

doc. MUDr. Julie Bienertová Vašků, Ph.D.
Ústav patologické fyziologie LF MU

Patofyziologie gastrointestinálního systému – vybrané aspekty



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

CZ.1.07/2.2.00/28.0041

Centrum interaktivních a multimediálních studijních opor
pro inovaci výuky a efektivní učení

Patofyziologie GIT

➔ Iritace / malfunkce

– zvracení / průjem

➔ Při prolongaci

– dehydratace, iontová dysbalance

Zvracení

- diaphragm + abdominal muscles contract
 - ↓
- ↑ abdominal pressure
 - ↓
- ↑ gastric pressure
 - ↓
- forces LOS open
 - ↓
- reflux of gastric contents → **mouth**
- usually preceded by pallor & ↑ed saliva
- vomiting reflex:
 - controlled by **vomiting centre** in medulla oblongata
 - triggered by sensory input from GIT
 - sends signal to cerebral cortex ⇒ **nausea**
- often a direct method of ridding upper GIT of irritants
- chronic vomiting → loss of fluid, electrolytes, essential nutrients etc.

Průjem

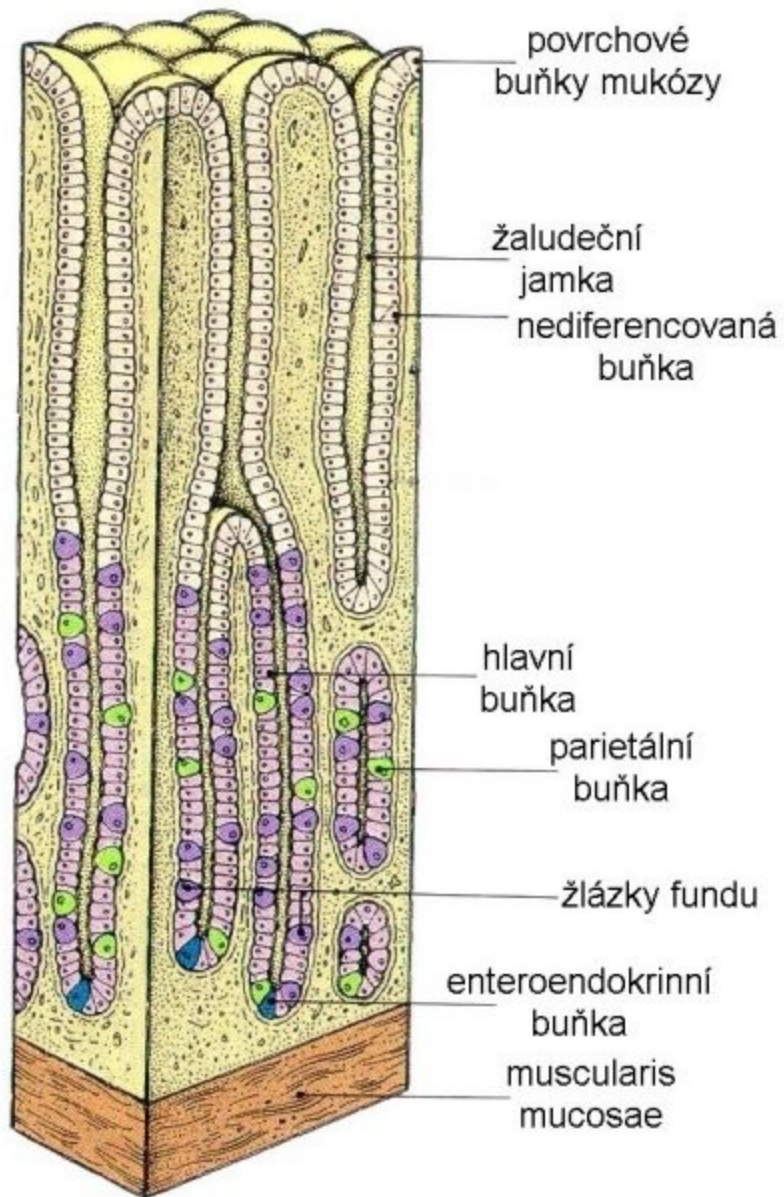
- diarrhoea :
 - ↑ed fluidity and volume of faeces;
 - ↑ed frequency of defaecation
- Essential causes:
 - ↑ed colonic volume → distension → defaecation reflex
 - fluid volume ↑es due to: irritation → H₂O secretion into colon
 - e.g. bacterial infections
 - laxatives
 - some GI tumours
 - ↑ed osmotic pressure
 - e.g. impaired digestion/absorption
 - ↓ed H₂O absorption
 - e.g. malabsorptive disorders
- consequences if severe/chronic:
 - H₂O loss → dehydration,
 - HCO₃⁻ loss → acidosis
 - major cause of death world-wide (bacterial & viral infections)

Zácpa

➔ infrequent or difficulty in defaecation

➔ may be due to:

- low fibre diet
- ↓ed intestinal motility
- impaired rectal reflexes
- lack of exercise
- inadequate fluid intake
- emotions



Slizniční bariéra žaludku

- Sliznice žaludku, zejména podél velké křivky, se skládá do tenkých záhybů.
- Horní dvě třetiny žaludku obsahují **parietální buňky** (sekrece HCl) a **hlavní buňky**, které sekretují pepsinogen (který zahajuje proteolýzu).
- Antrum obsahuje **buňky sekretující mucin** a **G buňky**, které vylučují (a skladují) gastrin (G17 a G34 podle počtu aminokyselin). Gastrin uvolňuje histamin z buněk podobných enterochromafinním buňkám (ECL buňky). Na úrovni signálních cest vstupuje do interakce s histaminem a acetylcholinem při stimulaci parietálních buněk.
- **Gr-buňky** produkující ghrelin
- Specializované antrální **D-buňky** produkují somatostatin (inhibuje sekreci HCl přímo přes uvolňování gastrinu z G buněk i nepřímo prostřednictvím inhibice histaminu s ECL buněk).
- **Enterochromafinní buňky** – částečně produkují ANP. Ten ovlivňuje produkci somatostatinu.
- **Enteroendokrinní** (část z enterochromafinních buněk)- produkují melatonin z L-tryptofanu. Melatonin funguje jako silný antioxidant-přímo vychytává ROS a RNS (volné dusíkové radikály) a podporuje syntézu antioxidantních enzymů
- **Buňky sekretující mucin** – produkují hlen a bikarbonáty, které jsou vázány v mukózním gelu. Ten se skládá z mucinů (glykoproteiny).
- Slizniční bariéra, tvořená povrchovými membránami slizničních buněk a hlenem chrání vnitřní povrch žaludku před poškozením alkoholem, NSAID a žlučovými solemi.
- Prostaglandiny stimulují sekreci hlenu. Jejich syntéza je inhibována NSAID (inhibitory cyklooxygenázy) a kortizolem (inhibitor PLA2).

