

## Descrizione delle cripte intestinali e omeostasi del tessuto

### Introduzione

L'intestino è uno dei tessuti che più necessita di staminali, perché sottoposto ad un grande stress (digestione, assorbimento, ecc.).

Tutti questi stress chimici e fisici fanno sì che l'intestino perda  $10^{11}$  cellule epiteliali al giorno (circa 200g).

Quindi la pressione rigenerativa è piuttosto elevata.

Il contenuto dell'intestino è diverso a seconda della parte in cui si trova e di conseguenza anche l'epitelio intestinale è diverso tra le varie regioni. La regione più studiata è quella dell'**intestino tenue**.

### INTESTINO TENUE (o *small intestine*)

È formato da numerosi *villi*, a loro volta composti da:

1. **cellule differenziate e mature** che garantiscono la funzionalità intestinale;
2. al di sotto dei villi ci sono delle protuberanze, le **cripte di lieberkuhn**, che contengono le *staminali* dell'intestino – circa 6 cripte per ogni villo.

Il villo si trova in continuità istologica con la cripta:

IL VILLO contiene →	Tutte le cellule differenziate e mature
LA CRIPTA contiene →	I progenitori di transito
LA BASE DELLA CRIPTA contiene →	Staminali vere e proprie e i primi progenitori

### CRIPTE

Ciascuna cripta viene rigenerata dalle cellule nella base, mentre il villo viene rigenerato con il contributo di più cripte (5 o 6). L'attività delle cripte fa sì che, nel modello murino, nel giro di 5 giorni le cellule del villo siano completamente rigenerate.

La cripta è composta, alla base (dal basso verso l'altro) → da **3** tipi di cellule:

- **CELLULE LGR5+** (cellule che esprimono un recettore legato a G proteine identificato come potenziale marker delle staminali dell'intestino - sono circa da 6 a 16 per cripta e sono sparse tra le altre cellule della base)
- **PANETH CELLS** (cellule in grado di secernere sostanze antimicrobiche – es. criptidine, enzimi idrolitici / + **STEM CELLS 4+**; 4+ si riferisce alla posizione della cellula rispetto alla base della cripta, si pensava che fossero le staminali dell'intestino)
- **PROGENITORI DI TRANSITO**, che man mano che proliferano si differenziano andando verso il villo.

IN CONDIZIONI DI OMEOSTASI	IN CONDIZIONI DI DANNO
<p>Le <b>LGR5+</b> si comportano da staminali vere e proprie: la teoria in condizioni di omeostasi (in cui non ci sono danni al tessuto) individua, alla base dell'intestino, una cellula staminale colonnare <b>CBC LGR5+</b> che dà origine ai vari progenitori di transito, in particolare a 2 grossi lineage:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. produrrà gli enterociti di assorbimento</li> <li>2. l'altro, le cellule secernenti dell'intestino</li> </ol> <p>Inoltre, sembrerebbe che le CBC producano anche LGR5+ particolari che generano un progenitore che va verso il basso, a ripopolare la parte staminale della nicchia; infine, a partire sempre da LGR5+ sembra che vengano anche generate le 4+ che poi diventano quiescenti ed entrano in campo solo in particolari momenti.</p>	<p>Possono rigenerare la parte staminale della nicchia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le staminali quiescenti di riserva <b>4+</b></li> <li>2. Il <b>progenitore della generazione T1</b> (che può regredire riacquisendo la capacità di autorinnovamento delle staminali)</li> </ol>

## INTESTINO CRASSO

Nell'**intestino crasso**, i villi sono meno evidenti perché il contenuto intestinale è molto più solido e deve quindi scivolare meglio. Inoltre, nella parte finale dell'intestino non dovrebbe più avvenire l'assorbimento e quindi i villi non servono più, però sono comunque presenti le cripte ma la parte differenziata non presenta strutture a villo. Nella cripta troviamo le staminali alla base e poi tutti i vari progenitori di transito.

Altre differenze:

- Le LGR5+, nella regione basale, sono tutte vicine tra loro
- Non sono presenti cellule di Paneth e le cellule +4
- Diminuiscono gli enterociti di assorbimento e aumentano le Goblet Cells per avere più muco

## Segnali

Ci sono determinati tipi di cellule che rilasciano segnali in alcuni momenti e in luoghi diversi della cripta così che alcune cellule ricevano più segnali proliferativi e altre di quiescenza.

- **WNT** → controlla l'attività proliferativa delle staminali, agiscono attraverso Frizzled e Lrp: l'aumento della  $\beta$ -catenina libera nel citoplasma attiva c-Myc che agisce sulla proliferazione;
- **BMP** → segnali opposti a WNT che, attraverso le SMADS o altri tipi di signaling, controllano in senso negativo l'attività proliferativa e predispongono la cellula verso uno stato di quiescenza;
- **NOGGIN** → inibitore dei BMP
- **INIBITORI DI WNT**

## Cellule con attività regolatoria

- Le **cellule alla base della cripta** e le **cellule di Paneth** sono quelle che stimolano in senso positivo l'attività proliferativa delle staminali → secernono quindi **WNT** e **NOGGIN** (e altri fattori come EGF).
- Le **cellule mesenchimali** → secernono principalmente i **BMP**, che tendono a inibire la proliferazione e agiscono sulle cellule +4 (che saranno quindi le più quiescenti).