

Az intestinális alkalikus foszfatáz szerepe gyermekkori gyulladásos bélbetegségben és coeliakiában

Molnár Kriszta dr.¹ ■ Vannay Ádám dr.² ■ Sziksz Erna dr.²
 Bánki Nóra Fanni dr.³ ■ Cseh Áron dr.¹ ■ Gyórfy Hajnalka dr.⁴
 Dezsőfi Antal dr.¹ ■ Arató András dr.¹ ■ Veres Gábor dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem,
 Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport, Budapest

³Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem, „Lendület” Diabetes Kutatócsoport, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Patológiai Intézet, Budapest

Az intestinális alkalikus foszfatáz enzim alapvető fontosságú a bélnyálkahártya épségének fenntartásában, mivel detoxifikálni képes a lipopoliszacharidot, amely a Toll-like receptor-4 ligandja. A helytelen immunválasz, valamint a mucosalis barrier sérülése hozzájárulhat a gyulladásos bélbetegség és a coeliakia kialakulásához. Gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek gyulladt vastagbél- és újonnan diagnosztizált coeliakiás gyermekek duodenumnyálkahártyájában a csökkent intestinális alkalikus foszfatáz és a Toll-like receptor-4 fehérjeexpresszió emelkedése következményesen fokozott lipopoliszacharid-aktivitással járhat, amely a szövetkárosító folyamatokat erősítheti. Az intestinális alkalikus foszfatáz aktivitásának elősegítése colitises állapotmodellben és terápiarezisztens colitis ulcerosus felnőtt betegekben csökkentette a bélgyulladás tüneteit. Ennek megfelelően a két vizsgált kórképben az enzim célzott intestinális bejuttatása kiegészítő terápiás konzekvenciával is járhat a jövőben. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 1389–1395.

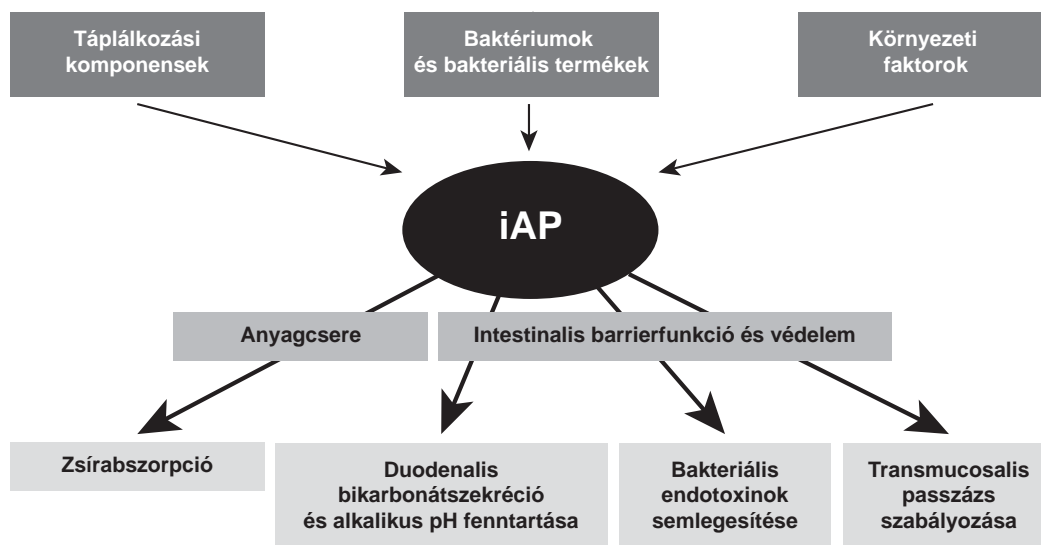
Kulcsszavak: gyulladásos bélbetegség, coeliakia, gyermekkori, intestinális alkalikus foszfatáz, Toll-like receptor

The role of intestinal alkaline phosphatase in pediatric inflammatory bowel and celiac diseases

Intestinal alkaline phosphatase enzyme plays a pivotal role in the maintenance of intestinal mucosal barrier integrity with the detoxification capacity of lipopolysaccharide, the ligand of Toll-like receptor 4. The inappropriate immune responses and the damage of the mucosal barrier may contribute to the initiation of inflammatory bowel and celiac diseases. In the inflamed colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease and in the duodenal mucosa of newly diagnosed children with celiac disease, the decreased intestinal alkaline phosphatase and increased Toll-like receptor 4 protein expression may generate enhanced lipopolysaccharide activity, which may strengthen tissue damaging processes. The enhancement of intestinal alkaline phosphatase activity in an animal model of colitis and in therapy resistant, adult patients with ulcerative colitis reduced the symptoms of intestinal inflammation. In accordance with these results, the targeted intestinal administration of the enzyme in the two examined disorders may be a supplemental therapeutic option in the future. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 1389–1395.

Keywords: inflammatory bowel disease, celiac disease, pediatric, intestinal alkaline phosphatase, Toll-like receptor

(Beérkezett: 2012. június 30.; elfogadva: 2012. július 19.)



