

Received: 2014.08.04
Accepted: 2016.02.04
Published: 2016.??.??

Bakterie komensalne a odporność układu pokarmowego, oddechowego i moczowo-płciowego

Commensal bacteria and immunity of the gastrointestinal, respiratory and genitourinary tracts

Beata Tokarz-Deptuła², Joanna Śliwa-Dominiak², Mateusz Adamiak^{1,2}, Karolina Bąk¹, Wiesław Deptuła²

¹Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

²Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

Streszczenie

Bakterie komensalne to mikroorganizmy, które występują m.in. w układzie pokarmowym, oddechowym i moczowo-płciowym. Nie wykazują cech patogenności, a oddziałując na układ odpornościowy i metabolizm makroorganizmu „tworzą” barierę ochronną przed bakteriami chorobotwórczymi. Obecnie szacuje się, że liczba komensalnych bakterii bytujących w i na człowieku, przekracza dziesięciokrotnie liczbę komórek budujących w jego ciele. Skład tych mikroorganizmów uzależniony jest m.in. od stanu zdrowia i statusu fizjologicznego makroorganizmu, w tym jego stan odporności, ale także w dużej mierze od czynników środowiskowych (warunki bytowe i żywieniowe). Bakterie te oddziałując na układ odpornościowy w układzie pokarmowym, oddechowym i moczowo-płciowym, stymulują syntezę wielu substancji odpornościowych, które oddziałują wielozakresowo, w tym mogą np.: blokować adhezję chorobotwórczych drobnoustrojów i zmniejszać lub całkowicie eliminować ich kontakt i oddziaływanie na makroorganizm.

Słowa kluczowe:

bakterie komensalne • odporność układu pokarmowego • oddechowego • moczowo-płciowego

Summary

Commensal bacteria are microorganisms that occur among others in the gastrointestinal, respiratory and urogenital tract not exhibit the characteristics of pathogenicity, and act on the immune system and the metabolism of macroorganism and “create” protective barrier against pathogenic bacteria. Currently, it is estimated that the number of commensal bacteria inhabiting in and on human, are more than ten times the number of cells that build the body. The composition of these microorganisms depends on health and physiological status of macroorganism, including its immune status, but also largely on environmental factors (living and diet). These bacteria affecting the immune system in the gastrointestinal, respiratory and urogenital tract, stimulate the synthesis of a number of immunological substances that interact multiphase, for example: blocking the adhesion of pathogenic microorganisms and to reduce or entirely eliminate their influence on the contact and macroorganism.

Key words:

commensal bacteria • immunity of digestive • respiratory • urogenital tract

Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1204954
Word count:	5380
Tables:	–
Figures:	–
References:	91

Adres autora: dr hab. prof. US Beata Tokarz-Deptuła, Katedra Immunologii, Wydział Biologii US, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin, e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl

WSTĘP

Bakterie komensalne to mikroorganizmy niewykazujące cech patogenności, które występują m.in. na błonach śluzowych przewodu pokarmowego, oddechowego i moczowo-płciowego ssaków, w tym ludzi. W zamian za składniki odżywcze i przestrzeń do życia, wpływają na jego stan fizjologiczny, w tym oddziałują modulując na układ odpornościowy (UO), gwarantując w ten sposób ochronę makroorganizmu przed działaniem bakterii chorobotwórczych. Mikroorganizmy te, tak jak inne bakterie, mogą „porozumiewać” się nie tylko między sobą, ale mogą prowadzić „molekularny dialog” z komórkami makroorganizmu. Ta wielokierunkowa sieć powiązań, poprzez którą możliwe jest przesyłanie sygnału i porozumiewanie się bakterii między sobą, bakterii z gospodarzem i gospodarza z bakteriami, sprawia, że wraz z komórkami makroorganizmu tworzą interaktywny ekosystem, decydujący o wielu procesach biologicznych, w tym o aktywności UO, a przez to wpływają na stan zdrowia ssaków, w tym człowieka [12,46]. Komensalna mikroflora ewoluowała wraz z rozwojem makroorganizmu ssaków, jednak w niektórych okolicznościach, np. w warunkach osłabienia sił obronnych organizmu, może wykazywać działania patologiczne [20,64]. Obecnie szacuje się, że mikrobiom człowieka stanowi 1-2% masy ciała, a liczba komórek bakteryjnych żyjących w i na człowieku, przekracza dziesięciokrotnie liczbę komórek budujących ciało człowieka [7]. Dużym postępem były wyniki projektu badawczego pt. „Human Microbiome Project” (HMP), który miał na celu poznanie mikroorganizmów i ich genów jako składników genomu człowieka, uwzględniając w głównej mierze biotop przewodu pokarmowego (głównie jama ustna i jelita), układu oddechowego (głównie jama nosowa), układu moczowo-płciowego (głównie pochwa) oraz biotyp powłok skórnych [7,27,33,40,82,84]. Badania dotyczyły analizowania konserwatywnych sekwencji genu 16S rRNA drobnoustrojów i identyfikacji genów kodujących białka nadające mikroorganizmom określone cechy, co pozwoliło na oszacowanie liczby gatunków bakterii, w tym bakterii komensalnych występujących w badanych mikroniszach. Wykazano również, że drobnoustroje te oddziałują na homeostazę układu odpornościowego w tym pamięć immunologiczną [28], związaną głównie z limfocytami T [84]. Poznanie składu ilościowego i jakościowego mikrobiotów w niszach ekologicznych, to

nie tylko przybliżenie ich obrazu gatunkowego, ale wykazanie również ich roli w oddziaływaniu na miejscowe elementy układu odpornościowego, co przyczynia się do oceny statusu fizjologicznego makroorganizmu, a przez to lepszego monitorowania stanu zdrowia człowieka [7,23,33,52]. Potwierdzeniem tego jest to, że Gram-ujemne bakterie *Porphyromonas (P.) gingivalis* związane z zapaleniem ozębnej u ludzi oraz zdolnością do wywoływania choroby u gryzoni i małych naczelników, jest związane z odpowiedzią gospodarza, a mniej z indukowaniem zapalenia, wynikającym z aktywności związanej z tymi bakteriami [11,29,30]. Dowiedziono, że stan taki jest uwarunkowany uczestnictwem mikroflory komensalnej mimo zainicjowania przez *P. gingivalis* stanu zapalnego [31], powstałego w wyniku zlikwidowania „komunikacji” między dopełniaczem i receptorami TLR [3,30]. Ponadto wykazano, że *P. gingivalis* upośledzając mechanizmy obronne organizmu oddziałuje na wzrost i rozwój innej mikroflory, w tym komensalnej, co może doprowadzić do zmian w homeostazie gospodarza [31]. Zarejestrowano, że chorobotwórcza *P. gingivalis* w wielu przypadkach ze względu na występowanie bakterii komensalnych nie powoduje zmian chorobowych [29,67].

ODPORNOŚĆ PRZEWODU POKARMOWEGO A KOMENSALNA FLORA BAKTERYJNA

Mikrośrodowisko błon śluzowych przewodu pokarmowego oraz układu oddechowego i moczowo-płciowego, stanowi dużą powierzchnię w organizmie ssaków z człowiekiem włącznie, przez co narażone jest na ciągły kontakt z różnymi czynnikami, w tym drobnoustrojami komensalnymi, a także patogennymi. Wykazano, że błona śluzowa jelit, jest poddana stałemu kontaktowi z dużym stężeniem antygenów, w tym bakteryjnych, pochodzących m.in. ze środowiska zewnętrznego, zwłaszcza w żywności. Mimo to komórki UO występujące w przewodzie pokarmowym nie zainicjują prozapalnej odpowiedzi immunologicznej, mimo że aż 70% komórek tego układu jest obecnych w jelicie i stale rozróżnia bezpieczne i patogenne drobnoustroje [13]. U ssaków układy pokarmowy, oddechowy i moczowo-płciowy, wykształciły własny odrębny miejscowy systemy odpornościowy, określane jako tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi - MALT (mucosal-associated lymphoid tissue) lub wspólny układ odpornościowy błon śluzowych - CMIS (common mucosal immune system). Wśród MALT wyróżnia

się tkankę o-MALT – skupiska tkanki limfatycznej błon śluzowych oraz d-MALT czyli rozproszoną po błonach śluzowych tkankę limfatyczną [80,86]. W MALT lub CMIS wyodrębnia się tkankę limfatyczną związaną z jelitami GALT (gut-associated lymphoid tissue), z oskrzelami BALT (bronchus-associated lymphoid tissue), z nosem i gardłem NALT (nasopharynx/nose-associated lymphoid tissue), spojówkami lub workiem spojówkowym i gruczołami łzowymi CALT (conjunctiva-associated lymphoid tissue), w której wyróżnia się tkankę tworzącą limfoidalny system łzowy (woreczek łzowy i przewód nosowo-łzowy), tkankę limfatyczną związaną z gruczołami ślinowymi i łzowymi SGALT/DALT/LDALT (salivary gland-/duct-/lacrimal drainage-associated lymphoid tissue), z trąbką słuchową – TALT (Eustachian tube-associated lymphoid tissue), z kanałami mlecznymi – MGALT (mammary gland-associated lymphoid tissue) oraz tkankę limfatyczną związaną z układem moczowo-płciowym GUALT (genitourinary-associated lymphoid tissue) i układem rozrodczym VALT (vulvovaginal associated lymphoid tissue) oraz ze skórą SALT/SIS (skin-associated lymphoid tissue/SIS skin immune system). Dlatego tkanka MALT stanowi bardzo ważną linię obrony organizmu w walce z patogenami, ale także „współdziała” z bakteryjną florą komensalną, zasiedlającą te układy, a które w sposób swoisty bardzo pozytywnie oddziałują na makroorganizm prowadząc do zachowania jego homeostazy [43,80,86].

