

SLIZNIČNÍ IMUNITA U DĚTÍ, MOŽNOSTI IMUNOMODULACE A ALERGIE

MUDr. Eva Vernerová

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Slizniční povrch je trvale vystaven působení různých vlivů zevního prostředí a musí k tomu být patřičně vybaven. Tuto funkci zastává slizniční imunitní systém, který se v několika směrech liší od imunity systémové. Právě tyto rozdíly jsou diskutovány níže.

Před více než 100 lety byly zahájeny pokusy o zvýšení účinnosti slizniční imunity a zamezení výskytu infekčních onemocnění, což vedlo k výzkumu imunomodulačních látek. Pokroky v této oblasti zaznamenáváme zejména v posledních letech.

Klíčová slova: slizniční imunita, alergie, hygienická hypotéza, střevní bakteriální mikroflóra, orální tolerance, imunomodulace.

MUCOSAL IMMUNITY IN CHILDHOOD, IMMUNIZATION AND ALLERGY

Mucosae are constantly bombarded with foreign substances and micro-organisms and must therefore be protected by appropriate defence mechanisms referred as mucosal immunity. Protective responses at mucosal surfaces differ in some ways from systemic immunity. These differences are discussed in this article.

The attempts to prevent infectious diseases involving mucosal surfaces by modulating the immune system were made almost 100 years ago and over the last number of years new strategies for mucosal immunization have evolved.

Key words: mucosal immunology, allergy, hygiene hypothesis, microbial intestinal flora, oral tolerance, immunization.

Pediatr. pro Praxi, 2008; 9(3): 164–168

Úvod

Lidský organizmus se vyvíjí na základě trvalé interakce s potenciálně nebezpečnými infekčními mikroorganismy. Tento děj se odehrává z největší části na slizniční úrovni. Proto je většina buněk imunitního systému lokalizována právě pod jejich povrchem, kde tvoří slizniční lymfatický systém – MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue). Ten představuje největší část imunitního systému organismu, neboť zahrnuje 80 % imunokompetentních buněk v těle. MALT slouží k tomu, aby chránil organismus jednak před průnikem patogenních mikroorganismů, jednak před rozvojem sebepoškozujících zánětlivých procesů, původně namířených proti neškodným či potencionálně patogenním faktorům. Je k tomu vybaven prostředky specifické i nespecifické imunity a svými vlastnostmi se v mnohých bodech liší od imunity systémové, se kterou je v neustálé interakci (15).

Slizniční imunitní systém

MALT se skládá z organizované oblasti, která pod sliznicí vytváří lymfatické folikuly, a z oblasti difúzní, jejíž součástí – imunokompetentní buňky – jsou rozptýleny jednak mezi epitelálními buňkami slizničního povrchu, jednak pod ním, v tzv. lamina propria. Organizovaná část, oblast folikulů, je bohatá na dendritické buňky, makrofágy a B-lymfocyty, tedy buňky předkládající antigen (APC – Antigen Presented Cells). Představuje oblast, kde dochází k indukci imunitní reakce. Antigen se sem nedostává krevním proudem, ale přestupem přes epitel, a to obvykle prostřednictvím specializovaných transportních buněk, které jsou označovány jako M-buňky (tzn. microfold,

což v překladu znamená zvrásněné). Zpracovaný antigen pak vyvolává imunitní reakci a vzniklé částečně diferencované specifické T-lymfocyty a B-lymfocyty cestují do lymfatických uzlin, odkud pak vstupují do lymfatického a krevního oběhu. Tím jsou transportovány do odlehklých slizničních oblastí, které se samy s daným specifickým antigenem doposud vůbec neselekaly (9). Tyto buňky se usadí opět ve sliznici. Proces osídlování slizničního povrchu imunokompetentními buňkami bývá označován jako „homing“ a je jím vysvětlován např. proces imunizace dýchacích cest perorálně podávanými vakcínami.

Hlavní funkce slizničního imunitního systému jsou tyto:

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.

Odlišnost slizniční imunity od imunity systémové

Také rozdíly v anatomické stavbě a funkci systémové a slizniční imunity můžeme shrnout do čtyř nejdůležitějších bodů:

1. Přítomnost sekrečního IgA, produkovaného slizničními plazmatickými buňkami a odolného proti působení proteáz.
2. Existence lymfocytů s regulačními schopnostmi, které se liší od systémových lymfocytů svým původem, fenotypem a spektrem secernovaných lymfokinů.
3. Homing, osídlování difúzní části MALT buňkami, které mají původ v lymfatických folikulech sliznice.
4. Přítomnost a tolerance střevní bakteriální mikroflóry.

