

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

Ústav imunologie a klinické biochemie



Andrey Stoletov

Rizikové faktory nespecifických střevních zánětů

Inflammatory bowel disease risk factors

Bakalářská práce

Praha 2020

Autor práce: Andrey Stoletov

Studijní program: Veřejné zdravotnictví

Bakalářský studijní obor: Specializace ve zdravotnictví

Vedoucí práce: **Mgr. Adéla Říhová**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav imunologie a klinické biochemie 3. LF UK**

Předpokládaný termín obhajoby:

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci Rizikové faktory nespecifické střevní záněty vypracoval samostatně pod vedením Mgr. Adély Říhové a uvedl v ní všechny použité literární a jiné odborné zdroje v souladu s právními předpisy, vnitřními předpisy Univerzity Karlovy a vnitřními akty řízení Univerzity Karlovy a 3. lékařské fakulty UK.

V Praze.....

Vlastnoruční podpis

Poděkování:

Na tomto místě bych rád poděkoval Mgr. Adéle Říhové za cenné připomínky a odborné rady, kterými přispěla k vypracování této bakalářské práce.

Obsah

ÚVOD	7
1 DEFINICE NESPECIFICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ	8
1.1 ETIOLOGIE NESPECIFICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ	8
1.2 CROHNOVA CHOROBA	8
1.2.1 <i>Klinický obraz Crohnovy choroby</i>	9
1.3 UL CERÓZNÍ KOLITIDA	10
1.3.1 <i>Klinický obraz ulcerózní kolitidy</i>	11
2 GENETICKÉ RIZIKOVÉ FAKTORY PŘI VZNIKU NESPECIFICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ	13
2.1.1 <i>Genetické rizikové faktory nespecifických střevních zánětů</i>	14
2.1.2 <i>Mutace v NOD2, ICOSLG, IRF5</i>	15
2.1.3 <i>Vliv autofagie na IBD</i>	17
3 STŘEVNÍ MIKROBIOTA V PATOGENEZI IBD	18
3.1 HLAVNÍ FUNKCE STŘEVNÍ MIKROBIOTY	18
3.2 STRUKTURA STŘEVNÍ MIKROBIOTY	19
3.3 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ STŘEVNÍ MIKROBIOTU	19
3.4 ROLE DYSBALANCE MIKROBIOMU V IBD	20
4 IMUNOLOGICKÉ FAKTORY	23
4.1 VROZENÁ IMUNITA V PATOGENEZI IBD	24
4.2 ADAPTIVNÍ IMUNITA V PATOGENEZI IBD	24
5 HYGIENA V PATOGENEZI IBD	26
6 NĚKTERÉ SLOŽKY POTRAVY JAKO JEDEN Z RIZIKOVÝCH FAKTORŮ	28
6.1 VLIV VLÁKNINY NA IBD	28
6.2 VITAMÍN D V PATOGENEZI IBD	29
6.3 VITAMÍN A V PATOGENEZI IBD	29
7 VLIV KOUŘENÍ NA PATOGENEZI NESPECIFICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ	31
ZÁVĚR	33
SOUHRN	35
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	37

Seznam zkratek

BCR – B cell receptor

CD – Crohn Disease

CRP – C reaktivní protein

DC – Dendritické buňky

GALT – Gut-associated lymphoid tissue

GIT – gastro intestinální trakt

GWAS – genome-wide association study

IBD – inflammatory bowel disease

IFN- γ – interferon gama

NOD2 – Nucleotide-binding oligomerization domain

OR – Odds ratio

PAMPs – pathogen-associated molecular patterns

PRR – Pattern recognition receptor

TCR – T cell receptor

TLR – Toll-like receptor

TNF – tumor nekrotizující faktor

UC – Ulcerative colitis

VDR – receptor pro vitamín D

Úvod

Jako téma své bakalářské práce jsem si vybral problematiku rizikových faktorů nespecifických střevních zánětů. Toto téma jsem si zvolil proto, že se jedná o onemocnění s celosvětově rostoucím trendem a jejichž etiologie zůstává zcela neznámá. Chtěl jsem tedy sestavit přehled nejpravděpodobnějších rizikových faktorů.

Cílem práce je zhodnotit nejnovější studie v problematice rizikových faktorů nespecifických střevních zánětů a pokusit se určit jeden nebo skupinu rizikových faktorů přispívajících ke vzniku IBD.

Klinické projevy nespecifických střevních zánětů, a to zejména Crohnovy choroby a Ulcerózní kolitidy jsou známy téměř desetiletí. Dlouhodobý pokrok v našem porozumění příčinám a patogenezi nespecifických střevních zánětů byl dramaticky pomalý. V posledních letech se dynamika pokroku v této problematice rapidně zvýšila, díky lepším metodickým a výzkumným přístupům a v neposlední řadě i zvýšenému počtu badatelů v této oblasti. Pokrok v problematice nespecifických střevních zánětů poukazuje na řadu rizikových faktorů, které mohou přispět k vytvoření nového paradigmatu v oblasti patogeneze a etiologie těchto onemocnění. Vyčlenil jsem řadu perspektivních rizikových faktorů: genetická predispozice, imunitní odpověď mikrobiotu, nadměrná hygiena, strava (některé složky) a kouření.

Každý z těchto faktorů je diskutabilní, a to kvůli tomu, že některé mohou působit jako faktor zhoršující průběh choroby anebo může přispět ke vzniku onemocnění. A naopak ten samý faktor může zároveň působit jako faktor protektivní u jiné choroby ve stejné skupině onemocnění. Současné porozumění těmto nosologickým jednotek nám naznačuje, že pravděpodobným spouštěčem těchto chorob může být spolupůsobení více z uvedených faktorů.

1 Definice nespecifických střevních zánětů

Nespecifický střevní zánět je obecný termín označující skupinu chronických zánětlivých poruch gastrointestinálního traktu neznámé etiologie. Projevy zánětů jsou dostatečně charakteristické, aby ve většině případů umožňovaly přesnou diagnózu. Nespecifické střevní záněty lze rozdělit do dvou skupin, na Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu. Tyto choroby byly původně popsány Crohmem, Ginzbergem a Oppenheimerem v roce 1932. Nespecifické střevní záněty jsou často diagnostikovány mezi třetí a čtvrtou dekádou života, a to bez ohledu na pohlaví (Longo a kol., 2011).

1.1 Etiologie nespecifických střevních zánětů

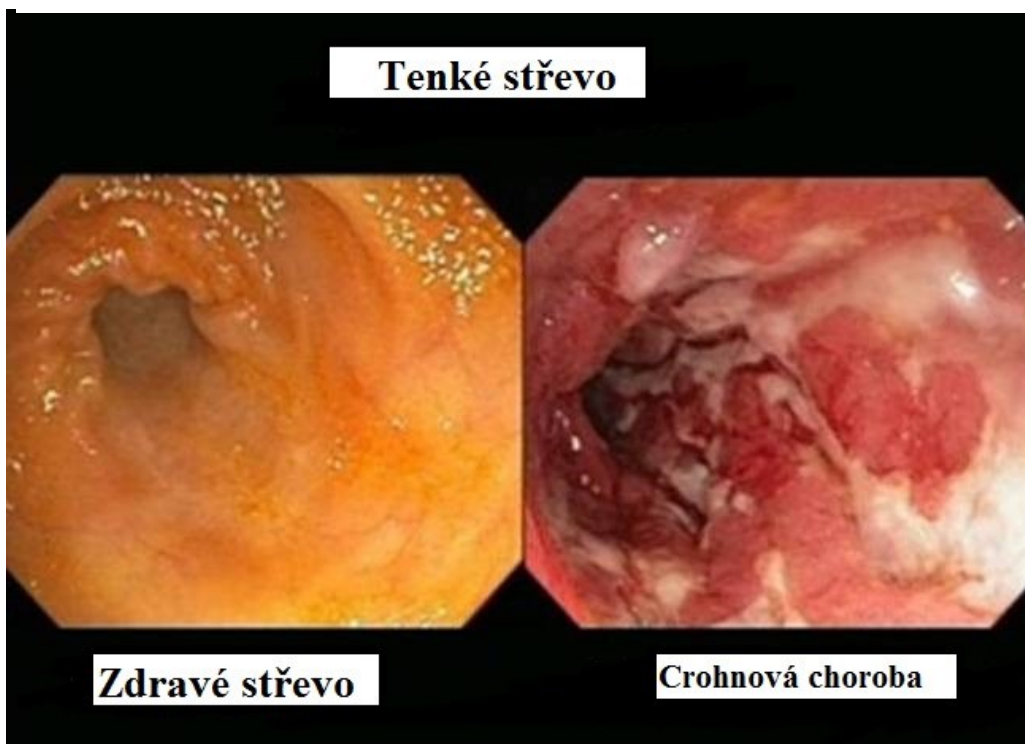
Nespecifické střevní záněty jsou považovány za multifaktoriální choroby. Na základě multifaktoriální povahy onemocnění a vzájemného propojení mezi imunitním systémem hostitele a střevním mikrobiomem je v současné době obtížné označit hlavní příčinu vývoje IBD (Runge a kol., 2008). Příčina vzniku spíše spočívá v abnormální imunitní reakci u geneticky vnímavých jedinců, často vyvolanou prostředím. Geografické rozložení výskytu IBD ukazuje na důležitou roli prostředí. Tato teze je podporována výzkumem, podle kterého je u potomků migrantů ze „zemí s nízkým výskytem“ defacto stejný výskyt jako u místní populace v rámci jedné generace, což naznačuje, že životní prostředí a životní styl hrají důležitější roli než genetické pozadí (Longo a kol., 2011).

