



Pregled | Review

Klaudini i upalne bolesti crijeva

Claudins and inflammatory bowel disease

Biljana Knežević^{1✉}, Sanda Mustapić¹, Marko Banić^{1,2,3}, Lidija Požgaj⁴, Vesna Eraković Haber^{3,4}

¹Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

⁴Selvita d.o.o., Zagreb

Deskriptori

UPALNE BOLESTI CRIJEVA – imunologija, metabolizam, patologija;
CRIJEVNA SLUZNICA – imunologija, metabolizam, patologija;
USKI SPOJEVI – metabolizam, patologija;
KLAUDINI – metabolizam;
GASTROINTESTINALNI MIKROBIOM

Descriptors

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES – immunology, metabolism, pathology;
INTESTINAL MUCOSA – immunology, metabolism, pathology;
TIGHT JUNCTIONS – metabolism, pathology;
CLAUDINS – metabolism;
GASTROINTESTINAL MICROBIOME

SAŽETAK. Upalne bolesti crijeva kronične su upalne bolesti čija točna etiologija još uvijek nije poznata. Imunološki, genetski i okolišni čimbenici uz promjene crijeвне mikrobiote i intestinalne barijere najvjerojatniji su patogenetski mehanizmi nastanka bolesti. Crijevna propusnost jedan je od bitnih čimbenika u nastanku crijevne upale, a povezana je s disbiozom, upalnim odgovorom i promjenama međustaničnih uskih spojeva crijevne epitelne barijere. Klaudini koji su dio obitelji proteina koji čine uske spojeve ključni su za održavanje integriteta crijevne barijere i sudjeluju u regulaciji paracelularne propusnosti. Sagledavajući multifaktorijsku prirodu bolesti, uloga klaudina u nastanku upalne bolesti crijeva postaje predmet brojnih istraživanja s obzirom na novija saznanja koja upućuju na to da klaudini nemaju samo ulogu transmembranskih proteina, već da imaju i brojne druge funkcije te da promjene u izražaju, prostornoj i vremenskoj raspodjeli određenih klaudina mogu implicirati dosada neprepoznate patofiziološke mehanizme odgovorne za nastanak upalnih bolesti crijeva.

SUMMARY. Inflammatory bowel diseases are chronic disorders of the digestive system, the exact etiology of which is still unknown. Immunological, genetic, and environmental factors, along with changes in the gut microbiota and intestinal barrier, are the most likely pathogenetic mechanisms of disease development. Intestinal permeability is one of the essential factors in the onset of inflammation and is associated with dysbiosis, inflammatory response, and changes in the tight junctions of the intestinal epithelial barrier. Claudins, which are part of the family of proteins that form tight junctions, are crucial for maintaining the integrity of the intestinal barrier and participate in the regulation of paracellular permeability. Considering the multifactorial nature of the disease, the role of claudins in the development of inflammatory bowel disease has become the subject of numerous studies in light of recent findings suggesting that claudins not only serve as transmembrane proteins but also have various other functions, and that changes in the expression, spatial, and temporal distribution of certain claudins may imply previously unrecognized pathophysiological mechanisms responsible for the onset of inflammatory bowel diseases.

Upalne bolesti crijeva (UBC, engl. *inflammatory bowel disease*, IBD) su kronične, imunim mehanizmima posredovane bolesti probavnog sustava. Upala može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi od usne šupljine do anusa, a istodobno s upalnim promjenama crijeva moguća je i pojavnost izvancrijevnih manifestacija bolesti.¹ UBC karakteriziraju razdoblja relapsa i remisije te bimodalni obrazac pojave bolesti. Najčešće se pojavljuju u mlađoj životnoj dobi između 20. i 30. godine života, no postoji i tzv. *second peak* u dobi između 50. i 80. godine života.² Poznata su dva osnovna entiteta UBC-a: ulcerozni kolitis (UK, engl. *ulcerative colitis*, UC) i Crohnova bolest (CB, engl. *Crohn's disease*, CD). Kod 10 – 15% bolesnika prisutan je nedeterminirani oblik bolesti, odnosno riječ je o bolesnicima koji se s obzirom na kliničke i dijagnostičke kriterije ne mogu svrstati niti u jedan od osnovnih entiteta.¹

Incidencija UBC-a u porastu je u cijelom svijetu. Poznata je povezanost pojavnosti UBC-a sa zapadnjačkim stilom života i životom na sjevernoj Zemljinoj

hemisferi. Porast incidencije zabilježen je u cijelom svijetu, najviše u zemljama u razvoju, no incidencija nastavlja rasti i u razvijenim zemljama, pogotovo među djecom i starijim dobnim skupinama. Procijenjeno je da oko 0,2% europske populacije boluje od UBC-a. Do sada su zemlje Sjeverne Amerike i sjeverne Europe imale najveću prevalenciju i do nedavno se smatralo da su UBC izrazito rijetke u Africi i Aziji, no u posljednje vrijeme bilježi se porast incidencije i u novoundustrijaliziranim zemljama Azije, Afrike i Latinske Amerike.^{3–5}

Etiologija i patogeneza UBC-a do danas nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da je za nastanak bole-

✉ Adresa za dopisivanje:

Biljana Knežević, dr. med.,
Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu,
Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava,
Avenija Gojka Suška 6, 10000 Zagreb, e-pošta: biknezevic@gmail.com

Primljeno 9. listopada 2025., prihvaćeno 18. svibnja 2026.

sti odgovorna složena interakcija između genetskih čimbenika, poremećaja imunološkog odgovora i čimbenika okoliša. Istraživanja su pokazala povezanost nastanka UBC-a s više od 160 genskih lokusa, no poznato je da se bolest neće izraziti kod svih pojedinaca s genetskom predispozicijom. Stoga valja pretpostaviti da genetski rizik ipak u manjoj mjeri nego što se prije smatralo objašnjava nastanak bolesti. Intolerancija na vlastiti crijevni mikrobiom u genetski predisponiranih osoba smatra se jednim od presudnih događaja u nastanku UBC-a. Osim promjena u crijevnoj mikrobioti, značajan doprinos nastanku UBC-a ima i povećana propusnost crijevne barijere uzrokovana promjenama uskih veza između enterocita.

