

Rola flory bakteryjnej jelit w rozwoju alergii na pokarmy

prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Bartuzi

Katedra i Klinika Alergologii,
Immunologii Klinicznej i Chorób
Wewnętrznych
Collegium Medicum
w Bydgoszczy Uniwersytetu
Mikołaja Kopernika

A L E R G I A P O K A R M O W A

The role of the gut microbiota in the development of food allergy

S U M M A R Y

Many studies suggest a key pathogenetic role for gut microbiota modifications (dysbiosis) in food allergy development. Several factors responsible for dysbiosis have been associated with the occurrence of food allergy, such as caesarean delivery, lack of breast milk, drugs use (mainly antibiotics and gastric acidity inhibitors), antiseptic agents use, and low fibers/high fat diet. No specific bacterial taxa have been consistently associated with food allergy, but evidence suggests that gut dysbiosis occurs even before food allergy signs and symptoms presentation. Data from animal and human studies highlight the ability of particular bacterial taxa to ferment dietary fibers for the production of short chain fatty acids that affect host immunity and help to explain their health-promoting role.

Liczne badania, które zostały opublikowane w ostatnich latach sugerują istotną rolę modyfikacji składu flory jelitowej w rozwoju alergii na pokarmy. Wśród czynników odpowiedzialnych za dysbiozę i w konsekwencji za nadwrażliwość alergiczną na pokarmy wymienia się między innymi cięcie cesarskie, karmienie sztuczne, stosowane leki takie jak antybiotyki czy inhibitory pompy protonowej, sterylność, nieprawidłowy skład diety z niską zawartością włókniaka i wysoką zawartością tłuszczów. Brak jest konkretnych taksonów bakteryjnych związanych z samą alergią pokarmową ale liczne dowody wskazują że wystąpienie dysbiozy wyprzedza pojawienie się objawów alergii na pokarmy. Wyniki badań uzyskane na zwierzętach i ludziach wskazują, że niektóre szczepy bakteryjne mające zdolność fermentacji włókniaka i syntezy krótko łańcuchowych kwasów tłuszczowych odgrywają rolę prozdrowotną mając wpływ na układ odpornościowy gospodarza.

Bartuzi Z.: Rola flory bakteryjnej jelit w rozwoju alergii na pokarmy. *Alergia*, 2016, 2: 5-10

Dla zachowania homeostazy całego organizmu niezwykle istotna jest prawidłowa kolonizacja bakteryjna jelita. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy mikroflora jelitowa wpływa na rozwój i dojrzewanie tkanki limfatycznej jelit, wzmacnia i utrzymuje integralność błony śluzowej oraz aktywuje obronę immunologiczną jelit.

Jelito człowieka jest siedliskiem olbrzymiej ilości mikroorganizmów, tzw. mikrobiota do których należą bakterie, wirusy oraz eukariota. Ta specyficzna flora jelitowa ma zdolność do rozkładu nieprzetwarzanych przez organizm ludzki cukrów złożonych pochodzenia roślinnego. Z całą pewnością od aktywności metabolicznej Mikrobiota zależy nasze zdrowie. Niezwykle istotną rolą flory jelitowej jest stymulacja nie tylko jelitowej ale i systemowej odpowiedzi immunologicznej. Rodzaj odpowiedzi, jak potwierdzają to ostatnie badania zależy w znacznej mierze od profilu flory jelitowej. Mechanizmy, które decydują o modulacji odpowiedzi immunologicznej nie do końca są jasne i kryją jeszcze wiele tajemnic. Jest wiele dowodów, że zaburzenie składu flory jelitowej, czyli tzw. dysbioza poprzedza rozwój alergii u dzieci ale także ma mieć znaczenie w rozwoju wielu chorób autoimmunologicznych.

