

Přirozené antiglukokortikoidy

R. Hampl, K. Vondra

Endokrinologický ústav, Praha, ředitel doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

Souhrn: Dehydroepiandrosteron, ve formě sulfátu po cholesterolu nejhojnější cirkulující steroid, vykazuje řadu pozoruhodných účinků, především na imunitní systém, kde působí proti imunosupresivním účinkům glukokortikoidů. Nověji bylo zjištěno, že v některých případech lokálně účinnými působky jsou 7-oxygenované metabolity tohoto steroidu, donedávna považované za pouhé degradační produkty. V přehledu jsou nastíněny doposud známé účinky dehydroepiandrosteronu a jeho metabolitů na produkci cytokinů, aktivaci apoptózy, ovlivnění migrace makrofágů do zasažených periferních tkání, možné ovlivnění angiogeneze, uvolnění mediátorů zánětu – metabolitů kyseliny arachidonové a účast v mechanismu oxidačního stresu. Tam, kde je to známo, jsou naznačeny molekulární mechanismy, které za těmito událostmi stojí.

Klíčová slova: endogenní antiglukokortikoidy – dehydroepiandrosteron – metabolity

Natural antiglucocorticoids

Summary: Dehydroepiandrosterone, as a sulfate after cholesterol the most abundant circulating steroid displays a number of remarkable actions, especially on immune system, where it counteracts immunosuppressive effects of glucocorticoids. Recently it has been found that in some instances the locally active agents are 7-oxygenated metabolites of this steroid, so far believed to be only degradation products. In the survey so far known effects of dehydroepiandrosterone and its metabolites are summarized on cytokine production, activation of apoptosis, their influence on macrophage migration into affected peripheral tissues, their plausible effect on angiogenesis, effects of inflammatory mediators–metabolites of arachidonic acid, and their role in the mechanism of oxidative stress. Where known, the molecular mechanisms are mentioned, staying behind these events.

Key words: endogenic antiglucocorticoids – dehydroepiandrosterone – metabolites

Úvod

Pro endokrinní řízení pochodů odehrávajících se v organismu je typický etážový systém hormonálních regulací, kde hormon na „vyšší“ etáži stimuluje tvorbu nebo sekreci hormonu na „nižší“ etáži, přičemž jednotlivé etáže jsou propojeny zpětnovazebnými smyčkami. Dalším znakem je spoluúčast respektive souhra více hormonů, které jsou současně do regulačních dějů zapojeny. Účinky jednotlivých hormonů se mohou lišit směrem, kterým působí – stimulačně nebo inhibičně, rychlostí odezvy na příslušný hormonální podnět a konečně molekulárními mechanismy: hormony v cílových buňkách mohou aktivovat kaskádovým způsobem přítomné systémy, aniž by se přitom syntetizovala nová entita (většinou protein), pak hovoříme

o **negenomových účincích**, nebo naopak zahájit, případně inhibovat syntézu nového proteinu na úrovni exprese určitého genu, pak se jedná o **genomové účinky**. Tým hormon může vykazovat oba typy účinků. Pro hormonální řízení klíčových fyziologických dějů, jakým je např. metabolismus glukózy resp. sacharidů nebo hospodaření s vodou a minerály či kalciofosfátový metabolismus, je charakteristická spoluúčast nejčastěji tří hlavních hormonů – inzulinu, glukagonu a kortizolu při regulaci glykemie, parathormonu, kalcitoninu a cholekalciferolu při regulaci kalcia a fosfátů nebo adiuretinu, aldosteronu a atriového natriuretického hormonu pro zachování homeostázy vody a minerálů.

Vedle těchto dobře známých příkladů hormonálních účinků jsou dnes

známy v organismu tvořené sloučeniny, donedávna považované za pouhé degradační produkty či prekursor metabolických drah, jež v některých případech přehnané účinky hormonů tlumí. Takové příklady nalezneme především u hormonálních steroidů, zejména pak u glukokortikoidů.

