



## Układ odpornościowy związany ze śluzówkami – funkcje i wpływ probiotyków

doc. dr hab. n. med. Bożena Cukrowska  
Kierownik Pracowni Immunologii, Zakład Patologii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

### Budowa i funkcje układu odpornościowego związanego ze śluzówkami (MALT, GALT)

W organizmie człowieka istnieją 2 główne miejsca, w których dochodzi do bezpośredniego kontaktu z różnymi antygenami pochodzącymi ze środowiska zewnętrznego, w tym chorobotwórczymi wirusami, bakteriami, antygenami pokarmowymi. Są to:

- skóra
- błony śluzowe pokrywające układ pokarmowy, oddechowy, moczowo-płciowy. Do błon śluzowych zaliczamy również spojówkę oka.

Skóra stanowi barierę mechaniczną, przez którą, gdy jest ona nieuszkodzona antygeny zewnętrzne nie mają szans przedostania się. Błony śluzowe (śluzówka) natomiast są delikatne i to one są głównymi „wrotami” większości zakażeń. Błony śluzowe mają ponad 100-krotnie większą powierzchnię niż skóra (ok. 300 m<sup>2</sup>), a wśród nich ponad 200 m<sup>2</sup> (powierzchnia boiska sportowego) zajmuje śluzówka przewodu pokarmowego. W skład układu odpornościowego wchodzi szereg opisanych wcześniej organów limfatycznych, ale to w błonach śluzowych znajduje się większość komórek układu odpornościowego (ponad 90%). Tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi tworzy skomplikowany układ zwany układem MALT (ang. mucosa associated lymphoid tissue). Częścią tego układu jest układ GALT, tj. tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi przewodu pokarmowego (ang. gut associated lymphoid tissue), w skład której wchodzi ponad 70% komórek limfatycznych całego układu odpornościowego.

Cechą charakterystyczną układu MALT i GALT jest produkcja przeciwciał w klasie IgA. Przeciwciała te przedostają się (wydzielane są) na powierzchnię zewnętrzną błon śluzowych i nazywane są przeciwciałami wydzielniczymi (sekrecyjnymi, od angielskiego słowa „secreting”). IgA sekrecyjne wyścielają wszystkie błony śluzowe i wyłapują szkodliwe antygeny, zabraniając im przejścia przez śluzówkę do wnętrza organizmu. Dlatego mówimy, że przeciwciała IgA stanowią pierwszą linię obrony organizmu.

Najwięcej IgA znajduje się na powierzchni jelita cienkiego i grubego. Ilość limfocytów B produkujących IgA w jelicie dorosłego człowieka wynosi  $7 \times 10^{11}$  (700 000 000 000), a codzienna produkcja IgA w przewodzie pokarmowym sięga 2–5 g w porównaniu do produkcji w innych organach limfatycznych rzędu 1–2 g.

Skłonność dzieci do częstych infekcji jest m.in. związana z tym, że dopiero ok. 12 roku życia wykształca się u nich zdolność do produkcji takiej ilości IgA, jak u osoby dorosłej. Układ odpornościowy dziecka uczy się wytwarzania IgA już od momentu urodzenia. W tym procesie największe znaczenie odgrywa układ odpornościowy jelita (GALT), bo to on jest miejscem pierwszego kontaktu organizmu z antygenami świata zewnętrznego, w tym bakteriami znajdującymi się w kanale rodny kobiety.

Układ immunologiczny zdrowego noworodka pomimo wykształcenia poszczególnych organów limfatycznych jest niedojrzały i „dziewiczy”, a jego limfocyty określane są jako komórki „nawne”, tzn. pozbawione wcześniejszego kontaktu z antygenami zewnętrznymi.

Pierwsze antygeny, z którymi układ odpornościowy ma kontakt to niepatogenne bakterie, które powinny być bakteriami pochodzącymi od matki. Część z tych bakterii przeżywa w przewodzie pokarmowym, przedostaje się do jelita cienkiego, a następnie grubego i zasiedla się. Te bakterie nazywane bakteriami jelitowymi lub bakteriami komensalnymi lub mikroflorą jelitową stanowią główne antygeny aktywujące rozwój i dojrzewanie układu odpornościowego.

Sterylny przewód pokarmowy noworodka już w kilka godzin po porodzie zasiedlany jest bakteriami pochodzenia matczynego, wśród których w pierwszej fazie dominują bakterie typu *Escherichia coli*, mające możliwość rozwoju w bogatym w tlen środowisku jelitowym noworodka, a w następnej kolejności bakterie typu *Lactobacillus*. U dzieci karmionych piersią zaczynają dominować bakterie typu *Bifidobacterium*. Dopiero ok. 2 roku życia mikroflora jelitowa tworzy skomplikowany ekosystem jelitowy ukształtowany podobnie jak u osoby dorosłej,

z przewagą bakterii bezwzględnie beztlenowych typu *Bacteroides*.

