

IL SISTEMA NERVOSO INTRINSECO

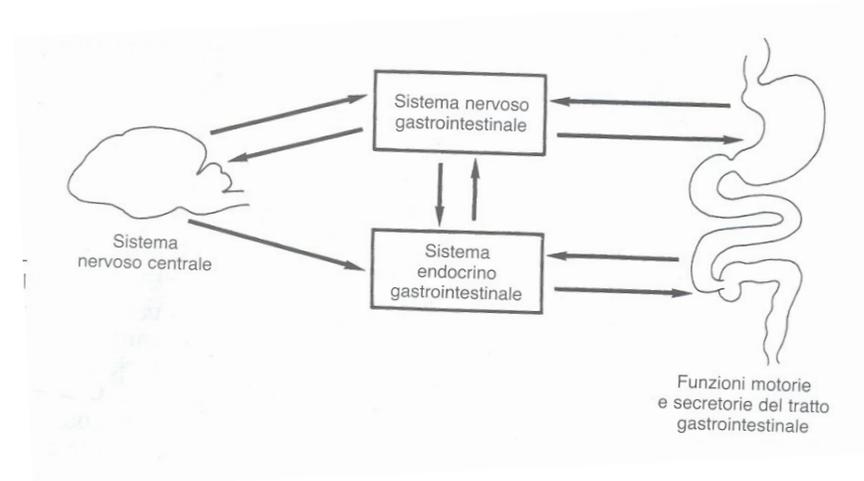
La secrezione e motilità sono regolate da

■ Sistema estrinseco

SNC (sistema nervoso autonomo) e sistema endocrino come tutti i tessuti e apparati dell'organismo

■ Sistema intrinseco

SNE e sistema endocrino enterico

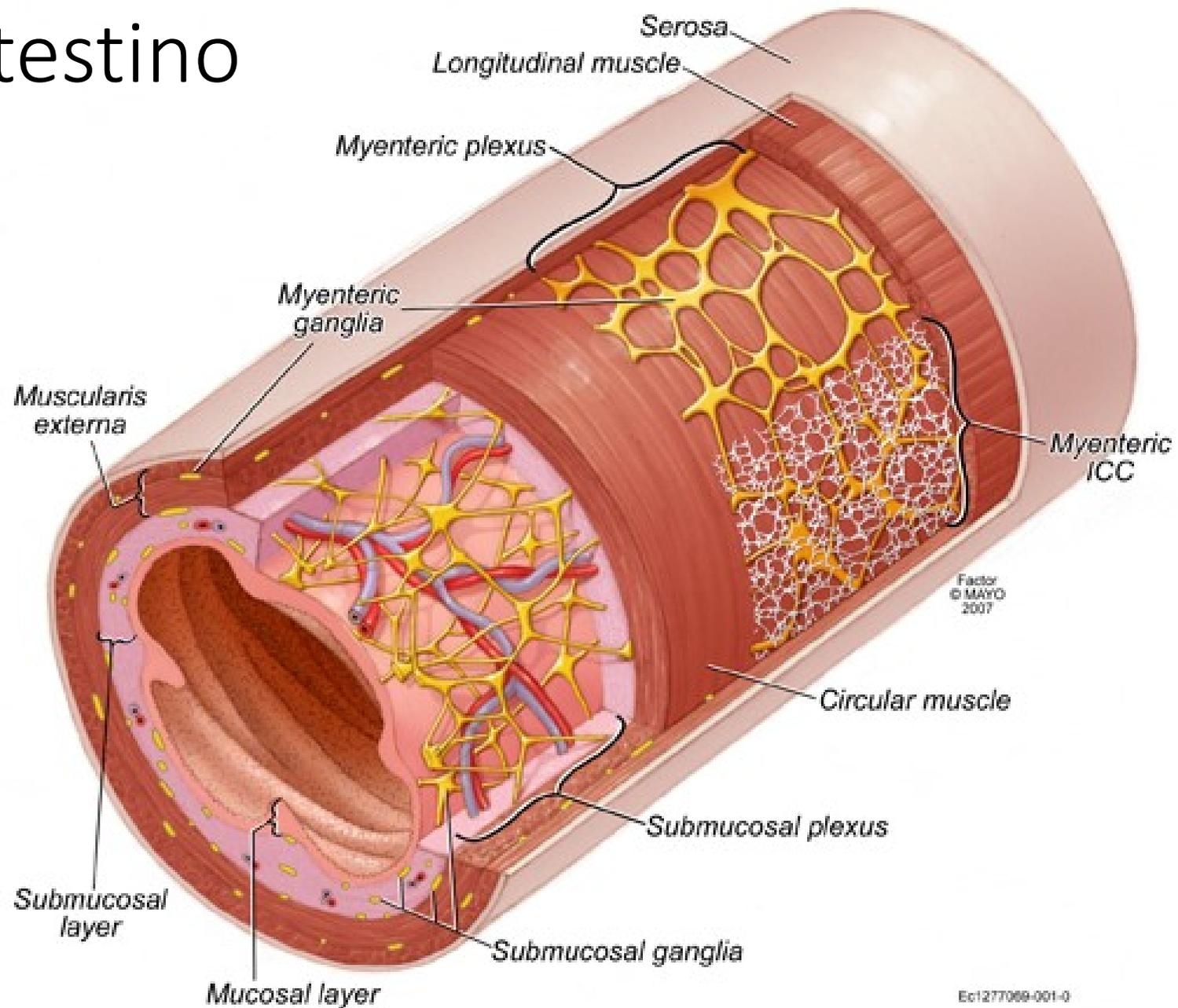


Sistema Nervoso Enterico

Il SNE e il sistema endocrino enterico da soli riescono a far funzionare il tratto gastro intestinale e a regolarne la funzione digestiva basandosi sulla quantità e qualità di cibo presente nel distretto.

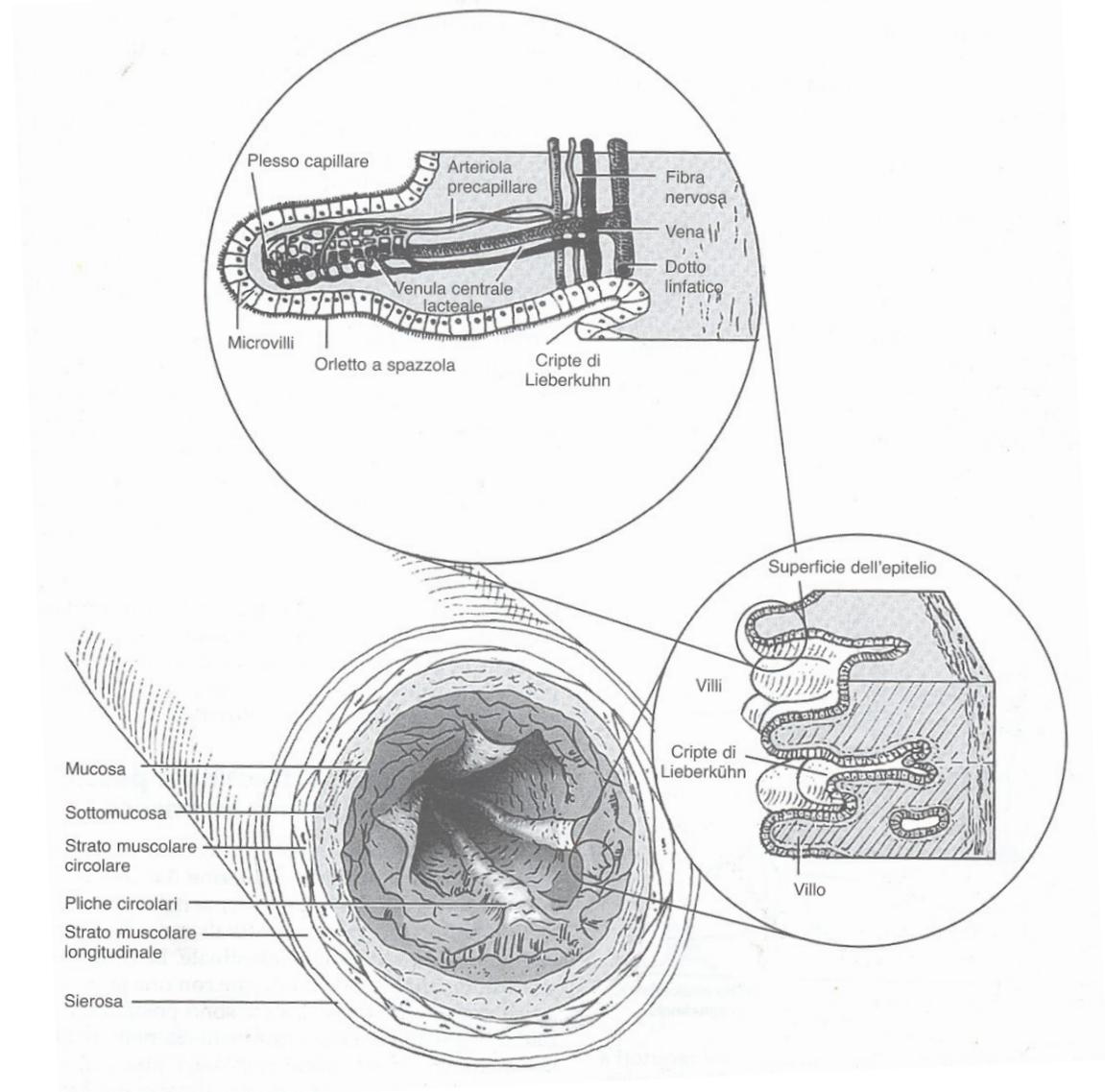
Il sistema di controllo estrinseco si limita a modulare la funzione propria del sistema di controllo intrinseco.

Stratigrafia intestino



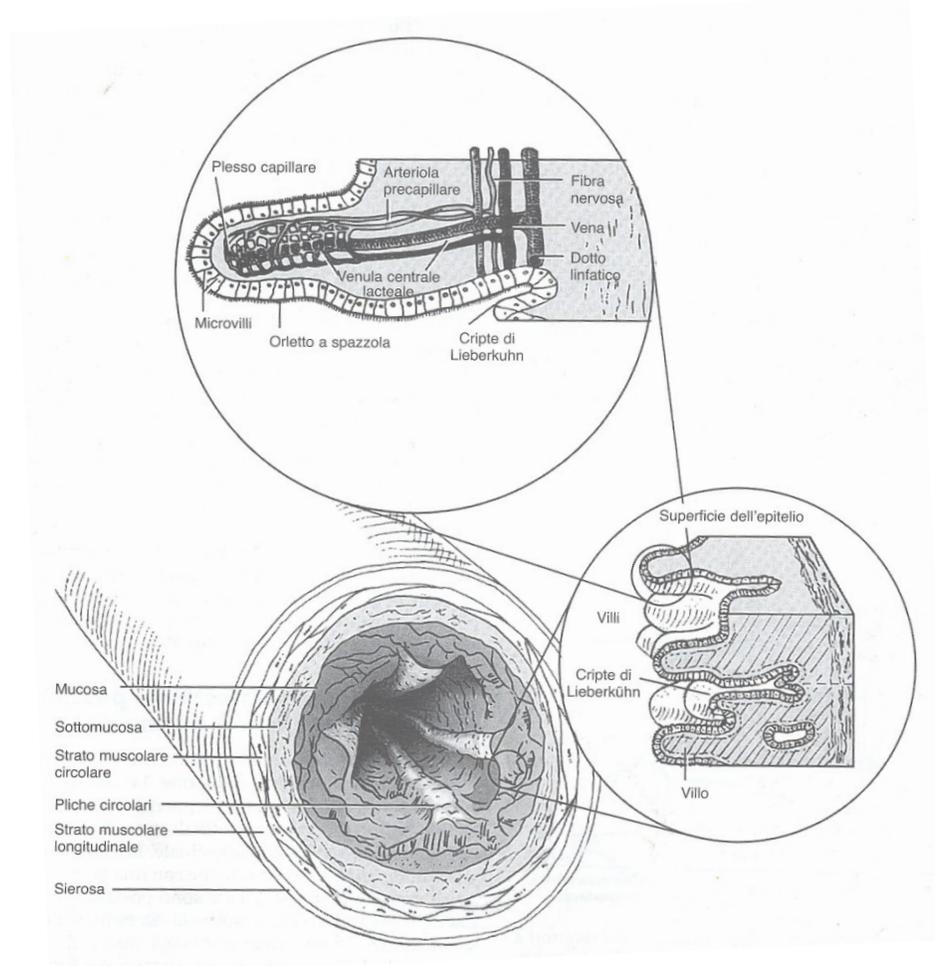
Sistema nervoso intrinseco- SNE

- Il SNE è presente per l'intera lunghezza del tratto gastrointestinale. Il tratto gastrointestinale ha un'organizzazione conservata nei diversi distretti:
- La parete si divide in diversi strati:
 - 1) mucosa internamente
 - 2) Sottomucosa
 - 3) Strato muscolare circolare interno
 - 4) Strato muscolare longitudinale esterno
 - 5) Sierosa esternamente



