

IMUNOST PROBAVNOG SUSTAVA

SANJA KOLAČEK*

Na ogromnoj površini crijevne stijenke, koja u odraslih osoba doseže i 300 m², naš organizam dolazi u doticaj s raznovrsnim bakterijama koje svojim brojem premašuju ukupni zbroj svih tjelesnih stanica te sa jednom tonom stranih tvari koju odrasli čovjek prosječno godišnje unese u svoj probavni sustav. Svu tu množinu potencijalno opasnih tvari od unutrašnjosti organizma dijeli samo jedan sloj epitelnih stanica, pa ne čudi da je crijevna sluznica morala razviti posebno učinkovit sustav obrane. Štoviše, glavna je specifičnost crijevne sluznične imunosti organizacija imunološke aktivnosti koja će polučiti najmanji upalni odgovor, poput primjerice imune ekskluzije, dok se na netoksične dijetne antigene i nepatogene mikroorganizme uopće niti ne razvija imuni odgovor već se postiže imuna tolerancija. Zadaća je ovog teksta prikazati glavne nespecifične i specifične obrambene mehanizme s posebnim naglaskom na dječju dob.

Deskriptori: PROBAVNI SUSTAV, IMUNITET, CRIJEVNA FLORA

Uvod

Oduvijek su probava i apsorpcija opisivane kao temeljne zadaće crijeva, a tek odnedavno - u posljednjih 50-ak godina, tome je pridodana i imunološka funkcija. Opskrba organizma energijom i hranjivim tvarima neophodnim za odvijanje svih vitalnih funkcija, a u djece i rasta i razvoja, odvijaju se na površini od čak 250 m² do 300 m², pri čemu samo jedan jedini sloj epitelnih stanica dijeli unutrašnjost organizma od sadržaja lumena crijeva nastanjenog s 400 do 500 različitih vrsta bakterija, koje svojim brojem 10 puta premašuju zbroj svih tjelesnih stanica. Sve te bakterije i unesene hranjive tvari ne pobuđuju u zdrave osobe imuni odgovor, već štoviše, dovode do imune tolerancije. S druge strane, enteropatogene bakterije, jednako kao i njihovi razgradni produkti te raznovrsni

toksini, uzrokuju sluzničnu i sistemnu imunu reakciju čija je zadaća uništiti patogenu i/ili toksičnu tvar. K tome valja pridodati i nužnost stalnog učinkovitog prepoznavanja vlastitog, tj. sprječavanje autoimunih reakcija. Odvijanje tako diferentnih imunoloških aktivnosti na ogromnoj površini crijeva, a u nazočnosti velikog broja živih mikroorganizama i razgradnih produkata probave, traži učinkovit imuni sustav, pa ne čudi da se u crijevu nalaze ⅓ cjelokupnog imunog sustava.

Ljudsko je tijelo stalno izloženo različitim virusima, bakterijama i parazitima. Stoga je evolucija priskrbila gotovo svim sisavcima brojne i učinkovite obrambene mehanizme. Štoviše, budući da mikroorganizmi nastanjuju Zemlju tijekom najmanje 2,5 milijarde godina, učinkovitost je imunog sustava evolucijski rezultat suživota, u kojem je crijevna flora čimbenik neophodan za imunološki razvoj (1, 2). Kao i na ostalim tjelesnim površinama, glavnu imunološku ulogu u sluznici crijeva ima specifični-stečeni celularni i humoralni imunitet, no prvu liniju obrane čine prirodni -nespecifični obrambeni mehanizmi.

Svrha je ovog preglednog teksta ukratko opisati sastavnice imunog sustava crijeva te način na koji djeluju u obrani i u uspostavljanju oralne i floralne tolerancije, s posebnim naglaskom na dječju dob. Također, biti će spomenuti i današnji stavovi o nastanku hiperimunih i autoimunih zbivanja, a kroz prizmu crijevnih imunoloških mehanizama.

Prirođeni/n especifični obrambeni mehanizmi u crijevu

U svih živih bića na Zemlji pokušaj prodora mikroorganizma ili neželjene tvari aktivirati će prvu liniju obrane, koju čine raznovrsni prirodni ili nespecifični obrambeni mehanizmi. Radi se o filogenetski drevnim sposobnostima, koje posjeduju i vrlo primitivni organizmi, a čiji je cilj ograničiti ulaz neželjenih mikroorganizama i uništiti već prodrle klice. Mehanizmi se u zdravih individua vrlo malo razlikuju, budući da ne postoji mogućnost *zapamćivanja*, kao što je to slučaj sa stečenim/specifičnim imunitetom. U probavnom se sustavu čovjeka prirodni mehanizmi mogu grupirati u nekoliko skupina, koje su detaljnije opisane na drugim mjestima te se ovdje samo navode (3, 4).

*Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu
Klinika za pedijatriju
Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:
prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.
Predstojnica Klinike za pedijatriju
Klinika za dječje bolesti Zagreb
10000 Zagreb, Klaićeva 16
E-mail: sanja.kolacek@kdb.hr

- Fizikalna/kemijska/strukturalna svojstva crijevne stijenke i miljea probavne cijevi, poznata pod anglosaksonskim pojmom "*mucosal barrier functions*", podrazumijevaju pre-epitelijalnu sluz koju na površini enterocita čine peptidi mucina i trefoila, zatim izrazito kiseli pH želuca, enzimi i probavni sokovi, te interdigestivna propulzivna peristaltika (mioelektrični mišićni kompleks), i antimikrobni peptidi poput alfa-defensina što ih luče Panethove stanice u kriptama crijevne sluznice (5). Gore pobrojani mehanizmi služe kako bi ograničili broj mikroorganizama koji silaze u probavnu cijev, otežali pristup crijevnim stanicama, usmrtili dio i ubrzali izbacivanje preostalih patogenih bakterija iz probavnog sustava.
- Nezaobilaznu ulogu u razvoju i u održavanju imunih sposobnosti crijevne stijenke, kako u imunoj ekskluziji tako i u oralnoj toleranciji, imaju mikroorganizmi koji koloniziraju naš probavni sustav i čine *crijevnu floru*. Pored spomenutog imunomodulacijskog svojstva, o kojemu se danas puno piše, ograničavaju rast patogenih bakterija vezanjem na iste stanične receptore, metaboliziranjem istih hranjivih tvari i konačno sintezom bakteriocina kojima limitiraju broj naknadno prispijelih bakterija (6).
- Ako i usprkos spomenutim fizikalnim, kemijskim i inim mehanizmima, bakterija ipak prodre u crijevnu stjenku dočekać će je *stanični dio prirođenog imuniteta - enterociti, specijalizirani fagociti i dendritične stanice*, čija je uloga udaljiti ili fagocitirati tj. uništiti napasnika i pokrenuti daljnju imunološku kaskadu pobuđivanjem stečenog imuniteta.

Na koji se način odvija stanični tip nespecifične imune obrane? Najprije će enterociti putem posebno prilagođenih receptora (TLR-"*toll like receptors*" & NOD receptori) prepoznati štetnu bakteriju i putem prijenosnog transkripcijskog čimbenika NF- κ B aktivirati gene odgovorne za sintezu proinflammatoryh citokina. Upalni medijatori privući će stanice koje otpočinju upalnu kaskadu (7). Istodobno, stanice odgovorne za prika-

zivanje antigena poput makrofaga i dendritičnih stanica fagocitirani će antigen obraditi i prikazati stanicama odgovornim za stečeni imunitet, koje će preuzeti daljnju aktivnost obrane. Štoviše, budući da su fagocitne stanice odgovorne za pokretanje moćnih nespecifičnih proupalnih mehanizama poput oslobađanja dušikova oksida, i slobodnih radikala, lomljenja nukleinskih kiselina itd., uloga je specifičnog imuniteta ograničavanje i reguliranje tih zbivanja kako ne bi poprimili po domaćina neželjeni tijek. Stoga, i nespecifični i specifični imuni mehanizmi djeluju usklađeno, pobuđujući jedan drugoga, ali i ograničavajući obim imunih promjena kako se ne bi okrenule protiv samog domaćina (8).

