

NUTRICE, PREBIOTIKA, PROBIOTIKA A IMUNITNÍ SYSTÉM

(I. ČÁST: IMUNITNÍ SYSTÉM, PRINCIPY FUNGOVÁNÍ)

prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc., Mgr. Manuela Kudlová, Mgr. Martina Koláčková, MUDr. Jakub Novosad

Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové

Imunitní odpověď organismus zatěžuje a musí být indukována pouze těmi podněty vnějšího a vnitřního prostředí, které ohrožují homeostázu. Tyto tzv. „signály nebezpečí“ identifikuje přirozená imunita prostřednictvím receptorů pro nebezpečné vzory (PRR) s následným rozvojem zánětlivé reakce, která zahrnuje i specifickou imunitu. Zvláště specifická imunita prodělává pod vlivem vnějších podnětů vývoj, který určuje individuální imunitní reaktivitu. Klíčovou úlohu sehraje v tomto ohledu kojení. Mateřské mléko totiž vedle nutričních složek obsahuje velké množství oligosacharidů s prebiotickými vlastnostmi. Ty podmiňují kolonizaci střeva přirozenou mikroflórou s probiotickými vlastnostmi.

Klíčová slova: přirozená imunita, vývoj, nutrice, prebiotika.

NUTRITION, PREBIOTICS, PROBIOTICS, AND IMMUNE SYSTEM. PART I: IMMUNE SYSTEM, PRINCIPLES OF FUNCTION

Immune response is potentially harmful for host. For this reason immune response has to be induced only by those signals of both exo- and endogenous origin which can disturb homeostasis. These so called „danger signals“ are identified by innate immunity through receptors for danger patterns (PRR). This is followed by the development of inflammatory response including specific immune mechanisms. Especially specific immunity is undergoing substantial changes during ontogeny under the influence of numerous exogenous stimuli including nutrition. Breast feeding is a key factor in this process. Human milk contains large amount of oligosaccharides with prebiotics properties which undermine the development of physiological microflora of gut with probiotic activities.

Key words: innate immunity, development, nutrition, prebiotics.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 2: 80–87

Úvod

Současná lidská populace prodělává zásadní socioekonomické změny, kterým nikdy v historii nebyla vystavena. Zvláště lidé žijící ve vyspělých zemích se dožívají průměrného věku, který byl nedosažitelný ještě před několika desetiletími. Byla významně omezena úmrtnost v časných obdobích života. Příčiny tohoto jevu jsou komplexní, ale nejvýznamněji přispívají: dosažitelnost potravy s dostatkem všech základních živin, omezení vlivu infekčních nemocí především díky aktivní imunizaci, zvýšená úroveň bydlení a sanitace a v neposlední řadě pozitivní posuny v životním stylu. Faktory působící pozitivně na prodlužování věku jsou tak mohutné, že zatím potlačují účinky negativních faktorů, např. zhoršujícího se životního prostředí (6).

Zdroje potravy byly až do nedávné doby omezené. Lidstvo bylo trvale na pokraji hladu. Množství a dostupnost potravy, spolu s infekčním tlakem, limitovalo početnost lidské populace. Ve vyspělých zemích jsme již několik desítek roků svědky opačné situace, kdy dostupnost potravy je prakticky neomezená. Výsledkem je nerovnováha mezi příjmem potravy a energetickým výdejem, který v důsledku vede k nadváze a často i obezitě lidí. O negativních dopadech nadměrné výživy, především na kardiovaskulární aparát, již máme dostatek epidemiologických i experimentálních důkazů. Málo dosud víme o vlivu potravy na imunitní systém. Je nepochybné,

že právě imunitní systém je soustavou, která je kvalitativním i kvantitativním složením potravy zásadně ovlivněna. Podstatné změny, ke kterým v tomto ohledu dochází v krátkém časovém horizontu několika generací, nemohou být provázeny změnami imunitní reaktivity lidí, protože takové změny mohou evolučně nastávat v podstatně delších časových horizontech. Je tedy pravděpodobné, že moderní člověk, který v sobě nese zakonzervované evolučně staré vzory, podmiňující fungování individuální imunitní reaktivity, je v současnosti vystaven zcela novým podnětům, na které nemůže adekvátně odpovědět. Výsledkem jsou velmi pravděpodobně abnormality v individuální imunitní reaktivitě, které se mohou prezentovat jako imunopatologické nemoci (9).