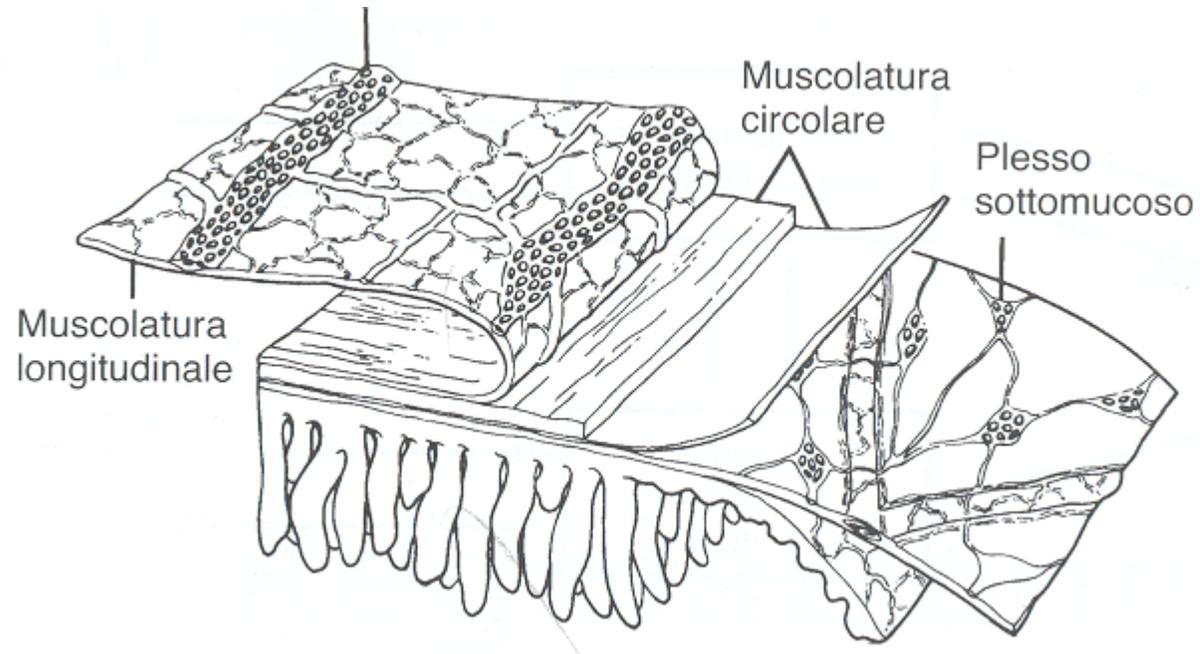
Sistema di controllo nervoso intrinseco- SNE

- Sistema nervoso Enterico >> SNE
- E' un sistema nervoso sofisticato composto da diverse tipologie di neuroni simili a quelli presenti nel midollo spinale
- I corpi cellulari dei neuroni enterici si organizzano entro reti o gangli posti:
 - 1) Sottomucosa
 - 2) Fra i due strati muscolari



Sistema di controllo nervoso intrinseco - SNE-

- I corpi cellulari dei neuroni che costituiscono il SNE sono organizzati in due reti di gangli (= associazione di corpi cellulari e fibre nervose):
- Il plesso sottomucoso o di Meissner che è composto da una catena di gangli collocati nella sottomucosa
- Il plesso mioenterico di Auerbach che si compone di una catena di gangli collocati fra i due strati di muscolatura
- I plessi sono attraversati da fibre nervose che:
 - 1) connettono fra loro gangli appartenenti ad uno stesso plesso o
 - 2) connettono gangli propri del plesso sottomucoso a gangli del plesso mioenterico e viceversa



Sistema nervoso enterico

- SNE -

- I plessi del SNE sono costituiti da tre distinte categorie di neuroni:
 1. Neuroni sensitivi (Afferenze sensitive)
 2. Neuroni motori (Efferenze motorie)
 3. Interneuroni o neuroni associativi

Sistema nervoso enterico

- SNE -

• **Neuroni sensitivi**

Gli impulsi sensitivi provengono da recettori collocati lungo tratto gastroenterico classificabili in:

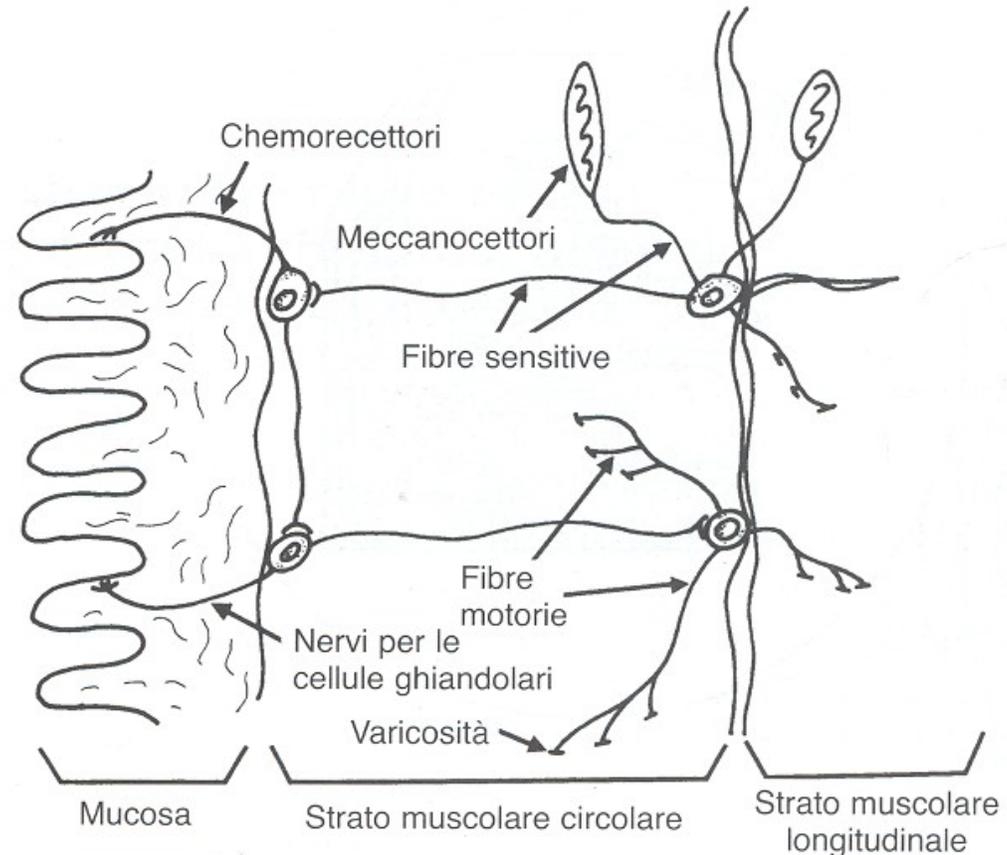
Meccanocettori presenti negli strati muscolari risentono dalla distensione del distretto

Chemiocettori situati nella mucosa rilevano la composizione chimica degli inestesta che transitano in quel distretto

Neuroni motori

Questi neuroni innervano:

- 1) parete dei **vasi sanguigni**
- 2) **muscolatura enterica** (ricordare che il controllo della contrazione della muscolatura liscia è meno preciso di quello della muscolatura striata che prevede una placca neuromuscolare. I neuroni motori che innervano la muscolatura liscia terminano in arborizzazioni che rilasciano da specifiche strutture vescicolari -varicosità- nei limitrofi spazi extracellulari le sostanze ad azione neuroregolatrice che sono in grado di influenzare i potenziali transembranari di cellule muscolari e secernenti)
- 3) **ghiandole** secernenti enzimi digestivi



Sostanze neuroregolatrici o neurotrasmettitori

- Stimolatori: ad azione depolarizzante

Maggior parte rilasciati da neuroni colinergici (Ach)

Alcuni di natura peptidica (es. sostanza k o P)

- Inibitori: ad azione iperpolarizzante

Maggior parte di natura peptidica (es. VIP peptide intestinale vasoattivo)

Non peptidici (es. ossido nitrico e adenosin trifosfato)

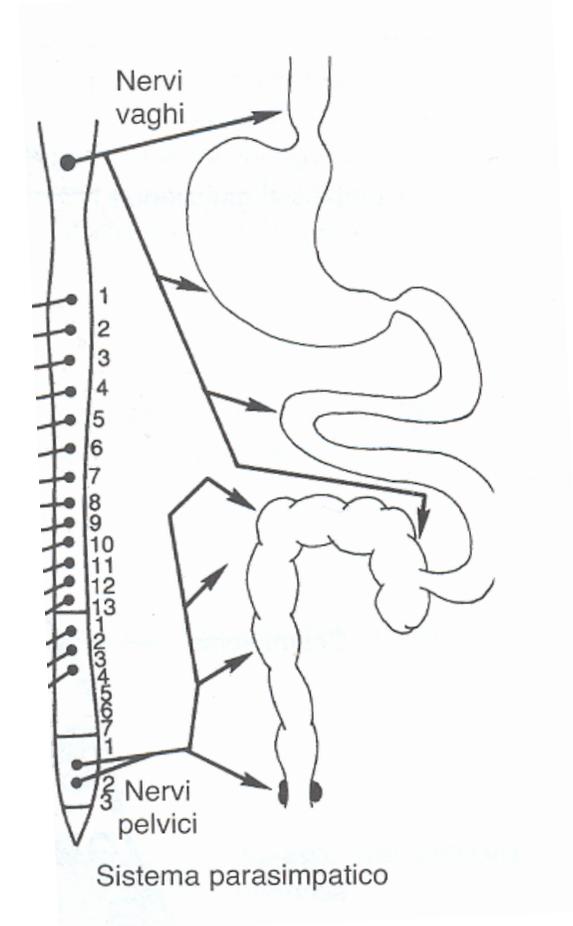
Sistema di controllo nervoso estrinseco - SNA -

- Il sistema nervoso estrinseco è quella rete di nervi che connette il sistema nervoso intrinseco (SNE) al sistema nervoso centrale (SNC) ed è costituito dal sistema nervoso autonomo (SNA: simpatico e parasimpatico)

Sistema di controllo nervoso estrinseco - SNA-

Sistema nervoso parasimpatico

- Il sistema nervoso parasimpatico è costituito da fibre **pre** e **post** gangliari che viaggiano per gran parte attraverso nervo vago a parte, il tratto sacrale, che è collocato nel nervo pelvico



Sistema di controllo nervoso estrinseco - SNA-

Sistema nervoso parasimpatico

- Il sistema nervoso parasimpatico è costituito da fibre **pre** e **post** gangliari



Le fibre pregangliari arrivano fino dentro la parete del tratto gastrointestinale e prendono rapporto sinaptico con **neuroni del SNE**. Per cui è difficile distinguere le fibre parasimpatiche postgangliari perché sono un tutt'uno con i neuroni del SNE. I neuroni del SNE possono ricevere impulsi da

