

Univerzita Palackého v Olomouci

Bakalářská práce

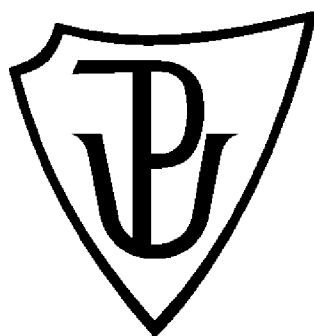
Olomouc 2022

Dominika Fabriciová

Univerzita Palackého v Olomouci

Přírodovědecká fakulta

Katedra buněčné biologie a genetiky



Gastrointestinální imunitní systém a vliv na zdraví člověka

Bakalářská práce

Dominika Fabriciová

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Molekulární a buněčná biologie

Forma studia: Prezenční

Olomouc 2022

Vedoucí práce: RNDr. Ivana Fellnerová, Ph.D.

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: Dominika FABRICIOVÁ
Osobní číslo: R19825
Studijní program: B1501 Biologie
Studijní obor: Molekulární a buněčná biologie
Téma práce: Gastrointestinální imunitní systém a vliv na zdraví člověka
Zadávající katedra: Katedra buněčné biologie a genetiky

Zásady pro vypracování

Bakalářská práce bude formou literární rešerše zpracovávat přehled současných znalostí o vztahu gastrointestinálního traktu a regionálního imunitního systému a jejich vlivu na homeostázu a celkové zdraví člověka. V úvodní části představím základní anatomii a fyziologii gastrointestinálního traktu, jeho inervace, přehled střevní mikroflóry a specifika vrozené i adaptivní slizniční imunity GI. S využitím odborné literatury zpracuji přehled faktorů, které pozitivně i negativně ovlivňují činnost GI traktu a jeho imunitního systému. Věnovat se budu také patologickým stavům GI především ve vztahu k regionálnímu imunitnímu systému.

Rozsah pracovní zprávy:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná
Jazyk zpracování: Slovenština

Seznam doporučené literatury:

1) Fyziologie gastrointestinálního traktu (2008, Švíglerová J., Slavíková J.) 2) Nemoci střev (2018, Lukáš K., Hoch J.) 3) Výživa v medicíně a dietetika (2015, Heinrich K.) 4) Klinická imunologie (2004, Krejsek J., Kopecký O.) 5) Články z odborných databáz

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Ivana Fellnerová, Ph.D.
Katedra zoologie a ornitologická laboratoř

Datum zadání bakalářské práce: 23. února 2021
Termín odevzdání bakalářské práce: 31. července 2022

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
KATEDRA EVOLUČNÍ BIOLOGIE A GENETIKY
Štechtůlka 27, 783 71 Olomouc – Holice
tel.: +420 585 634 901
-2-

L.S.

doc. RNDr. Martin Kubala, Ph.D.
děkan

prof. RNDr. Zdeněk Dvořák, DrSc.
vedoucí katedry

Bibliografické údaje

Meno a priezvisko autora: Dominika Fabriciová

Názov práce: Gastrointestinálny imunitný systém a vplyv na zdravie človeka

Typ práce: Bakalárska práca

Pracovisko: Katedra buněčné biologie a genetiky, PřF UP v Olomouci

Vedúci práce: RNDr. Ivana Fellnerová, Ph.D. (Katedra zoologie a ornitologická laboratoř PřF UP v Olomouci)

Rok obhajoby práce: 2022

Abstrakt:

Tráviaca sústava – gastrointestinálny trakt predstavuje skupinu orgánov, ktoré slúžia na príjem potravy, jej spracovanie a vstrebávanie živín, a následné vylúčenie odpadových a nestrávených zvyškov von z tela. Okrem toho, gastrointestinálny trakt predstavuje obrovskú plochu slizníc, v ktorých dochádza k najvýznamnejším interakciám s vonkajším prostredím. Imunitný systém tráviaceho traktu je zložitou a neoddeliteľnou súčasťou bariéry medzi vonkajším a vnútorným prostredím, pričom sa jeho komponenty rôznymi spôsobmi podieľajú na zaistení a udržaní homeostatickej rovnováhy v organizme. Nezastupiteľnú úlohu v slizničnom imunitnom systéme má aj prirodzená črevná mikrobióta. Sliznice gastrointestinálneho systému sú v neustálom kontakte s množstvom potencióálne nebezpečných patogénov, ktoré musia rozpoznať a zaistiť proti nim obranu. Na druhej strane môžu antigény predstavovať prospešné komenzálne mikroorganizmy alebo neškodné potravinové antigény, ktoré nepredstavujú pre organizmus žiadne riziko. Vrodené alebo získané poruchy v tomto komplexnom obrannom systéme gastrointestinálneho traktu umožňujú vzniknúť širokému spektru chorôb, ako napríklad celiakia, Crohnova choroba alebo kolorektálny karcinóm, ktoré majú v konečnom dôsledku vplyv na celkové zdravie ľudského organizmu.

Kľúčové slová: adaptívna imunita, vrodenná imunita, črevná mikrobióta, autoimunita, zápalové ochorenia čriev, kolorektálny karcinóm

Počet strán: 63

Počet príloh: 0

Jazyk: Slovenský

Bibliographical identification

Author's first name and surname: Dominika Fabriciová

Title: Gastrointestinal immune system and effect on human health

Type of thesis: Bachelor thesis

Department: Department of Cell Biology and Genetics, Faculty of Science, Palacký University in Olomouc

Supervisor: RNDr. Ivana Fellnerová, Ph.D. (Department of Zoology and Laboratory of Ornithology, Faculty of Science, Palacký University in Olomouc)

The year of presentation: 2022

Abstract:

Digestive system – the gastrointestinal tract is a group of organs that are used to receive food, process and absorb nutrients, and the subsequent elimination of waste and undigested residues out of the body. In addition, the gastrointestinal tract represents a huge area of mucosa in which the most significant interactions with the external environment occur. The immune system of the digestive tract is a complex and inseparable part of the barrier between the external and internal environment, while its components contribute in various ways to ensuring and maintaining homeostatic balance in the body. The natural intestinal microflora also plays an irreplaceable role in the mucosal immune system. The mucous membranes of the gastrointestinal tract are in constant contact with a number of potentially dangerous pathogens, which must be identified and defended against them. On the other hand, the antigens may be beneficial commensal microorganisms or harmless food antigens that do not pose any risk to the organism. Congenital or acquired disorders in this complex defense system of the gastrointestinal tract make it possible to develop a wide range of diseases, such as celiac disease, Crohn's disease or colorectal cancer, which ultimately affect the overall health of the human body.

Keywords: adaptive immunity, innate immunity, intestinal microbiota, autoimmunity, inflammatory bowel diseases, colorectal carcinoma

Number of pages: 63

Number of appendices: 0

Language: Slovak

Vyhlasujem, že som bakalársku prácu vypracovala samostatne pod vedením RNDr. Ivany Fellnerovej, Ph.D. s použitím uvedených literárnych zdrojov.

V Olomouci dňa

.....

Dominika Fabriciová

Rada by som sa poďakovala mojej školiteľke RNDr. Ivane Fellnerovej, Ph.D. za užitočné pripomienky, odbornú pomoc a usmernenie pri písaní bakalárskej práce. Takisto chcem na tomto mieste poďakovať aj mojím rodičom za podporu počas celého štúdia.

OBSAH

1	ÚVOD	1
2	CIELE PRÁCE	2
3	LITERÁRNY PREHLAD	3
	3.1 ANATÓMIA A FYZIOLOGIA GASTROINTESTINÁLNEHO TRAKTU	3
	3.1.1 Tenké črevo	3
	3.1.1.1 Peyerove plaky	5
	3.1.2 Hrubé črevo	6
	3.1.3 Inervácia gastrointestinálneho traktu	7
	3.1.4 Črevný mikrobióm	8
	3.1.4.1 Črevný mikrobióm ako komplexný endokrinný orgán	10
	3.2 MECHANIZMY ČREVNEJ IMUNITY	10
	3.2.1 Vrodené imunitné mechanizmy gastrointestinálneho traktu	11
	3.2.1.1 Fyziologické obranné zložky vrodenej imunity	11
	3.2.1.2 Receptory vrodenej imunity	13
	3.2.2 Adaptívne imunitné mechanizmy gastrointestinálneho traktu	14
	3.2.2.1 Protilátková imunita gastrointestinálneho traktu	16
	3.2.2.2 T lymfocytmi sprostredkovaná imunitná odpoveď	18
	3.3 IMUNOLOGICKÁ TOLERANCIA	21
	3.3.1 Centrálna tolerancia T lymfocytov	21
	3.3.2 Periférna tolerancia T lymfocytov	22
	3.3.3 Centrálna tolerancia B lymfocytov	22
	3.3.4 Periférna tolerancia B lymfocytov	23
	3.4 FAKTORY OVPLYVNĽUJÚCE ČINNOSŤ GASTROINTESTINÁLNEHO TRAKTU A REGIONÁLNEHO IMUNITNÉHO SYSTÉMU	23
	3.4.1 Probiotiká	23
	3.4.2 Antibiotiká	25
	3.4.3 Vitamíny	26
	3.4.3.1 Vitamín D	26
	3.4.3.2 Vitamín C	27
	3.4.3.3 Vitamín A	28

3.5 PATOLÓGIA GASTROINTESTINÁLNEHO TRAKTU A REGIONÁLNEHO IMUNITNÉHO SYSTÉMU	29
3.5.1 Patológie spôsobené poruchami imunitných mechanizmov	29
3.5.1.1 Autoimunita a alergie.....	30
3.5.1.2 Zápalové ochorenia čriev	33
3.5.2 Infekčné príčiny patologických stavov	39
3.5.2.1 Salmonelóza.....	39
3.5.2.2 Shigelóza (bakteriálna úplavica).....	40
3.5.2.3 Kamylobakteriáza	40
3.5.2.4 Črevné infekcie vyvolané <i>Escherichia coli</i>	41
3.5.2.5 Cholera.....	42
3.5.2.6 Brušný týfus	42
3.5.3 Psychologické vplyvy na poruchy gastrointestinálneho traktu	43
3.5.4 Obezita.....	44
3.5.5 Nádorové ochorenia tráviaceho traktu.....	45
3.5.5.1 Kolorektálny karcinóm	47
4 ZÁVER.....	51
5 LITERATÚRA	52

Zoznam symbolov a skratiek

AIRE	autoimunitný regulátor
APC	antigén prezentujúca bunka (Antigen Presenting Cell)
APC	adenomatous polyposis coli gén
BAFF	faktor aktivujúci B lymfocyty (B-cell Activating Factor)
BCR	receptor B lymfocytov (B-cell Receptor)
cAMP	cyklický adenosínmonofosfát
CD	diferenciačná skupina (Cluster of Differentiation)
CSF	faktor stimulujúci kolónie (Colony Stimulating Factor)
DAEC	difúzne adherujúce <i>Escherichia coli</i>
DC	dendritická bunka
DCA	kyselina deoxycholová
EAEC	enteroagregačné <i>Escherichia coli</i>
EcN	<i>Esterichia coli</i> Nissle 1917
EIEC	enteroinvazívne <i>Escherichia coli</i>
ENS	enterický nervový systém
EPEC	enteropatogénne <i>Escherichia coli</i>
ETEC	enterotoxické <i>Escherichia coli</i>
FAE	folikulmi asociovaný epitel
FOXP3	transkripčný faktor Forkhead Box P3
GABA	kyselina gama-aminomaslová
GALT	črevné lymfatické tkanivo (Gut Associated Lymphoid Tissues)
GIS	gastrointestinálny systém
GIST	gastrointestinálny stromálny tumor
HD	ľudský defenzín (Human Defensin)
HLA	hlavný histokompatibilný komplex (Human Leucocyte Antigen)
IBD	zápalové ochorenia čriev (Inflammatory Bowel Disease)
IBS	syndróm dráždivého čreva (Irritable Bowel Syndrome)
IEL	intraepiteliálny lymfocyt

IFN	interferón
Ig	imunoglobulín
IL	interleukín
ILF	izolovaný lymfoidný folikul
iTreg	indukovaný regulačný T lymfocyt
LCA	kyselina lichoľová
MALT	mukózný lymfatický systém (Mucosa Associated Lymphoid Tissue)
MHC	hlavný histokompatibilný komplex (Major Histocompatibility Complex)
MMP	matrixová metaloproteináza
MUC	gén kódujúci mucín
NK	prirodzený zabíjač (Natural Killer)
nTreg	prirodzený regulačný T lymfocyt
PAMP	exogénne antigény patogénneho pôvodu (Pathogen Associated Molecular Patterns)
pks	polyketide synthase
PP	Peyerove plaky
PPP	poruchy príjmu potravy
PRR	Pattern Recognition Receptors
SLT	Shiga-like toxín
STEC	shiga toxín produkujúce <i>Escherichia coli</i>
T _c	cytotoxický T lymfocyt
TCR	receptor T lymfocytov (T-cell Receptor)
TGF	transformujúci rastový faktor (Transforming Growth Factor)
T _h	pomocný T lymfocyt
TJ	tesné spoje (Tight Junction)
TLR	Toll-like receptor
TNF	faktor nekrotizujúci nádor (Tumor Necrosis Factor)
Treg	regulačný T lymfocyt
tTG	transglutamináza
VDR	receptor vitamínu D

VD3	vitamín D3
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organization)
ZO	Zonula Occludens proteín
5-ASA	kyselina 5-aminosalicylová

1 ÚVOD

Gastrointestinálny trakt tvorí podstatnú časť ľudského imunitného systému a predstavuje komplexný systém, ktorého činnosť sa v priebehu života výrazne ovplyvňuje. Zloženie prijímanej potravy, nadmerné užívanie antibiotík, príjem probiotík, vitamínov či iných liečiv, a rovnako hygiena, environmentálne prostredie a mnohé ďalšie faktory významným spôsobom pôsobia na gastrointestinálny imunitný systém. Tieto pozitívne a negatívne vplyvy môžu mať dopad na vznik a vývoj širokého spektra chorôb, či už s gastrointestinálnym systémom súvisiacich alebo nie. Veľkému množstvu patológií by sa pritom dalo predísť správnym vyváženým zložením potravy a zdravou črevnou mikrobiotou.

Obrovské množstvo a diverzita črevného mikrobiómu sa významným spôsobom podieľa na širokom spektre procesov prebiehajúcich v ľudskom tele, a jeho úloha v organizme sa v súčasnosti pripisuje čoraz väčšia dôležitosť. Jednou z kľúčových úloh črevných baktérií je regulácia imunitného systému – najmä jeho vrodených štruktúr a mechanizmov. Jeho ďalekosiahle účinky dokážu dokonca ovplyvniť vývoj mozgu, produkciu neurotransmiterov a ďalších metabolických látok, ktorých cieľom je enterický nervový systém a samotný mozog. Funkcia črevného mikrobiómu sa dá ľahko pozmeniť príjmom zdravej výživy, probiotík a prebiotík. Bohatý a pestrý črevný mikrobióm je predpokladom homeostázy v organizme a celkového zdravia človeka.

2 CIELE PRÁCE

Formou literárnej rešerše spracovať prehľad súčasných znalostí o vzťahu gastrointestinálneho traktu a regionálneho imunitného systému a ich vplyvu na homeostázu a celkové zdravie človeka.

Opísať a podať informácie o:

- anatómií a fyziológií gastrointestinálneho traktu,
- úlohách prirodzenej črevnej mikroflóry,
- špecifikách vrodenej a adaptívnej slizničnej imunity gastrointestinálneho traktu,
- faktoroch, ktoré pozitívne a negatívne ovplyvňujú činnosť gastrointestinálneho traktu a jeho imunitného systému,
- patologických stavoch, predovšetkým vo vzťahu k regionálnemu imunitnému systému gastrointestinálneho traktu.

3 LITERÁRNY PREHĽAD

3.1 ANATÓMIA A FYZIOLOGIA GASTROINTESTINÁLNEHO TRAKTU

Dĺžka gastrointestinálneho traktu zdravého dospelého človeka, začínajúc od ústneho otvoru a končiac po análny otvor, je približne 8 metrov. Delí sa na horný a dolný gastrointestinálny trakt. Horný gastrointestinálny trakt začína od úst a zahŕňa pažerák a žalúdok. Pažerák je svalová trubica, ktorá peristaltickými pohybmi posúva potravu ďalej do žalúdka, s ktorým sa spája v mieste srdcového zvierača (*cardiac sphincter*). Žalúdok je svalový vak zodpovedajúci za mechanické spracovanie potravy a chemické trávenie predovšetkým bielkovín. Sťahmi svaloviny žalúdočných stien sa potrava posúva smerom do dolnej časti gastrointestinálneho traktu cez pylorický zvierač (*pyloric sphincter*). Dolný gastrointestinálny trakt je rozdelený na tenké a hrubé črevo zakončené análnym otvorom (Williams, 2012). Keďže horný gastrointestinálny trakt nemá veľa lymfatického tkaniva a zároveň je veľmi málo preštudovaný, ďalej sa budem zameriavať hlavne na črevné segmenty traktu (Mowat a Agace, 2014).

3.1.1 Tenké črevo

Tenké črevo (*intestinum tenue*) je trubicovitý orgán cicavcov spájajúci žalúdok s hrubým črevom. Je zložené z troch častí: **dvanástnika** (*duodenum*), **lačníka** (*jejunum*) a **bedrovníka** (*ileum*) (Petrovický, 2001). K žalúdku najbližší dvanástnik predstavuje najkratšiu časť tenkého čreva a je miestom vstupu tráviacich enzýmov a štiav produkovaných v pankrease, pečeni a žlčníku (Williams, 2012). Stena celej tráviacej trubice je tvorená, smerom od dutiny čreva, štyrmi vrstvami: **sliznicou** (*tunica mucosa*), **podslizničným väzivom** (*submucosa*), **vonkajšou svalovou vrstvou** (*muscularis externa*) a **povrchovou vonkajšou vrstvou** (*tunica serosa*), ktorá je súčasťou viscerálneho listu peritonea.

Sliznica tenkého čreva sa skladá z epitelu, slizničného väziva a slizničnej svaloviny (Marieb a Mallat, 2005). Epitel je tvorený jednou vrstvou cylindrických buniek s resorpčnou funkciou. Na celom povrchu sliznice sa nachádzajú drobné štíhle prstovité výbežky – **črevné klky** (*villi intestinales*), ktoré sú vysoké 0,3 – 1 mm. Prítomnosť klkov rapídne zväčšuje povrch na vstrebávanie nutrientov. Na 1 mm sliznice pripadá 10 – 40 klkov

(Petrovický, 2001). Plocha povrchu každého klku sa ďalej zväčšuje prítomnosťou mikrokľkov, ktoré sa tvoria mnohonásobným skladaním apikálnej membrány na bunkách črevného epitelu (Williams, 2012).

Funkciu črevného epitelu sprostredkovávajú štyri diferencované typy buniek: **enterocyty**, **enteroendokrinné bunky**, **pohárikové bunky** a **Panethove bunky**. Výskyt týchto buniek sa líši v rámci rozdielnych segmentov čreva.

- **Enterocyty** tvoria väčšinu povrchu cylindrického epitelu a sú zodpovedné za absorpciu živín z potravy a za sekréciu niektorých hydrolytických enzýmov.
- **Enteroendokrinné bunky** reprezentujú malú časť buniek (< 1 %) v epiteli. Kontrolujú fyziológiu čriev vylučovaním rôznych hormónov vrátane serotonínu, sekretinu, substancie P a ďalších.
- Počet **pohárikových buniek** sa zvyšuje od proximálneho po distálne črevo a ich funkciou je produkovať ochranný glykoproteín – **mucín**.
- **Panethove bunky** sa nachádzajú v najnižšej časti Lieberkühnových krypt tenkého čreva. Sekretujú **antimikrobiálne látky** (lyzozými, defenzíny), ktoré chránia organizmus pred možnými patogénmi, a hrajú zásadnú úlohu pri kontrole mikrobiálneho prostredia čreva (Barker a kol., 2008). Dysregulácia funkcie Panethových buniek zvyšuje náchylnosť na zápalové choroby čriev.

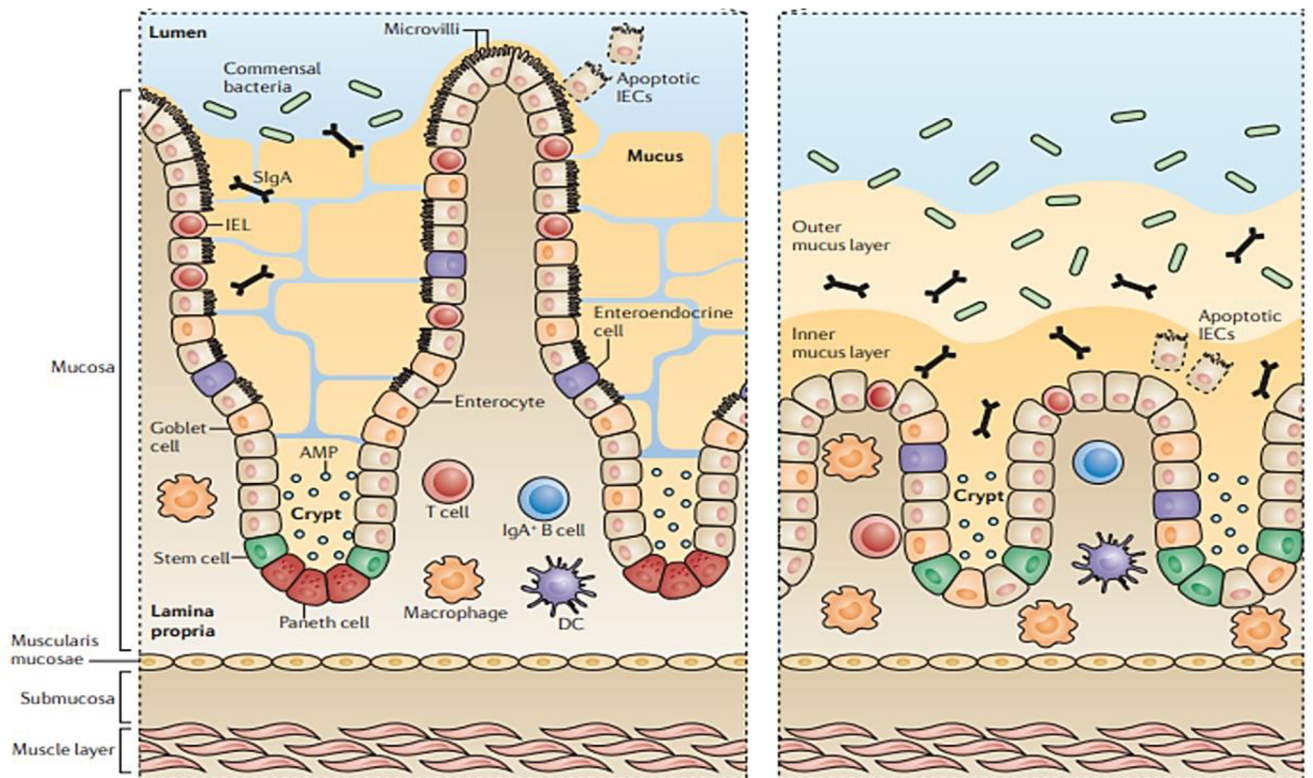
Všetky uvedené bunky sú pravidelne obnovované multipotentnými kmeňovými bunkami, ktoré sa nachádzajú v invagináciách známych ako **Lieberkühnove krypty**. S výnimkou Panethových buniek, ktoré sa pohybujú smerom nadol k základni krypty, sa novovytvorené epiteliálne bunky pohybujú ako po eskalátore od spodnej časti krypty až ku špičke klka. Odtiaľ sú po 4 až 5 dňoch vytlačené (Mowat a Agace, 2014).

