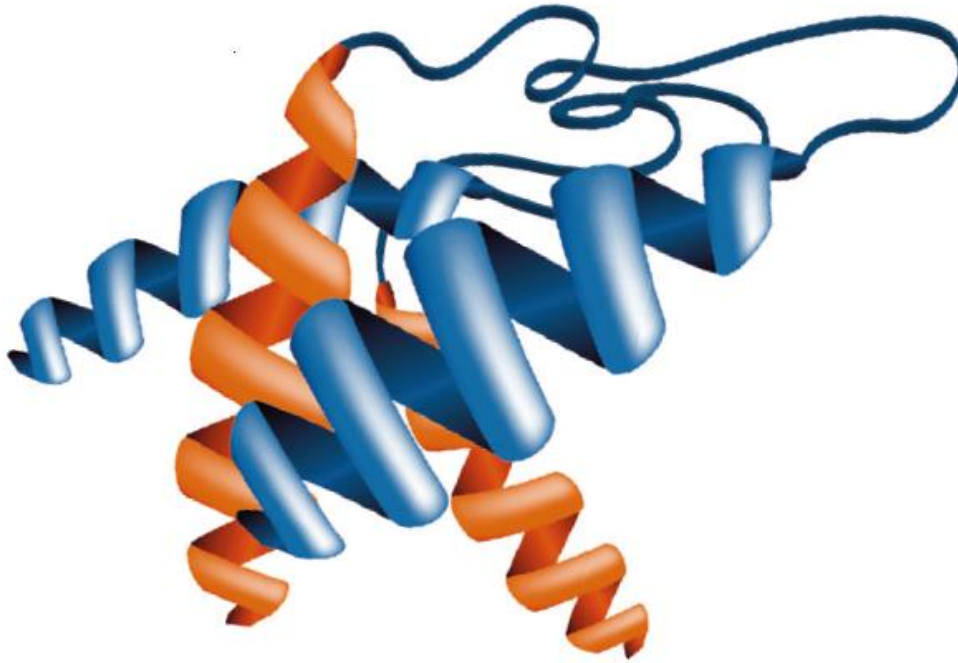


ANTISEKREČNÍ FAKTOR (AF)



- je regulační multifunkční endogenní bílkovina objevená v roce 1984 ve Švédsku
- vyskytuje se ve většině tkání všech savců
- byl potvrzen také v epitelální výstelce endolymfatického prostoru vnitřního ucha
- je pravděpodobně neaktivní u zdravých jedinců
- aktivuje se ve střevě jako odpověď organismu na střevní hypersekreci, vyvolanou bakteriálními toxiny nebo určitými složkami potravy
- v aktivované formě se vylučuje do krve, žluči a mateřského mléka
- působí v různých orgánech těla a to hlavně prostřednictvím nervové stimulace
- má prokázané antisekreční a protizánětlivé účinky
- reguluje transport tekutin a iontů přes buněčné membrány
- moduluje homeostázu tělních tekutin
- jeho klinický význam byl prokázán u pacientů:
 - se zánětlivými střevními onemocněními
 - s mastitidou
 - s Meniérovou chorobou

HISTORICKÉ SOUVISLOSTI

V důsledku eskalujícího vývoje antibiotické rezistence u hospodářských zvířat, zakázalo Švédsko v roce 1986 používání antibiotik v krmivech, což vedlo ke zvýšené prevalenci průjmu, snížení váhových přírůstků a vysoké mortalitě zejména u odstavovaných selat a telat. Proto byl zahájen vědecký projekt s cílem najít alternativní krmivo, které by mohlo nahradit krmné směsi s antibiotiky a eliminovat tak nežádoucí účinky předčasného odstavení.^{1,2}

OBJEVENÍ AF

Protože je známo, že jedinci, kteří přežili cholery, si vůči jejímu původci bakterii *Vibrio cholerae* vytvářejí dlouhodobou rezistenci, hledali švédští vědci imunogenní látku proti toxinu této bakterie a to nejprve u kryš³ a prasat.⁴ Objevili endogenní systém, který reagoval rychleji než systém imunitní a předpokládali, že za vznik rezistence je odpovědná endogenní látka, která byla citlivá na různé typy stimulace. Zjistili, že se jedná o regulační bílkovinu, která se tvoří v hypofýze. Protože tato bílkovina normalizuje střevní hypersekreci vyvolanou toxinem bakterie *Vibrio cholerae* byla nazvána antisekreční faktor (AF).⁵

