



ZAPOBIEGANIE I LECZENIE CHOROÓB CYWILIZACYJNYCH I SPOŁECZNYCH

Wpływ bakterii komensalnych i probiotycznych na układ odpornościowy

Tlaskalová-Hogenová H., Štěpánková R., Kozáková H., Hudcovic T.,
Lodinová-Žádníková R.*, Cukrowska B., Rossmann P., Tučková L.,
Bártová J.***, Kverka M., Kokešová A., Frolová L.
Wydział Immunologii i Gnotobiologii, Zakład Mikrobiologii,
Czeska Akademia Nauk, Vídeňská 1083, Praga 4

Powierzchnie pokryte komórkami nabłonka stanowią największy i najważniejszy obszar kontaktu pomiędzy organizmem, a jego otoczeniem. U ludzi w obrębie tego obszaru około 300 m² zajmują śluzówki, a skóra pokrywa około 1,8 m² powierzchni ciała.

W śluzówce znajdują się dwa systemy efektorowe wchodzące w skład układu odpornościowego – wrodzony i adaptacyjny – które działają w synergii. Mikroflora komensalna, kolonizująca powierzchnie pokryte komórkami nabłonka, należy do złożonych mechanizmów wrodzonych zapewniających odporność makroorganizmu na mikroorganizmy chorobotwórcze. Liczba bakterii kolonizujących powierzchnie śluzówek i skóry przekracza liczbę komórek tworzących organizm ludzki. Bakterie komensalne ewoluowały wraz ze swoimi gospodarzami. W określonych warunkach są one w stanie przezwyciężyć reakcje obronne gospodarza i wywierać działania patologiczne.

Bakterie osiadłe w organizmie tworzą złożone ekosystemy o ogromnej różnorodności. Najliczniejsza mikroflora występuje w dystalnej części jelita, przy czym większość bakterii jelitowych stanowią beztlenowce. Ponad 50% bakterii jelitowych nie udaje się hodować przy użyciu konwencjonalnych technik mikrobiologicznych. W analizie strukturalnej i funkcjonalnej złożoności mikroflory i w identyfikowaniu jej składników pomagają metody biologii molekularnej. Mikroflora zasiedlająca śluzówki zawiera szereg komponentów wykazujących zdolność aktywacji odporności wrodzonej i adaptacyjnej. Nieograniczona aktywacja immu-

nologiczna, w odpowiedzi na sygnały bakterii komensalnych, może wiązać się z ryzykiem zapalenia, dlatego odpowiedź immunologiczna na mikroflorę śluzówki wymaga precyzyjnej kontroli regulacyjnej.

Śluzówkowy układ odpornościowy rozwinął wyspecjalizowane regulacyjne i przeciwzapalne mechanizmy służące kształtowaniu tolerancji na niegroźne antygeny pokarmowe i występujące w powietrzu oraz na mikroorganizmy komensalne (tolerancja pokarmowa). Jednak równocześnie śluzówkowy układ odpornościowy musi zapewnić miejscowe mechanizmy obronne przed zagrożeniami ze środowiska (np. przed inwazyjnymi patogenami). To ważne wymaganie może być spełnione dzięki istnieniu szeregu różnych mechanizmów odporności śluzówkowej, w tym silnie rozwiniętych wrodzonych mechanizmów obronnych, zapewniających prawidłowe funkcjonowanie bariery śluzówkowej, obecności jedynek w swoim rodzaju rodzajów limfocytów i wytwarzanych przez nie substancji, transportowi polimerycznych immunoglobulin poprzez komórki nabłonka do wydzielin (slgA) oraz migracji i osiedlaniu się komórek pochodzących ze zorganizowanych tkanek śluzówkowych w gruczołach śluzówkowych i egzokrynych.

Istotną rolę bakterii komensalnych w rozwoju optymalnego funkcjonowania śluzówkowego układu odpornościowego wykazano w badaniach na zwierzętach pozbawionych drobnoustrojów. Dzięki zastosowaniu gnotobiotycznych modeli zwierzęcych (zwierząt hodowanych w warunkach jałowych) wykazaliśmy, obok innych autorów, że wysoce ochronna kolonizacja powierzchni ślu-

*Instytut Opieki nad Matką i Dzieckiem, Podolské nábřeží 157, Praga 4.

**Instytut Badań Stomatologicznych, Vinohradská 48, Praga 2, e-mail: tlaskalo@biomed.cas.cz

zowek przez drobnoustroje komensalne wywiera istotne działanie stymulujące wczesny poporodowy rozwój odpowiedzi immunologicznych, procesy metaboliczne i inne rodzaje aktywności gospodarza; te odpowiedzi miejscowe i ogólnoustrojowe są później zastępowane hamowaniem.

Zwiększone ostatnio zainteresowanie wpływem mikroflory jelitowej na zdrowie ludzkie doprowadziło do podjęcia prób optymalnej poprawy jej składu dzięki zastosowaniu probiotyków (najczęściej bakterii fermentacji mlecznej, jednak również innych bakterii). Probiotyki definiuje się jako żywe kultury mikroorganizmów podawane doustnie, wywierające korzystny wpływ na zdrowie gospodarza. Wpływają one korzystnie zarówno na rozwój, jak i na stabilność mikroflory, hamują kolonizację przez drobnoustroje chorobotwórcze,



wpływają na barierę śluzówkową poprzez wpływ troficzny na nabłonek jelita i stymulują zarówno swoiste, jak i nieswoiste elementy układu odpornościowego. Poza szczepami bakteryjnymi *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, przydatne do tego celu okazały się również niepatogenne szczepy *E. coli* (np. szczep *Nissle*).

Wykazano, że bakterie probiotyczne wywierają korzystny wpływ w leczeniu chorób przewodu pokarmowego, takich jak nietolerancja laktozy, biegunka poantybiotykowa, zapalenie uchyłków itp. Wykazaliśmy, że kolonizacja organizmu noworodków niepatogennym szczepem probiotycznym *E. coli* stymuluje produkcję swoistych przeciwciał wydzielniczych IgA w jelicie i ślinie dzieci, zmniejsza liczbę drobnoustrojów chorobotwórczych i zmniejsza częstość zakażeń szpitalnych.

Badania kliniczne i doświadczenia na zwierzętach wskazują na to, że probiotyki mogą być również przydatne w leczeniu objawów atopii i mogą zapobiegać rozwojowi alergii. Zaobserwowaliśmy, że wielokrotne podawanie doustne szczepu probiotycznego *E. coli* 083 we wczesnym okresie poporodowym zapobiega występowaniu uczuleń, co potwierdzono w długotrwałym badaniu (prowadzonym przez 10 i 20 lat). Dlatego, regulacja składu mikroflory (np. przez probiotyki) zapewnia możliwość wpłynięcia na rozwój odporności śluzówkowej i ogólnoustrojowej i wydaje się, że może odgrywać pewną rolę w profilaktyce i leczeniu niektórych chorób.

Podziękowanie

Pracę wykonano dzięki dofinansowaniu z grantów nr 303/06/0974, 303/05/2249, 303/04/0849 (GACR, Czechy) i z projektu instytucjonalnego nr AV0Z 50200510.