Pod epitelom sliznice sa nachádza vrstva slizničného väziva – **lamina propria**, kde je uložená väčšina lymfatického tkaniva viazaného na mukózu (MALT – Mucosa Associated Lymphoid Tissue), ktoré zabraňuje prenikaniu baktérií a iných mikroorganizmov do tráviacej trubice (Marieb a Mallat, 2005). Ide o organizovaný systém, ktorý je miestom indukcie imunitných reakcií (Hořejší a kol., 2017).

Ďalšiu časť sliznice tvorí vrstva slizničnej svaloviny – **muscularis mucosae**, ktorá leží pod *lamina propriou*. Je to tenká vrstva hladkej svaloviny umožňujúca lokálny pohyb sliznice (Marieb a Mallat, 2005).

Z vonkajšej strany je sliznica tenkého čreva obalená podslizničným väzivom, ktoré je tvorené hustým väzivom s krvnými a lymfatickými cievami a zväzkami nervových vlákien. Sú tu uložené malé slizničné žľazy s veľkým množstvom plazmatických buniek produkujúcich protilátky, biele krvinky rôzneho typu a tukové bunky.

Svalovú vrstvu sliznice tvorí prevažne hladká svalovina, ktorá je motoricky inervovaná sympatickými a parasympatickými nervami (Dylevský, 2009).



Obr. 1: Stavba črevnej sliznice (prevzaté z: Mowat a Agace, 2014)

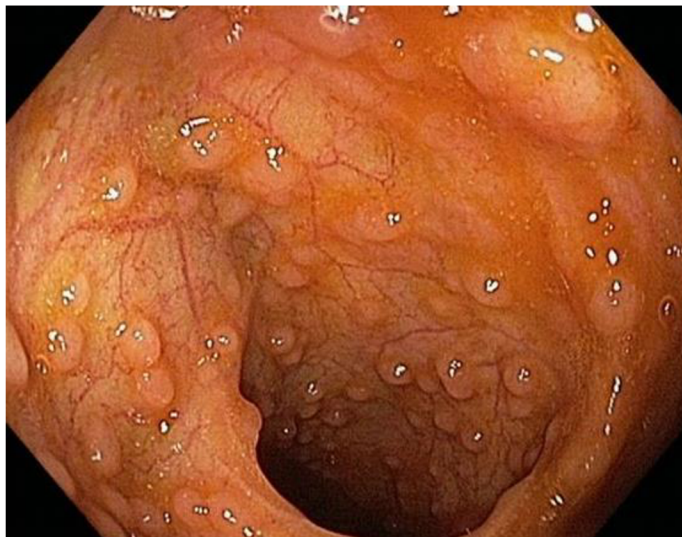
3.1.1.1 Peyerove plaky

Črevné lymfatické tkanivo (GALT), pozostávajúce z izolovaných a agregovaných lymfoidných folikulov, je jedným z najväčších lymfoidných orgánov, ktoré obsahuje až 70 % imunocytov v tele. Agregované lymfoidné folikuly, nazývané aj Peyerove plaky (PP), sú charakteristické pre sliznicu tenkého čreva, predovšetkým pre *ileum* (viď Obr. 2). Nachádzajú sa pozdĺž celého tenkého čreva a ich počet stúpa smerom k anusu. Obsahujú hlavne folikulárne dendritické bunky, B lymfocyty, makrofágy a menšie množstvo T lymfocytov. PP sú obklopené folikulmi asociovaným epitelom (FAE – Follicle Associated Epithelium) obsahujúcim špecializované M bunky. Tieto M bunky sú schopné

transportovať rôzne antigény a baktérie z črevnej dutiny smerom k základným imunitným bunkám, ktoré zaktivujú alebo potlačia imunitnú odpoveď. Môžeme ich teda považovať za akýsi imunitný senzor čreva.

Postnatálny vývoj PP pôvodne študoval J. S. Cornes, ktorý v roku 1965 uviedol, že počet PP vrcholí v 15 až 25 roku života, pričom dosahuje až 240 PP, a následne počas života klesá (Jung a kol., 2010). Iné štúdie naznačujú, že u dospelých ľudí sa v čreve vyskytuje od 30 do 40 Peyerových plakov. Môžeme teda povedať, že veľkosť a množstvo plakov nie sú statické a ich počet môže narásť v dôsledku zvýšenej stimulácie antigénom počas skorého fetálneho obdobia a puberty (Heel a kol., 1997).

Peyerove plaky boli pomenované podľa významného švajčiarskeho patológa Johann Conrad Peyera, ktorý ich podrobne opísal v 17. storočí (Jung a kol., 2010).



Obr. 2: Peyerove plaky v distálnom ileu pozorované u 20-ročného muža počas ileokolonoskopie (prevzaté z: Jung a kol., 2010)

3.1.2 Hrubé črevo

Hrubé črevo je posledná časť tráviacej trubice s dĺžkou asi 1,5 m. Prebieha tu vstrebávanie vody, zostatkových vitamínov a minerálnych látok. Ťažko stráviteľné zbytky potravy sa zahusťujú a odchádzajú konečníkom von z tela (Hlinková, Nemcová a kol., 2015). Okrem toho predstavuje hrubé črevo hlavný rezervoár pre bilióny komenzálnych baktérií, ktoré črevo obývajú a sú nevyhnutné pre zdravie organizmu (Mowat a Agace, 2014). Sliznica hrubého čreva neobsahuje žiadne klky ani riasy a nevylučujú sa tu žiadne tráviace enzýmy (Marieb a Mallat, 2005). Obsah tenkého čreva

prechádza do hrubého čreva cez ileocekálnu chlopňu, v blízkosti ktorej je umiestnené **slepé črevo** (*coecum*). Zo slepého čreva vystupuje slepo zakončený tubulárny útvar **apendix** s dĺžkou 8 – 10 cm (Hlinková, Nemcová a kol., 2015). Stálu polohu má iba začiatok apendixu, pričom pohyblivý koniec môže zasahovať do akejkoľvek časti brušnej dutiny (Petrovický, 2001). Apendix slúži ako imunitný orgán, keďže obsahuje obrovské množstvo lymfatického tkaniva. Pre život človeka však nie je zásadný, a v prípade chirurgického odstránenia nepredstavuje jeho absencia vážne zdravotné následky. V porovnaní s prežúvavcami majú ľudia slepé črevo oveľa menšie, z väčšej časti nahradené apendixom.

Hrubé črevo sa ďalej skladá zo **vzostupného tračníka** (*colon ascendens*), **priečného tračníka** (*colon transversum*), **zostupného tračníka** (*colon descendens*) a **esovitej kľučky** (*colon sigmoideum*) (Williams, 2012). Vnútorne prostredie hrubého čreva je pokryté hlienom, ktorý prispieva k ochrane organizmu pred toxickými látkami z potravy. Hlien chráni sliznicu pred natrávením enzýmami pochádzajúcimi z tenkého čreva, a taktiež pred toxickými účinkami látok vznikajúcich prácou hnilobných a kvasných baktérií osídľujúcich črevo. Poslednou časťou gastrointestinálneho traktu je **konečník** (*rectum*) zakončený análnym otvorom (Petrovický, 2001).

3.1.3 Inervácia gastrointestinálneho traktu

Súbor neurónov v stenách gastrointestinálneho traktu, ktorý tvorí „mozog čreva“ a môže fungovať nezávisle od centrálného nervového systému sa nazýva **enterický nervový systém** (ENS). Tento systém riadi motilitu, exokrinnú a endokrinnú sekréciu, mikrocirkuláciu gastrointestinálneho traktu, a takisto aj reguláciu imunitných a zápalových procesov. V poslednom desaťročí viedli veľké pokroky v chápaní fungovania enterického nervového systému k väčšiemu uznaniu jeho významu v klinickej medicíne.

Enterický nervový systém sa veľmi podobá centrálnemu nervovému systému (Goyal a Hirano, 1996). Obsahuje približne 200 – 600 miliónov neurónov rozmiestnených v tisíckach malých ganglií (Furness a kol., 2014). ENS možno považovať za vytesnenú časť centrálného nervového systému, ktorá s ním udržiava kontakt prostredníctvom sympatických a parasympatických, aferentných a eferentných neurónov. Telá nervových buniek sú zoskupené do malých ganglií prepojených nervovými zväzkami a tvoriacich dva hlavné plexy: myenterický, tzv. **Auerbachov**, a submukózny, tzv. **Meissnerov**. Enterické gangliá pozostávajú z tesne zložených tiel nervových buniek a gliových buniek a ich

výbežkov. Produkujú interleukíny a exprimujú antigény MHC II. triedy ako reakciu na stimuláciu cytokínmi. To nasvedčuje úlohe enterických ganglií pri modulácii zápalových procesov v čreve (Goyal a Hirano, 1996).

3.1.4 Črevný mikrobióm

Naša črevná mikroflóra predstavuje komplexný ekosystém s obrovskou diverzitou. Odhaduje sa, že viac ako 500 – 1000 druhov baktérií, približne 10^{14} buniek, žije v črevách cicavcov (Mowat a Agace, 2014). Ide o takmer rovnaké množstvo ako počet všetkých buniek v ľudskom tele. Približne 600 000 génov mikrobiómu sa nachádza v ľudskom tráviacom trakte, čo je o 30–krát viac ako počet všetkých génov ľudského genómu (Abbas a kol., 2016). Genetická informácia mikrobiómu je pre každého človeka unikátna a dá sa prirovnať k jedinečnosti odtlačku prsta (Kohout a kol., 2021). Zloženie mikrobioty sa u každého z nás individuálne líši a stabilizuje sa po prvých 2 – 3 rokoch života (Tlaskalová-Hogenová a kol., 2019). U dospelých dominujú baktérie dvoch kmeňov: gramnegatívne *Bacteroidetes* a grampozitívne *Firmicutes* (Clarke a kol., 2014).

Telu vlastná mikrobiota prispieva k mnohým fyziologickým procesom ako je napríklad trávenie, produkcia živín a vitamínov, tvorba aminokyselín a metabolizmus cholesterolu. Omnoho kľúčovejšou úlohou mikrobiómu je ochrana svojho hostiteľa pred kolonizáciou patogénmi, rozvoj črevného lymfatického tkaniva (GALT) a **regulácia imunitného systému** (Ahluwalia a kol., 2017). Primárna kolonizácia je organizovaná. Najprv dominujú špecifické aerobné druhy, ktoré nasledujú anaerobné druhy baktérií. Načasovanie a zloženie týchto mikrobiálnych druhov je ovplyvnené matkou (vaginálny pôrod/cisársky rez, kojenie/umelé mlieko a genetické faktory) a životným prostredím (hygiena) (Baumgart a Carding, 2007). Charakter mikrobioty sa v jednotlivých častiach gastrointestinálneho traktu mení. V žalúdku určuje charakter žalúdočnej mikroflóry *Helicobacter*, v proximálnej časti traktu sa javí ako dominantný druh *Streptococcus* a v hrubom čreve sa nachádzajú takmer $\frac{3}{4}$ všetkých buniek mikrobioty človeka. Všeobecne sa za funkčnú fyziologickú mikroflóru považuje mikroflóra s **vysokou diverzitou**. Keďže je ale každá mikroflóra jedinečná, je ťažké popísať univerzálny zdravý mikrobióm.

Zloženie a funkcia črevnej mikrobioty sa dá pozitívne ovplyvniť užívaním **prebiotík** a **probiotík** alebo ich synergicky pôsobiacou kombináciou – **synbiotík**. Probiotiká predstavujú špecifické živé organizmy, ktoré ak sú podávané v primeraných množstvách,

poskytujú úžitok pre hostiteľa. Patria sem napríklad baktérie mliečneho kvasenia ako *Lactobacilly*, *Bifidobacterie*, *Enterococcus*, *Streptococcus* alebo kvasinky (*Saccharomyces boulardii*). Prebiotiká predstavujú pre ľudský organizmus často nestráviteľnú potravinovú zložku, ktorá indukuje rast a činnosť prospešných črevných mikroorganizmov. Patria sem oligosacharidy materského mlieka, galaktooligosacharidy, fruktooligosacharidy a vláknina. Baktérie hrubého čreva dokážu tieto nestrávené substráty fermentovať a produkovať mastné kyseliny s krátkym reťazcom ako je **acetát**, **propionát** a **butyrát** (Kohout a kol., 2021).

Keďže je črevo našou najväčšou bránou do molekulárneho sveta, ukazuje sa, že rôzne zložky potravy priamo interagujú s vyvíjajúcim sa **mozgom** a vyvolávajú funkčné zmeny v zrelom mozgu. Vývoj zdravého a funkčného mozgu závisí od kľúčových pre- a postnatálnych udalostí, ktoré ovplyvňujú environmentálne podnety, ako sú molekulárne signály z čreva. Tieto podnety pochádzajú z veľkej časti z črevného mikrobiómu. To nasvedčuje jeho úlohe pri riadení vývojových procesov v mozgu, ktoré majú v konečnom dôsledku dlhodobé dôsledky na zdravie jedinca. Nové dôkazy takisto naznačujú komunikáciu medzi črevom a mozgom pri úzkostiach, depresiách a poruchách autistického spektra. V súčasnosti sa skúma aj vplyv črevnej mikrobioty na neurodegeneratívne choroby a schizofréniu (Sharon a kol., 2016).

Dôležitosť mikrobioty bola preukázaná štúdiami s mikrobioticky sterilnými (germfree) a gnotobiotickými (zámerné osídlenými) modelovými zvieratami. „Germfree“ zvieracie modely bez črevných baktérií vykazovali rozsiahle defekty vo vývoji GALT, zhoršený vývoj a dozrievanie izolovaných lymfoidných folikulov (ILF), pozmenené vrstvy epitelových buniek s defektnou expresiou antimikrobiálnych peptidov, znížený počet slizničných IgA protilátok, ktoré produkujú plazmatické bunky, a takisto znížený počet CD4+ T lymfocytov v *lamina propria*. Všetky tieto abnormality zvyšujú náchylnosť k patogénom a narúšajú črevnú homeostázu (Ahluwalia a kol., 2017).

Čoraz viac dôkazov naznačuje, že zmeny v zložení alebo funkciách črevnej mikroflóry vyvolané rôznymi mechanizmami, hrajú dôležitú úlohu pri vzniku metabolických porúch ako sú napríklad obezita, diabetes 2. typu, ochorenia pečene, rakovina a neurologické poruchy (Suriano a kol., 2020).

3.1.4.1 Črevný mikrobióm ako komplexný endokrinný orgán

Okrem priameho pôsobenia na črevnú sliznicu má črevná mikroflóra a jej metabolické produkty dosah aj na distálne orgány a systémy prostredníctvom krvného obehu. Na rozdiel od iných endokrinných orgánov, ktoré vylučujú jeden prípadne niekoľko málo humorálnych látok, črevná mikroflóra má potenciál na produkciu stovky produktov. Z morfológického a biochemického hľadiska ide teda o oveľa heterogennejší endokrinný orgán ako ktorýkoľvek iný v tele človeka. Cieľom týchto metabolických látok je okrem miestneho enterického nervového systému (ENS) aj mozog. Mikrobiota dokáže produkovať **neurotransmitery** centrálného nervového systému. Napríklad kyselina gama-aminomaslová (GABA), najdôležitejší inhibičný prenášač, je produkovaná laktobacilmi. Iné kmene baktérií dokážu produkovať monoamíny, ako je dopamín, serotonín alebo noradrenalín (Clarke a kol., 2014). Z týchto dôvodov sa črevný mikrobióm niekedy nazýva aj „druhý mozog“ (Kiňová Sepová a kol., 2017). Na rozdiel od iných endokrinných orgánov disponuje črevná mikroflóra výraznou plasticitou a môže sa dramaticky a rýchlo modifikovať v reakcii na zmenu stravy či príjem probiotických liečiv (Clarke a kol., 2014).

3.2 MECHANIZMY ČREVNEJ IMUNITY

Imunitný systém v čreve zaisťuje efektívnu obranu obrovského rozsahu, ktorý povrch čreva predstavuje, pričom zásadným spôsobom ovplyvňuje aj systémovú imunitu organizmu (Zavoral, 2021). Neustále je konfrontovaný veľkým množstvom antigénov a musí zabrániť šíreniu a proliferácií potenciálne škodlivých reagensí, no zároveň chrániť vitálne štruktúry čreva pred imunitne sprostredkovanou deštrukciou (Schenk a Mueller, 2008). Táto črevná homeostáza je riadená prísnu reguláciou a spoluprácou imunitných mechanizmov dvoch základných kategórií: **vrodených** (nešpecifických) a **adaptívnych** (získaných). Obe kategórie zahŕňujú bunkovú zložku, tvorenú rôznymi typmi buniek, a protilátkovú (humorálnu) zložku, ktorú reprezentujú sekrečné molekuly. Hoci majú tieto zložky rozdielne funkcie, navzájom sú prepojené, a teda komponenty vrodeného imunitného systému ovplyvňujú adaptívny imunitný systém a naopak (Mayer a kol., 2017).

Cytokíny predstavujú základné regulátory imunitného systému, ktoré produkujú leukocyty a iné bunky. Pôsobia podobne ako hormóny a zabezpečujú komunikáciu medzi

bunkami imunitného systému, a ostatnými tkanivami organizmu prostredníctvom špecifických receptorov (Hořejší a Bartůňková, 2009). Ide o proteíny s nízkou molekulovou hmotnosťou, ktoré vieme rozdeliť podľa rôznych kritérií, napr. podľa štruktúry alebo podľa toho, či je ich účinok pro- alebo protizápalový (Slabý a kol., 2015). Medzi základné cytokíny patria: **interleukíny (IL)**, **interferóny (IFN)**, **chemokiny**, **transformujúce rastové faktory (TGF)**, **faktory stimulujúce kolónie (CSF)**, **faktory nekrotizujúce nádory (TNF)** a iné (Hořejší a Bartůňková, 2009).

Cytokíny rovnako predstavujú hlavné mediátory pri udržiavaní črevnej homeostázy, vývoji lymfoidného tkaniva a indukcií a udržiavaní imunitných odpovedí. V gastrointestinálnom trakte sú produkované rôznymi typmi buniek vrátane epitelových buniek, endotelových buniek a lymfocytov, ktoré v GALT migrujú alebo sú rezidentné. (Williams, 2012)

3.2.1 Vrodené imunitné mechanizmy gastrointestinálneho traktu

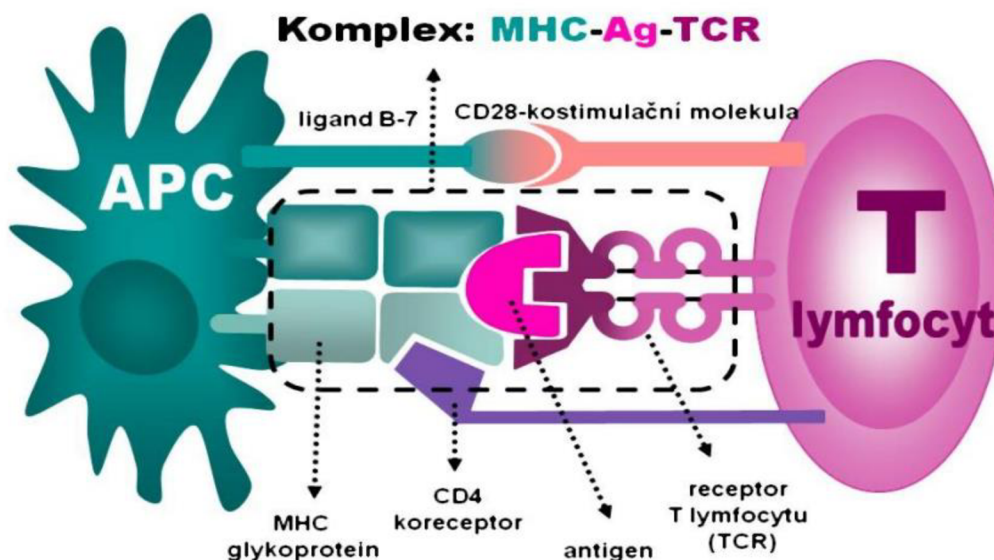
Vrodený imunitný systém poskytuje prvú líniu imunologickej obrany proti infekciám. Molekuly vrodeneho imunitného systému sú fylogeneticky konzervované a zároveň somaticky exprimované a poskytujú široké spektrum ochrany. Vrodený imunitný systém nedisponuje na rozdiel od adaptívneho systému imunologickou pamäťou a neposkytuje ani dlhotrvajúcu ochranu proti patogénom. Funkcie vrodenej imunity sú rôznorodé a zahŕňajú najmä odstránenie patogénov prostredníctvom fagocytózy a cytotoxicity, a aktiváciu adaptívneho imunitného systému syntézou cytokínov a prezentáciou antigénov T lymfocytom (Williams, 2012).

3.2.1.1 Fyziologické obranné zložky vrodenej imunity

Epitelové bunky vystielajúce tenké a hrubé črevo sú podstatnou súčasťou gastrointestinálnej vrodenej imunity. Rôznymi spôsobmi prispievajú k bariérovej funkcii črevnej sliznice. Existuje niekoľko typov týchto epitelových buniek, pričom všetky pochádzajú zo spoločného prekursora – kmeňovej bunky. Patria tu **pohárikové bunky** vylučujúce hlien – mucín, ktoré sa nachádzajú na vrchu črevných klkov; **antibakteriálne Panethove bunky** a **M bunky** odoberajúce antigén, lokalizované v špeciálnych kupolových štruktúrach prekrývajúcich lymfoidné tkanivá. M bunky sa vyznačujú relatívne

krátkymi a nepravidelnými mikrozáhybmi a veľkými fenestráciami v ich membránach vylepšujúcimi vychytávanie antigénov z lumenu čreva. Exprimujú rôzne povrchové molekuly, ktoré viažu potenciálne mikrobiálne štruktúry, transportujú ich cez epiteliálnu bariéru a exocytózou predkladajú základným antigén prezentujúcim bunkám (APC) alebo B lymfocytom.

Základné imunitné bunky vrodenej imunity v gastrointestinálnom trakte sú **dendritické bunky, makrofágy a intraepiteliálne lymfocyty**. Tie sa môžu podieľať na stimulácii efektorových T lymfocytov alebo indukcií regulačných T lymfocytov (Treg) potláčajúcich imunitu k potravinovým antigénom a komezálnym baktériám. Dendritické bunky v *lamina propria* sú najúčinnnejšie bunky prezentujúce antigén (APC). Rovnako ako M bunky, vychytávajú a spracovávajú proteínové antigény z mikróbov, ktoré porušili epiteliálnu bariéru a transportujú tieto antigény lymfatickými cievami do mezenterických lymfatických uzlín (Abbas a kol., 2016). Tieto pohltené a spracované antigény následne dendritické bunky vystavujú vo väzbe s MHC molekulou na svojom povrchu, kde ich detegujú špecifické receptory T lymfocytov (Hořejší a kol., 2017). Okrem MHC molekuly sú na správnu stimuláciu T lymfocytov dôležité aj kostimulačné signály povrchových koreceptorov T lymfocytov (CD28 a CD4/CD8) a rovnako dendritických buniek (B7) (Abbas a kol., 2016).



Obr. 3: Interakcia APC s T lymfocytom

(prevzaté z: Vrána a kol., 2011)

Prilahlé epitelové bunky sú pohromade držané proteínmi a tvoria tesné spoje, tzv. **tight junction**, ktoré blokujú prechod mikróbov do *lamina propria*. Okrem toho epitelové bunky produkujú antimikrobiálne látky, vrátane defenzínov. **Defenzíny** majú smrteľne toxické účinky na mikróby tým, že sa vnoria do ich vonkajších fosfolipidových membrán a spôsobia stratu ich integrity. V tenkom čreve sú hlavnými defenzínmi α -defenzíny, vrátane ľudského defenzínu 5 (HD5) a HD6, ktoré sú produkované Panethovými bunkami.

