

VLIV PROSTŘEDÍ NA IMUNITNÍ SYSTÉM

MUDr. Mgr. Jitka Petanová, CSc.

Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK a VFN Praha

Imunitní systém člověka je ovlivňován četnými faktory působícími v jeho vnějším i vnitřním prostředí. Změnami humorální a buněčné imunity se kromě klinické imunologie a alergologie zabývají také obory ekoimunologie, imunotoxikologie a psychoneuroimunologie. Tento příspěvek přibližuje některé z poznatků provedených studií.

Klíčová slova: imunitní systém, prostředí vnější a vnitřní, ekoimunologie, imunotoxikologie, psychoneuroimunologie.

Med. Pro Praxi 2007; 6: 256–258

Prostředí a imunitní systém

V průběhu minulých desetiletí a především několika posledních let se setkáváme s výrazným nárůstem počtu pacientů s astma bronchiale a různými typy alergií, pro který nemáme zcela jednoznačné vysvětlení. Na jedné straně stojí za zvyšováním incidence těchto zdravotních problémů rozvoj diagnostických postupů a jimi používaných metod, který usnadňuje záchyt i mírných projevů nemoci, na straně druhé je to možný vliv našeho životního prostředí a jeho zhoršující se kvality na zdravotní stav organismu. Vlivy, které je možné zahrnout pod pojem „prostředí“, jsou velice různorodé: používání antibiotik, realizace imunizačních programů, kvalita vody, hygienická pravidla v potravinářství, způsob života a životní styl jednotlivce. Tyto faktory vstupují do interakce s naší genovou výbavou, na které pak závisí jejich fenotypový projev, jak je prokázáno pracemi z epigenetiky. Prenatální i postnatální expozice antigenu může vést k následné imunizaci, senzibilizaci či toleranci. Prevence alergie proto zahrnuje opatření použitelná jak v prenatálním období (výživa a životní styl matky, omezení expozice možným alergenům), tak i postnatálně. Provedení některých úprav prostředí také snižuje riziko rozvoje alergie, a to především u jedinců s prokazatelným zvýšeným rizikem alergie, jakým je přítomnost alergie alespoň u jednoho z rodičů či sourozenců.

Hygienická hypotéza

Z hlediska alergologie byla v popředí zájmu odborníků během posledních pěti let snaha o potvrzení či vyvrácení „hygienické hypotézy“, která se snažila vysvětlit možné ovlivnění nárůstu počtu alergií především z pohledu proběhlé expozice bakteriálním antigenům v raném věku dítěte. Zdravotnická péče a hygiena uplatňovaná v industrializované společnosti totiž výrazně snížila množství stimulů, které jsou potřebné pro zdravý vývoj imunitního systému dětí. Mezi rizikové faktory pro vznik atopických chorob řadí hygienická hypotéza prostředí bez mikroorganismů, očkování a častou aplikaci antibiotik, nedostatek probiotických bakterií v gastrointestinálním traktu, používání potravin upravených aditivou a konzervačními

látkami, stresové situace v každodenním životě. Tyto závěry vycházejí z epidemiologických studií, které prokázaly nižší výskyt atopických onemocnění v rodinách s více dětmi, žijících na venkově v kontaktu s domácími zvířaty a přijímajících neupravené potraviny. Hygienická hypotéza není dosud jednoznačně prokázána ani vyvrácena, její aspekty však ukazují na nutnost pohledu i tímto směrem (10).

Imunitní systém

Imunitní systém člověka je pokládán za jeden z nejdůležitějších systémů organismu, který zajišťuje jeho homeostázu. Jeho funkce dělíme v souvislosti s imunitní odpovědí na nespecifickou imunitu (vrozenou) a specifickou (získanou) imunitu. Obě tyto části se skládají z humorálních a buněčných složek, které spolu navzájem spolupracují. Součástí nespecifické imunity jsou především makrofágy, přirození zabíječi (NK buňky) a z humorálních složek například komplementový systém, specifickou imunitní odpověď zajišťují kromě T lymfocytů (producentů velké řady cytokinů) i B lymfocyty, které po přeměně na plazmatické buňky produkují specifické protilátky – imunoglobuliny.

