

# Možnosti ovlivnění imunity u dětí z pohledu pediatra

**MUDr. Jan Boženský**

Dětské oddělení Vítkovické nemocnice, a.s., Ostrava

V posledních desetiletích se pro zdraví člověka stále více ukazuje důležitost dobře fungujícího a vyváženého imunitního systému. Došlo k prokazatelnému poklesu „tradičních“ infekčních nemocí, ale naopak k vzestupu alergických a autoimunitních onemocnění. Tento stav je pravděpodobně spojen se změnou faktorů životního stylu, ať už s pozitivním vlivem (očkování, lepší zdravotní péče a výživa) nebo vlivem negativním (kouření a znečištění životního prostředí). Víme, že i strava a výživa může také ovlivnit funkci imunitního systému. Nutriční epigenetika se snaží vysvětlit vliv výživy na genovou expresi. Nutrienty, které jsou získávány ze stravy, se zapojují do metabolických procesů, kde jsou modifikovány a formovány do molekul, které může lidský organismus dále využívat. Jedna z takových cest je vytváření methylových skupin, důležitých epigenetických značek, které mohou změnit funkce genů nebo imunitní reakce. Víme, že některé potravinové doplňky mají pozitivní vliv na vývoj imunitního systému u dětí, ale obecně musíme být velmi opatrní, pokud jde o doporučování jejich užívání. Nejen pozitivní efekt, ale i bezpečnost takové „terapie“ by měla být naší prioritou.

**Klíčová slova:** imunita, výživa, nutriční epigenetika.

## Possibilities of influencing children immunity from a pediatric point of view

The importance of a properly functioning and well-balanced immune system for maintaining health has become evident over the past decades. There has been an apparent decrease in the prevalence of “traditional” infectious diseases, but on the other hand has been increased number of allergic and autoimmune diseases. This result is probably connected with changes in life-style-related factors, whether positive influencing (vaccination, better health care and nutrition) or negative influencing (smoking and environmental pollution). We know, that diet and nutrition can affect too the functioning of immune system. Nutritional epigenetics seeks to explain the effects of nutrition on gene expression. The nutrients we extract from food enter metabolic pathways where they are modified, and molded into molecules the body can use. One such pathway is responsible for making methyl groups, important epigenetic tags, that can change of gene functions or immune reactions. We know that some of the food supplement have positive influencing for development children immunity, but generally we must be very careful about recommending food supplements. Not only positive effect, but the safety this "therapy" should be our priority.

**Key words:** immunity, nutrition, nutritional epigenetics.

## Úvod

Na imunitní systém můžeme pohlížet jako na souhrn mechanismů, které zajišťují celistvost organismu rozeznáváním a následnou likvidací potenciálně škodlivých struktur, a to jak cizích, tak i vlastních. Hlavním úkolem imunitního systému je obrana organismu proti patogenům či pozměněným buňkám vlastního těla. Vedle

obranyschopnosti organismu je další důležitou funkcí imunitního systému také schopnost autotolerance, bez které by nebylo možné těhotenství a při jejíž poruše se objevují různé formy alergických či autoimunitních onemocnění (1). I v pediatrii vidíme zvyšující se počet nejen obézních dětí s metabolickým syndromem, dětí s ulcerózní kolitidou či Crohnovou choro-

bou, ale i dalších autoimunitních či alergických onemocnění. Tato onemocnění se vyskytují u stále mladších dětí a přes mnohé poznatky o etiopatogenezi těchto chorob stále nemáme dostatečně objasněnu příčinu jejich nárůstu. Je pravděpodobné, že se jedná o multifaktoriálně podmíněná onemocnění, jejichž rozvoj je ovlivněn řadou vzájemných interakcí genetických



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Boženský, jan.bozensky@vtn.agel.cz  
Dětské oddělení, Vítkovická nemocnice, a.s.  
Zalužanského 1192/15, 703 84 Ostrava – Vítkovice

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2017; 18(4): 226–230  
Článek přijat redakcí: 18. 7. 2017  
Článek přijat k publikaci: 25. 7. 2017

i environmentálních faktorů. Jedním z oborů, který nám může pomoci pochopit tyto procesy je epigenetika, která se zabývá problematikou exprese genetické výbavy člověka a tím, jak se tato situace může později projevit v rámci dalšího působení environmentálních faktorů. Epigenetika zahrnuje mnoho aspektů biologie, včetně morfogeneze, buněčné i mezigenerační dědičnosti, a dalších aspektů evolučního vývoje. Je zřetelné, že porucha zánětlivé reakce nějakým způsobem souvisí se změnou chování imunitního systému.