Imunitní systém – základní charakteristika

Naše úvahy o vztahu výživy a imunitní soustavy musí vycházet ze struktur a funkcí imunitního systému. Imunitní soustava se člení na přirozenou imunitu a imunitu specifickou. Přirozená imunita je evolučně konzervována a předává se do dalších generací jako málo proměnná složka našeho genomu. V této složce každý jedinec získává evoluční zkušenosti předchozích generací lidí. Přirozenou imunitu můžeme členit na složku buněčnou a složku humorální. Buněčné složky přirozené imunity jsou představovány především buňkami makrofágové linie, den-

dritickými buňkami a granulocytárními elementy. Až donedávna byla přirozená imunita považována za primitivní součást imunitního systému člověka, která pro svou funkci vyžaduje kooperaci se specifickou imunitou. Teprve před krátkou dobou jsme pochopili, že přirozená imunita je naopak fundamentem imunitní reaktivity člověka. Pouze složky přirozené imunity jsou schopny identifikovat v nesčetném množství podnětů, kterým je člověk vystaven ve svém vnějším i vnitřním prostředí, ty podněty, které pro jedince představují „signály nebezpečí“. Přítomnost takových „signálů nebezpečí“ ukazuje na nežádoucí změny, které by mohly vést k narušení homeostázy, tj. stálého vnitřního prostředí člověka. Tyto nebezpečné podněty jsou identifikovány receptory, které jsou vyjádřeny na membránách buněk přirozené imunity nebo jsou jejími humorálními složkami.

Receptory pro nebezpečné vzory jsou označovány jako receptory PRR (Pattern Recognition Receptors). V současnosti, aby se ještě zdůraznila jejich univerzální funkce, jsou některými autory označovány jako „dozorové receptory“ (Surveillance Receptors, SR). „Dozorové receptory“ zahrnují v současnosti již několik desítek plně charakterizovaných receptorů. Na základě strukturních charakteristik se člení na několik rodin receptorů pro nebezpečné vzory. Významnou skupinou těchto receptorů jsou tzv. TLR receptory (Toll-Like Receptors). Těch

je v současnosti plně definováno pro člověka deset. Jejich charakterizace je úplná, takže jim mohla být přidělena CD klasifikace (CD280–CD289). Tyto receptory jsou vyjádřeny především na buňkách přirozené imunity, tj. monocyto-makrofágových elementech, dendritických buňkách, ale v menší míře se nacházejí i na dalších buněčných typech s původem v imunitní soustavě i mimo ni. Vyjádřeny jsou např. na buňkách epitelových. Některé z TLR receptorů slouží k identifikaci nebezpečných vzorů uvnitř buněk v endosomálním kompartmentu či v cytoplasmě. Toll-like receptory jsou schopny identifikovat mimořádně rozmanité podněty především mikrobiálního původu. Pestrost jejich rozlišovacích schopností je dána i jejich výjimečnou schopností vytvářet funkční heterodimery mezi sebou vzájemně, a také s jinými receptory PRR, např. molekulou CD14. Molekula CD14 je příkladem další skupiny receptorů pro nebezpečné vzory. Je ústředním receptorem pro bakteriální lipopolysacharidy. Z membránových receptorů pro nebezpečné vzory uvedeme ještě heterogenní skupinu tzv. vychytávacích receptorů (scavenger receptors). Tyto receptory identifikují nejenom exogenní nebezpečné vzory, ale jsou významné i v identifikování endogenních signálů nebezpečí, představovaných např. chemicky

modifikovanými lipoproteiny nebo komplexy hemoglobin-haptoglobin.