1. ábra | Az intestinalis alkalikus foszfatáz funkciói fiziológiai körülmények között (Módosított ábra [30] alapján)
iAP = intestinalis alkalikus foszfatáz

Rövidítések

ALP = alkalikus foszfatáz; COD = (celiac disease) coeliakia; DSS = dextranszódium szulfát; EC = enterocytá; GALT = (gut-associated lymphoid tissue) bél-asszociált limfoid szövet; GMD = gluténmentes étrend; HUPIR = Magyar gyermek IBD-regiszter; iAP = intestinalis alkalikus foszfatáz; IBD = (inflammatory bowel disease) gyulladós bélbetegség; KO = knock-out; LBP = (LPS-binding protein) LPS-kötő fehérje; LPS = lipopoliszacharid; MC = (morbus Crohn) Crohn-betegség; PAMP = (pathogen-associated molecular pattern) patogén-asszociált molekuláris mintázat; PRR = (pattern recognition receptor) mintázatfelismerő receptor; TJ = tight junction; TLR = Toll-like receptor; TNF- α = tumornekrózis-faktor-alfa; UC = (ulcerative colitis) colitis ulcerosa; WT = (wild-type) vad típus

Az alkalikus foszfatáz (ALP) a rutin laboratóriumi vizsgálatok egyik leggyakrabban vizsgált enzime. Az ALP egy glikoprotein, amely a sejtmembrán külső részéhez glikozil-foszfatidil-inozitol karral kapcsolódik [1].

Az ALP-molekula számos szövetben előfordul, úgymint a bélben, májban, csontban, vesében, placéntában, valamint herében (placentaszerű ALP). Az ALP izoformái szerkezetben, kinetikus tulajdonságokban, molekulaméretben és izoelektromos pontban különböznek [2]. A rutinvizsgálatok során diagnosztizált hyperphosphatasemiának számos oka lehet, amelyek döntően máj- vagy csonteredetűek. Májeredetű betegségekben az epepangás, cholecystitis, cholangitis, cirrhosis, hepatitis, zsírmáj, májtumor, májmetasztázis okozhat emelkedett ALP-szintet. D-vitamin-hiányban, Paget-kórban, osteosarcomában, csontmetasztázisban, csonttöréskor, myeloma multiplexben, osteomalaciában tapasztalható a csonteredetű emelkedett ALP-szint. Az ALP csökkent szintje jelentkezhet súlyos enteritis után, anaemia perniciosában, aplasztikus anaemiában, króni-

kus myeloid leukaemiában és Wilson-kórban, valamint malnutritióban, magnéziumhiányban, mellékpajzsmirigy alulműködések és acondroplasiában [3, 4]. A humán intestinalis ALP (iAP) izoenzim az ALPI gén a 2q34-q37 locuson kódolja. Az újonnan keletkező enzimfehérje az endoplazmás reticulumban glikolizálódik, majd a Golgi-készüléken keresztül a sejtmembránba kerül [5].

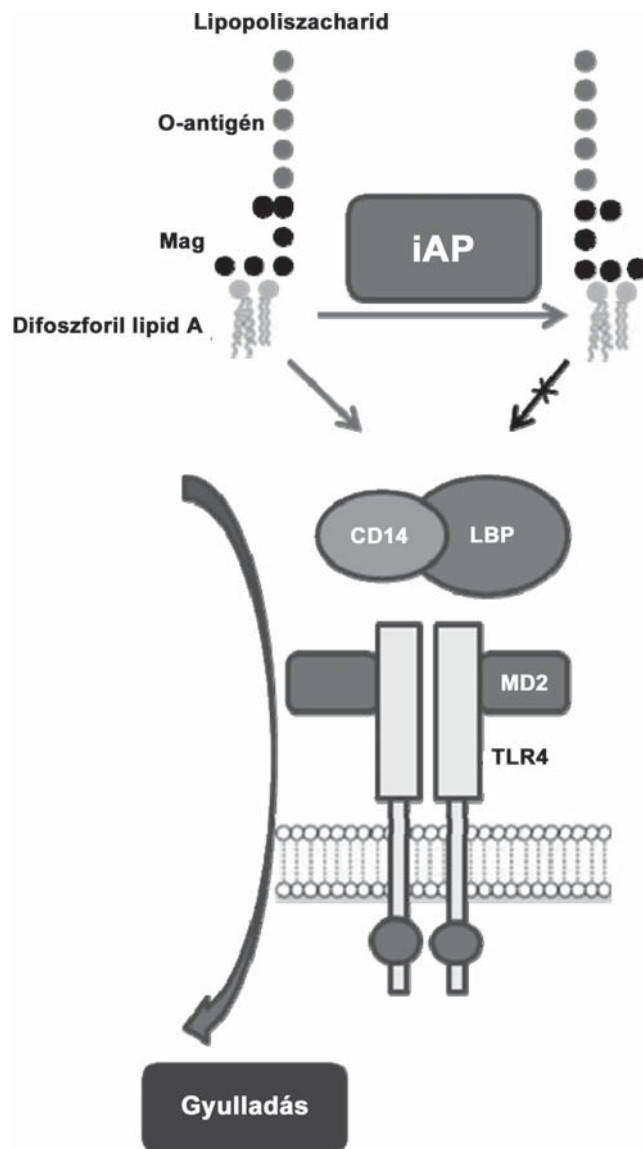
Az iAP enzim az enterocyták microvillusfelszínéhez horgonyzódik ki. Az iAP az enterocytadifferenciálódás kitűnő markere is lehet [6]. A duodenum kefeszegélye alkalikus pH-t biztosít aktív HCO_3^- -szekréció révén, amely biztosítja a bélnyálkahártya stabil működését. Az iAP alkalikus pH-n működik a legjobban, és aktivitása a duodenum kezdeti szakaszán a legmagasabb. Az iAP szabályozza a zsírfelszívódást és az organikus foszfátok hidrolizálását, valamint a bél mucosalis integritásának fenntartását [7] (1. ábra).