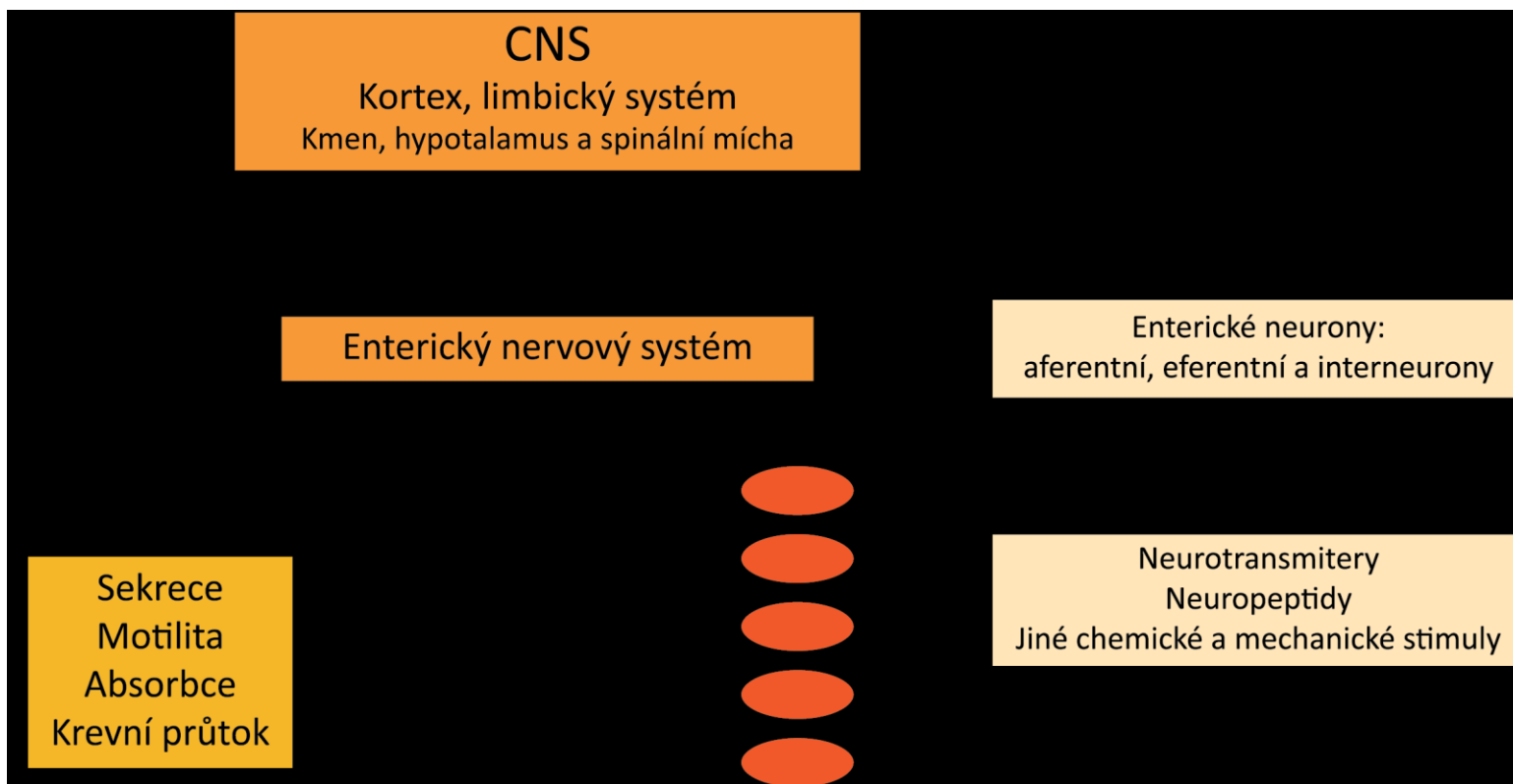
Inervace žaludeční sliznice

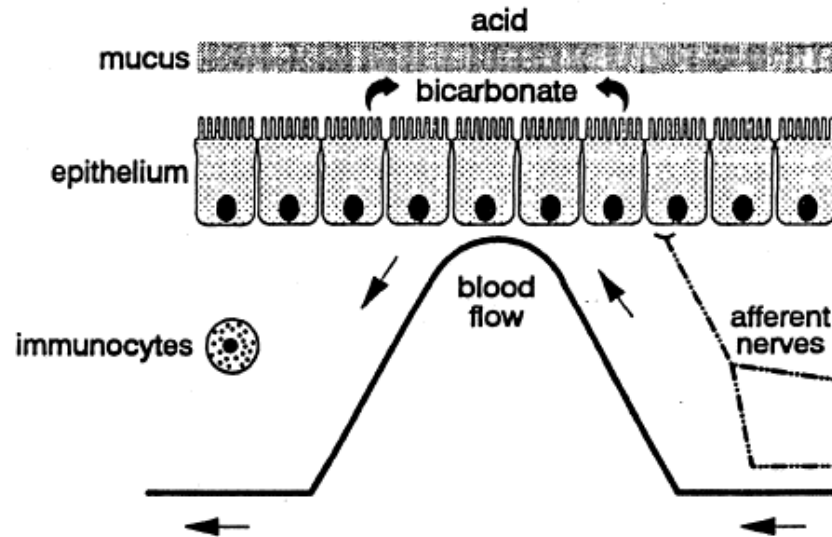
- Intramurální neurony tvořící nervovou síť (enterický nervový systém-ENS). Ten tvoří dva plexy
 1. *Plexus myentericus* („malý mozek“ – 100 mil neuronů, pracujících částečně nezávisle na CNS-mezi longitudinální a cirkulární svalovinou-reguluje motilitu). Kooperace se sympatikem a parasympatikem – tvorba osy „mozek-střevo“
 2. *Plexus submucosus* (podslizniční umístění, řízení mikrocirkulace, sekrece a absorpce)
- Externí autonomní nervstvo
 - 10 % eferentních axonů fungujících jako preganglionární cholinergní neurony, tvořící synpse s neurony enterického nervového systému. Postganglionární neurony ENS využívají neurotransmitery:
 - Gastrin releasing peptide (GRP)
 - Vazoaktivní intestinální peptid (VIP)
 - Hypofyzární peptid aktivující adenylát cyklázu (PACAP)
 - Substance P

Inervace žaludeční sliznice

- ➔ Tyto neurotransmitery působí
- ➔ Přímo na parietální buňky (Ach)
- ➔ Nepřímo přes ovlivnění uvolnění:
 - Gastrinu z G buněk
 - Histaminu z ECL buněk
 - Ghrelinu z Gr buněk
 - ANP a melatoninu z EC a EE buněk

Osa „mozek–střevo“ a jeho složky





- Slizniční obrana je zajištěna **produkcí** kyseliny, hlenu a bikarbonátů sekretovanými sliznicí.
- Epitel je velmi **resistentní** vůči kyselinám a pepsinu; má vysoké reparační schopnosti.
- Senzorické aferentní axony jsou citlivé na kyselost a mohou rychle zvýšit **průtok** sliznicí
- Imunocyty uvolňují
 1. Vazoaktivní a chemotaktické faktory
 - **zánětlivá odpověď** na poškození
 2. Růstové faktory
 - **hojení** defektů

Účast duodenální sliznice při neutralizaci kyselého obsahu žaludku

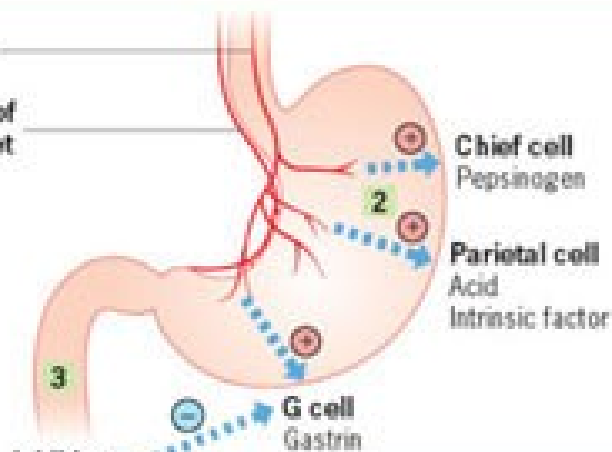
- ➔ Sliznice duodena obsahuje Brunnerovy žlázy, které sekretují alkalický produkt – mucus (hlen).
- ➔ Ten společně s pankreatickými a biliárními sekrety neutralizuje kyselou žaludeční sekreci ze žaludku.

(a)

1

Vagus

Nerve of
Latarjet



Inhibitors
VIP, GIP
Somatostatin

Phases of acid secretion

1. Cephalic

Thought, sight or smell stimulate the vagus, producing acetylcholine

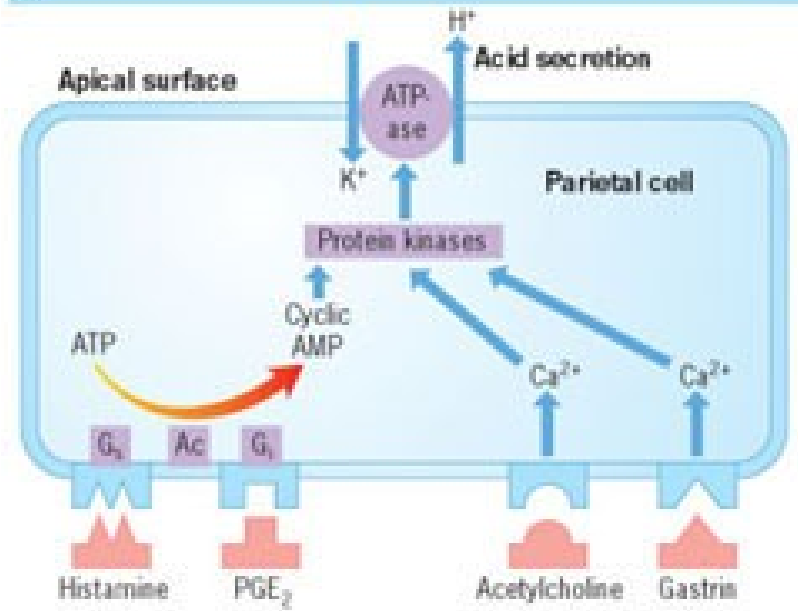
2. Gastric

Distension by food directly stimulates secretory cells and gastrin release

3. Intestinal

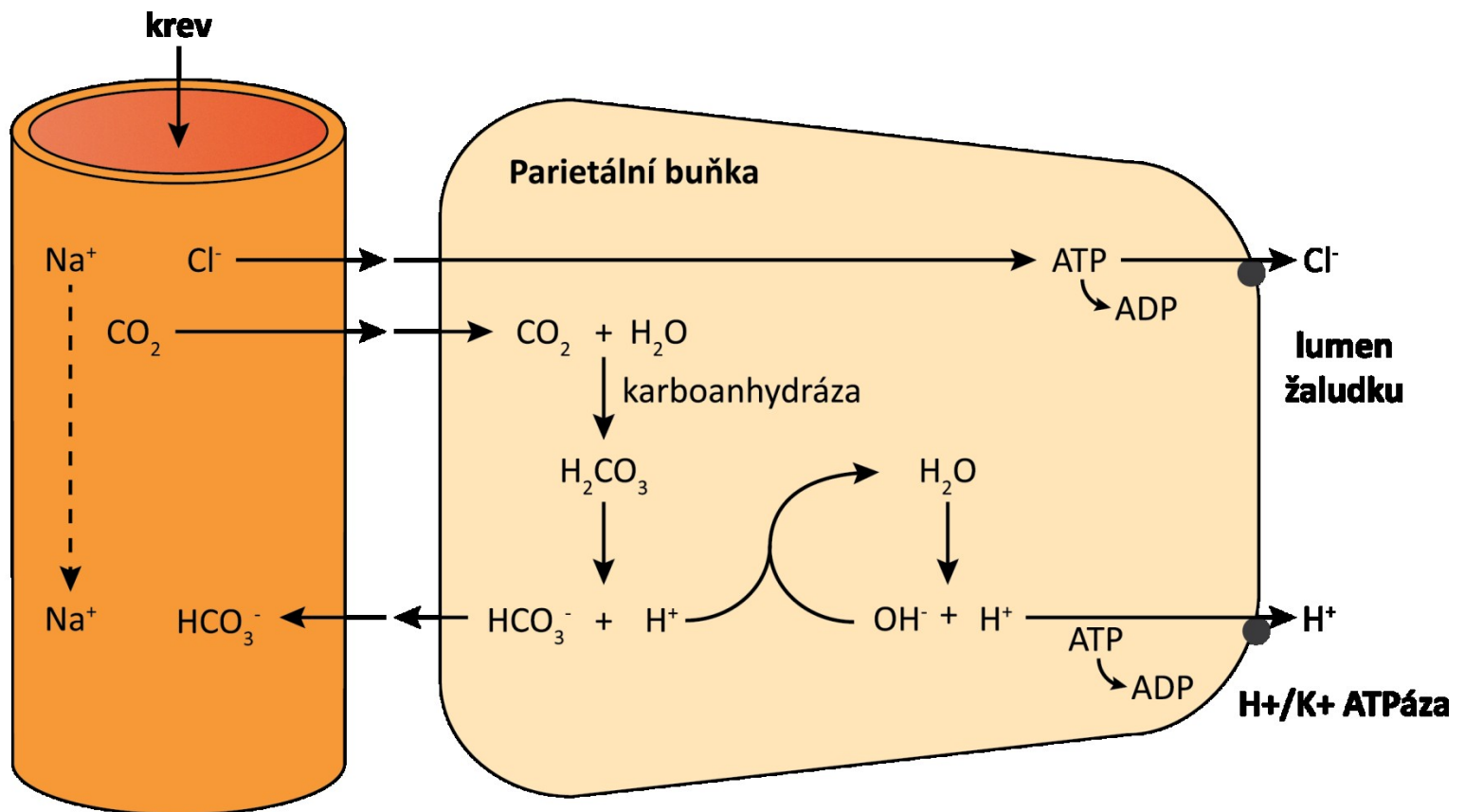
Passage of food into duodenum stimulates GI hormone release

(b)



