

## **Randomizovaná kontrolovaná štúdia liečby berberín sulfátom na hnačku spôsobenú enterotoxigénnymi Escherichia coli a Vibrio cholerae**

### **Abstrakt**

Na vyhodnotenie antisekrecej aktivity berberín sulfátu (BS) sme študovali 165 dospelých pacientov s akútnou hnačkou v dôsledku enterotoxigénnej Escherichia coli (ETEC) a Vibrio cholerae v randomizovaných kontrolovaných štúdiách.

U pacientov s hnačkou ETEC, ktorí dostali 400 mg BS v jednej perorálnej dávke, boli priemerné objemy stolice významne menšie ako u kontrol počas troch po sebe nasledujúcich 8-hodinových období po liečbe (P menej ako 0,05). 24 hodín po liečbe výrazne viac pacientov, ktorí boli liečení BS a mali ETEC hnačku, prestalo mať hnačku v porovnaní s kontrolami (42 % oproti 20 %, P menej ako 0,05). U pacientov s choleraou, ktorí dostali 400 mg BS, priemerný 8-hodinový objem stolice počas druhej 8-hodinovej periódy po liečbe klesol na 2,22 litra, čo bolo výrazne menej ako 2,79 litra zistených u kontrol (P menej ako 0,05). Avšak pacienti s choleraou, ktorí dostávali 1200 mg BS plus tetracyklín, nemali významné zníženie produkcie stolice v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali samotný tetracyklín. Neboli zaznamenané žiadne vedľajšie účinky BS. Tieto výsledky ukázali, že BS je účinný a bezpečný antisekrecný liek na hnačku ETEC, zatiaľ čo aktivita proti cholere je mierna a nie je aditívna s tetracyklínom.

Zdroj: Rabbani GH, Butler T, Knight J, Sanyal SC, Alam K. Randomized controlled trial of berberine sulfate therapy for diarrhea due to enterotoxigenic Escherichia coli and Vibrio cholerae. J Infect Dis. 1987 May;155(5):979-84. doi: 10.1093/infdis/155.5.979. PMID: 3549923.

## **Mechanizmus a liečba hnačky spôsobenej Vibrio cholerae a Escherichia coli: úlohy liekov a prostaglandínov**

### **Abstrakt**

Primárnymi cieľmi týchto štúdií bolo určiť klinickú účinnosť a bezpečnosť potenciálnych antisekrecných a antimikrobiálnych liekov pri liečbe hnačky spôsobenej Vibrio cholerae a enterotoxigénnou Escherichia coli (ETEC). Hodnotenými liečivami boli chlórpromazín (CPZ), kyselina nikotínová, berberín, indometacín, chlorochín, tetracyklín, furazolidón a bioflorín. Okrem toho sa študovala úloha prostaglandínov (PG) v patogenéze cholerovej hnačky. Štúdie lieku sa uskutočnili ako placebo kontrolované, randomizované klinické štúdie u pacientov s aktívnou hnačkou spôsobenou vibrio cholerae a ETEC. Všetci pacienti dostávali intravenózne (iv) alebo perorálne rehydratačné roztoky (ORS), ale žiadne iné lieky okrem skúšaných liekov. Výsledky naznačujú, že CPZ (1 mg/kg alebo 4 mg/kg), berberín (200 mg) a kyselina nikotínová (2 g) všetky znížili objem stolice z 30 % na viac ako 50 % u pacientov s hnačkou bez významných vedľajších účinkov. Ukázalo sa, že berberín bol účinnejší pri hnačke ETEC ako pri cholere. Chlorochín, indometacín, klonidín a bioflorín však nemali žiadne klinicky užitočné účinky. Spomedzi antimikrobiálnych látok sa zistilo, že jedna dávka tetracyklínu je účinná pri cholere, pretože liek významne ( $p < 0,05$ ) znížil celkový objem stolice z 20,9 +/- 15,9 na 10,5 +/- 8,6 (litrov za 6 dní priemer +/- SD) v porovnaní s furazolidónom. Pri liečbe cholery boli hodnotené aj iné lieky ako antimikrobiálne