A bélnyálkahártya nem csupán egy fizikai gátat képez a patogénnel szemben, hanem egy érzékeny szerkezet, amely a környezeti változásokra fokozottan reagál. A gastrointestinalis rendszer mintegy 300 m²-nyi felületen érintkezik a külső környezettel. Az intestinalis homeosztázis fenntartása egy nagyon összetett folyamat, amelyben a bél-asszociált mucosalis immunrendszer (GALT) speciális regulátoros és gyulladáellenes hatással rendelkezik [8, 9]. A GALT-nak egyszerre kell tolerálnia a commensalis mikroorganizmusokat, a nem veszélyes táplálék-antigéneket, ugyanakkor a helyi védekezőmechanizmusoknak védelmet kell nyújtania a patogén baktériumtörzsekkel szemben [10]. Az intestinalis mikroflóra összetételének és az immunrendszer két karjának: a veleszületett és az adaptív immunrendszernek, valamint az intestinalis barriernek is kiemelt jelentősége van a mucosalis egyensúly megőrzésében. A sejtrege-

nerációs képesség mellett a bélhámsejteknek fenn kell tartani az összefüggő adherens nyálkahártyát, a gyors mucosalis véráramlást és a „javító” mechanizmusokat stimuláló regulációs peptideket [11, 12]. Az egyrétegű epithelium sérülése nyálkahártya-erózióhoz, majd fekélyesedéshez vezethet, amely a patogének, valamint kémiai anyagok bélnyálkahártyán való fokozott átjutását eredményezi [13]. A bélepipithelium a lumenális flórával, a veleszületett és adaptív immunsejthálózzal folyamatosan kommunikál. Az enterocyták képesek toxinokat szekvesztrálni, baktériumokat fagocitálni és semlegesíteni, valamint a patogénasszociált molekuláris mintázatot (PAMP) detektálni, hozzájárulva ezzel a veleszületett és adaptív immunválaszok elindításához [14]. A veleszületett immunrendszer aktiválása részben a mintázatfelismerő receptorok (PRR) tulajdonságaitól is függ. A PRR-ek családjába tartoznak többek között a Toll-like receptorok (TLR) és a nukleotidkötő oligomerizáló domén (NOD) 1 és 2, amelyek felelősek az intestinalis epithelbarrier regenerációjáért is [15]. A TLR-család 13 taggal rendelkezik, amelyeket az intestinalis epithelsejtek, miofibroblastok, enteroendokrin sejtek, valamint a bél lamina propria T- és dendritikus sejtjei expresszálnak. A TLR-ek extracelluláris doménje egy leucingazdag régióból, az intracelluláris komponens egy TIR (Toll/interleukin-1 receptor) doménből áll, amely az interleukin-1 receptor szuperfamilával homológiát mutat [16, 17].

Egérmodellben a TLR4 szerepet játszik az intestinalis epithelsejtek regenerációjában és proliferációjában [18]. A TLR4 ligandja a lipopoliszacharid (LPS), amely a Gram-negatív baktériumok külső membránjának alkotórésze és nagyban felelős a széptikus sokk mediálásáért. Az LPS három fő részből áll: lipid A komponens, oligoszacharidmag és O-lánc [19]. A TLR4 expressziója térbelileg szabályozott, fiziológias körülmények között nincs jelen a bélepipithel apicalis felszínén, így nem jön létre a béllumenben magas koncentrációban megjelenő LPS-sel való kapcsolat és a következményes aktiváció. Az LPS-TLR4 kölcsönhatás létrejöttéhez szükség van még CD14-, MD2- és LPS-kötő (LBP) fehérjére is. Az LBP-fehérje közvetlenül köti az LPS-t és elősegíti a CD14-LPS interakciót. A CD14 fehérje elősegíti az LPS TLR4/MD2 receptorhoz való szállítását és szabályozza az LPS felismerését. Az MD2 fehérje nem kovalensen kötődik a TLR4-hez, de TLR4 hiányában is közvetlen komplexet tud alkotni az LPS-sel. A TLR4 stimulációja széptikus folyamatokat is beindíthat, ezért szükséges olyan védőmechanizmusok beépülése, amely megóvjaa a szervezetet a gyulladás által kiváltott károsodástól [16, 20]. Az iAP kiemelt jelentőségű az intestinalis barrierintegritás fenntartásában, mert detoxifikálni képes az LPS-t, így a TLR-függő gyulladási válaszok nem aktiválódnak [21] (2. ábra).

