα. Παρ' όλα αυτά, μεταξύ άλλων, στις λειτουργίες συγκαταλέγονται και η απορρόφηση βιταμινών, η συμπίεση κοπράνων, η έκκριση καλίου και χλωρίου και τέλος η μετακίνηση άχρηστων και βλαβερών ουσιών προς το ορθό.(Kahai et al. 2021)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^{Ο}: ΕΝΤΕΡΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ

Ο εντερικός επιθηλιακός φραγμός είναι το κυτταρικό κάλυμμά του εντερικού τοιχώματος. (Peterson and Artis 2014) Αποτελεί μια δυναμική οντότητα που αλληλεπιδρά και ανταποκρίνεται σε διάφορα ερεθίσματα του ανθρώπινου σώματος.(Keita and Söderholm 2010) Σε αυτό το μεμονωμένο επίπεδο κυτταρικής στιβάδας τα κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους μέσω του κορυφαίου συμπλέγματος σύνδεσης που συγχρόνως σφραγίζει τον παρακυτταρικό χώρο στον εντερικό αυλό. (Martini et al. 2017). Διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην προστασία του οργανισμού από παθογόνα μικρόβια και επιβλαβείς ουσίες που προέρχονται από το εξωτερικό περιβάλλον. Σχηματίζεται από ένα στρώμα βλέννας, την επιθηλιακή στιβάδα και το lamina propria. (France and Turner 2017). Μέσω της κυτταρικής διαίρεσης, ωρίμανσης και κυτταρικής μετανάστευσης τα επιθηλιακά κύτταρα ανανεώνονται συνεχώς. Η κυτταρική ανανέωση στο λεπτό έντερο γίνεται μέσω βλαστοκυττάρων που υπάρχουν στις κρύπτες. (Okumura and Takeda 2017) Πολλαπλά στοιχεία με αυτόν τον τρόπο, όπως κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, συστατικά της εντερικής μικροχλωρίδας, βακτήρια και αντιγόνα αποτελούν τα πιο κρίσιμα που άπτονται της εύρυθμης και στη σωστή διατήρηση, λειτουργίας του εντερικού φραγμού. (Salvo-Romero et al. 2015)

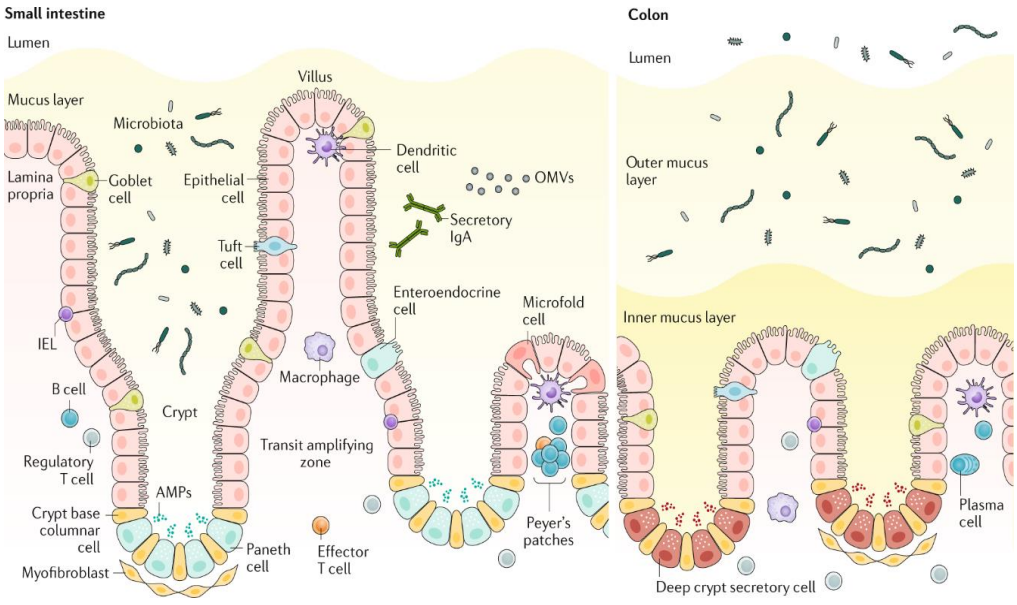
2.1 ΦΥΣΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ

Στο γαστρεντερικό σωλήνα, το στρώμα βλέννας σχηματίζει ένα προστατευτικό κάλυμμα που απλώνεται κατά μήκος του εντερικού επιθηλίου και ταυτόχρονα αποτελεί την πρώτη γραμμή φυσικής άμυνας έναντι της προσκόλλησης και της επακόλουθης εισβολής ως προς τα επιθηλιακά κύτταρα, από εξωτερικά παθογόνα, αντιγόνα, τοξίνες και βακτήρια. (France and Turner 2017) Παρ’ όλα αυτά ένας επιπλέον ρόλος του φραγμού της βλέννας είναι να λιπαίνει την τροφή και την πεπτική έκκριση, προστατεύοντας το εντερικό επιθήλιο από πιθανές βλάβες. (Pelaseyed et al. 2014)

Το στρώμα βλέννας είναι ένα πολύπλοκο ιξωδοελαστικό προσκολλητικό υγρό που παράγεται και εκκρίνεται από τα κύλικα κύτταρα. (Bansil and Turner 2018) Διαχωρίζεται σε δυο στρώματα, ένα εσωτερικό σταθερά προσκολλημένο στρώμα όπου τα βακτήρια είναι αραιά και τα εκκρινόμενα πεπτίδια είναι προστατευτικά με αντιβακτηριδιακές ικανότητες και ένα ακόμη παχύτερο όμως χαλαρά προσκολλημένο εξωτερικό στρώμα όπου τα βακτήρια και τα προϊόντα

τους βρίσκονται σε αφθονία. Βέβαια το στρώμα βλέννας είναι παχύτερο στο κόλον από ότι στο λεπτό έντερο. Αποτελείται από περίπου 95% νερό, το οποίο χρησιμεύει ως διαλύτης και μέσο διάχυσης για άλλα μόρια. Ωστόσο, να σημειωθεί ότι η σύνθεση του στρώματος της βλέννας μπορεί να επηρεάσει την μικροχλωρίδα στο έντερο, ενώ η μικροχλωρίδα να καθορίζει επίσης τις ιδιότητες της γέλης της βλέννας. (Quigley 2016)

Τα κυριότερα δομικά στοιχεία της στιβάδας της βλέννας είναι οι βλεννίνες σε υψηλό βαθμό γλυκοζυλιωμένες και πολύ μεγάλες πρωτεΐνες με περιοχές πλούσιες σε σερίνη, θρεονίνη και προλίνη, που σχηματίζουν μια δομή κόσκινου που μοιάζει με γέλη πάνω από το εντερικό επιθήλιο και είναι ζωτικής σημασίας για την δημιουργία της βλέννας. (Pelaseyed et al. 2014) Στην κορυφή του επιθηλίου του εντέρου όπως ήδη έχει αναφερθεί υπάρχουν δυο στρώματα βλέννας, το εσωτερικό και το εξωτερικό στρώμα, τα οποία καλύπτουν ολόκληρη την επιθηλιακή επένδυση του εντέρου και παρέχουν φυσική προστασία για τον διαχωρισμό των μικροοργανισμών του αυλού από το επιθήλιο. Οργανωμένη από το κύριο συστατικό της, μια εξαιρετικά γλυκοζυλιωμένη βλεννίνη ή αλλιώς MUC2 που σχηματίζει γέλη, (Mu et al. 2017) στο λεπτό και παχύ έντερο είναι η πιο άφθονη πρωτεΐνη βλέννας που εκκρίνεται από τα κύλικα κύτταρα (goblet cells), ενώ παράλληλα η έκφραση της κρίνεται σημαντική καθώς προστατεύει από ασθένειες, συμβάλλει στην οχύρωση του εντερικού φραγμού και στην λειτουργική

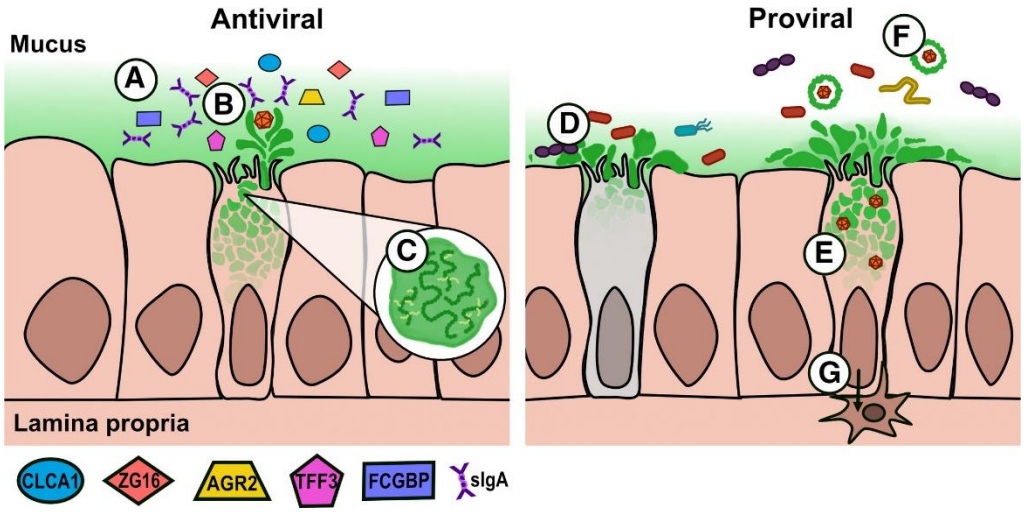


Εικόνα 8: Επίπεδα προστασίας Εντέρου

ρύθμιση της μικροβιακής ομοιόστασης με ταυτόχρονη ικανότητα να παγιδεύει παθογόνους μικροοργανισμούς αποτρέποντας με αυτόν ον τρόπο τον μικροβιακό αποικισμό τους. (Boltin et al. 2013)

Πέρα από το βασικό συστατικό την MUC2, αλλά συστατικά για την σύσταση της βλέννας τα οποία παράγονται από τα κύλικα κύτταρα είναι επίσης η ZG16 δηλαδή μία ανθρώπινη κοκκώδης πρωτεΐνη ζυμογόνου 16 η οποία λόγω της λεκτίνης που περιέχει παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού ως ρυθμιστής ανοσοαπόκρισης ενώ ταυτόχρονα δεσμεύει τα Gram + βακτήρια και τα απομακρύνει από το επιθήλιο. (Meng et al. 2021) Μια πρωτεϊνική δισουλφιδική ισομεράση του ενδοπλασματικού δικτύου που είναι ζωτικής σημασίας για την σωστή επεξεργασία και παραγωγή των βλεννινών που σχηματίζουν γέλη, η AGR2 (Al-Shaibi et al. 2021). Μια πρωτεΐνη πλούσια σε κυστεΐνη με πολλαπλές περιοχές σύνδεσης με βλεννίνες που σχηματίζουν γέλη όπου έχει βρεθεί ότι παίρνει μέρος στην ανοσολογική άμυνα του εντερικού βλεννογόνου και συμμετέχει στην αντιφλεγμονώδη και κυτταρική προστασία, η FCGBP (Yan et al. 2022)

Μία πρωτεΐνη ρυθμιστής διαύλων χλωρίου ενεργοποιημένου με ασβέστιο, της οικογένειας

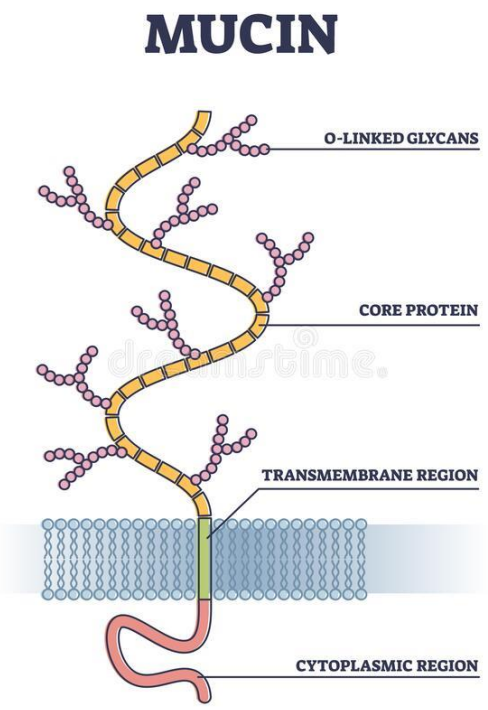


Εικόνα 9: Συστατικά βλέννας

εκκρινόμενων αυτό-διασπώμενων μεταλλοπρωτεασών βοηθώντας στην καλή ομοιόσταση της βλέννας, η CLCA1 (Sala-Rabanal et al. 2015), Ένα μέλος της οικογένειας των τριφυλλοειδών παραγόντων που περιέχουν το χαρακτηριστικό μοτίβο τριφυλλιού που αποτελείται από μία περιοχή 40 αμινοξέων με τρία διατηρημένα δισουλφίδια, αν και ακόμα παραμένει ασαφής η λειτουργία του, υποτίθεται ότι σταθεροποιεί την βλέννα, προάγει την επούλωση του επιθηλίου και παρέχει προστασία του βλεννογόνου, η TFF3 (Paterson et al. 2020)

Παρ' όλα αυτά η βλέννα περιέχει και άλλα διάφορα μόρια συμπεριλαμβανομένου της ανοσοσφαιρίνης A (IgA), δηλαδή το πιο άφθονο παραγόμενο αντίσωμα στον ανθρώπινο σώμα,

το οποίο συμβάλλει στον έλεγχο των παθογόνων μικροοργανισμών και μικροβίων εξουδετερώνοντας τις τοξίνες – μηχανισμούς λοιμογόνου δράσης και οδηγώντας στην τοπική εξαφάνιση τους (Moor et al. 2017), ένζυμα και πρωτεΐνες όπως η λακτοφερρίνη, μία πολυλειτουργική κατιονική γλυκοπρωτείνη που δεσμεύει το σίδηρο και εκκρίνεται από εξωκρινείς αδένες και από ουδετερόφιλα. Βασικό στοιχείο της άμυνας του ξενιστή καθώς αναστέλλει την ανάπτυξη βακτηρίων και την προσκόλληση των τελευταίων σε άτομα σιδήρου και την είσοδο τους στα κύτταρα.(Rosa et al. 2017) Υπάρχει ακόμα ένας άλλος τύπος βλεννίνης που βρίσκεται σε άμεση γειτνίαση με τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και ονομάζονται διαμεμβρανικές βλεννίνες με κύριο παραγωγό τους τα εντεροκύτταρα. (Pelaseyed et al. 2014)



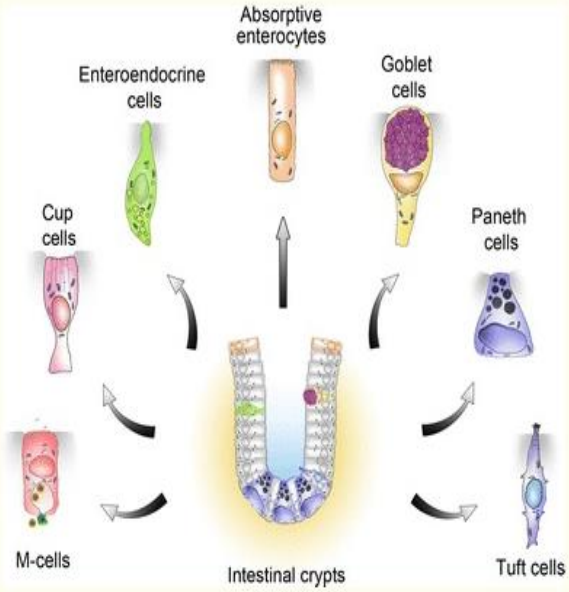
Εικόνα 10: Δομή βλεννίνης

Οι διαμεμβρανικές βλεννίνες δεν είναι άλλες από την MUC1, μία γλυκοπρωτείνη που μπορεί να λειτουργήσει ως λιπαντικό, ενυδατικό και φυσικό φράγμα στα φυσιολογικά κύτταρα προστατεύοντας τα εξίσου από ακραίες περιβαλλοντικές συνθήκες. (W. Chen et al. 2021) Την MUC3, την MUC4 την MUC12, την MUC13, την MUC17 οι οποίες είναι τα κύρια συστατικά του εντεροκυτταρικού γλυκοκάλυκα μαζί με τα γλυκολιπίδια. Επιπλέον χρησιμεύουν ως άμυνα έναντι των εξωκυτταρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της μόλυνσης από παθογόνους παράγοντες, των αλλαγών του pH και της εισροής των ιόντων. (Pelaseyed et al. 2014) Ανάμεσα στις προηγούμενες βλεννίνες υπάρχει μία η οποία όμως διαφέρει ελάχιστα. Η αναφερόμενη MUC4 όπου ανήκει στην κατηγορία των αγκιστρωτών βλεννινών με την μεμβράνη και η έκφραση της εξαρτάται από τον ιστό. Εν αντιθέσει όμως παρατηρείται υπερέκφραση της σε διάφορες κακοήθειες του επιθηλίου ενώ υφίσταται πρωτεολυτική διάσπαση όταν απαιτείται ενίσχυση του βλεννογόνου του στρώματος. (Xia et al. 2017)

Κάτω από το στρώμα της βλέννας, τα επιθηλιακά κύτταρα είναι μακράν οι ισχυρότεροι καθοριστικοί παράγοντες του φυσικού εντερικού φραγμού. Μια δεξαμενή πολυδύναμων βλαστοκυττάρων και ενδοκρινικών κυττάρων που προϋπάρχουν στις κρύπτες δημιουργούν επτά διαφορετικούς τύπους κυττάρων. (Clevers 2013) Ο ρυθμός εναλλαγής των IEC είναι υψηλός και ανανεώνονται κάθε τρεις με πέντε ημέρες, με εξαίρεση τα κύτταρα Paneth τα οποία έχουν διάρκεια ζωής έως και δυο μήνες. Αυτά τα κύτταρα μαζί σχηματίζουν μία πολωμένη και συνεχή μονοστοιβάδα που χωρίζει τον αυλό από το lamina propia. Δεδομένου ότι οι κυτταρικές μεμβράνες είναι αδιαπέραστες από τις υδρόφιλες ουσίες απουσία ειδικών μεταφορέων, η διέλευση τέτοιων μορίων είναι εξαιρετικά περιορισμένη. Από την άλλη πλευρά η πρόσληψη λιπόφιλων ουσιών ή άλλων μεγάλων μορίων εξαρτάται κυρίως από την διάχυση και την ενδοκυττάρωση. Η μεταφορά μορίων μεταξύ των IEC ρυθμίζεται μέσω της παρουσίας συμπλεγμάτων σύνδεσης. (Okumura and Takeda 2017)

Τα κυρίαρχα κύτταρα είναι τα εντεροκύτταρα, μεταξύ των οποίων αντιπροσωπεύουν την απόλυτη πλειοψηφία σε ποσοστό τουλάχιστον 90% των κυττάρων της κρύπτης ή των κυττάρων των λαχνών. Τα εντεροκύτταρα είναι αφιερωμένα στην απορρόφηση θρεπτικών ουσιών και ζωτικής σημασίας για την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών. Παρά ταύτα αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν ότι οι λειτουργίες των εντεροκυττάρων δεν περιορίζονται μόνο στις παραπάνω αλλά είναι εφικτό να ελέγχουν την αφθονία των Gram + βακτηρίων μέσω της έκφρασης αντιμικροβιακών πρωτεϊνών. (Miron and Cristea 2012)

Τα κύλικα κύτταρα (Goblet Cells) είναι τα κύρια κύτταρα που συνθέτουν και εκκρίνουν την συντριπτική πλειοψηφία των πρωτεϊνών που αποτελούν την εντερική βλέννα. Αν και είναι παρόμοια με τα



Εικόνα 11: Εντερικά επιθηλιακά κύτταρα

εντεροκύτταρα γεννιούνται στην κρύπτη και έπειτα ακολουθούν μεταναστευτική πορεία προς το επιφανειακό επιθήλιο όπου και διαφοροποιούνται στον τύπο εκκριτικού κυττάρου αφού εκφράζουν τον μεταγραφικό παράγοντα Math1. Συνοψίζοντας, τα κύλικα κύτταρα βιοσυνθέτουν, συναρμολογούν και εκκρίνουν την βλεννίνη MUC2 που σχηματίζει τον σκελετό της εντερικής βλέννας καθώς επίσης και μία σειρά από σημαντικές και άφθονες πρωτεΐνες που αποτελούν εξίσου συστατικά της βλέννας τις CLCA1, FCGBP, AGR2, ZG16 και TFF3 (Clevers 2013). Τέλος συμμετέχουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα παρέχοντας αντιγόνα αυλού στα δενδρτικά κύτταρα, τα οποία με την σειρά τους προάγουν την ανάπτυξη των ρυθμιστικών Τ κυττάρων (T Cells). (McDole et al. 2012)

Τα κύτταρα Paneth, είναι τα πολυάριθμα κύτταρα στις κρύπτες, διαδραματίζοντας κρίσιμο ρόλο στην άμυνα του ξενιστή, όντας οι κύριοι παραγωγοί υψηλών ποσοτήτων αμύνων, αντιμικροβιακών και αντιβιοτικών πεπτιδίων όπως α αμινάνσες, λυσοζύμη C, φωσφολιπάσες και λεκτίνη τύπου C, όταν εκτίθενται σε θετικά και αρνητικά κατά Gram βακτήρια ή βακτηριακά προϊόντα όπως λιποπολυσακχαρίτης, διατηρώντας έτσι υπό ελεγχόμενα επίπεδα τον πληθυσμό των παθογόνων μικροοργανισμών. (Armbruster, Stange, and Wehkamp 2017)

Τα κύτταρα Μικροπτυχών (M Cells), είναι ένα υποσύνολο επιθηλιακών κυττάρων εξαιρετικά εξειδικευμένων για δειγματοληψία αντιγόνου. Η χρήση των εν λόγω κυττάρων θεωρείτο ως δίκοπο μαχαίρι, αφενός γιατί μεσολαβούν στη διέλευση των αντιγόνων στο λεμφικό ιστό, προκειμένου να τα παρουσιάσουν στα κύτταρα του ανοσοποιητικού ούτως ώστε να ξεκινήσει η ανοσολογική απόκριση και αφετέρου να λειτουργούν ως σημείο εισόδου για τα μικρόβια. (Mabbott et al. 2013)

Τα εντεροενδροκρινικά κύτταρα, είναι οι βασικοί αισθητήρες της μικροχλωρίδας του εντέρου και των μικροβιακών μεταβολιτών αντιπροσωπεύοντας το 1% του εντερικού επιθηλίου. Μπορούν να εκκρίνουν κυτοκίνες και πεπτιδικές ορμόνες ως απόκριση στην μικροχλωρίδα, είτε στην παραδοσιακή ενδοκρινική ρύθμιση είτε με την παρακρινική επίδραση σε εγγύς ιστούς ή ακόμη και σε κύτταρα μέσω προσαγωγών νευρικών ινών. (Engelstoft et al. 2015) Η συνεισφορά τους σημαντική στην ανοσία του εντέρου, στην σπλαχνική υπεραλγησία και στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, ρυθμίζοντας κατά αυτόν τον τρόπο αρκετές ασθένειες του πεπτικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων. (Gribble and Reimann 2016)

ΤΥΠΟΙ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	**ΚΥΡΙΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ**	**ΠΕΠΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ**
A	Γκρελίνη, Νεσφατίνη -1	Έλεγχος όρεξης, απελευθέρωση αυξητικής ορμόνης
G	Γαστρίνη	Οξύτητα, κινητικότητα ΓΕΣ
D	Σωματοστατίνη	Απελευθέρωση ορμονών, κινητικότητα ΓΕΣ, ανοσία βλεννογόνου
L	GLP-1, GLP-2, PYY	Έλεγχος όρεξης, κινητικότητα ΓΕΣ, ενεργειακή ομοιόσταση
K	GIP	Έκκριση ινσουλίνης
I	CCK	Έλεγχος όρεξης, κινητικότητα ΓΕΣ, απελευθέρωση χολικού οξέος και πεπτικών ενζύμων, ανοσία βλεννογόνου
ΕΝΤΕΡΟ-ΧΡΩΜΑΦΙΝΗ	Σεροτονίνη (5-HT)	Έλεγχος όρεξης, κίνηση & εκκριτική λειτουργία ΓΕΣ, ανοσία βλεννογόνου
N	Νευροτενσίνη	Κινητικότητα ΓΕΣ, ανοσία βλεννογόνου
M	Μοτιλίνη	Κινητικότητα ΓΕΣ
S	Σεκρετίνη	Οξύτητα, ισορροπία σωματικών υγρών
ΟΜΟΙΟ ΕΝΤΕΡΟ-ΧΡΩΜΑΦΙΝΗΣ	Ισταμίνη	Οξύτητα, ανοσία βλεννογόνου
P	Λεπτίνη	Έλεγχος όρεξης, απορρόφηση Θ.Σ, ανοσία βλεννογόνου

(Yanbo Yu et al. 2020) Πίνακας 2: Τύποι κυττάρων πεπτικού

Τα κύπελα κύτταρα (Cup Cells), τα οποία έχουν σχήμα ποτηριού από κρασί αποτελούν το 6% των επιθηλιακών κυττάρων του ειλεού και επομένως ξεπερνούν σε συχνότητα τα εντεροενδροκρινικά κύτταρα. Χαρακτηρίζονται από ένα μικρότερο περίγραμμα κεφαλής με γραμμικές σειρές σωματιδίων στην μεμβράνη των μικρολαχνών τους και από μία σημαντικά ασθενέστερη δραστηριότητα αλκαλικής φωσφατάσης συγκριτικά με τα υπόλοιπα κύτταρα. Τα συγκεκριμένα κύτταρα διαφέρουν από τα κύτταρα μικροπτυχών στο πρότυπο γλυκοζυλίωσης της πλασματικής τους μεμβράνης και δεν μεταφέρουν αντιγόνα και παθογόνα στα κύτταρα του βλεννογόνου του ανοσοποιητικού. (Ramirez and Gebert 2003)

Τα κύτταρα θυσάνων (Tuft Cells), ή όπως αυτά αναφέρονται βιβλιογραφικά, σπάνια χημειοαισθητικά επιθηλιακά κύτταρα που αποτελούν πλέον κύρια συστατικά της απόκρισης του λεπτού εντέρου σε παράσιτα και πρώτιστα.(Gerbe et al. 2016). Ορίζονται με τυπικά μορφολογικά χαρακτηριστικά ενώ διαθέτουν σχήμα φιάλης με κορυφαίες μικρολάχνες. Έχουν την ικανότητα να παράγουν πολλαπλά μόρια με ευρύ ανοσοτροποποιητικό δυναμικό. (Ting and Moltke 2019) Εμπλέκονται ως βασικοί αισθητήρες των σημάτων του αυλού, τα οποία συχνά συνδέονται με την παρουσία μολυσματικών οργανισμών ή την απόκριση του ξενιστή στην εισβολή του παθογόνου. (Schneider, O'Leary, and Locksley 2019) Συνεπώς, τα Tuft κύτταρα τοποθετούνται με τέτοιο τρόπο ώστε να ενορχηστρώνουν αποκρίσεις στον ιστό που μπορεί να εξισορροπήσουν αποτρεπτικές, αμυντικές και προσαρμοστικές διαδικασίες. (Howitt et al. 2016)

Τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, σχηματίζουν μία συνεχή μονοστοιβάδα και συγκρατούνται μεταξύ τους με το κορυφαίο σύμπλεγμα συνδέσεων (Apical Juctional Complex). Τα βασικά συστατικά που απαρτίζουν το σύμπλεγμα συνδέσεων είναι τρία και αυτά δεν είναι άλλα από τις στενές συνδέσεις (Tight Juctions), τις συνδέσεις προσκόλλησης (Adherens Juctions) και τα δεσμοσώματα, τα οποία συστατικά αυτά επιτρέπουν την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών και νερού ή μεταφορά μικρών μορίων και ιόντων αλλά αποτρέπουν την μετάδοση ανεπιθύμητων μικροβίων ή αντιγόνων στον υποκείμενο ιστό.

Οι TJ εντοπίζονται στο κορυφαίο τμήμα της πλευρικής μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων. Ιστορικά, οι στενές συνδέσεις θεωρούνταν ότι είναι ένα αδιαπέραστο φράγμα που εμποδίζει την παρακυτταρική δίοδο των μακρομορίων. Πλέον, αποτελούν δυναμικές δομές που εμπλέκονται τόσο στην φυσιολογική όσο και στην παθολογική ρύθμιση της προσβολής του εντερικού επιθηλίου από την μεταφορά των αντιγόνων. Οι κύριες λειτουργίες τους έχουν περιγράφει ως μία πύλη και ταυτόχρονα φράχτης, καθώς το φράγμα των TJ έχει την ικανότητα να ελέγχει επιλεκτικά τα αυλικά συστατικά που περνούν στον μεσοεπιθηλιακό χώρο (λειτουργία πύλης) και επίσης τον περιορισμό της πλευρικής διάχυσης των πρωτεϊνών της μεμβράνης και λιπιδίων είτε στο κορυφαίο είτε στο πλάγιο διαμέρισμα. Τα TJ είναι τα πιο ακραία συγκολλητικά σύμπλοκα που σφραγίζουν σε μεγάλο βαθμό τον μεσοκυττάριο χώρο και αποτελούνται από διαμεμβρανικές πρωτεΐνες όπως είναι η κλαουδίνη και η οκλουδίνη, όπου συνδυαστικά αποτελούν τα κύρια μέρη της δομής των στενών συνδέσεων και από τα μόρια προσκόλλησης (JAM). (Campbell, Maiers, and DeMali 2017)

ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΟΡΥΦΑΙΟΥ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΟΣ ΣΥΝΔΕΣΕΩΝ	
ΣΤΕΝΕΣ ΣΥΝΔΕΣΕΙΣ (Tight Junction)	**ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ**
ΟΚΛΟΥΔΙΝΗ (Occludin)	Σύσταση TJ
ΚΛΑΥΔΙΝΗ (Claudins)	Σχηματισμός TJ & εντερικού φραγμού Σύσταση TJ Οργάνωση κυτταροσκελετού
ΣΥΝΔΕΤΙΚΟ ΜΟΡΙΟ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ (Junction Andhesion Molecule, JAM)	Συντήρηση TJ Ρύθμιση φραγμού
ΣΥΝΔΕΣΕΙΣ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ (Andherens Junction)	**ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ**
ΝΕΚΤΙΝΗ – ΑΦΑΔΙΝΗ (Nectin-Afadin)	Ωρίμανση & οργάνωση συμπλέγματος συνδέσεων
ΚΑΝΤΕΡΙΝΗ – ΚΑΤΕΝΙΝΗ (Cadherin-Catenin)	Αλληλεπίδραση με συστατικά κυτταροσκλετού Οργάνωση & συντήρηση συμπλέγματος συνδέσεων

Πίνακας 3: Συστατικά AJC

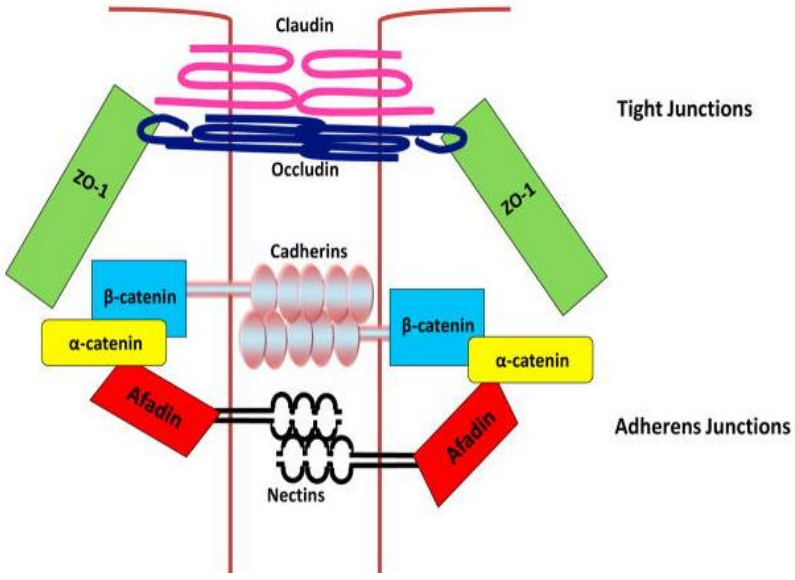
Η οικογένεια των κλαουδινών περιλαμβάνει 26 μέλη στον ανθρώπινο οργανισμό και αποτελεί το δεύτερο συστατικό των στενών συνδέσεων. (Chelakkot, Ghim, and Ryu 2018). Οι περιοχές των κλαουδινών είναι διατεταγμένες έτσι ούτως ώστε να υπάρχουν 2 μεγάλοι βρόχοι, εκ των οποίων ο πρώτος περιέχει πολλά φορτισμένα υπολείμματα αμινοξέων που ρυθμίζουν την επιλεκτικότητα του παρακυτταρικού φορτίου, ενώ ο δεύτερος μεσολαβεί στον διαμερισμό της κλαουδίνης μεταξύ γειτονικών κυττάρων, βοηθώντας την στεγανοποίηση της ένωσης και στην ρύθμιση της παρακυτταρικής μεταφοράς. Η δυναμική φυσιολογική ρύθμιση τους κατά μήκος του εντέρου και στον άξονα κρύπτης - αυλού παίζει κρίσιμο ρόλο στον σχηματισμό των στενών συνδέσεων και τον επιθηλιακό φραγμό, αλλά έχουν επίσης λειτουργίες στην οργάνωση του κυτταροσκελετού και στην ομοιόσταση του βλεννογόνου. Αλλαγές στην έκφραση των κλαουδινών σχετίζονται με διαταραχή της ομοιόστασης και συμβάλλουν στην ανάπτυξη διάφορων ασθενειών. (Van Itallie, Tietgens, and Anderson 2017)

Η οκλουδίνη, το πρώτο συστατικό των στενών συνδέσεων που αναγνωρίστηκε, έχει διπλό ρόλο στον εντερικό φραγμό. Παρέχει δομική ακεραιότητα στο σύμπλεγμα των στενών συνδέσεων και αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο στη λειτουργία του φραγμού. Το

καρβοξυτελικό άκρο είναι σημαντικό για τον σχηματισμό φραγμού των στενών συνδέσεων και δεσμεύει αρκετές κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες. Το επίπεδο έκφρασης της οκλουδίνης βρέθηκε να συσχετίζεται στενά με τις ιδιότητες του φραγμού σε in vivo και in vitro μελέτες. (Chelakkot et al. 2017)

Το συνδετικό μόριο προσκόλλησης (JAM – Junction Andhesion Molecule), είναι υποδοχείς προσκόλλησης στην κυτταρική επιφάνεια της υπεροικογένειας ανοσοσφαιρινών. Συγκεκριμένα. είναι μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτείνη που εκφράζεται από τα επιθηλιακά – ενδοθηλιακά κύτταρα όπως τα δενδρτικά. Η οικογένεια των JAM εντοπίζεται στις στενές συνδέσεις και αποτελείται κυρίως από τρία μέρη, JAM A, JAM B, JAM C. Μεταξύ των μελών της παρούσας οικογένειας το JAM A έχει φανεί ότι έχει άμεση συμμετοχή στην συντήρηση των στενών συνδέσεων και στον σχηματισμό του επιθηλιακού φραγμού. (Bonilha et al. 2020)

Οι συνδέσεις προσκόλλησης (Adherens Juctions), βρίσκονται κάτω από τις στενές συνδέσεις και απαιτούνται για την συναρμολόγηση τους. Τόσο τα TJ όσο και τα AJ συνδέονται με τον περισυνδετικό δακτύλιο ακτίνης και μυοσίνης που επιτρέπει την ρύθμιση των συνδέσεων μέσω του κυτταροσκελετού. Αποτελούνται από δύο οικογένειες διαμεμβρανικών υποδοχέων που εκτείνονται συγκολλητικά, οι πρώτες είναι οι καντερίνες και ακολουθούν οι νεκτίνες. το πρώτο είναι το σύμπλεγμα νεκτίνης – αφαδίνης και το δεύτερο είναι το σύμπλεγμα καντείνης – κατενίνης. Αυτά τα πρωτεϊνικά σύμπλοκα έχουν μια εξωκυτταρική περιοχή υπεύθυνη για τη μεσολάβηση της προσκόλλησης γειτονικών κυττάρων, ενώ οι ενδοκυτταρικές περιοχές αλληλεπιδρούν με μία σειρά πρωτεϊνών. (Mohanan et al. 2018) Οι συγκεκριμένες ενδοκυτταρικές περιοχές εμπλέκονται στην σηματοδότηση διεγείροντας οδούς, στον έλεγχο της συναρμολόγησης και της δυναμικής



Εικόνα 12: Συνδέσεις προσκόλλησης

των συνδέσεων προσκόλλησης και στις αλληλεπιδράσεις με τον κυτταροσκελετό. Οι καντερίνες είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που αλληλεπιδρά με την β-κατενίνη και συνδέεται με αυτό τον τρόπο με το δίκτυο στης ακτομυοσίνης, δημιουργώντας ένα εξαιρετικά δυναμικό σύμπλεγμα ικανό να τροποποιήσει τη σηματοδότηση πολλών οδών. Οι νεκτίνες συνδέονται με την αφαδίνη για να σχηματίσουν ένα δομικό συγκολλητικό σύμπλεγμα που συνδέεται άμεσα με τον κυτταροσκελετό. Βέβαια, άξιο αναφοράς αποτελεί το γεγονός ότι σε μελέτες που προηγήθηκαν βρέθηκε ότι απώλεια της αφαδίνης συσχετίστηκε με καθυστέρηση του σχηματισμού των συνδέσεων προσκόλλησης, υποδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο ότι το σύμπλεγμα νεκτίνης – αφαδίνης παίζει σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση των AJ. (Campbell, Maiers, and DeMali 2017)

Τα δεσμοσώματα, είναι πρωτεϊνικά σύμπλοκα μήκους 0,5 – 1,0 μm, που αγκυρώνουν τα νήματα της κερατίνης στην μεμβράνη του πλάσματος μέσω μιας σειράς αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης με πρωτεΐνη που μεσολαβούν στην ισχυρή προσκόλληση κυττάρου με κύτταρο, επιτρέποντας έτσι στους ιστούς να αντιστέκονται στο στρες. (Kowalczyk and Green 2013). Γενικότερα τα δεσμοσώματα ενσωματώνουν κυτταροσκελετικά δίκτυα με συγκολλητικά σύμπλοκα για να παρέχουν μηχανική αντοχή σε ολόκληρο τον ιστό. (Zimmer and Kowalczyk 2020) Σχηματίζονται σε όλους τους επιθηλιακούς ιστούς αλλά είναι πιο άφθονα στη επιδερμίδα και την καρδιά όπου η λειτουργία τους είναι καθοριστική. Η σύνθεση τους εξαρτάται από την ειδική θέση για τον ιστό και την γονιδιακή έκφραση. (Garcia, Nelson, and Chavez 2018). Οι AJ και τα δεσμοσώματα παρέχουν αυστηρούς δεσμούς κυτταρικής προσκόλλησης και βοηθούν στην διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού και επιθηλίου.

