SLIZNIČNÍ IMUNITA , ALERGIE A SOUČASNÉ MOŽNOSTI IMUNOLOGICKÉ INTERVENCE

MUDr. Eva Vernerová
Ústav imunologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Imunitní systém vznikal v průběhu evoluce déle než 3 miliardy let. Ke své základní funkci, kterou je především schopnost zachovat integritu organismu rozpoznáváním a likvidací nebezpečných podnětů, používal jen jednoduché obranné mechanismy. Všechny jsou dodnes zachovány a využívány.

V průběhu posledního milionu let se v procesu evoluce živočišných druhů objevují i složité a vzájemně kooperující mechanismy, které jsou specifické a vyznačují se schopností učení a paměti. Spolupráce původních i relativně čerstvě vzniklých imunitních mechanismů zajišťuje optimální funkci imunitního systému. Ten je pak schopen odlišit nebezpečné podněty od neškodných a adekvátně na ně reagovat. Škodliviny zevního i vnitřního prostředí jsou likvidovány a neškodné je tolerováno.

SLIZNIČNÍ IMUNITNÍ SYSTÉM

Rozvoj lidského organismu probíhá v trvalé interakci s okolním prostředím, jehož kvalita je determinována místem i způsobem života. Velice důležitá je v tomto ohledu hygiena stravování, kvalita pitné vody, farmakoterapie, očkování a kontakt s potenciálně nebezpečnými infekčními mikroorganismy. V průběhu několika posledních desetiletí došlo právě v tomto směru k obrovským změnám, které kladou velké nároky na adaptační procesy imunitního systému.

Kontakt lidského organismu s okolním prostředím probíhá z největší části na povrchu sliznic, tedy v oblasti slizničního imunitního systému. Právě zde je soustředěna i většina (80 %) imunokompetentních buněk, které společně s dalšími složkami vytvářejí slizniční imunitní systém – MALT (mucosal associated lymphoid tissue).

MALT chrání organismus jak před průnikem patogenních mikroorganismů, tak před rozvojem sebepoškozujících zánětlivých procesů, namířených původně proti neškodným či potenciálně patogenním faktorům.

Hlavní funkce slizničního imunitního systému lze shrnout do čtyř bodů:

1. Antiinfekční imunita – obrana organismu proti infekčním mikroorganismům.
2. Bariérová funkce – zabránění průniku imunogenních složek z potravy či z vlastní bakteriální mikroflóry sliznic do cirkulace.
3. Orální, resp. slizniční tolerance – schopnost tolerovat vlastní mikrobiální flóru a nutričně důležité složky potravy.
4. Imunoregulační úloha – schopnost udržet na sliznicích homeostázu, tedy odstraňovat z nich poškozené, mutované či v daných podmínkách nevhodné buňky vlastního organismu.

STŘEVNÍ BAKTERIÁLNÍ MIKROFLÓRA

Do okamžiku narození je trávicí i dýchací ústrojí plodu sterilní. Jeho osídlování bakteriální mikroflórou začíná během porodu při průchodu porodními cestami a velmi intenzivní je zejména v prvních dnech po narození. Podstatným faktorem určujícím složení střevní mikroflóry je výživa novorozence a kojence. Kojené děti mají bakteriální mikroflóru složenu z 90 % z laktobacilů a bifidobakterií. U uměle živených dětí se v krátkém časovém období vytváří komplex téměř úplného spektra mikroflóry s dominancí anaerobních bakteroidů a enterobakterií. Fyziologická gastrointestinální bakteriální mikroflóra zahrnuje 400 až 1 000 bakteriálních druhů, vyskytujících se v neuvěřitelně vysokém počtu. U dospělého člověka nacházíme na povrchu sliznic gastrointestinálního traktu až 10^{14} bakterií (tento počet asi 10krát převyšuje počet všech buněk těla). Střevní bakteriální mikroflóra bývá obvykle definována jako soubor mikroorganismů, které mohou být přítomny v gastrointestinálním traktu zdravého člověka. Za určitých okolností však může dojít k narušení struktury mikrobiálního ekosystému, fyziologicky menšinová složka může za určitých okolností přerůst složky ostatní, změní se kvantitativní poměry mezi jednotlivými komponentami slizničního prostředí a rozvine se tzv. dysmikrobie.