Układ odpornościowy przewodu pokarmowego GALT (gut-associated lymphoid tissue) odgrywa istotną rolę w odporności miejscowej i ogólnej organizmu. W skład GALT wchodzi tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi, które reprezentują m.in. grudki chłonne, kępki Peyera, jak również pojedyncze limfocyty, choć przyjmuje się, że zapoczątkowanie odpowiedzi immunologicznej w tym układzie, zachodzi w kępkach Peyera w jelicie cienkim [80]. Przewód pokarmowy „ochroniany” jest przez elementy GALT w zależności od jego odcinka w różny sposób. W jamie ustnej barierę odpornościową tworzy nabłonek wielowarstwowy płaski, który wydzielają substancje bakterio-, wiruso- i grzybobójcze zawarte w ślinie m.in. lizozym (LZM), defensyny, histydyny oraz IgA w tym wydzielnicza SIgA [43]. Funkcja obronna tej ostatniej substancji jest związana z opłaszczaniem i aglutynacją mikroorganizmów oraz w zapobieganiu ich adhezji do nabłonka, jak również z neutralizacją toksyn bakteryjnych i działaniu bakteriostatycznym [43]. Wykazano, że IgA występująca na powierzchni błony śluzowej przewodu pokarmowego przyczynia się do obrony przed patogenami jelitowymi, choć także wpływa na ilość i jakością regulację komensalnej flory bakteryjnej gospodarza [19,45]. W dalszych partiach przewodu pokarmowego czynnikiem bójczym wobec większości bakterii patogennych jest niskie pH soku żołądkowego. Najbardziej zróżnicowane pod względem występujących substancji odpornościowych w makroorganizmie jest jednak środowisko jelita cienkiego i grubego [43]. Tam najskuteczniejszą ochroną przed patogenami drobnoustrojami, oprócz składników wydzielin gruczołowych i komórek nabłonka, m.in. enzymów proteolitycznych,

LZM, laktoferyny, defensyn oraz śluzu, są bakterie komensalne. W tym odcinku ważna jest także bariera śluzówkowa tworzona przez nabłonek cylindryczny z enterocytami, komórkami kubkowymi oraz leukocytami śród błonkowymi [43]. W jelicie grubym nabłonek tego odcinka jest pokryty śluzem składającym się z dwóch różniących się upostaciowaniem warstw. Zewnętrzna warstwa śluzu zawiera bakterie, podczas gdy bardziej zbity wewnętrzna warstwa, przeważnie ich nie zawiera [41,61]. Ważnym składnikiem śluzu, w tym także tego odcinka przewodu pokarmowego, jest mucyna. U myszy wykazano, że bez tej glikoproteiny, w przewodzie pokarmowym tych zwierząt nie ma strefy wolnej od bakterii [10,61], co wiązało się z rozwojem u nich spontanicznego zapalenia jelita [41,61].

Istotnym elementem układu immunologicznego przewodu pokarmowego są wiążące nukleotydy oligomeryczne domeny białkowe (NOD), NOD1 i NOD2, które przez rozpoznanie peptydoglikanu, umożliwiają detekcję wewnątrzkomórkowych bakterii i promują ich usuwanie przez inicjację prozapalnych programów transkrypcyjnych i innych szlaków obronnych gospodarza, w tym autofagii [59,71]. NOD1 i NOD2 *in vivo*, pełnią rolę, zarówno w czasie infekcji bakteryjnej, jak i w czasie fizjologicznej homeostazy. Badania wykazują, że zrównoważony poziom sygnalizacji NOD ma zasadnicze znaczenie w utrzymaniu homeostazy UO tego przewodu [71]. Badania na myszach z niedoborem NOD2 wykazały, że białko to może pomagać w utrzymaniu integralności bariery nabłonka jelitowego [73] oraz warunkuje liczbę limfocytów śród błonkowych, co wskazywałoby, że sygnalizacja NOD również może wpływać regulująco na komórki T [16]. Potwierdzeniem roli NOD jest to, że mutacje NOD2 wpływają na deregulację homeostazy jelit, co wywołuje przewlekłe zapalenie tego odcinka, a stan jest nasilany w szczególnie przypadkach również przez komensalne drobnoustroje [49].

Ważną rolę w ochronie przewodu pokarmowego pełni nowo opisana rodzina komórek odpornościowych - ILC (innate lymphoid cells), które spełniają główną rolę w pośredniczonej cytokinami regulacji integralności nabłonka jelitowego [75]. Komórki ILC przez działanie IL-23, wytwarzają IL-17A i IL-22, które wpływają na poziom odporności, ponieważ oddziałują na rozprzestrzenianie się bakterii komensalnych i chorobotwórczych w jelitach [75]. Komórki te ograniczają odpowiedź komórek T CD4+ na bakterie komensalne, biorą udział w „ochronie” makroorganizmu, w tym przewodu pokarmowego [75]. Wykazano, że ochronna rola komórek ILC RORγt+ w przewodzie pokarmowym jest zależna od wytwarzania limfotoksyn, które indukują rozwój tkanki limfatycznej jelit, m.in. węzłów chłonnych, kępek Peyera i wyizolowanych pęcherzyków limfoidalnych, które są istotne dla ochrony przed patogenami jelitowymi i zapobiegają układowemu rozprzestrzenianiu komensalnej mikroflory [45].

Również odpowiedzialną rolę obronną na powierzchni błony śluzowej jelita spełniają komórki nabłonkowe – EC

(endothelial cells), które ograniczają światło jelita od elementów UO śluzówki przewodu pokarmowego [44]. Taką rolę pełnią też komórki M nabłonka pęcherzykowego kępek Peyera, które przez zdolność transcytozy mikroorganizmów i makrocząstek ze światła jelita do wnętrza organizmu, na skutek rozpoznawania antygenów, działają ochronnie na przewód pokarmowy [57]. Trzeba dodać, że komórki nabłonka przewodu pokarmowego, uwalniają szeroki wachlarz białek, lipidów, mRNA i mikroRNA w postaci nanopęcherzyków lub eksosomów, które są formowane wewnątrz tych komórek i w ich endosomalnych przedziałach zwanych ciałkami wielopęcherzykowymi (MVB - multi-vesicular bodies) [51,74,87]. Wydzielane do światła jelita eksosomy regulują funkcję komórek przewodu pokarmowego i wpływają regulacyjnie na mikroflorę jelit przez dostarczenia produktów o właściwościach przeciwbakteryjnych. Wpływają także na lokalną wrodzoną odpowiedź w czasie inwazji bakterii [35]. Uwolnione eksosomy do błony śluzowej, mogą być „podjęte” także przez komórki dendrytyczne śluzówki, które transportują je do krezkowych węzłów chłonnych, gdzie ich zawartość może wpływać na kierunek nabytej odpowiedzi odpornościowej śluzówki, kształtując populację komórek T CD4⁺ oraz komórek T efektorowych CD4⁺ wymaganych do zwalczania patogennych mikroorganizmów [74]. Eksosomy które zawierają integryny $\alpha v \beta 6$ wraz z antygenami z żywności, indukują komórki dendrytyczne TGF- β^+ i swoiste antygenowo komórki regulatorowe T TGF- β^+ , z tym że w przypadku braku eksosomów, antygeny z żywności indukują tylko odpowiedź Th2 [9]. Wykazano, że eksosomy warunkują swoistą ochronę przed zarażeniem *Cryptosporidium parvum*, podczas którego powstaje aktywacja sygnalizacji TLR4/IKK2 i zachodzi promowanie pęcherzykowych egzocytotycznych procesów, związanych z genem SNAP23 [35]. Indukuje to powstawanie i uwalnianie eksosomów do światła jelita, w których są przeciwbakteryjne peptydy, takie jak katelicyna-37 i beta-defensyna 2. W przypadku wystąpienia hamowania sygnalizacji TLR4, dochodzi do ograniczenia zawartości eksosomu, co obniża zdolność do syntezy peptydów przeciwdrobnoustrojowych oraz osłabia prezentację antygenów bakterii chorobotwórczych komórkom UO [35]. Istotną rolę w GALT spełniają także komórki Panetha występujące w dnach gruczołów jelitowych, czyli kryptach Lieberkühna w jelicie cienkim, które zawierają białka o działaniu przeciwbakteryjnym głównie: defensyny, LZM, fosfolipazę A i lektyny [44].