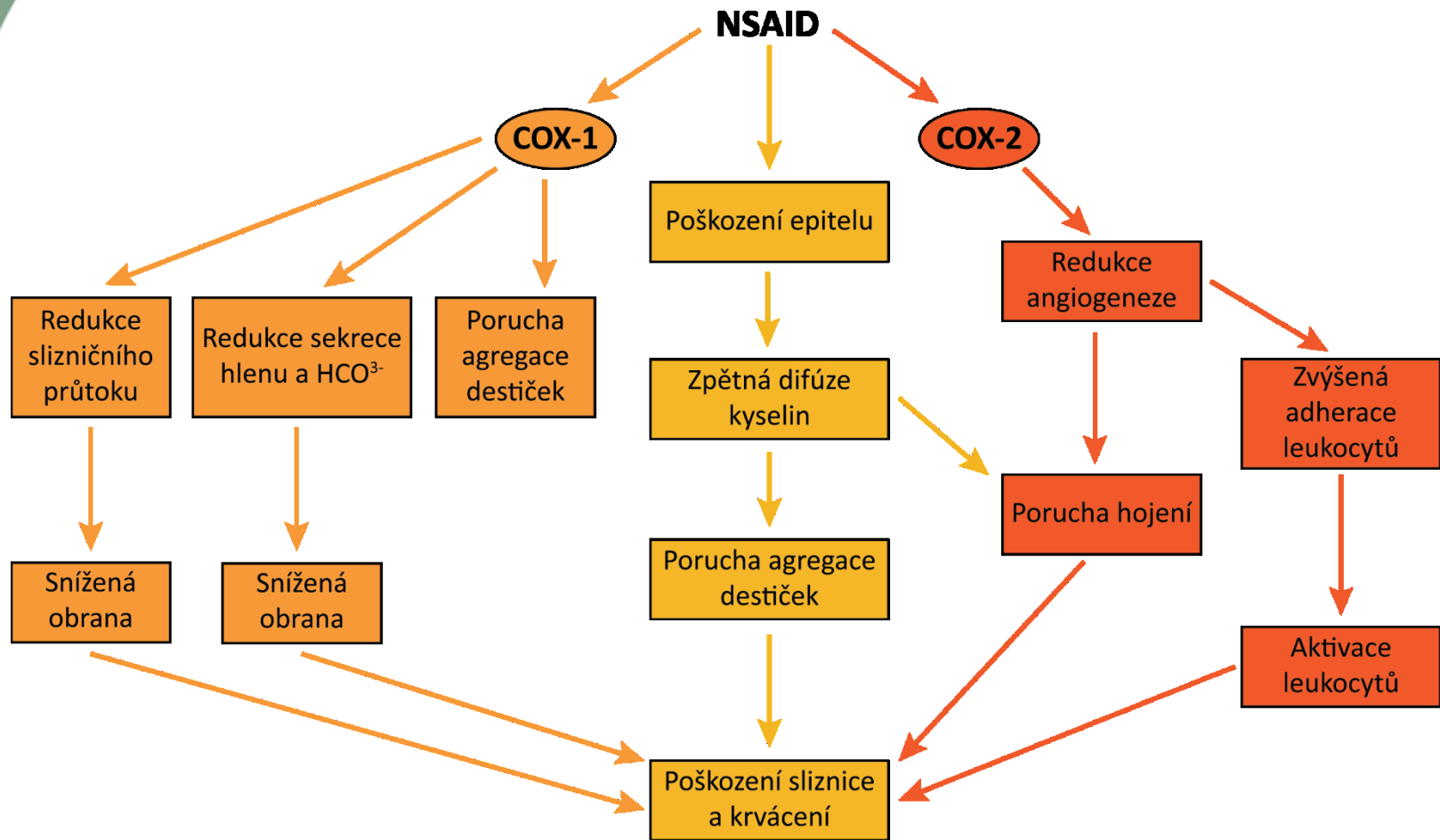
M3-R CCK2-R)

Sekrece HCl žaludeční parietální buňkou



Faktory ovlivňující vznik peptického vředu

| Agresivní faktory | Protektivní faktory |
|--|---|
| acidopeptický účinek žaludeční šťávy | normální skladba a množství žaludečního hlenu |
| <i>H. pylori</i> | intaktní mikrocirkulace v žaludeční sliznici |
| ulcerogenní vliv některých léků | alkalická sekrece bikarbonátů v žaludeční šťávě |
| škodlivý vliv duodenálního sekretu při duodenogastrickém refluxu | regenerační schopnost buněk žaludečního epitelu |
| kouření | normální sekrece endogenních prostaglandinů |
| porucha mikrocirkulace ve sliznici a submukóze | |



Akutní peptický vřed

- ➔ Zasaahuje jen do sliznice a podslizniční oblasti
- ➔ Typicky malý (<1cm)
- ➔ Jeden nebo více
- ➔ Různá lokalizace
- ➔ Obvykle kompletní zhojení
- ➔ Fatální v případě eroze velké cévy (krvácení)

Chronický peptický vřed

- Celá stěna (2–2,5 cm)
- Obvykle jen jeden
- Častější v oblasti pyloru
- Typicky nespecifické chronické zánětlivé leze, přítomnost granulační tkáně a fibrózní jizvy
- Perforace – peritonitis
- Eroze cév – krvácení
- Eroze okolních orgánů (pankreas, játra, colon transversum).

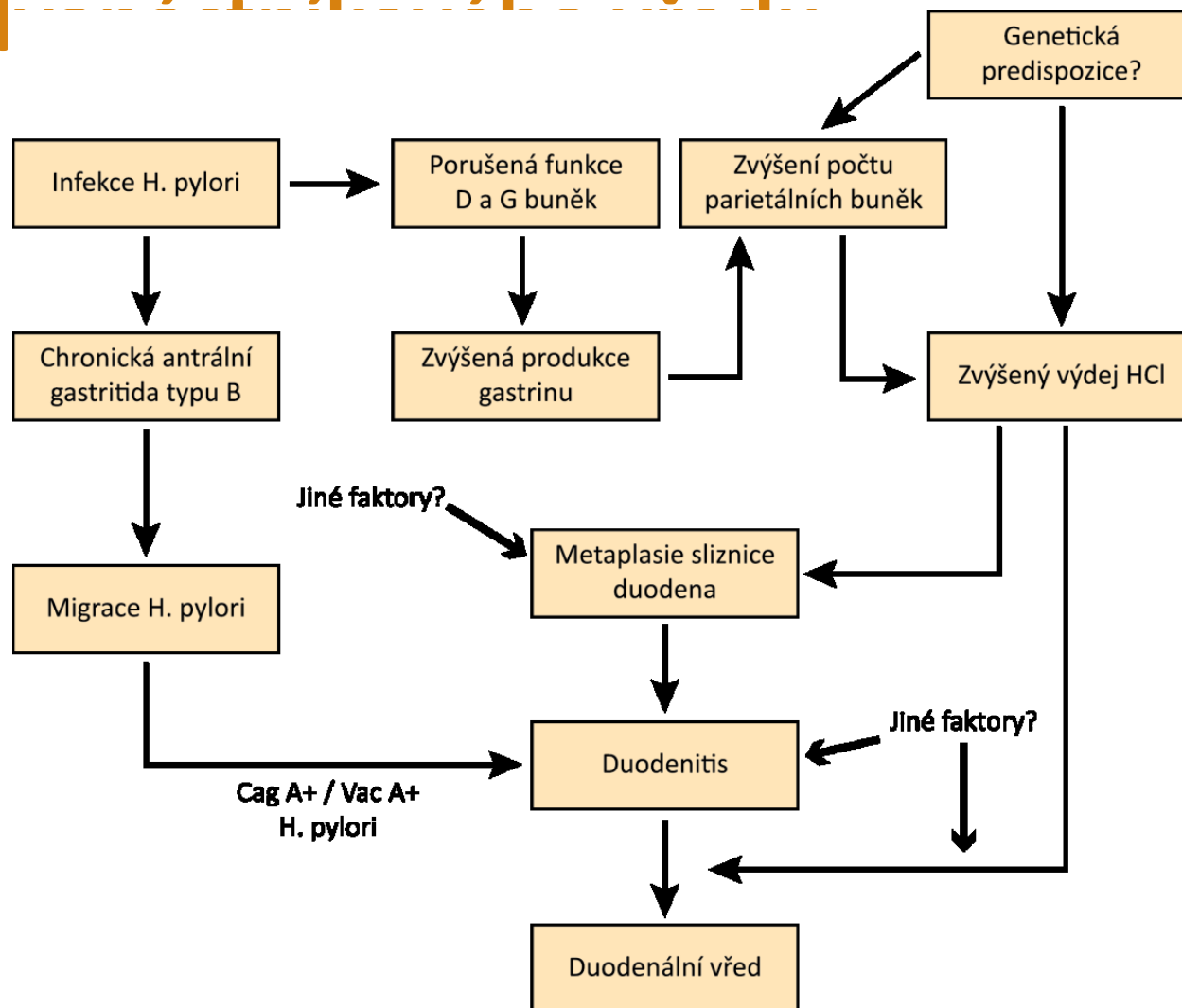
Symptomy vředové choroby

- Žaludeční vřed vyvolá svíravé bolesti v nadbřišku nejčastěji do 2 hodin od posledního jídla, kdežto při onemocnění dvanáctníkovým vředem se objevuje maximální bolest teprve 2 až 4 hodiny po jídle. Nebezpečný nadbytek kyseliny chlorovodíkové v žaludku se může projevit i **pálením žáhy** a pocitem kyselosti v ústech při větším stresu nebo po vydatném obědě.
- Obtíže většinou probíhají dlouhodobě a vyskytují se často typicky **na jaře a na podzim**. Nutno dodat, že obtíže málokdy odpovídají skutečnému rozsahu vředu. Obrovský žaludeční vřed může být náhodným nálezem u člověka, který nikdy bolestmi břicha netrpěl.

Symptomy vředové choroby

- Vředová choroba může způsobovat i vážné zdravotní komplikace, které se projeví náhle a dramaticky. Pokračující vřed někdy naruší stěnu cévy a způsobí tak **závažné krvácení do zažívacího traktu**. Objevuje se černá typicky zapáchající průjmovitá stolice s obsahem natrávené krve, tzv. **meléna**. Někdy dochází také ke zvracení krve. Ztráty krve jsou provázeny slabostí, bledostí a opocením.
- Pokud vřed prohlodá celou stěnu žaludku, rozvine se náhle krutá bodavá bolest v nadbřišku vystřelující do zad a rychle se šířící na celé břicho. Stejně jako krvácení do zažívacího traktu vyžaduje i tato komplikace okamžitý převoz do nemocnice.