Ze solubilních receptorů pro nebezpečné vzory uvedeme molekuly patřící do rodiny pentraxinů. Klasickým příkladem je C-reaktivní protein. Nově je studován imunobiologický význam dlouhého pentraxinu PTX-3. Pentraxiny, stejně jako iniciační molekuly komplementové kaskády, tj. podjednotka C1q, manózu vázající protein MBP, se vazbou na nebezpečné vzory především mikrobiálního původu podílejí na iniciaci a rozvoji zánětové reakce.

Identifikace nebezpečných vzorů, ať již mají původ v patogenních mikroorganizmech nebo jsou zprostředkovány nebezpečnými mozaikami cizorodých podnětů, včetně abnormálních potravních vzorů, vede k aktivaci nitrobuněčných signálních drah. Na konci složité kaskády dějů je rozvoj zánětlivé odpovědi. Podrobně prozkoumány jsou nitrobuněčné signální dráhy, které souvisejí s identifikací nebezpečných vzorů prostřednictvím receptorů rodiny TLR. Nitrobuněčná část těchto receptorů, která je podobná nitrobuněčné části receptorů pro IL-1, je odpovědná za start nitrobuněčné signální dráhy vedoucí k aktivaci transkripčního faktoru NF κ B. Ten je ve své aktivní formě translokován do jádra, kde se váže na regulační sekvence řady genů. Jsou to geny,

kteří kódují cytokiny s převážně prozánětlivou aktivitou, např. TNF α , IL-1 β , dále geny kódující adhezní molekuly a geny regulující buněčný cyklus. Na konci složité kaskády dějů je rozvoj zánětové odpovědi (1).

Přirozená imunita navíc podmiňuje funkce specifické imunity. Za specifickou složku imunitní soustavy považujeme T lymfocyty a B lymfocyty. B lymfocytární systém po své aktivaci produkuje protilátky. Fungování ústřední, regulační a efektorové soustavy specifické imunity, tj. T lymfocytárního systému, je podmíněno předchozím zpracováním antigenních podnětů v buňkách přirozené imunity. Tyto antigenní podněty v podobě lineárních peptidových fragmentů jsou navázány na molekuly HLA I. nebo II. třídy. Pouze tyto antigenní podněty mohou stimulovat T lymfocytární systém. Z uvedeného vyplývá, že i specifická imunita, která je evolučně mladší a která je nastavena na rozpoznávání veškerého „cizího“, tj. antigenního, prostřednictvím receptorů pro antigen na T lymfocytech (TcR) a B lymfocytech (BcR), reaguje pouze na nebezpečné podněty.

Souhrnně můžeme říci, že imunita jako celek reaguje pouze na „signály nebezpečí“, kterému je člověk vystaven ve vnějším i vnitřním prostředí. Tento předpoklad je nesmírně důležitý, protože na imunitní reakci nemůžeme ve světle současných zna-

lostí pohlížet jako na něco, co je žádoucí za všech okolností. Naopak, potenciál imunitního systému poškozovat vlastní struktury i v průběhu fyziologické obranné reakce je obrovský. Rovněž energetická náročnost a náročnost na dostupnost živin je pro imunitní odpověď typická. Proto jsou vytvářeny na mnoha úrovních regulační mechanismy, které zajistí, aby imunitní odpověď byla indukována pouze za nezbytných okolností, kdy už všechny další obranné mechanismy byly vyčerpány (2).

Individuální imunitní reaktivita

Pro naše úvahy o vztahu výživy a imunitního systému jsou důležité ještě nejméně dvě okolnosti. První je individuální imunitní reaktivita každého jedince, kterou rozumíme nastavení specifické imunity, především T lymfocytární, ke které dochází v časných údobích po narození. Druhým faktorem je pak slizniční imunita, především imunitní odpověď na sliznicích trávicího traktu. Pro specifickou imunitu, na rozdíl od přirozené imunity, získáváme dědičně pouze dispozici. S touto dispozicí každý jedinec nakládá již od embryonálního vývoje a v různé míře ji ovlivňuje v průběhu celého života. Individuální imunitní reaktivita má fyziologicky zajistit optimální fungování imunitní soustavy v závislosti na proměn-