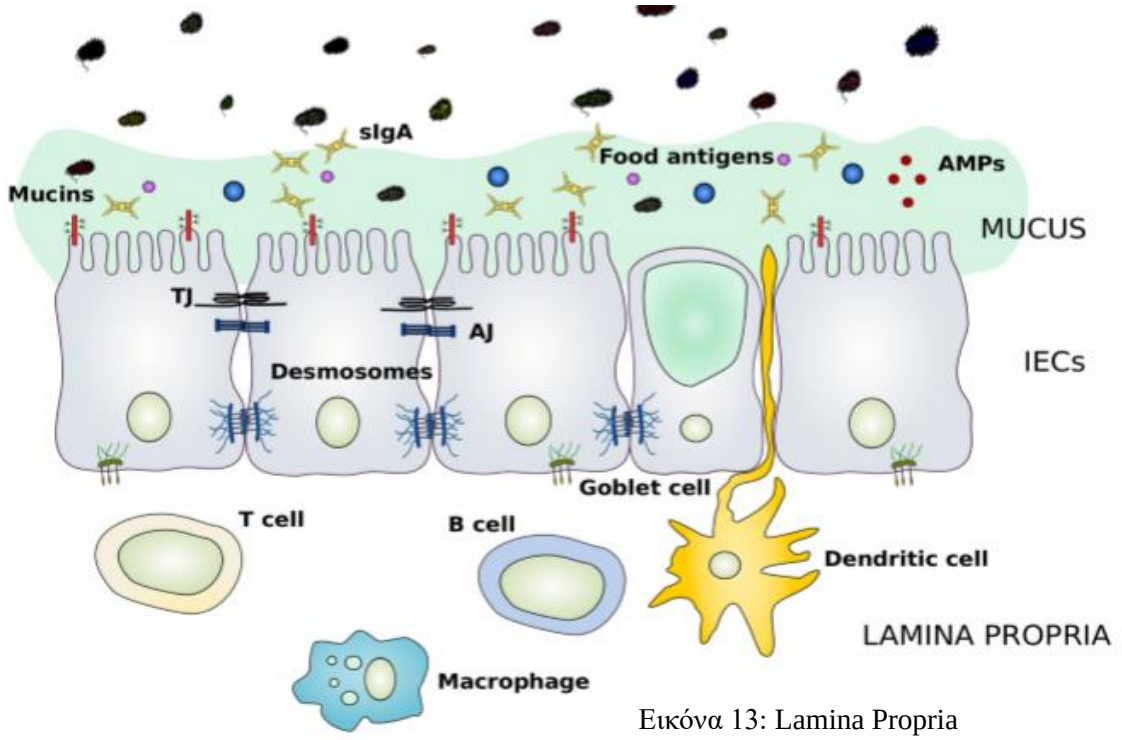
2.2 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ

Βιοχημικά μόρια με αντιμικροβιακές ιδιότητες υπάρχουν στην βλέννα καθώς και μακριά στον αυλό και περιλαμβάνουν χολικά οξέα και αντιμικροβιακές πρωτεΐνες (AMPs). Αυτά τα διαφορετικά μόρια σχηματίζουν ένα περίπλοκο δίκτυο για την μείωση του φορτίου των αποικισμένων βακτηρίων και την μείωση της πιθανότητας επαφής μεταξύ των αντιγόνων του αυλού και των κυττάρων ξενιστή. Αποτελούν ένα πολύ καλό και ενισχυτικό συμπλήρωμα για τον φυσικό φραγμό και βασικό συστατικό της λειτουργίας του εντερικού επιθηλίου. (Mukherjee and Hooper 2015) Το εγγύς λεπτό έντερο φιλοξενεί πολύ λίγους

μικροοργανισμούς. Ωστόσο, όσο η απόσταση από το στομάχι αυξάνεται, το πεχά αυξάνεται εξίσου και ο αριθμός των αποικισμένων βακτηρίων κλιμακώνεται. Αντιμετωπίζοντας έναν μεγάλο αριθμό μικροοργανισμών, οι οποίοι πιθανώς να υπερτερούν του αριθμού κυττάρου ξενιστή, παράγονται πολλαπλά AMPs για την καταπολέμηση των εισβολέων. Αυτά τα AMPs χωρίζονται σε διάφορους τύπους, συμπεριλαμβανομένων των α και β αμυνανσών, της λεκτίνης τύπου C, της καθελιδίνης, της λυσοζύμης και της εντερικής αλκαλικής φωσφατάσης. Ως κύριος, αλλά όχι αποκλειστικός παραγωγός AMPs, τα κύτταρα Paneth, υποστηρίζουν και μεσολαβούν για την λειτουργία του βιοχημικού φραγμού. (Kopp et al. 2015)

2.3. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ

Το lamina Propria είναι ένα υποστηρικτικό στρώμα συνδετικού ιστού και βρίσκεται κάτω από το εντερικό επιθήλιο. Μέσα σε αυτό το στρώμα, υπάρχουν οργανωμένα λεμφοειδή ωοθυλάκια, συμπεριλαμβανομένων των πλακών του Payer (PP) και άλλων μεμονωμένων ωοθυλακίων. Στο εσωτερικό αυτών, εμπεριέχονται μία ποικιλία κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, που μεταξύ άλλων ανευρίσκονται τα Τ κύτταρα, τα Β κύτταρα, τα μακροφάγα, τα δενδριτικά και τα λεμφοκύτταρα. Κύτταρα δηλαδή τόσο από το προσαρμοστικό όσο και από το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα που συμμετέχουν στους ανοσολογικούς, ενδοκρινικούς και εκκριτοκινητικούς αμυντικούς μηχανισμούς του εντερικού φραγμού.(Knoop et al. 2015)



Εικόνα 13: Lamina Propria

Διαθέτοντας την ικανότητα τα παραπάνω κύτταρα να εκκρίνουν IgA, κυτοκίνες, χημειοκίνες και πρωτεάσες mast κυττάρων, διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην άμυνα έναντι επιβλαβών ουσιών και στην διατήρηση της ομοιόστασης του εντερικού επιθηλίου.

Οι PP έχουν την μεγαλύτερη συχνότητα στον ειλεό όπου το βακτηριακό φορτίο είναι μεγαλύτερο, αποτελώντας σημαντικές θέσεις επαγωγής καθώς περιέχουν όλα τα ανοσο – αρμόδια κύτταρα που είναι απαραίτητα για την επαγωγή ειδικών αντιγόνων αποκρίσεων. Έχουν επίσης ένα εξειδικευμένο θηλακιοθυλακικό επιθήλιο μικροπτυχών κυττάρων, ικανό για δειγματολειψία και μεταφορά αντιγόνων από τον αυλό στον υποκείμενο ανοσοποιητικό μηχανισμό. (Mabbott et al. 2013)

Τα μονοπύρηνα φαγοκύτταρα, δηλαδή τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα, βρίσκονται στον λεμφοειδή ιστό που σχετίζεται με το έντερο και το Lamina Propia. Αυτά τα κύτταρα έχουν διάφορες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της φαγοκυττάρωσης για δειγματολειψία αντιγόνου και την κάθαρση παθογόνου υλικού καθώς και την παραγωγή της κυτοκίνης και την διατήρηση της λειτουργίας του επιθηλιακόυ φραγμού. Επιστημονικές μελέτες έχουν επιβεβαιώση την ικανότητα αυτή να δειγματίζουν αντιγονικό υλικό από τον εντερικό αυλό με μετανάστευση κυτταρικών προεξοχών μέσω του εντερικού επιθηλιακού στρώματος, χωρίς όμως να προυποθέτει την μεταβολλή των ιδιοτήτων του φραγμού μέσω της δυναμικής έκφρασης των πρωτεινών Tj που αλληλεπιδρούν με τα επιθηλιακά κύτταρα και ως εκ τούτου να διατηρούν την ακαιρεότητα του εντερικού επιθηλίου. Επιπλέον τα μονοκύτταρα συμβάλλουν στη διατήρηση του επιθηλιακού φραγμού παραγόντας τον λιπιδικό μεσολαβητή προσταγλανδήνη, η οποία ελέγχει την απόκριση των ουδετερόφιλων σε διάφορα μικροβιοτικά ερεθίσματα και έτσι υποστηρίζει την ομοιόσταση της επιθηλιακής στιβάδας. Οι υποπληθυσμοί μακροφάγων μπορεί ακόμα να έχουν ρυθμηστικό δυναμικό καθώς εκφράζουν αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης – 10, οπότε με αυτόν τον τρόπο να συμβάλλουν σε μία ρυθμιστική, δυνητικά ανεκτή ανοσολογική απόκριση. (Gross, Salame, and Jung 2015)

Τα έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα (ILCs) είναι ανοσοκύτταρα που ανήκουν στην ηλικία της λεμφικής γραμμής που χωρήστικαν σε τρεις ομάδες με βάση το προφίλ έκφρασης της κυτοκίνης και του μεταγραφικού παράγοντα, συγκεκριμένα ILC1, ILC2 και ILC3. Το τελευταίο συμβάλλει στην εντερική ομοιόσταση που προκαλεί την ανοχή των T κυττάρων και στην προστασία έναντι της εντερικής μόλυνσης μέσω της έκκρισης της ILC22. Να σημειωθεί σε αυτό το σημείο ότι παραγωγή εκτεταμένων επιπέδων ILC22, το ILC3 μπορεί να προκαλέσει

καταστροφή των επιθηλίων και κατά συνέπεια εντερική βλάβη. (X. Wang, Tian, and Peng 2020)

Τέλος, το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα συμβάλλει στην άμυνα του εντερικού φραγμού εκκρίνοντας παράγοντες όπως είναι η ανοσοσφαιρίνη Α, στον εντερικό αυλό για την καταπολέμηση της προσκόλλησης του παθογόνου και της εισβολής στον βλεννογόνο ιστό.(Pabst and Slack 2020) Όντας δομικά ανθεκτικό σε περιβάλλοντα πλούσια σε πρωτεάση, του προσδίδει μοναδικό χαρακτηριστικό, επιτρέποντάς του να παραμένει λειτουργικά ενεργό σε σύγκριση με άλλους ισότυπους αντισωμάτων στις επιφάνειές του βλεννογόνου. Σε ενήλικες ανθρώπους παράγονται καθημερινά 50 mg/ kg από κύτταρα πλάσματος που βρίσκονται στο lamina propia.(Woof and Russell 2011)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3Ο: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ

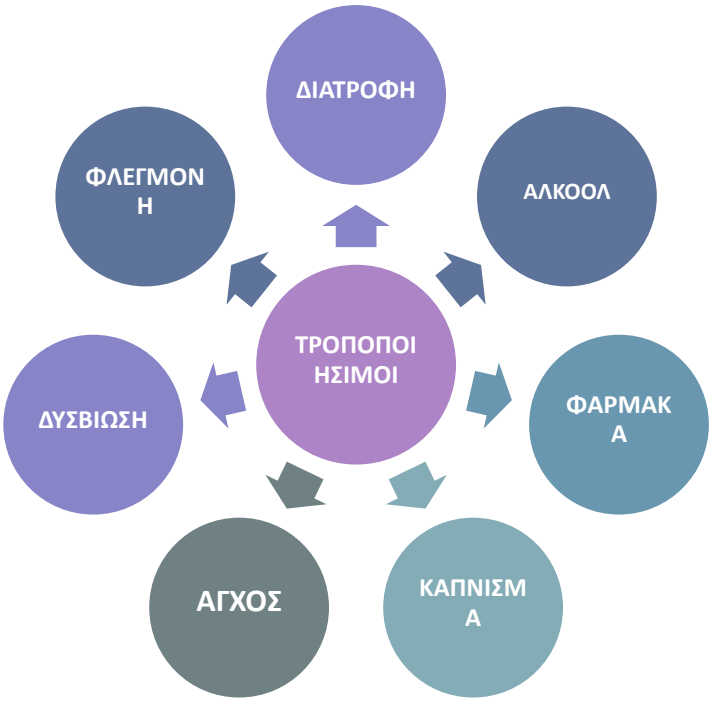
Η μελέτη της ομοιόστασης του εντερικού φραγμού και της ακεραιότητας του, έχει γίνει όλο ένα και πιο εξεζητημένη. Πολυποίκιλοι παράγοντες, διακρινόμενοι είτε σε ενδογενείς και εξωγενείς είτε σε τροποποιήσιμους και μη, όταν έρθουν σε στενή επαφή με το εντερικό επιθήλιο δύναται να σχηματίζουν τα κύρια ερεθίσματα που μπορεί να διαταράξουν την φυσιολογική του λειτουργία.

Οι επιδράσεις στον φραγμό μπορεί να είναι αρχικά άμεσες προκαλώντας απότομες βλάβες στα επιθηλιακά κύτταρα και με ενδοκυτταρικές σηματοδοτικές αποκκρίσεις και έπειτα έμμεσες με την εντερική μικροχλωρίδα να διαταρράσεται και ενδεχομένως να οδηγεί σε μικροβιακή μετατόπιση.

3.1 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

3.1.1 ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η διατροφική πρόσληψη καθ΄ όλη την διάρκεια της ζωής, από την σύλληψη έως και την τρίτη ηλικία, έχει υποτεθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη, διαχείριση και θεραπεία μη μεταδιδόμενων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων των αλλεργικών ασθενειών, του καρκίνου, του διαβήτη και των καρδιαγγειακών παθήσεων.



Γράφημα 1: Τροποιήσιμοι παράγοντες

Συγκεκριμένα τέτοιες μη μεταδοτικές ασθένειες έχουν καλά περιγραφόμενες ανοσοπαθολογικές διεργασίες, αυξάνοντας την πιθανότητα ότι οι ανοσοτροποποιητικές πτυχές της διατροφής, μπορεί να επηρεάσουν αιτιολογικά τον κίνδυνο και την διαχείριση της νόσου. Η συχνότητα των ασθενειών που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό είναι αυξημένη στις δυτικές χώρες όπου το βάρος τέτοιων ασθενειών είναι υψηλό, αποδίδεται συνήθως σε κοινά διατροφικά συστατικά όπως υψψηλή πρόσληψη συνολικών θερμιδών, λίπους και πρόσθετων

σακχάρων, χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών και ανισορροπίας λιπαρών οξέων. (Schulze et al. 2018) Τα τρόφιμα με λίγες φυτικές ίνες αυξάνουν τον χρόνο διέλευσης, αυξάνοντας έτσι την έκθεση σε επιβλαβή υποπροιόντα της πέψης που προκαλούν ερεθισμό του βλεννογόνου του εντέρου. Επιπλέον, τα επεξεργασμένα τρόφιμα περιέχουν πολλά πρόσθετα ικανά να προάγουν την φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα. Η διατροφή ποντικίων με δίαιτες υψηλή σε γλυκόζη και φρουκτόζη για 12 εβδομάδες προκαλέι ενδοτοξαιμία και αυξάνει την εντερική διαπερατότητα. Οι δίαιτες αυτές έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα της ζονουλίνης και της οκλουδίνης και αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών όπως TNFa, IL-1b. Οι ακριβείς μηχανισμού που διέπουν την εξασθένιση των στενών συνδέσεων του φραγμού δεν είναι γνωστοί, αλλά η δυσβίωση της εντερικής μικροχλωρίδας που προκαλείται από δίαιτα υψηλή σε γλυκόζη και φρουκτόζη φαίνεται να παίζει ρόλο. Επιπλέον η γλυκόζη του αυλού αυξάνει την εντερική διαπερατότητα σε μικρού μεγέθους μόρια θρεπτικών ουσιών ενεργοποιώντας την κινάση ελαφριάς αλυσίδας μυοσίνης (MLCK). (Do et al. 2018) Η δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά βλάπτει την δομή των TJ και προκαλεί υπερδιαπερατότητα στο λεπτό και το παχύ έντερο των τρωκτικών. Η ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων του βλεννογόνου, μεταξύ και των λεμφοκυττάρων και μαστοκυττάρων, από το απορροφούμενο λίπος φαίνεται να είναι ένας από τους υποκείμενους μηχανισμούς της υπερδιαπερατότητας. Τα LCFA που προέρχονται από διατροφικά λίπη ενεργοποιούν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία απελευθερώνουν μία μεγάλη ποικιλία φλεγμονωδών μεσολαβητών και πρωτεασών. Αυτοί οι μεσολαβητές βλάπτουν τον φραγμό των στενών συνδέσεων μειώνοντας τα επίπεδων των πρωτεϊνών τους και ρυθμίζοντας ανοδικά την MLCK. Επιπλέον, η υπερβολική έκκριση του χολικού οξέος, η οποία προκαλείται από τη διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, συσχετίστηκε αρνητικά με την ομαλή λειτουργία του εντερικού φραγμού. (Murakami, Tanabe, and Suzuki 2016)

3.1.2 ΑΛΚΟΟΛ

Η κατανάλωση του αλκοόλ είναι ευρέως αποδεκτή στην κοινωνία μας από αρχαιοτάτων χρόνων, γεγονός που οδηγεί στην ιδέα ότι η κατανάλωση της αιθανόλης δεν επηρεάζει την υγεία μας. Επιστημονικά τεκμηριωμένες μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της πρόληψης αιθανόλης στον εντερικό επιθηλιακό φραγμό έχουν δείξει την σταθερή αύξηση της εντερικής διαπερατότητας. (Elamin et al. 2013) Τα ποτά έχουν λίγα θρεπτικά στοιχεία αλλά χρειάζονται αρκετά θρεπτικά συστατικά για να μεταβολιστούν. Τα πιο αξιοσημείωτα από αυτά τα θρεπτικά συστατικά είναι οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β. Ως μέρος του μεταβολισμού στο ήπαρ, οι

προσμείξεις είτε διασπώνται είτε συσσωρεύονται στο σώμα. Η υπερκατανάλωση ποτών προκαλεί στρες στο συκώτι, το οποίο διαταράσσει την πεπτική ικανότητα και βλάπτει τον γαστρεντερικό σωλήνα. (Bishehsari et al. n.d.). Η αιθανόλη καθώς και ο κύριος μεταβολίτης της, η ακεταλδεύδη, έχουν βρεθεί ότι μειώνουν την λειτουργία του φραγμού του λεπτού και του παχέος εντέρου με άμεση βλάβη στα επιθηλιακά κύτταρα, την διαταραχή των στενών συνδέσεων, των συνδέσεων προσκόλλησης, του κυτταροσκελετού και ενεργοποίηση αποκρίσεων οξειδωτικού στρες. Η μικροχλωρίδα είναι κεντρικός μεσολαβητής των επιδράσεων του αλκοόλ, καθώς συμμετέχει στην παραγωγή της ακεταλδεύδης από τον βακτηριακό μεταβολισμό. Οι φυσιολογικές μικροβιακές ισορροπίες στο έντερο αποδείχθηκε ότι επηρεάζονται από την χρόνια κατανάλωση του αλκοόλ με αύξηση των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, που μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω την λειτουργία του φραγμού και την ενδοτοξαιμία.(Malaguarnera et al. 2014)

3.1.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), είναι ευρέως γνωστά για τις καταστροφικές τους επιδράσεις στο γαστρεντερικό σωλήνα και συχνά συνταγογραφούνται με αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPLs), καθώς μειώνουν την δράση των πρώτων και συνολικά έχουμε μείωση της συχνότητας εμφάνισης της γαστροδωδεκαδακτυλικής βλάβης, για παράδειγμα πεπτικό έλκος. (Malaguarnera et al. 2014) Παρ’ όλα αυτά, δεν σημαίνει ότι ο συνδυασμός των παραπάνω θα προστατέψει από τους τραυματισμούς στο λεπτό και παχύ έντερο, ενώ είναι εφικτό ακόμη και να επιδεινώσει τις επιμέρους επιδράσεις κάποιων φαρμάκων στον φραγμό του βλεννογόνου. Σχεδόν όλα τα φάρμακα αυξάνουν την διέλευση των μορίων στον άνθρωπο εντός των πρώτων 24 ωρών από την κατάποση, ενώ μία μακροχρόνια χρήση παρατείνει επίσης αυτό το αποτέλεσμα, οδηγώντας σε φλεγμονή του λεπτού εντέρου σε περισσότερο από το 70% των ασθενών. Εκτός από τις έμμεσες επιδράσεις, δηλαδή την αναστολή της κυκλοοξυγενάσης (σημαντικό για την βιοσύνθεση των προσταγλανδινών), τα ΜΣΑΦ θεωρείτο ότι προκαλούν άμεση βλάβη στο επιθήλιο της επιφάνειας ως απορρυπαντικό που μπορεί να αλληλεπιδράσει με τις φωσφολιπιδικές μεμβράνες κατά το περίγραμμα του επιθηλίου. Επιπλέον, τα ΜΣΑΦ καταλύουν την οξειδωτική φωσφορυλίωση στα μιτοχόνδρια, η οποία οδηγεί στην μείωση της ενδοκυτταρικής παραγωγής ATP, με την σειρά της να οδηγεί σε απορρύθμιση των συμπλεγμάτων ακτίνης – μυοσίνης που ρυθμίζουν τις πρωτείνες της μεσοκυττάριας σύνδεσης. Μελέτες σχετικά με την ικανότητα των PPL να ελαττώνουν την δυναμική του φραγμού έχουν επικεντρωθεί κυρίως

στην εντερική διαπερατότητα.(Wallace et al. 2011) Τόσο σε μελέτες που χρησιμοποιούν γαστρικό σώμα επίμυων όσο και σε ανθρώπους με δοκιμές απέκκρισης σακχαρόζης, οι PPL προκάλεσαν σημαντικές εντερικές διαρροές. Οι συγκεκριμένες φάνηκε ότι δεν προκαλούνται από τον κυτταρικό θάνατο πιθανώς, αλλά από αλλαγές στο κάλιο και την ομοιόσταση του ασβεστίου που σχετίζονται με τον κυτταροσκελετό και επομένως με την διαπεράτοτητα των TJ. Η ανασταλτική δραστηριότητα των PPLs σε άλλες φωσφατάσες θα μπορούσε επίσης να προκαλέσει αποφωσφορυλίωση των στένων συνδέσεων πρωτεινών, ένα γνωστό γεγονός που μεταβάλλει την λειτουργία του μεσοκυτταρικού φραγμού. Ενδιαφέρον αποτελεί επίσης το ότι η ομεπραζόλη, συστατικό των PPL, προκάλεσε αλλοιώσεις στην μικροβιακή σύνθεση του λεπτού εντέρου των αρουραίων, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι επαγόμενες από τις PPL αλλαγές φραγμού στην κατώτερη γαστρεντερική οδό θα μπορούσαν επίσης να προκύψουν μέσω της ρύθμισης των εντερικών βακτηρίων αντί των άμεσων τοξικών επιδράσεων στο επιθήλιο. (König et al. 2016a)

3.1.4 ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Η επίδραση του καπνίσματος στην υγεία του εντέρου είναι ενδιαφέρουσα, ιδίως στον τομέα των ΙΦΝΕ όπου το κάπνισμα είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου με αντίθετες επιπτώσεις μεταξύ της ελκώδους κολίτιδας (UC) και την νόσου του Crohn (CD). Τα δείγματα ούρων υγιών καπνιστών περιείχαν λιγότερο cr-edta σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, γεγονός που υποδηλώνει ότι το κάπνισμα συσφίγγει το έντερο. (Verschuere et al. 2012) Στην συνέχεια όμως μελέτες παρακολούθησης σε υγιή άτομα και ασθενείς με UC απέτυχαν να επαναλάβουν παρόμοια αποτελέσματα. Η απέκκριση του cr-edta δεν βρέθηκε να είναι διαφορετική μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών ασθενών με UC και μείωση της διαπερατότητας του επιθηλίου σε δείγματα ούρων 6 ωρών από καπνιστές και μη καπνιστές σε υγιή άτομα παρατηρήθηκε μόνο μετά από χορήγηση ινδομεθακίνης (ΜΣΑΦ). Σε ένα σχετικά πρόσφατο μοντέλο in vitro μοντέλο με μονοστοιβάδες, η νικοτίνη και οι μεταβολίτες της προκάλεσαν μείωση της διαπερατότητας του επιθηλίου του εντέρου σε συγκεντρώσεις που αντιστοιχούν σε αυτές που αναφέρονται στο αίμα των καπνιστών. Ο μηχανισμός δράσης της νικοτίνης εξηγήθηκε από μία παρατηρούμενη αύξηση στην έκφραση των πρωτεινών των TJ, της οκλουδίνης και της κλαυδίνης. (H. Wang et al. 2012) Αν και αυτό το μοντέλο θα επιβεβαίωνε και πάλι την αρχική υπόθεση ότι το κάπνισμα είναι ευεργετικό για τον φραγμό του εντέρου, θα πρέπει να έχουμε κατά νου ότι το σύστημα in vitro απέχει πολύ από την κλινική κατάσταση. Ακολούθως μία μελέτη σε ποντίκια φανέρωσε ότι το παθητικό κάπνισμα

προκάλεσε σημαντικές αλλαγές στην μικροχλωρίδα του εντέρου με αναστολή της φλεγμονώδους οδού και ανοδική ρύθμιση της κλαυδίνης και της ζονουλίνης στο παχύ έντερο. Ο καπνός του τσιγάρου οδήγησε σε αυξημένη εντερική διαπερατότητα και κατεστραμμένα TJ στο λεπτό έντερο αρσενικών ποντικιών. Όλες οι αλλαγές παρατηρήθηκαν στο λεπτό έντερο, ενώ το παχύ έντερο των ποντικιών δεν επηρεάστηκε. Η πιο πρόσφατη αναφορά για την χρόνια έκθεση στον καπνό σε ποντίκια έδειξε σημαντικές αλλαγές στην μικροβιακή σύνθεση και στους ανοσολογικούς παράγοντες, αλλά όχι διαφορές στην έκφραση του γονιδίου των TJ. (Zuo et al. 2014) Εναλλακτικά παρατηρήθηκαν αλλοιωμένα πρότυπα έκφρασης γονιδίου βλεννίνης στον ειλεό και το κόλον των ποντικιών που εκτέθηκαν στον καπνό, τα οποία θα μπορούσαν να προκληθούν ως προστατευτικός μηχανισμός για την εξουδετέρωση των αλλαγών στο έντερο. Συνολικά, τα τρέχοντα ευρήματα σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος στον φραγμό του εντέρου ήταν εξαιρετικά αντιφατικά και δεν μπορούν να εξηγήσουν την αποκλίνουσα επίδραση στις ΙΦΝΕ. Το πιθανό όφελος από το κάπνισμα τσιγάρου για τον φραγμό του εντέρου σίγουρα δεν υπερτερεί των γνωστών κινδύνων. Ίσως, εν τέλη να έχει μία επίδραση σύσφιξης στον εντερικό φραγμό, αλλά αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να αντιστραφεί in vivo μέσω της επίδρασης πολλών συγχυτικών στοιχείων, συμπεριλαμβανομένου του γενετικού υποβάθρου, ειδικών για ασθένειες ερεθίσματα, εντερική θέση, είδος έκθεσης καπνού και αλληλεπίδραση με ανοσοποιητικούς και μικροβιακούς παράγοντες. (Allais et al. 2016)

3.1.5 ΑΓΧΟΣ

Το άγχος είναι ένας παράγοντας του τρόπου ζωής που έχει συνδεθεί με την επιδείνωση του εντερικού φραγμού μέσω των αλληλεπιδράσεων του εντέρου – εγκεφάλου και είναι ένας πολύ γνωστός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση και την ενεργοποίηση χρόνιων διαταραχών.(Rodiño-Janeiro et al. 2015) Οι περισσότερες εργασίες σχετικά με τις μηχανικές επιδράσεις του στρες στην ρύθμιση του εντερικού φραγμού έχουν γίνει σε ζωικά μοντέλα χρησιμοποιώντας φυσικούς και ψυχολογικούς, στρεσογόνους παράγοντες όπως το άγχος του θορύβου, το θερμικό στρες, το στρες ψυχρής συγκράτησης, το άγχος συνωστισμού, την στέρηση της μητέρας και το στρες αποφυγής νερού. Γενικά η πρόκληση δυσλειτουργίας του φραγμού του βλεννογόνου προκαλείται από την ενεργοποίηση του άξονα κορτικοτροπικού παράγοντα απελευθέρωσης (CRF) – mast κύτταρα. Τόσο η συστηματική όσο και η περιφερική απελευθέρωση του CRF, μαζί με μία εκτεταμένη σειρά χημικών μεσολαβητών εμπλέκονται σε αποκρίσεις στρες σε προκλινικά μοντέλα με επιδράσεις σε τρία επίπεδα στον εντερικό φραγμό: στη σύνθεση στιβάδας βλέννας, έκκριση νερού και ιόντων και στην εντερική

διαπερατότητα. (Vanuytsel et al. 2014) Τα δεδομένα για το ψυχολογικό στρες στους ανθρώπους είναι περιορισμένα. Μία μελέτη υπέβαλε υγιείς εθελοντές σε ένα τεστ δημόσιας ομιλίας, το οποίο έδειξε αυξημένες τιμές διαπερατότητας του λεπτού εντέρου σε εκείνα τα άτομα με σαφή σήματα άγχους όπως μετρήθηκαν από την κορτιζόλη του σάλιου. Οι αυξήσεις ήταν εξαρτώμενες από το CRF και τα must κύτταρα, καθώς ο εξωγενής CRF προκάλεσε επίσης αυξημένη εντερική διαπερατότητα, ενώ ένας σταθεροποιητής mast κυττάρων κατάργησε τις αποκκρίσεις. Στις μονοστιβάδες, η έκθεση σε CRF είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη έκφραση της καλουδίνης.(Yong Yu et al. 2013) Πρόσφατη μελέτη έχει δώσει επίσης προσοχή στο στρες που προκαλείται από την άσκηση, που πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύει έναν συνδυασμό σωματικού και ψυχολογικού στρες. Οι αθλητές συχνά υποφέρουν από κοιλιακά προβλήματα που προκαλούνται από την απελευθέρωση ορμονών του στρες κατά την διάρκεια έντονης σωματικής δραστηριότητας. Εκτός από τα αποτελέσματα όπως περιγράφονται παραπάνω, η ανακατανομή της ροής του αίματος μακριά από την εντερική περιοχή, η θερμοκρασία του σώματος αυξάνεται και οι μικροβιακές αλλαγές κατά την διάρκεια έντονης ή παρατεταμένης σωματικής δραστηριότητας μπορούν να αυξήσουν την χαλάρωση των TJ και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Επίσης σε στρατιώτες κατά την διάρκεια εκπαίδευσης μάχης έχει βρεθεί αυξημένη διαπερατότητα. Τα υποκείμενα μονοπάτια για διαφορετικούς τύπους στρεσογόνων παραγόντων φαίνεται να είναι αρκετά όμοια, αλλά το μέγεθος των αποκρίσεων μπορεί να εξαρτηθεί από την διάρκεια του ερεθίσματος και από την γενετική και την ατομική εμπειρία ζωής. (X. Li et al. 2013)

3.1.6 ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΥΣΒΙΩΣΗ

Το ανθρώπινο σώμα περιέχει τρισεκατομμύρια σωματικά κύτταρα. Το ανθρώπινο εντερικό σύστημα εκτός από τον λειτουργικό του ρόλο, κατοικείται από άλλα τόσα σε αριθμό βακτήρια που ανήκουν σε πάνω από 500 διαφορετικά είδη. Επιπλέον η μικροχλωρίδα περιέχει 150 φορές περισσότερο γενετικό υλικό από τα ανθρώπινα γονίδια. (Sender, Fuchs, and Milo 2016) Η μικροχλωρίδα παίζει προστατευτικό και θεραπευτικό ρόλο στο ανθρώπινο σώμα, ρυθμίζοντας μεταβολικές, νευρολογικές, ορμονικές και ανοσολογικές οδούς. Η ποικιλομορφία σχηματίζει ένα συμβιωτικό οικοσύστημα που μπορεί να καθορίσει και να ρυθμίσει το ανοσοποιητικό σύστημα ενώ παράλληλα να επηρεάσει την υγεία και την πιθανότητα εμφάνισης κάποιας νόσου. Η δυσβίωση, είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει οποιαδήποτε αλλαγή στη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας σε σχέση με τα υγιή άτομα.(Kosiewicz, Zirnheld, and Alard 2011) Η δυσβίωση εμπίπτει σε τρεις κατηγορίες. Αρχικά στην απώλεια

ωφέλιμων μικροβιακών οργανισμών, έπειτα στην επέκταση δυνητικά επιβλαβών μικροοργανισμών και τρίτον στην μειωμένη βιοποικιλότητα. Η ποικιλότητα της μικροχλωρίδας περιλαμβάνει τόσο την ποσότητα όσο και την ισορροπία που μπορούν να συμβάλλουν στην εξέλιξη των φλεγμονωδών ασθενειών. Η δυσβίωση μπορεί να τροποποιήσει την παραγωγή των SCFA, την εντερική διαπερατότητα και την μεταγραφή φλεγμονώδους γονιδίου. (Vieira, Pagovich, and Kriegel 2014) Η διαταραχή της μικροχλωρίδας έχει συσχετιστεί με μακροχρόνιες επιπλοκές στην υγεία. Εύλογα, η δυσβίωση μπορεί να επηρεάσει την ακεραιότητα των ρυθμιστικών κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Th1, Th2 και Th17 καθώς και την μοριακή μίμιση. Διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην έμφυτη και προσαρμοστική ανάπτυξη του ανοσοποιητικού. Ως αποτέλεσμα, η δυσβίωση κατέχει έναν αιτιολογικό και επακόλουθο ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αυτοάνοσης νόσου. Επομένως, η διόρθωση της μπορεί να χρησιμεύει ώς στρατηγική διαχείρισης για την νόσο. Τέλος, πρωταρχικός στόχος για την αντιμετώπιση ασθενειών είναι η εκτενής εξέταση της αλληλεπίδρασης του ανοσοποιητικού και της μικροχλωρίδας του εντέρου.(Logan, Jacka, and Prescott 2016)

3.1.7 ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η εντερική φλεγμονή χαρακτηρίζεται από την δραστηριότητα της κυτοκίνης που μπορεί κατά συνέπεια να επιδεινώσει την εξέλιξη της αυτοάνοσης νόσου. Η εντερική φλεγμονή μπορεί να βλάψει την ισορροπία των κοινών βακτηρίων, με αποτελέσμα την δυσβίωση. Στην παρούσα φάση πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η μείωση της φλεγμονής στο εντερικό σύστημα μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην μείωση της δυσβίωσης και στην ομαλοποίηση της μικροχλωρίδας. Οι συστηματικές φλεγμονώδεις κυτοκίνες, συγκεκριμένα η IL-6 και η IL-8, είναι εφικτό να αλλάξουν το προφίλ της μικροχλωρίδας του εντέρου σε δυσβιωτική κατάσταση. Αυτό περιλαμβάνει την μείωση των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό (το αποτέλεσμα ζύμωσης των διαιτητικών ινών). (Winter, Lopez, and Bäumler 2013). Επομένως, η εντερική και συστηματική φλεγμονή μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του μικροβίου να ρυθμίζει την φλεγμονή μέσω της επίδρασης του βουτυρικού στον πυρηνικό παράγοντα κ (NF-K), με αποτέλεσμα περαιτέρω φλεγμονή και δυσβίωση. Οι TLRs (υποδοχείς που μοιάζουν με διόδια), είναι μία ομάδα πρωτεινικών υποδοχέων που βρίσκονται εντός των κυτταρικών μεμβρανών. Βρίσκονται ιδιαίτερα στα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα και λειτουργούν σαν αισθητήρες, σχηματίζοντας μία γέφυρα μεταξύ της έμφυτης ανοσίας και της αυτοάνοσης νόσου. Μεσολαβούν στην ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, ως

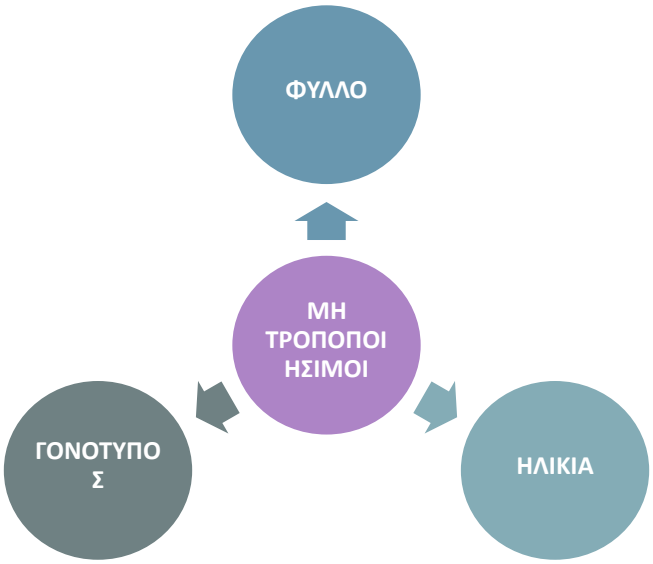
αμυντικού μηχανισμού έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών και των ανοσοποιητικών διαταραχών, μέσω της αναγνώρισης των επιφανειακών πρωτεινών των οργανισμών. Οι αναφερόμενοι υποδοχείς αναγνωρίζουν τους εισβάλλοντες οργανισμούς από συγκεκριμένους συνδέτες, όπως είναι ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) και ρυθμίζουν την γονιδιακή μεταγραφή ως αμυντικό μηχανισμό.(Lewis et al. 2015)

Τα TLR μεσολαβούν στην ενεργοποίηση της μεταγραφής του γονιδίου NF-K που μπορεί κατά συνέπεια να ενεργοποιήσει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένων των TNF-a (νεκρωτικός παράγοντας όγκου) και IL-6 (ιντερλευκίνη). Τα ρυθμιστικά κύτταρα T (Treg cells) είναι ένα σημαντικό μέλος της οικογένειας των T κυττάρων που είναι απαραίτητο για τον έλεγχο της αυτοανοσίας, της φλεγμονής, της αλλεργικής και της λοιμώδους αιτιολογίας απόκκρισης. Τα κύτταρα Treg ρυθμίζουν την λειτουργία άλλων T λεμφοκυττάρων και αποτρέπουν την υπερβολική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού. Μία αύξηση στα κύτταρα Th17 (T βοηθητικά κύτταρα) μπορεί να προάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-17, IL-22 και TNF-a. Συνοψίζοντας, τόσο η εντερική όσο και η συστηματική φλεγμονή έχουν άμεση επίδραση στην δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού και στην μικροχλωρίδα. Η ενεργοποίηση της εντερικής φλεγμονής μέσω των διαιτητικών ενώσεων και η δυσβίωση μπορεί άμεσα να δημιουργήσει συστηματική φλεγμονή και να επιδείνωση την αυτοάνοση νόσο μέσω ορισμένων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της εντερικής διαπερατότητας.(Manzel et al. 2014)

3.2 ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

3.2.1 ΦΥΛΟ

Το φύλο είναι μία βασική βιολογική μεταβλητή για πολλές διαταραχές. Ο προσδιορισμός των διαφορών με βάση το φύλλο ως απάντηση στη διαταραχή και την επακόλουθη ανάκτηση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού και της μικροχλωρίδας σε υγιείς ανθρώπους ήταν ο στόχος. Η έρευνα εμπεριείχε 23 εθελοντές που



Γράφημα 2: Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες

υποβλήθηκαν σε βιοψία δωδεκαδακτύλου, σύνθετη αντίσταση βλεννογόνου και in vivo μέτρηση της διαπερατότητας. Η δοκιμή διαπερατότητας επαναλήφθηκε μετά την χορήγηση της ινδομεθακίνης, στην συνέχεια 4 έως και 6 εβδομάδες μετά την διακοπή της. Οι υγιείς γυναίκες είχαν χαμηλότερη εντερική διαπερατότητα και υψηλότερη μικροβιακή ποικιλότητα δωδεκαδακτύλου και κοπράνων από τους υγιείς άνδρες.

Η διαπερατότητα του εντέρου αυξάνεται μετά την χορήγηση ινδομεθακίνης και στα δυο φύλα. Ωστόσο μόνο οι γυναίκες εμφάνισαν μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία στα κόπρανα, μετά την χορήγηση της. Η σύνθεση της μικροχλωρίδας του δωδεκαδακτύλου δεν έδειξε αλλαγές ανάλογα το φύλο. Η αύξηση της διαπερατότητας και οι μεταβολές της μικροχλωρίδας ομαλοποιήθηκαν μετά την διακοπή της ινδομεθακίνης. Συνοπτικά, οι γυναίκες έχουν χαμηλότερη εντερική διαπερατότητα και υψηλότερη μικροβιακή ποικιλομορφία.