Etiopatogeneze žaludečního a duodenálního vředu



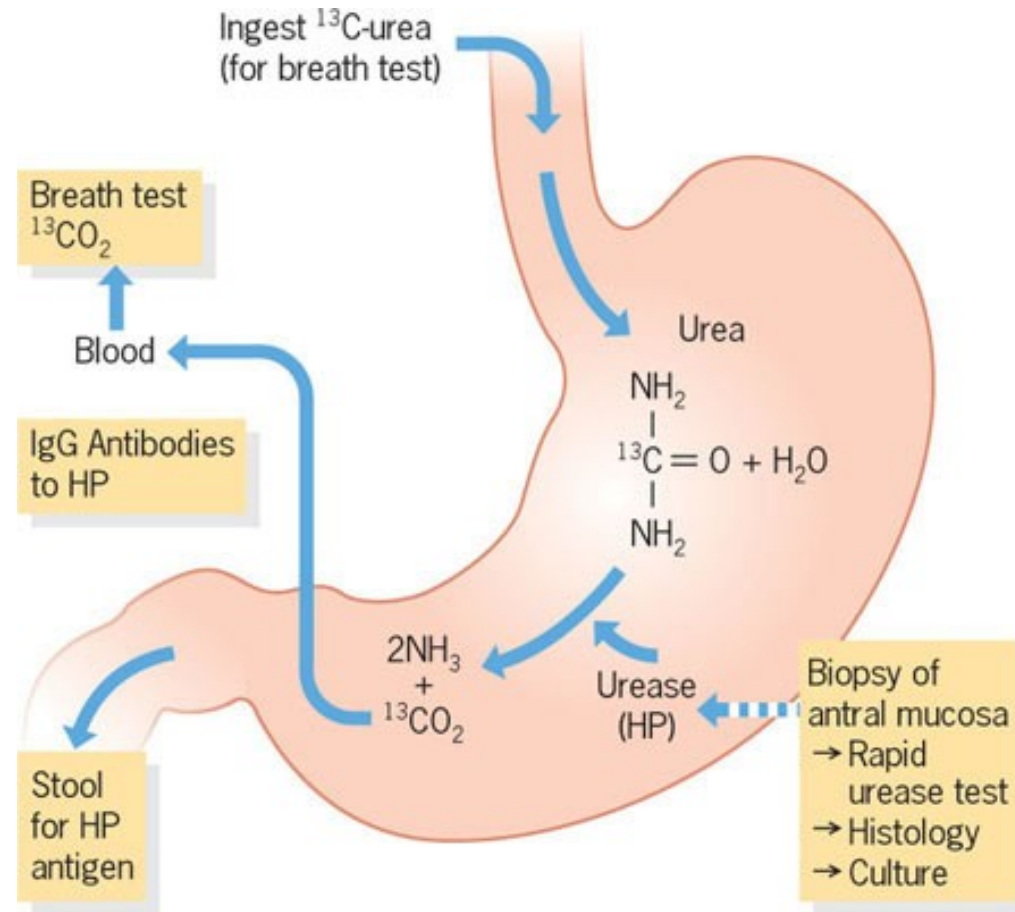
Helicobacter pylori

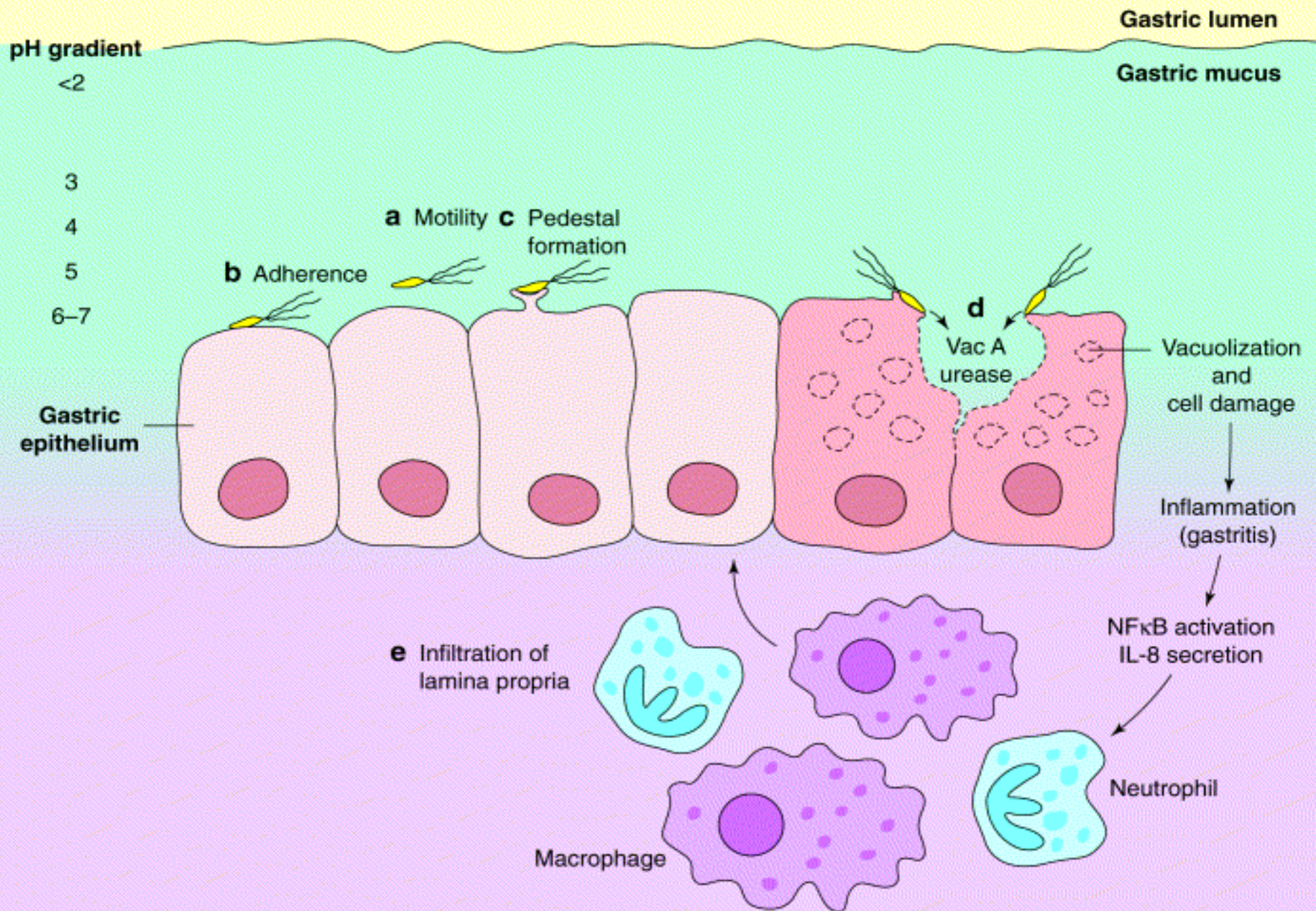
- Vysoce úspěšný lidský mikrobiální patogen, který infikuje žaludek u více než poloviny světové populace.
- Indukuje chronickou gastritidu, peptické vředy a méně často i rakovinu žaludku.
- Klíčovým patogenetickým momentem kancerogeneze ve vztahu k *H. pylori* je zřejmě **chronická nerovnováha mezi apoptózou a proliferací epiteliálních buněk**
- Rozhodující pro epiteliální proliferaci je hustota kolonizace *H. pylori*.

Helicobacter pylori

- Bakterie G-typu, spirálního tvaru, produkující ureázu.
- Známa kompletní genomická sekvence.
- Nachází se v oblasti antra a v oblastech gastrické metaplazie v duodénu.
- *H. pylori* se nachází nejčastěji pod slizniční vrstvou, kde specificky adhekuje k epiteliálním buňkám.
- Ke kolonizaci v kyselém prostředí žaludeční sliznice dochází, protože:
 - Opouzdřený bičík umožňuje *H. pylori* pohybovat se rychle z kyselého povrchu přes slizniční vrstvu, kde je pH vyšší (mutované organismy nejsou tak rychlé a nejsou schopny kolonizace).
- Akutní infekci provází přechodná hypochlorhydrie.
- *H. pylori* produkuje ureázu. Vznikající amoniak neutralizuje HCl.
- *H. pylori* ovlivňuje protonovou pumpu.

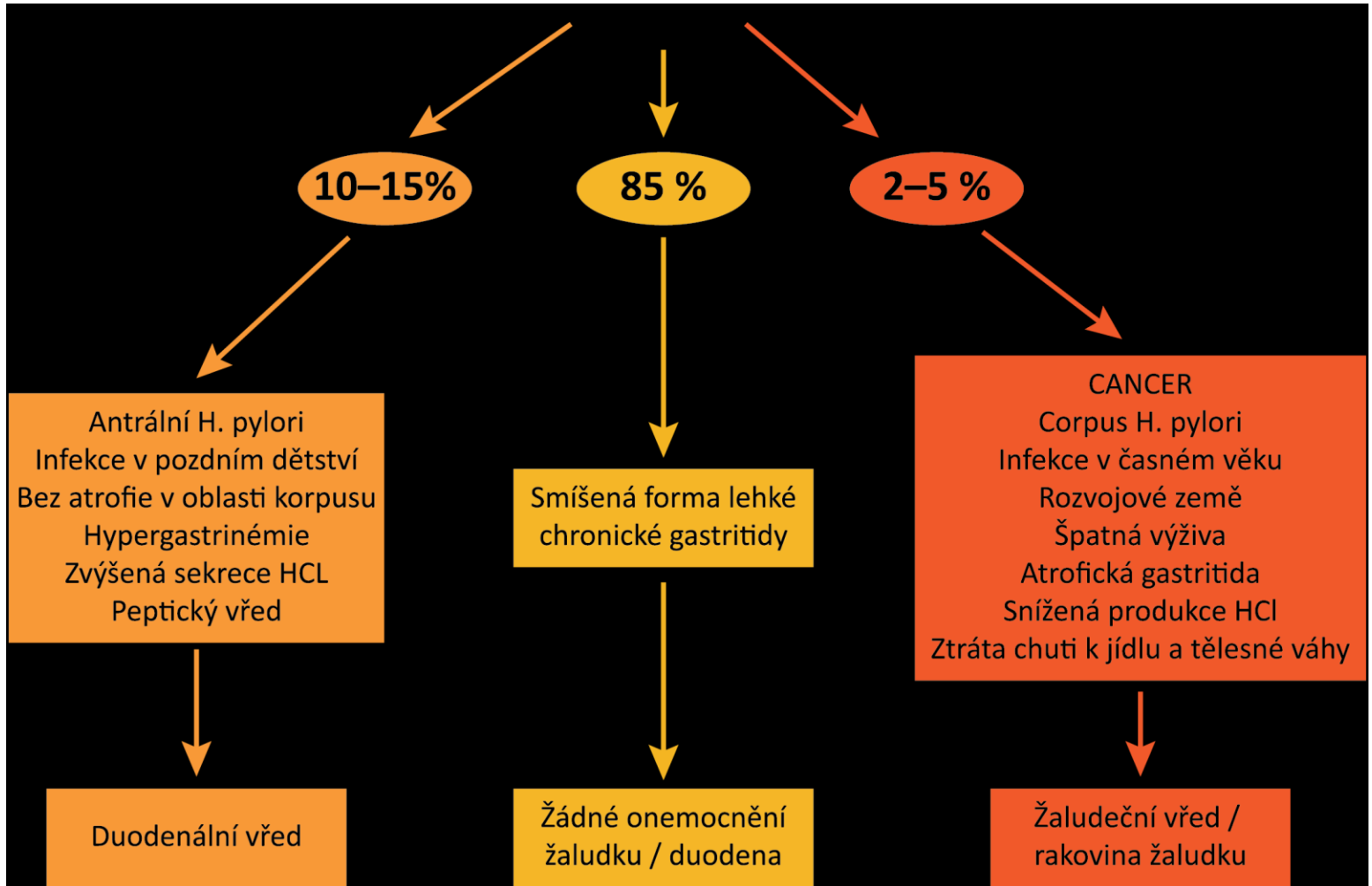
Průkaz *Helicobaktera pylori*





Důležité kroky v patogeneze nemocí žaludku, které jsou spojeny s *Helicobacter pylori*

- Pro kolonizaci žaludeční sliznice *H. pylori* je podstatná přítomnost ureázy a motilita.
- a) **Motilitu** *H. pylori* je možno řídit chemotaktickými gradienty, vytvářenými ureou, bikarbonáty nebo hladinami pH.
- b) Některé bakterie adherují na epitel a ovlivňují **signální transdukci**, což vede
- c) **K cytoskeletální přestavbě** a tvorbě „patky“. Ta má za následek pohlcení bakterií, polymerizace aktinu a tyrosinovou fosforylaci buněčných proteinů hostitele.
- d) **Toxin VacA a ureáza** způsobují cytotoxické poškození žaludečního epitelu a bakterie (cagA+ kmeny) stimulují NF- κ B a uvolnění zánětlivých mediátorů (IL-8), což vede k atrakci makrofágů a neutrofilů.
- e) Tento buněčný infiltrát v l. propria způsobuje zánětlivou reakci