Alergia pokarmowa

Alergia pokarmowa jest jednym z najtrudniejszych wyzwań jakie stoją przed współczesną medycyną a alergologią w szczególności. Alarmujące dane przekazywane przez ośrodki epidemiologiczne z różnych regionów świata nie pozostawiają złudzeń, że mamy do czynienia w ostatnich kilkunastu latach z prawdziwą falą epidemii chorób związanych z nadwrażliwością alergiczną na pokarm. Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej opublikowała tegoroczne dane epidemiologiczne wskazujące, że w ciągu ostatnich dziesięciu lat liczba osób wykazujących objawy alergii na pokarmy podwoiła się w Europie. W tym okresie aż siedmiokrotnie wzrosła liczba osób wymagających pomocy w oddziałach SOR z powodu zagrażających życiu reakcji po pokarmowych. Należy również zauważyć, że w Europie żyje 150 mln tzw. alergików pokarmowych, z czego 8% zagrożonych jest wstrząsem anafilaktycznym. Problemem jest nie tylko wzrost częstości występowania alergii ale również coraz rzadziej nabywana tzw. immunotolerancja, coraz trudniejszy przebieg choroby, wzrost odsetka chorych z tzw. przetrwałą alergią pokarmową a także wzrastająca częstość reakcji anafilaktycznych [1]. Nic dziwnego, że wiele badań prowadzonych w ośrodkach zajmujących się tą problematyką poszukuje odpowiedzi na pytanie co jest powodem tej sytuacji i jakie czynniki są przyczyną wzrostu częstości występowania objawów nietolerancji i alergii na pokarm. Wśród tych czynników wymienia się zmiany klimatyczne, zanieczyszczenia środowiska, stosowane leki, używki, zmiany sposobu odżywiania itd. W ostatnich kilku latach jednak ogromne zainteresowanie budzi rola i znaczenie układu immunologicznego jelit oraz skład flory bakteryjnej w promowaniu prawidłowej lub zaburzonej odpowiedzi immunologicznej. Zmiany cywilizacyjne, jakie zaszły w XX wieku, w istotny sposób zmodyfikowały środowisko człowieka powodując zmiany w kompozycji naturalnej flory jelitowej. Temu tematowi była poświęcona duża konferencja WAO (Food allergy and the Microbiome) jaka odbyła się w grudniu 2015 w Miami a także rosnąca liczba prac pochodzących z różnych ośrodków naukowych.

System immunologiczny jelit

Głównym elementem układu odpornościowego jelit jest tkanka limfatyczna jelit – GALT (gut associated lymphoid tissue). Wielkość tego układu jest imponująca - 70-80% komórek wytwarzających immunoglobuliny w organizmie znajduje się w obrębie błony śluzowej jelita. Jest tam tyle samo limfocytów co w śledzionie, a aż co piąta komórka błony śluzowej to limfocyt. GALT jest główną częścią składową układu odpornościowego błon śluzowych – MALT (mucosa associated lymphoid tissue).

W układzie GALT wyróżnia się zorganizowaną tkankę limfatyczną związaną z nabłonkiem, limfocyty rozproszone w blaszce właściwej błony śluzowej tworzące tzw. dyfuzyjną tkankę limfatyczną i wewnątrz nabłonkowe limfocyty.

TABELA 1 Zawartość bakterii w poszczególnych organach człowieka

Część ciała	Liczba bakterii
skóra	1000 /cm ²

głowa (skóra owłosiona)	1 000 000 /cm ²
Jelito cienkie	2 000 /cm ²
Nos – śluz	10 000 000 /g
Ślina	100 000 000 /g
Stolec	> 100 000 000 /g
Razem (człowiek)	~100 mld bakterii

Zorganizowana tkanka limfatyczna

Związana jest z nabłonkiem, zbudowana z pojedynczych lub tworzących skupiska pęcherzyków limfoidalnych, stanowiących miejsca indukcji odpowiedzi immunologicznej w błonie śluzowej. Pojedyncze pęcherzyki limfoidalne występują wzdłuż całego przewodu pokarmowego, jednakże najwięcej jest ich w jelicie grubym. Natomiast agregaty pęcherzyków limfoidalnych występują głównie w kępkach Peyera w jelicie cienkim (najwięcej jest ich w jelicie krętym).

Pierwszym etapem indukcji odpowiedzi immunologicznej w błonach śluzowych jelita jest transport antygenów przez barierę nabłonkową. Pod wpływem antygenów pokarmowych i bakteryjnych, limfocyty kępek Peyera ulegają aktywacji lub przekształcają się w komórki zdolne do tolerancji, następnie migrują do regionalnych węzłów chłonnych, z których przedostają się do krążenia, a stąd ponownie do blaszki właściwej błony śluzowej jelita, która jest pierwotnym miejscem ich stymulacji. Migracja limfocytów T i B poprzez węzły chłonne krezkowe do przewodu piersiowego a stamtąd do krwiobiegu i z krwiobiegu do błony śluzowej jelita trwa 4 do 6 dni. Uczulone limfocyty po procesie mucosal homing osiedlają się nie tylko w błonie śluzowej jelita, ale również w innych śluzówkach. W zjawisku tym uczestniczą liczne czynniki humoralne. Szczególne znaczenie w zjawisku zasiedlania odgrywają obecne na powierzchni komórek receptory zasiedlania, niezbędne do rozpoznania swoistych adresyn śródnabłonkowych. Po przebyciu powyższej drogi, limfocyty w kępkach Peyera tworzą populację antygenowo-swoistych komórek pamięciowych.