## Epigenetika

Epigenetika je definována jako studium mechanismů, které vedou k přetrvávání vývojových změn genů a jejich účinků, a to beze změny vlastní DNA. Zabývá se tedy reverzibilní změnou funkce genu, bez závislosti na změně jaderné DNA a vlastní procesy vedou ke změnám fenotypu, a to beze změny genotypu (2, 3, 4). Jak se naše geny projeví, není podmíněno pouze jejich složením, ale závisí i na okolních strukturách. Příkladem může být metylace či demethylace DNA. Metylové skupiny mají významný vliv na to, jak bude DNA aktivována v rámci stejného genu. Jako příklad můžeme uvést pokus, kdy odírání krmiva březí potkaní matce změnil fungování genů v mozku u jejích potomků a následuje změna chování a reakce na stres, která byla mimo jiné podmíněna nedostatečnou metylací genu pro receptor glukokortikoidů (5, 6). V rámci reprodukčního vývoje musí dojít k „vymazání“ rodičovského epigenomu a k přeprogramování bez specifických epigenetických značek. Ne vždy je proces zcela úspěšný a některé epigenetické informace se přenášejí na potomstvo. Takové mezigenerační programování vývoje plodu může vést ke změně metabolické homeostázy u plodu, může ovlivnit cévní a metabolické funkce u ženského potomstva a přenášet se dál na další generaci (7, 8, 9). Některé studie prokazují, že nedostatečná výživa těhotných žen způsobuje, že jejich potomci mají v dospělosti vyšší riziko hypertenze, kardiovaskulárních onemocnění a diabetu druhého typu (10, 11). Jednoduše lze říci, že funkčnost genů lze zlepšit či naopak zhoršit. Diskutovat o tom, co má pro naše zdraví větší význam, jestli geny, strava či chování asi nemá smysl. Je prokázáno, že nejen strava, ale i prožitek se může manifestovat prostřednictvím vyvolaných biochemických

změn, které ve svém důsledku určují genům, jak moc a kdy se mají projevit. Protože epigenetické mechanismy mohou přepisem genetické informace přinášet pozitivní i negativní dopady na fyziologii člověka, je možné konstatovat, že pokud je gen transkribován, obrazně „mluví“ a opačně, kdy je gen transkripčně „umlčen“ (1). I když k nejvýraznějším změnám dochází ve stadiu embryonálního nebo fetálního vývoje, onemocnění či změna chování se většinou projevuje až v dospělosti (12, 13). Toto ovlivnění genů trvá určitou dobu a může se přenášet na další generace a studie ukazují, že specifická porucha v metylaci genů buněk krevní řady může ovlivnit rozvoj i léčbu některých typů leukemií (14). Je tedy možné, že se některé poruchy imunitních reakcí mohou pojit s epigeneticky podmíněnou patologickou funkcí genů, jako následek změny našeho chování či změny okolního prostředí.

## Imunitní systém

Imunitní systém člověka tvoří velké množství buněk a molekul, jehož nedílnou součástí jsou i miliardy molekul protilátek, regulačních a výkonných látek komplementu, transportních molekul apod. Tyto buňky volně cirkulují v plazmě, lymfatickém systému nebo se nacházejí ve specializovaných tkáních či orgánech. Důležitý je fakt, že imunitní systém je v neustálém pohybu, jak mechanickém (cirkulace krve i lymfatickým systémem), tak i biologickém (neustálá obnova buněk imunitního systému) a imunita organismu je tak dějem velmi dynamickým, ale také velmi citlivým na případné poškození. Starší, nespecifickou imunitu máme vrozenou, tu mladší specifickou, pak získáváme opakovaným vystavením se různým antigenům (1). Dětský věk je charakterizován intenzivním dozráváním všech orgánů a ani imunitní systém není výjimkou. Právě v prvních letech života dítěte probíhají velmi intenzivní procesy „školení“ a vyzrávání imunitního systému s vývojem imunologické paměti. Přirozeným projevem nezralosti imunitního systému je vyšší výskyt respiračních onemocnění. Hladina předaných mateřských protilátek progresivně klesá a nejnižších hodnot dosahuje kolem 6. měsíce věku dítěte. V tomto období se objevuje první vyšší výskyt respiračních onemocnění. Dalším „rizikovým“ obdobím je čas nástupu do kolektivního zařízení (15, 16). Vyšší výskyt respiračních onemocnění v těchto obdobích je fyziologický a umožňuje imunit-