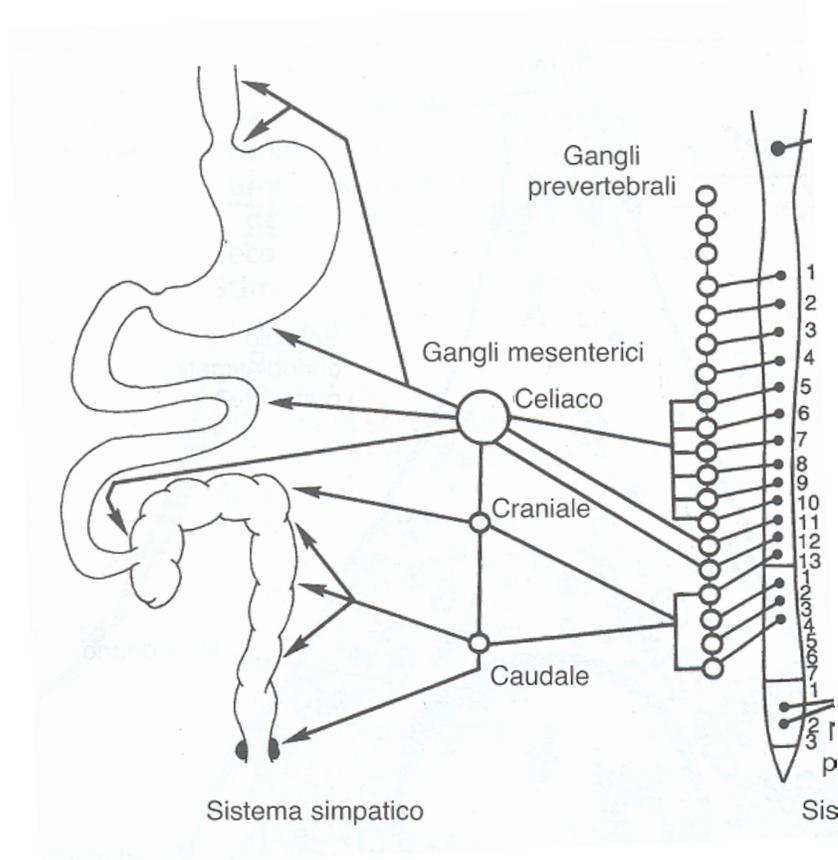
- 1) Fibre pregangliari del parasimpatico
- 2) Interneuroni enterici
- 3) Neuroni sensitivi afferenti del SNE

L'ACh è il neuromediatore delle fibre parasimpatiche pregangliari e di molti neuroni del SNE (fra cui fibre postgangliari)

Sistema di controllo nervoso estrinseco - SNA-

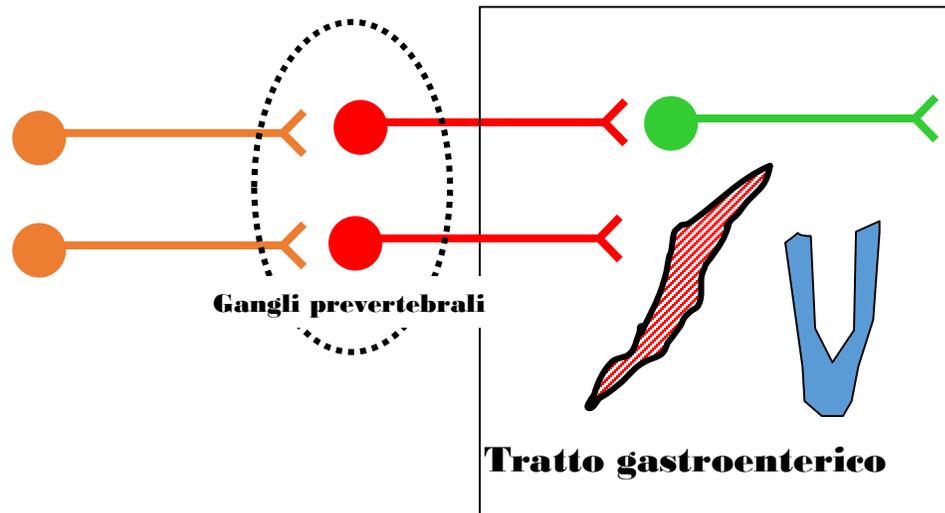
Sistema nervoso simpatico

- Il sistema nervoso simpatico è costituito da fibre **pre** e **post** gangliari. Le fibre **post gangliari** derivano dai gangli prevertebrali (celiaco, mesenterico craniale a caudale) e entrano nel tratto gastro intestinale come nervi splanchnici e attraverso vasi intestinali.



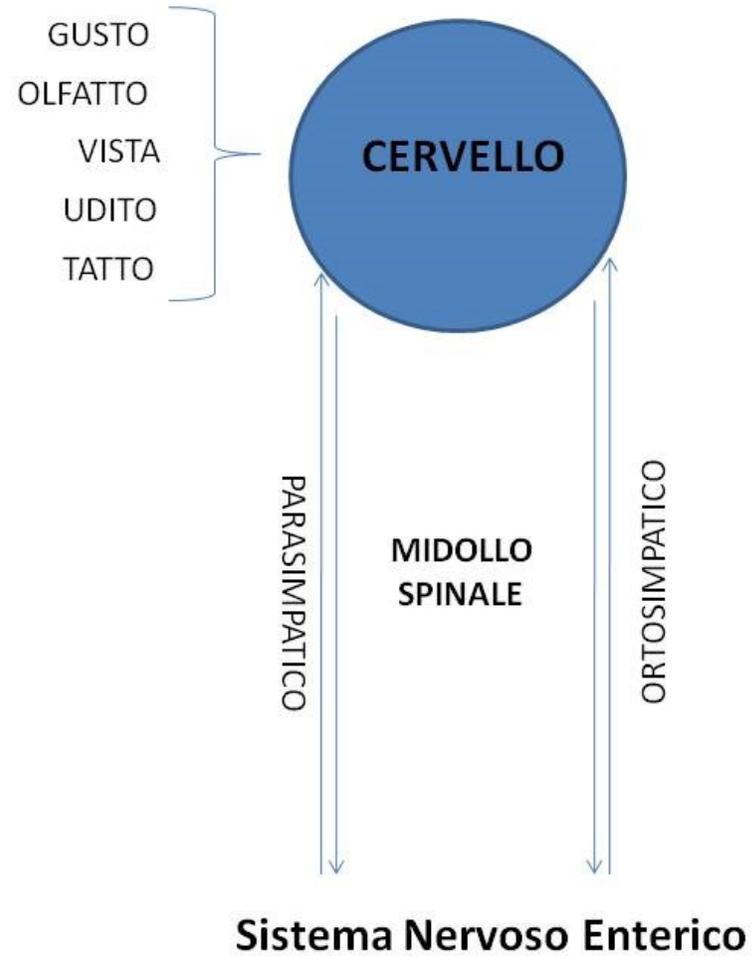
Sistema di controllo nervoso estrinseco - SNA-

Sistema nervoso simpatico



I neuroni post gangliari rilasciano noradrenalina e possono prendere direttamente rapporto sinaptico con **neuroni del SNE** oppure rilasciano dalle varicosità noradrenalina nelle vicinanze di vasi, muscoli e ghiandole.

BGA



**Brain
Gut
Axis**

BGA

- **Vie afferenti:** forniscono informazione sullo stato del sistema ai centri superiori.
 - **fibre afferenti chemio-sensitive:** monitorano pH, osmolarità, presenza di diverse molecole (aminoacidi, glucosio, lipidi). Sono molto importanti nel piccolo intestino dove analizzano la composizione delle ingesta e regolano il processo digestivo. Sono inoltre importanti i recettori in grado di identificare sostanze nocive, che inducono vomito od altri eventi in grado di allontanare le sostanze potenzialmente tossiche.
 - **fibre afferenti meccano-sensitive:** sono importantissime nelle strutture di storage (colon, stomaco e colecisti). Sono attivate da diversi livelli di pressione e tensione della parete e concorrono a determinare la sensazione di fame o sazietà a livello centrale (ipotalamo).

Le informazioni raccolte dai recettori vengono inviate, tramite le fibre del sistema nervoso autonomo orto e parasimpatico. Il parasimpatico riceve informazioni dall'esofago prossimale fino al colon prossimale attraverso il nervo vago. Il colon distale ed il retto sono innervati da fibre che passano attraverso S2-S4 e terminano a livello delle corna dorsali. Dal segmento sacrale le informazioni sono veicolate alle strutture centrali attraverso il tratto spinotalamico e spinoreticolare. Le fibre afferenti ortosimpatiche sono dendriti dei neuroni unipolari localizzati nei gangli compresi tra T1 e T10. Le fibre che coordinano l'attività del sistema GI sono localizzate tra T1 e T3.

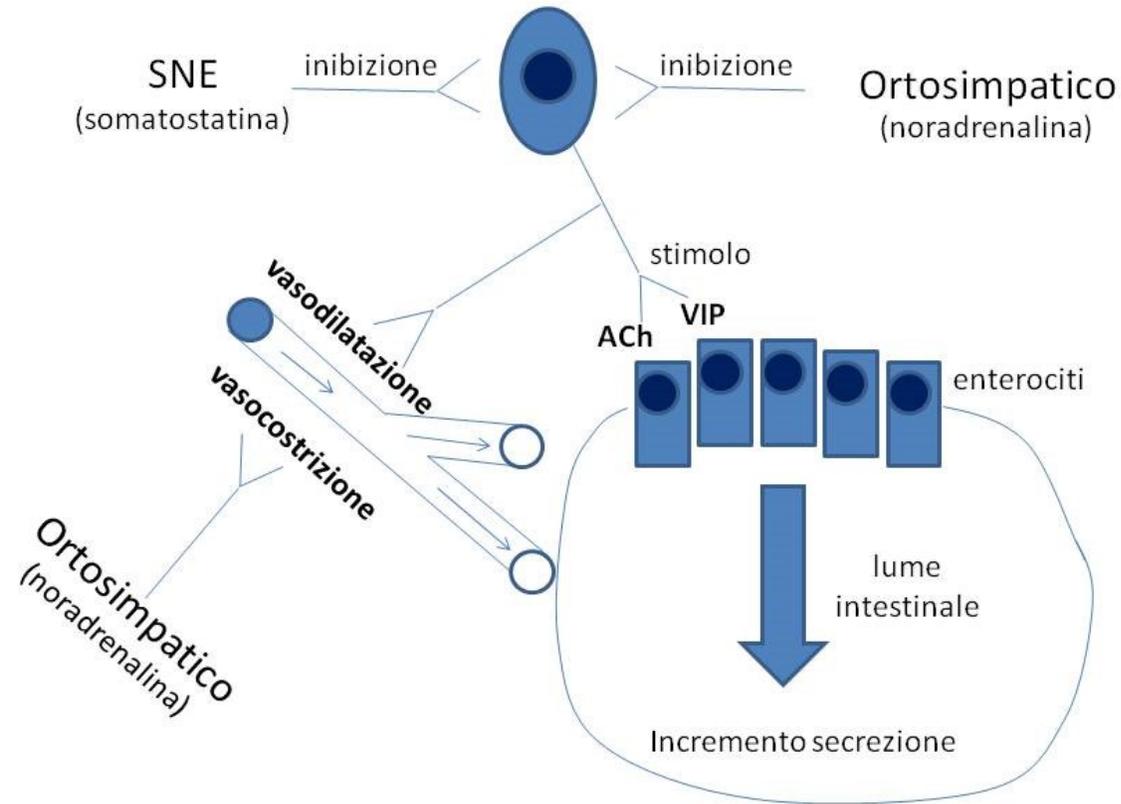
- Complessivamente le afferenze si dividono in:
- **afferenze a bassa soglia:** recano informazioni sulle piccole variazioni di tensione delle pareti dando, istante per istante, in tempo reale, informazioni impiegate per il controllo autonomo degli eventi;
- **afferenze ad alta soglia:** per attivarsi richiedono variazioni di tensione maggiori e sono associate al dolore (da leggero a forte) che insorge negli stati di eccessiva distensione o contrazione;
- **afferenze silenti:** normalmente non sono attive, si attivano solo in caso di stati infiammatori.