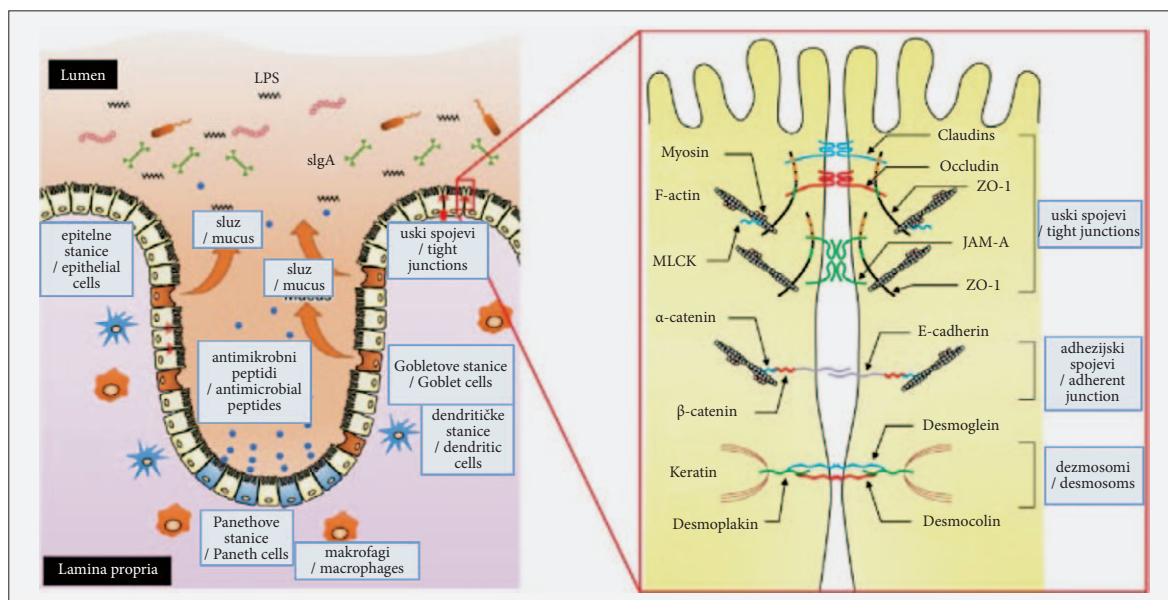
Promjene crijevnog mikrobioma, poremećaj integriteta crijevne barijere, smanjeno stvaranje antimikrobnih peptida i sluzi uz povećanu translokaciju bakterija u sluznicu dovode do poremećaja imunološkog odgovora i pridonose poremećaju fiziološke ravnoteže koja se naposljetku izražava kroz nastanak kronične crijevne upale.⁶⁻⁸

Intaktna crijevna barijera, štiteći organizam od nepovoljnog utjecaja raznih potencijalno štetnih čimbenika, odgovorna je za održavanje homeostaze organizma. Shodno tomu, poremećaji crijevne barijere, disregulacija uskih spojeva i povećana crijevna propusnost imaju jednu od ključnih uloga u nastanku UBC-a.⁷ Jedinstveno obilježje UBC-a je nemogućnost održavanja intaktne crijevne barijere, za što su u fiziološkim uvjetima odgovorni međustanični kompleksi koji se nazivaju uski spojevi (engl. *tight junctions*, TJs). Sve je više istraživanja koja govore da bi klaudini, članovi obitelji proteina uskih spojeva, mogli imati zamjetnu ulogu u nastanku UBC-a. Naime, zabilježeno je da promjene u njihovom izražaju i/ili lokalizaciji dovode do disfunkcije crijevne barijere te pogoduju imunološkom poremećaju i nastanku crijevne upale. Ranije se smatralo da klaudini imaju samo funkciju transmembranskih proteina koji reguliraju prolaz iona, vode ili tvari među stanicama, no novija istraživanja pokazuju da oni imaju i brojne druge funkcije. U posljednje vrijeme sve se više istraživanja bavi pitanjem sudjeluju li klaudini u adaptivnim ili patološkim odgovorima kod bolesnika s UBC-om.⁹ Posebno su zanimljiva opažanja koja govore o postojanju defekta crijevne barijere koji može prethoditi samoj pojavi bolesti, odnosno o promjenama crijevne barijere koje su prisutne već u pretkliničkoj fazi. U kontekstu sve veće incidencije bolesti u cijelom svijetu, primarna i sekundarna prevencija UBC-a nameću se kao pitanja od posebnog interesa. Kako bi se ostvarili ciljevi u postizanju rane dijagnoze bolesti i prevencije, nužno je bolje razumijevanje složenih patofizioloških mehanizama koji pokreću razvoj bolesti, pogotovo kada razmišljamo o pretkliničkoj fazi UBC-a.^{10,11}

Crijevna barijera

Budući da raste svijest o presudnoj važnosti homeostaze sluznice u očuvanju crijevnog zdravlja, sve je više istraživanja koja se fokusiraju na klinički značaj integriteta crijevne barijere te na mehanizme koji dovode do poremećaja homeostaze.¹²⁻¹⁴ Crijevna barijera sastoji se od više slojeva. Vanjski sloj sastoji se od sluzi, crijevne mikrobiote i obrambenih bjelančevina kao što su sekretorni imunoglobulin A.¹⁵ Ispod vanjskog sloja nalazi se sloj intestinalnih epitelnih stanica koji predstavlja najveću i najvažniju barijeru prema vanjskom okolišu. Sloj epitelnih stanica djeluje kao selektivno propusna barijera koja dopušta apsorpciju hranjivih tvari, vode i elektrolita te istodobno održava učinkovitu obranu od intraluminalnih toksina, antigena i crijevne mikrobiote.¹⁶ Između enterocita nalaze se uski spojevi koji se sastoje od nekoliko transmembranskih i citosolnih proteina kao što su okcludin, klaudini, tricelulin, cingulin, spojne adhezijske molekule-A (engl. *junctional adhesion molecule-A*, JAM-A) i *zonula occludens*.¹⁷ Proteini koji čine uske spojeve ključni su za održavanje cjelovitosti epitelne barijere. Većina ovih proteina integralni su membranski proteini koji se protežu u međustanične prostore.¹⁸ Zajedno s unutarstaničnim signalnim proteinima, proteini uskih spojeva aktiviraju brojne stanične procese koji su odgovorni za održavanje integriteta intestinalne crijevne barijere i uključeni su u regulaciju međustanične propusnosti.¹⁹ Proteini koji formiraju uske spojeve uključeni su i u regulaciju drugih funkcija stanice poput održavanja stanične polarnosti, proliferacije i diferencijacije epitelnih stanica.²⁰ Intestinalna epitelna barijera sadrži i imunološke stanice kao što su dendritičke stanice, T-stanice, B-stanice i makrofage, koji funkcioniraju u bliskoj vezi s intestinalnim epitelnim stanicama i sudjeluju u održavanju crijevne homeostaze. Ispod epitelnog sloja nalazi se lamina propria, tanki sloj vezivnog tkiva koji ima ključnu ulogu u održavanju normalne komunikacije između mikrobioma i imunoloških stanica.¹⁸

Crijevna barijera predstavlja primarno mjesto interakcije između organizma i potencijalno štetnih čimbenika okoliša te služi kao prva linija obrane koja sprječava nekontrolirani prodor antigena kroz sluznicu u dublje slojeve crijeva.²¹ Integritet crijevne barijere značajno je narušen u kontekstu UBC-a. Poremećaj crijevne barijere prvenstveno se može pripisati abnormalnostima u pet ključnih elemenata: epitelnim stanicama, staničnim spojevima, sloju sluzi, crijevnom imunološkom sustavu i komenzalnoj mikrobioti. Zbog složenih interakcija među njima, disfunkcija pojedinog čimbenika odgovornog za održavanje integriteta crijevne barijere može dovesti do disfunkcije drugog, međusobno mogu pogoršati disfunkciju i time potencijalno uspostaviti začarani krug. Posljedično, prekid



ZO-1: zonula occludens; JAM-A: spojna adhezijska molekula A / junctional adhesion molecule – A; MLCK: kinaza lakog lanca miozina / myosin light chain kinase

SLIKA 1. ANATOMIJA CRIJEVNE BARIJERE (PRILAGOĐENO PREMA: SUZUKI T. REGULATION OF THE INTESTINAL BARRIER BY NUTRIENTS: THE ROLE OF TIGHT JUNCTIONS. ANIM SCI J. 2020;91(1):E13357.)