Równie ważnym elementem GALT, są swoiste receptory TLR (Toll like receptors) oraz NLR (NOD-like receptors) na komórkach nabłonkowych jelit, które odgrywają istotną rolę w procesach aktywacji UO. Znaczniki te mogą rozpoznawać wzorce, takie jak PAMP (patogen associated molecular patterns) oraz molekularne bakterie komensalnych - CAMP (komensal associated molecular patterns). Wiele chorób, w tym przewlekłe zapalenie jelita grubego, zespół nadwrażliwości jelita grubego (IBS - Irritable Bowel Syndrome), alergiczne zapalenie żołądka i jelit (w tym eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit) oraz alergiczna

IBS, są związane z deregulacją mikroflory komensalnej, która może bezpośrednio oddziaływać z receptorami TLR [13]. Ponadto, różnice w ekspresji jelitowych TLR w stanie zdrowia i choroby, dowodzą że odgrywają istotną rolę w patogenezie chorób i może to być celem nowych terapii [13].

Inną barierą ochronną przewodu pokarmowego jest blaszka właściwa błony śluzowej jelit, w której występują leukocyty, głównie makrofagi, komórki tuczne, nieliczne granulocyty, komórki dendrytyczne oraz limfocyty T i B. Limfocyty B syntetyzują immunoglobuliny, w tym m.in. IgA i SIgA, które po dostaniu się do światła jelita, są głównym składnikiem obrony przeciw patogenym mikroorganizmom, bo na powierzchni błon śluzowych wyłapują je i uniemożliwiają im przejścia przez błony śluzowe do wnętrza organizmu [44]. Natomiast limfocyty T wpływają na odpowiedź immunologiczną, która głównie umiejscawia się w kępkach Peyera, w których są pierwotnie aktywowane limfocyty T, choć także i B. Dodać należy, że prezentowane elementy komórkowe UO związane z tkanką MALT, wędrując z krwią do różnych struktur UO makroorganizmu, warunkują tam określony status immunologiczny i w ten sposób odporność organizmu [44].

Dowodzono, że drobnoustroje komensalne przewodu pokarmowego oddziałują na układ odpornościowy śluzówki, w tym przez regulowanie różnicowania i ekspresję różnych rodzajów komórek T [17,21,28,62,70], bo to limfocyty T regulatorowe (komórki Treg) głównie ograniczają reakcje zapalne i alergiczne w jelitach [6,21,24,47]. Wykazano również, że m.in. swoiste gatunki komensalnej mikroflory, jak np. *Clostridium* sp. regulują liczbę antyzapalnych komórek Treg i prozapalnych komórek Th17 [8,21,22,28,70]. Przypuszcza się, że ich metaboliczne produkty są wykrywane przez komórki układu odpornościowego i to one oddziałują na liczbę pro- i antyzapalnych komórek UO [8,21,22,28,70]. Badania na myszach wykazały, że krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, wydzielane przez komensalne mikroorganizmy podczas fermentacji skrobi, ułatwiają wytwarzanie komórek Treg [6,25,47], a także indukują ich różnicowanie, co wykazała analiza porównawcza metabolomu oparta o spektroskopię NMR [24]. Wykazano także, że komensalna mikroflora jelitowa bytująca na powierzchni śluzówki nabłonka przewodu pokarmowego, wpływa na prawidłowe funkcjonowanie i rozwój nie tylko układu odpornościowego związanego z układem GALT, ale i całego UO [24,46]. Dowiedziono, że występująca w przewodzie pokarmowym człowieka flora zmienia się ciągle, w zależności od stanu zdrowia - stanu fizjologicznego organizmu, w tym odpornościowego oraz w dużej mierze od spożywanych pokarmów i leków, choć także zależna jest od czynników środowiskowych [24,46]. Obecnie istnieje wiele dowodów wykazujących pojawienie się istotnych zmian we florze bakteryjnej człowieka w ciągu ostatnich dziesięcioleci, w liczbie niektórych gatunków, choć jednym z najbardziej zaskakujących wyników jest to, że w krajach rozwiniętych zarejestrowano zmniejszanie się różnorodności flory bakte-

ryjnej [14,58,79]. Wykazano, że jednym z najważniejszych czynników, które mogą zakłócić skład mikroflory jest powszechnie stosowana antybiotykoterapia, która zmienia florę bakteryjną [14,58,79]. Stopień i rodzaj dotkniętych działaniem antybiotyków taksonów bakterii jest różny w zależności od pacjenta. Obserwuje się jednak, że niektóre taksony nie regenerują się nawet kilka miesięcy po zakończeniu antybiotykoterapii i stąd rejestruje się redukcję bakteryjnej różnorodności [15,37]. Przyjmuje się także, że powszechne stosowanie antybiotyków koreluje z przyrostem masy ciała i/lub otyłością u ludzi, co wskazuje na związek tych stanów z drobnoustrojami komensalnymi, które warunkują homeostazę przewodu pokarmowego [83]. Wykazano, że pewne antybiotyki są związane z przyrostem masy ciała wśród niedożywionych noworodków, dzieci i dorosłych, ale mechanizmu tego zjawiska nie przedstawiono [4,85]. Wykazano także korzystny wpływ antybiotyków na zaburzenia metaboliczne u otyłych myszy, powodujące zmniejszenie m.in. przyrostu masy ciała oraz zmniejszenie liczby markerów stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, co jest związane ze zmniejszeniem różnorodności mikroflory jelitowej [4,58]. Badania wykazały, że redukcja bakterii jelitowych pod wpływem działania antybiotyków powoduje wzrost podatności na grzeczian dekstranu sodu, indukujący zapalenie jelita grubego, który to stan jest korygowany po doustnym podawaniu lipopolisacharydów oraz kwasu lipotejchowego [63,88]. Wykazano, że polisacharyd z *Bacteroides fragilis* jest unikalnym ligandem TLR2 w mikrobiomie ludzi, który istotnie wpływa na przeciwzapalną odpowiedź odpornościową, łagodząc choroby powstające przy dysfunkcji UO [63,88]. W przewodzie pokarmowym może się znajdować nawet 400 gatunków różnych szczepów bakteryjnych, które mają udział w kształtowaniu i zachowaniu homeostazy organizmu, w tym UO [24,56,90]. Dowiedziano także, że komensalna mikroflora jelitowa wpływa na trawienie i wchłanianie pokarmu, syntezę witaminy B₁, B₂ oraz B₁₂, K, a także tworzy biofilm na powierzchni błon śluzowych jelit, co warunkuje „blokadę” w miejscach, w których potencjalnie może dochodzić do adhezji drobnoustrojów chorobotwórczych. Bakterie komensalne wpływając na syntezę krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, warunkują dekonjugację kwasów żółciowych i zwiększenie przyswajalności m.in. wapnia i żelaza z produktów roślinnych w jelitach, w których odbywa się także konwersja bilirubiny do urobiliny i cholesterolu do koprostanolu [24]. Wykazano, że odpowiadają one za zapobieganie procesom nowotworowym w jelicie grubym przez zmniejszenie lub całkowite wyeliminowanie kontaktu karcenogenów pochodzących z żywności z nabłonkiem jelitowym [24]. Należy stwierdzić, że jedną z najważniejszych funkcji komensalnych bakterii jelitowych jest aktywna stymulacja UO, w tym również modulacja odpowiedzi ogólnoustrojowej na wiele czynników wywołujących zakażenia i alergię [24].