Helicobacter pylori

- ➔ Předpokládá se, že *H. pylori* má ve své ekologické nische limitovanou dodávku živin.
- ➔ Růst *H. pylori* může proto favorizovat destrukce tkání indukovaná ROS.
- ➔ *H. pylori* indukuje neutrofilní infiltraci a inhibuje fagocytózu.
- ➔ Prerekvizitou pro bakteriální přežití je schopnost uniknout destrukci neutrofily, čili **schopnost uniknout fagocytóze.**

Střevní zánětlivá onemocnění (IBD)

- ➔ Jsou chronická idiopatická zánětlivá onemocnění tenkého nebo tlustého střeva, charakterizovaná rektálním krvácením, závažným průjmem, bolestí břicha, horečkou a úbytkem hmotnosti.
- ➔ Patogeneza:
 - multifaktoriální, interakce genetických, imunitních faktorů a faktorů prostředí.
- ➔ Hlavní zastupci:
 - Ulcerózní kolitida
 - Crohnova nemoc

Etioopatogeneza IBD

- Dochází k disrupci střevní epiteliální bariéry neznámými mechanismy.
- Integrita epiteliální bariéry je dána apikálním junkčním komplexem, tvořeným tight junction (TJ) a adherens junction (AJ) mezi epiteliálními buňkami. Tento komplex je u IBD alterován.
- Vyšetření slizničních biopsií ze střevní stěny pacientů s IBD ukázalo, že dochází ke zmizení klíčových proteinů tight junctions (occludin, JAM1, ZO1, claudin 1) a proteinů AJ (E-cadherin, beta-catenin) z intercelulárních spojení.
- Ze studií in vitro, zdá se, vyplývá, že dysrupce epiteliální bariéry je spjata s internalizací transmembránových bílkovin tight junctions JAM1, occludinu a claudinů $\frac{1}{4}$, ke které dochází mechanismem endocytózy, modulované snad hladinami kalcia.

Crohnova nemoc

- ➔ Je výsledkem abnormální imunitní odpovědi střevní sliznice na jeden nebo více rizikových faktorů prostředí u lidí s predisponující genetickou variantou, např. mutacemi v CARD15.
- ➔ Zvýšené familiární riziko ve vztahu k západnímu stylu života, dietě, bakteriím (psychotropní), domácí hygieně (ledničky!!! – „cold chain hypothesis“).

Psychotropní bakterie

- *Listeria monocytogenes*
 - *Yersinia enterocolitica*
 - *Clostridium botulinum*
 - *Bacillus cereus*
-
- *Yersinia sp.* prokázána PCR metodou ve dvou studiích ze střevních bipsií pacientů s Crohnovou chorobou. *Y.* produkuje **ureázu, HSP.**

Incidence Crohnovy choroby

- Prostorové predispozice ke vzniku lézí: Léze se objevují v místech s vysokou hustotou lymfoidních folikulů.
- Nejvyšší incidence Crohnovy choroby v tenkém střevě ve třetí dekádě, 5–10 let po dosažení maximální denzity Peyerových plak v tenkém střevě, což zřejmě odpovídá chronické infekci.
- Incidence v tlustém střevě nezávislá na věku (rozptýlené lymfoidní folikuly, nepodléhající podstatnější variaci v hustotě v průběhu života).

Genetický podklad CN

- 3 mutace v genu CARD15
 - G702R
 - R908W
 - 1007FS
- Ve středověku zřejmě vedly k selektivní výhodě v průběhu morových epidemií, protože mutované varianty reagovaly silněji proti *Y. pestis*.
- Po vytlačení *Y. pestis* a jejímu nahrazení méně virulentními kmeny *Y. pseudotuberculosis* a *Y. enterocolica* možná neadekvátní imunitní odpověď těchto variant?

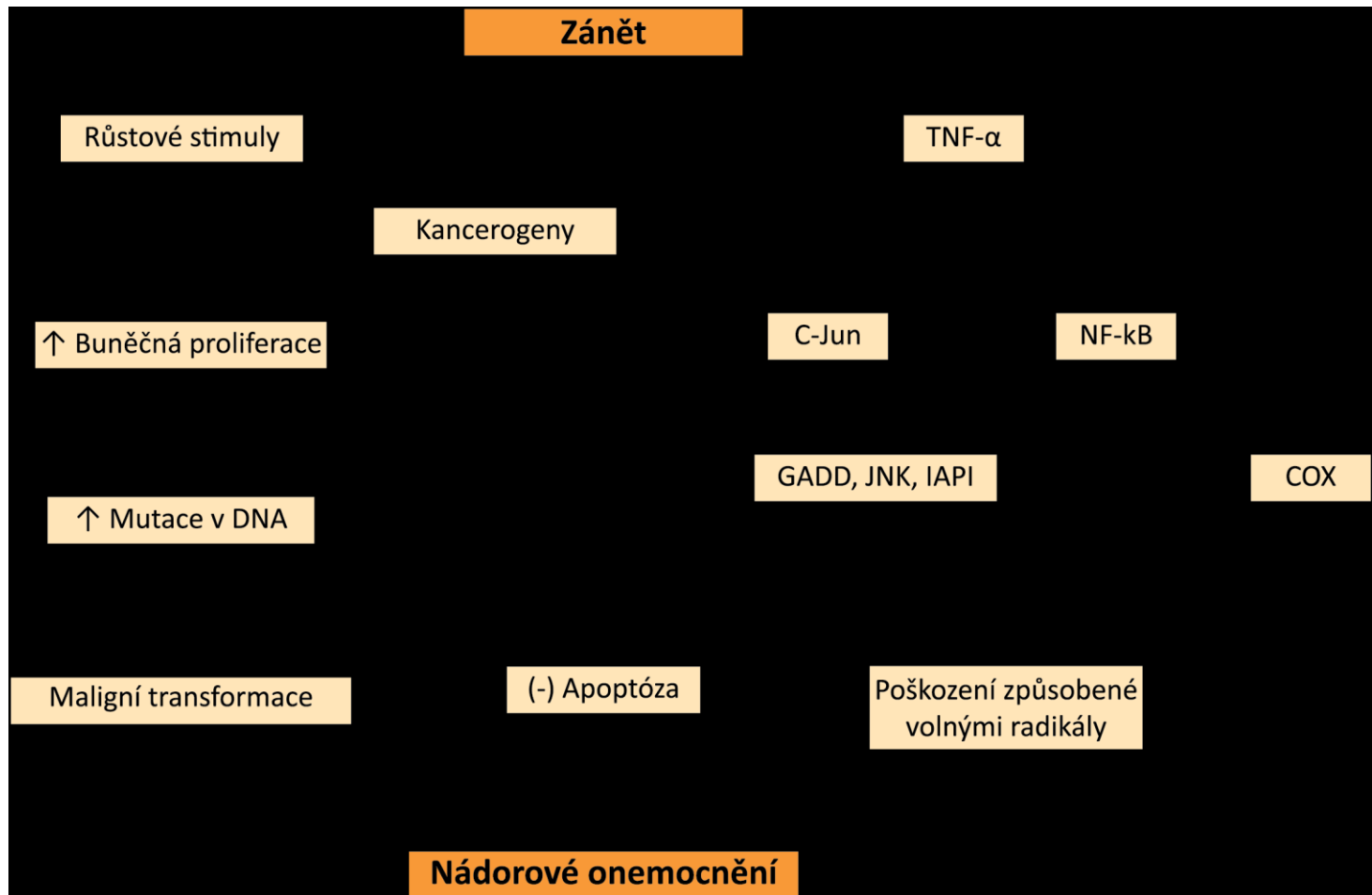
PERITONITIS

- ➔ Perforace zaníceného orgánu dutiny břišní (akutní apendicitis)
- ➔ Může být:
 - **lokální**
 - lokální fibrózní adheze
 - **generalizovaná**
 - horečka, septikémie, smrt

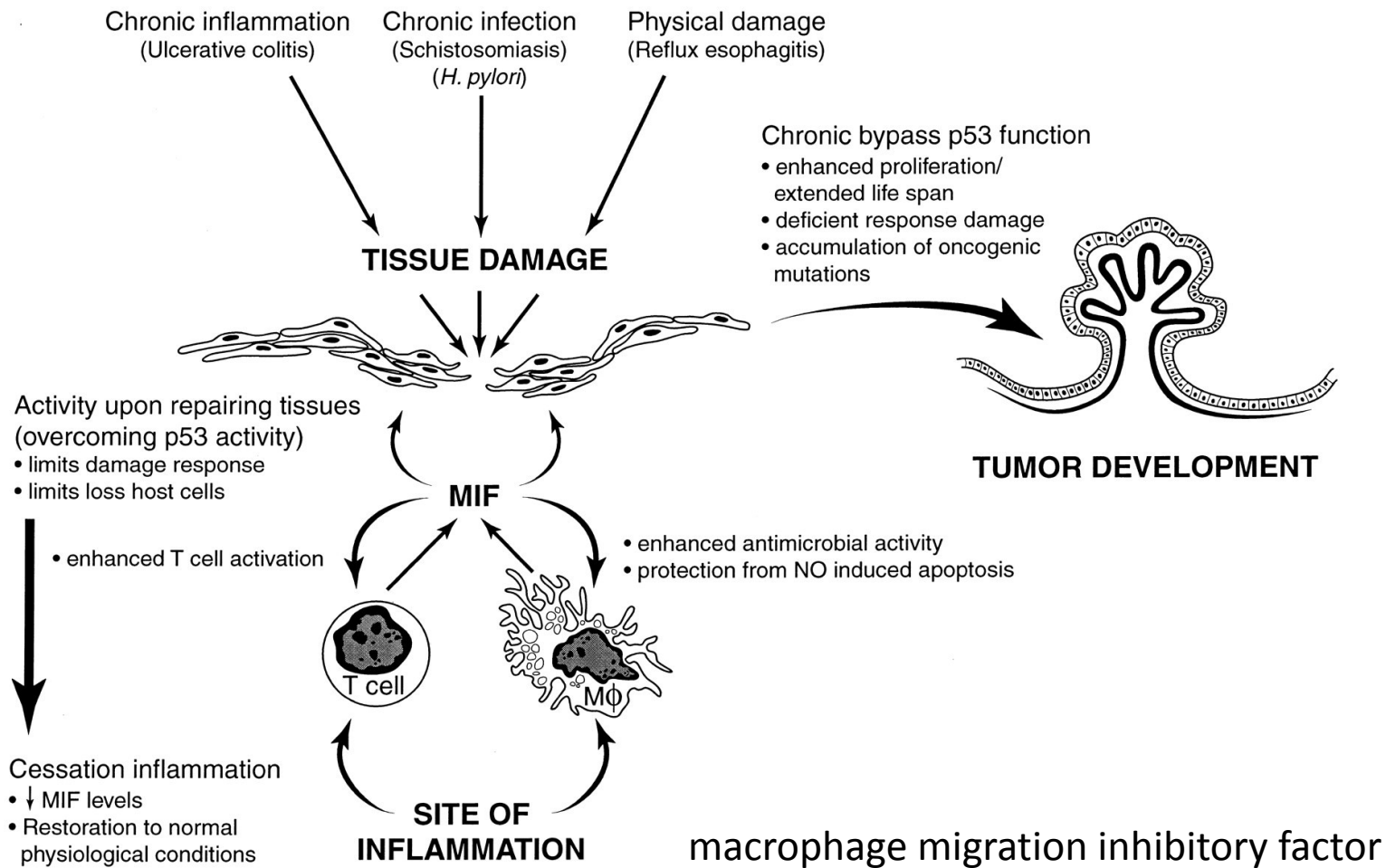
Patogeneze

- ➔ Zánět orgánu dutiny břišní / břišní poranění
↓
- ➔ Zánět peritonea
↓
- ➔ Fibrózní exsudát se formuje na povrchu peritonea
↓
- ➔ Kolem leze se vytváří fibrinový val – **absces / srůsty**