Z hlediska imunologie je pak snaha o hlubší poznání vedena směrem ke zjištění možných faktorů vnějšího prostředí, které mohou imunitní odpověď ovlivnit a které nesouvisí jenom s rozvojem alergické reakce, ale například s možným navozením autoimunitní reakce a vznikem autoimunitního onemocnění.

Ekoimunologie

Jednotlivé součásti imunitního systému a jejich funkce mohou být ovlivněny nejenom procesy a změnami probíhajícími v organismu, ale i jeho vnějším prostředím a v něm působícími faktory. Touto problematikou se zabývá obor ekoimunologie vycházející především z epidemiologických studií, které zjišťují u sledovaných osob některé imunologické parametry a závislost jejich hodnot a změn na působících vnějších faktorech. Tyto faktory můžeme dělit z hlediska rozsahu jejich působení na faktory globální, lokální a individuálně působící. Výsledné

působení vnějších faktorů závisí i na pohlaví a věku sledované osoby, na její genetické dispozici, která určuje její psychické vlastnosti a způsob reakce na stres.

Důsledky působení prostředí

Vlivem faktorů působících v prostředí organismu může docházet ke změnám některých imunitních funkcí. Tyto změny mohou být jak ve smyslu snížení funkcí (imunosupresivní efekt), tak i ve smyslu nadměrného zvýšení aktivity imunitního systému (navození hypersenzitivity, autoimunitní reakce).

Faktory vnějšího prostředí

Pokud se zaměříme na vnější prostředí člověka a v něm působící faktory globální, zatím nemáme k dispozici jednoznačná data, která by objasnila možný vliv globálního oteplování a měnící se ozónové díry na lidský organismus a jeho imunitní systém. Lépe již byl prostudován vliv klimatických pásem, teploty a vlhkosti vzduchu či lokálního znečištění vnějšího prostředí.

Mírné zvýšení teploty těla na 39–41 °C má na imunitní systém a jeho aktivitu příznivý vliv. Zvyšuje se odolnost vůči bakteriálním a virovým infekcím (dochází ke zvýšení funkční aktivity neutrofilních buněk, zvýšení hladin imunoglobulinů IgG, IgM a IgA například po pobytu v sauně) a při vyšší teplotě dochází k inhibici růstu nádorových buněk. Při sledování osob vystavených nižším teplotám (případně i v kombinaci se zvýšenou vlhkostí vzduchu) bylo zjištěno, že dochází ke snížení obranyschopnosti organismu vůči infekčnímu agens, v laboratorních nálezech byly nalezeny snížené hladiny imunoglobulinů. Se snižující se teplotou klesá nejen produkce protilátek, ale snižuje se také počet lymfocytů a dochází k omezení fagocytárních funkcí (3).

Vliv nadmořské výšky na imunitní systém je zprostředkován především parciálním tlakem kyslíku ve vnějším prostředí. Mírná a krátká hypoxie stimuluje fagocytární funkce, zatímco dlouhodobá a výrazná hypoxie má na tyto funkce inhibiční vliv.

Při posuzování vlivu záření na lidský imunitní systém bylo v rámci viditelného světla (400–760 nm)

zjištěno možné ovlivnění některých imunologických parametrů ve smyslu rytmicity cirkadiální či sezónní. Cirkadiální změny byly zjištěny v buněčných složkách – v procentuálním zastoupení především T lymfocytů. Později provedené studie tyto závěry však nepotvrdily, jelikož změny jednotlivých lymfocytárních subpopulací v periferní krvi mohou souviset pouze s redistribucí buněk mezi cirkulací a tkáněmi, a nikoli se snížením jejich celkového počtu. Sezónní změny pozorujeme u koncentrací imunoglobulinů a v hodnotách cirkulujících imunokomplexů nejčastěji v souvislosti s probíhajícími četnými virovými infekcemi v období jara a podzimu. Podrobněji byl prostudován vliv UV záření (200–400 nm), jehož složka UV-B má výraznější vliv na imunitní systém. UV záření snižuje u člověka reakce pozdní přecitlivělosti na vnější působení chemických látek na kůži, zvyšuje aktivitu CD8+ lymfocytů, zvyšuje aktivitu NK buněk. Podle změn a zkrácení životnosti byla stanovena radiosenzitivita u jednotlivých typů buněk imunitního systému postupně klesající od makrofágů přes aktivované T lymfocyty až po B lymfocyty.