- **Vie efferenti:** le fibre motorie pregangliari parasimpatiche originano a livello del nucleo dorsale del vago ed a livello S2-S4. Tali fibre percorrono il vago ed il nervo pelvico e contraggono sinapsi con i neuroni di secondo ordine in prossimità della parete intestinale.
- In particolare i motoneuroni dell'SNE possono essere eccitatori od inibitori.
- **Motoneuroni eccitatori:** stimolano la contrazione della muscolatura liscia e la secrezione ghiandolare. Nel primo caso rilasciano ACh e Sostanza P, nel secondo ACh, VIP e ATP.

- **Motoneuroni inibitori:** sono molto importanti, tanto che una loro perdita può esitare in importanti patologie. La parete intestinale si comporta come un sincizio elettrico auto-eccitabile costituito dalle cellule interstiziali di Cajal (ICCs) che funzionano da pacemaker e dalle cellule muscolari lisce. Le ICCs sono pacemaker non neurali che producono lente onde di depolarizzazione e che sono elettricamente accoppiate alle cellule muscolari lisce. I motoneuroni inibitori, continuamente attivi, evitano che questa auto eccitazione si propaghi indefinitamente e la modulano in senso negativo. Perché si abbia una contrazione efficiente è necessario che i motoneuroni inibitori siano a loro volta inibiti. Al contrario accade a livello degli sfinteri. Infatti a tale livello i motoneuroni inibitori sono normalmente silenti (sfinteri contratti) e solo quando necessario entrano in attività (sfintere rilasciato). La direzione lungo la quale tali neuroni sono inibiti determina la direzione di insorgenza delle contrazioni. Normalmente tale evento procede lentamente in direzione aborale, in alcuni casi (ad esempio nel vomito) avviene il contrario.

- Il SNE stimola la secrezione da parte delle cripte intestinali e delle ghiandole intestinali mediante i neuroni secretomotori.

NEURONE SECRETOMOTORE

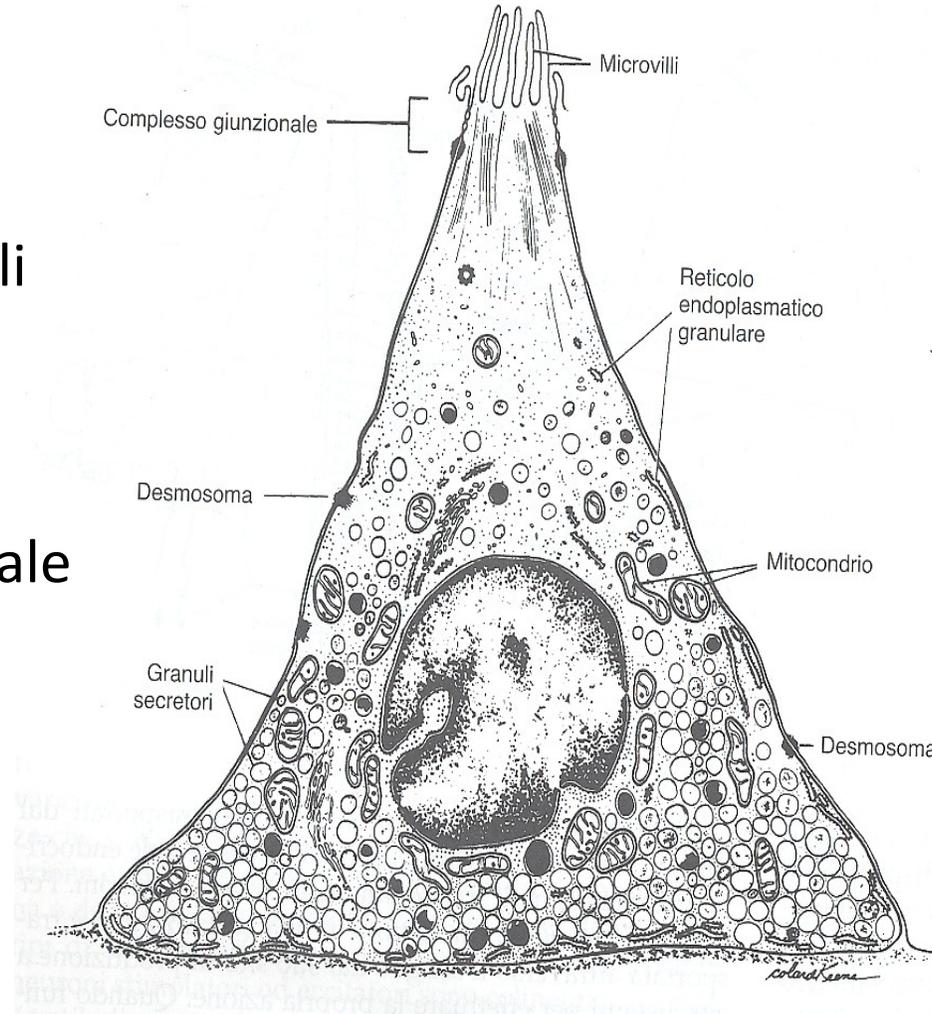


Neuromediatori del BGA

- **ACh**: i neuroni colinergici sono i più importanti controllori della motilità del sistema enterico. Alterazioni del metabolismo dell'ACh (anestetici, organoclorurati, ...) comportano notevoli alterazioni della motilità intestinale.
- **Amine**: serotonina, norepinefrina, dopamina. Possono mediare a livello periferico gli effetti del simpatico. Inibendo l'attività dei neuroni colinergici diminuiscono le secrezioni e la motilità intestinale e rilassano gli sfinteri. Inoltre sembrano modulare la soglia di percezione del dolore causandone un innalzamento.
- **CGPR** (Calcitonin-gene related peptide), **bradichinina**, **tachichinina** (Sostanza P): sono coinvolte nell'iperalgia viscerale e nell'insorgenza della sintomatologia algica.
- **Sistema oppioide**: gioca un ruolo di primo piano nel modulare la soglia di percezione del dolore a livello enterico. Sono stati proposti due tipi di azione: inibizione del rilascio di ACh dai neuroni del plesso mioenterico e modulazione dell'attività dell'ACh a livello della muscolatura liscia intestinale. Probabilmente il loro ruolo nella modulazione del BGA è anche maggiore (Fedozotina uomo) tanto che l'effetto placebo registrato nell'uomo e che raggiunge il 46% potrebbe essere ascritto alla sua attivazione.
- **Sistema endocannabinoide**: recentemente è stata evidenziata la presenza di recettori di tipo cannabinoide, in particolare di CB1R, non solo nel SNC ma anche nei neuroni del tratto enterico. Verosimilmente agiscono attraverso una pathway cAMP-dipendente, essendo accoppiati a proteine Gi.

Sistema di controllo endocrino intrinseco- SEE

- Il **SEE** (Sistema endocrino enterico)
- Costituito da cellule individuali disperse lungo l'intero tratto gastroenterico.
- Tipica la morfologia conica.
- Le molecole ad azione ormonale vengono rilasciate nella sottomucosa e svolgono:
 - funzione endocrina
 - azione paracrina
 - azione autocrina



Sostanze con funzione ormonale

- Le sostanze ad azione ormonale rilasciate nel tratto gastroenterico sono per lo più di natura peptidica (**peptidi endocrini**). Agiscono in modo analogo ad altre sostanze ad azione regolatrice che abbiamo visto essere rilasciate nel distretto da cellule nervose.

Ormone	Produzione	Sito d'azione
Gastrina	Porzione distale dello stomaco	Primario Stimola la secrezione acido cloridrico Secondario Stimola la motilità gastrica e accrescimento mucosa
Secretina	Duodeno	Primario Stimola secrezione di bicarbonato dal pancreas
Colicistochinina (CCK)	Duodeno	Primario Stimola la secrezione di enzimi digestivi pancreatici Secondario Inibisce lo svuotamento gastrico e stimola proliferazione mucosa intestinale
Peptide inibitore gastrico (GIP)	Duodeno e porzione superiore digiuno	Primario Inibisce la secrezione e motilità gastrica Secondario Stimola la secrezione dell'insulina

Sostanze con funzione ormonale

Fra le azioni secondarie di alcune ormoni peptidici va ricordata l'azione trofica.

Ormone	Produzione	Sito d'azione
Gastrina	Porzione distale dello stomaco	Primario Stimola la secrezione acido cloridrico Secondario Stimola la motilità gastrica e accrescimento mucosa gastrica
Secretina	Duodeno	Primario Stimola secrezione di bicarbonato dal pancreas
Colicistochinina (CCK)	Duodeno	Primario Stimola la secrezione di enzimi digestivi pancreatici Secondario Inibisce lo svuotamento gastrico e stimola proliferazione mucosa intestinale
Peptide inibitore gastrico (GIP)	Duodeno e porzione superiore digiuno	Primario Inibisce la secrezione e motilità gastrica Secondario Stimola la secrezione dell'insulina

Sostanze con funzione ormonale

Il rilascio di questi ormoni ad azione trofica sviluppa un meccanismo adattativo. Esse sono in grado di potenziare la funzione intestinale quando nel tratto gastrointestinale transita in modo continuativo una maggiore quantità di cibo.

Ormone	Produzione	Sito d'azione
Gastrina	Porzione distale dello stomaco	Primario Stimola la secrezione acido cloridrico Secondario Stimola la motilità gastrica e accrescimento mucosa gastrica
Secretina	Duodeno	Primario Stimola secrezione di bicarbonato dal pancreas
Colicistochinina (CCK)	Duodeno	Primario Stimola la secrezione di enzimi digestivi pancreatici Secondario Inibisce lo svuotamento gastrico e stimola proliferazione mucosa intestinale
Peptide inibitore gastrico (GIP)	Duodeno e porzione superiore digiuno	Primario Inibisce la secrezione e motilità gastrica Secondario Stimola la secrezione dell'insulina

Sostanze con funzione ormonale

Es. Animali esposti alle basse temperature.

Azione calorigena viene sostenuta attraverso un aumento dell'appetito che è alla base della maggior assunzione di cibo (stimolazione del centro della fame). La frequente presenza di cibo in intestino stimola liberazione di peptidi regolatori con secondaria azione trofica. I villi intestinali si ipertrofizzano: così aumenta l'efficienza digestiva ed assorbitiva del tratto intestinale. Questo garantisce una maggior disponibilità circolatoria di supporti energetici.

Ormone	Produzione	Sito d'azione
Gastrina	Porzione distale dello stomaco	Primario Stimola la secrezione acido cloridrico Secondario Stimola la motilità gastrica e accrescimento mucosa gastrica
Secretina	Duodeno	Primario Stimola secrezione di bicarbonato dal pancreas
Colicistochinina (CCK)	Duodeno	Primario Stimola la secrezione di enzimi digestivi pancreatici Secondario Inibisce lo svuotamento gastrico e stimola proliferazione mucosa intestinale
Peptide inibitore gastrico (GIP)	Duodeno e porzione superiore digiuno	Primario Inibisce la secrezione e motilità gastrica Secondario Stimola la secrezione dell'insulina

Movimento del tratto gastrointestinale

Le pareti del tratto gastrointestinale sono muscolari dotate di movimento.