Η μικροχλωρίδα του εντέρου στις γυναίκες είναι ευαίσθητη σε διαταραχές, αλλά φαίνεται να είναι πιο σταθερή στους άνδρες. Οι διαφορές με βάση το φύλο στην λειτουργία του εντερικού φραγμού και στο μικροβίωμα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε μελλοντικές μελέτες.(Edogawa et al. 2018)

3.2.2 ΗΛΙΚΙΑ

Η γήρανση είναι το αποτέλεσμα ενός σχήματος σωρευτικών αλλαγών που είναι επιβλαβείς, προοδευτικές, καθολικές και ως εκ τούτου μη αναστρέψιμες. Η βλάβη της γήρανσης μπορεί να συμβεί σε μοριακό, κυτταρικό ή οργανικό επίπεδο. Πρόσφατες επιστημονικές επιτυχίες στην παράταση της διάρκειας της ζωής δίνουν ελπίδα στο να την καθυστερήσουν σημαντικά. (Dodig, Čepelak, and Pavić 2019) Πάμπολες είναι εκείνες οι θεωρίες που έχουν διατυπωθεί ούτως ώστε να μοντελοποιήσουν την διαδικασία της γήρανσης, που μεταξύ άλλων είναι η θεωρία των ελεύθερων ριζών, της κυτταρικής γήρανσης και της απόπτωσης, η γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος και της εντερικής διαπερατότητας. Είναι αληθές πως αρκετές αναφορές τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπους συνδέουν την διαπερατότητα του εντέρου με τη μη μολυσματική χρόνια φλεγμονή και τις μεταβολικες αλλαγές τυπικές της διαδικασίας της γήρανσης.(Soto-Gamez, Quax, and Demaria 2019) Στο ανθρώπινο σώμα, έχει αναφερθεί ότι η συγκέντρωση της ζονουλίνης στον ορό είναι υψηλότερη σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας, σχετίζεται θετικά με τις συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών κυτοκίνων, του TNF-a και της IL-6 και συσχετίζεται αρνητικά με την δύναμη των σκελετικών μυών και τη συνήθη φυσικη δραστηριότητα. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η εξαρτώμενη από την ζονουλίνη διαπερατότητα του εντέρου σχετίζεται τόσο με συστηματική

φλεγμονή όσο και με βασικούς δείκτες φυσικής αδυναμίας που έχουν να κάνουν με την γήρανση. Τα παραπάνω αποτελέσματα έχουν επιβεβαιωθεί από πιο πρόσφατα δεδομένα που διενεργήθηκαν σε υπεραιωνόβιους ασθενείς χωρίς την παρουσία νόσου που δείχνουν χαμηλότερα επίπεδα ζονολίνης ορού και ενδοτοξιναιμίας ως υποκινητής φλεγμονής σε σύγκριση με νεαρούς ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, υποστηρίζοντας την ιδέα ότι η διαπερατότητα του εντέρου μπορεί να επηρεάσει την διάρκεια και την ποιότητα της ζωής.(Qi et al. 2017)

3.2.3 ΓΟΝΙΔΙΑ

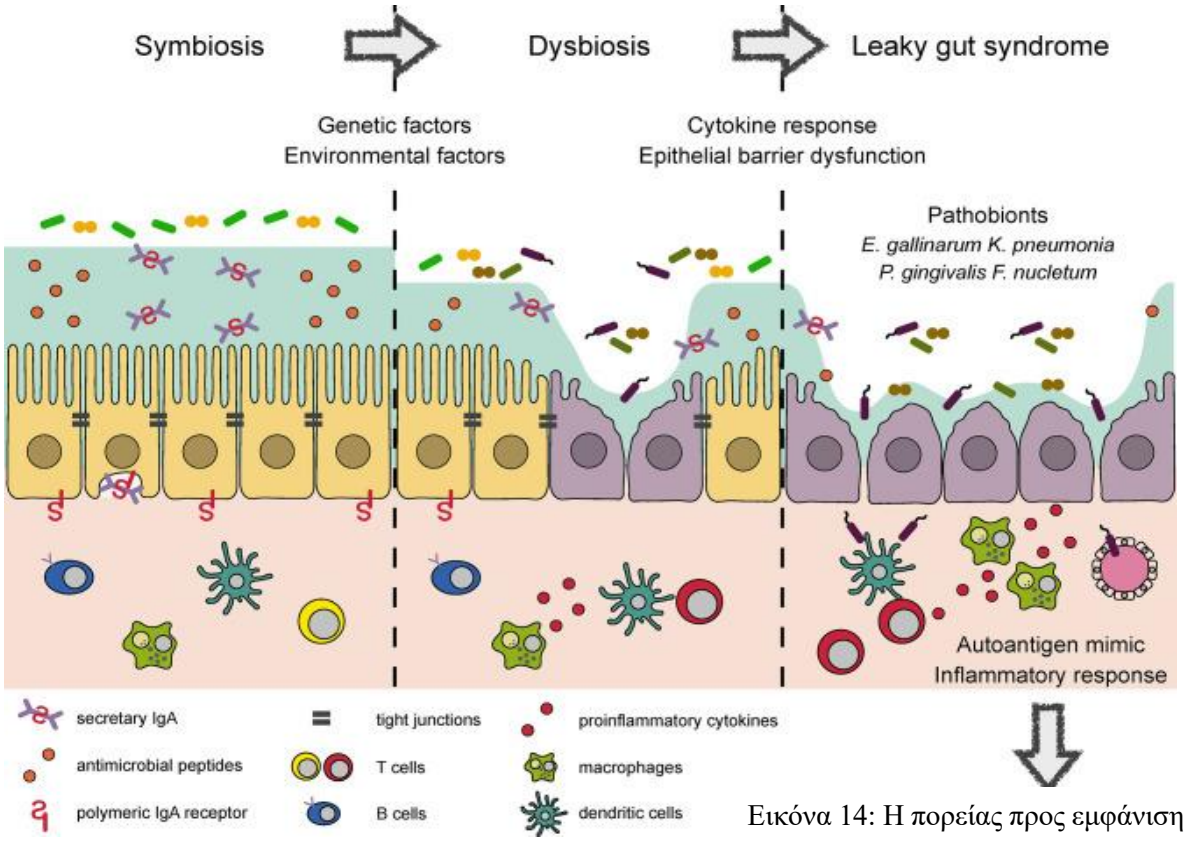
Ο μεταγραφικός παράγοντας p63 θεωρείται ότι είναι ο κύριος ρυθμιστής της ανάπτυξης του στρωματοποιημένου πλακώδους επιθηλίου. Το p63 απαιτείται για την δημιουργία του τελευταίου. Μελέτες σε ποντίκια αποκαλύπτουν ότι η σωστή επιθηλιακή μορφογένεση στον οισοφάγο και τον προστόμαχο απαιτεί p63, με την απουσία της να μετατοπίζει αυτόν τον τομέα ωστόσο. Συγκεκριμένα, το επιθήλιο του οισοφάγου ή του στομάχου που στερείται του p63 αποτυγχάνει να στρωματοποιηθεί και αντ΄αυτού παραμένει σε σχήμα στήλης. Πέρα από τις αλλαγές στο σχήμα του κυττάρου και την δομή του επιθηλίου, το p63 εμφανίζει περαιτέρω χαρακτηριστικά βλεννώδους μεταπλασίας, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας κυττάρων εντερικού τύπου και της έκφρασης εντερικών δεικτών, τα οποία υποδηλώνουν πως απώλεια p63 πιθανολογείται ως μηχανιστικό βήμα στην μεταπλασία, παρατηρούμενο στον οισοφάγο Barret.

Σύμφωνα με λειτουργικά στοιχεία, γενετικές μελέτες συσχετίζουν πολλά γονίδια με τον εντερικό φραγμό, υποδηλώνοντας ένα πιθανό πρωτογενές ελάττωμα στην λειτουργία του εντερικού φραγμού. Η πρωτείνη LPP (Lipoma Preferred Partner), εντοπίζεται με την E-καντερίνη και έχει ρόλο στην προσκόλληση επιθηλιακών κυττάρων. Το C1orf106 (Cromosome 1 Open Reading Frame 106), εμπλέκεται στην διατήρηση της σταθερότητας της σύνδεσης των προσκολλήσεων. (Mohanan et al. 2018) Το PTPRK (Protein Tyrosine Phosphatase Reseptor Type Kappa), ένας υποδοχέας που υπάρχει στις συνδέσεις επιθηλιακών κυττάρων, αποφωσφορυλιώνει τους ρυθμιστές της προσκόλλησης κυττάρου – κυττάρου προάγοντας έτσι την ακεραιότητα της σύνδεσης.(Fearnley et al. 2019). Τέλος, το PARD3 (Partitioning Defective 3), ένα γονίδιο που κωδικοποιεί ένα υπόστρωμα του PTPRK6, συσχετίστηκε επίσης γενετικά με την κοιλιοκάκη, το οποίο φάνηκε ότι εμπλέκεται στην λειτουργία των στενών συνδέσεων.(Wapenaar et al. 2008)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^{Ο}: ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΔΙΑΡΡΕΟΝΤΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

4.1 ΟΡΙΣΜΟΣ Σ.Δ.Ε

Η απορρύθμιση των στενών συνδέσεων και η απώλεια ακεραιότητας της επιθηλιακής επένδυσης μεταξύ των κυττάρων του λεπτού εντέρου οδηγούν σε αυξημένη εντερική διαπερατότητα, επιτρέποντας την είσοδο σε τοξίνες, αντιγόνα και βακτήρια, στον αυλό να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος δημιουργώντας το Σύνδρομο Διαρρέοντος Έντερου. Αυτό οδηγεί περαιτέρω σε απώλεια της εντερικής ομοιόστασης, λειτουργικές



Εικόνα 14: Η πορείας προς εμφάνιση ΣΔΕ (Kinashi and Hase 2021)

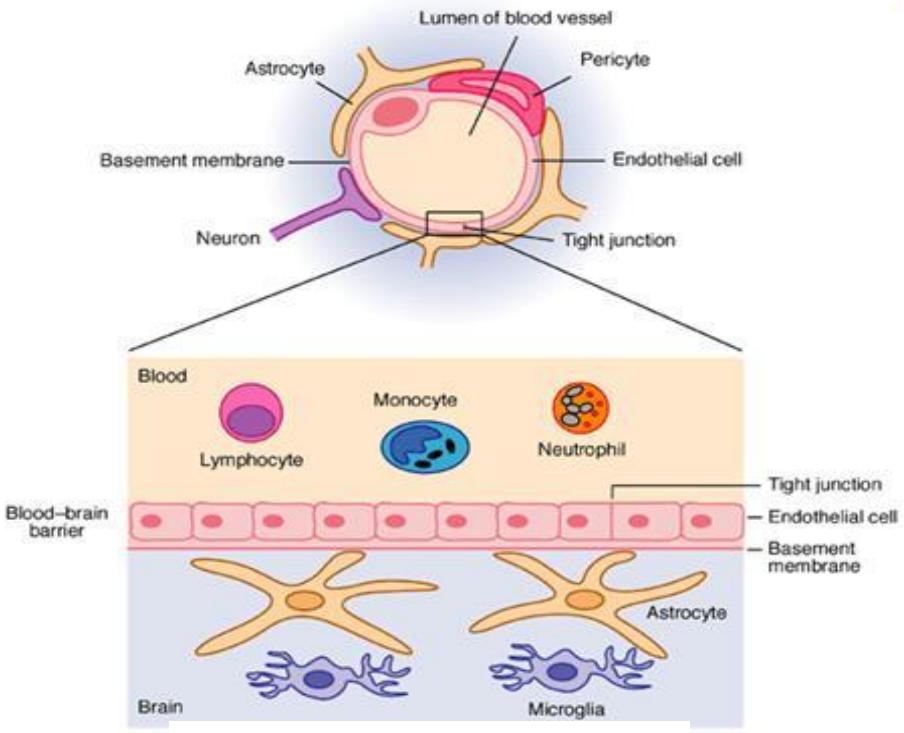
βλάβες και ασθένειες και έχει προταθεί ότι συμβάλλει στην παθογένεση και στην επιδείνωση πολλών χρόνιων και άλλων μη μεταδιδόμενων νοσημάτων όπως είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα.(Michielan and D'Incà 2015a) Η αυξημένη εντερική διαπερατότητα μπορεί να προκαλέσει ενδοτοξιναιμία χαμηλού βαθμού, καθώς ο LPS από το έντερο είναι σε θέση να μετατοπιστεί στην κυκλοφορία του αίματος, προκαλώντας ανοσολογική αντίδραση και φλεγμονή. Εν συνεχεία όμως είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι στην παθογένεση του LGS συμβάλλει και η αποσύνθεση δύο μονοπατιών διαεπιθηλιακής μεταφοράς που μεταξύ άλλων είναι η παρακυτταρική (μεταξύ των γειτονικών κυττάρων μέσω δυναμικού ανοίγματος και

κλεισίματος των μεσοκυτταρικών συνδέσεων) και η διακυτταρική (μέσω των ενδοθηλιακών κυττάρων της ενδοκυττάρωσης). Η παρακυτταρική διείσδυση των μορίων ελέγχεται κυρίως από τα TJ, τα οποία (με το σχηματισμό μικρών πόρων) ρυθμίζουν τις εισροές και άλλα μικρά μόρια μέσω του εντερικού τοιχώματος. Οι κυτοκίνες, τα εντερικά βακτήρια ή τα διατροφικά αντιγόνα μπορούν να επηρεάσουν την διαμόρφωση των TJ μεταβάλλοντας έτσι την εντερική διαπερατότητα. (Van Spaendonk et al. 2017) Για παράδειγμα, η ιντερφερόνη –γ που απελευθερώνεται μετά από επαφή με ιούς ή ορισμένα βακτήρια, αυξάνει την εντερική διαπερατότητα με την ανακατανομή των πρωτείνων TJ και την διάταξη του κυτταροσκελετού της ακτίνης. Ο παράγοντας ΤΝΦ-α, επηρεάζει επίσης την εντερική διαπερατότητα μέσω της πρόκλησης απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Επιπλέον η IL-6, αποδεικνύεται ότι αυξάνει την εντερική διαπερατότητα διεγείροντας την έκφραση της CLDN-2 που παίζει κρίσιμο ρόλο στον σχηματοσμό πόρων των TJ. Η αποσύνθεση των διαεπιθηλιακών οδών μεταφοράς ,πορεί να προκαλέσει περαιτέρω μετατοπίσεις επιβλαβών παραγόντων και ως αποτέλεσμα του φαύλου κύκλου, να συμβάλλει στην εξέλιξη πολλών εντερικών ασθενείων.(Graziani et al. 2019)

4.2 ΔΙΑΡΡΟΗ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Έχει φανεί ότι μία πιθανή σύνδεση μεταξύ της διαρροής του εντέρου και της διαρροής του εγκεφάλου είναι υπαρκτή. Ένα βασικό συστατικό για τον εγκέφαλο είναι η νευροαγγείωση, η οποία περιορίζει την διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB= Blood Brain Barrier) και εμποδίζει την μεταφορά μεγάλων μορίων, πολλών μικρών μορίων και βακτηρίων από την είσοδο στον εγκέφαλο. Οι φραγμοί διαπερατότητας είναι εξαιρετικά επιλεκτικοί και φορτισμένοι, γεγονός που ουσιαστικά διαχωρίζει το κυκλοφορούν αίμα από από τα εξωκυτταρικά υγρά των προνομιούχων οργάνων και συστημάτων, όπως το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η φλεγμονή επηρεάζει το BBB. Πολλές ασθένειες και φυσιολογικοί στρεσογόνοι παράγοντες που επηρεάζουν το ΚΝΣ μεταβάλλουν επίσης την λειτουργική ακεραιότητα του BBB.(Fiorentino et al. 2016) Ουσιαστικά, επηρεάζουν τις ικανότητες του φραγμού για τον επιλεκτικό περιορισμό της διέλευσης ουσιών από το αίμα στον εγκέφαλο. Η φλεγμονώδη διαδικασία μεταβάλλει τις ιδιότητες της διαπερατότητας και συμβάλλει στην παθοφυσιολογία των παθήσεων του ΚΝΣ, οδηγώντας έτσι σε αλλοιωμένη παροχή θεραπευτικών παραγόντων στον εγκέφαλο. Πρόσφατα, μερικές μελέτες έχουν προτείνει ότι η μικροχλωρίδα μπορεί να επηρεάσει άμεσα τον εγκέφαλο και το έντερο με διάφορους τρόπους συμπερολαμβανομένης

και της συμβολής στον σχηματισμό BBB στην εμβρυική ανάπτυξη. Αρκεί να πούμε ότι τα ζωτικά όργανα και τα βιολογικά συστήματα έχουν αναπτύξει φραγμούς στην μόλυνση και την παθητική διάχυση διαλυμένων ουσιών και πρωτεινών στους ιστούς του ξενιστή για την επιβίωση του ξενιστή. Η επιλεκτική διαπερατότητα είναι σημαντική και επιτυγχάνεται μέσω των στενών συνδέσεων, που αποτελούνται από ενδοθηλιακά κύτταρα και μικρότερες υπομονάδες αγκυρωμένες στο ενδοθήλιο μαζί με διαμεμβρανικές πρωτείνες. Οι πρωτείνες σύνδεσης στον εγκέφαλο είναι παρόμοιες με αυτές του λεπτού



Εικόνα 15: Αιματοεγκεφαλικός φραγμός

εντέρου.(Simeonova et al. 2018) Οι σφιχτές ενώσεις βοηθούν στην προστασία του εγκεφάλου από τοξίνες, χημικές ουσίες και παθογόνους μικροοργανισμούς που είναι δυνατόν να κυκλοφορούν κατά την ροή του αίματος. Καθώς οι φραγμοί μοιράζονται κοινές πρωτεΐνες και χαρακτηριστικά, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι μπορεί να είναι επιρρεπή σε παρόμοιους μηχανισμούς συμβιβασμού ή παραβίασης, είτε βιοχημικά είτε φυσικά. Αυτό το γεγονός αποτελεί την βάση για ένα εύλογο σύνδρομο διαρροής εγκεφάλου με την διαρροή του εντέρου. (Caso et al. 2021)

4.3 ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ

Οι περισσότερες διαθέσιμες αναλύσεις μετρούν ενεργά την εντερική διαπερατότητα, η οποία θα πρέπει να ερμηνεύεται με την στενή έννοια του όρου ως η διέλευση μορίων από το εντερικό επιθήλιο. Διάφορα μόρια μόνα τους ή σε συνδυασμό μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την

αξιολόγηση των εντερικών ροών. Ανάλογα με το φορτίο και το μέγεθος των μορίων αξιολογούνται διακριτοί μηχανισμοί διαπερατότητας. Γενικά η κίνηση των μορίων από τον εντερικό αυλό προς τον υποεπιθηλιακό χώρο μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο οδούς: στην διακυτταρική και στην παρακυτταρική. Τα μεγάλα αντιγονικά μόρια, οι λιπόφιλες ενώσεις και τα θρεπτικά συστατικά προτιμούν την διακυτταρική οδό όπου τα μόρια μεταφέρονται μέσω των IEC με ενδοκύττωση, παθητική διάχυση ή δέσμευση σε συγκεκριμένους μεμβρανικούς μεταφορείς. Ιόντα και μικρά υδρόφιλα μόρια θα προχωρήσουν στην παρακυτταρική μεταφορά και θα διαχέονται μέσω των μεσοκυτταρικών χώρων μεταξύ των γειτονικών IEC, με τα TJ ως περιοριστικό βήμα για την επιθηλιακή διαπερατότητα.(Wells et al. 2017)

Η πιο κοινή μέθοδος για in vivo εκτίμηση της εντερικής διαπερατότητας είναι η ανάκτηση των χορηγούμενων δεικτών μορίων μέσω των ούρων. Εκτός από την ανίχνευση στα ούρα, οι περισσότεροι δείκτες μπορούν επίσης να ανακτηθούν σε δείγματα αίματος, κάτι που συχνά προτιμάται στα ζώα για να αποφευχθεί η ανάγκη για ακριβό υλικό. Τυπικοί ανιχνευτές δεικτών περιλαμβάνουν το επισημασμένο με χρώμια EDTA, τις πολυαιθυλενογλυκόλες (PEG) ή τα μη μεταβολιζόμενα σάκχαρα όπως είναι λακτουλόζη, σακχαρόζη, ραμνόζη.(Grootjans et al. 2010) Σε κλινικές συνθήκες αυτά τα μόρια δείκτες χορηγούνται από το στόμα, μετά από την οποία λαμβάνονται μέσω του φραγμού του βλεννογόνου στην κυκλοφορία και αποβάλλονται από τα νεφρά. Όταν υπάρχουν ελαττώματα του εντερικού φραγμού μεγαλύτερη ποσότητα από αυτούς τους δείκτες θα μεταφερθεί στο επιθήλιο μέσα σε ένα δεδομένο χρονικό πλαίσιο και θα ανιχνευθεί στην κυκλοφορία και στα ούρα. Η κοινή χρήση δυο διαφορετικών ανιχνευτών είναι βέλτιστη τεχνική για μελέτες επιθηλιακής διαπερατότητας, καθώς ο υπολογισμός της αναλογίας απέκκρισης μπορεί να διορθώσει συγχυτές όπως γαστρική κένωση, ο χρόνος της εντερικής διέλευσης και η νεφρική λειτουργία. Το τρέχον πρότυπο είναι για την μέτρηση της διαπερατότητας του λεπτού εντέρου είναι η δοκιμή διαφορικής απέκκρισης στα ούρα λακτουλόζη και μαννιτόλη. Η λακτουλόζη, ένας δισακχαρίτης θεωρείται ότι διασχίζει το φράγμα μέσω της παρακυτταρικής οδού με πολύ περιορισμένο τρόπο, ενώ το μικρότερο μόριο της μαννιτόλης, ένας μονοσακχαρίτης θα πρέπει να κινείται ελεύθερα στο εντερικό επιθήλιο μέσω διακυτταρικών και παρακυτταρικών οδών. Εναλλακτικές λύσεις είναι το 51CR-EDTA, τα μόρια PEG ή η σακρουλόζη, τα οποία παραμένουν σταθερά σε όλη την γαστρεντερική οδό. Πρόσφατες μελέτες έχουν επίσης επιβεβαιώσει την σκοπιμότητα και την ακρίβεια δοκιμών πολλαπλών σακχάρων με συλλογές κλασματοποιημένων ούρων για την ταυτόχρονη εκτίμηση της εντερικής διαπερατότητας σε διαφορετικές τοποθεσίες.(van Wijck et al. 2013) Χρησιμοποιώντας ζωικά μοντέλα, είναι επίσης εφικτές δοκιμές διαπερατότητας με

μεγαλύτερα μόρια όπως δεξτράνες ή ακόμη και συγκεκριμένα μικρόβια με σήμανση φθορισμού. Η ανάκτηση αυτών των ανιχνευτών δεικτών μπορεί να γίνει σε κανονικά δείγματα αίματος, ή κατά προτίμηση, σε μεσεντέριο ή πυλαίο αίμα χρησιμοποιώντας συστήματα εντερικού βρόχου.(Stappaerts et al. 2015)

Σε ex vivo, οι θάλαμοι χρήσης αντιπροσωπεύουν μία εναλλακτική αλλά αξιόπιστη ανάλυση για τη μέτρηση της μεταφοράς ιόντων και μορίων σε δείγματα φρέσκου επιθηλιακού ιστού. Για μελέτες διαπερατότητας μπορούν να χρησιμοποιηθούν βιοψίες εντέρου ή χειρουργικές εκτομές από οποιοδήποτε εντερικό τμήμα ανθρώπων ή ζώων. (Clarke 2009)

Σε in vitro, μοντέλα βασισμένα σε κυτταρική καλλιέργεια με εμβαπτισμένες εντερικές κυτταρικές σειρές μπορούν να εφαρμοστούν για την αξιολόγηση της ηλεκτρικής αντίστασης και των παραμέτρων εντερικής ροής όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμα βιολογικά δείγματα. Αυτή η προσέγγιση έχει παράγει ένα ισχυρό εργαλείο σε μελέτες ελέγχου φαρμάκων και τοξικότητας για την μέτρηση μεταφοράς νέων ενώσεων μέσω του εντερικού φραγμού. Η συσχέτιση μεταξύ in vivo και in vitro δεδομένων διαπερατότητας είναι εξαιρετικά μεταβλητή και εξαρτάται από έναν αριθμό συγχυτικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του τύπου μορίου που εξετάζεται, της οδού μεταφοράς και των επιδράσεων της αλληλεπίδρασης. Η μέτρηση των βιοδεικτών στα ούρα, το αίμα ή και κόπρανα παρέχει μία απλή μη παρεμβατική μέθοδο για την αξιολόγηση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού χωρίς την ανάγκη προηγούμενης χορήγησης μορίων δοκιμής. Χρησιμοποιείται ως εναλλακτική λύση για παρεμβατικές μελέτες αν και η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι μάλλον χαμηλή.(Gori et al. 2020)

Σε δείγματα ούρων τα επίπεδα της πρωτεΐνης κλαυδίνης έχουν προταθεί ως κατάλληλοι υποψήφιοι για απώλεια TJ. Οι κλαυδίνες είναι τα κύρια συστατικά των συμπλεγμάτων των στενών συνδέσεων με κρίσιμο ρόλο στην ρύθμιση της οδού παρακυτταρικού φραγμού. Προηγούμενες μελέτες σε αιμορραγικό σοκ, μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, IBD και νεκρωτική εντεροκολίτιδα έδειξαν απελευθέρωση της σφραγιστικής πρωτεΐνης κλαυδίνης-3 στα ούρα. Είναι ενδιαφέρον ότι μία πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με νεκρωτική εντεροκολίτιδα βρήκε επίσης αυξημένα επίπεδα κλαυδίνης-2 στα ούρα. (M.D. et al. 2015) Το αν άλλες πρωτεΐνες των TJ θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες στα ούρα δεν έχει ερευνηθεί ακόμα. Εναλλακτικοί βιοδείκτες ούρων περιλαμβάνουν πρωτεΐνες που δεσμεύουν λιπαρά οξέα (FABP) και s γλουταθειόνη τρανσφεράσες (GSTs) που σχετίζονται με βλάβη των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και που είναι εύκολα ανιχνεύσιμα χρησιμοποιώντας ενζυμικά συνδεδεμένες ανοσοπροσροφητικές δοκιμασίες (ELISA). Κατά την βλάβη των εντερικών κυττάρων το FABP απελευθερώνεται από τα εντεροκύτταρα στη συστηματική

κυκλοφορία και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Τα GST είναι κυτταροπλασματικά ένζυμα που εμπλέκονται στην αποτοξίνωση των χημικών ουσίων και απελευθερώνονται εξίσου όταν καταστραφεί η κυτταρική μεμβράνη. (Gajda and Storch 2015)

Σε δείγματα όρου και πλάσματος είναι επίσης δυνατόν να ανιχνευθούν τα FABP και GST. Ομοίως, οι συγκεντρώσεις της κιτρουλίνης θεωρούνται ως ποσοτικός βιοδείκτης της μάζας των εντεροκυττάρων και έχουν χρησιμοποιηθεί σε μία σειρά ασθενειών. Η κιτρουλίνη, είναι ένα αμινοξύ που παράγεται από τα απορροφητικά κύτταρα του λεπτού εντέρου προερχόμενο από την γλουταμίνη. Το αμινοξύ αυτό δεν ενσωματώνεται σε πρωτεΐνες, ούτε υπάρχει στα τρόφιμα ή από εξωγενείς πηγές γενικότερα, καθιστώντας το έτσι, υποψήφιο βιοδείκτη για την μάζα των εντεροκυττάρων του λεπτού εντέρου.(Ye et al. 2020) Στην συνέχεια, η διαταραχή του εντερικού επιθηλιακού φραγμού πιστεύεται ότι αυξάνει την μετατόπιση βακτηρίων και προϊόντων που σχετίζονται με βακτήρια σε όλο το επιθήλιο, η παρουσία τέτοιων συστατικών στην κυκλοφορία έχει προταθεί ως βιοδείκτες εντερικού φραγμού. (Galipeau and Verdu 2016) Είναι μία μέθοδος που βασίζεται σε PCR για την ανίχνευση υπολειμμάτων μικροβιακού DNA στον ορό με αποτέλεσμα υψηλότερη ευαισθησία από τις τυπικές μεθόδους καλλιέργειας αίματος.

Ομοίως, τα κύρια συστατικά της εξωτερικής μεμβράνης των Gram αρνητικών βακτηρίων που ορίζονται ως λιποπολυσακχαρίτες (LPS) ή ενδοτοξίνες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποκατάστατα βακτηρίων. Οι ενδοτοξίνες είναι γνωστό ότι επάγουν μία φλεγμονώδη ανοσοαπόκριση στην κυκλοφορία του αίματος μέσω της αίσθησης του υποδοχέα τύπου Toll 4 και η διέλευση τους μπορεί να αυξηθεί κατά την δυσλειτουργία του επιθηλιακού φραγμού. Εναλλακτικά τα δείγματα του ανθρώπινου αίματος μπορεί να υποβληθούν σε διαλογή με ELISA για αντισώματα πυρήνα ενδοτοξίνης, τα οποία πιστεύεται ότι προστατεύουν τον ξενιστή από τις επιβλαβείς επιδράσεις της ενδοτοξίνης στην κυκλοφορία. Η ιδέα είναι ότι αυτά τα αντισώματα χρησιμεύουν επίσης ως έμμεσος δείκτης για την βακτηριακή μετατόπιση στην συστηματική κυκλοφορία με χαμηλότερα επίπεδα ελεύθερων αντισωμάτων κατά την διάρκεια της ενδοτοξαιμίας. (Roger et al. 2009) Ένας τελικός βιοδείκτης αίματος που έχει δοκιμαστεί είναι το D- γαλακτικό. Προέρχεται από την βακτηριακή ζύμωση στο έντερο και εμποδίζεται να εισέλθει στην κυκλοφορία σε υγιή άτομα. Τα επίπεδα γαλακτικού οξέος αυξάνονται στα δείγματα πλάσματος λόγω της απώλειας της λειτουργίας του εντερικού φραγμού. (Venn et al. 2020)

Οι βιοδείκτες των κοπράνων που έχουν προταθεί ότι αντικατοπτρίζουν την λειτουργία του εντερικού φραγμού περιλαμβάνουν μόρια που σχετίζονται με την φλεγμονή, καθώς η εντερική φλεγμονή επηρεάζει την ακεραιότητα του βλεννογονικού φραγμού. Ο πιο μελετημένος δείκτης είναι η Καλπροτεκτίνη. Είναι μία μικρή πρωτεΐνη στο κυτταρόπλασμα των λευκοκυττάρων και απελευθερώνεται στον αυλό κατά την ουδετερόφιλη διήθηση του βλεννογόνου του εντέρου κατά την διάρκεια της φλεγμονής. Η πρωτεΐνη είναι σταθερή σε θερμοκρασία δωματίου για αρκετές μέρες και μπορεί να εξαχθεί από τα κόπρανα χρησιμοποιώντας κίτ που διατίθεται στο εμπόριο. Αν και η καλπροτεκτίνη έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητα της ως βιοδείκτης φλεγμονής, δεν αντιπροσωπεύει πλήρως την λειτουργία του βλεννογόνου του εντέρου και μπορεί να εμφανιστούν ελαττώματα φραγμού ανεξάρτητα από την εντερική φλεγμονή. Μελέτες σε μη προσβεβλημένους ασθενείς συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με IBD έδειξαν πράγματι ότι η καλπροτεκτίνη των κοπράνων δεν σχετίστηκε πάντα με μη φυσιολογικές τιμές εντερικής διαπερατότητας. Επομένως, δεν θα πρέπει να προτιμώνται μεμονωμένοι δείκτες φλεγμονής.(Ikhtaire et al. 2016)

ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ	**ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ**	**ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**
In Vivo		
Cr-EDTA	Ολόκληρο το έντερο, εύκολη ανίχνευση, δεν υπάρχει φυσιολογικά.	Περιορισμένη χρήση σε ανθρώπους που είναι ραδιενεργοί, μεμονωμένος ανιχνευτής.
PEGs	Ολόκληρο το έντερο.	Επίπονη ανίχνευση με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης, φασματομετρία.
ΣΑΚΧΑΡΑ	Συνδυασμός σε δοκιμές πολλαπλών σακχάρων, ευρέως χρησιμοποιούμενη	Βασική μόλυνση τροφίμων, επίπονη ανίχνευση με υγρή

		χρωματογραφία υψηλής απόδοσης, φασματομετρία
• ΣΟΥΚΡΟΖΗ	Ειδική για το στομάχι.	Αποδομείται από σακχαράση στο δωδεκαδάκτυλο.
• ΛΑΚΤΟΥΛΟΖΗ	Ειδική στο λεπτό έντερο.	Αποδομείται από τα εντερικά κύτταρα.
• ΜΑΝΙΤΟΛΗ-ΡΑΜΝΟΖΗ	Ειδική στο λεπτό έντερο.	Αποδομείται από τα εντερικά κύτταρα.
ΣΟΥΚΡΑΛΟΖΗ	Ανθεκτικό στην αποικοδόμηση των βακτηρίων.	Μεγάλος χρόνος συλλογής
ΜΑΚΡΟΜΟΡΙΑ	Συσχέτιση με αντιγόνα που σχετίζονται με τρόφιμα.	Περιορισμένη χρήση στον άνθρωπο.
• ΔΕΞΤΡΑΝΗ	Ειδικό όταν χρησιμοποιείται σε εντερικές θηλιές.	Επεμβατική όταν χρησιμοποιείται σε εντερικές θηλιές.
Ex Vivo ΘΑΛΑΜΟΙ ΧΡΗΣΗΣ	Ειδική για την περιοχή, ευρύ φάσμα μορίων, δυνατός συνδυασμός με κυτταρικές σειρές.	Ανάγκη για φρέσκο ιστό, περιορισμένη βιωσιμότητα, επίπονη, εξαρτώμενη από τον χειριστή.
In Vitro Γραμμές επιθηλιακών Κυττάρων	Μεγάλος χρόνος παρακολούθησης, ευρύ φάσμα μορίων, διαφορετικές συνθήκες δοκιμής.	Λιγότερη αντιπροσωπευτική, μεταβλητότητα κυτταροκαλλιέργειας.

In Situ Βλέννα & TJ	Μηχανιστική άποψη, πιθανή σύνχρωση με βακτήρια.	Δεν αντιπροσωπεύει λειτουργικά χαρακτηριστικά του φραγμού.
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΟΥΡΙΑ • Claudins	Ταχεία ανίχνευση απώλειας TJ χωρίς τομές ιστού ή δοκιμαστικά μόρια.	Μη ειδικό για το έντερο (απελευθέρωση από νεφρικό επιθήλιο.
• FABP	Ειδική για την περιοχή, εξαρτάται από την ισομορφή, ανιχνεύσιμη και στο αίμα.	Χρήσιμο μόνο για οξεία βλάβη.
• GST	Ανίχνευση και στο αίμα.	Μη ειδικό, πιθανόν χρήσιμο μόνο για οξεία βλάβη.
ΚΟΠΡΑΝΑ • ΚΑΛΠΡΟΤΕΚΤΙΝΗ	Σταθερό στα κόπρανα έως και 7 εβδομάδες σε θερμοκρασία δωματίου, εύκολα ανιχνεύσιμο.	Έμμεσος δείκτης που εξαρτάται από την παρουσία εντερικής φλεγμονής.
ΑΙΜΑ - ΠΛΑΣΜΑ • FABP	Ειδική για την περιοχή, εξαρτάται από την ισομορφή, ανιχνεύσιμη και στα ούρα.	Χρήσιμο μόνο για οξεία βλάβη.
• GST	Ανιχνεύεται και στα ούρα.	Μη ειδικό, πιθανή χρήση μόνο σε οξεία βλάβη.
• Citrulline	Ειδικό για εντεροκύτταρα, δεν υπάρχει σε εξωγενείς πηγές.	Επίπονη ανίχνευση.

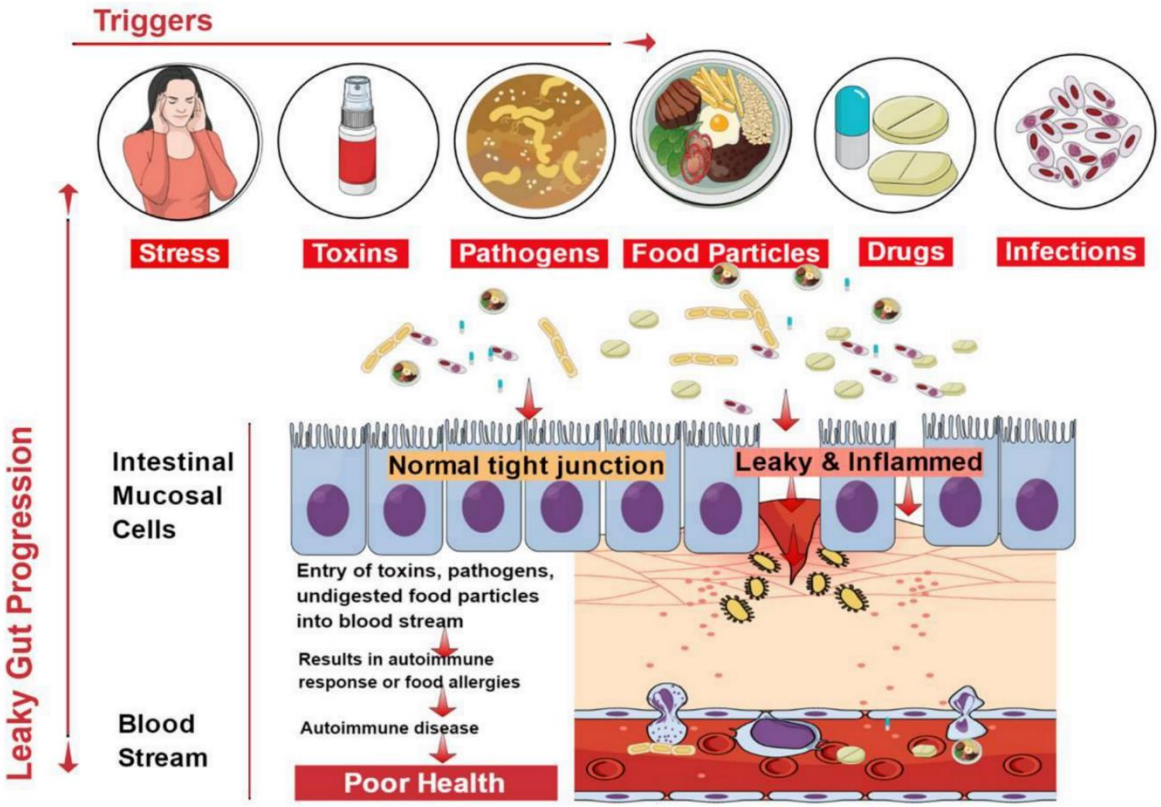
• Βακτήρια	Αναπαράσταση αποτελεσματικής βακτηριακής μετατόπισης.	Δεν μπορούν να καλλιεργηθούν όλα τα βακτήρια, υψηλό ποσοστό ψευδώς + για ανίχνευση LPS.
• D- Γαλακτικό	Εύκολη ανίχνευση.	Περιορισμένα δεδομένα στον άνθρωπο.

Πίνακας 4: Δείκτες μέτρησης εντερικής διαπερατότητας

Με την τεχνολογία να εξελίσσεται ραγδαία, καθιερώνονται όλο και περισσότεροι μέθοδοι για την αξιολόγηση του φραγμού του εντέρου. Οι Fritsher-Ravens et al. χρησιμοποίησαν ομοεστιακή ενδομικροσκόπηση με λέιζερ (CLE) για να εξετάσει ασθενείς που αποκάλυψαν έναν φαινότυπο που μοιάζει με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Αραιωμένα τροφικά αντιγόνα εφαρμόστηκαν απευθείας στον βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου μέσω του ενδοσκοπίου και η φλουορεσκείνη εγχύθηκε ενδοφλεβίως. Πραγματοποιήθηκε CLE για τον εντοπισμό επιθηλιακών διαρροών. Η διαπερατότητα της φλουορεσκείνης ανακαλύφθηκε πριν και μετά την έκθεση του βλεννογόνου σε διάφορα τροφικά αντιγόνα. Η μελέτη αποκάλυψε την δυνατότητα αυτής της τεχνικής να αναγνωρίζει ασθενείς με ταχέως εμφανιζόμενα ελαττώματα φραγμού. Έτσι, η CLE αντιπροσωπεύει ένα ενδιαφέρον, όντας εντατικό διαγνωστικό εργαλείο που μπορεί να γίνει περισσότερο πρακτικό στο μέλλον. (Fritscher-Ravens et al. 2014)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5Ο: ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η κατάσταση της μειωμένης λειτουργίας φραγμού στη βλεννογόνο επένδυση του γαστρεντερικού σωλήνα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα ακόμη μεγαλύτερες οπές στην επένδυση, εκδηλώνεται με διαρροή του εντέρου.(Tlaskalová-Hogenová et al. 2011) Εξαιτίας πολυποίκιλων, ενοχοποιητικών και αιτιολογικών παραγόντων, πράγματα που αρχικά απαγορεύονταν να περάσουν, μπορούν τώρα να διαρρήξουν τον ιστό, να παραβιάσουν τον επιθηλιακό φραγμό από τον αυλό στον ξενιστή καθώς και την συστηματική κυκλοφορία, ενεργοποιώντας μία σειρά γεγονότων που στρέφουν το ανοσοποιητικό σύστημα εναντίον του ίδιου του ξενιστή, (Lin et al. 2015) συμπεριλαμβανομένων της εντερικής φλεγμονής και της μικροβιακής δυσβίωσης, που είναι δυνατόν να πυροδοτήσουν την ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων. (Abdelhamid and Luo 2018)



Εικόνα 16: Η πορεία προς την ανάπτυξη αυτοάμοσων νοσημάτων

5.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 ή ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός Διαβήτης, ορίζεται μία ειδική για τα όργανα αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την υπεργλυκαιμία που προκαλείται από την αυτοάνοση καταστροφή των β- κυττάρων του παγκρέατος που οδηγεί σε ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης. (Kawasaki 2014) Υπολογίζεται ότι όταν εκδηλωθεί η νόσος έχει ήδη απολεσθεί το 90% των β- κυττάρων, ενώ η απώλεια αυτή συνεχίζεται έως και την πλήρη καταστροφή τους. Χαρακτηριστικές επιπτώσεις από την χρόνια υπεργλυκαιμία παρατηρούνται σε όργανα όπως νεφροί, νεύρα, αρτηρίες και αμφιβληστροειδή. Τα άρρενα άτομα φαίνεται ότι προσβάλλονται λίγο συχνότερα από τα θήλεα, ενώ η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του παρατηρείται στην εφηβεία, γενικότερη πιθανότητα εμφάνισης του έως και μικρότερη των 30 ετών.