Znaczenie mikroflory w czasie infekcji jelitowych wykazano w badaniach z wykorzystaniem mysich modeli zakażonych Gram-ujemnymi bakteriami *Salmonella* (*S.*) *Typhimurium* [77] oraz *Citrobacter rodentium* [50]. W obu

modelach zapalenie wywołane patogenami stabilizowało zachwiany stan struktury i funkcji mikroflory komensalnej, określanej dysbiozą jelit [60]. W zakażeniu *Salmonella* Typhimurium, zubożona flora bakteryjna (np. u myszy leczonych klinicznie znaczącymi dawkami antybiotyków) lub zwiększona liczebność bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae*, może zaostrzyć przebieg choroby [18,72,76]. Patogenna rola dysbiozy jest również przebadana w szczepie *Clostridium* (*C.*) *difficile* związanym z biegunką, przy której stan dysbiozy spowodował nawracające infekcje o cięższej patologii [48]. W niektórych modelach zakażenia, np. *C. difficile* [48] i *C. rodentium* [34,50], bakteryjne analizy ujawniają, że inicjujące patogeny często stanowią tylko niewielką część całkowitej populacji drobnoustrojów w organizmie. Wyniki te sugerują, że nieliczne patogeny mogą indukować ogólne zmiany struktury i funkcji komórek flory bakteryjnej, destabilizując ekosystem jelit [60]. Przewlekły stan zapalny wywołany przez endotoksyny wytwarzane przez patologiczne bakterie, przyczyniają się do rozwoju zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością [90]. Stąd modyfikacja mikroflory jelitowej przez dietę, celem zrównoważenia jej składu, staje się obiecującą strategią, ułatwiającą radzenie sobie z otyłością. Pirosekwencjonowanie próbek kału ochotników grupy poddanej tzw. diecie WTP opartej m.in. na diecie pełnoziarnistej i prebiotykach, wykazało, że filotypy związane z wytwarzającymi endotoksyny patogenami z rodziny *Enterobacteriaceae* i *Desulfovibrionaceae*, zostały znacznie zmniejszone u tych osób, a te związane z ochroną barier jelitowych reprezentowane przez bakterie z rodziny *Bifidobacteriaceae* wzrosły [90]. W tej grupie badanych, odnotowano ubytek masy ciała, poprawę wrażliwości na insulinę, poprawę profilu lipidów i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Odnotowano również zmniejszenie obciążenia endotoksyn w osoczu, takich jak białka wiążące lipopolisacharydy, przy jednoczesnym spadku stężenia TNF- α , IL-6 i wzroście adiponektyn [90]. Wyniki te sugerują, że modulowanie mikroflory przewodu pokarmowego przez interwencje dietetyczne, może zwiększyć integralność bariery jelitowej, zmniejszyć obciążenie krążących antygenów i złagodzić stan zapalny [90].

Komensalna mikroflora układu pokarmowego zdrowego człowieka jest bogata w drobnoustroje różniące się w zależności od danego odcinka przewodu pokarmowego, które należą do bakterii *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* oraz *Actinobacteria* [24]. Bakterie te dzięki dużej zmienności genetycznej, są zdolne do przetrwania w ciągle zmieniających się warunkach środowiska, ale także do obrony przed bakteriofagami [56]. Ważną właściwością tych bakterii jest silna adhezja do nabłonka jelitowego, co uniemożliwia ich wypłukanie z organizmu [56]. U niemowląt karmionych piersią tempo zasiedlenia i wzrostu komensali jelitowych jest szybsze, ponieważ bakterie są przenoszone ze skóry i mleka karmiącej matki, jednak ich skład jest uboższy niż noworodków karmionych mlekiem pochodzącym z zewnątrz. Skład mikroflory noworodków jest także uzależniony od sposobu porodu, podczas porodu naturalnego dochodzi do zasiedlenia mikroorga-

nizmami beztlenowymi pochodzącymi z dróg rodnych matki [56]. W chwili gdy przeprowadzane jest cesarskie cięcie, dziecko pozbawione jest bakterii beztlenowych i w jego przewodzie pokarmowym dominują bakterie tlenowe, względnie tlenowe i sporulujące np. *Clostridium* sp. Dopiero podczas zmiany środowiska na beztlenowe następuje rozwój bakterii z rodzaju *Lacidobacillus* [56]. W chwili zaburzenia homeostazy drobnoustrojowej w przewodzie pokarmowym, może dojść do przewlekłych stanów chorobowych oraz biegunek spowodowanych np. przez rotawirusy czy wirusy Norwalk. Przerwanie ciągłości śluzówkowej bariery bakteryjnej w tym układzie może doprowadzić także do powstania wielu zmian, w tym nowotworowych i alergii [56]. Dodać należy, że jelita odgrywają ważną rolę w zespole ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS - systemic inflammatory response syndrome) [26,38]. Gdy bariera śluzowa przewodu pokarmowego jest uszkodzona, np. z powodu niedotlenienia śluzówki lub stresu, nabłonkowa bariera przepuszczalności zmienia się i powoduje wzrost translokacji bakterii, które odgrywają rolę m.in. w niewydolności wielonarządowej i sepsie [5,38]. Wyniki badań potwierdzają, że duża populacja bakterii jelitowych, nie tylko przyczynia się do lokalnej obrony organizmu przeciw zakażeniom, ale także moduluje ogólnoustrojową odpowiedź immunologiczną, ponieważ uwalniane w jelicie elementy z mikroobów, w tym MAMP (microbe-associated molecular patterns) oraz ich metabolity i inne cząsteczki sygnałowe, stale przemieszczają się z jelita do obiegu, w którym oddziałują na komórki UO, w celu przygotowania ich do odpowiedzi na ewentualną inwazję patogenów [89]. Uszkodzenie nabłonka jelitowego i bariery śluzówki tworzy „bramę” wejścia bakterii i toksyn bakteryjnych do różnych miejsc przewodu pokarmowego, a zubożenie mikrobiomu jelit zwiększa wrażliwość śluzówki, selekcję bardziej zjadliwych drobnoustrojów i zmniejsza pozytywne działanie na miejscowy i ogólny układ odpornościowy [89].

ODPORNOŚĆ UKŁADU ODDECHOWEGO A KOMENSALNA FLORA BAKTERYJNA

Podobnie jak układ pokarmowy, również układ oddechowy jest bogaty w elementy odpornościowe. Występująca tkanka limfatyczna w jamie nosowej i gardle to NALT, a występująca analogiczna tkanka w drzewie oskrzelowym to BALT. Ich aktywność jest związana tak jak w przewodzie pokarmowym, z florą komensalną tego układu [80]. Tkanką NALT u ludzi są migdałki trąbkowe i podniebienne, migdałek gardłowy i językowy - będące częścią pierścienia Waldeyera, a także grudki chłonne występujące w śluzówce gardła, jak również pasma tkanki chłonnej tylnej ściany gardła [80]. Tkanka składa się z pierwotnych i wtórnych grudek chłonnych, w których przeważają limfocyty B (mogące wytwarzać IgA, w tym SIgA i IgG) oraz oddzielające je przestrzenie międzygrudkowe, w których są obecne limfocyty T [80]. Wykazano, że w tkance NALT znajdują się również dziewicze komórki T, które mogą przejść w komórki efektorowe m.in.: Th1, Th2, Th17, a nawet nTreg [32,80]. Tkanka związana z oskrzelami - BALT, występuje jedynie w dzieciństwie,

a u osób dorosłych może się pojawiać z powodu przewlekłych chorób dróg oddechowych, w tym u palaczy. Tkankę tworzą grudki tkanki limfatycznej, nabłonek wysięlający grudki chłonne oraz pojedyncze limfocyty występujące w ściankach oskrzeli i oskrzelików. Umożliwia ona komórkom UO szybką reakcję na kontakt z antygenami, jak również zapobiega alergii. Tkanka BALT jest zbudowana głównie z limfocytów B i niewielkiej liczby limfocytów T [39,80]. Przy niewystarczającej odpowiedzi limfocytów B i T w układzie oddechowym, zwiększa się ryzyko rozprzestrzenienia drobnoustrojów w organizmie, a rozregulowana odpowiedź limfocytów T może spowodować uszkodzenie komórek UO. Odpowiedź limfocytów B i T w układzie oddechowym może być regulowana przez wiele mechanizmów, takich jak lokalne środowisko cytokin, ekspresja cząsteczek kostymulujących/koinhibujących, epigenetyczną regulację genomowych loci kodujących cytokiny oraz czynniki transkrypcyjne [39,80]. Wykazano, że głównie deregulacja odpowiedzi komórek T jest powiązana z wieloma przewlekłymi dolegliwościami płuc, gdzie subpopulacje komórek T są celem farmaceutycznych interwencji, które w tych stanach chorobowych są powszechnie stosowane [68]. Dodać należy, że zarówno w tkance NALT, jak i BALT są zaangażowane procesy swoistej odporności komórkowej i humoralnej, które pełnią ważną funkcję w odpowiedzi na działanie zarazków [12,80,86]. Oprócz barier odpornościowych związanych z mechanizmami swoistymi warunkowanymi przez limfocyty B i T, lokalna odporność układu oddechowego jest tworzona również przez mechanizmy nieswoiste. Mechanizmy te to np. śluz zlepiający cząsteczki pyłów i tworzący fizyczną barierę przed przedostaniem się drobnoustrojów do nabłonka, białka zarazkobójcze, takie jak np.: laktoferyna, LZM, defensyny oraz obecność komórek UO, w tym PMN i MN [43]. Wykazano, że rekrutacja komórek PMN do płuc następuje głównie w małych kapilarach obejmujących sieć pęcherzykową, a nie w pozakapilarowych żyłkach, co obserwuje się w krążeniu. Ze względu na małą średnicę naczyń włosowatych płuc, neutrofile muszą zmienić kształt, aby precyzyjnie się przez podścielisko kapilar. Ponadto, prędkość przepływu krwi w sieci naczyń włosowatych w płucach jest stosunkowo niewielka. Uważa się, że od prędkości przepływu krwi wraz ze zmianą kształtu neutrofilii, zmienia się czas przejścia neutrofilii do płuc i wpływa to na mikrokrożenie płuc, które zwiększa się np. przy zapaleniu płuc [66]. W płucach występuje również złożony z białek i lipidów surfaktant, który tworzy cienką błonę w gazowo-płynnej części pęcherzyków płucnych, pełniąc ważną rolę funkcji oddechowej płuc, ale również warunkuje pierwszą linię odporności w płucach [66]. Mechanizm jego działania obronnego opiera się na wzmocnieniu neutralizacji drobnoustrojów, ale również na osłabieniu potencjalnie szkodliwej odpowiedzi zapalnej [66]. Wśród składników tego surfaktantu odpowiedzialnych za działanie, wymienia się białka SP (surfactant protein): Sab, SP-C, SP-D oraz najważniejsze z nich SP-A, biorący udział w organizacji fosfolipidowych agregatów, które dla kolonizujących bakterii działają w pęcherzykach płucnych jak opsoniny. Komórki odpornościowe w płucach, takie