Glukokortikoidy jako imunomodulátory a jejich přirození antagonisté

Hovoříme-li o účincích hormonů, obvykle odlišujeme tři úrovně: celého organismu, tkáňovou resp. buněčnou a molekulární. Zatímco fyziologické účinky glukokortikoidů na celotělové i tkáňové, případně buněčné úrovni jsou dobře známy, molekulární mechanismy, které za těmito událostmi stojí, jsou známy jen částečně a jsou předmětem intenzivního studia. Glukokortikoidy, vedle

zásadní účasti na regulaci sacharidového, lipidového a proteinového metabolismu a spoluúčasti na hospodaření s vodou a elektrolyty, vykazují pestrrou řadu dalších účinků. Z hlediska jejich uplatnění v medicíně je nejzajímavější vliv především na imunitní systém, ale i na nervový systém, skelet a pojivo, a také na kardiovaskulární systém. Přes 60 let jsou glukokortikoidy využívány v řadě medicínských oborů jako imunosupresiva při léčbě řady nemocí včetně autoimunitních chorob, pro potlačení a prevenci zánětu a pro své cytotoxické účinky včetně indukce apoptózy.

Z nejznámějších účinků glukokortikoidů na jak buněčnou, tak protilátkovou imunitu připomeňme následující, často navzájem propojené události:

- ovlivnění produkce cytokinů
- involuce tymu a aktivace apoptózy T-lymfocytů a inhibice jejich proliferace
- ovlivnění migrace makrofágů do zasažených periferních tkání
- uvolnění mediátorů zánětu – metabolitů kyseliny arachidonové
- účast v mechanismu oxidačního stresu.

Nálezy z posledních let ukázaly, že řadu těchto efektů tlumí po cholesterolu nejhojnější steroid, dehydroepiandrosteron, v cirkulaci přítomný převážně jako sulfát (DHEA/S) a nověji i některé jeho metabolity. Tyto steroidy tak slouží jako přirozené antiglukokortikoidy.

Jak jsme již zmínili v úvodu, molekulární mechanismy těchto účinků byly poodhaleny teprve nedávno a zdaleka ne úplně. Ještě méně pak je známo o molekulární podstatě dějů, kterými zasahují do uvedených událostí zmíněné přirozené antiglukokortikoidy.

Glukokortikoidy, jejich antagonisté a cytokiny

Řada událostí při imunitní odpovědi B- i T-buněk na antigenní podnět je zprostředkována cytokiny. Jedním

z fyziologických účinků cytokinů je i ovlivnění tvorby a sekrece glukokortikoidů zásahem na různých místech do funkce osy hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin (HPA). Glukokortikoidy však ovlivňují tvorbu samotných cytokinů. Obecně platí, že glukokortikoidní signální dráhy se kříží s drahami využívanými cytokiny. Cytokiny tak fungují jako jedna ze spojek mezi endokrinním a imunitním systémem. Spolupůsobí zde jak geonomové, tak negenomové mechanismy.

Je známo, že po glukokortikoidech stoupá sekrece protizánětlivých cytokinů (např. IL-10), zatímco tvorba prozánětlivých (IL-1, TNF- α) je potlačena. Glukokortikoidy tím, že potlačují tvorbu některých charakteristických cytokinů pro neutrofile, eozinofily a makrofágy (ale také, jak ukážeme v dalším, produkci lipidových mediátorů zánětu, konkrétně arachinoidů a dokonce i oxidu dusnatého) zásadním způsobem ovlivňují buněčnou imunitu. Glukokortikoidy také ale regulují adaptivní imunitní odpověď, a to od počáteční fáze rozpoznání antigenu a jeho prezentaci dendritickými buňkami až po efektorovou fázi, kdy se T-lymfocyty diferencují na T_H1 resp. T_H2 subtypy se svými charakteristickými cytotoxickými účinky. Podrobně je tato kapitola zpracována např. v přehledu Tuckermannově et al [1]. Nedávné studie ukázaly, že DHEA působí jako antagonist těchto účinků: zatímco glukokortikoidy indukují tvorbu T_H2 typu (s typickými cytokiny IL-4, IL-6 a IL-10), DHEA podporuje diferenciaci na T_H1 typ, s charakteristickými cytokiny IL-2 a IFN- γ . Poměr endogenních glukokortikoidů (u lidí kortizolu) ku DHEA v cirkulaci, a zejména pak v cílových tkáních je významným ukazatelem funkce imunitního systému a jeho stárnutí: s věkem poměr kortizol/DHEA významně stoupá, ruku v ruce s množícími se poruchami imunitní funkce ve vyšším věku [2].