FIGURE 1. ANATOMY OF THE INTESTINAL BARRIER (ADAPTED ACCORDING TO: SUZUKI T. REGULATION OF THE INTESTINAL BARRIER BY NUTRIENTS: THE ROLE OF TIGHT JUNCTIONS. ANIM SCI J. 2020;91(1):E13357.)

ovog ciklusa postaje ključan za kontrolu napredovanja crijevne upale.²² U paracelularnom prostoru (slika 1) nalazi se više međustaničnih veza među kojima klautini imaju glavnu ulogu u očuvanju crijevne barijere i regulaciji crijevne propusnosti.¹⁷

Poremećaj crijevne barijere uz slom tolerancije na vlastitu crijevnu mikrobiotu jedan je od mogućih mehanizama nastanka UBC-a, no postoje nejasnoće oko toga je li poremećaj crijevne barijere primarni ili sekundarni događaj u nastanku bolesti. U studiji Keita i suradnika koja je proučavala parove blizanaca, a u kojoj je jedan blizanac imao postavljenu dijagnozu CB-a, dok drugi blizanac nije imao histoloških znakova UBC-a, *ex vivo* analiza uzoraka sluznice crijeva ukazala je na povećanu paracelularnu propusnost kod blizanaca bez dokumentiranih histoloških promjena u odnosu na kontrolnu skupinu. Studija je potvrdila hipotezu da poremećaj crijevne sluznice može predstavljati početni element u nastanku CB-a te kako povećana crijevna propusnost kod braće ili sestara oboljelih od CB-a upućuje na utjecaj genetske predispozicije ili može upućivati na izloženost istim štetnim činiteljima okoliša tijekom djetinjstva.²³

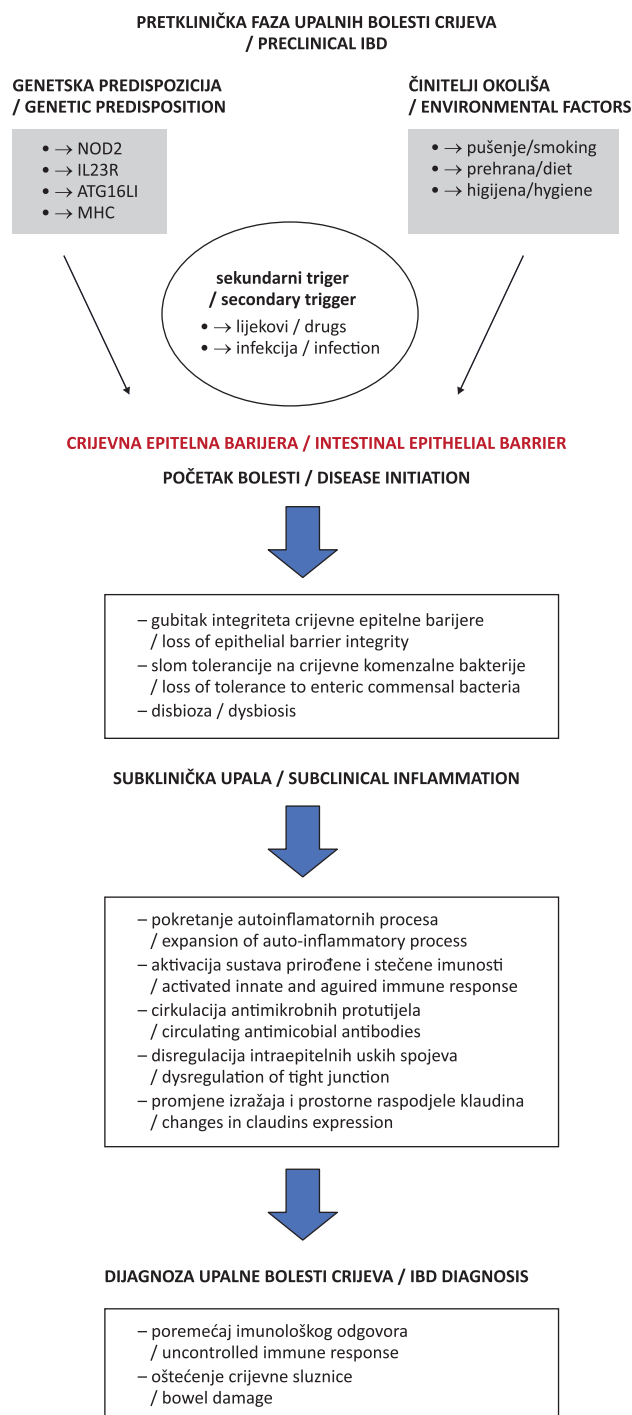
Pretklinička faza upalnih bolesti crijeva

S obzirom na rastuću incidenciju UBC-a u svijetu i s time povećane troškove zdravstvenog sustava, nastanak invaliditeta i smanjenje kvalitete života oboljelih,

rano postavljanje dijagnoze i mogućnost prevencije UBC-a sve se više nameću kao pitanja od ključnog interesa. Sukladno tomu, raste broj istraživanja koja su usredotočena na pretkliničku fazu UBC-a. U fokus istraživanja nameće se potreba za boljim razumijevanjem čimbenika rizika koji mogu u budućnosti dovesti do pojave UBC-a (slika 2), kako bi se bolje sagledale mogućnosti za eventualne preventivne intervencije. Kao i kod drugih imunološki posredovanih bolesti, vjeruje se da je početak UBC-a uvjetovan utjecajem nepovoljnih činitelja okoliša kod genetski predisponiranih pojedinaca. Presudni činitelji koji pokreću etiopatogenetske mehanizme bolesti, dovode do imunoloških poremećaja i naposljetku do kronične upale nisu još do kraja razjašnjeni, no sve je više dokaza da ti činitelji okoliša djeluju godinama prije pojave prvih simptoma bolesti.

