

Fenomen tolerancji pokarmowej na antygeny zawarte w paszy i produktach spożywczych

Antoni J. Furowicz, Magdalena Ferlas

AR w Szczecinie

Tolerancja pokarmowa (oral tolerance) stanowi ciekawy mechanizm organizmu ssaka, pozwalający na zróżnicowanie odpowiedzi immunologicznej w stosunku do rozpuszczalnych białek pokarmowych oraz chorobotwórczych drobnoustrojów [12]. W pierwszym przypadku dochodzi do wygaszania odpowiedzi („fizjologicznej supresji”), w drugim – do jej pobudzenia (stymulacji). Mechanizm ten jest bardzo złożony, nie wszystkie elementy zostały do końca wyjaśnione, stąd też używane do tej pory określenie „fenomen” [2]. W przewodzie pokarmowym dominuje „wyciszenie” procesów odpornościowych ze względu na miliony antygenów pokarmowych spożywanych codziennie przez człowieka i zwierzęta [13]. Za zjawiska tolerancji pokarmowej odpowiedzialne są określone komórki układu odpornościowego, stanowiące swojego rodzaju orkiestrę wykonującą „swoje utwory” w sposób zależny od rodzaju antygeny (tab.); najczęściej jest to „muzyka” typowa dla Schumanna, niekiedy jednak pobrzmiwają w niej wyraż-

Tabela
Wpływ antygenów na odpowiedź immunologiczną w przewodzie pokarmowym

| Rodzaj antygenów | Odpowiedź immunologiczna w przewodzie pokarmowym (najczęstsze mechanizmy) |
|---|--|
| Drobnoustroje chorobotwórcze (egzogenne) lub szczepionki | Immunostymulacja odporności komórkowej i humoralnej |
| Drobnoustroje autochtoniczne („tubylcze” – endogenne) | Brak wyraźnej odpowiedzi (tolerancja, kamuflaż immunologiczny?) |
| Rozpuszczalne białka pokarmowe (miliony różnych antygenów!) | Immunosupresja , zwłaszcza komórek TCD4 i B wytwarzających IgG i IgE (tolerancja pokarmowa); główni dyrygenci: śród nabłonkowe limfocyty T (CD8)! |

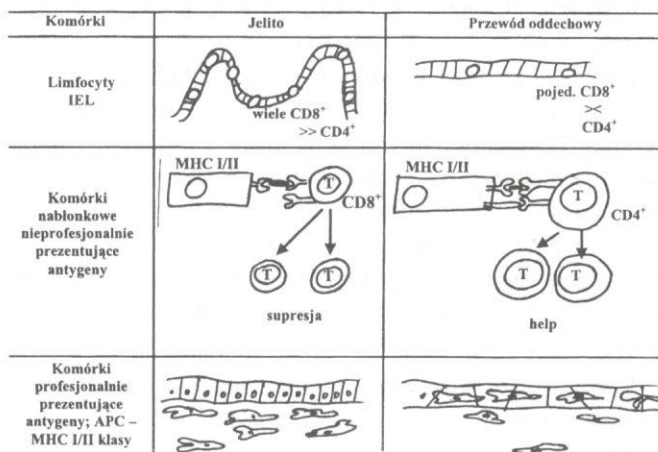
ne frazy wagnerowskie [6, 7]. Rolę dyrygentów pełnią śród nabłonkowe limfocyty T (IEL – intraepithelial lymphocytes), często uważane za specyficzną subpopulację wśród komórek T [2, 7]. Przeważają wśród nich supresorowe limfocyty T (CD8) z receptorem α , β , ale odnotowuje się także T (CD8)

$\gamma\delta$ (przeważnie o charakterze stymulującym), T (CD8) α , $\beta(-)$, T (CD4) α , β , a nawet komórki nie posiadające typowych dla klasycznych limfocytów T cząsteczek CD4 i CD8 [3, 4, 10, 14]. W składzie „orkiestry” odnotowano wiele różnych komórek układu odpornościowego: dendrytyczne profesjonalne komórki prezentujące antygeny (poprzez cząsteczki MHC I i II klasy lub CD1), komórki plazmatyczne wytwarzające immunoglobuliny (IgA, IgM), limfocyty T (CD4) oraz makrofagi [3, 4, 12, 14]. Bardzo istotną rolę odgrywają także komórki nabłonka jelitowego, nieprofesjonalnie prezentujące antygeny [3, 6].