1.2 Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé střevní onemocnění, v některých odborných publikacích je označovaná jako granulomatózní zánět. Způsobuje zánět trávicího traktu, který může vést k bolesti břicha, silným průjmům, únavě, hubnutí a podvýživě. Zánět způsobený Crohnovou chorobou může u různých lidí postihnout různé oblasti zažívacího traktu. Nejčastěji je postiženo terminální ileum a tlusté střevo (Runge a kol., 2008). V místě postižení se může vyskytovat granulomatózní zánět, Střevní stěna je výrazně zvětšena, sliznice je makroskopicky hrbolatá. Zesílení střevní stěny je způsobeno fibrotizací tkáně. Přechod mezi postiženou a nepostiženou částí střeva je ostrý. Na sliznici je často přítomná ulcerace a nacházejí se zde

hluboké fisury a píštěle (Hendrickson a kol., 2002). Ve tkáni nacházíme granulomy, které se skládají z epiteloidních buněk a ojedinelých velkých mnohojaderných buněk. Tuková tkáň má na seróze tendenci obalovat povrch střeva, tím pádem dochází k přilnutí na peritoneum (Longo a kol., 2011). Na rozdíl od ulcerózní kolitidy postihuje Crohnova choroba všechny vrstvy stěny střeva. Lumen střeva bývá často stenotické (Runge a kol., 2008). Na Obrázku 1 je přehledně znázorním patrný rozdíl mezi zdravou sliznicí tenkého střeva a sliznicí postiženou Crohnovou chorobou (Longo a kol., 2011)

Obrázek 1: Zdravý a Crohnovou chorobou postižený oddíl střeva



Zdroj: Interní klinika 3. LF Thomayerovy nemocnice

1.2.1 Klinický obraz Crohnovy choroby

Ve většině případů je Crohnovou chorobou zasaženo terminální ileum. Komplikace Crohnovy choroby se často řeší chirurgicky. V některých případech ani chirurgický zákrok nemá žádný vliv na vyléčení pacienta. Zánětlivá tkáň se zahojí jizvou, které způsobují srůsty, a tedy stenózu lumen střev. Právě v těchto místech je ztížena střevní průchodnost. Pokud je stenóza rozsáhlá, může vzniknout ileus, tato komplikace se řeší chirurgicky – většinou resekcí střeva nebo plastikou. Typický je vznik píštělí a abscesů mezi střevem a okolními orgány (Runge a kol.,

2008). Pro Crohnovu chorobu je charakteristické střídání období remise a akutních atak s průjmovitými stolicemi, bolestmi břicha, subfebriliemi, zvracením, úbytkem na váze a díky poruchám vstřebávání živin i rizikem rozvoje malnutrice (Runge a kol., 2008).

Pacient je anemický a projevují se u něho symptomy jako únava, nevykonnost, slabost, ztráta chuti k jídlu. Patologicky se může ve stolici vyskytovat množství nestrávených tuků (steatorea) nebo čerstvá krev či hlen. (Baumgart a kol., 2017).

U nemocných se mohou vyskytnout také mimostřevní projevy onemocnění jako artritida, iridocyklitida, erythema, nodosum, afty, cholangitida, v některých případech Bechtěrevova choroba, cholelitiáza, hepatitida atd. (Longo a kol., 2011)

Příznaky můžeme rozdělit do dvanácti skupin:

- 1) horečka,
- 2) křeče, většinou na pravé straně podbřišku,
- 3) ztráta hmotnosti,
- 4) nechutenství,
- 5) únava,
- 6) nevolnost a zvracení,
- 7) zpoždění růstu u dětí,
- 8) bolesti kloubů (většinou kolenní a hlezenní kloub),
- 9) zánětlivé změny kůže,
- 10) abscesy,
- 11) píštěle,
- 12) ruptury.

1.3 Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev, které způsobuje dlouhodobý zánět a vředy v zažívacím traktu. Ulcerózní kolitida zasahuje nejhlubší vrstvu tlustého střeva a konečníku. Příznaky se neprojevují ihned, ale až v průběhu času. Ulcerózní kolitida může mít slabší průběh a někdy může vést k život ohrožujícím

komplikacím. Přestože léčba nemá výrazný účinek, může podstatně snížit příznaky nemoci, dokonce vést k dlouhodobé remisi (Runge a kol., 2008). Podle závažnosti ulcerózní kolitidy rozlišujeme formu lehkou, střední a těžkou.

U těžších forem mohou propuknout další komplikace jako je toxický megakolon nebo dokonce perforace střeva (Hendrickson a kol., 2002). U většiny pacientů je období relapsu zřetelně odlišeno od remise, kdy pacient obvykle nemá žádné potíže. Pokud se u pacienta nedaří udržet takzvanou klidovou fázi (remisi) nebo jí lze dosáhnout pouze podáváním léčby s významnými nežádoucími účinky, bývá indikován operační zákrok. (Runge a kol., 2008). Jedním z důvodů k operaci může být masivní krvácení nebo negativní vývoj stavu pacienta, kdy je ohrožen perforací střeva, což je považováno za život ohrožující stav. Pacient může být rovněž vystaven riziku těžké peritonitidy, která má vysoké riziko úmrtí (Longo a kol., 2011).

1.3.1 Klinický obraz ulcerózní kolitidy

Změny na sliznici se projevují hemoragicko-katarálním zánětem. Sliznice může být překrvená a mít tendenci ke snadnému krvácení. V typických případech se vyskytují drobné eroze až hlubší vředy. V okrajích vředů jsou patrné i zánětlivé pseudopolypy (Hendrickson a kol., 2002). Ulcerózní kolitida nemá tendenci ke vzniku píštělí či abscesů, většinou je postižena pouze sliznice střevní bez hlubší části střevní stěny. Hlavním příznakem je průjem, který může být často s příměsí krve ve stolici. (Runge a kol., 2008). Pacient si může stěžovat na tenesmy, rektální bolest a časté nucení na stolici. V některých oblastech může v případech při bolestivých spasmech v anorektální dojít k funkční obstrukci a následně k zácpě. Bolest břicha může být tupá nebo ostrá, lokalizovaná do dolní poloviny břicha (Baumgart a kol., 2017). Pokud se bolest objevuje po jídle, pak je křečovitá a vymizí po vyprázdnění. V neposlední řadě, častým příznakem Ulcerózní kolitidy je anorexie, způsobená nauzeou, časným pocitem sytosti a obavami, že jídlo může vyvolat průjem. Dalším projevem může být teplota, a to u středně těžké i těžké formy Ulcerózní kolitidy. (Longo a kol., 2011) Na obrázku 2 je vidět, jak vypadá Ulcerózní kolitida v průběhu vyšetření.

Obrázek 2: Ulcerózní kolitida v průběhu vyšetření



Zdroj: převzato z Interní kliniky 3. LF Thomayerové nemocnici

Příznaky ulcerózní kolitidy

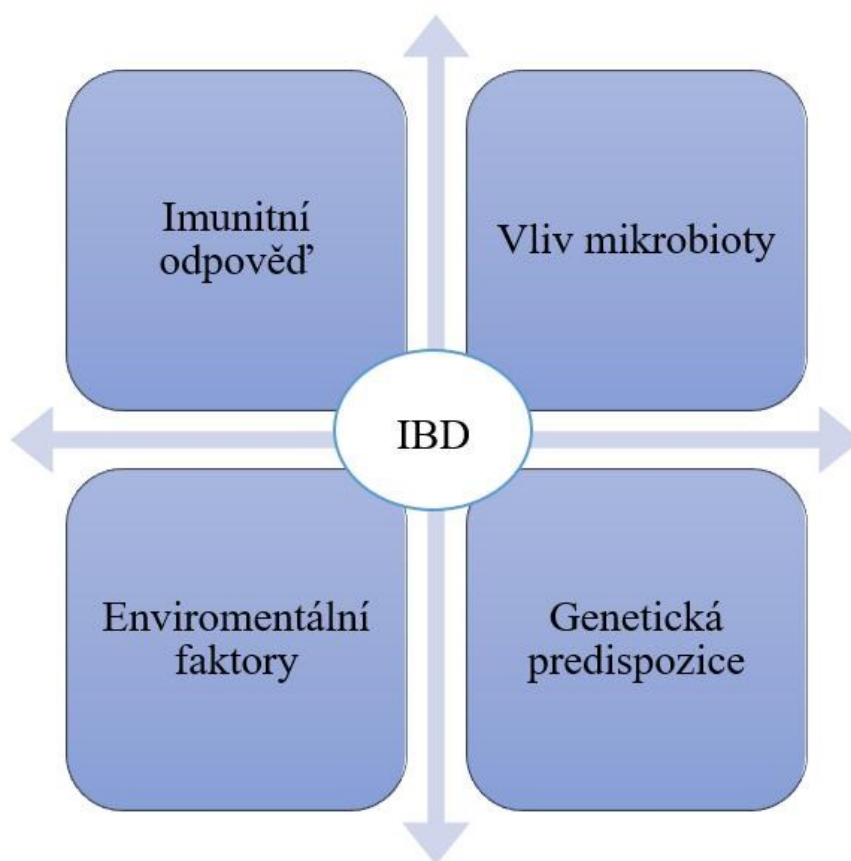
Mezi hlavní příznaky tohoto onemocnění patří:

- 1) bolesti břicha,
- 2) průjem,
- 3) krvácení z konečníku
- 4) bolestivé křeče břišního svalstva,
- 5) ztráta chuti k jídlu,
- 6) horečka,
- 7) nevolnost,
- 8) mimostřevní projevy (Baumgart a kol., 2017).