Kako bi se uistinu promijenio prirodni tijek bolesti i spriječile posljedice kronične upale, neizostavno je identificirati presudne biološke procese koji dovode do upale te pokušati intervenirati u najranijoj fazi, idealno u pretkliničkoj, kada još nije niti došlo do pojave simptoma, sa svrhom medicinske intervencije u najranijoj fazi kako bi se preventivno djelovalo.²⁴

Istraživanja koja su proučavala pretkliničku fazu UBC-a upućuju da se događaji koji prethode pojavi bolesti zbivaju barem dvije godine prije kliničkog početka UBC-a. To razdoblje karakterizirano je subklinikom sustavnom i crijevnim upalom te je obilježje-



SLIKA 2. PROMJENE CRIJEVNE SLUZNICE TIJEKOM PRETKLINIČKE FAZE UPALNE BOLESTI CRIJEVA

FIGURE 2. CHANGES IN THE INTESTINAL MUCOSA DURING THE PRECLINICAL PHASE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

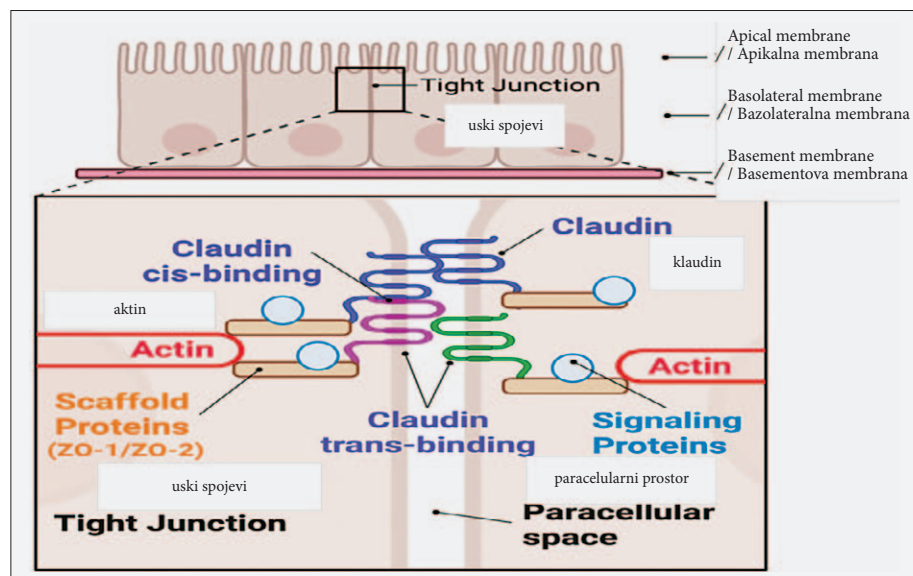
no nespecifičnim simptomima i povećanom potrebom za korištenjem zdravstvene skrbi.¹¹

Prospektivna studija koja je uključila 3483 zdravih srodnika bolesnika s CD-om u prvom koljenu provedena je s ciljem identifikacije sastava mikrobioma prisutnog u crijevu prije početka CD-a, kako bi se razja-

snilo u kojoj mjeri mikrobní potpis prisutan u razdoblju prije pojave kliničkih simptoma predviđa rizik od nastanka CD-a. Istraživanje je pokazalo da je povećana zastupljenost sojeva *R. Momena* i *Blautia* u pozitivnoj korelaciji s rizikom bolesti te da bi ti sojevi mogli značajno doprinijeti nastanku CD-a. Smatra se da su te bakterije povezane s pojačanom razgradnjom mucina koji ima zaštitnu funkciju u epitelnoj crijevnoj barijeri. Među ostalim, ovo je prva studija koja je pokazala da smanjenje roda *Faecalibacterium* može upućivati na pretklinički potpis CD-a koji se može uočiti više godina prije početka bolesti. Posljedično ovom istraživanju nameće se zanimljivo pitanje: možemo li intervencijom u mikrobiom, konkretno obnavljanjem soja *Faecalibacterium* tijekom pretkliničke faze UBC-a, pomoći u odgodi ili čak u potpunosti spriječiti razvoj CD-a.²⁵

Epitelna homeostaza i upala crijevne sluznice

Crijevni epitel sastoji se od jednog sloja različitih specijaliziranih podtipova crijevnih epitelnih stanica (engl. *specialized intestinal epithelial cells*, IECs) kao što su apsortivne stanice, vrčaste stanice, Panethove stanice, enteroendokrine stanice, M-stanice i četkaste stanice. Specijalizirane crijevne epitelne stanice nastaju diferencijacijom matičnih epitelnih stanica, funkcionalno se razlikuju i imaju važnu ulogu u održavanju intestinalne homeostaze. One čine barijeru između sadržaja u crijevnom lumenu i lamine proprie te su uključene u interakciju između mikrobiote i imunoloških stanica. Stoga poremećaj u diferencijaciji i nastanku funkcionalnih specijaliziranih crijevnih epitelnih stanica igra jednu od bitnih uloga u nastanku UBC-a. Epitelni jednosloj je glavna komponenta crijevne barijere, a mreža koju čine proteini uskih spojeva omogućuje njezino funkcioniranje u vidu zaštitne fizičke barijere. Uski spojevi uključeni su u regulaciju crijevne propusnosti i održavanje cjelovitosti crijevne barijere, proizvodnju sluzi, prepoznavanje patogena i proizvodnju antimikrobnih peptida koji su nužni za postojanje učinkovite imunosti. Uski spojevi zatvaraju međustanični prostor između epitelnih stanica i odvajaju staničnu membranu na apikalnu i bazolateralnu domenu i na taj način tvore zaštitnu barijeru protiv štetnih noksí.²⁶ Poznata je povezanost između epitelne disfunkcije, abnormalne crijevne propusnosti i upale sluznice crijeva. Poremećaj u funkciji crijevne barijere koji dovodi do povećane crijevne propusnosti zamijećen je kod brojnih intestinalnih i sistemskih bolesti, no najviše je proučen kod upalnih bolesti crijeva i celijakije.²⁷ Crijevni epitel nije samo kruta fizička barijera, već predstavlja i visokospecijalizirana vrata koja kontroliraju ulazak raznih antigena i tako sudjeluje u održavanju zdravlja domaćina. Epitel crijeva obilježen je



SLIKA 3. SHEMATSKI PRIKAZ
LOKALIZACIJE USKIH SPOJEVA
UNUTAR EPITELNOG JEDNOSLOJA
(PRILAGOĐENO PREMA: CAPALDO
CT. CLAUDIN BARRIERS ON THE
BRINK: HOW CONFLICTING TISSUE
AND CELLULAR PRIORITIES DRIVE
IBD PATHOGENESIS. INT J MOL SCI.
2023;24(10).)