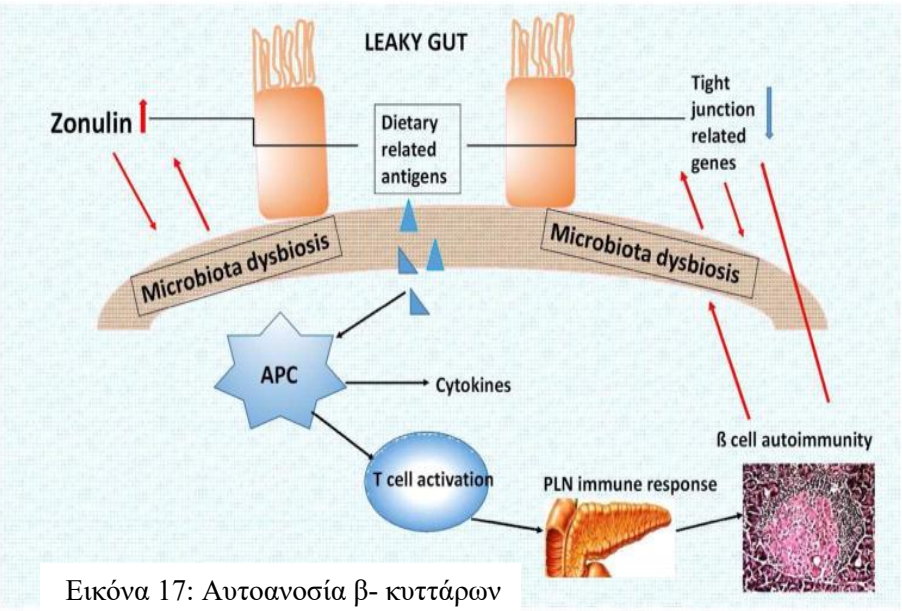
Τα γαστρεντερικά σημάδια του ΣΔ έχουν ευρέως αποδοθεί στην μεταβολή και αύξηση της διαπερατότητας των στενών συνδέσμων, η οποία είναι υπεύθυνη για την έναρξη της πάθησης και τα συμπτώματα του γαστρεντερικού συστήματος παρουσιάζονται τακτικά σε αυτούς τους ασθενείς.(Xia Li and Atkinson 2015) Πρωταρχικά, μελέτες που χρησιμοποιούν ανθρώπινα υποκείμενα που επηρεάζονται από ζωικά μοντέλα έδειξαν ότι η εξασθενημένη λειτουργία του εντερικού φραγμού εμφανίζεται πριν από την έναρξη της νόσου. Τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η δυσβίωση που προκαλείται από την διαρροή του εντέρου προκαλεί μετατόπιση των εντερικών βακτηρίων στους παγκρεατικούς λεμφαδένες (PLN), οπότε η επαγωγή των παθογόνων Τ κυττάρων συμβάλλει στην T1D.(Costa et al. 2016) Παρ΄ όλα αυτά φάνηκε ότι σε ποντίκια η θεραπεία από το στόμα με αντιβιοτικά όπως είναι η δοξυκυκλίνη, το φουσιδικό οξύ, τα PLN γινόντουσαν στείρα και η ασθένεια εξασθενούσε λόγω της παραγωγής της IL-10 και της ανοσορυθμιστικής και αντιφλεγμονώδης κυτοκύνης. (Calcinaro et al. 2005)

Σε μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα, η γλοιαδίνη, που δρα ως αντιγόνο είναι ένας παράγοντας ενεργοποίησης που συνδέεται με την αυτοανοσία του T1D, ενώ ταυτόχρονα άπτεται της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας μετά την χορήγηση σίτου. (Auricchio et al. 2004) Επιστημονική μελέτη σε ανθρώπους αποκάλυψε ότι η άμεση εισαγωγή δημητριακών που περιέχουν γλουτένη σε βρέφη αυξάνει τον κίνδυνο για διαβήτη. Εξετάστηκαν 900 βρέφη με αυξημένο κίνδυνο T1D. Τα βρέφη ελέγχονταν σε 9, 15, 24 μήνες και στην συνέχεια ετησίως για αυτοαντισώματα ινσουλίνης, για την αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος (GAD) και αντιγόνου νησιδίων-2 μέσω εξέτασης του αίματος. Σε ένα από τα παραπάνω να ήταν θετικό το βρέφος σήμαινε αυτόματα θετικό στην αυτοάνοση ασθένεια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι

τα βρέφη που εκτέθηκαν σε γλουτένη μεταξύ των ηλικιών 0-3 μηνών και 7+ είχαν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη ενώ η έκθεση στα δημητριακά μεταξύ 4 – 6 μηνών είχε ως αποτέλεσμα μειωμένο ή καθυστερημένο κίνδυνο ανάπτυξης του. Παραδόξως αυτό μπορεί να υποδηλώνει ένα παράθυρο έκθεσης στην γλουτένη στην βρεφική ηλικία εκτός του οποίου η αυτοάνοση νησιδίων και ο κίνδυνος για T1D σε ευπαθή βρέφη είναι αυξημένος. Παράλληλα, παρατηρήθηκε ότι αν και εισήχθησαν σπόροι που περιέχουν γλουτένη ενώ το βρέφος θήλαζε, ο κίνδυνος αυτοανοσίας μειώθηκε ανεξάρτητα από την έκθεση. (Norris et al. 2003)

Η νήστιδα των πασχόντων από T1D έχει βρεθεί ότι εμφανίζει αυξημένη INF-γ και TNF-a, σε παράγοντες φλεγμονώδους απόκκρισης που οδηγούν σε βλάβη στο πάγκρεας, με τις ποσότητες να σχετίζονται με την σοβαρότητα της νόσου.(Westerholm-Ormio et al. 2003) Σημαντικά, έχει βρεθεί έντονη παρουσία της Th1 στον μεσοθωρακικό λεμφαδένα (MLN), ένα δευτερογενές λεμφοειδές όργανο που σχετίζεται με το έντερο. Σε υγιή άτομα, ο βλεννογόνος του εντέρου είναι ένα περιβάλλον με κυρίαρχο Th2 που επιτρέπει την φυσιολογική ανοσοκατασταλτική απόκριση στη γλουτένη. Τα αυξημένα επίπεδα Th1 έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή IFN-γ και TNF-a που οδηγεί σε βλάβη των β- κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος. (Chakir et al. 2005)

Η μορφολογική πτυχή του εντερικού βλεννογόνου μελετήθηκε σε άτομα με T1D για την διερεύνηση των λόγων της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας. Αξιολογήθηκαν τέσσερις παράμετροι του βλεννογόνου, οι οποίοι δεν είναι άλλοι από το ύψος και το πάχος της μικρολάχνης, την απόσταση μεταξύ των TJ και το πάχος των τελευταίων. Μειωμένη πυκνότητα, μετατόπιση και μη φυσιολογικούς σχηματισμούς μικρολαχνών βρέθηκαν στα εντεροκύτταρα της κορυφαίας μεμβράνης, πολλά από τα οποία περιείχαν μεγάλα κενοτόπια, διογκωμένα μιτοχόνδρια και



Εικόνα 17: Αυτοανοσία β- κυττάρων

πλεόνασμα λυσοσωμάτων.(Secondulfo et al. 2004) Οι μεσοκυττάριοι χώροι των εντεροκυττάρων μεγεθύνθηκαν και οι περιοχές των TJ μετατοπίστηκαν και πυκνώθηκαν.(Brown, Kenny, and Xavier 2019) Η διαταραγμένη λειτουργία του εντερικού επιθηλίου σε άτομα με T1D συσχετίστηκε με αλλοιωμένη μορφολογία του βλεννογόνου που υποδηλώνει απώλεια της λειτουργίας του εντερικού φραγμού που οδηγεί σε παθογένεση.(Peters and Wekerle 2019) Αναλόγως, μια ευρεία συλλογή δεδομένων καταδεικνύει τη συνέργια μεταξύ της δυσβίωσης της μικροχλωρίδας, της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας, της αλλοιωμένης ανοσίας του βλεννογόνου και της παθογένεσης του T1D.(Secondulfo et al. 2004)

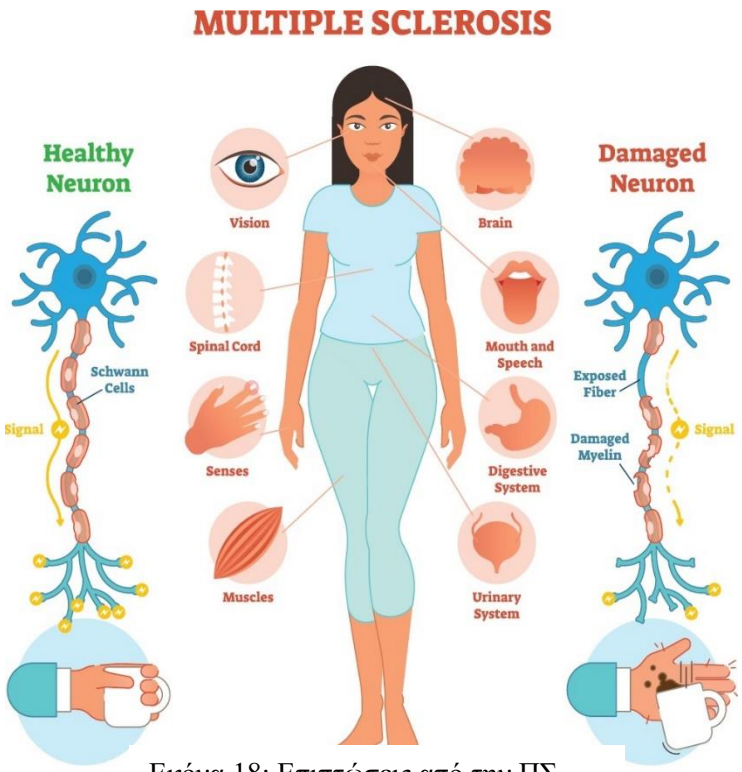
Με βάση τα παραπάνω ακόμη μία μελέτη, κατά την διάρκεια της οποίας φιλοξένησε 81 άτομα με εγκατεστημένη αυτοάνοση νησιδίων σε διάφορα στάδια και 40 άτομα ελέγχου όπου και τα υπέβαλε στο τεστ λακτουλόζης – μαννιτόλης. Χορηγούμενα από το στόμα αυτά τα δυο σάκχαρα μετρήθηκαν στα ούρα για να εκτιμηθεί η εντερική διαπερατότητα. Ο δισακχαρίτης λακτουλόζη, ένα μεγαλύτερο μόριο, διασχίζει το εντερικό επιθήλιο ενδοκυτταρικά μέσω των TJs, ενώ ο μονοσακχαρίτης μαννιτόλη, ένα μικρότερο μόριο, μεταφέρεται διαμέσου του επιθηλίου διακυτταρικά μέσω των γεμισμένων με νερό πόρων στην κυτταρική μεμβράνη. Η αλλοιωμένη εντερική ανατομία ή η λειτουργική ακεραιότητα θα οδηγούσε σε διευκόλυνση της διέλευσης ενός ή και των δύο μορίων. Η εντερική διαπερατότητα στην λακτουλόζη αποδείχθηκε ότι είναι αυξημένη σε όλα τα άτομα με αυτοανοσία νησιδίων, υποδεικνύοντας βλάβη του φραγμού, ενώ ο ενσωματωμένος επιφανειακός βλεννογόνος ο οποίος παραμένει άθικτος φαίνεται από την αμετάβλητη διαπερατότητα στην μαννιτόλη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αυξάνοντας την αναλογία λακτουλόζης – μαννιτόλης. Αυτή η μελέτη υποστηρίζει την υπόθεση ότη η αυξημένη εντερική διαπερατόττητα προηγείται του T1D. (Bosi et al. 2006)

Οι ιστολογικές αλλαγές στο ύψος και το πάχος των εντερικών λαχνών, καθώς και η απόσταση τους και η διάταξη των TJ άλλαξαν σε άτομα με T1D, γεγονός που σημαίνει την παρουσία τραυματισμού του βλεννογόνου.

5.2 ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η πολλαπλή σκλήρυνση ή σκλήρυνση κατά πλάκας κατατάσσεται στις απομυελινωτικές παθήσεις. Πρόκειται για μία χρόνια φλεγμονώδης νόσο αυτοάνοσης προέλευσης, με κοινό

σημείο την προσβολή της μυελίνης. Η μυελίνη συνιστά το προστατευτικό περίβλημα των αποφύσεων των νευρικών κυττάρων και σχηματίζεται από εξειδεικυμένα κύτταρα που ονομάζονται ολιγοδενδροκύτταρα. Η παρούσα νόσος χαρακτηρίζεται από πολυεστιακή και χρόνια διάσπαρτη βλάβη και δημιουργία εστιών φλεγμονής του κεντρικού νευρικού συστήματος που οδηγεί σε αξονική βλάβη και τμηματική καταστροφή της μυελίνης. Οι προσβεβλημένες περιοχές με την πάροδο του χρόνου αλλάζουν σύσταση και γίνονται σκληρές. Στην Ελλάδα, αφορά περίπου το 0,1% του πληθυσμού και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων εκδηλώνεται σε ένα ηλιακό εύρως μεταξύ 15 και 45 ετών, με το 70% των νοσούντων ασθενών να το κατέχουν οι γυναίκες. (Cárdenas-Robledo et al. 2020)



Εκόνα 18: Επιπτώσεις από την ΠΣ

Ένας συνδυασμός αυξημένης διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και των στενών εντερικών συνδέσεων, βρέθηκαν να παρουσιάζονται σε άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας. (Anderson and Van Itallie 2009) Το ένα τέταρτο των ασθενών είχε αυξημένη διαπερατότητα των τοιχωμάτων του εντέρου. Οι εν λόγω ασθενείς, παρουσιάζουν αύξηση στον αριθμό των περιφερικών β κυττάρων, ένδειξη δηλαδή έκθεσης σε αντιγόνο. Αυτό ενισχύει περαιτέρω την έννοια των προυπαρχουσών γενετικών ανωμαλιών στην διαπερατότητα του λεπτού εντέρου, με κατά συνέπεια μία αλλαγμένη έκθεση στο αντιγόνο ως παθογόνο ζήτημα. (Fasano and Shea-Donohue 2005) Οι βακτηριακές λοιμώξεις πιστεύεται ότι προκαλούν πολλαπλή σκλήρυνση αν και λείπουν τεκμηριωμένα επιδημιολογικά στοιχεία. Αυτό υποστηρίζει την ιδέα ότι τα κοινά βακτήρια συμβάλλουν στην παθογένεση της ΣΚΠ και οι επιδράσεις της διατροφής στην πρόοδο της. (Yokote et al. 2008) Οι αλλαγές στους ομοιοστατικούς μηχανισμούς του εντέρου στην ΣΚΠ θα μπορούσαν να έχουν ως μία από τις συνέπειες την αυξημένη βακτηριακή μετατόπιση μέσω ενός εξασθενημένου εντερικού φραγμού. Πρόσφατη μελέτη συγκεκριμένα βρήκε αυξημένα τα επίπεδα την ενδοτοξίνης, ενός λιποπολυσακχαρίτη στο πλάσμα των

ασθενών με ΣΚΠ και οι συγκεντρώσεις της σχετίζονταν με την in vivo παραγωγή της IL-6 και αυξημένες in vitro αποκκρίσεις TH17. (Teixeira et al. 2013) Σε μία άλλη μελέτη, το LPS και η πρωτεΐνη που δεσμεύει το LPS, (ενεργοποίηση των μακροφάγων), βρέθηκαν να είναι αυξημένα στον ορό ποντικιών που προκαλούνται από ΕΑΕ, η πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (ΕΑΕ), ένα ζωικό μοντέλο της ΣΚΠ, υποδηλώνει ότι η χλωρίδα του εντέρου συμβάλλει στην ανάπτυξη αυτής της ασθένειας. Επίσης οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν εξίσου τα αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης που δεσμεύει το LPS στον ορό ασθενών με διαγνωσμένη ΣΚΠ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες..(Escribano et al. 2017) Το LPS είναι ένα πολύ γνωστό διεγερτικό των μικρογλοιακών αποκρίσεων και είναι σε θέση να διαταράσσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό αυξάνοντας την μικρογλοιακή παραγωγή μεταλλοπρωτεινασών μήτρας.(Frister et al. 2014) Βέβαια, αυτό συμβαίνει καθώς τα μικρόγλοια είναι αυτά τα οποία ρυθμίζουν την έναρξη και την σοβαρότητα της ΕΑΕ σε πειραματικά μοντέλα. Επακόλουθα, το LPS και άλλα MAMP θα μπορούσαν να αποτελέσουν μία άλλη οδό μέσω της οποίας ένας αλλοιωμένος εντερικός φραγμός θα μπορούσε να επηρεάσει τις νευροάνοσες αποκκρίσεις στην ασθένεια αυτή. (Miranda-Hernandez and Baxter 2013)

Στο πλαίσιο της θεραπείας του στομάχου με χορήγηση αντιβιοτικών μειώθηκε η σοβαρότητα της ΕΑΕ, με ταυτόχρονη εξασθένηση των προφλεγμονωδών αποκρίσεων TH1/TH2 να βοηθά στην μείωση της επίδρασης του απομυελινωτικού συνδρόμου. (Westall 2007) Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι η άμυνα της νόσου σε ποντίκια χωρίς μικρόβια ταίριαξε με χαμηλότερα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-7 και IFN-γ και αύξησε τον αριθμό των Τ ρυθμιστικών κυττάρων στους περιφερικούς λεμφικούς ιστούς και στο ΚΝΣ. (Y. K. Lee et al. 2011) Παράλληλα, τα Treg κύτταρα που παράγουν IL-10 τα οποία συσσωρεύονται στους λεμφαδένες της τραχήλου ποντικιών που έλαβαν αντιβιοτικά, θα μπορούσαν να προστατεύσουν τους μη χορηγούμενους με αντιβιοτικά, από την μεταφορά της ΕΑΕ. Αναφορικά, σημαντικά να ειπωθεί το γεγονός ότι στοιχεία τονίζουν την δυσβίωση στην πολλαπλή σκλήρυνση. (Chu et al. 2018)

Τεστ διαπερατότητας λακτουλόζης – μαννιτόλης χρησιμοποιήθηκαν ξανά σε έρευνα για την αξιολόγηση της εντερικής διαπερατότητας σε 22 ασθενείς με ΣΚΠ και συγκρίθηκε με εθελοντές που ταιριάζουν σε ηλικία και φύλλο. Οι ερευνητές βρήκαν ανώμαλη διαπερατότητα στο 73% των περιπτώσεων έναντι στο 28% στους υγιής εθελοντές, αλλά καμία συσχέτιση μεταξύ της διαπερατότητας και του φορτίου βλάβης με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. (Buscarinu et al. 2017)

Τα παραπάνω ευρήματα υποδηλώνουν ότι υπάρχει πράγματι μία αλλαγή στον εντερικό φραγμό στους ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση καθώς και ότι αυτές οι αλλαγές οφείλονται τουλάχιστον εν μέρη σε μία αλλοιωμένη εντερική ανοσολογική απόκριση. Τέλος, η δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού έχει συσχετιστεί με την ευαισθησία σε συστηματικές λοιμώξεις και τόσο το ΚΝΣ όσο και οι συστηματικές λοιμώξεις είναι μία κοινή επιπλοκή στους συγκεκριμένους ασθενείς, ενώ οι αλλαγές που λαμβάνουν χώρα δύναται να ρυθμίσουν ή και διαιωνίσουν την νευροάνοση απορρύθμιση μέσω αυξημένης διαβλεννογονικής διέλευσης βλαβερών ή ανοσογόνων αντιγόνων. (König et al. 2016b)

5.3 ΑΓΚΥΛΩΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ

Η αγκυλωτική σπονδυλίτιδα (AS) είναι μία φλεγμονώδης αυτοάνοση κατάσταση που συνήθως ξεκινά στην νεαρή ενήλικη ζωή, αλλά συχνά παραβλέπετε ή λανθασμένα διαγιγνώσκεται ως πόνος από προηγούμενο τραυματισμό ή γήρανση. Είναι μία υποδιαγνωσμένη μορφή αρθρίτιδας που δημιουργεί φλεγμονή στις αρθρώσεις της σπονδυλικής στήλης και χαρακτηρίζεται από χρόνιο επώδυνο πόνο και δυσκαμψία.(C. W. Chen et al. 2021) Η σύνδεση μεταξύ της αύξησης της διαπερατότητας του εντέρου και της ΑΣ έχει σαφώς τεκμηριωθεί. Χρησιμοποιώντας μία πρωτεομική μέθοδο, διεξήχθη έρευνα των ολικών λευκωμάτων ορού σε ασθενείς με ΑΣ και της ομάδας ελέγχου από μία κινεζική οικογένεια ΑΣ. Μία ομάδα τεσσάρων μαζικά εκφρασμένων πρωτεϊνικών σημείων παρατηρήθηκε ξεκάθαρα σε κάθε εκτίμηση ασθενούς με ΑΣ και κατά συνέπεια αναγνωρίστηκαν ως ισομορφές της προ-απτοσφαιρίνης 2. Με την ανάλυση βιοψιών ειλεού από ασθενείς με ΑΣ, υπογραμμίστηκε ότι η παρουσία προσκολλημένων και διεισδυτικών βακτηρίων στο έντερο ασθενών με ΑΣ συσχετίστηκε σημαντικά με την φλεγμονή του εντέρου.(Bouma and Strober 2003) Ο ρόλος της δυσβίωσης στην ΑΣ έχει αποδειχθεί δείχνοντας την ενεργή συμμετοχή των βακτηρίων του ειλεού στην ρύθμιση των τοπικών και συστηματικών ανοσολογικών αποκρίσεων. Η έκπτωση του αγγειακού φραγμού του εντέρου ήταν επίσης παρούσα στην ΑΣ, φανερώνοντας βλάβη που προκάλεσε σημαντική αύξηση των επιπέδων ζονουλίνης, LPS, της δεσμευτικής πρωτεΐνης LPS και της FABP, η οποία αύξηση επηρέασε τις TJ. (Breban et al. 2017)

Λαμβάνοντας υπόψη τα προηγούμενα γίνεται εύλογα κατανοητό ότι η βακτηριακή ειλείτιδα, η αυξημένη έκφραση της ζονούλινης και τα κατεστραμμένα επιθηλιακά και ενδοθηλιακά φράγματα του εντερικού βλεννογόνου χαρακτηρίζουν ως διαρρέον το έντερο ασθενών με ΑΣ

και σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ζονουλίνης και βακτηριακών προϊόντων στο αίμα. (Ciccia et al. 2017)

5.4 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), είναι μία πρωτότυπη πολυσυστηματική αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από υπερδραστήρια ανοσοαπόκκριση που προκαλεί σοβαρή και επίμονη φλεγμονή όπου και συχνά οδηγεί σε πολυοργανική βλάβη ή ακόμη και στον θάνατο. Λόγω της κατηγοριοποίησης του στις ρευματικές παθήσεις, στόχος είναι η αρθρώσεις, οι μυς και άλλα τμήματα του σώματος όπως το δέρμα, τα νεφρά, η καρδιά, οι πνεύμονες, το νευρικό σύστημα και τα αιμοποιητικά όργανα. (Fava and Petri 2019) Πιο συχνά προσβάλλονται οι γυναίκες από ότι οι άνδρες, με αυτές να έχουν τα πρώτα τους συμπτώματα στην κυρίως αναπαραγωγική ηλικία τους μεταξύ 18 και 45 ετών. Είναι δυνατόν να προσβάλλει και πιο νεαρά παιδιά, με τα αγόρια να κατέχουν την πρώτη θέση ενώ η κατανομή του είναι παγκόσμιας κλίμακας. (Stojan and Petri 2018)

Το LPS, ένα συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των Gram – βακτηρίων, μπορεί να προάγει την ανάπτυξη ΣΕΛ και την εξέλιξη της νόσου κατά την διείσδυση στο εντερικό επιθήλιο και την μετατόπιση στους ιστούς. (Mu, Zhang, and Luo 2015) Σε ασθενείς με ΣΕΛ, το υψηλότερο επίπεδο διαλυτού CD14 (Cluster of Differentiation – 14) υποδηλώνει αύξηση του LPS, καθώς το CD14 απελευθερώνεται από τα μακροφάγα όταν τα κύτταρα εκτίθενται σε LPS. Συνάμα, πραγματοποιείται ενεργοποίηση του TLR4, το οποίο επιδεινώνει περαιτέρω την ανάπτυξη του ΣΕΛ. Τα ποντίκια αναπτύσσουν αυθόρμητα ΣΕΛ όταν αυξάνεται η ανταπόκκριση του TLR4. Αυτό δείχνει ξεκάθαρα ότι η υπεραντιπόκκριση του τελευταίου στην χλωρίδα του εντέρου (η οποία περιέχει LPS) συμβάλλει στην παθογένεση του ΣΕΛ. (T. P. Lee et al. 2014) Συνολικά αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η διέγερση του LPS και η ενεργοποίηση του TLR4, λειτουργούν ως παράγοντες έναρξης της νόσου για τον ΣΕΛ. Ένα συστατικό των Gram + βακτηρίων του κυτταρικού τους τοιχώματος, το λιποτειχοικό οξύ (LTA) μπορεί επίσης να προάγει την νόσο του ΣΕΛ. Η έκφραση του TLR2, του υποδοχέα του LTA, έχει αναφερθεί ότι είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΣΕΛ.(Liu et al. 2015) Σε ποντίκια με τάση για την νόσο, η ενεργοποίηση του πυροδοτεί νεφρίτιδα του λύκου. (Leiss et al. 2013)

Η διαρροή του εντέρου προκαλεί μικροβιακή δυσβίωση σε ασθενείς με ΣΕΛ, με την πρώτη αναφορά για την μικροχλωρίδα του εντέρου να βασίζεται σε μία μελέτη με 20 ασθενείς οι

οποίοι βρίσκονταν σε ύφεση και δεν είχαν λάβει αντιβιοτικά ή ανοσοτροποιητικά φάρμακα τους τελευταίους 6 μήνες. Η μελέτη παρατήρησε ότι το Bacteroidetes phyla ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς αυτούς συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η αναλογία Firmicutes / Bacteroidetes (F/B) ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς με ΣΕΛ ακόμη και σε ύφεση σε σύγκριση με τους υγιής. Τα συνολικά επίπεδα βακτηρίων στα κόπρανα ήταν παρόμοια μεταξύ των δυο ομάδων.(Hevia et al. 2014)

Η δυσβίωση του εντέρου αναφέρθηκε επίσης σε μία άλλη μελέτη ασθενών με ΣΕΛ από την Κίνα. Σημειώθηκε ότι οι ασθενείς με εγκατεστημένο ΣΕΛ είχαν υψηλότερη αφθονία σε Rhodococcus, Eubacterium, Flavonifractor, Klebsiella και Prevotella και χαμηλότερη αφθονία σε Pseudobutyrivibrio και Dialister. Στην παρούσα φάση όμως μία άλλη μελέτη απέτυχε να βρει χαμηλότερο λόγο F/B σε ασθενείς με ΣΕΛ σε ανθρώπους όπως έχει ήδη αναφερθεί. Αυτό συνέβη καθώς παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ είχαν υψηλότερα επίπεδα Proteobacteria και γένος Blautia και χαμηλότερα επίπεδα βακτηρίων που ανήκουν στο γένος Odoribacter και την οικογένεια Rikenellaceae. (Z. He et al. 2016)

Σε μία μεγαλύτερη έρευνα η οποία συμπεριέλαβε 61 γυναίκες ασθενείς με νεφρίτιδα Λύκου, παρατηρήθηκε αυξημένο επίπεδο Ruminoccocus gnavus. Επιπλέον, οι ασθενείς με ενεργό νεφρίτιδα εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα του τελευταίου, που πρόσφατα επαναπροσδιορίστηκαν στο γένος Blautia. Αποτελεί ενδιαφερόν ότι τα επίπεδα Blautia έχουν αποδειχθεί υψηλότερα σε άλλες φλεγμονώδεις διαταραχές όπως η ΣΚΠ, η νόσος Crohn και ασθενείς με ΑΣ οι οποίοι είχαν ιστορικό με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Η Blautia σε πολλαπλές αυτοάνοσες διαταραχές δείχνει την εγγενή ικανότητα αυτών των μικροβίων να προάγουν ένα προφλεγμονώδες περιβάλλον. Τέλος, μελέτες μικροβιώματος του στόματος από ασθενείς μες ΣΕΛ επιβεβαίωσαν επίσης την μικροβιακή δυσβίωση καθώς οι εν λόγω ασθενείς είχαν διακριτή υπογραφή μικροβιώματος από ότι η ομάδα ελέγχου. (Silverman, Azzouz, and Alekseyenko 2019)

Σε μία μελέτη 20 ασθενών με ΣΕΛ και 19 υγιών εθελοντών, έγινε κατανοητή η παρουσία βακτηρίων που ανήκουν στις οικογένειες Lactobacillaceae, Veillomellaceae και Moraxellaceae με την εξάντληση όμως των οικογενείων Sphingomonadaceae, Halomonadaceae και Xanthomonadaceae. Στην συνέχεια, τονίστηκε το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ είχαν υψηλότερο επιπολασμό περιοδοντίτιδας σε σύγκριση με τους υγιής ενήλικες με υψηλότερο βακτηριακό φορτίο και μειωμένη βακτηριακή ποικιλομορφία. Το Fretibacterium, Prevotella nigrescens και Selenomonas ήταν παρόντα σε υψηλότερη αφθονία σε ασθενείς με

ΣΕΛ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η παρουσία ορισμένων στοματικών βακτηρίων όπως το είδος Veillonella στο έντερο υποδηλώνει ότι η στοματική δυσβίωση μπορεί να οδηγήσει στη μεταφορά βακτηρίων από την στοματική κοιλότητα στο εντερικό περιβάλλον. (B. Z. Li et al. 2020)

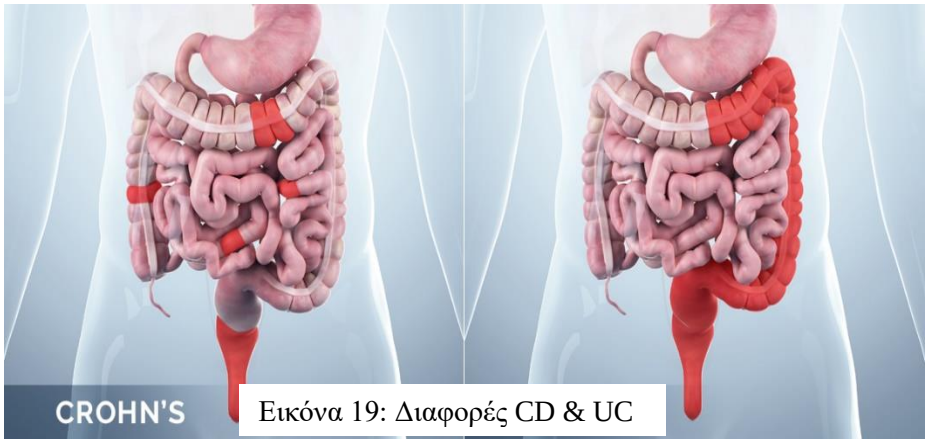
5.5 ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΕΝΤΕΡΟΥ

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ), είναι χρόνιες υποτροπιάζουσες παθολογικές καταστάσεις του γαστρεντερικού σωλήνα, άγνωστης αιτιολογίας και περιλαμβάνουν την Ελκώδη Κολίτιδα και την νόσο του Crohn. Ενοχοποιούμενοι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες των ΙΦΝΕ είναι γενετικοί, διατροφικοί, περιβαλλοντικοί και ανοσολογικοί. (De Souza and Fiocchi 2016)

Οι ΙΦΝΕ εμφανίζονται λόγω ελαττωμάτων στην παρακυτταρική διαπερατότητα του γαστρεντερικού σωλήνα. Θεωρείται αποτέλεσμα ανώμαλης και συνεχιζόμενης ενεργοποίησης του βλεννογονικού ανοσολογικού συστήματος που διευκολύνεται από βλάβη και του κυτταρικού φραγμού και του ανοσολογικού συστήματος του εντερικού βλεννογόνου. Αυτή η ανώμαλη φλεγμονώδης αντίδραση οδηγεί σε ιστική καταστροφή και ίνωση. (Salim and Söderholm 2011)

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις όπου και είναι παρόμοιες και για τις δυο περιπτώσεις δεν είναι άλλες από τις διάρροιες, δυσανεξία στις τροφές, απώλεια αίματος και βάρους, διαταραχές θρέψης και ανάπτυξης και διάφορες εξωεντερικές εκδηλώσεις όπως αρθριτικές, δερματικές και οφθαλμικές. Εξίσου σημαντική επιπλοκή αποτελεί η πιθανότητα ανάπτυξης κακοήθους νεοπλασίας του εντέρου. (Greuter and Vavricka 2019)

Η Ελκώδης Κολίτιδα, εκδηλώνεται σε άτομα για πρώτη φορά μεταξύ 20 και 30 ετών και διαρκεί εφ' όρου ζωής εάν δεν αφαιρεθεί από το κόλον. Η νόσος προσβάλλει μόνο το βλεννογόνο του παχέος εντέρου, ενώ συχνά περιορίζεται αρχικά στο αριστερό κόλον. Με την πάροδο του χρόνου βέβαια μπορεί να επεκταθεί σε ολόκληρο το παχύ έντερο.(Segal, Jean-Frédéric LeBlanc, and Hart 2021)



Εικόνα 19: Διαφορές CD & UC

Η νόσος του Crohn, προσβάλλει συχνότερα τον ειλεό του λεπτού εντέρου και το κόλον. Η αρχική κλινική εκδήλωση της συχνά είναι ήπια και η νόσος διαδράμει ύπουλα επί μακρό χρονικό διάστημα πριν την διάγνωση της. Χαρακτηριστικό της νόσου είναι ο τμηματικός και διατοιχωματικός χαρακτήρας εντόπισης της φλεγμονής, που μπορεί να αφορά οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, από την στοματική κοιλότητα έως και τον πρωκτό. (Petagna et al. 2020)

Ο εντερικός φραγμός αντιπροσωπεύει ένα αναπόσπαστο μέρος αυτής της υπόθεσης ως η κεντρική πλατφόρμα αλληλεπίδρασης μεταξύ της μικροχλωρίδας και του ξενιστή. Οι δοκιμές εντερικής διαπερατότητας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έδειξαν πειστικά στοιχεία για αυξημένες εντερικές ροές μορίων και αλλαγές στην έκφραση της πρωτεΐνης των TJ, ενώ έχουν επίσης περιγράφει και αλλοιώσεις στο στρώμα βλέννας. (Johansson et al. 2014)

Το ποσοστό των ασθενών με αυξημένες τιμές διαπερατότητας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την μεθοδολογία της μελέτης, τον τύπο των ασθενών, τα όρια που θέτονται και την δραστηριότητα της νόσου. Οι περισσότερες in vivo μελέτες διαπερατότητας αναφέρουν ότι ο επιπολασμός της αυξημένης διαπερατότητας του εντέρου είναι 40-50%, με τις υψηλότερες τιμές για ασθενείς με την νόσο στην οξεία της φάση. (Michielan and D'Incà 2015b)

Μηχανιστικές μελέτες, πράγματι έχουν δείξει ότι οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο TNF-a, μπορεί να είναι υπεύθυνες για ελαττώματα του εντερικού φραγμού, καθώς προκαλούν δυσλειτουργίες του εντερικού φραγμού. Παράλληλα, άλλες μελέτες προτείνουν επίσης την δυσλειτουργία του φραγμού του εντέρου ως πρώιμο συμβάν στην νόσο. Μολονότι, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με CD, η διαταραχή της εντερικής διαπερατότητας βρέθηκε ότι

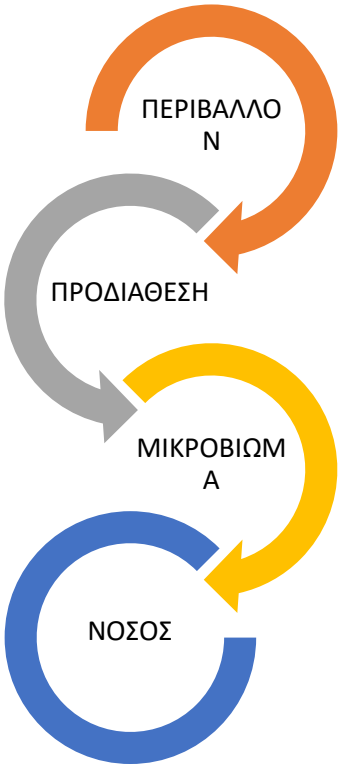
προηγείται της κλινικής υποτροπής ως και ένα έτος , αυτό δεν αποκλείει την πιθανότητα της υποκλινικής φλεγμονής σε αυτούς τους ασθενείς.(Noth et al. 2012) Είναι ενδιαφέρον ότι σε υγιείς ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι δεν πρέπει να έχουν φλεγμονή, έχει επίσης περιγραφεί αυξημένη διαπερατότητα, εγείροντας την υπόθεση γενετικών προδιαθεσικών παραγόντων που απορρυθμίζουν τον εντερικό φραγμό.

Ωστόσο, το πιο αξιοσημείωτο είναι μία αναφορά περίπτωσης ενός κοριτσιού με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ και αυξημένη εντερική διαπερατότητα τουλάχιστον 8 χρόνια πριν διαγνωστεί με CD. (Irvine and Marshall 2000) Την στιγμή της δοκιμής της διαπερατότητας, ήταν ασυμπτωματική και με αυτόν τον τρόπο αποκλείστηκε το CD από εκτεταμένες έρευνες. Βέβαια, δεν έχουν γίνει διαθέσιμες άλλες μακροχρόνιες μελέτες τέτοιων ασθενών. Πρόσθετα στοιχεία για τον κληρονομικό ρόλο των ελαττωμάτων του εντερικού φραγμού προέρχονται από μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα.(Jostins et al. 2012) Εδώ, ο εντερικός φραγμός βρίσκεται ως μία από τις κύριες οδούς που οδηγούν την ΙΦΝΕ. Αυτό επιβεβαιώθηκε και πάλι στην πρόσφατα ολοκληρωμένη μελέτη υπερ-προγονίας, η οποία βρήκε επίσης έναν νέο τόπο συσχέτισης για την ΙΦΝΕ που εμπλέκεται στην λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού. Συνεπώς, αναφέρθηκε ότι η γενετική κατάσταση των γονιδίων NOD2 και ATG18L, τα οποία είναι δύο κύρια γονίδια ευαισθησίας της ελκώδους κολίτιδας, συσχετίστηκαν με αλλοίωση του μικροβιώματος του εντέρου. (Cohen et al. 2019) Ανωμαλίες στο μέγεθος, τον αριθμό και την κατανομή των κόκκων στα κύτταρα Paneth που περιέχουν AMPs, έχουν παρατηρηθεί στη νόσο του Crohn. Αυτές οι μορφολογικές ανωμαλίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με την νόσο του Crohn με μεταλλάξεις των γονιδίων NOD2 ή ATG16L. Τα ποντίκια που φέρουν την ίδια μετάλλαξη με τους εν λόγω ασθενείς, αναπτύσσουν παρόμοιες μορφολογικές ανωμαλίες των κυττάρων Paneth και γίνονται ευαίσθητοι σε κολίτιδα. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η δυσβίωση προκαλείται και από γενετικούς παράγοντες αντί να είναι συνέπεια κάποιας φλεγμονής.(Mehta, Ahmed, and Dryden 2017) Μεταξύ άλλων, τα εκτεταμένα δεδομένα σήμερα παρέχουν επαρκή στοιχεία για να υποστηρίξουν ότι η κατάσταση της δυσβίωσης παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΙΦΝΕ. Η δυσβίωση στην IBD θεωρείται ως μια ανισορροπία που προκύπτει στις πυκνότητες υποχρεωτικών και προαιρετικών αναερόβιων που έχουν ως αποτέλεσμα την παθογένεση των ΙΦΝΕ. (Takaishi et al. 2008) Φαίνεται ότι στις ΙΦΝΕ υπάρχει αφ΄ενός μειωμένη ποικιλομορφία στην μικροχλωρίδα του εντερικού αυλού με μείωση στελεχών του φύλου Firmicutes, όπως τα Bifidobacteria, οι γαλακτοβάκιλοι και το Faecalibacterium prausnitzii, και αφ’ ετέρου αύξηση των μικροβίων που είναι προσκολλημένα στην βλέννη.(W.

Wang et al. 2014) Κατά συνέπεια έχει αποδειχθεί ότι μειώνονται και οι συγκεντρώσεις του βουτυρικού οξέος, όπου αποτελεί σημαντική πηγή ενέργειας για τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και αυξάνει την παραγωγή της βλέννης και των AMPs, στα κόπρανα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, (Furusawa et al. 2013) εφόσον το ίδιο παράγεται από το βακτήριο F. Praunsnitzii, το οποίο βακτήριο όπως τονίστηκε προηγουμένως παρατηρείται μείωση στους συγκεκριμένους ασθενείς.(Varela et al. 2013) Αρκετές έρευνες έχουν δείξει την δυνατότητα χρήσης του μικροβιώματος του εντέρου ως βιοδείκτη των ΙΦΝΕ. Το γένος Firmicutes, για παράδειγμα αυξήθηκε σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι ανταποκρίθηκαν σε μεσαλαζίνη. Επιπλέον, το ποσοστό υποτροπής ήταν χαμηλότερο σε μετεγχειριτικούς ασθενείς με UC, που είχαν παρόμοια σύνθεση μικροβιώματος του εντέρου με υγιείς μάρτυρες, από εκείνους με δυσβίωση.(Tong et al. 2013) Εύλογα, λοιπόν ο εντερικός φραγμός στην ΙΦΝΕ να ρυθμίζεται με πολλούς τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της γενετικής προδιάθεσης, των περιβαλλοντικών παραγόντων και της ήπιας φλεγμονής που μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της νόσου.