2 Genetické rizikové faktory při vzniku nespecifických střevních zánětů

Rizikové faktory nespecifických střevních zánětů představují souhrn různých determinantů. Každý z těchto faktorů může mít vliv na vznik nespecifických střevních zánětů. Pravděpodobně souhra těchto faktorů může být příčinou vzniku nespecifických střevních zánětů. Rizikové faktory můžeme rozdělit na čtyři základní skupiny, každá z těchto skupin má podskupiny. Základní členění rizikových faktorů je znázorněno na Obrázku 3.

Obrázek 3: Členění rizikových faktorů IBD



Každá z těchto skupin má, dle posledních poznatků, návaznost na jinou skupinu a může ji ovlivnit a hypoteticky mohou působit jako celek v patogenezi nespecifických střevních zánětů. Například genetická predispozice nemusí být pouze dědičná, ale může být ovlivněna vnějším podnětem. Těchto podnětů existuje

široké spektrum, přičemž jedním z nich může být kouření. Tabákový kouř obsahuje obrovské množství škodlivých látek, které mohou způsobit mutaci (Reyes a kol., 1999). Dalšími faktory jsou střevní mikrobioty a imunitní odpověď, respektive jejich spolupráce. Moderní molekulárně genetické výzkumy složení střevní mikrobioty potvrzují u nespecifických střevních zánětů dysbiózu, resp. dysbalanci, tedy nerovnováhu ve složení (Manichanh a kol., 2012). V neposlední řadě můžeme za rizikové faktory považovat nadměrnou hygienu, konkrétně některé složky stravy, které mohou mít nepříznivý vliv na patogenezi onemocnění. Ovšem některé složky potravy, kterým jsou věnovány další kapitoly, mohou mít (v některých případech) protektivní účinek (například dostatek vitamínu D).

2.1.1 Genetické rizikové faktory nespecifických střevních zánětů

Ukázalo se, že genetické pozadí predisponuje jedince k rozvoji různých patologických stavů. Některé populace ve světě mají větší incidenci nespecifických střevních zánětů než jiné, například aškenázští Židé mají až 4krát větší riziko vzniku IBD oproti nežidovským populacím, zejména Afroameričanům nebo Asiatům. Genetika je prozatím schopna vysvětlit jen malé procento rozptylu onemocnění a v současné době má jen omezené klinické využití (Torres a kol., 2017). I když jde pouze o malé procento, měli bychom zvážit i tento rizikový faktor.

Pokrok genetiky je v poslední době obrovský, což nám umožňuje prozkoumat dosud neznámé oblasti lidského genomu. Jednou z hlavních metod genetické analýzy rizikových faktorů jsou GWAS (z ang. Genome-wide association study), které umožňují zjištění příčin širokého spektra onemocnění člověka. GWAS je vlastně metodou zejména biologického a biomedicínského výzkumu spojeného se studiem asociací mezi genovými variantami a fenotypovými příznaky (Barett a kol., 2009). Často pod tímto pojmem rozumíme hledání spojitosti mezi SNP (jednotlivé nukleotidové polymorfismy). GWAS metoda je schopna odhalit nejsložitější genetické poruchy, které jsou často polygenní a jsou ovlivněny větším množstvím genetických polymorfismů. Jedním z metodologických klíčů umožňujících GWAS byl vynález genomových SNP čipů, které mohou typizovat omezený počet vybraných polymorfismů (méně než 1 milion SNP pro jednu osobu), jež komplexně testovaly běžnou genetickou variabilitu v celém genomu (McGovern a kol., 2015). GWAS

identifikovala 201 lokusů spojených s nespecifickými střevními záněty. Avšak pouze 41 a 31 lokusů bylo spojeno se vznikem Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy (Jostins a kol., 2012).

Nicméně 137 lokusů z 201 (68 %) je spojováno s ulcerózní kolitidou i Crohnovou chorobou, což poukazuje na skutečnost, že tyto choroby mohou mít společné rysy, respektive společné zánětlivé cesty (Ramos a kol., 2019). Další problém genetických faktorů je, že polovina lokusů, které jsou specifické pro IBD, je často spojena s dalšími imunitně zprostředkovanými onemocněními, jako jsou ankylózní spondylitida a psoriáza, což zkresluje celkový obraz genetického výzkumu v této oblasti. Geny, které jsou společné pro IBD a primární imunodeficiencie, jsou často spojovány především s nižšími hladinami cirkulujících T lymfocytů nebo jejich specifických T buněčných podskupin, jako jsou Th17 nebo regulační T lymfocyty (Treg). Jejich nízké hladiny podporují nerovnováhu na sliznicích trávicího traktu (Ramos a kol., 2019).

Objevy, které byly uvedeny v této kapitole, přinesly jeden z hlavních pohledů na patogenezi onemocnění. Nicméně bylo zjištěno, že genetika je schopna objasnit vznik pouze malého procenta chorob, což poukazuje na negenetický faktor vzniku těchto nosologických jednotek (Torres a kol., 2016).

2.1.2 Mutace v *NOD2*, *ICOSLG*, *IRF5*

NOD2 je prvním genem, který bývá spojován se vznikem nespecifických střevních zánětů, rozpoznává peptidoglykan a muramyl-dipeptid, který je schopen modulovat vrozenou i adaptivní imunitní odpověď. *NOD2* je umístěn na chromozomu 16q12.1 (Yano a kol., 2011).

Identifikace této molekuly odhalila úlohu epiteliální bariéry při udržování slizniční hemostázy (Ramos a kol., 2019). *NOD2* hraje jednu z podstatných rolí v imunitní odpovědi na bakteriální produkty a aktivuje transkripční faktor NF- κ B. (Satsangi a kol., 2003). Mutace v *NOD2* mohou být odpovědné za nízkou sekreci, respektive aktivitu NF- κ B, který, jak bylo zjištěno, má důležitou roli v přirozené a adaptivní imunitní odpovědi

Asociace *NOD2* s Crohnovou chorobou poukazuje na roli genetiky jedince a individuální variability v odpovědi na vrozenou mikrobiální stimulaci nebo stimulaci PRR (z ang. Pattern recognition receptor). PRR jsou nezbytné pro nespecifickou imunitní odpověď, ve své podstatě jsou PRR receptory reagující na signály nebezpečí. Z pohledu imunologie jsou schopny rozpoznávat s patogeny asociované molekulární vzory, tzv. PAMPs (Shaw a kol., 2011). Některé asociace *NOD2* s IBD jsou spojované se změnou sekrece cytokinů po signalizaci přes PRR (Van Heel a kol., 2005). Mimo jiné byla zjištěna individuální variabilita sekrece cytokinů z makrofágů, které byly stimulované pomocí PRR. PRR iniciovaná sekrece cytokinů byla snížena u rizikových alel *ICOSLG* (ligand ICOS), podobných *NOD2*, a identifikovala novou roli pro signalizaci *ICOSLG* v imunitních buňkách. Naproti tomu rizikové alely v *IRF5* (interferonový regulační faktor 5), spojované s IBD, jsou zodpovědné za zvýšenou sekreci cytokinů. Současné chápání genetického pokladu IBD je založeno na studiích prováděných primárně v populacích evropského původu, ale stále častěji jsou uváděny studie pocházející z neevropských populací (McGovern a kol., 2015). Genetické varianty *NOD2* se běžně vyskytují jak u evropských, tak i amerických pacientů, ale například u asijských pacientů prozatím nebyly nalezeny (Iida a kol., 2017.) Samotný fakt, že v asijské populaci prozatím nebyl nalezen *NOD2*, můžeme vysvětlit relativně nízkou incidencí nespecifických střevních zánětů u Asiatů.

Některé studie uvedly, že díky pacientům s rodinnou anamnézou pro nespecifické střevní záněty, se podařilo identifikovat vzácné genetické varianty, které mohou mít vliv na vznik střevních zánětů (Bianco a kol., 2012). Polymorfismy v *NOD2* skutečně vedou k defektní aktivaci NF- κ B, což má za následek neúčinnou epiteliální a makrofágovou reakci na invazivní bakterie. Navíc pacienti s mutacemi *NOD2* mají sníženou produkci defensinů (peptidů aktivních vůči mikroorganismům), jejichž nedostatek může přispívat ke vzniku zánětu. Snížené množství defensinů má pravděpodobně vliv na neutralizaci bakteriálních exotoxinů. Některé exotoxiny mohou způsobit zánik buněk střeva anebo přispět k rozvoji zánětů.