jak makrofagi czy neutrofile mogą łatwo rozpoznawać i pochłaniać patogeny przez ich przyłączenie do SP-A, co wykazano w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Bakteriobójcze działanie SP-A potwierdzono na myszach pozbawionych tego białka, u których wykazano dużą wrażliwość na infekcje *Staphylococcus (S.) aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pneumocystis jiroveci* oraz wirusa RSV. Stwierdzono jednak, że *S. aureus* dysponuje zestawem enzymów, którą rozkładają SP-A, co utrudnia walkę układu odpornościowego z tymi drobnoustrojami i umożliwia ich kolonizację w płucach [42]. Dodać należy, że obrona górnych dróg oddechowych jest inna niż dróg dolnych, bo w oskrzelach i pęcherzykach płucnych, ważną, a może i główną rolę, pełnią m.in. dostające się z krwiobiegu przeciwciała IgG, choć także kolektyny - białka, które ułatwiają komórkom MN i PMN niszczenie zarazków, a także limfocyty T, które odgrywają rolę efektorową, w tym cytotoksyczną. Natomiast w drogach górnych bariera odpornościowa jest związana głównie z barierami mechanicznymi, takimi jak kaszel, śluz i biologicznymi np.: LZM, SIgM, jak też działaniem komórek PMN i MN, tj. m.in. przez proces fagocytozy, cytotoksyczności, a może i sieć NET [43,54,80,86].

Z układem odpornościowym dróg oddechowych, tak jak z przewodem pokarmowym wiąże się wiele bakterii komensalnych, które wpływają na tkankę NALT i BALT, szczególnie przez tysiące litrów powietrza, które jest wdychane. Jest to trudne zadanie dla systemu odpornościowego, bo musi „obrabiać” ponad 10 000 litrów powietrza na dobę, które zawiera mikroorganizmy, mikrobiologiczne produkty oraz rozmaite alergeny [39]. Wiele z tych substancji wziewnych jest usuwanych z dróg oddechowych także za pomocą wykrztuśnych wydzielin usuwanych z organizmu przez wykrztuszanie. Przez pobieranie wdychanego powietrza, lokalny układ odpornościowy układu oddechowego u ssaków ma pierwszy kontakt z antygenami – alergenami i o tym „decyduje” czy szybko się eliminuje, czy powstanie reakcja zapalna, czy tolerancja immunologiczna. Wykazano, że wdychane cząsteczki alergenów, które są większe niż 10 µm mogą być „składowane” w górnych drogach oddechowych, gdzie wchodzi w bezpośredni kontakt z wydzieliną (śluz) na komórkach nabłonkowych dróg oddechowych. Ta warstwa śluzu zawiera różne wydzielane receptory (PRR - pattern recognition receptors), które są skierowane na alergeny celem ich wyeliminowania przez komórki MN i PMN górnych dróg oddechowych związanych z barierą nabłonkową. Jeśli alergeny nie zostaną usunięte ze śluzem lub po rozpoznaniu przez wydzielane receptory PRR w śluzie na nabłonkowej powierzchni, to w następnym etapie są niszczone w bezpośrednim kontakcie z komórkami nabłonkowymi i dendrytycznymi płuc. Rodzaje komórek ekspresjonują związane z powierzchnią receptory PRR, które rozpoznają molekularne wzorce drobnoustrojów (PAMP, patogen associated molecular pattern) we wdychanym powietrzu, choć w niektórych przypadkach, antygeny i alergeny same się usuwają w procesie endocytozy komórek PMN i MN [39]. Natomiast cząsteczki alergenów mniejsze niż 5

µm, mogą uzyskać dostęp do dolnych dróg oddechowych i pęcherzyków płucnych i napotykać tam wydzielnicze receptory PRR, barierę komórek nabłonkowych oraz komórki dendrytyczne i makrofagi pęcherzykowe płuc [39]. Można przyjąć, że mechanizmy obrony układu oddechowego są narażone nieustannie na różne mikroorganizmy i dotyczy to głównie barier - NALT i BALT. Wykazano ponadto, że drogi nosowo-gardłowe oraz górne drogi oddechowe są także często „zamieszkiwane” przez różne mikroorganizmy tlenowe i beztlenowe, choć przyjmuje się, że dolne drogi oddechowe w stanie zdrowia są „czyste” od mikroorganizmów. Wśród najczęstszych bakterii komensalnych w części nosowo-gardłowej wymienia się: *Corynebacterium* sp., *Staphylococcus aureus*, *Neisseria* sp., *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, a w górnych drogach oddechowych: *Streptococcus pneumoniae*, *Propionibacterium* sp., *Eubacterium* sp., *Bacteroides* sp. i *Neisseria lactamica* [20].

ODPORNOŚĆ UKŁADU MOCZOWO-PŁCIOWEGO A KOMENSALNA FLORA BAKTERYJNA

Układ moczowo-płciowy, podobnie jak przewód pokarmowy i układ oddechowy, ze względu na położenie, jest narażony na ciągły kontakt z różnego rodzaju antygenami, w tym drobnoustrojami. Jedną z głównych barier zatrzymujących są jego błony śluzowe [86], w których pierwszą linią obrony przed pojawiającymi się zarazkami jest tkanka limfatyczna MALT, która jest szczególnie rozwinięta w błonie śluzowej oraz podśluzowej [43,80,86]. MALT układu moczowo-płciowego, czyli GUALT tworzą, tak jak w innych układach m.in. grudki chłonne pojedyncze skupione w agregaty bądź rozproszone oraz pojedyncze limfocyty [80]. Pod względem cech anatomicznych i czynnościowych wyróżnia się w GUALT część indukcyjną i efektorową tej tkanki [80,86]. Ta ostatnia to m.in. limfocyty śródłonkowe i limfocyty B i T błony właściwej, które wytwarzają przeciwciała (limfocyty B) i swoiste cytokiny, w tym interleukiny (limfocyty T) [80]. Natomiast część indukcyjna obejmuje pierwotne oraz wtórne grudki, w których są obecne limfocyty B oraz regiony międzygrudkowe z limfocytami T [80], w której elementy komórkowe UO, mogą nabywać kompetencji komórek efektorowych bądź komórek pamięci [80]. Stąd też np. zarazki chorobotwórcze, które zaatakowały nabłonek i dostały się do niższych warstw, napotykać na grudki chłonne, gdzie odbywa się ich przekazanie komórkom prezentującym antygen (APC), by następnie komórki te przekazały go głównie limfocytom T i B. Zaktywowane limfocyty T i B przedostają się do lokalnych węzłów chłonnych, co zwiększa zwalczanie potencjalnych sprawców (zarazków) wielu chorób [43,80,86]. Lokalna odpowiedź immunologiczna związana z tkanką GUALT, jest także związana z wytwarzaniem SIgA [19,43,86]. Przeciwciała te są ważne, bo działają bakteriostatyczne, a zlepiając bakterie, tak jak w przewodzie pokarmowym, zapobiegają przyleganiu drobnoustrojów do komórek nabłonka, a także neutralizują toksyny wydzielane przez bakterie [19,43]. Tkanka GUALT, mimo że nie jest jeszcze dokładnie poznana, jest ściśle związana z ogólnoustrojowym