Movimento del tratto gastrointestinale

Il movimento del tratto gastrointestinale assolve a diverse funzioni:

1) Ritenzione degli ingesta in un posto specifico

(per deposito, digestione o assorbimento)

1) Propulsione degli ingesta

2) Demolizione meccanica del cibo

3) Mescolamento fra cibo e enzimi digestivi

**4) Avvicinamento fra elementi nutritivi e parete intestinale a funzione
assorbitiva**

Movimento del tratto gastrointestinale

Riassumendo noi identifichiamo tre principali tipi di movimento:

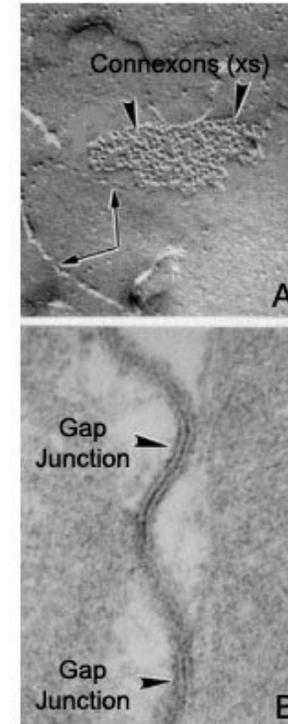
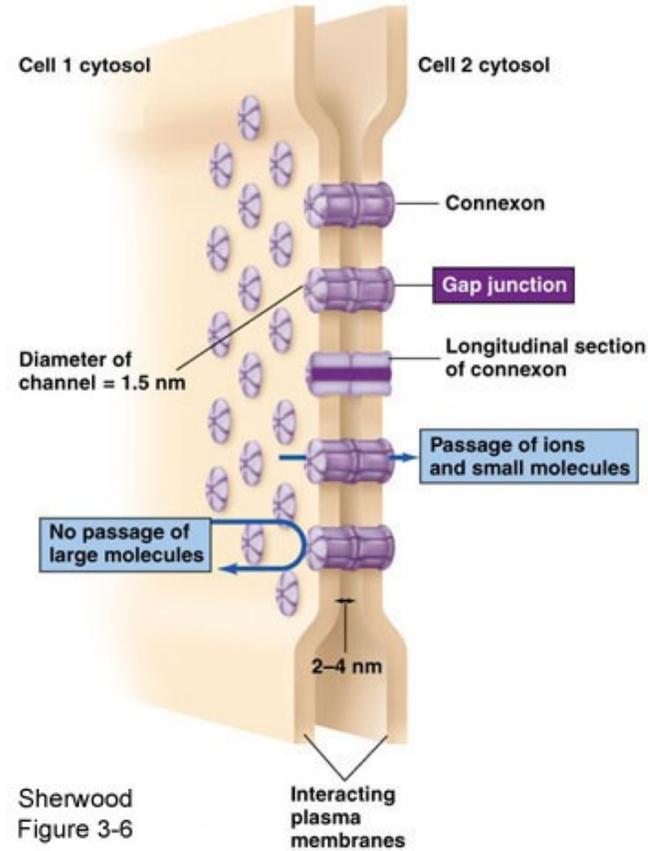
- I. Propulsivo**
- II. Ritentivo**
- III. Di rimescolamento**

MOVIMENTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

- Il movimento del tratto gastrointestinale si basa su peculiari caratteristiche elettrofisiologiche delle cellule muscolari lisce che ne costituiscono la parete.

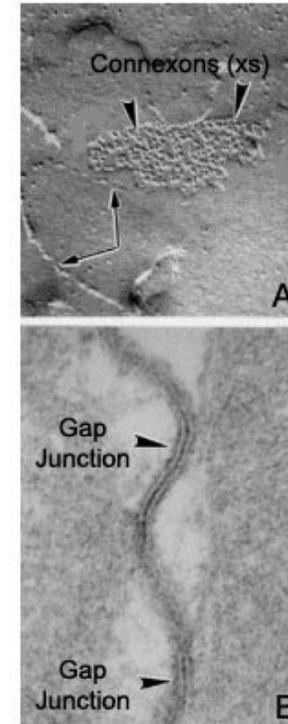
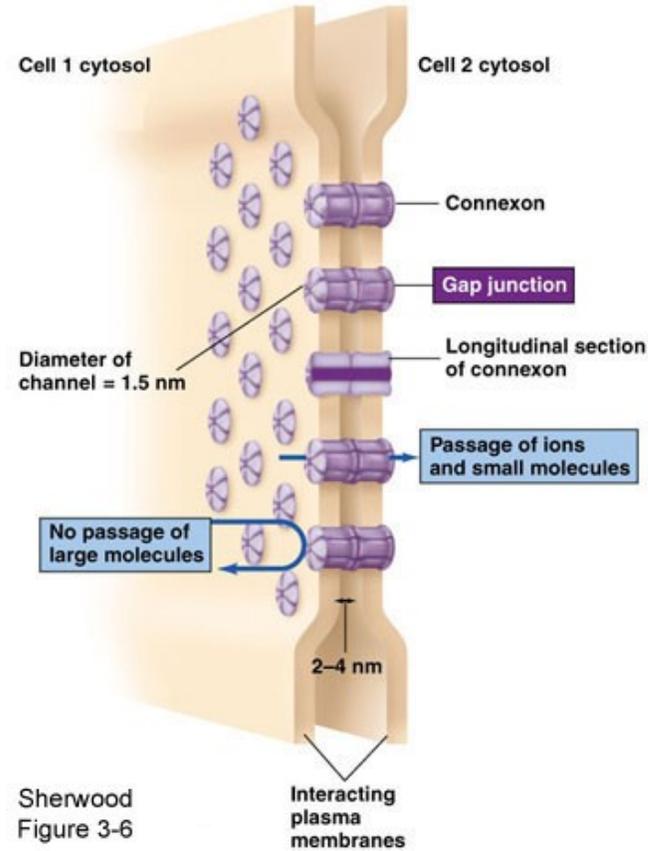
MOVIMENTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

- Il **primo sistema di controllo** è rappresentato dalle sistema giunzionale che connette tutte le cellule muscolari fra loro.



MOVIMENTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

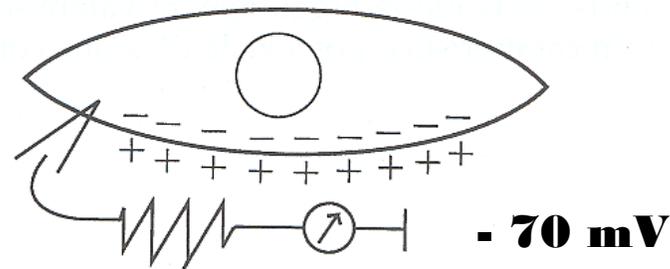
- Le cellule sono in comunicazione elettrica fra loro. Le cellule singole, lavorano come un sincizio



MOVIMENTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

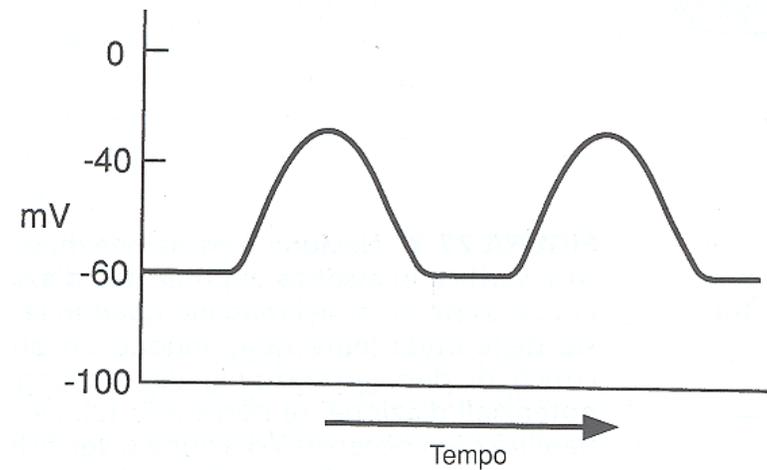
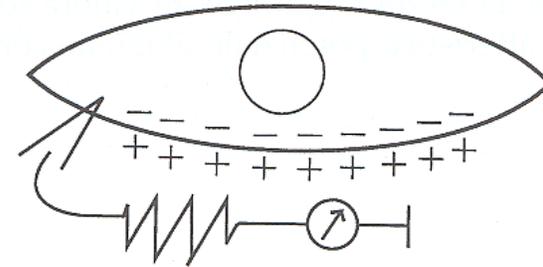
- **Il secondo sistema** di controllo della motilità è dato dalle proprietà elettriche intrinseche del distretto.

Le cellule muscolari mantengono a riposo una differenza di potenziale transmembranario di $-60/-70$ mV con il versante intracellulare negativo ed extracellulare positivo.



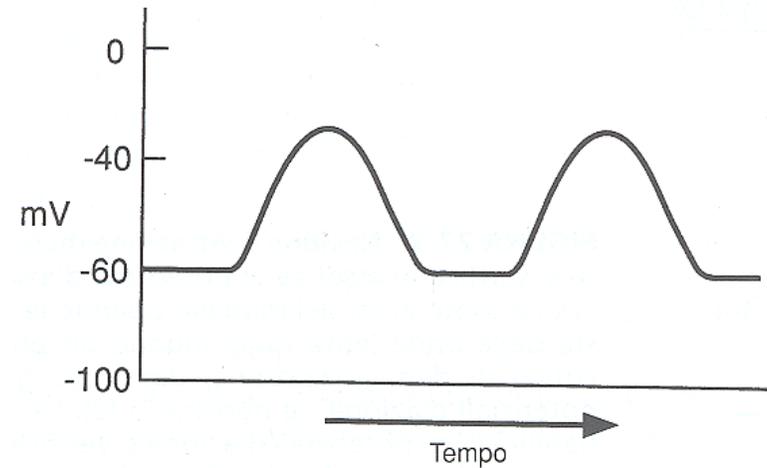
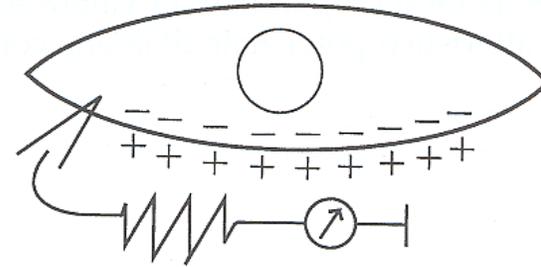
MOVIMENTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Ma il potenziale transmembranario di riposo non è stabile.
Spontaneamente e ritmicamente fluttua per
l'instaurarsi di eventi depolarizzanti .
Il potenziale raggiunge spontaneamente valori di
-30-20 mV.



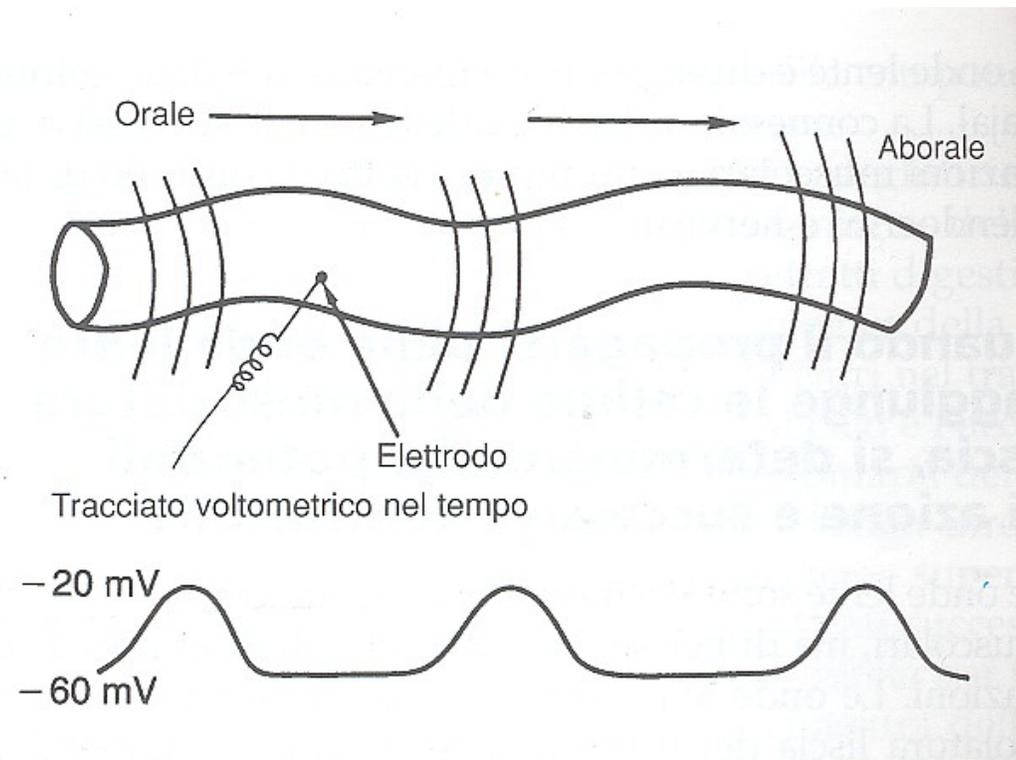
MOVIMENTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Alla depolarizzazione non segue però un potenziale d'azione perché il potenziale soglia in queste cellule è 0/-10mV.



MOVIMENTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

- Poiché le cellule sono connesse le une con le altre queste onde di depolarizzazione invadono in senso oro-aborale tutta la muscolatura del tratto gastrointestinale.
- Queste depolarizzazioni definite **onde lente o ritmo elettrico basale** non determinano contrazione perché non portano mai il potenziale transmembranario di riposo al potenziale soglia (-10/0 mV).

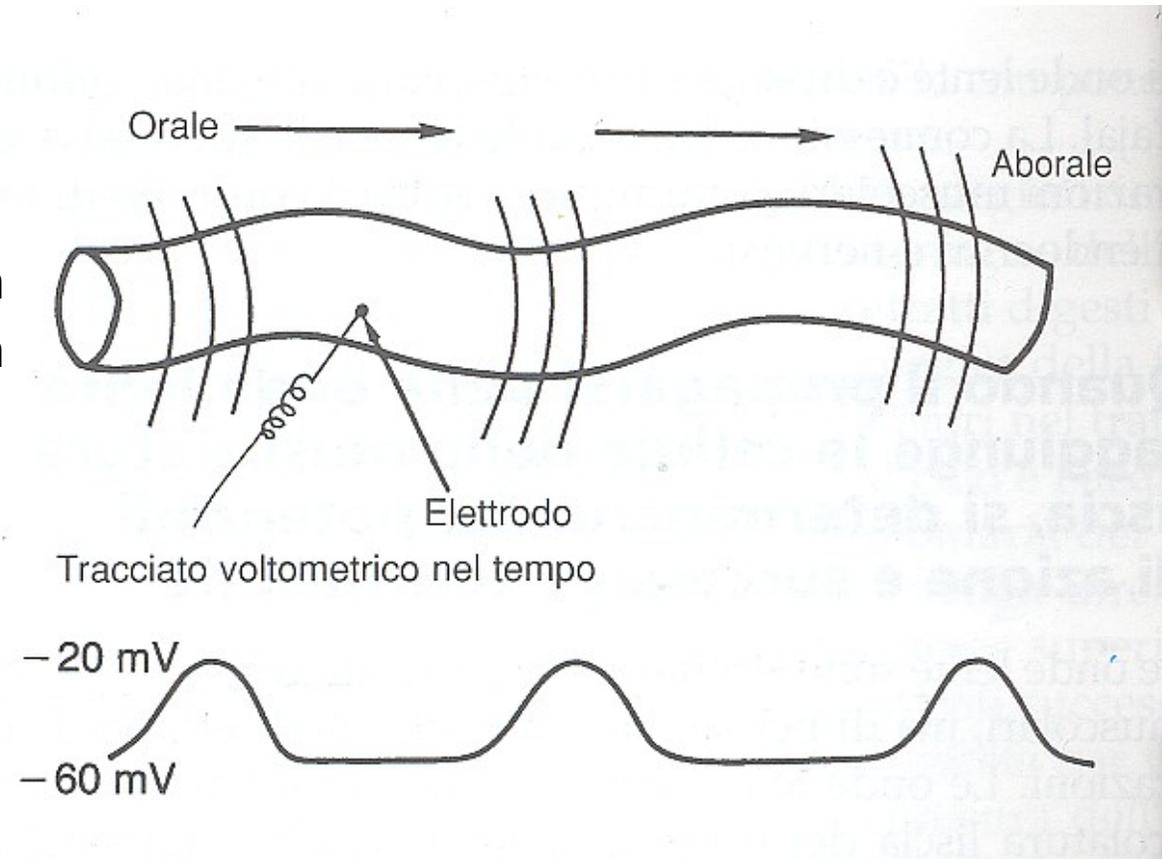


MOVIMENTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Ogni distretto ha una sua frequenza di **onde lente** o **ritmo elettrico basale**

Es. nel cane

- **Stomaco: 5 onde/min**
- **Intestino tenue: 20 onde/min**
- **Intestino crasso: 5 onde/min**



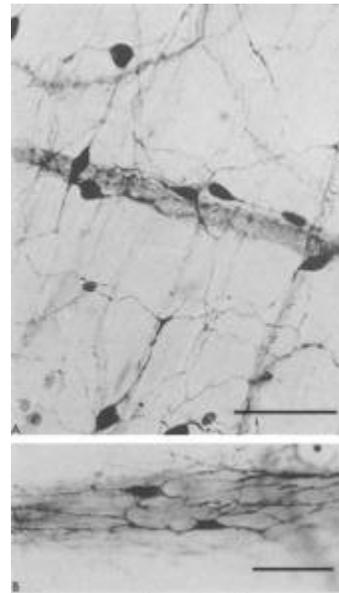
MOVIMENTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

L'origine delle onde lente o ritmo elettrico basale risiede in cellule pacemaker specializzate che troviamo fra strato muscolare circolare e strato muscolare circolare e strato muscolare longitudinale.

MOVIMENTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Queste cellule sono le «cellule di Cajal»

Le cellule di Cajal sono connesse con giunzioni strette alle cellule muscolari lisce (tight junction) dello strato circolare o longitudinale che stimolate avviando l'evento di ondata depolarizzante



ICCs

IC–MY: regione mienterica di stomaco, piccolo e grosso intestino;

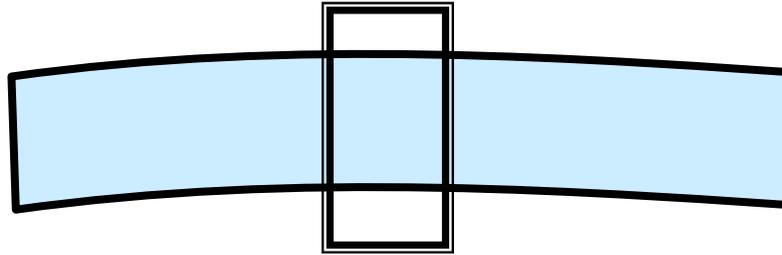
IC–SM: superficie sottomucosale di muscolatura liscia circolare del colon;

IC–DMP: plesso muscolare profondo del piccolo intestino;

IC–IM: intramuscolari in esofago, stomaco e colon.

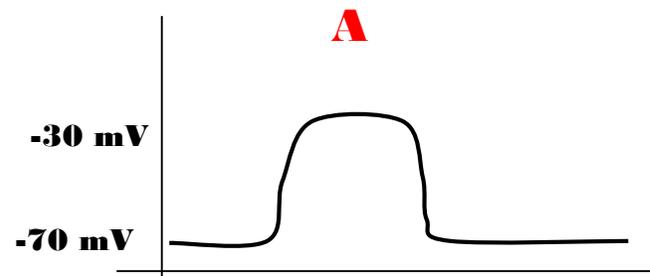
ICCs rispondono a vari mediatori: ACh, NO, VIP, ATP, NK1, sostanza P.

MOVIMENTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE



Le onde lente condizionano gli eventi contrattili che avvengono nella muscolatura gastroenterica pur non determinandola in prima istanza.

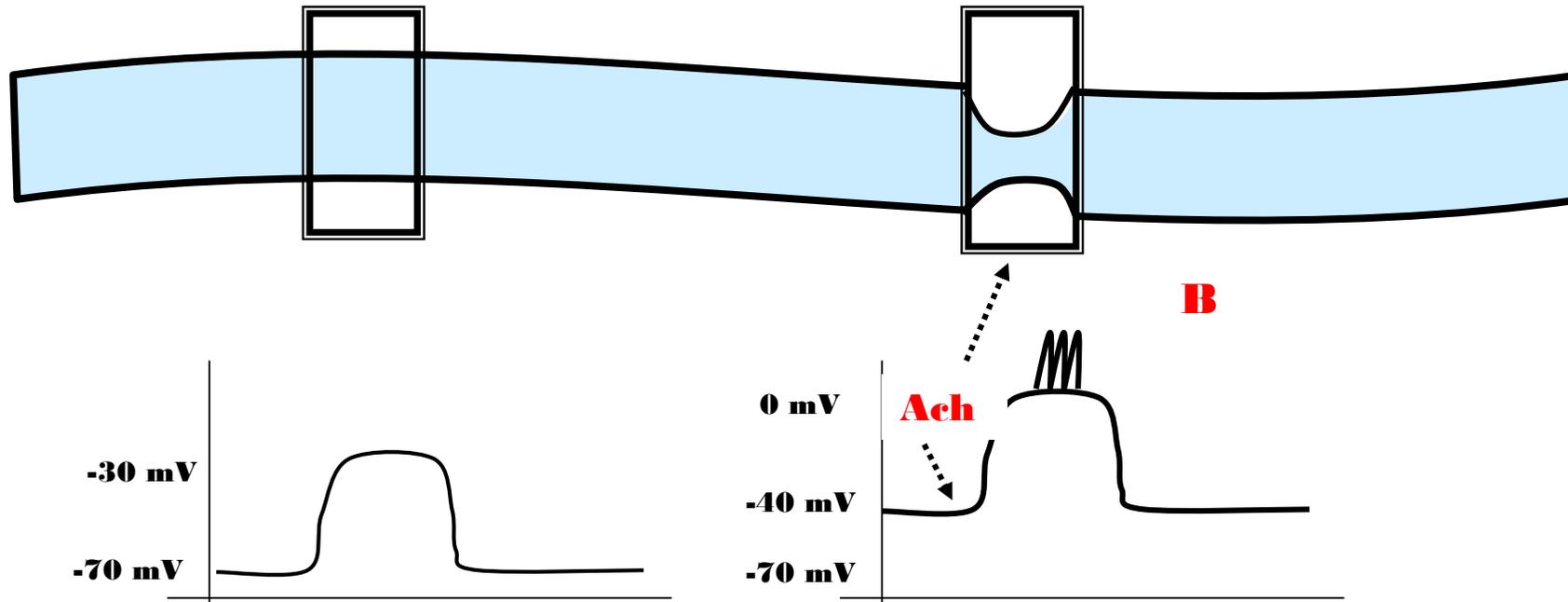
A **L'onda lenta** passa in un distretto non stimolato da molecole ad azione regolatrice. L'onda depolarizzante invade il distretto senza che ci sia contrazione ma genera solo depolarizzazione



MOVIMENTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

B L'onda lenta passa in un distretto stimolato da molecole ad azione regolatrice stimolatoria (es. Ach o ormoni come gastrina). Il ritmo elettrico di base o onda lenta invade il distretto precedentemente depolarizzato da Ach /o gastrina e così può raggiungere il potenziale soglia.

