

ABSTRAKT

Funkce slizniční bariéry střeva: metodiky a možnosti ovlivnění

Správné fungování střevní bariéry je esenciální pro udržení rovnováhy vnitřního prostředí organismu a zároveň plní funkci mechanické izolace před průnikem makromolekulárních substancí a mikrobů ze zevního prostředí. Poškozená sliznice střeva tedy dostatečně nebrání průchodu infekčních mikroorganismů, antigenů ze stravy, bakterií, virů a xenobiotik do subepiteliálních vrstev střeva jako to zvládá zdravá slizniční bariéra. Nadměrná interakce mezi pohlcenými antigeny z lumen střeva a imunitním systémem může vést k imunologicky mediovanému poškození organismu. Porušená bariéra střeva hraje významnou roli v patogenezi zánětlivých a autoimunitních onemocnění, kterými jsou například idiopatické střevní záněty, diabetes, celiakie nebo revmatoidní artritida.

Cílem práce bylo zavést metody pro měření střevní propustnosti, které vypovídají o poškozené bariéře střeva. Měřením střevní propustnosti pomocí podávání 4,4 kDa FITC-dextranu jsme stanovili míru poškození způsobenou indomethacinem (nesteroidní antiflogistikum), alkoholem a bakteriálním LPS. Dále jsme hodnotili změny v kvantitativní expresi genů pro proteiny těsných spojů, IL-6 a iNOS u myši po intraperitoneálním podání LPS, který vyvolal septický šokový stav. Dalším cílem bylo zjistit působení probiotických bakteriálních komponent na střevní bariérovou funkci.

Na myším modelu DSS kolitidy jsme zjistili, že preventivní podávání lyzátu probiotické bakterie *L. casei* zlepšuje stav střevní bariéry. Imunofluorescencí jsme prokázali, že produkce a lokalizace proteinů těsných spojů zůstává po podání lyzátu *L. casei* zachována v podobné míře jako u zdravých myši. Tyto výsledky jsme poté ověřili pomocí RT-PCR. Dále jsme porovnali střevní propustnosti dospělých a kojených bezmikrobních myši po podání indomethacinu. Nenašli jsme rozdíl v propustnosti mezi dospělými myšmi chovanými v konvenčních a bezmikrobních podmínkách, avšak u bezmikrobních mláďat byly hodnoty střevní propustnosti statisticky signifikantně zvýšeny oproti konvenčním mláďatům.

Závěr: Výsledky ukazují na význam střevní bariéry, která bývá poškozena na počátku mnoha zánětlivých a imunitním systémem mediovaných onemocnění. Prozkoumání vnějších vlivů a nalezení látek ovlivňujících střevní propustnost a pochopení mechanismů jejího poškození nám může pomoci v objasnění prevence i v úspěšné léčbě. Například vliv lyzátu probiotické bakterie *L. casei* na posílení střevní bariéry byl ověřen v experimentálním modelu

DSS kolitidy. Naše výsledky ukazují, že kolonizace gastrointestinálního traktu ovlivňuje střevní propustnost, která se mění již brzy po narození.

Klíčová slova: bariérová funkce střeva, probiotika, střevní propustnost, FITC-dextran, bezmikrobní myši, LPS, septický šok, indomethacin