

Alkohol, osa mozek-střevo a role neuroenterického zánětu

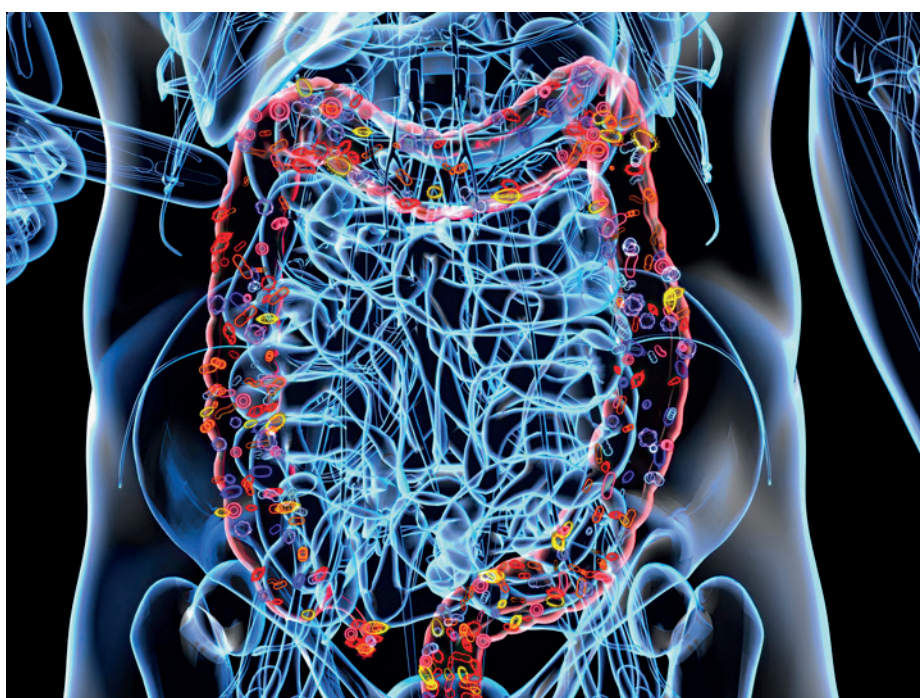
V časopise *Cells* byl publikován přehledný článek, který popisuje současné poznatky o vlivu alkoholu na osu mozek-střevo. Pojednává i o účasti mikroglíí v koordinaci s neurotransmitery a neurotrofickými faktory v modulaci mediátorů zánětu v mozku, a dále o roli enterických gliových buněk, neurotransmiterů a střevních neurotrofických faktorů u alkoholem vyvolaného zánětu střeva a dalších souvislostech. Přinášíme stručný referát o obsahu tohoto článku.

Úvod

Alkohol působí sedativně na centrální nervový systém (CNS). Nadměrná konzumace alkoholu mění hladiny neurotransmiterů a poškozuje neurony v CNS, které jsou primárně zodpovědné za pokles kognitivních funkcí včetně paměti. Podle National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism je porucha způsobená užíváním alkoholu (AUD) „chronická recidivující porucha charakterizovaná zhoršenou schopností přestat s konzumací alkoholu nebo ji kontrolovat navzdory nepříznivým sociálním, pracovním nebo zdravotním následkům“. Akutní a chronická konzumace alkoholu ovlivňuje nejen mozek, ale i ostatní orgány, což vede například ke kardiovaskulárním onemocněním, hepatitidě, pankreatitidě a zejména střevní dysbióze.

Nárazová konzumace alkoholu je charakterizována 3–5 nápoji v krátkém čase, zatímco za chronickou konzumaci je považován příjem po dobu několika týdnů. Nárazové pití je častější u dospívajících. Tento návyk zpočátku způsobuje lehčí příznaky, jako jsou závratě a ztráta tělesné rovnováhy; později však přechází v závažnější patologické symptomy. U pacientů s AUD se rozvíjejí vážné následky, jako je hypertenze, zažívací problémy, cévní mozkové příhody a onemocnění jater. V některých případech může AUD přispívat k rozvoji onkologických onemocnění, která mohou být až fatální.

