

se tímto mechanismem podílejí na prevenci nejen gastrointestinálních infekčních onemocnění (Salmonella, Campylobacter jejuni, Streptococcus agalactiae, rota- a noroviry, virus chřipky, HIV). Nepřímo se OMM tímto mechanismem mohou podílet na udržení bariérové funkce střeva a nastolení orální tolerance po kontaktu s neškodnými bílkovinami (9).

Modulace imunitního systému

OMM přímo ovlivňují imunitní systém modulací sekrece cytokinů buňkami střevní sliznice a imunokompetentními buňkami slizničního střevního imunitního systému (tzv. GALT). V procesu alergické senzibilizace dochází ke kontaktu neškodných bílkovin z prostředí přes často narušenou epiteliální bariéru střeva, respiračního traktu či kůže s antigen prezentujícími buňkami vrozené imunity (zejména dendritické buňky), které polarizují naivní pomocné lymfocyty ve prospěch populace 2. typu, jejichž aktivitou (například sekrece IL-4 a 13) dochází k izotypovému přesmyku B-lymfocytů a produkci alergen specifických IgE (20). Vazbou alergenu se specifickými IgE na vysokoafinných receptorech povrchu žírných buněk dochází k jejich přemostění a spuštění nitrobuněčné kaskády vedoucí k uvolnění histaminu a řady dalších biologicky aktivních molekul, které mají za následek vlastní alergické projevy. Mimo intaktní epiteliální bariéry je právě rovnováha mezi 1. a 2. populací pomocných lymfocytů klíčovým faktorem při fyziologické maturaci i regulaci imunitního systému (Obr. 1). Imunitní systém novorozence je charakterizován relativní převahou cytokinů odpovědi pomocných lymfocytů 2. typu (21). Eiwegger se spoluautory opakovaně prokázal, že sialylované OMM in vitro stimulují produkci cytokinů pomocných lymfocytů 1. typu, jmenovitě interferonu gamma a IL-10, v pupečnickové krvi novorozenců a snižují produkci IL-13, cytokinu odpovědi alergen-specifických T-lymfocytů 2. typu, čímž žádoucím způsobem polarizují ve prospěch Th1 odpovědi (22, 23).

Indukce T regulačních buněk, sekrece imunoregulačního cytokinu IL-10, nepřímá stabilizace membrány žírných buněk a modulace aktivity enterocytů alergenem prostřednictvím ovlivnění vazby komplexu antigen-IgE jsou animálními studiemi prokázané mechanismy, kterými nestravitelné oligosacharidy (konkré-

tně 2-FL and 6-sialyllaktóza) mohou zmírňovat projevy alergických onemocnění (24, 25).

Prospektivní, randomizovaná dvojitě zaslepená kontrolovaná studie z roku 2016 analyzovala efekt podávání formule obohacené o 2-FL na imunologické parametry u zdravých, donošených kojenců. Byly srovnávány profily 317 dětí živěných výlučně umělou formulí a 107 dětí výlučně kojených od 5. dne do 4 měsíců života. Analýzou koncentrací cytokinů v periferní krvi a v supernatantu získaném po stimulaci mononukleárních leukocytů izolovaných z periferní krve a stimulovaných k proliferaci fytohemaglutininem nebo expozicí respiračně-syncytiálnímu viru. Děti výlučně kojené nebo živěné formulí obohacenými o 2-FL shodně vykazovaly výsledky s o 29–83% nižšími koncentracemi plazmatických zánětlivých cytokinů (IL-1ra, IL-1a a β, IL-6, TNF-α) ($P \leq 0,05$) než kojenci z kontrolní skupiny krmení formulí obohacenou pouze o galakto-oligosacharidy. Studie prokázala, že kojenci, kteří dostávali umělou výživou doplněnou o 2-FL vykazují významně nižší profily plazmatických a ex vivo zánětlivých cytokinů, podobně jako výlučně kojené děti z referenční skupiny (26). Robustní prospektivní kanadská studie CHILD z roku 2018 porovnávala profily relativního zastoupení 19 různých OMM a celkové množství OMM v mateřském mléce se stupněm senzibilizace na potravinové alergeny do 1 roku věku. Byla prokázána významně nižší senzibilizace u dětí živěných mateřským mlékem s vyšším celkovým obsahem oligosacharidů. Na základě analýzy bylo definováno 10 OMM, jejichž vyšší obsah v mateřském mléce byl spojen s nižším rizikem potravinové senzibilizace (například lakto-N-(Neo)-tetraóza, lakto-N-fukopentaóza, sialyl-N-tetraóza a fukosyllakto-N-hexaóza) (27).