Wymienione komórki komunikują się ze sobą za pomocą sygnałów, których nośnikami są różne cytokiny. Dla każdej cytokiny istnieje na powierzchni komórki otrzymującej taki sygnał swoisty receptor. Wyróżnia się sygnały pobudzające lub hamujące [1]. Jak już wspomniano, zasadniczymi komórkami regulującymi powyższe mechanizmy są śród nabłonkowe limfocyty T, głównie o charakterze supresorowym [14].

Elementy fizjologiczne decydujące o przewadze wygaszania odpowiedzi, składające się na tolerancję

Zagadnienie to przedstawiono porównując specyfikę odpowiedzi w jelicie i przewodzie oddechowym (rys. 1). Jak widać,



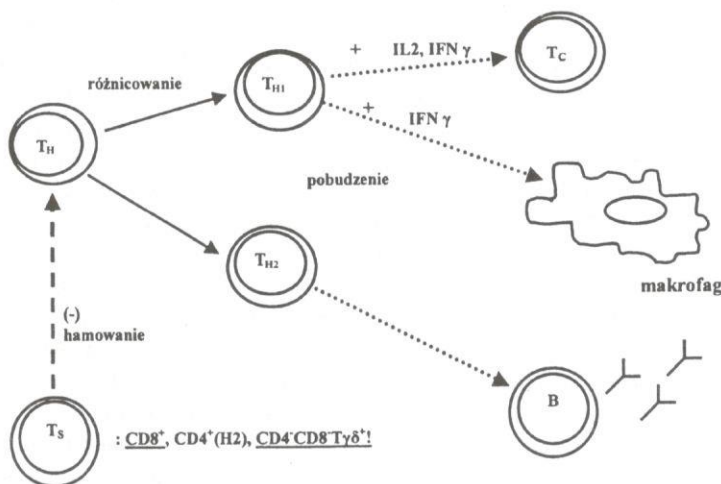
Rys. 1. Specyfika odpowiedzi w jelicie i przewodzie oddechowym

w jelicie występuje wiele limfocytów śród nabłonkowych (pomiędzy komórkami nabłonka), a tylko nieznaczna liczba limfocytów T (CD4) o właściwościach stymulujących. Natomiast w przewodzie oddechowym tych pierwszych limfocytów jest niewiele, nie przeważają one nad subpopulacją komórek CD4, pobudzających mechanizmy odporności komórkowej (T_{H1}) lub też humoralnej (T_{H2}). Komórki profesjonalnie prezentujące antygeny (APC) występują w jelicie pod błoną graniczną, oddzielającą warstwę komórek nabłonkowych od głębszych elementów śluzówki jelita. Wyjątkowo można je zaobserwować między komórkami nabłonka [2]. Stąd też mają utrudniony dostęp do antygenów znajdujących się w jelicie i rzadko je prezentują. Cały „ciężar” tego ważnego procesu podejmują komórki nabłonkowe. Jednakże prezentacja w ich wydaniu nie jest kompletna. Poza zasadniczymi cząsteczkami koniecznymi do realizacji tego procesu (MHC I lub II klasy), nie dysponują one ligandem B7, dla którego istnieje re-

ceptor na powierzchni limfocyty T. Nie dochodzi więc do pełnego połączenia między tymi komórkami i w związku z tym nie występuje zjawisko kostymulacji; efektem takiej „kulawej” prezentacji jest supresja. Pełne połączenie, a następnie kostymulacja ma natomiast miejsce w przewodzie oddechowym [2, 8, 14]. Te bardzo istotne uwarunkowania fizjologiczne tłumaczą w znacznym stopniu dlaczego w przewodzie pokarmowym dominuje „wyciszanie” mechanizmów odpornościowych, warunkujących tolerancję pokarmową. Z drugiej strony wyjaśniają specyfikę odpowiedzi immunologicznej w przewodzie oddechowym. W układzie tym przeważają elementy determinujące stymulację odpowiedzi. Stąd też częstsze aniżeli w innych układach procesy prowadzące do powstawania nadwrażliwości, łącznie z groźną nadodczynowością natychmiastową (typu pierwszego), przebiegającą niekiedy w postaci reakcji anafilaktycznej [6, 7].