CHARAKTERISTIKA AF

AF byl izolován nejprve z hypofýzy a střevní sliznice kryš a prasat.⁶ V roce 1995 byl naklonován AF lidské hypofýzy⁷ a jeho sekvenování ukázalo, že má molekulovou hmotnost 41 kDa a jeho antisekreční aktivita je vázána na malý fragment složený z 8 aminokyselin lokalizovaný na N–konci bílkoviny.^{8,9}

MECHANIZMUS ÚČINKU AF

AF je neúčinnější dosud známá látka proti průjmu, která inhibuje střevní hypersekreci způsobenou nejen toxinem cholery, ale i celou řadou dalších známých toxinů (např. toxinů *E.coli*¹⁰, *Clostridium difficile*^{8,11,12} a mořských biotoxinů např. kyseliny okadaové¹³), a to jak u zvířat, tak i u lidí.²

Antisekreční účinek AF je pravděpodobně zprostředkovan nervově a spočívá v blokaci chloridových kanálů, které se podílejí na membránovém transportu vody a iontů v epiteliálních střevních buňkách. AF tak ovlivňuje rovnováhu tekutin a elektrolytů v těchto buňkách a působí proti nadměrné sekreci tekutin do lumen střeva.^{14,15,16,17,18,19,20,21,22}

Po vystavení bakteriálním toxinům se plazmatická hladina aktivovaného AF během několika hodin rychle zvyšuje, a jak jeho plazmatická hladina, tak jeho distribuce se mění v průběhu imunologické odpovědi. To naznačuje, že AF může hrát roli v imunitním systému jako protizánětlivý faktor.²³

BUNĚČNÁ EXPRESE A DISTRIBUCE AF

AF se vyskytuje nejen ve střevě, ale i ve většině tkání všech savců^{2, 24, 25} a tvoří se např. ve slizničním epitelu gastrointestinálního traktu, dýchacího ústrojí a urogenitálních orgánů, dále v hypofýze, zejména v jejích endokrinních buňkách a v centrálních a periferních nervových tkáních.^{1,26} Ve všech zkoumaných tkáních je vysoká exprese AF omezena na specifické a dobře definované populace buněk, které zahrnují určité epiteliální buňky, podskupiny leukocytů, některé endokrinní buňky a neurony, a které mají schopnost AF jak syntetizovat, tak i skladovat.^{10,26}

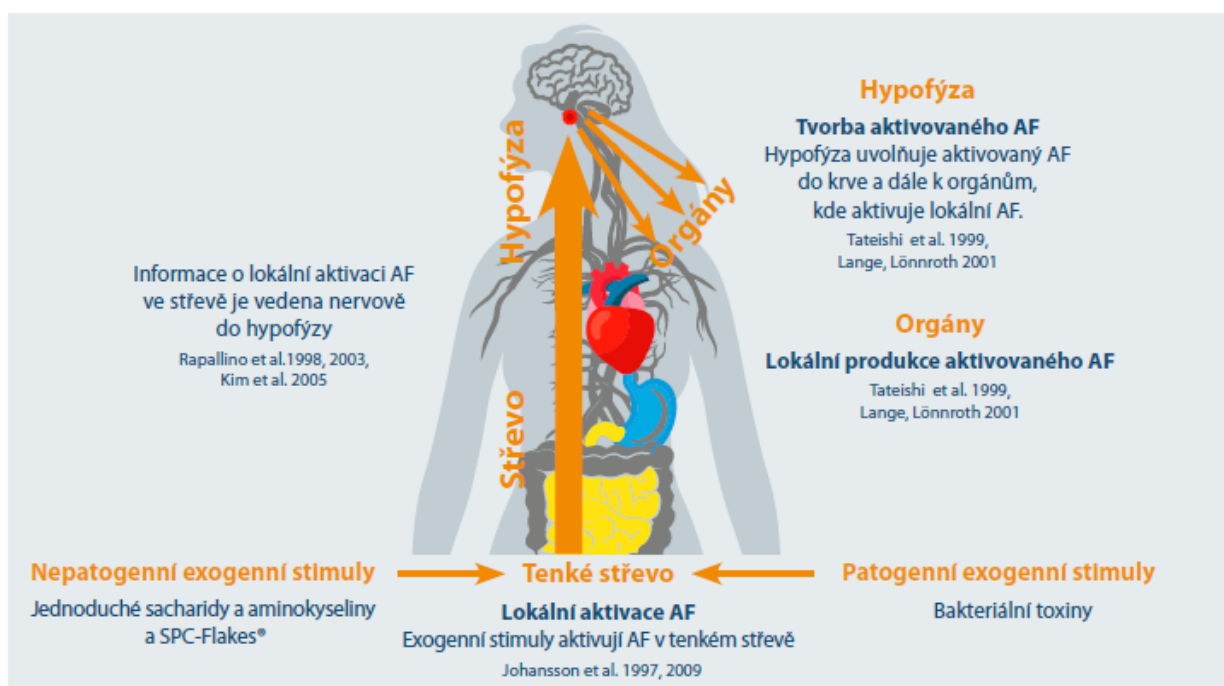
Přítomnost AF byla imunohistochemicky potvrzena také v epiteliální výstelce endolymfatického prostoru vnitřního ucha a vědci předpokládají, že AF by mohl hrát klíčovou roli v regulaci obratu endolymfy a zmírňovat tak alespoň některé symptomy Meniérových chorob.²⁷ U zdravých jedinců je AF vylučován do plazmy a dalších tkání zřejmě v biologicky neaktivní formě.¹