Slizničná bariéra čreva prechádza premenami a chemickými zmenami v reakcii na rôzne environmentálne a imunitné signály, čo v prípade potreby umožňuje rýchle zvýšenie funkcie slizničnej bariéry (Abbas a kol., 2016). Hlienové sekrety pohárikových buniek tvoria fyzickú viskóznou-elastickú bariéru, ktorá bráni patogénom dostať sa do kontaktu s epiteliálnou výstelkou gastrointestinálneho traktu. Taktiež chránia pred tráviacimi enzýmami luminálneho prostredia a uľahčujú prechod potravy (La Fata a kol., 2018). Ide o glykozylované proteíny, tzv. **mucíny**, ktoré tvoria vrstvu s hrúbkou od 300 do 700 μm . Väčšina baktérií sa nachádza len na povrchu tejto hlienovej vrstvy a do kontaktu s epiteliálnymi bunkami tenkého čreva prichádza iba skrze špičky klkov siahajúcimi k hornej časti hlienovej vrstvy. Mucin je nepretržite produkovaný pohárikovými bunkami a submukóznymi žľazami, ktoré dokážu sekretovať niekoľko litrov hlienu denne (Abbas a kol., 2016).

3.2.1.2 Receptory vrodenej imunity

Bunky lokalizované na sliznici čreva, konkrétne epitelové bunky, dendritické bunky, makrofágy a vrodené lymfoidné bunky sú schopné vyvolať zápalové a antivírusové reakcie (Abbas a kol., 2016). Iniciácia týchto vrodenej imunitných reakcií v čreve je spúšťaná **PRR receptormi** (PRRs – Pattern Recognition Receptors). Tie slúžia ako senzory na vychytávanie exogénnych antigénov patogénneho pôvodu (**PAMPs** – Pathogen Associated Molecular Patterns) z črevného lumenu (Kawai a Akira, 2010). PRRs nie sú exprimované len na vonkajšej bunkovej membráne, ale aj na intracelulárnych membránach bunkových organel a v cytoplazme. Membránovo viazané PRRs a PRRs v cytoplazme sú v podstate zložené z domén rozpoznávajúcich ligand, intermediárnych domén a domén efektorových. Aktivovaním týchto receptorov prostredníctvom ligandu dochádza k uvoľňovaniu cytokínov, chemokínov, hormónov a rastových faktorov. Indukuje sa tvorba chronického

zápalu, imunitné zabíjanie prostredníctvom NK buniek, odstránenie mŕtvych alebo zmutovaných buniek fagocytózou (Li a Wu, 2021).

Najviac študované PRRs sú tzv. **Toll-like receptory (TLR)**. TLR sú transmembránové proteíny I. typu s ektodoménami obsahujúcimi na leucín bohaté opakovania, ktoré sprostredkujú rozpoznanie PAMPs (Kawai a Akira, 2010). Receptorová molekula má zvyčajne dve funkcie, jedna je špecificky sa viazať na ligand a druhá je prenášať signál. Zodpovedajúca signálna transdukcia potom zosilní účinok antipatogénnej infekcie tak, že sa aktivujú príslušné imunitné bunky a dôjde k vylučovaniu rôznych zápalových a antivírusových faktorov (Li a Wu, 2021).

Doteraz bolo u človeka identifikovaných 10 funkčných typov TLR. PAMPs rozpoznávané prostredníctvom TLR zahŕňajú lipidy, lipoproteíny, proteíny a nukleové kyseliny odvodené zo širokého spektra mikrobov, ako sú baktérie, vírusy, parazity a huby (Kawai a Akira, 2010).

3.2.2 Adaptívne imunitné mechanizmy gastrointestinálneho traktu

Rozvoj reakcií adaptívnej imunity je podstatne pomalšia v porovnaní s reakciou vrodenej imunitného systému. **B a T lymfocyty** predstavujú kľúčových hráčov adaptívnej imunity a uplatňujú efektívnejšie imunitné mechanizmy tým, že na svojom povrchu majú špecifické antigénne receptory. Konkrétne B lymfocyty **BCR** (B cell receptor) a T lymfocyty **TCR** (T cell receptor). B lymfocyty produkujú v rámci adaptívnej imunity **protilátky**, zatiaľ čo T lymfocyty prispievajú bunkovo sprostredkovanou imunitou prostredníctvom **pomocných CD4+ T buniek** a **cytotoxických CD8+ T buniek**. B lymfocyty odlišujú špecifické antigény cez BCR, zatiaľ čo T lymfocyty ich dokážu rozoznať iba ak sú antigény vo väzbe s antigén prezentujúcou bunkou (APC) (Azad a kol., 2018).

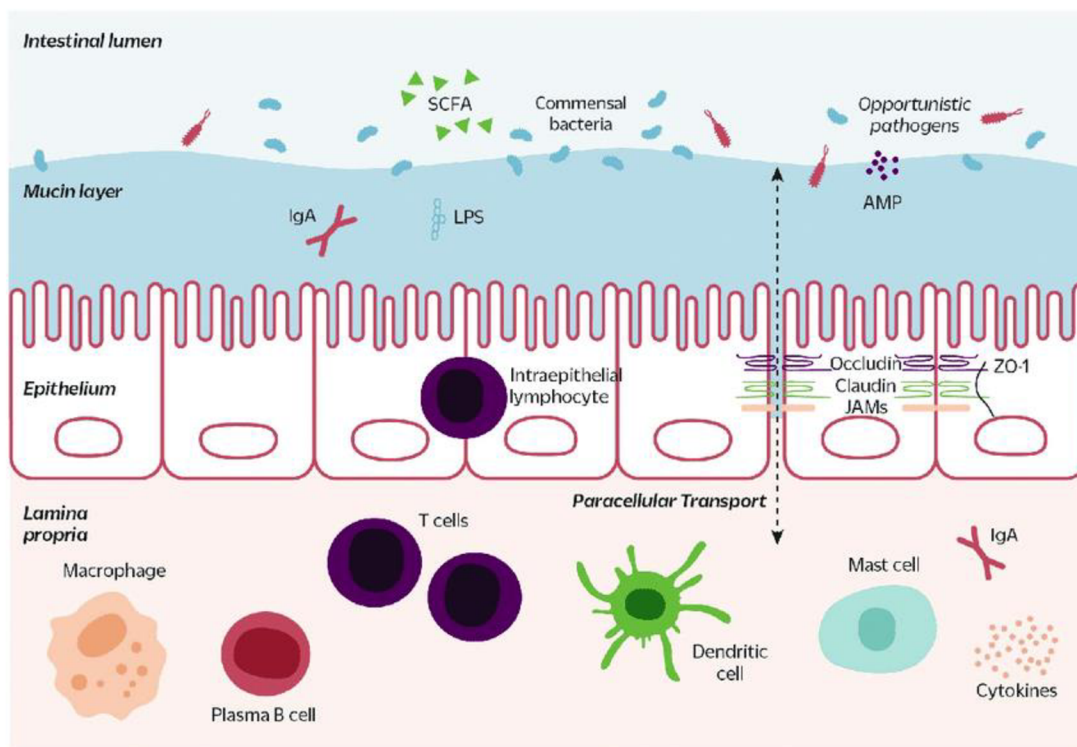
Adaptívne imunitné reakcie v čreve sú teda iniciované skupinami lymfocytov a antigén prezentujúcimi bunkami (predovšetkým dendritickými bunkami a makrofágmi), ktoré sú úzko spojené so slizničnou výstelkou čreva a mezenterickými lymfatickými uzlinami. Naivné lymfocyty sú v týchto miestach priamo vystavené antigénom, pričom sa diferencujú na efektorové bunky. Toto lymfatické tkanivo čreva susediace so slizničným epitelom sa často označuje ako **GALT** (Gut Associated Lymphoid Tissues). Najvýznamnejšími štruktúrami GALT sú Peyerove plaky. Peyerove plaky majú štruktúru lymfoidných

folikulov so zárodočnými centrami obsahujúcimi B lymfocyty, pomocné T lymfocyty, dendritické bunky a makrofágy. Zárodočné centrá lymfoidných folikulov sú obklopené B lymfocytmi produkujúcimi IgM a IgD protilátky. Celkovo je pomer B a T lymfocytov v GALT asi 5x vyšší ako v iných lymfatických tkanivách (Abbas a kol., 2016).

Jednou z ciest dodania antigénu z lumenu čreva do GALT je pomocou špecializovaných buniek črevného epitelu nazývaných **M** (microfold) **bunky**. Niektoré mikróby sa však vyvinuli tak, že tieto M bunky využívajú ako invazívnu cestu cez slizničné bariéry. Príkladom je baktéria *Salmonella typhi*, ktorá spôsobuje brušný týfus.

Ďalšou cestou dodania antigénu do GALT je prostredníctvom dendritických buniek, ktoré dokážu vmedzeriť svoje dendritické výbežky medzi črevné epitelové bunky a „ochutnávať“ tak luminálny obsah. Aj napriek vyčnievajúcim dendritom medzi epitelovými bunkami zachovávajú integritu epitelovej bariéry tým, že produkujú rovnaké spojovacie proteíny ako epitelové bunky. Odobraté antigény následne ďalej posúvajú mobilnejším dendritickým bunkám v *lamina propria*, ktoré migrujú do mezenterických lymfatických uzlín (Abbas a kol., 2016).

V mezenterických lymfatických uzlinách sa zhromažďujú antigény prenášané lymfou z tenkého a hrubého čreva. Predstavujú miesto diferenciácie efektorových a regulačných T lymfocytov, ktoré sa potom vracajú späť do *lamina propria*. Taktiež tu dochádza k diferenciácii B lymfocytov na plazmatické bunky vylučujúce IgA protilátky. Migráciu a usadzovanie lymfocytov cirkulujúcich v krvi späť do *lamina propria* zabezpečujú ich integrínové a chemokínové receptory. Tento proces riadenej migrácie lymfocytov sa nazýva **homing**. *Lamina propria* predstavuje miesto gastrointestinálnych adaptívnych imunitných reakcií, keďže sa tu zhromažďujú distribuované efektorové lymfocyty, dendritické bunky a makrofágy (Abbas a kol., 2016).



Obr. 4: Slizničná bariéra čreva (prevzaté z: Stoeva a kol., 2021)

3.2.2.1 Protilátková imunita gastrointestinálneho traktu

Hlavnou úlohou humorálnej imunity v gastrointestinálnom trakte je neutralizovať mikróby v črevnom lumene, pričom je táto funkcia sprostredkovaná hlavne IgA protilátkami produkovanými v *lamina propria*, ktoré sú do lumenu transportované cez slizničný epitel. Menšie množstvá IgM a IgG protilátok sa tiež vylučujú do lumenu. V lumene sa protilátky viažu na mikróby a toxíny a neutralizujú ich tým, že im bránia naviazať sa na hostiteľské bunky (Abbas a kol., 2016).

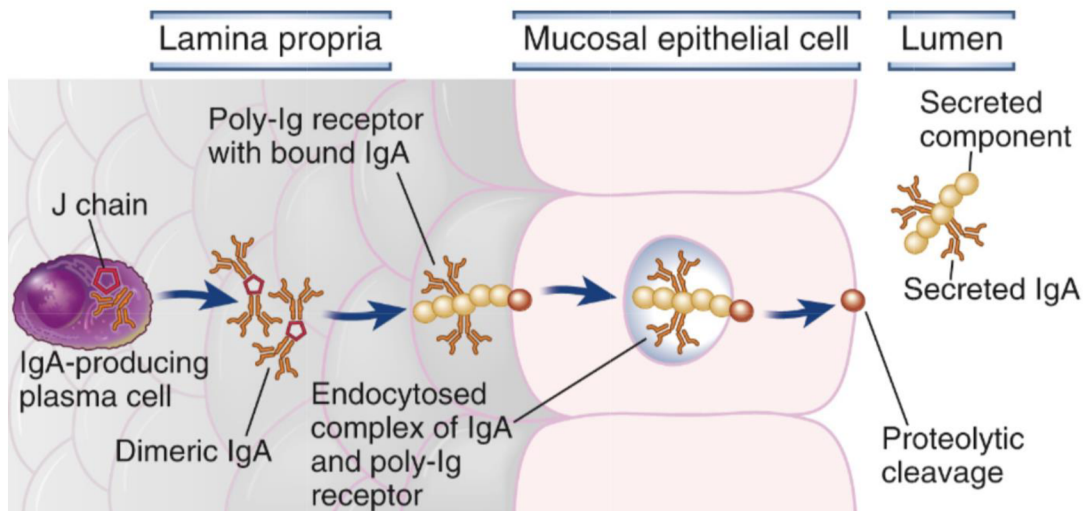
IgA protilátky sú v čreve produkované vo väčších množstvách ako ktorýkoľvek iní izotyp protilátok. Odhaduje sa, že normálny 70 kg dospelý človek vyprodukuje 2 g IgA protilátok denne, čo predstavuje 60 % až 70 % celkovej protilátkovej produkcie. Keďže sa ale syntéza IgA odohráva hlavne v slizničnom lymfoidnom tkanive, tento izotyp tvorí menej ako jednu štvrtinu protilátok v krvnej plazme. Jedinečné vlastnosti črevného prostredia viedli k selektívnemu vývoju buniek vylučujúcich IgA protilátky. Tie zostávajú v gastrointestinálnom trakte, a ak sa dostanú do krvného obehu vrátia sa späť do *lamina propria* čriev. Výsledkom je, že plazmatické bunky produkujúce IgA sa efektívne hromadia

vedľa epitelu, ktorý vychytáva vylučované protilátky a transportuje ich do črevného lumenu.

Sekretované IgA protilátky sú transportované cez epitelové bunky do črevného lumenu pomocou **Fc receptoru** nazývaného tiež poly-Ig receptor (viď Obr. 5). Ide o integrálny membránový glykoproteín, ktorý je syntetizovaný slizničnými epitelovými bunkami a je exprimovaný na bazálnom a laterálnom povrchu epitelových buniek. Jeho produkcia sa dokáže zvýšiť zápalovými stimulmi (Abbas a kol., 2016). IgA protilátky produkované plazmatickými bunkami sú vo forme dimeru, ktorý drží pokope **J reťazec**. Ten je kovalentne viazaný disulfidovými väzbami na Fc región ťažkých reťazcov dvoch molekúl IgA. Slizničné plazmatické bunky produkujú J reťazec viac ako plazmatické bunky v neslizničných tkanivách, pričom sérové IgA sú zvyčajne monoméry bez J reťazca (Pabst a Slack, 2020).

Dimery IgA sa viažu v *lamina propria* na poly-Ig receptor prostredníctvom J reťazca. Komplex receptor – protilátka sa endocytózou dostáva do epitelálnej bunky a fúzuje s jej apikálnou membránou. Poly-Ig receptor je tu následne proteolyticky štiepený, ponechané sú však jeho transmembránové a cytoplazmatické domény, ktoré sú pripojené k epitelovej bunke a extracelulárna doména receptoru nesúca molekulu IgA sa uvoľňuje do lumenu čreva. Tento proces transportu IgA protilátok sa nazýva **transcytóza**. Odštiepená časť poly-Ig receptora, tzv. **sekrečný fragment**, zostáva spojený s dimerom IgA. Predpokladá sa, že tento sekrečný fragment chráni IgA dimery pred proteolýzou bakteriálnymi proteázami prítomnými v lumene čreva (Abbas a kol., 2016).

U ľudí existujú dva izotypy IgA a ich relatívny pomer sa pozdĺž čreva líši. Väčšina plazmatických buniek nachádzajúcich sa v dvanástniku a lačníku produkuje izotyp IgA1. Podiel buniek produkujúcich IgA2 sa postupne zvyšuje z ~ 25 % v tenkom čreve na viac ako 60 % v hrubom čreve. Pozoruhodné je, že obvyklú dominanciu IgA1 v tenkom čreve je možné zvrátiť nadmerným rastom črevných baktérií. Krátka pántová oblasť IgA2 ich robí odolnejšími voči bakteriálnym proteázam v porovnaní s IgA1. Taktiež umožňuje IgA2 viazať veľké častice, ako sú napríklad bakteriálne polysacharidy (Mowat a Agace, 2014).



Obr. 5: Transport IgA protilátok z *lamina propria* do lumenu cez epiteliálne bunky (prevzaté z: Abbas a kol., 2016)

3.2.2.2 T lymfocytmi sprostredkovaná imunitná odpoveď

T lymfocyty sa nachádzajú v črevnej epitelovej vrstve, Peyerových plakoch a rozptýlene v *lamina propria* (Abbas a kol., 2016). Na svojom povrchu obsahujú až niekoľko desiatok tisíc unikátnych klonálne identických TCR (T cell receptor). Podľa typu povrchových receptorov (ich peptidových reťazcov) delíme T bunky na $\alpha\beta$ (~ 95 %) a $\gamma\delta$ (~ 5 %). Podľa typu povrchovej koreceptorovej molekuly ďalej delíme T lymfocyty na **cytotoxické T_c lymfocyty**, taktiež označované ako CD8+ bunky, keďže nesú koreceptor CD8, a **pomocné T_h lymfocyty**, označované ako CD4+, keďže nesú koreceptor CD4. T lymfocyty sú aktivované prostredníctvom APC buniek, a to predovšetkým dendritickými bunkami a makrofágmi, ktoré T lymfocytom predkladajú antigénové fragmenty vo väzbe na MHC molekulu (Hořejší a Bartůňková, 2009). V črevnej sliznici sa vyskytujú tieto základné typy T lymfocytov:

- **Intraepiteliálne lymfocyty (IEL)** sú špecifické slizničné T lymfocyty, ktoré sú súčasťou epitelovej vrstvy, kde ležia medzi enterocytami (viď Obr. 4). Na približne 10 epitelových buniek črevnej sliznice pripadá 1 bunka IEL. Intraepiteliálne lymfocyty môžu niesť $\alpha\beta$, $\gamma\delta$ a tiež atypické $\alpha\alpha$ povrchové receptory, a obsahujú buď koreceptory CD8 alebo CD4. Významne sa podieľajú predovšetkým na imunitnej tolerancii črevnej sliznice voči obrovskému množstvu potenciálnych antigénov v potrave a komezálnym črevným baktériám produkciou IL-10 a TGF- β (Ma a kol., 2020). Narušením tejto

regulácie vznikajú zápalové ochorenia čriev (IBD), napríklad Crohnova choroba (Williams, 2012).

- **Klasické cytotoxické T_c, resp. CD8+ lymfocyty** sa nachádzajú predovšetkým v *lamina propria*. Ich základnou funkciou je usmrcovanie buniek napadnutých patogénom alebo buniek poškodených nádorovou mutáciou. CD8+ T lymfocyty rozpoznávajú antigén naviazaný na MHC glykoproteíny I. triedy. Proces usmrcovania prebieha formou bunkovej smrti, tzv. apoptózy (Abbas a kol., 2016).
- **Pomocné T_h, resp. CD4+ lymfocyty** sa rovnako nachádzajú predovšetkým v *lamina propria* (Abbas a kol., 2016). Na rozdiel od T_c lymfocytov, T_h lymfocyty rozpoznávajú antigén naviazaný na MHC glykoproteíny II. triedy (Hořejší a Bartůňková, 2009). Podľa funkcie a spektra produkovaných cytokínov rozlišujeme rôzne efektorové populácie pomocných T lymfocytov, ktorých diferenciáciu z naivných lymfocytov indukujú dendritické bunky prezentujúce antigény v mezenterických lymfatických uzlinách:
 - **Bunky Th17** zohrávajú špeciálnu úlohu pri udržaní funkcie slizničnej epiteliálnej bariéry produkciou dvoch významných cytokínov IL-17 a IL-22. Receptory pre obe tieto cytokíny sú exprimované na črevných epiteliálnych bunkách a indukujú expresiu proteínov potrebných pre funkciu črevnej bariéry ako sú mucíny a β -defenzíny, ktoré chránia epitel pred poškodeným vyvolaným mikróbmami (Abbas a kol., 2016).
 - **Bunky Th2** sa uplatňujú hlavne pri obrane proti extracelulárnym patogénom. Aktivujú humorálnu imunitu založenú na protilátkach, funkciu B lymfocytov, eozinofilov a žírnych buniek. Produkujú široké spektrum cytokínov, ako IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 a IL-13, ktoré rôznym spôsobom posilňujú funkciu bariérovej imunity. Považujú sa tiež za bunky podporujúce rast a šírenie nádorov (Bauer a kol., 2018).
 - **Bunky Th1** sú v zdravej *lamina propria* veľmi zriedkavé, v porovnaní s bunkami Th2 a Th17. Ich počet sa však zvyšuje pri zápalových ochoreniach tráviaceho traktu (Abbas a kol., 2016). Ich hlavnou úlohou je podpora aktivity makrofágov a cytotoxických CD8+ T lymfocytov. Produkujú najmä IL-2 a IFN- γ , ale tiež IL-10 a TGF β (Bauer a kol., 2018).

Vďaka veľkému množstvu antigénnej stimulácie sú T bunky nachádzajúce sa v GALT pod prísnu reguláciu, aby sa zamedzilo vzniku zápalových reakcií proti vlastným komenzálnym baktériám a neškodným potravinovým antigénom a zachovala sa črevná homeostáza. Existuje niekoľko mechanizmov na zachovanie homeostázy T buniek v čreve:

- Prvý sa spolieha na epiteliálnu bariéru, ktorá bráni vstupu mikróbov do *lamina propria* a k lymfoidným folikulom.
- Druhý súbor mechanizmov sa týka produkcie CD4⁺ regulačných T lymfocytov, ktoré produkujú protizápalové cytokíny ako IL-10 a TGF- β a transkripčný faktor FoxP3 (Williams, 2012).

Regulačné T lymfocyty (Treg) predstavujú heterogénnu skupinu lymfocytov, ktoré sa na slizniciach podieľajú na udržaní periférnej tolerancie, prevencii autoimunitných ochorení a zamedzení vzniku chronických zápalových ochorení (Vignali a kol., 2008). Potláčajú delenie efektorových T lymfocytov, aktivitu dendritických buniek a produkciu alergických IgE protilátok (Zhang a kol., 2014). Z funkčného hľadiska možno rôzne potenciálne supresívne mechanizmy používané Treg zaradiť do štyroch spôsobov účinku:

1. Supresia inhibičnými cytokínmi
2. Supresia cytolýzou
3. Supresia metabolickou disrupciou
4. Modulácia dozrievania a funkcie dendritických buniek

Na druhej strane však Treg blokujú prirodzenú protinádorovú imunitu a prispievajú tak k tvorbe nádorov. Kľúčový pokrok v analýze Treg priniesla identifikácia transkripčného faktora FOXP3 (forkhead box P3), ktorý je potrebný na vývoj, funkciu a prežívanie Treg (Vignali a kol., 2008). Treg môžu mať na svojom povrchu receptory $\alpha\beta$ alebo $\gamma\delta$. Prítomné sú spravidla koreceptorové molekuly CD4, ale môžu byť aj CD8. Rozlišujeme dva základné typy Treg:

- A. Prirodzené nTreg** reprezentujú najväčšiu skupinu Treg. Okrem koreceptora CD4 je pre nich typický aj koreceptor CD25. Vyznačujú sa tiež expresiou FOXP3 a sekréciou IL-10 a TGF- β . Majú zastúpenie hlavne pri alergén-spezifických imunitných reakciách. Vyvíjajú sa v týmuse, pričom vznikajú v dôsledku pozitívnej odpovede na telu vlastné antigény (Zhang a kol., 2014).

B. Indukované iTreg sa na rozdiel od nTreg vyskytujú v periférnych slizniciach, predovšetkým tráviaceho traktu. Na svojom povrchu nemajú koreceptor CD25 (Zhang a kol., 2014). Pôsobia podobnými supresívnymi účinkami ako nTreg. Pomáhajú tlmiť imunitné reakcie a obmedzujú ich škodlivé imunopatologické vplyvy (Hořejší a kol., 2017).