2.1.3 Vliv autofagie na IBD

Slovo autofagie pochází z řečtiny a poukazuje na jakoukoli buněčnou de-gradační cestu, například lysozomální rozklad proteinů. Během tohoto procesu jsou endoplazmatické retikulum a jiné membránové buněčné struktury schopny reagovat na podněty (Baxt a kol., 2015). Tento víceúrovňový proces je prováděn a regulován proteiny související s autofagií, tyto proteiny řídícími zahájení autofagie. Podle současných poznatků o autofagii můžeme považovat za mechanismus přežití buněk. Působí jako odpověď na buněčné stresory anebo jako nástroj kontroly kvality buněk (Yoshimori a kol., 2010). Buňka je schopna použít autofagii k odstranění poškozených organel, proteinů nebo proteinových zbytků. Samotný jev autofagie je důležitý k pochopení toho, jak buňka reaguje na různé podněty a změny podmínek, jako jsou například patogenní infekce, hypoxie, omezení živin, reaktivní kyslíkové radikály (ROS). Jednu z hlavních rolí v procesu autofagie hraje *NOD2*, který v podstatě slouží k udržení homeostázy střevní imunity, řídí expresi antibakteriálních peptidů a defensinů v Panethových buňkách tenkého střeva a tím zlepšuje imunitní toleranci potlačením signálů nebezpečí. *NOD2* je schopen implementovat autofágový protein ATG16L1 do plasmatické membrány v místě vstupu bakterií (Anding a kol., 2015). Pokud *NOD2* podlehl mutaci a na základě, které došlo k selhání při implementaci ATG16L1 do plasmatické membrány, je průnik bakterií do autofagozomu porušen. Právě proto se u pacientů s mutacemi v *NOD2* předpokládá, že mohou vykazovat poruchy autofagie (Cooney a kol., 2010). Pokud je narušen mechanismus autofagie, jsou spouštěny speciální obranné mechanismy, například stimulace TLR, NOD receptorů. Kromě toho je stimulovaná kaspáza-1, která vede ke štěpení IL-1 β a IL-18 z různých prekurzorů, což podporuje extracelulární sekreci (Iida a kol., 2017). *IRGM* je dalším genem, který je podle dosavadních studií spojován s autofagií vyvolanou viry, CD a odstraňováním bakterií. *IRGM* je umístěn na chromozomu 5q33.1 a je tvořen 181 aminokyselinami. Je často exprimován ve tkáních tlustého střeva, tenkém střevě a lymfocytech. Kromě toho je známo, že se podílí na eliminaci intracelulárních *Mycobacterium tuberculosis* za pomoci makrofágů (Singh a kol., 2006). Kromě toho bylo zjištěno, že exprese *IRGM* je schopna potlačit autofagii intracelulárních bakterií, která byla spojena s CD, což může přispět ke vzniku CD (Mccarroll a kol., 2008).

3 Střevní mikrobiota v patogenezi IBD

Střevní mikrobioty jsou mikroorganismy, které žijí v gastrointestinálním traktu člověka a za normálních podmínek mají komenzální vztahy s hostitelem. Lidské střevo obsahuje velké množství zástupců různých skupin mikroorganismů (Huttenhower a kol., 2012) Rozdělit je můžeme na dvě velké skupiny, a to anaerobní a aerobní, přičemž každá skupina má další podskupiny.

Složení střevní mikroflóry je ovlivněno průběhem porodu, životním stylem a složením stravy. Celkový počet bakterií ve střevní mikroflóře se odhaduje na 10^{14} , a to s diverzitou 500–1000 druhů (Eckburg a kol., 2005).

3.1 Hlavní funkce střevní mikrobioty

Posledními výzkumy v oblasti střevní mikrobioty bylo zjištěno, že střevní mikrobioty hraje jednu z podstatných úloh v lidském zdraví, zejména v metabolických, trofických a ochranných funkcích, například interakci s imunitou (Hooper a kol., 2001).

- Střevní mikrobiota hraje roli v trávení a metabolismu, protože dodává energii a nutrienty svým hostitelům. Jako příklad lze uvést syntézu vitaminů K a B, produkci acetátu, propionátu a butyrátu.
- Z pozice imunity střevní mikrobiota podporuje produkci IgA plazmatickými buňkami, moduluje T-buňky, reguluje rovnováhu pomocných T-lymfocytů.
- Obranu hostitele zajišťuje pomocí kolonizační rezistence a produkce antimikrobiálních faktorů, jako jsou například bakteriociny a kyselina mléčná.

Rozmanitost střevní mikrobioty poskytuje různé enzymy a biochemické cesty, které jsou naprosto odlišné od hostitelských. Výsledkem této aktivity je komplexní regenerace metabolické energie a substrátů pro hostitele a ukládání energetických produktů pro růst a proliferaci mikrobioty (Taguchi a kol., 2002). Střevní mikrobiota je za anaerobních podmínek schopna metabolizovat široké spektrum peptidů, proteinů a z jejich substrátů vytvořit mastné kyseliny s krátkým řetězcem. V důsledku těchto metabolických dějů je střevní mikrobiota schopna vytvořit nejenom potřebné

substráty ale i toxické zbytky. Mezi tyto toxické látky patří například amoniak, aminy, fenoly, thioly a indoly (Malagelada Jr a kol., 2003).

3.2 Struktura střevní mikrobioty

Mikrobiotická kolonizace u člověka je často závislá na typu porodu (přirozený porod versus císařský řez) a příjmu potravy na počátku života (kojení versus umělá výživa). Studie prokázaly, že ve vývoji střevní mikrobioty hrají podstatnou roli první dva roky od narození. V tomto období střevní mikrobiota reaguje na nové podněty z okolního prostředí, například změny ve stravování. To může představovat jednu z klíčových fází ve vývoji mikrobiotického ekosystému střev. Po tomto kritickém období se vytvoří relativně vyvážená a stabilní mikrobiota (Dominguez-Bello a kol., 2010).

Výzkum zjistil ve vzorcích odebraných biopsií a ve stolici téměř 1000 druhů bakterií a dalších mikroorganismů. Mimo jiné bylo zjištěno, že každý jedinec má jinou individuální sadu mikroorganismů a rozdílný genetický kód, což značně ztěžuje výzkum v této oblasti. Každopádně nejčastějšími zástupci střevní mikrobioty jsou *Bacteroidetes* a *Firmicutes*, poměrně málo jsou zastoupeny *Actinobacteria* a *Proteobacteria*. I když některé s těchto druhů patří do stejných kmenů, vykazují značné rozdíly ve svém chování a funkcích, což umožňuje přežití ve střevě a vede ke stabilní mikrobiotě (Huttenhower a kol., 2012).

3.3 Faktory ovlivňující střevní mikrobiotu

Střevní mikrobiota je odolná vůči krátkodobým vlivům, jakými jsou například změny ve stravovacích návycích, kouření, užívání antibiotik, užívání léků, nadměrná hygiena, životní styl nebo okolní prostředí (Leone a kol., 2014). Tyto faktory však mohou dočasně anebo trvale modifikovat složení mikrobioty, což poměrně často vede ke stabilizaci v novém „alternativním stavu“. Schopnost střevní mikrobioty přizpůsobit se změnám ve střevním prostředí přispívá k udržení homeostázy. Mimo jiné bylo zjištěno, že střevní mikrobiota je závislá na pohlaví, genotypu, věku, psychickém a zdravotním stavu.

Zvýšený výskyt IBD v ekonomicky a sociálně pokročilých zemích je často spojen se stravovacími návyky a nadužíváním antibiotik, které, podle posledních výzkumů, mění složení mikrobioty.

Dalším faktorem ovlivňujícím mikrobiotu je kouření, konkrétně nikotin. Ten je považován za modifikátor specifický pro CD. Nikotin je schopen v některých případech zvyšovat riziko recidivy anebo chirurgického řešení Crohnovy choroby. Nikotin ovlivňuje IBD, protože má negativní vliv na autofagii (Faust a kol., 2015).

3.4 Role dysbalance mikrobiomu v IBD

Střevní mikrobiota může být jedním z klíčových faktorů vzniku IBD. Není však jasné, zda poškození tkáně vyplývá z abnormální imunitní odpovědi na normální mikrobiotu nebo z normální imunitní odpovědi na abnormální mikrobiotu (Sheehan a kol., 2015).

Studie uvádějí, že jedinci s IBD často vykazují dysbiózu (Sokol a kol., 2009). Dysbióza je definovaná jako změna bakteriálního ekosystému spojená s neznámou patologií. Perspektivním faktorem, který by mohl přispět ke vzniku dysbiózy, jsou *NOD2*, jenž vede k nesprávné aktivaci transkripčního faktoru NF- κ B.

Podle některých výzkumů může dysbióza hrát jednu ze základních rolí ve vzniku IBD. V důsledku dysbiózy nastává nepoměr mezi komenzální a patogenní mikrobiotou. Následkem dysbiózy se mikrobiota mění kvantitativně i kvalitativně, což je v některých případech dáno snížením počtu některých druhů *Firmicutes* *Prausnitzii* a *Bacteroidetes*, které jsou považovány za komenzální. Střevní ekosystém může procházet několika změnami, jež můžeme rozdělit do dvou základních skupin – biochemické změny a imunitní změny. Změny biochemické mohou vznikat na podkladě genetiky anebo zcela neznámého faktoru zevního prostředí. Imunitní změny jsou dány především ztrátou tolerance na komenzální mikrobiotu.

Změny v biochemických pochodech způsobují chyby v produkci antibakteriálních peptidů, které vedou k nesprávné odpovědi imunitního systému na komenzální

mikrobiotu. Jedním z hlavních antibakteriálních peptidů je defensin, který za normálního stavu pomáhá imunitnímu systému odstraňovat cizorodé buňky. V případě chyby v produkci anebo funkcionalitě defensinu může dojít ke ztrátě tolerance ke komenzálním kmenům (Zhang a kol., 2015).