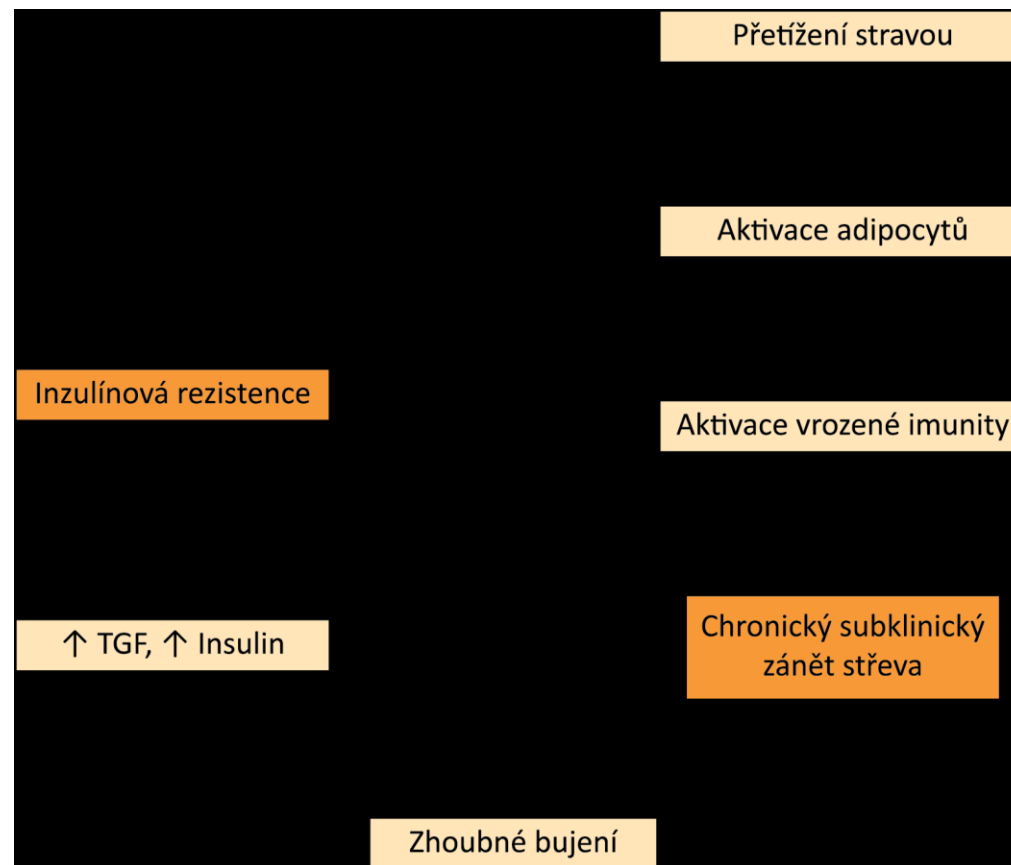
Vztahy mezi zánětem a rakovinou

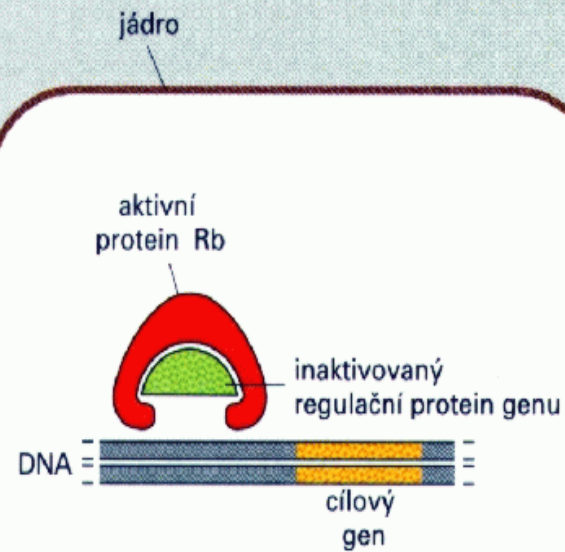


Vztahy mezi zánětem a rakovinou

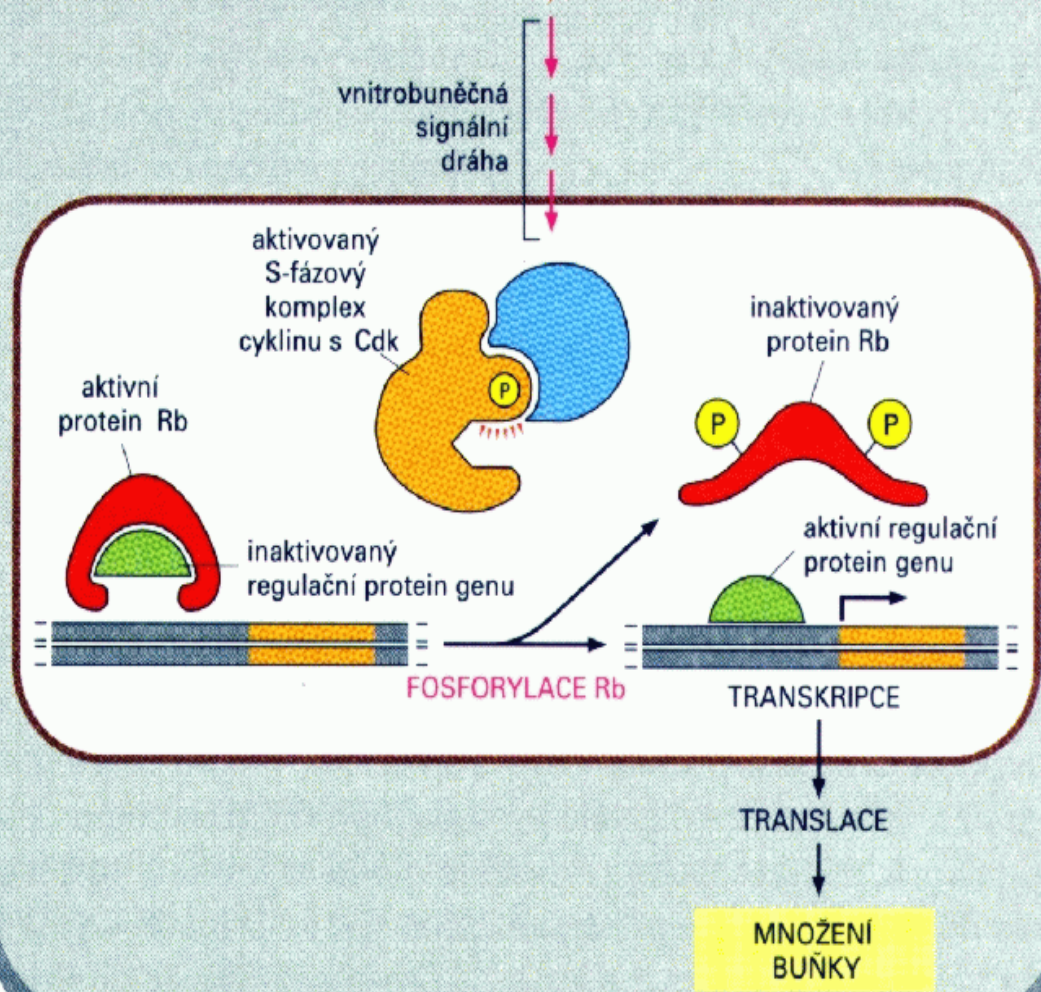
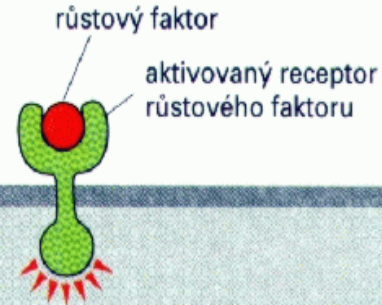