3.3 IMUNOLOGICKÁ TOLERANCIA

V organizme, a obzvlášť v čreve, sa nachádza veľký počet častíc, ktoré musí imunitný systém vyhodnotiť a správne proti nim zareagovať. Na to využíva obrovské množstvo antigénne špecifických receptorov T a B lymfocytov, ktoré majú enormnú diverzitu v rozpoznávaní antigénov, vysokú antigénovú špecifickosť, silnú efektorovú aktivitu a dlhotrvajúcu imunologickú pamäť (Sakaguchi a kol., 2008). Každý jedinec nesie v zárodočnej DNA relatívne malé množstvo génov kódujúcich antigénové receptory. V priebehu každého delenia lymfocytov v primárnych lymfatických orgánoch, dochádza v procesoch preskupovania génových segmentov, spojovacej variability a alelickej exklúzií k rekombináciám zárodočnej DNA, čím sa výrazne zvyšuje jej variabilita. Táto náhodne rekombinovaná DNA kóduje náhodne špecifické receptory, ktoré nesú na svojom povrchu lymfocyty. Keďže ide o náhodné rekombinácie vytvárajúce veľký a rôznorodý repertoár receptorov, ktoré nie sú ovplyvnené cudzími alebo telu vlastnými časticami, je relatívne vysoká pravdepodobnosť vzniku autoreaktívnych lymfocytárnych klonov, ktoré rozpoznávajú vlastné antigény (autoantigény) (Abbas a kol., 2016).

Mechanizmy imunologickej tolerancie sa vyvinuli, aby predchádzali reakciám proti vlastným bunkám. Prostredníctvom nich dochádza k elimináciám alebo inaktiváciám lymfocytov, ktoré exprimujú vysokoafinitné receptory pre vlastné antigény. Autotolerancia môže byť indukovaná u nezrelých (naivných) autoreaktívnych lymfocytov v generatívnych lymfatických orgánoch, a teda ide o **centrálnu toleranciu**, alebo u zrelých lymfocytov v periférnych miestach, čo predstavuje **periférnu toleranciu** (Hogquist a kol., 2005).

3.3.1 Centrálna tolerancia T lymfocytov

Centrálna tolerancia nastáva počas štádia dozrievania T lymfocytov v týmuse. Pokiaľ reagujú na vlastné antigény, môže to viesť u autoreaktívneho T lymfocytu buď k apoptóze

alebo k nahradeniu samovoľne reagujúceho receptora. Z niektorých autoreaktívnych lymfocytov CD4+ línie sa môžu vyvinúť regulačné T lymfocyty, ktoré tlmia imunitné reakcie proti antigénu, ktorý sami rozpoznávajú (Sakaguchi a kol., 2008). Antigény, ktoré sa v týmuse nachádzajú sú väčšinou telu vlastné a nie cudzie vstupujúce z vonkajšieho prostredia. Tie sú vychytávané a odvádzané do periférnych lymfatických orgánov ako sú slezina a lymfatické uzliny. V týmuse sa prezentujú v tele všadeprítomné antigény, ktoré bunky na mieste exprimujú alebo sú privádzané krvou. Mechanizmus umožňujúci exprimovať mnohé proteínové antigény rôznych periférnych tkanív je pod kontrolou transkripčného faktora **AIRE** (autoimmune regulator) (Kyewski a Feuerer, 2014). Mutácie v géne AIRE sú príčinou multiorgánových autoimunitných ochorení, kedy sa vlastné antigény nezobrazujú v týmuse a T lymfocyty špecifické pre tieto antigény unikajú delícií, dozrievajú a vstupujú do periférie, kde napádajú cieľové tkanivá (Bruserud a kol., 2016).

3.3.2 Periférna tolerancia T lymfocytov

Centrálne tolerancia však nie je dokonalá a mnohé samovoľné lymfocyty dozrievajú. Preto sú potrebné mechanizmy periférnej tolerancie, aby sa zabránilo aktivácií týchto potenciálne nebezpečných lymfocytov. Mechanizmy periférnej tolerancie sú:

- **Anergia** (funkčná nereakcia) – je výsledkom nevyváženej stimulácie TCR receptorov v dôsledku chýbania kostimulačného signálu. Samovoľne reagujúce lymfocyty nie sú usmrtené, ale takisto nereagujú ani na špecifický antigén.
- **Supresia** – potláčanie autoreaktívnych reakcií prostredníctvom regulačných T lymfocytov.
- **Delécia** – bunková smrť (Xing a Hogquist, 2012).

3.3.3 Centrálne tolerancia B lymfocytov

Centrálne tolerancia B lymfocytov nastáva počas ich maturácie v kostnej dreni, kedy sú nezrelé lymfocyty rozpoznávajúce autoantigény s vysokou afinitou odstránené alebo dochádza k úprave špecifickosti receptora (BCR). Osud lymfocytu závisí od sily väzby BCR – antigén. Väzba s vysokou afinitou k autoantigénu vedie k úprave receptora alebo k delícii lymfocytu, zatiaľ čo stredná väzbová afinita umožňuje bunkám prežiť a pokračovať na perifériu (Tobón a kol., 2013).

Centrálna tolerancia sa považuje za prvý kontrolný bod, zásadný pre vytvorenie repertoáru naivných B lymfocytov, ktoré nesú BCR reaktívne iba na telu cudzie antigény. Ďalej sa naivné B lymfocyty diferencujú v slezine na zrelé, kde prichádzajú do kontaktu s vonkajšími antigénmi. Hlavnými mechanizmami, ktoré sprostredkujú centrálnu toleranciu vyvíjajúcich sa autoreaktívnych B buniek sú **klonálna delícia**, **anergia** a **úprava receptorov**. Tie dokážu eliminovať približne 90 % samovoľne reagujúcich B lymfocytov (Gururajan a kol., 2014). Úprava receptorov sa považuje za hlavný mechanizmus centrálnej tolerancie B lymfocytov a spočíva v iniciácii novej rekombinácie génov V a J pre vznik nového ne-autoreaktívneho BCR (Nemazee, 2017).

3.3.4 Periférna tolerancia B lymfocytov

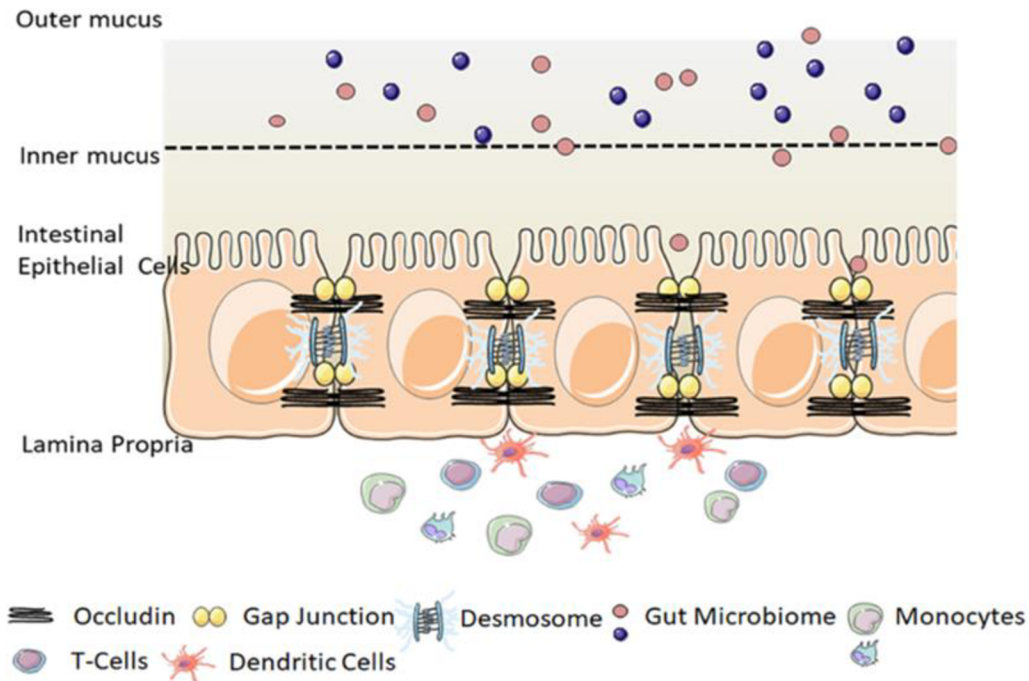
B lymfocyty, ktoré úspešne prešli centrálnou toleranciou, opúšťajú kostnú dreň a pokračujú vo svojom vývoji na periférii. Tu podliehajú periférnej tolerancii na základe špecifickosti BCR a sily signálu (Gururajan a kol., 2014). Ak zrelé B lymfocyty rozpoznávajú autoantigény v periférnych tkanivách bez účasti pomocných T lymfocytov, tieto bunky môžu byť funkčne inaktivované **anergickými mechanizmami** alebo sú odsúdené k **apoptóze** (Tobón a kol., 2013). B lymfocyty inaktivované anergickými mechanizmami, kedy prestávajú reagovať na ďalšiu stimuláciu, vyžadujú na svoje prežitie vyššie hladiny rastového faktora BAFF ako normálne B bunky. Výsledkom je ich skrátená životnosť a rýchlejšia eliminácia v porovnaní so zdravými bunkami (Abbas a kol., 2016).

3.4 FAKTORY OVPLYVŇUJÚCE ČINNOSŤ GASTROINTESTINÁLNEHO TRAKTU A REGIONÁLNEHO IMUNITNÉHO SYSTÉMU

3.4.1 Probiotiká

Integrita epitelovej bariéry je dôležitá pre oddelenie vonkajšieho prostredia čreva a jeho potenciálnych patogénov od imunitného systému gastrointestinálneho traktu. Integritu epitelu zabezpečujú multiproteínové komplexy definované ako **tight junction (TJ)**. Tie sa nachádzajú na apikálnej strane postranných stien enterocytov a pozostávajú z transmembránových proteínov, ktoré extracelulárne interagujú so susednými proteínmi TJ a intracelulárne sa spájajú s bunkovým cytoskeletom (viď Obr. 6). Keď sa pozmení

expresia alebo lokalizácia TJ proteínov, dochádza k narušeniu nepriepustnosti epitelovej bariéry a vyvíja sa stav **presakujúceho čreva**. Tento stav je zodpovedný za rozvoj mnohých patologických stavov ako sú zápalové ochorenia tráviaceho traktu (IBD), syndróm dráždivého čreva (IBS) a celiakia, pričom všetky sú charakteristické trvalým zápalom a poškodením tkaniva (Lee, 2015).



Obr. 6: Integrita intestinálnej epitelovej bariéry (prevzaté z: Chelakkot a kol., 2018)

Ukazuje sa, že viaceré zložky potravy, rovnako aj **probiotiká**, dokážu regulovať expresiu **TJ proteínov**. Bolo preukázané, že probiotikum *Esterichia coli* Nissle 1917 (EcN) zvyšuje génovú expresiu TJ proteínu ZO-1 v črevných epitelových bunkách. Upregulácia tohto proteínu zvyšuje stabilitu a efektívnosť črevnej epitelovej bariéry. Vlastnosti bariéry ovplyvňuje aj probiotikum *Lactobacillus rhamnosus* GG, ktoré zamedzuje enterohemoragickým infekciám spôsobenými *Esterichia coli* O157:H7. Epitelové bunky v spolupráci s týmto probiotikom vykazovali vyššiu expresiu proteínu ZO-1, a takisto bola zachovaná distribúcia TJ proteínu claudinu-1, pri infikovaní patogénom. Rovnako aj druhy probiotík *Lactobacillus casei* a *Lactobacillus plantarum* upregulujú expresiu proteínov ZO-1, ZO-2, okludínu a cingulínu – dôležitých TJ proteínov (La Fata a kol., 2018). Niektoré štúdie uvádzajú, že črevná mikrobiálna dysbióza spojená so zvýšením uvoľňovaním ZO proteínov a narušením tight junction, má výrazný vplyv na vstup lepkových proteínov do

lamina propria, a teda prepuknutiu celiakie (Pecora a kol., 2020). Toto ochorenie bude podrobnejšie opísané nižšie.

Špecifické probiotické bakteriálne kultúry dokážu takisto regulovať aj expresiu ochranného hlienu – **mucínu**. Spomedzi rôznych ľudských génov mucínu prevládajú v hrubom čreve najmä MUC2 a MUC3. Baktérie *Lactobacillus plantarum* 299v zvyšujú expresiu týchto génov, čím sa zvyšuje sekrécia mucínu a znižuje sa tak možnosť väzby patogénov na slizničné epitelové bunky. Podobný účinok vykazujú podľa štúdií aj baktérie *Lactobacillus acidophilus* LA1 a *Lactobacillus casei* GG.

Tretím mechanizmom, ktorým probiotiká ovplyvňujú regionálny imunitný systém v čreve sú **antimikrobiálne látky**. Baktérie *Lactobacillus brevis* 925A produkuje látku bakteriocín – brevicín 925A, ktorá je účinná proti *Listeria monocytogenes* a *Streptococcus mutans* spôsobujúcich otravu jedlom a zubný kaz (La Fata a kol., 2018).

3.4.2 Antibiotiká

Črevné komenzálne baktérie a zmeny v ich zložení môžu ovplyvňovať imunitný systém. Antibiotiká sa zámerne podávajú na elimináciu patogénnych baktérií, avšak ich širokospektrálne účinky rovnako prispievajú ku **kvantitatívnym aj kvalitatívnym zmenám** v bakteriálnej mikroflore. Črevnú mikrofóru dokážu ovplyvňovať priamo aj nepriamo. Antibiotiká ako ampicilín, gentamicín, metronidazol, neomycín a vankomycín nie len že priamo znižujú celkový počet baktérií, ale tiež dramaticky posúvajú zloženie črevnej mikrobioty. Za normálnych fyziologických podmienok si mikrobiota udržiava **homeostatický stav** symbiózou a spoluzávislosťou medzi jednotlivými podskupinami baktérií. Sekundárne metabolity produkované niektorými skupinami baktérií môžu byť nevyhnutnými živinami pre iné druhy. V prípade straty špecifických populácií baktérií a narušenia symbiotických vzťahov môžu mať nahromadené metabolity toxický vplyv na rast iných črevných baktérií.

Antibiotiká takisto narušajú imunitu **zmenou bakteriálnych metabolitov a signálov** prenášaných z črevnej mikrofóry k epitelialným a imunitným bunkám. Antibiotiká môžu mať výrazný vplyv na lipidy, žlčové kyseliny a aminokyseliny. Mastné kyseliny s krátkym reťazcom (napr. butyrát), ktoré sú produkované baktériami hrubého čeva fermentáciou vlákniny, majú široké účinky na enterocyty. Ovplyvňujú udržiavanie integrity epitelu, reguláciu produkcie a diferenciácie regulačných T lymfocytov, moduláciu zápalových

a imunitných odpovedí a predstavujú hlavný zdroj energie pre bunky tvoriace sliznicu hrubého čreva. Eliminácia týchto prospešných baktérií antibiotikami vedie k redukcii produkcie mastných kyselín s krátkym reťazcom a následne k nižšej frekvencii buniek Th17 a regulačných T lymfocytov (Zhang a Chen, 2019).

Existuje viacero stratégií, ktorými antibiotiká dokážu eliminovať bakteriálne bunky:

- **Narušenie syntézy bakteriálnej bunkovej steny.** Túto stratégiu využívajú β -laktamové antibiotiká, ku ktorým patria penicilíny a cefalosporíny.
- **Inhibícia biosyntézy bielkovín.** Tento mechanizmus využívajú napríklad aminoglykozidové a tetracyklínové antibiotiká, ktoré sa viažu na 30S podjednotku ribozómu, čím sa blokuje translácia mRNA do poradia aminokyselín polypeptidu.
- **Inhibícia syntézy DNA.** Antibiotiká ako fluorochinolóny blokujú enzýmovú aktivitu bakteriálnych topoizomeráz, konkrétne DNA gyrázy, ktoré sú potrebné na ukončenie syntézy DNA v bakteriálnej bunke.
- **Pozmenenie bunkovej membrány.** Mechanizmus spočíva v narušení bariérovej funkcie cytoplazmatickej membrány baktérie väzbou na jej lipidové a proteínové štruktúry. Túto stratégiu využívajú polymyxínové antibiotiká (Naveed a kol., 2020).

3.4.3 Vitamíny

Vitamíny sú organické zlúčeniny, ktoré organizmus prijíma v stopových množstvách v strave, keďže si ich nedokáže v dostatočnej kvantite nasyntetizovať. Vitamíny a ich metabolity sú nevyhnutné pre veľké množstvo fyziologických procesov a plnia rôzne funkcie ako hormóny a antioxidanty. Okrem toho zohrávajú dôležitú úlohu v procesoch adaptívnej a vrodenej imunity (Mora a kol., 2008). V nasledujúcich podkapitolách sú opísané tri vitamíny – vitamín D, C a A, pričom hlavne vitamínom A a D sa vďaka nedávnym objavom pripisujú mnohostranné interakcie s imunitným systémom.

3.4.3.1 Vitamín D

V tukoch rozpustný vitamín D je syntetizovaný v koži procesom závislým na UV žiarení. Alternatívne ho možno prijať v strave alebo vo vitamínových doplnkoch. Vitamín

D3 (VD3) predstavuje fyziologicky najpodstatnejšiu formu vitamínu D. VD3 sa v pečeni premieňa na **25-dihydroxyvitamín D3 (kalcidiol)**, čo je hlavná cirkulujúca forma VD3. Nakoniec sa metabolizuje v obličkách na fyziologicky aktívnejší **kalcitriol**. Okrem toho môže byť metabolizovaný aj bunkami imunitného systému (Mora a kol., 2008). Vitamín D býva tradične chápaný ako látka podporujúca homeostázu vápnika a zdravie kostí. Taktiež bola preukázaná súvislosť medzi nízkou hladinou vitamínu D a náchylnosťou k bakteriálnym a vírusovým infekciám (Koky a Bolerázska, 2020).

Bunky imunitného systému ako aktivované CD4+ a CD8+ T lymfocyty, B lymfocyty, neutrofilý, antigén prezentujúce bunky (makrofágy a dendritické bunky) obsahujú na svojom povrchu receptory pre vitamín D (VDR). Zatiaľ čo, naivné T lymfocyty vykazujú len veľmi nízke hladiny VDR, tento receptor je hojne prítomný v efektorových T lymfocytoch. V rámci vrodeného imunitného systému vitamín D3 zosilňuje **antimikrobiálny účinok** monocytov a makrofágov, a takisto zintenzívňuje **chemotaxiu** a **fagocytózu makrofágov** (Baeke a kol., 2010). Kalcitriol dokáže pozmeniť funkciu a morfológiu dendritických buniek (DC) indukovaním nezrelého stavu a zvýšením tolerancie. Nezrelé DC sú charakteristické zníženou prezentáciou antigénu sprevádzanou nižšou sekréciou prozápalového IL-12, ale na druhej strane zvýšenou produkciou tolerogénneho interleukínu IL-10. Kalcitriol rovnako inhibuje toll-like receptory na monocytoch.

Vitamín D významným spôsobom zasahuje aj do riadenia adaptívnej imunity. Na B lymfocyty kalcitriol pôsobí antiproliferačnými účinkami ako je inhibícia diferenciácie, iniciácia apoptózy a znížená produkcia protilátok. Táto kontrola aktivácie a proliferácie B lymfocytov je významná v autoimunitných ochoreniach, keďže autoreaktívne protilátky hrajú hlavnú úlohu v patofyziológii autoimunity. V zásade vitamín D modifikuje prozápalový stav imunitného systému na **viac tolerujúci**. Kalcitriol potláča proliferáciu pomocných T lymfocytov, a takisto pozmieňa produkciu ich cytokínov. Konkrétne sa inhibuje sekrécia prozápalových Th1 a naopak podporuje produkcia protizápalových Th2 buniek (Prietl a kol., 2013).

3.4.3.2 Vitamín C

Vitamín C, tiež známy ako kyselina askorbová, je vo vode rozpustný vitamín a **antioxidant**. Syntetizuje sa v pečeni prostredníctvom enzýmu L-gulonolaktónoxidáza,

ktorá ale nie je dostačujúca, a preto sa musí prijímať v potrave (Jafari a kol., 2019). Vitamín C predstavuje kofaktor pre enzýmy hydroxylázy a monooxygenázy a ľudský organizmus ho využíva na syntézu základných zlúčenín ako sú kolagén, L-karnitín a neurotransmitery. Ako silný antioxidant neutralizuje voľné radikály a znižuje riziko zápalu a náchylnosť na choroby. Vitamín C rovnako chráni pred mutáciami DNA vyvolanými oxidačným stresom.

Kyselina askorbová je známa svojimi účinkami na posilnenie imunity. Významný vplyv má na funkcie vrodeného a adaptívneho imunitného systému. Dokáže stimulovať migráciu fagocytujúcich buniek do miest infekcie a podporuje adekvátnu imunitnú odpoveď proti patogénom bez toho, aby došlo k nadmernému poškodeniu vlastných buniek organizmu (Carr a Maggini, 2017). Fagocytujúce leukocyty vylučujú nešpecifické toxíny – superoxidové radikály, kyselinu chlórnu a peroxinitrity ako odpoveď na inváziu patogénov. Tieto voľné radikály kyslíka ničia patogény, ale rovnako poškodzujú aj vlastné leukocyty. Vitamín C dokáže chrániť bunky leukocytov pred **oxidačným stresom**.

Rovnako pomáha udržiavať **integritu epitelialnej bariéry** v gastrointestinálnom trakte, pozitívne moduluje črevnú mikrobiotu a podporuje aktivitu NK buniek, ktorých funkcia s vekom klesá. Obzvlášť v lymfocytoch je vitamín C hojne koncentrovaný. Zároveň sa zistil jeho efekt podporujúci proliferáciu T lymfocytov, pričom posúva rovnováhu medzi Th2 a Th1 bunkami v prospech Th1 buniek a cytokínov nimi produkujúcich. Výsledkom je zosilnenie protivírusových cytotoxických mechanizmov.

V rámci adaptívnej imunity môže dlhodobjšie podávanie vyšších dávok vitamínu C (1000 mg počas 75 dní) spôsobiť **zvýšenie hladín protilátok** IgG poskytujúcich dlhotrvajúcu ochranu v krvnom obeh; IgA, ktoré chránia pred infekciami prevažne na povrchu slizníc respiračného a tráviaceho traktu a IgM, ktoré predstavujú prvý imunoglobulín objavujúci sa v krvi ako odpoveď na potenciálnu hrozbu patogénom (Jafari a kol., 2019).

3.4.3.3 Vitamín A

Vitamín A je v tukoch rozpustný vitamín vyskytujúci sa vo formách **retinolu** (vitamín A1), **retinalu** a **kyseliny retinovej**, ktorá má najvyššiu biologickú aktivitu (Huang a kol., 2018). Patrí k látkam s antioxidantnými a antikarcinogénnymi účinkami. Zdrojom vitamínu A je potrava živočíšneho pôvodu, z rastlinnej potravy je organizmus zásobovaný

provitamínmi – karotenoidami (najmä β -karoten), ktoré sa následným rozštiepením menia na aktívne formy vitamínu A.

Vitamín A zasahuje do množstva pochodov v organizme. Zúčastňuje sa na procesoch videnia, zasahuje do syntézy bielkovín, nukleových kyselín a lipoproteínov, ovplyvňuje diferenciáciu a dozrievanie pohlavných buniek a udržiava funkčný stav slizníc (Hlúbik, 2001). Konkrétne hrá kľúčovú úlohu pri morfolologickej tvorbe epitelu, diferenciácií a funkčnom dozrievaní epitelových buniek. Je neoddeliteľnou súčasťou hlienovej vrstvy dýchacieho a tráviaceho traktu. Podporuje sekréciu mucínu a zlepšuje funkcie vrodenej imunity (Huang a kol., 2018).