Následkem ztráty tolerance náš imunitní systém spouští patologickou reakci na patogenní a komenzální kmeny, čímž vzniká dysbióza. Právě dysbióza je podle některých výzkumů považovaná za rizikový faktor vzniku IBD. Na podkladě dysbiózy může nastat situace, kdy v lidském střevě vznikne velké množství některých patogenů a pouze malé množství komenzálů. Například některé druhy aerobů střevní mikrobioty mohou vyvolávat akutní zánětlivé reakce, které mohou způsobit granulomatózní formaci anebo abscesy. Při pokusu o stanovení patogenní úlohy dysbiózy u jedinců s IBD může být dysbalance v mikrobiotě spouštěčem řady mechanismů zapříčiňujících nízké hladiny butyrátu, sníženou regulaci epiteliálních proteinů a přinejmenším zvýšenou permeabilitu střevního epitelu. Dysfunkce epiteliální bariéry způsobuje zvýšenou bakteriální translokaci v lamina propria, která se zhoršuje sníženým IgA a koncentrací defensinů (Comito a kol., 2014). Na obrázku 3 je zobrazen souhrn dějů pravděpodobně vedoucích ke vzniku IBD.

Obrázek 4: Mikrobiotická dysbalance a zánětlivé procesy v důsledku IBD



Zdroj: převzato a upraveno podle: Comito a kol. 2014

Redukce počtu protizánětlivých mikrobiotů (*Firmicutes*, *Prausnitzii*) může mít za následek vznik zánětu (Atarashi a kol., 2013). V některých výzkumech bylo prokázáno, že počet *F.prausnitzii* je korelován s relapsem CD po chirurgickém zákroku. Tyto kmeny jsou schopny indukovat produkci IL-10 a dokážou inhibovat produkci prozánětlivých cytokinů, a to zejména IL-12, IFN- γ . (Sokol, a kol., 2008). Studie potvrdily i určitou prozánětlivou roli *E.coli* u pacientů s CD (Darfeuille-Michaud, a kol., 2004). Reakce na *E-coli* může zapříčinit narušenou sekreci prozánětlivých cytokinů. Zvýšený počet potenciálně patogenních bakterií se schopností přilnout ke střevnímu epitelu může ovlivnit propustnost střeva a tím zvýšit riziko vzniku zánětů. Zvýšený počet patogenů dokáže mimo jiné ovlivňovat rozmanitost a složení střevní mikrobioty. Mikrobiota je rovněž schopna indikovat zánětlivou reakci za pomoci regulace exprese genů, které mají predispozici pro vznik zánětů. Následkem mikrobiotické dysbalance může dojít k poruše regulace epiteliálních proteinů.

Stále není jasné, do jaké míry jsou pozorované změny střevní mikrobioty příčinou nebo důsledkem nemoci, případně jak moc přispívají ke zhoršenému průběhu onemocnění.

4 Imunologické faktory

Existuje předpoklad, že abnormální imunitní odpověď u pacientů s IBD je namířena proti přirozeně se vyskytující mikrobiotě v lidském střevě. Tato odpověď může vznikat na podkladě genetiky i působením environmentálních faktorů. Tato kapitola se bude věnovat procesům v imunitním systému.

Střevní imunitní systém se skládá z epitelu, intraepitelových lymfocytů a buněk v lamina propria, kam spadají T a B lymfocyty, monocyty, makrofágy, NK, mastocyty, dendritické buňky a polymorfonukleární leukocyty. Střevní imunitní reakce zahrnuje jak vrozenou, tak i adaptivní (získanou) imunitu (Sartor, a kol., 2004). Vrozená imunita zahrnuje bariérovou funkci střevní sliznice, která zabraňuje průniku bakterií do hlubších vrstev střeva, a kyselé pH žaludku, které inhibuje bakteriální růst. Mimo jiné zahrnuje také fagocytární buňky (např. neutrofilů, makrofágy a dendritické buňky) a antibakteriální proteiny, například defensiny (Brandtzaeg, a kol., 2017). Získané neboli adaptivní reakce jsou specifické pro patogen a jsou vytvářeny především v případě, že vrozená imunita není schopna zastavit šíření patogenu. Aktivace získané imunity po expozici patogenům trvá výrazněji déle, než je tomu u imunity vrozené. Paměťové buňky, které úzce souvisí s adaptivní imunitou, umožňují rychlou reakci při opakovaných infekcích patogenem, se kterým se již před tím setkal (Baumgart, a kol., 2017). Antigeně specifická reakce je schopna odlišit vlastní antigenní determinanty od antigenu souvisejícího s patogenem. Jednu z hlavních úloh v imunitě hraje gastrointestinální epitel, protože je schopen řídit řadu důležitých imunitních procesů. Epitelová výstelka má vysokou míru obnovy, přičemž signály vysílané lumenární mikrobiotou přispívají k regeneraci epitelu (Sartor, a kol., 2004). Bylo zjištěno, že integrita epitelu je narušena u pacientů s IBD a u pokusných myší, které mají nedostatečnou funkci epiteliální bariéry.

U pacientů s Crohnovou chorobou byly zjištěny CD14⁺ makrofágy, které vykazují jak makrofágové markery (CD14, CD33, CD68), tak markery dendritických buněk (CD205, CD209) a produkují IL-6, IL-23 a TNF- α . Tato zjištění nám signalizuje zhoršenou zánětlivou odpověď makrofágů u Crohnovy choroby, která následně vede k nesprávné fagocytóze (Wynn a kol., 2013).

4.1 Vrozená imunita v patogenezi IBD

Vrozená imunitní odpověď je nespecifická a umožňuje tělu rychle reagovat na podněty během několika minut nebo hodin. Struktury, které vrozená imunita rozeznává, jsou označovány jako signály nebezpečí a můžeme je rozdělit do dvou skupin – exogenní a endogenní. Do skupiny exogenních patří PAMPs (pathogen associated molecular patterns). Jsou to struktury, které běžně nenajdeme v našem těle například dvouvláknová RNA virů, flagely apod. Na buňkách našeho imunitního systému se nachází tzv. PRR (pattern recognition receptors) receptory, které rozeznávají PAMPs. Skupina endogenních struktur zahrnuje například stresové proteiny, které se mohou uvolňovat z nekrotických buněk, respektive tkání. Samotná vrozená imunita představuje jednu z prvních linií obrany proti většině patogenů, a to pomocí různých buněk imunitního systému, jako jsou neutrofilové, monocytové a makrofágy, mastocyty, NK buňky a dendritické buňky. Mimo jiné využívá i buňky neimunitní, epitelové, endoteliální a mezenchymové. Jedním z prvních příznaků střevního zánětu je infiltrace střevní sliznice a epitelu neutrofilové, které jsou přítomné po celou dobu průběhu IBD (De Souza a kol., 2016).

Slizniční dendritické buňky vykazují jedinečné vlastnosti, které jim umožňují interagovat s T buňkami a B buňkami, střevním epitelem, čímž přispívají k udržování slizniční homeostázy nebo vyvolávají zánět (Rescigno a kol., 2009.) DC přítomné na sliznici vykazují výrazně zvýšené hladiny TLR2 a TLR4 v souvislosti s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou ve srovnání s DC ve vzorcích normální kontrolní sliznici. Mimo jiné DC u pacientů s Crohnovou chorobou mají vyšší expresi CD40 a produkují více IL-12 a IL-6 než normální slizniční DC. Dendritické buňky u Crohnovy choroby exprimují chemokinový receptor CCR7, který váže CCL19 a CCL21, a chemokiny, které by mohly přispívat k retenci DC ve sliznici a podporovat zánět (De Souza a kol., 2016).

4.2 Adaptivní imunita v patogenezi IBD

Oproti vrozené imunitě, jejíž buňky pomocí svých PRR rozeznávají PAMPs, rozpoznávají buňky adaptivní imunity epitopy antigenů pomocí svých receptorů, které označujeme jako TCR (T-buněčný receptor, z ang. T-cell receptor) a BCR (B-buněčný receptor, z ang. B-cell receptor). Na rozdíl od vrozené imunitní

odpovědi je adaptivní imunita vysoce specifická a často trvá několik dnů až týdnů, než se projeví. Adaptivní imunita závisí na typu a počtu T lymfocytů a B lymfocytů.

Imunitní homeostáza v lidském střevě vyžaduje perfektní regulovanou reakci na patogeny, které patří mezi neškodné mikroorganismy střevní mikrobioty. Efektorové T buňky jsou považovány za jeden z hlavních činitelů proti střevním patogenům. IFN- γ a TNF- α jsou základní cytokiny, které jsou produkovány Th1 buňkami, Th2 buňky produkují IL-4, IL-5 anebo IL-13 (De Souza a kol., 2016). Za fyziologických podmínek jsou Th1 a Th2 cytokiny nezbytné pro obranyschopnost vůči patogenům. Například Th2 cytokiny jsou produkovány v návaznosti na parazitární infekci a Th1 jsou produkovány v návaznosti na bakteriální a virovou infekci. Nesprávně aktivované efektorové T buňky mohou vést k patologickým stavům. Crohnova choroba je některými studiemi považována za onemocnění související s Th1, ale v poslední době se začaly objevovat důkazy, že Crohnova choroba je spíše souhrn poruch v činnosti Th1 a Th17 (Baumgart a kol., 2017.) Studie týkající se UC spíše poukázaly na asociaci s Th2 buňkami a se zvýšenou hladinou IL-5 a IL-13 v postižené sliznici (Fuss, Ivan J a kol., 2004).

