

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Giugno 1999

numero 6

CONTRIBUTI ORIGINALI - RICERCA

Ruolo della zonulina nelle modificazioni della permeabilità intestinale tipiche della fase acuta della malattia celiaca

T. Not, I. Berti, A. Fasano, S. Facchini, C. Trevisiol, E. Neri, A. Città, A. Ventura

Dipartimento di Pediatria, Università del Maryland, USA, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste, Italia

Role of the zonula occludens toxin in intestinal permeability changes during acute celiac sprue

Introduction The opening of tight junctions in the intestinal mucosa through a mechanism which is still unknown is one of the first signs of celiac sprue (CS) onset. It is followed by intestinal lesions, which are typical of this disease. Recently, a new family of hormones - Zonula Occludens Toxins (ZOT) - was identified. They split up intercellular tight junctions and they could be the physiological modulators of this disease. This study aims at determining the involvement of ZOTs in CS onset.

Methods Anti-ZOT IgAs and IgGs were assayed with the ELISA method in the serum of 85 florid celiac subjects, 23 celiac subjects who were following a gluten-free diet, 112 healthy controls, and 102 patients suffering from autoimmune diseases (multiple sclerosis, IDDM). To assess the Zonula Occludens Toxin expression on intestinal biopsies both from celiac patients and from controls, an on-site immunofluorescence test was used.

Results 23/85 (27%) celiac patients showed high levels of antibodies. Only 11/108 (9.8%) healthy controls and 12/102 (11.7%) patients suffering from autoimmune diseases were positive to our anti-ZOT antibody assay. Only 1/20 celiac patients who were following a gluten-free diet was positive. Anti-ZOT antibodies in 5 celiac subjects became negative after 3-6 months on a gluten-free diet. The on-site immunofluorescence test carried on the intestinal biopsies from 5 subjects affected by acute celiac sprue showed a typical reticular pattern, which points to an increase in the Zonula Occludens Toxin expression. This result was not found in healthy controls.

Discussion This study shows a significant increase in the prevalence of anti-ZOT antibodies in florid celiac subjects as compared to other populations ($p < 0.01$). These figures suggest an increase in the Zonula Occludens Toxin expression during acute CS, and it could be responsible for the early permeability changes which are typical of this disease.

INTRODUZIONE

L'apertura delle giunzioni serrate della mucosa intestinale, attraverso un meccanismo ancora non conosciuto, è uno degli eventi iniziali nella patogenesi della malattia celiaca (MC), cui fanno seguito le lesioni intestinali proprie della malattia. È stata identificata recentemente una nuova famiglia di ormoni, le zonuline (ZO), che inducono lo smembramento delle giunzioni serrate intercellulari e ne potrebbero rappresentare i modulatori fisiologici. Lo scopo di questo studio è quello di stabilire in che modo le ZO sono coinvolte nella patogenesi della MC.

METODI

Sono state dosate, con metodica ELISA, le IgA e le IgG anti-zonulina nel siero di: 85 soggetti celiaci in fase florida, 23 soggetti celiaci in dieta senza glutine, 112 controlli sani e 102 pazienti affetti da patologie autoimmuni (sclerosi multipla, IDDM). Per valutare l'espressione della zonulina su biopsie intestinali sia dei pazienti celiaci che dei controlli è stato utilizzato un test di immunofluorescenza in situ.

RISULTATI

Hanno presentato elevati livelli di anticorpi anti ZO 23/85 (27%) pazienti celiaci. Solo 11/108 (9,8%) controlli sani e 12/102 (11,7%) pazienti con malattie autoimmuni sono risultati positivi al dosaggio degli anticorpi anti-ZO. Solo 1/20 pazienti celiaci in dieta è risultato positivo. Gli anticorpi anti-ZO in 5 soggetti celiaci si sono negativizzati dopo 3-6 mesi di dieta senza glutine. L'immunofluorescenza in situ, eseguita su biopsia intestinale di 5 soggetti celiaci in fase acuta ha dimostrato il tipico disegno reticolare, indice di una aumentata espressione della zonulina. Tale reperto è assente nei controlli sani.

Anticorpi IgA anti-zonulina nel siero dei bambini celiaci (CD) e nei controlli			
Gruppo	Positivi	%	Significatività
CD non trattati	23/118	18%	$P < 0.001$
Malattie autoimmuni	6/102	6%	$P < 0.01$
Controlli sani	9/162	6%	$P < 0.001$
CD in dieta	0		

DISCUSSIONE

Lo studio dimostra un aumento significativo della prevalenza degli anticorpi anti-ZO nei soggetti celiaci in fase florida rispetto alle altre popolazioni ($p < 0,01$). Questi dati suggeriscono che vi è un'augmentata espressione della zonulina durante la fase acuta della MC, che potrebbe essere responsabile delle precoci modificazioni della permeabilità tipiche della malattia.

Bibliografia

- Schulzke J et al: Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue. *Ped Res* 43, 435, 1998
- Fasano A et al: Zonula Occludens Toxin (Zot) modulates tight junctions through protein kinase-C dependent action reorganization, in vitro. *J Clin Invest* 96, 710, 1995
- Fasano A: Innovative strategies for the oral delivery of drugs and macromolecules. *Trends Biothec* 16, 152, 1998.