Rovnako ovplyvňuje aj viaceré aspekty adaptívnej imunity. Najmä kyselina retinová ovplyvňuje veľké množstvo imunitných mechanizmov. Vplyv má na moduláciu rovnováhy Th1 a Th2 lymfocytov. Ukazuje sa, že jej nedostatok koreluje so zníženou imunitnou odpoveďou Th2 buniek, a naopak suplementácia vitamínom A blokuje produkciu cytokínov prozápalovými Th1 bunkami. Cytokíny produkované Th1 a Th2 bunkami, okrem iného, rozdielne vplyvajú na zmenu tried protilátok produkovaných B lymfocytmi. IFN γ produkovaný Th1 lymfocytmi podporuje zmenu produkcie protilátok na IgG2a a IgG3, zatiaľ čo IL-4 produkovaný Th2 lymfocytmi podporuje produkciu IgG1 a IgE a potláča tvorbu IgG2b a IgG3. Kyselina retinová takisto zvyšuje produkciu IgA protilátok v čreve, pričom na hladinu protilátok v sére vplyv nemá. Rovnako zosilňuje indukciu regulačných T lymfocytov a potláča diferenciáciu prozápalových Th17 buniek, čím tlmí zápalové procesy v čreve a spolu s jej analógmi môže predstavovať užitočnú stratégiu proti chronickým zápalovým ochoreniam (Mora a kol., 2008).

3.5 PATOLÓGIA GASTROINTESTINÁLNEHO TRAKTU A REGIONÁLNEHO IMUNITNÉHO SYSTÉMU

3.5.1 Patológie spôsobené poruchami imunitných mechanizmov

Vzhľadom na množstvo imunitných buniek a ich neustálu aktivitu v črevnej sliznici nie je prekvapujúce, že existuje veľa črevných ochorení súvisiacich s abnormálnymi imunitnými odpoveďami. Tieto ochorenia sú vo všeobecnosti spôsobené neregulovanými

reakciami na komenzálne črevné baktérie a vlastné antigény (autoimunita) alebo na potravinové antigény (alergie) (Abbas a kol., 2016).

3.5.1.1 Autoimunita a alergie

Podstatou autoimunitných ochorení je patologická reakcia na vnútorný, teda telu vlastný antigén – **autoantigén**. Na druhej strane alergia, je definovaná ako patologicky prehnaná imunitná odpoveď na vonkajší alergén. Obe je však možné charakterizovať termínom precitlivenosti, kedy dochádza k nadmernej imunologickej reakcii na vonkajšie alebo vnútorné antigény, pričom výsledkom je poškodenie tkanív alebo orgánov prípadne ich zhoršená funkcia (Bartůňková a kol., 2009). Podľa mechanizmu účinku rozlišujeme štyri základné typy hypersenzitivity:

- **Hypersenzitivita I. typu** predstavuje základ alergických ochorení. Je sprostredkovaná aktiváciou IgE protilátok závislých na T_h lymfocytoch, ktoré sú namierené proti neškodným potravinovým a environmentálnym antigénom. IgE protilátky aktivujú žirne bunky a bazofily väzbou na ich povrchové receptory.
- **Hypersenzitivita II. typu** je sprostredkovaná na T lymfocytoch nezávislými protilátkami IgG a IgM. Tie sa viažu na telu vlastné antigény, ako sú antigény prítomné na červených krvinkách, neutrofiloch a krvných doštičkách alebo na epiteliálnych bunkách žliaz a slizníc. Ide teda o autoimunitné reakcie.
- **Hypersenzitivita III. typu** je charakteristická tvorbou imunokomplexov s telu vlastnými, poprípadne cudzími neškodnými antigénmi. Imunokomplexy, ktoré sa usadzujú v tkanivách aktivujú neutrofilu a zápalové reakcie vedúce k poškodeniu tkaniva.
- **Hypersenzitivita IV. typu** (tzv. oneskorený typ) je sprostredkovaná pomocnými $CD4+$ T lymfocytmi s následnou stimuláciou zápalových reakcií. Prozápalové cytokíny vylučované aktivovanými makrofágmi sú namierené proti telu vlastným aj cudzím antigénom. Oneskorená hypersenzitivita spôsobuje mnohé choroby ako diabetes mellitus I. typu, roztrúsenú sklerózu a reumatickú artritídu (Uzzaman a Cho, 2012).

Základný rozdiel medzi autoimunitou a alergiou spočíva v tom, že eliminácia alergénu vedie k vymiznutiu klinických príznakov. Autoantigén sa vzhľadom na jeho povahu nedá

eliminovať, a preto majú autoimunitné ochorenia zvyčajne progresívny alebo chronický charakter. Vznik a priebeh alergických a autoimunitných ochorení sú vždy podmienené kombináciou vnútorných (genetických) a vonkajších (environmentálnych) faktorov (Bartůňková a kol., 2009). Hlavnou príčinou vzniku autoimunitných ochorení je narušená regulácia imunologickej tolerancie alebo porucha imunoregulačných procesov, ktoré boli opísané vyššie.

Charakteristickým znakom **alergických ochorení** je produkcia IgE protilátok B lymfocytmi, ktorá je závislá od pomocných T lymfocytov produkujúcich IL-4. IgE sa viažu na Fc receptory žírnych buniek, ktoré sa aktivujú a uvoľňujú viaceré mediátory ako histamín a cytokíny. **Potravinové alergie** predstavujú hypersenzitívne reakcie imunitného systému na neškodné antigény jedla, ktoré vedú k uvoľneniu mediátorov zo slizničných žírnych buniek gastrointestinálneho traktu (Abbas a kol., 2016). Dokonca aj malé množstvo škodlivého jedla môže vyvolať celý rad symptómov so závažnými alebo aj život ohrozujúcimi dôsledkami (anafylaktický šok). K najvýznamnejším potravinovým alergénom patria vajcia, mlieko, arašidy, pšenica, ryby, mäkkýše a sója. Zaujímavosťou je, že alergénosť môže ovplyvniť aj spôsob prípravy jedla (Sicherer a Sampson, 2010). Klinické príznaky zahŕňajú opuch orofarynxu, zvýšenú peristaltiku a sekréciu epitelových tekutín, vracanie a hnačku (Abbas a kol., 2016). Naproti tomu **potravinové intolerancie** sú charakteristické neimunitnými reakciami, a často postihujú iba tráviaci systém, pričom spôsobujú menej závažné príznaky. Skonzumovanie malého množstva škodlivej potravy nepredstavuje žiadny problém. Príčinami intolerancií sú napríklad absencia enzýmu potrebného na úplné trávenie potravy alebo citlivosť na prídavné potravinové látky (siričitany) (URL 1).

3.5.1.1.1 Celiakia

Celiakia je autoimunitné ochorenie vyvolané zníženou toleranciou na potraviny obsahujúce **pšeničný lepok (glutén)** a príbuzné proteíny jačmeňa a raži (Stepniak a Koning, 2006). Celiakia je charakterizovaná chronickým zápalom sliznice tenkého čreva, čo vedie k atrofii klkov, malabsorpcií a rôznym nutričným deficitom, ktoré vedú k extraintestinálnym prejavom (Abbas a kol., 2016).

Lepok a jeho význam v patofyziológii

Lepok je komplexná zmes zásobných proteínov pšenice nazývaných gliadíny a gluteníny. Jedinečný charakter lepkových proteínov prispieva k ich imunogénnym vlastnostiam. Sú extrémne bohaté na aminokyseliny **prolín** a **glutamín**. Vďaka vysokému obsahu prolínu je lepok odolný voči proteolytickej degradácii v gastrointestinálnom trakte. Navyše vysoký obsah glutamínu robí z lepku dobrý substrát pre enzým tkanivovej transglutaminázy (tTG). Tento enzým sa neustále exprimuje v *lamina propria* a uvoľňuje sa pri poškodení tkaniva. Okrem toho, že je známy svojou úlohou pri oprave tkaniva, môže tiež premieňať glutamín na negatívne nabitú kyselinu glutámovú, procesom deaminácie (Stepniak a Koning, 2006). Takto modifikované gluténové peptidy sa viažu na molekuly HLA triedy II sérotypy DQ2 a DQ8, ktoré sú prítomné na bunkách prezentujúcich antigén. To vedie k zvýšenej prezentácii deaminovaných gluténových peptidov T lymfocytom, čím sa stimuluje imunitný systém. Aktivované T lymfocyty produkujú cytokíny a indukujú uvoľňovanie a aktiváciu matrixových metaloproteináz (MMP). MMP sú enzýmy podieľajúce sa na štiepení bielkovín extracelulárnej matrix, na modulácii sliznice čreva a tvorbe zápalu. Na poškodení črevného epitelu majú takisto podiel aj intraepitelové cytotoxické T lymfocyty, ktoré rozpoznávajú zápalové ligandy na povrchu črevného epitelu (Marasco a kol., 2016).

Vplyv črevnej mikrobioty

Celiakia je multifaktoriálna porucha, ktorej príčinou sú okrem genetických predispozícií aj environmentálne faktory (Stepniak a Koning, 2006). Kojenie, výživa dieťaťa hlavne v prvom roku života, rozsiahlosť expozície antibiotikami a vývoj črevného mikrobiálneho systému majú takisto vplyv na patogenézu celiakie (Frič a kol., 2013). Ako bolo spomenuté vyššie, zmeny v zložení a funkcií črevného mikrobiómu sú spojené s chronickými zápalovými ochoreniami, čo je prípad aj celiakie. Napokon, u pacientov s pretrvávajúcimi príznakmi a na dlhodobej bezlepkovej diéte bolo preukázané **zmenené zloženie** črevnej mikrobioty. *Lactobacily* a *Bifidobacterium* spp., ktoré sa u pacientov s celiakiou v porovnaní so zdravými jedincami vyskytujú v čreve v zníženom množstve, môžu hrať úlohu pri rozklade gluténu a jeho peptidov, čím modifikujú imunogénny potenciál lepku. Štúdie ukazujú, že prospešné a patogénne baktérie rozkladajú lepok na odlišné štruktúry, ktoré majú zníženú alebo zvýšenú imunogenicitu. Konkrétne imunogénne peptidy lepku

produkované proteázami baktérie *Pseudomonas aeruginosa* sú ďalej degradované a stávajú sa menej imunogénnymi v prítomnosti skupiny baktérií *Lactobacillus*. Rovnako sa ukazuje, že kmeň *Bifidobacteria* zohráva úlohu pri znižovaní priepustnosti črevného epitelu indukovanej lepkom. Tieto zistenia o činnosti špecifických bakteriálnych kmeňov pri spracovaní lepku by mohli napomôcť pri liečení celiakie suplementáciou probiotík ako doplnkovej terapie (Pecora a kol., 2020).

Príznaky

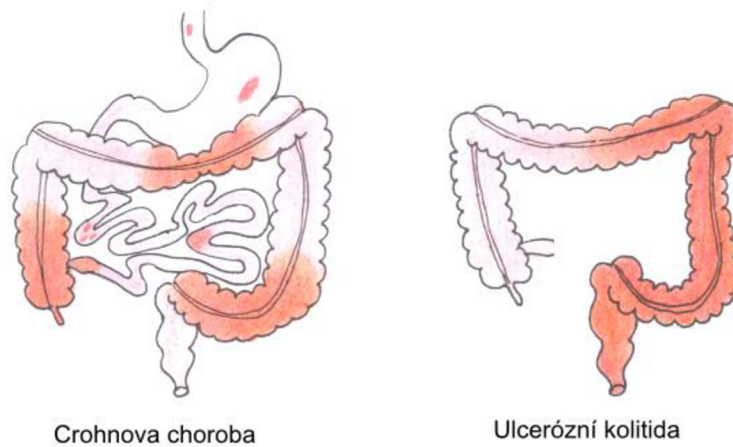
Príznaky tohto ochorenia závisia na genetickej predispozícií, veku, miere poškodenia črevnej sliznice a množstve prijímaného gluténu v strave. V detstve sa vyskytujú hlavne symptómy ako hnačka, nadúvanie, bolesti brucha a spomalený vývoj. V dospelosti sú častejšími príznakmi únava, slabosť, osteoporóza, nízka hladina železa, trombocytóza, neplodnosť, spontánne potraty, kožné ekzémy, depresia a ďalšie. Tráviace ťažkosti nemusia byť vôbec prítomné (Packová a kol., 2018).

Terapia

Jediná zatiaľ preukázateľná liečba spočíva v dodržiavaní bezlepkovej diéty. Nedodržiavanie tohto obmedzeného stravovania môže viesť k omnoho závažnejším poškodeniam a zdravotným komplikáciám. Pacienti s celiakiou sú náchylnejší na nádorové ochorenia orofaryngeálnej oblasti, pažeráka, tenkého čreva a Non-Hodgkinov lymfóm (Packová a kol., 2018).

3.5.1.2 Zápalové ochorenia čriev

Zápalové ochorenia čriev (Inflammatory Bowel Disease, IBD) sú heterogénnou skupinou porúch charakterizovaných chronickým zápalom v tenkom alebo hrubom čreve, ktorý je pravdepodobne výsledkom nedostatočne regulovaných reakcií na komezálné baktérie, u geneticky náchylných jedincov. Existujú dva hlavné typy IBD, **Crohnova choroba** a **ulcerózna kolitída** (Abbas a kol., 2016). Hlavným rozdielom medzi týmito chorobami je úsek gastrointestinálneho traktu, ktorý postihujú (Williams, 2012).



Obr. 7: Porovnanie výskytu Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy v GIS
(prevzaté z: Posedělová, 2012)

3.5.1.2.1 Crohnova choroba

Crohnova choroba je chronické zápalové ochorenie gastrointestinálneho traktu, ktoré postihuje celú jeho dĺžku, no prevažne terminálne ileum a hrubé črevo. Môže mať vplyv na všetky vrstvy črevnej steny. Výskyt a prevalencia tejto choroby je vyššia vo vyspelých krajinách, aj keď sa jej riziko neustále zvyšuje vo väčšine regiónov sveta (Torres a kol., 2017). Napriek tomu, že je známa už niekoľko desiatok rokov, stále nie je objasnená príčina a mechanizmy jej vzniku (Ambrůzová a kol., 2012).

Rizikové faktory

Crohnova choroba je výsledkom súhry **genetickej predispozície, environmentálnych faktorov** a zmien **črevnej mikrobioty**, čo vedie k abnormálnym imunitným odpovediam a narušeniu funkcie črevnej bariéry. Jedným z najlepšie preskúmaných environmentálnych faktorov je **fajčenie**, ktoré je spojené s dvojnásobne zvýšením rizikom vzniku Crohnovej choroby. Expozícia antibiotikami v detstve, znížený príjem vlákniny, zvýšený príjem nasýtených tukov a ďalšie faktory takisto zvyšujú toto riziko.

Dysbióza črevnej mikrobioty je ďalším faktorom Crohnovej choroby, a u pacientov zahŕňa pokles baktérií skupín *Bacteroides* a *Firmicutes*. Rovnako je redukovaná aj baktéria *Faecalibacterium prausnitzii*, najhojnejšia komenzálna baktéria ľudskej črevnej mikrobioty s protizápalovými účinkami. Približne tretina pacientov s Crohnovou chorobou má zvýšený výskyt slizničných invazívnych *Escherichia coli*. Tieto, a mnohé iné skupiny patogénnych

baktérií prechádzajú cez slizničnú bariéru, napádajú črevné epitelové bunky a prežívajú a replikujú sa v makrofágoch, čím vyvolávajú sekréciu vysokých hladín TNF α vedúcich k stimulácii zápalových reakcií imunity (Torres a kol., 2017).

Patofyziológia

Zápal gastrointestinálneho traktu pri Crohnovej chorobe zahŕňa zhoršenú funkciu črevnej bariéry a dysreguláciu vrodených a adaptívnych imunitných reakcií (Roda a kol., 2020). Poruchy v produkcii slizničných mucínov, antimikrobiálnych faktorov a defekty v integrite tight junction narúšajú nepriepustnosť epitelovej bariéry a spôsobujú stav presakujúceho čreva, čo podstatne vplyva na vznik Crohnovej choroby (Torres a kol., 2017).

Ďalším nedostatkom sú narušené mechanizmy vrodeného imunitného systému, konkrétne expresia odlišných vzorov TLR receptorov slizničných epitelových buniek. TLR receptory na povrchu buniek viažu rozličné bakteriálne znaky. Zdravé epitelové bunky exprimujú vo väčšej miere TLR3 a TLR5, zatiaľ čo TLR2 a TLR4 sú prítomné v malej miere. U jedincov postihnutých Crohnovým ochorením je TLR3 prítomný v menšom množstve, na rozdiel od TLR4, ktorého expresia sa zvyšuje. Expresia TLR2 a TLR5 ostáva nezmenená (Ambrúzová a kol., 2012).

Navyše, dendritické bunky nesprávne rozpoznávajúce komenzálne baktérie, podporujú proliferáciu Th1 a Th17 lymfocytov (Baumgart a Carding, 2007). Tým sa zvyšuje produkcia prozápalových cytokínov, hlavne IFN γ produkovaného Th1 bunkami a IFN γ , TNF α a prozápalových interleukínov produkovaných Th17 bunkami. Bunky črevného epitelu exprimujú receptory pre interleukíny produkované Th17 bunkami, ktoré majú tým pádom vplyv na biologickú funkciu črevnej bariéry (Ambrúzová a kol., 2012).

Príznaky

Crohnova choroba sa prejavuje intestinálnymi aj extraintestinálnymi symptómami. Gastrointestinálne symptómy závisia od miesta, rozsahu a závažnosti postihnutia (Hendrickson a kol., 2002). Hlavnými príznakmi sú bolesti brucha, hnačka, vracanie, strata hmotnosti a krv v stolici. Zápalový proces tohto ochorenia môže vo vážnejších prípadoch viesť až k nezvratnému poškodeniu tkaniva vo forme črevnej **stenózy** (zhoršená priechodnosť), **fistúl** (abnormálne spojenie medzi črevnou dutinou a iným orgánom, čím sa

prenáša zápal) alebo intraabdominálnych abscesov, pri ktorých je nevyhnutný chirurgický zákrok (Petagna a kol., 2020). K extraintestinálnym príznakom, ktoré sa môžu prejaviť skôr ako tie gastrointestinálne, patria zvýšené teploty až horúčky, únava, artritída, problémy s pokožkou a očami. Pacienti s Crohnovou chorobou majú väčšie riziko vzniku rakoviny, trombóz, osteoporózy, anémie, nutričných deficitov, infekcií a depresie (Veauthier a Hornecker, 2018).

Liečba

Liečba Crohnovej choroby je individuálna a závisí od závažnosti symptómov a stupňa a miesta postihnutia čreva (Hendrickson a kol., 2002). Najpoužívanejšími liekmi sú kortikosteroidy, imunosupresíva, biologické látky a antiadhézne molekuly. Antibiotiká by sa mali užívať iba na liečbu komplikácií, ako sú abscesy a fistuly (Torres a kol., 2017). Ovpľyňovanie mikroflóry prostredníctvom stravy, probiotík a prebiotík predstavuje nádejnú oblasť nových terapeutických cieľov. Taktiež je skúmaná metóda **fekálnej mikrobiálnej transplantácie**, v ktorej je odobraná stolica zdravého darcu daná chorému jedincovi za účelom obnovy mikrobiálneho zloženia čreva. Fekálna transplantácia je málo preskúmaná oblasť ale predpokladá sa, že v budúcnosti bude hrať dôležitú úlohu pri liečbe Crohnovej choroby a iných črevných zápalových ochorení (Fedorová a Pisl, 2014).

3.5.1.2.2 Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je nešpecifické chronické zápalové ochorenie čriev, konkrétne častí hrubého čreva a konečníka. Spôsobuje povrchový zápal a ulceráciu (tvorbu vredov) črevnej sliznice. Môže sa vyskytnúť kedykoľvek, avšak najčastejšie je diagnostikovaná pred 30. rokom života. Presná príčina vzniku tohto ochorenia je neznáma, no predpokladá sa, že súvisí s kombináciou **genetických a environmentálnych faktorov** (Head a Jurenka, 2003). Tie vedú k zmenám v črevnej mikroflóre a dysregulácií slizničného imunitného systému, čo vedie k rozvoju choroby. Prevalencia je rovnako ako u Crohnovej choroby vyššia vo vyspelých krajinách, no celosvetovo sa ulcerózna kolitída vyskytuje častejšie ako Crohnova choroba (Feuerstein a kol., 2019).

Rizikové faktory

Rizikové faktory ulceróznej kolitídy sú rovnaké ako pri Crohnovej chorobe. Avšak **fajčenie**, ktoré sa na vzniku Crohnovej choroby významne podieľa, má prekvapivo opačný charakter pri ulceróznej kolitíde (Sartor, 2006). Ďalším faktorom sú enterické infekcie, ktorých výsledkom sú zmeny v permeabilite a obranných mechanizmoch črevnej bariéry. Hlavne *Salmonella* a *Campylobacter* sa najčastejšie uvádzajú ako spúšťače rozvoja tohto ochorenia (Feuerstein a kol., 2019).

Patofyziológia

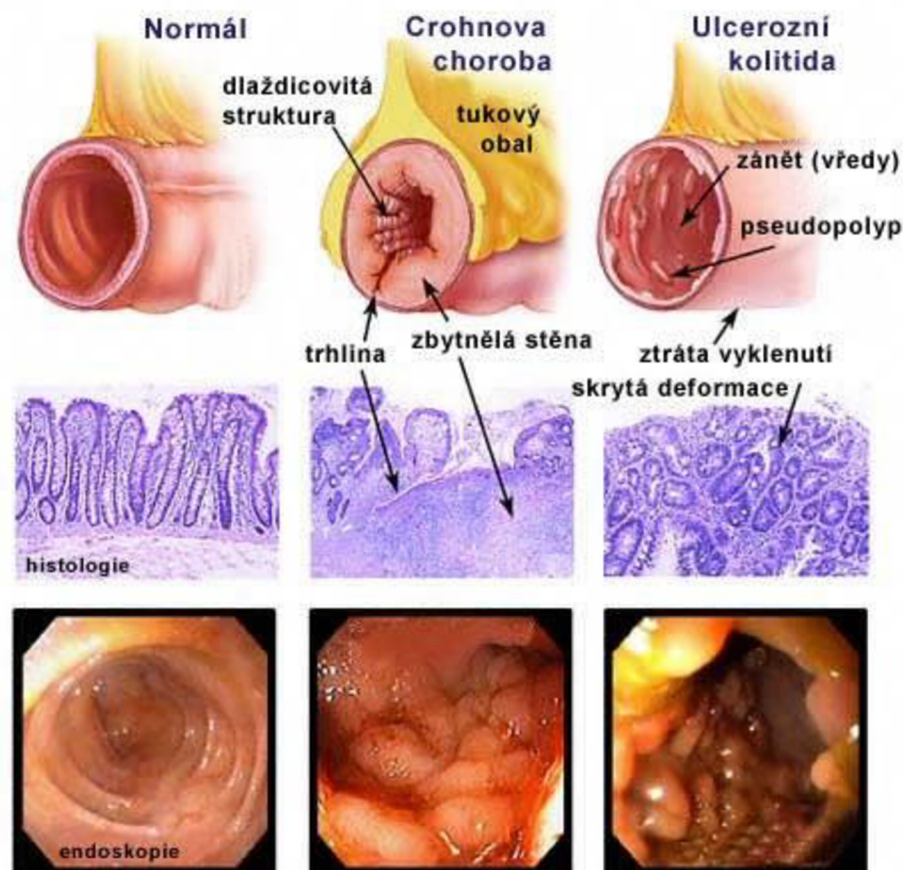
O patogenéze ulceróznej kolitídy je dostupných málo informácií. Viaceré štúdie však naznačujú, že ulcerózna kolitída sa líši od Crohnovej choroby v profile cytokínov v črevnej sliznici (Hendrickson a kol., 2002). Predpokladá sa, že dominujú Th2 lymfocyty v porovnaní s prevládajúcimi Th1 a Th17 lymfocytmi pri Crohnovej chorobe. Th2 lymfocyty takisto produkujú rozdielne cytokíny a zápalové mediátory (Sartor, 2006). Pri aktívnej ulceróznej kolitíde je často pozorovaná rozšírená epiteliálna apoptóza, v závažných prípadoch až nekróza, tvoriaca slizničné ulcerácie, čím dochádza k disfunkcií integrity tight junction (Seidelin a kol., 2013).