5 Hygiena v patogenezi IBD

V roce 1989 Strachan navrhl hygienickou hypotézu jako vysvětlení velkého nárůstu atopických onemocnění. Hlavním principem hypotézy je, že abnormální imunitní odpovědi jako autoimunita a alergie jsou výsledkem zlepšení osobní hygieny. Hygienická hypotéza je pokusem vysvětlit, proč zlepšení hygienických podmínek může mít za následek rozvrat mikrobioty ve střevě, což je jeden ze zásadních faktorů vzniku IBD. Tato hypotéza naznačuje, že rostoucí četnost imunologických poruch lze přičíst nedostatečné expozici různorodým patogenům v dětském věku. Mimo jiné byla navržena tzv. “Cold chain hypothesis“, která vysvětluje vztah mezi specifickými bakteriemi a imunokompromitovaným pacientem. Z molekulárního hlediska tato hypotéza vychází z předpokladu, že CD je výsledkem defektu v rozpoznání patogenních bakteriálních komponent, což může vést k nadměrné odpovědi imunitního systému na bakterie, například na *Yersinia spp.* a *Listeria spp.* (Hugot a kol., 2003). Nespecifické střevní záněty se nejčastěji vyskytují v severských státech, a proto většina studií byla zaměřena především na tyto oblasti. Severské státy patří do skupiny států s nejvyšší životní úrovní, a to v socioekonomických aspektech a zdravotnictví, které zahrnuje hygienické podmínky a hygienická opatření. Na jedné straně by se dalo uvažovat o tom, že zlepšení hygienických podmínek je odpovědné za sníženou mikrobiální rozmanitost. Na druhé straně je pravdou, že v některých státech s velmi nízkou úrovní hygieny se tyto choroby stejně vyskytují. Další otázkou zůstává, proč je v Norsku a Dánsku tak vysoký výskyt onemocnění, zatímco v sousedním Německu nebo Finsku je tento výskyt podstatně nižší. Na příkladě dětských pacientů můžeme pozorovat rozdíl v incidenci Crohnovy choroby v evropském regionu (Timm a kol., 2014).

V tabulce 1 je vidět rozdíl v incidenci v rámci různých států a jednotlivých oblastí. Tato skutečnost by nás mohla vést k chybné hypotéze o nadměrné hygieně, protože jsou patrné rozdíly v jedné geografické a socioekonomické zóně.

I když několik studií skutečně podpořilo tuto hypotézu v kontextu vzniku nespecifických střevních zánětů, vzhledem k epidemiologickým průzkumům zůstává stále poněkud kontroverzní.

Tabulka 1: Výskyt střevních zánětů v některých oblastech na 100 000 obyvatel

Lokalita	Období	Incidence UC	Incidence CD
Faerské ostrovy (Dánsko)	1981–1999	20.3	3.6
Francie	1988–1990	3.2	4.9
Chorvatsko (Záhřeb)	1980–1989	1.5	0.7
Indie	1999–2000	6.0	-
Island	1990–1994	16.5	5.5
Italie	1989–1992	5.2	2.3
Izrael	1987–1992	-	4.2
Japonsko	1991	1.9	0.5
Jihoafrická republika	1980–1984	5.0 (běloši) 0.6 (černoši)	2.6, 1.8
Jižní Kalifornie	1987–1988	-	3.6
Jižní Korea	1992–1994	1.2	-
Kodaň	1980–1987	9.2	4.1
Manitoba	1987–1996	15.6	15.6
Nizozemsko	1991–1994	10.0	6.9
Norsko	1990–1993	13.6	5.8
Severní Alberta	1981	6	10
Severní Kalifornie	1980–1981	10.9	7.0
Skotsko	1985–1987	-	9.8
Stockholm	1985–1989	-	4.9
Španělsko	1981–1988	3.2	1.6

Zdroj: Loftus Jr a kol., 2004

6 Některé složky potravy jako jeden z rizikových faktorů

Po několika letech od popsání prvních případů nespecifických střevních zánětů dospěla odborná veřejnost k závěru, že strava hraje poměrně významnou roli v léčbě a průběhu těchto zánětů. Potřeba a poradenství nutriční terapie je vzhledem k různorodosti nemocí poměrně variabilní a závisí na individuálním typu onemocnění, stádiu nemoci a celkové situaci u jednotlivého pacienta. V důsledku toho neexistují žádné specifické nutriční terapie, které bychom mohli doporučit všem pacientům.

6.1 Vliv vlákniny na IBD

Jak je známo, vláknina má prospěšné účinky na lidské zdraví, a proto v posledních letech probíhaly intenzivní studie vlivu konzumace vlákniny na vznik nebo průběh IBD. Tyto výzkumy měly spíše epidemiologický charakter a byly provedeny na bázi kohortových studií. Například bylo zjištěno, že skupina pacientů dětského věku s IBD měla nižší příjem ovoce a zeleniny oproti kontrolní skupině bez IBD (Ananthakrishnan a kol., 2015). Další studie zjistily, že vybraná skupina žen, která měla dlouhodobě vyšší příjem vlákniny, vykazovala o 40 % nižší riziko vzniku Crohnovy choroby. Z toho největší vliv měla zelenina a ovoce, u celozrnných výrobků a obilovin ale podobný efekt pozorován nebyl. V těchto studiích byl pravděpodobně objasněn vliv vlákniny na průběh zánětů. Rozpustná vláknina pocházející z ovoce a zeleniny je metabolizována střevními bakteriemi na mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které jsou schopny inhibovat transkripci prozánětlivých mediátorů. Dalším mechanismem působení je udržování integrity epiteliální bariéry a snižování průchodu *E. coli* přes Peyerovy pláty (Roberts, Carol a kol., 2010). Tady se vrátíme k mikrobiotické dysbalanci, která může přispívat buď ke vzniku IBD anebo ke zhoršení průběhu prostřednictvím prozánětlivého efektu. Obecně můžeme tvrdit, že dostatek vlákniny má protektivní účinek v rozvoji IBD. Právě nedostatek vlákniny má charakter rizikového faktoru ve vzniku nespecifických střevních zánětů. Doporučený příjem vlákniny činí 20–30 g pro dospělého.

6.2 Vitamín D v patogenezi IBD

Existuje široké spektrum důkazů, že vitamin D má obrovský význam v regulacích různých komponent imunitního systému a hraje jednu z primárních úloh v obraně proti infekcím a autoimunitním onemocněním. Receptory pro vitamin D byly nalezeny na většině buněk imunitního systému, například na neutrofilech, makrofázích, dendritických buňkách, aktivovaných CD4⁺ a CD8⁺ T lymfocytech a B lymfocytech. Právě tato skutečnost nám poukazuje na nezbytnou roli vitamínu D v imunitě člověka. Nejnovější studie na myších prokázaly významnou roli vitamínu D v patogenezi a průběhu IBD. Pokusy na myších ukázaly, že nedostatek vitamínu D je spojen se zvýšeným rizikem IBD, a naopak podávání vitamínu D zmírňuje zánět a potlačuje expresi TNF. V současné době probíhá výzkum, zda je podobný účinek možný i u člověka. V neposlední řadě vitamin D podporuje vrozenou imunitu a syntézu například katelicidinu a defensinu. Tyto antimikrobiální proteiny patří mezi molekuly vrozeného imunitního systému umístěné na epitelialním povrchu v GIT s antibakteriálními, antivirovými a dalšími účinky (Schwalfenberg a kol., 2011). Jedná se o jeden ze způsobů ochrany hostitele před abnormálním mikrobiálním růstem a zánětem. Tato zjištění nám dokazují klíčovou roli vitamínu D ve zvýšené produkci antimikrobiálních faktorů. Kritický nedostatek vitamínu D byl zjištěn u lidí v severských zemích, je tomu tak z důvodu velmi nízké expozice slunečnímu záření. Právě v těchto zemích je největší počet výskytu IBD (Loftusba kol., 2004). Tento fakt potvrzují i výsledky studie, podle které se při preventivním podávání vitamínu D snížilo procentuální zastoupení relapsu u jedinců s CD (Jorgensen a kol., 2010). Doporučený příjem pro dospělého jedince činí 2000–4000 IU denně.

6.3 Vitamín A v patogenezi IBD

Vitamín A neboli retinol byl objeven v roce 1913 kolektivem vědců z USA. Posléze bylo zjištěno, že vitamin A hraje podstatnou roli v biochemických pochodech, i imunitním systému člověka. Podle posledních výzkumů je vitamin A považován za jeden z faktorů ochrany před různorodými střevními patogeny (Andersen a kol., 2012). Dendritické buňky indukují aktivaci T a B lymfocytů v přítomnosti kyseliny retinové a aktivují regulační T lymfocyty, zatímco nepřítomnost kyseliny

retinové spíše způsobuje indukci Th17 buněk, což vede k zánětlivé odpovědi díky produkci IL-17. Mimo jiné bylo zjištěno, že vitamín A se podílí na správné translokaci T a B lymfocytů, což signalizuje nesprávnou migraci T a B lymfocytů v důsledku malého množství vitamínu (Mora a kol., 2008). Vitamín A může způsobit pokles IgA, čímž se zhorší interakce s mikrobiotou, což může přispět k dysbalanci. (Pantazi a kol., 2015) Nedostatek vitamínu A může být rizikovým faktorem vzniku nespecifických střevních zánětů. Tento rizikový faktor je v přímé návaznosti na vlákninu, kterou lidé konzumují v malém množství (Stephen a kol., 2017). Nicméně zelenina není jediným zdrojem vitamínu A. Většina jeho zdrojů se v jídelníčku příliš často nevyskytuje, například ryby, játra a některé druhy zeleniny. Zatím není známo, jak velké množství by mělo vliv na imunitní systém a nevyvolalo zdraví škodlivý účinek. Obecně se doporučuje konzumovat 0.8 mg/den.