nímu systému jeho přirozený vývoj (17). Není důvod tento stav hodnotit jako poruchu imunitního systému či indikovat imunostimulační terapii. Lépe je respektovat zákonitosti vývoje imunitního systému a poskytnout organismu dostatek času na potřebou regeneraci. Neméně důležitá je pestrá strava, bohatá na přirozené zdroje vitaminů, minerálních látek a dalších potřebných živin nezbytných pro vývoj dětského organismu, ale i pro správnou funkci, vývoj a regeneraci imunitního systému.

## Potravinové doplňky a podpora imunitního systému

Jako pediatři dostáváme často dotaz, jak podpořit „oslabenou“ imunitu našich malých pacientů. Pokud pomineme děti se závažnou vrozenou či sekundárně získanou poruchou imunitního systému, jedná se většinou o nepochopení vývoje imunitního systému ze strany rodičů. Ti se často dožadují specializovaného imunologického vyšetření a případně nasazení vhodné léčby. Pokud se jim nedostane dostatečně „chápavé“ reakce ošetřujícího dětského lékaře, obrací se v tom lepším případě na pomoc do lékáren, v tom horším pak využívají dostupné rady a doporučení na internetu. Dle FDA (U.S. Food and Drug Administration) bychom měli vždy zvažovat potřebu doplňků stravy, pečlivě sledovat doporučené dávkování jednotlivých látek a zvláště opatrní bychom měli být u těhotných žen a dětí (18). V rámci pediatrické praxe můžeme v současné době podpořit podávání relativně úzké skupiny potravinových doplňků s prokázaným imunomodulačním účinkem a vysokou mírou bezpečnosti. Jedním z takových doplňků s prokázaným pozitivním účinkem a Evropským úřadem pro bezpečnost potravin (EFSA) schváleným tvrzením je vitamin C. Další skupinou jsou prebiotika a probiotika, která prostřednictvím ovlivnění střevního mikrobiomu mohou příznivě ovlivnit imunitní systém. Relativně novou, mnohými studiemi ověřenou skupinou jsou glukany, především biologicky nejaktivnější beta glukany, jejichž základní řetězec je tvořený z molekul glukózy spojených v pozici 1,3 a postranní glukózové řetězce připojené v pozici 1,6.

## Vitamin C

Jedním z nejčastěji užívaných potravinových doplňků je vitamin C, a to zejména pro své před-

pokládáné účinky proti nachlazení (19, 20, 21) a potvrzené antioxidační vlastnosti (22, 23). Bylo prokázáno, že vitamin C je důležitý fyziologický antioxidant, který navíc dokáže regenerovat další antioxidanty v těle, včetně alfa-tokoferolu (24). Biologický význam vitaminu C pro lidský organismus je ale mnohem komplexnější. Vitamin C je nezbytný pro biosyntézu kolagenu, L-karnitinu a některých neurotransmiterů (25), podílí se na metabolismu bílkovin (26, 27) a zlepšuje vstřebávání železa z rostlinných zdrojů. Kromě biosyntetických a antioxidačních účinků má vitamin C důležitou roli právě v imunitních funkcích (28, 29). Zde je potřeba zdůraznit, že podle nařízení Evropského úřadu pro bezpečnost potravin (EFSA) v Seznamu zdravotních je povoleno tvrzení, že u vitamin C přispívá k normální funkci imunitního systému, k ochraně buněk před oxidativním stresem a ke snížení míry únavy a vyčerpání. Mnohé potravinové doplňky s deklarovaným účinkem na podporu imunity jsou tedy často kombinovány s vitaminem C ve snaze vyhovět nařízení EFSA a možná i využít neznalosti nejen laiků, ale mnohdy i odborné veřejnosti.