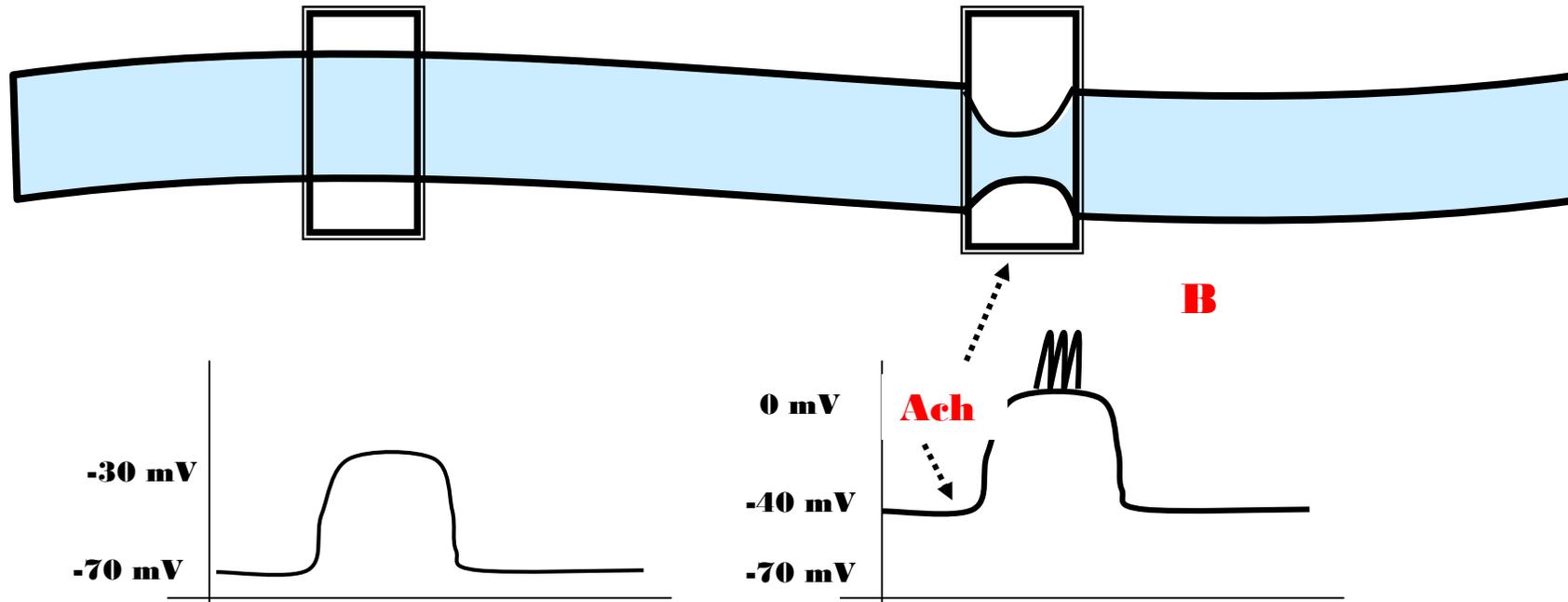
Le cellule muscolari del distretto si contraggono.



MOVIMENTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

B L'onda lenta che si posta in senso oro aborale regola che:

- 1) la contrazione avvenga in modo contemporaneo in tutte le cellule muscolari di un distretto (insieme a sistema giunzionale)
- 2) la massima frequenza di contrazione (max contrazione = frequenza del ritmo elettrico basale)



MOVIMENTO DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

L'onda lenta o ritmo elettrico basale determina:

1) che la contrazione avvenga in modo sincrono in tutte le cellule muscolari di un distretto che vengono contemporaneamente invase dal ritmo elettrico basale visto la presenza di giunzioni.

Es: se così non fosse pensiamo lo strato circolare se si contrae su un versante mentre l'evento non interessa tutta l'insieme: pressione intraluminale non cambierebbe e quindi non si avrebbe né propulsione, né rimescolamento né compressione dell'alimento

Segmentazione ritmica

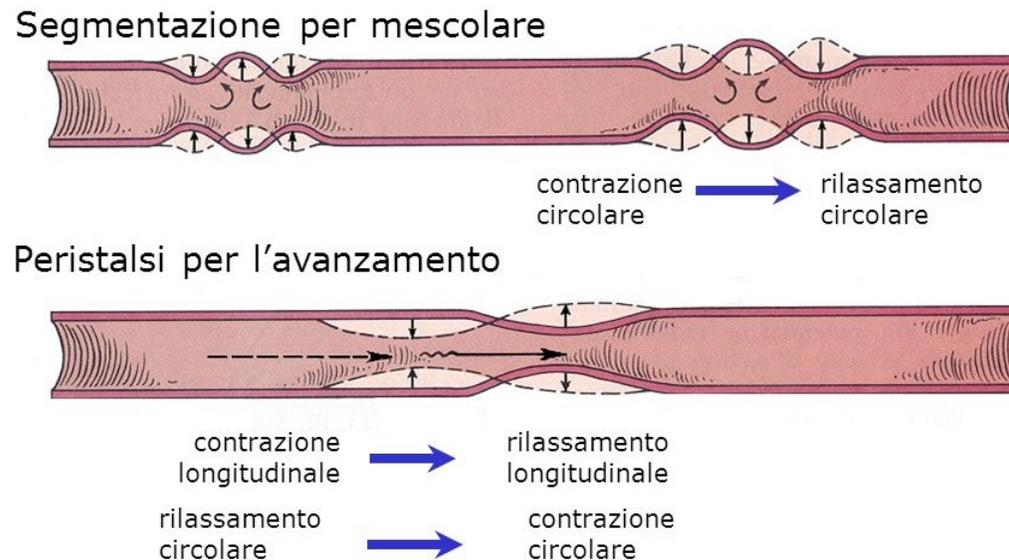
- Concentrazioni concentriche della muscolatura liscia circolare.
- 12 – 18 contrazioni al minuto.
- Servono a rimescolare il contenuto intestinale ed a mantenere il contatto tra il contenuto stesso e la parete intestinale

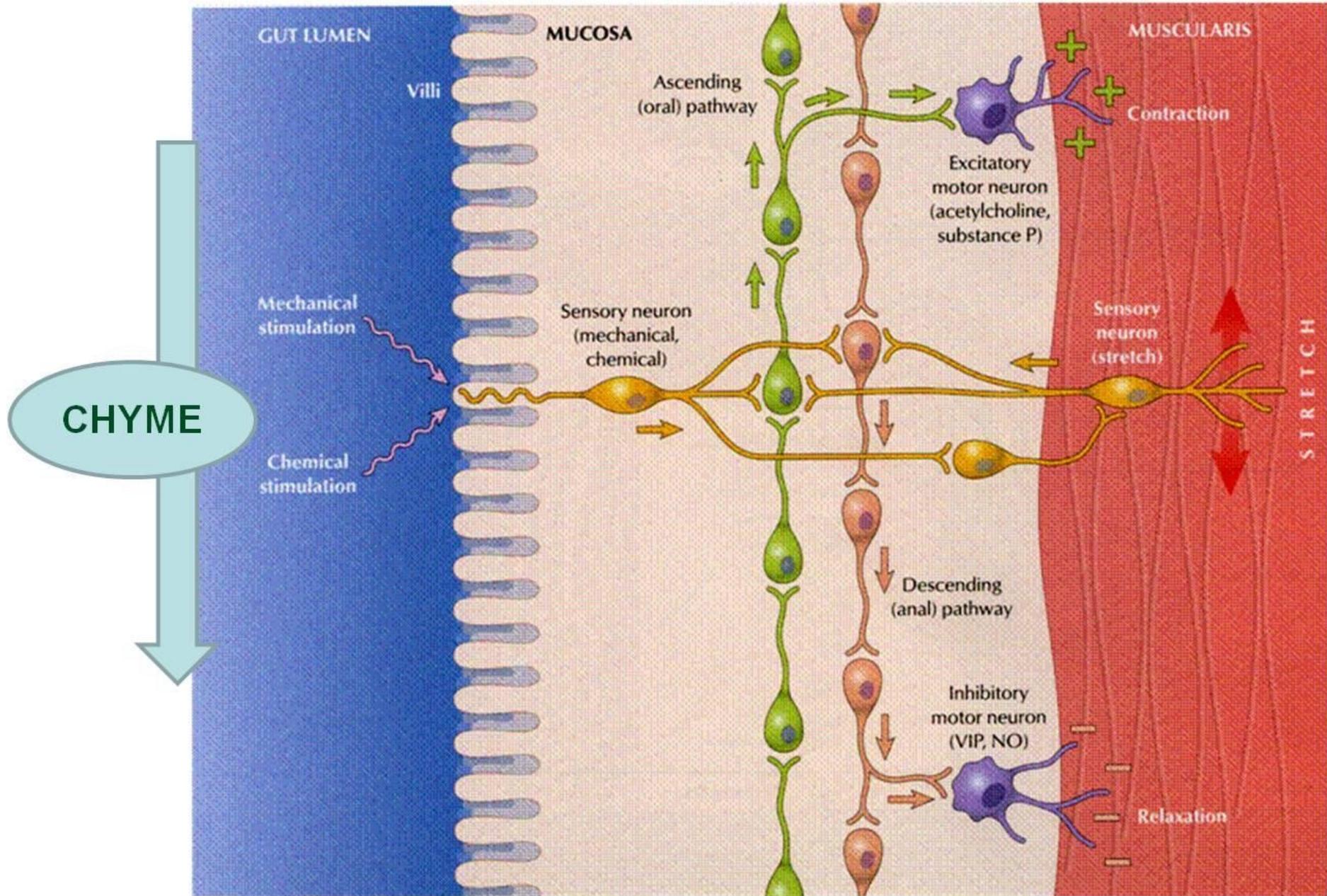
Movimenti pendolari

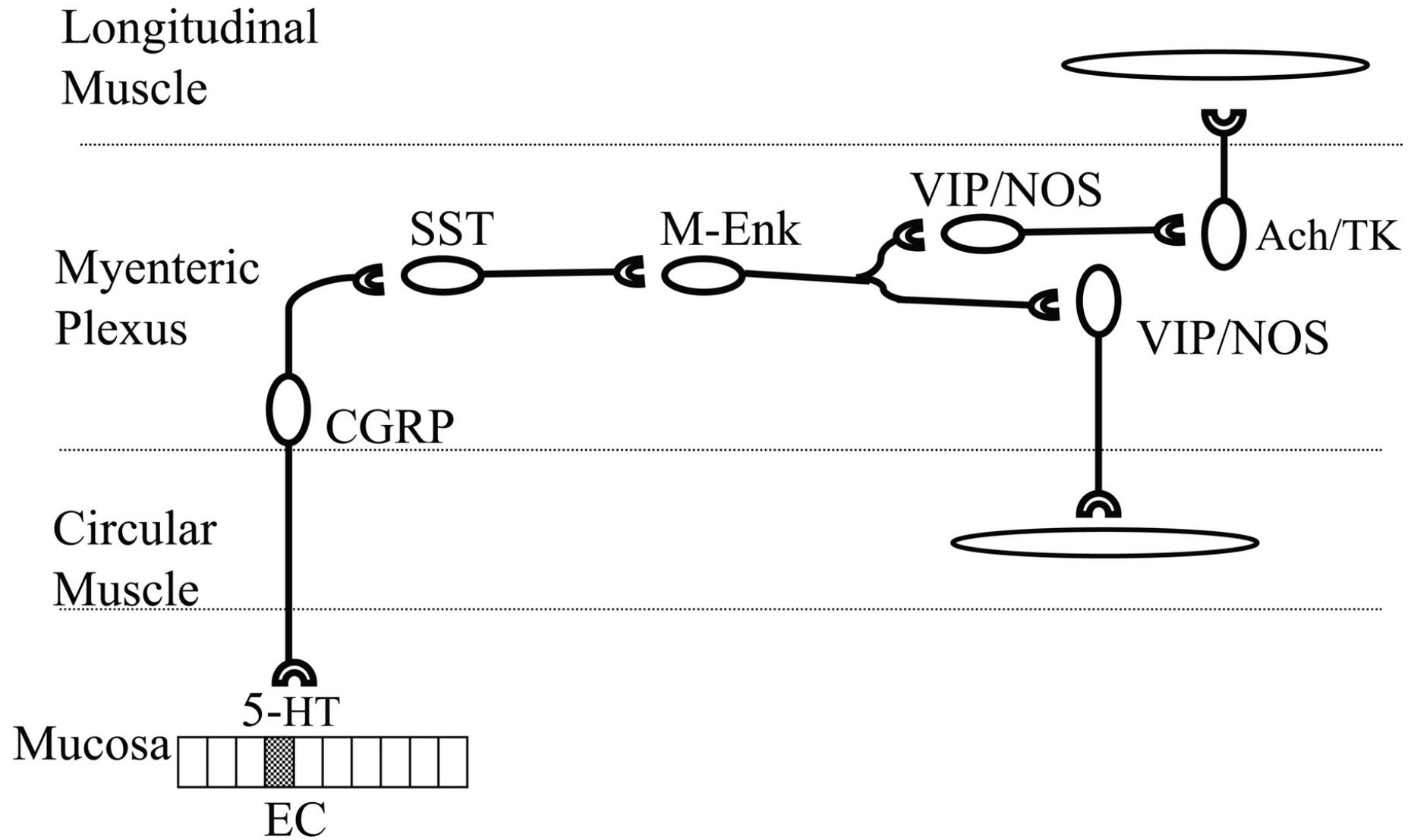
- Significato funzionale analogo ai precedenti. Contrazioni eccentriche che interessano la muscolatura longitudinale