Alkohol inhibuje excitační neurotransmisi a aktivuje neuroimunitní buňky, které spolu komunikují zvýšením hladin prozánětlivých mediátorů a změnou exprese různých povrchových receptorů. Tato dysregulace imunitních buněk se může zhoršit při nadměrné nebo chronické konzumaci alkoholu. Alkohol ovlivňuje mezolimbic-



Nadměrná konzumace alkoholu mění hladiny neurotransmiterů.

kou dráhu (centrum odměny) ve středním mozku, kde inhibuje aktivitu neuronů. Tato dráha, která zahrnuje ve středním mozku ventrální tegmentální oblast (VTA), amygdalu, hipokampus a nukleus accumbens, se podílí na zmíněném patologickém stavu. Neurony a gliové buňky se aktivně účastní procesu bažení, závislosti, odvykání, relapsu a odměňování při konzumaci alkoholu.

Konzumace alkoholu mění mikroglíální odpověď, což způsobuje neurozánět a dysregulaci neurotransmiterů.

Vliv alkoholu na mozek a gastrointestinální systém

Alkohol je neurotoxický, protože narušuje komunikaci mezi neurony a podpůrnými buňkami. Poškozené neurony uvolňují neurotoxiny, které mění chování a zhoršují vjemy, úsudek, pohyb, zrak, motorickou koordinaci a paměť na úrovni kortexu, stejně jako koordinaci v mozečku, modulaci biochemických cest. Tyto změny ovlivňují přenos vzruchů v neuronální síti a mění synaptickou aktivitu, což nakonec může vést i k bezvědomí. Alkohol ovlivňuje specifické oblasti mozku, jako je VTA, amygdala, prefrontální kortex, thalamus, hippocam-

pus a další. Podobně jako CNS mají i střeva neuronovou síť, nervové plexy a neurotransmitery.

Alkoholem indukovaná neurotoxicita u mikroglíí

Mikroglie tvoří obranný systém CNS a hrají neuroprotektivní roli. Působí pozitivně při udržování homeostázy mozku, ale také odstraňují poškození, tlumí neurozáněť, odstraňují inhibiční synapse a podporují neurogenезi. Při hyperaktivaci se však stávají destruktivními. Naproti tomu ztráta mikroglíí může vést k dysfunkci intaktních neuronů, což má za následek kognitivní deficit. Chronická konzumace alkoholu má destruktivní vliv na mikroglie, a proto snižuje ochranu mozkových struktur. Má paradoxně větší dopad na dospělé než na adolescenty, protože u dospívajících vzhledem k jejich vývoji existuje vysoká míra regenerace mikroglíí. Je navíc pozoruhodné, že dospívající potřebují v průměru větší množství alkoholu, aby došlo ke srovnatelné intoxikaci jako u dospělých.

Prozánětlivé mediátory při aktivaci mikroglíí

Nadměrná konzumace alkoholu narušuje funkci neuronů, což vede k akutnímu nebo chronickému neurozánětu, který postupně vyvolává ztrátu neuronů apoptózou, nekrózou a další formy buněčné smrti. Bylo prokázáno, že nadměrná konzumace alkoholu produkuje DAMP, jako jsou histony, nukleozomy, DNA, mitochondriální DNA, HMGB1 a další, a zvyšuje systémové hladiny cytokinů. Je však zajímavé, že alkoholem indukovaná neurotoxicita zabíjí pouze neurony, a nikoli mikroglie a astrocyty. V případech alkoholem indukovaného neurozánětu se však tyto buňky hyperaktivují a iniciují několik patologických procesů v CNS. Mikroglie přežijí neurozáněť, ale přejdou na zánětlivý fenotyp (typ M1). Mikroglíální odpověď na expozici alkoholu produkuje prozánětlivé mediátory.

Vliv alkoholu na neurotransmitery v CNS

Alkohol navozuje stav euforie v CNS prostřednictvím mezolimbického systému, který se nazývá centrum odměny. Tento okruh je součástí středního mozku (ventrální tegmentální oblast, VTA), kde reguluje autonomní, endokrinní funkce a

neurotransmitery, včetně dopaminu. Tyto změny probíhají prostřednictvím koordinace mezi neurony, které vycházejí z VTA do jinými struktur, jako je nukleus accumbens a prefrontální kortex, ke zvýšení motivace nebo závislosti související s odměnou.