FIGURE 3. SCHEMATIC SHOWING
TIGHT JUNCTION LOCALIZATION IN
AN EPITHELIAL MONOLAYER
(ADAPTED ACCORDING TO:
CAPALDO CT. CLAUDIN BARRIERS
ON THE BRINK: HOW CONFLICTING
TISSUE AND CELLULAR PRIORITIES
DRIVE IBD PATHOGENESIS. INT J
MOL SCI. 2023;24(10).)

visokom stopom izmjene stanica i u potpunosti se obnavlja unutar samo četiri do pet dana, a neuspjeh koordiniranog obnavljanja stanica može uzrokovati teške defekte crijevne barijere koji dovode do invazije luminalnih antigena i nastanka crijevne upale, što se može vidjeti kod bolesnika s CB-om i UK-om. Funkcija crijevne barijere ne ovisi samo o kordiniranoj proliferaciji i apoptozi stanica, već i o proteinima uskih spojeva.¹⁴ Promijenjen izražaj i strukturne promjene proteina uskih spojeva povezane su s nastankom UBC-a. Pokazalo se da protuupalni citokini kao što su faktor nekroze tumora-alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) i interferon gama (engl. *interferon gamma*, IFN- γ) povećavaju propusnost uskih spojeva i induciraju apoptozu specijaliziranih epitelnih stanica, dok liječenje anti-TNF lijekovima dovodi do obnavljanja crijevne propusnosti.²⁸

Uski spojevi (engl. *tight junctions*, TJs)

Intraepitelne veze sastoje se od nekoliko transmembranskih i citosolnih proteina, uključujući okcludin, kladin, *zonula occludens*, tricelulin, cingulin i spojne adhezijske molekule koje u međusobnoj interakciji i u interakciji s citoskeletom tvore kompleksnu arhitekturu. Većina ovih proteina, osim cingulina i *zonula occludens*, integralni su membranski proteini koji se protežu u paracelularne prostore između stanica (slika 3). TJs imaju ključnu ulogu u održavanju selektivne permeabilnosti crijevnog epitela i ključni su za održavanje stabilnosti epitelne barijere te na taj način pridonose održavanju homeostaze organizma. Zahvaljujući svom smještaju na apikalnoj strani epitelne stanice omogućavaju ograničenje stupnja permeabilnosti crijevnog epitela. Upalni medijatori kao što su INF- γ , TNF α , IL 4 (engl. *interleukin 4*, IL 4), IL 13 (engl. *inter-*

leukin 13, IL 13) ili patogeni kao što su enteropatogena *E. coli* i *C. difficile toxin*, povećavaju intestinalnu paracelularnu permeabilnost svojim djelovanjem na uske spojeve. To postižu na više načina, modificirajući njihovu strukturu i distribuciju ili djelujući na aktinski citoskelet koji ih podržava.^{29–32} Poremećaj crijevne permeabilnosti javlja se kod brojnih bolesti i poremećaja, ne samo kod upalnih bolesti crijeva, već i kod celijakije, sindroma iritabilnog crijeva, bolesti presatka protiv domaćina (engl. *graft versus host disease*, GvHD) i dijabetesa tipa 1.²⁷ Bolesnici s aktivnom Crohnovom bolešću pokazuju izrazito oslabljenu funkciju crijevne barijere. Uz prisutnost lokaliziranih lezija epitela, elektronska mikroskopija otkriva da disfunkcionalnost lannaca uskih spojeva doprinosi disfunkciji crijevne barijere. Zamijećeno je da u aktivnoj fazi UBC-a postoji značajno smanjenje izražaja kladina -5 i -8 koji inhibiraju propusnost kationa, dok postoji značajno povišen izražaj kladina -2 koji formira pore. Tijekom faze remisije CB-a, TJs proteini gotovo su obnovljeni, a kontrolirana nekroza stanica dovodi do normalizacije funkcije crijevne barijere i povlačenja simptoma bolesti.²² Rezultati navedenih istraživanja ukazuju na utjecaj mikrobiote i potencijalno patogenih bakterija na promjene u izražaju kladina.

Klaudini

Klaudini su integralni membranski proteini u epitelnim i endotelnim tkivima kralježnjaka (tablica 1) i plaštaša koji su odgovorni za održavanje strukture i funkcije uskih spojeva. Prvi ih je identificirao i izolirao Furuse 1998. godine iz tkiva pileće jetre.^{33,34} Iako je poznato da su uski spojevi ključni za održavanje integriteta epitelne barijere, točna uloga svih proteina uskih spojeva nije sasvim jasna. Klaudinska obitelj uključuje 27 proteina. Smatra se da svaki kladinski podtip ima

TABLICA 1. IZRAŽAJ KLAUDINA U GASTROINTESTINALNOM I RESPIRATORNOM TRAKTU I DRUGIM EPITELNIM TKIVIMA SISAVACA (PRILAGOĐENO PREMA: GÜNZEL D, YU AS. CLAUDINS AND THE MODULATION OF TIGHT JUNCTION PERMEABILITY. *PHYSIOL REV.* 2013;93(2):525–69).

TABLE 1. EXPRESSION OF CLAUDINS IN THE GASTROINTESTINAL AND RESPIRATORY TRACTS AND OTHER EPITHELIAL TISSUES OF MAMMALS (ADOPTED ACCORDING TO: GÜNZEL D, YU AS. CLAUDINS AND THE MODULATION OF TIGHT JUNCTION PERMEABILITY. *PHYSIOL REV.* 2013;93(2):525–569).

Tkivo / Tissue	Klaudini / Claudin
Želudac / Stomach	3, 4, 5, 12, 18, 23
Crijevo / Intestine	1–5, 7, 8, 10, 12, 13 (glodavac), 15, 18–2, 20, 21, 23
Jetra / Liver	1–3, 5–9, 14
Žučni mjehur / Gall bladder	1–4, 10 > 7, 8
Dišni putevi / Respiratory tract	1, 3–5, 7, 10, 18–1 (proksimalno); 3–5, 7, 8, 15, 18–1 (distalno)
Epidermis / Epidermis	1, 4, 7 > 3, 5, 8, 11, 12, 17
Oko / Eye	1, 4, 7 (rožnica i konjunktiva); 10 (konjunktiva)
Žlijezda slinovnica / Salivary gland	10 > 1, 2, 3, 4, 7, 8, 12
Mliječna žlijezda / Mammary gland	1–5, 7, 8, 15, 16
Okusni pupoljak / Taste bud	4, 6, 7, 8
Egzokrini pankreas / Exocrine pancreas	1–5, 7
Retinalni pigmentni epitel / Retinal pigment epithelium	19 > 3, 10 (ljudski); 1 > 3 (glodavac)
Koroidni pleksus / Choroid plexus	1, 2, 5, 11
Pužnica / Cochlea	1, 2, 3, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 18
Jajnik / Ovary	1, 5
Prostata / Prostate	1, 3, 4, 5, 7, 8, 10
Epididimis / Epididymis	4, 7 > 2, 5, 10
Sjemenski kanalići / Seminiferous tubule	3, 5, 11
Mokraćni mjehur / Urinary bladder	4, 8, 12

jedinstvenu funkciju, a kombinacija izraženih kladinskih podtipova odgovorna je za svojstvo propusnosti svakog pojedinog epitela, ovisno o fiziološkim zahtjevima.³³ Ultrastrukturno, kladini su dijelovi uskih spojeva koji služe za kontrolu selektivnih svojstava naboja i veličine paracelularnog prostora. Reguliraju svojstva intestinalne barijere kao „čvrsti“ ili brtveni kladini i kladini koji imaju funkciju stvaranja pora. Brtveni kladini uključuju kladine -1, -3, -4, -5, -6, -8, -12, -18 i kladin -19, dok kladini pora uključuju kladine -2 i -10.³⁵ Brojne su studije istraživale pro-