Jak jsme zmínili, genomové i negenomové mechanismy účinků glukokortikoidů na tvorbu a sekreci cytokinů jsou pestré a často složité. Jako příklad uveďme mechanismus, studovaný u nemocných s revmatoidní artritidou, ve snaze vysvětlit rezistenci na glukokortikoidní léčbu u některých pacientů [3]. Glukokortikoidy se v imunokompetentních buňkách váží na nitrobuněčné proteinové receptory. Jedněmi z genů regulovaných glukokortikoidy jsou protoonkogeny známé pod zkratkami *c-fos* a *c-jun*, jejichž produktem je po fosforylaci tzv. aktivační protein AP-1, účinkující jak vícefunkční transkripční faktor. Ten, podobně jako další jaderný faktor NF- κ B, vazbou na responzivní elementy genů pro některé cytokiny (interleukiny IL-2, IL-6, IL-8, IL-1 β a TNF- α) indukuje jejich tvorbu. AP-1 se ale současně váže na glukokortikoidní receptor (příklad negenomové interakce protein-protein), čímž brání vazbě steroid-receptorového komplexu na responzivní elementy výše zmíněných protoonkogenů a brzdí tak zpětnovazebně jejich expresi. Uvádíme tento příklad proto, že je jedním z mála, kde byl byt na zcela jiném modelu studován antiglukokortikoidní efekt DHEA na úrovni genové exprese [4].

Glukokortikoidy, jejich endogenní antagonisté a apoptóza

Endogenní, stejně jako exogenní glukokortikoidy ve fyziologických dávkách jsou významnými aktivátory programované buněčné smrti – apoptózy. Apoptóza je fyziologický proces, neboť průběžně odstraňuje poškozené, nefunkční, nereparabilní a nadbytečné buňky a také buňky, které se v procesu migrace nedostaly na místo svého určení. Je to i jeden z klíčových obranných nástrojů imunitního systému při negativní i pozitivní selekci T-lymfocytů a při eliminaci autoreaktivních klonů B-lymfocytů, uplatňující se i v involuci tymu. Biochemickou podstatou apoptózy

je aktivace proteáz, zodpovědných za degradaci důležitých enzymů a dalších bílkovin nezbytných pro život a proliferaci buněk (proteiny jaderných lamin, cytoskeletonové bílkoviny, telomerázy a topoizomerázy zúčastněné na replikaci DNA, ribonukleoproteiny řídící proces sestřihu m-RNA a konečně endonukleáz štěpících jadernou DNA).

Signálem pro zahájení apoptózy je interakce produktů tzv. apoptotických genů s příslušnými proteinovými ligandy. Takovým produktem je protein Fas (synonymum CD-95) fungující jako receptor na povrchu mnoha různých typů buněk, ligandem pak FasL (FasLigand), typický povrchový protein cytotoxických T_c-lymfocytů a jemu podobné cytokiny ze skupiny tumorových nekrotizujících faktorů (TNF). Jedná se o tzv. *vnější* (extrinsic) apoptotickou dráhu podle toho, že signálem pro apoptózu je interakce s proteiny buněčného povrchu. Naproti tomu tzv. *vnitřní* (intrinsic) apoptotická dráha je zahájena událostmi na mitochondriální membráně, konkrétně fosforylací produktů pro-, resp. protiapoptotických proteinů z rodiny Bcl-2, vedoucích k uvolnění posledního z řady mitochondriálních enzymů dýchacího řetězce, cytochromu c, a k následné aktivaci tzv. kaspázové kaskády způsobující v konečném efektu ztrátu funkční schopnosti mitochondrií. Kaspázy jsou proteolytické enzymy (známo je jich celkem 11), nazvané podle toho, že štěpí peptidickou vazbu mezi aspartátem (asp) a sousední aminokyselinou směrem k C konci. Bcl-2 proteiny jsou zakotveny na vnější mitochondriální membráně a zasahují na jedné straně do cytozolového prostoru, na druhé pak přes vnitřní mitochondriální membránu vytvářejí póry spojující vnitřní prostor s okolím mitochondrie. Signálem pro aktivaci těchto proteinů je ztráta kontaktu buňky určené k apoptotické smrti s okolními buňkami