Pobuđivanje specifičnih imunih mehanizama

Vrhunac imunog odgovora jest odabir i pobuđivanje specifičnog imunog mehanizma koji će u datoj situaciji najučinkovitije izvršiti zadaću, a da pri tome ne naštetiti samom domaćinu. Kao što će iz daljnjeg teksta biti razvidno, prirodni je odabir u crijevu onaj mehanizam koji će polučiti najmanje upalni odgovor. Stoga se u sluznici crijeva promiču mehanizmi "*imune ekskluzije*" i "*imune tolerancije*", a ne "*imuna eliminacija*", koja je najčešći sistemni imuni odgovor. Ključni trenutak odabira jest način na koji antigen-prezentirajuća stanica (makrofag, dendritična stanica, enterocit...) prikazuje stranu molekulu T limfocitima subpopulacije CD4 te istodobna nazočnost ko-stimulacijskih molekula. A to zavisi o mikrookolišnim čimbenicima poput citokina, endotoksina, lipoproteina, dijelova bakterijske DNK te konačno o vrsti struktura na stjenci bakterije koje su poznate pod akronimom PAMP-anglosaksonska kovanica "*pathogen-associated molecular patterns*" (9). Sukladno svim informacijama dobivenim od mikroorganizma te od okolišnih čimbenika, antigen-prezentirajuća stanica obradit će imunogeni peptid i prikazati ga T limfocitima u sklopu MHC II sustava (glavni sustav tkivne snošljivosti) uz istodobnu nazočnost odgovarajućih ko-stimulacijskih molekula. Sve to usmjerit će još nediferencirani CD4 T limfocit na sazrijevanje u jednom od tri moguća do-lje navedena smjera:

- diferencijacija u Th1 koji sintezom interferona γ (IFN- γ) i čimbenika nekroze tumora α (TNF- α) te drugih interleukina pobuđuju stanični imunitet, a u svojoj patološkoj formi odgovorni su za stanični tip preosjetljivosti i autoimunosti;
- diferencijacija u Th2 čiji su glavni interleukini 4, 5 i 13 (IL-4, IL-5, IL-13) koji u konačnici stimuliraju B limfocite na stvaranje protutijela (humoralni imunitet), a ako poprimi patološke razmjere nastat će humoralne hiperimune reakcije odgovorne primjerice za atopijske bolesti;
- diferencijacija u regulatorne T limfocite tipa Th3 i Treg, koji putem lučenja interleukina 10 (IL-10) i TGF-beta (*transforming growth factor beta*) ostvaruju učinkovitu immunosupresiju te su stoga najvažniji u postizanju oralne tolerancije i uspostavljanju ravnoteže između međusobno suprotstavljenih imunih mehanizama - Th1 i Th2.

Važno je ponovno naglasiti da antigen prezentirajuće stanice, koje pripadaju primitivnom prirođenom obrambenom sustavu, bitno utječu na pobuđivanje najsvrsishodnijeg specifičnog imunog mehanizma, a ovaj zauzvrat povratnom spregom regulira njihovu aktivnost (10, 11).

Specifični/sekundarni imuni odgovor

Specifični imuni odgovor nastaje aktivacijom limfocita u limfatičnim strukturama crijeva poznatim pod nazivom GALT-"*gut associated lymphoid tissue*". Za razliku od prirođenog imuniteta, specifični se imuni odgovor limfocita odlikuje prepoznavanjem te pamćenjem, temelj čega čine receptori na staničnoj stjenci koji su specifični za jedan jedini antigen. Nazočnost antigena dovodi do klonalne proliferacije samo tog soja limfocita, a stanice-kćeri obdarene su istim specifičnim receptorom. Stoga će svaki slijedeći susret s navedenom patogenom tvari/mikroorganizmom polučiti sve snažniji i brži imuni odgovor, bez obzira da li je u igri humoralni ili celularni imunitet. Bitna razlika između ta dva tipa imunih reakcija jest u tome što B

limfociti prepoznaju nativni-nepromijenjeni antigen, dok je T limfocitima nužno da ga prethodno fagocitira i obradi antigen-prezentirajuća stanica, koja će ga fragmentiranog prikazati T limfocitu u sklopu svih MHC klasa II molekula.

Limfatično tkivo probavnog sustava i nastanak imunog odgovora

Limfatično se tkivo probavnog sustava sastoji od:

- organiziranih limfatičnih struktura-Peyerovih ploča, crvuljka, tonzila i pojedinačnih limfatičnih folikula;
- intraepitelijalnih limfocita unutar površinskog epitela sluznice;
- imunopotentnih stanica smještenih u lamini proprijii sluznice (3, 4).