storno-vremensku raspodjelu kladina u crijevima. Kod ljudi je glasnička ribonukleinska kiselina (engl. *messenger RNA*, mRNA) kladina -1, -2, -7 i -15 otkrivena duž cijele osi crijevnog trakta. Povećan izražaj kladina -5 zabilježen je u duodenumu, dok kladini -3, -4, -7 i -8 pokazuju povećan izražaj u epitelu distalnoga debelog crijeva.³⁶ U crijevima odraslih miševa i štakora, analiza lančanom reakcijom polimerazom u stvarnom vremenu (engl. *real-time polymerase chain reaction*, RT-PCR) identificirala je izražaj kladina -1, -2, -3, -4, -5, -7, -8, -9, -10, -11, -12, -13, -14, -15, -17 i -18, dok kladini -6, -16, -19, -22 i -24 nisu otkriveni. U crijevima je najviše izražena mRNA kladina -2, -3, -7 i -15.^{37–39} Zamijećeno je i da se specifična organizacija kladina razlikuje tijekom života te da je u odraslim specijaliziranim crijevnim epitelnim stanicama različita od one u crijevima u razvoju. Tako je u miševa izražaj mRNA kladina -1, -2, -5 i -8 od 1. do 90. dana nakon rođenja nizak, dok se izražaj kladina -19 otkriva isključivo od 1. do 14. dana nakon poroda. Kladin -2 koji stvara pore pri rođenju je izražen duž cijele crijevne krypto-luminalne osi, a 90 dana nakon rođenja postaje ograničen na bazu kripe. Sve veće razine crijevnoga epitelnog kladina -3, -4, -7 i -15 identificirane su u sazrijevajućem crijevu nakon rođenja.³⁷ Na staničnoj razini, kladini mogu biti usmjereni isključivo na uske spojeve ili se nalaze i na lateralnoj membrani polariziranih epitelih stanica. Kladini -2, -8, -10, -15 i -18 ograničeni su na uske spojeve, a kladini -1, -3, -4, -5 i -7 usmjereni su na lateralnu plazma membranu. Smatra se da lateralni izražaj kladina -7 u specijaliziranim epitelih stanicama ima signalna svojstva koja utječu na održavanje interakcija izvanstaničnog matriksa, diferencijacije i homeostaze stanica.⁴⁰ Funkcija kladina povezanih s bočnom membranom nije sasvim razjašnjena. Pretpostavlja se i da bi ti kladini mogli funkcionirati kao rezervoar za kladine povezane s uskim spojevima tijekom dinamičkog preoblikovanja spojnog proteinskog kompleksa, no oni bi mogli imati i signalnu funkciju i tako sudjelovati u kontroli crijevne epitelne homeostaze.³⁵

Kod pacijenata s UBC-om primijećene su promjene u izražaju određenih kladina ovisne o aktivnosti bolesti, čime su određeni članovi obitelji kladina postali potencijalni novi terapijski ciljevi.

Upala sluznice u akutnom kolitisu, enteritisu i kroničnim upalnim bolestima crijeva narušava epitelnu barijeru, što dovodi do izlaganja lamine proprije luminalnim antigenima i mikrobnim agensima koji dodatno doprinose upalnom odgovoru i oštećenju crijevne barijere. Oštećenje crijevne barijere nastaje kao posljedica odgovora na upalne medijatore i na protu-upalno kretanje imunoloških stanica prema mjestu upale.⁴¹

Nekoliko istraživanja proučavalo je utjecaj medijatora upale na proteine uskih spojeva. Povećan izražaj

klaudina -1, -2 i -18 te smanjen izražaj klaudina -3, -4 i -7 primijećen je kod UK-a, dok je kod CB-a primijećen povećan izražaj klaudina -1 i -2 uz smanjen izražaj crijevnoga epitelnog klaudina -3, -5, -8, i -12. Izmjenjen profil klaudina u uskim spojevima kao odgovor na upalu povezan je s poremećajem paracelularnog transporta, što dovodi do promjene funkcije epitelne barijere. Zamjena klaudina koji tvore crijevnu barijeru s kladinima koji tvore pore dovodi do poremećaja kretanja tekućine i iona u stanice, što se izražava kroz simptome bolesti kao što je proljev. Promjene u razini klaudina tijekom upale ne dovode samo do promjene svojstava crijevne barijere, nego su povezane i s poremećajem imunološkoga zaštitnog odgovora domaćina. Zabilježeno je da se izražaj klaudina -2, koji je u fiziološkom stanju prisutan u proliferativnim epitelnim stanicama baze kriptе, tijekom mukozne upale povećava u stanicama te se njegov izražaj širi i izvan proliferativnih stanica baze kriptе u kolonu. Također, *in vitro* analize zabilježile su povećan izražaj klaudina -2 kao odgovor na izloženost proinflamatornim citokininima TH1 i TH2. Kod bolesnika s CB-om zabilježen je povišen izražaj klaudina -2 uz smanjen izražaj klaudina -8. Povišen izražaj klaudina -2 povezan je s povećanom praelularnom propusnošću, no ima i utjecaj na obrambenu imunosnu funkciju domaćina. Uloga klaudina -2 u osiguravanju mehaničke zaštitne barijere nije potpuno jasna, no neizravni mehanizmi kojima kladin -2 postiže zaštitni učinak uključuje pojačanu sintezu transformirajućeg čimbenika beta (engl. *transforming growth factor beta*, TGF- β), koja potiskuje imunološki odgovor inhibicijom upalnih posrednika kao što su nuklearni čimbenik kapa B (engl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF- κ B) i prenositelj signala i aktivator transkripcije 3 (engl. *signal transducer and activator of transcription 3*, STAT-3).