Střevní bakteriální mikroflóra

Do okamžiku narození je zažívací i dýchací trakt plodu sterilní. Jeho osídlování bakteriální mikroflórou začíná za porodu při průchodu porodními cestami a velmi intenzivní je hlavně v prvních dnech po narození. Podstatným faktorem, určujícím složení střevní mikroflóry, je výživa novorozence a kojence. Kojené děti mají bakteriální mikroflóru složenou z 90 % z laktobacilů a bifidobakterií. U uměle živěných 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, z nichž kultivovatelných je 20–40 %. Obvykle bývá definována jako soubor mikroorganismů, které mohou být přítomny v zažívacím traktu zdravého člověka (10). Za určitých okolností však může dojít k narušení struktury mikrobiálního ekosystému např. tím, že fyziologicky menšinová složka přerůstá složky ostatní a mění kvantitativní

oměry mezi jednotlivými komponentami slizničního prostředí, rozvíjí se tzv. dysmikrobie.

Funkce fyziologické bakteriální mikroflóry

Fyziologická bakteriální mikroflóra vytváří určitou ochrannou bariéru obsazením potencionálních vazebných míst střevní výstelky. Mezi různými bakteriálními druhy zde dochází ke kompetici o receptory, a pokud jsou vazebná místa obsazena komezálními bakteriemi, nemohou patogenní bakterie k slizničnímu povrchu proniknout a zahájit svůj životní cyklus. Současně dochází se kompetici o získávání živin, vitaminů a růstových faktorů. Vlastní bakteriální mikroflóra navíc produkuje volné mastné kyseliny s krátkým řetězcem, dekonjugované žlučové kyseliny a defenziny, které mají baktericidní vlastnosti, a tím připravuje prostředí, které není vhodné pro růst cizorodých patogenních mikroorganismů. Vznikající volné mastné kyseliny s krátkým řetězcem snižují pouze střevní pH, ale slouží i ke krytí 40–50% energetické spotřeby enterocytů, zvyšují prokrvení mukózy a stimulují její motilitu (15).

Při optimálním složení bakteriální mikroflóry dochází k indukci imunitní reakce, která vede k produkci cytokinů, navozujících vznik aktivní tolerance neškodných antigenů. Prenatálně nastavený typ dominance Th2 imunitní odpovědi se mění ve vyvážený typ imunitní reakce, které se adekvátně účastní lymfocyty Th1, Th2, Th3 a Treg. MALT musí neustále řešit dilema, jak najít vyvážený vztah mezi imunitní reaktivitou, zaměřenou na ochranu před různými škodlivinami, a zachováním integrity vlastních tkání. 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 (10). Nejsou dosud úplně známy, ale jsou udržovány několika způsoby, ke kterým kromě genetické výbavy přispívají i aktuální vlivy prostředí. Vysoké dávky orálně podaných antigenů navozují delecii, případně anergii T-lymfocytů. Opakovaná aktivace Th2 lymfocytů vede kromě stimulace tvorby IgE též ke zvýšené produkci sekrečních imunoglobulinů IgA a prostřednictvím interleukinu-4 pak tlumí aktivitu Th1 lymfocytů, čímž indukuje převahu regulačních lymfocytů Th3, které snižují systémovou zánětlivou odpověď (10). Pro navození tolerance má velký význam i způsob prezentace antigenu imunitnímu systému prostřednictvím APC.

Poruchy regulace imunologické reaktivity mohou vést k rozvoji imunopatologických stavů, z nichž jsou nejčastější alergická onemocnění a získané funkční imunodeficity, manifestující se obvykle výskytem recidivujících respiračních infekcí (4).

Prevalence alergických onemocnění se v posledních desetiletích významně zvyšuje a stává se problémem zdravotním i ekonomickým. U alergických jedinců bývá navíc vyšší incidence a závažnost respiračních onemocnění. Problematika respiračních chorob se významně týká i osob, jejichž genetický profil není alergií zatížen. Současný způsob života, vedený snahou po ekonomické prosperitě a stále vyšší výkonnosti, je důvodem k hledání prostředků, které by přirozený průběh běžných chorob omezily, zkrátily a usnadnily především rychlý nástup zpět do aktivního života. Tato snaha se obrací k úsilí modifikovat činnost imunitního systému zejména ve smyslu jeho stimulace. Bohužel tím často vzniká bludný kruh. Nesprávně indikovaná i chybně prováděná imunostimulace může mít zcela opačné důsledky (5, 12).