Limfocyty B obecne w ośrodkach rozmnażania kępek Peyera stanowią populację wzbogaconą w komórki B posiadające powierzchniowe immunoglobuliny klasy A. Limfocyty B o fenotypie IgA rozpoznające swoiste antygeny proliferują w miejsca ich przetwarzania i prezentacji przekształcając się w limfoblasy i następnie migrują poprzez układ krwionośny do miejscowych i odległych tkanek wydzielniczych. Komórki aktywowane w kępkach Peyera przekształcają się w dojrzałe komórki plazmatyczne produkujące przeciwciała ale dopiero po powrocie z krążenia do blaszki właściwej błony śluzowej. Główną klasą immunoglobulin wytwarzaną przez komórki plazmatyczne w układzie pokarmowym są wydzielnicze IgA (sIgA).

Adhezja i pochłanianie drobnoustrojów jelitowych przez komórki M pozwala na dostarczenie alergenów w niezmięnionej postaci do miejsc indukcji odpowiedzi immunologicznej w błonie śluzowej, gdzie pobudzona jest produkcja przeciwbakteryjnych wydzielniczych IgA, które zwykle ograniczają intensywność i czas trwania infekcji. Podkreśla się jednak pewną selektywność procesu przenoszenia niektórych patogenów przez barierę śluzówkową za pomocą komórek M.

Limfocyty rozproszone

Limfocyty rozproszone w blaszce właściwej błony śluzowej są komórkami dojrzałymi, pełniącymi funkcje efektorowe o podstawowym znaczeniu w pobudzaniu skutecznej przeciwbakteryjnej odpowiedzi organizmu gospodarza.

Głównymi subpopulacjami komórek w tym środowisku są limfocyty B o fenotypie IgA oraz komórki plazmatyczne wydzielające IgA. Cechą charakterystyczną dla czynności GALT jest tak zwane zobowiązanie (commitment) limfocytów B, noszących pierwotnie na swej powierzchni IgM do produkcji IgA. W procesie tym uczestniczą limfocyty pomocnicze zwane przełącznikami. Zmianę fenotypu limfocytów B IgM w limfocyty B IgA, IgG, IgE regulują także czynniki z poza tego środowiska, głównie cytokiny wydzielane przez limfocyty T jak: interleukina 2, 4, interferon gamma a także transformacyjny czynnik wzrostu β . Limfocyty B mogą odpowiadać na pewne antygeny rozpuszczalne bez udziału komórek prezentujących antygen, jednak w przypadku większości antygenów ostateczne różnicowanie się limfocytów B w komórki plazmatyczne wymaga współdziałania limfocytów T.

Wewnątrz nabłonkowe limfocyty

Wewnątrz nabłonkowe limfocyty to limfocyty T rozproszone między komórkami nabłonkowymi odpowiadają na antygeny osadzające się na powierzchni nabłonków wykazując głównie aktywność cytolityczną.

U człowieka wewnątrz nabłonkowe limfocyty stanowią komórki o fenotypie CD8 i morfologii dużych ziarnistych limfocytów. Limfocyty występujące w blaszce właściwej błony śluzowej jelita mogą produkować zarówno cytokiny Th1 jak i Th2 o czym świadczą wysokie poziomy informacyjnego mRNA dla IL-2, INF- γ , IL-5 oraz IL-4 w komórkach nabłonka.

Wygaszanie odpowiedzi immunologicznej przez GALT

Charakterystyczną cechą GALT jest tolerancja ogromnej liczby powszechnie występujących antygenów. Ta tolerancja jest interpretowana jako zdolność do wygaszania odpowiedzi immunologicznej na antygeny docierające do przewodu pokarmowego. Proteiny w małej ilości mogą przenikać przez błonę śluzową jelita prawidłowego, jak i uszkodzonego (zarówno w poprzek enterocytów jak i pomiędzy nimi) do krążenia systemowego, ale w normalnych warunkach nie dochodzi do stymulacji antygenowej.

Wyniki badań nad GALT wskazują, że składowe tego układu reagują na próby wytworzenia immunotolerancji, w sposób odmienny. Najbardziej podatne są reakcje IgE zależne i odczyny późne, typu komórkowego. Reakcje odpornościowe GALT, w tym polegające na wytworzeniu immunotolerancji charakteryzują się odmienną reaktywnością narządową.

Brak naturalnej tolerancji może być podstawą wytworzenia nadwrażliwości na antygeny pokarmowe [2].

Układ immunologiczny związany z błonami śluzowymi przewodu pokarmowego jest nieustannie narażony na kontakt z ogromną ilością potencjalnych alergenów. Mimo, że większość z nich ulega degradacji w początkowych odcinkach przewodu pokarmowego, niektóre, w formie aktywnej, dostają się do krążenia systemowego. Konsekwencją działania antygenów na system immunologiczny jelita cienkiego jest supresja lub indukcja miejscowej odpowiedzi humoralnej, komórkowej, sekrecja immunoglobuliny A.

Zjawiskiem, które występuje w warunkach fizjologicznych i zapobiega uogólnionej odpowiedzi immunologicznej na antygeny pokarmowe, przedostające się do krążenia w wyniku zmian szczelności bariery między światłem jelita i krwią, jest tolerancja pokarmowa, czyli stan braku immunologicznej reaktywności na działanie spożytego alergenu.