a antisekrečné látky. Ukázalo sa, že liečba bioflorínom, čo je bakteriálny prípravok z lyofilizovaného *Streptococcus faecium*, významne ( $p > 0,05$ ) neznížila straty tekutín pri cholere. Ďalšie štúdie na zvieratách ukázali, že liečba glukózovými polymérmi s krátkym reťazcom, samotnými alebo v kombinácii s chloridovým blokátorom, kyselinou antracén-9-karboxylovou (A9C), významne znížila črevnú sekréciu u potkanieho modelu sekrečnej hnačky. Prvýkrát sa preukázalo, že koncentrácie jejunálneho prostaglandínu (PG) E2 boli významne zvýšené počas akútnej cholery a korelovali s objemom stolice a trvaním hnačky. Ďalej sa ukázalo, že liečba indometacínom, silným inhibítorom syntézy PG, významne znížila produkciu jejunálneho PGE2 u dospelých s akútnou cholerou, okrem čistej sekrécie vody a elektrolytov. Pri zhrnutí výsledkov sa dospelo k záveru, že: (1) CPZ, berberín a kyselina nikotínová sú potenciálne látky proti hnačke, (2) PG sa podieľajú na patogenéze cholery, (3) tetracyklín a furazolidón sú účinné antimikrobiálne látky pri cholere, (4) a glukózové polyméry s krátkym reťazcom (používané s činidlom blokujúcim chlorid, kyselinou antracén-9-karboxylovou) sú lepšími zdrojmi sacharidov v orálnych rehydratačných roztokoch.

Zdroj: Rabbani GH. Mechanism and treatment of diarrhoea due to *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli*: roles of drugs and prostaglandins. *Dan Med Bull.* 1996 Apr;43(2):173-85. PMID: 8741209.

## **Potenciálna antibakteriálna aktivita berberínu proti multirezistentnej enterovirulentnej *Escherichia coli* izolovanej z jakov (*Poephagus grunniens*) s hemoragickou hnačkou**

### **Abstrakt**

**Cieľ:** Vyhodnotiť antimikrobiálnu účinnosť berberínu, rastlinného alkaloidu.

**Metódy:** Pre štúdiu bolo vybraných päť multirezistentných (MDR) STEC/EPEC a päť MDR ETEC izolátov z jakov s hemoragickou hnačkou. Antibakteriálna aktivita berberínu bola hodnotená metódami riedenia bujóny a diskovej difúzie. Vypočítala sa aj kinetika väzby berberínu na DNA a proteín.

**Výsledky:** Pre obe kategórie enterovírusových izolátov *Escherichia coli* (*E. coli*) berberín vykazoval antibakteriálny účinok v závislosti od dávky. MIC(50) berberínchloridu pre izoláty STEC/EPEC sa pohybovala od 2,07  $\mu\text{M}$  do 3,6  $\mu\text{M}$  s priemerom ( $2,95 \pm 0,33$ )  $\mu\text{M}$ , pričom v prípade kmeňov ETEC sa pohybovala od 1,75 do 1,96  $\mu\text{M}$  s priemerom ( $1,83 \pm 1$ )  $\mu\text{M}$ . Berberín sa pevnejšie viaže na dvojzávitnicovú DNA s  $B_{\text{max}}$  a  $K_d$  ( $24,68 \pm 2,62$ ) a ( $357,8 \pm 57,8$ ). Berberín reagoval s proteínom pomerne voľným spôsobom s  $B_{\text{max}}$  a  $K_d$  ( $18,9 \pm 3,83$ ) a ( $286,2 \pm 113,6$ ).

**Záver:** Výsledky jasne ukazujú, že berberín môže slúžiť ako dobré antibakteriálne činidlo proti *E. coli* rezistentným voči viacerým liečivám.

Zdroj: Bandyopadhyay S, Patra PH, Mahanti A, Mondal DK, Dandapat P, Bandyopadhyay S, Samanta I, Lodh C, Bera AK, Bhattacharyya D, Sarkar M, Baruah KK. Potential antibacterial activity of berberine against multi drug resistant enterovirulent *Escherichia coli* isolated from yaks (*Poephagus grunniens*) with haemorrhagic diarrhoea. *Asian Pac J Trop Med.* 2013 Apr 13;6(4):315-9. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60063-2. PMID: 23608335.

# Analýzy mikrobiómov a metabolómov odhaľujú významné zmeny črevnej mikroflóry a metabolizmu žľových kyselín u odstavených prasiatok infikovaných ETEC diétnou suplementáciou berberínom