## Probiotika a prebiotika

Střevo přispívá k celkovému zdraví zajištěním trávení a absorpce nutrientů a vody, obrany proti infekčním patogenům, indukci slizniční a systémové tolerance v prevenci alergie a poskytuje nezbytné signály do mozku potřebné k zajištění homeostázy (30, 31). Asi 70–80% imunitních buněk lidského těla se nachází ve střevech a vytváří specifický střevní imunitní systém (32). Ve srovnání s kůží, která tvoří cca 2 m<sup>2</sup>, je celková plocha sliznice střev 150–200 m<sup>2</sup>, odhaduje se, že střevo dospělého člověka je osídleno asi 10<sup>14</sup> živými bakteriálními buňkami, tj. 10× větší množství než počet eukaryotických buněk ve všech tkáních

lidského těla (33). Ukazuje se, že vystavení se časné mikrobiální kolonizaci pak vede ke snížení rizika rozvoje zánětlivých, autoimunitních a alergických onemocnění v časném dětství (34). Probiotika se dnes označují ty bakterie, jejichž konzumace v přiměřeném množství přináší zdravotní benefity (35). Za prebiotika můžeme považovat nestravitelné oligosacharidy, které jsou specificky metabolizovány zdravými prospěšnými bakteriemi ve střevech, ale definice se stále vyvíjí a i na základě nových molekulárních poznatků se objevují nové souvislosti (36).

## Imunoglukany

Glukany jsou přírodní polymery glukózy, které tvoří základní součást buněčné stěny např. hub, kvasinek, mořských řas a obilí. Biologicky neaktivnější glukany jsou ty, které mají základní řetězec tvořený z molekul glukózy spojených v pozici 1,3 a postranní glukózové řetězce připojené v pozici 1,6. To jsou beta glukany, látky které jsou pro své biologické účinky (protizánětlivé, antioxidační i regenerační) sledovány již desítky let a které prostřednictvím receptorů jako je např. dektin-1, komplementový receptor 3, Toll-like receptor (TLRs 2,6) ovlivňují primárně nespecifickou, sekundárně i specifickou imunitu, s pozitivním efektem na cytokiny a další buňky imunitního systému. K dispozici jsou mnohé studie, které byly dříve směřovány k využití v rámci onkologické terapie, ale postupně se objevují data, prokazující efekty při recidivujících infekcích dýchacích cest, alergických onemocnění včetně atopické dermatitidy, ale i v rámci zvýšení regeneračních schopností při vysoké fyzické námaze či vrcholovém sportu. Určitým problémem je příprava dobře definované molekuly s konstantní účinností, která by zaručila stabilní a prokazatelný efekt. To je jeden z důvodů, proč nejsou zatím

tyto preparáty registrovány jako léčiva. Biologická dostupnost a imunostimulační aktivita beta glukánů je spojena jak s uspořádáním základního řetězce, tak i s obsahem účinné látky. Znamená to mimo jiné, že kvalita přípravy a čistota preparátu pak výrazným způsobem rozhoduje o jejich účinnosti a nelze tak přenášet studiemi potvrzené výsledky na jiné či jinak připravené preparáty. Beta glukany jsou dnes relativně novou, bezpečnou možností přiměřené modulační imunitního systému i s ohledem na nové poznatky ve vztahu k paměti nespecifické imunity, dnes označované jako trénink vrozené imunity epigenetickým preprogramováním (38, 39).

## Závěr

Některé potravinové doplňky mohou tělu dodat přiměřené množství nezbytných látek, které ve standardní stravě chybí, nicméně rozhodně by neměly vyváženou a pestrou stravu nahrazovat. Kombinace většího množství potravinových doplňků mohou vést k řadě nežádoucích účinků, zvláště když si uvědomíme, že je stále větší procento potravin obohacováno o vitaminy a nutrienty. Dalším závažným problémem je selektivní předkládání „pozitivních“ výsledků studií či prezentování studiemi nepodložených efektů. I když víme, že soutěžit se zázračným účinkem výtažků kořene z hlubin pralesa je u určité skupiny rodičů téměř nemožné, přesto bychom měli poskytnout našim pacientům a jejich rodičům dostatek validních informací opírající se o výsledky kvalitních studií. Výsledky, které jsou opakovaně publikovány v kvalitních časopisech, výsledky o doplňcích, které neslibují zázračné účinky, ale kromě svého ověřeného pozitivního efektu zaručí i vysokou bezpečnost při svém opakovaném podávání malých pacientům.