ných potřebách v různých údobích života. Jak již bylo řečeno, její základy jsou položeny v intrauterinním vývoji. Podle současných názorů je klíčovým obdobím pro nastavení individuální imunitní reaktivity období těsně po narození, kojenecké a batolecí období vývoje. V tomto ontogenetickém období jsou kladeny maximální požadavky na nutriční zajištění. Jakákoliv porucha v kvantitativním i kvalitativním složení potravy se ireverzibilně negativně odrazí na vývoji člověka a ovlivní také rozvoj individuální imunitní reaktivity (4).

Optimální pro nastavení individuální imunitní reaktivity je dostatečně dlouhé období, kdy jedinou složkou potravy je mateřské mléko. Lidské mléko obsahuje rozmanité proteiny, které mají unikátní vlastnosti. Trávením těchto proteinů jsou rychle rostoucímu kojenci dodávány v optimální podobě nutné aminokyseliny. Některé bílkoviny mateřského mléka, např. lipáza, amyláza, mohou přispívat k trávení lipidů a škrobů. Jiné bílkoviny, např. β -kasein, laktoferin a haptokorin, se podílejí na absorpci kalcia, železa a vitamínu B12. Mateřské mléko je samozřejmě optimální z pohledu nutričních požadavků. Je však také optimální i s ohledem na rozvoj imunitní reaktivity jedince. Ten je v časných obdobích po narození vystaven extrémnímu množství podnětů, především

infekčního charakteru. Překlenout toto období umožňují mateřské protilátky třídy IgG, které byly přeneseny přes placentu. Ty jsou postupně katabolizovány a musí být doplňovány sekrečními protilátkami sIgA, které jsou přítomny v mateřském mléce. Sekreční protilátky sIgA představují více než 90 % všech imunoglobulinů v mateřském mléce. V mateřském mléce byly detekovány i další třídy imunoglobulinů. Z fyziologického pohledu jsou však sIgA podstatné. Stavba sIgA zajišťuje, že sekreční imunoglobuliny jsou relativně odolné k proteolytickým aktivitám ve střevě. Jejich odolnost lze dokumentovat skutečností, že ve stolici kojených dětí lze nalézt sekreční imunoglobuliny sIgA. Koncentrace sIgA je pozoruhodně vysoká na začátku laktace, kdy dosahuje 1–2 g na litr mléka. Jejich koncentrace se snižuje, ale zůstává na úrovni 0,5–1 g na litr mléka až do zhruba 2 let laktace. Protilátková imunita matky proti mnohým závažným patogenům je pasivně přenášena v mateřském mléce prostřednictvím sIgA. Lze hovořit o enteromamární cestě přenosu. Dosah tohoto ovlivnění individuální imunitní reaktivity kojence prostřednictvím mateřského mléka nejsme v současnosti ještě schopni docenit. Naše úvahy zatím nepřesahují bezprostřední ochranný efekt, které sIgA v mateřském mléce pro kojence představují. Přítomnost specifických protilá-

tek v mateřském mléce však nepochybně moduluje rozvoj individuální imunitní reaktivity především tím, že optimalizuje expozici vyvíjejícího se slizničního imunitního systému kojence patogenním i nepatogenním mikroorganismům a jistě rovněž potravním antigenům.

Významnou obrannou bariéru poskytují kojenci i další látky, které jsou obsaženy v mateřském mléce. Některé z nich již byly přesně popsány. Jsou to peptidy s antibakteriálními účinky. Přímé antibakteriální účinky vykazují defenziny, které byly v mateřském mléce prokázány. Defenziny usmrcují bakterie prostřednictvím poškození jejich cytoplazmatické membrány. Podobně cytotoxický účinek na bakterie má v mateřském mléce obsažený lysozym. Ten narušuje bakteriální stěnu gram pozitivních bakterií, ale je schopen usmrcovat i gram negativní bakterie. Nepřímý negativní důsledek pro růst bakterií má v mateřském mléce přítomnost laktoferinu. Laktoferin vyvazuje ionty Fe^{3+} , které jsou esenciálním růsto-

vým faktorem bakterií. Podobně působí haptokorin, který váže vitamin B12.