NF- κ B i STAT-3. U eksperimentalnim modelima, miševi koji nemaju STAT-6 (engl. *signal transducer and -6 activator of transcription 6*, STAT) u crijevnom epitelu manje su osjetljivi na kolitis induciran oksazolonom, što je također povezano sa smanjenim izražajem klaudina -2 i stvaranjem TH2 citokina u debelom crijevu i upalnih medijatora.^{35,41}

Nedavno su objavljeni rezultati istraživanja koje je proučavalo molekularnu integraciju između kolitisa, cijeljenja sluznice i karcinoma povezanog s kolitisom (engl. *colitis-associated cancer*, CAC). Cilj ispitivanja bio je razjasniti ulogu klaudina -2 u nastanku karcinoma povezanog s kolitisom. Studija je izvijestila o neočekivanom otkriću da pojačan izražaj klaudina -2 štiti od karcinoma povezanog s kolitisom, neovisno o aktivnosti kolitisa, te da zaštitna uloga klaudina -2 proizlazi iz njegove do sada nepotpuno razjašnjenje uloge u cijeljenju sluznice.⁴²

Studija Čužić i suradnika provedena je s ciljem istraživanja izražaja klaudina kod bolesnika s UBC-om i dva različita životinjska modela UBC-a. Uzorci ljudskog kolona korišteni za izolaciju mononuklearnih stanica lamine proprije (engl. *lamina propria mononuclear cells*, LPMCs) uključivali su uzorke kirurške resekcije i biopsije sluznice pacijenata s UBC-om, uključujući UK i CB, kontrolne uzorke ljudskog kolona dobivene od pacijenata koji su podvrgnuti resekciji kolona zbog karcinoma, dok su životinjski modeli uključivali kolitis uzrokovan natrijevim dekstran sulfatom i adoptivni kolitis izazvan prijenosom CD4+CD25-CD62L+ T-limfocita u imunodeficientne miševe. Proučavan je izražaj klaudina -1, -2, -3, -4 i -8 metodama imunohistokemije i RT-PCR-om, *western blotom* i protočnom citometrijom. Glavni su zaključci ovog istraživanja da kladini nisu izraženi samo na površini epitelnih stanica, već se nalaze i u drugim tipovima stanica, kao što su mezodermalne stanice, te da se internaliziraju prema jezgri epitelnih stanica.⁴³

Rezultati spomenutog istraživanja ukazuju kako je moguće da kladini imaju širu ulogu u etiopatogenezi kronične crijevne upale, a ne samo ulogu u regulaciji uskih veza između epitelnih stanica.

Prema ranijim istraživanjima kladini su smatrani samo dijelovima uskih spojeva neophodnim za formiranje fizičke crijevne barijere, a novija istraživanja prikazuju ih u sasvim novom svjetlu i upućuju da oni vjerojatno imaju brojne druge složene funkcije te se nameću pitanja mogu li promjene u izražaju klaudina u različitim stanicama sluznice te njihova internalizacija pomoći u otkrivanju rane faze, odnosno faze prije nastupa kliničkih znakova i simptoma bolesti sa svojom biomarkera ili potencijalne mete u prevenciji i ranom liječenju UBC-a.

Istraživanje Zammarchi i suradnika proučavalo je lokalizaciju neutrofila u crijevnom epitelu i lamini propriji te izražaj klaudina -2 kao potencijalne nove prediktore ishoda bolesti kod pacijenata s UBC-om. U istraživanju je zabilježeno da prisutnost neutrofila u epitelu te slab do jak izražaj klaudina -2 može upućivati na povećan rizik relapsa bolesti kod pacijenta u endoskopskoj i histološkoj remisiji. Ova saznanja mogu potencijalno doprinijeti prepoznavanju pacijenata kod kojih je potrebno promijeniti terapijski pristup te personalizirati terapijske opcije kako bi se spriječio relaps bolesti. Jednako tako, ovo istraživanje upućuje na promjenu izražaja klaudina -2 koji bi mogao predstavljati do sada neprepoznati patogeni mehanizam koji se događa i prije pojave endoskopski vidljivih promjena sluznice crijeva.⁴⁴

Zaključak

Poremećaj integriteta crijevne barijere jedan je od značajnih patofizioloških mehanizama u nastanku

UBC-a. Intaktni epitelni uski spojevi ključni su za održavanje crijevne homeostaze i integriteta epitelne barijere, stoga poremećaji proteina uskih spojeva imaju bitnu ulogu u nastanku UBC-a. Nedavno provedene studije govore u prilog hipoteze kako klaudini osim osiguranja integriteta crijevne barijere i regulacije uskih spojeva imaju i druge funkcije. Primijećeno je da klaudini nisu smješteni samo u uskim spojevima, nego se nalaze i u citoplazmi i unutar jezgri epitelnih stanica te da su također izraženi i u drugim stanicama crijevne sluznice. Promjene u izražaju i/ili lokalizaciji klaudina dovode do disfunkcije crijevne barijere, pogoduju imunološkom poremećaju i nastanku UBC-a. Dostupne terapijske opcije za UBC primarno su usredotočene na suzbijanje upale i trenutno nema preventivne i/ili terapijske intervencije koja bi specifično djelovala na očuvanje i obnavljanje integriteta crijevne barijere. Utjecaj na promjenu izražaja klaudina u crijevnoj sluznici mogao bi biti jedan od ključnih čimbenika u stvaranju novih terapijskih strategija u liječenju UBC-a. Prema rezultatima novijih istraživanja promjene izražaja klaudina u crijevnoj sluznici imaju potencijal biomarkera i buduća istraživanja će rasvijetliti njihovu ulogu kao potencijalne mete u prevenciji i cijeljenju upale. Istraživanja izražaja, prostorne i vremenske raspodjele klaudina kao i njihovog utjecaja na imunološki odgovor mogu voditi do boljeg razumijevanja same patogeneze UBC-a.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: SM, MB, LP, VEM

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: BK

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: BK, MB

KRITIČKA REVIZIJA: BK, SM, MB, LP, VEM

LITERATURA

1. Grubelić Ravić K, Vucelić B. Definicije vezane za upalne bolesti crijeva. U: Vucelić B, ur. Upalne bolesti crijeva. Zagreb: Medicinska naklada; 2019, str. 9–17.
2. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C i sur. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon.* 2019;65(12):100851. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.004.
3. Agrawal M, Jess T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *Unit Eur Gastroenterol J.* 2022;10(10):1113–20. doi: 10.1002/ueg2.12317.
4. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis.* 2021;15(9):1573–87. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab029.
5. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2023;402(10401):571–84. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00966-2.
6. Dixon LJ, Kabi A, Nickerson KP, McDonald C. Combinatorial effects of diet and genetics on inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(4):912–22. doi: 10.1097/MIB.0000000000000289.
7. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(1):155–65. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013.
8. Banić M. Patogeneza upalnih bolesti crijeva. U: Vucelić B, ur. Upalne bolesti crijeva. Zagreb: Medicinska naklada; 2019, str. 117–37.
9. Capaldo CT. Claudin Barriers on the Brink: How Conflicting Tissue and Cellular Priorities Drive IBD Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10). doi: 10.3390/ijms24108562.
10. Vivinus-Nébot M, Frin-Mathy G, Bziouche H, Dainese R, Bernard G, Anty R i sur. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut.* 2014;63(5):744–52. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304066.
11. Rudbaek JJ, Agrawal M, Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Jess T. Deciphering the different phases of preclinical inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;21(2):86–100. doi: 10.1038/s41575-023-00854-4.
12. Stange EF, Schroeder BO. Microbiota and mucosal defense in IBD: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(10):963–76. doi: 10.1080/17474124.2019.1671822.
13. Schoultz I, Keita A V. Cellular and Molecular Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease-Focusing on Intestinal Barrier Function. *Cells.* 2019;8(2). doi: 10.3390/cells8020193.
14. Martini E, Krug SM, Siegmund B, Neurath MF, Becker C. Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and its Relationship With Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;4(1):33–46. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.03.007.
15. Keita AV, Söderholm JD. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(7):718–33. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01498.x.
16. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):3–20; quiz 1–2. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.038.
17. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J.* 2020;91(1):e13357. doi: 10.1111/asj.13357.
18. Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med.* 2018;50(8):1–9. doi: 10.1038/s12276-018-0126-x.
19. Lee B, Moon KM, Kim CY. Tight Junction in the Intestinal Epithelium: Its Association with Diseases and Regulation by Phytochemicals. *J Immunol Res.* 2018;2018:2645465. doi: 10.1155/2018/2645465. eCollection 2018.
20. Farkas AE, Capaldo CT, Nusrat A. Regulation of epithelial proliferation by tight junction proteins. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1258:115–24. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06556.x.
21. Banić M, Mustapić S, Knežević B, Kardum D, Babić Ž, Eraković Haber V. Imunobiologija crijevne sluznice: od lokalne imu-