Príznaky

Najčastejšími prejavmi ulceróznej kolitídy sú hnačka a krv v stolici. V závislosti od závažnosti a lokalizácie sa môžu u pacientov vyskytovať navyše bolesti brucha, tenezmus (namáhavé vyprázdňovanie) alebo hlien v stolici. V zriedkavých prípadoch sa u dlhodobo neliečených pacientov pred stanovením diagnózy objavujú aj symptómy ako strata hmotnosti, horúčka a perforácia. Príznaky sa zvyčajne objavujú postupne, a až u 25 % prípadov môžu extraintestinálne prejavy, zasahujúce najmä kožu, kĺby, oči a pečeň, predchádzať nástupu gastrointestinálnych. Pacienti s ulceróznou kolitídou majú väčšie riziko vzniku rakoviny hrubého čreva (Feuerstein a kol., 2019).

Liečba

Cieľom liečby je zlepšiť kvalitu života pacienta, dosiahnuť remisiu bez užívania steroidov a minimalizovať riziko vzniku rakoviny. Remisia je definovaná ako zastavenie rektálneho krvácania a normalizácia črevných pohybov. Liečba závisí od závažnosti, distribúcie, dĺžky ochorenia, veku pacienta a mimočrevných prejavov (Gajendran a kol., 2019). Základom liečby sú deriváty kyseliny 5-aminosalicylovej (5-ASA). Ak sa stav nelepší, pristupuje sa k liečbe kortikosteroidami. Ďalšími možnosťami sú imunomodulačná a biologická liečba. V klinickej praxi sa takisto využívajú probiotiká – kmeň *Escherichia coli* Nissle 1917, ktoré pravdepodobne stimulujú slizničné defenzíny a majú analogický účinok ako deriváty 5-ASA. V prípade zlyhania konzervatívnej terapie, perforácie alebo masívneho krvácania sa musí pristúpiť k chirurgickému zákroku (Gabalec, 2009).



Obr. 8: Poškodenia sliznice čreva pri IBD

(prevzaté z: URL 2)

3.5.2 Infekčné príčiny patologických stavov

Črevné infekcie predstavujú najčastejšie infekčné choroby človeka (Zavoral, 2021). Z vírusových infekcií sa najčastejšie vyskytujú infekcie spôsobené cytomegalovírusmi, rotavírusmi a adenovírusmi. Z bakteriálnych zástupcov sú najfrekventovanejšie *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* a *Escherichia coli* (Jeseňák a Bánovčín, 2014). V oblastiach s nízkou úrovňou hygieny sa vyskytujú navyše infekcie **cholery** a **týfusu** (Zavoral, 2021). Vo všeobecnosti pri gastrointestinálnych infekciách platí, že vyššie riziko extracelulárnej bakteriálnej infekcie majú jedinci s defektom v humorálnej imunite, fagocytóze a komplemente (súbor cirkulujúcich krvných bielkovín, ktoré navzájom spolupracujú pri spúšťaní imunitných a zápalových procesov proti telu cudzím látkam, najmä baktériám a vírusom). Osoby s T-bunkovými imunodeficienciami a pri nedostatku NK buniek sú obzvlášť ohrozené vírusovými infekciami (Jeseňák a Bánovčín, 2014). V nasledujúcej časti budú opísané vybrané bakteriálne infekcie gastrointestinálneho traktu.

3.5.2.1 Salmonelóza

Salmonelóza predstavuje jedno z najfrekventovanejších črevných infekcií, ktoré najčastejšie spôsobuje baktéria *Salmonella enteritidis* a menej často *Salmonella typhimurium*. Tieto baktérie sa bežne vyskytujú v črevách domácich a divokých zvierat, napr. prasiat, holubov, hlodavcov, hydine. K prenosu dochádza skonzumovaním kontaminovaných potravín, predovšetkým vajec, nedostatočne tepelne spracovaného mäsa, mliečnych produktov, ale aj ovocia, zeleniny a vody. Baktérie prechádzajú žalúdkom do tenkého čreva, kde priľnú k sliznici. Následne napádajú epitelové bunky a prechádzajú do *lamina propria*, čím poškodzujú tkanivo. Salmonely môžu prechádzať aj hlbšie do črevnej submukózy a lymfatickými cestami alebo krvou ďalej do organizmu, kde spôsobujú prechodnú bakteriémiu alebo sepsu. Klinický obraz závisí hlavne od infekčnej dávky, stavu imunity hostiteľa a acidity žalúdka, keďže baktérie sú ničené jeho kyslým pH (Lukáš, 2018). Pri nízkej infekčnej dávke môže salmonelóza prebiehať aj asymptomaticky (Drnková, 2019). Najbežnejšími príznakmi sú horúčka, hnačka, bolesti brucha a zvracanie, okrem toho aj slabosť, nechutenstvo, bolesti hlavy, kĺbov a svalov (Lukáš, 2018). Liečba je založená hlavne na dostatočnom príjme tekutín a minerálov a diétnom režime (Drnková, 2019).

3.5.2.2 Shigelóza (bakteriálna úplavica)

Ide o vysoko prenosnú infekciu vyvolanú baktériami rodu *Shigella*, najčastejšie *Shigella sonnei* a *Shigella flexneri*, ale aj *Shigella dysenteriae* a *Shigella boydii*. Infekcia sa prenáša fekálne-orálnou cestou, pričom zdrojom nákazy je chorí jedinec (Zavoral, 2021). Niektoré kmene, obzvlášť *Shigella dysenteriae*, sú schopné produkovať toxíny s enterotoxickou a cytotoxickou aktivitou a poškodzovať črevnú sliznicu. Baktérie sa dostávajú najprv do tenkého čreva, kde ich toxín spôsobuje sekrečnú hnačku. Typické zmeny vyvolávajú v hrubom čreve, kde zapríčiňujú vznik vredov na povrchu sliznice. Ochorenie je charakteristické vysokými horúčkami, kŕčovitými bolesťami brucha, hnačkou, ktorá je spočiatku sekrečná ale neskôr sa mení na hnačku s obsahom krvi a hlienu. V komplikovaných stavoch sa môže objaviť dehydratácia a febrilné záchvaty. Liečba spočíva, ako u všetkých hnačkových ochorení, v rehydratácii a úprave vnútorného prostredia (Lukáš, 2018).

3.5.2.3 Kamylobakteriáza

Kamylobakteriáza je akútne hnačkové ochorenie vyvolané baktériou *Campylobacter jejuni*, menej často *Campylobacter coli* (Zavoral, 2021). Kamylobaktérie sú pohyblivé baktérie s bičikmi, ktoré sa obvykle vyskytujú v domácich zvieratách (prasatá, hydina, ovce, kozy, hlodavce, psi a mačky) a k prenosu infekcie na človeka dochádza najčastejšie konzumáciou nedostatočne tepelne spracovaného mäsa a kontaminovaným mliekom. Ničia sa pri pasterizácii, kyslím pH žalúdka, mrazom a vyschnutím. Mechanizmus pôsobenia baktérií je multifaktoriálny. Ide o invazívne patogény produkujúce cytotoxíny a termolabilné enterotoxíny. Adherujú k sliznici hornej časti tenkého čreva, kde sa množia v žlči. Poškodzujú tkanivo tenkého aj hrubého čreva a rovnako spôsobujú zápal a ulceráciu sliznice. Infekcia má rôzne symptómy, najčastejšie sa však prejavuje ako hemoragická enterokolitída. Ďalšími častými príznakmi sú horúčka, zvracanie, bolesti brucha, stolica s obsahom krvi a hlienu, bolesti hlavy a svalov. Niektorí pacienti môžu mať výrazné bolesti v pravom podbrušku indukujúce zápal apendixu, ktorý ale nie je postihnutý. Aj u tejto bakteriálnej infekcii liečba spočíva hlavne v doplnení tekutín a minerálov (Lukáš, 2018).

3.5.2.4 Črevné infekcie vyvolané *Escherichia coli*

Escherichia coli sú gramnegatívne baktérie z čeľade *Enterobacteriaceae*. Mnoho týchto baktérií sa v čreve vyskytuje úplne neškodne a nevyvoláva ochorenia, no niektoré typy sú patogénne a spôsobujú extraintestinálne ochorenia a črevné infekcie (Lukáš, 2018). Podľa ich mechanizmu účinku sa delia do šiestich skupín: **enterotoxické** (ETEC), **enteropatogénne** (EPEC), **enteroinvazívne** (EIEC), **shiga toxín produkujúce** (STEC), **enteroagregačné** (EAEC) a **difúzne adherujúce** (DAEC). Do skupín sa delia podľa bičíkového (H) a telového (O) antigénu. Rozdielny mechanizmus účinku jednotlivých skupín následne postihuje aj rozdielne časti čreva (Miri a kol., 2017).

ETEC najčastejšie vyvolávajú cestovateľské hnačkové ochorenia a vyskytujú sa hlavne v rozvojových krajinách. K prenosu dochádza fekálne-orálnou cestou, kontaminovanou vodou a potravinami. Adherujú k stene tenkého čreva a produkujú termolabilné a termostabilné toxíny. Typickými príznakmi sú sekrečná hnačka, zvracanie a bolesti brucha (Lukáš, 2018).

STEC spôsobujú najzávažnejšie ochorenia (URL 3). Ich rezervoárom sú zvieratá, predovšetkým prežúvavce, pričom sa vyskytujú v ich tráviacom trakte a vylučujú sa výkalmi. K prenosu na človeka dochádza konzumáciou nedostatočne tepelne spracovaného mäsa, nepasterizovaného mlieka, kontaminovanou zeleninou, vodou, či kontaktom so zvieratami. Tieto baktérie produkujú dva typy cytotoxických **Shiga-like toxínov** (SLT1 a SLT2), ktoré sa dostávajú do krvného obehu a postihujú endotel malých ciev, čo vedie k tvorbe zrazenín v mikrocirkulácii. Najtypickejším prejavom tejto infekcie je hemoragická enterokolitída s krvavou hnačkou a kŕčovými bolesťami brucha.

EPEC sú známe najmä ťažkými hnačkovými infekciami novorodencov a kojencov. Ich mechanizmus pôsobenia v čreve nie je celkom jasný. Príznakmi sú silné zvracanie, zelená vodnatá stolica a horúčka. Veľmi rýchlo môže dôjsť k dehydratácii, rozvráteniu vnútorného prostredia a acidobázickej rovnováhy.

EIEC sú invazívne patogény napádajúce hrubé črevo, na ktorom spôsobujú povrchové ulcerácie. Klinický obraz sa podobá shigelóze; bežne sa vyskytuje vysoká horúčka, bolesti brucha, stolica s obsahom krvi a hlienu a tenezmus.

EAEC a **DAEC** pôsobia priľnutím k sliznici čreva a vyvolávajú vodnaté hnačky, bolesti brucha a stolicu s obsahom hlienu (Lukáš, 2018).

3.5.2.5 Cholera

Cholera je ťažké, často až život ohrozujúce hnačkové ochorenie vyvolané baktériou *Vibrio cholerae*. K nákaze dochádza hlavne kontaminovanou vodou (Lukáš, 2018). Baktérie prenikajú do steny čreva, kde produkujú **enterotoxín** ovplyvňujúci transport vody a iónov (Drnková, 2019). Mechanizmus účinku enterotoxínu (choleratoxínu) spočíva v aktivácii enzýmu adenylátcyklázy, čo vedie k zvýšením hladinám cAMP v črevných epiteliálnych bunkách. Cyklický AMP aktivuje proteínkinázu A, ktorá spôsobuje otvorenie iónových kanálov v membránach, čo následne vedie k sekrécii chloridov a bikarbonátov bunkami črevných krýpt a narušeniu absorpcie črevnými klkami (Dirita, 2001). Následkom je vodnatá hnačka a zvracanie, ktoré vedú k rýchlej dehydratácii a následnej tachykardií, krčom a šoku. Pri nedostatočnej rehydratácii môže dôjsť až k zlyhaniu obličiek (Drnková, 2019). Pacient môže stratiť 20 – 24 litrov tekutín/24 hodín a k smrti môže dôjsť už 6 – 12 hodín od začiatku ochorenia (Lukáš, 2018). V minulosti dehydratácia, a s ňou spojené komplikácie spôsobovali pri infekcií **klasickým biotypom** baktérie 10 – 50 % úmrtnosť. Nákazy v súčasnosti, ktoré vyvoláva baktéria **biotypu El Tor** sú miernejšie a často asymptomatické. Vyskytujú sa hlavne endemicky v Indii, rozvojových krajinách a v oblastiach so slabými hygienickými návykmi. Úmrtnosť sa pohybuje medzi 0 – 5 % v závislosti od vyspelosti zdravotníctva (Hamplová a kol., 2019). Základom liečby cholery je rehydratácia, náhrada minerálov, úprava hypoglykémie a acidobázickej rovnováhy (Lukáš, 2018).

3.5.2.6 Brušný týfus

Brušný týfus je známe ochorenie, ktoré v pred-antibiotickej ére zapríčiňovalo vysokú úmrtnosť a závažné komplikácie (Lukáš, 2018). Ide o infekciu vyvolanú baktériou *Salmonella typhi*, ktorá je odolná voči mrazu a vyschnutiu a dlhodobo prežíva vo vode. Účinne je ničená pasterizáciou a dezinfekciou (Hamplová a kol., 2019). Najrozšírenejšími oblasťami výskytu sú rozvojové krajiny s nízkou hygienou ako India a južná Ázia. V našich podmienkach sa vyskytuje veľmi vzácne, pričom importované infekcie napádajú prevažne dospelých. Zdrojom nákazy je chorý človek vylučujúci salmonely stolicou. Baktérie salmonely sa dostávajú do tenkého čreva, prechádzajú sliznicou a množia sa vo fagocytujúcich makrofágoch a lymfatickom tkanive Peyerových plakov. Odtiaľ sa

roznášajú krvou a lymfou do ďalších vnútorných orgánov. V Peyerových plakoch dochádza k vzniku nekroz a vredov, ktoré môžu viesť k perforácii čreva. Ochorenie prebieha niekoľko týždňov a typickými príznakmi sú horúčka a bolesti hlavy. K ďalším príznakom patria hnačka alebo zápcha, kŕče, letargia, hnedý povlak na jazyku a malé ružové makuly na hrudníku. Liečba spočíva na antibiotickej a symptomatickej terapii (Lukáš, 2018).

3.5.3 Psychologické vplyvy na poruchy gastrointestinálneho traktu

Poruchy príjmu potravy (PPP) predstavujú psychické poruchy, ktoré podstatne ovplyvňujú celkový telesný stav jedinca. Patria k nim obzvlášť mentálna **anorexia** a **bulímia**.

Mentálna anorexia je psychická porucha, ktorá spočíva v nedostatočnom príjme potravy a podvýžive. Je charakteristická skresleným vnímaním telesnej váhy a vzhľadu a postihuje najmä ženy medzi 10. až 30. rokom života, hlavne v nástupe puberty. Pacientky si úmyselne znižujú hmotnosť jednak znižovaním príjmu potravy, ale aj zvyšovaním energetického výdaja cvičením, užívaním preháňadiel, diuretík a indukciou zvracania (Zavoral, 2021).

Bulímia je porucha charakteristická najmä opakujúcou sa konzumáciou veľkého množstva potravy s následnou prehnanou kontrolou telesnej hmotnosti vyvolávaním zvracania, užívaním preháňadiel a diuretík, hladovkou a nadmerným cvičením (Krch, 2008). Na rozdiel od anorexie vzniká neskôr, po 20. roku života a môže sa vyskytovať aj u mužov. Hmotnosť pacientov je väčšinou normálna, časť vykazuje obezitu (Zavoral, 2021).

Súčasný poznatky poukazujú na významné ovplyvňovanie jednotlivých kmeňov **črevného mikrobiómu** diétou. Pacientom trpiacich anorexiou bola preukázaná zmena v zložení črevného mikrobiómu so zvýšeným obsahom baktérií kmeňa *Bacteroidetes*, a naopak zníženým obsahom baktérií *Firmicutes* a zníženým obsahom butyrátu v stolici. Tieto zmeny potom vedú napr. k odlišnej produkcii niektorých neuropeptidov, čo následne vplyva na mozgovo-črevnú os. Dôsledkami sú zmeny nálad, zmeny chuti do jedla, ovplyvnenie hladiny inzulínu a mnohé ďalšie (Borgo a kol., 2017; van der Wouw a kol., 2017). Otázne však naďalej ostáva, či dysbióza črevnej mikroflóry je príčinou alebo dôsledkom ochorenia (Tlaskalová-Hogenová a kol., 2011).

Poruchy príjmu potravy často sprevádzajú gastrointestinálne komplikácie alebo zmeny, ktoré udržiujú, prípadne zhoršujú symptómy pacientov. Prítomná je hlavne znížená pohyblivosť celého gastrointestinálneho traktu. U pacientov trpiacich anorexiou sa predlžuje prechod potravy tenkým a hrubým črevom, pričom porucha motility hrubým črevom indukuje **zápchu**. Na vzniku zápchy sa podieľa rovnako aj dlhodobé hladovanie a hormonálna a minerálna nerovnováha. Občas je prítomná aj atrofia či zápal črevnej sliznice (Papežová, 2018). Dlhodobé a nadmerné užívanie **preháňadiel**, ktoré je u pacientov s PPP veľmi časté, vedie k množstvu nežiadúcich účinkov v gastrointestinálnom trakte aj mimo neho. Paradoxne môže ísť o zosilnenie zápchy, atrofiu sliznice s chronickým zápalom a povrchovými vredmi, krvácanie, či nadmerné množstvo tuku v stolici, v dôsledku jej zrýchleného priechodu črevom. Mimočrevné účinky preháňadiel zahŕňajú dehydratáciu, znížené koncentrácie elektrolytov, alergické reakcie a opuchy (Niems a kol., 1995).

3.5.4 Obezita

Obezita je väčšinou multifaktoriálne ochorenie, ktoré vzniká dôsledkom pôsobenia nutričných, etnických, genetických, environmentálnych, metabolických a behaviorálnych faktorov (Zavoral, 2021). Vzniká porušením energetickej rovnováhy, kedy energetický príjem prevýši energetický výdaj. Nielen nadmerná konzumácia nezdravých tukov a sacharidov vedie k vývoju obezity, ale ukazuje sa, že celkový vysoký energetický príjem pôsobí na hromadenie tuku v organizme (Hainer, 2011). Podľa WHO sa od roku 1975 do roku 2016 celosvetová prevalencia detí a dospelých vo veku 5 až 19 rokov s nadváhou alebo obezitou zvýšila štvornásobne zo 4 % na 18 % (URL 4).

Z etiopatogenetického hľadiska sa delí obezita do niekoľkých kategórií:

- **Bežná obezita** – patrí tu viac ako 90 % všetkých obezít,
- **Obezita spôsobená liekmi,**
- **Endokrinne podmienená obezita,**
- **Monogénna obezita** – vzniká mutáciou v géne,
- **Obezita podmienená inými patogenetickými faktormi** – adenovírusové infekcie, neprimeraná doba spánku atď. (Hainer, 2011).

Obezita je známa ako **stav chronického zápalu** so zvýšenými hladinami cirkulujúcich prozápalových markerov. Tento stav je čiastočne spôsobený disfunkciou gastrointestinálnej bariéry. Ako bolo spomenuté vyššie, **črevný mikrobióm** hrá kľúčovú úlohu pri udržiavaní homeostázy črevnej bariéry. Nízka diverzita mikrobióty, ktorá je pri obezite často spojená s nezdravým životným štýlom a stravou bohatou na tuk a cukor s nízkym obsahom vlákniny, má vplyv na narušenie nepriepustnosti črevnej bariéry (Cheru a kol., 2019). Taktiež sa predpokladá, že črevná mikrobióta môže ovplyvňovať úroveň využitia energie z potravy a jej následné ukladanie do tukových zásob (Hainer, 2011).

Tukové tkanivo sa už dlhšie nepovažuje len za inertné úložisko tuku s tepelnými a mechanicko-izolačnými vlastnosťami, ale je tiež aktívnym endokrinným orgánom a modulátorom imunitných funkcií (Coelho a kol., 2013). Okrem zreých tukových buniek (adipocytov) obsahuje aj množstvo iných buniek, ako pericyty, endoteliálne bunky, monocyty, makrofágy, pluripotentné kmeňové bunky a preadipocyty (Ukropcová a kol., 2008). **Adipocyty** sekretujú dôležité cytokíny (adipokíny), jedným z nich je protizápalový **adiponektín**, ktorý down-reguluje prozápalové procesy. To vedie k zníženiu hladín IL-8 a TNF- α a zvýšeniu produkcie protizápalového IL-10. Obézny jedinci majú hladiny tohto adiponektínu výrazne znížené. Taktiež sú pri obezite adipocyty väčších rozmerov, v tukovom tkanive sa nachádza viac makrofágov a CD8+ T lymfocytov, a naopak menšie množstvo CD4+ a regulačných T lymfocytov (Cheru a kol., 2019). Zápalové reakcie tukového tkaniva iniciujú systémový chronický subklinický zápal a prispievajú k zvýšenému riziku vzniku zrazenín a kardiovaskulárnych ochorení (Zavoral, 2021). Mezenterálne tukové tkanivo sa podieľa na širokom spektre gastrointestinálnych porúch, od tukovatenia pečene, rakoviny, akútnej pankreatitídy až po Crohnovu chorobu a funkčné poruchy čriev (John a kol., 2006).

3.5.5 Nádorové ochorenia tráviaceho traktu

Rakovina predstavuje veľkú skupinu chorôb, ktoré môžu vzniknúť v akomkoľvek orgáne alebo tkanive tela, keď abnormálne bunky rastú nekontrolovateľne a prekračujú svoje obvyklé hranice, aby napadli príbahlé časti tela a rozšírili sa do iných orgánov (URL 5). Vznik a vývoj každého nádoru je viacstupňový proces, pričom prvotná zmena v nádorovej transformácii bunky je **genetická mutácia**, ktorá je vyvolaná spontánne alebo pôsobením rôznych genotoxických faktorov. Hlavnou príčinou zvyšujúceho sa množstva

mutácií je neúčinnosť systémov zabezpečujúcich opravy DNA. S hromadením mutačných zmien dochádza nie len k nárastu kvantity nádorových buniek, ale tiež k ich zmenám, ktoré vedú k schopnosti vymaniť sa spod kontroly imunitného systému. Aj keď sa môžu nádorové bunky brániť protinádorovým účinkom imunity, nikdy nie je vzťah nádor – imunitný systém statický a jednostranný.

Imunitný systém môže komplikovať rast a šírenie nádorových buniek, poprípade ich úplne likvidovať. K dôležitým bunkám patria NK-bunky vrodenej imunity, ktorých cytolytická aktivita nie je antigénovo špecifická. Antigénne špecifickú cytolytickú aktivitu zaisťujú bunky adaptívnej imunity, ku ktorým patria antigén prezentujúce bunky (APC), CD8+ a CD4+ T lymfocyty. V rámci adaptívnej imunity APC rozpoznávajú cudzorodé nádorové antigény, ktoré pohltia a rozštiepia. Rozštiepené nádorové peptidy následne predkladajú prostredníctvom molekúl MHC-I na svojom povrchu cytotoxickým CD8+ T lymfocytom. V ideálnom prípade CD8+ bunky rozpoznávajú tieto antigény nádorových buniek a cytólýzou ich likvidujú. Avšak, na druhej strane môže vzniknúť aj stav **imunologickej tolerancie nádoru**, kedy nádorové bunky dokážu indukovať alebo sami produkovať cytokíny, ktoré priamo alebo nepriamo tlmia aktivitu efektorových imunitných buniek (Bauer a kol., 2018).