AKTIVACE AF

Aktivace plazmatického AF je pravděpodobně přirozeným obranným mechanismem organismu proti látkám, vyvolávajícím střevní hypersekreci.² K aktivaci AF dochází nejprve v periferních orgánech, zejména ve střevě^{6, 28} a informace o lokální aktivaci AF je ve formě nervového signálu vedena k ose hypothalamus-hypofýza.^{14, 29, 30} Při střevní hypersekreci je nervový signál veden aferentní drahou bloudivého nervu do hypofýzy, která následně uvolňuje aktivovaný AF do portálního systému v adenohypofýze. Aktivovaný AF je krevním oběhem distribuován do periferních orgánů, kde aktivuje lokální AF,^{2, 31} který se společně s imunitním systémem podílí na ukončení sekreční reakce a přispívá tak k příznivému klinickému výsledku.¹

Aktivovaný AF se vylučuje nejen do krve, ale i do žluči a mateřského mléka³² a koncentruje se také ve slepičím vaječném žloutku.³³

Obr. č. 1 Aktivace endogenního AF - exogenními stimuly



AKTIVACE AF INDUKOVANÁ NUTRIENTY

K aktivaci AF může vést střevní hypersekrece vyvolaná nejen bakteriálními toxiny, ale i určitými složkami potravy. Syntéza AF v hypofýze krys byla stimulována při střevní sekreci indukované hyperosmotickými roztoky (500 mg manózy, sorbitolu nebo některých aminokyselin), které jim byly aplikovány injekčně do žaludku.³⁴

Přidání určitých jednoduchých sacharidů a aminokyseliny do krmiv pro odstavovaná selata vedlo k signifikantnímu zvýšení aktivity plazmatického AF, které statisticky významně korelovalo se sníženým výskytem průjmových onemocnění.³⁵ Na začátku roku 1990 zavedlo proto Švédsko užívání krmiv indukujících tvorbu endogenního AF u mláďat hospodářských zvířat po odstavení, jako vhodnou alternativu zakázaných antibiotik, což vedlo k redukci průjmových onemocnění, vyšším váhovým přírůstkům a nižší mortalitě.^{2,36,37}

Zjištění, že střevní hypersekreci a tím i indukci endogenního AF mohou vyvolávat nejen patogenní faktory, ale i určité složky potravy, vedlo nejen k vývoji speciálně upravených krmiv pro hospodářská zvířata, ale i potravin pro zvláštní lékařské účely.

POTRAVINY PRO ZVLÁŠTNÍ LÉKAŘSKÉ ÚČELY - SPC-Flakes® a Salovum®

Salovum® a SPC-Flakes® jsou chráněny patenty a registrovanými ochrannými známkami společnosti Lantmännen AS-Faktor AB, Box 30192, SE-104 25 Stockholm, Sweden.