A bélfóra összetételének megváltozása és a bélnyálkahártya anatómiai lokalizációja is meghatározza a mucosalis gyulladás és szöveti destrukció kialakulását [22].



2. ábra

Az intestinalis alkalikus foszfatáz lipopoliszacharidot detoxifikáló folyamata.

A lipopoliszacharid (LPS) egy poliszacharidmagból és hozzákapcsolódó lipid A részből, valamint O-antigén-csoportból áll. Az LPS toxikus hatásáért a lipid A rész felelős, amely komplexet képezve az LPS-kötő fehérjével (LBP) és CD14 koreceptor molekulákkal, hozzákötődve a Toll-like receptor 4-hez (TLR4) inflammatorikus folyamatok képes beindítani. A TLR4 kontrollálatlan aktivációja súlyos gyulladáshoz vezethet. Az intestinalis alkalikus foszfatáz (iAP) az LPS lipid A részét defoszforilálja és egy inaktív monofoszforilált lipid A részt hoz létre. A monofoszforilált A forma nem képes a LBP-, CD14- és MD2-koreceptorokhoz kötődni, ezáltal a TLR4-dependens gyulladási válaszok nem aktiválódnak (Módosított ábra [51] alapján)

iAP = intestinalis alkalikus foszfatáz; LBP = lipopoliszacharidkötő fehérje; LPS = lipopoliszacharid; TLR4 = Toll-like receptor 4

Fiziológias körülmények között a veleszületett immunrendszer elemei felismerik a jelen lévő baktériumokat, elősegítve a mucosalis barrier képzését, valamint az antibakteriális védelmi válasz kialakulását [23]. A helytelen immunválasz, valamint a mucosalis barrier sérülése

hozzájárulhat genetikailag fogékony egyénekben a gyulladásos bélbetegség (IBD) és a coeliakia (COD) kialakulásához. Az IBD és COD genetikai háttere, patomechanizmusa, lokalizációja teljesen eltérő, de mindkettő kialakulásában alapvető fontosságú a mucosalis homeosztázis felborulása és a következményes nyálkahártya-sérülés [14, 24].

A gyulladásos bélbetegség (IBD) három fő csoportra osztható: colitis ulcerosa (UC), Crohn-betegség (MC) és indeterminált colitis. Az IBD pontos etiológiája továbbra is ismeretlen, de feltételezhető, hogy genetikailag fogékony egyénekben a mucosához kötött immunrendszer fokozott aktivitása a lumenális antigénnel szemben alapvető szerepet játszik a gyulladás kialakulásában és fenntartásában [25]. A magyarországi gyermek IBD-regiszter (HUPIR) 2008-as adatai alapján a 18 éves kor alatti populációban az IBD gyermekkori incidenciája 6,55/105, MC-ben 3,8/105, UC-ben 2,2/105 és indeterminált colitisben 0,45/105. A nemzetközi adatokhoz hasonlóan, Magyarországon a gyermekkori MC incidenciája meghaladja az UC előfordulási gyakoriságát. A betegcsoportokon belül a nemek szerinti eloszlás magyar és nemzetközi viszonylatban is hasonló, 2008-as adatok alapján fiúdominanciát regisztráltak MC-ben, míg UC-ben közel azonos a nemek aránya [26].

Az IBD aktív formájában a commensalis flórával szembeni tolerancia csökken a megnövekedett bélpermeabilitás következtében, ezáltal a commensalis és patogén baktériumok bejuthatnak a lamina propria, gyulladásos szövetkárosító hatásokat indítva [23]. Az IBD patomechanizmusában a bélnyálkahártyában lejátszódó túlzott immunválaszok, beleértve a veleszületett immunrendszer elemeit is, kiemelt fontosságúak [27]. Előzetesen munkacsoportunk kimutatta, hogy a TLR4 expressziója fokozódik újonnan diagnosztizált MC-s és UC-s gyermekek gyulladt colonnyálkahártyájában a kontrollhoz képest. Ezáltal feltételezzük, hogy a TLR4 fokozott expressziója hozzájárulhat az IBD progressziójához [28]. Továbbá vizsgáltuk az iAP-fehérjeexpressziót és az iAP-TLR4 lokalizációt újonnan diagnosztizált MC-s gyermekek gyulladt és nem gyulladt, valamint újonnan diagnosztizált UC-s gyermekek gyulladt colonnyálkahártyájában, egészséges kontrollgyermek kolonbiopsziás mintáival összehasonlítva. Az iAP-fehérjeexpresszió szignifikáns csökkenést mutatott a gyulladt területen mindkét vizsgált betegcsoportban a kontrollhoz képest, míg a nem gyulladt nyálkahártya és a kontrollcsoport iAP-fehérjeexpressziója között nem volt kimutatható eltérés. A csökkent iAP-fehérjeszint összefüggésben lehet a csökkent LPS-detoxifikálással és a következményesen nagyobb TLR4-aktivitással [29]. Valamint a TLR4 és iAP komplexképzése megerősítheti a mucosalis integritásban betöltött kölcsönös szerepüket is.

