

Protizánětlivé působení kolostra na modelu akutní pankreatitidy

Akutní pankreatitida je závažné zánětlivé onemocnění, které způsobuje vážné poškození tkáně a poruchu funkce pankreatu. Kolostrum obsahuje řadu složek (například imunoglobulinů, imunitních buněk, cytokinů) ovlivňujících příznivě imunitu a působících protizánětlivě. V časopise *Nutrients* byla publikována studie,¹ jejíž autoři zkoumali na animálním modelu akutní pankreatitidy účinnost podávání přípravku vyrobeného z bovinního kolostra na zánětlivé markery tohoto onemocnění. V článku informujeme o výsledcích této studie.

Úvod

Zánět je jednou z nejčastějších patologických poruch postihující slinivku. Existují tři typy pankreatitidy, akutní (AP), chronická pankreatitida (CP) a hereditární pankreatitida. U AP vede neadekvátní a nevhodně zaměřená zánětlivá reakce k syndromu systémové zánětlivé reakce (SIRS) a koagulopatii, které mohou vyústit do orgánového selhání. AP je jedním z faktorů zvyšující riziko rozvoje CP a i po 10 letech sledování mají pacienti, kteří prodělali AP, dvojnásobné riziko rozvoje karcinomu pankreatu ve srovnání s běžnou populací. V této studii bylo použito tzv. ghí z hovězího kolostra (BC, bovine colostrum); ghí je přepuštěné máslo vyrobené podle tradičního indického postupu. Kolostrum je produkt mléčných žláz savců, produkovaný v poslední fázi gravidity a několik hodin po porodu. Má imunomodulační, protizánětlivý, antivirový, antibakteriální, antimykotický účinek (prokázáno u *Cryptococcus neoformans* a *Candida albicans*) a antiparazitický účinek. Někteří autoři uvádějí, že v kolostru obsažený kasein má schopnost chránit před vznikem diabetu tím, že snižuje autoimunitní procesy a pomáhá stimovat tvorbu nových pankreatických ostrůvků.

Mezi zdroje volných mastných kyselin (FFA) patří kyseliny s dlouhým a středním řetězcem z triglyceridů v potravě a kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA), které vznikají ve střevě působením mikrobioty fermentací vlákniny. FA působí jako ligandy pro receptory spojené s G-proteinem, tzv. FFA receptory (FFAR). FFAR1 a FFAR4 jsou aktivovány nasycenými a nenasycenými FA s dlouhým řetězcem, zatímco FFAR3 a FFAR2 jsou aktivovány SCFA (především butyrátem, acetátem a propionátem).

Protizánětlivý účinek kolostra byl v této

Kolostrum má imunomodulační, protizánětlivý, antivirový, antibakteriální, antimykotický a antiparazitární účinek.



doplňek stravy

studii testován na animálním (myším) modelu AP, který vznikl podáním L-argininu, který simuluje klinickou AP a používá se k posouzení dopadu potenciální léčby. Dále se studie pokusila charakterizovat mechanismus účinku BC u AP.

Materiál, metody

V experimentech byli použiti samci myši, kteří byli rozděleni do kontrolní a experimentální skupiny (n = 8–12). Obě skupiny dostaly 2x L-arginin monohydrochlorid intraperitoneálně (IP) k vyvolání AP (kontrolám byl podán fyziologický roztok). BC (v 10%, 50%,

100% koncentraci) bylo po zahřátí v tekutém stavu aplikováno intragastricky, a antagonisté FFAR1 (DC 260126) a FFAR4 (AH 7614) byli aplikováni IP v dávce 5 mg/kg tělesné hmotnosti 15 minut před podáním BC. Ke sledování zánětu byl in vitro použit test aktivity myeloperoxidázy (MPO). Dále byla v séru stanovena aktivita amylázy, lipázy a testy se zaměřením na glukózu, kreatinin, ureu, celkový protein, alanintransaminázu, aspartáttransaminázu, kreatininkinázu a vápník. Ke stanovení proteinů byla použita Western Blot analýza a vzorky tkání byly posouzeny histopatologicky pomocí světelného mikroskopu a stanoven alfa-aktin v buňkách pankreatu.