Črevný mikrobióm je čoraz viac uznávaný pre svoj vplyv na zdravie človeka. To platí aj u rakoviny, kde sa určité baktérie a vírusy podieľajú na bunkovej dysplázii a karcinogéze. Medzi známe onkogénne črevné baktérie patria okrem iných aj *Salmonella typhi* a *Helicobacter spp.* pri rakovine žlčníka, a *Helicobacter pylori* pri rakovine žalúdka. Vo väčšine týchto prípadov sa karcinogéza považuje za výsledok chronického zápalu a infekcie, ktoré sú spojené s dysbiózou črevnej mikroflóry. Avšak niektoré baktérie, vrátane *H. pylori*, majú priame genotoxické účinky, a môžu meniť kľúčové intracelulárne signálne dráhy regulujúce rast a proliferáciu slizničných buniek. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) identifikovala *H. pylori* ako karcinogén I. triedy (Helminck a kol., 2019).

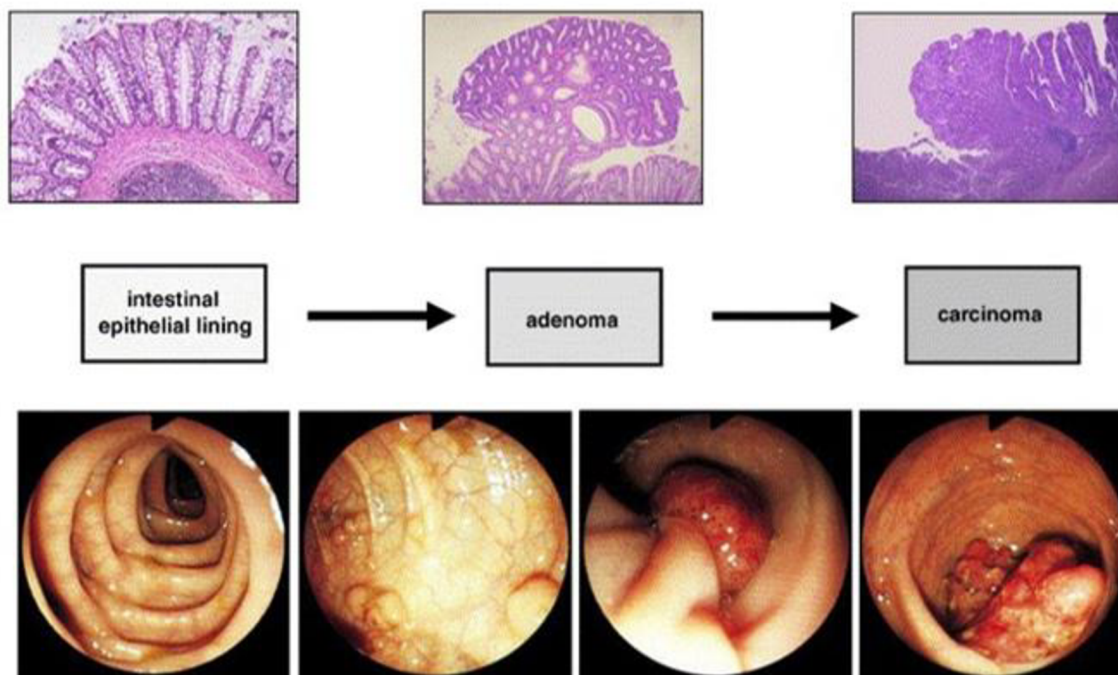
Ovplyvnenie karcinogézy zložením črevnej mikrobioty sa pozoruje nie len lokálne pri nádoroch gastrointestinálneho traktu, ale taktiež u **mimočrevných nádorov** ako sú rakovina prsníka alebo hepatocelulárny karcinóm. Vzdialené efekty mikrobioty sa zrejme uskutočňujú prostredníctvom mikrobiálnych metabolitov prenikajúcich do krvného obehu črevnou bariérou.

Probiotiká, ktoré pozitívne ovplyvňujú funkciu a zloženie črevnej mikrobioty, majú podľa väčšiny literárnych zdrojov vplyv hlavne na skoré nádorové štádiá. Údaje o účinku na neskoré až metastatické štádiá sú veľmi obmedzené, a často až protikladné. Vznik a vývoj nádorov môže byť tiež ovplyvnený aj nadmerným užívaním **antibiotík**, ktorých efekt na črevnú mikrobiotu bol opísaný v predchádzajúcej kapitole. Pri rakovine, a pravdepodobne aj pri ďalších chronických chorobách platí, že probiotiká hrajú hlavnú úlohu v prevencii, a pri prebiehajúcich ochoreniach je ich terapeutický efekt minimálny (Bauer a kol., 2018).

Malígne nádory tenkého čreva sú veľmi vzácne, a predstavujú iba 2 % nádorov gastrointestinálneho traktu. Sú heterogénne a zahŕňajú adenokarcinómy, neuroendokrinné nádory, sarkómy (gastrointestinálny stromálny tumor – GIST) a lymfómy. Malígne nádory tenkého čreva sú často diagnostikované v pokročilom metastatickom štádiu, keďže v začiatočnom štádiu je ich priebeh obvykle asymptomatický. Naproti tomu, **rakovina hrubého čreva a konečníka** (kolorektálny karcinóm) predstavuje celosvetovo druhú najčastejšiu malignitu žien a tretiu najčastejšiu malignitu mužov (Lukáš, 2018).

3.5.5.1 Kolorektálny karcinóm

Kolorektálny karcinóm je zhubný nádor celosvetového významu predstavujúci jeden z najvýznamnejších problémov verejného zdravotníctva. Prevalencia je najvyššia v západnej a strednej Európe, Austrálii a v Severnej Amerike. Ide o genetické ochorenie postihujúce epitelové **bunky hrubého čreva a konečníka**, u ktorých je v súčasnosti najlepšie popísaný proces nádorovej transformácie. Tento proces je charakterizovaný postupnou akumuláciou genetických zmien. Najčastejšie identifikovanou je mutácia v jednej alele **génu APC** na dlhom ramienku 5. chromozómu (Zavoral, 2021). Veľká väčšina kolorektálnych karcinómov vzniká v čreve z **adenómových polypov**. Ide o niekoľko milimetrov až centimetrov veľké nezhubné výrastky na sliznici čreva. Nie všetky nálezy nutne predstavujú riziko vzniku onkologického ochorenia. Avšak čím dlhšie sa adenóm na sliznici nachádza, tým sa riziko premeny na karcinóm zvyšuje (Lukáš a kol., 2005). Vývoj nádoru z premalígnej lézie je dlhodobý proces trvajúci aj 7 až 10 rokov (Zavoral, 2021).



Obr.9: Progresa tumorgenézy zo zdravej sliznice hrubého čreva ku karcinómu
(upravené podľa: Cardoso a kol., 2007)

Rizikové faktory

Rizikové faktory kolorektálneho karcinómu sa delia na **vnútorné** (genetické) a **vonkajšie** (Lukáš, 2018). Medzi vonkajšie faktory patrí: strava s vysokým obsahom živočíšnych tukov a červeného mäsa, konzumácia alkoholu, fajčenie, nadváha a nedostatočný príjem protektívnych látok ako sú vitamín C a kyselina listová. Naopak, **riziko** vzniku kolorektálneho karcinómu **znižuje** najmä **pohybová aktivita** a príjem **vlákniny** (Vyzula a Žaloudík, 2007). Vlákna podľa niektorých štúdií pôsobi v čreve viacerými mechanizmami:

- **Zväčšuje objem stolice** a urýchľuje prechod potravy črevom, čím bráni dlhodobjšiemu kontaktu karcinogénov so sliznicou.
- **Viaže karcinogény** na svoje polymérové štruktúry.
- Znižuje hladinu niektorých **bakteriálnych enzýmov** v čreve, a bráni tak aktivácií karcinogénov.
- Zvyšuje **klírens žlčových kyselín**, ktoré vedú k bunkovej proliferácii (Vavrečka, 2010). Klírens určuje množstvo krvnej plazmy, ktorá je od tejto látky očistená za určitú jednotku času (Kertys, 2021).

- Fermentáciou vlákniny vznikajú **mastné kyseliny s krátkym reťazcom**, ktoré majú antiproliferačný účinok, znižujú pH v čreve, čo následne znižuje rozpustnosť a vstrebateľnosť karcinogénov.

Napriek vymenovaním pozitívnym účinkom nie je skutočný protektívny mechanizmus vlákniny dostatočne objasnený a jednoznačný (Vavrečka, 2010).

Vplyv črevnej mikrobioty

Najviac preštudovaný vzťah medzi nádorom a mikrobiotou je pravdepodobne práve pri kolorektálnom karcinóme. K črevným mikróbov, ktoré podporujú toto nádorové ochorenie, patria napríklad *Streptococcus bovis*, niektoré kmene *Bacteroides*, *Clostridium* a *Helicobacter pylori*. Všetky vymenované druhy baktérií môžu fungovať samostatne ako karcinogény alebo môžu karcinogény produkovať (Bauer a kol., 2018). Kmeň *Escherichia coli pks+* exprimuje génový klastor *pks*, ktorý kóduje enzýmy významné na syntézu genotoxínu kolibaktinu. Ten indukuje vznik dvojreťazcových zlomov na molekule DNA (Iyadorai a kol., 2020).

Obrovské množstvo a rozmanitosť ľudskej črevnej mikrobioty sa odráža vo veľkej metabolickej kapacite, najmä vo vzťahu k **biotransformácií xenobiotík** a **syntéze a aktivácií karcinogénov**. Strava môže podstatne regulovať tieto metabolické aktivity poskytnutím širokého spektra substrátov. To predstavuje škodlivý vplyv baktérií gastrointestinálneho traktu voči hostiteľovi. Hlavný mechanizmus črevnej mikroflóry spočíva v **metabolizme žľčových kyselín**, o ktorých sa predpokladá, že ich zvýšené množstvo a aktivita podporujú tvorbu nádorov. Primárne žľčové kyseliny, ako kyselina chenodeoxycholová a kyselina cholová podliehajú rozsiahlemu účinku metabolizmu črevnej mikrobioty, ktorá premieňa cholovú kyselinu na deoxycholovú (DCA) a kyselinu chenodeoxycholovú na kyselinu lithocholovú (LCA). Tieto sekundárne žľčové kyseliny indukujú bunkovú nekrózu, apoptózu, poškodenie DNA, hyperpláziu a nádorové bujnenie v hrubom čreve (Heavey a Rowland, 2004).

Na druhej strane môžu črevné baktérie pôsobiť svojou aktivitou **protektívne**. Syntetizovaním už spomínaného butyrátu z vlákniny dochádza k poklesu pH, čo okrem tlmenia nežiadúcich účinkov produkcie mutagénnych a genotoxických látok, prispieva aj k stimulácií produkcie **kolicínov** – peptidov s protinádorovým účinkom (Zavoral, 2021).

Príznaky choroby

Klinické príznaky kolorektálneho karcinómu sa často objavujú až v pokročilejších štádiách, ktoré nemajú dobrú prognózu. Pritom v počiatočných štádiách je karcinóm dobre liečiteľný. Prejavy ochorenia sú do značnej miery ovplyvnené aj lokalizáciou nádoru. Pravostranné formy sa dlho symptomaticky neprejavujú, pričom nádory v ľavej časti tračníka sú typické zmenou charakteru stolice, krvácaním z konečníka alebo zmenou defekačného stereotypu. Lokalizácia nádoru v konečníku je spojená s tenezmami (Lukáš, 2018).

Liečba

Terapia pacientov s kolorektálnym karcinómom vyžaduje multidisciplinárny prístup. Karcinóm v počiatočnom štádiu je vhodné liečiť endoskopickou resekciou (Zavoral, 2021). Pooperačná adjuvantná chemoterapia karcinómu v tračníku a konečníku je určená pacientom v 2. až 3. štádiu choroby, teda s nádorom prerastajúcim celou stenou čreva alebo postihujúcim lymfatické uzliny. Pacienti s nádorom obmedzeným iba na črevnú stenu (bez postihnutia uzlín) majú veľmi dobré vyhliadky na úplné uzdravenie. Pokročilejšie štádiá s metastázami hlavne v pečeni nie je možné zvyčajne vyliečiť. V tomto prípade je cieľom život predĺžiť a oddialiť vznik závažnejších komplikácií spojených s progresiou ochorenia (Lukáš a kol., 2005). Napriek veľkému pokroku v liečbe zostáva úmrtnosť pacientov s kolorektálnym karcinómom vysoká a 40 až 50 % pacientov nakoniec na túto chorobu zomrie. Všeobecne sa očakáva, že poznatky o jedinečných génových zmenách povedú k presnejšej a individualizovanej starostlivosti o ľudí s polypmi a rakovinou, ktorá sa bude riadiť molekulárnou charakterizáciou nádoru hrubého čreva jednotlivca. S takýmto prístupom by sa predpokladaný rýchly nárast incidencie a úmrtnosti mohol v nasledujúcom desaťročí zvrátiť (Kuipers a kol., 2015).

4 ZÁVER

Cieľom bakalárskej práce je poukázať na dôležitosť gastrointestinálneho imunitného systému a jeho neodmysliteľnú úlohu pri udržiavaní gastrointestinálneho, ako aj celkového zdravia človeka.

Gastrointestinálny trakt predstavuje miesto nesmierneho množstva či už tráviacich, alebo imunologických procesov pôsobiacich na celý ľudský organizmus. Prechádza ním mnoho rôznorodých látok, ktoré dokážu svojim pôsobením pozitívnym alebo negatívnym spôsobom ovplyvňovať tieto fyziologické procesy. Stravovanie a nutričné zloženie potravy predstavuje jednu z najjednoduchšie človekom ovplyvniteľných faktorov, výrazne vplývajúcich na zdravie organizmu. Je zjavné, že dôležitú úlohu pri zachovaní homeostázy v organizme zohrávajú aj imunoregulačné procesy, na ktorých sa podieľajú regulačné T lymfocyty potláčaním aktivity iných efektorových T buniek. Narušením ich zastúpenia v organizme dochádza k neprimeranej imunitnej odpovedi na potravinové antigény, čo spôsobuje alergie, alebo na autoantigény a črevné baktérie, čo vedie k vzniku autoimunitných chorôb.

Zo získaných informácií vyplýva, že veľký význam v organizme zohráva aj črevná mikrobiota. Stále rastúce množstvo nových poznatkov o význame diverzity komenzálnych baktérií v čreve vyvoláva čoraz väčší záujem vedeckej obce. Črevný mikrobióm hraje kľúčovú úlohu vo vývoji a fungovaní množstva fyziologických procesov; významná je jeho spolupráca s vrodeným a adaptívnym imunitným systémom. Jeho vplyv na prozápalové Th1 a Th17 lymfocyty a protizápalové Th2 lymfocyty má veľký význam pri stále rastúcich prípadoch zápalových ochorení čriev (IBD) alebo celiakií. Ukazuje sa, že jeho d'alekosiahle účinky rovnako pôsobia na centrálny nervový systém človeka cez mozgovo-črevnú os. Naďalej však ostáva otáznou, či k vzniku ochorení dochádza v dôsledku nerovnováhy črevnej mikrobioty, alebo je naopak jej dysbióza spôsobená vzniknutou chorobou. Porozumenie interakcií medzi imunitným systémom a črevnou mikrobiotou by mohlo viesť k novým liečebným metódam. Probiotiká by sa mohli užívať ako podporná liečba pri obezite, zápalových ochoreniach čriev alebo rakovine. Ďalej pokladám za vhodné oboznamovať širokú verejnosť o dôležitosti zdravej črevnej mikroflóry, jej pozitívnych účinkoch na organizmus a možnostiach jej diferenciácie v priebehu života.

5 LITERATÚRA

1. ABBAS, Abul K., Andrew H. LICHTMAN a Shiv PILLAI. *Cellular and Molecular Immunology*. Ninth edition. Philadelphia: Elsevier, 2016. ISBN 978-0-323-52322-6
2. AHLUWALIA, Bani, Maria K. MAGNUSSON a Lena ÖHMAN. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [online]. 2017, (11), 1185-1193 [cit. 2021-11-08]. ISSN 1502-7708. Dostupné z: doi:10.1080/00365521.2017.1349173
3. AMBRŮZOVÁ, Barbora, Martina RÉDOVÁ, Jaroslav MICHÁLEK, Milana SACHLOVÁ a Ondřej SLABÝ. Nové poznatky v patogenezi Crohnovy choroby. *Vnitřní lékařství* [online]. 2012, 58(4), 291-298 [cit. 2022-03-03]. ISSN 1801-7592. Dostupné z: <https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2012/04/08.pdf>
4. AZAD, Md. Abul Kalam, Manobendro SARKER a Dan WAN, 2018. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *BioMed Research International* [online]. 2018, 1-10 [cit. 2022-02-12]. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2018/8063647
5. BAEKE, Femke, Tatiana TAKIISHI, Hannelie KORF, Conny GYSEMANS a Chantal MATHIEU, 2010. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology* [online]. 10(4), 482-496 [cit. 2022-02-18]. ISSN 14714892. Dostupné z: doi:10.1016/j.coph.2010.04.001
6. BARKER, Nick, Marc van de WETERING a Hans CLEVERS. The intestinal stem cell. *Genes and development* [online]. 2008, 22, 1856-1864 [cit. 2021-11-04]. ISSN 1549-5477. Dostupné z: doi:10.1101/gad.1674008
7. BARTŮŇKOVÁ, Jiřina, Jana KAYSEROVÁ a Yehuda SHOENFELD. Allergy and autoimmunity: Parallels and dissimilarity: The Yin and Yang of Immunopathology. *Autoimmunity Reviews* [online]. 2009, 8(4), 302-308 [cit. 2022-02-24]. Dostupné z: doi:10.1016/j.autrev.2008.09.004
8. BAUER, Jan, Viera BAJČIOVÁ, Ivana KRAJSOVÁ, Aleš RYŠKA, Blanka ŘÍHOVÁ, Marek ŠŤASTNÝ a Jan UHLÍŘ. *Imunologie a imunoterapie nádorů: současné poznatky snadno a rychle*. Praha: Mladá fronta, 2018. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-4944-3.
9. BAUMGART, Daniel C a Simon R CARDING, 2007. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *The Lancet* [online]. 369(9573), 1627-1640 [cit. 2022-03-03]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(07)60750-8

10. BORGIO, Francesca, Alessandra RIVA, Alberto BENETTI, Maria Cristina CASIRAGHI, Sara BERTELLI, Stefania GARBOSSA, Simona ANSELMETTI, Silvio SCARONE, Antonio E. PONTIROLI, Giulia MORACE a Elisa BORGHI. Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLOS ONE* [online]. 2017, 12(6) [cit. 2022-03-14]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0179739
11. BRUSERUD, Øyvind, Bergithe E OFTEDAL, Anette B WOLFF a Eystein S HUSEBYE. AIRE-mutations and autoimmune disease. *Current Opinion in Immunology* [online]. 2016, 43, 8-15 [cit. 2022-04-26]. ISSN 09527915. Dostupné z: doi:10.1016/j.coi.2016.07.003
12. CARDOSO, Joana, Judith BOER, Hans MORREAU a Riccardo FODDE. Expression and genomic profiling of colorectal cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* [online]. 2007, s. 103-137 [cit. 2022-03-24]. ISSN 0304419X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbcan.2006.08.004
13. CARR, Anitra a Silvia MAGGINI. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* [online]. 2017, 9(11) [cit. 2022-04-26]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu9111211
14. CLARKE, Gerard, Roman M. STILLING, Paul J. KENNEDY, Catherine STANTON, John F. CRYAN a Timothy G. DINAN. Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Molecular Endocrinology* [online]. 2014, (8) [cit. 2021-11-10]. ISSN 0888-8809. Dostupné z: <https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>
15. COELHO, Marisa, Teresa OLIVEIRA a Ruben FERNANDES, 2013. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Science* [online]. 2, 191-200 [cit. 2022-05-03]. ISSN 1734-1922. Dostupné z: doi:10.5114/aoms.2013.33181
16. DIRITA, Victor J., 2001. Molecular Basis of *Vibrio cholerae* Pathogenesis. *Principles of Bacterial Pathogenesis* [online]. Elsevier, 2001, s. 457-508 [cit. 2022-05-03]. ISBN 9780123042200. Dostupné z: doi:10.1016/B978-012304220-0/50011-X
17. DRNKOVÁ, Barbora, 2019. Mikrobiologie, imunologie, epidemiologie a hygiena: pro zdravotnické obory. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-0693-6.
18. DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. Praha: Grada Publishing, 2009, 532 s. ISBN 978-80-247-3240-4.
19. FEDOROVÁ, Monika a Juraj PISTL. Probiotiká, prebiotiká, fekálna mikrobiálna terapia a nešpecifické črevné zápalý. *Praktické lekárnictvo* [online]. 2014, 4(4), 103-105 [cit. 2022-03-03]. Dostupné z: www.solen.sk

20. FEUERSTEIN, Joseph D., Alan C. MOSS a Francis A. FARRAYE, 2019. Ulcerative Colitis. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. 94(7), 1357-1373 [cit. 2022-03-05]. ISSN 00256196. Dostupné z: doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.018
21. FRIČ, Přemysl, Miroslav ZAVORAL a Tereza DVOŘÁKOVÁ, 2013. Choroby způsobené lepkem. *Vnitřní lékařství* [online]. 59(5), 376-382 [cit. 2022-02-28]. ISSN 1801-7592. Dostupné z: <https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2013/05/10.pdf>
22. FURNESS, John B., Brid P. CALLAGHAN, Leni R. RIVERA a Hyun-Jung CHO. The Enteric Nervous System and Gastrointestinal Innervation: Integrated Local and Central Control. LYTE, Mark a John F. CRYAN, ed. *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease* [online]. New York, NY: Springer New York, 2014, 2014-6-9, s. 39-71 [cit. 2022-04-07]. Advances in Experimental Medicine and Biology. ISBN 978-1-4939-0896-7. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4939-0897-4_3
23. GABALEC, Libor. Ulcerózní kolitida – klasifikace, diagnostika, léčba a kvalita života. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2009, 11(6), 276-281 [cit. 2022-03-05]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2009/06/06.pdf>
24. GAJENDRAN, Mahesh, Priyadarshini LOGANATHAN, Guillermo JIMENEZ, Anthony P. CATINELLA, Nathaniel NG, Chandraprakash UMAPATHY, Nathalie ZIADE a Jana G. HASHASH. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-Month* [online]. 2019 65(12) [cit. 2022-03-05]. ISSN 00115029. Dostupné z: doi:10.1016/j.disamonth.2019.02.004
25. GOYAL, Raj K. a Ikuro HIRANO. The Enteric Nervous System. *New England Journal of Medicine* [online]. 1996, (17) [cit. 2021-11-12]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM199604253341707
26. GURURAJAN, Murali, Vishal SINDHAVA a Subbarao BONDADA, 2014. B Cell Tolerance in Health and Disease. *Antibodies* [online]. 3(1), 116-129 [cit. 2022-02-26]. ISSN 2073-4468. Dostupné z: doi:10.3390/antib3010116
27. HAINER, Vojtěch a kolektiv, 2011. *Základy klinické obezitologie. 2., přeprac. a dopl. vyd.* Praha: Grada. ISBN 978-80-247-7530-2.
28. HAMPLOVÁ, Lidmila, GÖPFERTO VÁ Dana, PAZDIORA Petr, DOHNAL Karel, JANO VSKÁ Daniela, 2019. *Mikrobiologie, imunologie, epidemiologie, hygiena pro bakalářské studium a všechny typy zdravotnických škol. 2., aktualizované vydání.* Praha: Stanislav Juhaňák - Triton. ISBN 978-80-7553-729-4.