V rámci vnějšího prostředí hrají důležitou úlohu i faktory působící v pracovním či domácím prostředí dané sledované osoby jako jsou emise, imise a exhalace. Tyto faktory mohou zahrnovat působení například organických sloučenin, pesticidů, těžkých kovů.

Imunotoxikologie

Součástí ekoimmunologie je i podobor toxikologie, který studuje „interakce xenobiotik s imunitním systémem, které následně vyúsťují v nežádoucí důsledky“ (Berlin, 1987), a který je nazýván imunotoxikologie. Vychází z předpokladu platnosti Bertrandova zákona, který definuje u „toxických“ látek jejich negativní vliv na organismus již v nízkých koncentracích, zatímco „netoxické“ látky mohou mít škodlivý vliv pouze ve vysokých koncentracích. Tyto postuláty jsou založeny na experimentálních pracích, které byly prováděny s pokusnými zvířaty. Při sledování osob, které byly vystaveny působení xenobiotik, však bylo zjištěno, že není možné závěry imunotoxikologických studií převádět na člověka v celém rozsahu získaných poznatků. Mezi xenobiotika patří různé cizorodé látky jako jsou například průmyslové chemikálie v životním prostředí a v pracovním procesu, farmaka, či produkty biotransformací výše zmíněných látek. Pro hodnocení jejich vlivu na imunitní systém je důležité zjištění možnosti jejich vazby jako haptenu na nosič, zjištění jejich imunotoxického potenciálu pro člověka a určení míry rizika pro populaci i jednotlivce.

Kovy a imunitní systém

Příkladem imunotoxikologických prací bylo studium působení kovů na imunitní systém, které bylo sledováno především z hlediska jejich možného vli-

vu na rozvoj autoimunitní reakce. Bigazzi v r. 2000 dělí kovy do tří skupin:

1. kovy se známou imunotoxickou aktivitou, ale bez jednoznačné dokumentace vztahu k autoimunitě (arsen, berylium, nikl, vanad, železo),
2. kovy schopné ovlivnit imunitní systém a pouze ojediněle související s autoimunitní reakcí (zinek, měď, chrom, železo, kadmium, platina, stříbro),
3. kovy spojené s autoimunitní reakcí a s rozvojem autoimunitního onemocnění (lithium, zlato, rtuť).

Z dalších změn některých parametrů imunitního systému vyvolaných působením kovů byly zjištěny nejčastěji změny koncentrací některých izotypů imunoglobulinů (zvýšení IgM po působení arsenu, zvýšení IgG a IgA vlivem působícího berylia), snížení proliferačních schopností T lymfocytů (u buněk ovlivněných olovem a rtuť), snížení všech imunitních funkcí (při výrazném snížení ale i nadbytku zinku v organismu). Působení imunotoxických látek je často náplní práce oddělení pracovního lékařství, vzhledem k možnému nálezů zvýšených koncentrací těchto faktorů především v pracovním prostředí (11, 12).

Vliv dopravních emisí na imunitní systém

Hlavním faktorem ovlivňujícím imunitní systém člověka v souvislosti s narůstající intenzitou dopravního provozu jsou dopravní emise. Tyto emise zahrnují nejenom samotné plynné emise oxidů dusíku (NO_x), polycyklické aromatické uhlovodíky (PAU) a oxid uhelnatý (CO), ale i tuhé částice (PM – particulate matter), „road dust“ (vznikající z opotřebení pneumatik, brzdového obložení, katalyzátorů, silničního povrchu) a emise hluku. Tyto složky mají vliv na zvýšenou nemocnost a zvýšení frekvence onemocnění především dýchacího systému osob exponovaných vyšším hodnotám dopravních emisí. Vyvolaná onemocnění mohou být nejenom nealergické povahy, ale často také dochází ke zhoršení alergických onemocnění a astmatu včetně možné exacerbace astmatického záchvatu (5). Lokální zánět a následný rozvoj systémové reakce je předpokládán na základě zjištěné zvýšené in vitro produkce $\text{TNF-}\alpha$ a $\text{IL-1}\beta$ endoteliálními buňkami ovlivněnými emisemi vznikajícími při spalování v naftových motorech. Působením složek dopravních emisí dochází k aktivaci slizniční imunity, stimulaci alveolárních makrofágů a epiteliálních buněk; ke zvýšení sekrece interleukinů $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-8 v mukóze nosní dutiny po expozici městskému prachu. U sledovaných exponovaných osob bylo v biotických vzorcích bronchiální mukózy zjištěno zvýšené zastoupení neutrofilních

