

Úvod

Alergická onemocnění jsou výsledkem interakce polygenních genetických faktorů a nesčetných vlivů epigenetických, z nichž výlučné kojení po dobu 4–6 měsíců se řadí ke stěžejním preventivním opatřením (1). Mateřské mléko je komplexní, živá tekutina obsahující vyjma makro a mikronutrientů imunokompetentní buňky, imunoglobuliny, cytokiny a chemokiny, růstové faktory a hormony, ale také prebiotické oligosacharidy, potravinové alergeny, bakterie a viry (2). Oligosacharidy mateřského mléka (dále OMM) jsou směsí převážně nestravitelných komplexních sacharidů. Složením se jedná o molekulu glukózy a galaktózy (laktózové jádro) asociované s jedním či více N-acetylglukosaminů, fukózy a zbytků kyseliny sialové. V současné době bylo identifikováno již více než 200 různých OMM, přičemž 2-fukosyllaktóza (dále 2-FL) a lakto-N-tetraóza tvoří přibližně 30 % všech oligosacharidů zastoupených v lidském mateřském mléce (3). Strukturálně odlišné oligosacharidy mají odlišnou biologickou aktivitu (4). OMM jsou po laktóze a tucích třetí nejhojněji zastoupenou složkou mateřského mléka (Tab. 1) (5).

Tab. 1. Pevné složky mateřského mléka (Adaptováno od Živkovic, et al. PNAS, 2013)

laktóza (70 g/l)	
oligosacharidy (5–20 g/l)	2- a 3-fukosyllaktóza laktodifukohexaóza a laktodifukotetraóza lakto-N-(Neo)tetraóza sialyllakto-N-tetraóza lakto-N-fukopentaóza 3-and 6-sialyllaktóza
tuky (40 g/l)	

OMM co do množství i složení jsou výrazně interindividuálně variabilní, což souvisí s geneticky danou aktivitou enzymů fukosyltransferázy (dále FT) závislých na geneticky daném sekretorickém stavu matky (cca 80 % žen má vysokou aktivitu FT 2. typu) a její Lewis krevní skupinou (aktivita FT 3. typu) (6). Heterogenita sekretorického stavu matky určuje, že přibližně pro 20 % kojených dětí není mateřské mléko zdrojem fukosylovaných oligosacharidů, což ve výsledku může vést k nižší kolonizaci střeva bifidobakteriemi (7). Dieta, etnicita, parita a nutriční stav matky také ovlivňují složení OMM v mateřském mléce, ale oproti genetickým faktorům mají zanedbatelný vliv a výsledky studií nejsou v tomto ohledu jednoznačné (8). Množství

OMM v mateřském mléce se ale také mění u každé matky v průběhu laktace (kolostrum 20–25 g/l OMM, zralé mateřské mléko 5–20 g/l) (9). Během prvních osmi měsíců laktace klesá množství 2-fukosyllaktózy z přibližně 2 na 1,1 g/kg a lakto-N-(Neo)tetraózy ze 180 na 50 mg/kg, což ilustruje ochranný význam těchto OMM v časném období života.

V kravském mléce je obsah komplexních oligosacharidů prakticky zanedbatelný (přibližně 0,1 g/l), proto výrobci kojeneckých formulí přistoupili k obohacování formulí těmito oligosacharidy s cílem přiblížit vlastnosti formulí mateřskému mléku (10).

Modulace mikrobiomu

Střevo kojených dětí je v průběhu prvního roku života osídlováno mikrobiotou o relativně nízké rozmanitosti. První zmínky o převažující kolonizaci střeva kojených dětí bifidobakteriemi byly publikovány již před více než sto lety a v současnosti je u těchto dětí prokázána přibližně 75% převaha gram-pozitivních bakterií čeledi Bifidobacteriaceae (11).