Hygienická hypotéza

Pozorování vlivu současných životních podmínek na rozvoj alergie ve vyspělých zemích bylo jedním z několika faktorů, které podminily vznik „hygienické hypotézy“. Podle ní je snižena expozice organismu novorozence a dítěte bakteriálním mikroorganismům hlavním faktorem, který moduluje imunologickou reaktivitu jedince směrem k Th2 fenotypu, asociovanému s atopií (1, 14). Tato situace vede k vytvoření 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 náleze je v určitém protikladu s doporučenou eliminací alergenů z životního prostředí a s úzkostlivým dodržováním hygienických pravidel. V extrémním případě by vedlo 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 nevede k zdravému jedinci přeladění imunologické reaktivity z převahy stimulace Th2 (typické pro období intrauterinního života) na rovnováhu Th1/Th2, regulující imunologické procesy postnatálně. Přetrvávání stimulace Th2 pak může vést k snazší senzibilizaci, k vyšší tvorbě IgE a tím k následnému rozvoji alergie (14).

Koncepce Th1/Th2 je však příliš zjednodušená. Ve skutečnosti je situace mnohem složitější.

Na ustanovení rovnováhy mezi Th1 a Th2 lymfocyty v imunitním systému nemá vliv jen přítomnost či nepřítomnost antigenní stimulace, ale také vlastnosti stimulujícího antigenu, způsob jeho předložení imunokompetentním buňkám a současné působení dalších faktorů. Značný význam má též období, ve

kterém ke kontaktu mezi antigenem a imunitním systémem dochází.

I když by tato hypotéza mohla částečně vysvětlit vzestup incidence alergických chorob v zemích žijících tzv. „západním“ stylem života, svědčí proti jejímu zjednodušenému chápání celá řada pozorování.

Je totiž zřejmé, že současně s alergiemi, typickými dominancí odpovědi Th2, vzrůstá i výskyt autoimunitních onemocnění, asociovaných s genotypem Th1. Oba typy onemocnění se vyskytují u některých osob současně. Promoření populace parazity indukují Th2 odpověď, přitom ale nezvyšují incidenci alergických onemocnění a obyvatelé oblastí promořených parazitárními chorobami bývají obvykle před alergiemi chráněni. Z předešlého vyplývá, že vzestup incidence alergií není možné vysvětlit striktní dichotomií Th1/Th2 odpovědi. Základem současného pojetí nárůstu alergických chorob je teorie protizánětlivé imunitní odpovědi, založené na vývoji tolerance. Vznik tolerance je zřejmě řízen především aktivitou intestinálních regulačních T lymfocytů, které imunitní odpověď kontrolují a v součinnosti s dalšími složkami slizniční imunity modulují současně i imunitu systémovou.

Imunomodulace

Imunomodulací rozumíme terapeutické či preventivní zásahy do činnosti imunitního systému (2, 4). Při vědomí složitosti a komplexnosti imunologických dějů je jasné, že tyto zásahy jsou jen zřídka jednoznačně indikované a příznivé. Samozřejmě mohou být provázeny či následovány jinou nečekanou, nebo přímo nežádoucí reakcí.

Zjednodušeně řečeno funkci imunitního systému můžeme potencovat (imunostimulace), potlačovat (imunosuprese), případně regenerovat (imunorestaurace). Ani mezi těmito základními procesy však nelze vést ostrou hranici, neboť důsledkem suprese jedné části imunitní reakce bývá stimulace části jiné a naopak. U většiny antigenů je výsledný imunomodulační efekt závislý na velikosti jeho dávky a na aktuálním stavu imunologicky aktivních buněk (3, 4).

Imunomodulace, používaná v běžné ambulantní praxi, je zatím obvykle převážně nespecifická a s výjimkou alergenové imunoterapie ovlivňuje současně různé složky imunity, bez ohledu na specifitu antigenu, vůči němuž se snažíme reaktivitu upravit. Imunitní systém pracuje jako celek a jeho jednotlivé kompartmenty jsou v neustálé interakci. Nelze je proto funkčně izolovat. V rámci imunomodulace tak dochází k širším zásahům provázeným částečně i aktivací imunity specifické.

Snahou dalšího vývoje imunomodulačních prostředků v budoucnosti je dosáhnout u nich co nejvyšší specifity, což by umožnilo jejich skutečně cílené zásahy (13).

U dětí je rozhodování o indikaci imunomodulace podstatně složitější než u dospělých už proto, že jejich imunitní systém je nezralý, a tudíž velmi citlivý k jakýmkoli zásahům. Každá vyvíjející se tkáň je k zevním vlivům podstatně citlivější. U dospělých můžeme již anamnesticky vyloučit vlivy nesprávného životního stylu, nutriční nedostatky či např. alergii. Rovněž zaznamenáme změnu ve frekvenci infekcí, ovlivnění jejich průběhu i odpovědi na léčbu. Tato kritéria nám u dětí při indikaci imunomodulace příliš nepomohou, a proto budeme při indikaci této léčby poměrně zdrženliví.