leukocytů, T lymfocytů CD4+ i CD8+ . V rámci zvýšení dopravních emisí dochází i k rozvoji alergického zánětu. Při možné vazbě alergenu na pevné částice dochází ke změně jeho následné depozice v organismu, navázané částice mají často ještě adjuvantní efekt na vyvolanou imunitní odpověď organismu. Některé složky dopravních emisí se podílejí na modifikaci působení alergenu změnou například povrchu pylového zrna, a tím dochází následně i ke změně alergické reakce na původní i nově vzniklý alergen u senzibilizovaných osob.

Individuální faktory

Sledování jednotlivých osob vedlo k podrobnějšímu poznání vlivu pracovního prostředí a životního stylu (včetně vlivu výživy, kouření, užívání léků) na individuální imunitní odpověď. Se zvyšujícím se věkem stoupá riziko autoimunitních onemocnění a malignit, častým nálezem při laboratorním vyšetření je polyklonální hyperimmunoglobulinémie, která je ale provázena sníženou protilátkovou odpovědí na specifické antigeny. V buněčné imunitě nacházíme snížené hodnoty CD4+ lymfocytů a sníženou reakci T lymfocytů na mitogeny, nižší aktivitu přirozených zabíječů.

Vliv výživy na imunitní funkce

Imunitní odpověď sledované osoby je také ovlivněna její výživou. Proteinově kalorická malnutrice je spojena při déleodobém trvání s projevy imunodeficiency v důsledku snížení počtu NK buněk, T lymfocytů a jejich funkcí, v laboratorních testech je snížená odpověď buněk na působící mitogeny. Méně je ovlivněna složka B lymfocytů a produkovaných imunoglobulinů (časté jsou jenom nízké hladiny sekrečního IgA). Nacházíme také sníženou aktivitu fagocytujících buněk. Úloha esenciálních mastných kyselin ve stravě může být výraznější než se původně předpokládalo. Jejich potenciál jako zdroje a prekurzora eikosanoidů a především prostaglandinu E2 (který má imunosupresivní potenciál) podobně jako možné ovlivnění signalizačních drah nenasaturovanými mastnými kyselinami ozřejmuje jejich imunomodulační efekt (4). Esenciální mastné kyseliny jsou nezbytné pro rozvoj thymu, vývoj CD4+ T lymfocytů, NK buněk i makrofágů. Deficit vitaminů (A, B6, B12, C, E, kyselina listová) ve stravě vede ke snížení fagocytózy, specifické imunity buněčné i humorální. Ze stopových prvků je pro zachování imunitních funkcí potřebná dostatečná hladina především železa, zinku a selenu, jejichž deficit má negativní vliv na buňkami zprostředkovanou imunitní odpověď (6).

Abuzus alkoholu a cigaret

Abuzus alkoholu je spojen se snížením produkce protilátek a snížením aktivity makrofágů, často