Bakterie jelitowe powodują namnażanie się naiwnych limfocytów T i B. Pobudzone w przewodzie pokarmowym komórki migrują naczyniami chłonnymi i z chłonką dostają się do obiegu krwi. Z krwią transportowane są do błon śluzowych innych układów (układu oddechowego, moczowo-płciowego, gruczołów endokrynnych, w tym gruczołów piersiowych, tarczycy, spojówki oka) oraz z powrotem do jelita. Jednak nie są to już „naiwne” limfocyty, tylko komórki, które spełniają określone funkcje w organizmie.

Efektom działania bakterii jelitowych jest:

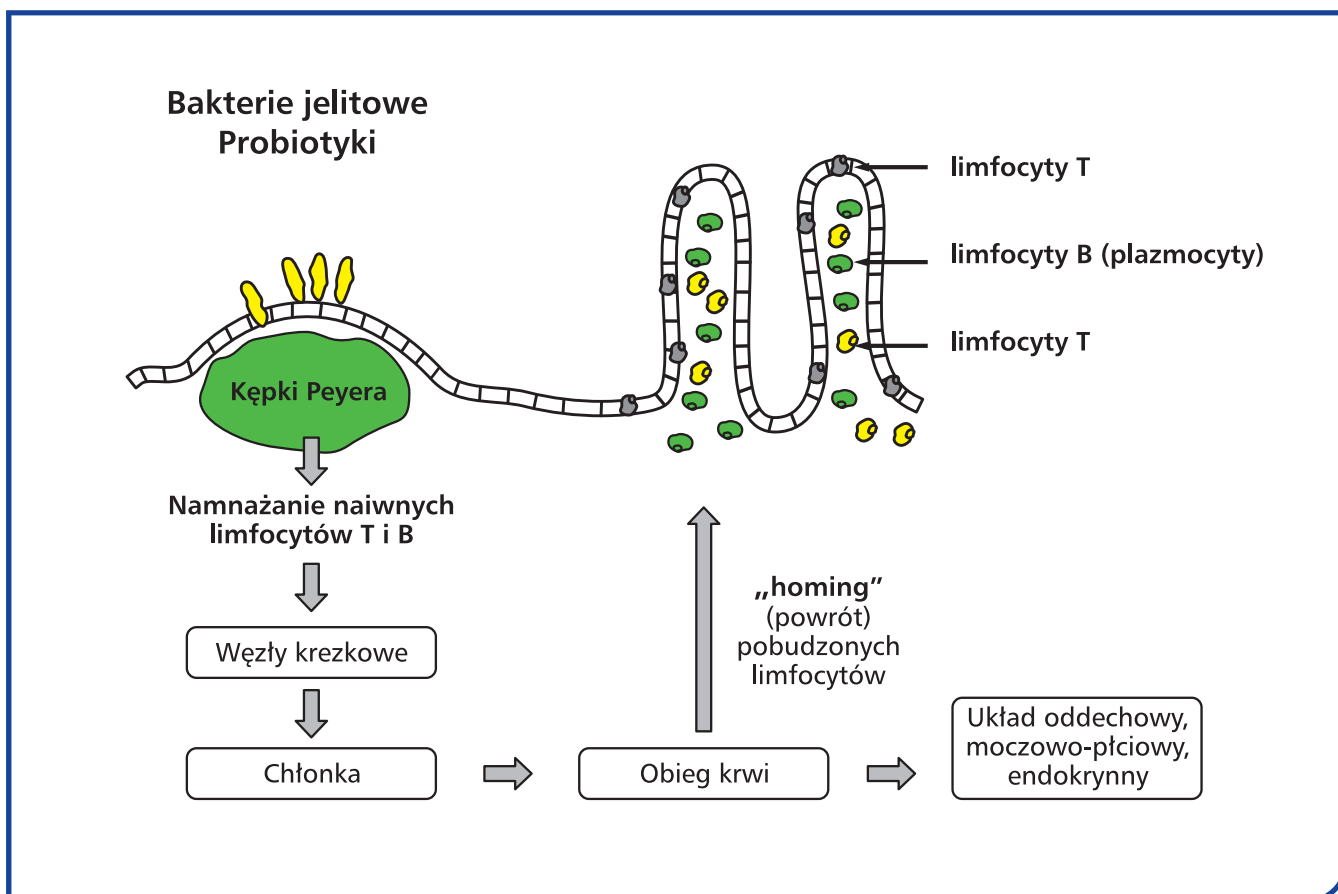
- stymulacja plazmacytów, tj. aktywowanych limfocytów B do produkcji przeciwciał IgA i IgM
- powstanie limfocytów T, które regulują odpowiedź immunologiczną organizmu
- powstawanie limfocytów T przeciwzapalnych, tzn. produkujących mediatory reakcji zapalnych

- hamowanie limfocytów T proalergicznyc, tj. limfocytów odpowiedzialnych za powstawanie alergii.