Badania w warunkach doświadczalnych, in vitro i in vivo, wykazały, że główną rolę w tym zjawisku odgrywa modulacja odpowiedzi zależnej od limfocytów T oraz zjawisko supresji, które jest ważnym, choć nie jedynym, mechanizmem warunkującym brak odpowiedzi i stan tolerancji immunologicznej w stosunku do danego antygeny.

Aktywna supresja jest uwarunkowana aktywnością limfocytów T supresyjnych lub przeciwciał antyidiotypowych. Limfocyty te mogą hamować odpowiedź immunologiczną w sposób antygenowo swoisty lub nieswoisty. Supresja nieswoista może być ograniczona do hamowania przeciwciał określonej klasy lub dotyczyć przeciwciał różnych klas.

Mechanizmy odpowiedzialne za wystąpienie tolerancji pokarmowej obejmują

- delecję klonalną (utrata lub zamaskowanie determinantów antygenowych obecnych w komórkach macierzystych),
- anergię (niedostateczna odpowiedź ustroju na czynniki wzbudzające odpowiedź immunologiczną w warunkach fizjologicznych)
- aktywną supresję komórek CD8 (zahamowanie zdolności niektórych limfocytów do proliferacji, poprzez oddziaływanie cytokin wytwarzanych przez określone limfocyty aktywowane antygenem).

Wystąpienie określonego mechanizmu determinowane jest dawką doustnie podanego antygeny, którym indukowana jest tolerancja pokarmowa.

- **W przypadku użycia małej dawki, za tolerancję odpowiedzialne są mechanizmy supresji, w których dominującą rolę odgrywają limfocyty Th2 oraz IL-4, IL-10 oraz TGF- β .**
- **Następstwem podaży dużych dawek antygeny jest zniszczenie limfocytów efektorowych i ich anergia.**

Niewykształcenie lub upośledzenie jednego z powyższych procesów doprowadza do wystąpienia objawów nadwrażliwości pokarmowej.

Flora bakteryjna jelit

Choć znaczna część Mikrobiota znajduje się w jamie ustnej, pochwie, skórze to przewód pokarmowy stanowi znaczną jej część. O wielkości tego układu świadczy fakt, że tworzy go 1014 bakterii, co stanowi 1,5 kg masy i jest wielokrotnie więcej niż komórek naszego ciała. W skład Mikrobiota wchodzi 1800 rodzajów bakterii i 15 do 36 tysięcy gatunków z czego w większości to bakterie beztlenowe. Warto jednak podkreślić, że 70% bakterii nie można zidentyfikować metodami hodowlanymi. Mikrobiom na który składa się 3,3 mln genów przekracza 50 razy genom człowieka [3,4].

Mikrobiota odgrywa bardzo istotną rolę w czynności samego przewodu pokarmowego wpływając na jego aktywność i perystaltykę. Wpływa ponadto na metabolizm kwasów żółciowych, bilirubiny, cholesterolu, wpływa na produkcję SCFA i witamin a także metabolizm enzymów karcynogennych (ureaza, glukuronidaza).

Pierwsze mikroorganizmy zasiedlające przewód pokarmowy człowieka należą do aerobów. Wraz ze spadkiem ilości tlenu w jelicie pojawiają się tzw. dobroczynne beztlenowce z rodzaju Bacteroides. Różnice w składzie flory jelitowej u małych dzieci, utożsamiane wg. wielu badań z rozwojem alergii w wieku późniejszym, przy przejściu na stałą dietę ulegają stabilizacji w wieku około 30 miesięcy i są charakterystyczne dla profilu flory jelitowej dorosłego człowieka. Analiza metagenowa osób zamieszkałych w USA i w Europie pozwoliła podzielić ich Mikrobiota na trzy enterotypy różniące się rodzajem bakterii dominujących. Różnice w proporcjach rodzajów bakterii między enterotypami pociągają za sobą zróżnicowaną liczbę genów pełniących określone funkcje. Ma to istotne znaczenie m.in. w przyswajaniu energii z pożywienia i wytwarzaniu witamin.

Należy zauważyć, że u osób starszych, gdy dochodzi do starzenia się organizmu następuje zmniejszenie liczby beztlenowców, co może przekładać się na często spotykane u osób starszych zaburzenia funkcjonowania układu immunologicznego.

Jest wiele mechanizmów w obrębie jelita, które ograniczają kontakt Mikrobiota z GALT. Warstwa śluzu znajdująca się na powierzchni nabłonkowej jelita hamuje rozpoznawanie antygenów bakteryjnych. Śluz ten składa się z dwóch warstw - bardziej luźnej warstwy zewnętrznej i zagęszczonej, zbitej warstwy

wewnętrznej. Strefa wewnętrzna zwykle jest wolna od bakterii. Skład śluzu, którego podstawowym składnikiem jest mucyna ma istotne znaczenie w kształtowaniu zjawisk immunotolerancji.