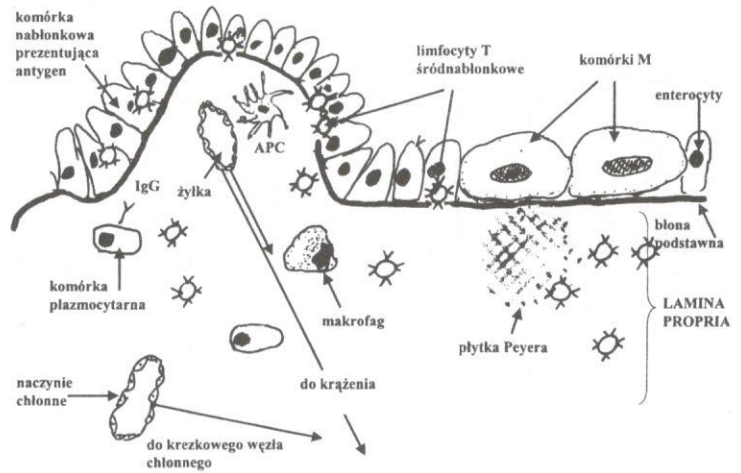
Zasadnicze właściwości limfocytów śród nabłonkowych (IEL)

Są to limfocyty T (posiadające najczęściej cząsteczkę CD8) o właściwościach regulatorowych, przede wszystkim supresyjnych [2]. Oddziałują one hamująco na limfocyty T_H CD4 i pośrednio na limfocyty B. Tak więc obniżają zarówno odporność komórkową, jak i humoralną (wytwarzanie przeciwciał). Także pośrednio oddziałują negatywnie na efektywność makrofagów, hamując ich efektywność fagocytarną (rys. 2). Jak już wspomniano, komórki IEL nie stanowią jednorodnej populacji. Niektóre z nich, zwłaszcza z receptorami $\gamma\delta$, stymulują odpowiedź w przypadku pojawienia się w przewodzie pokarmowym bakterii chorobotwórczych [2, 14].



Rys. 2. Limfocyty supresorowe – regulatorowe (T_s): hamują aktywność autoreaktywnych limfocytów, chronią przed autoagresją, są odpowiedzialne za tolerancję pokarmową (śrónabłonkowe) oraz za tolerancję transplantacyjną (na przeszczepy allogeniczne)

Limfocyty IEL występują pomiędzy komórkami nabłonka błony śluzowej oraz innych błon śluzowych, zazwyczaj poniżej rzędu jąder komórek nabłonkowych (rys. 3). Uważa się, iż występując „wzdłuż” błony podstawowej wykazują właściwości pokonywania tej bariery w obu kierunkach; bardzo

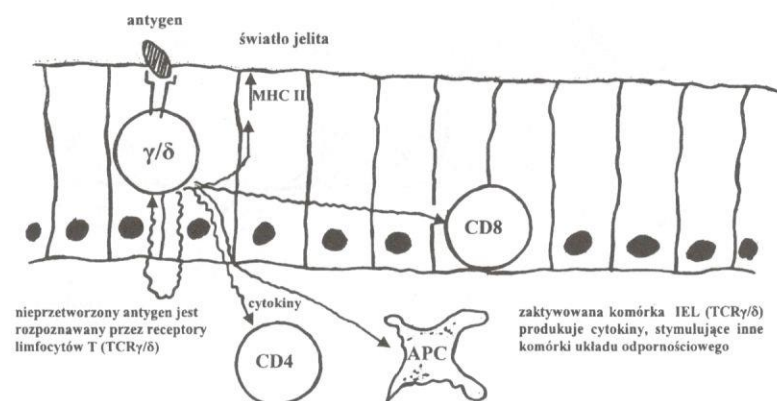


Rys. 3. Komórkowe komponenty układu immunologicznego śluzówki jelita, wg Abbasa i wsp., 1997; zmodyf.

szybko migrują z nabłonka jelita, a następnie wracają do blaszki właściwej śluzówki. Szereg swoich zasadniczych funkcji immunoregulacyjnych wykonują w tym drugim „mikrośrodkowisku” [14]. Zakłada się, że w odróżnieniu od limfocytów podejmujących po uczuleniu antygenem „długą wędrówkę” z kosmka Peyera, poprzez przewód limfatyczny i naczynia krwionośne do błon śluzowych różnych przewodów i układów, cechy takiej nie prezentują. Są po prostu potrzebne w innym miejscu [2]. U człowieka najwięcej IEL stwierdza się w jelicie czczym (średnio 20 na 100 komórek nabłonka), nieco mniej w jelicie krętym (13/100) i niewiele w okrężnicy (5/100). U zwierząt hodowlanych liczba ich jest nieco większa, a najwięcej IEL odnotowuje się u laboratoryjnych gryzoni [7, 11]. Śluzówka nosa i oskrzeli zawiera znacznie mniej tych komórek aniżeli jelito [2, 13]. Dominują w niej, podobnie jak w nabłonku pokrywającym grudki chłonne (FAE) i w kępkach Peyera, komórki T_H (CD4) [14].