Az iAP bélgyulladásban betöltött szerepét először zebrahalban vizsgálták. A zebrahal intestinalis kolonizációjakor megnőtt az iAP aktivitása, valamint az iAP vé-

dőszerével bírt az LPS toxicitásával szemben. Bélglyulladást indukálva az iAP antiinflammatorikus válaszokat indított el, megelőzve ezzel a TNF- α jelátviteli utak aktiválódását. Az iAP a TLR4/MyD88 és TNF- α /TNF-receptor-1 jelátviteli utak gátlása révén hozzájárul az LPS-detoxifikálásához, ezáltal a veleszületett immunválaszok csökkenéséhez bélglyulladásban [20, 30].

Eddig összesen egyetlen humán tanulmány vizsgálta az iAP szerepét IBD-s betegekben. Ebben a vizsgálatban a colonban csökkent LPS-defoszforiláló aktivitást találtak, amely az iAP-aktivitás csökkenésével is magyarázható, de az iAP-fehérje mennyiségét nem vizsgálták [31]. A csökkent iAP-enzimszint és a megnövekedett TLR4-expresszió hozzájárulhat az iAP/TLR4 egyensúly eltolódásához, ezáltal a bélhámsejt integritásának csökkenéséhez és a bélglyulladás fenntartásához [32]. Az iAP csökkent szintje és a magasabb TLR4-expresszió által a mucosa kevésbé lesz ellenálló a bakteriális LPS-sel szemben [33].

Az iAP bélglyulladásra gyakorolt jótékony hatását számos állatmodellben kimutatták. Az iAP knock-out (KO) és vad típusú (WT) egerekben vizsgálták az LPS hatásait. A bakteriális transzlokáció, valamint a TNF- α -szekréció a WT-állatokhoz képest megnövekedett az iAP-KO-egerekben [28]. A legismertebb bélglyulladásos állatmodellben a dextrán szódium szulfát (DSS) indukálja a colitist. Ez a kémiai colitis makroszkóposan és mikroszkóposan megfeleltethető a humán vastagbélglyulladásnak [34]. Az iAP-KO-egerekben a bélglyulladás szövettanilag súlyosabb volt, és iAP-tabletta adása csökkentette a colitis tüneteit mindkét vizsgált csoportban [35]. DSS indukálta colitises patkányok székletében az iAP-tabletta hatására az iAP enzimaktivitása megnőtt, a bélglyulladás tünetei a placebo-csoporthoz képest makroszkóposan és szövettanilag is csökkentek [31].

Vizsgálatainknak terápiás konzekvenciája is lehet, mivel az IBD kezelése hosszú távon nem megoldott. Az IBD jelenlegi kezelése alapvetően konvencionális terápiából áll, de súlyos terápiarezisztens esetekben biológiai kezelésre van szükség [36]. A mikroflóra egyensúlyának helyreállítására tett terápiás kísérletek erősen hozzájárulhatnak IBD-ben a nyálkahártya gyorsabb gyógyulásához [37]. Az iAP-tabletta bélglyulladásra gyakorolt jótékony hatását az állatkísérlet mellett egy humán tanulmányban is vizsgálták, amelybe 21 immun-suppresszív és szteroidkezelésre rezisztens, aktív UC-s beteget (férfi/nő = 8/13, 23–54 év) vontak be. A colitis ulcerosa aktivitási index, a C-reaktív protein és a széklet kalprotektinszintjei a kezelés utáni 21. napra szignifikánsan csökkentek. A fentiek alapján az iAP adása javasolható UC adjuváns terápiájaként, de megjegyzendő, hogy ebben a vizsgálatban a placebo-kontroll csoport hiányzott [38].

A coeliakia (COD) genetikailag fogékony egyénekben búza-, árpa-, rozstartalmú ételekben jelen lévő gluténfehérje miatt kialakuló immunmediált szisztémás

kórkép, amelyben a krónikus enteropathia megjelenése a leggyakoribb. COD-ben mind a veleszületett, mind a szerzett immunitásnak szerepe van [39]. A COD prevalenciája a legtöbb országban 1% körül mozog, és a HLA DQ2 gének iránti fogékonyság 20%-os, a HLA DQ8 iránt pedig 80%-os a kaukázusi népcsoportban [40], vagyis a specificitás igen alacsony. Kutatócsoportunk kimutatta, hogy újonnan kórismézett COD-s gyermekek duodenum-nyálkahártyájában a TLR4 fehérjeszintje megemelkedett, amely gluténmentes étrend (GMD) hatására még magasabbnak bizonyult [41]. Előzetesen Prasad és mtsai azt tapasztalták, hogy újonnan diagnosztizált COD-s gyermekek bélnyálkahártyájában a kefeszegély-eredetű iAP enzim aktivitása lecsökkent a középsúlyos és súlyos mucosalis laesióban, de GMD-n tartott gyermekekben az iAP-enzimaktivitás fiziológiás szintre emelkedett [42]. COD-s felnőttek széklet-iAP-aktivitása 20%-kal csökkent a kontrollcsoport értékéhez képest [43].