V mateřském mléce bylo prokázáno již několik desítek látek s charakteristikami cytokinů. Jmenovat můžeme prozánětlivý působící $TNF\alpha$, IL-1 β , IL-6 a prozánětlivý a chemotaktický cytokin IL-8. Prostřednictvím těchto cytokinů je stimulována přirozená imunita kojence tak, aby byl optimalizován přesmyk od aktivity TH2 k aktivitě TH1 T lymfocytů. Imunomodulační a imunooptimalizační účinky mají protizánětlivě působící IL-10 a TGF β . Zjednodušeně lze říci, že mateřské mléko obsahuje složitou směs cytokinů a mediátorů s prozánětlivými i protizánětlivými účinky. Jejich působením je vyvíjející se slizniční imunitní systém a pravděpodobně i systémová imunita kojence optimálně stimulována. V mateřském mléce jsou přítomny i růstové faktory, které regulují proliferaci a diferenciaci epitelových struktur střevní sliznice. Jsou to epidermální růstový faktor (EGF), který působí na maturaci střevní sliznice.

Cytokiny, např. insulin-like growth factor (IGF), mají anabolické účinky a stimulují proliferaci buněk sliznice (5).

Mateřské mléko v neposlední řadě obsahuje látky s prebiotickými aktivitami, které působí na kolonizaci trávicího traktu kojence fyziologickou mikroflórou. Prebiotickými látkami jsou především oligosacharidové substance. Jejich podíl v mateřském mléce je překvapivě vysoký. Dosahuje zhruba 20 g/l v kolostru. Jejich množství se postupně snižuje a zůstává ve vysoké hodnotě okolo 12 g/l ve zralém mateřském mléce. Tyto oligosacharidy nejsou metabolicky využitelné člověkem. Slouží však jako významný substrát, který podporuje kolonizaci a růst fyziologické střevní mikroflóry, zvláště její bifidogenní složky. Snižovaný podíl bakterií z rodu *Bifidobacterium* je u nekojených dětí provázen zvýšeným zastoupením patogenních či podmíněně patogenních mikroorganismů, např. z rodu *Clostridium* nebo *Staphylococcus*. Svým působením na rozvoj přirozené mikroflóry moduluje prebiotické složky mateřského mléka střevní slizniční imunitní systém.

V experimentech na zvířecích modelech, ale i v řadě klinických studií, byl prokázán pozitivní efekt látek s prebiotickými vlastnostmi na optimální rozvoj individuální imunitní reaktivity. Je samozřejmé, že mateřské mléko, které je svým složením unikátní a jeho složení prodělává změny v čase, nemůže být plně nahrazeno žádnými umělými preparáty. V současnosti jsou však k dispozici určité typy prebiotických oligosacharidů, které jsou přidávány do přípravků umělé mléčné výživy. Tyto mají za úkol nahradit účinek prebiotických oligosacharidů mateřského mléka. Jejich účinky se však liší v závislosti na složení a poměru jednotlivých řetězců. Zdaleka ne u všech byly potvrzeny účinky srovnatelné s prebiotiky obsaženými v mateřském mléce. Dobře zdokumentované jsou účinky nedávno patentované prebiotické směsi s krátkými řetězci GOS (glukto-oligosacharidy s krátkým řetězcem) a FOS (frukto-oligosacharidy s dlouhým řetězcem). Jejich směs, která optimálním způsobem odráží situaci ve složení těchto oligosacharidů v mateřském mléce (poměr 9 GOS:1 FOS), je nyní dostupná pod názvem Immunofortis. Tato prebiotická směs se liší ve složení a poměru jednotlivých oligosacharidových řetězců od jiných prebiotických preparátů. Na rozdíl od jiných přípravků byl u preparátu Immunofortis v klinických studiích prokázán pozitivní imunomodulační účinek. Jednoznačně je zdokumentováno jeho pozitivní působení na rozvoj fyziologické mikroflóry u kojenců, která se svým spektrem přibližuje spektru mikroorganismů střevní mikroflóry, detekované u plně kojených dětí. V důsledku toho dochází k pozitivní modulaci individuální imunitní reaktivity. Byla prokázána účinnost této prebiotické směsi na inci-