5.6 ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ

Η κοιλιοκάκη (CeD) είναι μία αυτοάνοση διαμεσολαβούμενη εντεροπάθεια που προκαλείται από την κατάποση δημητριακών που περιέχουν γλουτένη σε γενετικά ευαίσθητα άτομα. Η κοιλιοκάκη οφείλεται σε μία ανοσολογική απόκριση σε πεπτίδια που είναι παρόντα στην γλουτένη, μία πρωτεΐνη που ανευρίσκεται στο σιτάρι και σε παρόμοιες πρωτεΐνες που υπάρχουν στην σίκαλη και στο κριθάρι.(Fasano and Catassi 2012) Στις μέρες μας εκτιμάται ότι η κοιλιοκάκη ως γενετική διαταραχή επηρεάζει περίπου το 1 – 2 % στους Ευρωπαίους ενήλικες και 0,4 – 0,95 % στις ΗΠΑ και στα παιδιά παγκοσμίως να κυμαίνεται από 0,3 – 0,9 %. (Mustalahti et al. 2010) Ο επιπολασμός είναι υψηλότερος σε συγγενείς πρώτου βαθμού (10-15%) και σε άλλες ομάδες κινδύνου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σύνδρομο Down, διαβήτη τύπου 1 ή ανεπάρκεια ανοσοσφαιρίνης Α. (Fasano and Catassi 2012)



Γράφημα 3: Παράγοντες πυροδότησης

Η τυπική διαγνωστική μέθοδος είναι η εξής:

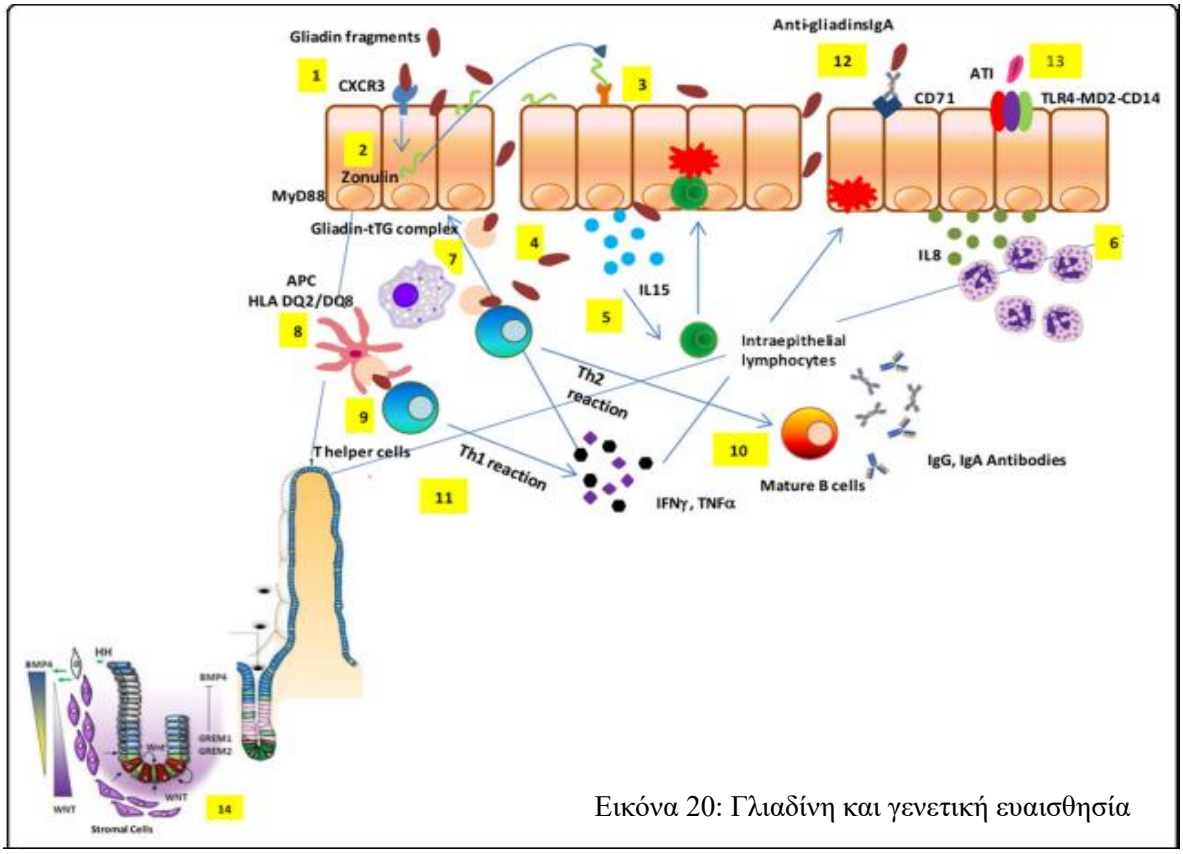
- ✶ Επιδείνωση ή βελτίωση του επιθηλίου του εντέρου του ατόμου έπειτα από κατανάλωση ή απόχη από την γλουτένη,
- ✶ Βιοψία εντέρου,
- ✶ IgA EMA, προσδιορισμός των αντισωμάτων έναντι του ενδομύου, θεωρείται η πιο ακριβής εξέταση αίματος για την κοιλιοκάκη,
- ✶ IgA AGA, προσδιορισμός αντισωμάτων αντιγλιαδίνης, ειδικά αντισώματα που παράγονται από το σώμα σε απόκριση επαφής με γλιαδίνη,
- ✶ Anti-Ttg, προσδιορισμός των αντισωμάτων έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης, χρήση της όταν υπάρχει πιθανή υποψία,
- ✶ IgA ορού, προσδιορισμός των ανεπαρκειών του ανοσοποιητικού συστήματος. (Walker, Ludvigsson, and Sanders 2017)

Οι πρωτεΐνες της γλουτένης αποτελούν το 80 – 85% των πρωτεϊνών στον πυρήνα του σίτου. Διαιρούνται σε δύο κύριες δομές ανάλογα την διαλυτότητα τους: πρώτον την διαλυτή γλιαδίνη και δεύτερον την αδιάλυτη γλουτενίνη. Όντας υπομονάδα της πρωτεΐνης της γλουτένης, η γλοιαδίνη, μέσα από εκτεταμένη έρευνα έχουν εντοπιστεί τουλάχιστον 50 τοξικοί επίτοποι. (Balakireva and Zamyatnin 2016) Οι επιδράσεις τους περιλαμβάνουν κυτταροτοξικότητα, ανοσορρυθμιστική και λειτουργική διάσπαση του φραγμού. Τα τοξικά πεπτίδια είναι ανθεκτικά στην ενδοαυλιακή πρωτεολυτική δραστηριότητα, καθώς και στην πρωτεόλυση της ψυκτροειδούς παρυφής, ενώ εισέρχονται εντός του υποβλεννογόνου είτε μέσω είτε μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων και μετατρέπονται σε πιο αντιγονικές μορφές από το ένζυμο ιστική τρανσγλουταμινάση (η οποία επάγει την ανοσολογική απόκκριση μετατρέποντας τις πλευρικές αλυσίδες της γλουταμίνης των τοξικών πεπτιδίων σε γλουταμικές και επίσης κάνοντας σταυροσυνδέσεις με πλευρικές αλύσους λυσίνης σε άλλες πρωτεΐνες συμπεριλαμβανομένου του ίδιου του ενζύμου).(Lammers et al. 2011) Σε κανονικές συνθήκες η μεταφορά του τοξικού κλάσματος της γλοιαδίνης της γλουτένης στο lamina propia είναι περιορισμένη. (Matysiak-Budnik et al. 2003)

Η ευαισθησία στα τρόφιμα και οι αναδυόμενες γλυκοτοξίνες έχουν συνδεθεί με την φλεγμονή και ορισμένα άτομα αντιδρούν στα τρόφιμα και στις διατροφικές πρωτεΐνες ως παθογόνα ή αντιγονικά, προκαλώντας φλεγμονή του φραγμού του βλεννογόνου και στρες. Το φλεγμονώδες σώμα το οποίο αποτελείται κυρίως από κυτοκίνες, ιντερλευκίνες,

προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, παράγοντες νέκρωσης όγκου και ιντερφερόνες, μπορεί να παίξει ρόλο σε αυτή την διαδικασία και η φλεγμονή να προκαλέσει αλλαγές στην έκφραση ή και τον εντοπισμό των στενών συνδέσεων. (Lochhead, Ronaldson, and Davis 2017) Οι ασθενείς με CeD είναι γνωστό ότι έχουν αυξημένη διαπερατότητα και ελαττώματα στα TJ, τα οποία θα μπορούσαν να επιτρέψουν την μεγαλύτερη αλληλεπίδραση των πεπτιδίων γλιαδίνης με το ανοσοποιητικό σύστημα. (Heyman et al. 2012)

Η γενετική ευαισθησία της κοιλιοκάκης περιλαμβάνει γονίδια HLA (Ανθρώπινο Αντιγόνο Λευκοκυττάρων) τάξης ΙΙ που κωδικοποιούν μόρια ετεροδιμερούς MCH II. Συγκεκριμένα τα HLA-DQ2 και HLA-DQ8 αποτελούνται από άλφα και βήτα αλυσίδες που κωδικοποιούνται από γονίδια HLA DQA1*05-DQB1*02 και DQA1*03-DQB1*03:02. (Hardy and Tye-Din 2016) Παρατηρείται σχεδόν στο 98% των περιστατικών, ενώ έχει αναγνωριστεί ότι αντιπροσωπεύει έως και το 40% του γενετικού φορτίου.(Lebwohl, Ludvigsson, and Green 2014) Σε αυτό το σημείο ταιριάζει απόλυτα το προτεινόμενο παράδειγμα ότι οι φλεγμονώδεις ασθένειες απαιτούν τρεις συνθήκες για την ανάπτυξη της νόσου: μία ανωμαλία του ανοσοποιητικού συστήματος, την παρουσία ενός διεγερτικού αντιγόνου και την ικανότητα του αντιγόνου να φτάσει στο ανοσοποιητικό σύστημα μέσω ενός ελαττωματικού εντερικού φραγμού.(Meddings 2008)



Εικόνα 20: Γλιαδίνη και γενετική ευαισθησία

Τα μερικώς πεπτώμενα θραύσματα γλιαδίνης αλληλεπιδρούν με τον υποδοχέα χημειοκίνης (CXXR3) στην κορυφαία πλευρά του επιθηλίου **1** επάγοντας μία μυελοειδή διαφοροποίηση πρωτογενούς απόκρισης από την εξαρτώμενη απελευθέρωση ζονουλίνης **2**. Η ζονουλίνη αλληλεπιδρά με το εντερικό επιθήλιο και προκαλεί αυξημένη εντερική διαπερατότητα **3**. Η λειτουργική απώλεια του φραγμού του εντέρου διευκολύνει την μετατόπιση του πεπτιδίου γλιαδίνης από τον αυλό στο lamina propia **4**. Τα πεπτίδια γλιαδίνης πυροδοτούν την απελευθέρωση της IL-15, του αυξητικού παράγοντα κερατινοκυττάρων και τη; IL-8 **5**, με επακόλουθη στρατολόγηση ουδετερόφιλων στο lamina propia **6**. Ταυτόχρονα, οι αναστολείς άλφα-αμυλάσης/θρυψίνης εμπλέκουν το σύμπλεγμα υποδοχέα τύπου Toll 4 – MD2- CD14 με επακόλουθη αύξηση των δεικτών ωρίμανσης και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών **7**. Μετά από έμφυτη απόπτωση των εντερικών κυττάρων που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα με επακόλουθη απελευθέρωση τρανσγλουταμινάσης ενδοκυτταρικού ιστού, τα πεπτίδια γλιαδίνης αποαμιδιώνονται μερικώς **8**. Τα ευαίσθητα άτομα που έχουν τα ετεροδιμερή HLA-DQ2 ή HLA-DQ8 τα οποία έχουν μεταγραφεί από γονίδια κατηγορίας II μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MCH) του χρωμοσώματος 6, η αποαμιδιώμενη γλιαδίνη αναγνωρίζεται από τα DQ2/8+ **9** αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και στην συνέχεια παρουσιάζονται στα Τ βοηθητικά κύτταρα **10**. Τα Τ βοηθητικά κύτταρα πυροδοτούν την ενεργοποίηση και την ωρίμανση των Β κυττάρων, παράγοντας αντισώματα IgM, IgG και IgA κατά της τρανσγλουταμινάσης των ιστών **11**. Τα Τ βοηθητικά κύτταρα παράγουν επίσης προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως INF-γ και TNF-α **12**, οι οποίες με την σειρά τους αυξάνουν περαιτέρω την διαπερατότητα του εντέρου και μαζί με τα κύτταρα Τ φονείς ξεκινούν την εντεροπάθεια. Τα κατεστραμμένα εντεροκύτταρα εκφράζουν τον μεταφορέα CD71 επίσης στην κορυφαία πλευρά τους, με αποτέλεσμα την οπισθομετακυττάρωση των εκκριτικών συμπλεγμάτων IgA-γλιαδίνης **13,** ενισχύοντας έτσι την διακίνηση της γλουτένης από τον αυλό του εντέρου στο lamina propia. Τελικά, η αλληλεπίδραση μεταξύ των CD4+ Τ κυττάρων στο lamina propia με την γλουτένη διεγείρει την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό τους, με παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως INF-γ και IL-21, μεταλλοπρωτεασών και αυξητικού παράγοντα κερατινοκυττάρων από στρωματικά κύτταρα, που επάγει την κρυπτική υπερπλασία και αμβλύνσεις λάχνης δευτερογενώς στον ενδοεπιθηλιακό θάνατο των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου που προκαλείται από τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα (IELs). Οι υπερπλαστικές κρύπτες (συνέπεια της ανισορροπίας μεταξύ της συνεχούς βλάβης των ιστών λόγω της αυτοάνοσης προσβολής του βλεννογόνου και της ανικανότητας των βλαστοκυττάρων να αντισταθμίσουν) **14** χαρακτηρίζονται από μία έκταση του διαμερίσματος

των ανώριμων προγονικών κυττάρων και από την καθοδική ρύθμιση της οδού σηματοδότησης Hedgehog. Ένας αυξημένος αριθμός στρωματικών κυττάρων που είναι γνωστό ότι αποτελούν μέρος της θέσης των εντερικών βλαστοκυττάρων και τα αυξημένα επίπεδα ανταγωνιστών της μορφογενετικής πρωτεΐνης των οστών, όπως το Gremlin-1 Gremlin-2 μπορεί περαιτέρω να συμβάλλουν στην υπερπλασία της κρύπτης που υπάρχει στην Κοιλιοκάκη. (Caio et al. 2019)

Επιπλέον, υπάρχει υπερέκφραση των υποδοχέων φυσικού φονέα (NK) CD94 και NKG2D από DC3+ IEL. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της σύνδεσης μεταξύ των επιδράσεων της IL-15 και του θανάτου των εντεροκυττάρων όπου έγκειται στην αλληλεπίδραση μεταξύ των IEL και των επιθηλιακών κυττάρων. Αυτό αποδεικνύεται εύκολα καθώς η γλιαδίνη προάγει μία ισχυρή έκφραση της πρωτεΐνης A (MICA) κατηγορίας I της σχετιζόμενης με την αλυσίδα του κύριου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) σε επιθηλιακά κύτταρα, μέσω της IL-15. Τα κύτταρα που εκφράζουν MICA μπορούν να γίνουν στόχοι των IEL που εκφράζουν τον υποδοχέα NKG2D. Συνεπώς, αποδείχθηκε ότι τα τελευταία είναι σε θέση να προκαλέσουν την λύση των επιθηλιακών κυττάρων αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη ενεργοποίηση και άλλων υποδοχέων είναι επίσης σημαντική για αυτό το αποτέλεσμα. (Hüe et al. 2004)

Οι πρώτες ενδείξεις διαταραχής της λειτουργίας του εντερικού φραγμού χρονολογούνται από την δεκαετία του 1970, όταν η εντερική διαπερατότητα σε διαφορετικά σάκχαρα αξιολογήθηκε με ανάλυση της απέκκρισης τους στα ούρα μετά την εντερική απορρόφηση. Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη με ατροφία λαχνών παρουσιάζουν αυξημένη διαπερατότητα σε δισακχαρίτες και μειωμένη διαπερατότητα σε μονοσακχαρίτες όπως αξιολογείται στις αναλογίες λακτουλόζης/μαννιτόλης, λακτουλόζης/ραμνόζης ή κυτταροβιόζης/μαννιτόλης. Επιπλέον μία πρόκληση γλουτένης αύξησε προσωρινά αυτές τις αναλογίες σε ασθενείς. Τέτοιες αναλογίες στην διαπερατότητα στα σάκχαρα σχετίζονται άμεσα με τις ιδιότητες της παρακυτταρικής οδούς, δηλαδή την λειτουργία των TJ.(Cobden et al. 1978) Συνεπώς, εύλογα παρατηρήθηκαν λιγότεροι κλώνοι TJ καθώς και μη φυσιολογικούς και ασυνεχείς στην νήστιδα παιδιών με ενεργό νόσο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. (Schulzke et al. 1998)

Το διαρρέον έντερο μπορεί να είναι μία από τις υποκείμενες αιτίες σε ασθένειες που περιλαμβάνουν ταυτόχρονα διαταραχές στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Lochhead, Ronaldson, and Davis 2017) και πολυάριθμες μελέτες δείχνουν ότι η υποξία ή και η φλεγμονή αυξάνουν την παρακυτταρική διαπερατότητα του BBB. (Bella et al. 2015)

Μπορούμε να υποστηρίξουμε αυτή την θέση μέσα από μία υπόθεση που βασίζεται στην νευροφυσιολογία, δηλαδή την ηλεκτροεγκεφαλογραφία και τα προκλητικά δυναμικά, τα οποία

μπορούν να βοηθήσουν στην αποσύνδεση μηχανισμών που εμπλέκουν το έντερο και τον εγκέφαλο στην κοιλιοκάκη από τον υπερδιεργετικό εγκέφαλο κοιλιοκάκης, ο οποίος επανέρχεται εν μέρει μετά από μακροχρόνιο περιορισμό της γλουτένης. (Kolappan et al. 2016)

Εικόνα 21: GFD

Στην παρούσα φάση, η μόνη αποτελεσματική θεραπεία που είναι διαθέσιμη για τους κοιλιοκακικούς ασθενείς είναι η αυστηρή ελεύθερης γλουτένης δίατα εφ' όρου ζωής. Το συγκεκριμένο σχήμα οδηγεί στην ύφεση των εντερικών και εξωεντερικών συμπτωμάτων και εκδηλώσεων, στην αρνητικότητα των αυτοαντισωμάτων αλλά και στην διακοπή της ανοσολογικής απόκρισης και στην επακόλουθη επούλωση της αρχιτεκτονικής των λαχνών στο φυσιολογικό.(Moreno et al. 2017)

Ωστόσο, αυτά τα κρίσιμα πλεονεκτήματα συνοδεύονται από ορισμένα μειονεκτήματα συμπεριλαμβανομένου του αρνητικού αντίκτυπου στην ποιότητα της ζωής, ψυχολογικών προβλημάτων, φόβου, ακούσιας έξαρσης με γλουτένη, πιθανές ανεπάρκειες θρεπτικών στοιχείων, μεταβολικό σύνδρομο και δυσκοιλιότητα. Παρ' όλα αυτά τα περισσότερα των οποίων είναι εφικτό να ξεπεραστούν με την σωστή καθοδήγηση του ασθενούς με την παροχή διατροφικών συστάσεων από έμπειρο διαιτολόγο και την κατάλληλη ψυχολογική υποστήριξη. (Roos, Kärner, and Hallert 2006)

ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΔΙΑΙΤΑΣ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΓΛΟΥΤΕΝΗΣ	
ΤΡΟΦΙΜΑ ΠΟΥ ΕΠΙΤΡΕΠΟΝΤΑΙ	**ΤΡΟΦΙΜΑ ΠΟΥ ΑΠΑΓΟΡΕΥΟΝΤΑΙ**
ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ & ΑΛΕΥΡΑ	
Ρύζι, ριζάλευρο, πίτουρο ρυζιού, καλαμπόκι, καλαμποκάλευρο, σόγια, αλεύρι σόγιας, πατάτα, άμυλο και αλεύρι πατάτας, αρακάς, σησάμι	Σιτάρι, κριθάρι, σίκαλη, βρόμη και άλευρα αυτών, σιμιγδάλι, κουσκούς, πίτουρο και σπέρμα σιταριού
ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ ΠΡΩΙΝΟΥ	
Όλα όσα έχουν ως βάση το ρύζι και το καλαμπόκι	Όλα όσα έχουν το σιτάρι ως βάση, μουσλι
ΨΩΜΙ – ΚΕΙΚ – ΜΠΙΣΚΟΤΑ	

Ειδικά, ελεύθερα γλουτένης ψωμιά, μπισκότα, κέικ, ζύμη για πίτσα, κουλούρια, μίγματα αλεύρων, μαρέγκα, αμυγδαλωτά, ταχίνι	Όλα τα κανονικά ψωμιά και αρτοσκευάσματα, κρουασάν, τσουρέκια, κέικ, μπισκότα, κράκερ, πάστες, πουτίγκες, πίτσες, πίττες για σουβλάκια
ΖΥΜΑΡΙΚΑ	
Από καλαμπόκι και ρύζι και ειδικά, εμπορίου	Όλα τα φρέσκα, αποξηραμένα και κονσερβοποιημένα
ΚΡΕΑΣ – ΠΟΥΛΕΡΙΚΑ	
Όλα τα φρέσκα, κονσερβοποιημένα ή συσκευασμένα που περιέχουν μόνο φυσικά υγρά, λουκάνικα και αλλαντικά που περιέχουν μόνο κρέας ή που δεν έχει χρησιμοποιηθεί η γλουτένη	Κρεατόπιτες και λουκάνικα που δεν είναι μόνο κρέας, προϊόντα που συνοδεύονται με έτοιμες σάλτσες και περιέχει υδρολυμένη φυτική πρωτεΐνη ή σταθεροποιητές πχ από σιτάρι
ΨΑΡΙΑ – ΘΑΛΑΣΣΙΝΑ	
Όλα τα φρέσκα, κατεψυγμένα και κονσερβοποιημένα που δεν προετοιμάζονται με αλεύρι ή σερβίρονται με έτοιμες σάλτσες	Κροκέτες και κομμάτια ψαριού
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ – ΑΥΓΑ	
Γάλα, γιαούρτι, αφρόγαλα, τυρί αγελαδινό, κατσικίσιο, σόγιας, φέτα, βούτυρο γάλακτος, μαργαρίνη, κρέμα γάλακτος, εβαπορέ, συμπυκνωμένο, ξινόγαλο, αυγά	Γιαούρτι με μούσλι ή άλλα δημητριακά, κρέμα τυριού, τυροκροκέτες, σκωτσέζικα αυγά
ΛΑΧΑΝΙΚΑ	
Όλων των ειδών	Κροκέτες λαχανικών ή όσα έχουν επαλειφθεί με αλεύρι
ΦΡΟΥΤΑ	

Φρέσκα και κατεψυγμένα, σπιτικές κομπόστες, χυμοί, γλυκά κουταλιού, καραμελωμένα	Γεμίσεις για γλυκά, κονσέρβες, κατεργασμένα
ΓΛΥΚΑ - ΡΟΦΗΜΑΤΑ	
Ζάχαρη, μαρμελάδα, ζελέ, μέλι, σορμπέ, σαντιγί, τσάι, καφές, κακάο, κρασί, υψηλής καθαρότητας ποτά, λικέρ, τσέρι	Όλων των ειδών οι μπύρες, ροφήματα που περιέχουν γενικότερα γλουτένη, κριθάρι, έτοιμα ροφήματα, γλυκά του εμπορίου
ΚΑΡΥΚΕΥΜΑΤΑ	
Μαύρο πιπέρι, αλάτι, μυρωδικά, μπαχαρικά, όλα τα βότανα, ξύδι από σταφύλια	Ξύδι από δημητριακά

Πίνακας 5: Βασικά σημεία GFD

(Saturni, Ferretti, and Bacchetti 2010)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^{Ο}: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΖΟΝΟΥΛΙΝΗΣ

6.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Έρευνες και κλινικές μελέτες της πρωτεΐνης ζονουλίνης και της οδού σηματοδότησης της καταδεικνύουν την κλινική αποτελεσματικότητα της ως βιοδείκτη της εντερικής διαπερατότητας. Μελέτες επιβεβαιώνουν επίσης ότι η σηματοδότηση ζονουλίνης είναι ένας ουσιαστικός μηχανισμός για την προώθηση της υγιούς ανοσοποιητικής λειτουργίας και της ανοχής στον φραγμό του γαστρεντερικού βλεννογόνου. Η απορρύθμιση της οδού σηματοδότησης της ζονουλίνης διαταράσσει την φυσιολογική λειτουργία του φραγμού του εντέρου και μεταβάλλει τις ανοσολογικές αποκρίσεις. Ως αποτέλεσμα, υψηλά επίπεδα ζονουλίνης ορού μπορεί να υποδηλώνουν την παρουσία αυξημένης εντερικής διαπερατότητας. Με την πάροδο του χρόνου τα επίμονα υψηλά επίπεδα ζονουλίνης στο αίμα μπορεί να προδιαθέσουν τα ευαίσθητα άτομα σε φλεγμονώδεις, αυτοάνοσες ακόμη και νεοπλασματικές διαταραχές, αυξάνοντας την παρακυτταρική διαπερατότητα του γαστρεντερικού βλεννογόνου. Καθώς η αυξημένη εντερική διαπερατότητα παραμένει μόνο παρουσία υψηλών επιπέδων ζονουλίνης, ο βιοδείκτης μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση θεραπευτικών παρεμβάσεων που έχουν σχεδιαστεί για την αποκατάσταση της σωστής λειτουργίας του φυσικού φραγμού του εντέρου. Η ζονουλίνη είναι ο μόνος επί του παρόντος γνωστός αναστρέψιμος ρυθμιστής της διαρροής του εντέρου. (Doctors Data 2016)

6.2 ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΖΟΝΟΥΛΙΝΗ

Η έρευνα κατά την ανάπτυξη ενός εμβολίου για την Vibrio Cholera, οδήγησε την επιστημονική κοινότητα στην ανακάλυψη των τοξινών Zonula Occludens (Zot), μιας εντεροτοξίνης που είναι ικανή να ανοίγει αναστρέψιμα ενδοκυτταρικές στενές συνδέσεις.(Fasano 2011) Μεταγενέστερη έρευνα οδήγησε στην εκτίμηση της πολυπλοκότητας των οδών σηματοδότησης που πυροδοτήθηκαν από την Zot που εμπλέκεται στην ρύθμιση της παρακυτταρικής οδού. Η ικανότητα της τελευταίας ρυθμίζεται από το μονοπάτι σηματοδότησης της ζονούλινης, τον λεμφικό ιστό που σχετίζεται με το έντερο και τα νευροενδοκρινικά δίκτυα. Η Zot προκαλεί πολυμερισμό της ακτίνης των στοχευμένων κυττάρων που οδηγεί σε αποσυναρμολόγηση συμπλεγμάτων στενής σύνδεσης μέσω ενός μηχανισμού που εξαρτάται από την πρωτεϊνική κινάση (PKC) γεγονός που αυξάνει την εντερική διαπερατότητα. Μελέτες ανοσοφθορισμού έχουν δείξει ότι η Zot είναι σε θέση να

αλληλεπιδρά με τα επιθηλιακά κύτταρα κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού με ην υψηλότερη δέσμευση στην νήστιδα και τον περιφερικό ειλεό και επίσης μειώνεται κατά μήκος του άξονα λάχνης προς κρύπτη. Αυτές οι μελέτες επιβεβαιώνουν δεδομένα για την περιφερειακή επίδραση της Zot κατά μήκος του εντέρου. Δεδομένης βέβαια της πολυπλοκότητας της ενδοκυτταρικής σηματοδότησης που ενεργοποιείται από την Zot που οδηγεί σε διαμόρφωση σφιχτού συνδέσμου, υποτέθηκε ότι η τοξίνη μπορεί να μιμείται μια ενδογενή πρωτεΐνη που είναι σε θέση να ρυθμίζει της σφιχτές συνδέσεις του επιθηλίου, τις κορυφαίες δηλαδή δομές στον αυλό του εντέρου αποτελώντας μάλιστα περιοριστικό παράγοντα για την μετανάστευση των μορίων μέσω του εντερικού φραγμού. Ο συνδυασμός πειραμάτων θαλάμου και αντισωμάτων αντι-Zot οδήγησε στην ταυτοποίηση ενός ανθρώπινου ανάλογου του Zot, που ονομάζεται Ζονουλίνη. Μελέτες ex vivo δείχνουν ότι η ενδογενής ανθρώπινη ζονουλίνη είναι ικανή να αυξήσει την διαπερατότητα τόσο στην νήστιδα όσο και στον ειλεό. (Sturgeon and Fasano 2016a)

6.2.1 ΑΠΤΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

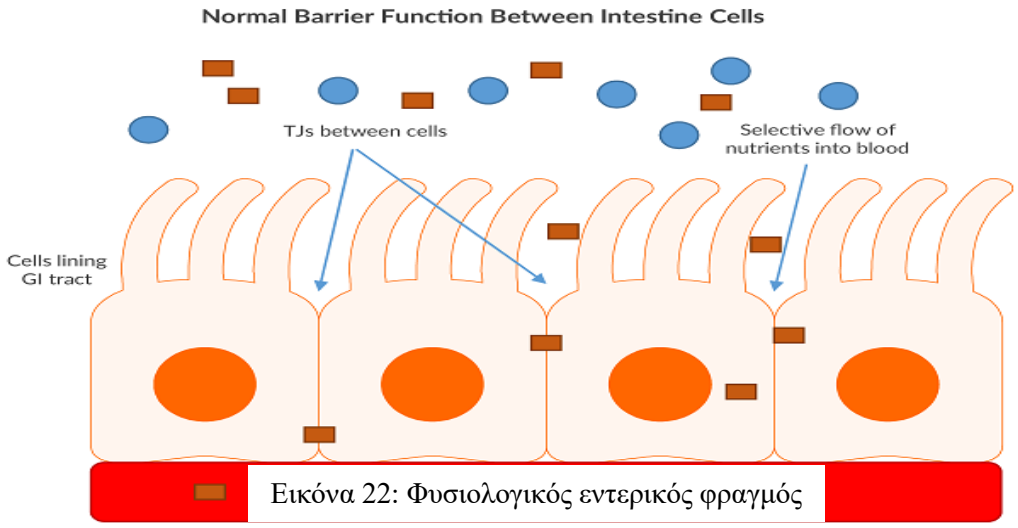
Η απτοσαφιρίνη (Hp) είναι μία αρχαία πρωτεΐνη που έχει χαρτογραφηθεί γενετικά και εμφανιστεί πριν από εκατοντάδες χρόνια σε οστώδη ψάρια. Η κύρια λειτουργία της είναι να δεσμεύει την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη προκειμένου να αποτρέψει το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την ελεύθερη ενδοαγγειακή Hb. (Wicher and Fries 2006) Στους ανθρώπους η Hp βρίσκεται σε δυο γενετικές παραλλαγές, Hp1 και Hp2. Γενετικά το Hp1 αποτελείται από 5 εξόνια και 4 εσώνια. Το Hp2 προέκυψε από μία ανομοιόμορφη διασταύρωση προκαλώντας διπλασιασμό των εξωνίων 3 και 4 του Hp1 που οδηγεί σε ένα γονίδιο με 7 εξόνια και 6 εσώνια. Η Hp μεταφράζεται ως προ-πρωτεΐνη πριν από την ενζυματική διάσπαση σε α και β αλυσίδα από πρωτεΐνη παρόμοια με το συστατικό 1 του συμπλέγματος C1RL στο κυτταρικό ενδοπλασματικό δίκτυο είτε από την εντερική τρυπτάση IV. Αυτές οι δυο αλυσίδες προκαλούν 3 διαφορετικούς γενετικούς συνδυασμούς στον άνθρωπο. Μετά την διάσπαση του προ-Hp οι αλυσίδες α και β σχηματίζουν πολυμερή που είναι ώριμα λειτουργικά μορφή της Hp. Οι αλυσίδες α και β σχηματίζουν δισουλφιδικές γέφυρες και ετεροδιμερίζονται. Το ζεύγος ετεροδιμερών α και β είναι ικανό στην συνέχεια να σχηματίσει πολυμερή με άλλα ζεύγη α και β. (Vanuytsel, Vermeire, and Cleynen 2013)

Ιστορικά η Hp χρησιμοποιήθηκε στο κλινικό περιβάλλον ως δείκτης γενικής φλεγμονής, παρόμοια με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, καθώς είναι μίας οξείας φάσης πρωτεΐνη. Η ανακάλυψη της ζονουλίνης ως προ-Hp2, από μελέτες σε ανθρώπινους ορούς από ασθενείς με

χρόνιες διαταραχές και αυξημένα επίπεδα ζονουλίνης όπως προσδιορίστηκε από μέτρηση βάση αντισωμάτων αντι-Zot διασταυρούμενης αντίδρασης πολυκλωνικής ζονουλίνης, πρόσθεσε έναν μηχανιστικό ρόλο στα αυξημένα επίπεδα Hp κατά την πορεία της φλεγμονής. Από τις 23 διαταραχές που συνδέθηκε η Hp, οι 11 αποδείχθηκαν πιο συχνές με ασθενείς με τον γονότυπο αυτό, ενώ φάνηκε ότι είναι παρούσα και σε αυτοάνοσες διαταραχές. Η ανασυνδυασμένη ζονουλίνη που παρήχθη με έκφραση του Hp2 cDNA, ανιχνεύτηκε από τα αντισώματα αντί-Zot και έδειξε την ανανεωμένη επίδραση διείσδυσης στον βλεννογόνο του εντέρου όταν δοκιμάστηκε ex vivo το λεπτό έντερο. Όταν χορηγήθηκε σε ποντίκια, σε δοκιμές σακχαρόζης και λακτουλόζης/μαννιτόλης, εμφάνισαν αυξημένη διαπερατότητα στο γαστροδωδεκαδάκτυλο και στο λεπτό έντερο. Παρ' όλα αυτά για να επιβεβαιωθεί η αύξηση αυτή της διαπερατότητας, η ανασυνδυασμένη ζονουλίνη υποβλήθηκε σε πρωτεολυτική διάσπαση. Τα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν τόσο σε ex vivo και in vivo πειράματα, όμως με αποτυχία να προκαλέσουν αλλαγές στην διαπερατότητα. Αυτά τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι η ζονουλίνη είναι προ-Hp2 και όταν διασπαστεί στην ώριμη μορφή της χάνει την επίδραση της στην παρακυτταρική οδό. (Sturgeon and Fasano 2016b)

6.3 ΟΔΟΣ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΚΑΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ

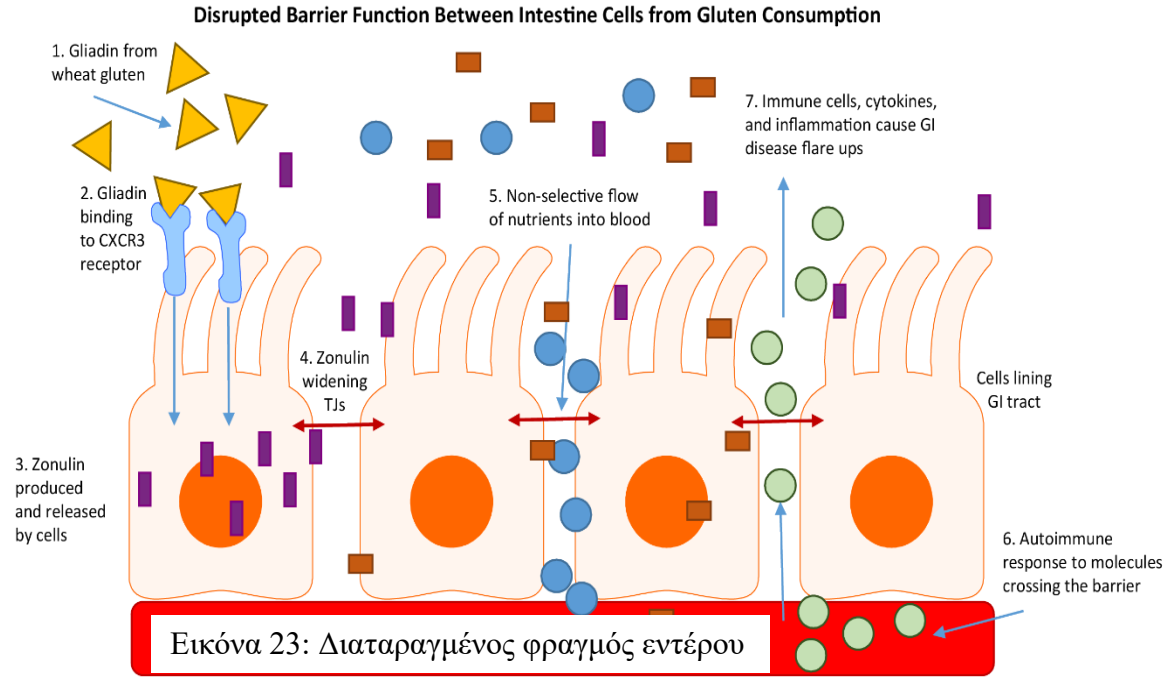
Ανάμεσα στα πολλά και πιθανά ερεθίσματα του εντερικού αυλού που μπορούν να διεγείρουν την απελευθέρωση της ζονουλίνης, η μικρή έκθεση σε μεγάλες ποσότητες βακτηρίων και γλουτένη, έχουν αναγνωριστεί ως οι δύο πιο ισχυροί πυροδοτητές. Συγκεκριμένα, έχει περιγραφεί πειραματικά η παραγωγή ειδικών μη εύπεπτων πεπτιδίων που προέρχονται από γλιαδίνη από τα πεπτικά ένζυμα του στομάχου, τα οποία είναι ικανά να δεσμεύουν τον υποδοχέα CXCR3 (Lammers et al. 2008) στην κορυφαία επιφάνεια των εντεροκυττάρων με επακόλουθη απελευθέρωση ζονουλίνης εξαρτώμενης από το MyD88(25), (βασικός προσαρμογέας – μόριο στο μονοπάτι σηματοδότησης TLR88). Ο υποδοχέας CXCR3 υπερεκφράζεται επίσης στην κορυφαία επιφάνεια βλεννογόνου ασθενών με χρόνιο νόσημα, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τα αυξημένα επίπεδα ζονουλίνης που ανιχνεύθηκαν σε



Εικόνα 22: Φυσιολογικός εντερικός φραγμός

εντερικό μόσχευμα που ελήφθη από νοσούντες ασθενείς όταν εκτέθηκαν σε γλιαδίνη.(Thomas et al. 2006) Η τελευταία προάγει επίσης την αύξηση του ενεργοποιημένου με πρωτεάση υποδοχέα 2 (PAR2), τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF) (έχει περιγραφεί ότι μπορεί να ρυθμίσει τον κυτταροσκελετό της ακτίνης) καθώς τον συζευγμένο με πρωτεΐνη G υποδοχέα PAR2, ο οποίος μετενεργοποιεί τον EGFR. Αυτός ο καταρράκτης σήματος προάγει την μείωση της διεπιθηλιακής ηλεκτρικής αντίστασης, επομένως την αποσυναρμολόγηση των στενών συνδέσεων του λεπτού εντέρου.(Van Der Merwe, Hollenberg, and MacNaughton 2008)

Η απώλεια των σφιχτών συνδέσεων επιτρέπει στην γλιαδίνη και άλλα αντιγόνα, καθώς μεταξύ άλλων βρίσκονται και μακρομοριακές πρωτείνες, τοξίνες και μικροοργανισμοί, να εισέλθουν



Εικόνα 23: Διαταραγμένος φραγμός εντέρου

στο lamina propia του λεπτού εντέρου όπου παρουσιάζονται στα εντερικά ανοσοκύτταρα,

προκαλώντας μία μετατόπιση στην λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, δηλαδή τόσο στην ανοχή όσο και στην απόκριση, πυροδοτώντας φλεγμονώδεις αποκρίσεις των Τ-κυττάρων. Συνάμα, αλλά δευτερευόντως η γλιαδίνη είναι επίσης ικανή να προκαλέσει απελευθέρωση ζονουλίνης και προφλεγμονωδών κυτοκίνων από μακροφάγα παρόμοια με την απόκριση που παρατηρείται μετά από βακτηριακή έκθεση. (Fasano 2011)

Η στροφή σε προφλεγμονώδη σηματοδότηση έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη περιφερειακή ανοσοαπόκριση στη γλιαδίνη. Τα δενδριτικά κύτταρα φορτωμένα με αντιγόνο γλιαδίνης μπορούν να μεταναστεύσουν από το λεπτό έντερο στους μεσεντέριους και παγκρεατικούς λεμφαδένες, προάγοντας φλεγμονώδεις αποκρίσεις.(Drago et al. 2006) Αν και τα κύλικα κύτταρα επάγουν την έκκριση βλέννας όπου φυσιολογικά θα εμποδιστεί η άμεση προσκόλληση γαστρεντερικών βακτηρίων στο επιθήλιο, εξαιτίας όμως των προηγούμενων η διαταραχή της στιβάδας θα συμβάλλει στην αυξημένη βακτηριακή προσκόλληση κατά την οποία διεγείρεται περαιτέρω η απελευθέρωση της ζονουλίνης και η εντερική διαπερατότητα.(McNeil, Capaldo, and Macara 2006)

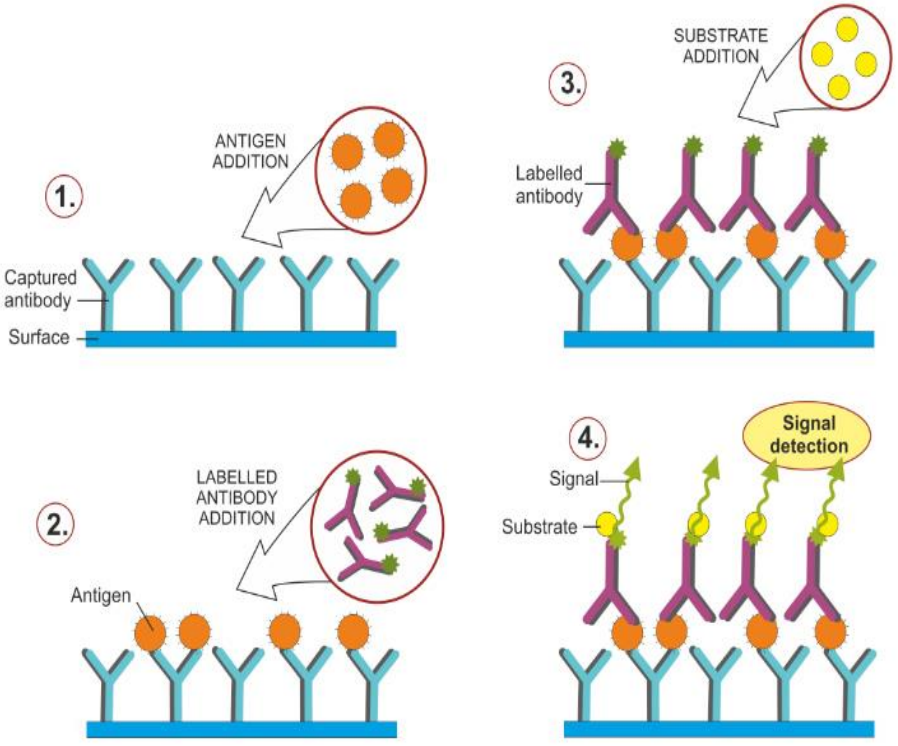
Μολονότι, αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ενεργοποίηση της οδού της ζονουλίνης μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν αμυντικό μηχανισμό που στην ουσία ξεκαθαρίζει τους μικροοργανισμούς, συμβάλλοντας στην έμφυτη ανοσοαπόκριση του ξενιστή έναντι αλλαγών στο οικοσύστημα μικροβιώματος, ειδικά βακτηριακό αποικισμό του λεπτού εντέρου ή αλλαγές στην σύσταση του ή και τα δυο, τελικά αυτά τα ευρήματα ευθυγραμμίζονται με τα αυξανόμενα στοιχεία σχετικά με τον ρόλο των αλλαγών στην σύνθεση και λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου στην πρόκληση αλλαγών στην διαπερατότητα, με επακόλουθη διακίνηση αντιγόνων και διάρρηξη ανοχής που οδηγεί στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων σε γενετικά ευαίσθητα άτομα. (Fasano 2012)