resp. změna cytokinového prostředí. Uvolněný cytochrom c vytvoří s dalším proteinem nazvaným Apaf-1 komplex nazvaný apoptozom, který aktivuje kaspázovou kaskádu. Výkonným nástrojem apoptózy je v obou případech aktivace kaspázové kaskády.

Všechny buňky imunitního systému jsou bohatě vybaveny glukokortikoidními receptory. Jejich prostřednictvím glukokortikoidy mohou ovlivňovat expresi signálních cytokinů různými způsoby, např. mechanismem popsaným v předchozí kapitole. Mechanismy, kterými glukokortikoidy zasahují do těchto událostí, jsou velice pestré a liší se podle buněčných typů. Zahrnují jak genomové, tak nengenomové děje [5,6].

V souvislosti s antiglukokortikoidními účinky DHEA se logicky nabízí otázka, kde a na jaké úrovni tento steroid, případně jeho metabolity do těchto dějů zasahují. Zdůrazněme na tomto místě, že pro DHEA zatím nebyly prokázány nitrobuněčné receptory, ani nekompetuje s receptory pro glukokortikoidy. Mezi první experimentální důkazy antiglukokortikoidních účinků DHEA patří potlačení dexametazonem vyvolaná involuce tymu, bez vysvětlení molekulárního mechanismů [7]. Dosud nečetné experimentální práce na téma „DHEA a apoptóza“, většinou využívající buněčné kultury, se snaží najít místa zásahů DHEA v glukokortikoidních signálních drahách. Jsou dosud spíše útržkovité a ani ne jednoznačné: v jedné z nejnovějších studií [8] s kulturou lidských nervových buněk autoři ukázali, že DHEA aktivuje antiapoptotické Bcl-2 proteiny (srovnej výše). V jiné studii naopak DHEA dokonce stimuloval apoptózu tymocytů, prostřednictvím interakce se signální drahou iniciovanou vazbou Fas ligandu na povrchový protein Fas (srovnej výše) [9]. Nepochybný význam má pak stimulace apoptózy DHEA v nádorových tkáních, což je asi jeden z principů antikancerogenních účinků prisuzova-

ných tomuto steroidu. Jako příklad uvádíme nedávnou studii japonských autorů [10].

Nejnovější studie přinesly řadu důkazů, že v některých případech nikoliv DHEA samotný, ale jeho 7-hydroxylované metabolity (7 α - a 7 β -hydroxy-DHEA) jsou lokálně účinnými imunoprotektivními (a také neuroprotektivními) působky. To ukazuje na nový význam dávno známé metabolické cesty vedoucí k 7-hydroxysteroidům, doposud považovaným pouze za jedny z degračních pochodů. Steroidní 7-hydroxyláza je synonymum pro několik izoenzymů lišících se druhovou specificitou a tkáňovou lokalizací. Všechny tyto enzymy patří do rodiny hydroxylujících enzymů (oxygenáz) cytochromu P450, produkty jejich katalýzy jsou izomerní steroidy s hydroxylovou skupinou v polohách 7 α a 7 β . Pomineme-li 7-hydroxycholesterol, biologicky nejzajímavějšími jsou oba epimery 7-hydroxydehydroepiandrosteronu (7-OH-DHEA). U lidí jsou oba steroidy přítomny v cirkulaci, z kvantitativního hlediska jsou hlavním místem jejich tvorby játra, tvoří se však i v řadě jiných tkání [11].