Výsledky řady klinických studií prokázaly, že perorální podávání přípravků SPC-Flakes® a Salovum® zvyšuje plazmatickou hladinu AF, buď díky stimulaci endogenní syntézy AF (SPC-Flakes®) nebo formou suplementace exogenního AF (Salovum®).^{1,26}



Potraviny pro zvláštní lékařské účely

Reference

1. Ulgheri C, Paganini B, Rossi F. **Antisecretory factor as a potential health-promoting molecule in man and animals.** Nutrition Research Reviews 2010; 23:300–313.
2. Lange S, Lönnroth I. **The antisecretory factor: synthesis, anatomical and cellular distribution, and biological action in experimental and clinical studies.** Int. Rev. Cytol. 2001; 210:39-75.
3. Lönnroth I, Lange S. **Inhibition of cyclic AMP-mediated intestinal hypersecretion by pituitary extracts from rat pretreated with cholera toxin.** Med. Biol. 1984; 62:290-294.
4. Lönnroth I, Lange S. **Purification and characterization of a hormone-like factor which inhibits cholera secretion.** FEBS Letters 1984; 177:104-107.
5. Lange S, Lönnroth I. **Passive transfer of protection against cholera toxin in rat intestine.** FEMS Microbiology Letters 1984; 24:165-168.
6. Lönnroth I, Lange S, Skadhauge E. **The antisecretory factors: inducible proteins which modulate secretion in the small intestine.** Comp Biochem Physiol 1988; 90, 611–617.
7. Johansson E, Lönnroth I, Lange S, et al. **Molecular cloning and expression of a pituitary gland protein modulating intestinal fluid secretion.** J Biol Chem 1995; 270:20615–20620.
8. Johansson E, Jennische E, Lange S, et al. **Antisecretory factor suppresses intestinal inflammation and hypersecretion.** Gut 1997; 41: 42–645.
9. Johansson E, Lange S, Lönnroth I. **Identification of an active site in the antisecretory factor protein.** Biochim. Biophys. Acta 1997; 1362:177-182.
10. Lange S. **A rat model for an in vivo assay of enterotoxic diarrhoea.** FEMS Microbiol Lett. 1982; 15:239–242.
11. Torres J, Jennische E, Lange S, Lönnroth I. **Clostridium difficile toxin A induces a specific antisecretory factor which protects against intestinal mucosal damage.** Gut. 1991; 32:791-795.
12. Torres J, Lönnroth I, Lange S, et al. **Antisecretory activity in a lectin fraction of plasma from patients with acute diarrhea.** Arch. Med. Res. 1993; 24:7-11.
13. Lange S, Andersson G, Jennische E, Lönnroth I, Li XP, Edebo L: **Okadaic acid produced drastic histopathologic changes of the rat intestinal mucosa and with concomitant hypersecretion.** In „Toxic Marine Phytoplankton“. 1990; 356-361. Elsevier Science, New York.
14. Rapallino MV, Cupello A, Lange S, et al. **Antisecretory factor peptide derivatives specifically inhibit [³H]-γ-amino-butyric acid/³⁶Cl out → in permeation across the isolated rabbit Deiters' neuronal membrane.** Acta Physiol Scand 2003; 179:367–371.
15. Laohachai KN, Bahadi R, Hardo MB, Hardo PG, Kourie JJ. **The role of bacterial and non-bacterial toxins in the induction of changes in membrane transport: implications for diarrhea.** Toxicol, 2003; 42:687-707.
16. Rapallino MV, Cupello A. **GABA and chloride permeate via the same channels across single plasma membranes microdissected from rabbit Deiters' vestibular neurons.** Acta Physiol. Scand. 2001; 173:231-238.
17. Sardini A, Amey JS, Weylandt K-H, Nobles M, Valverde MA, Higgins CF. **Cell volume regulation and swelling-activated chloride channels.** Biochim. Biophys. Acta 2003; 1618:153-162.
18. Darby M, Kuzmiski JB, Panenka W, Feigahn D, MacVicar BA. **ATP released from astrocytes during swelling activates chloride channels.** J. Neurophysiol. 2003; 89:1870-1877.