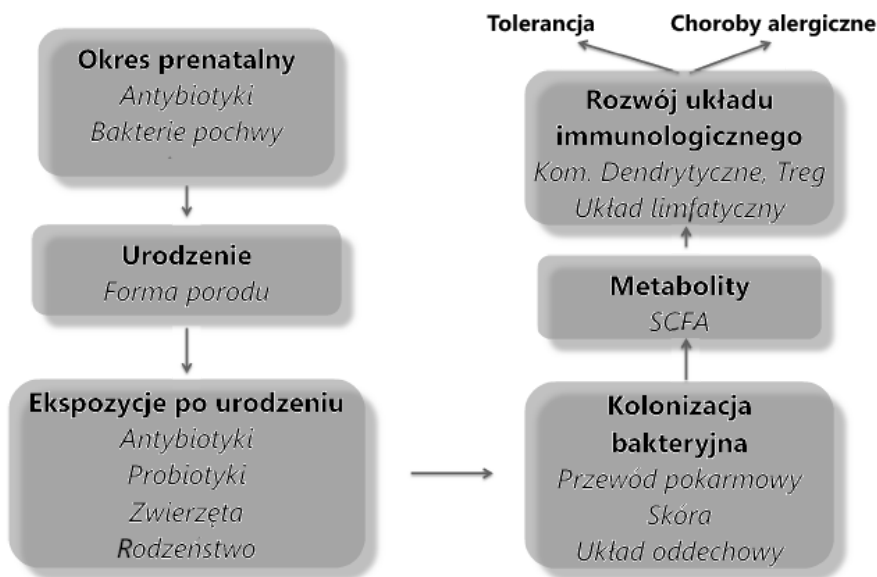
Kolejnym czynnikiem wpływającym na szczelność bariery jelitowej są produkowane przez enterocyty i komórki Panetha białka antybakteryjne. Są to alfa i beta – defensyny. Odgrywają one główną rolę w ograniczeniu translokacji flory bakteryjnej ze światła jelita do węzłów krezkowych. Wykazano, że flora jelitowa poprzez receptory TLR (toll-like receptor) sama reguluje wytwarzanie defensyn i lektyn a sam rodzaj wytwarzanych białek antybakteryjnych zależy od rodzaju flory bakteryjnej.

Niezwykle istotną rolę w procesie hamowania kontaktu nabłonka z bakteriami odgrywają przeciwciała klasy IgA, które powodują opsonizację znajdujących się w śluzie bakterii, co utrudnia ich translokację poza światło jelita. Należy zaznaczyć, że mamy do czynienia z dwiema podklasami IgA – pierwsza jest mniej oporna na trawienie enzymami proteolitycznymi oraz druga, której produkcja jest wspomagana przez komórki dendrytyczne, znacznie bardziej oporna na trawienie proteazami. Zatem rodzaj IgA również ma wpływ na odpowiedź zapalną i immunologiczną.

Jednym z głównych czynników ograniczających kontakt GALT z Mikrobiota jest integralność ściany jelita. Obecność zonuliny oraz kładyn, które wchodzi w skład ścisłych połączeń między sąsiadującymi ze sobą komórkami nabłonka jelitowego. Udowodniono, że immunizacja bakteriami powoduje wzrost ekspresji białek wchodzących w skład tych połączeń [5,6].

Unikalną właściwością GALT jest fakt, że bakterie komensalne i niepatogenne w przeciwieństwie do patogenów nie indukują odpowiedzi zapalnej.

RYC. 1 Czynniki wpływające na profil Mikrobiota i rozwój alergii lub tolerancji



Czynniki wpływające na skład flory jelitowej

Jak wspomniano wcześniej za zmianami cywilizacyjnymi jakie dokonały się w ostatnich dziesięcioleciach doszło do istotnej modyfikacji naturalnego środowiska człowieka powodując zmiany w kompozycji naturalnej flory jelitowej.

Moment narodzin jest zwykle związany z pierwszą ekspozycją na mikroorganizmy. Podczas porodu i pierwszych dni po porodzie jałowy przewód pokarmowy jest zasiedlany przez florę bakteryjną. Skład Mikrobiota w tym okresie wpływa niewątpliwie na rozwój układu odpornościowego. Wśród czynników kształtujących skład flory jelitowej w tym najwcześniejszym okresie życia poza sposobem karmienia jest droga porodu. Cięcie cesarskie czy poród drogą naturalną jest głównym czynnikiem determinującym kolonizację przez drobnoustroje przewodu pokarmowego.