I když hladiny 7-OH-DHEA v krvi jsou nízké, řádově v subnanomolárních až nanomolárních koncentracích, lokální koncentrace díky přítomným 7-hydroxylázám mohou být až o několik řádů vyšší. Z tohoto pohledu patří mezi pionýrské pokusy Morfinův průkaz parakrinního účinku 7 α -OH-DHEA, tvořeného v tonzilách, na okolní lymfocyty, kde vysoce zvyšuje imunitní odpověď na antigenní stimul [12]. Důkaz neuroprotektivních účinků lokálně tvořeného 7 α -OH-DHEA v mozku je potlačení dexametazonem vyvolané apoptózy, publikovaný touž autor-skou skupinou [13]. V podstatě jde opět o zásah do imunitních mechanismů, tentokrát v nervové tkáni.

Metabolity DHEA a angiogeneze

Pro řadu účinků steroidů včetně kortikoidů není ani tak důležitá jejich

hladina v cirkulaci, jako lokální koncentrace v cílových tkáních. Mezi pestré účinky GK patří inhibice angiogeneze, nezbytná při hojení poškozených tkání. Na druhé straně, angiogeneze je nutná pro výživu nádorových tkání a hledají se proto cesty, jak jí v tomto případě zabránit. Na myších modelech s aortami bylo prokázáno, že fyziologické dávky glukokortikoidů vedly ke snížení angiogeneze, přítomnost syntetického antiglukokortikoidu (RU 38486, mifepriston známý také svými abortivními účinky) naopak angiogenezi zvyšila.

Zajímavý byl proto nálezy zvýšené angiogeneze u myši s poškozeným genem pro 11 β -hydroxysteroidní dehydrogenázu 1. typu, odpovědné za lokální tvorbu glukokortikoidů ve tkáních [14]. Autoři dokonce spekulují, že by inhibitory tohoto enzymu mohly sloužit ke zlepšení hojení tkání, včetně tkání poškozených ischemickými procesy. Z tohoto pohledu není bez zajímavosti zjištění, že další metabolit DHEA s kyslíkatou skupinou v poloze 7, rovněž přítomný v cirkulaci, 7-oxo-DHEA soutěží s kortizonem o uvedený enzym [15] a nepřímo tak může fungovat jako endogenní antiglukokortikoid. Dodejme, že tento steroid díky tomu, že není metabolizován na androgeny jako DHEA (riziko karcinomu prostaty u mužů!), ale především na zmíněné 7-hydroxylované metabolity, považované za příznivé faktory, je jedním z kandidátů náhradní steroidní terapie namísto DHEA [16]. Navíc jde o tzv. ergosteroid, protože vykazuje termogenní vlastnosti srovnatelné s hormony štítné žlázy [17].

Ovlivnění migrace makrofágů do periferních tkání

Migrace – putování imunocytů, především makrofágů do periferních tkání postižených zánětem nebo zasažených nějakým vnějším agens je jedním ze základních nástrojů vrozené imunity. Také tyto děje ovlivňují glu-

kokortikoidy prostřednictvím cytokinů. Molekulární mechanismy těchto pochodů jsou známy jen zčásti. Přitom jejich poznání má značný význam pro glukokortikoidní terapii leukemie, konkrétně infiltrace lymfoidních buněk [18].

Významnou úlohu při regulaci migrace makrofágů má teprve nedávno objevený a charakterizovaný cytokin, nazvaný podle své funkce faktor inhibující migraci makrofágů (macrophage migration inhibitory factor, MIF) [19]. Hlavním místem jeho tvorby jsou cirkulující monocyty, resp. tkáňové makrofágy, ale je také společně secernován s ACTH kortikotropu předního laloku hypofýzy. Je přítomen v cirkulaci v poměrně vysokých koncentracích (2–6 ng/ml). Účinkuje prozánětlivě, přičemž jeho gen nevykazuje homologii s žádným se známých cytokinů. Glukokortikoidy v modelových pokusech na zvířatech a v buněčných kulturách (např. v T-lymfoblastech) vyvolaly zvýšení koncentrace tohoto proteinu, nikoliv však na úrovni glukokortikoidy regulované exprese příslušného genu, měřené tvorbou příslušné m-RNA. MIF tak tlumí protizánětlivé účinky kortikoidů v krátké zpětnovazební smyčce. Mechanismus kontraregulačního působení MIF vůči kortikoidům nicméně znám není, některé experimenty pouze naznačují, že se i zde uplatňuje zásah do signální dráhy aktivčního proteinu AP-1 (srovnej kapitolu Glukokortikoidy, jejich endogenní antagonisté a cytokiny). Zatím nikdo nezkoumal, zda a pakliže ano, na jaké úrovni do těchto dějů zasahuje DHEA nebo jeho lokálně účinné metabolity.

