

SOUHRN:

Úvod: Glukokortikoidy jsou steroidy známé svými antiproliferativními a protizánětlivými účinky, pro které jsou používány při léčbě četných zánětlivých onemocnění a některých nádorů. Lokální koncentrace glukokortikoidů v tkáni nezáleží pouze na její plazmatické koncentraci ale také na enzymu 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase (11 β HSD).

11 β HSD katalyzuje interkonverzi hormonálně aktivních C11- hydroxykortikosteroidů (kortisol, kortikosteron) a jejich inaktivních C11-keto metabolitů (kortison, 11-dehydrokortikosteron). Oba typy enzymů 11 β HSD1 a 11 β HSD2 se mezi sebou liší ve svých fyziologických vlastnostech, regulaci a tkáňové distribuci.

Cíle: Zvýšená koncentrace glukokortikoidů v tkáni tlumí zánětlivý i nádorový proces. Cílem této studie bylo objasnit změny aktivity a exprese střevní 11 β HSD1 a 11 β HSD2 u zánětlivých chorob střevních a střevního adenokarcinomu.

Metody: Detekce exprese obou typů enzymů 11 β HSD na úrovni transkriptu byla stanovena metodou kvantitativní RT-PCR ve všech bioptických vzorcích pacientů s ulcerosní kolitidou a zdravých kontrol, dále v kolon pacientů se střevním adenokarcinomem a v okolní nenádorové tkáni a v kolon potkanů s indukovanou dextranulfátovou (DSS) a 2,4,6-trinitrobenzensulfonovou (TNBS) kolitidou a jejich kontrol. Haptenem indukovaná TNBS kolitida vykazuje některé znaky Crohnovy choroby a reprezentuje transmuralní zánět, zatímco druhý model, DSS kolitida má větší podobnost s lidskou ulcerosní kolitidou. Metabolismus glukokortikoidů ve střevu potkana byl měřen metodou na tkáňových řezech. Enzymová aktivita 11 β HSD1 a 11 β HSD2 ve střevním adenokarcinomu a kontrolní nenádorové tkáni byla měřena radioaktivní esejí.

Výsledky: Ve střevní tkáni lidské i zvířecí kolitidy byla detekována zvýšená exprese 11 β HSD1 mRNA a snížená 11 β HSD2 mRNA, což korelovalo i s lokálním metabolismem glukokortikoidů v tkáni zvířecích modelů kolitid. Oxidace kortikosteronu na 11-dehydrokortikosteron byla ve střevní tkáni DSS a TNBS kolitidy snižena zatímco redukce 11-dehydrokortikosteronu na kortikosteron zvýšená.

Expresce a aktivita 11 β HSD2 mRNA byly signifikantně zvýšené v kontrolní tkáni oproti neoplastické. U některých vzorků nádorové tkáně byla zvýšená exprese 11 β HSD1 mRNA, zatímco v ostatních byla beze změn nebo lehce snižena. Aktivita 11 β HSD1 byla nedetekovatelná nebo velmi nízká ve všech vzorcích kontrolní tkáně. Naproti tomu aktivita 11 β HSD 1 byla významně zvýšena v některých vzorcích neoplastické tkáně.

Závěr: Střevní zánět zvyšuje lokální koncentraci aktivního glukokortikoidu díky aktivaci 11 β HSD1 a omezené inaktivaci glukokortikoidu skrze 11 β HSD2. Tyto změny potvrzují významnou roli lokálního metabolismu glukokortikoidů při regulaci střevního zánětu.

Naše výsledky potvrzují teorii, podle které doprovází kolorektální karcinom snížená schopnost inaktivace glukokortikoidů cestou 11 β HSD2. Naproti tomu exprese a aktivita 11 β HSD1, které je zodpovědná za tvorbu aktivního glukokortikoidu z jeho inaktivní 11-keto formy, byla v některých vzorcích významně zvýšena. Vzhledem k tomu, že tento typ enzymu je exprimován převážně v nonepiteliálních buňkách stromatu lamina propria, mohou glukokortikoidy vytvořené v buňkách stromatu mohou hrát roli v procesu tumorigeneze.