denci alergie zprostředkované protilátkami IgE. U dětí se zvýšeným rizikem rozvoje alergické reaktivity došlo k výraznému snížení poměru protilátek třídy IgE a IgG4. To v důsledku vedlo ke snížení klinických projevů dermatitidy zprostředkované IgE protilátkami. Tvorba specifických protilátek jiných tříd nebyla přitom ovlivněna. Byl prokázán pozitivní efekt podávání prebiotické směsi Immunofortis na frekvenci infekcí horních dýchacích cest.

Kojení umožňuje intimní kontakt mezi matkou a dítětem. V tomto období jsou položeny základy tzv. osídlovacích vzorů mikroorganismů, které potom jedince provází po zbytek života. Tyto mikrobiální osídlovací vzory jsou nezbytné pro vybudování slizniční imunity. Slizniční tkáň trávicího traktu jsou svou plochou ohromné. Jejich povrch je odhadován na několik set metrů čtverečných. Co do počtu buněk představují největší sekundární orgán imunitního systému. Postupný kontakt s podněty na sliznicích trávicího traktu zajistí optimální nastavení slizničního imunitního systému. Je dobře prokázáno, že slizniční imunitní systém má dosah i na systémovou imunitní odpověď, a prostřednictvím slizničního imunitního systému můžeme tedy ovlivňovat celkovou imunitní reaktivitu člověka. Extrémní důležitost pro rozvoj individuální imunitní reaktivity má expozice slizničního imunitního systému trávicí trubice potravním antigenům. Je jisté, že jednotlivé složky imunitního systému vykazují výraznou dynamiku. Platí to i pro slizniční imunitní systém. Je nezbytné, aby k expozici tuhé potravy, ke které dochází při odstavení dítěte, došlo v takovém časovém období, kdy jsou již nastaveny fyziologické parametry imunitního systému. Je nepochybné, že doba kojení je v současné době podstatně kratší, než tomu bylo v minulosti. Do stravy je zařazována často potrava, která způsobí nepřiměřenou aktivaci imunitního systému sliznic. Jsou to zásobní bílkoviny obilných zrn včetně glutenu a rovněž některé živočišné bílkoviny, např. bílkoviny kravského mléka nebo bílkoviny vajec. Neadekvátní či předčasná expozice složkám potravy vede k deregulacím slizniční i systémové imunity s negativními důsledky pro člověka (3, 7, 8).

dokončení v příštím čísle

prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie, FN,
Sokolská tř. 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: krejsek@fnhk.cz

Literatura

1. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006; 124: 783–801.
2. Hargreaves DC, Medzhitov R. Innate sensors of microbial infection. *J Clin Immunol*, 2005; 25 (6): 503–510.
3. Hughes S, Kelly P. Interactions of malnutrition and immune impairment, with – specific reference to immunity against parasites. *Parasite Immunol*, 2006; 28: 577–588.
4. Chandra RK. Nutrition and the immune system from birth to old age. *Eur J Clin Nutrition*, 2002; 56 (Suppl. 3): S73–S76.
5. Lönnnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr*, 2003; 77 (Suppl): 1537S–1543S.
6. Priault G, Nagler-Anderson C. Mucosal immunity and allergic responses: lack of regulation and/or lack of microbial stimulation? *Immunol Reviews*, 2005; 206: 204–218.
7. Singh B. Stimulation of the developing immune system can prevent autoimmunity. *J Autoimmunity*, 2000; 14: 15–22.
8. Strobel S. Immunity induced after a feed of antigen during early life: oral tolerance v. sensitisation. *Proc Nutrition Soc*, 2001; 60: 437–442.
9. Sullivan A, Edlund Ch, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Diseases*, 2001; 1: 101–114.