Tento osídlovací vzor je podporován OMM, které jsou důležitým selektivním substrátem řídicím úvodní kolonizaci střeva kojence (12). Naprostá většina OMM se ve střevě kojenců nevstřebává, ale stimulují růst nebo aktivitu určitých zdravích prospěšných bakterií, čímž se řadí mezi prebiotika. Až 99 % OMM je metabolizováno střevní mikrobiotou a podílí se tak na formování jejího složení (5). Rozvoj střevní mikrobioty do značné míry podmiňuje komplexní rozvoj imunitních funkcí dětí včetně indukce orální tolerance neškodných potravin a komenzální mikrobioty, přičemž střevní dysbióza, stav, kdy je vzájemně prospěšná rovnováha mezi mikrobiotou a jejím hostitelem narušena, často předchází manifestaci alergických onemocnění (13). HMO a další determinanty rané kolonizace střeva kojenců (například způsob porodu, kojení, podávání antibiotik) mají tak vliv na rozvoj alergických onemocnění (14). Až v průběhu druhého roku života dochází u plně kojených dětí fyziologicky k diverzifikaci střevní mikrobioty, čímž se složením blíží mikrobiotě dospělého typu. U dětí s potravinovou alergií byly dokumentovány významné rozdíly ve složení střevního mikrobiomu zejména v dominanci bakterií čeledi Enterobacteriaceae (například *Escherichia coli*, *shigelly* a *salmonelly*), bakterie

rodu Clostridium, které jinak převažují u starších dětí a v dospělosti, ve srovnání s dětmi bez potravinové alergie, u kterých převažují bakterie čeledi Bifidobacteriaceae (15, 16). Pouze některé bifidobakterie a Laktobacily jsou schopné fermentovat OMM za vzniku mastných kyselin s krátkým řetězcem, jako je laktát, acetat a butyrát, čímž jednak poskytují energetický substrát pro enterocyty a intaktní těsné spoje mezi nimi, jež jsou esenciální pro udržení slizniční bariéry, ale také stimulují produkci protektivního hlenového biofilmu pohárkovými buňkami. Bariérová funkce střevní sliznice představuje první obrannou linii vrozené části imunitního systému proti infekčním agens, ale i nativním, potenciálně alergenním bílkovinám potravin (4). Mastné kyseliny s krátkým řetězcem navíc představují další energetický substrát bifidogenních bakterií. Časná, relativně uniformní kolonizace střeva dítěte má zásadní vliv na rozvoj imunitního systému dítěte a podílí se i na jeho protizánětlivém směřování v pozdějším životě (17). Mastné kyseliny s krátkým řetězcem prostřednictvím inhibice NF- κ B cesty inhibují proliferaci buněk prezentujících antigen, makrofágů a dendritických buněk a současně stimulují diferenciaci regulačních CD4+CD25+FoxP3+ T lymfocytů. Toto jsou jen některé z výčtu mechanismů, kterými se mastné kyseliny s krátkým řetězcem v důsledku podílejí na fyziologickém programování imunitního systému a na prevenci alergické nemoci (18).

Recentní randomizovaná dvojité zaslíbená multicentrická studie analyzovala vliv přídatku dvou OMM (2-FL a lakto-N-(Neo)-tetraóza) ke kojenecké formuli na složení střevního mikrobiomu ve srovnání s dětmi s formulí bez OMM a dětmi plně kojenými. Suplementace OMM významně přiblížila složení střevního mikrobiomu dětí na umělé výživě dětem plně kojeným a zároveň byla u těchto dětí zjištěna významně nižší potřeba antibiotické léčby ve věku do 3 měsíců (19).

Falešné cíle pro gastrointestinální patogeny

Fukosylované OMM svojí strukturou napodobují glykany na povrchu buněk střevní sliznice. Účinkují tak ve střevním lumen jako solubilní receptory pro vazbu povrchových lektinů bakteriálních patogenů, čímž brání jejich adhezenci ke sliznici. Četné in vitro a animální studie prokázaly, že různé OMM