układem odpornościowym [80]. Przykładem tego może być pęcherz moczowy, którego sieć naczyń limfatycznych powiększa rozmiary oraz liczbę, „idąc” w głąb ściany pęcherza. Należy również wspomnieć, że barierą fizyczną odporności w tym układzie jest przepływający przez pęcherz moczu, który oczyszcza i chroni błony śluzowe układu moczowego [43,80,86]. Tkanka GUALT pokrywa obficie pęcherz moczowy i pochwę [86]. Wskutek mocno rozwiniętej tkanki limfatycznej i bogatego unaczynienia, co umożliwia szybki napływ i pobudzenie elementów układu odpornościowego w tym komórki T i B, które odgrywają ważną rolę w kształtowaniu odpowiedzi na oddziaływanie flory bakteryjnej układu rozrodczego [64], ponieważ zachodzi synteza m.in. przeciwciał zarówno IgA (SIgA), jak i IgG oraz IgM – choć w mniejszych ilościach, a także wielu innych cytokin [23,36,78,80,86]. Także w tym układzie, obecność bakterii komensalnych uruchamia kaskadę reakcji immunologicznych, prowadzących m.in. do wzrostu migracji leukocytów, do miejsca zapalenia, które mogą wytwarzać wiele substancji odpornościowych [78]. Ze względu na położenie anatomiczne, szczególnie u kobiet, układ moczowo-płciowy jest stale narażony na kontakt z różnymi drobnoustrojami. Wykazano, że sterylność moczu jest zapewniana dzięki składnikom nabłonka wyściełającego drogi wyprowadzające moczu, ponieważ komórki nabłonka uwalniają substancje, takie jak laktoferyna, lipokalina, a także bakteriobójcze peptydy np.: α -i β -defensyny, katelicyny [2]. Ponadto komórki układu odpornościowego układu moczowo-płciowego, w tym komórki nabłonka pochwy i szyjki macicy, wydzielają LZM, kalprotektynę, elafinę, SLPI (secretory leukocyte peptidase inhibitor) oraz HMG N2 (high mobility group nucleosomal-binding domain 2) [91], skutecznie zapobiegają adhezji bakterii, w tym chorobotwórczych oraz działają bójczo. W przypadku mikroorganizmów, które „przetwarzają” pierwszą linię obrony tego układu, muszą się zmierzyć z bogatą siecią naczyń limfatycznych oraz komórkami UO [2,23], które przez szybką i sprawną odpowiedź warunkowaną m.in. receptorami TLR (Toll-like receptors) występującymi na błonie lub w cytosolu, prowadzą do ich zniszczenia [36]. Receptory TLR rozpoznając molekularne wzorce drobnoustrojów (PAMP), np.: LPS ściany bakterii Gram-ujemnych, wywołują sekwencję zdarzeń prowadzącą do uwolnienia substancji prozapalnych, m.in. chemokin np. IL-8, cytokin np. IL-1 i TNF- α , dochodzi do aktywacji nie tylko ich, ale także wielu komórek układu odpornościowego np. PMN i MN [2,55]. Najlepiej scharakteryzowanym receptorem TLR w obrębie komórek nabłonka pęcherza moczowego jest TLR4, choć w obrębie tych znaczników są również inne ważne receptory i są nimi: TLR2, TLR3, TLR5, TLR9 oraz TLR11 [36]. Na komórkach nabłonkowych wyściełających pochwę zidentyfikowano jedenaście receptorów o odrębnej swoistości np. kompleks TLR1 i TLR2 rozpoznający peptydoglikan i lipoproteiny bakterii Gram-dodatnich bądź TLR5 reagujący z flageliną - składnik wici bakterii [36,55,65]. Związany z receptorami TLR kompleks białkowy NK- κ B (nuclear factor kappa beta) odgrywa również ważną rolę w odpowiedzi UO, w tym także w obronie lokalnego układu odpornościowego [64]. Dowiedziono, że

system sygnałowy kompleksu NK- κ B wpływa na rodzaj uwalnianych cytokin, w tym także metabolizm obronny komórek UO. Wykazano, że w przypadku bakterii kwasu mlekowego ten system jest bardzo ważny, aby utrzymać stan tolerancji immunologicznej u osób zdrowych, przez włączenie ścieżki sygnałowej NK- κ B w kierunku polaryzacji komórek T na komórki T regulatorowe [64].

Podobnie jak w przypadku tkanek GALT, BALT i NALT, także w tkankach GUALT w układzie moczowo-płciowym, wykazano ścisły związek z bakteriami komensalnymi, których w stanie fizjologicznym w śluzie pochwy znajduje się 10^5 - 10^7 /ml, wśród których znajdują się także bakterie *Lactobacillus (L.) crispatus*, *L. jensenii* i *L. gasseri* [36,81] stanowiące ok. 90% wszystkich mikroorganizmów tego układu. Bakterie rozkładając glikogen do kwasu mlekowego, obniżają pH pochwy poniżej 4,5, co hamuje wzrost potencjalnych patogenów, nietolerujących kwaśnego środowiska [64]. Bakterie te wytwarzają także bakteriocyny, które podobnie jak kwas mlekowy indukują przepuszczalność błon bakterii Gram-ujemnych. Natomiast kwas mlekowy aktywuje wytwarzanie przez komensalne bakterie bakteriocyny oraz nadtlenu wodoru wydzielany przez zaktywowane komórki PMN i MN - elementy bardzo ważne w obronie pochwy przed bakteriami [1,42,65,66]. Jeżeli w mikroniszy pochwy przeważają bakterie kwasu mlekowego, to inne bakterie nie mogą występować w dużych ilościach. Jednak niedobór bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, jest związany ze wzrostem warunków powodujących infekcje bakteryjne, co ułatwia transmisję chorób przenoszonych drogą płciową, tj.: rzeżączki, chlamydziozy, syfilisu, trichomonoz czy też zakażeń wirusem HIV i HPV [42]. Warto zauważyć, że w okresie menopauzy, ze względu na spadek stężenia estrogenów, zmniejsza się liczba *Lactobacillus* sp. w dolnych drogach rodnych kobiet, przez co drogi te są bardziej podatne na zakażenie [42]. W pochwie kobiet jak wspomniano, izolowano głównie gatunki *Lactobacillus (L.) crispatus*, *L. jensenii* i *L. gasseri* [36,91], choć również inne, mniej liczne gatunki bakterii komensalne m.in.: *Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. oraz bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae*, a także *Acinetobacter* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* spp., *Veillonella* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Anaerococcus* spp., *Finogoldia* spp., *Peptoniphilus* spp. [53,91].