6.4 ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ

Πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει την πρωτεΐνη ζονουλίνη ως δείκτη για την εντερική διαπερατότητα. Η μέτρηση της στον ορό αποτελεί έναν πολύ σημαντικό δείκτη για την εκτίμηση του διαρρέοντος εντέρου. Αυξημένα επίπεδα ζονουλίνης στον ορό ή καλύτερα των πρωτεϊνών της οικογένειας της ζονουλίνης (ZFP) σχετίζονται με παθολογικά αποτελέσματα της εξέτασης του διαπερατού εντέρου με την χρήση της Λακτουλόζης/ Μαννιτόλη, (η μέτρηση της ζονουλίνης μπορεί να θεωρηθεί ως κλινικά ισοδύναμη) το πιο γνωστικό και τεκμηριωμένο

τρόπο ελέγχου της εντερικής διαπερατότητας. Η μέτρηση της ζονουλίνης πραγματοποιείται και σε δείγμα κοπράνων. Βέβαια δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί πλήρως η συσχέτιση των επιπέδων της στα κόπρανα με τα αποτελέσματα της Λακτουλόζης/Μαννιτόλης, αλλά παρ' όλα αυτά φαίνεται να υπάρχει καλή συσχέτιση με το μεταβολικό σύνδρομο, την παχυσαρκία ενώ βρίσκονται αυξημένα και στους καπνιστές.(Sapone et al. 2006)

Η ενζυμική ανοσοδοκιμασία (EIA) και η ενζυμική ανασοπροσροφητική δοκιμασία (ELISA) χρησιμοποιούνται ευρέως ως διαγνωστικά εργαλεία στην ιατρική και ως αναλυτικά εργαλεία στην βιοιατρική έρευνα για την ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση συγκεκριμένων αντιγόνων ή αντισωμάτων σε ένα δεδομένο δείγμα. Αυτές οι δυο δοκιμασίες μοιράζονται παρόμοιες βασικές αρχές και προέρχονται από την ραδιοανοσοδοκιμάσια. Μέσω αυτής έγινε εφικτό η μέτρηση βιολογικών μορίων που υπάρχουν σε πολύ μικρές ποσότητες, ανοίγοντας έτσι τον δρόμο για την ανάλυση και ανίχνευση αμέτρητων άλλων μορίων, ορμονών, πεπτιδίων και πρωτεϊνών, αντικαθιστώντας το ραδιοισότοπο. Χρησιμοποιεί την βασική έννοια της ανοσολογίας ενός αντιγόνου που συνδέεται με το ειδικό του αντίσωμα, το οποίο επιτρέπει την ανίχνευση πολύ μικρών ποσοτήτων σε ένα υγρό δείγμα. Οι μέθοδοι αυτοί κάνουν χρήση σημασμένων με ένζυμα αντιγόνα και αντισώματα για την ανίχνευση των βιολογικών μορίων, με τα πιο γνωστά την αλκαλική φωσφατάση και την οξειδάση της γλυκόζης. Το αντιγόνο σε υγρή φάση ακινητοποιείται, συνήθως σε πλάκες μικροτιτλοδότησης. Το αντιγόνο αφήνεται να συνδεθεί με ένα συγκεκριμένο αντίσωμα, το οποίο στην συνέχεια ανιχνεύεται από ένα δευτερεύον συζευγμένο με ένζυμο αντίσωμα. Ένα χρωμογόνο υπόστρωμα για το ένζυμο αποδίδει μια ορατή αλλαγή χρώματος ή φθορισμό, υποδηλώνοντας την παρουσία αντιγόνου. Η βασική αρχή



Εικόνα 24: Ενζυμική δοκιμασία

της δοκιμασίας έγκειται στην ανίχνευση συμπλόκου ζονουλίνης με ειδικά αντισώματα το οποίο είναι τύπου αντίσωμα – ζονουλίνη – αντίσωμα.(Gan and Patel 2013)

6.5 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Η ζονουλίνη έχει εμπλακεί σε πολλές χρόνιες και άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. Ανεξάρτητα από το εξεταζόμενο νόσημα, τα βήματα που οδηγούν στην διακοπή της ανοχής είναι παρόμοια. Υπό φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει αυστηρός έλεγχος της διακίνησης αντιγόνων του βλεννογόνου που σε συνδυασμό με συγκεκριμένα ανοσοκύτταρα και μεσολαβητές χημειοκίνης και κυτοκίνης οδηγεί σε ανοχή του βλεννογόνου. Η ακατάλληλη παραγωγή αυξημένης ποσότητας ζονουλίνης προκαλεί λειτουργική απώλεια της ακεραιότητας του φραγμού με επακόλουθη ανεξέλεγκτη διακίνηση αντιγόνων που προκαλεί μία έμφυτη ανοσολογική απόκριση από το υποβλεννογόνιο ανοσοποιητικό σύστημα. Εάν αυτή η διαδικασία συνεχιστεί, δημιουργείται μία προσαρμοστική ανοσολογική απόκριση προκαλώντας παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, που προκαλούν περαιτέρω άνοιγμα της παρακυτταρικής οδού στην δίοδο των αντιγόνων, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο. Τελικά αυτές οι διεργασίες οδηγούν σε διάρρηξη της ανοχής με επακόλουθη έναρξη των αυτοάνοσων νοσημάτων, η φύση των οποίων επηρεάζεται από συγκεκριμένο γενετικό υπόβαθρο του ξενιστή που υπαγορεύει πιο όργανο ή ιστός θα στοχευτεί από την φλεγμονώδη διαδικασία.(Sturgeon and Fasano 2016a)

6.6 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1

Η αυτοάνοση αιτία της καταστροφής των β κυττάρων του παγκρέατος δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Ωστόσο το 40% των Καυκάσιων ασθενών με T1D φέρουν γενετική προδιάθεση η οποία σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες οδηγεί στην εκδήλωση της νόσου. Η έκθεση σε γλιαδίνη έχει συνδεθεί με την έκφραση της σε T1D σε μελέτες ανθρώπων και ζώων. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι τα γαστρεντερικά συμπτώματα σε ασθενείς με T1D σχετίζονται με αυξημένη εντερική διαπερατότητα και επίπεδα ζονουλίνης που εμφανίζονται πριν την έναρξη των επιπλοκών του γαστρεντερικού σωλήνα. Ταυτόχρονα, άλλες μελέτες σε ανθρώπους υποδεικνύουν ότι τα μη διαβητικά μέλη της οικογένειας, >25% του πρώτου βαθμού

συγγενείς (με παρόμοια κληρονομικότητα) έχουν συνήθως αυξημένη ζονουλίνη και διαπερατότητα εντέρου. (Doctors Data 2016)

- ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η μεταφορά αυτοαντιδρατικών Τ κυττάρων από ποντίκια με πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα αύξησε την διήθηση των προφλεγμονωδών κυττάρων Th1/Th17 και μείωσε τον αριθμό των Τ ρυθμιστικών κυττάρων στο βλεννογόνο του εντέρου, στις πλάκες Peyer και τους μεσεντερικούς λεμφαδένες. Η αλλαγμένη σηματοδότηση των Τ κυττάρων αύξησε την έκφραση της ζονουλίνης και την εντερική διαπερατότητα, γεγονός που άλλαξε την εντερική μορφολογία. Οι εντερικές αλλαγές παρατηρήθηκαν σε 7 ημέρες (πριν από την έναρξη των νευρολογικών συμπτωμάτων) και στις 14 ημέρες (στο στάδιο της παράλυσης) μετά την ανοσοποίηση των Τ κυττάρων. (Doctors Data 2016) Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς με προοδευτική ΠΣ εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα ζονουλίνης στον ορό σε σχέση με εκείνους με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα ΠΣ που βρίσκονταν σε ύφεση και εμφάνιζαν επίπεδα ζονουλίνης στον ορό παρόμοια με την ομάδα ελέγχου.(Fasano 2011) Γενικότερα όμως έχει τονιστεί η προ κλινική αύξηση της ζονουλίνης, σημειώνοντας έτσι τον ρόλο της στην ανάπτυξη της νόσου. Μία πιο πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της ζονουλίνης ήταν υψηλότερες σε ασθενείς που εμφάνιζαν μειωμένο αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όπως φαίνεται από την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Οι βασικές συγκεντρώσεις ζονουλίνης συσχετίστηκαν με την εξέλιξη της νόσου για 1 έτος στην προοδευτική ΠΣ και αντικατοπτρίζουν στενά την διάσπαση του BBB στην υποτροπιάζουσα ΠΣ. Με βάση αυτά τα ευρήματα πιθανόν η ζονουλίνη να είναι υπεύθυνη για τον κατακερματισμό του εντερικού φραγμού όσο και του BBB στη δυσβίωση, εξηγώντας έτσι πως ο άξονας εντέρου – εγκεφάλου ρυθμίζει την νευροφλεγμονή στην ΠΣ.(Nouri et al. 2014)

- ΑΓΚΥΛΩΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ

Σε θεωρητικό επίπεδο η ζονουλίνη δύναται να αλλάξει τις ενδοθηλιακές ΤJ ενώ η επιθηλιακή της απελευθέρωση να ρυθμίζεται από απομονωμένα βακτήρια ειλεού. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία ότι τα βακτηριακά προϊόντα και η ζονουλίνη επηρεάζουν τα μονοκύτταρα. Ορμώμενοι με τα προηγούμενα γίνεται κατανοητό ότι η βακτηριακή ειλείτιδα και τα κατεστραμμένα βακτήρια στον βλεννογόνο σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα ζονούλινης στο αίμα. Σε in vitro μελέτη, κατά την οποία ελήφθησαν βιοψίες ειλεού από 50 ασθενείς με ΑΣ και 20 υγιή άτομα έγινε προσπάθεια προσδιορισμού της ζονουλίνης ορού. Κατά την διάρκεια της αξιολόγησης υπήρξε σημαντική ανοδική ρύθμιση του m RNA της ζονουλίνης

στα δείγματα ειλεού των ασθενών με ΑΣ, ειδικά σε αυτούς με χρόνια φλεγμονή του εντέρου, αντιστρόφως συσχετιζόμενη με τα επίπεδα έκφρασης της κλαυδίνης. Δεδομένου όμως ότι δεν μπορούσε να γίνει τελείως διάκριση μεταξύ της προ Hp2 και Hp2, η υπερέκφραση της ζονουλίνης επιβεβαιώθηκε με ανοσοιστοχημεία σε κατεψυγμένα δείγματα ειλεού που ελήφθησαν από ασθενείς με ΑΣ με χρήση ειδικού αντισώματος αντι-ζονουλίνης. Η ανάλυση της κατανομής της ζονουλίνης στους ιστούς έδειξε την έκφραση της μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων και των διεισδυτικών μονοπύρηνων κυττάρων. Μετέπειτα, αξιολογήθηκε ο ρόλος των απομονωμένων βακτηρίων του ειλεού από ασθενείς με ΑΣ στην ρύθμιση της έκφρασης της ζονουλίνης και όπως φάνηκε προκλήθηκε σημαντική αύξηση της. Συμπερασματικά από αυτή την μελέτη, παρήχθησαν οι πρώτες ενδείξεις ότι τα προσκολλημένα βακτήρια στο φλεγμονώδες έντερο ασθενών μέσω της απελευθέρωσης της ζονουλίνης οδηγεί σε διαρροή του εντέρου προκαλώντας συστηματικές ανοσολογικές αλλοιώσεις.(Ciccia et al. 2017)

- ✶ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Με την απορρύθμιση του φραγμού του βλεννογόνου να οδηγεί στην αυξημένη διέλευση αντιγόνων και άλλων μακρομορίων από το εξωτερικό περιβάλλον στον ξενιστή, έτσι και οι μη φυσιολογικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις λόγω πολύπλοκων ανώμαλων χημικών και κυτταρικών ανοσοαπορίσεων χαρακτηρίζουν την παρουσία του ΣΕΛ. Κατά αυτήν την σειρά η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων είναι σχεδόν καθολική στους ασθενείς, ενώ αντιπυρηνικά αντισώματα ειδικά κατά του δίκλωνου DNA είναι ένα χαρακτηριστικό κριτήριο ταξινόμησης για τον ΣΕΛ. Τα αυτοαντισώματα συμβάλλουν επίσης στην σύνθεση πολλαπλών ανοσοσυμπλεγμάτων και ασκούν άμεσες κυτταροτοξικές επιδράσεις. Με την διαρροή του εντέρου να έχει εδραιωθεί, η απορρύθμιση της οδού της ζονουλίνης, λόγω αυξημένης εντερικής διαπερατότητας έχει συσχετιστεί με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα. Συγκεκριμένα, ωστόσο χρήζει περαιτέρω διερεύνησης ο ρόλος της ζονουλίνης στον ΣΕΛ.(Islam et al. 2020)

- ✶ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΕΝΤΕΡΟΥ

Η αυξημένη εντερική διαπερατότητα έχει αποδειχθεί ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση των IBD. Σε μία μελέτη χρησιμοποιώντας το μοντέλο ποντικιού κολίτιδας IL-10, έδειξαν αυξημένη διαπερατότητα που προηγήθηκε της εμφάνισης της έκδηλης κολίτιδας που μπορεί να βελτιωθεί με από του στόματος θεραπεία αναστολέα ζονουλίνης. Στους ανθρώπους, η ζονουλίνη ορού και κοπράνων βρέθηκε να είναι αυξημένη σε ασθενείς με ενεργό νόσο του Crohn αλλά όχι και με ελκώδη κολίτιδα. Σε μία πιο πρόσφατη έρευνα, η συγκέντρωση της

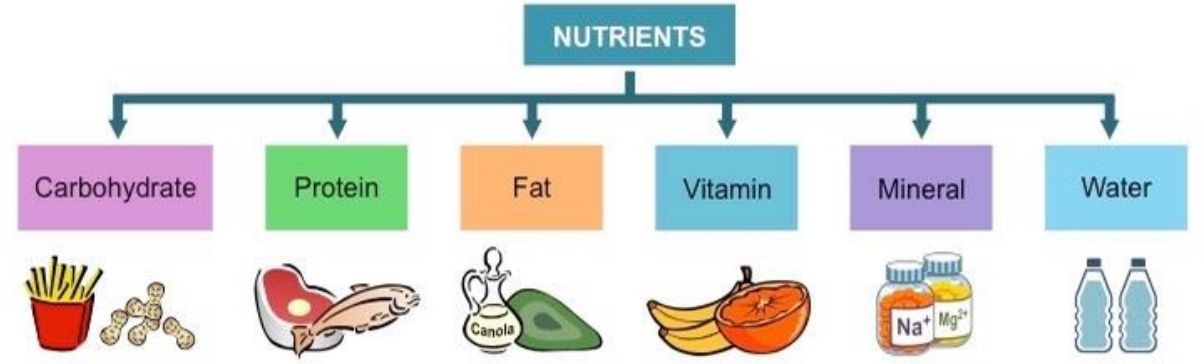
ζονουλίνης στον ορό βρέθηκε να είναι υψηλότερη και στις δυο ασθένειες και παρατηρήθηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της ζονουλίνης στον ορό και της διάρκειας της νόσου. (Arrieta et al. 2009) Όσο αφορά τα παιδιά με ΙΦΝΕ, τα αυξημένα επίπεδα ζονουλίνης συσχετίστηκαν με την παρουσία ατοπικών συμπτωμάτων. Αυτά τα πειράματα υποδηλώνουν έναν κρίσιμο ρόλο για την αυξημένη διαπερατότητα του λεπτού εντέρου στην πρόκληση ανώμαλης διακίνησης αντιγόνων με επακόλουθη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού κυττάρου του εντέρου που μεταναστεύει στο παχύ έντερο προκαλώντας πιο σοβαρή κολίτιδα.(Doctors Data 2016)

- ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ

Η κοιλιοκάκη έχει χρησιμοποιηθεί ως μοντέλο διαταραχής για την μελέτη της επίδρασης της ζονουλίνης καθώς η εμπλοκή της στην ανάπτυξη και την παθογένεση της νόσου έχει τεκμηριωθεί επιστημονικά. Σε άτομα με γενετική προδιάθεση και έκθεση στην γλουτένη, τα αυξημένα επίπεδα ζονουλίνης (τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε άτομα με Ced, η ποσότητα και η διάρκεια της παραγόμενης ζονουλίνης είναι υψηλότερη στην τελευταία ομάδα), ανοίγουν τους σφιχτούς συνδέσμους και εμφανίζεται εντερική βλάβη. Η παραβίαση του εντερικού φραγμού προάγει την προφλεγμονώδη σηματοδότηση των Τ κυττάρων. Τα επίπεδα της ζονουλίνης αυξάνονται κατά την οξεία φάση της νόσου και μειώνονται μετά την αφαίρεση της γλουτένης από την διατροφή και την επούλωση. Σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, η ζονουλίνη ορού έχει συσχετιστεί με την δοκιμή διαπερατότητας λακτουλόζης/μαννιτόλης.(Doctors Data 2016) Η απελευθέρωση της ζονουλίνης και η επακόλουθη αύξηση της εντερικής διαπερατότητας μπορεί να μπλοκαριστεί χρησιμοποιώντας τον αναστολές της ζονουλίνης AT1001. Πλέον, έχει μετενομαστεί σε Οξική Λαραζοτίδη, ένα συνθετικό πεπτίδιο 8 αμινοξέων που ανταγωνίζεται την οδό σηματοδότησης της ζονουλίνης. Είναι ικανή επίσης να καταστείλλει την έμφυτη ανοσοαπόκριση μετά από πρόκληση γλιαδίνης σε ποντικούς. Αν και δείχνει καλή ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της φλεγμονής, βρίσκεται τώρα σε κλινική δοκιμή φάσης ΙΙΙ.(Drago et al. 2006)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7ο: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΥΞΗ

Η πολυπλοκότητα της αλληλεπίδρασης μεταξύ της διατροφής και της ανοσολογίας είναι τεράστια. Η συνολική κατάσταση θρέψης ενός ατόμου, η κατάσταση της τροφής και το πρότυπο πρόσληψης της τροφής επηρεάζουν την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτή η επίδραση μπορεί να συμβεί σε επίπεδο φραγμών, στο μικροβίωμα, στο έμφυτο και επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα. Παράλληλα το ανοσοποιητικό σύστημα επηρεάζει τον μεταβολισμό και τις ανάγκες της διατροφής και επηρεάζει την φυσιολογική απόκριση στα τρόφιμα. Αυτή η σύνθετη σχέση μεταξύ της διατροφής και του ανοσοποιητικού αποτελεί την βάση της λογικής πίσω από το διαρρέον έντερο και τα επακόλουθα του. (Venter et al. 2020)



Εικόνα 25: Διατροφικά συστατικά

7.1 ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ

7.1.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α

Ο διαιτητικός περιορισμός της βιταμίνης Α για 4 εβδομάδες σε αρουραίους βλάπτει την αρχιτεκτονική και τον φραγμό των TJ στο λεπτό έντερο, όπως αποδεικνύεται από την βλάβη των λαχνών και τα μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών όπως είναι η Zot, η οκλουδίνη και η κλαουδίνη-1.(Xiao et al. 2019) Αυτές οι ανωμαλίες αντιστρέφονται με συμπλήρωμα βιταμίνης Α για 15 ημέρες. Η συμπλήρωση του all-trans ρετινοικού οξέος, ενός ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης Α ρυθμίζει τα επίπεδα της ZO-1 και ZO-2 στα ανθρώπινα εντερικά όργανα και στα κύτταρα Caco-2 αντίστοιχα.(Callaghan et al. 2020) Επιπλέον, η βιταμίνη Α προστατεύει τις στενές συνδέσεις του εντερικού φραγμού. Σε ένα μοντέλο νεκρωτικής εντεροκολλίτιδας ποντικιού, η χορήγηση της βιταμίνης Α μείωσε την φλεγμονή, προστατεύοντας με αυτόν τον τρόπο τον εντερικό φραγμό. Συγκεκριμένα, η πρόσληψη της αυξάνει την έκφραση της ZO-1,

της οκλουδίνης και της κλαουδίνης-1 σε ένα μοντέλο ποντικιού νεκρωτικής εντεροκολλίτιδας. Ομοίως, η βιταμίνη A μειώνει τα επίπεδα πρωτεϊνών των TJ που προκαλούνται από LPS και την τοξίνη A clostridium difficile στα κύτταρα Caco-2.(Xiao et al. 2019) Η προστατευτική δράση της βιταμίνης A έναντι της τοξικότητας του LPS παρατηρείται επίσης σε κύτταρα IPEG-J2 χοίρου. (C. He et al. 2019)

7.1.2 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Η βιταμίνη D παίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στην διατήρηση και την προστασία του εντερικού φραγμού. Η χορήγηση της μειώνει την εξασθένηση των TJ του φραγμού σε μοντέλα ποντικών κολίτιδας, κοιλιοκάκης, κίρρωσης και σοβαρού εγκαύματος. (P. F. Wang et al. 2019) Ο διατροφικός περιορισμός της βιταμίνης επιδεινώνει το ελάττωμα του φραγμού στο ποντίκι με κολίτιδα από Citrobacter rodentium. Σε φλεγμονώδεις ιστούς ατόμων με ελκώδη κολίτιδα, παρατηρείται ανοδική ρύθμιση των επιπέδων κλαουδίνη -1 και -2 και μείωση των επιπέδων κλαουδίνης -4 και -7, ενώ η θεραπεία ιστών με βιταμίνη D διορθώνει αυτές τις ανωμαλίες.(Stio et al. 2016) Η βιταμίνη D ασκεί συχνά βιολογικές λειτουργίες δρώντας μέσω ενός υποδοχέα βιταμίνης D (VDR), ο οποίος ανήκει στην υπεροικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων στεροειδών – θυρεοειδικών ορμονών. Το VDR εκφράζεται στα περισσότερα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του εντερικού επιθηλίου και ρυθμίζει μεταγραφικά την έκφραση των γονιδίων. Αν και κανένα προφανές ελάττωμα στο φραγμό των TJ, εκτός από την μείωση των επιπέδων κλαουδίνη -2 στο ποντίκι vdr KO. Στο μοντέλο με κολίτιδα, η εντερική διαπερατότητα και η μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης των TJ στο κόλον του ποντικιού είναι εμφανείς στο πρώιμο στάδιο σε σχέση με εκείνα του άγριου ποντικιού. (Kühne et al. 2016) Επιπλέον, στα εντερικά κύτταρα, η θεραπεία με βιταμίνη D αυξάνει τα επίπεδα ZO-1, κλαουδίνη -1 και -2, ενώ το KO Vdr ποντίκι θέτει σε κίνδυνο την αύξηση των επιπέδων ZO-1. Τέλος, η βιταμίνη D μειώνει την έκφραση MLCK και την διαπερατότητα που προκαλείται από τον TNF-a με τρόπο που εξαρτάται από το VDR. (Du et al. 2015)

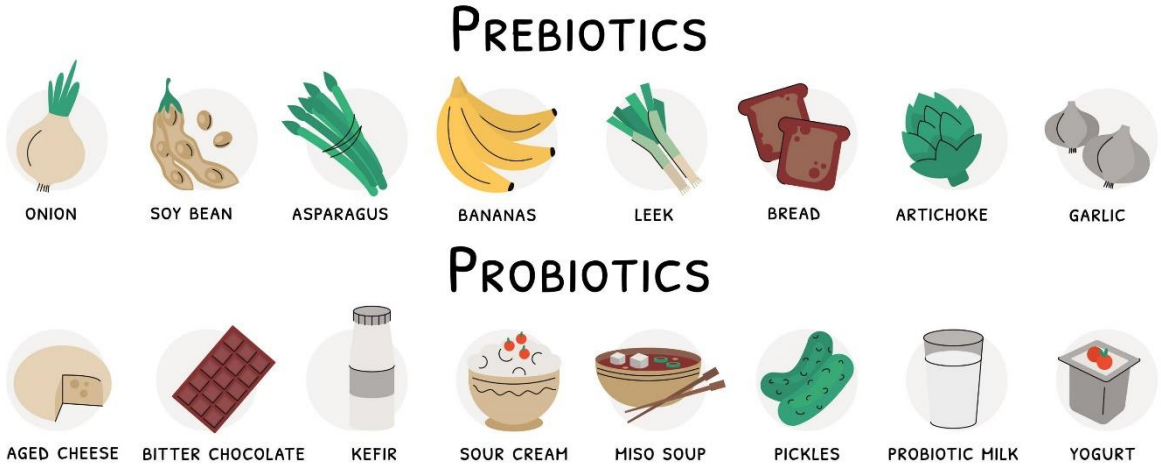
7.1.3 ΒΙΤΑΜΙΝΗ C

Το ασκορβικό οξύ σε συνδυασμό με την ασπιρίνη έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της οξειδωτικής γαστρεντερικής βλάβης που προκαλείται από την ασπιρίνη. Στόχος ήταν να προσδιοριστεί εάν το ασκορβικό οξύ μειώνει ή αποτρέπει τις επαγόμενες από την ασπιρίνη αλλαγές στην εντερική διαπερατότητα σε περίοδο 6 ωρών χρησιμοποιώντας σακχαριδικούς

ανιχνευτές μαννιτόλης και λακτουλόζης. Τα αποτελέσματα της χορήγησης 600 mg ασπιρίνης μόνο, 500 mg ασκορβικού οξέος μόνο και της ταυτόχρονης δόσης και των δυο παραγόντων συγκρίθηκαν σε μία διασταυρούμενη μελέτη σε 28 υγιείς εθελόντριες. Αυτά τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν επίσης με αυτά ενός εικονικού φαρμάκου. Η ικανότητα του ασκορβικού οξέος να μετριάσει τις επιδράσεις της ασπιρίνης όταν χορηγήθηκε είτε μισή ώρα πριν είτε μετά την δόση με ασπιρίνη αξιολογήθηκε επίσης σε 19 υγιής εθελόντριες. Η απέκκριση της λακτουλόζης κατά την περίοδο των 6 ωρών αυξήθηκε μετά την κατανάλωση είτε ασπιρίνης είτε ασκορβικού οξέος σε σύγκριση με εκείνη μετά την κατανάλωση εικονικού φαρμάκου. Η δόση με ασκορβικό οξύ μόνο αύξησε την απέκκριση της λακτουλόζης περισσότερο από ότι η ασπιρίνη μόνη της. Η ταυτόχρονη δοσολογία και με τους δυο παράγοντες αύξησε την απέκκριση της λακτουλόζης με προσθετικό τρόπο. Ο χρονισμός της δοσολογίας με ασκορβικό οξύ σε σχέση με εκείνον με την ασπιρίνη δεν είχε σημαντική επίδραση στην απέκκριση των δυο σακχάρων. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το ασκορβικό οξύ δεν εμποδίζει την επαγόμενη από την ασπιρίνη αύξηση της διαπερατότητας του εντέρου μάλλον ότι και οι δυο παράγοντες την αυξάνουν σε παρόμοιο βαθμό. Η αθροιστική επίδραση στην ταυτόχρονη δοσολογία και με τους δυο παράγοντες στην αύξηση της απορρόφησης της λακτουλόζης υποδηλώνει ότι το καθένα επηρεάζει την παρακυτταρική διαπερατότητα από διαφορετικές οδούς. (Sequeira et al. 2015)

7.2 ΠΡΕ & ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ

7.2.1 ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ



Εικόνα 26: Πρεβιοτικά vs Προβιοτικά

Τα πρεβιοτικά είναι μη εύπεπτα από τον ξενιστή συστατικά τροφίμων που έχουν ευεργετική επίδραση μέσω του εκλεκτικού μεταβολισμού τους στην εντερική οδό. Οι προσβάσιμοι στη μικροχλωρίδα υδατάνθρακες (MAC) είναι υδατάνθρακες που είναι ανθεκτικοί στην πέψη από τον μεταβολισμό του ξενιστή και διατίθενται για την μικροχλωρίδα του εντέρου ως πρεβιοτικά για τον μεταβολισμό των SCFAs. Μελέτη απέδειξε ότι μία δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε MAC οδηγεί σε αύξηση των Bacteroides thetaiotaomicrondergrading γλυκανών εντερικής βλέννας. Πράγματι, αυτά τα βακτήρια έχουν την ικανότητα να χρησιμοποιούν γλυκάνες βλέννας ξενιστή όταν τα διαιτητικά MAC είναι σπάνια, που οδηγεί στην αραίωση του εντερικού φραγμού. (Sonnenburg et al. 2016) Επιπρόσθεταα, τα πρεβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί σε ζωικά μοντέλα ασθενειών για να αξιολογηθεί εάν η υποκείμενη νόσος μεταβάλλεται σε συνδυασμό με αλλαγές στην εντερική διαπερατότητα. Για παράδειγμα, οι επιδράσεις των ξυλο-ολιγοσακχαριτών (ΧΟΣ) στην φλεγμονή των νησιδίων του παγκρέατος και των σιελογόνων αδένων διερευνήθηκαν σε μη παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια (NOD). Τα ΧΟΣ μείωσαν του δείκτες εντερικής διαπερατότητας στο λεπτό και παχύ έντερο και του τοπικούς και συστηματικούς δείκτες φλεγμονής.

Μία άλλη έρευνα σχετικά με τα ΧΟΣ σε αρουραίους έδειξε αλλαγές στην μικροχλωρίδα, αλλά όχι στην εντερική διαπερατότητα. Οι ολιγοσακχαρίτες του βόειου γάλακτος μείωσαν την αύξηση της εντερικής διαπερατότητας σε ποντίκια λόγω της δυτικής διατροφής που ακολουθούσαν, όπως μετρήθηκε με δείκτες δια και παρακυτταρικής ροής σε μελέτες βλεννογόνου in vitro. Τέλος, το πρεβιοτικό GOS που προστέθηκε στην εντερική διατροφή σε αρουραίους με οξεία παγκρεατίτιδα μείωσε την βακτηριακή μετατόπιση και την απόπτωση του επιθηλίου και ως εκ τούτου βελτίωσε την διαταραγμένη εντερική διαπερατότητα. Η βελτιωμένη ανάπτυξη πιθανόν να οφείλεται στον μεταβολίτη, βουτυρικό. Αντίστοιχα σε ανθρώπους, μείωσε την απέκκριση μετά την ασπιρίνη της αναλογίας λακτουλόζης/σουκραλόζης, ενώ μόνο οριακές επιδράσεις σημειώθηκαν στην εντερική διαπερατότητα παιδιών με ΣΔ τύπου 1. Η συμπλήρωση με πρεβιοτικά είναι πολλά υποσχόμενη μέθοδος αλλαγής της όψης του γαστρεντερικού φραγμού.(Khoshbin and Camilleri 2020)

7.2.2 ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί διαθέσιμοι σε διατροφικές πηγές και μπορεί να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στον ξενιστή, όπως η διατήρηση της ομοιόστασης στον βλεννογόνο του εντέρου ενισχύοντας την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού, αυξάνοντας την παραγωγή του βουτυρικού και ενισχύοντας τις πρωτεΐνες των TJ από στελέχη

Lactobacillus reuteri. (Krishna Rao and Samak 2013) Αρκετές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αυξημένες πρωτείνες TJ και εξασθενημένες επιδράσεις του LPS στον εντερικό φραγμό μετά από χορήγηση προβιοτικών. Ορισμένα είδη είναι προβιοτικές ζύμες που έχουν ευεργετική επίδραση στον εντερικό φραγμό σε ζωικά μοντέλα. (Judkins et al. 2020) Συγκεκριμένα παραδείγματα είναι η μείωση της εντερικής διαπερατότητας του S. Boulardii όταν προκλήθηκε κολίτιδα από Citrobacter σε ποντίκια και η μερική αποκατάσταση της έκφρασης της κλαουδίνης -1 και της ακεραιότητας του φραγμού σε πολωμένες κυτταρικές μονοστοιβάδες από ανθρώπους. Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε υγιείς εθελοντές, ο Lactobacillus plantarum προκάλεσε ειδική γονιδιακή μεταγραφή πρωτεϊνών φραγμού που εμπλέκονται σε διεργασίες επιδιόρθωσης στο έντερο που έχει υποστεί βλάβη από την ινδομεθακίνη. Για παράδειγμα, η μειωμένη κλαουδίνη -5 που παρατηρείται μπορεί να ενισχύσει τον εντερικό φραγμό, δεδομένου ότι η αυξημένη έκφραση της κλαουδίνης -5 σχετίζεται με μείωση της λειτουργίας φραγμού του κυψελιδικού επιθηλίου.(Mujagic et al. 2017)

Ένας συνδυασμός προβιοτικών που δοκιμάστηκαν σε 13 άνδρες ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα και ΙΦΝΕ, το VSL#3, μείωσε την διάσπαση του φραγμού από την INF-γ των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων όπως αυτή μετρήθηκε. Αυτή η ευεργετική του δράση επιβεβαιώθηκε σε ένα in vivo μοντέλο οξείας κολίτιδας σε ποντικούς. Έτσι, το συγκεκριμένο προβιοτικό προστατεύει τον επιθηλιακό εντερικό φραγμό αποτρέποντας την μειωμένη έκφραση της πρωτεΐνης TJ και αποτρέποντας την αυξημένη αποπτωτική αναλογία. (Krishnan et al. 2016)

7.3 ΦΥΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ & SCFAs

Μεταξύ των σύνθετων υδατανθράκων, οι διαιτητικές ίνες είναι πολύ σημαντικές για την ρύθμιση της φλεγμονής και του φραγμού του εντέρου. Το πεπτικό σύστημα των θηλαστικών δεν έχει τα απαραίτητα ένζυμα για την αποικοδόμηση των ινών, εμποδίζοντας έτσι την πέψη και την απορρόφηση τους. Κατά συνέπεια, η μικροχλωρίδα του ξενιστή ζυμώνει τις διαιτητικές ίνες, με αποτέλεσμα την παραγωγή μικρών οργανικών μεταβολιτών, κυρίως λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου SCFAs (οξικό, προπιονικό, βουτυρικό). Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα βακτηρίων ικανών να ζυμώσουν ίνες, αλλά σύμφωνα με την ενζυματική δραστηριότητα, κάθε βακτήριο έχει ένα προτιμώμενο υπόστρωμα.(Sugihara, Morhardt, and Kamada 2019) Για τα κολονοκύτταρα τα SCFAs, είναι σημαντικά ενεργειακά υποστρώματα και μπορούν επίσης να

δεσμεύουν υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνη G όπως GPR41 -43 -109a, ενεργώντας ως μόρια σηματοδότησης, ρυθμίζοντας τις ανοσολογικές αποκρίσεις και την διαφοροποίηση των ανοσοκυττάρων. Επιπλέον, αυτά τα μόρια μπορούν να προκαλέσουν αντιφλεγμονώδη απόκριση. Στην πραγματικότητα, η κολίτιδα είναι πιο σοβαρή σε ποντίκια με έλλειψη GPR43 -109a.(Singh et al. 2014) Στα δενδριτικά και μακροφάγα κύτταρα του παχέος εντέρου, η σηματοδότηση GPR109a προάγει τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, ενώ εξίσου ο ίδιος υποδοχέας μπορεί να προκαλέσει την διαφοροποίηση των Treg και των T κυττάρων που παράγουν IL-10.(Furusawa et al. 2013) Τα SCFAs είναι απαραίτητα μόρια που εμπλέκονται όχι μόνο στον μεταβολισμό και την ανοσία του ξενιστή αλλά και στην λειτουργία του εντερικού φραγμού. Στην ουσία το βουτυρικό μπορεί να βελτιώσει την παρακυτταρική διαπερατότητα που ρυθμίζει τα 3KD μόρια και την αποτελεσματικότητα της ακεραιότητας του επιθηλίου.(Saeedi et al. 2015)

Έπειτα μελέτες έδειξαν ότι το βουτυρικό ενισχύει την διεπιθηλιακή ηλεκτρική αντίσταση χωρίς να αλλοιώνει την έκφραση, αλλά επηρεάζει τον εντοπισμό του ZO-1 και της οκλουδίνης. Ωστόσο το βουτυρικό είναι επιζήμιο για την λειτουργία του φραγμού παρουσία των φλεγμονωδών μεσολαβητών TNF-a και INF-γ. Το εάν άλλες πρωτεΐνες σφιχτής σύνδεσης εμπλέκονται στα ευεργετικά αποτελέσματα του βουτυρικού πρέπει να διευκρινιστεί. Το βουτυρικό όχι μονό επηρεάζει την λειτουργία του μεταβολισμού του επιθηλίου και εξαντλεί το ενδοκυτταρικό οξυγόνο με αποτέλεσμα την σταθεροποίηση του μεταγραφικού παράγοντα HIF-1 αλλά επίσης διεγείρει την ειδική για τα κύλικα κύτταρα βλεννίνη -2, το εξέχον συστατικό της στιβάδας της βλέννας του εντέρου.(Vancamelbeke et al. 2019) Κατά συνέπεια, η έλλειψη διαιτητικών ινών και η παράγωγή SCFAs μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τόσο την ακεραιότητα του επιθηλίου του εντέρου όσο και την παραγωγή της βλέννας, αλλάζοντας την διαπερατότητα του εντέρου. Οι αλλαγές στην πρόσληψη των ινών μπορεί να επηρεάσουν την σύνθεση της μικροχλωρίδας.