Migracja limfocytów IEL do komórek nabłonkowych jelita jest niezależna od oddziaływania antygeny; ich obecność wykazano jeszcze przed porodem. Stwierdzono, iż część z nich (komórki z receptorami $\gamma\delta$) powstaje w grasicy wcześniej aniżeli subpopulacja z receptorem TCR $\alpha\beta$, a część różnicuje się i podlega nietypowej selekcji poza tym narządem. Są to cechy nietypowe dla klasycznych limfocytów, które, aby uzyskać kompetencję immunologiczną („specjalizację”), potrzebują kontaktu z grasicą [9, 11].

Znaczna liczba IEL reaguje negatywnie w wyniku kontaktu z takimi markerami, jak cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej – MHC klasy II (rys. 1). Odnotowano, że wiele tych komórek występujących w nabłonku jelita u laboratoryjnych gryzoni posiada na swojej powierzchni receptory TCR $\gamma\delta$, bardzo szybko wiążące antygen bez udziału komórek prezentujących. U człowieka liczba takich limfocytów jest niższa i wynosi od 2 do 10%, natomiast u zwierząt hodowlanych występuje ich nieco więcej [6, 7]. Warto wspomnieć, że komórki z wymienionym receptorem, występujące najczęściej we wrotach zakażenia, posiadają jeszcze jedną ciekawą



Legenda:
 * limfocyty śród nabłonkowe – TCR γ/δ , APC – komórki prezentujące antygen, ↑ wzrost ekspresji cząsteczek MHC II klasy, CD4 – komórki T w lamina propria

Rys. 4. Prawdopodobne konsekwencje lokalnej immunoregulacji bezpośredniej aktywacji limfocytów T-IEL* przez nieprzetworzony antygen na powierzchni erytrocytów, wg Brandtzaeg, 1996

właściwość. Uważa się, iż wyjątkowo efektywnie wiążą one antygeny lipidowe występujące u takich bakterii, jak prątki gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*) i prątki trądu (*Mycobacterium leprae*). Ponadto rozpoznają inne wewnątrzkomórkowe fakultatywne patogeny bakteryjne, jak pałeczki *Listeria monocytogenes* [3, 5, 7, 10].

Stwierdzono, że limfocyty IEL posiadają szereg cech typowych dla komórek NK („naturalnych zabójców”), odpowiedzialnych za odporność przeciwwirusową oraz antynowotworową. Należą do nich, między innymi, zdolność do spontanicznej, nie podlegającej MHC restrykcji cytotoxyczności w stosunku do komórek nowotworowych, a także cytotoxyczności komórkowej zależnej od obecności przeciwciał (ADCC). Ta ostatnia właściwość związana jest z występowaniem w komórkach IEL molekuly CD16, stanowiącej receptor dla fragmentu przeciwciała (FcIgG). Układ ten umożliwia tym komórkom udział w wymienionej cytotoxyczności [2, 14].

Komórki tkanki limfatycznej związanej z przewodem pokarmowym (GALT) w natarciu

Nieprzetworzone antygeny bakterii chorobotwórczych są bezpośrednio rozpoznawane przez receptory γ/δ limfocytów IEL. Komórki te, po takim pobudzeniu, syntetyzują szereg cytokin stymulujących inne komórki układu odpornościowego (rys. 4). Dochodzi do pobudzenia limfocytów T_H (CD4), które ulegają różnicowaniu na komórki T_{H1} odpowiedzialne za cytotoxyczność (pobudzenie limfocytów T (CD8) cytotoxycznych) oraz T_{H2} , stymulujących komórki B do szybszej syntezy wydzielniczych przeciwciał klasy IgA i IgM. Przeciwciała te po przedostaniu się do światła jelita tworzą swoistą barierę, utrudniającą kolonizację oraz inwazję mikropatogenów. Jednocześnie dochodzi do ekspresji cząsteczek MHC II klasy przez komórki prezentujące antygeny. Dotyczy to zarówno profesjonalnych APC znajdujących się w okolicy linii granicznej nabłonka, jak i komórek nabłonkowych [2, 14]. Efektorowe limfocyty T (CD8) niszczą drobnoustroje chorobotwórcze. Na ich działanie cytotoxyczne składa się kilka etapów: rozpoznanie, związanie komórki bakteryjnej, wytworzenie z tzw. ziaren cytoli-