19. Srinivas SP, Maertens C, Goon LH, Goon L, Satpathy M, Yue BYJT, Droogmans G, Nilius B. **Cell volume response to hypo-osmotic shock and elevated cAMP in bovine trabecular meshwork Cells.** Exp. Eye Res. 2004; 78:15-26.
20. Kida H, Miyhoshi T, Manabe K, Takahashi N, Konno T, Ueda S, Chiba T, Shimizu T, Okada Y, Morishima S. **Roles of aquaporin-3 water channels in volume-regulatory water flow in a human epithelial cell line.** The J. of Membrane Biol. 2005; 208:55-64.
21. Do C-W, Peterson-Yantorno K, Civan MM. **Swelling-activated Cl⁻ channels support chloride secretion by bovine ciliary epithelium.** Invest. Ophthalm. & Visual Sci. 2006; 47:2576-2582.
22. Li G, Olson JE. **Purinergic activation of anion conductance and osmolyte efflux in cultured rat hippocampal neurons.** Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2008; 295:C1550-C1560.
23. Davidson TS, Hickey WF. **Distribution and immunoregulatory properties of antisecretory factor.** Lab Invest 2004; 84, 307–319.
24. Lange S, Jennische E, Johansson E, Lönnroth I. **The antisecretory factor: synthesis and intracellular localisation in porcine tissues.** Cell Tissue Res. 1999; 296:607-617.
25. Davidson TS, Hickey WF. **Distribution and immunoregulatory properties of antisecretory factor.** Lab. Invest. 2004; 1-13.
26. Jennische E, Hanson LA, Hansson H-A, Johansson E, Lönnroth I, Lange S. **Antisecretory factor and its biological activities.** Old Herborn University Seminar Monograph: Biological consequences of host-microbe interactions. Old Herborn University Foundation, Herborn-Dill, Germany; 2009; 22:93-103.
27. Hanner P, Jennische E, Lange S, Lönnroth I, Wahlström B. **Increased antisecretory factor reduces vertigo in patients with Ménière's disease: a pilot study.** Hear Res. 2004 Apr; 190(1-2):31-36.
28. Johansson E, Lönnroth I, Jonson I, Lange S, Jennische E. **Development of monoclonal antibodies for detection of Antisecretory Factor activity in human plasma.** J. of Immunol. Meth. 2009; 342:64-70.
29. Rapallino MV, Cupello A, Lange S, Lönnroth I, Hydén H. **Further studies on the effect of ASF factor on chloride permeability across the Deiters' neuron plasma membrane.** Int. J. Neurosci. 1989; 46:93-95.
30. Kim M, Wasling P, Xiao M-Y, Jennische E, Lange S, Hanse E. **Antisecretory Factor modulate GABAergic transmission in rat hippocampus.** Regulatory Peptides, 2005; 129:109-118.
31. Tateishi K, Misumi Y, Ikehara Y, Miyasaka K, Funakoshi A. **Molecular cloning and expression of rat antisecretory factor and its intracellular localization.** Biochem. Cell Biol 1999; 77: 223-228.
32. Lange S, Lönnroth I. **Bile and milk from cholera toxin treated rats contain a hormone-like factor which inhibits diarrhea induced by the toxin.** Int. Archives of Allergy and Appl. Immunol. 1986; 79:270-275.
33. Lange S, Lönnroth I, Martinsson K. **Concentrations of antisecretory factor in eggs and in chicken blood plasma.** Brit. Poul. Sci. 1994; 35:615-620.
34. Lönnroth I, Lange S. **Intake of monosaccharides or aminoacids induces pituitary gland synthesis of proteins regulating intestinal fluid transport.** Biochim Biophys Acta 1987; 925:117–123.
35. Göransson L, Martinsson K, Lange S, Lönnroth I. **Feed-induced lectin in piglets and their effect on post-weaning diarrhoea, daily weight gain and mortality.** J. Vet. Med. 1993; B40:478-484.
36. Göransson L, Lange S, Lönnroth I. **Post-weaning diarrhoea: Focus on diet.** Pigs News Inf. 1995; 16:89N-91N.
37. Göransson L. **Alternatives to antibiotics – the influence of new feeding strategies for pigs on biology and performance.** In Recent Advances in Animal Nutrition, 1997:45–56 [PC Garnsworthy and J Wiseman, editors]. Nottingham, UK: Nottingham University Press.