Malá část OMM (1–2%) se střevní sliznicí vstřebává a dostává se tak do systémové cirkulace, což umožňuje systémové imunomodulační účinky, ale také ovlivnění mikrobiomu dýchacích cest. Tento mechanismus může být jedním z vysvětlení dokumentované nižší prevalence průduškového astmatu, ale také respirační nemoci u dětí kojených ve srovnání s dětmi živěnými umělými formulí (28). V roce 2016 bylo regresní analýzou dat získaných dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studií, bylo zjištěno, že kojenci narození císařským řezem, kteří jsou zatíženi vyšším rizikem alergických onemocnění, mají ve 2 letech věku nižší

riziko rozvoje atopické dermatitidy, pokud jsou živěni mateřským mlékem s vysokým obsahem 2-FL (29). Bohužel riziko potravinové alergie ani jednotlivé složky OMM nebyly v této studii analyzovány.

Ve studii z roku 2017 bylo 185 dětí randomizováno do skupiny živěných mléčnou formulí s nehydrolyzovanou kravskou bílkovinou obohacenou o OMM 2-FL a lakto-N-(Neo)-tetraózu nebo do skupiny bez OMM. Mimo bezpečnost a srovnatelné růstové parametry dětí v obou skupinách bylo v intervenční skupině ve srovnání s kontrolní zaznamenán významně nižší počet bronchitid ve věku 4 (2,3% vs. 12,6%), 6 (6,8% vs. 21,8%) a 12 měsíců (10,2% vs. 27,6%), infekcí dolních cest dýchacích během celého prvního roku života (19,3% vs. 34,5%). Děti živěné formulí s OMM oproti kontrolní skupině zároveň dostávaly méně antipyretik (15,9% vs. 29,9% ve věku 4 měsíců) a antibiotik (42,0% vs. 60,9% v prvním roce života) (30).

Závěr

Je zřejmé, že za prospěšnými účinky mateřského mléka na vývoj lidského organismu je komplex mnoha faktorů včetně bezprostředního kontaktu mezi matkou a dítětem. Strukturně odlišné oligosacharidy mají nepochybně též odlišnou biologickou aktivitu a je třeba dalšího výzkumu jednotlivých OMM k jejich plnému pochopení. Nicméně prezentované výsledky studií zabývajících se účinky OMM prokazují přesah jejich prebiotického směřování mikrobiomu směrem k přímému ovlivnění vyvíjejícího se imunitního systému ve smyslu příspěvi k vyváženější Th1/Th2 cytokinové odpovědi a prevenci nemocnosti včetně rozvoje alergických onemocnění (Tab. 2). Přidání směsi OMM do umělé kojenecké výživy strukturálně i kvantitativně co nejpodobněji mateřskému mléku může poskytnout dětem, které nemohou být kojeny, řadu výhod.

Tab. 2. Mechanismy účinku oligosacharidů mateřského mléka

- substrát pro růst zdravých prospěšných bakterií v gastrointestinálním traktu
- neutralizace patogenních bakterií a jejich toxinů a zabránění jejich vazbě na povrch hostitelských buněk
- přímá modulace slizničního imunitního systému

Autor práce prohlašuje, že vznik a publikace článku byla podpořena firmou Nestlé.