- **Podczas porodu naturalnego noworodek styka się z florą naturalną pochwy i przewodu pokarmowego matki. To wpływa korzystnie na skład mikrobiota dziecka.**
- **Podczas cięcia cesarskiego brak kontaktu z naturalną florą bakteryjną matki powoduje kolonizację ze środowiska szpitalnego oraz skóry matki.**

Powoduje to w konsekwencji, że mikrobiota dziecka zawiera przede wszystkim bakterie z rodzaju *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Clostridium*. Natomiast ma obniżoną liczbę ścisłych beztlenowców z rodzaju *Bifidobacterium* oraz *Bacteroides*. Jak wykazały liczne badania zmiany dotyczące flory bakteryjnej przewodu pokarmowego noworodków urodzonych przez cięcie cesarskie mają wpływ na częstość występowania chorób alergicznych u tych dzieci. Należy wspomnieć, że w Polsce ponad 30% porodów przeprowadzanych jest drogą cięcia cesarskiego, co jest odsetkiem wyższym niż w wielu krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych [7].

Warto też wspomnieć, że są udokumentowane dane, mówiące o tym, że sposób karmienia ma wpływ na kształtowanie się składu flory jelitowej.

U dzieci karmionych piersią, czyli mlekiem matki, który należy traktować jako naturalny symbiocyk następuje szybki wzrost liczby bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, które stają się florą dominującą. Produkty fermentacji tych bakterii chronią przewód pokarmowy dziecka przed różnymi patogennymi szczepami. Zatem karmienie siałą sprzyja kolonizacji fizjologicznej jelit noworodka oraz kształtowaniu się prawidłowej odpowiedzi immunologicznej.

Jednym z ważniejszych czynników modyfikujących skład Mikrobiota jest dieta. Jemy coraz mniej naturalnych pokarmów, nasyconych barwnikami, emulgatorami, poprawiaczami smaku, bogatych w tłuszcze i cukry.

Udowodniono, że zmiana diety z niskotłuszczowej i bogatej w błonnik na dietę wysokowęglowodanową i bogatotłuszczową powoduje niekorzystny skład Mikrobiota nawet w ciągu jednego dnia.

Badania dzieci pochodzących ze słabo zurbanizowanych terenów Afryki, odżywianych produktami prostymi, bogatymi w błonnik powoduje, że ich flora jelitowa jest zdominowana przez bakterie gatunku *Protoplasta*, *Xylambacter*.

Skład, w którym flora jelitowa jest zdominowana przez bakterie gatunku *Protoplasta*, *Xylambacter* rozkłada znajdujący się w pożywieniu obficie błonnik. Powstające z jego rozkładu krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) mają właściwości immunomodulujące co sprzyja zjawiskom immunotolerancji.

TABELA 2 Skład Mikrobiota i jej wpływ na organizm człowieka

grupa bakterii	WPŁYW KORZYSTNY				WPŁYW NIEKORZYSTNY			
	Zwiększenia stopnia wykorzystania składników żywności	Synteza witamin	Hamowanie rozwoju patogenów i szkodliwych bakterii	Immuno-modulacja	Patogen, toksynotwórczy	Enzymy fekalne, synteza karcynogenów	Produkcja H ₂ S	Gazowanie
<i>Bacteroides</i>	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓
<i>Bifidobacterium</i>	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗
<i>Eubacterium</i>	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✓
Beztlenowe streptokoki	✗	✗	✓	✗	✓	✓	✗	✗
<i>Lactobacillus</i>	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗
Desulfurykatory	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗
<i>Escherichia coli</i>	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓
Enterobakterie	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✗
<i>Clostridium</i>	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
<i>Staphylococcus</i>	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
<i>Vibrionaceae</i>	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
<i>Ps.aeruginosa</i>	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗

U osób przyjmujących dietę wysokoenergetyczną, bogatotłuszczową, charakterystyczną dla naszych współczesnych nawyków żywieniowych dochodzi do obniżenia liczby Bacteroides a podwyższenia Actinobacterium, co niesie za sobą określone konsekwencje zdrowotne, wynikające z zaburzenia mechanizmów immunologicznych.

Innym czynnikiem mającym niewątpliwy wpływ na skład flory jelit jest zmniejszony kontakt z drobnoustrojami. Postęp cywilizacyjny przejawiający się m.in. rygorystycznym przestrzeganiem warunków higienicznych, sterylność naszych mieszkań, posiłków, eliminacja drobnoustrojów, czyli wszystkie te elementy, które stanowią podstawę tzw. teorii higienicznej ograniczające kontakt dziecka z drobnoustrojami mają niewątpliwy wpływ na nieprawidłowe kształtowanie się odpowiedzi immunologicznej.

Podobnie powszechność stosowania antybiotyków, zwykle o szerokim spectrum wpływa niekorzystnie na skład Mikrobiota i może promować kolonizację gatunków patologicznych. Trzeba jednak pamiętać, że w przypadku istnienia już dysbiozy zastosowanie odpowiednio dobranych antybiotyków może polepszyć profil flory [8].