Σε ένα μοντέλο ποντικιού, η έλλειψη διαιτητικών ινών μπορεί να βλάψει την λειτουργία του εντερικού φραγμού, όχι μόνο όσο αφορά την μειωμένη παραγωγή SCFAs αλλά και λόγω ορισμένων κοινών βακτηρίων όπως το Akkermansia muciniphila. Απουσία, ινών το τελευταίο χρησιμοποιεί γλυκάνες βλέννας ξενιστή ως θρεπτική πηγή, οδηγώντας σε αλλοιώσεις του φραγμού της βλέννας του παχέος εντέρου και με αποτέλεσμα την ανάπτυξη κολίτιδας που προκαλείται από το εντερικό παθογόνο Citrobacter rodentium. (Desai et al. 2016)

7.4 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

7.4.1 LCFAs

Η ανταπόκριση στο ανοσοποιητικό ερέθισμα απαιτεί τόσο την έναρξη όσο και την επίλυση της ανοσολογικής απόκρισης.(Schett and Neurath 2018) Κεντρική θέση, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα της σειράς ω-6 και ω-3 που χρησιμεύουν ως υποστρώματα για την σύνθεση μορίων σηματοδότησης. Ο διατροφικός χειρισμός του περιεχομένου της μεμβράνης των PUFA, ιδιαίτερα των ω-3, έχει προκαλέσει μεγάλο ενδιαφέρον λόγω εμπλουτισμού τους σε διάφορους τύπους ανοσοκυττάρων, καθώς και της ικανότητας τους να μειώνουν τόσο το περιεχόμενο των ω-6 και να ανταγωνίζονται τον μεταβολισμό τους. (Radzikowska et al. 2019)

Τα LCn3 PUFA έχουν λάβει σημαντικό ενδιαφέρον όχι μόνο για τον ρόλο τους στην πρόληψη της ανοσολογικής διαμεσολάβησης νόσου, άλλα και για τον αντίκτυπο τους στην μείωση της σοβαρότητας της εγκατεστημένης νόσου. Διάφορες ανασκοπήσεις φανερώνουν ότι η συμπλήρωση με τα παραπάνω δεν παρατείνει καταστάσεις ύφεσης της νόσου σε ΕΚ ή CD. Επίσης να σημειωθεί ότι το συμπλήρωμα είναι ικανό να φέρει παρενέργειες όσο αφορά το ανώτερο γαστρεντερικό όπως αυξημένο κίνδυνο για διάρροιες. Τέτοια δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο βαθμός κορεσμού της κατάστασης των ω-3 των ιστών, ο σχετικός αντίκτυπος σε άλλα είδη λιπαρών οξέων και ο χρόνος αυξημένης συγκέντρωσης τους απαιτούν περαιτέρω έρευνα για τον προσδιορισμό πιθανής αποτελεσματικότητας σε ανθρώπους με φλεγμονώδη νοσήματα.(Tu et al. 2020) Εν αντίθεσή, στην ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι πιο ελπιδοφόρα τα μηνύματα καθώς μειώνεται το λευκοτρίενιο Β4 που είναι βασικός μοχλός για την φλεγμονή της με εξίσου μείωση αιτιολογικών παθοφυσιολογικών μεσολαβητών της νόσου. Τέλος, αν και σαφώς βελτιωμένες οι τιμές των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα από την χορήγηση με ω-3 λιπαρά οξέα, πολλά ακόμη τα ερωτήματα για την διάρκεια, σύνθεση και βέλτιστη δόση. (Chen et al. 2006)

7.4.2 MCFAs

Λιπαρά οξέα μέσης αλύσου υπάρχουν στο λίπος του γάλακτος, το φοινικέλαιο και το φοινικοπυρηνέλαιο. Τα οξέα με 8 έως και 12 άνθρακες έχουν διερευνηθεί ως ενισχυτές της απορρόφησης του φαρμάκου μέσω της οδού TJ. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί της ενίσχυσης της διαπερατότητας των TJ με την μεσολάβηση C10 και C12 έχουν ευρέως εξεταστεί. Στα κύτταρα

Caco-2 τα τελευταία ενισχύουν την διαπερατότητα των TJ ενεργοποιώντας την πρωτεϊνική κινάση C (PKC) και το MLCK. Το MLCK επάγει την συστολή του περισυνδετικού δακτυλίου ακτομυοσίνης, με αποτέλεσμα αυξημένη παρακυτταρική διαπερατότητα. Το οξύ με C10 περιλαμβάνει επίσης ενεργοποίηση φωσφολιπάσης C και ανακατανομή ZO-1. Η διαπερατότητα TJ που προκαλείται από το C10 αποδείχθηκε επίσης στα έντερα των αρουραίων και των ανθρώπων. (Suzuki 2020)

7.5 ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ – ΑΜΙΝΟΞΕΑ

7.5.1 ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗ

Η γλουταμίνη είναι το πιο σημαντικό καύσιμο τόσο για τα εντεροκύτταρα όσο και για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Η στέρηση εξωγενούς και ενδογενούς γλουταμίνης σε ένα μοντέλο κυττάρων μονοστοιβάδας Caco-2 μειώνει την TER και αυξάνει την παρακυτταρική διαπερατότητα ως προς την ροή της μαννιτόλης. Αυτή η λειτουργική μεταβολή σχετίζεται με μια προς τα κάτω ρύθμιση και ανακατανομή της πρωτεΐνης των σφιχτών συνδέσεων κλαουδίνης-1, οκλουδίνης και ZO-1.(N. Li and Neu 2009) Επιπλέον, η θεραπεία με γλουταμίνη σε κύτταρα Caco-2 έχει προστατευτική δράση στην δυσλειτουργία του επιθηλιακού φραγμού που προκαλείται από την ακεταλδεύδη. Η γλουταμίνη βελτιώνει την επαγόμενη από την ακεταλδεύδη μείωση στην TER και την αυξημένη παρακυτταρική διαπερατότητα στην ινουλίνη. Αυτή η βελτίωση σχετίζεται με αποκατάσταση της αλλοιωμένης κατανομής της οκλουδίνης και του ZO-1. Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η προκαταρκτική θεραπεία με γλουταμίνη αποκλείει την δυσλειτουργία του εντερικού επιθηλιακού φραγμού που προκαλείται από την IL-13, η οποία χαρακτηρίζεται από την μείωση TER και αύξηση της διαπερατότητας κατά 4kDa της δεξτράνης.(M. Li et al. 2021) Η στέρηση γλουταμίνης όχι μόνο επηρεάζει την έκφραση των πρωτεϊνών σφιχτών συνδέσεων, αλλά επίσης καταστέλλει αντίστροφα τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων, όπως φαίνεται στην καλλιέργεια οργανοειδών κυττάρων του εντέρου μολονότι σε κάποια είναι πιο ευαίσθητα από ότι άλλα. Επίσης η γλουταμίνη μπορεί δυνητικά να ρυθμίσει την έμφυτη και προσαρμοστική ανοσοαπόκριση καθώς η IL-10 παίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της ομοιόστασης του εντερικού βλεννογόνου.(Mantovani and Marchesi 2014) Η εξάντληση της γλουταμίνης εμπόδισε τον πολλαπλασιασμό των Τ κυττάρων και την έκκριση κυτοκίνης. Με άλλα λόγια, η γλουταμίνη απαιτείται για την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων. Η ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα έναν μεταβολικό επαναπρογραμματισμό κατά τον οποίο

ο μεταβολισμός της γλουταμίνης και η απαίτηση του κατά την διάρκεια της φλεγμονής αυξάνονται σε συγκεκριμένους κυτταρικούς πληθυσμούς.

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η λήψη συμπληρωμάτων με γλουταμίνη εξασθενεί την εντερική φλεγμονή και την εντερική ίνωση σε διάφορα προ κλινικά μοντέλα.(Kretzmann et al. 2008) Αν και πολλά από τα αποτελέσματα είναι πειστικά, υπάρχουν πολλές μεθοδολογικές ανακρίβειες, οπότε μόνο λίγα από αυτά αξιολογούν την επίδραση της γλουταμίνης στον βλεννογόνο φραγμό. Αναφορικά γίνεται λόγος για την βελτίωση της εντερικής διαπερατότητας από γλουταμίνη που αξιολογείται με την δοκιμή λακτουλόζης/μαννιτόλης και την μορφολογία σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Τέλος, αν και σκιαγραφείται ο ευεργετικός ρόλος της γλουταμίνης στην διατήρηση του φραγμού του βλεννογόνου, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες. (Désir-Vigné et al. 2018)

7.5.2 ΑΡΓΙΝΙΝΗ

Η αργινίνη μεταξύ άλλων είναι και υπόστρωμα για διαφορετικά ένζυμα όπως αργινάσες και συνθάσες νιτρικού οξειδίου (ΝΟΣ). Η συστατική μορφή του ΝΟΣ παράγει μικρές ποσότητες ΝΟ που είναι απαραίτητες για συγκεκριμένες φυσιολογικές κυτταρικές λειτουργίες συμπεριλαμβανομένης της διατήρησης του επιθηλιακού φραγμού στο έντερο. Το συμπλήρωμα της μπορεί να επηρεάσει το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα αυξάνοντας την παραγωγή φλεγμονωδών πρωτεϊνών, κυτοκινών και αντιμικροβιακών εκκρίσεων στο λεπτό έντερο. Μόνο λίγες μελέτες έχουν δείξει ότι προστατεύει την ακεραιότητα του εντερικού επιθηλίου από διάφορες καταστροφικές συνθήκες. Μία προ θεραπεία παρ' όλα αυτά ανέστρεψε εν μέρει την πτώση του TER και την αύξηση της παρακυτταρικής διαπερατότητας. Βελτίωσε την μορφολογία της νήστιδας σε ένα τρωκτικό μοντέλο, ενώ συνδέθηκε με την ανοδική ρύθμιση του ZO-1. Από την άλλη, η από του στόματος θεραπεία βελτίωσε τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και μείωσε την απόπτωση τους και την ανάκτηση από τραυματισμό στο βλεννογόνο καθώς μείωσε και την βακτηριακή μετατόπιση. Αν και υπάρχει πιθανό όφελος από την χρήση της αργινίνης στην θεραπεία ασθενών με αλλοιωμένο βλεννογόνο φραγμό, χρειάζονται παραπάνω κλινικές δοκιμές. (Khoshbin and Camilleri 2020)

7.5.3 ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗ

Το 95% της L- τρυπτοφάνης στο σώμα εισέρχεται στην οδό της κυνουρενίνης στα κύτταρα του ανοσοποιητικού και στα επιθηλιακά κύτταρα της γαστρεντερικής οδού, ενώ η υπόλοιπη μεταβολίζεται από το ένζυμο τρυπτοφανάση σε πολλά μικροχλωρίδια του εντέρου παράγοντας

τρυπταμίνη και άλλα παράγωγα ινδόλης συμπεριλαμβανομένου του 3-ινδολοπροπιονικού οξέος και ένα μικρό ποσοστό εισέρχεται στην οδό της σεροτονίνης στα κύτταρα της εντεροχρωμαφίνης. Επίσης μπορεί να επηρεάσει την διαπερατότητα του εντέρου μέσω της δράσης πυρηνικών υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα υδρογονάνθρακα αρυλίου και PXR. Τέλος, η χορήγηση της σε μοντέλα ποντικιών άγριου τύπου με κολίτιδα βελτίωσε εμφανώς την κατάσταση τους. (Khoshbin and Camilleri 2020)

7.6 ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΕΣ

Οι πολυφαινόλες είναι μια ετερογενής ομάδα ενώσεων που περιέχουν δακτυλίους βενζολίου με δυο ή περισσότερες υδροξυλομάδες συνδεδεμένες. Διαφορετικές πολυφαινόλες ενδέχεται να ρυθμίζουν την ακεραιότητα και την δομή του φραγμού των TJ αν και οι υποκείμενοι μηχανισμοί βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση. Ορισμένες πολυφαινόλες ρυθμίζουν την δομή των στενών συνδέσεων επηρεάζοντας την έκφραση και την συναρμολόγηση των πρωτεϊνών που σχετίζονται με τις συγκεκριμένες.

7.6.1 ΚΕΡΣΕΤΙΝΗ

Η κερσετίνη ανήκει στην υποομάδα των φλαβονολών. Υψηλά επίπεδα αυτής της ένωσης βρίσκονται στο κρεμμύδι, το λάχανο και το μήλο. Φέρεται να ασκεί αρκετές επιδράσεις στην υγεία με αυτές να είναι αντικαρκινογόνες και αντιοξειδωτικές. Ενισχύει την ακεραιότητα του φραγμού μέσω των TJ με διαφορετικούς μηχανισμούς. Ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς περιλαμβάνει την ανοδική ρύθμιση των επιπέδων κλαουδίνη -4. Οι δοκιμασίες αναφοράς λουσιφεράσης χρησιμοποιώντας πλασμίδια προαγωγέα κλαουδίνης -4 αποκάλυψαν ότι οι μεταγραφικοί παράγοντες SP1, AP1 και GATA εμπλέκονται στην μεταγραφική ρύθμιση της έκφρασης της κλαουδίνης -4 με την μεσολάβηση της κερσετίνης. (Noda, Tanabe, and Suzuki 2014) Επίσης προάγει την συγκέντρωση των πρωτεϊνών των στενών συνδέσεων, ZO-2, οκλουδίνης και κλαουδίνης-1 στην δομή των TJ των κυττάρων των Caco-2. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε μετέπειτα φάνηκε ότι η κερσετίνη αποκαθιστά την διαπερατότητα των TJ που προκαλείται από τον TNF-a, τουλάχιστον εν μέρει μειώνοντας τα επίπεδα της κλαουδίνης -2. Σε ένα πειραματικό μοντέλο ποντικιού με κολίτιδα, είναι εμφανής η σοβαρή απώλεια του φραγμού, όπως αυτή αποδεικνύεται από τα μειωμένα επίπεδα οκλουδίνης, κλαουδίνης-3 και -4 στο κόλον. Ωστόσο, το συμπλήρωμα κερσετίνης αποκαθιστά την έκφραση της οκλουδίνης και κλαουδίνης -3 και μειώνει την φλεγμονή.(Shigeshiro, Tanabe, and Suzuki 2013)

7.6.2 ΝΑΡΙΝΓΕΝΙΝΗ

Η ναρινγενίνη ανήκει στην υποομάδα των φλαβονοειδών ενώσεων. Υπάρχει σε υψηλά επίπεδα στα εσπεριδοειδή, όπως το γκρέιπφρουτ. Το συμπλήρωμα αυτής διατηρεί την δομή των TJ του παχέος εντέρου, όπως αποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα οκλουδίνης, JAM-A και κλαουδίνης -3 στο κόλον ποντικιών με κολλίτιδα. (Azuma et al. 2013) Στα Caco-2 κύτταρα, η ναρινγενίνη προάγει την συναρμολόγηση του ZO-2, της οκλουδίνης και της κλαουδίνης -1 στην δομή των TJ. Η αυξημένη φωσφορυλίωση της οκλουδίνης σχετίζεται τουλάχιστον εν μέρει με την TJ που προκαλείται από την συγκέντρωση της ναρινγενίνης. Αρκετά στοιχεία επίσης δείχνουν ότι η φωσφορυλίωση της απόφραξης στα υπολείμματα θρεονίνης και σερίνης είναι απαραίτητη για την συναρμολόγηση και την διατήρηση της δομής των σφιχτών συνδέσεων. Τέλος, η ναρινγενίνη οδηγεί σε μεταγραφική ανοδική ρύθμιση της έκφρασης της κλαουδίνης -4 μέσω της οδού SP1.(Manda et al. 2018)

7.6.3 ΚΑΙΜΠΦΕΡΟΛΗ

Η καιμπφερόλη είναι μία ένωση φλαβονόλης. Υπάρχει σε υψηλά επίπεδα στο μπρόκολο, το σχοινόπρασο και το λάχανο. Προάγει την συναρμολόγηση ορισμένων πρωτεϊνών TJ, όπως οι ZO-1, ZO-2, οκλουδίνη, κλαουδίνη -1, -3 και -4 στην δομή TJ. Η κυτταρική έκφραση των ZO-2 και κλαουδίνη -4 ρυθμίζεται επίσης προς τα πάνω από την καιμπφερόλη. (Suzuki, Tanabe, and Hara 2011) Οι ακριβείς μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται η συναρμολόγηση TJ με την μεσολάβηση της καιμπφερόλης παραμένουν ασαφείς. Ωστόσο, η συγκρότηση των TJ εξασθενεί με την εξάντληση της χοληστερόλης της μεμβράνης, η οποία διαταράσσει την δομή και την λειτουργία των μικρότερων λιπιδίων στην πλασματική μεμβράνη των κυττάρων Caco-2. Τα συσσωρευμένα στοιχεία δείχνουν ότι οι μικροτομείς λιπιδίων, όπως οι κοιλότητες, σχηματίζονται όταν μία σημαντική ποσότητα χοληστερόλης συγκεντρώνεται με σφιγγομυελίνη και γλυκοσφιγγολιπίδια. Επιπλέον, δεσμεύουν μια ποικιλία πρωτεϊνών μεμβράνης, συμπεριλαμβανομένων των μορίων σηματοδότησης. Αυτοί οι μικροτομείς λειτουργούν ως πλατφόρμες για διάφορα μονοπάτια σηματοδότησης, οδηγώντας στη ρύθμιση της κυτταρικής λειτουργίας. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η αλληλεπίδραση της καιμπφερόλης με λιπιδικούς μικροτομείς ή σχετικές πρωτεΐνες παίζει ρόλο στην προαγωγή της ακεραιότητας του φραγμού του εντέρου.(Lambert, O'Neill, and Padfield 2007)

7.6.4 ΡΕΣΒΕΡΑΤΡΟΛΗ

Η ρεσβερατρόλη ανήκει στην ομάδα των στιλβενοειδών ενώσεων. Είναι άφθονο σε φυτά και φυτικά προϊόντα, όπως το σταφύλι, το φιστίκι και το κόκκινο κρασί. Το συμπλήρωμα ρεσβερατρόλης αποκαθιστά την έκφραση των πρωτεϊνών TJ, όπως ZO-2, οκλουδίνη, JAM-A, κλαουδίνη -3, -4, -7 και μετριάζει τα αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης που δεσμεύει λιποπολυσακχαρίτες στο πλάσμα, ένας δείκτης του εντέρου για την διαταραχή του φραγμού σε ποντίκι με κολίτιδα. Η επαγόμενη διείσδυση ουδετερόφιλων και η καταστροφή ιστού μετριάζονται από την ρεσβερατρόλη σε ποντίκια με κολίτιδα. Ανακουφίζει επίσης την βλάβη του φραγμού TJ που προκαλείται από το θερμικό στρες στα κοτόπουλα κρεατοπαραγωγής. Το κυκλικό θερμικό στρες αυξάνει την εντερική διαπερατότητα στη σημασμένη δεξτράνη με συνοδευτική μείωση της έκφρασης ZO-1, οκλουδίνης και κλαουδίνης-1 στη νήστιδα του κοτόπουλου. Αντίθετα, τα συμπληρώματα ρεσβερατρόλης ανακουφίζουν την εντερική διαπερατότητα και την έκφραση της οκλουδίνης και της κλαουδίνης-1. Μελέτες in vitro με χρήση κυττάρων Caco-2 αποκάλυψαν ότι η ρεσβερατρόλη παρουσιάζει προαγωγικές και προστατευτικές επιδράσεις στον φραγμό των TJ.(Mayangsari and Suzuki 2018) Η ρεσβερατρόλη αυξάνει την έκφραση του ZO-2, της οκλουδίνης και της JAM-A και προάγει την συναρμολόγηση των ZO-1,-2, οκλουδίνη, κλαουδίνη -1,-3,-4 στην δόμη των TJ. Έπειτα, η ρεσβερατρόλη μετριάζει επίσης την μείωση που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες στην έκφραση της οκλουδίνης στα κύτταρα Caco-2. Η IL-6 επάγει την εντερική υπερδιαπερατότητα ρυθμίζοντας προς τα πάνω την κλαουδίνη-2 που σχηματίζει πόρους μέσω των οδών ERK1/2 και 3-κινάσης φωσφοινοσιτίδης. Η ρεσβερατρόλη καταστέλλει την επαγόμενη από την IL-6 ενεργοποίηση ERK1/2 και ως εκ τούτου μειώνει την έκφραση της κλαουδίνης-2.(Zhang et al. 2017)

7.7 ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ

7.7.1 ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ

Μεταξύ των ορυκτών ο προαγωγικός και προστατευτικός ρόλος του ψευδαργύρου στον εντερικό φραγμό έχει διερευνηθεί σε μελέτες που αφορούσαν ζώα και κυτταροκαλλιέργειες. Πράγματι, η λήψη συμπληρωμάτων ψευδαργύρου μειώνει το ελάττωμα του εντερικού φραγμού που προκαλείται από υποσιτισμό, κολίτιδα και μόλυνση. Ένας υποδοχέας ανίχνευσης ψευδαργύρου ο GPR39, ο οποίος ανιχνεύει τον εξωκυτταρικό ψευδάργυρο, εμπλέκεται στην

ρύθμιση του φραγμού. Στα ποντίκια GPR39 KO, η έκφραση της οκλουδίνης και του ZO-1 είναι μειωμένη σε σύγκριση με αυτή στο ποντίκι άγριου τύπου. Επιπλέον, η απουσία του GPR39 έχει ως αποτέλεσμα ευαισθησία στην κολίτιδα που προκαλείται από θειική δεξτράνη (DSS), όπως υποδεικνύεται από πιο σοβαρά συμπτώματα της νόσου και καταστροφή ιστού από εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ποντίκια άγριου τύπου. Οι μοριακοί μηχανισμοί που διέπουν την ρύθμιση του φραγμού TJ με την μεσολάβηση GPR39 εξετάστηκαν επίσης σε κυτταρική καλλιέργεια. Στην συνέχεια, η συμπλήρωση του ψευδαργύρου αυξάνει την έκφραση ZO-1 μέσω του στόχου φωσφοινοσιτιδικής 3-κινάσης/Ακτ/ θηλαστικού της οδού ραπαμυκίνης, με αποτέλεσμα την ενίσχυση του φραγμού TJ στα κύτταρα Caco-2. Επιπλέον, ο ενδοκυτταρικός ψευδάργυρος στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα παίζει ουσιαστικό ρόλο στην διατήρηση του εντερικού φραγμού. Η εξάντληση του ενδοκυτταρικού ψευδαργύρου επάγει την πρωτεόλυση της απόφραξης και μειώνει την μεταγραφή του γονιδίου κλαουδίνης-3 με αποτέλεσμα την διάσπαση του φραγμού των TJ. (Suzuki 2020)

7.7.2 ΣΕΛΗΝΙΟ

Η ανεπάρκεια σεληνίου μπορεί να προκαλέσει ανοσολογική ανεπάρκεια που οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις και άλλων νοσημάτων. Σε συνδυασμό με την κατεσταλμένη έκφραση σεληνοπρωτεΐνης έχουν εμπλακεί σε υψηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών σε μία ποικιλία ιστών, όπως γαστρεντερικού σωλήνα, μήτρας, μαστικών αδένων και άλλων. Τα συμπληρώματα σεληνίου είναι ως επί το πλείστον ανοσοδιεργετικά, τα οποία μετριέται από ένα ευρύ φάσμα παραμέτρων όπως για παράδειγμα τον πολλαπλασιασμό των Τ κυττάρων, της δραστηριότητας των ΝΚ, των έμφυτων λειτουργιών του ανοσοποιητικού κυττάρου και πολλών ακόμη. Η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων του ανθρώπινου αίματος έχει αποδειχθεί ότι αυξάνεται ως απόκριση σε τροφές εμπλουτισμένες με σελήνιο. Οι αναλύσεις ολοκληρωμένης ωμικής οδών που επηρεάζονται από την κατάσταση του σεληνίου σε ορθοβιοψίες από 22 υγιείς ενήλικες έδειξαν μειωμένες φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις και αναδιαμόρφωση κυτταροσκελετού στην ομάδα υποβέλτιστης κατάστασης σεληνίου. Ωστόσο, ένας ειδικός αποκλεισμός όλων των σεληνοπρωτεϊνών για τα Τ κύτταρα βρέθηκε ότι μειώνει τον αριθμό των Τ ώριμων κυττάρων που αναδύονται από τους λεμφικούς ιστούς. Τέλος, αν και είναι ζωτικής σημασίας για τις λειτουργίες των κυττάρων του ανοσοποιητικού χρήζει βαθύτερης μηχανιστικής κατανόησης ως προς τις ανοσολογικές αποκρίσεις. (Avery and Hoffmann 2018)

7.8 ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ

Οι υδατάνθρακες είναι από τις κυριότερες πηγές ενέργειας στον οργανισμό παρ' όλα αυτά ο ρόλος τους στην ρύθμιση του εντερικού φραγμού δεν έχει οροθετηθεί μέχρι σήμερα. Οι επιδράσεις της δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε γλυκόζη και φρουκτόζη στον εντερικό φραγμό έχουν διερευνηθεί σε ποντίκια, επειδή ο διαβήτης και η παχυσαρκία συνδέονται στενά με την ενδοτοξαιμία και τη συστηματική φλεγμονή. Η διατροφή ποντικιών με δίαιτες υψηλής γλυκόζης και φρουκτόζης (65% των συνολικών θερμίδων) για 12 εβδομάδες προκαλεί ενδοτοξαιμία και αυξάνει την εντερική διαπερατότητα στην ισοθειοκυανάτη δεξτράνη. Οι δίαιτες αυτές έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα ZO-1 και οκλουδίνης και αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο TNF-a και η IL1b στο κόλον. Οι ακριβείς μηχανισμοί που διέπουν την εξασθένηση του φραγμού των TJ δεν είναι γνωστοί αλλά η δυσβίωση της εντερικής μικροχλωρίδας που προκαλείται από δίαιτες υψηλής γλυκόζης και φρουκτόζης φαίνεται να παίζει ρόλο. Επιπλέον, η γλυκόζη του αυλού αυξάνει την εντερική διαπερατότητα σε μικρού μεγέθους μόρια θρεπτικών ουσιών ενεργοποιώντας την κινάση ελαφριάς αλυσίδας μυοσίνης (MLCK). Η ρύθμιση της διαπερατότητας των TJ φαίνεται να σχετίζεται φυσιολογικά με τον εξαρτώμενο από το νάτριο μεταφορέα γλυκόζης-1 (SGLT-1). Η ενεργοποίηση του μεταφορέα στην κορυφαία μεμβράνη του επιθηλιακού κυττάρου ενεργοποιεί το MLCK και αυξάνει τη φωσφορυλίωση MLC. Η συστολή του περισυνδετικού δακτυλίου ακτινομυοσύνης που προκαλείται από φωσφορυλίωση MLC οδηγεί σε αυξημένη παρακυτταρική διαπερατότητα. (Do et al. 2018)

Κεφάλαιο 8ο : ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει το πώς το έντερο και ο επιθηλιακός φραγμός έχουν κατακτήσει την κορυφή στην επιστημονική κοινότητα στις ημέρες μας. Ο ρόλος της λειτουργίας του εντερικού φραγμού, όντας και ο σπουδαιότερος διαχωριστής του οργανισμού του ξενιστή με το εξωτερικό περιβάλλον, θεωρείται σημαντικός. Πιθανές επιδράσεις από παράγοντες είτε ενδογενείς είτε εξωγενείς και τροποποιήσιμους ή μη είναι δυνατόν να προκαλέσουν διαταραχή στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα με γενικότερη δυσβίωση της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του εντέρου και μετατόπιση συγκεκριμένων χρήσιμων βακτηρίων και ανάπτυξη φλεγμονής. Αυτή η ανακατανομή έχει ως αντίκτυπο την δυναμική του επιθηλιακού τοιχώματος, λαμβάνοντας μία πτωτική πορεία με τέτοιο τρόπο ούτως ώστε οι στενές συνδέσεις του φραγμού να αποσυναρμολογούνται και να χάνουν τον λειτουργικό τους ρόλο. Με την τελευταία κατάσταση να είναι παρούσα, το σύνδρομο διαρρέοντος εντέρου να αναδύεται στην επιφάνεια και με την παρατήρηση της αύξησης των επιπέδων της ζονουλίνης, πυροδοτείτε μία σειρά από γεγονότα, παράλληλα με το γενετικό υπόβαθρο, τα οποία τελικά υποβοηθούν στην εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων.

Η προώθηση και η προστασία του εντερικού φραγμού από τροφικούς παράγοντες και την διατροφή θα μπορούσε να είναι ευεργετική για την γενική υγεία και την ποιότητα της ζωής. Ο ρόλος του Διαιτολόγου – Διατροφολόγου στην διατήρηση της ομοιόστασης των συστατικών του βλεννογόνου του φραγμού, είναι εάν όχι απαιτητικός, σημαντικός. Συνοπτικά η σωστή αναλογία θρεπτικών συστατικών και η υιοθέτηση ενός διατροφικού προτύπου όπως το Μεσογειακό Διατροφικό Πρότυπο, παίζουν ρόλο α) στην διατήρηση του εντερικού επιθηλίου με την ανάπτυξη των επιθηλιακών κυττάρων, ομοιόσταση και λειτουργίες τους, β) στην εύρυθμή λειτουργία του εντερικού επιθηλιακού φραγμού ως φυσικού, βιοχημικού και ανοσολογικού, γ) στην ρύθμιση της εντερικής ανοσίας και τέλος δ) η συμπλήρωση με θρεπτικά συστατικά η οποία έχει την δυνατότητα να βελτιώσει τις ανωμαλίες του βλεννογόνου που υπάρχουν σε ασθενείς με γαστρεντερικές διαταραχές.

Απαιτούνται περισσότερες και καλύτερα σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές για να επιβεβαιωθεί το πως από το διαρρέον έντερο καταλήγουμε σε κρίσιμα για την ζωή αυτοάνοσα νοσήματα και το πως η δυνατότητα θρεπτικών συστατικών ως θεραπεία για ασθενείς με δυσλειτουργία του βλεννογόνου φραγμού.

Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

Abdelhamid, Leila, and Xin M. Luo. 2018. "Retinoic Acid, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases." *Nutrients* 10(8). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30081517/ (April 5, 2022).

Ajamian, Mary, David Steer, Gennaro Rosella, and Peter R. Gibson. 2019. "Serum Zonulin as a Marker of Intestinal Mucosal Barrier Function: May Not Be What It Seems." *PLoS ONE* 14(1): 1–14.

Al-Shaibi, Ahmad A. et al. 2021. "Human AGR2 Deficiency Causes Mucus Barrier Dysfunction and Infantile Inflammatory Bowel Disease." *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 12(5): 1809. /pmc/articles/PMC8551217/ (April 4, 2022).

Allais, Liesbeth et al. 2016. "Chronic Cigarette Smoke Exposure Induces Microbial and Inflammatory Shifts and Mucin Changes in the Murine Gut." *Environmental Microbiology* 18(5): 1352–63. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1462-2920.12934 (April 4, 2022).

Anderson, James M., and Christina M. Van Itallie. 2009. "Physiology and Function of the Tight Junction." *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 1(2). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20066090/ (April 6, 2022).

Armbruster, Nicole S., Eduard F. Stange, and Jan Wehkamp. 2017. "In the Wnt of Paneth Cells: Immune-Epithelial Crosstalk in Small Intestinal Crohn's Disease." *Frontiers in Immunology* 8(SEP): 1204. /pmc/articles/PMC5622939/ (April 4, 2022).

Arrieta, M. C., K. Madsen, J. Doyle, and J. Meddings. 2009. "Reducing Small Intestinal Permeability Attenuates Colitis in the IL10 Gene-Deficient Mouse." *Gut* 58(1): 41–48. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18829978/ (April 15, 2022).

Auricchio, Renata et al. 2004. "In Vitro-Deranged Intestinal Immune Response to Gliadin in Type 1 Diabetes." *Diabetes* 53(7): 1680–83. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15220190/ (April 5, 2022).

Balakireva, Anastasia V., and Andrey A. Zamyatnin. 2016. "Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities." *Nutrients* 8(10). /pmc/articles/PMC5084031/ (April 8, 2022).

Bansil, Rama, and Bradley S. Turner. 2018. "The Biology of Mucus: Composition, Synthesis

and Organization." *Advanced Drug Delivery Reviews* 124: 3–15.

Bella, Rita et al. 2015. "Effect of a Gluten-Free Diet on Cortical Excitability in Adults with Celiac Disease." *PLoS ONE* 10(6). /pmc/articles/PMC4460029/ (April 9, 2022).

Bishehsari, Faraz et al. "Alcohol and Gut-Derived Inflammation."

Boltin, Doron, Tsachi T. Perets, Alex Vilkin, and Yaron Niv. 2013. "Mucin Function in Inflammatory Bowel Disease: An Update." *Journal of Clinical Gastroenterology* 47(2): 106–11. https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2013/02000/Mucin_Function_in_Inflammatory_Bowel_Disease__An.7.aspx (April 4, 2022).

Bonilha, Caio S., Robert A. Benson, James M. Brewer, and Paul Garside. 2020. "Targeting Opposing Immunological Roles of the Junctional Adhesion Molecule-A in Autoimmunity and Cancer." *Frontiers in Immunology* 11. /pmc/articles/PMC7723963/ (April 4, 2022).

Bosi, E. et al. 2006. "Increased Intestinal Permeability Precedes Clinical Onset of Type 1 Diabetes." *Diabetologia* 49(12): 2824–27. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17028899/ (April 5, 2022).

Bouma, Gerd, and Warren Strober. 2003. "The Immunological and Genetic Basis of Inflammatory Bowel Disease." *Nature reviews. Immunology* 3(7): 521–33. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12876555/ (April 6, 2022).

Breban, Maxime et al. 2017. "Faecal Microbiota Study Reveals Specific Dysbiosis in Spondyloarthritis." *Annals of the rheumatic diseases* 76(9): 1614–22. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606969/ (April 6, 2022).

Brown, Eric M., Douglas J. Kenny, and Ramnik J. Xavier. 2019. "Gut Microbiota Regulation of T Cells During Inflammation and Autoimmunity." *https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041841* 37: 599–624. https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-immunol-042718-041841 (April 5, 2022).

Buscarinu, Maria Chiara et al. 2017. "Altered Intestinal Permeability in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Pilot Study." *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 23(3): 442–46. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27270497/ (April 6, 2022).

Caio, Giacomo et al. 2019. "Celiac Disease: A Comprehensive Current Review." *BMC medicine* 17(1). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331324/ (April 9, 2022).

Calcinaro, F. et al. 2005. "Oral Probiotic Administration Induces Interleukin-10 Production and Prevents Spontaneous Autoimmune Diabetes in the Non-Obese Diabetic Mouse." *Diabetologia* 48(8): 1565–75. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15986236/ (April 5, 2022).

Callaghan, Patrick J. et al. 2020. "Retinoic Acid Improves Baseline Barrier Function and Attenuates TNF-α-Induced Barrier Leak in Human Bronchial Epithelial Cell Culture Model, 16HBE 14o-." *PLoS ONE* 15(12). /pmc/articles/PMC7728186/ (April 30, 2022).

Camilleri, Michael, Clinical Enteric, Neuroscience Translational, and Mayo Clinic. 2020. "Implications in Humans." 68(8): 1516–26.

Campbell, Hannah K., Jessica L. Maiers, and Kris A. DeMali. 2017. "Interplay Between Tight Junctions & Adherens Junctions." *Experimental cell research* 358(1): 39. /pmc/articles/PMC5544570/ (April 4, 2022).

Cárdenas-Robledo, Simón, Susana Otero-Romero, Xavier Montalban, and Mar Tintoré. 2020. "[Prevalence and Impact of Comorbidities in Patients with Multiple Sclerosis]." *Revista de neurologia* 71(4): 151–58. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32700311/ (April 6, 2022).

Caso, Javier R. et al. 2021. "Gut Microbiota, Innate Immune Pathways, and Inflammatory Control Mechanisms in Patients with Major Depressive Disorder." *Translational Psychiatry* 11(1).

Chakir, H. et al. 2005. "Wheat Protein-Induced Proinflammatory T Helper 1 Bias in Mesenteric Lymph Nodes of Young Diabetes-Prone Rats." *Diabetologia* 48(8): 1576–84. https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-005-1842-z (April 5, 2022).

Chelakkot, Chaithanya et al. 2017. "Intestinal Epithelial Cell-Specific Deletion of PLD2 Alleviates DSS-Induced Colitis by Regulating Occludin." *Scientific Reports 2017 7:1* 7(1): 1–15. https://www.nature.com/articles/s41598-017-01797-y (April 4, 2022).

Chelakkot, Chaithanya, Jaewang Ghim, and Sung Ho Ryu. 2018. "Mechanisms Regulating Intestinal Barrier Integrity and Its Pathological Implications." *Experimental & Molecular Medicine* 50(8): 103. /pmc/articles/PMC6095905/ (April 4, 2022).

Chen, Chih Wei, James Cheng Chung Wei, Jieruo Gu, and David Yu. 2021. "Editorial: Advances in Pathogenesis, Etiology, and Therapies for Ankylosing Spondylitis." *Frontiers in Immunology* 12. /pmc/articles/PMC8732985/ (April 6, 2022).

Chen, Wenqing et al. 2021. "Molecular Sciences MUC1: Structure, Function, and Clinic Application in Epithelial Cancers." https://doi.org/10.3390/ijms22126567 (April 4, 2022).

Cheng, Leo K et al. 2010. "Gastrointestinal System." *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2(1): 65–79.

Chu, Fengna et al. 2018. "Gut Microbiota in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: Current Applications and Future Perspectives." *Mediators of inflammation* 2018. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29805314/ (April 6, 2022).

Ciccia, Francesco et al. 2017. "Dysbiosis and Zonulin Upregulation Alter Gut Epithelial and Vascular Barriers in Patients with Ankylosing Spondylitis." *Annals of the rheumatic diseases* 76(6): 1123–32. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28069576/ (April 6, 2022).

Clarke, Lane L. 2009. "A Guide to Ussing Chamber Studies of Mouse Intestine." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 296(6): G1151. /pmc/articles/PMC2697950/ (April 4, 2022).

Clevers, Hans. 2013. "XThe Intestinal Crypt, a Prototype Stem Cell Compartment." *Cell* 154(2): 274. http://dx. (April 4, 2022).

Cobden, I., R. J. Dickinson, J. Rothwell, and A. T.R. Axon. 1978. "Intestinal Permeability Assessed by Excretion Ratios of Two Molecules: Results in Coeliac Disease." *British medical journal* 2(6144): 1060. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/709218/ (April 9, 2022).

Cohen, Louis J., Judy H. Cho, Dirk Gevers, and Hiutung Chu. 2019. "Genetic Factors and the Intestinal Microbiome Guide Development Of-Based Therapies for Inflammatory Bowel Diseases." *Gastroenterology* 156(8): 2174. /pmc/articles/PMC6568267/ (April 8, 2022).

Collins, Jason T., Amanda Nguyen, and Madhu Badireddy. 2021. "Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine." *StatPearls*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459366/ (October 9, 2021).

Costa, Frederico R.C. et al. 2016. "Gut Microbiota Translocation to the Pancreatic Lymph Nodes Triggers NOD2 Activation and Contributes to T1D Onset." *The Journal of Experimental Medicine* 213(7): 1223. /pmc/articles/PMC4925011/ (April 5, 2022).

Do, Moon Ho et al. 2018. "High-Glucose or -Fructose Diet Cause Changes of the Gut Microbiota and Metabolic Disorders in Mice without Body Weight Change." *Nutrients* 10(6). /pmc/articles/PMC6024874/ (April 4, 2022).

Doctors Data. 2016. "Zonulin: A Biomarker and Regulator of Gastrointestinal Tight Gap Junctions Resource Guide." *ulin - A biomarker and regulator of gastrointestinal tight gap junctions.pdf*.

Dodig, Slavica, Ivana Čepelak, and Ivan Pavić. 2019. "Hallmarks of Senescence and Aging." *Biochemia Medica* 29(3). /pmc/articles/PMC6610675/ (April 4, 2022).

Drago, Sandro et al. 2006. "Gliadin, Zonulin and Gut Permeability: Effects on Celiac and Non-Celiac Intestinal Mucosa and Intestinal Cell Lines." *Scandinavian journal of gastroenterology* 41(4): 408–19. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16635908/ (April 15, 2022).

Du, Jie et al. 2015. "1,25-Dihydroxyvitamin D Protects Intestinal Epithelial Barrier by Regulating the Myosin Light Chain Kinase Signaling Pathway." *Inflammatory bowel diseases* 21(11): 2495–2506. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287999/ (April 30, 2022).

Edogawa, Shoko et al. 2018. "Sex Differences in NSAID-Induced Perturbation of Human Intestinal Barrier Function and Microbiota." *The FASEB Journal* 32(12): 6615. /pmc/articles/PMC6219825/ (April 4, 2022).

Elamin, Elhaseen E, Ad A Masclee, Jan Dekker, and Daisy M Jonkers. 2013. "Ethanol Metabolism and Its Effects on the Intestinal Epithelial Barrier." https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/71/7/483/1807403 (April 4, 2022).

Engelstoft, Maja S. et al. 2015. "Research Resource: A Chromogranin A Reporter for Serotonin and Histamine Secreting Enteroendocrine Cells." *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)* 29(11): 1658–71. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26352512/ (April 4, 2022).

Escribano, Begoña M. et al. 2017. "Lipopolysaccharide Binding Protein and Oxidative Stress in a Multiple Sclerosis Model." *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 14(1): 199–211. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718209/ (April 6, 2022).

Fasano, Alessio. 2011. "Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The

Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer." *Physiological reviews* 91(1): 151–75. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248165/ (April 14, 2022).

———. 2012. "Zonulin, Regulation of Tight Junctions, and Autoimmune Diseases." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1258(1): 25–33. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22731712/ (April 15, 2022).

———. 2020. "All Disease Begins in the (Leaky) Gut : Role of Zonulin-Mediated Gut Permeability in the Pathogenesis of Some Chronic Inflammatory Diseases [Version 1 ; Peer Review : 3 Approved] Alessio Fasano." *F1000Research* 9: 1–12.

Fasano, Alessio, and Carlo Catassi. 2012. "Clinical Practice. Celiac Disease." *The New England journal of medicine* 367(25): 2419–26. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23252527/ (April 8, 2022).

Fasano, Alessio, and Terez Shea-Donohue. 2005. "Mechanisms of Disease: The Role of Intestinal Barrier Function in the Pathogenesis of Gastrointestinal Autoimmune Diseases." *Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology* 2(9): 416–22. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16265432/ (April 6, 2022).

Fava, Andrea, and Michelle Petri. 2019. "Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management." *Journal of autoimmunity* 96: 1–13. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30448290/ (April 6, 2022).

Fearnley, Gareth W. et al. 2019. "The Homophilic Receptor PTPRK Selectively Dephosphorylates Multiple Junctional Regulators to Promote Cell–Cell Adhesion." *eLife* 8: 1–41. /pmc/articles/PMC6440744/ (April 4, 2022).

Fiorentino, Maria et al. 2016. "Blood–Brain Barrier and Intestinal Epithelial Barrier Alterations in Autism Spectrum Disorders." *Molecular Autism* 7(1). /pmc/articles/PMC5129651/ (April 4, 2022).

Fish, Elizabeth M., and Bracken Burns. 2021. "Physiology, Small Bowel." *StatPearls*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532263/ (November 10, 2021).

Foong, Daphne et al. 2020. "Understanding the Biology of Human Interstitial Cells of Cajal in Gastrointestinal Motility." *International journal of molecular sciences* 21(12): 1–18. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32630607/ (November 10, 2021).

France, Marion M., and Jerrold R. Turner. 2017. "The Mucosal Barrier at a Glance." *Journal*

of Cell Science 130(2): 307. /pmc/articles/PMC5278669/ (April 4, 2022).

Frister, Adrian et al. 2014. "Phosphoinositide 3-Kinase γ Affects LPS-Induced Disturbance of Blood-Brain Barrier via Lipid Kinase-Independent Control of CAMP in Microglial Cells." *Neuromolecular medicine* 16(4): 704–13. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25033932/ (April 6, 2022).

Fritscher-Ravens, Annette et al. 2014. "Confocal Endomicroscopy Shows Food-Associated Changes in the Intestinal Mucosa of Patients with Irritable Bowel Syndrome." *Gastroenterology* 147(5): 1012-1020.e4. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25083606/ (April 13, 2022).

Furusawa, Yukihiro et al. 2013. "Commensal Microbe-Derived Butyrate Induces the Differentiation of Colonic Regulatory T Cells." *Nature* 504(7480): 446–50. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24226770/ (April 8, 2022).