je provázen proteinovou malnutrií. Působení drog na imunitní systém může být jak přímo imunotoxické (amfetamin, metamfetamin, kokain), tak i imunomodulační (morfin, marihuana). Protizánětlivý účinek kanabinoidů byl prokázán v in vitro studiích i při použití in vivo u laboratorních zvířat (8). Dopad aktivního i pasivního kouření na imunitní systém je zřejmý; kuřáci ve srovnání s nekuřáky vykazují vyšší nemocnost, častější jsou u nich choroby parodontu a gastrointestinálního traktu. Při vyšetření imunitního systému nacházíme v humorální imunitě snížení hladin imunoglobulinů IgG a IgM, zvýšení hodnot IgA a IgE, často zjišťujeme pozitivní autoprotilátky. V buněčné imunitě je při zvýšení počtu T lymfocytů charakteristickou změnou snížení jejich proliferačních schopností a snížení aktivity NK buněk. Tyto změny jsou vyvolány synergickým efektem látek obsažených v cigaretách a jejich kouři, jako je nikotin, dehet, tabákové glykoproteiny, oxid uhelnatý CO, oxidy dusíku NO_x, vinylchlorid, nitrosaminy, kyanidy, polycyklické aromatické uhlovodíky PAU, těžké kovy a radioaktivní látky.

Léky a imunitní systém

Některé používané léky po své biotransformaci v organismu mohou ovlivňovat funkce imunitního systému. Může jít o přímý toxický efekt, navození výrazného snížení obranyschopnosti proti infekčním agens (při použití imunosupresivní terapie u pacientů v transplantačním programu), vyvolání imunos-timulačního účinku (interferon IFN, α-methylropa,

penicillamin), imunodysregulace (hydalazin, prokainamid). Nežádoucí účinky provázené kožními projevy (pruritus, urtika), případně i zhoršením astmatu, jsou spojeny nejčastěji s terapií antibiotiky a nesteroidními antirevmatiky u senzibilizovaných osob a jejich hypersenzitivní reakcí na přítomné složky léků (2). Bakteriální imunomodulátory (IRS 19, Imudon, Biostim, Ribomunyl, Broncho-Vaxom, Luivac) představují skupinu léků, které jsou často používány při terapii pacientů s recidivujícími respiračními chorobami, jsou předepisovány jak specialisty ORL, alergology a klinickými imunology, tak i praktickými lékaři. Jejich efektivita bývá posuzována na základě klinických zkušeností z jejich použití, ale ani v literatuře nenajdeme jednoznačné zhodnocení efektu jejich použití na základě hodnotných dvojité slepých, placebem kontrolovaných studií vedoucích k objasnění jimi ovlivněných složek humorální či buněčné imunity. Nedostatkem při používání těchto léků zůstávají také chybějící informace o jejich působení ve smyslu rizika možného rozvoje autoimunitních reakcí a autoimunitních onemocnění, především při dlouhodobé a opakované léčbě (7).

Psychoneuroimunologie

Působení faktorů vnějšího prostředí na imunitní systém člověka nemůže být popsáno pouze z pohledu ekoimunologie a imunotoxikologie. Imunitní odpověď je také regulována a modulována neuroendokrinními vlivy v rámci vzájemného propojení mezi psychologickými procesy člověka a jeho nervovým,

endokrinním a imunitním systémem. Tyto interakce jsou obousměrné, jsou založeny na produkci cytokinů i přímých buněčných interakcích. Touto oblastí se zabývá obor psychoneuroimunologie, který sleduje ovlivnění funkcí jednotlivých systémů i jejich celku v důsledku působení stresu na organismus. Stresorem může být jakýkoliv fyzikální či chemický podnět, psychická a fyzická zátěž. Příkladem může být imunosupresivní působení dlouhodobého stresu nebo výrazné fyzické zátěže u vrcholových sportovců (9). Psychoneuroimunologie využívá také biopsychosociální model, který objasňuje spolupůsobící vliv sociálního prostředí pacienta na jeho stresovou reakci vůči působícím podnětům.

Závěr

Určit jednotlivé faktory prostředí, které působí na vyšetřovaného pacienta a mohou tak ovlivňovat jeho imunitní systém, je velice problematické. Je však třeba s nimi počítat jako s možnými imunosupresivními či imunostimulačními činiteli, případně zvažovat jejich riziko toxicity pro daného jedince na základě jejich chemických a fyzikálních vlastností, působící dávky a vnímavosti konkrétního subjektu vůči nim. Znamé rizikové faktory například v oblasti hematologické (radioaktivní záření, aromatické uhlovodíky, působící elektromagnetické pole, agrochemikálie) jsou většinou látky, které jsou schopné ovlivnit imunitní systém člověka (1). Z hlediska imunotoxikologie jsou ale definovány pouze účinky jednotlivých izolovaných xenobiotik (například imuntoxické působení dioxinů).