Ve VTA alkohol stimuluje GABAergní neurotransmisi a moduluje expresi a aktivity acetylcholinových receptorů. Aktivace systému uvolňuje dopamin a opiáty z dopaminergního nervového zakončení, zatímco alkohol vyvolává inhibiční účinky na glutamát (excitační neurotransmitter). Během odměny se uvolňuje několik neurotransmitterů včetně endorfinů, endogenních opiátů, serotoninu, GABA, glutamátu a dopaminu. Dopamin je úzce spojen s odměnou i závislostí a jeho uvolňování z centra odměny (tj. striatum) vyvolává příjemný pocit. Na druhé straně je zodpovědný za navození mechanismů, které způsobují závislost.

Alkoholem vyvolaný zánět střev

V gastrointestinálním (GI) traktu se nacházejí neurony, které jsou doprovázeny gliovými buňkami, takzvanými enterickými gliemi. I na tyto buňky má alkohol destruktivní vliv. Narušení enterických glií přispívá ke vzniku zánětlivých změn. Ve střevě je usídlena také celá řada bakteriálních druhů a mikrobu, které vytváří střevní mikrobiotu. Zneužívání alkoholu včetně epizodického pití může způsobit změnu rovnováhy mikrobioty a vznik zánětlivých změn a poruch funkce střev. Může též zapříčinit vznik gastroezofageálního refluxu, vředové choroby, ale také Barrettova jícnu, případně nádorů jícnu. Patologické změny střevní mikrobioty negativně ovlivňují vstřebávání potravy, ale narušují i tvorbu žluči v játrech. Nárůst podílu patogenních mikrobu ve střevní mikrobiotě způsobuje propustnost těsných spojení střevní sliznice, což způsobuje průjem a systémový zánět. Zároveň během nerovnováhy dochází k poruchám trávení sacharidů a v mikrobiotě přemnožení ne bakteriálních druhů, jako jsou kvasinky (například *Saccharomyces* a *Candida* sp.). Tyto mikroorganismy se podílejí na fermentaci nestrávených cukrů a zvyšují produkci plynu, což dále podporuje onemocnění střev.

Alkoholem vyvolaná modulace osy mozek-střevo

Dlouhodobé zneužívání alkoholu neovlivňuje pouze mozek a střeva, ale i další orgá-

ny, jako jsou játra, slezina, pankreas, ledviny a další. Játra metabolizují alkohol pomocí enzymů alkoholdehydrogenázy, aldehyddehydrogenázy, katalázy a cytochromu P450 2E1. Tyto enzymy jsou nedílnou součástí snižování obsahu alkoholu v organismu a jsou také přítomny v mozku a střevech. Jejich dysfunkce vede k tvorbě toxických vedlejších produktů, reaktivních forem kyslíku (ROS), k hromadění tukové tkáně v játrech, v mozku a střevech. Například v mozku alkohol potencuje apoptózu neuronů.

Zvýšená aktivace mikroglíí v mozku je způsobena rychlým zvýšením hladin prozánětlivých cytokinů (například TNF α), ROS a transkripčních faktorů (například NF- κ B). U alkoholiků s poklesem kognitivních funkcí bývá nalézána i dysfunkce jater (například steatohepatitida) a střevní dysbióza.

Účinky alkoholu na přirozenou a adaptivní imunitní odpověď

Imunitní buňky, jako jsou lymfocyty, makrofágy a neutrofilové, jsou kritickými mediátory vrozené a adaptivní imunity a jsou lokalizovány v různých tkáních jako specializované buňky. Tyto buňky vykazují odlišné a jedinečné vlastnosti v imunitním obranném systému hostitele v reakci na alkohol. Během alkoholem vyvolaného neurozánětu se mikroglie aktivují a přispívají k modulaci řady cytokinů, včetně TNF α , které působí jako poslové ke spuštění kaskády signálních molekul. Následně tyto signály ovlivňují další typy imunitních buněk, které generují vrozené imunitní reakce.

Podobně se aktivují enterické gliové buňky nebo enterocyty, když zaznamenají změnu ve střevní mikroflóře. Jak již bylo zmíněno, alkohol zvyšuje počet patogenních bakterií, které mají tendenci uvolňovat endotoxiny (například lipopolysacharidy), které narušují integrální transmembránové proteiny, způsobují systémový zánět, endotoxémii a poškození tkáně. Bylo také ukázáno, že akumulace acetaldehydu ve střevě narušuje spojení epitelu. ■

Literatura

1. Khan MAS, Chang SL. Alcohol and the brain-gut axis: the involvement of microglia and enteric glia in the process of neuro-enteric inflammation. *Cells* 2023;12:2475.

PharmDr. Marek Lapka, Ph.D.