Prve spomenute strukture, posebice Peyerove ploče, mjesto su stvaranja-indukcije i regulacije imunog odgovora, dok su druge i treće mjesto provođenja-efektori imunog odgovora. Iznad Peyerovih ploča, koje su posebno brojne u ileumu, nalazi se specifični epitel kojemu manjkaju vili, ali zato sadrži posebne M stanice "*microfold*" specijalizirane za prikupljanje antigena i njihovo prikazivanje limfocitima u Peyerovim pločama. Sličnu ulogu imaju i dentritične stanice koje ponekad dospijevaju sve do površine sluznice sakupljajući antigene, a u tu svrhu mogu poslužiti i enterociti budući da posjeduju molekule klase I i II glavnog sustava tkivne podudarnosti (MHC).

Prikazani antigeni pobuđuju direktno B limfocite, no, češće se to odvija posredno, preko diferencijacije T pomoćničkih limfocita na način opisan u prethodnom tekstu. Pobuđeni limfociti odlaze u regionalne limfne čvorove gdje se dalje umnažaju, prelaze u krvotok i njime dospijevaju na efektorna mjesta-laminu proprijii onih sluznica koje posjeduju odgovarajuće udomljavajuće receptore-"*homing receptors*". Tu prelaze u plazma stanice spremne za stvaranje imunoglobulina, ali je za konačnu završnicu nužan dodatni signal poput ponovne pojave antigena, ili njegove prezentacije stanicama koje posjeduju MHC klasa II molekule ili nakon stimulacije pomoćničkim T

limfocitima. Nakon tog dodatnog signala započinje sinteza imunoglobulina, i to onih koje je moguće transportirati kroz sluznicu u lumen crijeva, tj. na mjesto gdje je imuni odgovor poželjan i nuždan. Ti se imunoglobulini stoga nazivaju sekretornim, a radi se najvećim dijelom o sekretornom IgA-dimeru povezanom s polipeptidnim J lancem, kojemu sekretijska komponenta-glikopeptid omogućuje prolazak kroz stjenku, i ujedno ga štiti od probavnih sokova. Sličnu ulogu i sposobnost ima i sekretorni IgM, ali je njegova količina puno manja. IgG nema sposobnost prolaska kroz crijevnu stjenku pa njegova nazočnost u lumenu crijeva obično označava patologiju (12-14).

Što se tiče intraepitelijalnih T limfocita, koji se nalaze na samoj površini između enterocita, radi se najvećim dijelom o citotoksičnim CD8 T limfocitima, koji također predstavljaju efektorne stanice. Njihova aktivacija postiže se drugačijim mehanizmima, i to reakcijom na antigene prezentirane kroz MHC klasa I molekule. Radi se o molekulama koje su izložene na površini svih tjelesnih stanica cijeli životni vijek, i koje, ako se radi o vlastitim zdravim stanicama, ne bi smjele polučiti imuni odgovor. Dođe li do njega, u pitanju je patološka autoimuna reakcija. Međutim, dođe li u stanici do mutacije i do stvaranja stranih proteina bilo zbog maligne alteracije ili zbog zaraze virusom, intraepitelijalni limfociti više neće prepoznavati MHC klasa I molekule kao vlastite već se započeti uništavati stanicu rabeći tvari poput perforina i granzima, koji lome membranu zaražene stanice i induciraju njezinu smrt. U tome im pomažu stanice prirodnog imuniteta poput NK stanica "natural killers" i različitih fagocita (15).

Specifične imunološke reakcije crijevne sluznice

Sluznična imunost, kao prva obrambena linija, smanjuje potrebu indukcije sistemne imunosti, koja je u osnovi gotovo uvijek pro-upalna i stoga za integritet organizma potencijalno opasna. Sluznična imunost očituje se na tri moguća načina:

- *Imuna ekskluzija* ili *imunološko isključivanje* pokreće se u trenutku

kada je neophodno da se potencijalno toksičnim tvarima ili patogenim mikroorganizmima ne dopusti prodor kroz crijevnu sluznicu. Postiže se aktivacijom i B limfocita i pomoćničkih T limfocita, a u konačnici rezultira stvaranjem specifičnih sekretornih IgA i u manjoj mjeri IgM protutijela. Radi se o blokirajućim protutijelima, koja ne vežu komplement i stoga ne uzrokuju upalnu reakciju oslobađanjem upalnih medijatora, već sprječavaju ulaz antigena i promiču lizu bakterijske stanice (16);