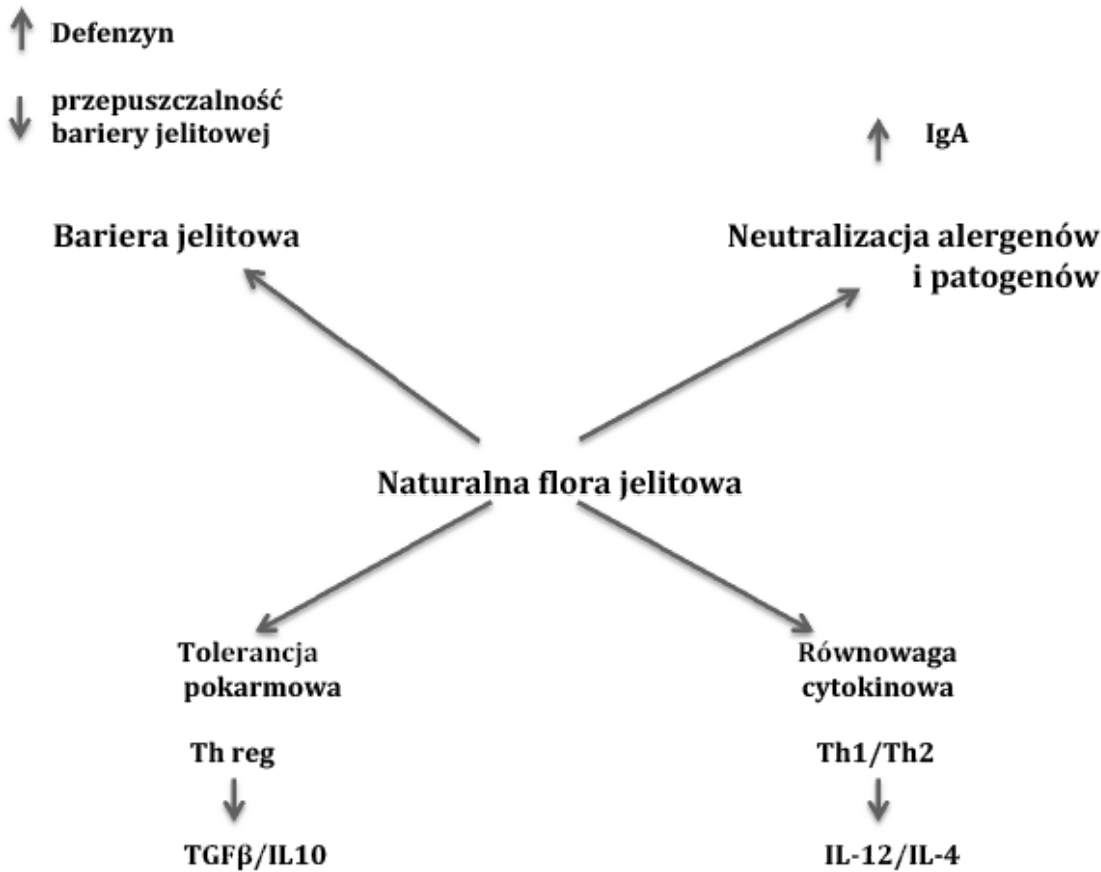
Wśród innych, dobrze znanych czynników mających wpływ na profil flory jelitowej i tym samym na rozwój i funkcjonowanie układu immunologicznego należy niewątpliwie moment wprowadzania pokarmów naturalnych (okienko immunologiczne) a także, co szczególnie podkreśla się w ostatnich badaniach to określony profil genowy. Do tej pory zidentyfikowano pojedyncze geny kształtujące profil Mikrobiota które kodują czynniki biorące udział w metabolizmie oraz odpowiedzi immunologicznej [3,9].

Choroby alergiczne a dysbioza

W chwili obecnej istnieje wiele dowodów, że Mikrobiota odgrywa istotną rolę w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej a zaburzenie jej naturalnego profilu może promować procesy o typie nadwrażliwości typu alergicznego.

Promowanie zjawiska immunotolerancji wynika, jak wspomniano wcześniej, z pobudzania produkcji defensyn, stymulacji produkcji IgA, uszczelniania bariery jelitowej, stymulacji limfocytów regulatorowych (ryc.2).

RYC. 2 Mechanizmy decydujące o korzystnym wpływie naturalnej flory jelitowej na układ immunologiczny



Dysbioza, charakteryzująca się zaburzeniem proporcji między aerobami a tzw. bakteriami dobroczynnymi. W wielu publikowanych ostatnio badaniach znajduje potwierdzenie jako potencjalny czynnik odgrywający rolę w rozwoju alergii [9].