tycznych czynników inwazyjnych i toksycznych, zabijających komórkę intruza. W rezultacie polimeryzacji perforyny powstają w ścianie bakterii kanały, przez które przedostają się do jej wnętrza różne ziarnistości, uwalniające granzymy, białko p40-TIA-1 oraz siarczan chondroityny. Granzymy (fragmentyny) oraz białko p40 degradują DNA drobnoustroju; wytworzona wcześniej granulolizyna powoduje lizę jego ściany komórkowej. Wszystkie wymienione elementy przyspieszają zaprogramowaną śmierć (apoptozę) komórki bakteryjnej [6, 7, 11].

Jak już wspomniano, przedstawione elementy nie tłumaczą wszystkich mechanizmów tolerancji pokarmowej. Bardzo istotną sprawą jest pełne wyjaśnienie w tym procesie roli układu nerwowego. Pełni on szereg funkcji nadrzędnych, a jego komórki zawierają receptory dla wielu cytokin wytwarzanych przez komórki układu odpornościowego i *vice versa* [1, 9, 13]. Harmonijne współdziałanie układów nerwowego, wydzielania dokrewnego oraz odpornościowego, składa się na prawidłowe funkcjonowanie organizmu wyższego.

Literatura: 1. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S., 1997 – Cellular and molecular immunology. Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia-London. 2. Brandtzaeg P., 1996 – History of oral tolerance and mucosal immunity. In: Oral tolerance. Ed. H.L. Weiner and L.F. Mayer, 1-27. The New York Academy of Sciences, New York. 3. Fujihashi K., McGhee J.R., Yamamoto M., 1996 – Role of γ/δ T cells in the regulation of mucosal IgA response and oral tolerance. In: Oral tolerance. Ed. H.L. Weiner and L.F. Mayer, 55-63. The New York Academy of Sciences, New York. 4. Furowicz A.J., Czernomysy-Furowicz D., 1998 – Medycyna Wet. 54 (5), 291-294. 5. Furowicz A.J., Czernomysy-Furowicz D., 1999 – Medycyna Wet. 55 (1), 25-28. 6. Furowicz A.J., Ferlas M., 2005 – Mechanizmy odpornościowe w układzie pokarmowym z uwzględnieniem fenomenu tolerancji na antygeny zawarte w produktach spożywczych. Mat. Szkolenia Podyplomowego Lekarzy Wet. AR Wrocław, Wyd. AR Szczecin. 7. Furowicz A.J., Ferlas M., 2005 – Tolerancja pokarmowa; rola śród nabłonkowych limfocytów T (IEL). Mat. Szkolenia Podyplomowego Lekarzy Wet. AR Wrocław, Wyd. AR Szczecin. 8. Kelsall B.L., Strober W., 1996 – The role of dendritic cells in antigen processing in the Peyer's patch. In: Oral tolerance. Eds. H.L. Weiner and L.F. Mayer, 47-54. The New York Academy of Sciences, New York. 9. Keren D.F., 1980 – Immunology and Immunopathology of the gastrointestinal tract. American Society of Clinical Pathologists, Chicago. 10. Lanier L.L., 1996 – The Immunologist 3 (5-6), 182-184. 11. Lasek W., 2002 – Układ odpornościowy związany z błonami śluzowymi. W: Immunologia, ed. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., 289-303. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa. 12. Mayer L., So L.P., Yio X.Y., 1996 – Antigen trafficking in the intestine. In: Oral tolerance. Ed. H.L. Weiner and L.F. Mayer, 28-35. The New York Academy of Sciences, New York. 13. Watanabe S., Wolff M., Sommers S.C., 1998 – Digestive disease pathology. Vol. I, Springer-Verlag; Berlin Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo. 14. Weiner H.L., Mayer L.F., 1996 – Oral tolerance – mechanisms and applications. The New York Academy of Sciences, New York.