7 Vliv kouření na patogenezi nespecifických střevních zánětů

Přibližně od roku 2006 je kouření považováno za jeden z rizikových faktorů v patogenezi a ovlivňování průběhu nespecifických střevních zánětů. Například u Crohnovy choroby je podle některých studií kouření zodpovědné za sníženou odpověď na léčbu, zvýšenou míru recidivy a případných komplikací (Solberg a kol., 2007). Zatímco u ulcerózní kolitidy má kouření v porovnání s průběhem u jiných sledovaných pacientů spíše protektivní efekt. Pokud se však jedná o vznik onemocnění, je efekt kouření méně jasný. Nicméně jedna z metaanalýz prokázala OR (Odds ratio) 0,58 pro UC a 1,76 pro CD u kuřáků, což by mohlo naznačovat určitou spojitost s jeho vznikem (Mahid a kol., 2006). Studie poukazuje na téměř dvojnásobné zvýšení rizika spojeného s kouřením u jedinců s Crohnovou chorobou. Totéž bylo zjištěno v případě ulcerózní kolitidy s tím rozdílem, že dvojnásobné riziko měli bývalí kuřáci. Kohortová studie pracující se skupinou žen (bývalých kuřáček) zjistila, že riziko vzniku ulcerózní kolitidy se zvýšilo během 2–5 let po ukončení kouření a zůstalo beze změny po dobu 20 let (Higuchi a kol., 2012). Mimo jiné bylo zjištěno, že kouření je spojeno s pozdějším věkem vzniku UC a nižším rizikem potřeby imunosupresivních preparátů u mužů, což se u žen neprokázalo (Cosnes a kol., 2004). U Crohnovy choroby se ukázalo, že expozice tabákovému kouři anebo kouření samotné má spíše škodlivý účinek, protože zapříčiňuje agresivnější průběh onemocnění. V těchto případech kuřáci vyžadovali imunosupresivní preparáty anebo chirurgický zákrok, přesto měli vyšší pravděpodobnost recidivy (Cosnes a kol., 2008). U ulcerózní kolitidy je situace zcela opačná, u současných kuřáků má tato porucha mírnější průběh, postižení jedinci mají menší potřebu operačních zákroků i imunosupresivní léčby (Cosnes a kol., 2004). Dlouhodobým viníkem nespecifických střevních zánětů byl nikotin. Proběhla řada pokusů se substituční léčbou nikotinem u UC, nicméně nebyl prokázán jeho pozitivní či negativní vliv. U CD pak nebyla nalezena žádná souvislost s užíváním tabáku. Tato skutečnost naznačuje, že problematika protektivního anebo škodlivého účinku spíše spočívá v dalších složkách tabákového kouře. Podle novějších studií mý toto na svědomí NO (oxid dusnatý),

který je jedním z produktů hoření cigaret a ovlivňuje funkci endotelu nebo je schopen ovlivnit integritu střevní sliznici (Mcgilligan a kol., 2007). Další složky, které mohou být potenciálně nebezpečné, jsou izotop olova-210 ^{210}Pb , izotop Polonia-210 ^{210}Po . Tyto látky jsou radioaktivní a v cigaretovém kouři jsou zastoupeny pouze v malém množství. Radioaktivita může zapříčinit mutace *NOD2* a dalších genů spojených se vznikem IBD (Reyes a kol., 1999).

Závěr

Tato bakalářská práce se zaměřuje na problematiku rizikových faktorů nescifických střevních zánětů. Na pozadí dvou vybraných onemocnění gastrointestinálního traktu (Crohnova choroba, Ulcerózní kolitida) jsou popsány jednotlivé rizikové faktory, a to konkrétně mutace v některých genech, autofagie, imunitní odpověď, mikrobiota, kouření, hygiena, strava.

Kromě popisu průběhu chorob se práce soustřeďuje na možné rizikové faktory, které by mohly vést ke vzniku anebo zhoršení průběhu zánětů. Práce je dále zaměřena na: genetické (mutace), imunologické (imunitní odpověď), mikrobiotické (dysbalance), hygienické (teorie nadměrné hygieny) a stravovací faktory (některé vitaminy, vláknina) a také kouření.

Cílem práce bylo zhodnotit rizikové faktory ve vztahu k nescifickým střevním zánětům a pokusit se vymezit jeden nebo více faktorů, které potenciálně mohou přispět ke vzniku anebo průběhu onemocnění. Při hodnocení odborných článků jsem narazil na řadu perspektivních a řadu neprozkoumaných faktorů. Dospěl jsem k několika závěrům:

1. Pravděpodobně neexistuje jeden konkrétní faktor vzniku IBD.
2. Může se jednat o celou skupinu faktorů přispívajících ke vzniku IBD.
3. Nadměrná hygiena pravděpodobně nemá vliv na IBD.

V průběhu práce jsem zjistil, že některé faktory mají jen malý podíl na vzniku IBD. Například genetickou predispozicí je možné vysvětlit pouze malé procento vzniku IBD. To je dáno tím, že u genetické predispozice IBD byly zjištěny mutace v *NOD2*, nicméně tyto mutace způsobují nejen IBD, ale řadu jiných onemocnění. Dalším faktorem je imunitní odpověď organismu na podnět, který může být z vnějšího i vnitřního původu. Podle některých výzkumů imunitní systém reaguje na změny ve složení mikrobioty, například snížením počtu *Firmicutes*, *Prausmitzii*, které se vyznačují protizánětlivou aktivitou. Tyto kmeny jsou schopny inhibovat aktivitu prozánětlivých cytokinů (IL-12, IFN- γ). Jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů vzniku IBD je mikrobiota, která může být ovlivněna několika faktory, například antibiotiky, průběhem porodu, životním stylem). Z neznámých

příčin se často mění složení mikrobioty, což může být, dle některých výzkumů, příčinou vzniku IBD. Klíčovou otázkou mnoha výzkumů je, zda IBD vzniklo v důsledku změn mikrobioty nebo bouřlivé reakce imunitního systému na normální mikrobiotu.

Dalším faktorem, který jsem vybral, je hygiena, konkrétně teorie nadměrné hygieny. Na první pohled vypadá tato teorie o nespecifických střevních zánětech celkem nadějně, ale dle mých zjištění pravděpodobně nemá ve vztahu k těmto chorobám žádný význam. IBD se vyskytují nejen v zemích s vysokou úrovní hygieny, ale i v zemích, kde je na nízké úrovni. Některé asijské státy s vysokou mírou hygieny (Japonsko, Jižní Korea) mají oproti jiným zemím (Norsko, Kanada) poměrně nízký výskyt IBD.

Dalším faktorem, který se dle výzkumu ukázal jako protektivní i rizikový zároveň, bylo kouření. U Crohnovy choroby má kouření spíše škodlivý účinek. U pacientů s ulcerózní kolitidou, kteří nekouří, byl zaznamenán mírnější průběh onemocnění než u pacientů kuřáků. Nikotin, který je jednou z hlavních složek tabáku, neměl dle výzkumu žádný protektivní anebo škodlivý efekt. Z toho plyne, že škodlivý efekt má patrně jiný složka tabáku.

Další početnou skupinu představují faktory stravovací. Některé složky potravy mohou působit jako protektivní faktor, ale i jako faktor vzniku IBD. Například dostatek rozpustné vlákniny dle výzkumu snižoval riziko vzniku Crohnovy choroby. Z toho lze vyvodit, že malé množství, respektive nedostatek může působit jako rizikový faktor. Vitamíny A a D přispívají k imunitním pochodům a jejich dlouhodobý nedostatek zvyšuje riziko IBD. Například preventivní podávání vitamínu D procentuálně snižuje relapsy Crohnovy choroby.

Tuto bakalářskou práci bych chtěl rozšířit hlavně v oblasti interakce imunitního systému a mikrobioty. Další možné rozšíření spatřuji v oblasti výživy, mikrobioty, imunologii a některých enviromentálních faktorů (ovzduší, voda).

Souhrn

Nespecifické střevní záněty, zahrnující Crohnovou chorobu a ulcerózní kolitidu, jsou chronické onemocnění střev. Tato onemocnění mohou být způsobená vzájemnou interakcí genetických, imunitních, mikrobiotických a enviromentálních rizikových faktorů. Ulcerózní kolitida je onemocnění, které obvykle postihuje střevní sliznici od rekta až po proximálních části gastrointestinálního traktu. Lokalizace UC je většinou omezena na tlusté střevo. Crohnova choroba je charakteristická zánětem celé stěny střeva s obvyklými projevy v terminálním ileu, ale může být zasaženo celé tlusté střevo a tenké střevo. Pacienti s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou často trpí extraintestinálními projevy, které jsou podobné pro obě choroby. U stanovené populací s vysokou prevalencí v severních státech došlo k největšímu nárůstu incidence ve druhé polovině dvacátého století. Kromě toho populací, které dříve byly považovány za ty s „nízkým rizikem“ (například Japonci a Indové), mají rapidní nárůst incidence. Dle některých výzkumů bylo určeno několik rizikových faktorů, jako například kouření, genetická predispozice, imunitní odpověď, hygiena, některé složky stravy. Například vláknina ve stravě (zejména ovoce a zelenina) a nízká hladina vitamínu D jsou spojeny s výskytem IBD. V této bakalářské práci jsou věcně prodiskutované rizikové faktory IBD, mechanismy různých environmentálních, genetických a imunních interakcí.