Glukokortikoidy, jejich antagonisté a oxidační stres

Dalším dějem, kde se mohou vzájemně prolínat účinky glukokortikoidů a DHEA i jeho biologicky aktivních metabolitů, je oxidační stres při zánětlivých procesech způsobený lokálním zvýšením reaktivních kyslí-

katých sloučenin (ROS), především volných kyslíkatých radikálů.

Mechanismus vzniku oxidačního stresu a možnosti jeho terapeutického ovlivnění kortikoidy byly intenzivně studovány zejména u nemocných s chronickými onemocněními dýchacích cest a u astmatiků [20]. Kortikoidy zde mohou působit na různých úrovních: přímo (genomově) na úrovni exprese enzymů zodpovědných za tvorbu ROS (enzymy lipoperoxidace) i za jejich deaktivaci (antioxidační enzymy,) či nepřímo (genomově i negenomově) zásahem do biosyntetických drah vedoucích k tvorbě nebo deaktivaci ROS prostřednictvím transkripčních faktorů; zde se opět uplatňují transkripční faktory AP-1 či jaderný faktor κ B, zmíněné v kapitole Glukokortikoidy, jejich antagonisté a cytokiny. DHEA a jeho 7-hydroxylované metabolity obecně působí proti oxidačnímu stresu a právě mechanismus jejich působení na uvedených úrovních zůstává otevřenou kapitolou. Pro chronická obstrukční onemocnění dýchacích cest, typická u kuřáků, byla pozorována – na rozdíl od astmatiků – snížená citlivost na glukokortikoidní léčbu, vysvětlovaná downregulací glukokortikoidních receptorů, zprostředkovanou opět (tentokrát prozánětlivými) cytokiny, jejichž exprese, jak jsme naznačili, může být opět kontrolována glukokortikoidy [21].

Další metabolická cesta, kde se kříží účinky glukokortikoidů a DHEA (a nepochybně i jeho metabolitů), je dehydrogenace glukózo-6-fosfátu účinkem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy (G6PD), jednoho z klíčových enzymů metabolismu sacharidů. Působením G6PD se snižuje v tkáních koncentrace NADPH, na niž zase závisí NADPH-dependentní tvorba volných kyslíkatých radikálů. Dexametazon fosfát v experimentu s krysími erytrocyty překvapivě vyvolal snížení aktivity G6PD, na rozdíl od glutathion-peroxidázy [22]. Jedním z dlouho známých účinků DHEA

přitom je právě inhibice tohoto enzymu, jakožto jedno z vysvětlení antioxidačních účinků DHEA [23]. DHEA v tomto případě by mohl působit dokonce synergicky s glukokortikoidy.

Zvýšené koncentrace ROS podporují mj. vznik chronických i akutních střevních autoimunitních onemocnění, jakými jsou např. Crohnova choroba či ulcerózní kolitida. Vyšší hladiny konečného produktu lipoperoxidace – malondialdehydu než u zdravých osob byly zjištěny ve střevní sliznici i v krvi těchto nemocných [24,25]. Z tohoto hlediska je pozoruhodná jedna z nejnovějších studií Morfinovy skupiny [26], která zatím v experimentu na krysách prokázala jednoznačně příznivý účinek DHEA, a pak zejména jeho 7-hydroxylovaných metabolitů na potlačení ulcerózní kolitidy na úrovni enzymů odpovědných za vznik oxidačního stresu.