Za fyziologických okolností však vytváří gastrointestinální bakteriální mikroflóra ochrannou bariéru proti patogenním bakteriím. Mezi různými bakteriálními druhy zde dochází ke kompetici o receptory, a pokud jsou vazebná místa obsazena komensálními bakteriemi, nemohou patogenní bakterie k slizničnímu povrchu přilnout a zahájit svůj životní cyklus. Současně dochází ke kompetici o získávání živin, vitaminů a růstových faktorů. Vlastní bakteriální mikroflóra produkuje volné mastné kyseliny s krátkým řetězcem, dekonjugované žlučové kyseliny a defenziny, které mají baktericidní vlastnosti, čímž připravuje prostředí nevhodné pro růst cizorodých patogenních mikroorganismů. Vznikající volné mastné kyseliny s krátkým řetězcem slouží i ke krytí 40–50 % energetické spotřeby enterocytů, zvyšují prokrvení mukózy a stimulují její motilitu.

Při optimálním složení bakteriální mikroflóry dochází k indukci imunitní reakce, která vede k produkci cytokinů, navozujících vznik aktivní tolerance neškodných antigenů, které ve střevním obsahu převažují. Prenatálně nastavený typ dominance Th2 imunitní odpovědi se mění ve vyvážený typ imunitní reakce, jíž se adekvátně účastní lymfocyty Th1, Th2, Th3 a Treg. Většinu podnětů, kterým je střevní sliznice vystavena, představují totiž podněty neškodné (potrava, bakteriální mikroflóra) a odpověď na ně by vedla k poškození vlastního organismu. Mechanismy slizniční imunity jsou proto balancovány spíše ke stavu udržení tolerance.

ALERGICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Prevalence alergických onemocnění se v posledních desetiletích významně zvyšuje a stává se problémem zdravotním i ekonomickým.

Obvykle jsou alergické choroby definovány jako imunopatologické stavy s poruchou regulace imunitní odpovědi na neškodné antigeny zevního prostředí. Nejčastější klinickou manifestací bývá v našich podmínkách alergická rýma, atopická dermatitida a bronchiální astma. Všechny výrazně zhoršují kvalitu života a při jejich vysokém výskytu je pochopitelné, že se současný výzkum ubírá cestou hledání příčin tohoto jevu i možností jeho příznivého ovlivnění. Jednou z teorií objasňujících částečně příčinu nárůstu alergií v populaci je tzv. hygienická hypotéza. I když s ní nemůžeme bezvýhradně souhlasit, upozorňuje alespoň na určitá důležitá fakta.

HYGIENICKÁ HYPOTÉZA

Tato teorie vychází z předpokladu, že snížená expozice organismu novorozence a dítěte bakteriálním mikroorganismům vede k udržení reaktivity novorozence u Th2 fenotypu, typického pro intrauterinní období a asociovaného později s atopií. Tento stav je typický vytvořením cytokinové sítě, nezbytné k rozvoji alergických chorob.

Vyhodnocení výsledků srovnávacích studií mezi tzv. „východními" a „západními" zeměmi vedlo ke zjištění, že v oblastech s větším znečištěním životního prostředí a s nižší socioekonomickou úrovní je výskyt alergických onemocnění nižší.

Tento nález je v určitém protikladu s doporučovanou eliminací alergenů z životního prostředí a s úzkostlivým dodržováním hygienických pravidel a v extrémním případě by vedl k doporučení návratu života do přírody, na farmy a k opouštění civilizace.

Faktem je, že snížená antigenní stimulace v časném poporodním a kojeneckém období obvykle nenavodí u predisponovaného jedince přeladění imunologické reaktivity z převahy stimulace Th2 na rovnováhu Th1/Th2, regulující imunologické procesy postnatálně. Přetrvávání stimulace Th2 pak může vést ke snazší senzibilizaci, k vyšší tvorbě IgE a tím k následnému rozvoji alergie.

Koncepce Th1/Th2 je však příliš zjednodušená. Ve skutečnosti je situace mnohem složitější. I když by tato hypotéza mohla částečně vysvětlit vzestup incidence alergických chorob v zemích žijících „západním" stylem života, jsou známy i důkazy, které svědčí proti jejímu zjednodušenému chápání.

IMUNOMODULACE

Imunomodulací či imunologickou intervencí rozumíme terapeutické či preventivní zásahy do činnosti imunitního systému. Pojem je velmi široký, ale postupy používané v současné době jsou zatím obvykle převážně nespecifické a s výjimkou alergenové imunoterapie ovlivňují současně různé složky imunity. Snahou dalšího vývoje imunomodulačních prostředků je dosáhnout u nich v budoucnu co nejvyšší specificity, což by umožnilo jejich skutečně cílené zásahy, co nejméně nežádoucích projevů a co nejnižší náklady. Škála imunomodulačních prostředků a postupů se stále rozrůstá a v poslední době dochází ke zvýšení zájmu o probiotika, prebiotika a funkční potraviny.