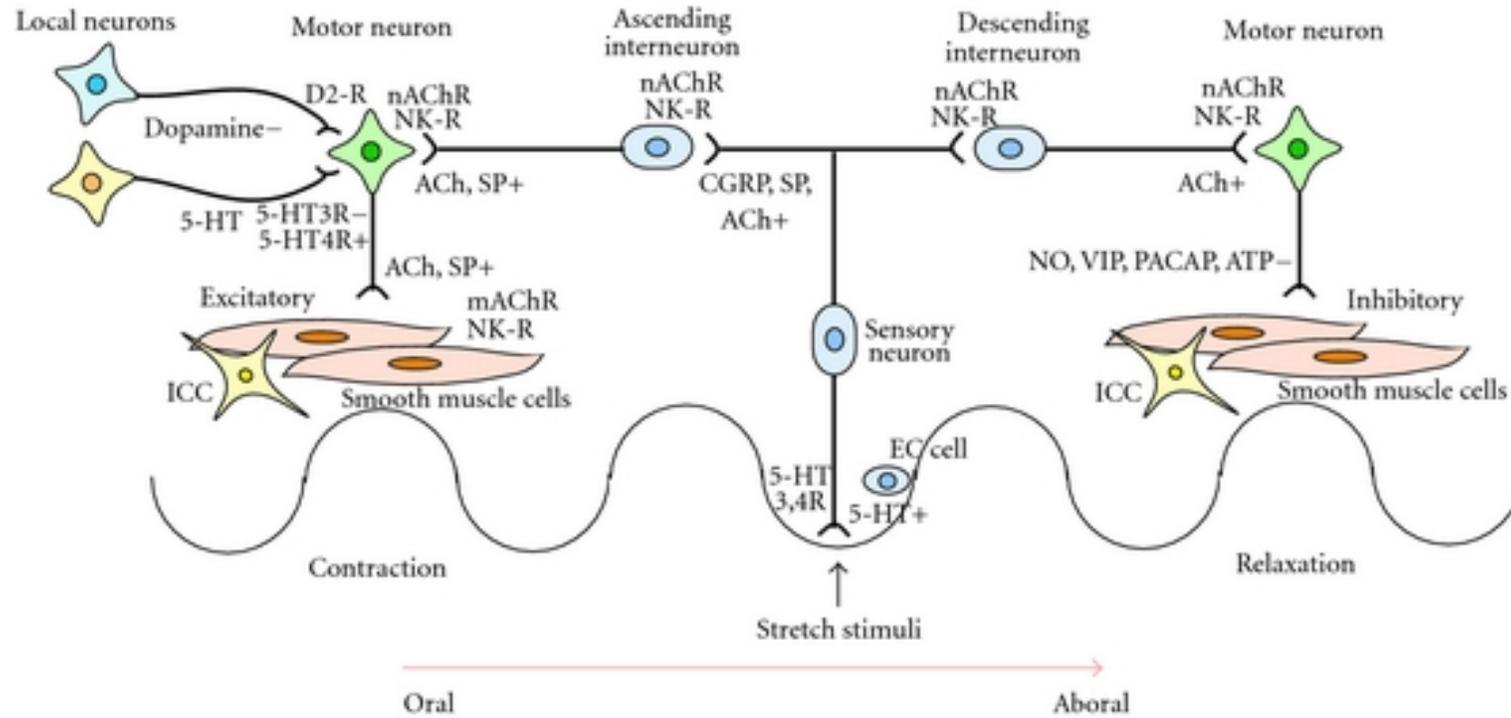
Movimenti peristaltici

- Hanno la funzione di far progredire il contenuto intestinale lungo l'intestino.
- Insorgono come riflessi locali ed interessano recettori ad alta ed a bassa soglia di attivazione.





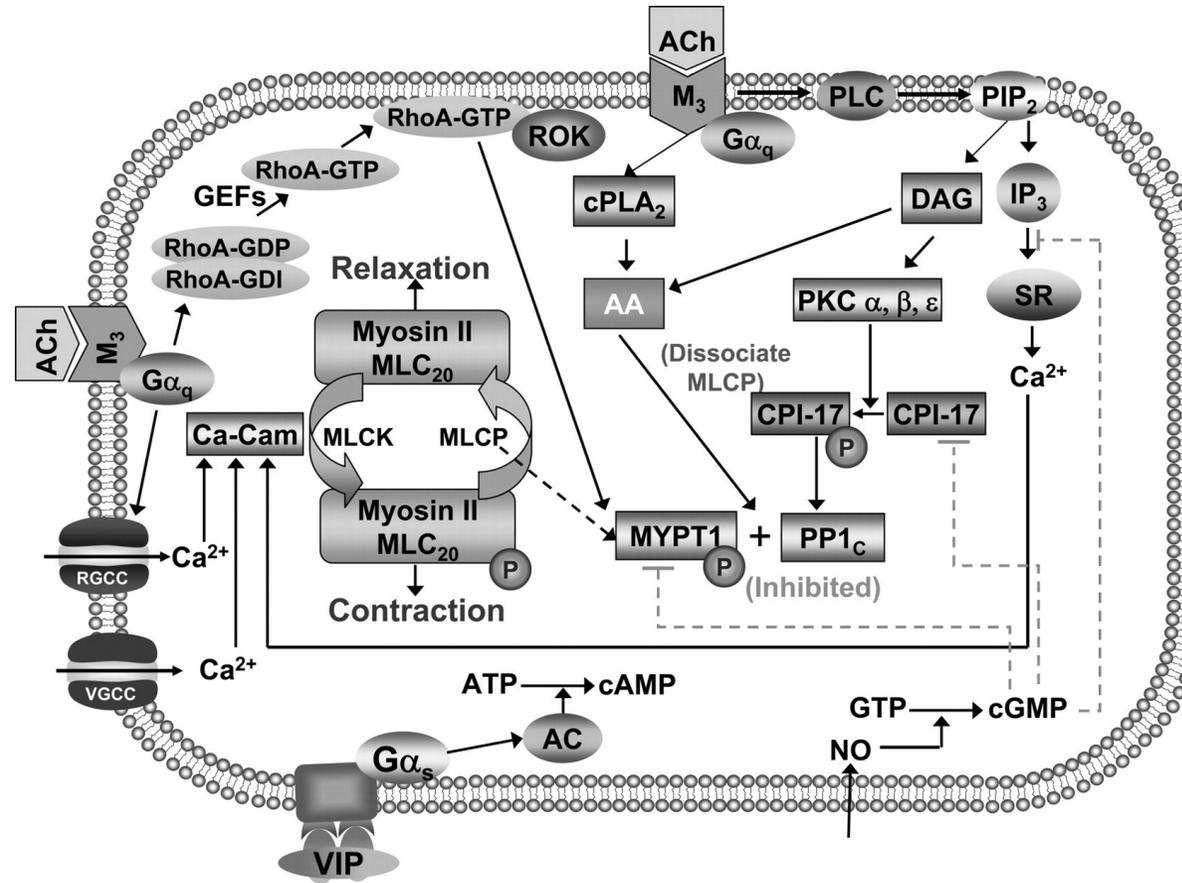




Enteric neural circuitry relevant to peristaltic reflex. Following mucosal stimulation, 5-HT is released from enterochromaffin cells to intrinsic primary sensory neurons (with 5-HT3 and 5-HT4 receptors) and extrinsic vagal and spinal sensory neurons (with 5-HT3 receptors). Sensory neurons release calcitonin gene-regulated peptide (CGRP), substance (SP), and acetylcholine (ACh) to interneurons. Interneurons release ACh and SP orally to excitatory motoneurons while ACh is released aborally to inhibitory motoneurons. Excitatory motoneurons release ACh and SP to smooth muscle cells while inhibitory motoneurons release nitric oxide (NO), vasoactive intestinal peptide (VIP), pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), and adenosine triphosphate (ATP) to smooth muscle cells. 5-HT also acts as an excitatory modulator on motor neurons (with 5-HT3 and 5-HT4 receptors) whereas dopamine seems to be an inhibitory modulator on motor neurons (with D2 receptor). Interstitial cells of Cajal (ICC) interact with smooth muscle cells for generating rhythmicity (with ACh, VIP, and NO receptors).

- Si genera un anello di contrazione che si sposta a 5 – 25 cm/sec
- Attività pace-maker da parte di ICCs (cellule interstiziali di Cajal).

Signaling cellule muscolari lisce



Cell signaling pathways for the generation of all types of contractions [rhythmic phasic contractions (RPCs), giant migrating contractions (GMCs), retrograde giant contractions (RGCs), and tone] in circular smooth muscle cells. The binding of ACh to muscarinic M₃ receptors initiates multiple signaling pathways that induce Ca²⁺ influx through voltage- and receptor-gated Ca²⁺ channels (VGCC and RGCC), release intracellular Ca²⁺ from inositol 1,4,5-triphosphate (IP₃)-sensitive stores, activate myosin light chain kinase (MLCK), and inhibit myosin light chain phosphatase (MLCP) via PKC, Rho-kinase (ROK), and release of arachidonic acid (AA). The net intensity and duration of phosphorylation of 20-kDa myosin light chain (MLC₂₀) determines which type of contraction is generated (see Ref. 140 for details). GEFs, guanine nucleotide exchange factors; CaM, calmodulin; MYPT1 and PP1_c, MLCP regulatory and catalytic subunits, respectively; CPI-17, PKC-potentiated inhibitor protein of 17 kDa; DAG, diacylglycerol; SR, sarcoplasmic reticulum; PIP₂, phosphatidyl inositol 4,5,-biphosphate; NO, nitric oxide; cPLA₂, cytosolic PLA₂; RhoGDI, GDP dissociation inhibitor.

Sistema immunitario- SIE

Sistema immunitario enterico (SIE) costituito da cellule del sistema immunitario locale (lifociti, macrofagi). Svolge sia il ruolo primario di difesa del sistema che ruolo secondario di regolazione funzionale del tratto gastro-intestinale.

Sistema immunitario-SIE

La parete tratto intestinale è colonizzata da linfociti e macrofagi. Esse sono esposte a numerosi antigeni che vengono continuamente ingeriti con gli alimenti.

In risposta ad antigeni da cui sono state sensibilizzate (Ag precedentemente incontrati), le cellule rilasciano nel tratto gastro-intestinale citochine.

Le citochine mediano la risposta infiammatoria e, parallelamente, determinano risposte riflesse nell'apparato.

Sistema immunitario- SIE

Le citochine coadiuvano azione del SNE ed endocrino in quanto svolgono azione modulatoria sul potenziale transmembranario di riposo di cellule muscolari e cellule secernenti.

Es. sensibilizzazione ad una tossina alimentare.

Rilascio citochine che stimolano motilità e secrezione.

Questa risposta ha significato di produrre diluizione veloce dell'antigene tossico, facilitandone la rimozione attraverso aumento dell'attività motoria.

NEUROIMMUNOFISIOLOGIA INTESTINALE

Infatti la stimolazione elettrica delle afferenze spinali causa il rilascio di istamina dalle mast cells (mediata da recettori per neurochinina 1 e sostanza P). Indipendentemente dal tipo di meccanismo attivatorio le mast cells liberano numerose sostanze dotate di effetti neuro farmacologici, in particolare:

- 1) Istamina;
- 2) Interleuchina 6;
- 3) Leucotrieni;
- 4) Serotonina;
- 5) Platelet activating factor;
- 6) Mast cells proteasi;
- 7) Adenosina;
- 8) Interleuchina 1beta;
- 9) Prostaglandine.

Queste molecole intervengono nel processo di regolazione e controllo della fisiologia intestinale in senso stretto (ad esempio dando ipermotilità) o, più in generale, nei sistemi di integrazione ed armonizzazione (BGA).