29. HEAD, Kathleen A. a Julie S. JURENKA. Inflammatory Bowel Disease Part I: Ulcerative Colitis – Pathophysiology and Conventional and Alternative Treatment Options. *Alternative Medicine Review* [online]. 2003, 8(3), 247-283 [cit. 2022-03-05]. Dostupné z: <https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v8-3-247.pdf>
30. HEAVEY, Patricia M a Ian R ROWLAND. Gastrointestinal cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [online]. 2004, 18(2), 323-336 [cit. 2022-03-24]. ISSN 15216918. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpg.2003.10.003
31. HEEL, Kathryn A, Rosalie D MCCAULEY, John M PAPADIMITRIOU a John C HALL. REVIEW: Peyer's patches. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [online]. 1997, (2), 122-136 [cit. 2021-11-13]. ISSN 1440-1746. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1997.tb00395.x>
32. HELMINK, Beth A., M. A. Wadud KHAN, Amanda HERMANN, Vancheswaran GOPALAKRISHNAN a Jennifer A. WARGO. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nature Medicine* [online]. 2019, 25(3), 377-388 [cit. 2022-03-24]. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/s41591-019-0377-7
33. HENDRICKSON, Barbara A., Ranjana GOKHALE a Judy H. CHO, 2002. Clinical Aspects and Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Microbiology Reviews* [online]. 2002, 15(1), 79-94 [cit. 2022-03-03]. ISSN 0893-8512. Dostupné z: doi:10.1128/CMR.15.1.79-94.2002
34. HLINKOVÁ, Edita, NEMCOVÁ, Jana a kol. 2015. *Multimediálna e-učebnica: Ošetrovateľské postupy v špeciálnej chirurgii: Benígne a maligne ochorenia tenkého, hrubého čreva a konečníka: Anatómia a fyziológia tenkého, hrubého čreva a konečníka.* [online]. Univerzita Komenského Bratislava, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, 2015 [cit. 2021-11-02]. ISBN 978-80-89544-72-1. Dostupné z: <http://oschir.jfmed.uniba.sk/CHOGT3-2.php>
35. HLÚBIK, Pavel, 2001. Vitamíny – dôležitý faktor ovplyvňujúci zdraví 1. Časť – metabolizmus liposolubilných vitamínů. *Interní medicína pro praxi* [online]. (1), 503-505 [cit. 2022-02-21]. Dostupné z: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2001/11/03.pdf>
36. HOGQUIST, Kristin A., Troy A. BALDWIN a Stephen C. JAMESON. Central tolerance: learning self-control in the thymus. *Nature Reviews Immunology* [online]. 2005, 5(10), 772-782 [cit. 2022-04-26]. ISSN 1474-1733. Dostupné z: doi:10.1038/nri1707

37. HOŘEJŠÍ, Václav a Jiřina BARTUŇKOVÁ, 2009. *Základy imunologie*. 4. vyd. Praha: Triton. ISBN 978-80-7387-280-9.
38. HOŘEJŠÍ, Václav, Jiřina BARTUŇKOVÁ, Tomáš BRDIČKA a Radek ŠPÍŠEK. *Základy imunologie*. 6., aktualizované vydání. V Praze: Stanislav Juhaňák - Triton, 2017, 297 s. ISBN 978-80-7553-250-3.
39. HUANG, Zhiyi, Yu LIU, Guangying QI, David BRAND a Song ZHENG, 2018. Role of Vitamin A in the Immune System. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 7(9), 258 [cit. 2022-02-20]. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm7090258
40. CHELAKKOT, Chaithanya, Jaewang GHIM a Sung Ho RYU. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Experimental & Molecular Medicine* [online]. 2018, 50(8), 1-9 [cit. 2022-04-26]. ISSN 1226-3613. Dostupné z: doi:10.1038/s12276-018-0126-x
41. CHERU, Lediya, Charles F. SAYLOR a Janet LO. Gastrointestinal Barrier Breakdown and Adipose Tissue Inflammation. *Current Obesity Reports* [online]. 2019, 8(2), 165-174 [cit. 2022-03-17]. ISSN 2162-4968. Dostupné z: doi:10.1007/s13679-019-00332-6
42. IYADORAI, Thevambiga, Vanitha MARIAPPAN, Kumutha Malar VELLASAMY, Jane Wangui WANYIRI, April Camilla ROSLANI, Goh Khean LEE, Cynthia SEARS, Jamuna VADIVELU a Emiko MIZOGUCHI, 2020. Prevalence and association of pks+ *Escherichia coli* with colorectal cancer in patients at the University Malaya Medical Centre, Malaysia. *PLOS ONE* [online]. 15(1) [cit. 2022-05-03]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0228217
43. JAFARI, Davood, Abdolreza ESMAEILZADEH, Marziyeh MOHAMMADI-KORDKHAYLI a Nima REZAEI, 2019. Vitamin C and the Immune System. MAHMOUDI, Maryam a Nima REZAEI, ed. *Nutrition and Immunity* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2019-07-31, s. 81-102 [cit. 2022-02-19]. ISBN 978-3-030-16072-2. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-030-16073-9_5
44. JESEŇÁK, Miloš, Peter BÁNOVČIN a kolektiv, [2014]. *Vrozené poruchy imunity*. Bratislava: A-medi manažment, 579 s. ISBN 978-80-970825-6-7.
45. JOHN, B. John, Shashi IRUKULLA, Al M ABULAFI, D. KUMAR a Michael A. MENDALL, 2006. Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* [online]. 23(11), 1511-1523 [cit. 2022-03-17]. ISSN 0269-2813. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02915.x

46. JUNG, Camille, Jean-Pierre HUGOT a Frédérick BARREAU. Peyer's Patches: The Immune Sensors of the Intestine. *International Journal of Inflammation* [online]. 2010 [cit. 2021-11-12]. ISSN 2042-0099. Dostupné z: <https://doi.org/10.4061/2010/823710>
47. KAWAI, Taro a Shizuo AKIRA, 2010. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology* [online]. 11(5), 373-384 [cit. 2022-02-08]. ISSN 1529-2908. Dostupné z: doi:10.1038/ni.1863
48. KERTYS, Martin. Základy všeobecnej farmakológie. Bratislava: Grada Publishing, 2021. ISBN 978-80-271-4499-0.
49. KIŇOVÁ SEPOVÁ, Hana, Boris DUDÍK a Andrea BILKOVÁ. Črevná mikrobiota: jej vývin a vzťah k vzniku niektorých ochorení. *Česká a slovenská farmacie* [online]. 2017, (6), 267-273 [cit. 2021-11-10]. ISSN 1805-4439. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2017-6-7/crevna-mikrobiota-jej-vyvin-a-vztah-k-vzniku-niektorych-ochoreni-63391/download?hl=cs>
50. KOHOUT, Pavel, Eduard HAVEL, Martin MATĚJOVIČ a Michal ŠENKYŘÍK, ed., [2021]. Klinická výživa. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-555-9.
51. KOKY, Tomáš a Beáta BOLERÁZSKA, 2020. Extraskelétálne účinky vitamínu D. *Laboratórna diagnostika* [online]. 25(1), 85-89 [cit. 2022-02-18]. ISSN 1335-2644. Dostupné z: <http://www.sskb.sk>
52. KRCH, František David, 2008. Bulimie: jak bojovat s přejídáním. 3., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Grada. Psychologie pro každého. ISBN 978-80-247-2130-9.
53. KUIPERS, Ernst J., William M. GRADY, David LIEBERMAN, Thomas SEUFFERLEIN, Joseph J. SUNG, Petra G. BOELEN, Cornelis J. H. VAN DE VELDE a Toshiaki WATANABE. Colorectal cancer. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. 2015, 1(1) [cit. 2022-05-04]. ISSN 2056-676X. Dostupné z: doi:10.1038/nrdp.2015.65
54. KYEWSKI, Bruno a Markus FEUERER. Love Is in the Aire: mTECs Share Their Assets. *Immunity* [online]. 2014, 41(3), 343-345 [cit. 2022-04-26]. ISSN 10747613. Dostupné z: doi:10.1016/j.immuni.2014.08.013
55. LA FATA, Giorgio, Peter WEBER a M. Hasan MOHAJERI, 2018. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* [online]. 10(1), 11-21 [cit. 2022-02-08]. ISSN 1867-1306. Dostupné z: doi:10.1007/s12602-017-9322-6

56. LEE, Sung Hee. Intestinal Permeability Regulation by Tight Junction: Implication on Inflammatory Bowel Diseases. *Intestinal Research* [online]. 2015, 13(1) [cit. 2022-04-26]. ISSN 1598-9100. Dostupné z: doi:10.5217/ir.2015.13.1.11
57. LI, Danyang a Minghua WU, 2021. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [online]. 6(1) [cit. 2022-02-08]. ISSN 2059-3635. Dostupné z: doi:10.1038/s41392-021-00687-0
58. LUKÁŠ, Karel a Jiří HOCH, ed., 2018. Nemoci střev. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-0353-9.
59. LUKÁŠ, Karel a kolektiv. Gastroenterologie a hepatologie pro zdravotní sestry. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-1283-0.
60. MA, Haitao, Yuan QIU a Hua YANG. Intestinal intraepithelial lymphocytes: Maintainers of intestinal immune tolerance and regulators of intestinal immunity. *Journal of Leukocyte Biology* [online]. 2021, 109(2), 339-347 [cit. 2022-04-06]. ISSN 0741-5400. Dostupné z: doi:10.1002/JLB.3RU0220-111
61. MARASCO, Giovanni, Anna Rita DI BIASE, Ramona SCHIUMERINI, Leonardo Henry EUSEBI, Lorenzo IUGHETTI, Federico RAVAIOLI, Eleonora SCAIOLI, Antonio COLECCHIA a Davide FESTI, 2016. Gut Microbiota and Celiac Disease. *Digestive Diseases and Sciences* [online]. 61(6), 1461-1472 [cit. 2022-02-28]. ISSN 0163-2116. Dostupné z: doi:10.1007/s10620-015-4020-2
62. MARIEB, Elaine Nicpon a Jon MALLAT. *Anatomie lidského těla*. Přeložil Tomáš JUREČKA. Brno: CP Books, 2005, xvi, 863 s. ISBN 8025100669.
63. MAYER, Gene, Elena NOVAKOVA a Martina NEUSCHLOVÁ, HUNT, R.C., ed., 2017. IMUNOLÓGIA – kapitola prvá vrozená (nešpecifická) imunita. *Mikrobiologia a Immunologia On-line* [online]. [cit. 2022-02-08]. Dostupné z: <https://www.microbiologybook.org/Slovak-immunol/slovak-imm1.htm>
64. MIRI, Seyedeh Tina, Amir DASHTI, Saeid MOSTAAN, Farzaneh KAZEMI a Saeid BOUZARI, 2017. Identification of different Escherichia coli pathotypes in north and north-west provinces of Iran. *Iranian journal of microbiology* [online]. 9(1), 33-37 [cit. 2022-05-03]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5534002/?report=classic>
65. MORA, J. Rodrigo, Makoto IWATA a Ulrich H. VON ANDRIAN, 2008. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology* [online]. 8(9), 685-698 [cit. 2022-02-20]. ISSN 1474-1733. Dostupné z: doi:10.1038/nri2378

66. MOWAT, Allan M. a William W. AGACE. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nature Reviews Immunology* [online]. 2014, 14(10), 667-685 [cit. 2022-04-05]. ISSN 1474-1733. Dostupné z: doi:10.1038/nri3738
67. NAVEED, Muhammad, Zoma CHAUDHRY, Syeda Aniqā BUKHARI, Bisma MEER a Hajra ASHRAF, 2020. Antibiotics resistance mechanism. *Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment* [online]. Elsevier, 2020, s. 292-312 [cit. 2022-02-17]. ISBN 9780128188828. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-818882-8.00019-X
68. NEIMS, Daniel M., John MCNEILL, Thomas R. GILES a Fredrick TODD. Incidence of laxative abuse in community and bulimic populations: A descriptive review. *International Journal of Eating Disorders* [online]. 1995, 17(3), 211-228 [cit. 2022-03-14]. ISSN 02763478. Dostupné z: doi:10.1002/1098-108X(199504)17:3211::AID-EAT22601703023.0.CO;2-I
69. NEMAZEE, David. Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nature Reviews Immunology* [online]. 2017, 17(5), 281-294 [cit. 2022-04-26]. ISSN 1474-1733. Dostupné z: doi:10.1038/nri.2017.19
70. PABST, Oliver a Emma SLACK. IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific. *Mucosal Immunology* [online]. 2020, 13(1), 12-21 [cit. 2022-04-11]. ISSN 1933-0219. Dostupné z: doi:10.1038/s41385-019-0227-4
71. PACKOVÁ, Barbora, Michal ŠENKYŘÍK a Radek KROUPA, 2018. Celiakie – diagnostika, léčba, rizika rozvoje malignity. *Onkologie* [online]. 12(6), 293–296 [cit. 2022-03-01]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/xon/2018/06/08.pdf>
72. PAPEŽOVÁ, Hana, 2018. Anorexie, bulimie a psychogenní přejídání: interdisciplinární a transdiagnostický pohled. Praha: Mladá fronta. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-4904-7.
73. PECORA, Francesco, Federica PERSICO, Pierpacifico GISMONDI, Fabiola FORNAROLI, Silvia IULIANO, Gian Luigi DE'ANGELIS a Susanna ESPOSITO, 2020. Gut Microbiota in Celiac Disease: Is There Any Role for Probiotics?. *Frontiers in Immunology* [online]. 11 [cit. 2022-03-01]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2020.00957
74. PETAGNA, L., A. ANTONELLI, C. GANINI, V. BELLATO, M. CAMPANELLI, A. DIVIZIA, C. EFRATI, M. FRANCHESCHILLI, M. A. GUIDA, S. INGALLINELLA, F. MONTAGNESE, B. SENSI, L. SIRAGUSA, S. G. SICA, 2020. Pathophysiology of

- Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct* [online]. 15(1) [cit. 2022-03-03]. ISSN 1745-6150. Dostupné z: doi:10.1186/s13062-020-00280-5
75. PETROVICKÝ, Pavel. *Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi*. II. svazek, Orgány a cévy. Martin: Vydavatelství Osveta, [2001], 560 s. ISBN 80-8063-046-1.
76. POSEDĚLOVÁ, Martina. Crohnova choroba vs. ulcerózní kolitida. In: Wikiskripta [online]. 2012 [cit. 2022-03-02]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Crohnova_choroba
77. PRIETL, Barbara, Gerlies TREIBER, Thomas PIEBER a Karin AMREIN, 2013. Vitamin D and Immune Function. *Nutrients* [online]. 5(7), 2502-2521 [cit. 2022-02-18]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu5072502
78. RODA, Giulia, Siew CHIEN NG, Paulo Gustavo KOTZE, Marjorie ARGOLLO, Remo PANACCIONE, Antonino SPINELLI, Arthur KASER, Laurent PEYRIN-BIROULET a Silvio DANESE, 2020. Crohn's disease. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. 6(1) [cit. 2022-03-03]. ISSN 2056-676X. Dostupné z: doi:10.1038/s41572-020-0156-2
79. SAKAGUCHI, Shimon, Tomoyuki YAMAGUCHI, Takashi NOMURA a Masahiro ONO. Regulatory T Cells and Immune Tolerance. *Cell* [online]. 2008, 133(5), 775-787 [cit. 2022-04-25]. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/j.cell.2008.05.009
80. SARTOR, R Balfour. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* [online]. 2006, 3(7), 390-407 [cit. 2022-03-05]. ISSN 1743-4378. Dostupné z: doi:10.1038/ncpgasthep0528
81. SEIDELIN, Jakob Benedict, Mehmet COSKUN a Ole Haagen NIELSEN. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis [online]. Elsevier, 2013, s. 101-123 [cit. 2022-03-05]. *Advances in Clinical Chemistry*. ISBN 9780124052116. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-405211-6.00004-8
82. SHARON, Gil, Timothy R. SAMPSON, Daniel H. GESCHWIND a Sarkis K. MAZMANIAN. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell* [online]. 2016, 167(4), 915-932 [cit. 2022-04-09]. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/j.cell.2016.10.027
83. SCHENK, Mirjam a Christoph MUELLER. The mucosal immune system at the gastrointestinal barrier. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [online]. 2008, 22(3), 391-409 [cit. 2022-04-10]. ISSN 15216918. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpg.2007.11.002

84. SICHERER, Scott H. a Hugh A. SAMPSON, 2010. Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [online]. 125(2), S116-S125 [cit. 2022-02-27]. ISSN 00916749. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaci.2009.08.028
85. SLABÝ, Ondřej a kolektiv. *Molekulární medicína*. Praha: Galén, [2015], xx, 598 s. ISBN 978-80-7492-121-6.
86. STEPNIAK, Dariusz a Frits KONING, 2006. Celiac Disease—Sandwiched between Innate and Adaptive Immunity. *Human Immunology* [online]. 67(6), 460-468 [cit. 2022-02-28]. ISSN 01988859. Dostupné z: doi:10.1016/j.humimm.2006.03.011
87. STOEVA, Magdalena K., Jeewon GARCIA-SO, Nicholas JUSTICE, Julia MYERS, Surabhi TYAGI, Madeleine NEMCHEK, Paul J. MCMURDIE, Orville KOLTERMAN a John EID, 2021. Butyrate-producing human gut symbiont, *Clostridium butyricum*, and its role in health and disease. *Gut Microbes* [online]. 13(1), 1-28 [cit. 2022-02-12]. ISSN 1949-0976. Dostupné z: doi:10.1080/19490976.2021.1907272
88. SURIANO, Francesco, Matthias VAN HUL a Patrice D CANI, 2020. Gut microbiota and regulation of myokine-adipokine function. *Current Opinion in Pharmacology* [online]. 52, 9-17 [cit. 2021-11-10]. ISSN 14714892. Dostupné z: doi:10.1016/j.coph.2020.03.006
89. TLASKALOVÁ HOGENOVÁ, Helena, Zuzana JIRÁSKOVÁ ZÁKOSTELSKÁ, Jitka PETANOVÁ a Miloslav KVERKA. Mikrobiota, imunita a imunologicky mediované choroby. *Vnitřní lékařství* [online]. 2019, 65(2), 98-107 [cit. 2021-11-08]. ISSN 1801-7592. Dostupné z: doi:10.36290/vnl.2019.022
90. TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, Helena, Renata ŠTĚPÁNKOVÁ, Hana KOZÁKOVÁ, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cellular & Molecular Immunology* [online]. 2011, 8(2), 110-120 [cit. 2022-03-14]. ISSN 1672-7681. Dostupné z: doi:10.1038/cmi.2010.67
91. TOBÓN, Gabriel J., Jorge H. IZQUIERDO a Carlos A. CAÑAS, 2013. B Lymphocytes: Development, Tolerance, and Their Role in Autoimmunity—Focus on Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune Diseases* [online]. 2013, 1-17 [cit. 2022-02-26]. ISSN 2090-0422. Dostupné z: doi:10.1155/2013/827254
92. TORRES, Joana, Saurabh MEHANDRU, Jean-Frédéric COLOMBEL a Laurent PEYRIN-BIROULET, 2017. Crohn's disease. *The Lancet* [online]. 389(10080), 1741-

- 1755 [cit. 2022-03-03]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(16)31711-1
93. UKROPCOVÁ, Barbara, Jozef UKROPEC, Iwar KLIMEŠ a Ivan TKÁČ, 2008. Endokrinná funkcia tukového tkaniva. *Via practica* [online]. 5(3), 115-121 [cit. 2022-03 - 17]. ISSN 1339- 424X. Dostupné z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/b72d84386c430d3078e2201270fbadee.pdf>
94. UZZAMAN, Ashraf a Seong H. CHO. Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy and Asthma Proceedings* [online]. 2012, 33(3), 96-99 [cit. 2022-04-27]. ISSN 1088-5412. Dostupné z: doi:10.2500/aap.2012.33.3561
95. VAN DE WOUW, Marcel, Harriët SCHELLEKENS, Timothy G DINAN a John F CRYAN. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *The Journal of Nutrition* [online]. 2017, 147(5), 727-745 [cit. 2022-03-14]. ISSN 0022-3166. Dostupné z: doi:10.3945/jn.116.240481
96. VAVREČKA, Anton, 2010. Epidemiológia, etiológia, klinický obraz a prevencia kolorektálneho karcinómu. *Via practica* [online]. 7(1), 10-13 [cit. 2022-03-24]. ISSN 1339-424X. Dostupné z: www.solen.sk
97. VEAUTHIER, Brian a Jaime R. HORNECKER. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *American Family Physician* [online]. 2018, 98(11), 661-669 [cit. 2022-03-03]. PMID: 30485038
98. VIGNALI, Dario A. A., Lauren W. COLLISON a Creg J. WORKMAN. How regulatory T cells work. *Nature Reviews Immunology* [online]. 2008, 8(7), 523-532 [cit. 2022-04-07]. ISSN 1474-1733. Dostupné z: doi:10.1038/nri2343
99. VRÁNA, Aleš, Ivana FELLNEROVÁ a Jarmila VRÁNOVÁ. Imunologie a imunomodulační terapie. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2011, 72 s. ISBN 978-80-244-2748-5.
100. VYZULA, Rostislav a Jan ŽALOUĐÍK a kolektív. Rakovina tlustého střeva a konečníku: vybrané kapitoly. Praha: Maxdorf, c2007. Jessenius. ISBN 978-80-7345-140-0.
101. WILLIAMS, Andrew E. *Immunology: Mucosal and Body Surface Defences*. UK: Wiley, 2012. ISBN 978-0-470-09005-3
102. XING, Yan a Kristin A. HOGQUIST. T-Cell Tolerance: Central and Peripheral. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* [online]. 2012, 4(6), a006957-a006957 [cit. 2022-04-26]. ISSN 1943-0264. Dostupné z: doi:10.1101/cshperspect.a006957

103. ZAVORAL, Miroslav, ed., 2021. Mařatkova gastroenterologie: patofyziologie, diagnostika, léčba. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-5002-9.
104. ZHANG, Huiyun, Hui KONG, Xiaoning ZENG, Lianyi GUO, Xiaoyun SUN a Shaoheng HE. Subsets of regulatory T cells and their roles in allergy. *Journal of Translational Medicine* [online]. 2014, 12(1) [cit. 2022-04-07]. ISSN 1479-5876. Dostupné z: doi:10.1186/1479-5876-12-125
105. ZHANG, Sheng a De-Chang CHEN, 2019. Facing a new challenge: the adverse effects of antibiotics on gut microbiota and host immunity. *Chinese Medical Journal* [online]. 132(10), 1135-1138 [cit. 2022-02-17]. ISSN 0366-6999. Dostupné z: doi:10.1097/CM9.0000000000000245

Internetové zdroje

URL 1: Food Intolerance Versus Food Allergy. *American Academy of Allergy Asthma & Immunology* [online]. 2020 [cit. 2022-04-27]. Dostupné z: <https://www.aaaai.org/Tools-for-the-Public/Conditions-Library/Allergies/Food-Intolerance>

URL 2: Ulcerózná kolitída a Cronova choroba. *PHARUS Alternative medicine* [online]. [cit. 2022-04-17]. Dostupné z: <http://pharus.sk/articles/default/detail/137?submodule=articles>

URL 3: E. coli. *World Health Organization* [online]. 2018 [cit. 2022-05-03]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/e-coli>

URL 4: Obesity. *World Health Organization* [online]. [cit. 2022-05-03]. Dostupné z: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1

URL 5: Cancer. *World Health Organization* [online]. [cit. 2022-05-03]. Dostupné z: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1