Glukokortikoidy, jejich antagonisté a arachinoidy jako mediátory zánětu

S předchozí kapitolou úzce souvisí i úloha glukokortikoidů, případně jejich endogenních antagonistů, jako inhibitorů mediátorů zánětu buňkami imunitního systému. Společným prekurzorem těchto mediátorů je kyselina arachidonová, typickým projevem reakce na zánět je uvolnění leukotrienů a dalších prostanoidů. Tyto metabolity se tvoří z kyseliny arachidonové, tzv. lipoxygenázovou (leukotrieny) resp. cyklooxygenázovou (prostaglandiny a tromboxany) biosyntetickou dráhou. Kyselina arachidonová představuje jednu z lipofilních složek buněčných membrán, kde je zde vázána ve formě fosfoesterů s glycerolem. K jejich hydrolýze a zpřístupnění kyseliny arachidonové pro další reakce organismus využívá specifického enzymu, fosfolipázy A2. Existují proteinové inhibitory tohoto enzymu, lipokortiny. Exprese genů pro tyto bílkoviny je řízena glukokortikoidy prostřednictvím receptorů v příslušných imunkompetentních buňkách. V koneč-

ném důsledku glukokortikoidy tak inhibují uvolnění kyseliny arachidonové jako výchozího substrátu pro tvorbu mediátorů zánětu.

Není sice známo, že by DHEA ovlivňoval expresi lipokortinů, zato bylo prokázáno, že zvyšuje aktivitu fosfolipázy A2 [27], a tím, byť na jiné úrovni, účinkuje opět jako antiglukokortikoid. Možným mechanismem, kterým DHEA případně jeho sulfát ovlivňuje aktivitu fosfolipázy A2, spočívá v modulaci glutamátových, resp. N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů, kde jedním z jejich alosterických modulátorů je právě DHEA (S). Aktivace těchto receptorů, spřažených s G-proteiny, vyvolá kaskádu událostí: přes aktivaci membránové fosfolipázy C štěpící fosfatidylinositol na druhé posly (inositol trifosfát a diacylglyceroly) se mění propustnost kalciových kanálů, což vede k aktivaci kalcium-dependentních enzymů, mezi něž patří i zmíněná fosfolipáza A2 [28].

Závěr

Na vybraných příkladech jsme se pokusili ukázat, že dehydroepiandrosteron a jeho 7-oxygenované metabolity na různých úrovních tlumí nebo působí proti účinkům glukokortikoidů. Organismus tak disponuje „dolaďovacími“ mechanismy, které umožňují korigovat řadu vedlejších účinků těchto hormonů, především na imunitní systém. Zároveň ukazují cestu, jak bude možno využít těchto mechanismů v terapii. Není náhodou, že právě DHEA a nověji jeho 7-oxygenované metabolity představují kandidáty náhradní steroidní terapie. Zatím útržkovitě, převážně teoretické poznatky, se začínají skládat do mozaiky a v blízké budoucnosti tak můžeme očekávat, že se dočkají praktického využití v medicíně.

Tato práce byla podpořena grantem č. 7815-3 Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR.