- nosti i mikrobioma do zglobne upale. Reumatizam. 2023;70 (Supl 1):1–18.
22. Kong C, Yang M, Yue N, Zhang Y, Tian C, Wei D i sur. Restore Intestinal Barrier Integrity: An Approach for Inflammatory Bowel Disease Therapy. *J Inflamm Res*. 2024;17:5389–413. doi: 10.2147/JIR.S470520.
 23. Keita Å V, Lindqvist CM, Öst Å, Magana CDL, Schoultz I, Halfvarson J. Gut Barrier Dysfunction-A Primary Defect in Twins with Crohn's Disease Predominantly Caused by Genetic Predisposition. *J Crohns Colitis*. 2018;12(10):1200–9. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy045.
 24. Torres J, Burisch J, Riddle M, Dubinsky M, Colombel JF. Pre-clinical disease and preventive strategies in IBD: perspectives, challenges and opportunities. *Gut*. 2016;65(7):1061–9. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311785.
 25. Raygoza Garay JA, Turpin W, Lee SH, Smith MI, Goethel A, Griffiths AM i sur. Gut Microbiome Composition Is Associated With Future Onset of Crohn's Disease in Healthy First-Degree Relatives. *Gastroenterology*. 2023;165(3):670–81. doi:10.1053/j.gastro.2023.05.032.
 26. Coskun M. Intestinal epithelium in inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne)*. 2014;1:24. doi:10.3389/fmed.2014.00024.
 27. Horowitz A, Chanez-Paredes SD, Haest X, Turner JR. Paracellular permeability and tight junction regulation in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(7):417–32. doi:10.1038/s41575-023-00766-3.
 28. Al-Sadi R, Guo S, Ye D, Rawat M, Ma TY. TNF- α Modulation of Intestinal Tight Junction Permeability Is Mediated by NIK/IKK- α Axis Activation of the Canonical NF- κ B Pathway. *Am J Pathol*. 2016;186(5):1151–65. doi:10.1016/j.ajpath.2015.12.016.
 29. Nusrat A, Turner JR, Madara JL. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions. IV. Regulation of tight junctions by extracellular stimuli: nutrients, cytokines, and immune cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;279(5):G851–7. doi: 10.1152/ajpgi.2000.279.5.G851.
 30. Walsh SV, Hopkins AM, Nusrat A. Modulation of tight junction structure and function by cytokines. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000;41(3):303–13. doi: 10.1016/s0169-409x(00)00048-x.
 31. Yuhan R, Koutsouris A, Savkovic SD, Hecht G. Enteropathogenic *Escherichia coli*-induced myosin light chain phosphorylation alters intestinal epithelial permeability. *Gastroenterology*. 1997;113(6):1873–82. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70006-4.
 32. Sears CL. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions V. assault of the tight junction by enteric pathogens. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;279(6):G1129–34. doi: 10.1152/ajpgi.2000.279.6.G1129.
 33. Furuse M, Nakatsu D, Hempstock W, Sugioka S, Ishizuka N, Furuse K i sur. Reconstitution of functional tight junctions with individual claudin subtypes in epithelial cells. *Cell Struct Funct*. 2023;48(1):1–17. doi: 10.1247/csf.22068.
 34. Günzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev*. 2013;93(2):525–69. doi: 10.1152/physrev.00019.2012.
 35. Garcia-Hernandez V, Quiros M, Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1397(1):66–79. doi: 10.1111/nyas.13360.
 36. Lameris AL, Huybers S, Kaukinen K, Mäkelä TH, Bindels RJ, Hoenderop JG i sur. Expression profiling of claudins in the human gastrointestinal tract in health and during inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(1):58–69. doi: 10.3109/00365521.2012.741616.
 37. Holmes JL, Van Itallie CM, Rasmussen JE, Anderson JM. Claudin profiling in the mouse during postnatal intestinal development and along the gastrointestinal tract reveals complex expression patterns. *Gene Expr Patterns*. 2006;6(6):581–8. doi: 10.1016/j.modgep.2005.12.001.
 38. Fujita H, Chiba H, Yokozaki H, Sakai N, Sugimoto K, Wada T i sur. Differential expression and subcellular localization of claudin-7, -8, -12, -13, and -15 along the mouse intestine. *J Histochem Cytochem*. 2006;54(8):933–44. doi: 10.1369/jhc.6A6944.2006.
 39. Rahner C, Mitic LL, Anderson JM. Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut. *Gastroenterology*. 2001;120(2):411–22. doi: 10.1053/gast.2001.21736.
 40. Ding L, Lu Z, Foreman O, Tatum R, Lu Q, Renegar R i sur. Inflammation and disruption of the mucosal architecture in claudin-7-deficient mice. *Gastroenterology*. 2012;142(2):305–15. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.025.
 41. Hering NA, Fromm M, Schulzke JD. Determinants of colonic barrier function in inflammatory bowel disease and potential therapeutics. *J Physiol*. 2012;590(5):1035–44. doi: 10.1113/jphysiol.2011.224568.
 42. Ahmad R, Kumar B, Thapa I, Tamang RL, Yadav SK, Washington MK i sur. Claudin-2 protects against colitis-associated cancer by promoting colitis-associated mucosal healing. *J Clin Invest*. 2023;133(23). doi: 10.1172/JCI170771.
 43. Čužić S, Antolić M, Ognjenović A, Stupin-Polančec D, Petrinić Grba A, Hrvačić B i sur. Claudins: Beyond Tight Junctions in Human IBD and Murine Models. *Front Pharmacol*. 2021;12:682614. doi:10.3389/fphar.2021.682614.
 44. Zammarchi I, Santacroce G, Puga-Tejada M, Hayes B, Crotty R, O'Driscoll E i sur. Epithelial neutrophil localization and tight junction Claudin-2 expression are innovative outcome predictors in inflammatory bowel disease. *Unit Eur Gastroenterol J*. 2024;12(9):1155–66. doi: 10.1002/ueg2.12677.