

# Oxid dusnatý v patogeneze a léčbě ulcerózní kolitidy

Jan Bureš

2. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Oxid dusnatý (NO) vzniká v organismu z L-argininu enzymaticky třemi izoformami NO syntázy: neuronální (nNOS, NOS1), cytokiny indukibilní (iNOS, NOS2) a endoteliální (eNOS, NOS3) [2]. NO se jako signální molekula účastní řady fyziologických a patofyziologických dějů, jako neurotransmiter (učení, paměť, spánek, bolest, deprese), inhibuje mitochondriální respiraci, vykazuje cytotoxický efekt (na viry, bakterie, parazity, nádorové buňky), uplatňuje se v regulaci intestinální motility, u drogové závislosti, septického šoku, anorexie, hypertenze, mužské impotence a řady dalších [2–4,17]. V poslední době je NO předmětem mimořádného výzkumného zájmu, na webových stránkách Společnosti oxidu dusnatého (the Nitric Oxide Society) je uvedeno, že v posledních 5 letech bylo uveřejněno 82 000 vědeckých publikací [17]. NO je také molekula s terapeutickým potenciálem: donory NO (nitroglycerin, nitroprusid), inhibitor fosfodiesterázy (sildenafil – Viagra), aktivátory eNOS (endotel-dependentní vazodilatancia) nebo inhibitory NOS (vazokonstriktor N-monomethyl-L-arginin u sepse; aminoguanidin v prevenci diabetických komplikací blokádu neenzymatické glykosylace) nebo „zametače“ NO (nitric oxide scavengers) [2,3,17]. V poslední době se objevily práce zkoumající roli NO také u ulcerózní kolitidy, Roediger nedávno uveřejnil přehled dosavadních poznatků k tomuto tématu [13].

Ulcerózní kolitida zůstává přes veškeré výzkumné úsilí chorobou

nejasné etiologie [12]. Od dob odlišení ulcerózní kolitidy od bacilární dysenterie (1859) trvají snahy identifikovat mikrobiální agens, která jsou zapojena v etiopatogeneze idiopatických střevních zánětů [9,10,14,18]. Definitivní odpověď však dosud podána nebyla. Výzkum jde v některých případech v pomyslné spirále. V minulosti byly např. u idiopatických střevních zánětů zkoumány koliciny, proteiny, které jsou tvořeny koliformními mikroby [1]. Mechanismus účinku řady kolicinů spočívá v tvorbě iontových kanálů membránou cílové buňky (poriny) [7,11,16]. Porin Escherichia coli OmpC je předmětem současného výzkumného zájmu, jedná se o protein, který je imunoreaktivní vůči monoklonálním protilátkám proti pANCA. Protilátky proti OmpC jsou u pacientů s idiopatickými záněty zjišťovány častěji ve srovnání se zdravými osobami [12]. Staronovým tématem je také dysbióza anaerobních střevních bakterií. Již v roce 1988 bylo zjištěno, že střevní bakterie mohou produkovat NO, v roce 1989 byla izolována bakteriální NO reduktáza [13].

## METABOLIZMUS ANAEROBNÍCH BAKTERIÍ

V průběhu metabolismu za anaerobních podmínek bakterie (na rozdíl od člověka) využívají až 6–10 různých akceptorů elektronů, jsou to např. nitráty ( $\text{NO}_3$ ), sulfáty ( $\text{SO}_4$ ), oxid uhličitý ( $\text{CO}_2$ ) a další. Konečnými produkty bakteriálního metabolismu nitrátů jsou NO,  $\text{N}_2\text{O}$  a dusík. Vysoká pro-

dukce NO může být toxická jak pro tkáň člověka, tak i pro mikroorganismy. Různé bakteriální globiny jsou známé více než 50 let, teprve nedávno však bylo zjištěno, že mohou působit protektivně vůči NO (v přehledu ref. 13).

## BAKTERIÁLNÍ A SLIZNIČNÍ TVORBA NO U UL CERÓZNÍ KOLITIDY

Bakteriální dysbióza může být spojena se zvýšenou lokální produkcí NO. U aktivní ulcerózní kolitidy, ale i u pseudomembranózní kolitidy bylo zjištěno zvýšené množství NO v lumen rektu. Bakteriemi produkováný NO v přítomnosti sulfidů narušuje beta-oxidaci, syntézu lipidů a proteinů, poškozuje těsná spojení (tight junctions) a způsobuje změny v iontových kanálech buněk sliznice tlustého střeva. U ulcerózní kolitidy byla ve sliznici zjištěna také zvýšená aktivita (humánní) NO syntázy [13]. Glukokortikosteroidy je možno tuto slizniční produkci NO inhibovat [8]. Snížená aktivita arginázy ve střevní stěně (kompetuje s NO syntázou o substrát L-arginin) má za následek endoteliální dysfunkci a poruchu mikrocirkulace ve střevě postiženém zánětem [5].

## NOVÉ TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI METABOLICKÉ DYSBÍOZY U UL CERÓZNÍ KOLITIDY

Terapie, která by ovlivnila anaerobní bakteriální dysbiózu, bakteriální metabolismus nitrátů a produkci NO, představuje slibnou léčebnou alternativu ulcerózní kolitidy.