ZAKOŃCZENIE

Fakty dotyczące lokalnej odporności związanej z błonami śluzowymi w przewodzie pokarmowym, układzie oddechowym i moczowo-płciowym, dowodzą że są ważne i stanowią o statusie odpornościowym makroorganizmu, bo jest to także element ogólnej odporności i homeostazy makroorganizmu. Ponadto wykazano, że stan odporności lokalnej w tych układach, współdziała ściśle z występującą tam florą komensalną zasiedlającą nisze makroorganizmu, co potwierdzono wynikami projektu „Human Microbiome Project”.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Alverdy J.C., Chang E.B.: The re-emerging role of the intestinal microflora in critical illness and inflammation: why the gut hypothesis of sepsis syndrome will not go away. *J. Leukoc. Biol.*, 2008; 83: 461-466
- [2] Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y., Cheng G., Yamasaki S., Saito T., Ohba Y., Taniguchi T., Takeda K., Hori S., Ivanov I.I., Umesaki Y., Itoh K., Honda K.: Induction of colonic regulatory T cells by indigenous clostridium species. *Science*, 2011; 331: 337-341
- [3] Barth K., Remick D.G., Genco C.A.: Disruption of immune regulation by microbial pathogens and resulting chronic inflammation. *J. Cell. Physiol.*, 2013; 228: 1413-1422
- [4] Bech-Nielsen G.V., Hansen C.H., Hufeldt M.R., Nielsen D.S., Aasted B., Vogensen F.K., Midtvedt T., Hansen A.K.: Manipulation of the gut microbiota in C57BL/6 mice changes glucose tolerance without affecting weight development and gut mucosal immunity. *Res. Vet. Sci.*, 2012; 92: 501-508
- [5] Beck J.M., Young V.B., Huffnagle G.B.: The microbiome of the lung. *Transl. Res.*, 2012; 160: 258-266
- [6] Binek M.: Mikrobiom człowieka- zdrowie i choroba. *Postępy Mikrobiol.*, 2012; 51: 27-36
- [7] Brotman R.M.: Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *J. Clin. Invest.*, 2011; 121: 4610-4617
- [8] Chen K., Kolls J.K.: T cell-mediated host immune defenses in the lung. *Annu. Rev. Immunol.*, 2013; 31: 605-633
- [9] Chen X., Song C. H., Feng B. S., Li T. L., Li P., Zheng P.Y., Chen X.M., Xing Z., Yang P.C.: Intestinal epithelial cell-derived integrin $\alpha 6$ plays an important role in the induction of regulatory T cells and inhibits an antigen-specific Th2 response. *J. Leukoc. Biol.*, 2011; 90: 751-759
- [10] Chung H., Pamp S.J., Hill J.A., Surana N.K., Edelman S.M., Troy E.B., Reading N.C., Villablanca E.J., Wang S., Mora J.R., Umesaki Y., Mathis D., Benoist C., Relman D.A., Kasper D.L.: Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell*, 2012; 149: 1578-1593
- [11] Darveau R.P., Hajishengallis G., Curtis M.A.: *Porphyromonas gingivalis* as a potential community activist for disease. *J. Dent. Res.*, 2012; 91: 816-820
- [12] de Jong H.K., van der Poll T., Wiersinga W.J.: The systemic pro-inflammatory response in sepsis. *J. Innate Immun.*, 2010; 2: 422-430
- [13] de Kivit S., Tobin M.C., Forsyth C.B., Keshavarzian A., Landay A.L.: Regulation of intestinal immune responses through TLR activation: implications for pro- and prebiotics. *Front. Immunol.*, 2014; 5: 60
- [14] Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A.: The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.*, 2008; 6: e280
- [15] Dethlefsen L., Relman D.A.: Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 4554-4561
- [16] Donati L., di Vico A., Nucci M., Quagliozzi L., Spagnuolo T., Labianca A., Bracaglia M., Ianniello F., Caruso A., Paradisi G.: Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2010; 281: 589-600
- [17] Działo J., Niedźwiedzka-Rystwej P., Mękal A., Deptuła W.: Charakterystyka tkanki limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego i układu oddechowego. *Alergia Astma Immunologia*, 2010; 15: 197-202
- [18] Endt K., Stecher B., Chaffron S., Slack E., Tchitchek N., Benecke A., Van Maele L., Sirard J.C., Mueller A.J., Heikenwalder M., Macpherson A.J., Strügnell R., von Mering C., Hardt W.D.: The microbiota mediates pathogen clearance from the gut lumen after non-typhoidal *Salmonella* diarrhea. *PLoS Pathog.*, 2010; 6: e1001097
- [19] Fagarasan S., Kawamoto S., Kanagawa O., Suzuki K.: Adaptive immune regulation in the gut: T cell-dependent and T cell-independent IgA synthesis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2010; 28: 243-273
- [20] Farber D.L., Yudanin N.A., Restifo N.P.: Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat. Rev. Immunol.*, 2014; 14: 24-35
- [21] Fettweis J.M., Serrano M.G., Girerd P.H., Jefferson K.K., Buck G.A.: A new era of the vaginal microbiome: advances using next-generation sequencing. *Chem. Biodivers.*, 2012; 9: 965-976
- [22] Fettweis J.M., Serrano M.G., Sheth N.U., Mayer C.M., Glascock A.L., Brooks J.P., Jefferson K.K., Vaginal Microbiome Consortium (additional members), Buck G.A.: Species-level classification of the vaginal microbiome. *BMC Genom.*, 2012; 13: 1-9
- [23] Frew L., Stock S.J.: Antimicrobial peptides and pregnancy. *Reproduction*, 2011; 141: 725-735
- [24] Furusawa Y., Obata Y., Fukuda S., Endo T.A., Nakato G., Takahashi D., Nakanishi Y., Uetake C., Kato K., Kato T., Takahashi M., Fukuda N.N., Murakami S., Miyachi E., Hino S. i wsp.: Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 2013; 504: 446-450
- [25] Geuking M.B., Cahenzli J., Lawson M.A., Ng D.C., Slack E., Hapfelmeier S., McCoy K.D., Macpherson A.J.: Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity*, 2011; 34: 794-806
- [26] Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T.: *Immunologia*. PWN, Warszawa 2013
- [27] Górka S., Jarzab A., Gamian A.: Bakterie probiotyczne w przewodzie pokarmowym człowieka, jako czynnik stymulujący układ odpornościowy. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 653-667
- [28] Gregorczyk K.P., Krzyżowska M.: Nieswoiste mechanizmy odpornościowe w zakażeniach dolnego odcinka żeńskiego narządu płciowego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 388-401
- [29] Hajishengallis G.: Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.*, 2014; 35: 3-11
- [30] Hajishengallis G., Lambris J.D.: Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011; 11: 187-200
- [31] Hajishengallis G., Liang S., Payne M.A., Hashim A., Jotwani R., Eskan M.A., McIntosh M.L., Alsam A., Kirkwood K.L., Lambris J.D., Darveau R.P., Curtis M.A.: Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe*, 2011; 10: 497-506
- [32] Heinemann C., Reid G.: Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can. J. Microbiol.*, 2005; 51: 777-781
- [33] Hepworth M.R., Monticelli L.A., Fung T.C., Ziegler C.G., Grunberg S., Sinha R., Mantegazza A.R., Ma H.L., Crawford A., Angelosanto J.M., Wherry E.J., Koni P.A., Bushman F.D., Elson C.O., Eberl G., Artis D., Sonnenberg G.F.: Innate lymphoid cells regulate CD4+ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature*, 2013; 498: 113-117
- [34] Hoffmann C., Hill D.A., Minkah N., Kirn T., Troy A., Artis D., Bushman F.: Community-wide response of the gut microbiota to enteropathogenic *Citrobacter rodentium* infection revealed by deep sequencing. *Infect. Immun.*, 2009; 77: 4668-4678
- [35] Hu G., Gong A.Y., Roth A.L., Huang B. Q., Ward H. D., Zhu G., Larusso N.F., Hanson N.D., Chen X.M.: Release of luminal exosomes

contributes to TLR4-mediated epithelial antimicrobial defense. *PLoS Pathog.*; 2013; 9: e1003261

[36] Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N., Brodie E.L., Shima T., Karaoz U., Wei D., Goldfarb K.C., Santee C.A., Lynch S.V., Tanoue T., Imaoka A., Itoh K., Takeda K., Umesaki Y., Honda K., Littman D.R.: Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 2009; 139: 485-498

[37] Jernberg C., Löfmark S., Edlund C., Jansson J.K.: Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*, 2010; 156: 3216-3223

[38] Jiang W., Wang X., Zeng B., Liu L., Tardivel A., Wei H., Han J., MacDonald H.R., Tschopp J., Tian Z., Zhou R.: Recognition of gut microbiota by NOD2 is essential for the homeostasis of intestinal intraepithelial lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 2013; 210: 2465-2476

[39] Johansson M.E., Phillipson M., Petersson J., Velcich A., Holm L., Hansson G.C.: The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105: 15064-15069

[40] Jostins L., Ripke S., Weersma R.K., Duerr R.H., McGovern D.P., Hui K.Y., Lee J.C., Schumm L.P., Sharma Y., Anderson C.A., Essers J., Mitrovic M., Ning K., Cleynen I., Theatre E. i wsp.: Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012; 491: 119-124

[41] Kalyoussef S., Nieves E., Dinerman E., Carpenter C., Shankar V., Oh J., Burd B., Angeletti R.H., Buckheit K.W., Fredricks D.N., Madan R.P., Keller M.J., Herold B.C.: Lactobacillus proteins are associated with the bactericidal activity against *E. coli* of female genital tract secretions. *PLoS One*, 2012; 7: e49506

[42] Kantyka T., Pyrc K., Gruca M., Smagur J., Plaza K., Guzik K., Zeglen S., Ochman M., Potempa J.: *Staphylococcus aureus* proteases degrade lung surfactant protein a potentially impairing innate immunity of the lung. *J. Innate Immun.*, 2013; 5: 251-260

[43] Kelly S., Talley N.J., Hansbro P.M.: Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol.*, 2012; 5: 7-18

[44] Kobayashi K.S., Chamaillard M., Ogura Y., Henegariu O., Inohara N., Nuñez G., Flavell R.A.: Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science*, 2005; 307: 731-734

[45] Kruglov A.A., Grivennikov S.I., Kuprash D.V., Winsauer C., Prepens S., Seleznik G.M., Eberl G., Littman D.R., Heikenwalder M., Tumanov A.V., Nedospasov S.A.: Nonredundant function of soluble LTα3 produced by innate lymphoid cells in intestinal homeostasis. *Science*, 2013; 342: 1243-1246