Az iAP fehérjeexpresszióján kívül megvizsgáltuk az iAP és TLR4 együttes lokalizációját újonnan diagnosztizált COD-s gyermekek, GMD-n tartott COD-s gyermekek, valamint egészséges kontrollgyermekek nyálkahártyájában is. Az iAP-fehérjeszint szignifikáns csökkenést mutatott nem kezelt COD-s gyermekek duodenum-nyálkahártyájában, egészséges kontrollokkal összehasonlítva. GMD-n tartott COD-s gyermekek bélmucozájának iAP-fehérjeexpressziója a kontrollhoz képest még csökkentnek bizonyult, de emelkedett a kezeletlen COD-sek fehérjeszintjéhez képest [44]. Előző vizsgálatainkban már kimutattuk, hogy a tight junction fehérjék, mint a claudin-2 és -3, hozzájárulhatnak a duodenalis mucosa barrierfunkciójának megváltozásához és a következményesen megnövekedett bélpermeabilitáshoz, valamint malabszorpcióhoz [45]. A csökkent iAP-fehérjeszint esetlegesen szerepet játszhat a COD-ben bekövetkező intestinalis barrierintegritás romlásában. Az iAP-szint csökkenése egy gyulladáshoz kötődő, nem specifikus elem lehet a COD patomechanizmusában. Az iAP barrierintegritásban betöltött szerepe vélhetően a TLR4-receptoron keresztül valósul meg. A duodenum apicalis felszínén erős TLR4-iAP kolokalizációt találtunk. Ebből arra következtetünk, hogy a COD-ben már előzetesen kimutatott megemelkedett TLR4-expresszió [46], valamint a lecsökkent iAP-fehérjeexpresszió révén TLR4/iAP arányeltolódás jön létre, amely a megjelenő LPS-re fokozott gyulladáshoz válasszal reagál. Ezek az adatok felvetik a veleszületett immunitás, különösen a TLR4 és a mucosalis barrierintegritás iAP-on keresztüli szerepét a COD patomechanizmusában. Az egyik lehetséges magyarázat, hogy az iAP termelése függ az enterocyták számától [47]. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy nem kizárólag az iAP enzimaktivitása, hanem az iAP-fehérjeszint is összefüggésben lehet a COD bélnyálkahártyát érintő súlyosságával. Hat hónapon át GMD-n tartott COD-s betegek duodenumbiopsziás mintáiban iAP-enzimaktivitást vizsgáltak glutén III frakció

intraduodenalis adása előtt és után, kontrollokhoz viszonyítva. A COD-s csoportban az iAP enzimaktivitása a normáltartományban mozgott a fél év gluténmentes étrend után, de szignifikáns aktivitáscsökkenést tapasztaltak a glutén III frakció adása után három–négy órával [48]. Ezek az adatok is összefüggésben lehetnek eredményeinkkel, miszerint a gluténmentes étrend hatására az iAP-enzimaktivitás és proteinszintek normalizálódnak. A csökkent iAP-fehérjemennyiség alapvető fontosságú és akár markere is lehet a COD súlyosságának, valamint a GMD hatékonyságának.

A GMD kiváltására szolgáló alternatív, adjuváns terápiás lehetőséggel kapcsolatban számos tanulmány jelent meg COD-ben. A GMD bevezetése a normális étrendnél jóval költségesebb, ezért egy alacsony kockázatú, gazdaságosabb és hatékony gyógymód elérése a cél [49]. Az iAP monoterápiás alkalmazása feltehetően korlátozott lenne GMD kiváltására, de más, újabb COD-ben alkalmazható terápiával kombinálva esetleg hozzájárulhat a mielőbbi mucosalis regenerációhoz, mivel a duodenumban van az iAP legnagyobb koncentrációja [50].

Következtetés

Összefoglalva elmondható, hogy az iAP-fehérjeexpresszió csökken IBD-s és COD-s gyermekek bélnyálkahártyájában. A csökkent iAP-szint alacsonyabb LPS-detoxifikáló hatással bírhat, amely felelőssé tehető a megemelkedett bélpermeabilitás és a következményes bakteriális passzázs kialakulásáért. Adataink, valamint az irodalmi áttekintés alapján úgy gondoljuk, hogy prospektív, kontrollált vizsgálatok után az IBD-s betegek számára az exogén iAP adása kiegészítő terápia lehet.

Köszönetnyilvánítás

Az iAP-pal kapcsolatos hazai kutatásokat a Bolyai-ösztöndíj segítette (dr. Vannay Ádám és dr. Veres Gábor).