Gajda, Angela M., and Judith Storch. 2015. "Enterocyte Fatty Acid Binding Proteins (FABPs): Different Functions of Liver- and Intestinal- FABPs in the Intestine." *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 93: 9. /pmc/articles/PMC4323920/ (April 4, 2022).

Galipeau, H. J., and E. F. Verdu. 2016. "The Complex Task of Measuring Intestinal Permeability in Basic and Clinical Science." *Neurogastroenterology & Motility* 28(7): 957–65. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nmo.12871 (April 4, 2022).

Gan, Stephanie D., and Kruti R. Patel. 2013. "Enzyme Immunoassay and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay." *Journal of Investigative Dermatology* 133(9): 1–3. http://www.jidonline.org/article/S0022202X15363879/fulltext (April 15, 2022).

Garcia, Miguel A., W. James Nelson, and Natalie Chavez. 2018. "Cell–Cell Junctions Organize Structural and Signaling Networks." *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 10(4). /pmc/articles/PMC5773398/ (April 4, 2022).

Gerbe, François et al. 2016. "Intestinal Epithelial Tuft Cells Initiate Type 2 Mucosal Immunity to Helminth Parasites." *Nature* 529(7585): 226–30.

Gori, Manuele et al. 2020. "Palmitic Acid Affects Intestinal Epithelial Barrier Integrity and Permeability In Vitro." *Antioxidants* 9(5). /pmc/articles/PMC7278681/ (April 4, 2022).

Graziani, C. et al. 2019. "Intestinal Permeability in Physiological and Pathological Conditions: Major Determinants and Assessment Modalities." *European Review for Medical and*

Pharmacological Sciences 23(2): 795–810.

Greuter, Thomas, and Stephan R. Vavricka. 2019. "Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease - Epidemiology, Genetics, and Pathogenesis." *Expert review of gastroenterology & hepatology* 13(4): 307–17. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30791773/ (April 7, 2022).

Gribble, Fiona M., and Frank Reimann. 2016. "Enteroendocrine Cells: Chemosensors in the Intestinal Epithelium." *Annual review of physiology* 78: 277–99. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26442437/ (April 4, 2022).

Grootjans, Joep et al. 2010. "Non-Invasive Assessment of Barrier Integrity and Function of the Human Gut." *World Journal of Gastrointestinal Surgery* 2(3): 61. /pmc/articles/PMC2999221/ (April 4, 2022).

Gross, Mor, Tomer Meir Salame, and Steffen Jung. 2015. "Guardians of the Gut – Murine Intestinal Macrophages and Dendritic Cells." *Frontiers in Immunology* 6(JUN). /pmc/articles/PMC4451680/ (April 4, 2022).

Hardy, Melinda Y, and Jason A Tye-Din. 2016. "Coeliac Disease: A Unique Model for Investigating Broken Tolerance in Autoimmunity." *Clinical & Translational Immunology* 5(11): e112. /pmc/articles/PMC5133362/ (April 9, 2022).

He, Caimei et al. 2019. "Vitamin A Inhibits the Action of LPS on the Intestinal Epithelial Barrier Function and Tight Junction Proteins." *Food & function* 10(2): 1235–42. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30747184/ (April 30, 2022).

He, Zhixing et al. 2016. "Alterations of the Gut Microbiome in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus." *Gut pathogens* 8(1). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27980687/ (April 7, 2022).

Hevia, Arancha et al. 2014. "Intestinal Dysbiosis Associated with Systemic Lupus Erythematosus." *mBio* 5(5). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271284/ (April 7, 2022).

Heyman, Martine, Juliette Abed, Corinne Lebreton, and Nadine Cerf-Bensussan. 2012. "Intestinal Permeability in Coeliac Disease: Insight into Mechanisms and Relevance to Pathogenesis." *Gut* 61(9): 1355–64. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21890812/ (April 8, 2022).

Howitt, Michael R. et al. 2016. "Tuft Cells, Taste-Chemosensory Cells, Orchestrate Parasite

Type 2 Immunity in the Gut." *Science (New York, N.Y.)* 351(6279): 1329. /pmc/articles/PMC5528851/ (April 4, 2022).

Hüe, Sophie et al. 2004. "A Direct Role for NKG2D/MICA Interaction in Villous Atrophy during Celiac Disease." *Immunity* 21(3): 367–77. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15357948/ (April 9, 2022).

Ikhtaire, Shapur, Mohammad Sharif Shajib, Walter Reinisch, and Waliul Islam Khan. 2016. "Fecal Calprotectin: Its Scope and Utility in the Management of Inflammatory Bowel Disease." *Journal of Gastroenterology 2016 51:5* 51(5): 434–46. https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-016-1182-4 (April 4, 2022).

Irvine, E. J., and J. K. Marshall. 2000. "Increased Intestinal Permeability Precedes the Onset of Crohn's Disease in a Subject with Familial Risk." *Gastroenterology* 119(6): 1740–44. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113095/ (April 7, 2022).

Islam, Md Asiful, Shahad Saif Khandker, Przemysław J. Kotyla, and Rosline Hassan. 2020. "Immunomodulatory Effects of Diet and Nutrients in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review." *Frontiers in Immunology* 11: 1477. /pmc/articles/PMC7387408/ (April 15, 2022).

Van Itallie, Christina M., Amber Jean Tietgens, and James M. Anderson. 2017. "A Highlights from MBoC Selection: Visualizing the Dynamic Coupling of Claudin Strands to the Actin Cytoskeleton through ZO-1." *Molecular Biology of the Cell* 28(4): 524. /pmc/articles/PMC5305259/ (April 4, 2022).

Johansson, Malin E.V. et al. 2014. "Bacteria Penetrate the Normally Impenetrable Inner Colon Mucus Layer in Both Murine Colitis Models and Patients with Ulcerative Colitis." *Gut* 63(2): 281–91. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426893/ (April 7, 2022).

Jostins, Luke et al. 2012. "Host-Microbe Interactions Have Shaped the Genetic Architecture of Inflammatory Bowel Disease." *Nature* 491(7422): 119–24. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23128233/ (April 7, 2022).

Judkins, Taylor C., Douglas L. Archer, Dean C. Kramer, and Rebecca J. Solch. 2020. "Probiotics, Nutrition, and the Small Intestine." *Current gastroenterology reports* 22(1). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31930437/ (May 1, 2022).

Kahai, Preet, Pujyitha Mandiga, Chase J. Wehrle, and Stany Lobo. 2021. "Anatomy, Abdomen

and Pelvis, Large Intestine." *StatPearls*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470577/ (November 11, 2021).

Karemaker, John M. 2017. "An Introduction into Autonomic Nervous Function." *Physiological Measurement* 38(5): R89. https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6579/aa6782 (October 13, 2021).

Kawasaki, Eiji. 2014. "Type 1 Diabetes and Autoimmunity." *Clinical pediatric endocrinology : case reports and clinical investigations : official journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology* 23(4): 99–105. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25374439/ (April 5, 2022).

Keita, Å V., and J. D. Söderholm. 2010. "The Intestinal Barrier and Its Regulation by Neuroimmune Factors." *Neurogastroenterology & Motility* 22(7): 718–33. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2982.2010.01498.x (April 4, 2022).

Khoshbin, Katayoun, and Michael Camilleri. 2020. "Neurogastroenterology and Motility: Effects of Dietary Components on Intestinal Permeability in Health and Disease." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 319(5): G589. /pmc/articles/PMC8087346/ (May 1, 2022).

Kinashi, Yusuke, and Koji Hase. 2021. "Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity." *Frontiers in Immunology* 12. /pmc/articles/PMC8100306/ (April 5, 2022).

Knoop, K. A. et al. 2015. "Microbial Sensing by Goblet Cells Controls Immune Surveillance of Luminal Antigens in the Colon." *Mucosal immunology* 8(1): 198. /pmc/articles/PMC4268115/ (April 4, 2022).

Kolappan, Subramania et al. 2016. "Structure of the Neisseria Meningitidis Type IV Pilus." *Nature communications* 7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27698424/ (April 9, 2022).

König, Julia et al. 2016a. "Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease." *Clinical and Translational Gastroenterology* 7(10): e196. /pmc/articles/PMC5288588/ (April 4, 2022).

———. 2016b. "Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease." *Clinical and translational gastroenterology* 7(10). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27763627/ (April

6, 2022).

Kopp, Zoë A., Umang Jain, Johan Van Limbergen, and Andrew W. Stadnyk. 2015. "Do Antimicrobial Peptides and Complement Collaborate in the Intestinal Mucosa?" *Frontiers in Immunology* 6(JAN). /pmc/articles/PMC4311685/ (April 4, 2022).

Kosiewicz, Michele M., Arin L. Zirnheld, and Pascale Alard. 2011. "Gut Microbiota, Immunity, and Disease: A Complex Relationship." *Frontiers in Microbiology* 2(SEP). /pmc/articles/PMC3166766/ (April 4, 2022).

Kowalczyk, Andrew P., and Kathleen J. Green. 2013. "Structure, Function and Regulation of Desmosomes." *Progress in molecular biology and translational science* 116: 95. /pmc/articles/PMC4336551/ (April 4, 2022).

Krishna Rao, Radha, and Geetha Samak. 2013. "Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications." *Current nutrition and food science* 9(2): 99. /pmc/articles/PMC3864899/ (May 1, 2022).

Krishnan, Moorthy et al. 2016. "VSL#3 Probiotic Stimulates T-Cell Protein Tyrosine Phosphatase-Mediated Recovery of IFN-γ Induced Intestinal Epithelial Barrier Defects." *Inflammatory bowel diseases* 22(12): 2811. /pmc/articles/PMC5779620/ (May 1, 2022).

Kühne, Hagen et al. 2016. "Vitamin D Receptor Knockout Mice Exhibit Elongated Intestinal Microvilli and Increased Ezrin Expression." *Nutrition research (New York, N.Y.)* 36(2): 184–92. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26606857/ (April 30, 2022).

Lammers, Karen M. et al. 2008. "Gliadin Induces an Increase in Intestinal Permeability and Zonulin Release by Binding to the Chemokine Receptor CXCR3." *Gastroenterology* 135(1). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485912/ (April 15, 2022).

———. 2011. "Identification of a Novel Immunomodulatory Gliadin Peptide That Causes Interleukin-8 Release in a Chemokine Receptor CXCR3-Dependent Manner Only in Patients with Coeliac Disease." *Immunology* 132(3): 432–40. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091908/ (April 9, 2022).

Lebwohl, Benjamin, Jonas F. Ludvigsson, and Peter H.R. Green. 2014. "The Unfolding Story of Celiac Disease Risk Factors." *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 12(4): 632–35. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24211288/ (April 9, 2022).

Lee, Tai Ping et al. 2014. "Interactions of Surface-Expressed TLR-4 and Endosomal TLR-9 Accelerate Lupus Progression in Anti-DsDNA Antibody Transgenic Mice." *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)* 239(6): 715–23. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24719374/ (April 7, 2022).

Lee, Yun Kyung, Juscilene S. Menezes, Yoshinori Umesaki, and Sarkis K. Mazmanian. 2011. "Proinflammatory T-Cell Responses to Gut Microbiota Promote Experimental Autoimmune Encephalomyelitis." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 Suppl 1(Suppl 1): 4615–22. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660719/ (April 6, 2022).

Leech, Bradley, Bradley McEwen, and Eric Owusu Sekyere. 2020. "Diet, Digestive Health, and Autoimmunity: The Foundations to an Autoimmune Disease Food Pyramid - Part 1." *Alternative and Complementary Therapies* 26(3): 112–18.

Leiss, H. et al. 2013. "Pristane-Induced Lupus as a Model of Human Lupus Arthritis: Evolvement of Autoantibodies, Internal Organ and Joint Inflammation." *Lupus* 22(8): 778–92. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23817510/ (April 7, 2022).

Lewis, James D. et al. 2015. "Inflammation, Antibiotics, and Diet as Environmental Stressors of the Gut Microbiome in Pediatric Crohn's Disease." *Cell host & microbe* 18(4): 489. /pmc/articles/PMC4633303/ (April 4, 2022).

Li, Bao Zhu et al. 2020. "Dysbiosis of Oral Microbiota Is Associated with Systemic Lupus Erythematosus." *Archives of oral biology* 113. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203722/ (April 7, 2022).

Li, X. et al. 2013. "Combat-Training Increases Intestinal Permeability, Immune Activation and Gastrointestinal Symptoms in Soldiers." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 37(8): 799–809. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.12269 (April 4, 2022).

Li, Xia, and Mark A. Atkinson. 2015. "The Role for Gut Permeability in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes – A Solid or Leaky Concept?" *Pediatric diabetes* 16(7): 485. /pmc/articles/PMC4638168/ (April 5, 2022).

Lin, Rui, Lu Zhou, Jie Zhang, and Bangmao Wang. 2015. "Abnormal Intestinal Permeability and Microbiota in Patients with Autoimmune Hepatitis." *International Journal of Clinical*

and Experimental Pathology 8(5): 5153. /pmc/articles/PMC4503083/ (April 5, 2022).

Liu, Yu et al. 2015. "Increased Expression of TLR2 in CD4(+) T Cells from SLE Patients Enhances Immune Reactivity and Promotes IL-17 Expression through Histone Modifications." *European journal of immunology* 45(9): 2683–93. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26079624/ (April 7, 2022).

Lochhead, Jeffrey J., Patrick T. Ronaldson, and Thomas P. Davis. 2017. "Hypoxic Stress and Inflammatory Pain Disrupt Blood-Brain Barrier Tight Junctions: Implications for Drug Delivery to the Central Nervous System." *The AAPS journal* 19(4): 910. /pmc/articles/PMC5481481/ (April 8, 2022).

Logan, Alan C., Felice N. Jacka, and Susan L. Prescott. 2016. "Immune-Microbiota Interactions: Dysbiosis as a Global Health Issue." *Current Allergy and Asthma Reports 2016 16:2* 16(2): 1–9. https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-015-0590-5 (April 4, 2022).

Lopez, Peter P., Shekhar Gogna, and Arshia Khorasani-Zadeh. 2021. "Anatomy, Abdomen and Pelvis, Duodenum." *StatPearls*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482390/ (October 9, 2021).

M.D., Brian P Blackwood et al. 2015. "Urinary Claudin-2 Measurements as a Predictor of Necrotizing Enterocolitis: A Pilot Study." *Journal of Neonatal Surgery* 4(4): 43. /pmc/articles/PMC4617019/ (April 4, 2022).

Mabbott, N. A. et al. 2013. "Microfold (M) Cells: Important Immunosurveillance Posts in the Intestinal Epithelium." *Mucosal immunology* 6(4): 666–77. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23695511/ (April 4, 2022).

Malaguarnera, Giulia et al. 2014. "Gut Microbiota in Alcoholic Liver Disease: Pathogenetic Role and Therapeutic Perspectives." *World Journal of Gastroenterology : WJG* 20(44): 16639. /pmc/articles/PMC4248208/ (April 4, 2022).

Manzel, Arndt et al. 2014. "Role of 'Western Diet' in Inflammatory Autoimmune Diseases." *Current allergy and asthma reports* 14(1): 404. /pmc/articles/PMC4034518/ (April 4, 2022).

Martini, Eva et al. 2017. "Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and Its Relationship With Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease." *Cellular and Molecular*

Gastroenterology and Hepatology 4(1): 33. /pmc/articles/PMC5439240/ (April 4, 2022).

Matysiak-Budnik, Tamara et al. 2003. "Alterations of the Intestinal Transport and Processing of Gliadin Peptides in Celiac Disease." *Gastroenterology* 125(3): 696–707. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12949716/ (April 9, 2022).

McDole, Jeremiah R. et al. 2012. "Goblet Cells Deliver Luminal Antigen to CD103+ Dendritic Cells in the Small Intestine." *Nature 2012 483:7389* 483(7389): 345–49. https://www.nature.com/articles/nature10863 (April 4, 2022).

McNeil, Elizabeth, Christopher T. Capaldo, and Ian G. Macara. 2006. "Zonula Occludens-1 Function in the Assembly of Tight Junctions in Madin-Darby Canine Kidney Epithelial Cells." *Molecular biology of the cell* 17(4): 1922–32. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16436508/ (April 15, 2022).

Meddings, Jon. 2008. "The Significance of the Gut Barrier in Disease." *Gut* 57(4): 438–40. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18334657/ (April 9, 2022).

Mehta, Minesh, Shifat Ahmed, and Gerald Dryden. 2017. "Immunopathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: How Genetics Link Barrier Dysfunction and Innate Immunity to Inflammation." *Innate Immunity* 23(6): 497–505. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753425917722206?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed (April 8, 2022).

Meng, Hui et al. 2021. "ZG16 Regulates PD-L1 Expression and Promotes Local Immunity in Colon Cancer." *Translational Oncology* 14(2): 101003.

Van Der Merwe, Jacques Q., Morley D. Hollenberg, and Wallace K. MacNaughton. 2008. "EGF Receptor Transactivation and MAP Kinase Mediate Proteinase-Activated Receptor-2-Induced Chloride Secretion in Intestinal Epithelial Cells." *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 294(2). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18032480/ (April 15, 2022).

Michielan, Andrea, and Renata D'Incà. 2015a. "Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut." *Mediators of Inflammation* 2015. /pmc/articles/PMC4637104/ (April 4, 2022).

———. 2015b. "Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut." *Mediators of inflammation* 2015.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26582965/ (April 7, 2022).

Million, Mulugeta, and Muriel Larauche. 2016. "Stress, Sex and the Enteric Nervous System." *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 28(9): 1283. /pmc/articles/PMC5003424/ (October 13, 2021).

Miranda-Hernandez, Socorro, and Alan G Baxter. 2013. "Role of Toll-like Receptors in Multiple Sclerosis." *American journal of clinical and experimental immunology* 2(1): 75. /pmc/articles/PMC3714200/ (April 6, 2022).

Miron, N., and V. Cristea. 2012. "Enterocytes: Active Cells in Tolerance to Food and Microbial Antigens in the Gut." *Clinical and experimental immunology* 167(3): 405–12. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22288583/ (April 4, 2022).

Mohanan, Vishnu et al. 2018. "C1orf106 Is a Colitis Risk Gene That Regulates Stability of Epithelial Adherens Junctions." *Science (New York, N.Y.)* 359(6380): 1161. /pmc/articles/PMC6008784/ (April 4, 2022).

Moor, Kathrin et al. 2017. "High-Avidity IgA Protects the Intestine by Enchaining Growing Bacteria." *Nature 2016 544:7651* 544(7651): 498–502. https://www.nature.com/articles/nature22058 (April 4, 2022).

Moreno, Mariá De Lourdes et al. 2017. "Detection of Gluten Immunogenic Peptides in the Urine of Patients with Coeliac Disease Reveals Transgressions in the Gluten-Free Diet and Incomplete Mucosal Healing." *Gut* 66(2): 250–57. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26608460/ (April 9, 2022).

Mu, Qinghui, Jay Kirby, Christopher M. Reilly, and Xin M. Luo. 2017. "Leaky Gut as a Danger Signal for Autoimmune Diseases." *Frontiers in Immunology* 8(MAY): 1–10.

Mu, Qinghui, Husen Zhang, and Xin M. Luo. 2015. "SLE: Another Autoimmune Disorder Influenced by Microbes and Diet?" *Frontiers in immunology* 6(NOV). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26648937/ (April 7, 2022).

Mujagic, Zlatan et al. 2017. "The Effects of Lactobacillus Plantarum on Small Intestinal Barrier Function and Mucosal Gene Transcription; a Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial." *Scientific Reports* 7. /pmc/articles/PMC5206730/ (May 1, 2022).

Mukherjee, Sohini, and Lora V. Hooper. 2015. "Antimicrobial Defense of the Intestine." *Immunity* 42(1): 28–39. http://www.cell.com/article/S1074761314004956/fulltext (April

4, 2022).

Murakami, Yuki, Soichi Tanabe, and Takuya Suzuki. 2016. "High-Fat Diet-Induced Intestinal Hyperpermeability Is Associated with Increased Bile Acids in the Large Intestine of Mice." *Journal of Food Science* 81(1): H216–22. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1750-3841.13166 (April 4, 2022).

Mustalahti, Kirsi et al. 2010. "The Prevalence of Celiac Disease in Europe: Results of a Centralized, International Mass Screening Project." *Annals of medicine* 42(8): 587–95. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21070098/ (April 8, 2022).

Norris, Jill M. et al. 2003. "Timing of Initial Cereal Exposure in Infancy and Risk of Islet Autoimmunity." *JAMA* 290(13): 1713–20. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14519705/ (April 5, 2022).

Noth, Rainer et al. 2012. "Anti-TNF-α Antibodies Improve Intestinal Barrier Function in Crohn's Disease." *Journal of Crohn's & colitis* 6(4): 464–69. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22398062/ (April 7, 2022).

Nouri, Mehrnaz, Anders Bredberg, Björn Weström, and Shahram Lavasani. 2014. "Intestinal Barrier Dysfunction Develops at the Onset of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, and Can Be Induced by Adoptive Transfer of Auto-Reactive T Cells." *PloS one* 9(9). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184418/ (April 15, 2022).

Okumura, Ryu, and Kiyoshi Takeda. 2017. "Roles of Intestinal Epithelial Cells in the Maintenance of Gut Homeostasis." *Experimental & Molecular Medicine* 49(5): e338. /pmc/articles/PMC5454438/ (April 4, 2022).

Pabst, Oliver, and Emma Slack. 2020. "IgA and the Intestinal Microbiota: The Importance of Being Specific." *Mucosal Immunology* 13(1): 12. /pmc/articles/PMC6914667/ (April 5, 2022).

Paray, Bilal Ahmad, Mohammed Fahad Albeshr, Arif Tasleem Jan, and Irfan A. Rather. 2020. "Leaky Gut and Autoimmunity: An Intricate Balance in Individuals Health and the Diseased State." *International Journal of Molecular Sciences* 21(24): 1–12.

Paterson, Anna L., Marcel Gehrung, Rebecca C. Fitzgerald, and Maria O'Donovan. 2020. "Role of TFF3 as an Adjunct in the Diagnosis of Barrett's Esophagus Using a Minimally Invasive Esophageal Sampling Device – the Cytosponge™." *Diagnostic cytopathology*

48(3): 253. /pmc/articles/PMC7075710/ (April 4, 2022).

Pelaseyed, Thaher et al. 2014. "The Mucus and Mucins of the Goblet Cells and Enterocytes Provide the First Defense Line of the Gastrointestinal Tract and Interact with the Immune System." *Immunological reviews* 260(1): 8. /pmc/articles/PMC4281373/ (April 4, 2022).

Petagna, L. et al. 2020. "Pathophysiology of Crohn's Disease Inflammation and Recurrence." *Biology Direct* 15(1). /pmc/articles/PMC7648997/ (April 7, 2022).

Peters, Anneli, and Hartmut Wekerle. 2019. "Autoimmune Diabetes Mellitus and the Leaky Gut." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 116(30): 14788. /pmc/articles/PMC6660743/ (April 5, 2022).

Peterson, Lance W., and David Artis. 2014. "Intestinal Epithelial Cells: Regulators of Barrier Function and Immune Homeostasis." *Nature Reviews Immunology 2014 14:3* 14(3): 141–53. https://www.nature.com/articles/nri3608 (March 15, 2022).

Qi, Yan Fei et al. 2017. "Intestinal Permeability Biomarker Zonulin Is Elevated in Healthy Aging." *Journal of the American Medical Directors Association* 18(9): 810.e1. /pmc/articles/PMC5581307/ (April 4, 2022).

Quigley, Eamonn M.M. 2016. "Leaky Gut - Concept or Clinical Entity?" *Current opinion in gastroenterology* 32(2): 74–79. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26760399/ (April 4, 2022).

Ramirez, Carolina, and Andreas Gebert. 2003. "Vimentin-Positive Cells in the Epithelium of Rabbit Ileal Villi Represent Cup Cells but Not M-Cells." *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society* 51(11): 1533–44. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14566025/ (April 4, 2022).

Rodiño-Janeiro, Bruno K et al. 2015. "Role of Corticotropin-Releasing Factor in Gastrointestinal Permeability." *JNM Journal of Neurogastroenterology and Motility Special Review J Neurogastroenterol Motil* 21(1). http://dx.doi.org/10.5056/jnm14084www.jnmjournal.org (April 4, 2022).

Roger, Thierry et al. 2009. "Protection from Lethal Gram-Negative Bacterial Sepsis by Targeting Toll-like Receptor 4." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(7): 2348. /pmc/articles/PMC2650125/ (April 4, 2022).

Roos, S., A. Kärner, and C. Hallert. 2006. "Psychological Well-Being of Adult Coeliac Patients

Treated for 10 Years." *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 38(3): 177–80. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461026/ (April 9, 2022).

Rosa, Luigi et al. 2017. "Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis." *International Journal of Molecular Sciences* 18(9). /pmc/articles/PMC5618634/ (April 4, 2022).

Sala-Rabanal, Monica, Zeynep Yurtsever, Colin G. Nichols, and Tom J. Brett. 2015. "Secreted CLCA1 Modulates TMEM16A to Activate Ca2+-Dependent Chloride Currents in Human Cells." *eLife* 4(4). /pmc/articles/PMC4360653/ (April 4, 2022).

Salim, Sa'Ad Y., and Johan D. Söderholm. 2011. "Importance of Disrupted Intestinal Barrier in Inflammatory Bowel Diseases." *Inflammatory bowel diseases* 17(1): 362–81. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20725949/ (April 7, 2022).

Salvo-Romero, Eloísa et al. 2015. "The Intestinal Barrier Function and Its Involvement in Digestive Disease." *Rev esp enfeRm Dig (Madrid)* 107(11): 686–96.

Sapone, Anna et al. 2006. "Zonulin Upregulation Is Associated with Increased Gut Permeability in Subjects with Type 1 Diabetes and Their Relatives." *Diabetes* 55(5): 1443–49. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16644703/ (April 15, 2022).

Saturni, Letizia, Gianna Ferretti, and Tiziana Bacchetti. 2010. "The Gluten-Free Diet: Safety and Nutritional Quality." *Nutrients* 2(1): 16. /pmc/articles/PMC3257612/ (April 9, 2022).

Schneider, Christoph, Claire E. O'Leary, and Richard M. Locksley. 2019. "Regulation of Immune Responses by Tuft Cells." *Nature reviews. Immunology* 19(9): 584–93. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31114038/ (April 5, 2022).

Schulze, Matthias B. et al. 2018. "Science and Politics of Nutrition: Food Based Dietary Patterns and Chronic Disease Prevention." *The BMJ* 361. /pmc/articles/PMC5996879/ (April 4, 2022).

Schulzke, Jörg Dieter et al. 1998. "Epithelial Tight Junction Structure in the Jejunum of Children with Acute and Treated Celiac Sprue." *Pediatric research* 43(4 Pt 1): 435–41. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9544995/ (April 9, 2022).

Secondulfo, M. et al. 2004. "Ultrastructural Mucosal Alterations and Increased Intestinal Permeability in Non-Celiac, Type I Diabetic Patients." *Digestive and liver disease :*

official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver 36(1): 35–45. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14971814/ (April 5, 2022).

Segal, Jonathan P., A. Jean-Frédéric LeBlanc, and Ailsa L. Hart. 2021. "Ulcerative Colitis: An Update." *Clinical Medicine* 21(2): 135. /pmc/articles/PMC8002778/ (April 7, 2022).

Sender, Ron, Shai Fuchs, and Ron Milo. 2016. "Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans." *Cell* 164(3): 337–40. http://www.cell.com/article/S0092867416000532/fulltext (April 4, 2022).

Sequeira, Ivana R., Marlena C. Kruger, Roger D. Hurst, and Roger G. Lentle. 2015. "Ascorbic Acid May Exacerbate Aspirin-Induced Increase in Intestinal Permeability." *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 117(3): 195–203. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641731/ (May 6, 2022).

Shaikh, Harris, Chase J. Wehrle, and Arshia Khorasani-Zadeh. 2021. "Anatomy, Abdomen and Pelvis, Superior Mesenteric Artery." *StatPearls*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519560/ (November 11, 2021).

Silverman, Gregg J., Doua F. Azzouz, and Alexander V. Alekseyenko. 2019. "Systemic Lupus Erythematosus and Dysbiosis in the Microbiome: Cause or Effect or Both?" *Current opinion in immunology* 61: 80–85. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590039/ (April 7, 2022).

Simeonova, Denitsa et al. 2018. "Recognizing the Leaky Gut as a Trans-Diagnostic Target for Neuroimmune Disorders Using Clinical Chemistry and Molecular Immunology Assays." *Current Topics in Medicinal Chemistry* 18(19): 1641–55.

Skinner, Dylan, Chase J. Wehrle, and Kelly Van Fossen. 2021. "Anatomy, Abdomen and Pelvis, Inferior Mesenteric Artery." *StatPearls*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482156/ (November 11, 2021).

Smyth, Megan Ciara. 2017. "Intestinal Permeability and Autoimmune Diseases." *Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research* 10: 1–9.

Sonnenburg, Erica D. et al. 2016. "Diet-Induced Extinction in the Gut Microbiota Compounds over Generations." *Nature* 529(7585): 212. /pmc/articles/PMC4850918/ (May 1, 2022).

Soto-Gamez, Abel, Wim J. Quax, and Marco Demaria. 2019. "Regulation of Survival

Networks in Senescent Cells: From Mechanisms to Interventions." *Journal of Molecular Biology* 431(15): 2629–43.

De Souza, Heitor S.P., and Claudio Fiocchi. 2016. "Immunopathogenesis of IBD: Current State of the Art." *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 13(1): 13–27. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26627550/ (April 7, 2022).

Van Spaendonk, Hanne et al. 2017. "Regulation of Intestinal Permeability: The Role of Proteases." *World Journal of Gastroenterology* 23(12): 2106. /pmc/articles/PMC5374123/ (April 4, 2022).

Spencer, Nick J., and Hongzhen Hu. 2020. "Enteric Nervous System: Sensory Transduction, Neural Circuits and Gastrointestinal Motility." *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 17(6): 338–51. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152479/ (November 10, 2021).

Stappaerts, Jef, Joachim Brouwers, Pieter Annaert, and Patrick Augustijns. 2015. "In Situ Perfusion in Rodents to Explore Intestinal Drug Absorption: Challenges and Opportunities." *International Journal of Pharmaceutics* 478(2): 665–81.

Stio, Maria, Luigina Retico, Vito Annese, and Andrea Giovanni Bonanomi. 2016. "Vitamin D Regulates the Tight-Junction Protein Expression in Active Ulcerative Colitis." *Scandinavian journal of gastroenterology* 51(10): 1193–99. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207502/ (April 30, 2022).

Stojan, George, and Michelle Petri. 2018. "Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: An Update." *Current opinion in rheumatology* 30(2): 144–50. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29251660/ (April 6, 2022).

Sturgeon, Craig, and Alessio Fasano. 2016a. "Zonulin, a Regulator of Epithelial and Endothelial Barrier Functions, and Its Involvement in Chronic Inflammatory Diseases." *Tissue Barriers* 4(4): 1–19. http://dx.doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384.

———. 2016b. "Zonulin, a Regulator of Epithelial and Endothelial Barrier Functions, and Its Involvement in Chronic Inflammatory Diseases." *Tissue barriers* 4(4). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28123927/ (April 14, 2022).

Takaishi, Hiromasa et al. 2008. "Imbalance in Intestinal Microflora Constitution Could Be Involved in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease." *International journal of*

medical microbiology : IJMM 298(5–6): 463–72. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17897884/ (April 8, 2022).

Teixeira, Bruna et al. 2013. "Low Sensitivity to Glucocorticoid Inhibition of in Vitro Th17-Related Cytokine Production in Multiple Sclerosis Patients Is Related to Elevated Plasma Lipopolysaccharide Levels." *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 148(2): 209–18. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23778260/ (April 6, 2022).

Thomas, Karen E., Anna Sapone, Alessio Fasano, and Stefanie N. Vogel. 2006. "Gliadin Stimulation of Murine Macrophage Inflammatory Gene Expression and Intestinal Permeability Are MyD88-Dependent: Role of the Innate Immune Response in Celiac Disease." *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 176(4): 2512–21. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16456012/ (April 15, 2022).

Ting, Hung-An, and Jakob von Moltke. 2019. "The Immune Function of Tuft Cells at Gut Mucosal Surfaces and Beyond." *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 202(5): 1321. /pmc/articles/PMC6383804/ (April 4, 2022).

Tlaskalová-Hogenová, Helena et al. 2011. "The Role of Gut Microbiota (Commensal Bacteria) and the Mucosal Barrier in the Pathogenesis of Inflammatory and Autoimmune Diseases and Cancer: Contribution of Germ-Free and Gnotobiotic Animal Models of Human Diseases." *Cellular and Molecular Immunology* 8(2): 110. /pmc/articles/PMC4003137/ (April 5, 2022).

Tong, Maomeng et al. 2013. "A Modular Organization of the Human Intestinal Mucosal Microbiota and Its Association with Inflammatory Bowel Disease." *PloS one* 8(11). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24260458/ (April 8, 2022).

Vanuytsel, Tim et al. 2014. "Psychological Stress and Corticotropin-Releasing Hormone Increase Intestinal Permeability in Humans by a Mast Cell-Dependent Mechanism." *Gut* 63(8): 1293–99. https://gut.bmj.com/content/63/8/1293 (April 4, 2022).

Vanuytsel, Tim, Severine Vermeire, and Isabelle Cleynen. 2013. "The Role of Haptoglobin and Its Related Protein, Zonulin, in Inflammatory Bowel Disease." *Tissue barriers* 1(5). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24868498/ (April 15, 2022).

Varela, E. et al. 2013. "Colonisation by Faecalibacterium Prausnitzii and Maintenance of Clinical Remission in Patients with Ulcerative Colitis." *Alimentary pharmacology &*

therapeutics 38(2): 151–61. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23725320/ (April 8, 2022).

Venn, Emilee C. et al. 2020. "Serum D-lactate Concentrations in Dogs with Parvoviral Enteritis." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34(2): 691. /pmc/articles/PMC7096611/ (April 4, 2022).

Venter, Carina, Stefanie Eyerich, Tara Sarin, and Kevin C. Klatt. 2020. "Nutrition and the Immune System: A Complicated Tango." *Nutrients* 12(3).

Verschuere, Stephanie, Rebecca De Smet, Liesbeth Allais, and Claude A. Cuvelier. 2012. "The Effect of Smoking on Intestinal Inflammation: What Can Be Learned from Animal Models?" *Journal of Crohn's and Colitis* 6(1): 1–12. https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/6/1/1/2392100 (April 4, 2022).

Vieira, S. M., O. E. Pagovich, and M. A. Kriegel. 2014. "Diet, Microbiota and Autoimmune Diseases." *Lupus* 23(6): 518. /pmc/articles/PMC4009622/ (April 4, 2022).

Volk, Neil, and Brian Lacy. 2017. "Anatomy and Physiology of the Small Bowel." *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 27(1): 1–13.

Walker, Marjorie M., Jonas F. Ludvigsson, and David S. Sanders. 2017. "Coeliac Disease: Review of Diagnosis and Management." *Medical Journal of Australia* 207(4): 173–78. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/mja16.00788 (April 8, 2022).

Wallace, John L. et al. 2011. "Proton Pump Inhibitors Exacerbate NSAID-Induced Small Intestinal Injury by Inducing Dysbiosis." *Gastroenterology* 141(4): 1314-1322.e5. http://www.gastrojournal.org/article/S0016508511009267/fulltext (April 4, 2022).

Wang, Hui et al. 2012. "Side-Stream Smoking Reduces Intestinal Inflammation and Increases Expression of Tight Junction Proteins." *World J Gastroenterol* 18(18): 2180–87. http://www.wjgnet.com/1007-9327officeURL:http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v18/i18/2180.htmDOI:http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i18.2180 (April 4, 2022).

Wang, Peng Fei, Dan Hua Yao, Yue Yu Hu, and Yousheng Li. 2019. "Vitamin D Improves Intestinal Barrier Function in Cirrhosis Rats by Upregulating Heme Oxygenase-1 Expression." *Biomolecules & therapeutics* 27(2): 222–30. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30173501/ (April 30, 2022).

Wang, Wei et al. 2014. "Increased Proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus Group

and Loss of Butyrate-Producing Bacteria in Inflammatory Bowel Disease." *Journal of clinical microbiology* 52(2): 398–406. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24478468/ (April 8, 2022).

Wang, Xianwei, Zhigang Tian, and Hui Peng. 2020. "Tissue-Resident Memory-like ILCs: Innate Counterparts of TRM Cells." *Protein & Cell* 11(2): 85. /pmc/articles/PMC6954904/ (April 4, 2022).

Wapenaar, M. C. et al. 2008. "Associations with Tight Junction Genes PARD3 and MAGI2 in Dutch Patients Point to a Common Barrier Defect for Coeliac Disease and Ulcerative ColitisAn Unusual Case of Ascites." *Gut* 57(4): 463–67. https://gut.bmj.com/content/57/4/463 (April 4, 2022).

Waxenbaum, Joshua A., Vamsi Reddy, and Matthew Varacallo. 2021. "Anatomy, Autonomic Nervous System." *StatPearls*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539845/ (October 13, 2021).

Wells, Jerry M. et al. 2017. "Microbiome and Host Interactions: Homeostasis of the Gut Barrier and Potential Biomarkers." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 312(3): G171. /pmc/articles/PMC5440615/ (April 4, 2022).

Westall, Fred C. 2007. "Abnormal Hormonal Control of Gut Hydrolytic Enzymes Causes Autoimmune Attack on the CNS by Production of Immune-Mimic and Adjuvant Molecules: A Comprehensive Explanation for the Induction of Multiple Sclerosis." *Medical hypotheses* 68(2): 364–69. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16978797/ (April 6, 2022).

Westerholm-Ormio, Mia et al. 2003. "Immunologic Activity in the Small Intestinal Mucosa of Pediatric Patients with Type 1 Diabetes." *Diabetes* 52(9): 2287–95. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12941768/ (April 5, 2022).

Wicher, Krzysztof B., and Erik Fries. 2006. "Haptoglobin, a Hemoglobin-Binding Plasma Protein, Is Present in Bony Fish and Mammals but Not in Frog and Chicken." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(11): 4168–73. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16537503/ (April 15, 2022).

van Wijck, Kim et al. 2013. "Novel Multi-Sugar Assay for Site-Specific Gastrointestinal Permeability Analysis: A Randomized Controlled Crossover Trial." *Clinical Nutrition*

32(2): 245–51. http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261561412001379/fulltext (April 4, 2022).

Winter, Sebastian E., Christopher A. Lopez, and Andreas J. Bäumler. 2013. "The Dynamics of Gut-Associated Microbial Communities during Inflammation." *EMBO Reports* 14(4): 319. /pmc/articles/PMC3615657/ (April 4, 2022).

Wood, Jackie D. 2016. "Enteric Nervous System: Neuropathic Gastrointestinal Motility." *Digestive Diseases and Sciences 2016 61:7* 61(7): 1803–16. https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-016-4183-5 (October 13, 2021).

Woof, J. M., and M. W. Russell. 2011. "Structure and Function Relationships in IgA." *Mucosal immunology* 4(6): 590–97. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21937984/ (April 4, 2022).

Xia, Pengpeng et al. 2017. "Cell Membrane-Anchored MUC4 Promotes Tumorigenicity in Epithelial Carcinomas." *Oncotarget* 8(8): 14147. /pmc/articles/PMC5355169/ (April 4, 2022).

Xiao, Lu et al. 2019. "Vitamin A Supplementation Improves the Intestinal Mucosal Barrier and Facilitates the Expression of Tight Junction Proteins in Rats with Diarrhea." *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 57: 97–108. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30153586/ (April 30, 2022).

Yan, Tengfeng et al. 2022. "FCGBP Is a Prognostic Biomarker and Associated With Immune Infiltration in Glioma." *Frontiers in Oncology* 11. /pmc/articles/PMC8761730/ (April 4, 2022).

Ye, Fei et al. 2020. "Citrulline, A Potential Biomarker of Radiation-Induced Small Damage." *Dose-Response* 18(3). /pmc/articles/PMC7513408/ (April 4, 2022).

Yokote, Hiroaki et al. 2008. "NKT Cell-Dependent Amelioration of a Mouse Model of Multiple Sclerosis by Altering Gut Flora." *The American journal of pathology* 173(6): 1714–23. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18974295/ (April 6, 2022).

Yu, Yanbo, Wenjing Yang, Yanqing Li, and Yingzi Cong. 2020. "Enteroendocrine Cells: Sensing Gut Microbiota and Regulating Inflammatory Bowel Diseases." *Inflammatory Bowel Diseases* 26(1): 11. /pmc/articles/PMC7539793/ (April 5, 2022).

Yu, Yong et al. 2013. "Stress-Derived Corticotropin Releasing Factor Breaches Epithelial

Endotoxin Tolerance." *PLoS ONE* 8(6). /pmc/articles/PMC3686760/ (April 4, 2022).

Zimmer, Stephanie E., and Andrew P. Kowalczyk. 2020. "The Desmosome as a Model for Lipid Raft Driven Membrane Domain Organization." *Biochimica et biophysica acta. Biomembranes* 1862(9): 183329. /pmc/articles/PMC7330816/ (April 5, 2022).

Zuo, Lugen et al. 2014. "Cigarette Smoking Is Associated with Intestinal Barrier Dysfunction in the Small Intestine but Not in the Large Intestine of Mice." *Journal of Crohn's and Colitis* 8(12): 1710–22. https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/8/12/1710/2756244 (April 4, 2022).