Výsledky

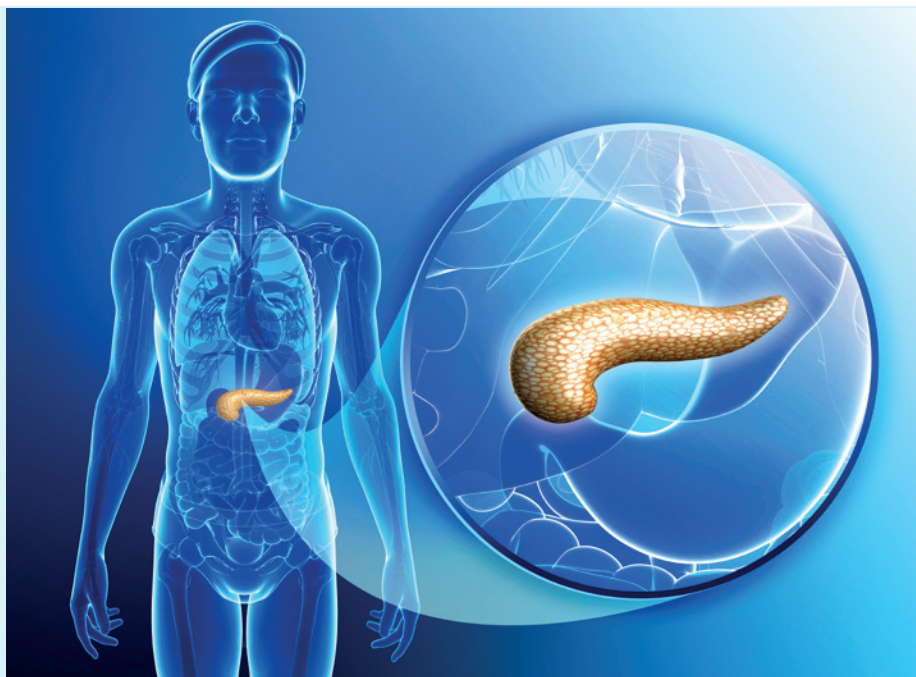
Podání BC u L-argininem indukované AP. Aktivita MPO ve slinivce byla použita jako biochemický marker zánětlivé infiltrace pankreatu neutrofilů a aktivita MPO v plicích byla použita jako marker systémového zánětu způsobeného prozánětlivými cytokiny. Myši s L-argininem měly významně zvýšenou aktivitu MPO ve slinivce a plicích po 72 hodinách. Podání 100% i 50% BC snížilo aktivitu MPO ve slinivce i v plicích.

Kolostrum snížilo aktivitu lipázy

Zvýšená sérová hladina amylázy a lipázy jsou důležitými markery poškození acinárních buněk slinivky. L-arginin zvýšil aktivitu amylázy a lipázy v krevním séru, a BC snížilo v závislosti na dávce aktivitu lipázy ve srovnání s kontrolou.

Protizánětlivá aktivita kolostra závisí na FFAR1 a FFAR4

Antagonista FFAR1 snížil protizánětlivý účinek BC (podle změn aktivity MPO), což bylo pozorováno i po podání antagonistou



FFAR4. Aktivita MPO v plicích ukázala, že protizánětlivý účinek BC byl snížen antagonistou FFAR1 i antagonistou FFAR4, který byl nevýznamný.

Kolostrum snížilo morfologické postižení slinivky

Po podání L-argininu byla pozorována disociace acinárních buněk, narušení histologie pankreatu, vakuolizace buněk a edém, atrofie buněk a významná infiltrace neutrofilů. Ve skupině AP léčené 100% BC nebyly zjištěny žádné infiltráty zánětlivých buněk v periacinární oblasti. Na druhou stranu podání antagonisty FFAR1 před podáním BC zvýraznilo disociaci a atrofii acinárních buněk a antagonistu FFAR4 před aplikací 100% BC způsobil výraznou disociaci acinárních buněk a remodelaci exokrinních buněk pankreatu spolu s výraznou atrofií. Ve skupině AP byla minimální depozice kolagenu v zaníceném a edematózním stromatu, přičemž přidání 100% BC vedlo ke sníženému ukládání kolagenových vláken mezi acinárními buňkami podobně jako u kontroly. Ve AP skupině s antagonistou FFAR1 a 100% BC došlo k mírnému ukládání kolagenu v periacinární oblasti. Po podání antagonisty FFAR4 s následným podáním 100% BC byla pozorována výrazná depozice kolagenu.