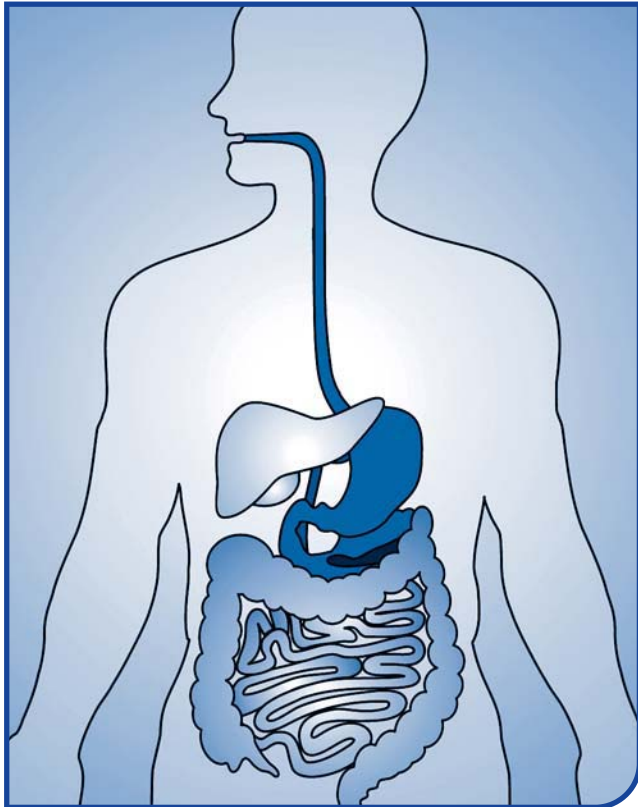
Bakterie jelitowe pobudzają również działanie makrofagów i komórek NK oraz uszczelniają barierę jelitową. Komórki układu odpornościowego pobudzone przez bakterie jelitowe pełnią funkcje obronne nie tylko w błonach śluzowych. Krążą one również we krwi, produkując głównie przeciwciała IgM i IgA. Bakterie jelitowe tworzą różnorodny kompleks. W skład mikroflory jelitowej osoby dorosłej wchodzi ponad 1000 gatunków bakterii, w ilości  $10^{12}$ /gram kału, z których większość do tej pory nie została jeszcze zidentyfikowana.

Bakterie jelitowe (komensalne) nie są traktowane w organizmie jako „obce”. Układ odpornościowy nie zwalcza ich, toleruje je, a bakterie jelitowe są stałym bodźcem do nieswoistego pobudzania odporności.

Obecność mikroflory jelitowej w jelicie powoduje, że organizm jest w stanie ciągłej gotowości do zwalczania infekcji. Przeciwciała sekrecyjne IgA (na błonach śluzowych) i krążące we krwi (IgM i IgA) charakteryzują się szerokim spektrum działania i są skierowane przeciwko



różnym wirusom i bakteriom patogennym (chorobotwórczym), są więc dobrymi „strażnikami” wrót (błon śluzowych), przez które mogą przedostać się do organizmu czynniki szkodliwe.



### Wpływ probiotyków na układ odpornościowy

Terminem probiotyki są określane żywe drobnoustroje, które podane w odpowiedniej ilości wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza.

Według kryteriów opracowanych przez FAO/WHO, aby szczep mógł być uznany za probiotyczny, powinien spełniać kilka kryteriów:

- mieć zdolność przeżycia, metabolizowania i mnożenia się w środowisku przewodu pokarmowego
- powinien mieć zidentyfikowany (określony) za pomocą technik molekularnych szczep
- powinien spełniać kryteria bezpieczeństwa zbadane metodami *in vitro* i *in vivo*.

Do probiotyków zaliczane są bakterie typu *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia coli* oraz drożdżaki z rodzaju *Saccharomyces*. Większość probioty-

ków (z wyjątkiem drożdżaków) wywodzi się z bakterii jelitowych i ma podobne właściwości jak bakterie jelitowe.

Probiotyki w organizmie działają na układ odpornościowy:

- bezpośrednio
- pośrednio poprzez wpływ na mikroflorę jelitową gospodarza.