- *Imuna eliminacija* aktivira se kada je strana, potencijalno opasna tvar, prodrla kroz epitelijalnu barijeru. To je stoga druga linija obrane, koja aktivira sistemnu imunost i serumska protutijela, djelujući u sprezi sa citotoksičnim intraepitelijalnim limfocitima i NK stanicama te sa lokalno stvorenim protutijelima. Ne postigne li se učinkovito uklanjanje antigena tj. on nastavi stalno prodirati zbog propusne crijevne stjenke, ili ako organizam pogrešno označi netoksičnu tvar potencijalno opasnom, nastat će patološke hiperimune i autoimune crijevne bolesti poput nutritivne alergije, celijakije, kroničnih upalnih bolesti crijeva, nekrotizirajućeg enterokolitisa, itd. (17, 18);
- *Oralna tolerancija* vrhunac je imunoloških sposobnosti crijevne sluznice, a definira se kao izostanak imunološke reakcije na progutane tvari koje bi polučile imuni odgovor ako bi bile date sistemno. Već je u uvodu istaknuto da crijevo nastanjuje više bakterija nego li je stanica u tijelu te da tijekom godine dana uzmemo peroralno više od jedne tone najrazličitijih antigena. Pa ipak, organizam učinkovito razlučuje komenzale od patogenih bakterija i na vlastitu floru ne stvara specifična sekretorna protutijela, a na slučajno prodrli, nedovoljno razgrađen protein hrane ne reagira imunom reakcijom. Dosad su upoznata dva različita mehanizma kojima se postiže oralna tolerancija: a) na antigen u suvišku uslijedi klonalna delecija sa apoptozom aktiviranih limfocita i b) na partikularni antigen koji obično prolazi kroz M stanice dolazi do lim-

focitne anergije i to zbog izostanka stvaranja ko-stimulacijskih molekula i/ili indukcije regulatornih T limfocita, a putem IL 10 i TGF-beta. Ovaj posljednji mehanizam-preko Treg i Th3-najvjerojatniji je mehanizam i floralne tolerancije, odnosno ne-reagiranja na vlastitu crijevnu floru (19-21).

Rizične okolnosti za izostanak oralne tolerancije

Inicijalna kolonizacija crijeva jedno je od najvažnijih imunoloških zbivanja u organizmu čovjeka, bez koje nema razvoja zdravog imunog sustava, pa čak niti normalne maturacije crijeva. Nastanjivanje bakterija promiče gensku ekspresiju, stimulira proliferaciju crijevnih stanica, potiče angiogenezu i svim time uvjetuje normalni razvoj crijevne barijere (1, 2, 22, 23). Posebno važnu uloga ima i način prehrane jer ne samo da uvjetuje vrstu bakterija koje će nastaniti crijevo, već i mnogobrojnim imunopotentnim mehanizmima, a posebno sekretornim IgA, doprinosi učinkovitoj borbi protiv infekcije i normalnom sazrijevanju imunog sustava crijeva (24, 25). Konačno, integritet crijevne stijenke čimbenik je koji sam po sebi ograničava prodor antigena i patogena bakterija (26).

Stoga, izostanak prehrane majčinim mlijekom i opterećivanje crijevne stijenke brojnim alergenom tijekom ranog neonatalnog razvoja, a pogotovo nakon akutnih gastroenteritisa tijekom kojih je permeabilnost patološki povećana, rizične su okolnosti koje mogu doprinijeti nastanku hiperimunih reakcija (26, 27). Također, svi oni faktori koji mijenjaju crijevnu floru, poput prehrane, antibiotske terapije, poroda sekcijom, života u visoko higijenskim uvjetima, prema danas dostupnim spoznajama čini se da u kasnijem životu predisponiraju razvoju atopije ili kroničnih upalnih bolesti poput Crohnove i ulceroznog kolitisa, pogotovo uz mizanscenu genetske predispozicije (18, 28-31).

LITERATURA

1. Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. The role of intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur J*