Imunomodulační vliv látek přítomných ve vnějším prostředí je často modifikován jejich aditivním působením na jednotlivé funkce a složky imunitního systému. My tak můžeme sledovat pouze jejich výsledný efekt, který je ovlivněn ještě dalšími faktory a procesy, které se uplatňují v rámci psychoneuroimunoendokrinního „supersystému“.

Příspěvek vznikl za podpory

VZ MSM 0021620812

MUDr. Mgr. Jitka Petanová, CSc.

Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK a VFN Praha
Studničkova 7, 128 00, Praha 2
e-mail: jitka.petanova@lf1.cuni.cz

Doporučený postup pro praktické lékaře

- Snaha o minimalizaci vlivu zjištěných faktorů, které mohou mít během svého působení na imunitní systém člověka nežádoucí imunosupresivní či imunostimulační účinky.
- U pacientů s podezřením na imunodeficienci je třeba zjistit možný kontakt s imunosupresivními látkami v pracovním i domácím prostředí, odhalit možný, dlouhodobě působící stres.
- Zvážení vhodnosti terapie například bakteriálními lyzáty u pacientů, kteří nebyli nikdy imunologicky vyšetřeni.
- V případě subklinické formy autoimunitního onemocnění může dojít k jeho manifestaci až po terapii těmito imunosupresivními preparáty.
- V rámci prevence rozvoje alergie daného pacienta a jeho potomků může praktický lékař doporučovat vhodná opatření vycházející z odhadu možného rizika rozvoje alergie v rámci rodinného, domácího i pracovního prostředí sledovaných osob.
- V případě podezření na změnu funkcí imunitního systému u pacienta (imunodeficiencie, autoimunitní reakce a onemocnění, alergie) je vhodné doporučit pacienta k vyšetření v odborné ambulanci klinické imunologie a alergologie (případně ambulance pracovního lékařství) ještě před zahájením jakékoliv imunointervenční terapie.

Literatura

1. Adam Z, Mužík J. Rizikové faktory zevního prostředí. In: Adam Z, Vorlíček J et al. Hematologie pro praktické lékaře. Praha: Galén 2007; 235–239.
2. Descotes J. Drug Induced Immune Diseases. Elsevier 1990; 222s.
3. Ferenčík M, Ferenčíková J, Kolesár J. Vplyv fyzikálních faktorov prostredia na imunitné mechanizmy. In: Imunita a životní prostředí. Sborník referátů, 5. Kongres československých imunologů, Plzeň, 5.-9. 7. 1988; 89–96.
4. Hwang D. Fatty acids and immune responses – a new perspective in searching for clues to mechanism. Annu Rev Nutr 2000; 20: 431–456.
5. Krzyzanowski M, Kuna-Dibbert B, Schneider J (eds). Health effects of transport-related air pollution. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen 2005; 195s.
6. Kvičala J. Zvýšení příjmu mikronutrientu selenu – utopie, fikce, prozřetelnost či nutnost? – I. část. Interní Med 2003; 6: 295–300.
7. Litzman J. Bakteriální imunomodulátory – pro ale i proti. Alergie 2004; 6, 3: 180–183.
8. Mechoulam R, Sumariwalla PF, Feldmann M, Gallily R. Cannabinoids in model of chronic inflammatory conditions. Phytochemistry Reviews 2005; 4: 11–18.
9. Nieman DC. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise effects on systemic immunity. Immunol Cell Biol 2000; 78 (5): 496–501.
10. Špičák V. Prevence alergie. Alergie 2006; 3: 219–223.
11. Tulinská J, Lišková A, Kubová J. Imunotoxický účinek xenobiotik z pracovního a životního prostředí na imunitní systém člověka. I. Imunosupresie. Pracovní lékařství 1998; 50, 1: 13–27.
12. Tulinská J, Lišková A, Kubová J. Imunotoxický účinek xenobiotik z pracovního a životního prostředí na imunitní systém člověka. II. Imunostimulace. Pracovní lékařství 1998; 50, 2: 69–76.