W opublikowanej niedawno pracy M. Azad i wsp. , w której autorzy oceniali skład flory bakteryjnej u 166 niemowląt w 3 i 12 miesiącu życia wykazano istotne statystycznie różnice w ich składzie. Wzrost odsetka bakterii typu Enterobacteriaceae i spadek Bacteroides wiązał się ze wzrostem częstości dodatnich odczynów skórnych na pospolite alergeny pokarmowe i wystąpienie klinicznych objawów alergii. Tą pozytywną korelację obserwowano u 55% objętych badaniem dzieci w pierwszym roku życia [10].

Abrahamson i wsp. w niezwykle ciekawej pracy porównującej skład mikroflory bakteryjnej u 20 dzieci z atopowym zapaleniem skóry i IgE zależną alergią pokarmową z grupą 20 dzieci bez cech alergii obserwowanych do 2 roku życia. Próbkę kału oceniane były metodami molekularnymi w 1 tygodniu życia, 1 miesiącu i 12 miesiącu życia. Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić, że u dzieci badanych znamienne wzrastała liczebność bakterii Clostridium, Staphylococcus aureus, a obniżała się liczebność Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroidetes. Mikrobiota dzieci z alergią była mniej zróżnicowana. Autorzy wysunęli wniosek, że różnice w składzie flory bakteryjnej pomiędzy dziećmi z alergią i zdrowymi występują w okresie noworodkowo-niemowlęcym, przed pojawieniem się objawów alergii [11].

W kolejnej pracy prowadzonej przez autorów skandynawskich (Bisgaard H. i wsp.) badano 411 dzieci. Badano skład mikrobiota w 1 i 12 miesiącu życia. Obserwacje kliniczną prowadzono przez okres 6 lat. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdziły tezę, że obniżona bioróżnorodność flory jelitowej u dzieci w pierwszym roku życia wpływa w sposób istotny na wzrost występowania częstości alergii w szóstym roku życia [12].

Podobnie w pracy Sjegren i wsp. odnotowano znamienne wzrost częstości występowania alergii u dzieci w piątym roku życia, u których w 2 miesiącu życia stwierdzano obniżoną liczebność bakterii Bifidobacterium i Lactobacterium [13].

Równie ciekawe badania opublikował Abrahamsson i wsp. z Uniwersytetu Linköping w Szwecji. Mianowicie poddali oni obserwacji 41 niemowląt, u których metodami genetycznymi oceniano skład flory bakteryjnej w 1 tygodniu, 1 miesiącu i 12 miesiącu życia. Oceniano występowanie alergii po 7 latach stwierdzając wyraźny związek występowania astmy u tych, u których w pierwszym miesiącu życia była obniżona bioróżnorodność bakterii [14].

W lutym tego roku Kielman J.H. przedstawił wyniki badań dotyczące składu flory bakteryjnej jelit u 29 dzieci z alergią pokarmową uczulonych na orzeszki arachidowe, mleko i/lub jajko. Grupę kontrolną stanowiło 10 dzieci zdrowych. Średnia wieku grupy badanej i kontrolnej wynosiła 4 lata. Wykazano wyraźną korelację między obniżonym odsetkiem Bifidobacteriaceae i wzrostem odsetka Actinobacteria w grupie dzieci z alergią pokarmową w porównaniu do grupy kontrolnej. Autorzy wnioskują, że może to mieć istotne znaczenie w patogenezie alergii pokarmowej [15].

Podsumowanie

Obecnie zostały przedstawione w pełni wiarygodne badania, które nie pozostawiają wątpliwości, że naturalna flora jelitowa w istotny sposób wpływa na odpowiedź immunologiczną. Przekierowanie odpowiedzi Th1/Th2 -zależnej odbywa się z udziałem bakterii, które już w chwili narodzin zaczynają zasiedlać błony śluzowe oraz skórę noworodka.

Nieprawidłowy skład Mikrobiota charakteryzuje się obecnością bakterii tlenowych takich jak Clostridia, Staphylococcus aureus z jednoczesnym zmniejszeniem odsetka Bifidobacterium, Bacteroides, Lactobacilli. Ten nieprawidłowy skład flory bakteryjnej wyprzedza rozwój alergii.

Na podstawie aktualnych badań można sformułować następujące wnioski:

- 1. Biologicznie zróżnicowany i bogaty Mikrobion środowiskowy wzbogaca komensalny mikrobiom człowieka i zapobiega nieprawidłowym reakcjom**
- 2. Mikrobiota zasiedlający organizm w pierwszym okresie życia (1000 dni) programuje organizm dziecka wpływając na jego stan zdrowia w kolejnych latach**
- 3. Mikrobiota jelit człowieka buduje silny układ odporności wrodzonej, stymuluje rozwój tolerancji immunologicznej i zmniejsza częstość chorób alergicznych.**



Pracę nadesłano 2016.8.2
Zaakceptowano do druku 2016.8.4

Konflikt interesów nie występuje.

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)