## Abstrakt

Táto štúdia skúmala najmä účinky berberínu (BBR) na metabolizmus žľových kyselín v osi črevo-pečeň a mikrobiálnu komunitu v hrubom čreve odstavených prasiatok vystavených enterotoxigénnej *Escherichia coli* (ETEC) pomocou mikrobiómových a metabolómových analýz. Šesťdesiatštyri prasiatok bolo náhodne rozdelených do štyroch skupín vrátane kontrolnej skupiny, skupiny BBR, skupiny ETEC a skupiny BBR + ETEC. Suplementácia BBR v potrave zvýšila expresiu mRNA v hrubom čreve *okcludínu*, *claudínu-5*, trojlístkového faktora 3 (*TFF3*) a interleukínu (*IL*) -10 a znížila expresiu *IL-1 $\beta$*  a *IL-8* mRNA v hrubom čreve u prasiatok vystavených ETEC K88 (*str.* < 0,05). Výsledky pečenných necielených metabolómov ukázali, že suplementácia BBR v potrave obohatila metabolické dráhy primárnej biosyntézy žľových kyselín, cyklu trikarboxylových kyselín a metabolizmu taurínu. Analýza cieleného metabolómu na pečeň ukázala, že liečba BBR zvýšila koncentrácie kyseliny taurocholovej (TCA) a kyseliny taurochenodeoxycholovej (TDCA) v pečeni, ale znížila koncentráciu kyseliny cholovej v pečeni (CA) (*p* < 0,05). Ďalšie intestinálne cielené metabolómové analýzy ukázali, že koncentrácie kyseliny deoxycholovej (DCA), kyseliny hyocholovej (HCA), kyseliny 7-ketodeoxycholovej (7-KDCA) a nekonjugovaných žľových kyselín v ileálnej sliznici boli znížené diétnou liečbou BBR (*p* < 0,05). Okrem toho liečba BBR významne zvýšila expresiu mRNA hepatickej holesterol 7 $\alpha$ -hydroxylázy (*CYP7A1*) a sterol 27-hydroxylázy (*CYP27A1*) a zvýšila expresiu ileálnej mRNA farnesoidného X receptora (*FXR*) a apikálneho sodíkového závislého transportéra žľových kyselín (*ASBT*), ako aj expresiu *FXR* mRNA v hrubom čreve, fibroblastového rastového faktora 19 (*FGF19*), receptora 5 spojeného s G proteínom (*TGR5*) a transportérov organických rozpustených látok beta (*OST- $\beta$* ) u prasiatok (*p* < 0,05). Okrem toho analýza mikrobiómu ukázala, že BBR významne zmenilo zloženie a diverzitu komunity črevnej a cekálnej mikrobioty, pričom početnosť Firmicutes (kmeň) a *Lactobacillus* a *Megasphaera* (rod) sa významne zvýšila v hrubom čreve prasiatok (*p* < 0,05). Spearmanova korelačná analýza ukázala, že relatívne množstvo *Megasphaera* (rod) pozitívne korelovalo s *Claudin-5*, *Occludin*, *TFF3* a koncentrácia TCDCA v pečeni, ale negatívne korelovala s koncentráciou CA a kyseliny glykocholovej (GCA) v pečeni (*p* < 0,05). Okrem toho relatívne množstvo Firmicute (kmeň) a *Lactobacillus* (rod) pozitívne korelovalo s koncentráciou TCDCA v pečeni (*p* < 0,05). Súhrnne by suplementácia BBR v potrave mohla regulovať črevnú mikroflóru a metabolizmus žľových kyselín prostredníctvom modulácie osi čreva a pečene a zmierniť zníženú expresiu tesného spojenia čriev spôsobenú ETEC, čo by mohlo pomôcť udržať črevnú homeostázu u odstavených prasiatok.

Zdroj: Lu Q, Yin Y, He Z, Bai Y, Zhu C. Microbiome and metabolome analyses reveal significant alterations of gut microbiota and bile acid metabolism in ETEC-challenged weaned piglets by dietary berberine supplementation. *Front Microbiol.* 2024 Jun 25;15:1428287. doi: 10.3389/fmicb.2024.1428287. PMID: 38983627; PMCID: PMC11231202.

## Transkripčný profil odpovede *Shigella flexneri* na alkaloid: berberín

### Abstrakt

Ukázalo sa, že berberín, prírodný izochinolínový alkaloid nachádzajúci sa v mnohých liečivých bylinách, pôsobí proti rôznym mikrobiálnym infekciám. Na preskúmanie potenciálnych účinkov berberínu na *Shigella flexneri* sa skonštruoval celý genóm DNA microarray a vykonala sa transkriptómová analýza bunkových odpovedí *S. flexneri* pri vystavení berberínchloridu (BC). Naše údaje odhalili, že BC upreguloval skupinu génov zapojených do replikácie, opravy a delenia DNA. Je zaujímavé, že sa zvýšila expresia mnohých génov súvisiacich s biogenezou bunkového obalu. Okrem toho bolo liekom indukovaných aj mnoho génov zapojených do bunkovej sekrécie, metabolizmu nukleotidov, translácie, metabolizmu mastných kyselín a systému virulencie. Viac génov z funkčných tried metabolizmu uhl'ohydrátov, produkcie a konverzie energie, ako aj metabolizmu aminokyselín však bolo výrazne potlačených, ako bolo indukovaných. Tieto výsledky poskytujú komplexný pohľad na zmeny v génovej expresii, keď bol *S. flexneri* vystavený BC, a objasňujú jeho komplikované účinky na tento patogén.

Zdroj: Fu H, Liu LG, Peng JP, Leng WC, Yang J, Jin Q. Transcriptional profile of the *Shigella flexneri* response to an alkaloid: berberine. *FEMS Microbiol Lett.* 2010 Feb;303(2):169-75. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01872.x. Epub 2009 Dec 2. PMID: 20030725.