Patofyziologické mechanismy spojující obezitu a gastrointestinální trakt





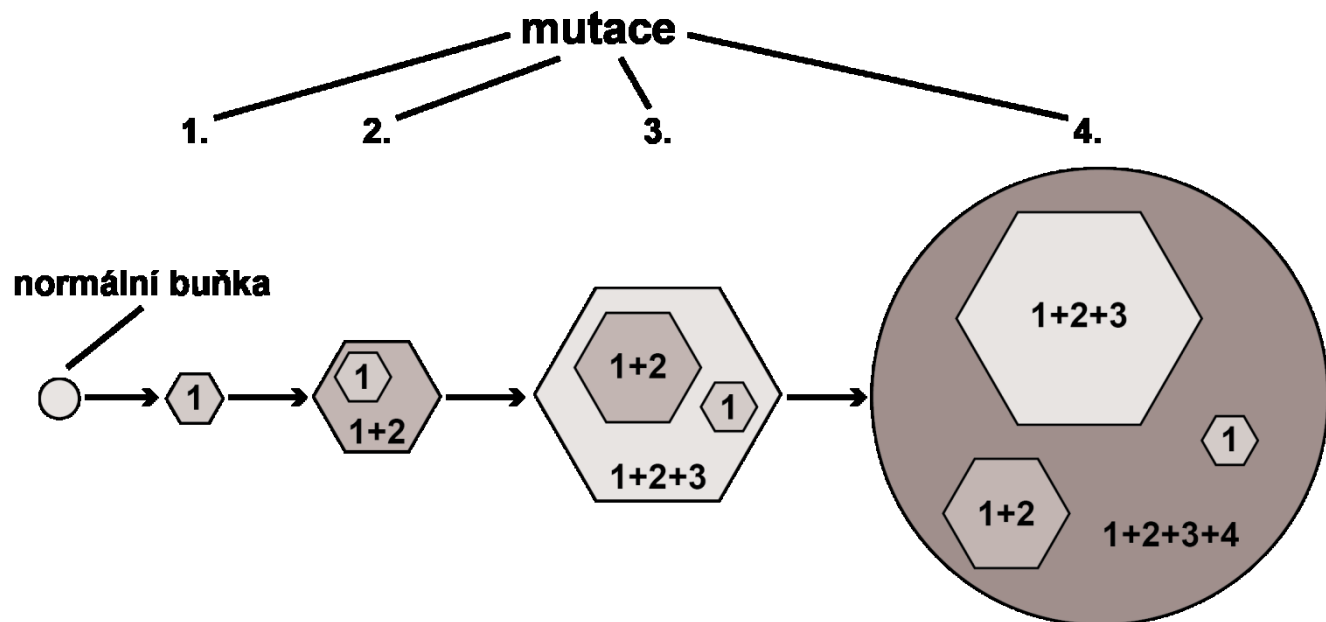
(A) KLIDOVÁ BUŇKA



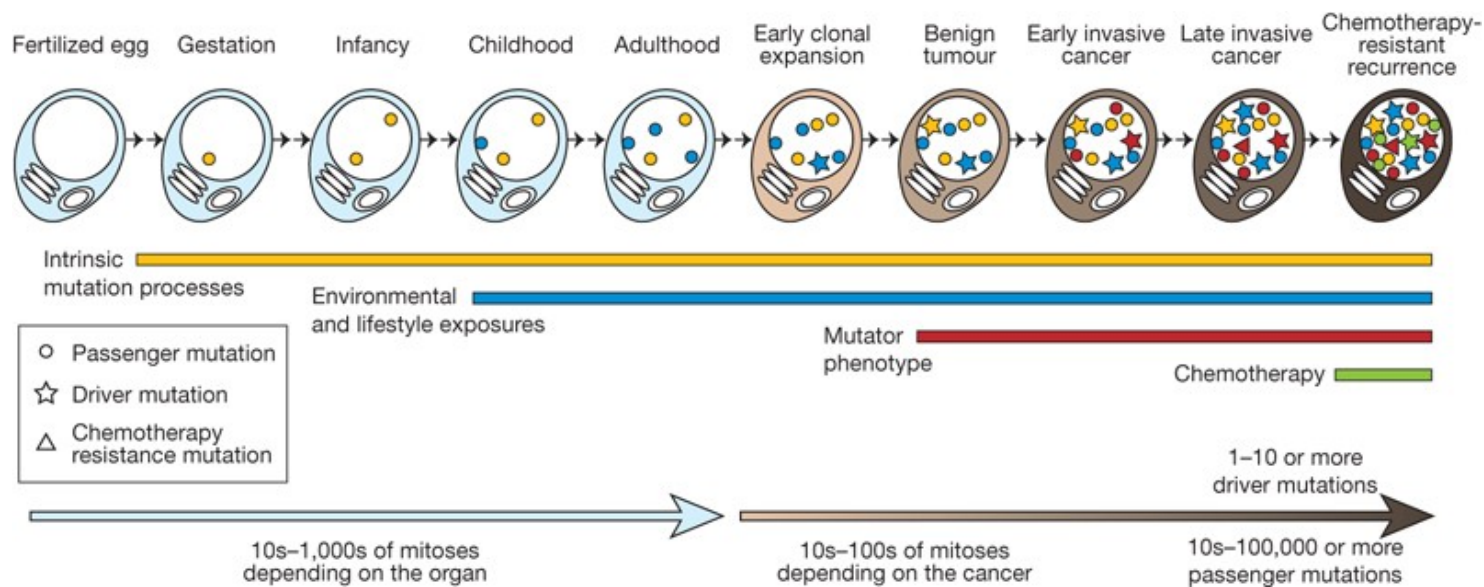
(B) MNOŽÍCÍ SE BUŇKA

Clonal progressing of tumor cells

1. Mutation
2. Cells with mutation 1 and 2 gradually overgrow and/or displace cells with only mutation 1.
3. Next mutations cause the growth of more and more aggressive populations of the cells.
4. Subclonal genetic heterogeneity of the tumor is a recoil of the progressing development of the tumor



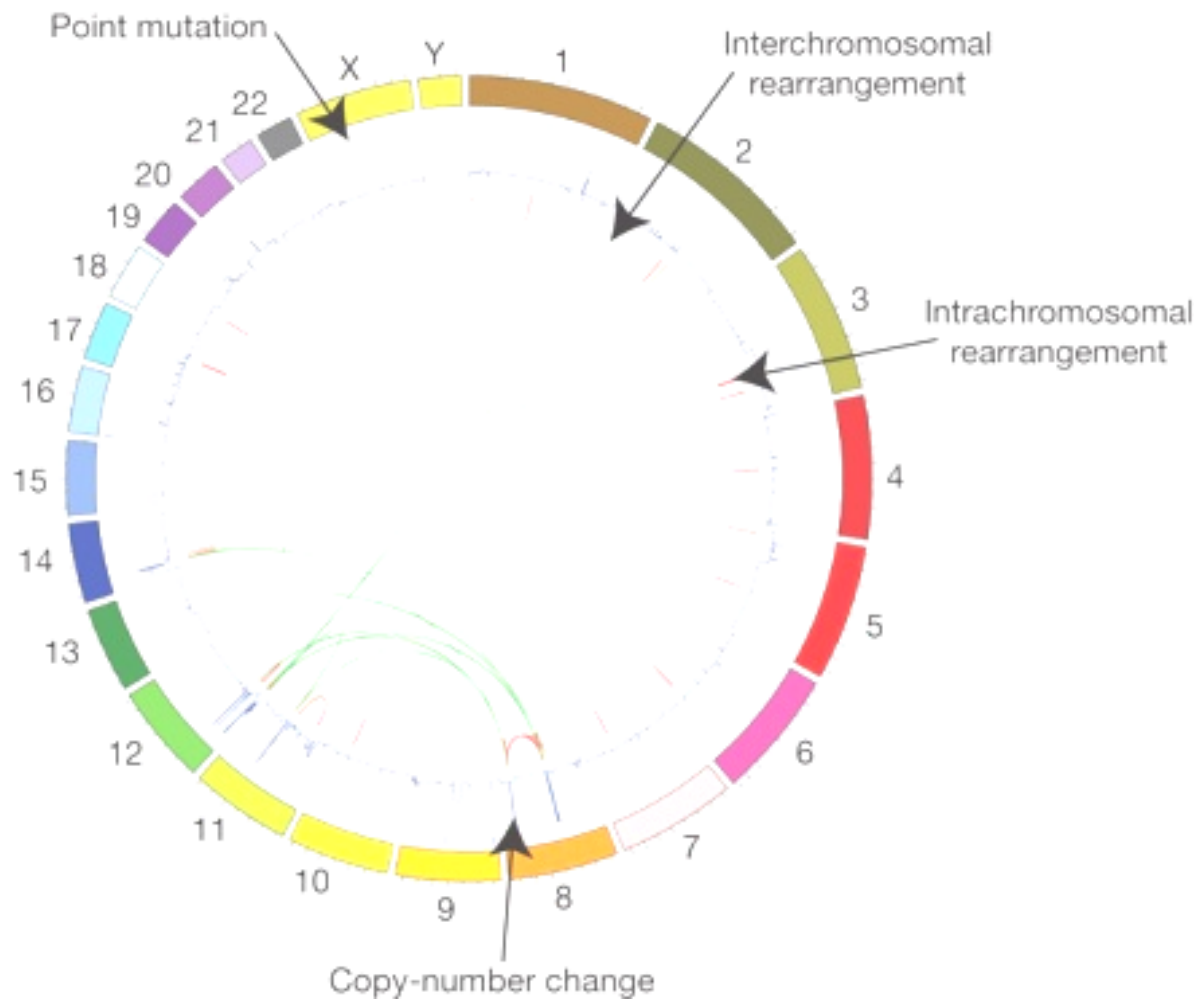
Mutace somatických buněk: sporadický kolorektální karcinom



- The lineage of mitotic cell divisions from the fertilized egg to a single cell within a cancer showing the timing of the somatic mutations acquired by the cancer cell and the processes that contribute to them.