Literatura

1. Tuckermann JP, Kleiman A, McPherson KG et al. Molecular mechanisms of glucocorticoids in the control of inflammation and lymphocyte apoptosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005; 42: 41–104.
2. Purohit A, Reed MJ. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women. *Steroids* 2002; 67: 979–983.
3. Chikanza IC. Mechanism of corticosteroid resistance in rheumatoid arthritis: a putative route for the corticosteroid receptor beta isoform. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 39–48.
4. Taguchi T, Takao T, Iwasaki M et al. Suppressive effects of dehydroepiandrosterone and the nuclear factor-kappa B inhibitor parthenolide on corticotroph tumor cell growth and function in vitro and in vivo. *J Endocrinol* 2006; 188: 321–331.
5. Distelhorst CW. Recent insights into the mechanism of glucocorticoid-induced apoptosis. *Cell Death and Differentiation* 2002; 9: 6–19.
6. Wang D, Muller N, McPherson KG et al. Glucocorticoid engage different signal transduction pathways to induce apoptosis in thymocytes and mature T cells. *J Immunol* 2006; 176: 1695–1702.
7. Kalimi M, Shafagoy Y, Loria R et al. Anti-glucocorticoid effects of dehydroepiandrosterone (DHEA). *Molec Cell Biochem* 1994; 131: 99–104.
8. Charalampopoulos I, Alexaki VI, Lazaridis I et al. G protein-associated, specific membrane binding sites mediate the neuroprotective effect of dehydroepiandrosterone. *FASEB J* 2006; 20: 577–579.
9. Liang J, Yao G, Yang L et al. Dehydroepiandrosterone induces apoptosis of thymocyte through Fas/Fas-L pathway. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 1467–1475.
10. Jiang Y, Miyazaki T, Honda A et al. Apoptosis and inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway in the anti-proliferative actions of dehydroepiandrosterone. *J Gastroenterol* 2005; 40: 490–497.
11. Morfin R, Courchay G. Pregnenolone and dehydroepiandrosterone as precursors of native 7-hydroxylated metabolites which increase the immune response in mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 50: 91–100.
12. Lafaye P, Chmielewski V, Nato F et al. The 7 α -hydroxysteroids produced in human tonsils enhance the immune response to tetanus toxoid and Bordetella

- pertusis antigens. *Biochem Biophys Acta* 1999; 1472: 222–231.
13. Chmielewski V, Drupt F, Morfin R. Dexamethasone induced apoptosis of mouse thymocytes: prevention by native 7 α -hydroxysteroids. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 238–246.
14. Small GR, Hadoke PW, Sharif I et al. Preventing local regeneration of glucocorticoids by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enhances angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2001; 102: 12165–12170.
15. Robinson B, Michael KK, Ripp SL et al. Glucocorticoids inhibit interconversion of 7-hydroxy and 7-oxo metabolites of dehydroepiandrosterone: a role for 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases? *Arch Biochem Biophys* 2001; 389: 278–287.
16. Hampl R, Lapčák O, Hill M et al. 7-Hydroxydehydroepiandrosterone – a natural antiglucocorticoid and a candidate for steroid replacement therapy. *Physiol Res* 2000; 49(Suppl 1): S107–S112.
17. Hampl R, Stárka L, Janský L. Steroids and thermogenesis (minireview). *Physiol Res* 2006; 55: 123–131.
18. Baus E, Andris F, Dewit J et al. Dexamethasone inhibits invasion of murine T cells through cultured fibroblastic monolayers. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 785–793.
19. Donn RP, Ray DW. Macrophage migration inhibitory factor: molecular, cellular and genetic aspects of a key endocrine molecule. *J Endocrinol* 2004; 182: 1–9.
20. Rahman I. Oxidative stress and gene transcription in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: antioxidant therapeutic targets. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1: 292–315.
21. Adcock IM, Caramori G, Ito K. New insights into the molecular mechanism of corticoids action. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 649–660.
22. Ozmen I. Evaluation of effect of some corticosteroids on glucose-6-phosphate dehydrogenase and comparative study of antioxidant enzyme activities. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2005; 20: 19–24.
23. Schwartz AG, Paschko LL. Dehydroepiandrosterone, glucose-6-phosphate dehydrogenase, and longevity. *Ageing Res Rev* 2004; 3: 171–187.
24. Bhaskar L, Ramakrishna BS, Balasubramanian KA. Colonic mucosal antioxidant enzymes and lipid peroxide levels in normal subjects and patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 140–143.
25. Tuzun A, Erdil A, Inal V et al. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Biochem* 2002; 35: 569–572.
26. Péliissier MA, Muller C, Hill M et al. Protection against dextran sodium sulfate-induced colitis by dehydroepiandrosterone and 7 α -hydroxy-dehydroepiandrosterone in the rat. *Steroids* 2006; 71: 240–248.
27. Saitoh H, Hirato K, Tahara R et al. Enhancement of human phospholipase A2 activity by steroid-sulphate derived from the foeto-placental unit. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 107: 420–424.

doc. RNDr. Richard Hampl, DrSc.
www.endo.cz
e-mail: rhampl@endo.cz

Doručeno do redakce: 28. 8. 2006