## LITERATURA

- Krejssek J. Imunologie člověka. 1. vydání. Hradec Králové: Garamon 2016: 469 s.
- Gilbert SF. Diachronic biology meets evo-devo: C. H. Waddington's approach to evolutionary developmental biology. Amer Zool 2000; 40: 729–773.
- Tammen SA, Friso S, Choi SW. Epigenetics: the link between nature and nurture. Mol Aspects Med. 2012 Aug 10. In press.
- Chen M, Zhang L. Epigenetic mechanisms in developmental programming of adult disease. Drug Discov Today. 2011; 16(23–24): 1007–1018.
- Drake AJ. Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats. Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol 2005; 288: 34–38.
- McGowan PO, Meaney MJ, Szyf M. Diet and the epigenetic (re)programming of phenotypic differences in

- behavior. Brain Research, 2008; 1237: 12–24 (subscription required).
- Gluckman PD. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implication for the interpretation of empirical studies. Proc Biol Sci 2005; 272: 671–667.
- Barker DJP. Fetal origins of coronary heart diseases. Brit. Med.J. 1995; 311: 171–174.
- Hales CN, Barker DJ The thrifty phenotype hypothesis. Br. Med. Bull. 2001; 60: 5–20.
- Kaati G, Bygren LO, Pembrey M, et al. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. European Journal of Human Genetics, 2007; 15: 784–790.
- Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. Br. Med. Bull. 2001; 60: 5–20.
- Campbell DM. Diet in pregnancy and the offsprings blood pressure 40 years later. Br. J. Obstet Gynaec 1996; 103: 273–280.
- Devereux G. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. Am J Clin Nutr 2007; 85: 853–85.
- Esteller M. DNA methylation and cancer therapy: new developments and expectations. Curr. Opin. Oncol. 2005; 17: 55–60.
- De Vries E. Immunological investigations in children with recurrent respiratory infections. Pediatr Res Rev 2001; 2: 32–36.
- Woroniecka M, Ballou M. Office evaluation of children with recurrent infection. Pediatr Clin North Am 2000; 47: 1211–1224.
- Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, et al. Recurrent respiratory infections in children – definition, diagnostic approach treatment and prevention. In: Martin-Loeches I, et al. Bronchitis. InTech, 2011: 119–148.

18. U.S. Food and Drug Administration For Consumers Dietary supplement <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm153239.htm>
19. Clegg KM, Macdonald JM. L-Ascorbic acid and D-isoascorbic acid in a common cold survey. *Am J Clin Nutr.* 1975 Sep; 28(9): 973–976.
20. Chalmers TC. Effects of ascorbic acid on the common cold. An evaluation of the evidence. *Am J Med.* 1975; 58(4): 532–536.
21. Hemilä H. Does vitamin C alleviate the symptoms of the common cold? a review of current evidence. *Scand J Infect Dis.* 1994; 26(1): 1–6.
22. Jackson TS, et al. Ascorbate prevents the interaction of superoxide and nitric oxide only at very high physiological concentrations. *Circ Res.* 1998 Nov 2; 83(9): 916–922.
23. Landino LM, et al. Ascorbic acid reduction of microtubule protein disulfides and its relevance to protein S-nitrosylation assays. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Feb 10; 340(2): 347–352. Epub 2005 Dec 13.
24. Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 6377–6381.
25. Naidu KA. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr J.* 2003, Aug 21; 2: 7.
26. Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr* 2007; 137: 2171–84.
27. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1086–1107.
28. Jacob RA, Sotoudeh G. Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr Clin Care* 2002; 5: 66–74.
29. Gershoff SN. Vitamin C (ascorbic acid): new roles, new requirements? *Nutr Rev* 1993; 51: 313–326.
30. Bichoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011; 9: 24.
31. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res.* 2015 Jan; 77: 148–155.
32. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol.* 1999; 277: G922–G928.
33. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, et al. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011; 6: 209–240.
34. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, et al. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010; 1: 367–382.
35. Vandenplas Y, De Greef E, Devrek T, et al. Probiotics and prebiotics in infants and children. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 251–262.
36. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010; 104(suppl 2): 1–63.
37. Auinger A, Riede L, Bothe G, et al. Yeast (1,3)-(1,6)-beta-glucan helps to maintain the body's defence against pathogens: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentric study in healthy subjects. *Eur J Nutr* 2013; 52: 1913–1918. doi:10.1007/s00394–013–0492-z.
38. Netea MG, et al. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe* 9. 2011: 355–361.
39. Netea MG, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science* 352. 2016; 22; 352: aaf1098.