**Antibiotika** představují první takovou skupinu. Perorálně podaná

nevstřebatelná antibiotika (tobramycin, rifaximin) v kombinaci s kortikoidy poskytují signifikantní potlačení aktivity ulcerózní kolitidy. Tato antibiotika potlačují např. pseudomonády, které za anaerobních podmínek produkují velká množství NO [13]. Jiným mechanismem působí ciprofloxacin. Nedávno bylo zjištěno, že inhibuje slizniční produkci NO stimulovanou prozánětlivými cytokiny. V tkáňové kultuře ze střeva pacienta s ulcerózní kolitidou ciprofloxacin inhibuje produkci NO a expresi mRNA NO syntázy (iNOS). Tyto nálezy podporují představu, že ciprofloxacin má kromě efektu antibiotického také účinek imunomodulační [6].

#### Prebiotika, probiotika a synbiotika.

Je známou skutečností, že potrava významně ovlivňuje složení bakteriální střevní flóry a aktivitu řady bakteriálních enzymatických systémů. Omezení dietního příjmu bílkovin s větším obsahem síry bylo spojeno s výrazným poklesem aktivity ulcerózní kolitidy [13]. Nejvíce prozkoumané probiotikum – *Escherichia coli* Nissle 1917 – je velmi zajímavé tím, že tato bakterie neprodukuje v přítomnosti nitrátů žádný NO [15]. Nadějně jsou také první výsledky zkoušení symbiotické kombinace inulinu s bifidobakteriemi [13].

#### ZÁVĚR

Poznatky z nedávné doby ukazují, že intermediální produkty metabolismu anaerobních bakterií – NO v přítomnosti sulfidů – mohou být spouštějícím faktorem ulcerózní kolitidy. Terapeutická intervence vedoucí ke snížení produkce NO a sulfidů přispívá k navození a udržení remise ulcerózní kolitidy.

#### Literatura

1. Bureš J, Horák V, Burešová E et al. Colicinogeny in chronic inflammatory

bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 819–823.

2. Colucci WS. Nitric oxide, other hormones, cytokines, and chemokines in heart failure. *UpToDate* [online]. 2008, vol. 16.1. Dostupné z: <[http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=hrt\\_fail/13168](http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=hrt_fail/13168)>.

3. Hampl V. Oxid dusnatý. *LF2Cuni* [online]. Dostupné z: <[http://fyziologie.lf2.cuni.cz/hampl/teach\\_mat/nitricox/index.htm](http://fyziologie.lf2.cuni.cz/hampl/teach_mat/nitricox/index.htm)>.

4. Hampl V, Bíbová J, Baňasová A et al. Pulmonary vascular iNOS induction participates in the onset of chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290: L11–L20.

5. Horowitz S, Binion DG, Nelson VM et al. Increased arginase activity and endothelial dysfunction in human inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1323–G1336.

6. Kolios G, Manousou P, Bourikas L et al. Ciprofloxacin inhibits cytokine-induced nitric oxide production in human colonic epithelium. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 720–729.

7. Lazdunski CJ. Colicin import and pore formation: a system for studying protein transport across membranes? *Mol Microbiol* 1995; 16: 1059–1066.

8. Linehan JD, Kolios G, Valatas V et al. Effect of corticosteroids on nitric oxide production in inflammatory bowel disease: are leukocytes the site of action? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G261–G267.

9. Lukas M, Bortlik M, Mařatka Z. What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgrad Med* 2006; 82: 620–625.

10. Mařatka Z. The role of intestinal bacterial flora in the pathogenesis of

inflammatory bowel diseases. A two-component hypothesis. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 6–11.

11. Pattus F, Massotte D, Wilmsen HU et al. Colicins: prokaryotic killer-pores. *Experientia* 1990; 46: 180–192.

12. Peppercorn MA. Definition of and risk factors for inflammatory bowel disease. *UpToDate* [online]. 2008, vol. 16.1. Dostupné z: <<http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=inflambd/4555>>.

13. Roediger WE. Review article: nitric oxide from dysbiotic bacterial respiration of nitrate in the pathogenesis and as a target for therapy of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 531–541.

14. Snapper SB, Podolsky DK. Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *UpToDate* [online]. 2008, vol. 16.1. Dostupné z: <<http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=inflambd/7894>>.

15. Sobko T, Reinders CT, Jansson E et al. Gastrointestinal bacteria generate nitric oxide from nitrate and nitrite. *Nitric Oxide* 2005; 13: 272–278.

16. Stroud RM, Reiling K, Wiener M et al. Ion-channel-forming colicins. *Curr Opin Struct Biol* 1998; 8: 525–533.

17. The Nitric Oxide Website [online]. Dostupné z: <<http://www.nitricoxide.ws/>>.

18. Zbořil V et al. Mikroflóra trávicího traktu. *Klinické souvislosti*. Praha: Grada Publishing 2005.

[Adresa pro korespondenci/](#)

[Correspondence to:](#)

[prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.](#)

[2. interní klinika LF UK a FN Sokolská 581](#)

[500 05 Hradec Králové](#)

[e-mail: bores@lfhk.cuni.cz](mailto:bores@lfhk.cuni.cz)