Diskuse

Akutní pankreatitida je způsobena mnoha faktory včetně konzumace alkoholu (nejčastěji), bakteriální a virové infekce, zablokování vývodu slinivky, poranění břicha

nebo operace, a vyšších hladin vápníku a triglyceridů. Tyto faktory vedou k tomu, že trávicí enzymy svým agresivním působením na pankreas vedou k jeho edému, krvácení a poškození cév. Pokud akutní pankreatitida není léčena, dochází v pankreatu k tvorbě cyst, abscesů a úniku tekutiny, což může vést k životu ohrožující peritonitidě nebo jiným komplikacím. V této studii bylo zkoumáno protizánětlivé působení složek kolostru v léčbě AP s pokusem o charakterizaci role receptorů mastných kyselin (FFAR). Výsledky ukázaly, že kolostrum vykazuje na animálním modelu AP silný protizánětlivý účinek, o čemž svědčí snížená aktivita MPO ve slinivce a plicích, biomarkery a histologické nálezy na pankreatu. Morfologická analýza infiltrátů zánětlivých buněk v periacinární oblasti a působila proti rozvoji atrofie.

Snížená aktivita lipázy ve slinivce postižené pankreatitidou a léčené BC ukázala zapojení FFAR, což bylo potvrzeno pomocí antagonistů receptorů mastných kyselin FFAR1 a FFAR4. Oba receptory jsou předmětem výzkumu pro svou roli v diabetu, malignitách, a především v zánětlivých procesech. Kyselina 17,18-epoxyeikosatetraenová působí jako ligand FFAR1, který vykazuje antialergické a protizánětlivé účinky. Receptor FFAR4 se nachází v tukové tkáni a makrofázích. V přítomnosti ligandů DHA a EPA mají agonisté FFAR4 v monocitech a makrofázích protizánětlivý vliv. Data in vivo prokázala, že omega-3 mastné kyseliny snižují zánět vyvolaný vysokokalorickou dietou, a zvyšují systémovou citlivost na inzu-

Studie ukázala, že kolostrum může být považováno za funkční aditivum i v léčbě akutní pankreatitidy.

lin. Kyselina eikosapentaenová (EPA) in vitro snižuje expresi zánětlivých genů, tento mechanismus lze potlačit inhibicí FFAR4. EPA snižuje zánět v tukové tkáni, svou roli tu hrají FFAR4. Syntetické ligandy FFAR4 mají terapeutický potenciál a jsou v současné době předmětem klinických studií.²

Referovaná studie prokázala, že kolostrum je v animálním modelu prospěšné v léčbě akutní pankreatitidy. Tento účinek může souviset s receptory mastných kyselin. Šlo o první studii, která se zabývala touto problematikou. Výsledky studie podporují využití kolostru a jeho derivátů jako důležitých zdrojů mastných kyselin, laktoferinu, kaseinu a imunoglobulinů nezbytných pro podporu vývoje a regenerace buněk a tkání. Autoři studie uvádějí, že jelikož kolostrum vykazuje protizánětlivé účinky v animálním modelu akutní pankreatitidy, může být považováno za funkční aditivum i v léčbě tohoto onemocnění. Kolostrum a jeho složky jsou v posledních letech předmětem intenzivního výzkumu, který ukazuje jeho četné prospěšné vlastnosti využitelné v léčbě a prevenci řady dalších patologických stavů.³⁻⁵ ■

Literatura

1. Tarasiuk A, Talar M, Bulak K, et al. Ghee butter from bovine colostrum reduces inflammation in the mouse model of acute pancreatitis with potential involvement of free fatty acid receptors. *Nutrients* 2021;13:3271.
2. Houthuijzen JM. For better or worse: FFAR1 and FFAR4 signaling in cancer and diabetes. *Mol Pharmacol* 2016;90:738–743.
3. Geiger AJ. Colostrum: back to basics with immunoglobulins. *J Anim Sci* 2020;98:S126–S132.
4. Playford RJ, Weiser MJ. Bovine colostrum: its constituents and uses. *Nutrients* 2021;13:265.
5. Sienkiewicz M, Jaskiewicz A, Tarasiuk A, et al. Lactoferrin: An overview of its main functions, immunomodulatory and antimicrobial role, and clinical significance. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;2021:1–18.

PharmDr. Marek Lapka,
MUDr. Pavel Kostiuk, CSC.