Mechanizm działania probiotyków jest specyficzny dla określonego szczepu, dlatego skuteczności działania określonego szczepu nie można przenosić na inne szczepy tego samego gatunku. Oznacza to, że np. gatunek *Lactobacillus casei* szczep DN-114 001 może mieć zupełnie inne działanie niż ten sam gatunek *Lactobacillus casei*, ale szczep Shirota. Badania potwierdzające działanie na organizm człowieka muszą być wykonane dla każdego szczepu oddzielnie.

Bezpośrednie działanie probiotyków na układ odpornościowy jest wielokierunkowe:

- pobudzają komórki układu odpornościowego do produkcji mediatorów prozapalnych (cząstek zwalczających zapalenie)
- pobudzają limfocyty T do regulacji odpowiedzi na antygeny
- hamują wydzielanie mediatorów reakcji alergicznych (uczuleniowych)
- pobudzają produkcję przeciwciał IgA sekretoryjnych i krążących
- wpływają na szczelność bariery jelitowej poprzez wpływ na nabłonek jelitowy pokrywający błony śluzowe.

Pośrednio probiotyki korzystnie wpływają na skład i funkcje mikroflory jelitowej. W przypadku zaburzeń w ekosystemie jelitowym, które bardzo często występują po stosowaniu antybiotyków, przywracają równowagę mikroflory jelitowej.

### Podstawowe mierniki odporności

Funkcjonowanie układu odpornościowego możemy mierzyć wieloma testami. Dzielimy je na dwie podstawowe grupy:

- tzw. badania *in vivo* – głównie służące do pomiaru ilościowego substancji produkowanych przez komórki układu odpornościowego w surowicy krwi oraz oceniające ilość poszczególnych subpopulacji komórek układu odpornościowego
- badania *in vitro*, czyli badania przeprowadzone na wyizolowanych od pacjenta komórkach, które pobudza się do odpowiedzi immunologicznej w warunkach laboratoryjnych.

Badaniami *in vivo* wykonywanymi z krwi możemy zmierzyć:

- poziom przeciwciał – pośrednio świadczy o tym ilość gamma globuliny w proteinogramie (jest to IgG)
- poziomy poszczególnych immunoglobulin (IgG, IgM, IgA, IgE) – obniżone poziomy świadczą o zaburzonej odporności humoralnej
- poziomy swoistych przeciwciał skierowane przeciwko określonym drobnoustrojom, np. przeciwciała przeciwgrypowe, przeciwciała przeciw wirusom zapalenia wątroby – dodatni test świadczy o tym, że mieliśmy kontakt z danym antygenem, tzn., że przeżyliśmy infekcję lub że byliśmy zaszczepieni; brak przeciwciał po szczepieniu może świadczyć o zaburzonej odporności humoralnej
- ilość poszczególnych komórek układu odpornościowego – np. w rozmazie krwi oceniamy % limfocytów, granulocytów, makrofagów; wykorzystując charakterystyczne markery (np. cząsteczki CD) możemy określić ilość limfocytów T, limfocytów B, komórek NK, itd.

Opisane powyżej metody są często wykorzystywane do rutynowej diagnostyki zaburzeń odporności i mają ściśle określone normy.

Do innych badań *in vivo* zaliczamy ocenę poziomu różnych mediatorów zapalenia, np. cytokin we krwi. Należy pamiętać, że niestety, są to badania mało miarodajne, gdyż większość z tych substancji ma krótki czas rozpadu (nawet godziny, dla porównania przeciwciała – miesiące) i praktycznie wszystkie wydzielane są miejscowo w tkankach, więc nie przechodzą do krwi. Nie ma też żadnych norm odniesienia, więc stosuje się te badania głównie do celów naukowych.

Badania *in vitro* są bardzo pracochłonne i wykonywane tylko w wyspecjalizowanych instytucjach naukowych – badawczych. Do tych badań należy wyizolować poszczególne subpopulacje komórkowe w taki sposób, aby ponad 90% komórek nadal było żywych. Wyizolowane komórki hodujemy w ściśle określonych warunkach i pobudzamy je do odpowiedzi immunologicznej stosując różne antygeny. Badania te pozwalają na ocenę:

- namnażania się np. limfocytów B lub T w określonych przedziałach czasowych pod wpływem znanych aktywatorów np. antygenów bakteryjnych (tzw. test transformacji blastycznej)
- dojrzewania limfocytów – na podstawie np. zmiany receptorów powierzchniowych pod wpływem antygeny
- produkcji różnych mediatorów, np. cytokin przez różne komórki – test ten pozwala np. na ocenę tzw. profilu cytokinowego, tj. rodzaju cytokin, które wydzielane są przez limfocyty Th
- produkcji przeciwciał pod wpływem znanych antygenów
- współdziałania poszczególnych komórek w reakcjach immunologicznych np. makrofagów z limfocytami T.