- Nutr* 2002; 41 (Supl 1): 32-7.
2. Rath HC. The role of endogenous bacterial flora: bystander or the necessary prerequisite? *Eur J Gastroenterol hepatol* 2003; 15: 615-20.
3. Peršić M. *Paediatr Croat* 1998; 42 (Supl 1): 39-47.
4. Cummings JH, Antoine JM, Aspiroz F et al. Gut health and immunity. *Eur J Nutr* 2003; 43 (Supl 2): 118-73.
5. Ouellette AJ, Bevins CL. Paneth cell defensins and innate immunity of the small bowel. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 43-50.
6. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-9.
7. Maaser C, Kagnoff MF. Role of intestinal epithelium in orchestrating innate and adaptive mucosal immunity. *Gastroenterol* 2002; 40: 525-9.
8. Murch S. Oral Tolerance and Gut Maturation. In: Isolauri E, Walker WA (eds): *Allergic Diseases and the Environment*. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program, Vol 53, Nestec Ltd; Vevey. Karger AG, Basel, 2004; 133-51.
9. Nagler-Anderson C. Man in the Barrier! Strategic defences in the intestinal mucosa. *Nat Rev Immunol* 2001; 59-67.
10. Devereux G. The immune system: an overview. In: Calder PC, Field CJ, Gill HS (eds). *Nutrition and Immune Function*. CABI Publishing; CAB International Oxon, UK, 2002; 41-9.
11. de Jong EC, Vierra PL; Kallinski P, et al. Microbial compounds selectively induce Th1 cell-promoting or Th2 cell-promoting dendritic cells in vitro with diverse Th cell-polarizing signals. *J Immunol* 2002; 168: 1704-9.
12. Kunkel EJ, Butcher EC. Chemokines and the tissue-specific migration of lymphocytes. *Immunity* 2002; 16: 1-4.
13. Brantzaeg P, Baekkevold ES, Morton HC. From B to A the mucosal way. *Nat Immunol* 2001; 1093-4.
14. Fagarasan S, Honjo T. Intestinal IgA synthesis: regulation of front-line body defences. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 63-72.
15. Walker-Smith JA, Murch S. The immune system of the small intestine. In: Walker-Smith JA, Murch S (eds). *Diseases of the Small Intestine in Childhood*. Isis Medical Media, Oxford UK, 1999; 45-61.
16. Brandzaeg P. Development and basic mechanisms of human gut immunity. *Nutr Rev* 1998; 56: 5-8.
17. Brandzaeg P. Mechanisms of gastrointestinal reactions to food. *Environ Toxicol Pharmacol* 1997; 4: 9-24.
18. Haller D, Jobin C. Interaction Between Resident Luminal Bacteria and the Host: Can a Healthy Relationship Turn Sour. *J Paediatric Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 123-36.
19. Strobel S, Mowat AM. Immune responses to dietary antigens: Oral tolerance. *Immunol Today* 1998; 19: 173-81.
20. Friedman A, Weiner HL. Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6688-92.
21. Chen Y, Inobe J, Marks R, et al. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. *Nature* 1995; 376: 177-80.
22. Kalliomaki M, Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 15-20.
23. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal-host microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291: 881-4.
24. Salminen E, Isolauri E. Development of Healthy GUT Microbiota. *International Seminars in Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2004; 12: 3-5.
25. Cummings AG, Thompson FM. Effect of breast feeding and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans. *Gut* 2002; 51: 748-54.
26. Mayer L. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 4-12.
27. Sanderson IR. Nutritional factors and immune functions of gut epithelium. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 443-7.
28. Hanson LA, Korotkova M, Haversen L, et al. Breast-feeding, a complex support system for the offspring. *Pediatr Int* 2002; 44: 347-52.
29. Tan S, Holliman R, Bedford Russell AR. Hazards of widespread use of erythromycin for preterm prelabour rupture of membranes. *Lancet* 2003; 361: 437.
30. Gronlund MM, Lehtonen OP; Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 19-25.
31. Holt PG. The Hygiene Hypothesis: Modulation of the Atopic Phenotype by Environmental Microbial Exposure. In: Isolauri E, Walker AW (eds). *Allergic Diseases and the Environment*. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program, Vol 53. Nestec Ltd; Vevey, Karger AG, Basel. 2004; 53-68.

Summary

GASTROINTESTINAL IMMUNITY

S. Kolaček

Digestive tract has a huge surface of almost 300 m² which is constantly in contact with more bacteria than we have our own human cells. Moreover, during one year, an adult person will ingest more than a tone of foreign proteins. Both, bacteria and ingested food are devided from the internal millie with just one layer of epithelial cells. There is not doubt, therefore, that intestinal mucosa should have an extremelly efficient immunologic system, and that the preffered routs in mountning immune response should be with the least inflammatory consequences, such as immune exclusion. Moreover, on different antigens of dietary origins, and on our own gut flora there should be no immune response, hence, an immune oral tolerance is necessary to be achieved. The aim of this article is to present immunology of the gastrointestinal tract with the special emphasis on the paediatric age.

Descriptors: DIGESTIVE SYSTEM, IMMUNITY, GUT FLORA