Irodalom

- [1] Dziedzicjko, V., Safranow, K., Slowik-Zylka, D., et al.: Comparison of rat and human alkaline phosphatase isoenzymes and isoforms using HPLC and electrophoresis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005, 1752, 26–33.
- [2] Veerappan, S. G., O'Morain, C. A., Daly, J. S., et al.: Review article: the effects of antitumour necrosis factor- α on bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, 33, 1261–1272.
- [3] Chong, W. H., Molinolo, A. A., Chen, C. C., et al.: Tumor-induced osteomalacia. *Endocr. Relat. Cancer*, 2011, 18, R53–R77.
- [4] Delmas, P. D.: Biochemical markers of bone turnover. *J. Bone Miner. Res.*, 1993, 8 (Suppl. 2), S549–S555.
- [5] Fishman, W. H.: Alkaline phosphatase isozymes: recent progress. *Clin. Biochem.*, 1990, 23, 99–104.
- [6] Olsen, L., Bressendorff, S., Troelsen, J. T., et al.: Differentiation-dependent activation of the human intestinal alkaline phosphatase promoter by HNF-4 in intestinal cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2005, 289, G220–G226.

- [7] Akiba, Y., Mizumori, M., Guth, P. H., et al.: Duodenal brush border intestinal alkaline phosphatase activity affects bicarbonate secretion in rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2007, 293, G1223–G1233.
- [8] MacDonald, T. T., Monteleone, I., Fantini, M. C., et al.: Regulation of homeostasis and inflammation in the intestine. *Gastroenterology*, 2011, 140, 1768–1775.
- [9] Renz, H., Brandtzaeg, P., Hornef, M.: The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, 12, 9–23.
- [10] Tlaskalová-Hogenová, H., Štěpánková, R., Hudcovic, T., et al.: Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol. Lett.*, 2004, 93, 97–108.
- [11] Gilbert, S., Zhang, R., Denson, L., et al.: Enterocyte STAT5 promotes mucosal wound healing via suppression of myosin light chain kinase-mediated loss of barrier function and inflammation. *EMBO Mol. Med.*, 2012, 4, 109–124.
- [12] Koslowski, M. J., Beisner, J., Stange, E. F., et al.: Innate antimicrobial host defense in small intestinal Crohn's disease. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2010, 300, 34–40.
- [13] Laukoetter, M. G., Nava, P., Nusrat, A.: Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14, 401–407.
- [14] McGuckin, M. A., Eri, R., Simms, L. A., et al.: Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009, 15, 100–113.
- [15] Harrison, O. J., Maloy, K. J.: Innate immune activation in intestinal homeostasis. *J. Innate Immun.*, 2011, 3, 585–593.
- [16] Himmel, M., Hardenberg, G., Piccirillo, C., et al.: The role of T-regulatory cells and Toll-like receptors in the pathogenesis of human inflammatory bowel disease. *Immunology*, 2008, 125, 145–153.
- [17] Rakoff-Nahoum, S., Paglino, J., Eslami-Varzaneh, F., et al.: Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 2004, 118, 229–241.
- [18] Zheng, L., Riehl, T. E., Stenson, W. F.: Regulation of colonic epithelial repair in mice by Toll-like receptors and hyaluronic acid. *Gastroenterology*, 2009, 137, 2041–2051.
- [19] Abreu, M. T., Fukata, M., Arditi, M.: TLR signaling in the gut in health and disease. *J. Immunol.*, 2005, 174, 4453–4460.
- [20] Goldberg, R. F., Austen, W. G. Jr., Zhang, X., et al.: Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105, 3551–3556.
- [21] Lu, Y. C., Yeh, W. C., Ohashi, P. S.: LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*, 2008, 42, 145–151.
- [22] Hering, N. A., Fromm, M., Schulzke, J. D.: Determinants of colonic barrier function in inflammatory bowel disease and potential therapeutics. *J. Physiol.*, 2012, 590, 1035–1044.
- [23] Moens, E., Veldhoen, M.: Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours. *Immunology*, 2012, 135, 1–8.
- [24] Decker, E., Engelmann, G., Findeisen, A., et al.: Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics*, 2010, 125, e1433–e1440.
- [25] Xavier, R. J., Podolsky, D. K.: Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2007, 448, 427–434.
- [26] Veres, G. and the participants of Hungarian pediatric IBD registry: The first year analysis (2007) of the Hungarian pediatric inflammatory bowel disease (IBD) registry. [A magyarországi gyermekkori gyulladásoos bélbetegségek (IBD) regiszterének első éves (2007) elemzése.] *Gyermekgyógyászat*, 2008, 59, 282–287. [Hungarian]
- [27] Chen, K. T., Malo, M. S., Beasley-Topliff, L. K., et al.: A role for intestinal alkaline phosphatase in the maintenance of local gut immunity. *Dig. Dis. Sci.*, 2011, 56, 1020–1027.
- [28] Szebeni, B., Veres, G., Dezsöf, A., et al.: Increased expression of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008, 151, 34–41.
- [29] Molnár, K., Vannay, Á., Szebeni, B., et al.: Intestinal alkaline phosphatase in the mucosa of children with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2012, 18, 3254–3259.
- [30] Lallès, J. P.: Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet. *Nutr. Rev.*, 2010, 68, 323–332.
- [31] Bates, J. M., Akerlund, J., Mittge, E., et al.: Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota. *Cell Host Microbe*, 2007, 2, 371–382.
- [32] Tuin, A., Poelstra, K., de Jager-Krikken, A., et al.: Role of alkaline phosphatase in colitis in man and rats. *Gut*, 2009, 58, 379–387.
- [33] Sodhi, C., Levy, R., Gill, R., et al.: DNA attenuates enterocyte Toll-like receptor 4-mediated intestinal mucosal injury after remote trauma. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2011, 300, G862–G873.
- [34] Malo, M., Alam, S., Mostafa, G., et al.: Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota. *Gut*, 2010, 59, 1476–1484.
- [35] Clapper, M. L., Cooper, H. S., Chang, W. C.: Dextran sulfate sodium-induced colitis-associated neoplasia: a promising model for the development of chemopreventive interventions. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2007, 28, 1450–1459.
- [36] Ramasamy, S., Nguyen, D. D., Eston, M. A., et al.: Intestinal alkaline phosphatase has beneficial effects in mouse models of chronic colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011, 17, 532–542.
- [37] Nabidi, L., Day, A. S., Lemberg, D. A., et al.: Differential effects of nutritional and non-nutritional therapies on intestinal barrier function in an in vitro model. *J. Gastroenterol.*, 2012, 47, 107–117.
- [38] Andoh, A., Fujiyama, Y.: Therapeutic approaches targeting intestinal microflora in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 4452–4460.
- [39] Lukas, M., Drastich, P., Konecny, M., et al.: Exogenous alkaline phosphatase for the treatment of patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2010, 16, 1180–1186.
- [40] Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. R., et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2012, 54, 136–160.
- [41] Steele, R.: Diagnosis and management of coeliac disease in children. *Postgrad. Med. J.*, 2011, 87, 19–25.
- [42] Szebeni, B., Vannay, A., Sziksz, E., et al.: Increased expression of serum- and glucocorticoid-regulated kinase-1 in the duodenal mucosa of children with coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2010, 50, 147–153.
- [43] Prasad, K. K., Thapa, B. R., Nain, C. K., et al.: Brush border enzyme activities in relation to histological lesion in pediatric celiac disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, 23 (8 Pt 2), e348–e352.
- [44] Lehmann, F. G., Cramer, P., Hillert, U.: Intestinal alkaline phosphatase: an immunoprecipitation method for the determination in feces. *Clin. Chim. Acta*, 1980, 105, 367–376.
- [45] Molnár, K., Vannay, A., Sziksz, E., et al.: Decreased mucosal expression of intestinal alkaline phosphatase in children with coeliac disease. *Virchows Arch.*, 2012, 460, 157–161.
- [46] Szakál, D. N., Gyorffy, H., Arató, A., et al.: Mucosal expression of claudins 2, 3 and 4 in proximal and distal part of duodenum in children with coeliac disease. *Virchows Arch.*, 2010, 456, 245–250.