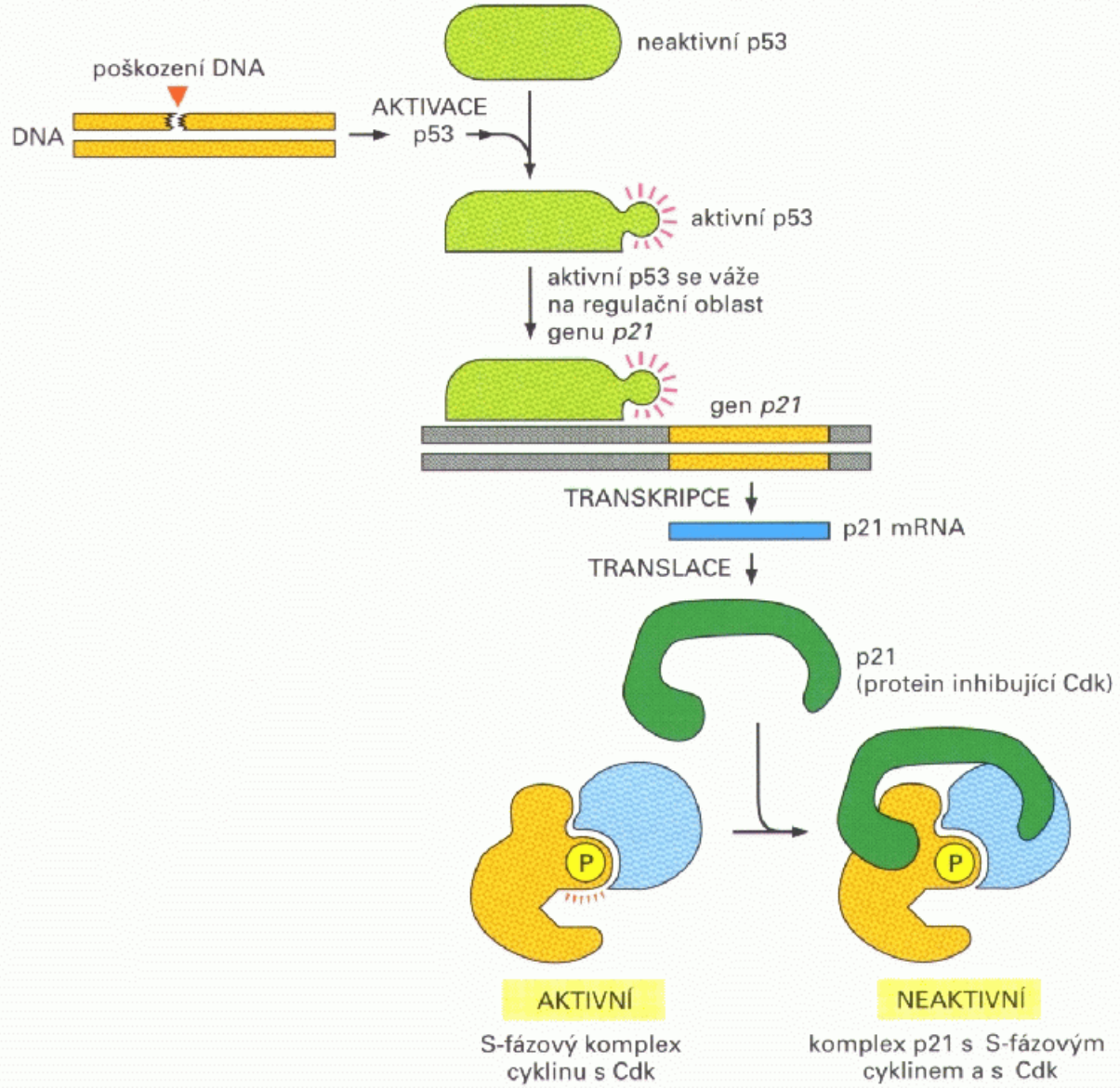
nature

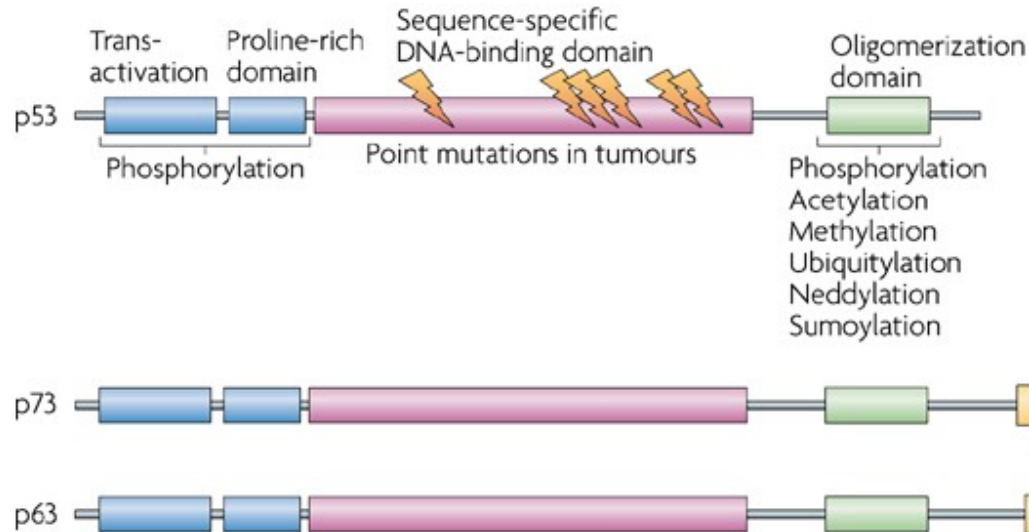
Somatické mutace v individuálním genomu pacienta s kolorektálním karcinomem



nature

Zdroj: MR Stratton et al. Nature 458, 719–724 (2009) doi:10.1038/nature07943





Nature Reviews | Molecular Cell Biology

- The major functional domains of the p53 protein are shown, including the N-terminal transactivation domains, the central sequence-specific DNA-binding domain and the C-terminal regulatory domain.
- p53 is subject to numerous post-transcriptional modifications, including phosphorylation, acetylation, methylation and modification with ubiquitin-like proteins, that can affect the function and stability of p53. Phosphatases, de-acetylases and de-ubiquitylating enzymes have been identified that can reverse most of these modifications.
- Most of the point mutations found in naturally occurring cancers occur in the central DNA-binding domain, and the position of the hotspots for these mutations are indicated by the orange lightning bolts. The p53-related proteins p63 and p73 show a similar overall structure, although some isoforms of these p53 relatives also contain a C-terminal sterile-motif (SAM) domain.

Metabolické efekty p53

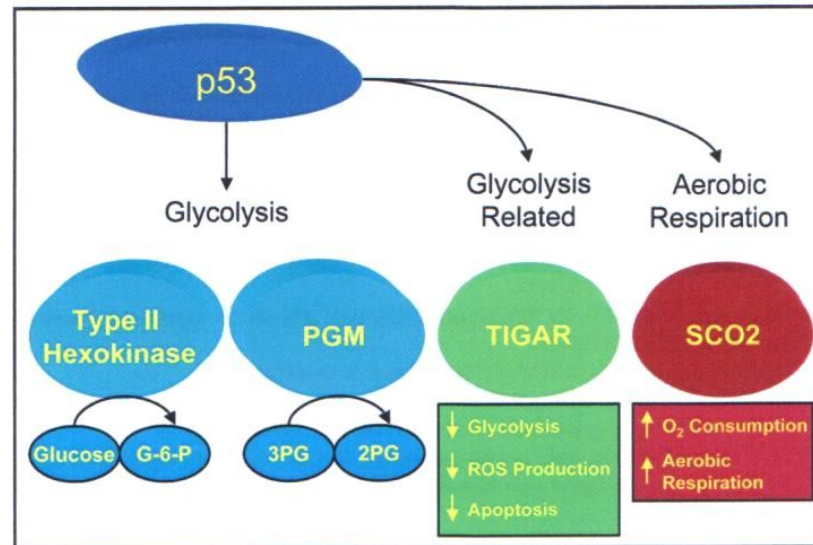
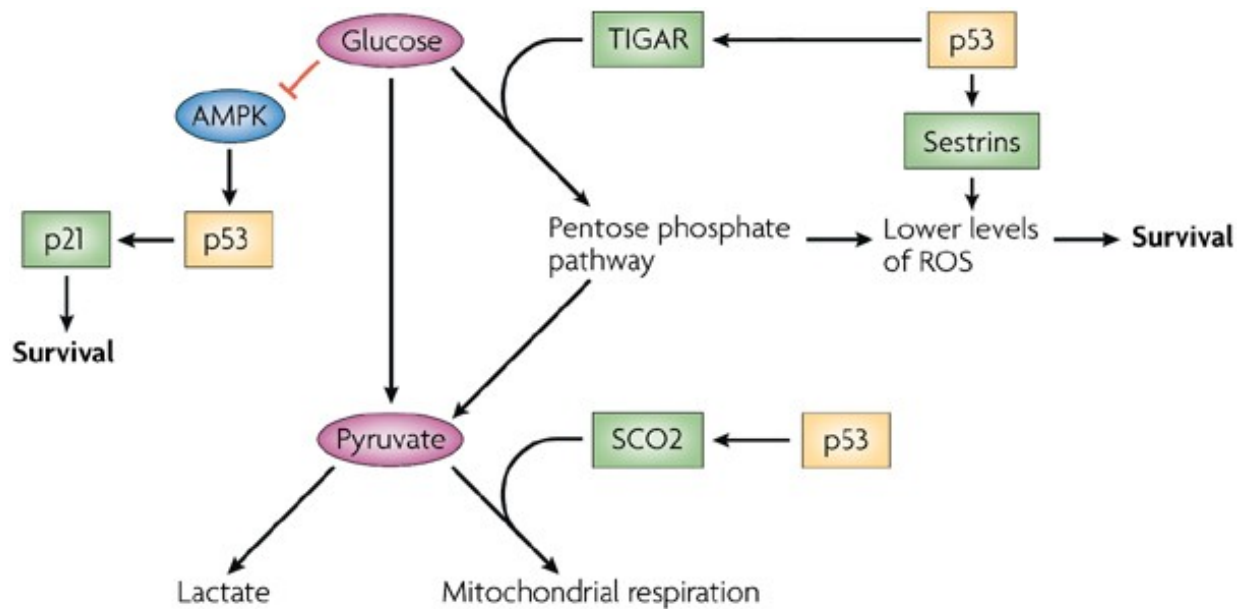
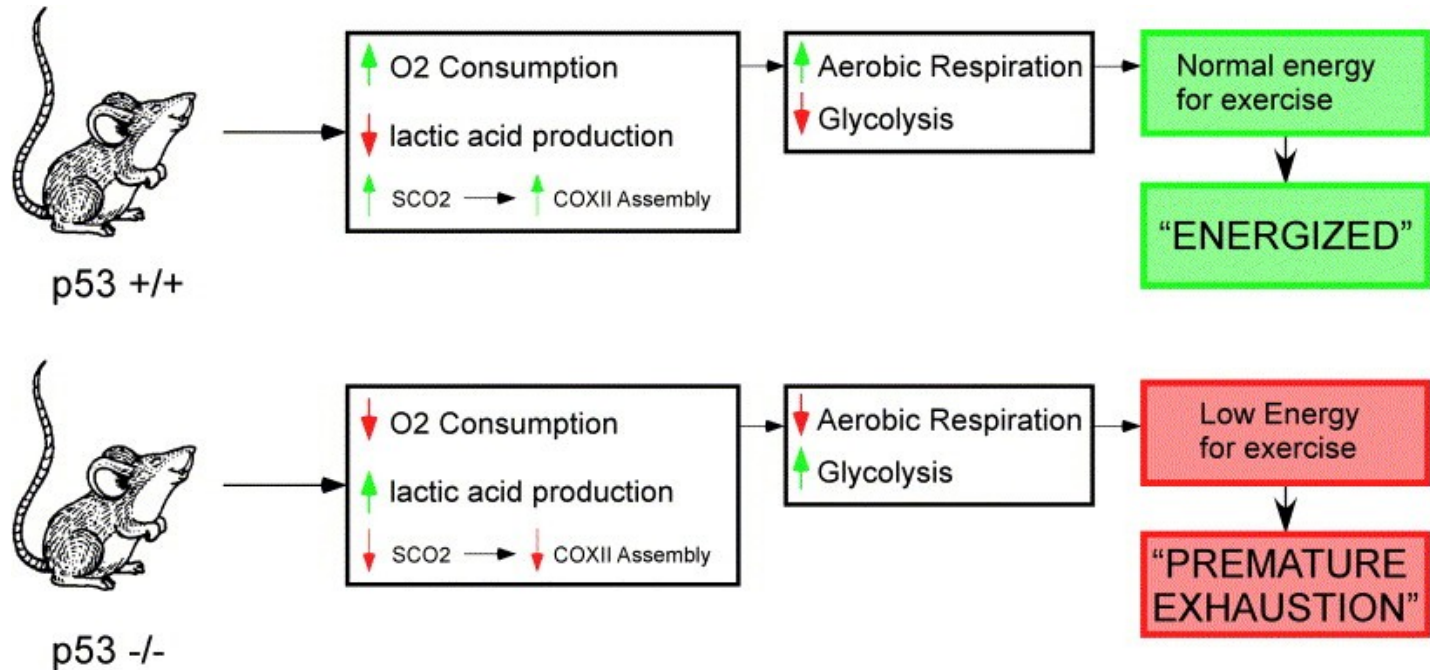


Figure 1. p53 can modulate both glycolysis and respiration. p53 regulates the expression of Type II hexokinase and phosphoglycerate mutase (PGM), two enzymes both directly involved in the conversion of glucose into energy. The enzymatic products of the p53 regulated protein, TP53-Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator (TIGAR) can also effect cellular glycolytic rates. Synthesis of Cytochrome C Oxidase 2 (SCO2) provides a novel link between p53 and the process of aerobic respiration. Collectively, these proteins provide an outline as to how p53 could work to control the balance between glycolysis and aerobic respiration that is often deregulated in human malignancy.



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

- Jako odpověď na nutriční stres může být p53 aktivován AMP kinázou (AMPK), což podpoří přežití buňky prostřednictvím aktivace inhibitoru cyclin-dependentní kinázy p21. p53 dále reguluje respiraci buňky prostřednictvím aktivace SCO2 nebo snižováním hladin ROS prostřednictvím TIGAR (p53-inducible glycolysis and apoptosis regulator) nebo sestrinů.



- Mice that are wild-type for p53 primarily use aerobic respiration for the production of ATP, a more efficient way to generate energy for physical activity than glycolysis. p53 regulates the energy metabolism by transcription of SCO₂, promoting the assembly of the cytochrome c oxidase complex (COXII). In mice with homozygous deletion of p53, the level of SCO₂ is low, thereby preventing COXII assembly and concomitant decreased aerobic respiration, promoting the switch to glycolysis. Glycolytic energy production is not sufficient to generate ATP for prolonged exercise, resulting in premature exhaustion.

Děkuji vám za pozornost