PROBIOTIKA A PREBIOTIKA

Podle definice WHO z roku 2001 jsou probiotika živé mikroorganismy (převážně lidského původu), které v případě aplikace v přiměřeném množství příznivě ovlivňují zdravotní stav hostitele.

Účinek působení probiotik je výsledkem komplexního působení na střevní bakteriální mikroflóru i buňky střevní sliznice a příznivý účinek přesahuje oblast imunologie. Vedle podpory specifické i nespecifické slizniční imunity probiotika syntetizují některé vitaminy (B_{12}, K_1 a K_2) a zajišťují energetické zdroje pro činnost enterocytů. Prebiotika jsou nestravitelné oligosacharidy, které podporují růst některých komensálních bakterií zejména v tlustém střevě, a tím umožňují zlepšení kvality bakteriální mikroflóry trávicího ústrojí.

Probiotika a prebiotika se souhrnně označují jako synbiotika a jejich příznivý vliv na slizniční imunitu je nyní obecně uznáván. Kromě obohacování kojenecké výživy je jejich podávání doporučováno v případě průjmových onemocnění kojenců a dětí, k omezení působení patogenů ve střevech, v případě opakované či dlouhodobé antibiotické léčby, u některých forem poruchy střevní motility, ke zmírnění projevů intolerance laktózy a ke snížení incidence recidivujících urogenitálních infekcí i snížení recidiv povrchových nádorů močového měchýře.

Podle některých studií snižuje včasné a dlouhodobé podávání probiotik výskyt alergií u dětí. Tato teorie však není obecně přijímána a placebem kontrolovaná studie ze západní Austrálie, provedená pod vedením prof. Suzan Prescottové u 178 atopických dětí, tento příznivý vliv neprokázala.

V únoru 2001 byl oficiálně zahájen společný projekt, částečně podporovaný Evropskou komisí PROEUHEALTH, který spojuje 42 výzkumných týmů z 12 evropských zemí a jehož cílem je rozšíření znalostí o problematice střevní mikroflóry a přínosu probiotik pro lidské zdraví. Tato témata stojí v popředí zájmu evropských i světových vědců a zatím nezbývá, než čekat na výsledky probíhajících výzkumů.

ZÁVĚR

Imunomodulační léčba může na základě dnešních poznatků zajistit účinnou prevenci imunopatologických stavů u predisponovaných jedinců a v indikovaných případech pomoci upravit funkci imunitního systému, který byl narušen nejrůznějšími vlivy.

Pro vývoj individuální imunologické reaktivity je klíčové období těsně po narození, kdy bývá možná manipulace systémové imunity cestou ovlivnění slizničního imunitního systému. Jednoznačně příznivým faktorem je v tomto období kojení. Podávání probiotik u zdravých uměle živených dětí bylo již rovněž prokázáno jako bezpečné a prospěšné. Nezbytné je však dodržení doporučených dávek i použití ověřených probiotických kultur.

Literatura

Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996;383:787–793.

Bartůňková J. Bakteriální imunomodulátory. *Causa subita* 2003;6:384–386.

Bartůňková J. Imunodeficience, Praha: Grada Publishing, 2002:179–194.

Bystroň J. Imunomodulace u recidivujících infekcí dýchacích cest. *Klin Farmakol* 2005;19:235–238.

Bystroň J. Perorální bakteriální imunomodulátory a medicína založená na důkazech. *Alergie* 2003;5:484–490.

Durham SR, Walker SM, Varga EM. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468–475.

Frew AJ. Injection immunotherapy. British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party. *Br Med J* 1993;307:919–923.

Frühauf P, Fuchs M, Polášková S, Vernerová E, Zlatohlávková B. Alergie kojeneckého věku, Nestlé Nutrition. Olomouc: Solen print, 2006:3–59.

Hořejší V, Bartůňková J. Základy imunologie. 3rd ed. Praha: Triton, 2005:156–164.

Jeřábková M. Střevní mikroflóra – součást slizničního imunitního systému. TIGIS 12; 2008:23–44.

Lee JAB, Seto DBA, Bielary L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:116–121.

Litzman J. Bakteriální imunomodulátory – pro ale i proti. *Alergie* 2004;6:180–186.

Norman PS. Immunotherapy: Past and present. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:1–10.

Quillien G. Probiotika, Syntetická zpráva. http://www.flairflow4.vscht.cz.

Romangani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999;105:399–408.

Tlaskalová H, Tučková L, Lodinová-Žádníková R. Slizniční imunita a její význam v alergii. In: Špičák V, Panzner P, ed. Praha: Galén, 2004:22–32.

S podporou VZ FNM 64203.