Alergenová imunoterapie

Také tento způsob terapie má, jako většina imunomodulačních postupů, své zastánce i odpůrce a frekvence této léčby je v různých zemích různá. Rozdílné jsou i preferované formy aplikace, i když v poslední době obvykle převládá preference cesty parenterální (7). Alergenová imunoterapie (AIT) je metoda náročná ekonomicky i časově. Její správná indikace i selekce pacientů, u nichž je compliance dostatečná, může být poměrně obtížná.

Cílem AIT je jednak snížit závažnost alergického onemocnění a jednak omezit farmakoterapii, která je potenciačně spojena s určitými zdravotními riziky a nežádoucími účinky, a konečně zlepšit kvalitu života alergického pacienta.

Argumentem pro její používání je jednoznačně prokázaná účinnost, a to dvojitě slepými placebem kontrolovanými studiemi (6). Dalším důvodem pro její používání je fakt, že mimo nesnadnou až nemožnou eliminaci příčinného alergenu jde o jedinou kauzální terapii alergických chorob. Proti hovoří nejistá reaktivita každého konkrétního pacienta, ekonomická a časová náročnost a v neposlední řadě i modernizovaná symptomatická farmakoterapie, která vede u mnoha

pacientů k téměř kompletnímu zvládnutí problémů jednodušším a méně zatěžujícím způsobem.

Probiotika a prebiotika

Podle definice WHO z r. 2001 jsou probiotika živé mikroorganismy, které v případě aplikace v přiměřeném množství příznivě ovlivňují stav hostitele.

Účinek jejich působení je výsledkem komplexního působení na střevní bakteriální mikrobiotu a příznivý efekt přesahuje oblast imunologie. Vedle podpory specifické i nespecifické slizniční imunity probiotika syntetizují některé vitaminy (B₁₂, K) a zajišťují energetické zdroje pro činnost enterocytů (8). Probiotika jsou nestravitelné oligosacharidy, které podporují růst některých komenzálních bakterií ve střevě, a tím umožňují zlepšení kvality bakteriální mikrobioty trávicího traktu.

Probiotika a prebiotika jsou souhrnně označována jako synbiotika a jejich příznivý vliv na slizniční imunitu je nyní obecně uznáván. Kromě obohacování kojenecké výživy je jejich podávání doporučováno

v případech průjemových onemocnění kojenců a dětí a v případech antibiotické léčby.

Podle některých studií snižuje jejich včasné a dlouhodobé podávání výskyt alergií u dětí (11).

Závěr

Imunomodulační léčba může na základě dnešních poznatků ve správně indikovaných případech pomoci upravit funkci imunitního systému, který byl narušen nejrůznějšími vlivy. V žádném případě však nejde o léčbu první volby, kterou indikujeme bez předchozího důkladného zvážení všech „pro a proti“. Každá účinná terapie má i svá rizika, a pokud imunomodulační léčbě přiznáváme významné pozitivní účinky na imunitní funkce, nesmíme opomíjet ani její možné nežádoucí důsledky.

MUDr. Eva Vernerová

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: eva.vernerova@fnmotol.cz

Literatura

1. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787–793.
2. Bartůňková J. Bakteriální imunomodulátory. *Causa subita* 2003; 6: 384–386.
3. Bartůňková J. Imunodeficiency, Praha: Grada Publishing 2002: 179–194.
4. Bystroň J. Imunomodulace u recidivujících infekcí dýchacích cest. *Klin Farmakol* 2005; 19: 235–238.
5. Bystroň J. Perorální bakteriální imunomodulátory a medicína založená na důkazech. *Alergie* 2003; 5: 484–490.
6. Durham SR, Walker SM, Varga EM. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468–475.
7. Frew AJ. Injection immunotherapy. *British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party*. *Br Med J* 1993; 307: 919–923.
8. Frühauf P, Fuchs M, Polášková S, Vernerová E, Zlatohlávková B. *Alergie kojeneckého věku*, Nestlé Nutrition. Olomouc: Solen print 2006: 3–59.
9. Hořejší V, Bartůňková J. *Základy imunologie*. 3. ed. Triton 2005: 156–164.
10. Jeřábková M. Střevní mikrobiota – součást slizničního imunitního systému. *TIGIS* 12; 2008: 23–44.
11. 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.
12. Litzman J. Bakteriální imunomodulátory – pro ale i proti. *Alergie* 2004; 6: 180–186.
13. Norman PS. Immunotherapy: Past and present. *J Allergy Clinical Immunology* 1998; 102: 1–10.
14. Romangani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 105: 399–408.
15. Tlaskalová H, Tučková L, Lodinová-Žádníková R. Slizniční imunita a její význam v alergii: in *Alergologie*. Špičák V, Panžner P. ed. Praha: Galén 2004: 22–32.