[46] Książek J.: Probiotyki i prebiotyki w karcynogenezie. *Pediatrica Współczesna*, 2002; 4: 61-62

[47] Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., Hassan S.S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Romero R.: The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*, 2011; 118: 533-549

[48] Lawley T.D., Clare S., Walker A.W., Stares M.D., Connor T.R., Raisen C., Goulding D., Rad R., Schreiber F., Brandt C., Deakin L.J., Pickard D.J., Duncan S.H., Flint H.J., Clark T.G. i wsp.: Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium difficile* disease in mice. *PLoS Pathog.*; 2012; 8: e1002995

[49] Leppäluoto P.A.: Bacterial vaginosis: what is physiological in vaginal bacteriology? An update and opinion. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2011; 90: 1302-1306

[50] Lupp C., Robertson M.L., Wickham M.E., Sekirov I., Champion O.L., Gaynor E.C., Finlay B.B.: Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of *Enterobacteriaceae*. *Cell Host Microbe*, 2007; 2: 204

[51] Mallegol J., Van Niel G., Lebreton C., Lepelletier Y., Candallh C.,

Dugave C., Heath J.K., Raposo G., Cerf-Bensussan N., Heyman M.: T84-intestinal epithelial exosomes bear MHC class II/peptide complexes potentiating antigen presentation by dendritic cells. *Gastroenterology*, 2007; 132: 1866-1876

[52] Mäandar R.: Microbiota of male genital tract: impact on the health of man and his partner. *Pharmacol. Res.*, 2013; 69: 32-41

[53] Martín R., Soberón N., Vázquez F., Suárez J.E.: Vaginal microbiota: composition, protective role, associated pathologies, and therapeutic perspectives. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 2008; 26: 160-167

[54] Matejczyk M., Suchowierska M.: Charakterystyka zjawiska *quorum sensing* i jego znaczenie w aspekcie formowania i funkcjonowania biofilmu w inżynierii środowiska, budownictwie, medycynie oraz gospodarstwie domowym. *Civil and Environmental Engineering*, 2011; 2: 71-75

[55] McFall-Ngai M.: Adaptive immunity: care for the community. *Nature*, 2007; 445: 153

[56] Mestecky J., Russell M.W.: Induction of mucosal immune responses in the human genital tract. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2000; 27: 351-355

[57] Minnicozzi M., Sawyer R.T., Fenton M.J.: Innate immunity in allergic disease. *Immunol. Rev.*, 2011; 242: 106-127

[58] Moreno-Indias I., Cardona F., Tinahones F.J., Queipo-Ortuño M.I.: Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front. Microbiol.*, 2014; 5: 190

[59] Niedźwiedzka-Rystwek P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Charakterystyka subpopulacji limfocytów T. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 371-379

[60] Pastuszka A., Ziółko E., Kuczmik W., Marniok B., Ślusarczyk K., Lubas T.: Śluzówkowy układ odpornościowy w układzie moczowo-płciowym. *Urol. Pol.*, 2007; 60: 3

[61] Pham T.A., Lawley T.D.: Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial infections. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2014; 17: 67-74

[62] Philpott D.J., Sorbara M.T., Robertson S.J., Croitoru K., Girardin S.E.: NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2014; 14: 9-23

[63] Podsiadłowicz-Borzęcka M., Sobocińska A., Stelmach I.: Przyczyny nawracających zakażeń układu oddechowego u dzieci. *Wiadomości Lek.*, 2006; 2: 97-104

[64] Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F., Edberg S., Medzhitov R.: Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 2004; 118: 229-241

[65] Raz R., Colodner R., Rohana Y., Battino S., Rottensterich E., Wasser I., Stamm W.: Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin. Infect. Dis.*, 2003; 36: 1362-1368

[66] Rose W.A. II, McGowin C.L., Spagnuolo R.A., Eaves-Pyles T.D., Popov V.L., Pyles R.B.: Commensal bacteria modulate innate immune responses of vaginal epithelial cell multilayer cultures. *PLoS One*, 2012; 7: e32728

[67] Rossaint J., Zarbock A.: Tissue-specific neutrophil recruitment into the lung, liver, and kidney. *J. Innate Immun.*, 2013; 5: 348-357

[68] Round J.L., Mazmanian S.K.: The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009; 9: 313-323

[69] Russel M.W., Mestecky J.: Humoral immune responses to microbial infections in the genital tract. *Microbes Infect.*, 2002; 4: 667-677

[70] Sadowska B., Różalska B.: Biofilmy drobnoustrojów w ekosystemie pochwy - stan zdrowia i choroby. *Sepsis*, 2009; 2: 215-222

- [71] Schuijt T.J., van der Poll T., de Vos W.M., Wiersinga W.J.: The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill. *Trends Microbiol.*, 2013; 21: 221-229
- [72] Sekirov I., Tam N.M., Jogova M., Robertson M.L., Li Y., Lupp C., Finlay B.B.: Antibiotic-induced perturbations of the intestinal microbiota alter host susceptibility to enteric infection. *Infect. Immun.*, 2008; 76: 4726-4736
- [73] Śliwa-Dominiak J., Deptuła W.: Mikroorganizmy komensalne u ssaków-wybrane dane. *Med. Wet.*, 2010; 66: 383-388
- [74] Smythies L.E., Smythies J.R.: Exosomes in the gut. *Front. Immunol.*, 2014; 5: 104
- [75] Song J., Abraham S.N.: Innate and adaptive immune responses in the urinary tract. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2008; 38: 21-28
- [76] Stecher B., Chaffron S., Kappeli R., Hapfelmeier S., Friedrich S., Weber T.C., Kirundi J., Suar M., McCoy K.D., von Mering C., Macpherson A.J., Hardt W.D.: Like will to like: abundances of closely related species can predict susceptibility to intestinal colonization by pathogenic and commensal bacteria. *PLoS Pathog.*, 2010; 6: e1000711
- [77] Stecher B., Robbani R., Walker A.W., Westendorf A.M., Barthel M., Kremer M., Chaffron S., Macpherson A.J., Buer J., Parkhill J., Dogan G., von Mering C., Hardt W.D.: *Salmonella enterica* serovar Typhimurium exploits inflammation to compete with the intestinal microbiota. *PLoS Biol.*, 2007; 5: 2177-2189
- [78] Strzępa A., Szczepanik M.: Wpływ naturalnej flory jelitowej na odpowiedź immunologiczną. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 908-920
- [79] Sullivan A., Edlund C., Nord C.E.: Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect. Dis.*, 2001; 1: 101-114
- [80] Surma D.: Wpływ probiotyków na układ immunologiczny człowieka. *J. NutriLife*, 2012; 06: ISSN:2300-8938, www.NutriLife.pl/index.php?art=33 (22.06.2014)
- [81] Taylor D.E.: Revving the motor of multiple organ dysfunction syndrome. Gut dysfunction in ARDS and multiorgan failure. *Respir. Care Clin. N. Am.*, 1998; 4: 611-631
- [82] The Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012; 486: 207-214
- [83] Thuny F., Richet H., Casalta J.P., Angelakis E., Habib G., Raoult D.: Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. *PLoS One*, 2010; 5: e9074
- [84] Trafalska E., Grzybowska K.: Probiotyki - alternatywa dla antybiotyków? *Wiad. Lek.*, 2004; 57: 491-498
- [85] Trehan I., Goldbach H.S., LaGrone L.N., Meuli G.J., Wang R.J., Maleta K.M., Manary M.J.: Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 368: 425-435
- [86] Van der Sluis M., De Koning B.A., De Bruijn A.C., Velcich A., Meijerink J.P., Van Goudoever J.B., Büller H.A., Dekker J., Van Seuningen I., Renes I.B., Einerhand A.W.: Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology*, 2006; 131: 117-129
- [87] van Niel G., Raposo G., Candalh C., Boussac M., Hershberg R., Cerf-Bensussan N., Heyman M.: Intestinal epithelial cells secrete exosome-like vesicles. *Gastroenterology*, 2001; 121: 337-349
- [88] Villena J., Kitazawa H.: Modulation of intestinal TLR4-inflammatory signaling pathways by probiotic microorganisms: lessons learned from *Lactobacillus jensenii* TL2937. *Front. Immunol.*, 2014; 4: 512
- [89] Witkin S.S., Linhares I.M., Giraldo P.: Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2007; 21: 347-354
- [90] Xiao S., Fei N., Pang X., Shen J., Wang L., Zhang B., Zhang M., Zhang X., Zhang C., Li M., Sun L., Xue Z., Wang J., Feng J., Yan F., Zhao N., Liu J., Long W., Zhao L.: A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. *FEMS Microbiol. Ecol.*, 2014; 87: 357-367
- [91] Zasloff M.: Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 18: 2810-2816

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.