Klíčová slova

Crohnova choroba, enviromentální, genetika, geografie, hygiena, dieta, IBD (nespecifické střevní záněty), kouření, patologie, predispozice, rizikový faktor, ulcerózní kolitida, životní styl.

Summary

Inflammatory bowel diseases, including Crohn ' s disease and Ulcerative colitis, are chronic inflammatory illnesses of the gut caused by an interaction of genetic, immune, microbiota and environmental factors. Ulcerative colitis is disorder that commonly affects gut mucous membrane from rectum up to proximal parts of gastrointestinal tract. Ulcerative colitis is limited to colon only. Crohn's disease is characterized by inflammation of entire gastrointestinal wall with mutual manifestation in ileocecal area, but whole colon and small intestine can be affected. Sick persons with Ulcerative colitis and Crohn's disease perish by extraintestinal manifestations analogous for both disorders. Established high-prevalence populations of IBD in North Country experienced the steepest increase in incidence towards the second half of the twentieth century. Furthermore, populations previously considered “low risk” (such as in Japanese and Indians) are witnessing an increase in incidence. For example, smoking, genetic predisposition, immune response, hygiene, some components of the diet. For example, dietary fiber (especially fruits and vegetables) and low levels of vitamin D are associated with IBD. In this bachelor thesis, the risk factors of IBD, the mechanisms of various environmental, genetic, and immune interactions are discussed.

Keywords

Crohn's disease, environment, genetics, geography, hygienic, diet, IBD (inflammatory bowel disease), lifestyle, pathology, predisposition, risk factors, smoking, ulcerative colitis.

Seznam použité literatury

ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2015, 12.4: 205.

ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N., et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2013, 145.5: 970-977.

ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N., et al. Gut microbiome function predicts response to anti-integrin biologic therapy in inflammatory bowel diseases. *Cell host & microbe*, 2017, 21.5: 603-610. e3.

ANDERSEN, Vibeke, et al. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*, 2012, 44.3: 185-194.

ANDING, Allyson L.; BAEHRECKE, Eric H. Autophagy in cell life and cell death. In: *Current topics in developmental biology*. Academic Press, 2015. p. 67-91.

ATARASHI, Koji, et al. T reg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*, 2013, 500.7461: 232-236.

BAUMGART, Daniel; BAUMGART, Daniel C. *Crohn's disease and ulcerative colitis*. Springer, 2017.

BAXT, Leigh A.; XAVIER, Ramnik J. Role of autophagy in the maintenance of intestinal homeostasis. *Gastroenterology*, 2015, 149.3: 553-562.

BIANCO, Anna Monica, et al. A common genetic background could explain early-onset Crohn's disease. *Medical hypotheses*, 2012, 78.4: 520-522.

BRANDTZAEG, Per. Role of the intestinal immune system in health. In: *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. Springer, Cham, 2017. p. 23-56.

COMITO, Donatella; CASCIO, Antonio; ROMANO, Claudio. Microbiota biodiversity in inflammatory bowel disease. *Italian journal of pediatrics*, 2014, 40.1: 32.

COONEY, Rachel, et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nature medicine*, 2010, 16.1: 90.

COSNES, Jacques, et al. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2004, 2.1: 41-48.

COSNES, Jacques. What is the link between the use of tobacco and IBD?. *Inflammatory bowel diseases*, 2008, 14.suppl_2: S14-S15.

DARFEUILLE-MICHAUD, Arlette, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004, 127.2: 412-421.

DE SOUZA, Heitor SP; FIOCCHI, Claudio. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2016, 13.1: 13.

DOMINGUEZ-BELLO, Maria G., et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107.26: 11971-11975.

ECKBURG, Paul B., et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *science*, 2005, 308.5728: 1635-1638.

FAUST, Karoline, et al. Metagenomics meets time series analysis: unraveling microbial community dynamics. *Current opinion in microbiology*, 2015, 25: 56-66.

FUSS, Ivan J., et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *The Journal of clinical investigation*, 2004, 113.10: 1490-1497.

GUARNER, Francisco; MALAGELADA, Juan-R. Gut flora in health and disease. *The Lancet*, 2003, 361.9356: 512-519.

HENDRICKSON, Barbara A.; GOKHALE, Ranjana; CHO, Judy H. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clinical microbiology reviews*, 2002, 15.1: 79-94.

HIGUCHI, Leslie M., et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *The American journal of gastroenterology*, 2012, 107.9: 1399.

HOOPER, Lora V., et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*, 2001, 291.5505: 881-884.

HUGOT, Jean-Pierre, et al. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *The Lancet*, 2003, 362.9400: 2012-2015.

HUTTENHOWER, Curtis, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *nature*, 2012, 486.7402: 207.

IIDA, Tomoya; ONODERA, Kei; NAKASE, Hiroshi. Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 2017, 23.11: 1944.

INCE, M. Nedim; ELLIOTT, David E. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surgical Clinics of North America*, 2007, 87.3: 681-696.

JØRGENSEN, Søren Peter, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2010, 32.3: 377-383.

JOSTINS, Luke, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012, 491.7422: 119-124.

LEONE, Vanessa A.; CHAM, Candace M.; CHANG, Eugene B. Diet, gut microbes, and genetics in immune function: can we leverage our current knowledge to achieve better outcomes in inflammatory bowel diseases?. *Current opinion in immunology*, 2014, 31: 16-23.

LOFTUS JR, Edward V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004, 126.6: 1504-1517.

LONGO, Dan, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18th edition. McGraw-Hill Professional, 2011.

MAHID, Suhal S., et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2006. p. 1462-1471.

MALAGELADA JR, Guarner F. Gut flora in health and disease. *Lancet*, 2003, 361.9356: 512-519.

MANICHANH, Chaysavanh, et al. The gut microbiota in IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2012, 9.10: 599.

MCCARROLL, Steven A., et al. Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease. *Nature genetics*, 2008, 40.9: 1107.

MCGOVERN, Dermot PB; KUGATHASAN, Subra; CHO, Judy H. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2015, 149.5: 1163-1176. e2.

MORA, J. R.; VON ANDRIAN, U. H. Differentiation and homing of IgA-secreting cells. *Mucosal immunology*, 2008, 1.2: 96-109.

RAMOS, Guilherme Piovezani; PAPADAKIS, Konstantinos A. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2019. p. 155-165.

RESCIGNO, Maria; DI SABATINO, Antonio. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *The Journal of clinical investigation*, 2009, 119.9: 2441-2450.

REYES, R., et al. Development of a technical guide for the identification of radiological sources of potential exposure and/or contamination. 1999.

ROBERTS, Carol L., et al. Translocation of Crohn's disease *Escherichia coli* across M-cells: contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers. *Gut*, 2010, 59.10: 1331-1339.

RUNGE, Marschall S.; GREGANTI, M. Andrew. *Netter's Internal Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2008.

SARTOR, R. Balfour. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*, 2004, 126.6: 1620-1633.

SATSANGI, J., et al. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2003, 17.1: 3-18.

SHAW, Michael H., et al. The ever-expanding function of NOD2: autophagy, viral recognition, and T cell activation. *Trends in immunology*, 2011, 32.2: 73-79.

SHEEHAN, Donal; MORAN, Carthage; SHANAHAN, Fergus. The microbiota in inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*, 2015, 50.5: 495-507.

SCHWALFENBERG, Gerry K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Molecular nutrition & food research*, 2011, 55.1: 96-108.

SINGH, Sudha B., et al. Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria. *Science*, 2006, 313.5792: 1438-1441.

SOKOL, Harry, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105.43: 16731-16736.

SOKOL, Harry, et al. Low counts of Faecalibacterium prausnitzii in colitis microbiota. *Inflammatory bowel diseases*, 2009, 15.8: 1183-1189.

STEPHEN, Alison M., et al. Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutrition research reviews*, 2017, 30.2: 149-190.

TAGUCHI, Haruhiko, et al. Experimental infection of germ-free mice with hyper-toxigenic enterohaemorrhagic Escherichia coli O157: H7, strain 6. *Journal of medical microbiology*, 2002, 51.4: 336-343.

TIMM, Signe, et al. Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe. *European journal of epidemiology*, 2014, 29.6: 429-437.

TODAR, Kenneth. The normal bacterial flora of humans. *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. Published, 2008.

TORRES, Joana, et al. Crohn's disease. *The Lancet*, 2017, 389.10080: 1741-1755.

TORRES, Joana; COLOMBEL, Jean-Frédéric. Genetics and phenotypes in inflammatory bowel disease. *The Lancet*, 2016, 387.10014: 98-100.

VAN HEEL, David A., et al. Muramyl dipeptide and toll-like receptor sensitivity in NOD2-associated Crohn's disease. *The Lancet*, 2005, 365.9473: 1794-1796.

WYNN, Thomas A.; CHAWLA, Ajay; POLLARD, Jeffrey W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*, 2013, 496.7446: 445-455.

YANO, Tamaki; KURATA, Shoichiro. Intracellular recognition of pathogens and autophagy as an innate immune host defence. *The Journal of Biochemistry*, 2011, 150.2: 143-149.

ZHANG, Qin, et al. Commensal bacteria direct selective cargo sorting to promote symbiosis. *Nature immunology*, 2015, 16.9: 918-926.