- [47] *Prabhu, R., Thomas, S., Balasubramanian, K. A.*: Oral glutamine attenuates surgical manipulation-induced alterations in the intestinal brush border membrane. *J. Surg. Res.*, 2003, 115, 148–156.
- [48] *Bramble, M. G., Zucoloto, S., Wright, N. A., et al.*: Acute gluten challenge in treated adult coeliac disease: a morphometric and enzymatic study. *Gut*, 1985, 26, 169–174.
- [49] *Lionetti, E., Catassi, C.*: New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int. Rev. Immunol.*, 2011, 30, 219–231.
- [50] *Lynes, M. D., Widmaier, E. P.*: Involvement of CD36 and intestinal alkaline phosphatases in fatty acid transport in enterocytes, and the response to a high-fat diet. *Life Sci.*, 2011, 88, 384–391.
- [51] *Geddes, K., Philpott, D. J.*: A new role for intestinal alkaline phosphatase in gut barrier maintenance. *Gastroenterology*, 2008, 135, 8–12.

(Veres Gábor dr.,
Budapest, Bókay J. u. 53., 1083
 e-mail: veres.gabor@med.semmelweis-univ.hu)



Hiteles és
 megbízható

Napivizit.hu

Az egészségügyi szakma zártkörű portálja
 az Akadémiai Kiadótól

Regisztráljon Ön is!

A Napivizit.hu hiteles és megbízható információforrás,
 amire a napi munkája, illetve továbbképzése során
 támaszkodhat.

- ✓ Szakmai újdonságok
- ✓ Kezelési irányelvek
- ✓ Szakmapolitika
- ✓ Praxishirdetések
- ✓ Álláshirdetések

Regisztráljon most: napivizit.hu

A használat során szerzett hűségpontokat
 prémium tartalmakra válthatja.



AKADÉMIAI KIADÓ



napivizit.hu